

脑卒中后抑郁的影像学研究

卢洁 张学威 李静 张伟宏

摘要 脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中常见的并发症,严重影响脑卒中患者的康复,甚至增加幸存者的病死率。现代影像学不仅在脑卒中部位上巩固了前额叶-边缘系统神经环路破坏导致 PSD 的假说,还从大脑功能活动、物质代谢、白质纤维束等方面为 PSD 的研究提供支持。

关键词 脑卒中 抑郁 计算机断层扫描 磁共振成像

中图分类号 R74

文献标识码

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.04.042

脑卒中指脑血流突然中断而导致大脑永久性损害的一类疾病,其中 85% 为缺血性脑卒中(即脑梗死),12% 为出血性脑卒中^[1]。脑卒中是导致功能丧失和死亡的主要病因之一。每年全世界约 1600 万人发生脑卒中,脑卒中幸存者估计超过 6000 万^[2]。脑卒中对生活质量、生产力和医疗保健产生巨大影响。其主要的并发症包括肺炎、消化道出血、心力衰竭、脑水肿、抑郁、谵妄等,其中脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)发生率较高,约占全部脑卒中幸存者的 1/3。

抑郁是一般人群中最常见的精神障碍。在美国《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版(the diagnostic and statistical manual of mental disorder-5, DSM-5)中这样定义重度抑郁综合征:出现以下 9 项症状中的 5 项或更多:①心境低落;②在大多数或所有活动中丧失兴趣或愉悦感;③失眠或睡眠过度;④食欲或体重改变;⑤精神运动性迟滞或激越;⑥精力不济;⑦注意力不集中;⑧无价值感或自罪观念;⑨反复出现关于死亡或自杀的念头。这些症状出现于一天中大部分时间,并且至少存在于连续 2 周的几乎每一天,其中至少有一种症状是心境低落或是丧失兴趣或愉悦感。轻度抑郁综合征是指至少满足上述 9 项症状中的 2 项但不足 5 项,其余同重度抑郁综合征。导致抑郁的原因包括遗传、躯体疾病、环境和社会等因素,其

中,因脑卒中而导致的轻/重度抑郁综合征(统称为脑卒中后抑郁)越来越引起人们的重视。这不仅因为脑卒中后抑郁发生率远远高于正常人群,还因为它严重影响了脑卒中患者的康复,甚至增加了脑卒中幸存者的病死率^[3]。

PSD 的诊断方法与单纯的轻/重度抑郁综合征相似,主要运用各种心理量表,目前仍缺乏客观的生化及影像学指标。一些文献报道 PSD 早期诊断及治疗,可以改善脑卒中患者的预后,并且美国心脏协会推荐 PSD 患者康复后仍需服抗抑郁药至少 6 个月^[4]。然而,PSD 的发生机制、抗抑郁药物的作用原理以及病灶的部位与抑郁的发生是否有直接相关仍然不清楚。这些都是 PSD 的研究热点,尤其是影像技术迅猛发展的今天,高分辨的影像及脑功能成像技术帮助人们更早地发现、准确地定位脑卒中,还能够给人们提供 PSD 患者大脑功能及代谢方面的信息。

一、常规平扫计算机断层扫描(computed tomography, CT)及磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)对于 PSD 的诊断及研究价值

早在 40 多年前,Robinson 等^[5]最早提出 PSD 的发生可能与脑卒中部位有关。随后他们发现左侧额叶或左侧基底节急性脑卒中者相较其他部位急性脑卒中者更容易合并抑郁症,且左侧大脑半球脑卒中者病灶前缘和左侧额极的距离与抑郁严重程度存在反相关^[6,7]。之后,有关脑卒中病灶部位与 PSD 的关系成为研究争论点。2004 年 Bhogal 等^[8]总结了 26 项相关文献报道的结果,发现各研究结果之间存在很大的差异,并不能得出脑卒中部位与 PSD 发生及严重程度存在相关性,这可能与各研究间缺乏统一的 PSD 诊断标准,影像、心理评估时间不同,影像学扫描方法不同等原因有关,但是非常有意思的是如果按时间分

