

# 首发未药物治疗青少年重性抑郁障碍患者 脑三维结构磁共振病例对照研究

丁军<sup>1</sup>, 苏林雁<sup>1</sup>, 张志强<sup>2</sup>, 卢光明<sup>2</sup>, 马静<sup>1</sup>, 张燕<sup>1</sup>, 黄巍<sup>2</sup>, 刘晓云<sup>\*</sup>

(1.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011;

2.解放军南京军区总医院医学影像科, 江苏 南京 210002)

**【摘要】** 目的:探讨首发未药物治疗青少年重性抑郁障碍患者脑灰质体积与正常对照组青少年之间的异同。方法:对 18 名首发未治疗青少年重性抑郁障碍患者和年龄性别匹配的 18 名青少年健康对照组进行脑三维结构扫描,对脑灰质体积异常变化应用基于体素的形态测量学分析方法 VBM 进行分析比较。结果:抑郁组相比对照组 VBM 灰质形态学体积增加的部位主要在右脑颞上回及双侧颞叶颞中回,尤其是 BA22 和 BA19;抑郁组相比对照组 VBM 体积减少部位主要位于右脑额叶(BA 11,47)、左脑顶叶(BA 7,40)和右脑顶叶(BA5),左脑岛叶(BA13)及左脑颞叶(BA 13)。结论:抑郁组相比对照组的灰质体积以下降为主,主要在右脑额叶及左脑顶叶、右脑顶叶、左脑岛叶和左脑颞叶。

**【关键词】** 重性抑郁障碍; 首发; 青少年; 基于体素的形态测量学分析方法(VBM)

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2010)04-0403-04

## Magnetic Resonance Imaging Case Control Study on Brain Three Dimension Structural Abnormalities of First-episode Medication-naïve Adolescents with Major Depressive Disorder

DING Jun, SU Lin-yan, ZHANG Zhi-qiang, LU Guang-ming, et al

Mental Health Institute of the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

**【Abstract】 Objective:** To compare the gray matter volume abnormalities on brain three dimension structure of first-episode medication-naïve adolescents with major depressive disorder, with normal control group. **Methods:** 18 first episode medication naïve adolescents with major depressive disorder and 18 age and sex-matched healthy adolescents were scanned with 3T magnetic resonance imaging; and voxel based morphometry on Statistical Parametrical Mapping was used to analyse the data. The VBM gray matter volume of both groups were compared with two sample t-test. **Results:** Gray matter volume increased in right superior temporal gyrus and bilateral middle temporal gyrus, especially in BA 22 and BA19, whereas gray matter volume decreased in right frontal lobe (BA11, 47), left parietal lobe (BA 7, BA40), right parietal lobe (BA 5), left insular(BA 13) and left temporal lobe (BA 13). **Conclusion:** Gray matter volume in MDD group mainly decreases in right frontal lobe(BA11, BA47), left parietal lobe(BA 7,BA 40), right parietal lobe (BA 5), left insular (BA 13)and left temporal lobe (BA 13).

**【Key words】** Major depressive disorder; First-episode; Adolescent; Voxel based morphometry(VBM)

儿童期重性抑郁障碍的发病率为约 2%, 在青少年为 4%~8%。如果不治疗的话,一次重性抑郁障碍约持续平均 8 个月时间,两年的复发率是 40%,五年的复发率是 72%<sup>[1]</sup>。磁共振影像研究在抑郁障碍的病因学研究中方兴未艾,但儿童青少年抑郁的磁共振结构研究都远远少于成人和老年组抑郁研究,不同年龄段的不同部位的研究结果也尚无较一致的结论,甚至有许多结论是相矛盾的。本研究采用首发未药物治疗的青少年重性抑郁障碍 MDD 患者及年龄、性别匹配的健康青少年对照组,进行核磁共振的影像结构来比较青少年重性抑郁障碍与对照间在大脑结构异同,以探讨青少年重性抑郁障碍的

病理生理学机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

抑郁组:18 例(男 10 人,女 8 人,平均年龄 15.77±1.18 岁),均为符合美国精神疾病诊断与统计手册第四版 DSM-IV 诊断标准中关于重性抑郁障碍 MDD 诊断标准的首发、从未用过抗抑郁药物及心理治疗的青少年。所有入组病例均经一位主任医师诊断并应用英国儿童精神病学家 Robert 编制的发育与健康状况评定(DAWBA,四川大学华西医院翻译)进行临床访谈<sup>[2]</sup>。

