

论著

文章编号:1000-5404(2012)22-2260-04

创伤后应激障碍的大脑局部一致性研究

张晔¹,张静娜¹,邱明国¹,谢兵²,陈翰³,李敏⁴,张佳佳⁴,张钰⁴,王健² (400038 重庆,第三军医大学:生物医学工程学院医学信息与医学影像学教研室¹,西南医院放射科²,西南医院康复科³,护理学院心理学教研室⁴)

[摘要] **目的** 探讨创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)患者静息状态下大脑局部一致性的变化。**方法** 采用静息功能磁共振成像技术,采集9例临床确诊PTSD患者和15例正常志愿者静息态脑功能数据,分别计算2组被试的大脑局部一致性(regional homogeneity, ReHo)值,并将其结果进行组内分析和组间分析。**结果** 组内分析结果显示,PTSD患者与正常对照组 ReHo 值较高的区域都位于大脑默认网络($P < 0.05$),即前额叶、后扣带回等脑区。而组间分析结果显示 PTSD 患者 ReHo 值比正常对照升高的脑区包括枕上回、枕中回、楔前叶、脑岛等区域,而在缘上回、额下回等区域显著下降($P < 0.05$)。**结论** 在静息状态下 PTSD 患者的大脑局部一致性发生了改变,可能与患者的情绪、记忆等功能异常相关。

[关键词] 创伤后应激障碍;功能磁共振成像;大脑局部一致性;静息状态

[中图法分类号] R445.2;R749.72

[文献标志码] A

Regional homogeneity of resting-state brain activity in patients with posttraumatic stress disorder

Zhang Ye¹, Zhang Jingna¹, Qiu Mingguo¹, Xie Bing², Chen Han³, Li Min⁴, Zhang Jia-jia⁴, Zhang Yu⁴, Wang Jian² (¹Department of Medical Informatics and Medical Imaging, College of Biomedical Engineering, ⁴Department of Psychology, School of Nursing, Third Military Medical University, ²Department of Radiology, ³Department of Rehabilitation, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038, China)

[Abstract] **Objective** To explore the changes of the regional homogeneity of resting-state brain activity in patients with posttraumatic stress disorder (PTSD). **Methods** Resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) was performed in 9 PTSD patients (PTSD group) and 15 healthy participants (normal control group). The regional homogeneity (ReHo) values of resting-state brain activity in all the subjects were calculated by DPARSF software. One and two sample *t*-test was used to observe the changes of the ReHo values between the two groups. **Results** The results of the one-sample *t*-test showed that the ReHo values of the PTSD group and the normal control group increased in the default mode network, including prefrontal lobe and posterior cingulate gyrus ($P < 0.05$, cluster > 50). The results of the two-sample *t*-test showed that the ReHo values of the PTSD group increased in the right superior occipital gyrus, left middle occipital gyrus, left precuneus and left insula, but decreased in the right supramarginal gyrus and left inferior frontal gyrus ($P < 0.05$, cluster > 50). **Conclusion** The changes of the regional homogeneity of resting-state brain activity in patients with PTSD may relate with the dysfunction of the emotion and memory processing of the brain.

[Key words] posttraumatic stress disorder; functional MRI; regional homogeneity; resting-state

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30870696), the Starting Funds for Personnel Returning From Overseas of Third Military University of China (2009XHG01), and the Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2009BB5019). Corresponding author: Qiu Mingguo, Tel: 86-23-68772485, E-mail: qiumingguo@yahoo.com

创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)是指人在遭遇或对抗重大压力后,延迟出现并长期持续存在的精神障碍,其临床表现包括再度体验

创伤、高警觉和回避行为^[1]。引发创伤的事件包括战争、暴力犯罪、严重交通意外、自然灾害等。近年来,随着我国机动车辆的不断增加,道路交通事故发生率也逐渐升高,交通伤已成为现代社会 PTSD 发生的常见因素^[2-3]。遗憾的是,目前针对这种心理学疾病的研究依然较为匮乏,PTSD 的发病机制仍不十分明确。静

[基金项目] 国家自然科学基金(30870696);第三军医大学回国人员启动基金(2009XHG01);重庆市自然科学基金(CSTC2009BB5019)

