

# 双相障碍患者脑灰质体积变化性别差异性研究

樊丽丹<sup>1,2,3</sup>, 赵书俊<sup>1</sup>, 吴国伟<sup>4</sup>, 聂彬彬<sup>2,3</sup>, 刘华<sup>2,3</sup>,

王静娟<sup>2,3</sup>, 梁胜祥<sup>1,2,3</sup>, 刘哲宁<sup>4</sup>, 单保慈<sup>2,3</sup>

(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.北京市射线成像技术与装备工程技术研究中心, 北京 100049; 4.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 长沙 410011)

**【摘要】 目的:**寻找不同性别双相障碍患者灰质体积减少脑区差异,探讨不同性别患者临床表现差异性的病理学机制。**方法:**以26位女性正常人、26例女性双相障碍患者、25位男性正常人、24例男性双相障碍患者作为研究对象,匹配年龄、受教育程度等。进行头部结构磁共振扫描,对平滑后的灰质图像进行双样本t检验,分析不同性别双相障碍患者灰质体积减少的脑区。**结果:**与女性对照组相比,女性双相障碍患者右侧舌回、右侧楔叶、右侧枕中回、右侧扣带回后部、右侧中央前后回脑区体积下降。与男性对照组相比,男性双相障碍患者体积下降的脑区包括右侧颞上回、右侧颞中回、右侧海马旁回、右侧额中回、右侧额下回、右侧楔前叶、右侧顶下小叶及右侧小脑后叶。**结论:**双相障碍患者体积下降脑区具有性别差异性,男性患者体积下降的脑区多在右侧颞叶皮层以及额叶及小脑后叶,而女性患者体积下降脑区多在右侧枕叶皮层以及扣带回后部及中央前后回脑区;这种差别可能与双相障碍患者临床表现的性别差异有关。

**【关键词】** 双相障碍; 磁共振成像; 基于体素的形态学分析; 性别

中图分类号: R395.1

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2016.03.003

## Gender Differences of Gray Matter Abnormalities in Patients with Bipolar Disorder

FAN Li-dan<sup>1,2,3</sup>, ZHAO Shu-jun<sup>1</sup>, WU Guo-wei<sup>4</sup>, NIE Bin-bin<sup>2,3</sup>, WANG Jing-juan<sup>2,3</sup>,

LIANG Sheng-xiang<sup>1,2,3</sup>, LIU Zhe-ning<sup>4</sup>, SHAN Bao-ci<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Physical Science and Technology, Zhengzhou University, Zhengzhou 450001, China; <sup>2</sup>Division of Nuclear Technology and Application, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

<sup>3</sup>Beijing Engineering Research Center of Radiographic Techniques and Equipment, Beijing 100049, China;

<sup>4</sup>Institute of Mental Health, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011, China

**【Abstract】 Objective:** To study the brain regions of reduced gray matter volume of the different sexual patients with bipolar disorder. **Methods:** Twenty-five healthy male subjects, twenty-four male patients with bipolar disorder, twenty-six healthy female subjects and twenty-six female patients with bipolar disorder participated to the study. The MRI brain structural images were scanned. Then two-sample t-tests were performed to investigate the brain regions of reduced gray matter volume in both female patients and male patients with bipolar disorder. **Results:** Compared with healthy females, female patients with bipolar disorder had decreased volume in Lingual\_R, Occipital\_Mid\_R, Cuneus\_R, Postcentral\_R. Compared with healthy males, male patients had decreased volume in Temporal\_Mid\_R, Temporal\_Sup\_R, Frontal\_Mid\_R, Fusiform\_R, Frontal\_Inf\_Tri\_R, Cerebellum\_8\_R, Cerebellum\_10\_R, Cerebellum\_Crus1\_R. And the brain areas of decreased volume in the male patients and the female patients were all on the right. **Conclusion:** The brain regions of decreased gray matter volume of different sexual patients with bipolar disorder has their specificity. Male patients had decreased gray matter volume mainly in the temporal lobe, the frontal lobe and the cerebellum posterior lobe; Female patients had decreased gray matter volume mainly in the occipital cortex, the posterior cingulate, the precentral gyrus and the postcentral gyrus. And the brain areas of decreased volume in the male patients and the female patients had lateralization.

