

· 论著 · 临床 ·

基于扩散张量成像的双相障碍 I 型患者全脑白质完整性研究

曹龙龙¹, 梁胜祥^{2,3,4,5}, 郭明娟¹, 吴大伟^{2,3,4}, 聂彬彬^{5,6*}

(1. 天津市安定医院, 天津 300222;

2. 福建中医药大学康复医学院, 福建 福州 350122;

3. 福建省康复技术重点实验室, 福建 福州 350122;

4. 福建康复产业研究院技术创新平台, 福建 福州 350122;

5. 中国科学院高能物理研究所, 北京市射线成像技术与装备工程技术研究中心, 北京 100049;

6. 中国科学院大学, 核科学与技术学院, 北京 100049

* 通信作者: 聂彬彬, E-mail: niebb@ihep.ac.cn)

【摘要】目的 比较双相情感障碍(BD)I型患者和健康对照组脑白质部分各向异性分数(FA),探索BD-I型患者的脑白质完整性。**方法** 2012年1月-2014年7月于中南大学湘雅二医院纳入符合《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(DSM-IV)诊断标准的BD-I型患者22例为患者组,同期在中南大学湘雅二医院周边社区招募性别、年龄及受教育年限与患者组匹配的24名健康者为对照组。采用3.0T磁共振成像系统采集所有被试的脑白质结构相数据,使用FSL、SPM完成FA参数图计算、空间标准化、高斯平滑,采用两独立样本t检验分析患者组与对照组FA值差异有统计学意义的脑区。**结果** 与对照组相比,患者组FA值增高的脑区为右侧小脑后叶($P < 0.01$),降低的脑区包括颞上回、小脑前叶、左侧岛叶和左侧尾状核($P < 0.01$)。**结论** BD-I型患者白质完整性受损,边缘系统、颞叶和小脑白质完整性受损可能与BD-I型的病理生理学机制有关。

【关键词】 双相情感障碍;磁共振成像;基于体素的分析;各向异性分数;白质

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.02.005

White matter integrity in patients with bipolar I disorder: a whole brain fractional anisotropy study

Cao Longlong¹, Liang Shengxiang^{2,3,4,5}, Guo Mingjuan¹, Wu Dawei^{2,3,4}, Nie Binbin^{5,6*}

(1. Tianjin Anding Hospital, Tianjin 300222, China;

2. College of Rehabilitation Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122, China;

3. Fujian Key Laboratory of Rehabilitation Technology, Fuzhou 350122, China;

4. Technology Innovation Platform of Fujian Rehabilitation Industry Research Institute, Fuzhou 350122, China;

5. Beijing Engineering Research Center of Radiographic Techniques and Equipment, Institute of High Energy Physics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

6. School of Nuclear Science and Technology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

* Corresponding author: Nie Binbin, E-mail: niebb@ihep.ac.cn)

【Abstract】Objective To compare white matter fractional anisotropy (FA) between bipolar I disorder patients and healthy controls, in order to explore the white matter integrity of bipolar I patients. **Methods** During January 2012 to July 2014, 22 patients meeting Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) criteria for bipolar I disorder were enrolled from the Second Xiangya Hospital of Central South University. During the same period, 24 healthy individuals which match on the gender, age and education were randomly enrolled from surrounding communities as healthy controls. All subjects underwent 3.0T magnetic resonance imaging scan to obtain white matter structural data. Subsequently, FA image, spatial standardization and Gauss smoothing were processed using FSL and SPM toolbox. Two independent sample t-tests was used to analyze smoothed white matter map and compare differences in fractional anisotropy between the two groups. **Results** Compared with healthy controls, bipolar I disorder patients showed elevated FA value in the right cerebellum posterior lobe ($P < 0.01$) and decreased FA value in superior temporal gyrus, cerebellum anterior lobe, left insula and left caudate ($P < 0.01$). **Conclusion** There was impaired white matter integrity in bipolar I disorder patients. The impaired integrity in the limbic system, temporal lobe and cerebellar white matter may be related to the pathophysiological mechanism of bipolar I disorder.