[通信作者] 邱明国,电话:(023)68772485, E-mail: qiumingguo@yahoo.com

息态功能磁共振技术 (resting-fMRI) 是一种新型的 MRI 技术, 因其可以在活体状态下无创地反映脑自发活动, 已经被广泛应用于各类精神疾病的研究之中。因此, 我们应用静息态功能共振成像技术, 以交通事故等意外伤后 PTSD 患者为研究对象, 结合局部一致性 (regional homogeneity, ReHo) 算法, 检测 PTSD 患者静息状态下的大脑活动状况, 并与正常被试对比, 探索 PTSD 的病理生理学机制, 为 PTSD 的早期诊断、干预及治疗等提供更为客观的形态学指标。

1 对象与方法

1.1 研究对象

PTSD 患者 9 例, 均从西南医院康复科住院治疗的交通伤患者中筛选, 其中女性 4 例, 男性 5 例, 年龄为 18 ~ 45 岁, 平均 32.92 岁。所有患者经过 2 名临床精神科医师及心理咨询师确诊, 病程均 >6 个月。经检测符合美国精神疾病诊断与统计手册第 4 版 (DSM-IV) 诊断标准^[4]。排除脑部损伤, 药物滥用、精神发育迟滞以及患有其他神经系统功能疾病的患者。所有病例有不同程度的记忆力衰退、智力下降、睡眠障碍等临床表现。以 15 例正常自愿者作为对照组, 年龄 20 ~ 40 岁, 平均 25.45 岁, 性别比例同研究组, 排除标准与 PTSD 患者相同。所有被试为右利手。研究内容以书面形式告知两组受试者。本研究经第三军医大学道德伦理委员会批准通过。

1.2 数据采集

脑结构数据以及功能数据均采用 3.0 T 磁共振扫描仪 (Trio, Siemens Medical Erlangen, Germany) 进行采集。T₁ 加权像采用 3D MPRAGE 序列矢状位扫描, 扫描参数为 TR = 1 900 ms, TE = 2.34 ms, 翻转角为 7°, 层厚 1 mm, 共扫描 160 层。静息态下的大脑功能像采用平面回波成像 (EPI) 序列扫描, 扫描参数 TR = 2 000 ms, TE = 30 ms, 翻转角为 90°, 层厚为 3 mm, 共扫描 36 层, FOV = 220 mm × 220 mm, 采集时间为 260 s。扫描期间受试者保持放松, 闭眼平躺于扫描仪内, 并要求其尽量保持不动且不进行任何的意向性思维。

1.3 数据处理及分析

采用 SPM5 软件 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 对数据进行预处理。首先进行空间预处理, 做时间校正、头动校正及空间标准化。之后以 3 mm × 3 mm × 3 mm 的标准将每个体素重采样, 用带通滤波器提取 0.01 ~ 0.08 Hz 的信号, 去除线性漂移以及呼吸、心跳等高频噪声。之后采用 DPARSF (<http://www.restingfMRI.net>) 软件, 计算脑内每个体素与其周围相邻的 26 个体素在时间序列上的一致性, 以该体素的肯德尔和谐系数 (kendall's coefficient of concordance, KCC) 为指标, 也就是该体素的大脑局部一致性 (ReHo) 值。该值为 0 ~ 1, 代表 BOLD 信号的局部一致性由弱到强。将所有体素的 ReHo 值除以全脑 mask 内的平均 ReHo 值, 得到标准化的全脑 ReHo 值图。

使用 SPM5 软件分别对 PTSD 患者组和正常对照被试的全脑 ReHo 值进行单样本 *t* 检验 ($P < 0.05$), 去除少于 50 个体素的区域。之后对两组被试进行双样本 *t* 检验 ($P < 0.05$), 去除少于 50 个体素的区域。最后将结果叠加在标准 MNI 模板上进行显示, 得出两组被试静息状态下大脑 ReHo 值的统计差异。以统计学 *t* 检验中计算出的 *T* 值代表不同脑区的激活强度。

2 结果

单样本 *t* 检验的结果显示, PTSD 患者与正常对照组 ReHo 值较高的区域都位于大脑默认网络 ($P < 0.05$), 即前额叶、后扣带回等脑区 (图 1、2)。

