

基于局部一致性方法的广泛性焦虑障碍患者静息态功能磁共振成像

夏丽坤^{1,2}, 江桂华², 汪天悦^{1,2}, 李淑美², 马坚³

1. 南方医科大学第三临床医学院, 广东 广州 510630; 2. 广东省第二人民医院影像科, 广东 广州 510317; 3. 玉溪市人民医院磁共振室, 云南 玉溪 653100

【摘要】目的:探讨广泛性焦虑障碍(GAD)患者静息态局部脑功能的改变。**方法:**对17例GAD患者和19例性别、年龄相匹配的健康对照组进行静息态功能磁共振数据对比,运用局部一致性(ReHo)分析方法,获得GAD患者局部一致性异常的脑区。**结果:**GAD患者静息态下ReHo值升高的脑区有左侧颞中回、左侧额下回眶部、左侧背外侧额上回、右侧额中回、右侧顶下缘角回、右侧额下回三角部;ReHo值降低的脑区有左侧楔叶、右侧舌回、右侧中央前回。以上升高或降低的ReHo值与健康对照组相比有显著性差异($P<0.05$)。**结论:**GAD患者静息态下多个脑区ReHo值存在异常。

【关键词】广泛性焦虑障碍;功能磁共振成像;静息态;局部一致性

【中图分类号】R749.7

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2016)01-0030-04

Resting-state functional magnetic resonance imaging based on regional homogeneity method for patients with generalized anxiety disorder

XIA Li-kun^{1,2}, JIANG Gui-hua², WANG Tian-yue^{1,2}, LI Shu-mei², MA Jian³

1. Third Clinical Medical College, Southern Medical University, Guangzhou 510630, China; 2. Department of Imaging, Guangdong Second People's Hospital, Guangzhou 510317, China; 3. Department of Magnetic Resonance Imaging, Yuxi People's Hospital, Yuxi 653100, China

Abstract: Objective To discuss on the changes in the brain function of patients with generalized anxiety disorder (GAD) by using resting-state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI). **Methods** The rsfMRI data of 17 GAD patients and 19 healthy controls matched for gender and age were compared. The regional homogeneity (ReHo) analysis method was applied to obtain the brain regions with abnormal ReHo of GAD patients. **Results** Compared with healthy controls, the brain regions with increased ReHo of GAD patients included left middle temporal gyrus, left pars orbitalis gyri frontalis inferiorista, left dorsolateral superior frontal gyrus, right middle frontal gyrus, right under the top edge of the angular gyrus, and right pars triangularis, while the brain regions with decreased ReHo included left cuneus, right lingual gyrus, and right precentral gyrus, with significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** In resting state, multiple brain regions of GAD patients have abnormal ReHo.

Key words: generalized anxiety disorder; functional magnetic resonance imaging; resting-state; regional homogeneity

前言

广泛性焦虑障碍(Generalized Anxiety Disorder, GAD)是焦虑障碍中最常见的疾病,主要特征为对日

常生活事件不可控制的持续而过分的焦虑和担心,估计终生患病约5%左右,容易导致精神残疾、自杀等,严重影响患者生活质量,并消耗大量医疗资源^[1-2]。GAD产生原因仍未完全明确,随着神经影像学的飞速进展,为GAD的神经生物学机制研究提供了可能的途径。静息态功能磁共振成像技术作为一种可无创性观察脑部功能状态的先进技术,越来越多的研究者采用该方法研究其它类型的焦虑障碍(创伤后应激障碍、强迫障碍、社交焦虑障碍及惊恐障碍等),而

【收稿日期】2015-08-23

【基金项目】国家自然科学基金(81471639)

【作者简介】夏丽坤(1984-),在读硕士,主治医师,主要从事磁共振诊断及功能磁共振研究。Tel: 13608897082; E-mail: xlk0315@163.com。

