

单、双相抑郁障碍患者大脑灰质体积比较

胡爱民^{1,2}, 薛志敏¹, 刘哲宁¹, 王鹏³, 贺忠⁴

(1.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,长沙410011;2.吉首大学医学院,吉首416000;
3.西安市中心医院,西安710000;4.中南大学湘雅二医院放射科,长沙410011)

【摘要】 目的:检测单、双相抑郁组、健康对照组的脑灰质体积差异,为鉴别单、双相抑郁障碍提供参考。**方法:**入组单相抑郁患者17例、双相抑郁患者19例及健康对照28例,以基于体素形态学分析对脑结构磁共振图像进行预处理。**结果:**与健康对照比较,单、双相抑郁障碍显示了右小脑前叶灰质体积显著减少;与另两组被试比较,单相抑郁障碍显示右颞上回灰质体积显著减少;相关分析显示双相抑郁障碍右小脑前叶灰质体积与抑郁量表得分呈负相关。**结论:**单、双相抑郁障碍以右小脑前叶灰质体积下降为共同特征,而右颞上回灰质体积差异显示了两种疾病神经解剖结构差异。

【关键词】 单相抑郁障碍;双相抑郁障碍;脑灰质体积

中图分类号: R395.1

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2016.02.001

Grey Matter Volume in Patients with Unipolar Depression and Bipolar Depression

HU Ai-min^{1,2}, XUE Zhi-min¹, LIU Zhe-ning¹, WANG Peng³, HE Zhong⁴

¹Mental Health Institute of the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China;

²Department of Medicine, Jishou University, Jishou 416000, China; ³Central Hospital of Xi'an, Xi'an 710000, China;

⁴Radiology Department of the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: The study aimed to explore the difference of brain grey matter volume in patients with unipolar and bipolar depression, which may help distinguishing the two diseases. **Methods:** The study recruited 17 patients with unipolar depression, 19 patients with bipolar depression, and 28 healthy controls. Voxel-based morphometry (VBM) was used to preprocess structural images, and grey matter volume was obtained for each subject. **Results:** Unipolar depression and bipolar depression showed the abnormal decreased grey matter volume in the right anterior cerebellum lobe. Unipolar depression showed significant decreased grey matter volume in the right superior temporal gyrus compared to bipolar depression and healthy control. **Conclusion:** The decreased grey matter volume in the anterior cerebellum lobe may be a common neuro-substrate for both unipolar and bipolar depression, and the reduced grey matter volume in the right superior temporal gyrus may specifically contribute to unipolar depression.

【Key words】 Unipolar depression; Bipolar depression; Grey matter volume

单相抑郁与双相抑郁障碍都以情绪低落、兴趣缺乏、乐趣丧失为核心症状。由于目前还缺乏区分单、双相抑郁障碍的生物标记,在临床中常出现单、双相抑郁障碍误诊的状况,准确鉴别诊断单、双相抑郁障碍成为情感障碍跨诊断研究的一大挑战。脑功能障碍常伴随脑结构损害,确认脑结构损害可以提供疾病的异常神经解剖模型^[1]。

目前,直接比较单、双相抑郁障碍的脑形态学磁共振研究还不多,研究发现双相抑郁组海马和杏仁核灰质体积,以及海马和小脑白质体积下降;而单相抑郁组则显示前扣带灰质体积的下降^[2];另一研究发现双相抑郁与单相抑郁障碍都显示右额下回灰质

体积下降,并且双相抑郁障碍还显示了背侧扣带的灰质体积下降^[3]。尽管这些研究提供了单、双相抑郁障碍脑结构差异的神经影像学证据,发现单、双相抑郁障碍患者脑体积在额下回、海马、杏仁核、扣带回、小脑存在差异,但结果还不一致,对于单、双相抑郁障碍脑形态学的生物标记仍然不清楚,并且这些研究也没有控制药物因素的影响。研究发现长期使用抗抑郁药物、情感稳定剂等治疗会对大脑局部结构改变产生影响^[4,5],如锂盐、抗抑郁药物会导致海马、杏仁核、小脑等灰质体积的变化^[6-8]。为了尽量减少药物对脑体积的影响,本研究入组药物治疗两周内单、双相抑郁障碍患者以及年龄、性别、教育程度没有显著差异的健康对照进行比较,希望为单、双相抑郁障碍的诊断与治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