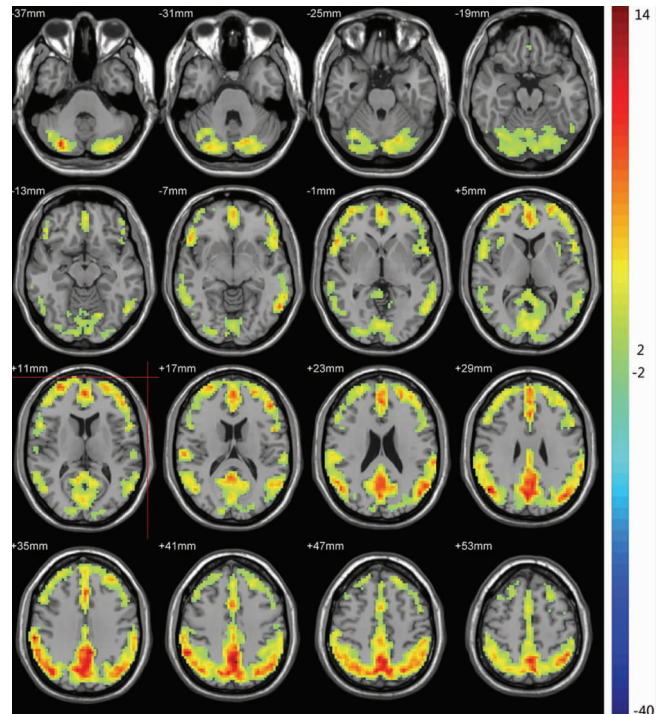


图 1 正常对照组大脑横断面观

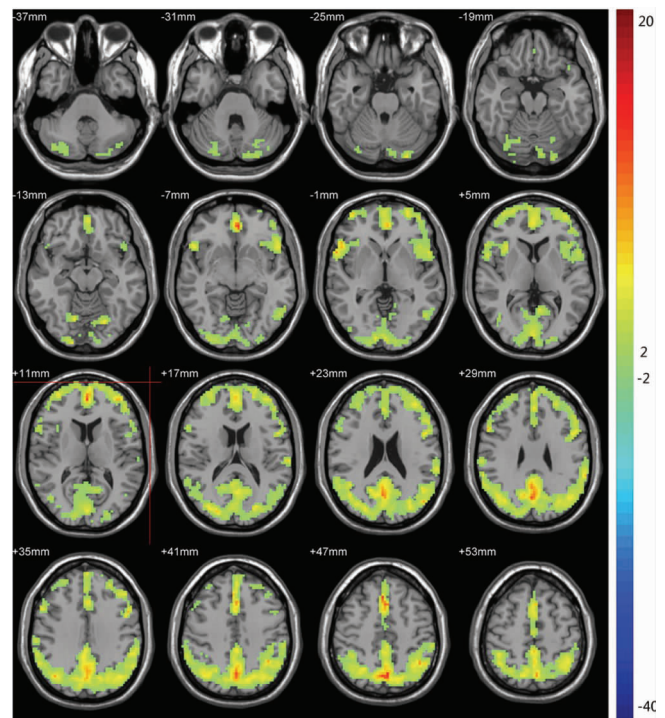


图 2 PTSD 患者大脑横断面观

而双样本 *t* 检验结果显示, PTSD 患者 ReHo 值比正常对照升高的脑区包括枕上回、枕中回、楔前叶、脑岛等区域, 而在缘

上回、额下回等区域 PTSD 患者的 ReHo 值显著下降 ($P < 0.05$)。见图 3, 表 1。

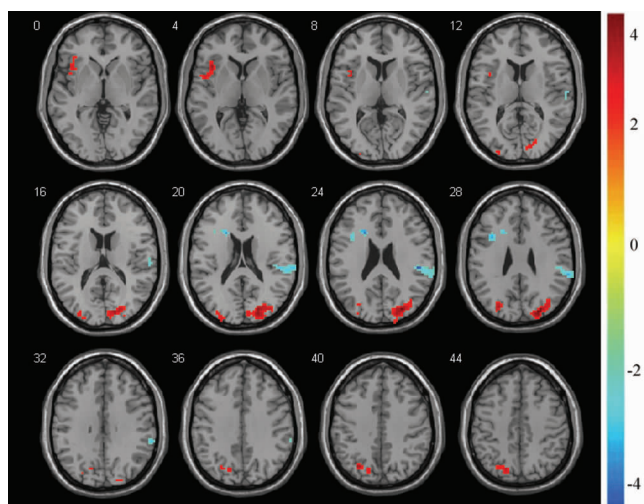


图 3 PTSD 患者和正常对照组静息态 ReHo 值差异脑区的大脑横断面观

表 1 PTSD 患者组和正常对照组静息态 ReHo 值差异脑区及激活强度

| 脑区 | 脑半球 (左/右) | 体素数目 | 激活强度 (T 值) | 峰值坐标 (MNI) | | |
|-------------|--------------|------|---------------|------------|-----|----|
| | | | | X | Y | Z |
| PTSD > 正常对照 | | | | | | |
| 枕上回 | 右 | 233 | 4.211 3 | 21 | -84 | 18 |
| 脑岛 | 左 | 65 | 3.647 9 | -39 | 18 | 3 |
| 楔前叶 | 左 | 56 | 3.464 5 | -27 | -69 | 39 |
| 枕中回 | 左 | 54 | 3.460 9 | -27 | -78 | 27 |
| PTSD < 正常对照 | | | | | | |
| 缘上回 | 右 | 119 | -4.743 9 | 48 | -27 | 24 |
| 额下回 | 左 | 57 | -4.172 0 | -21 | 18 | 24 |

3 讨论

