

双相障碍患者脑白质完整性的初步研究

李恒^{1,2}, 赵书俊¹, 吴国伟³, 王建立², 王云霞^{1,2}, 聂彬彬², 刘哲宁³, 单保慈²

(1. 郑州大学物理工程学院, 郑州 450001; 2. 中国科学院高能物理研究所核分析技术
重点实验室, 北京 100049; 3. 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 长沙 410011)

【摘要】 目的: 在弥散张量成像下, 使用部分各向异性分数(fractional anisotropy, FA)及表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来探讨双相障碍患者相对于对照组脑白质完整性的差异。方法: 采集 15 例双相障碍患者和 15 例健康志愿者的弥散张量成像数据, 分别对每个被试的图像进行配准并进行定量计算, 在得到可靠的 FA 和 ADC 后, 使用 SPM 软件包分别对 FA 和 ADC 进行双样本 *t*-检验。结果: ①与对照组相比, 双相障碍患者在胼胝体、左侧颞上回(体素=15)区域 FA 值降低, 而在右侧小脑扁桃体、右侧枕叶、右侧豆状核壳部、右侧额叶、右侧顶叶、左侧颞叶(颞中回、颞上回(体素=47))、尾状核、右侧丘脑、左侧前额叶等区域 FA 值升高; ②同时在右侧颞中回、前额叶中央沟附近、中央后回区域 ADC 值降低, 而在胼胝体、左侧颞上回、右侧绒球小结叶区域 ADC 值升高。结论: 双相障碍患者胼胝体连接左右半球的信息传递能力减弱, 局部区域白质 FA 值升高, 这可能是双相障碍患者思维奔逸、情感高涨、活动增加等精神活动增加而失去控制的原因。

【关键词】 双相障碍; 弥散张量成像; *t*-检验; 胼胝体

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2013)05-0727-04

Preliminary Studies of Cerebral White Matter Integrity in Bipolar Disorder Patient

LI Heng, ZHAO Shu-jun, WU Guo-wei, WANG Jian-li, et al

Physical Science and Technology College, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China

【Abstract】 Objective: By using fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC), the present study aimed to explore the differences of cerebral white matter integrity between bipolar disorder patients and normal controls. **Methods:** Diffusion tensor imaging data were obtained 15 patients with bipolar disorder and 15 healthy volunteers, respectively. After image registration and quantitative calculation, reliable FA and ADC maps were obtained. Finally, two-sample *t*-tests after data preprocessing were performed by using SPM software. **Results:** ①Compared with normal controls, bipolar disorder patients showed significantly decreased FA values in the corpus callosum, and left superior temporal gyrus (voxel=15) and increased FA values in the Cerebellar tonsils, occipital lobe, putamen, frontal lobe, parietal lobe, and thalamus in the right hemisphere, and the temporal lobe(superior temporal gyrus, superior temporal gyrus(voxel=47), caudate nucleus, and prefrontal in the left hemisphere. ②Meanwhile, in the right middle temporal gyrus, near the central right postcentral and Sub-gyral, ADC value in the patients with bipolar disorder significantly decreased; in the central body of the corpus callosum, the left superior temporal gyrus and the right nodule, ADC value significantly increased. **Conclusion:** The reduced FA value in the corpus callosum suggest the information transfer between two hemispheres may be weakened in the bipolar disorder. Increased FA values in regional brain may account for flight of thought, hyperthymia and increased mental activities in bipolar disorder patients.

【Key words】 Bipolar disorder; Diffusion tensor imaging; *t*-test; Corpus callosum

双相障碍(Bipolar disorder, BD)^[1,2]是一种常见并且极其严重的精神疾病, 据统计在一般人群中拥有近 1.5-3% 的发病率。这类患者存在较为严重的认知功能损害, 自杀风险大, 死亡率高。很多研究认为 BD 是脑连接异常^[3-6], 然而, 对其脑连接异常的特征并不清楚。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种无创的神经影像学技术, 能够测量脑组织水分子运动并提供脑白质的显微结构信息, 为人

们了解 BD 的脑连接提供了新的途径。但是用这种方法来研究 BD 相对较少。

本研究使用 DTI 技术^[7], 测量部分各向异性分数(fractional anisotropy, FA)和表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC), 定量描述大脑白质水分子扩散情况, 并通过对其进行逐像素的统计分析, 从而了解 BD 患者脑白质的完整性。

