

军人 PTSD 的功能磁共振成像研究与展望

皮厚山 陈自谦 王晓阳

摘 要 军人创伤后应激障碍 (PTSD) 发生率近年来不断提高,严重影响军人的身心健康,单从心理认知领域难以对该疾病做出全面的认识,本文对近年来临床陆续开展的磁共振波谱 (MRS)、基于体素的形态学测量 (VBM)、血氧水平依赖功能磁共振成像 (BOLD - fMRI) 及 PET/MR 等的技术原理及在军人创伤后应激障碍中的研究及展望进行综述。

关键词 创伤后应激障碍 磁共振波谱 基于体素的形态学测量 (VBM) 血氧水平依赖功能磁共振成像 (BOLD - fMRI) PET/MR

中图分类号 R445.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.01.044

创伤后应激障碍 (post - traumatic stress disorder, PTSD) 一般认为是由于创伤等严重应激导致的一种重度异常精神心理反应,常表现为警觉性增高、创伤性再体验症状、回避或麻木等临床症状^[1]。创伤的种类来源众多,一般分为人为的灾害和自然界灾害,如重度烧伤、战争、恐怖活动受害者、严重交通事故及生产事故、强地震、目睹不良事件等。临床上创伤后应激障碍的发生常难以准确预测,给预防与治疗带来一定的困难^[2]。

随着时代的变迁和社会的发展,军人高强度训练、执行军事任务及参加群体性灾难救援的频次增多,军人创伤后应激障碍 (PTSD) 发生率不断提高,在一定程度上造成部队战斗力减弱。近年来,军人创伤后应激障碍在国内外引起了研究者广泛重视,并进行了相关的流行病学研究,如范亮亮等^[3]就热射病事件官兵创伤后应激障碍进行了调查与分析,认为创伤后应激障碍在官兵热射病事件中并不少见,需采取积极的应对措施。有研究报道,美军伊拉克战争中 PTSD 的患病率估计最高达 17.3%^[4]。一般认为,军人创伤后应激障碍的原因包括外在应激源和内在认知应对模式两方面。外在应激源主要由于事件突发,危害性大,救灾过程中条件恶劣,场面过于惨烈等。内在因素主要是军人对于事发环境和事件本身的惨烈程度心理准备不足,巨大心理压力感,对军人造成

强烈的心理冲击,导致出现创伤后应激障碍症状。以上研究均证明,创伤后应激障碍是当前部队心理障碍的主要表现形式,严重影响官兵的身心健康和部队的战斗力。

由于受客观条件限制,既往对军人创伤后应激障碍的研究集中在精神心理层面,心理问卷调查、心理量表测量以及自评、他评等方法仍是目前国内外对创伤后应激障碍尤其是军人创伤后应激障碍的主要研究方法^[5-8],这些结果一般集中于心理认知学方面,但仍不是完全客观的评价方法,也不能明确创伤后应激障碍产生的神经生理学机制,即无法确定创伤后应激障碍的士兵脑的结构与功能是否发生变化,对其进一步治疗缺乏询证依据。磁共振成像特别是近年来逐渐成熟的功能磁共振成像技术为解决这一问题奠定了基础,结合传统的结构信息及最新的功能成像信息、分子水平代谢信息,能为疾病的临床评估及病理机制探索提供了新的线索。

功能磁共振影像的主要技术与研究方法有望在军人创伤后应激障碍的研究中发挥重要作用,近年来国内外学者相继进行了一些探讨,并取得了一定的成绩。本文主要对磁共振波谱 (magnetic resonance spectrum, MRS)、基于体素的形态学测量 (voxel - based morphometry, VBM)、血氧水平依赖功能磁共振成像 (Blood oxygen level - dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD - fMRI) 及 PET/MR 等近年来功能与分子影像学的一些常用技术方法原理及在军人创伤后应激障碍中的初步应用进行综述,并提出未来的研究展望。

一、MRS 在军人创伤后应激障碍中的应用

MRS 是目前唯一能在活体测定某一特定区域化

基金项目:军事医学重大专项课题 (14ZX23)

