

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00305

创伤后应激障碍脑结构影像学改变研究进展

王淑珍^{1*}, 傅建设², 王芳³

1. 西北大学公共管理学院应用心理学研究所, 西安 710127

2. 西安交通大学第二附属医院影像中心, 西安 710004

3. 三原县人民医院 B超室, 咸阳 713800

[摘要] 通过综述创伤后应激障碍(PTSD)脑结构影像变化的相关研究及其最新进展, 阐明了 PTSD 患者相关脑区体积、灰质、白质密度的减小, 主要表现为海马、胼胝体与前扣带回等区域脑结构影像的变化, 其中, PTSD 患者胼胝体的变化具有特异性; 指出了白质与灰质结构影像分析是目前该研究领域的前沿性和战略性的两个研究方向; 同时提出了 PTSD 与脑结构影像变化的因果关系研究是今后该领域亟待研究解决的课题。

[关键词] 创伤后应激障碍; 脑结构影像; 脑体积; 脑灰质; 脑白质

[中图分类号] R 749.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)03-0305-04

Imaging changes of brain structure in post-traumatic stress disorders: recent progress

WANG Shu-zhen^{1*}, FU Jian-she², WANG Fang³

1. Institute of Applied Psychology, School of Public Administration, Northwest University, Xi'an 710127, China

2. Center of Imaging, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004

3. Department of B-ultrasonic, The Peoples' Hospital of Sanyuan County, Xianyang 713800

[ABSTRACT] The brain structural imaging changes in patients with post-traumatic stress disorders (PTSD) and the related research progress are reviewed. It is elucidated that the volume decrease and the density reductions of gray and white matters in PTSD patients are mainly manifested as the imaging changes of the hippocampus, callus, and anterior cingulate cortex (ACC). The imaging change of callus is characteristic in PTSD patients. The image structure analyses of the white matter and gray matter are the current frontiers and strategic trends of PTSD-related research. Meanwhile, it is pointed out that the relationship between PTSD and brain structure imaging is a problem needs to be urgently solved.

[KEY WORDS] post-traumatic stress disorders; brain structural imaging; brain volume; gray-matter; white-matter

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(3): 305-308]

创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)是少数具有相对明确病因的精神障碍之一, 其诊断标准参照美国精神病协会的《精神障碍诊断与统计手册》, 即 DSM-4, 是指经历突发性、威胁性或灾难性生活事件后, 导致个体即时或延迟出现的创伤后心理失衡状态, 其临床症状包括闯入式记忆、闪回、心理性健忘症(APA, 2000), 严重时会出现人格解体^[1]。

创伤事件使人承受极端的心理压力, 这种经历使很多人患有 PTSD。关于 PTSD 的患病率, 目前还没有一致的统计数据, 不过有专家认为, 在人的一生中, 约有 50% 的女性和 60% 的男性体验过创伤事件。尽管大多数人经历创伤事件并未发生长期的心理问题, 但是, 仍有大约 20% 有此经历的个体发展为 PTSD^[2]。这一障碍对个体的影响可以短至 1

个月, 也可持续几个月, 或长达几年或更长。大脑作为应激的最高调控主宰者, 是应激的一个很重要的靶器官, PTSD 的脑部临床症状表现为相关脑区结构发生的异常改变^[3]。

本文旨在综述国内外以往关于 PTSD 患者的脑部结构影像的研究及其最新进展, 期望能为 PTSD 的诊断与治疗提供更多更有效的脑部病理性神经结构影像学依据, 并提出今后该领域的研究方向。

1 国外研究概述

1.1 传统脑体积分析法的结构变化研究 国外 PTSD 脑部结构变化的研究历史较长, 早期的研究主要关注整体脑体积的改变, 包括皮质及皮质下结构的变化^[4], 随着对大脑结构研究的深入, 结构研究也开始进一步细化为脑白质和灰质两

[收稿日期] 2008-10-29 **[接受日期]** 2008-12-30

[基金项目] 教育部重点课题(DBB010502), Supported by the Research Foundation from Ministry of Education of China (DBB010502).