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81271545);人社部留学人员科技活动项目择优资助经费重点类基金资助项目;教育部留学回国人员启动基金资助项目

作者单位:100005 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院放射科

通讯作者:张伟宏,电子信箱:zhangweihong@pumch.cn

类,脑卒中发生后 28 天内 PSD 患者病灶多数位于左侧大脑半球,发病 1~4 个月内 PSD 患者似乎以右侧大脑半球病灶为主,且直到发病 6 个月以后,PSD 患者具有明显的右半球病变特征,这一结果提示不同时期的 PSD 发病机制可能不一样。相反地,Yu 等^[9]总结了 52 项研究结果得出右侧半球脑梗死与 PSD 存在微弱的关系的结论,这可能与左半球脑卒中患者更容易出现语言理解和表达障碍而不能配合心理量表测量有关。上述研究确认脑卒中位置的方法主要为平扫 CT,但是平扫 CT 对于早期缺血性脑卒中的诊断并不敏感,而且受软组织分辨率的限制,脑卒中定位也不够精确,同时容易遗漏梗死体积较小的病灶,而 MRI 可以提供更为详细的空间定位。

Murakami 等^[10]利用 MRI 总结了 149 位病程 3 个月内的脑卒中患者在 T_2 加权像上的病灶分布特点,抑郁得分较高的患者叠加后的病灶中心主要位于左侧基底节、左侧额叶皮质及脑干。Zhang 等^[11]对发病 14 天内的 163 例缺血性脑卒中患者进行 MRI 扫描,并在发病 3 个月时进行心理测评,研究发现 PSD 较不伴有抑郁症者 T_2 加权像上的病灶数目更多,体积更大,而且,PSD 病灶更多位于额叶、颞叶和内囊。Terroni 等^[12]对 68 例发病 43 天内的缺血性脑卒中患者进行 MRI 检查,发现病灶位于左侧前额叶内侧皮质、海马腹侧下托及杏仁核的患者更易发生 PSD。Terroni 等^[13]总结了 421 例急性缺血性脑卒中病例,发现位于额叶和颞叶的病灶是 PSD 的一个重要独立危险因素。Shi 等^[14]在总结分析 1067 例缺血性脑卒中病例后,发现额叶损伤和 PSD 存在显著的相关性。上述病灶主要位于前额叶-边缘系统的神经环路上,而且越来越多研究认为前额叶-边缘系统神经环路的破坏与 PSD 的发生有关。边缘系统环路主要包括内嗅区、眶回、扣带回、胼胝体下回、海马回、脑岛、颞极、杏仁核群、隔区、视前区、下丘脑、海马等结构,是情绪及认知调节的关键神经环路。而前额叶对边缘系统具有去抑制调节的功能。脑卒中导致前额叶-边缘系统的神经环路上任何一个结构损伤都有可能引起情绪调节的失控。

二、功能影像对于 PSD 的诊断及研究价值

单纯的脑卒中部位的观察不能满足人们全面认识 PSD 的需要,功能影像还可以从大脑功能活动、物质代谢、白质纤维束等方面阐明 PSD 的发生可能与神经环路的破坏有关。目前,关于 PSD 的功能影像报道主要涉及单光子发射计算机断层成像 (sin-

gle photon emission computerized tomography, SPECT), 正电子发射计算机断层显像 (positron emission computed tomography, PET) 及功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)。广义的 fMRI 主要包括血氧水平依赖功能磁共振成像 (blood-oxygen-level-dependent fMRI, BOLD-fMRI)、磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS)、扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 等。

1. SPECT/PET 与 PSD: SPECT 和 PET 主要反映体内血流量和代谢的改变,但是 PET 的敏感度、分辨率以及图像质量要高于 SPECT。李根华等^[15]对 17 例发病 1~6 个月内的单侧皮质下梗死的脑卒中患者进行 SPECT 检查及心理评估,研究发现抑郁组与非抑郁组相比,病灶同侧的额叶皮质的脑血流明显减少,而且这种血流的降低与抑郁的严重程度相关。Mayberg 等^[16]对 17 例病程超过 1 年的脑卒中患者进行 PET 的研究,发现左侧脑卒中患者在颞叶的患侧与健侧的 5-羟色胺 S2 受体比例和抑郁程度呈负相关。