【基金项目】 湖南省自然科学基金资助项目(13JJ3029);湖南省自然科学基金项目(2013FJ473);国家自然科学基金资助项目(81171287);国家自然科学基金资助项目(81271485);国家自然科学基金资助项目(81301161)

通讯作者:薛志敏, Email: x.zhimin@163.com

本研究共入组被试64例(单相抑郁患者19例,双相抑郁患者17例,健康对照28例),所有被试来自于2012年2月到2015年2月湘雅二医院的精神科门诊和病房。所有被试在试验前被告知试验的风险和获益,并签署了知情同意书。该研究得到中南大学湘雅二医院医学研究伦理委员会批准。

1.1.1 单相抑郁障碍 入组标准:①符合《精神疾病诊断和统计手册》第四版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV)^[9]重性抑郁症的诊断标准,抑郁发作在两次以上;②年龄在18-45岁;③受教育程度 ≥ 9 年;④汉密尔顿抑郁量表(17条目)总分在17分以上^[10];⑤杨氏躁狂量表小于6分^[11];⑥右利手,汉族;⑦能理解实验内容并签署知情同意书。排除标准:①患有DSM-IV轴I或轴II的其他疾病;②有酒精或者物质滥用史者;③有神经系统疾病、丧失意识或者严重的躯体疾病史或怀孕者;④电休克治疗史;⑤任何磁共振检查的禁忌者,并且磁共振检查发现脑部结构异常者。

1.1.2 双相抑郁障碍 入组标准:①符合《精神疾病诊断和统计手册》第四版(DSM-IV)双相障碍抑郁发作的诊断标准^[9];②年龄在18-45岁;③受教育程度 ≥ 9 年;④汉密尔顿抑郁量表(17条目)总分在17分以上^[10];⑤杨氏躁狂量表小于6分^[11];⑥右利手,汉族;⑦能理解实验内容并签署知情同意书。排除标准:①患有DSM-IV轴I或轴II的其他疾病;②有酒精或者物质滥用史者;③有神经系统疾病、丧失意识或者严重的躯体疾病史或怀孕者;④电休克治疗史;⑤任何磁共振检查的禁忌者,并且磁共振检查发现脑部结构异常者。

1.1.3 健康对照 入组标准:①年龄在18~45岁之间;②受教育程度 ≥ 9 年;③汉族,右利手;④性别与患者相匹配;⑤没有任何个人与家族精神疾病史;⑥能理解实验内容,签署知情同意书。排除标准:①有酒精或者物质滥用史者;②既往曾患精神疾病或有精神疾病家族史;③有神经系统疾病、丧失意识或者严重的躯体疾病史或怀孕者;④电休克治疗史;⑤任何磁共振检查的禁忌者,并且磁共振检查发现脑部结构异常者。

1.2 临床评估及MRI数据采集

1.2.1 临床评估 采用DSM-IV-TR轴I障碍临床定式检查(病人版)(即SCID-I/P)^[12]对患者的病情进行评估;DSM-IV-TR轴I障碍临床定式检查(非病人版)(SCID-NP)^[13]对正常对照进行筛选;采用the Oldfield inventory^[14]进行利手评估;采集所用被试人

口学与临床基本资料包括年龄、性别、受教育水平、发病年龄及病程;采用汉密尔顿抑郁量表和杨氏躁狂量表分别对情感障碍患者最近一周的抑郁和躁狂症状进行评估。

1.2.2 MRI数据采集 MRI数据采集在中南大学湘雅二医院放射科磁共振室内完成。采用荷兰飞利浦3.0 T医学磁共振成像系统(Achieva, Philips, The Netherlands),在标准的头线圈内完成扫描。扫描时受试者仰卧,闭目,用配套的泡沫垫限制头部的运动,嘱受试者保持全身静止不动,放松休息,但不能睡着。结构磁共振(sMRI)数据采用T1W-3D-TFE序列,从矢状面扫描高分辨率的全脑结构像。扫描参数:重复时间(repetition time)为7.5ms,回波时间(echo time)为3.7ms,翻转角(flip angle)为8度,视野(field of view)为24×24cm,矩阵(matrix)为256×200,层厚(slice thickness)为2mm,层间隔(gap)为1mm,共180层。