**【Key words】** Bipolar disorder; Magnetic resonance imaging; Voxel-based morphometry; Gender

双相障碍(Bipolar Disorder, BD)是一种慢性、常见且易反复发作的严重精神障碍,患者特点是狂躁(或轻狂躁)与抑郁交替或循环发作<sup>[1,2]</sup>,严重地影响患者的日常生活。目前,该病的患病率在持续地增加,并且双相障碍是世界范围内的主要致残疾病之

一<sup>[3]</sup>,给患者家庭和社会带来了很大的负担。即使是在治疗后,大约也有37%的患者在1年内还会出现抑郁或躁狂复发,2年内的复发率高达60%<sup>[4,5]</sup>。目前双相障碍的发病机制尚不明确<sup>[6]</sup>,研究表明,双相障碍患者的临床特征具有性别差异性,女性双相障碍多表现为抑郁,而男性则多表现为狂躁<sup>[7-10]</sup>。Freeman等发现,女性双相障碍Ⅱ型的患病率要高于男

**【基金项目】** 国家自然科学基金(81201147,81471741)

通讯作者:单保慈,shanbc@ihep.ac.cn;刘哲宁,zningl@163.com

性<sup>[11]</sup>。除此之外,相比男性,女性经历混合发作和快速循环的概率更高<sup>[12,13]</sup>。上述研究提示双相障碍发病机制、病理变化可能存在性别差异性,应用基于体素的方法研究脑灰质体积减少的性别差异,可以为其病理变化提供形态学基础。

已有研究发现双相障碍患者在右侧颞上中下回、左侧颞腹皮层、顶上小叶、双侧边缘系统、双侧尾状核脑区体积减少,同时发现患者的左侧顶叶中央后回、双侧楔前叶、右侧额上回、左侧扣带回、左侧小脑前叶、腹侧前额叶皮层、左侧额顶叶皮层、部分辅助运动区皮层、左侧岛叶脑区体积增大<sup>[14-18]</sup>;并且Jorge等研究了两个感兴趣脑区形态学变化的性别差异性,发现双相障碍病人的左内侧直回脑区形态学变化存在性别差异性,而杏仁核的形态学变化无性别差异性<sup>[19]</sup>。但目前全脑范围内的形态学变化是否存在性别差异还不清楚,而整脑范围内的脑灰质分析又能全面了解双相障碍病人形态学变化的性别差异性,具有更好的临床应用前景。在全脑范围内研究不同性别病人的形态学变化差异,有助于研究男女病人不同的病理学机制,能更好的认识双相障碍的神经生物学基础。

本研究在全脑范围内研究不同性别双相障碍脑形态学变化的异同,采用基于体素的形态学分析方法研究不同性别双相障碍患者的脑灰质变化差异,为研究其病理变化机制提供形态学依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选用中南大学湘雅二医院精神科门诊已确诊的双相障碍患者,入组标准:①符合美国精神障碍诊断与统计手册第四版(Diagnostic and Statistical Manual, Fourth Edition, DSM-IV)双相障碍诊断标准;②年龄在18到45岁之间;③右利手;④受教育程度在九年及以上;⑤没有除双相障碍以外其他精神疾病史;⑥无药物滥用或依赖史;⑦自愿参加整个实验并能顺利完成,理解研究内容,签署知情同意书。

健康对照入组标准:①年龄在18到45岁之间;②右利手;③受教育程度九年及以上;④没有任何精神病史和家族精神病史;⑤所有被试均签署知情同意书。

本研究中分别选择正常女性和正常男性作为双相障碍患者女性和双相障碍患者男性的对照组。所以,设计正常女性-双相障碍女性、正常男性-双相障碍男性的对照实验,正常女性、双相障碍女性、正

常男性和双相障碍男性分别26位、26例、25位和24例。年龄和受教育程度均无统计学差异,见表1和表2。

表1 女性双相障碍患者与女性正常人一般资料对比

变量	女性BD组 (26例)	女性正常组 (26例)	t值	P值
年龄(年)	26.11±3.900	24.42±4.337	-1.329	0.19
受教育程度(年)	13.538±2.716	13.173±2.760	0.481	0.633

表2 男性双相障碍患者与男性正常人一般资料对比

变量	男性BD组 (24例)	男性正常组 (25例)	t值	P值
年龄(年)	26.04±3.553	24.00±4.361	-1.892	0.065
受教育程度(年)	13.250±3.698	13.808±1.524	0.687	0.497