2. BOLD-fMRI 与 PSD: BOLD-fMRI 是一种新兴功能影像学检查方法,它主要通过检测 BOLD 信号来评价脑功能活动的变化。BOLD-fMRI 分为任务态和静息态。顾名思义,任务态 BOLD-fMRI 即被试者在面部识别、情感过程、注意或执行功能、模仿等任务状态下进行 BOLD-fMRI 的扫描;静息态 BOLD-fMRI 即被试者在安静放空状态下进行 BOLD-fMRI 的扫描。BOLD-fMRI 的数据分析方法主要包括低频振幅 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)、脑比率低频振幅 (fractional of ALFF, fALFF)、局部一致性 (regional homogeneity, ReHo)、功能连接 (functional connectivity, FC) 和独立成分分析 (independent component analysis, ICA) 等。陈宇等^[17]对 11 例 PSD 患者进行正性、中性、负性情绪图片刺激下的任务态 fMRI 研究,结果发现,观察情绪图片时,PSD 患者相比较正常人在海马旁回、海马、额中回、顶上小叶、扣带回、右侧背侧丘脑、岛叶、右侧杏仁核上存在明显异常。

因为静息态 BOLD-fMRI 不需要患者执行相应的任务,对于不容易配合的急性脑卒中患者来说具有更大的优势。2012 年有研究者运用 ICA 处理方法提取了 24 例首次缺血性脑卒中 10 天内患者[每位患者默认网络区域 (default mode network, DMN) 的 PWI 在正常值范围内]的 DMN,研究发现,左侧颞中回皮

质、楔前叶及新纹状体的功能连接指数与3个月后抑郁评分存在明显相关性^[18]。

DMN指受试者在静息状态下活动较为活跃的脑功能区,是静息态BOLD-fMRI研究者最为关注的功能网络之一,包括前额叶内侧皮质、前扣带回、后扣带回、楔前叶及两侧顶下小叶等结构,主要功能为监测外部环境和情感调节。DMN与前额叶-边缘系统环路在前额叶、扣带回、海马、杏仁核等结构上有重叠,但是分属两种不同的假说。朱祖福等^[19]对13例PSD患者以及13例无PSD脑卒中患者进行ReHo研究,结果发现,PSD组患者与对照组相比在左侧额中回、右侧额回、右侧额中回、右侧扣带回、右侧扣带回、左侧岛叶、左侧尾状核和左侧海马上的ReHo值显著降低。Liu等^[20]的研究包括18例病程大于6个月的缺血性脑卒中患者,采用的后处理方法是选定了DMN的3个核心区域(左侧顶叶皮质、前额叶内侧皮质、后扣带回/楔前叶皮质),然后比较了患者和正常人ReHo的差异,发现所有脑卒中患者后扣带回皮质的ReHo减低,并且以后扣带回皮质为感兴趣区做FC分析,发现后扣带回与前扣带回FC值减低,但是ReHo和FC与抑郁严重程度不存在相关性。Zhang等^[21]对48例发病2周内的缺血性脑卒中患者(24例PSD,24例非PSD)进行FC分析,发现相较于非PSD和正常人,PSD患者右侧额下回三角区及左侧眶回与前扣带回FC发生改变,此外,左侧眶回和前扣带回的FC值与抑郁严重程度明显相关。

3. MRS和PSD:MRS是目前唯一能无创性观察活体组织代谢及生物变化的技术。它利用不同化合物在相同环境条件(温度、pH值、均匀外磁场等)下存在着频率差别,从而将不同的化合物分辨开来。脑组织的¹H-MRS所能探测的一些代谢物都与三羧酸循环或能量代谢有关,如N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、胆碱化合物(choline, Cho)、肌酸/磷酸肌酸(creatine, Cr)、肌醇(myoinositol, ml)、谷氨酸类化合物(the combination of glutamate and glutamine, Glx)等。