1.3 数据处理及统计分析

MRI数据分析基于MATLAB 7.1,以SPM8(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)、VBM8软件数据包处理脑结构图像。采用基于体素形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)的“统一分割法”对3D结构磁共振数据进行预处理,包括标准化、分割、调整和平滑,标准化采用EPI模板,获得调整的脑灰质、白质和脑脊液图像,代表三种组织类型相应的体积。使用各向同性8毫米(full-width at half-maximum)高斯核对图像进行平滑。计算每一被试脑灰质体积、脑白质体积和脑脊液体积,而颅内总体积(total intracranial volume)为三者体积的总和。以颅内总体积作为协变量,使用协方差(analysis of covariance, ANCOVA)统计模型检测三组脑灰质体积差异。脑灰质体积显著性差异的阈值设定 $P < 0.001$,未校正, $k > 100$ 。

采用Rest软件,分别提取三组被试脑灰质体积有显著差异脑区的绝对值。基于SPSS20使用post-hoc(LSD)比较三组组间脑灰质体积的差异。采用皮尔森相关分析检验患者人口学、临床症状与有差异脑区之间的相关关系($P < 0.05$)。

2 结果

2.1 人口学和临床特征

双相抑郁组、单相抑郁组与健康对照组的人口学和临床特征见表1,三组的年龄、性别、教育水平没有显著差异;双相抑郁与单相抑郁患者的汉密尔

顿量表总分、杨氏躁狂量表总分、发病年龄和病程均没有显著差异。

表1 双相抑郁组、单相抑郁组和健康对照组的人口学资料和临床特征(M±SD)

变量	双相抑郁组	单相抑郁组	健康对照组	$F/t/\chi^2$	P
年龄(岁)	25.18±5.92	27.89±5.95	25.00±5.82	1.573 ^a	0.216
性别(男/女)	7/10	10/9	14/14	0.520 ^b	0.771
教育年限(年)	13.32±2.88	12.21±2.97	13.10±2.08	0.992 ^c	0.377
病程(月)	47.78±46.09	42.63±46.88		0.330 ^c	0.743
发病年龄(岁)	21.36±4.06	24.37±5.91		-1.763 ^c	0.087
HRSD	22.00±4.78	22.16±4.18		-0.106 ^c	0.916
YMRS	1.71±1.69	2.05±1.72		-0.610 ^c	0.546