### 1.2 方法

数据采集:采用飞利浦公司生产的3.0T的Gyrosan超导型磁共振成像扫描仪。在轴向位采集3D高分辨T1加权结构图像。采集参数:重复时间(repetition time, TR) 7.5ms, 回波时间(echo time, TE) 3.7ms, 翻转角(flip angle, FA) 8°, 层厚(slice thickness) 1mm, 层间距为0, 共有180层, 图像矩阵256×256, 视野256mm×256mm。

图像处理与分析:获得所有被试原始DCIOM数据,然后利用MRIcron软件将原始图像数据转化成nii格式,然后基于MATLAB2011b软件平台使用SPM8工具包中的VBM8工具进行数据处理分析。

利用VBM8对T1图像进行处理,首先在原始空间进行分割得到个体空间灰质、白质、脑脊液组织图像,然后利用个体空间分割得到的灰质向标准空间的组织概率图(Tissue Probability Maps, TPMs)进行配准,配准过程的变换矩阵作用于分割之前T1加权像,这样得到标准空间T1加权像,然后再进行分割配准,这样的分割配准迭代进行,直到满足最后的迭代停止条件,这样得到标准空间的分割结果,但是这样的结果只能反映组织的密度信息;然后再利用标准化过程中保存的雅各比行列式对分割结果进行调整,这样得到标准空间反映组织体积的分割结果。

本次研究选取调整之后的反映体积信息的标准空间灰质图像作为研究对象进行分析,用半高宽(full-width at half maximization, FWHM) 8mm高斯核进行平滑,以减小噪声对结果的影响,同时使得平滑后的数据更符合正态分布,以便于后续统计分析。利用SPM8工具包,以调整后反映组织体积的标准空间灰质图像作为研究对象,然后基于广义线性模型(general linear modal, GLM)对平滑后的灰质图像

进行逐像素统计分析。对女性患者-女性正常人、男性患者-男性正常人进行双样本  $t$  检验 ( $\text{cluster size} > 20, P < 0.001$ ), 分别比较两组患者与正常人脑灰质体积, 分别得到不同性别双相障碍患者体积减少的脑区。根据显示结果给出的体积减少像素点的 Talairach 坐标值, 确定双相障碍组体积减少的具体脑区。

## 2 结 果

在基于 SPM8 的环境下运行, 利用 VBM8 工具包分别对女性双相障碍组-女性健康组、男性双相障碍组-男性健康组进行组织分割平滑, 对分割平滑后的灰质图像进行双样本  $t$  检验 (未校正  $P < 0.001, \text{cluster} > 20$ ) 得到体积减少的脑区。女性双相障碍患者体积减小的脑区见表 3; 男性双相障碍患者体积减少的脑区见表 4。

表3 相比正常女性, 双相障碍女性体积减少脑区及坐标

脑区	Z 值	Talairach 坐标		
		x	y	z
Lingual_R	4.72	18	-75	-11
Occipital_Mid_R	3.88	41	-78	6
Calcarine_R	3.63	17	-63	12
Cuneus_R	3.76	14	-99	7
Occipital_Inf_R	3.33	30	-94	-2

表4 相比正常男性, 双相障碍男性体积减少脑区及坐标

脑区	Z 值	Talairach 坐标		
		x	y	z
Temporal_Mid_R	4.18	71	-16	-11
Temporal_Sup_R	3.33	66	-30	1
Cerebellum_10_R	4.09	27	-40	-42
Frontal_Mid_R	3.59	33	39	13
Cerebellum_Crus1_R	3.46	17	-82	-23
Fusiform_R	3.26	30	-63	-9
Frontal_Inf_Tri_R	3.27	45	23	4