[作者简介] 王淑珍, 博士生, 讲师。

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:029-88308093, E-mail: netwsz@126.com

个方向的研究。传统脑体积分析法对 PTSD 患者大脑多个区域结构进行了大量的研究,关注较多的是海马、胼胝体与前扣带回等区域^[5]。

1.1.1 海马体积变化研究 海马作为边界相对清楚的脑区,PTSD 患者海马结构变化得到了较多的研究。海马与学习记忆相关,在人的学习记忆中发挥着重要作用,但它对刺激非常敏感。成人 PTSD 患者海马的整体体积倾向于减小。

目前,有关海马体积变化的研究多集中于成人 PTSD 患者,儿童 PTSD 患者的海马体积变化研究较少。在成人 PTSD 的脑结构影像研究方面,采用半自动分隔技术(基于 BRAINS2 软件)和基于 SPM 平台(the Statistical Parametric Mapping Program)的 VBM 分析技术对急性 PTSD 患者进行研究,发现急性 PTSD 患者海马体积减小 5%~12%,理论上认为是由于急性创伤释放的神经毒素所致^[6];采用三维 T₁ 加权成像(3D T₁ W GRE)技术对慢性 PTSD 成人的左右侧海马的体积进行了比较研究,结果表明,患者左右侧海马体积均减小,尤其是 PTSD 患者右侧海马比正常人右侧海马体积缩小更加明显^[7-8]。在儿童 PTSD 的脑结构影像研究方面,Villareal 等^[9]运用三维 T₁ 加权成像(T₁ W fast-spoiled grass,fast-SPGR)技术未发现海马体积减小。在发展性研究中,关于 PTSD 儿童海马萎缩的研究较少,Vermetten 等^[10]坚持认为,虽然经历创伤的时间阶段不同,如成年期或儿童期,但是,创伤对海马均产生影响,儿童期经历的创伤对 PTSD 患者海马体积的影响可能直到成人期才达到显著水平。

另外,研究^[10-11]发现 PTSD 患者的临床症状与海马体积存在相关性,表现为外显语词记忆受损与海马体积减小,有些患者 PTSD 症状可以很好地预测海马体积。同时发现,临床 PTSD 量表(Clinically Administered PTSD Scale,CAPS)分数与左侧海马体积呈负相关,表明 PTSD 当前症状程度与左侧海马体积的减小之间有联系^[9]。这些研究结果表明,海马体积差异与 PTSD 症状程度存在共变性。

当前的研究表明,海马体积缩小是引起一些精神心理紊乱的诱因,包括引起 PTSD,因此,关于海马结构变化持续存在的一个争议是:PTSD 患者海马体积减小是因还是果。

1.1.2 前扣带回体积变化研究 前扣带回(ACC)作为边缘分界不清楚的脑结构,很难测量其体积,因此相对于海马来说,PTSD 患者 ACC 体积方面的研究较少。前扣带回在情绪与学习中发挥着重要作用,应激早期 ACC 的结构就会发生变化。ACC 包括布鲁德曼(BA)24 区和 32 区,冠状位断层图像技术研究发现,PTSD 患者的 ACC 体积显著减小^[12-14],其原因可能是 ACC 皮质下中枢(特别是扁桃体核)在调节恐惧情绪中的功能连接障碍。除整体 ACC 体积的研究。有一些研究者进一步对 ACC 的体积变化的半球差异性进行了研究,基于冠状位断层图像技术,Woodward 等^[14]的研究表明,PTSD 患者右半球的前扣带回体积较大,而左半球的后扣带回(PCC)体积较大。

1.1.3 小脑、垂体等体积变化研究 小脑参与情绪情感加工,对于 PTSD 患者小脑结构变化的研究较少。在 PTSD 成人患者小脑结构影像研究中,基于 PTSD 个体小脑蚓部功能