【Keywords】 Bipolar disorder; Magnetic resonance imaging; Voxel-based analysis; Fractional anisotropy; White matter

双相情感障碍(Bipolar disorder, BD)是一种慢性的严重精神障碍,是世界范围内主要致残疾病之一^[1]。BD 会降低患者生活质量,加重社会负担^[2]。关于弥散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI)的研究显示,白质异常可能在 BD 的发病机制中发挥重要作用^[3]。部分各向异性分数(fractional anisotropy, FA)可反映白质的总体完整性^[4],有研究显示,BD 患者存在广泛性的脑区 FA 值降低^[5]。探索 BD - I 型患者脑白质 FA 值变化可能有助于进一步揭示 BD 的病理生理学机制。Vederine 等^[6]研究表明,BD 患者的 FA 值改变主要集中在两个区域,一个位于右侧海马旁回附近,另一个位于右侧扣带皮层前部和膝下扣带回附近。Emsell 等^[7]研究显示,BD 患者的双侧扣带回、下纵束、左侧上纵束和胼胝体压部的 FA 值均降低。Barysheva 等^[8]研究发现,BD 患者存在广泛性的 FA 值降低,包括胼胝体、皮质和丘脑相关纤维。Leow 等^[9]研究显示,BD 患者胼胝体白质的整体性降低。Yip 等^[10]研究显示,BD - II型和未特定亚型 BD 患者的 FA 值广泛性降低。Wise 等^[11]研究发现,BD 患者左侧扣带回及胼胝体膝部 FA 值降低。Repple 等^[12]研究显示,BD 患者右侧皮质脊髓束、上纵束 FA 值降低。Dong 等^[13]研究显示,BD 患者胼胝体膝部和后扣带回的 FA 值降低。

BD 患者 FA 值降低可能是一种特质性异常。未服药青少年 BD 患者左侧额上回白质 FA 值降低,甚至在儿童 BD 患者中也存在这种改变^[3]。Barnea - Goraly 等^[14]研究表明,儿童期 BD 患者穹窿、后扣带回、胼胝体、顶颞和放射冠 FA 值降低。未受影响的 BD 患者亲属 FA 值也存在降低,但降低程度小于患病亲属^[5]。经锂盐治疗后,BD - I 型患者胼胝体和左侧前部放射冠 FA 值增高^[15]。

总结既往研究发现,FA 值异常与 BD 密切相关,甚至在 BD 起病之前就存在。FA 值异常可能是 BD 的特质性表现。但既往研究多关注 BD 患者额叶、前额叶和边缘系统等脑区的白质 FA 值,少有研究关注小脑区白质 FA 值的变化,然而小脑对于情绪调节有重要作用。且既往研究大多未对 BD 患者进行亚型区分,导致样本存在异质性,可能无法反映真实结果。本研究仅筛选 BD - I 型患者,采用基于体素的全脑分析方法(Voxel - based analysis, VBA),比较 BD - I 型患者和健康对照组的白质 FA 值,探索 BD - I 型患者的脑白质完整性,进一步研究 BD - I 型的发病机制。

1 对象与方法

1.1 对象

以 2012 年 1 月 - 2014 年 7 月在中南大学湘雅二医院就诊的 BD - I 型患者为患者组。入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM - IV)BD - I 型诊断标准,由至少两名主治医师及以上职称的精神科医师共同诊断;②年龄 18 ~ 45 岁,中国汉族人;③受教育年限 ≥ 9 年;④右利手;⑤能理解本课题研究内容;⑥自愿参加本研究并能完成整个实验。排除标准:①有重大躯体疾病史,包括神经系统病变及脑结构性改变;②合并其他重性精神疾病者;③合并物质滥用或依赖者;④磁共振扫描前 24 h 内服用过苯二氮草类药物或饮酒;⑤孕产期女性。符合入组标准且不符合排除标准共 48 例。同期在中南大学湘雅二医院周边社区招募对照组,入组标准:①不符合 DSM - IV 中 TR 轴 I 障碍临床定式检查使用指南(研究版)中任何轴 I 障碍的诊断标准;②年龄 18 ~ 45 岁,中国汉族人;③受教育年限 ≥ 9 年;④右利手;⑤能理解本课题研究内容;⑥自愿参加本研究并能完成整个实验。排除标准:①有重大躯体疾病史,包括神经系统病变和脑结构性改变;②合并其他重性精神疾病者;③合并物质滥用或依赖者;④磁共振扫描前 24 h 内服用过苯二氮草类药物或饮酒;⑤孕产期女性;⑥有一级亲属存在明确的精神疾病诊断及治疗史。符合入组标准且不符合排除标准共 40 名。所有受试对象或其法定监护人均签署知情同意书。被试可随时退出本研究,保证其正常的诊疗过程及其他利益不受任何影响。本研究经中南大学湘雅二医院伦理委员会审核批准。