作者单位:350025 第二军医大学福州临床医学院医学影像中心 (皮厚山);350025 解放军福州总医院医学影像中心 (陈自谦、王晓阳)

通讯作者:陈自谦,教授,博士生导师,电子信箱:chenziqianfz@sina.com

学成分的无损伤磁共振成像技术,它是利用磁共振中的化学位移效应来测定分子空间构型与组成的检测方法。在人体成像中 ^1H -MRS 应用最广泛、技术最成熟。在脑组织中, ^1H -MRS 能检测到胆碱(Cho)、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、谷氨脂质(Lip)、肌酸/磷酸肌酸(Cr/PCr)、肌醇(MI)等组织代谢物。这些代谢物浓度的变化与相应的组织病变相关,并可通过波谱图像以具体测量值的形式表现出来^[9]。

国内一些研究采用 MRS 技术初步对创伤后应激障碍患者脑组织代谢改变情况进行了研究。如刘梦奇等^[10]对汶川地震后的 19 例幸存儿童及青少年创伤后应激障碍患者进行研究,梁学军等^[11]采用 MRS 技术主要研究了 23 例各组原因导致的军人创伤后应激障碍患者,陈树林等^[12]对 12 例火灾导致的创伤后应激障碍患者进行 MRS 研究等,虽然结论不完全一致,但均认为创伤后应激障碍患者存在不同程度的脑结构与功能的改变,MRS 能早期发现部分脑组织内代谢异常。具体研究的部位虽不完全一致,但一般集中在额叶、海马、杏仁核、胼胝体等部位,这些部位也普遍认为与情绪、记忆、精神活动等密切相关,但其病变的机制尚未完全清楚,虽然在波谱上表现出了代谢物的异常改变,但代谢物量的改变与病情严重程度的关系尚未阐明,其病理学基础也是以后的研究的重要内容。

二、基于体素的形态学测量(VBM)及在军人创伤后应激中的应用

应用基于体素的形态学测量(VBM)方法对创伤后应激障碍患者行脑灰质体积变化研究是近年来兴起的一种研究方法,常规磁共振成像多以平面成像及重建的方式,难以了解局部脑灰质体积的准确变化,VBM 的出现解决了这一难题并初步应用于临床研究。VBM 是一种新型的形态学测量方法,是以体素测量为基础,它主要通过计算磁共振图像中的脑组织体积的变化来定量分析脑组织结构成分的变化和差异,这些图像一般为高分辨率的脑组织结构扫描图像,这种方法替代了传统上人工勾画感兴趣区的方法,使得测量更加精准,并可重复性操作,能对不同疾病所致脑组织的变化做出全面而准确的评估。VBM 的实现依赖于高分辨磁共振扫描机相应的后处理软件。

国外有多项研究报道证实抑郁症、精神分裂症患者出现脑灰质结构的异常,额叶、顶叶、颞叶、枕叶、岛叶及小脑等各个脑区都可出现异常改变,主要表现

为相应区域脑灰质体积的缩小,并且这些改变是相互联系而不是各自独立的^[13~15]。国内亦有不少研究者采用此方法开展了相关研究。孙雅文等^[16]对交通事故受伤患者采用灰质体积的研究发现,创伤后应激障碍组脑灰质容积减少,未发现脑灰质容积增加的脑区。杨小斌等^[17]对矿难导致的创伤后应激患者的研究中发现,矿难创伤组右侧海马、双侧杏仁核体积较对照组减少。但创伤后应激障碍患者脑灰质体积变化的病理基础尚未完全明确,其与正常同龄人是否确实存在差异及相关因素仍有待进一步研究。VBM 方法同样可用于军人创伤后应激障碍的研究,但 VBM 主要从形态学的角度观察相应脑组织的改变,在阐明病变发生的机制方面尚需要结合功能成像及病理学相关研究。