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 BD 组 用 SCID-P 筛选自 2011 年 11 月至

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81201147)

通讯作者: 单保慈, 刘哲宁

2012年7月在中南大学湘雅二医院精神科住院或门诊就医的15例患者。所有患者均符合以下入组标准:①符合DSM-Ⅳ的双相障碍I型诊断标准;②九年及以上教育年限,汉族,右利手;③无电抽搐治疗史;④无精神活性物质滥用史(尼古丁除外);⑤无严重的神经系统和躯体疾病史;⑥自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.1.2 对照组 选择在性别、年龄及受教育年限上与BD组相匹配的15例健康志愿者作为对照组。对应于BD组的入组标准,除不符合DSM-Ⅳ任何精神疾病的诊断标准且一级亲属中无任何人符合DSM-Ⅳ

中任何精神疾病诊断标准外,所有对照组均符合BD患者的入组标准。

1.2 方法

1.2.1 量表评估 对BD组(15例)和对照组(15例)进行韦氏成人智力量表常识和数字符号分测验的评估,使用汉密尔顿抑郁量表和杨氏躁狂评定量表评估BD患者的临床症状。

1.2.2 DTI序列扫描 使用Philips 3.0-T超导型磁共振成像扫描仪进行数据采集。采用平面回波成像序列(echo-planar imaging, EPI),具体参数如下:32方向,1个非扩散加权像;b值1000s/mm²;回波时间70ms;图像大小144*144*60,层厚2.5mm,体素大小1.67*1.67*2.5mm。

1.2.3 数据预处理 在进行逐像素统计分析^[6,8,9]之前需对两组DTI数据进行预处理,以消除单个被试的图像扭曲和失真以及组间不同被试的差异性^[10]。具体步骤如下:①对单个被试进行图像配准。以消除由于被试呼吸、心跳等生理因素所引起的图像头动伪影和扩散梯度引起的涡流效应而造成的图像扭曲和失真。具体操作:使用12参数仿射变换并对原梯度方向进行梯度校正^[11,12]的DTI配准算法(运行环境Microsoft XP/32位/2G RAM,实现平台Matlab2010a);②每个被试的DTI数据进行定量拟合,计算得到对应的FA图和ADC图;③由于不同被试之间的个体差异性,需对各个被试的各向异性参数图进行空间标准化,并选择SPM8自带的EPI模板为其标准化的模板;④使用半高宽为[6 6 6]的平滑核进行平滑处理,消除图像噪声以提高其信噪比。

1.2.4 双样本t-检验 使用SPM8软件包分别对两组被试的FA和ADC进行双样本t-检验的统计分

析,确定其统计差异区域。其中统计显著性阈值定为 $P \leq 0.001$,连续像素个数 $>10^{[6]}$ 。

2 结果

经检验,两组被试在性别、年龄、受教育年限的差异均无统计学意义($P>0.05$),具体资料如表1。

BD组与对照组t-检验FA的信息如表2所示,结果显示BD组FA值在胼胝体(图1A)、左侧颞叶(颞上回)(图1B)区域相较对照组降低;而在右侧小脑后叶(小脑扁桃体)(图2A)、右侧枕叶(图2B)、右侧豆状核壳部(图2C)、右侧额叶(图2D)、右侧顶叶(中央后回)(图2E)、左侧颞叶(颞中回)(图2F)、左侧颞叶(颞上回)(图2G)、左侧尾状核(图2H)、右侧尾状核(图2I)、右侧丘脑(图2J)、左侧前额叶(中央旁小叶)(图2K)区域相较于对照组升高。

BD组与对照组t-检验ADC的信息如表3所示,结果显示BD组ADC值在右侧颞中回(图3A)、前额叶中央沟附近(图3B)、中央后回(图3C)区域相较对照组降低;而在右侧胼胝体(图4A)、左侧颞上回(图4B)、右侧绒球小结叶(图4C)区域相较于对照组升高。

表1 BD组与对照组的基本资料

	双相患者($n=15$)	对照组($n=15$)	t 值	P 值
	女/男(7/8)	女/男(7/8)		
	均值(标准差)	均值(标准差)		
年龄(年)	25.80(4.78)	26.67(4.70)	-0.500	0.621
教育年限(年)	13.73(2.12)	13.33(3.16)	0.408	0.687
病程(月)	75.80(53.50)	-	-	-
韦氏常识得分	18.20(4.57)	20.33(4.15)	-1.339	0.191
韦氏符号得分	72.73(13.01)	87.47(12.74)	-3.133	0.004
HAMD*得分	4.47(7.34)	-	-	-
YMRS*得分	4.20(7.83)	-	-	-
氯丙嗪转换剂量	210.00(221.00)	-	-	-