发生改变,Levitt 等^[15]采用冠状位断层图像技术,对 PTSD 越战退伍军人双胞胎的对照研究中,并未发现小脑的整体体积、小脑蚓部的结构发生改变。在 PTSD 儿童患者研究方面,Pissioti 等^[16]基于 PTSD 儿童患者静息状态时的小脑血流减少,提出早年创伤可能会影响儿童小脑蚓部发育的观点,但并未进行 PTSD 儿童患者小脑结构影像的临床实证研究。

PTSD 应激过程中最重要的物质是促肾上腺皮质激素释放激素(CRH),作为下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)最上位的激素,成人 PTSD 患者及儿童 PTSD 的 CRH 水平均增高,但是,PTSD 成人患者并不伴有垂体体积的显著变化;然而,采用垂体三维快速梯度回波成像技术,在发展性研究中却发现了显著的年龄效应,即 PTSD 儿童患者的垂体体积明显增加,主要为青春发育期和青春后期受虐儿童的垂体显著增大,而青春前期则没有差异,这说明创伤应激事件影响未成年个体的垂体发育^[17]。

除上述脑区外,国外学者还对 PTSD 患者的前额叶、脑岛、颞叶、扁桃体核、脑干、顶叶的对称性等脑结构影像研究进行了分析,但结果间尚缺乏一致性。

传统脑体积的研究主要采用两种不同的测量方法,即基于 MP-RAGE(magnetization prepared rapid gradient echo)等技术平台的感兴趣区(region of interest,ROI)方法,以及新近采用的基于 SPM 平台(the statistical parametric mapping program)的 VBM(voxel based morphometry)方法。较早的 ROI 方法比较费时,由于区域界定和使用方法的差异,图像结果较难重复,而且需要事先拥有特定脑区的足够信息,但是在大多数条件下,事先并不拥有特定脑区足够的信息,此时,则采用基于 SPM 平台的 VBM 方法,自动探测脑结构差异,并对某一结构和全脑提供客观而全面的解剖区域评估,基于 SPM 平台的 VBM 方法既可用于整体脑体积研究,也可用于灰质或白质结构分析,与 ROI 方法相比,VBM 技术的效率高,可克服事先假定的区域差异,但是,由于进行较多的统计比较与运算,容易出现 I 型错误。

1.2 前沿性皮质结构变化的研究

1.2.1 基于脑部白质结构变化的研究 对于白质(WM)结构变化的研究主要为两方面:整体白质变化与胼胝体变化。早期有关白质的研究关注的是整体的白质变化。Villareal 等^[9]运用 fast-SPGR (fast-spoiled grass)技术在研究 PTSD 海马体积变化时发现,有些 PTSD 患者整体颅内体积没有显著变化,但脑脊液/颅内体积比增高,而白质/颅内体积比下降,且这种白质减小与海马体积减小各自独立,表明 PTSD 个体患有独立的、泛化白质萎缩。白质减小又常常伴随胼胝体的减小,且两者减小有一致性倾向。因此,之后的 PTSD 患者脑结构影像研究转向了另一个热点——胼胝体(CC)体积变化的研究^[18-19]。

采用 DTI(diffusion tensor imaging)技术的研究表明,PTSD 成人患者的胼胝体表现为绝对与标准化后的胼胝体均减小,通过校正大脑总体组织,发现这种减小并不能归因于泛化性白质萎缩^[20]。在儿童与青少年 PTSD 患者的胼胝体研究方面,与海马的研究情况相反,有关儿童 PTSD 患者

胼胝体变化的研究较多。在胼胝体的研究中发现,越来越多的临床及前临床证据显示应激对神经生物学的影响在不同发展阶段是有差异的,在青少年中白质变化比皮质下灰质显著。Jackowski等^[18]运用DTI技术,研究发现受虐儿童胼胝体白质整体性发生变化,胼胝体中部和后部各向异性减小。在PTSD儿童样本研究中,发现泛化性白质萎缩不能解释全脑萎缩,主要是因为儿童PTSD患者除伴有其他脑区减小和蛛网膜下隙变大外,患者主要表现为胼胝体显著减小^[12]。综上所述,PTSD成人与儿童患者的研究结果具有一致性,表明PTSD患者胼胝体的变化具有特异性^[20]。