对 GAD 的研究非常少^[3]。本研究基于静息态功能磁共振数据,通过局部一致性性(Regional Homogeneity, ReHo)数据分析方法,观察 GAD 患者静息状态下大脑神经元活动特点,并得出各脑区 ReHo 异常的脑区。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本次研究经玉溪市人民医院伦理委员会机构批准,所有被试均签署知情同意书。收集 2015 年 1 月~2015 年 5 月 GAD 患者共 17 例(平均年龄:35.4±9.5 岁,范围:19~52 岁,男 6 例,女 11 例)。正常对照组被试 19 例(平均年龄:40.7±10.7 岁,范围:25~58 岁,男 5 例,女 14 例)。

GAD 患病组入组标准:(1)患者符合美国精神协会制定的《精神障碍诊断与统计手册》第 4 版诊断标准(DSM-IV);(2)入组前未服用过抗焦虑、抗精神病药物;(3)汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分≥14 分;(4)右利手;(5)小学及以上文化。排除标准为:(1)其他精神相关疾病及继发焦虑障碍患者;(2)合并药物或酒精依赖者;(3)诊断抑郁症或曾有抑郁发作的患者;(4)24 项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale-24 Items, HAMD-24)评分>20 分;(5)伴有其他明显的内科疾病,如糖尿病、高血压等;(6)身体内有金属异物者;(7)在常规头颅 MRI 检查存在异常信号的被试;(8)怀孕、哺乳妇女。

所有健康对照组年龄、性别、受教育程度均与 GAD 组患者相匹配,健康对照者入组筛选标准:(1)HAMA 评分<7 分,HAMD-24 评分<8 分;(2)常规头颅 MRI 检查没有异常者;(3)无重大精神或器质性疾病史;(4)右利手;(5)体内无金属异物。

1.2 静息态功能 MRI 数据采集和分析

1.2.1 数据采集 使用 Philips Ingenia 3.0T 磁共振扫描仪及 8 通道头线圈。每个被试均仰卧,头部用泡沫固定并绵球塞耳、佩戴耳机,保持扫描期间不动。扫描之前,告知受试者保持闭目,尽量保持平静,不想任何系统性事情,不能入睡。每个被试均行常规 MRI 序列,包括 T₁WI 和 T₂-FLAIR,以检测临床隐匿性病变。静息态数据使用多层平面回波序列(EPI)进行采集,采集参数如下:TR/TE=2000/35 ms,FOV:23 cm×23 cm,矩阵 64×64,层厚 3.6 mm,层间距为 0.7,层数 35,反转角 90°,共采集 240 个时相,采集时间:8 min,共获得 8400 幅图像。

1.2.2 数据处理 将原始数据传至计算机,数据处理采用基于 Matlab 工具箱来处理,图像分析采用

DPARSF、REST 软件进行数据处理。数据预处理过程包括:去除每个被试的前 10 个时间点,进行时间层校正,接着头动校正剔除水平头动>1.5 mm 与旋转头动>1.5°的受试者,空间标准化到蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)模板(重采样体素大小=3 mm×3 mm×3 mm),随后的数据处理包括去线性漂移和时间滤波(带宽 0.01~0.08 Hz);计算 ReHo 后所得到的数据再使用 8 mm 半高值带宽(FWHM)的高斯核函数进行空间平滑,以减少噪声和脑回结构的剩余差异,最终得到每一位受试者的 ReHo 图。

1.3 统计学处理

统计分析软件为 SPSS 16.0。采用双样本 *t* 检验分析 GAD 患者组与健康对照组之间年龄、受教育年限的差异;两组间性别差异采用卡方检验;采用两样本 *t* 检验分析 GAD 患者与正常被试间 ReHo 的差异。采用 Alphasim 进行多重校正,得出明显差异性脑区后,采用 REST 软件提取差异性脑区 GAD 患者的 Reho 值。*P*<0.05 被认为差异具有统计学意义。

2 结果

两组临床资料比较见表 1,年龄、性别、受教育年限等无显著差异(*P*>0.05)。采用两独立样本 *t* 检验对 GAD 组和正常组的 ReHo 图像进行统计分析,结果显示:与健康对照组相比,GAD 组 ReHo 值升高的脑区有:左侧颞中回、左侧额下回眶部、左侧背外侧额上回、右侧额中回、右侧顶下缘角回、右侧额下回三角部;ReHo 值降低的脑区有:左侧楔叶、右侧舌回、右侧中央前回。见表 2 和图 1。