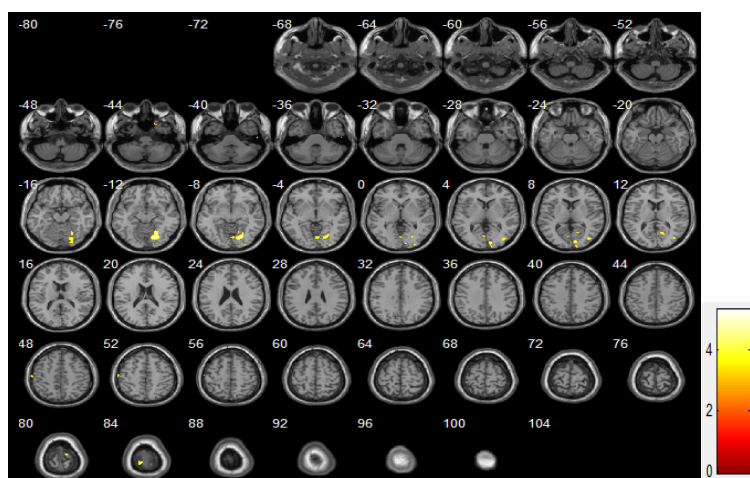


图1 相比女性正常人, 女性双相障碍脑灰质体积减少脑区

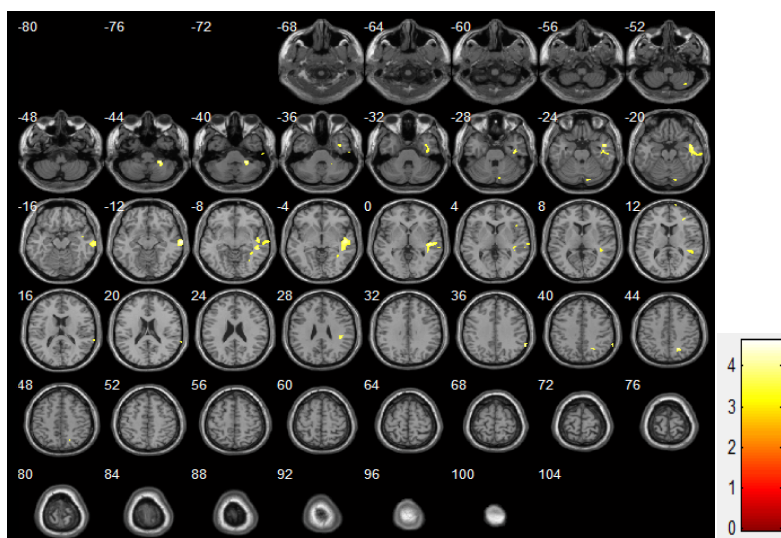


图2 相比男性正常人, 男性双相障碍脑灰质体积减少脑区



由图1可以得出:与女性对照组相比,女性双相障碍患者组右侧舌回、右侧楔叶、右侧枕中回、右侧扣带回后部、右侧中央前后回脑区体积减少。由图2可以得出:与男性对照组相比,男性双相障碍组体积减少的脑区包括右侧颞上回、右侧颞中回、右侧海马旁回、右侧额中回、右侧额下回、右侧楔前叶、右侧顶下小叶;男性双相障碍组体积减少的小脑区域是右侧小脑后叶。

### 3 讨 论

Luders, Peters等研究者发现男性整体脑体积明显大于女性整体脑体积<sup>[20, 21]</sup>, 并且Jorge等研究者也表明在双相障碍中性别对全脑灰质体积有显著影响<sup>[19]</sup>, 因此本研究中分别选用正常女性和正常男性作为双相障碍患者女性和双相障碍患者男性的对照组。本研究结果显示, 与女性对照组相比, 女性双相障碍患者右侧舌回、右侧楔叶、右侧枕中回、右侧扣带回后部、右侧中央前后回脑区体积减少, 推测这些脑区可能存在萎缩; 与男性对照组相比, 双相障碍男性患者右侧颞上回、右侧颞中回、右侧海马旁回、右侧额中回、右侧额下回、右侧顶下小叶、右侧小脑后叶体积减少, 推测这些脑区可能存在萎缩。

既往研究表明, 双相障碍患者存在某些脑区的病理性萎缩。崔立谦、Godfrey D. Pearson等研究者发现双相障碍患者右侧颞上中回萎缩<sup>[16, 22]</sup>; 并且崔立谦等发现狂躁型双相障碍患者右侧颞上中回萎缩, 而本研究中多表现为狂躁的男性患者萎缩脑区中也同样包括颞上中回。并且王鹏等研究者也发现双相障碍患者右侧颞上回、扣带回后部脑区萎缩<sup>[17]</sup>, 与本研究结果一致; Watson等研究者发现双相障碍患者右侧楔前叶、右侧楔叶及右侧小脑出现萎缩与本研究结果一致<sup>[23]</sup>; 也有研究发现双相障碍患者前额叶萎缩<sup>[24, 25]</sup>; 周千等研究者发现双相障碍患者在枕叶区域出现功能异常<sup>[26]</sup>。