注:^aANOVA检验;^b卡方检验;^ct检验;HRSD:汉密尔顿抑郁量表;YMRS:杨氏躁狂量表

2.2 基于体素的形态学分析

三组被试脑灰质体积比较,发现右小脑前叶、右颞上回灰质体积存在显著差异,有显著脑灰质体积差异脑区的坐标值及Z值见表2。进一步组间比较

发现,与健康对照比较,单、双相抑郁障碍都显示了右小脑前叶的灰质体积显著减少;并且与另两组被试比较,单相抑郁障碍显示右颞上回灰质体积显著减少(表3,附图)。

表2 双相抑郁组、单相抑郁组和健康对照组脑灰质体积存在显著差异的脑区

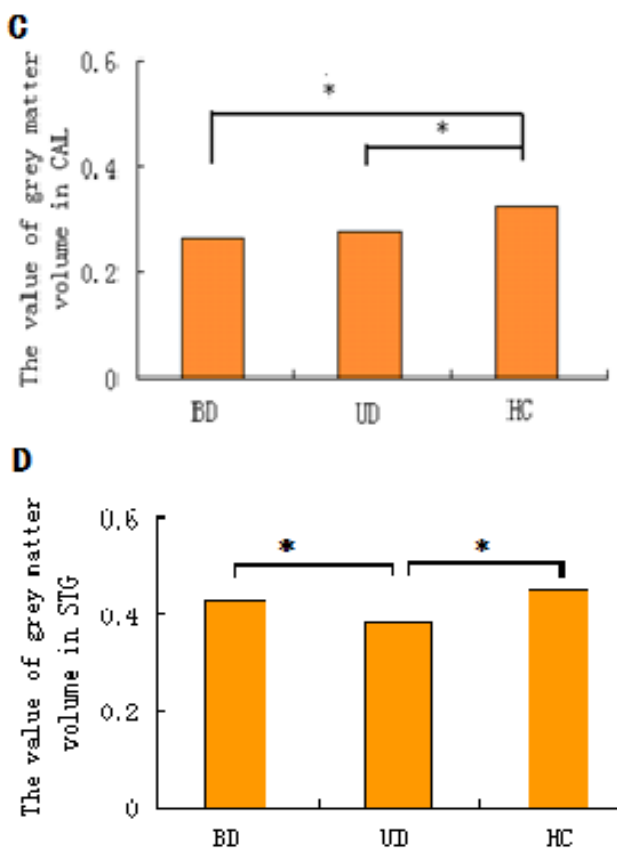
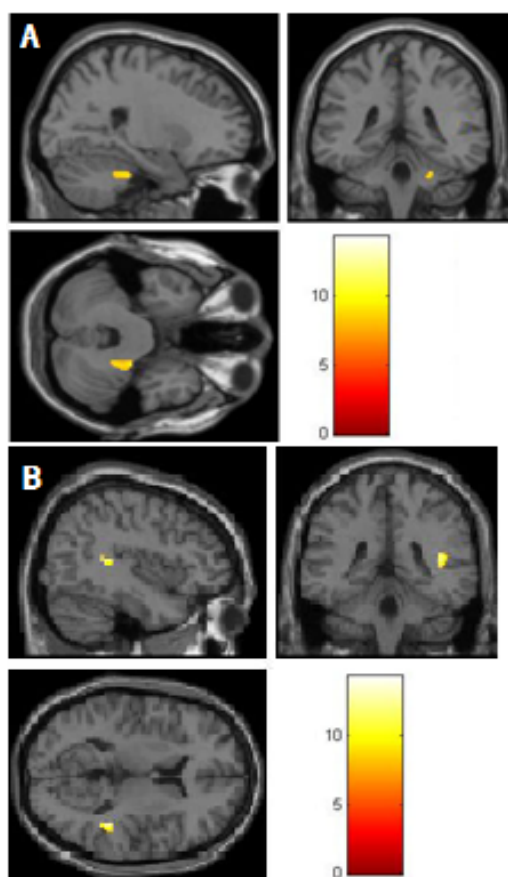
脑区	体素数	F	Z	P	MNI 坐标		
					x	y	z
右颞上回	114	14.30	4.31	<0.001	42	-39	10
右小脑前叶	135	8.69	3.30	<0.001	24	-39	-33

注:MNI:蒙特利尔神经病学研究所

表3 双相抑郁组、单相抑郁组和健康对照组脑灰质体积存在显著差异脑区的组间比较

脑区	脑灰质体积(M±SD)			P		
	BD	UD	HC	BD-HC	UD-HC	BD-UD
右小脑前叶	0.264±0.05	0.276±0.04	0.293±0.05	0.000	0.000	0.404
右颞上回	0.430±0.06	0.383±0.05	0.424±0.06	0.236	0.000	0.009

注:BD:双相抑郁障碍;UD:单相抑郁障碍;HC:健康对照



注:A图、B图: $P<0.001$,未校正,cluster>100,彩带代表F值;C图、D图: * $P<0.05$

附图 A图:三组被试脑灰质体积存在显著性差异的右小脑前叶;B图:三组被试脑灰质体积存在显著性差异的右颞上回;C图:三组被试组间右小脑前叶 post hoc 比较结果;D图:三组被试组间右颞上回 post hoc 比较结果

2.3 单、双相抑郁障碍的右小脑前叶、右颞上回灰质体积与临床特征之间的相关分析

双相抑郁障碍右小脑前叶灰质体积与汉密尔顿抑郁量表总分呈显著负相关。见表4。

表4 单、双相抑郁障碍的右颞上回、右小脑前叶灰质体积与人口学、临床特征的相关分析

组别	变量	右颞上回		右小脑前叶	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
BD	年龄(岁)	-0.285	0.267	0.244	0.346
	性别	0.305	0.234	-0.206	0.127
	教育年限(年)	0.242	0.349	-0.466	0.059
	发病年龄(岁)	-0.376	0.137	0.173	0.507
	病程	-0.081	0.757	0.205	0.430
	HRSD	-0.173	0.507	-0.523	0.031
UD	年龄(岁)	-0.126	0.608	-0.375	0.114
	性别	-0.264	0.274	-0.145	0.555
	教育程度(年)	-0.028	0.908	-0.368	0.121
	发病年龄(岁)	-0.379	0.110	-0.215	0.378
	病程(月)	0.378	0.110	-0.118	0.630
	HRSD	0.213	0.382	-0.227	0.350