注:HAMD-汉密尔顿抑郁量表,YMRS-杨氏躁狂评定量表。

表2 BD组与对照组双样本t-检验FA值比较信息

模型对比	激活部位	体素	Z值	P值	MNI坐标系 X, Y, Z
对照组>	胼胝体	210	4.03	0.00	-14, -40, 14
患者组	左侧颞叶, 颞上回	17	3.84	0.00	-42, -28, 4
患者组>	右侧小脑后叶; 小脑扁桃体	318	5.36	0.00	36, -56, -44
对照组	右侧枕叶	43	4.45	0.00	46, -62, -12
	右侧豆状核壳部	49	4.27	0.00	32, 4, 4
	右侧额叶	41	4.03	0.00	22, -28, 44
	右侧顶叶; 中央后回	51	3.99	0.00	52, -16, 26
	左侧颞叶; 颞中回	15	3.98	0.00	58, -40, -12
	左侧尾状核	25	3.89	0.00	-26, -28, 14
	左侧颞叶, 颞上回	47	3.86	0.00	46, -46, 16
	右侧尾状核	47	3.78	0.00	28, -28, 22
	右侧丘脑	54	3.73	0.00	18, -10, 8
	左侧前额叶; 中央旁小叶	58	3.72	0.00	22, -22, -8

表 3 BD 组与对照组双样本 t-检验 ADC 值比较信息

模型对比	激活部位	体素	Z 值	P 值	MNI 坐标系 X, Y, Z
对照组> 患者组	右侧颞中回	21	3.91	0.00	46, -60, -4
	前额叶中央沟附近	55	3.61	0.00	20, -34, 46
	中央后回	24	3.66	0.00	38, -40, 68
患者组> 对照组	胼胝体	246	4.22	0.00	16, -42, 18
	左侧颞上回	71	3.69	0.00	-48, -24, 2
	右侧绒球小结叶	22	3.57	0.00	4, -46, -38

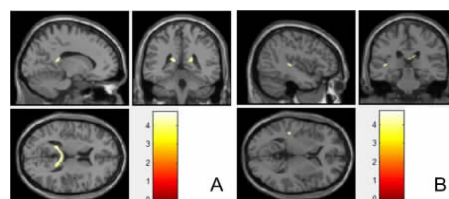
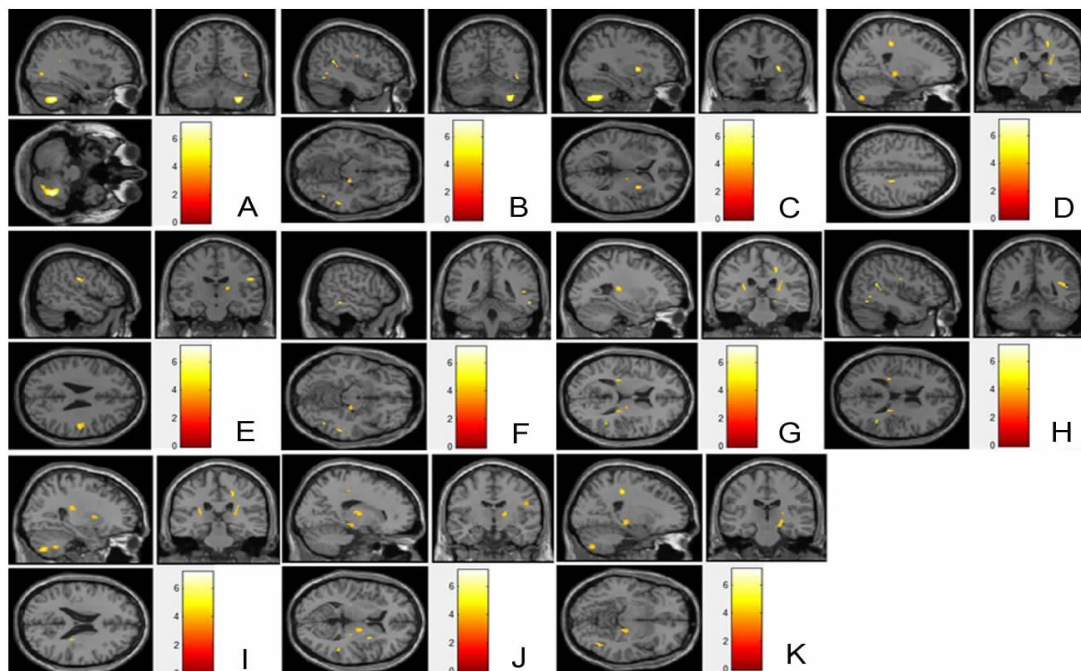
图 1 对照组 FA 值显著高于 BD 组的脑区
注:A:胼胝体,B:左侧颞叶