静息态 fMRI 如今已被广泛应用于认知神经科学和精神疾病领域,它可以在无创的条件下衡量人脑内部自发活动的组织模式。ReHo 值是静息状态下衡量大脑自发活动的 1 个指标,用于研究静息状态下被给定的体素与其相邻体素之间自发的神经元活动一致性的情况,即主要了解脑区局部活动的差异^[5]。这种方法可以更完整地揭示结构和功能上紧密联系的大脑神经环路,目前已广泛应用于多种精神疾病的研究。

我们运用静息态 fMRI 技术研究 PTSD 患者大脑局部一致性的变化,发现患者枕上回、枕中回、楔前叶、丘脑等脑区 ReHo 值对比正常对照组显著升高。枕叶被认为是基本视觉处理的中枢。Raichle 等^[6]通过 PET 研究发现,在静息状态下,正常被试在闭眼的状态下枕叶会出现明显的负激活,也就是说闭眼情况下枕叶是相对活跃的。而 Haldane 等^[7]指出枕叶不仅参与视觉处理,同时还与抑制反应的控制相关。PTSD 患者枕叶的局域一致性增强,某一程度上表明了患者这一脑区的异常活跃,这可能与 PTSD 患者典型的再度创伤体验症状有关,由于无法抑制对创伤场面的不断回想,引起了抑制功能相关脑区的过补偿效应,同时也引

起了视觉相关脑区的活动增强。

之前我们的研究^[8]发现了 PTSD 患者静息状态下大脑默认网络中楔前叶区域的功能连接度对比正常人显著增强。楔前叶的主要功能是视觉的空间加工^[9],并且参与定位周围环境^[10]。由此可见楔前叶可能负责从周围环境和我们自身中收集相关信息,PTSD 患者高警觉的症状可能与这一区域的局域一致性增强有关。近期的脑功能成像研究发现,楔前叶与情景记忆,自我相关的信息处理,以及意识的各个方面相关^[11]。Cabeza 等^[12]研究发现,楔前叶后部可能参与短时记忆的提取。因此,PTSD 患者反复回忆创伤经历的症状,可能与他们静息状态下大脑楔前叶局域一致性增强有关。

一般认为脑岛参与了内脏感觉/运动、体觉、疼痛、语言、注意以及情感的调节^[13]。Deen 等^[14]认为脑岛是评价固定刺激引起的情感与动机显著性的脑区,是外部信息与内部动机状态的接口。Flynn 等^[15]发现脑岛还与情绪稳定性、睡眠以及压力引起的免疫抑制有关。本研究中发现静息状态下 PTSD 患者脑岛局域一致性的增强,反映了脑岛区域的过分活跃,可能与患者创伤后引起的情绪不稳定以及压力反应相关。