3 讨 论

本研究结果显示,与健康对照比较,单相抑郁组的右颞上回灰质体积显著减少,而双相抑郁障碍没有显著差异。以前研究也有与健康对照比较,单相抑郁障碍右颞上回灰质体积显著减少^[15],双相抑郁障碍的右颞上回灰质体积没有显著差异^[16]的一致报道。颞上回包含了主要的听觉和听觉联合皮质等脑区,涉及到听觉系统和言语障碍,并且颞上回与边缘脑区、内侧额叶及背侧额叶连接在构成与情绪障碍相关的行为状态中起到重要作用^[17-19]。研究发现颞上回与内侧前额叶、前后扣带以及内嗅区、旁海马构成大脑默认网络,在任务态中活动增强,在静息态中活动减弱,颞上回灰质体积下降可能导致单相抑郁障碍的默认网络功能紊乱,而默认网络的功能紊乱与情景性记忆、自我相关思维、情绪处理等功能异常相关^[19-22]。单相抑郁障碍的右颞上回灰质体积显著减少,提示可能与单相抑郁的听觉系统和言语障碍功能异常以及默认网络功能紊乱相关,显示单、双相抑郁障碍的右颞上回灰质体积存在差异,可能与不同的抑郁状态相关。

研究结果发现单、双相抑郁障碍右侧小脑前叶灰质体积显著下降,以往脑结构研究也有一致的报道。与健康对照比较,单相抑郁障碍或者双相障碍患者显示了小脑结构灰质体积的减少^[23,24];脑功能研究也发现抑郁症患者小脑功能激活降低,但经过抗抑郁治疗后可以得到改善^[25];而在分子水平上,一些证据提示神经营养因子信号表达在小脑粒细胞和分子层减少,可能潜在形成情感障碍的突触可塑性^[26]。这些结果支持抑郁患者小脑灰质体积异常降低

的结果。小脑前叶是主要感觉运动区域,主要负责协调运动和运动学习,与运动控制和感觉运动整合相关^[27,28]。Andreasen等报道了神经环路皮质-丘脑-小脑-皮质环路,形成经典的感觉运动环路,运动缺陷与小脑前叶的不同发展相关^[29],并且小脑与下丘脑的相互联系,促使除了感觉运动控制外,还与情绪、自主神经功能的广泛神经环路结合^[30]。单、双相抑郁障碍右侧小脑前叶灰质体积显著下降,可能与小脑前叶灰质体积在单、双相抑郁障碍萎缩相关,导致患者感觉运动与运动控制能力下降,出现情绪低落、兴趣缺乏、乐趣丧失等抑郁症状。单、双相抑郁障碍都显示右小脑前叶灰质体积减少,反映了单、双相抑郁障碍的共同特征。

单、双相抑郁障碍在右颞上回的灰质体积差异反映了不同疾病状态特征,可能为区分两种疾病提供帮助,而单、双相抑郁障碍右小脑前叶的灰质体积下降,可能反映了抑郁障碍的特质性特征,导致了与抑郁症状相关的感觉运动与运动控制能力下降。相关分析显示双相抑郁障碍的右小脑前叶灰质体积与汉密尔顿抑郁量表总分呈负相关,说明双相抑郁障碍右小脑前叶灰质体积减少,可能与抑郁严重程度增加相关。而单相抑郁障碍却没有显示与右小脑前叶灰质体积、右颞上回灰质体积的相关,可能与样本量等原因有关,需要在以后的研究中进一步证实。