表 1 GAD 患病组与健康对照组人口统计学和一般临床特征 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Demographic and clinical characteristics of GAD patients and healthy controls (Mean±SD)

Parameter	GAD patients(<i>n</i> =17)	Healthy controls(<i>n</i> =19)	<i>P</i> value
Age (years)	35.41±9.47	40.74±10.65	0.558
Gender (M/F)	6/11	5/14	0.559
Education (years)	10.71±3.53	11.89±3.46	0.916
HAMA	22.00±4.62	1.05±1.93	0.010
HAMD-24	15.88±2.34	0.58±1.43	0.130

Note: Chi-square was used for gender comparison; two-tailed test was used for age, education, and neuropsychological test comparisons. GAD: Generalized anxiety disorder; HAMA: Hamilton anxiety scale; HAMD-24: Hamilton depression scale-24 items; SD: Standard deviation

表 2 GAD 患者组较正常对照组 ReHo 异常的脑区

Tab.2 Brain regions with abnormal ReHo of GAD patients compared with healthy controls

Brain area	Voxel	MNI coordinates (mm)			t value
		x	y	z	
Temporal_Mid_L	109	-51	-3	-24	4.6530
Frontal_Inf_Orb_L	73	-39	24	-18	3.5213
Frontal_Sup_L	56	-21	66	6	2.7081
Frontal_Mid_R	72	30	36	42	3.3191
Parietal_Inf_R	188	42	-63	57	3.8791
Frontal_Inf_Tri_L	55	-42	36	24	3.2495
Cuneus_L	727	-9	-87	15	-4.8971
Lingual_R	398	9	-57	0	-3.4284
Precentral_R	105	39	-21	57	-4.3955

Note: $P<0.05$; cluster size >54 voxels. L: Left; R: Right;
MNI: Montreal neurological institute; ReHo: Regional homogeneity.

3 讨论

ReHo 分析方法最常用来分析静息状态下的功能磁共振,具有操作简便、实验中稳定性好的特征,已经被成功应用于一些神经和精神疾病的研究。该方法通过研究大脑静息状态下单个体素与其周围相邻体素血氧水平依赖(BOLD)信号的一致性,可对全脑功能成像数据进行脑区自发神经元活动的一致性分析,能够在无创条件下全面观察大脑各个脑区功能活动强弱,更好地了解 GAD 的脑功能异常^[4]。本次研究通过 ReHo 分析方法发现,与健康对照组相比 GAD 患者组多个脑区 ReHo 值存在显著差异。