雅二医院就诊的 BD - I 型患者为患者组。入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM - IV)BD - I 型诊断标准,由至少两名主治医师及以上职称的精神科医师共同诊断;②年龄 18 ~ 45 岁,中国汉族人;③受教育年限 ≥ 9 年;④右利手;⑤能理解本课题研究内容;⑥自愿参加本研究并能完成整个实验。排除标准:①有重大躯体疾病史,包括神经系统病变及脑结构性改变;②合并其他重性精神疾病者;③合并物质滥用或依赖者;④磁共振扫描前 24 h 内服用过苯二氮草类药物或饮酒;⑤孕产期女性。符合入组标准且不符合排除标准共 48 例。同期在中南大学湘雅二医院周边社区招募对照组,入组标准:①不符合 DSM - IV 中 TR 轴 I 障碍临床定式检查使用指南(研究版)中任何轴 I 障碍的诊断标准;②年龄 18 ~ 45 岁,中国汉族人;③受教育年限 ≥ 9 年;④右利手;⑤能理解本课题研究内容;⑥自愿参加本研究并能完成整个实验。排除标准:①有重大躯体疾病史,包括神经系统病变和脑结构性改变;②合并其他重性精神疾病者;③合并物质滥用或依赖者;④磁共振扫描前 24 h 内服用过苯二氮草类药物或饮酒;⑤孕产期女性;⑥有一级亲属存在明确的精神疾病诊断及治疗史。符合入组标准且不符合排除标准共 40 名。所有受试对象或其法定监护人均签署知情同意书。被试可随时退出本研究,保证其正常的诊疗过程及其他利益不受任何影响。本研究经中南大学湘雅二医院伦理委员会审核批准。

1.2 磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)扫描

本研究 MRI 扫描工作均在中南大学湘雅二医院完成。用荷兰飞利浦 3.0T 磁共振成像系统采集功能磁共振数据。使用标准的头线圈完成扫描,于轴向位采集每位受试者的 DTI 结构图像。MRI 扫描具体参数如下:重复时间(TR) = 6590 ms,回波时间(TE) = 70 ms,平均次数(NEX) = 2,翻转角 = 90°,层厚 = 2.5 mm,层间距 = 0 mm,层数 = 60,矩阵(Matrix) = 144 × 144,视野(FOV) = 240 mm × 240 mm, b 值 = 1000 s/mm²,扩散敏感梯度方向 32 个。

1.3 图像和数据处理

首先用 MRICron 软件将所有被试的 MRI T₁ 加权脑结构成像数据从 DICOM 格式转存为可分析的 NIFTI 格式;然后用 FMRIB Software Library(FSL)对脑图像进行预处理,计算得到各被试的 b = 0 图

和 FA 图,利用 SPM 12 软件(Statistical parametric mapping 12,SPM12,http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)对 FA 图做进一步处理,主要包含以下步骤:①空间标准化,将所有被试的 $b=0$ 图像配准到标准蒙特利尔(Montreal Neurological Institute, MNI)空间的 T_2 模板上,并将得到的变换关系保存,然后应用于对应被试的 FA 图像,实现被试 FA 图像向 MNI 空间的标准化;②高斯平滑,使用半高宽为 8mm 的高斯核对空间标准化后的 FA 图进行高斯平滑,以降低噪声对结果的影响,同时使平滑后的数据符合正态分布。

使用 SPM8 对预处理后的数据进行逐像素统计分析,再基于广义线性模型(General linear modal, GLM)对平滑处理后的数据进行逐像素统计分析。对两组脑白质 FA 值存在差异的脑区,给出脑白质差异像素点的 Talairach 坐标值,确定 BD-I 型患者脑白质 FA 值异常的具体脑区。

1.4 统计方法

使用 SPSS 18.0 进行统计分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用例数表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

共收集 48 例 BD-I 型患者和 40 名健康者的 DTI 数据,患者组数据残损 1 例,对照组数据残损 7 例。根据年龄、受教育年限及性别匹配,最终患者组 22 例、对照组 24 例纳入统计分析。患者组男性 8 例,女性 14 例;平均年龄 (26.32 ± 5.20) 岁;平均受教育年限 (12.43 ± 2.04) 年。对照组男性 9 例,女性 15 例;平均年龄 (26.75 ± 6.70) 岁;平均受教育年限 (12.96 ± 2.66) 年。

