

肝气郁结证脑白质磁共振扩散张量成像研究

刘 明 熊 航 陈云翔 彭 楠 任 珊 张秋奂 王志群

摘 要 **目的** 利用磁共振扩散张量成像(DTI)技术研究肝气郁结证患者脑白质改变特点。**方法** 对16例肝郁证患者和13例正常对照者进行磁共振DTI扫描检查,数据处理后,计算出各项异性分数(FA)和表观扩散系数(ADC)图。分别测量头颅的两侧额叶、颞叶、顶叶、枕叶、胼胝体膝部和压部的FA值和ADC值。保持FA值和ADC值对应测量同一脑区。并对两组进行统计学比较分析。**结果** 肝气郁结证患者的双侧顶叶FA值明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),以右侧顶叶FA值为诊断指标,ROC曲线下面积为 $AUC = 0.79$,最佳诊断临界值FA值为0.504,敏感度为87.5%,特异性为69.2%。其他脑区如额叶、枕叶、顶叶、颞叶、胼胝体膝部和压部的FA值和ADC值与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 肝气郁结证患者的双侧顶叶FA值明显高于正常人,这对肝气郁结证患者的诊断提供了重要参考指标。

关键词 肝气郁结证 扩散张量成像 脑白质

中图分类号 R2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.011

DTI Study of Brain White Matter of Liver Qi Stagnation. Liu Ming, Xiong Hang, Chen Yunxiang, et al. Dongfang Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Abstract **Objective** To study the changes of brain white matter in patients with liver qi stagnation syndrome by using magnetic resonance diffusion tensor imaging (DTI) technique. **Methods** Sixteen cases of liver qi stagnation and 13 normal controls were performed by magnetic resonance DTI scanning. After data processing, the map of fractional anisotropy (FA) and apparent diffusion coefficient (ADC) were calculated. The FA and ADC values of the bilateral frontal lobe, temporal lobe, parietal lobe, occipital lobe, the genu and splenium of the corpus callosum were measured respectively. The FA value and ADC value was measured at the same brain region. The two groups were analyzed statistically. **Results** The FA values of the bilateral parietal lobe in the patients was obviously higher than that of control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). In the right parietal lobe FA value for diagnosis index, area under the ROC curve for the AUC of 0.79, optimal diagnostic critical FA value of 0.504, sensitivity of 87.5%, specificity of 69.2%. There was no statistical difference between the FA and ADC values of the frontal lobe, occipital lobe, parietal lobe, temporal lobe, corpus callosum, and the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** The FA value of the bilateral parietal lobe of the patients is significantly higher than that of normal patients, which provides an important reference for the diagnosis of patients with liver and qi stagnation.

Key words Liver qi stagnation syndrome; Diffusion tensor imaging; Brain white matter

肝气郁结证指肝失疏泄、气机郁滞、情志抑郁、气血不畅的病理变化。肝有疏泄作用,喜舒畅而恶抑郁。如肝失疏泄或情绪抑郁不畅,均可引起肝气郁结。各种精神压力的增大,发生率也在逐步增多。近些年来,对肝郁证的临床实验研究也很多,用影像学方法的研究也已经开始出现,但报道数量很少。磁共振扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术是一种功能磁共振影像技术,通过定量分析水分子在不同方向上弥散的特性,从而反映组织微结构和功能

的异常。本研究通过分析DTI常用参数部分各向异性(fractional anisotropy, FA)和表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)来评估肝气郁结证患者脑白质微结构异常改变,并尝试寻找能用于鉴别诊断的敏感指标。

材料与方法

1. 一般资料:采用中南大学湘雅医院中西医结合研究所典型肝气郁结证的诊断标准,经中医临床辨证证实的肝气郁结组患者16例,其中男性9例,女性7例,患者年龄25~40岁,平均年龄35岁,无药物过敏史、吸烟史、酗酒史、家族史。无其他病症,MRI扫描图像未见头部异常,排除头部其他病变,经中医临床辨证诊断为肝气郁结证,而且未经药物等治疗。正常对照组志愿者13例,其中男性7例,女性6例,年龄

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81571648)