早在2006年就出现了关于PSD的MRS报道^[22],当时发现缺血性脑卒中后10天时伴有抑郁患者比不伴有抑郁患者的健侧额叶Glx/Cr值要高,而在脑卒中发作后4个月时并未发现这两组患者的生物化学差异,说明脑卒中早期脑组织的代谢异常与抑郁的发生相关。2010年,Huang等^[23]运用MRS监测帕罗西汀对于PSD的治疗效果,结果发现,治疗前

PSD患者相较于正常人两侧海马和丘脑区的NAA/Cr明显减低,Cho/Cr明显增高。同时,抑郁严重程度还与左右海马的Cho/Cr相关。相对于治疗前,治疗后患者左侧海马和两侧丘脑的NAA/Cr明显增高,而两侧海马和左侧丘脑的Cho/Cr明显减低,说明抗抑郁药可以改善这些区域的异常代谢。2012年Wang等^[24]对51例首发缺血性脑卒中患者前扣带回进行MRS测量,研究发现,相较于不伴有抑郁症状的患者和正常人,PSD患者的Glu/Cr升高。不同的研究选取的感兴趣不同,而这些感兴趣区基本选定在前额叶-边缘系统的神经环路上,由此从物质代谢的角度进一步证实了PSD患者神经环路受损的可能。同时,MRS在预测PSD、监测PSD治疗效果方面可能存在重要意义。

4. DTI和PSD:DTI是一种描述水分子扩散方向特征的MRI技术。根据各个梯度方向的水分子运动信息,可观察脑白质纤维束的走形、完整性和方向性。分数各向异性(fractional anisotropy, FA)是DTI一个重要的评价参数,范围为0~1,描述各项异性扩散过程的程度。值为0代表扩散各向同性,即它扩散不受限制,值为1意味着扩散只沿一个轴方向或其他方向完全被限制。

Yasuno等^[25]对29例病程10~29天内的缺血性脑卒中患者进行DTI研究,结果显示患者双侧内囊前肢FA值较正常人明显减低,此外,脑卒中后6个月时患者该区域的FA值明显升高,抑郁评分也相应减少。内囊前肢是连接额叶皮质及皮质下区域的关键点,此处的异常改变可能导致前额叶-边缘系统环路的破坏。这提示DTI检测局部白质纤维的功能可以反映PSD的治疗效果,而且促进轴突损伤的恢复可能起到治疗PSD发生的作用。

三、展 望

常规CT/MRI帮助人们从脑卒中病灶分布特点中认识到PSD的发生可能与前额叶-边缘系统神经环路的破坏有关,而功能影像从大脑功能活动、物质代谢、白质纤维束等方面进一步为神经环路破坏假说提供了依据,因此,多种影像学方法的联合应用将会为PSD大脑结构及功能变化研究提供更加丰富的信息。然而,目前关于PSD的影像学研究还存在一些问题,如抑郁的诊断及影像技术的应用缺乏统一的标准、脑功能成像结果极易受到外部因素的干扰、研究规模普遍较小、缺乏前瞻性队列研究等。尽管如此,笔者相信随着影像学技术的不断