对照组:在当地某中学选取 18 名与病例组性别、年龄匹配的健康青少年(平均年龄 16.18±0.94 岁),同样根据 DAWBA 进行临床访谈筛查。

**【基金项目】** 国家自然科学基金项目(30770767)

通讯作者:苏林雁,卢光明;并列第一作者:丁军,张志强

\* 湖南省人民医院放射科

两组对象均为右利手,除外器质性躯体疾患、精神发育迟滞、双相障碍、精神分裂症、药物滥用、及其它可能影响脑 MRI 扫描的疾病及不合作者。

研究经过中南大学湘雅二医院伦理委员会同意,并告知青少年本人及家长实验的目的、方法及可能存在的风险,并签署知情同意书。

## 1.2 临床评估

两组青少年均填写儿童焦虑量表<sup>[3]</sup>(The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders, SCARED)和简易情绪量表<sup>[4]</sup>(Short Mood and Feelings Questionnaire, sMFQ)。

## 1.3 体素的形态学测量法

基于体素的形态学测量法 (voxel-based morphometry, VBM)由英国科学家 Ashburner 等<sup>[5]</sup>首先提出, Good 等提出了优化的VBM方法<sup>[6]</sup>。VBM 是不依赖于操作者,全自动的分析方法,其原理是通过对比两组样本的局部灰质浓度进行基于体素的对比,以发现细微的区域灰质体积变化。

## 1.4 磁共振 MRI 扫描程序

采用德国西门子公司生产的 Trio 3T 超导磁共振扫描仪用于数据采集。受试者采用海绵垫头部固定并在操作过程中进行头动参数实时监控,整个操作过程中受试者采取平卧、闭目静息的状态。首先根据前联合和后联合连线进行 T1 加权相定位扫描,然后在同一解剖位置进行三维结构图像扫描。参数设置:TR 2000ms,TE 2.26,FOV 252×252,层厚 1mm,层面 176,Flip angle 9°,矩阵 256×256,时长 450s。

## 1.5 MRI 图像处理

对采集到的原始 Dicom 数据用 MRIconvert 软件进行图像转化为 SPM 要求的 img. 格式。MRIconvert 软件系美国 University of Oregon 的 Lewis Center of Neuroimaging 开发。借助基于 Matlab7.1 分析软件平台的 SPM5 脑成像处理软件(SPM5:Statistical parametrical mapping, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, 来源 [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm))进行 VBM 分析。MATLAB 是对信号处理和系统分析的编程语言和数据可视化大型软件包(Mathworks 公司 [www.mathworks.com](http://www.mathworks.com))。具体操作是把被研究的所有个体的脑结构图像在空间预处理后,进行时间差异校正及头动校正,然后标准化到一个完全相同的空间中;再将脑结构图像进行分割,得到灰质、白质和脑脊液等脑组织成分。

## 1.6 统计分析

对根据高斯随机场理论进行校正平滑(smoothing)后的脑组织成分图像建模置于 MNI 模板上(Montreal Neurological Institute template),利用参数统计检验对每个像素进行统计分析。显著性水平  $P < 0.05$ , voxels > 10 检验水平设置参考了 Zou 等<sup>[7]</sup>及 Abe 等<sup>[8]</sup>的 VBM 研究。所有操作过程严格根据 Eileen Luders 和 Christian Gaser 于 2009 年 1 月编制的 VBM5 操作手册进行,并采用 Xjview8.1 软件([www.alivelearn.net/xjview](http://www.alivelearn.net/xjview))来显示分析结果。统计分析采用独立样本  $t$  检验、SPM 软件携带的双样本独立  $t$  检验及 SPSS11.5 软件包。

## 2 结 果

两组被试的基本资料及临床评估见表 1,表 2。VBM 形态学 VBM 比较有显著性变化的部位见表 3,表 4。

由表 1 可看出,病例组与对照组年龄、性别均匹配,在教育年限两组无显著性差异;在 SCARED 总分和 SMFQ 总分两组之间有显著性差异。由表 2 可见在 18 名病例中共病的诊断共有 8 种,其中最多的是共病焦虑症,然后是社交恐惧症和特殊恐惧症。对照组根据 DAWBA 访谈未发现共有病情况。