作者单位:100078 北京中医药大学东方医院(刘明、陈云翔、彭楠、任珊、张秋奂、王志群);101100 北京通州区中医院(熊航)

通讯作者:王志群,副主任医师,电子信箱:wangzhiquan@126.com

23~40 岁,平均年龄 34.5 岁,无各种临床症状及异常体征。两组受试者均签知情同意书。两组受试者的年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

2. 诊断标准:下列 5 项症状中满足 3 项或兼有 1 项脾虚症状(腹胀、便溏、纳差、神疲体虚),可辨证为肝气郁结证:①精神抑郁、善太息;②胸胁、乳房、少腹胀或痛;③咽部哽咽;④痛经、闭经、月经不调;⑤脉弦。

3. 纳入标准:(1)肝气郁结证组:脑部无器质性病变,符合肝气郁结证诊断标准,无其他兼证。均为中国人,汉族,右利手,母语为汉语,小学以上文化程度,听觉和语言功能正常,体内无金属置入物,无烟酒嗜好,未服用镇静催眠药、抗精神病药、抗抑郁药、抗躁狂药与抗癫痫药等药物。受试者均由北京中医药大学东方医院副主任医师以上职称专家进行中医辨证确诊符合入组标准。(2)正常对照组:无肝气郁结证候,其他与肝气郁结组的入组标准相同。

4. 数据脱落与剔除标准:①肝气郁结证转化为兼夹证候者;②智力低下,理解力低下,不能完成试验者;③入组后,病情出现重大变化者;④不再符合实验条件者;⑤依从性差图像数据不准确者;⑥自行退出或未完成实验者,视为脱落或数据剔除。

5. 实验方法:使用飞利浦公司全身磁共振扫描仪(Philips Intera Achieva nova dual 1.5T),8 通道并行采集相控阵头线圈,受试者仰卧检查床上标准头颅正位体位,首先,做标准头颅常规 MRI 检查,包括 T_1 WI、 T_2 WI、DWI、FLAIR 轴位像, T_2 WI 矢位像。层厚 6mm,间隔 1mm。目的排除头部影像异常情况。其次 DTI 扫描检查,采用单次激发平面回波成像序列(echo planar imaging, EPI),具体参数:重复时间(time repetition, TR)=2216ms,回波时间(time echo, TE)=84ms,反转角(flip angle, FA)=90°,半扫描技术,扩散梯度磁场方向数=32,视野(field of view, FOV)=230mm×230mm,采集矩阵(matrix)=112×90, sense=2,层厚/间隔=5mm/1mm,轴位扫描,层面平行于前后联合线,16 层,时间 2 分 26 秒。

6. 数据处理:DTI 扫描数据经磁共振扫描仪工作站配置的 DTI 软件处理后,重建出各向异性分数 FA 图和表观扩散系数 ADC 参数图,在两个图上分别寻找感兴趣区的最佳层面,分别测量双侧胼胝体膝部、胼胝体压部、额叶、顶叶、枕叶和颞叶,测量面积根据感兴趣区结构大小不同,分别为 50~80mm² 不等,测量轨迹为圆形或椭圆形。记录感兴趣区的 FA 和 ADC 值(图 1~图 4)。

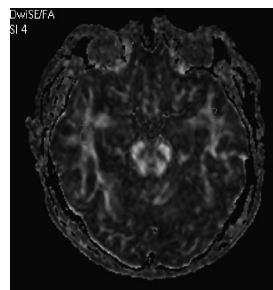


图 1 双侧颞叶白质感兴趣区

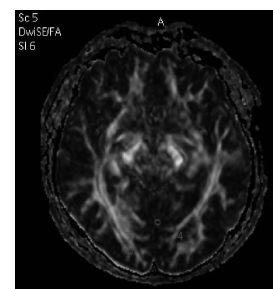


图 2 双侧枕叶白质感兴趣区

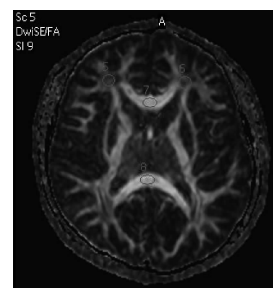


图 3 双侧额叶和胼胝体膝部和压部感兴趣区

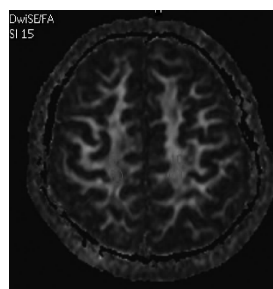


图 4 双侧顶叶感兴趣区

7. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析处理,实验方法将肝气郁结组和对照组的 FA 和 ADC 值进行统计学处理,数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,并针对结果做相应 ROC 分析。