本研究还发现了 PTSD 患者缘上回、额下回等脑区 ReHo 值对比正常对照组显著降低。缘上回属于镜像神经元系统,因此在理解他人情绪、进行情绪归因方面具有重要作用^[16]。缘上回受损亦可导致对痛苦刺激的情绪反应缺乏。这一脑区的局域一致性下降在一定程度上反映了 PTSD 患者对外在环境或他人的漠不关心等症状。左侧额下回在语言产生、动词理解以及句义整合中具有重要的作用,杨凌云等^[17]也发现这一脑区与语音存储、行为选择和注意调控有关。Badre 等^[18]还发现左侧额下回与记忆的认知控制相关。因此本研究发现 PTSD 患者相对健康被试左侧额下回局域一致性显著降低,反映了这一脑区的自发神经活动异常,推测可能与患者回避语言表达、选择性失忆等症状有关。

本研究运用静息态磁共振技术,检测 PTSD 患者与健康被试相比大脑局域一致性的变化,发现患者枕上回、枕中回、楔前叶、丘脑等脑区 ReHo 值对比正常对照组显著升高,而缘上回及额下回相对健康被试显著降低,反映了这些脑区的自反神经活动异常。这些结果表明局域一致性方法对于 PTSD 患者的神经机制研究具有积极的意义。但我们的研究也存在一些不足,如样本量较小,缺乏充分的校正,因此这些结果需要大样本的研究继续进行验证。

参考文献:

- [1] Liberzon I, Sripada C S. The functional neuroanatomy of PTSD: a critical review [J]. Prog Brain Res, 2008, 167: 151-169.
- [2] 施建国, 侯振海, 周继红, 等. 高速公路交通伤后创伤后应激障碍分析 [J]. 中华创伤杂志, 2006, 22(12): 934-936.
- [3] 张静娜, 邱明国, 谢兵, 等. 基于纤维束骨架的空间统计方法研究

创伤后应激障碍患者脑白质结构变化[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(19): 2077-2080.

[4] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [M]. 4th ed. Washington: American psychiatric Pub, 2000.

[5] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. Neuroimage, 2004, 22(1): 394-400.

[6] Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(2): 676-682.

[7] Haldane M, Cunningham G, Androustos C, et al. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I [J]. J Psychopharmacol, 2008, 22(2): 138-143.

[8] 张晔, 邱明国, 谢兵, 等. 创伤后应激障碍患者静息状态下脑默认网络研究[J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(21): 2271-2273.

[9] Gusnard D A, Raichle M E, Raichle M E. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain [J]. Nat Rev Neurosci, 2001, 2(10): 685-694.

[10] Vogt B A, Finch D M, Olson C R. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions [J]. Cereb Cortex, 1992, 2(6): 435-443.

[11] Margulies D S, Vincent J L, Kelly C, et al. Precuneus shares intrinsic functional architecture in humans and monkeys [J]. Proc Natl

Acad Sci U S A, 2009, 106(47): 20069-20074.

[12] Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies [J]. J Cogn Neurosci, 2000, 12(1): 1-47.

[13] Simmons A, Matthews S C, Paulus M P, et al. Intolerance of uncertainty correlates with insula activation during affective ambiguity [J]. Neurosci Lett, 2008, 430(2): 92-97.

[14] Deen B, Pitskel N B, Pelphrey K A. Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis [J]. Cereb Cortex, 2011, 21(7): 1498-1506.

[15] Flynn F G, Benson D F, Ardila A. Anatomy of insula-functional and clinical correlates [J]. Aphasiology, 1999, 13: 55-78.

[16] Sommer M, Sodian B, Dohnel K, et al. In psychopathic patients emotion attribution modulates activity in outcome-related brain areas [J]. Psychiatry Res, 2010, 182(2): 88-95.

[17] 杨凌云, 肖壮伟, 刘西瑞, 等. 左侧额下回在汉字真假词视觉加工中的不同效应[J]. 中国医学影像技术, 2006, 22(6): 833-835.

[18] Badre D, Wagner A D. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory [J]. Neuropsychologia, 2007, 45(13): 2883-2901.