2.2 两组脑白质完整性比较

2.2.1 患者组 FA 值增高的脑区

与对照组比较,患者组 FA 值增高的脑区为右侧小脑后叶。见表 1。

表 1 BD-I 型患者与对照组比较 FA 值增高的脑区

脑区	体积	P	Talairach 坐标		
			X	Y	Z
右侧小脑后叶	418	<0.01	26	-78	-46

注:FA,各向异性分数

2.2.2 患者组 FA 值降低的脑区

与对照组比较,患者组 FA 值降低的脑区包括左侧颞上回、小脑前叶、左侧岛叶和左侧尾状核。见表 2。

表 2 BD-I 型患者与对照组比较 FA 值降低的脑区

脑区	体积	P	Talairach 坐标		
			X	Y	Z
左侧颞上回	51	<0.01	-44	14	-30
小脑前叶	23	<0.01	0	-50	-38
左侧岛叶(aal)	32	<0.01	-38	18	4
左侧尾状核(aal)	65	<0.01	-12	18	6

注:FA,各向异性分数

3 讨论

白质异常是 BD 潜在的内表型标记物^[7],白质 FA 值的改变可反映白质微结构的改变^[16]。本研究显示,与对照组比较,患者组有 1 个脑区的 FA 值增高,4 个脑区的 FA 值降低,提示 BD-I 型患者白质完整性受损,脑区广泛性 FA 值降低,白质改变与 BD-I 型的发生和症状相关。

近年来多项研究显示,小脑在 BD 的发病机制中有重要作用。小脑通过小脑脚与大脑多个脑区相连接进而组成神经环路,参与前额叶-丘脑-小脑环路,并与认知和情感功能密切相关^[17]。Mikita 等^[18]研究显示,抑郁症状与小脑血流量呈负相关。小脑的纤维束连接前额叶、皮层下结构及脑干结构并产生单胺类递质^[19]。小脑和皮质小脑束之间的连接紊乱是导致情绪失调的主要神经生理学机制^[19]。小脑前叶有初级感觉运动区,小脑后叶与基础脑桥和下丘脑核相连接,包含高级指令性行为相关的脑区^[20]。小脑受损可诱发认知情感症状(情感失调)^[20]。本研究显示,BD-I 型患者右侧小脑后叶 FA 值增高,可能是因为小脑的情绪调节和认知功能失调,导致右侧小脑后叶的白质完整性代偿性升高。小脑前叶有初级感觉运动区,本研究中,小脑前叶 FA 值降低,提示 BD-I 型患者的小脑前叶白质整体性降低,这可能是引起患者认知功能和情绪调节功能受损的重要原因之一。

颞上回是位于颞叶上的大脑外侧沟与颞上沟之间的部分,其背侧面形成大脑外侧沟的下壁,其后部有 2~3 个斜向前外的小回,称为颞横回,也称海氏回,是听觉的皮质中枢。颞上回的外侧部(颞上沟区域)在情绪处理和社会认知过程中有重要作用^[1]。颞上回是言语理解、交流的主要功能脑区,对社会认知也有重要作用,Chen 等^[21]研究显示,颞

上回白质的改变可能会导致 BD 患者神经认知缺陷。本研究显示, BD - I 型患者左侧颞上回 FA 值降低, 提示左侧颞上回白质完整性受损, 这可能是导致 BD - I 型患者认知功能受损的原因之一。

左侧岛叶和左侧尾状核均属于边缘系统, 对情绪处理和生理功能调节有重要作用。脑岛是人类感知身体生理状态信息(即内感知)与情绪体验整合的主要脑区, 还涉及面部的厌恶表情, 可接受躯体生理状态的信息, 然后产生主观体验。岛叶前部不仅参与评估负性情绪材料, 并且在评估负性环境刺激过程中能整合体感信息^[22]。本研究显示, BD - I 型患者左侧岛叶和左侧尾状核 FA 值降低, 提示左侧岛叶和左侧尾状核都存在白质完整性受损, 这可能是导致 BD - I 型患者情绪感知和调节功能受损的原因之一。

综上所述, BD - I 型患者白质完整性受损, 脑区存在广泛的 FA 值降低, 主要集中在边缘系统、颞叶和小脑脑区, 额叶未发现显著变化。边缘系统、颞叶和小脑白质完整性受损可能与 BD - I 型的病理生理学机制有关。本研究存在一定局限性, 首先, 样本量较小, 且没有完全排除药物的影响, 进一步的研究拟选取未服药或者缓解期未服药的患者进行分析, 探索 BD - I 型对患者白质完整性的影响。