结 果

所有受试者的常规 MR 扫描序列, DWI、 T_1 WI、 T_2 WI 和 FLAIR 图像均无异常表现。肝气郁结证组

与对照组 FA 值统计比较结果见表 1,ADC 统计结果见表 2。双侧顶叶肝气郁结组的 FA 值明显高于对照组($P < 0.05$),差异有统计学意义($P < 0.01$)。而两组的 ADC 值比较差异无统计学意义。额叶、颞叶、枕叶、胼胝体膝部和压部两组的 FA、ADC 值比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各脑区 FA 值 ($\bar{x} \pm s, 10^{-3} \text{ mm/s}$)

脑区	对照组	肝气郁结组	<i>t</i>	<i>P</i>
额叶				
左侧	0.460 ± 0.044	0.435 ± 0.037	1.664	0.108
右侧	0.465 ± 0.043	0.478 ± 0.055	0.719	0.478
枕叶				
左侧	0.531 ± 0.056	0.556 ± 0.069	1.048	0.304
右侧	0.534 ± 0.055	0.556 ± 0.049	1.159	0.257
颞叶				
左侧	0.458 ± 0.049	0.477 ± 0.052	0.986	0.333
右侧	0.450 ± 0.046	0.462 ± 0.055	0.618	0.541
顶叶				
左侧	0.520 ± 0.054	0.560 ± 0.037	2.383	0.024
右侧	0.491 ± 0.036	0.535 ± 0.041	3.066	0.005
胼胝体				
膝部	0.806 ± 0.044	0.815 ± 0.044	0.563	0.578
压部	0.831 ± 0.056	0.833 ± 0.038	0.094	0.926

表 2 各脑区 ADC 值测量结果比较 ($\bar{x} \pm s, 10^{-3} \text{ mm/s}$)

脑区	对照组	肝气郁结组	<i>t</i>	<i>P</i>
额叶				
左侧	0.752 ± 0.029	0.743 ± 0.034	0.717	0.480
右侧	0.743 ± 0.035	0.745 ± 0.034	0.086	0.932
枕叶				
左侧	0.766 ± 0.065	0.790 ± 0.048	1.151	0.260
右侧	0.774 ± 0.054	0.783 ± 0.048	0.439	0.664
颞叶				
左侧	0.798 ± 0.039	0.776 ± 0.031	1.706	0.100
右侧	0.779 ± 0.039	0.770 ± 0.031	0.733	0.470
顶叶				
左侧	0.708 ± 0.031	0.730 ± 0.067	1.093	0.284
右侧	0.740 ± 0.038	0.738 ± 0.060	0.096	0.924
胼胝体				
膝部	0.730 ± 0.052	0.737 ± 0.043	0.409	0.686
压部	0.746 ± 0.070	0.726 ± 0.052	0.905	0.374

针对大脑右侧顶叶 FA 值做 ROC 曲线分析右侧顶叶的 FA 值对肝气郁结证的诊断具有重要价值,ROC 曲线下面积为 $AUC = 0.79$,最佳诊断临界值 FA 值为 0.504,敏感度为 87.5%,特异性为 69.2% (图 5)。