以上研究说明双相障碍患者确实存在萎缩性脑区, 并且萎缩脑区跟本研究结果是一致的。除此之外, 本研究还发现双相障碍患者存在性别差异的分布性萎缩脑区, 女性双相障碍患者萎缩脑区多在右侧枕叶、扣带回后部和中央前后回, 而男性双相障碍患者萎缩脑区多在右侧颞叶、额叶及小脑后叶。由此得出不同性别双相障碍患者存在特异性萎缩脑区。并且不管是男性患者还是女性患者萎缩的脑区都在右侧, 呈现出偏侧性。

研究表明颞叶与情绪化反应有关, 且双相障碍

患者在受到情绪词语刺激时颞叶皮质、扣带回后部有明显激活<sup>[27]</sup>。本研究发现男性双相障碍患者右侧颞上中回、海马旁回以及女性患者扣带回后部灰质体积减少, 提示右侧颞上中回、海马旁回、扣带回后部可能参与了双相障碍的病理机制。扣带回后部通过与杏仁核、额顶叶、海马旁回多个脑区的紧密连接参与机体情绪调控和认知功能。有众多研究表明楔叶、楔前叶与情绪控制有关<sup>[28, 29]</sup>。近年有众多研究表明小脑也参与了认知处理和情绪控制, 并且小脑的功能和结构异常也见于各种精神疾病<sup>[30, 31]</sup>。

女性双相障碍多表现为抑郁, 而男性则多表现为狂躁。不同性别双相障碍患者萎缩脑区存在差异, 这可能与患者临床表现存在性别差异有关。

### 参 考 文 献

- 1 张晨, 方贻儒. 线粒体DNA与双相障碍发病的相关性研究. 上海交通大学学报(医学版), 2009, 29(8): 994-996
- 2 李恒, 赵书俊, 吴国伟, 等. 双相障碍患者脑白质完整性的初步研究. 中国临床心理学杂志, 2013, 21(5): 727-730
- 3 Eker C, Simsek F, Yilmazer EE, et al. Brain regions associated with risk and resistance for bipolar I disorder: a voxel-based MRI study of patients with bipolar disorder and their healthy siblings. Bipolar Disord, 2014, 16(3): 249-261
- 4 Townsend J, Bookheimer SY, Foland-Ross LC, et al. fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. Psychiatry Res, 2010, 182(1): 22-29
- 5 张萌, 赵旭东. 情感障碍患者的疾病感知. 中国临床心理学杂志, 2015, 23(1): 104-107
- 6 胡爱民, 薛志敏, 刘哲宁. 基于功能磁共振的单相与双相抑郁障碍神经生物机制研究进展. 中国临床心理学杂志, 2015, 23(5): 878-880
- 7 翟书涛. 妇女双相障碍的临床特征. 中国精神科杂志, 2008, 41(2): 125-126
- 8 Erol A, Winham SJ, McElroy SL, et al. Sex differences in the risk of rapid cycling and other indicators of adverse illness course in patients with bipolar I and II disorder. Bipolar Disorders, 2015, 17(6): 670-676
- 9 Izabela Kawa, Janet D Carter, Peter R Joyce, et al. Gender differences in bipolar disorder: Age of onset, course, comorbidity, and symptom presentation. Bipolar Disorders, 2005, 7(2): 119-125
- 10 Nivoli AMA, Pacchiarotti I, Rosa AR, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: The role of predominant polarity. Journal of Affective Disorders, 2011, 133(3): 443-449
- 11 Freeman MP, Arnold LM, McElroy SL. Women's mental health: a comprehensive textbook. New York: The Guilford Press, 2002. 166-181