Villarreal等^[9]报道了PTSD患者白质受损明显,指出白质受损是PTSD的病理改变之一,但这种白质萎缩的机制目前并不清楚。胼胝体是脑部主要的白质,由此可见,对胼胝体及白质的研究似乎是深入理解PTSD(特别是儿童PTSD)病理生理机制的研究途径。在白质研究的技术方面,新近发展的VBM技术可以对脑白质密度的病理性变化进行研究,DTI技术可以测量结构连接和神经路径,但并不能直接测量白质,而是通过一些参数,比如各向异性指数来推测白质的受损情况,利用VBM的思想,DTI同样可以做基于像素的分析(voxel-based analysis)。

1.2.2 基于大脑灰质结构变化的研究 当大量研究关注皮质下结构变化时,有少量学者转向灰质皮质的研究。PTSD患者脑部灰质研究多采用基于SPM平台的VBM技术。运用VBM技术测量灰质密度的效度在多项研究中得到证实^[21]。大脑灰质结构变化研究主要集中在灰质密度和皮质厚度变化研究两个方面。

第一项灰质密度变化的研究采用VBM技术,源于对一个农村恐怖事件后的研究,发现PTSD患者ACC背部灰质密度减小^[22]。至于ACC的其他部位的密度变化,研究者采用手动追踪解剖分隔技术的进一步研究发现,ACC前部膝周及ACC下部近胼胝体区域灰质密度减小。ACC背部灰质密度变化的研究,手动追踪解剖分隔技术的研究结果不如BVM自动探测技术的研究结果一致性程度高^[12-13]。另外,在灰质密度变化方面,采用VBM技术的研究发现,各种创伤事件后PTSD患者的海马灰质密度明显减小,及脑岛的灰质密度减小^[4]。

PTSD患者脑部灰质变化的另一个前沿性研究方向是皮质厚度的变化。Geuze等^[23]开创性地将半自动技术(semi-automatic techniques)应用于PTSD患者皮质厚度的研究,采用基于Brainvoyager QX平台(一种基于拉普拉斯方程的运算模块)的ROI方法,可以进行灰质厚度等感兴趣区(region of interest, ROI)的分析,发现PTSD成人患者双侧额上回及中回、左侧额下回及左侧额上回皮质厚度变薄;然而,PTSD儿童右侧额上回灰质体积却显著增大,皮质厚度增加。

尽管这种半自动分析技术在研究脑皮质厚度方面是开创性的,但是,由于皮质厚度反映大小、密度、神经元的排列、胶质细胞和神经纤维,所以,皮质变薄很可能反映灰质-白质交界处的变化,如树突和轴突的变化,也可能是特定区域的髓鞘形成的变化,还有可能是皮质表层的变化,如神经元的密度和大小的变化。所以,刚刚起步的基于Brainvoyager

QX平台的ROI半自动分析技术在分析脑皮质厚度方面的应用还需要更多的临床研究。

2 国内研究概述

国内学者对PTSD脑机制的研究多集中在脑神经诱发电位、脑组织代谢以及神经内分泌功能方面,脑影像结构研究很少,笔者只检索到陈树林等两篇关于PTSD患者脑结构影像的研究。在该研究领域,我国学者采用基于像素的形态测量学分析方法,对火灾后PTSD患者的灰质、白质密度的改变进行研究,发现火灾后PTSD患者左侧海马、左侧ACC和双侧岛叶灰质密度下降^[24-25],没有发现其他脑区灰质或白质密度的病理性改变。