(收稿:2012-07-11;修回:2012-09-04)

(编辑 王小寒)

(上接 2259 页)

中药组有 2 例(2.9%)发生深静脉血栓,其中 1 例有深静脉置管,1 例合并上腔静脉综合征。单纯化疗组有 2 例(6.06%)发生深静脉血栓,其中 1 例有深静脉置管。

2.2 近期客观疗效

患者均接受 2~6 个周期化疗。两组均无完全缓解(CR),中药组部分缓解(PR)26 例,疾病稳定(SD)22 例,疾病进展(PD)21 例,单纯化疗组 PR 10 例,SD 10 例,PD 13 例。两组客观缓解率差异无统计学意义(37.7% vs 30.3%, $P=0.513$)。

2.3 不良反应

两组发生 III~IV 度不良反应主要有恶心、呕吐、纳差、白细胞减少、血小板减少等。中药组 III~IV 度白细胞减少的发生率明显低于单纯化疗组(17.4% vs 36.4%, $P=0.035$),其余不良反应两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

恶性肿瘤患者具有较高的血栓形成风险。凝血功能检查可以监测患者的凝血状态,指导血栓的预防及治疗。检测凝血功能的常用指标有 APTT、PT、TT 和 Fib 等,APTT 反映了内源性凝血功能,PT 反映了外源性凝血功能,TT 延长提示抗凝活性增加。血浆 Fib 是血浆中含量最高的凝血因子,反映了患者的凝血功能。D-dimer 水平升高提示体内有血栓形成和纤溶系统活化。有研究^[3]发现 D-dimer 升高者和正常者静脉血栓发生率有显著差异。也有研究^[4]显示肿瘤患者 FIB 水平较健康人群明显升高,APTT 和 PT 时间明显缩短。因此,Fib、D-dimer 都是反映凝血功能并预测患者发生静脉血栓的重要指标。

本研究显示,化疗后中药组 Fib 和 D-dimer 均较单纯化疗组明显降低,差异有统计学意义,这与既往研究^[5]类似。本研究中 2 组血小板数量及 TT、APTT 在治疗后未显示出差异,但国内一项前瞻性的研究^[5]显示化疗后中药组血小板较化疗组显著减少,也有研究^[6]得出相反的结果。因此,回生口服液对化疗后血小板的影响还需进一步研究。

回生口服液的主要成分中水蛭、虻虫、红花的提取物有改善凝血功能、抗血小板聚集的作用。动物实验证实水蛭和虻虫配伍有一定的协同作用^[7]。红花有活血通经、散瘀止痛的作用,动物实验证实红花所含的有效成分红花黄色素能明显延长大鼠 PT、凝血时间、降低血纤维蛋白原含量,增加血凝块溶解率^[8]。本研究中回生口服液联合化疗比单纯化疗能明显降低化疗后 Fib 和 D-dimer,改善高凝状态、预防深静脉血栓。但由于回顾性分析存在选择偏倚和混杂因素,需要前瞻性试验进一步研究。

参考文献:

[1] Sallah S, Wan J Y, Nguyen N P. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics [J]. Thromb Haemost, 2002, 87(4): 575-579.

[2] Khorana A A, Francis C W, Culakova E, et al. Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(3): 484-490.

[3] 王朝阳, 杨帆, 李高峰, 等. 862 例恶性肿瘤静脉血栓栓塞发生率及其临床特征 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(20): 2255-2257.

[4] 沙吉旦·阿不都热衣木, 张洪亮, 热娜古丽·艾则孜, 等. 恶性肿瘤患者血栓前状态分子标志物的变化 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2007, 32(6): 973-977.

[5] 许新华, 苏进, 付向阳, 等. 回生口服液对中晚期非小细胞肺癌患者化疗后血凝状态及疗效的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(6): 695-697, 700.

[6] 王道梅, 燕平, 莫正英, 等. 回生口服液对非小细胞肺癌化疗患者血象及免疫功能的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(10): 67, 78.

[7] 梁进权, 秘德卿, 王宁生. 水蛭、虻虫配伍的抗凝血和抗血小板聚集的作用 [J]. 中药材, 2009, 32(9): 1347-1350.

[8] 张宏宇, 陈沫, 熊文激. 红花黄色素抗血栓和降血脂作用的实验研究 [J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(7): 1028-1031.

(收稿:2012-07-03;修回:2012-08-10)

(编辑 汪勤俭)