三、血氧水平依赖性的磁共振成像(BOLD-fMRI)及在军人创伤后应激障碍中的应用

血氧水平依赖性的磁共振成像(BOLD-fMRI)是人们通常所指的脑功能磁共振成像,其原理是神经元活动时,引起局部组织血流动力学的变化,影响局部脱氧血红蛋白的含量,进而引起相应信号的改变,这些信号的改变可以通过磁共振扫描检测出来。一般分为任务态和静息态,过去较多采用任务态功能磁共振来研究脑的运动、视觉、听觉等功能活动,大脑在执行一特定任务时,大脑内某一特定区域出现局部血氧水平信号增高^[18]。但是,研究后发现任务状态功能磁共振由于受任务设计影响较大、基线控制困难等缺点,在心理认知,尤其是大样本量的心理认知的研究中受到一定限制。

静息态 fMRI 因其可无创性地研究持续的自发神经活动,并具有简便易行、可重复进行的特点,目前已成为国内外的研究热点。所谓静息状态,指的是平躺、清醒、安静、闭眼、无运动、无系统思维活动的状态。静息态脑功能磁共振成像较任务态脑功能磁共振出现在具体实施和操作上更加简便,无需制定复杂的认知任务,这能满足需要大样本量研究的精神障碍类疾病的要求,同样符合军人创伤后应激障碍脑功能改变相关研究要求。如吴清清等^[19]采用静息态功能磁共振成像方法研究认为适应障碍新兵在静息状态下多个脑区局部一致性存在异常,并认为有助于理解新兵适应障碍的发病机制。赵翠花等^[20]采用静息态功能磁共振成像方法,对创伤后应激障碍患者脑固有网络的进行研究,并认为存在部分连接异常。杨莎等^[21]研究发现创伤后应激障碍患者在静息状态下存

在着大脑功能异常,电针治疗对其有一定的疗效。

静息态脑功能磁共振成像的研究方法一般包括两个方面,即功能分割与功能整合。功能分割是研究局部脑功能的方法,在功能分割的研究中,比较成熟的有区域一致性和低频振幅两种计算方法。区域一致性(regional homogeneity, ReHo)是计算脑内每个体素在时间序列上与 26 个周围相邻体素的一致性,得出该体素的肯德尔和谐系数即 ReHo 值,构成了受试者的 ReHo 脑,可反映脑局部的效率。低频振幅(alitude of low frequency fluctuation, ALFF)反映脑区在低频段范围内的波动幅度(0.01 ~ 0.08Hz),可反映神经元自发神经活动。研究表明,采用 ReHo 及 ALFF 的计算方法有助于对环境适应障碍新兵患者脑局部功能的分析^[19]。

功能整合即研究脑区间关系的方法。功能整合的研究方法包括基于种子点的功能连接、独立成分分析(independent component analysis, ICA)等。基于种子点的功能连接是选择脑区中一个或若干个体素作为“种子点”,之后将种子点的时间序列与全脑的时间序列进行互相关,从而获得功能连接图。该研究方法被广泛应用于精神分裂症、抑郁症等精神障碍的研究中。独立成分分析是与基于种子点的功能连接不同,首先将功能信号分解成多个成分,这些成分是相互独立的,并且存在功能连接。因此,独立成分分析可以分离出各个脑功能网络所对应的独立成分,以及各类与噪声相关、心理活动的成分,进而得到脑功能连接。功能整合研究有助于分析军人创伤后应激障碍患者脑结构变化与功能改变间的关系,此外,进行独立成分分析各个功能网络的变化也可对创伤后应激障碍的神经生理机制起到重要的提示作用。

四、PET/MR 在军人创伤后应激障碍中的应用

PET 即正电子发射计算机断层摄影(positron emission computed tomography, PET),它是利用正电子核素标记的葡萄糖等人体代谢物作为显像剂,通过机体组织对上述特殊标记的葡萄糖等的摄取来反映其代谢变化信息,PET 成像反映病变的分子、代谢及功能状态,而 CT、MRI 可以获得组织的解剖学信息。据文献报道,同时采集病变解剖学形态信息和分子等代谢生化信息,可在获得解剖图像的同时,区分正常生理性摄取和病理性摄取避免出现假阳性,有助于提高疾病特别是肿瘤的准确分期,PET/CT 和 PET/MR 正是根据临床与科研的需要并随着技术的进步不断发