3 总结与展望

综上所述,对PTSD的神经影像学的大量研究显示,大脑的病理学改变在PTSD中起着重要作用。虽然PTSD患者脑部结构影像变化的研究资料较为丰富,但绝大多数为国外的临床研究,国内该领域的临床研究却寥寥无几;不仅在研究的数量上国内外的研究差距较大,在研究视角上,国内研究只采用了脑灰质研究视角,尽管这种视角比较前沿,但相对于国外的研究来说,研究视角比较单一,还未开展诸如胼胝体等白质结构病理性改变的研究;在研究对象方面,国内、外的研究也存在差距,国内只开展了针对PTSD成人患者的研究,尚未开展PTSD儿童与青少年脑结构影像的发展性研究。

近年来,大多数脑结构影像研究在提供PTSD患者确实存在脑结构改变的临床证据的同时,也表明了临床干预的积极作用。人的神经细胞具有修复能力,人脑具有可塑性。海马的研究表明,PTSD脑部的有些变化是可逆的,通过积极的干预,能增加5%的海马体积,并能改善20%的外显记忆^[26]。另外,血液中的选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)能促进神经形成并逆转海马的萎缩,通过氟西汀长期治疗,发现海马体积增加了4.6%,语词外显记忆显著改善^[10],苯妥英钠可促使海马体积增加,抗抑郁药可逆转海马神经形成。除药物治疗外,改变环境也有利于海马体积的增加^[3]。

目前,该领域的研究发展为白质结构研究和灰质结构研究两个主要方向,似乎这两个方向都是有关PTSD患者大脑结构变化的更前沿、更具战略性的研究方向,其中,基于皮质厚度计算的最新研究,其研究结果还有待进一步验证,尽管它还是一种纯粹意义上的灰质分析,但它能够对灰质的边界进行计算,包括灰质与脑脊液间的边界,以及灰质与白质间的边界。另外,与海马研究所引发的争论一样,关于PTSD脑部结构的研究也面临同样的难题——脑部结构改变是PTSD发病先前存在的一个先行因素,还是PTSD造成的一个脑部症状?未来该领域的研究,一方面应结合PTSD的功能影像、临床症状及认知等方面进行研究,另一方面应多进行纵向研究,以了解更多有关脑部结构变化是PTSD的一个先行因素,还是PTSD的一个获得性结果。

[参考文献]