图 2 BD 组 FA 值显著高于对照组的脑区

注:A:右侧小脑后叶,B:右侧枕叶,C:右侧豆状核壳部,D:右侧颞叶,E:右侧顶叶,F:左侧颞叶,G:左侧颞叶,H:左侧尾状核,I:右侧尾状核,J:右侧丘脑,K:左侧前额叶

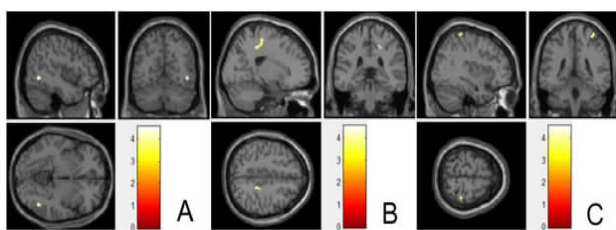


图 3 对照组 ADC 值显著高于 BD 组的脑区

注:A:右侧颞中回,B:前额叶中央沟附近,C:中央后回

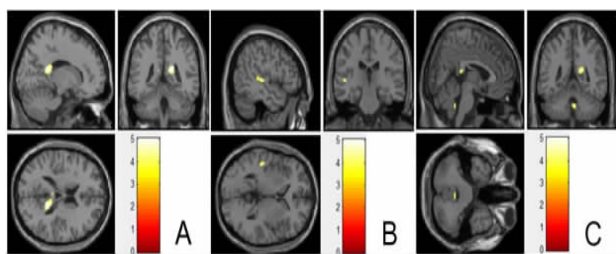


图 4 BD 组 ADC 值显著高于对照组的脑区

注:A:胼胝体,B:左侧颞上回,C:右侧绒球小结叶

3 讨 论

根据 DTI 成像原理,水分子会沿着神经纤维方向进行扩散,而垂直于神经纤维方向的扩散会受到阻碍。FA 反映了脑白质结构中水分子扩散的各向异性程度,可间接地评估纤维束的方向性,通常高 FA 值(≤ 1)被认为具有高度组织化的白质结构和髓鞘轴突;而 ADC 定量描述了水分子扩散程度^[3],ADC 值越大则水分子扩散越明显。当 FA 值下降且 ADC 值升高时,则显示了水分子沿着神经纤维方向的扩散能力受限,而向其他方向的扩散能力得到了增强,反映在生理结构上,可能是白质纤维轴突膜或髓鞘组织结构受损^[13,14]。2009 年 Marcella 等^[3]综述了 DTI 技术应用于 BD 的研究结果,发现 BD 患者胼胝体 FA 值下降,对应的 ADC 值升高。而胼胝体作为连接左右半脑信息传递的重要桥梁,在一定程度上能够说明左右半脑传递信息能力的减弱或许是导致 BD 患

者在认知和情感上出现障碍的主要机制,因此大脑左右半球连接异常可作为 BD 患者一个潜在的生物学标志^[3]。本研究的结果也显示,BD 患者在胼胝体上 FA 值下降和 ADC 值升高,这与 Marcella 的综述结果相符。

此外,本研究结果还发现 BD 患者在右侧枕叶、右侧豆状核壳部、右侧额叶、右侧顶叶、左侧颞叶、左侧尾状核、右侧尾状核、右侧丘脑、左侧前额叶等局部白质区域 FA 值升高,而对应的 ADC 值并没有明显差异。当前已有 FA 值升高的相关研究,例如,2002 年 Green 等^[15]发现急性中风患者平均 FA 值升高,认为是由于局部缺血所导致;2010 年 Li 等^[16]发现患有多动症的儿童其左侧额叶 FA 值升高,认为在白质结构中该区域可能有更程度的髓鞘组织形成。然而,对于 BD 患者,尽管上述白质区域 FA 值升高的机制目前尚未明确,但是我们认为这可能是双相障碍患者思维奔逸、情感高涨、活动增加等精神活动增加而失去控制的原因。