讨 论

中医理论之肝具有疏泄和藏血功能。肝主疏泄

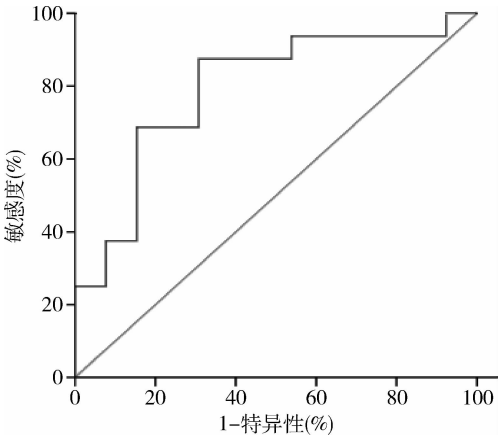


图 5 右侧顶叶 FA 值 ROC 曲线分析

功能对于气机调畅起着重要的作用,肝气郁结证是指肝失疏泄,气机郁滞所表现的证候群。主要临床表现情绪低落和肝经循行部位两方面症状。肝气郁结证与抑郁症关系密切。中医的肝气郁结证与抑郁症的证候群有很高的一致性,但肝气郁结证与抑郁症二者不是简单的等同关系^[1]。据相关文献显示,发现抑郁症临床常见的中医证候类型主要是肝气郁结证^[2]。570 例抑郁症患者中,中医证型为肝气郁结证的 176 例,占 30.8%^[3]。因此,需要对肝气郁结证进一步深入研究,为肝气郁结证的诊断与治疗评估提供重要的帮助,也有助于从中医理论角度揭示抑郁症本质和病理特点。肝气郁结证型是最常见的中医证型之一^[4]。现代分子生物学的研究还不能充分地认识中医肝气郁结证理论,包括各种假说,如中枢神经递质、海马内基因表达、外侧膝状体 NMDAR1 基因表达等,近年来已有研究者运用脑电技术、功能磁共振、PET 等技术研究报道,它可以直观地观察定位肝气郁结证患者的相关脑区,为肝气郁结证提供了客观化证据^[5-10]。运用现代先进的影像学技术研究中医肝气郁结开始逐渐增多^[11,12]。

扩散张量成像 DTI 是脑功能磁共振成像技术之一,可以无创性的直接的观察脑白质及神经细胞中的水分子结构的微观改变,并能通过部分各向异性 FA 值和表观扩散系数 ADC 值等数据来分析脑白质及神经细胞的完整性及损伤程度。FA 值反映了神经纤维的完整性,ADC 值反映了细胞膜和髓鞘的完整性。此技术目前已经日渐成熟,广泛应用于脑神经科学的研究。

本实验结果中,双侧顶叶 FA 值高于对照组,差异有统计学意义,而且 ROC 曲线显示有较高的敏感

度和特异性。说明对肝气郁结证的诊断有重要价值。顶叶是重要的躯体感觉中枢,有研究表明,肝气郁结证患者欣赏欢快音乐和悲伤音乐时与对照组比较,大脑顶叶高激活面积明显减少^[11,12]。有 PET 研究也发现肝郁证右侧中央后回有葡萄糖代谢减低区^[10]。脑电分析研究显示肝郁证组大脑皮质的左顶(P3 - A1 导联)和右顶(P4 - A2 导联)的点关联维数(PD2)较正常对照组普遍增高,无论刺激条件的增加(闭眼 - 睁眼 - 心算)与否,一直维持在较高水平^[13]。这表明肝气郁结证的躯体感觉症状可能与顶叶功能改变有关。与肝气郁结证症状相似的抑郁症研究也表明在顶叶、左侧顶上回、顶下回、缘上回皮质厚度增加,左侧顶下回皮质表面积增加,右侧顶下回皮质表面积减小,说明抑郁症大脑顶叶有部分结构改变^[14,15]。

额叶在情感加工和调节方面起重要作用,额叶的体积和皮质厚度的改变,在抑郁症患者中已经被发现^[14~17]。PET 研究发现肝气郁结患者额叶(额中回, BA9/10)、右侧额叶(额上回、额下回)葡萄糖利用率异常($P=0.000$)。胼胝体参与是边缘系统的组成,在情感行为调节上有重要作用^[18]。Kieseppa 等^[19]和 Korgaonkar 等^[20]研究发现,成人抑郁症患者胼胝体 FA 值降低表现。本实验中未发现额叶、胼胝体、颞叶和枕叶的 FA 值和 ADC 值改变,这可能与本实验中的肝气郁结证患者的发病时间、程度、年龄或处理方法有一定的关系。