前额区主要从事高级认知功能,包括问题解决及任务执行等,它的执行功能与脑内其他脑区动态相互协同作用,前额叶还与工

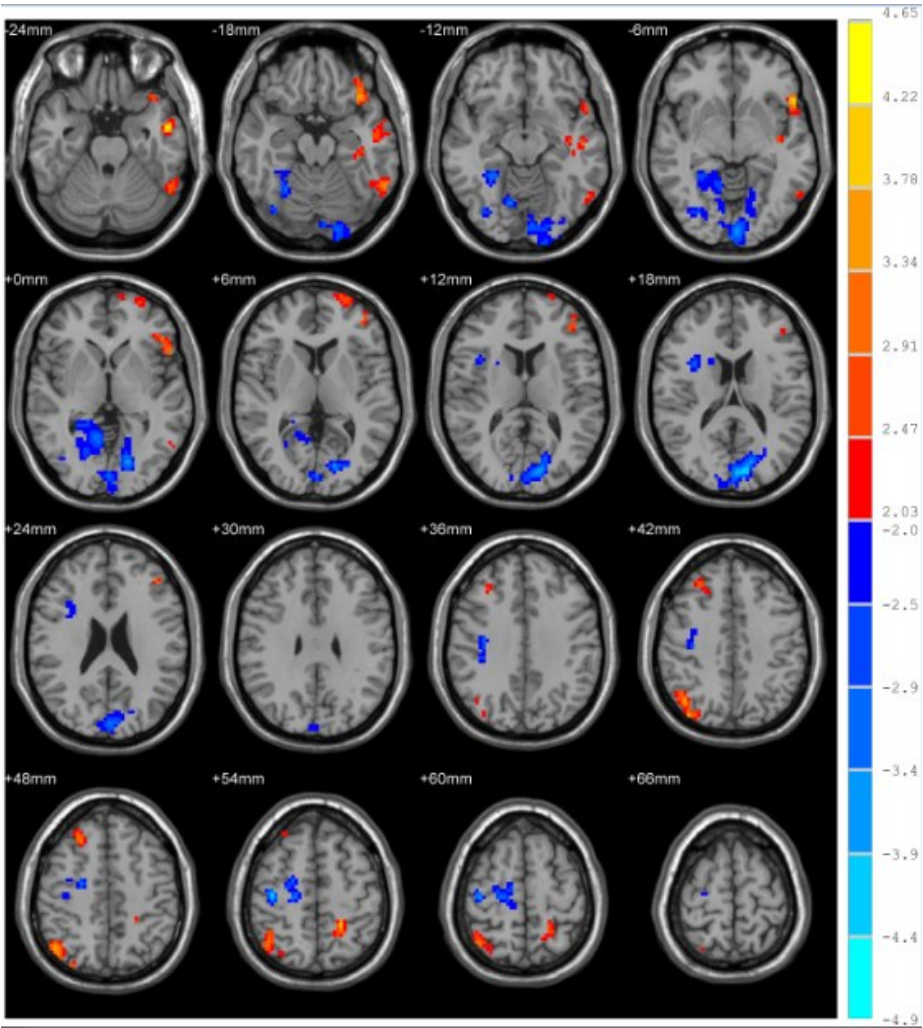


图 1 GAD 患者组与正常对照组 ReHo 值异常脑区

Fig.1 Brain regions with abnormal ReHo of GAD patients compared with controls

Note: Red color signifies an increase in ReHo areas; blue color signifies a decrease in ReHo areas.

作记忆关系密切。前额皮层是通过杏仁核及相关边缘结构活动的“自上而下”(由上一级脑区调控下一级脑区)的调控而参与恐惧环路的调节^[5-6]。既往对焦虑障碍的发病机制研究表明,前额叶对其他脑区有调节作用。本研究结果与一些既往关于GAD患者的脑成像研究得到的结果相似,结构磁共振研究发现成年女性GAD患者前额叶背侧皮质体积增大,可能为GAD患者该脑区对焦虑刺激的代偿性增大^[7]。静息态功能磁共振研究发现成人GAD患者双侧杏仁核的子区域与前额叶背侧和腹侧功能连接增强,提示前额叶与其他脑区的功能连接起代偿作用^[8]。任务态功能磁共振研究发现GAD患者在识别恐惧表情时,额中回外侧皮质激活增加,提示其调控情绪的作用^[9]。此外,弥散张量成像(DTI)研究显示在成年GAD患者中连接杏仁核和前额叶皮质的钩束FA值下降^[10-11]。最近,磁共振波谱分析也发现GAD患者背外侧前额叶皮层胆碱/N-乙酰天冬氨酸代谢变化与其症状严重程度是密切相关的,提示神经元异常的前额皮质标记^[12]。本研究发现GAD患者前额叶ReHo值存在异常,提示GAD患者前额叶自身功能也存在异常,进一步表明前额叶在病理性焦虑神经环路的异常。

距状沟把枕叶的内侧面分为楔叶和舌回,枕叶是视觉信息加工中心,属于大脑的视觉中枢,同时又负责部分语言、动作感觉及抽象概念等功能,枕叶损伤的患者不仅会发生视觉障碍,并且出现记忆缺陷、运动知觉障碍等症状。本研究发现GAD患者左侧楔叶、右侧舌回ReHo值减低,笔者推测GAD患者负责语言沟通的部分脑区出现异常,提示GAD患者的社交沟通能力下降。