[1] Dickie E W, Brunet A, Akerib V, Armony J L. An fMRI inves-

- tigation of memory encoding in PTSD: influence of symptom severity[J]. *Neuropsychologia*,2008,46:1522-1531.
- [2] Bremner J D. Neuroimaging studies in post-traumatic stress disorder [J]. *Curr Psychiatry Rep*,2002,4:254-263.
- [3] Pervanidou P. Biology of post-traumatic stress disorder in childhood and adolescence[J]. *J Neuroendocrinol*, 2008, 20: 632-638.
- [4] Kasai K, Yamasue H, Gilbertson M W, Shenton M E, Rauch S L, Pitman R K. Evidence for acquired pregenual anterior cingulate gray matter loss from a twin study of combat-related post-traumatic stress disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63: 550-556.
- [5] Karl A, Schaefer M, Malta LS, Dörfel D, Rohleder N, Werner A. A meta-analysis of structural brain abnormalities in PTSD [J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2006,30:1004-1031.
- [6] Jatzko A, Rothenhöfer S, Schmitt A, Gaser C, Demirakca T, Weber-Fahr W, et al. Hippocampal volume in chronic posttraumatic stress disorder (PTSD): MRI study using two different evaluation methods[J]. *J Affect Disord*, 2006, 94(1-3): 121-126.
- [7] Rosen G M, Lilienfeld S O. Posttraumatic stress disorder: an empirical evaluation of core assumptions[J]. *Clin Psychol Rev*, 2008,28:837-868.
- [8] Pavić L, Gregurek R, Rados M, Brkljaci B, Brajković L, Simetin-Pavić I, et al. Smaller right hippocampus in war veterans with posttraumatic stress disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2007, 154:191-198.
- [9] Villarreal G, Hamilton D A, Petropoulos H, Driscoll I, Rowland L M, Griego J A, et al. Reduced hippocampal volume and total white matter volume in posttraumatic stress disorder[J]. *Biol Psychiatry*,2002,52:119-125.
- [10] Vermetten E, Vythilingam M, Southwick S M, Charney D S, Bremner J D. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder[J]. *Biol Psychiatry*,2003,54:693-702.
- [11] Irle E, Lange C, Sachsse U. Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder[J]. *Biol Psychiatry*,2005,57:173-182.
- [12] Rauch S L, Shin L M, Segal E, Pitman R K, Carson M A, McMullin K, et al. Selectively reduced regional cortical volumes in post-traumatic stress disorder[J]. *Neuroreport*,2003,14:913-916.
- [13] Kitayama N, Quinn S, Bremner J D. Smaller volume of anterior cingulate cortex in abuse-related posttraumatic stress disorder [J]. *J Affect Disord*,2006,90(2-3):171-174.
- [14] Woodward S H, Kaloupek D G, Streeter C C, Martinez C, Schaefer M, Eliez S. Decreased anterior cingulate volume in combat-related PTSD[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 59: 582-587.
- [15] Levitt J J, Chen Q C, May F S, Gilbertson M W, Shenton M E, Pitman R K. Volume of cerebellar vermis in monozygotic twins discordant for combat exposure: lack of relationship to post-traumatic stress disorder[J]. *Psychiatry Res*,2006,148(2-3): 143-149.
- [16] Pissioti A, Frans O, Fernandez M, von Knorring L, Fischer H, Fredrikson M. Neurofunctional correlates of posttraumatic stress disorder: a PET symptom provocation study[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*,2002, 252: 68-75.
- [17] Thomas L A, De Bellis M D. Pituitary volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder [J]. *Biol Psychiatry*,2004,55:752-758.
- [18] Jackowski A P, Douglas-Palumberi H, Jackowski M, Win L, Schultz R T, Staib L W, et al. Corpus callosum in maltreated children with posttraumatic stress disorder: a diffusion tensor imaging study[J]. *Psychiatry Res*,2008, 162:256-261.
- [19] Zanetti M V, Soloff P H, Nicoletti M A, Hatch J P, Brambilla P, Keshavan M S, et al. MRI study of corpus callosum in patients with borderline personality disorder: a pilot study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2007, 31: 1519-1525.
- [20] Villarreal G, Hamilton D A, Graham D P, Driscoll I, Qualls C, Petropoulos H, et al. Reduced area of the corpus callosum in posttraumatic stress disorder[J]. *Psychiatry Res*,2004,131: 227-235.
- [21] Abe O, Yamasue H, Kasai K, Yamada H, Aoki S, Iwanami A, et al. Voxel-based diffusion tensor analysis reveals aberrant anterior cingulum integrity in posttraumatic stress disorder due to terrorism[J]. *Psychiatry Res*,2006,146:231-242.
- [22] Yamasue H, Kasai K, Iwanami A, Ohtani T, Yamada H, Abe O, et al. Voxel-based analysis of MRI reveals anterior cingulate gray-matter volume reduction in posttraumatic stress disorder due to terrorism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2003, 100:9039-9043.
- [23] Geuze E, Westenberg H G, Heinecke A, de Kloet C S, Goebel R, Vermetten E. Thinner prefrontal cortex in veterans with posttraumatic stress disorder[J]. *Neuroimage*,2008,41: 675-681.
- [24] Chen S, Xia W, Li L, Liu J, He Z, Zhang Z, et al. Gray matter density reduction in the insula in fire survivors with posttraumatic stress disorder: a voxel-based morphometric study [J]. *Psychiatry Res*,2006,146:65-72.
- [25] 陈树林, 刘军, 李凌江, 夏薇薇, 胡德文, 张锦黎. 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: 9-11.
- [26] Bremner J D, Elzinga B, Schmahl C, Vermetten E. Structural and functional plasticity of the human brain in posttraumatic stress disorder[J]. *Prog Brain Res*,2008,167:171-186.