参 考 文 献

- Chen CH, Suckling J, Lennox BR, et al. A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 2011,13(1): 1-15
- 梅光海, 刘海洪, 刘哲宁. 双相情感障碍患者及其健康同胞威斯康星卡片分类测验的比较研究. *中国临床心理学杂志*, 2009, 17(1): 64-65
- Bellani M, Yeh PH, Tansella M, et al. DTI studies of corpus callosum in bipolar disorder. *Biochemical Society Transactions*, 2009, 37(5): 1096-1098
- Heng S, Song AW, Sim K. White matter abnormalities in bipolar disorder: Insights from diffusion tensor imaging studies. *Journal of Neural Transmission*, 2010, 117(5): 639-654
- Lin F, Weng S, Xie B, et al. Abnormal frontal cortex white matter connections in bipolar disorder: A DTI tractography study. *Journal of Affective Disorders*, 2011, 131(1-3): 299-306
- Mahon K, Wu J, Malhotra AK, et al. A voxel-based diffusion tensor imaging study of white matter in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2009, 34(6): 1590-1600
- Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*, 2006, 51(5): 527-539
- Hiltunen J, Seppa M, Hari R. Evaluation of voxel-based group-level analysis of diffusion tensor images using simulated brain lesions. *Neuroscience Research*, 2011, 71(4): 377-386
- Van Hecke W, Leemans A, De Backer S, et al. Comparing isotropic and anisotropic smoothing for voxel-based DTI analyses: A simulation study. *Human Brain Mapping*, 2010, 31(1): 98-114
- Jones DK, Cercignani M. Twenty-five pitfalls in the analysis of diffusion MRI data. *NMR in Biomedicine*, 2010, 23(7): 803-820
- Bai Y, Alexander DC. Model-based registration to correct for motion between acquisitions in diffusion MR imaging. *IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*, 2008. 947-950
- Leemans A, Jones DK. The B-matrix must be rotated when correcting for subject motion in DTI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2009, 61(6): 1336-1349
- Lim KO, Helpem JA. Neuropsychiatric applications of DTI - a review. *NMR in Biomedicine*, 2002, 15(7-8): 587-593
- Shu N, Li J, Li K, et al. Abnormal diffusion of cerebral white matter in early blindness. *Human Brain Mapping*, 2009, 30(1): 220-227
- Green HAL. Increased anisotropy in acute stroke: A possible explanation. *Stroke*, 2002, 33(6): 1517-1521
- Li Q, et al. Increased fractional anisotropy in white matter of the right frontal region in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A diffusion tensor imaging study. *Activitas Nervosa Superior Rediviva*, 2010, 52(3): 193-199

(收稿日期:2013-04-03)

(上接第 726 页)

- Liu JX, Chen YS, Hsieh JC, et al. Differences in white matter abnormalities between bipolar I and II disorders. *Journal of Affective Disorders*, 2010, 127(1-3): 309-315
- Radenbach K, Flaig V, Schneider-Axmann T, et al. Thalamic volumes in patients with bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2010, 260(8): 601-607
- Monkul ES, Nicoletti MA, Spence D, et al. MRI study of thalamus volumes in juvenile patients with bipolar disorder. *Depression and Anxiety*, 2006, 23(6): 347-352
- Frazier JA, Chiu S, Breeze JL, et al. Structural brain magnetic resonance imaging of limbic and thalamic volumes in pediatric bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry*, 2005, 162(7): 1256-1265
- Chen Z, Cui L, Li M, et al. Voxel based morphometric and diffusion tensor imaging analysis in male bipolar patients with first-episode mania. *Progress in Neuro-psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2012, 36(2): 231-238
- Anand A, Li Y, Wang Y, et al. Resting state corticolimbic abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression. *Psychiatry Research*, 2009, 171(3): 189-198
- Fleck DE, Eliassen JC, Durling M, et al. Functional MRI of sustained attention in bipolar mania. *Molecular Psychiatry*, 2012, 17(3): 325-336

(收稿日期:2013-03-22)