由表 3 可知,抑郁组相比于对照组 VBM 灰质形态学增加的部位主要在右脑颞上回及双侧颞叶颞中回,尤其是 BA 22 和 BA19。由表 4 可见,抑郁组相比对照组在灰质体积下降的部位主要在右脑额叶,尤其是(BA 11)及左脑顶叶、右脑顶叶、左脑岛叶和左脑颞叶等。

表 1 研究对象的一般资料及临床评估结果

	MDD 组	对照组	P
年龄(岁)	15.78 ± 1.2	16.20 ± 0.9	0.413
性别(女/男)	8/10	8/10	-
受教育年限	9.2 ± 1.1	9.5 ± 0.8	0.311
焦虑量表总分	44.39 ± 19.10	14.89 ± 10.61	0.000
简易情绪量表总分	16.67 ± 5.44	3.56 ± 3.55	0.000

表 2 抑郁组发育与健康状况评定(DAWBA)共患病汇总表

	阳性例数	占病例组百分比%
分离性焦虑	2	11.1
特殊恐惧症	4	22.2
惊恐发作	1	5.6
社交恐惧症	6	33.3
广场恐怖症	3	16.7
创伤后应激障碍	1	5.6
强迫症	0	0.0
广泛性焦虑障碍	10	55.6
注意缺陷多动障碍	1	5.6
品行障碍	0	0.0

表 3 抑郁组相比对照组 VBM 灰质体积增加部位

部位	回	Brodmann 区	t 值	z 值	P 值	x	y	z
右脑额叶	额上回	22	3.27	3.01	0.001	-55	-30	2
左脑额叶	额中间	19	2.45	2.32	0.01	56	-78	17
右脑额叶	额中回		2.11	2.03	0.021	-60	-66	-6

注:  $P < 0.05$ , voxels  $> 10$ , 下同。

表 4 抑郁组相比对照组 VBM 灰质体积减少部位

部位	回	Brodmann 区	t 值	z 值	P 值	x	y	z
右脑额叶	眶回	11	4.03	3.58	0.000	56	-78	17
左脑额叶	楔前叶	7	3.05	2.83	0.002	9	-61	50
右脑顶叶	中央后回	5	2.99	2.78	0.003	-7	-50	68
左脑顶叶	中央后回	40	2.56	2.42	0.008	53	-27	19
左脑岛叶		13	2.52	2.39	0.008	47	-22	13
左脑顶叶	缘上回	40	2.46	2.34	0.01	55	-39	37
右脑额叶	额下回	47	2.04	1.97	0.025	-53	17	-4
左脑额叶	额下回	13	2.31	2.20	0.014	44	1	-10

### 3 讨 论

抑郁障碍的两个高发阶段一为青少年时期和青年早期,一为老年时期,这提示了老年性血管性因素对这阶段抑郁高发的影响<sup>[9]</sup>。在 MRI 相关研究中,年龄因素是个重要的混杂因素。青少年组相比成人和老年组大大减少了躯体疾患及老年性疾病如心血管疾病带来的混杂因素,如 Beyer 等对尾状核的研究也提示了年龄因素可能带来的大脑的结构上的差异<sup>[10]</sup>。而未药物治疗的研究则从实验设计上排除了药物可能带来的大脑影像结构或功能上的变化。如 Fales 等的 fMRI 研究显示了在抑郁组使用抗抑郁药物治疗后 DLPFC 的激活会增高到正常水平<sup>[11]</sup>。

焦虑谱系障碍(含惊恐障碍、创伤后应激障碍、恐惧症等),也是儿童青少年时期最常见的精神障碍,全球的流行情况为 5%–20% 之间<sup>[12]</sup>。Ressler 等认为有几点原因难以将焦虑和抑郁分开,①为 90% 的焦虑病人会在一生中某个时段发生抑郁;②由于部分症状标准的重叠,很难将焦虑和抑郁区分开;③从影像学提供的证据显示抑郁和焦虑在调节回路上也难以区分;④对焦虑和抑郁的最有效的治疗基本是一致的,如选择性 5-羟色胺再吸收抑制剂 SSRIs 和认知行为治疗 CPT<sup>[13]</sup>。从本研究的病例样本分析,虽然共病焦虑谱系障碍的样本较多,但病患的主诉和突出症状均为抑郁为首要症状。