此外,本研究结果发现GAD患者左侧颞中回的ReHo值增加。研究认为颞中回存在于背侧和腹侧视觉环路中,参与了高级感觉加工的过程^[13]。目前对颞中回在焦虑障碍的报道较少,有待进一步的研究证实。本研究发现还有一个明显激活增加的区域为顶叶的右侧顶下缘角回。既往研究提示顶叶接收来自视觉等不同感觉通道的信息的传入,参与整合各种感觉信息,参与对空间信息的加工,同时顶叶还与空间信息相关的注意、记忆和语言等功能相关^[14-15]。笔者推测右侧顶下缘角回激活异常可能与GAD患者的临床表现有关,需要进一步结合行为量表研究。

总之,本研究基于静息态功能磁共振数据,通过ReHo数据分析方法,在全脑范围内得出的结果证实GAD患者的脑功能ReHo在前额叶、颞叶、顶叶、枕叶存在异常,这些可能是反映情绪调节功能异常的神经学基础,为进一步探究GAD患者病理生理机制提

供了线索。本研究存在一定的局限性,样本量相对较小,统计推断的效度较低,因此后续研究必须加大样本量。在今后研究中可采用将ReHo方法与静息态的其他研究方法相结合的方法(如低频振幅、独立成分分析、功能连接等),更深入了解GAD的神经病理学机制。

【参考文献】

- [1] KESSLER R C, KELLER M B, WITTCHEN H U. The epidemiology of generalized anxiety disorder[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2001, 24(1): 19-39.
- [2] HOFFMAN D L, DUKES E M, WITTCHEN H U. Human and economic burden of generalized anxiety disorder [J]. *Depress Anxiety*, 2008, 25(1): 72-90.
- [3] PETERSON A, THOME J, FREWEN P, et al. Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? [J]. *Can J Psychiatry*, 2014, 59(6): 294-300.
- [4] ZANG Y, JIANG T, LU Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400.
- [5] KENT J M, RAUCH S L. Neurocircuitry of anxiety disorders [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2003, 5(4): 266-273.
- [6] BARBAS H, ZIKOPOULOS B, TIMBIE C. Sensory pathways and emotional context for action in primate prefrontal cortex [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(12): 1133-1139.
- [7] SCHIENLE A, EBNER F, SCHAFER A. Localized gray matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 261(4): 303-307.
- [8] ETKIN A, PRATER K E, SCHATZBERG A F, et al. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(12): 1361-1372.
- [9] BARBAS H, ZIKOPOULOS B, TIMBIE C. Sensory pathways and emotional context for action in primate prefrontal cortex [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(12): 1133-1139.
- [10] HETTEMA J M, KETTENMANN B, AHLUWALIA V, et al. Pilot multimodal twin imaging study of generalized anxiety disorder [J]. *Depress Anxiety*, 2012, 29(3): 202-209.
- [11] TROMP D P, GRUPE D W, OATHES D J, et al. Reduced structural connectivity of a major frontolimbic pathway in generalized anxiety disorder [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(9): 925-934.
- [12] MOON C M, KANG H K, JEONG G W. Metabolic change in the right dorsolateral prefrontal cortex and its correlation with symptom severity in patients with generalized anxiety disorder: Proton magnetic resonance spectroscopy at 3 Tesla [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 69(7): 422-430.
- [13] SEWARDS T V, SEWARDS M A. On the neural correlates of object recognition awareness: relationship to computational activities and activities mediating perceptual awareness [J]. *Conscious Cogn*, 2002, 11(1): 51-77.
- [14] CABEZA R. Role of parietal regions in episodic memory retrieval: the dual attentional processes hypothesis [J]. *Neuropsychologia*, 2008, 46(7): 1813-1827.
- [15] HAN S, JIANG Y. The parietal cortex and attentional modulations of activities of the visual cortex [J]. *Neuroreport*, 2004, 15(14): 2275-2280.