参考文献

- [1] Takahashi T, Malhi GS, Wood SJ, et al. Gray matter reduction of the superior temporal gyrus in patients with established bipolar I disorder[J]. *J Affect Disord*, 2010, 123(1-3): 276-282.
- [2] Hahn C, Lim HK, Lee CU. Neuroimaging findings in late-onset schizophrenia and bipolar disorder[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2014, 27(1): 56-62.
- [3] Paillere Martinot ML, Lemaitre H, Artiges E, et al. White-matter microstructure and gray-matter volumes in adolescents with subthreshold bipolar symptoms[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(4): 462-470.
- [4] Heng S, Song AW, Sim K. White matter abnormalities in bipolar disorder: insights from diffusion tensor imaging studies[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2010, 117(5): 639-654.
- [5] Spooten E, Barrett J, McKay DR, et al. A comprehensive tractography study of patients with bipolar disorder and their unaffected siblings[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(10): 3474-3485.
- [6] Vederine FE, Wessa M, Leboyer M, et al. A meta-analysis of whole-brain diffusion tensor imaging studies in bipolar disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, 35(8): 1820-1826.
- [7] Emsell L, Chaddock C, Forde N, et al. White matter microstructural abnormalities in families multiply affected with bipolar I disorder: a diffusion tensor tractography study[J]. *Psychol Med*, 2014, 44(10): 2139-2150.
- [8] Barysheva M, Jahanshad N, Foland-Ross L, et al. White matter

- microstructural abnormalities in bipolar disorder: a whole brain diffusion tensor imaging study[J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 5(2): 558-568.
- [9] Leow A, Ajilore O, Zhan L, et al. Impaired inter-hemispheric integration in bipolar disorder revealed with brain network analyses[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(2): 183-193.
- [10] Yip SW, Chandler RA, Rogers RD, et al. White matter alterations in antipsychotic- and mood stabilizer-naive individuals with bipolar II/NOS disorder[J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 13(3): 271-278.
- [11] Wise T, Radua J, Nartje G, et al. Voxel-based meta-analytical evidence of structural disconnectivity in major depression and bipolar disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(4): 293-302.
- [12] Reppele J, Meinert S, Grotegerd D, et al. A voxel-based diffusion tensor imaging study in unipolar and bipolar depression[J]. *Bipolar Disord*, 2017, 19(1): 23-31.
- [13] Dong D, Wang Y, Chang X, et al. Shared abnormality of white matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: a comparative voxel-based meta-analysis[J]. *Schizophr Res*, 2017, 185: 41-50.
- [14] Barnea-Goraly N, Chang KD, Karchemskiy A, et al. Limbic and corpus callosum aberrations in adolescents with bipolar disorder: a tract-based spatial statistics analysis[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(3): 238-44.
- [15] Haarman BCM, Riemersma-Van der Lek RF, Burger H, et al. Diffusion tensor imaging in euthymic bipolar disorder - a tract-based spatial statistics study[J]. *J Affect Disord*, 2016, 203: 281-291.
- [16] Ishida T, Donishi T, Iwatani J, et al. Elucidating the aberrant brain regions in bipolar disorder using T1-weighted/T2-weighted magnetic resonance ratio images[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017, 263: 76-84.
- [17] Zhao L, Wang Y, Jia Y, et al. Cerebellar microstructural abnormalities in bipolar depression and unipolar depression: a diffusion kurtosis and perfusion imaging study[J]. *J Affect Disord*, 2016, 195: 21-31.
- [18] Mikita N, Mehta MA, Zelaya FO, et al. Using arterial spin labeling to examine mood states in youth[J]. *Brain Behav*, 2015, 5(6): e00339.
- [19] Jenkins LM, Barba A, Campbell M, et al. Shared white matter alterations across emotional disorders: a voxel-based meta-analysis of fractional anisotropy[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12: 1022-1034.
- [20] Schmahmann JD, Caplan D. Cognition, emotion and the cerebellum[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 2): 290-292.
- [21] Chen HH, Nicoletti MA, Hatch JP, et al. Abnormal left superior temporal gyrus volumes in children and adolescents with bipolar disorder: a magnetic resonance imaging study[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 363(1): 65-68.
- [22] Mandell D, Siegle GJ, Shutt L, et al. Neural substrates of trait ruminations in depression[J]. *J Abnorm Psychol*, 2014, 123(1): 35-48.

(收稿日期: 2018-08-13)

(本文编辑: 吴俊林)