额叶的额上回 STG 包括初级的听觉皮层和听觉相关区域皮层,其外侧区域(常被称为额上沟)与杏仁核、前扣带回皮层 ACC 等一起参与情绪的调节和社会认知有关<sup>[14,15]</sup>。而 Fitzgerald 等的 meta 分析对功能磁共振关于额上回区域的激活较多的研究认为是激活降低为多,尤其左侧明显<sup>[16]</sup>。功能连接方面的研究也有证据支持额上回左侧的功能连接异常与抑郁的关系,如 Cullen 等对 12 名青少年抑郁和 14 名对照组的静息态功能连接的研究<sup>[17]</sup>。也有部分研究的发现额上回的 VBM 或 ROI 研究未发现抑郁组与

对照组之间的差异<sup>[18–21]</sup>。关于抑郁组灰质体积增加的报道较少,Takharhash 等对 29 例成人现患及 33 例恢复期(平均年龄 32 岁)抑郁障碍者及 33 例对照组进行 MRI 扫描,采用 ROI 法对额上回 STG 区域的附属结构如颞极、外侧区域、尾部区域等研究,结果显示抑郁组额上回区域尤其是外侧区域的灰质较对照组体积减小。但 Takahashi 也提到了在该研究中的首发病例过少,仅 7 例,且 7 例的左侧额上回体积下降相比对照组的效应值为 0.08,远低于整体所有病例组(含首发,治疗期间及缓解期的)左侧额上回体积下降与对照组的效应值(0.78),高于纯对照组相应的效应值-0.25,提示了首发病例在额上回区域的体积可能会是增大的。并且在该研究的恢复期的抑郁障碍病例的额上回区域与对照组相比在该区域也存在体积的减小,提示在急性期尤其首发病例在该部位的结构上的变化未必是减小的<sup>[22]</sup>。

关于额中回 MTG 的 VBM 研究文献很鲜见,Shah 等<sup>[23]</sup>的研究中对 20 例成年(40–50 岁组)难治性抑郁和 20 例恢复期病例和 20 例健康对照组,认为难治性抑郁组相比其它两组有左侧 STG 和 MTG 的灰质密度的下降。也鲜有关于青少年抑郁的首发病例的有关额叶的研究。

眶额叶皮质 OFC 对于外界和内在的信息编码、奖赏有关的行为、冲动控制和情绪调节均有关。关于抑郁组灰质体积减小的报道有研究认为在 DLPFC、右眶额叶皮质如(BA 11)、及海马区域存在灰质体积减小和执行功能受损的情况,提示与抑郁的临床症状和认知功能相关<sup>[19]</sup>。(BA 11)的灰质体积的减少在另两篇文献也得到了证实,如 Ballmaier 等对老年抑郁的研究<sup>[24]</sup>;及 Lacerda 等对 31 名未治疗的成年抑郁及对照组的研究<sup>[25]</sup>等。

Varga 等认为顶叶的功能有对数字的感知,计算行为等<sup>[26]</sup>;Marshall 等认为顶叶可能与空间感知有关<sup>[27]</sup>。Frodil 等在一项关于成人抑郁障碍的为期三年的纵向观察的研究中认为抑郁组较对照组在双侧顶叶有灰质密度的下降趋势,即基线期最高,然后每年均有所下降<sup>[28]</sup>。Brooks 等对成人双相抑郁的顶叶结构研究认为双相抑郁组在左侧顶叶有灰质密度的下降,这与本研究结果一致<sup>[29]</sup>。类似的结果在 Andreescu 等的老年抑郁的顶叶相关部分也有<sup>[30]</sup>。

关于抑郁障碍的岛叶的影像研究不多,Takahashi 等对 30–40 岁组的成年抑郁障碍进行病例对照研究,显示抑郁组的左前岛叶皮层呈显著性体积减少(这与本研究结论较一致);但与抑郁症状之间不存在相关性;并推测前岛叶皮层可能在情绪控制、情绪的自我检查识别方面有一定作用<sup>[31]</sup>。