展起来的新技术。

PET/CT 是 PET 与 CT 的融合,由 CT 提供病灶的精确解剖定位,而 PET 提供病灶详尽的功能与代谢等分子信息,PET/CT 的发展大大促进了医学的进步。PET/MR 融合 PET 与 MRI 各自的优势,有望实现真正的结构与功能、分子与代谢成像。与 PET/CT 相比,PET/MR 的辐射剂量大为降低,临床应用人群广泛。PET/MR 在显示脑组织的精细解剖结构方面更加清晰,并能准确观察脑组织的糖类物质功能与代谢情况。虽然目前 PET/MR 技术还有待进一步成熟,但其未来发展的前景广泛,各大设备厂商正陆续推出一体化的 PET/MR 设备,PET/MR 逐步进入临床研究阶段。

初步的研究表明,PET/MR 将有可能打开研究许多神经疾病、精神障碍类疾病等的病理学及生理学机制的大门,为脑科学的研究开辟新的领地。目前已有报道 PET/MR 成像用于癫痫致痫灶术前精准定位的报告,多数难治性颞叶癫痫在常规 MR 上改变不明显,18F-FDG - PET 可以发现约 72.2% 的颞叶癫痫,结合 PET 和 MR 的高清解剖及静息态功能磁共振成像等可以准确地实现癫痫病灶的发现和定位,为立体定向的神经手术提供指导依据;PET/MR 能更准确评价认知功能障碍和脑萎缩情况,还能为脑卒中患者寻找可恢复的脑组织带来希望;在干细胞研究领域,PET/MR 能同时获得机体组织细胞的结构与功能信息,可能会推进干细胞从实验室研究到临床应用的发展速度。由于 PET/MR 能在分子与代谢水平显示脑组织代谢改变情况,Jean 等^[22]初步研究表明,PET/MR 对军人创伤后应激障碍患者局部脑结构与功能改变的显示具有重要价值。

总之,创伤后应激障碍是严重影响军人身心健康和影响部队战斗力的重要疾病,具有重要的研究意义。常规磁共振成像难以客观的了解疾病发生的脑机制,功能磁共振成像研究方法如磁共振波谱、脑灰质体积测量、血氧水平依赖性的磁共振成像及 PET/MR 等对军人创伤后应激障碍患者的脑功能和结构研究,对于深入了解创伤后应激障碍的发生机制具有重要意义,可以为临床诊断、治疗及康复提供重要依据。

参考文献

- 1 Smith SM, Goldstein RB, Grant BF. The association between post-traumatic stress disorder and lifetime DSM - 5 psychiatric disorders among veterans: Data from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions - III (NESARC - III) [J]. J Psychiatr

Res, 2016, 82(10): 16-22

2 杨颖,徐齐兵,赛晓勇. 创伤后应激障碍流行现状的国内外研究进展[J]. 中国急救复苏和灾害医学杂志, 2017, 12(1): 76-80

3 范亮亮,甘泉景梨,祝希泉,等. 热射病事件官兵创伤后应激障碍调查与分析[J]. 人民军医, 2016, 59(12): 1203-1204

4 Hermann BA, Shiner B, Friedman MJ. Epidemiology and prevention of combat-related post-traumatic stress in OEF/OIF/OND service members[J]. Mil Med, 2012, 177(8): 1-6

5 胡卫民,郭树森. 美军与作战相关的创伤后应激障碍研究进展[J]. 人民军医, 2016, 59(12): 1214-1217

6 安飞,王家同. 汶川地震救援军人创伤后应激障碍发生人格特征的相关研究[J]. 第四军医大学学报, 2009, 30(24): 3169-3172

7 廖莎,江琛,唐秋萍. 汶川地震救援官兵的心理健康状况及述晴障碍[J]. 中国临床心理学杂志, 2010, 18(4): 495-497

8 董燕,齐建林,杨征,等. 四川汶川地震男性救援者创伤后应激障碍患病情况调查[J]. 人民军医, 2010, 53(11): 825-827

9 Mahon MM, Souza NM, Dina, *et al.* Preinvasive and invasive cervical cancer: an ex vivo proton magic angle spinning magnetic resonance spectroscopy study [J]. NMR Biomed, 2004, 17(3): 144-153