发展和对 PSD 的深入研究,多模态影像学将会在 PSD 的机制研究、临床早期诊断及疗效评价中进一步发挥重要作用。

参考文献

- 1 Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: a review [J]. *Am J Psychiatr*, 2016,173(3):221-231
- 2 Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke [J]. *World Neurosurg*, 2011, 76(6 Suppl): S85-S90
- 3 Williams LS, Ghose SS, Swindle RW. Depression and other mental health diagnoses increase mortality risk after ischemic stroke [J]. *Am J Psychiatr*, 2004, 161(6): 1090-1095
- 4 Hackett ML, Kohler S, O'Brien JT, *et al.* Neuropsychiatric outcomes of stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 525-534
- 5 Robinson RG, Shoemaker WJ, Schlumpf M, *et al.* Effect of experimental cerebral infarction in rat brain on catecholamines and behaviour [J]. *Nature*, 1975, 255(5506): 332-334
- 6 Robinson RG, Kubos KL, Starr LB, *et al.* Mood disorders in stroke patients. Importance of location of lesion [J]. *Brain*, 1984, 107 (Pt 1):81-93
- 7 Starkstein SE, Robinson RG, Price TR. Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders [J]. *Brain*, 1987, 110 (Pt 4):1045-1059
- 8 Bhogal SK, Teasell R, Foley N, *et al.* Lesion location and poststroke depression: systematic review of the methodological limitations in the literature [J]. *Stroke*, 2004, 35(3): 794-802
- 9 Yu L, Liu CK, Chen JW, *et al.* Relationship between post-stroke depression and lesion location: a meta-analysis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2004, 20(8): 372-380
- 10 Murakami T, Hama S, Yamashita H, *et al.* Neuroanatomic pathways associated with poststroke affective and apathetic depression [J]. *Am J Geriatr Psychiatr*, 2013, 21(9): 840-847
- 11 Zhang T, Jing X, Zhao X, *et al.* A prospective cohort study of lesion location and its relation to post-stroke depression among Chinese patients [J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(1-2): e83-e87
- 12 Terroni L, Amaro E, Iosifescu DV, *et al.* Stroke lesion in cortical neural circuits and post-stroke incidence of major depressive episode: a 4-month prospective study [J]. *World J Biol Psychiatr*, 2011, 12(7): 539-548
- 13 Terroni L, Amaro E Jr, Iosifescu DV, *et al.* The association of post-stroke anhedonia with salivary cortisol levels and stroke lesion in hippocampal/parahippocampal region [J]. *Neuropsychiatr Dis Treatment*,

2015, 11:233-242

- 14 Shi YZ, Xiang YT, Wu SL, *et al.* The relationship between frontal lobe lesions, course of post-stroke depression, and 1-year prognosis in patients with first-ever ischemic stroke [J]. *PLoS one*, 2014, 9(7): e100456
- 15 李根华, 徐元, 吴锦昌, 等. 脑卒中后抑郁症患者局部脑血流变化的初步研究 [J]. *中国血液流变学杂志*, 2004, 14(2): 206-207,214
- 16 Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF, *et al.* PET imaging of cortical S2 serotonin receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression [J]. *Am J Psychiatr*, 1988, 145(8): 937-943
- 17 陈宇, 徐坚民, 冯敢生, 等. 脑功能磁共振对梗死后抑郁症的研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2009, 28(9): 1215-1219
- 18 Lassalle-Lagadec S, Sibon I, Dilharreguy B, *et al.* Subacute default mode network dysfunction in the prediction of post-stroke depression severity [J]. *Radiology*, 2012, 264(1): 218-224
- 19 朱祖福, 刘冬柏, 张剑宇, 等. 卒中后抑郁患者的局部一致性降低:静息态功能磁共振成像研究 [J]. *国际脑血管病杂志*, 2012, 20(7): 501-503
- 20 Liu J, Qin W, Wang H, *et al.* Altered spontaneous activity in the default-mode network and cognitive decline in chronic subcortical stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 347(1-2): 193-198
- 21 Zhang P, Xu Q, Dai J, *et al.* Dysfunction of affective network in post ischemic stroke depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Biomed Res Int*, 2014,84(6):30
- 22 Glodzik-Sobanska L, Slowik A, McHugh P, *et al.* Single voxel proton magnetic resonance spectroscopy in post-stroke depression [J]. *Psychiatr Res*, 2006, 148(2-3): 111-120
- 23 Huang Y, Chen W, Li Y, *et al.* Effects of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate and choline levels in the hippocampus and thalami of post-stroke depression patients: a study using (1)H magnetic resonance spectroscopy [J]. *Psychiat Res*, 2010, 182(1): 48-52
- 24 Wang X, Li YH, Li MH, *et al.* Glutamate level detection by magnetic resonance spectroscopy in patients with post-stroke depression [J]. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci*, 2012, 262(1): 33-8
- 25 Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, *et al.* Microstructural abnormalities in white matter and their effect on depressive symptoms after stroke [J]. *Psychiatr Res*, 2014, 223(1): 9-14

(收稿日期:2016-06-22)

(修回日期:2016-07-10)

欢迎订阅

欢迎赐稿