## 参 考 文 献

- 1 Birmaher B, Ryan ND, William DE, et al. Child and adolescent depression: A review of past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1996, 35: 1427-1439
- 2 Goodman R, Ford T, Richards H, et al. The development and well-being assessment: Description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 2000, 41: 645-655
- 3 Su L, Wang K, Fan F, et al. Reliability and validity of the screen for child anxiety related emotional disorders (SCARED) in Chinese children. *J Anxiety Disord*, 2008, 22: 612-621
- 4 程培霞,曹枫林,苏林雁,等. 简化情绪量表中文版用于中学生的信度和效度. *中国心理卫生杂志*, 2008, 23: 60-62
- 5 Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 2000, 11: 805-821
- 6 Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS. Computational neuroanatomy: New perspectives for neuroradiology. *Rev Neurol*, 2001, 157: 797-806
- 7 Zou K, Deng W, Li T, et al. Changes of brain morphometry in first-episode, drug-naive, non-late-life adult patients with major depression: an optimized voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry*, 2010, 67: 186-188
- 8 Abe O, Yamasue H, Kasai K, et al. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Res*, 2010, 181: 64-70
- 9 Paykel ES, Brugha T, Fryers T. Size and burden of depressive disorders in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2005, 15: 411-423
- 10 Beyer JL, Kuchibhatla M, Payne M, et al. Caudate volume measurement in older adults with bipolar disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004, 19: 109-114
- 11 Fales CL, Barch DM, Rundle MM, et al. Antidepressant treatment normalizes hypoactivity in dorsolateral prefrontal cortex during emotional interference processing in major depression. *J Affect Disord*, 2009, 112: 206-211
- 12 Essau CA, Conradt J, Petermann F. Frequency, comorbidity, and psychosocial impairment of anxiety disorders in German adolescents. *J Anxiety Disord*, 2000, 14: 263-279
- 13 Ressler KJ, Mayberg HS. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 1116-1124
- 14 Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn Sci*, 2000, 4: 267-278
- 15 Gallagher HL, Frith CD. Functional imaging of 'theory of mind'. *Trends Cogn Sci*, 2003, 7: 77-83
- 16 Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, Daskalakis ZJ. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 2008, 29: 683-695
- 17 Cullen KR, Gee DG, Klimes-Dougan B, et al. A preliminary study of functional connectivity in comorbid adolescent depression. *Neurosci Lett*, 2009, 460: 227-231
- 18 Bergouignan L, Chupin M, Czechowska Y, et al. Can voxel based morphometry, manual segmentation and automated segmentation equally detect hippocampal volume differences in acute depression? *Neuroimage*, 2009, 45: 29-37
- 19 Vasic N, Walter H, Hose A, Wolf RC. Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: A voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*, 2008, 109: 107-116
- 20 Caetano SC, Hatch JP, Brambilla P, et al. Anatomical MRI study of hippocampus and amygdala in patients with current and remitted major depression. *Psychiatry Res*, 2004, 132: 141-147
- 21 Morys JM, Bobek-Billewicz B, Dziewiatkowski J, et al. A magnetic resonance volumetric study of the temporal lobe structures in depression. *Folia Morphol*, 2003, 62: 347-352
- 22 Takahashi T, Yucel M, Lorenzetti V, et al. An MRI study of the superior temporal subregions in patients with current and past major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2009, 33: 20Epubdate
- 23 Shah PJ, Glabus MF, Goodwin GM. Chronic. Treatment-resistant depression and right fronto-striatal atrophy. *Br J Psychiatry*, 2002, 180: 434-440
- 24 Ballmaier M, Toga AW, Blanton RE, et al. Anterior cingulate, gyrus rectus, and orbitofrontal abnormalities in elderly depressed patients: An MRI-based parcellation of the prefrontal cortex. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 99-108
- 25 Lacerda AL, Keshavan MS, Hardan AY, et al. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2004, 55: 353-358
- 26 Varga ME, Pavlova OG, Nosova SV. The counting function and its representation in the parietal cortex in humans and animals. *Neurosci Behav Physiol*, 2010, 40: 185-196
- 27 Marshall JC, Fink GR, Halligan PW, et al. Spatial awareness: A function of the posterior parietal lobe? *Cortex*, 2002, 38: 253-257; 258-260
- 28 Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, et al. Depression-related variation in brain morphology over 3 years: Effects of stress? *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65: 1156-1165
- 29 Brooks JO, Bonner JC, Rosen AC, et al. Dorsolateral and dorsomedial prefrontal gray matter density changes associated with bipolar depression. *Psychiatry Res*, 2009, 172: 200-204
- 30 Andreescu C, Butters MA, Begley A, et al. Gray matter changes in late life depression—a structural MRI analysis. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 2566-2572
- 31 Takahashi T, Yucel M, Lorenzetti V, et al. Volumetric MRI study of the insular cortex in individuals with current and past major depression. *J Affect Disord*, 2010, 121: 231-238

(收稿日期:2010-03-21)