参 考 文 献

- 1 Strakowski SM, Adler CM, DelBello MP. Volumetric MRI studies of mood disorders: Do they distinguish unipolar and bipolar disorder? *Bipolar Disord*, 2002, 4: 80-88
- 2 Redlich R, Almeida JR, Grotegerd D, et al. Brain morphometric biomarkers distinguishing unipolar and bipolar depression: a voxel-based morphometry-pattern classification approach. *JAMA Psychiatry*, 2014, 71(11): 1222-1230
- 3 Cai Y, Liu J, Zhang L, et al. Grey matter volume abnormalities in patients with bipolar I depressive disorder and unipolar depressive disorder: a voxel-based morphometry study. *Neuroscience Bulletin*, 2015, 31(1): 4-12
- 4 Duman RS, Malberg J, Thome J, et al. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment. *Biological Psychiatry*, 1999, 46(9): 1181-1191
- 5 Takahashi T, Malhi GS, Wood SJ, et al. Gray matter reduction of the superior temporal gyrus in patients with established bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2010, 123(1): 276-282
- 6 Gowen E, Miall RC. The cerebellum and motor dysfunction in neuropsychiatric disorders. *The Cerebellum*, 2007, 6(3): 268-279

- 7 Munshi KR, Thampy A. The syndrome of irreversible lithium-effectuated neurotoxicity. *Clinical Neuropharmacology*, 2005, 28(1): 38-49
- 8 Savitz J, Nugent AC, Bogers W, et al. Amygdala volume in depressed patients with bipolar disorder assessed using high resolution 3T MRI: the impact of medication. *Neuroimage*, 2010, 49(4): 2966-2976
- 9 American Psychiatric Association. Diagnostic criteria from DSM-IV-TR. Washington: American Psychiatric Association, 2000
- 10 Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 1960, 23(1): 56-62
- 11 Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, et al. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry*, 1978, 133(5): 429-435
- 12 First MB, Spitzer R, Gibbon M, Robert L, et al. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders-patient Edition.(SCID-I/P, revision). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002
- 13 First MB, Spitzer R, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, Research Version, Non-Patient Edition.(SCID-I/NP). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, 2002
- 14 Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 1971, 9(1): 97-113
- 15 Abe O, Yamasue H, Kasai K, et al. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2010, 181(1): 64-70
- 16 Brambilla P, Harenski K, Nicoletti M, et al. MRI investigation of temporal lobe structures in bipolar patients. *Journal of Psychiatric Research*, 2003, 37(4): 287-295
- 17 De Bellis MD, Keshavan MS, Frustaci K, et al. Superior temporal gyrus volumes in maltreated children and adolescents with PTSD. *Biological Psychiatry*, 2002, 51(7): 544-552
- 18 Pearlson GD, Barta PE, Powers RE, et al. Medial and superior temporal gyral volumes and cerebral asymmetry in schizophrenia versus bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 1997, 41(1): 1-14
- 19 Price JL, Drevets WC. Neurocircuitry of mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 192-216
- 20 Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, 98(2): 676-682
- 21 Price JL, Drevets WC. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 2012, 16(1): 61-71
- 22 Zhou Y, Shu N, Liu Y, et al. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2008, 100(1): 120-132
- 23 McIntosh AM, Forrester A, Lawrie SM, et al. A factor model of the functional psychoses and the relationship of factors to clinical variables and brain morphology. *Psychological Medicine*, 2001, 31(1): 159-171
- 24 Escalona PR, Early B, McDonald WM, et al. Reduction of cerebellar volume in major depression: controlled MRI study. *Depression*, 1993, 1(3): 156-158
- 25 Fitzgerald PB, Laird AR, Maller J, et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. *Human Brain Mapping*, 2008, 29(6): 683-695
- 26 Soontornniyomkij B, Everall IP, Chana G, et al. Tyrosine kinase B protein expression is reduced in the cerebellum of patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, 2011, 133(3): 646-654
- 27 Villanueva R. The cerebellum and neuropsychiatric disorders. *Psychiatry Research*, 2012, 198(3): 527-532
- 28 Vogel M. Images in neuroscience: The cerebellum. *The American Journal of Psychiatry*, 2005, 162(7): 1253-1253
- 29 Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, et al. Schizophrenia and cognitive dysmetria: a positron-emission tomography study of dysfunctional prefrontal-thalamic-cerebellar circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996, 93(18): 9985-9990
- 30 Schmahmann JD, Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum. *Brain*, 2006, 129(2): 290-292

(收稿日期:2015-07-17)

(上接第199页)

- 12 Olafson KM, Ferraro FR. Effects of emotional state on lexical decision performance. *Brain and Cognition*, 2001, 45: 15-20

- 13 Niedenthal PM, Setterlund MB. Emotion congruence in perception. *Personality and Social Psychology Bulletin*, 1994, 20: 401-411

(收稿日期:2015-09-18)