- 12 Rasgon N, Bauer M, Grof P, et al. Sex-specific self-reported mood changes by patients with bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 2005, 39(1): 77-83
- 13 Arnold LM. Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 2003, 26(3): 595-620
- 14 Adler CM, Levine AD, DelBello MP, et al. Changes in gray matter volume in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*, 2005, 58(2): 151-157
- 15 Lochhead RA, Parsey RVO, quendo MA, et al. Regional brain gray matter volume differences in patients with bipolar disorder as assessed by optimized voxel-based morphometry. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(12): 1154-1162
- 16 崔立谦, 邓伟, 蒋莉君, 等. 偏执型精神分裂症和双相情感障碍躁狂患者脑灰质体积的比较分析. *四川大学学报*, 2010, 41(1): 5-9
- 17 王鹏. 单、双相抑郁障碍患者脑灰质体积的研究. 湘雅二医院硕士学位论文, 2013. 1-50
- 18 邹文锦, 曹莉萍, 崔立谦, 等. 情感障碍 I 型脑灰质基于体素形态学初步研究. *实用放射学杂志*, 2014, 30(7): 1075-1079
- 19 Almeida JR, Akkal D, Hassel S, et al. Reduced gray matter volume in ventral prefrontal cortex but not amygdala in bipolar disorder: Significant effects of gender and trait anxiety. *Psychiatry Res*, 2009, 171(1): 54-68
- 20 Luders E, Steinmetz H, Jancke L. Brain size and grey matter volume in the healthy human brain. *Neuroreport*, 2002, 13(17): 2371-2374
- 21 Peters M, Jancke L, staiger JF, et al. Unsolved problems in comparing brain sizes in Homo sapiens. *Brain and Cognition*, 1998, 37(2): 254-285
- 22 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
- 23 Watson DR, Anderson JME, Bai F, et al. A voxel based morphometry study investigating brain structural changes in first episode psychosis. *Behavioural Brain Research*, 2012, 227(1): 91-99
- 24 Arnone D, Cavanagh J, Gerber D, et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 2009, 195(3): 194-201
- 25 Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, et al. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 2002, 52(2): 93-100
- 26 周千. 精神分裂症与双相障碍患者静息态脑功能磁共振低频振幅的比较研究. 中国医科大学硕士学位论文, 2013. 1-63
- 27 Mitchell RLC, Elliott R, Barry M, et al. Neural response to emotional prosody in schizophrenia and in bipolar affective disorder. *British Journal of Psychiatry*, 2004, 184(3): 223-230
- 28 Fuentes P, Barros-Loscertales A, Bustamante JC, et al. Individual differences in the Behavioral Inhibition System are associated with orbitofrontal cortex and precuneus gray matter volume. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 2012, 12(3): 491-498
- 29 Mincic AM. Neural substrate of the cognitive and emotional interference processing in healthy adolescents. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 2010, 70(4): 406-422
- 30 Koziol LF, Budding D, Andreasen N, et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum*, 2014, 13(1): 151-77
- 31 Strata P. The Emotional Cerebellum. *Cerebellum*, 2015, 14(5): 570-577
- (收稿日期: 2015-12-30)
- (上接第404页)
- 31 Cuddy AJ, Wilmuth CA, Yap AJ, Carney DR. Preparatory Power Posing Affects Nonverbal Presence and Job Interview Performance. *Journal of Applied Psychology*, 2015, 100(4): 1286-1295
- 32 Lammers J, Dubois D, Rucker DD, Galinsky AD. Power gets the job: Priming power improves interview outcomes. *Journal of Experimental Social Psychology*, 2013, 49(4): 776-779
- 33 Cuddy AJ, Wilmuth CA, Carney DR. The benefit of power posing before a high-stakes social evaluation. *Harvard Business School*, 2012. 13-27
- 34 王丹枫. 身体姿势对社会认知的影响. 湖南师范大学硕士学位论文, 2014
- 35 Brinol P, Petty RE, Valle C, et al. The effects of message recipients' power before and after persuasion: A self-validation analysis. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2007, 93: 1040-1053
- 36 Fragale AR. The power of powerless speech: The effects of speech style and task interdependence on status conferral. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, 2006, 101: 243-261
- 37 龙君伟, 徐琴美. Bandura 的效能预期理论述评. *心理科学*, 1999, 22(4): 346-350
- 38 向玲, 王宝玺, 张庆林. 时间估计任务中的反馈加工和行为调节: 来自 ERP 的证据. *心理学报*, 2012, 44(9): 1149-1159
- 39 刘春雷. 学习和决策任务中结果评价的认知神经机制. 西南大学硕士学位论文, 2010
- 40 Allwood CM, Jonsson AC, Granhag PA. The effects of source and type of feedback on child witnesses' metamemory accuracy. *Applied Cognitive Psychology*, 2005, 19(3): 331-344
- (收稿日期: 2015-10-08)