10 刘梦奇,吴杞柱,李峻,等. 儿童及青少年创伤后应激障碍的杏仁体磁共振波谱研究[J]. 放射学实践, 2012, 27(7): 702-705

11 梁学军,甘景梨,高存友,等. 军人创伤后应激障碍患者恢复力及心理影响因素调查[J]. 临床精神医学杂志, 2015, 25(5): 338-339

12 陈树林,刘军,李凌江,等. 创伤后应激障碍患者脑结构的磁共振研究[J]. 中华精神科杂志, 2006, 39(1): 9-11

13 Yuksel C, McCarthy J, Shinn A, *et al.* Gray matter volume in schizo-

phrenia and bipolar disorder with psychotic features [J]. Schizophr Res, 2012, 138(2-3): 177-182

14 Schaufelberger MS, Lappin JM, Duran FL, *et al.* Lack of progression of brain abnormalities in first-episode psychosis: a longitudinal magnetic resonance imaging study [J]. Psychol Med, 2011, 41(8): 1677-1689

15 Wylie KP, Tregellas JR. The role of the insula in schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2010, 123(2-3): 93-104

16 孙雅文,王振,周艳,等. 运用VBM方法检测创伤后应激障碍患者发病前脑灰质容积的改变[J]. 临床放射学杂志, 2012, 31(6): 764-768

17 杨小斌,张会军,印红,等. VBM结合DARTEL分析创伤后应激障碍的杏仁核和海马体积[J]. 实用放射学杂志, 2013, 29(3): 341-344

18 Hasson U, Nir Y, Levy I, *et al.* Intersubject synchronization of cortical activity during natural vision [J]. Science, 2004, 303(5664): 1634-1640

19 吴清清,李辉,肖慧,等. 新兵适应障碍的静息态脑功能局部一致性研究[J]. 功能与分子医学影像学: 电子版, 2015, 4(3): 22-26

20 赵翠花,陶玲,钟元,等. 创伤后应激障碍患者脑固有连接网络研究[J]. 生物物理学报, 2015, 31(1): 24-32

21 杨莎,李波,袁前,等. 电针对创伤后应激障碍患者静息态脑功能局部一致性特点的影响[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(4): 1102-1106

22 Jean L, Benjamin R, Jorsan S, *et al.* A study of PTSD and trauma control subjects with PET/MR [J]. J Nucl Med, 2015, 56(5): 1624
(收稿日期: 2017-05-11)
(修回日期: 2017-05-26)

(接第184页)

张亚飞 武汉大学中南医院

张园海 温州医科大学附属育英儿童医院

张媛媛 首都医科大学附属北京地坛医院

章卫平 第二军医大学

赵宏光 浙江省肿瘤医院

赵 军 解放军第306医院

赵俊英 首都医科大学附属北京友谊医院

赵润栓 北京小汤山医院

赵炜疆 汕头大学医学院

赵雅萍 温州医科大学附属第二医院

赵振华 绍兴市人民医院

赵自刚 河北北方学院

赵宗江 北京中医药大学

郑钧正 中国疾病预防控制中心

郑立红 齐齐哈尔医学院

郑明华 温州医科大学附属第一医院

郑晓群 温州医科大学附属第二医院

郑亚民 首都医科大学宣武医院

周 华 北京大学第三医院

周惠琼 解放军总医院第一附属医院

周天保 宁波市第二医院

周新建 北京中医药大学东方医院

邹春鹏 温州医科大学附属第二医院

邹敏书 广州军区武汉总医院

左萍萍 中国医学科学院基础医学研究所

左志贵 温州医科大学附属第一医院