随着磁共振新技术的快速发展,脑功能磁共振技术目前发展比较成熟,扩散梯度 64 个方向的 DTI 扫描序列已经广泛应用于脑神经科学研究。应用 DTI 技术研究分析肝气郁结证的脑部结构的微观改变,目前还没有相关报道,本实验发现双侧顶叶的 FA 值改变特点,可能对今后的肝气郁结证的诊断有一定的参考价值,本实验的不足之处是样本量较少,还需要今后开展大样本实验研究来进一步证实。

参考文献

- 1 施学丽. “心肝同治”治疗抑郁症的理论探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 63 - 65
- 2 许乐思, 陈雨, 王梦莎, 等. 抑郁症的中医临床辨证规律研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2017, 19(3): 37 - 40
- 3 金卫东. 肝郁与抑郁症关系探讨[J]. 中医研究, 2009, 22(11):

1 - 3

- 4 滕晶, 王玉来, 刘子旺. 肝气郁结证的研究总结与未来发展探讨[J]. 中华中医药学刊, 2006, 24(12): 2220 - 2221
- 5 毛海燕, 叶林, 叶向荣. 肝郁证大鼠中枢神经递质变化的观察[J]. 福建中医药, 2002, 33(2): 17 - 18
- 6 李立甲, 金光亮. 肝郁证模型大鼠海马内差异表达片段生物信息学分析[J]. 吉林中医药, 2012, 32(5): 507 - 509
- 7 苏娜娜, 郭承伟. 肝郁证大鼠外侧膝状体 NMDAR1 基因表达的实验研究[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 4: 327 - 329
- 8 滕晶, 王玉来, 姚斌, 等. 肝气郁结证患者脑电非线性分析的研究[J]. 山东中医药大学学报, 2008, 31(5): 378 - 382
- 9 刘明, 熊航, 陈云翔, 等. 肝气郁结证脑深部核团及扣带回的磁共振扩散张量成像[J]. 世界中医药, 2018, 13(10): 2617 - 2620
- 10 王爱成, 王玉来, 李柏, 等. 肝气郁结证相关脑区的正电子发射断层成像[J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(8): 479 - 481
- 11 刘明, 刘子旺, 赵晶, 等. 肝郁证与正常人群欣赏悲伤音乐的脑功能激活模式研究[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(5): 897 - 900
- 12 刘明, 刘子旺, 赵晶, 等. 肝郁证与正常人群欣赏欢快音乐的脑功能激活模式研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1909 - 1912
- 13 刘子旺, 王玉来, 尹岭, 等. 肝气郁结证患者脑电非线性分析参数点关联维数的研究[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(10): 960 - 962
- 14 Qiu L, Lui S, Kuang W, *et al.* Regional increases of cortical thickness in untreated, first - episode major depressive disorder[J]. Transl Psychiatry, 2014, 4: e378
- 15 Peng D, Shi F, Li G, *et al.* Surface vulnerability of cerebral cortex to major depressive disorder[J]. PLoS One, 2015, 10(3): e0120704
- 16 Bora E, Harrison BJ, Davey CG, *et al.* Meta - analysis of volumetric abnormalities in cortico - striatal - pallidal - thalamic circuits in major depressive disorder[J]. Psychol Med, 2012, 42(4): 671 - 681
- 17 Bora E, Fornito A, Pantelis C, *et al.* Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a Meta - analysis of voxel based morphometry studies[J]. J Affect Disord, 2012, 138(1 - 2): 9 - 18
- 18 刘子旺, 王玉来, 尹岭, 等. 肝气郁结证患者正电子发射脑功能成像研究[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(3): 281 - 282
- 19 Kieseppa T, Eerola M, Mantyla R, *et al.* Major depressive disorder and white matter abnormalities: a diffusion tensor imaging study with tract based spatial statistics[J]. J Affect Disord, 2010, 120(1 - 3): 240 - 244
- 20 Korgaonkar MS, Grieve SM, Koslow SH, *et al.* Loss of white matter integrity in major depressive disorder: evidence using tract based spatial statistical analysis of diffusion tensor imaging[J]. Hum Brain Mapp, 2011, 32(2): 2161 - 2171

(收稿日期: 2019 - 01 - 04)

(修回日期: 2019 - 01 - 25)