

- liferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus [J]. Nat Neurosci, 1999, 2(3):266.
- [25] Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity [J]. Trends Neurosci, 2002, 25(6):295.
- [26] Zeng J, L. RZ, Nordborg C, et al. Are neuronal markers and neocortical raft-host interface influenced by housing conditions in rats with cortical infarct cavity [J]? Brain Research Bulletin, 1999, 48(2):165.
- [27] Satoru K, Yasushi O, Susumu A. Effects of enriched environments with different durations and starting times on learning capacity during aging in rats assessed by a refined procedure of the Hebb-Williams Maze task [J]. Journal of Neuroscience Research, 2002, 70(2):340.
- [28] Barbro B, Johansson, Anna-lina O. Environment, social interaction, and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat [J]. Experimental Neurology, 1996, 139(2):322.
- [29] Barbro B, Johansson. Functional outcome in rats transferred to an enriched environment 15 days after focal brain ischemia [J]. Stroke, 1996, 27(2):324.

·综述·

创伤后应激障碍的脑磁共振及波谱研究

熊亚敏¹ 施琪嘉¹

以磁共振成像技术(magnetic resonance imaging, MRI)为基础的磁共振波谱技术(magnetic resonance spectroscopy, MRS), 是一种用来在活体检测细胞水平代谢变化的非侵入性的、功能性成像检查法, 也是目前测定活体内某一特定区域化学成分唯一的一种无损伤技术^[1]。首先利用 MRI 选定想要测定的在体组织内区域, MRI 可以对选定区域进行平扫及体积测定, 然后用 MRS 精确测定该区域的特定物质的浓度, 从而得到代表所测得的化合物信号总和的多条谱线组成的谱图, 通过分析谱图可以得到该被测区化合物的水平的变化, 反映被测区域物质代谢功能的状况。分析被测区域体积和代谢功能是否发生变化, 可获得被测区域的功能状态。利用 MRI 和 MRS 对创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)患者特定脑区进行体积测量和脑代谢物水平的测定, 可以分析心理创伤患者相关脑区及脑代谢物发生的变化, 结合临床症状可以判断患者创伤的严重程度, 并可以根据患者的具体情况指导临床治疗。

1 MRI 和 MRS 的基本原理

MRI 成像是由于在人体内有許多如氢、磷、炭等具有自旋性的原子, 这些原子形成杂乱无章的小磁矩, 在强大的静磁场作用下, 能形成总磁矩, 在射频脉冲作用下出现弛豫现象。当射频脉冲撤离后, 质子释放能量被接受线圈所接受, 即可获得不同层面的人体结构空间位置的图像^[2]。MRS 和 MRI 原理相同, 在人体化合物中不同化学性质的原子核会产生轻微的不同频率的共振, 原子核所处的内环境不同, 产生磁共振的强度也不同, 使不同的化合物在不同的位置形成特征峰, 即化学移位现象(chemical shift, CS), 化学移位是 MRS 的基础。特征峰的峰下面积代表共振的质子数, 可用积分法计算峰下面积对化合物进行定量分析。

目前在脑部研究中 ¹H-MRS 的应用最为广泛^[3]。¹H-MRS 能测出含质子的参与细胞膜代谢化合物如 N-乙酰门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、肌酸化合物(creatine compound, Cr)、胆碱化合物(choline compound, Cho)、肌醇(myoinositol, MI)以及无糖酵解产物等物质。

NAA 峰: 代表 N-乙酰门冬氨酸, 在人脑中含量丰富, 普遍存在于神经细胞胞体及神经轴突中, 与神经元发育及髓鞘的形成有关, 成熟的神经胶质细胞中不含 NAA。NAA 的降低提示神经元及轴突的缺失或功能不全^[4], 在神经元细胞或轴索损伤时 NAA 降低, 当神经元细胞或轴突死亡后 NAA 会明显下降直至消失。因此, NAA 能很敏感地反映神经细胞损伤的情况, 是 MRS 研究时一种良好的神经细胞标志物。NAA 的丢失已经被作为神经元损伤或死亡的标记物^[5]。另一方面, 在脑发育成熟过程中, NAA 含量逐渐升高, 它的含量变化反映了神经元的数量和功能状态, 故认为 NAA 峰值是神经元及神经结构完整性的标志, 也是脑发育成熟程度的重要指标之一^[6]。

Cho 峰: 是代表胆碱(choline)复合物, ¹H-MRS 测定的胆碱值是由游离胆碱(choline)、磷酸胆碱(phosphorylcholine)和甘油磷酸胆碱(glycerophosphorylcholine)组成, 这些成分主要作为膜磷脂构成细胞膜或作为神经递质的乙酰胆碱而存在。这些物质主要存在于细胞膜上, 信号强度的改变反映了细胞膜磷脂合成和膜连接的变化, 反映细胞膜代谢状态的改变^[7]。Cr 峰: 代表肌酸(creatine)-磷酸肌酸(phosphocreatine)复合物, 属于磷酸类, 是能量代谢过程中高能磷酸键的缓冲储备物之一, 它参与细胞的能量代谢, 其含量在各种病理状态下较恒定, 可以作为比较其他代谢产物的变化的标志^[8]。由于 Cho 峰和 Cr 峰位置接近而谱线的分离性差, 各自峰值下面积受融合峰的影响较大, 而且两者共同的峰值下面积(Cho+Cr)测量比较准确且较恒定, 故常以 NAA/(Cho+Cr)的比值作为定量指标或判断异常的参数, 其能更准确地反映 NAA 值的减少。神经组织内 NAA/(Cho+Cr)的减低可能是局部组织内神经元缺失、萎缩或者是功能异常, 或者是胶质细胞增生, 也

1 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经科, 武汉, 430030

作者简介: 熊亚敏, 女, 硕士研究生

收稿日期: 2005-04-24

可能是两者共同作用的结果^[7-10]。

2 创伤后应激障碍的定义、诊断标准及分类

2.1 PTSD 的定义

中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)借鉴了 ICD-10 和 DSM-IV, 对创伤后应激障碍作了如下定义:“因异乎寻常的威胁性或灾难性心理创伤(几乎能使每个人产生强烈痛苦),如身受酷刑、恐怖活动受害者、被强奸、目睹他人惨死等,导致延迟出现和长期持续的精神障碍^[11]。

2.2 PTSD 主要表现

①反复发生闯入性的创伤性体验重现(病理性重现、闪回)、梦境,或因面临与刺激相似或有关的境遇,而感到痛苦或不由自主地反复回想;②持续的警觉性增高;③持续的回避;④对创伤性经历的选择性遗忘;⑤对未来失去信心。少数患者可有性格改变或有神经症病史等附加因素,从而降低了对应激原的应对能力或加重疾病过程。精神障碍延迟发生,在遭受创伤后数日甚至数月后才出现,病程可长达数年^[11]。

2.3 PTSD 的分类

主要分为两种类型。I 型创伤:是指多为一次性的短暂的意外所造成的精神创伤。例如:成年后被强奸、车祸、被抢劫、自然灾害等。症状好转一般较快,预后较好。II 型创伤:是指由一系列相互关联的或长期持续的创伤性事件所引发的精神创伤。例如:开始于童年的、反复发生的性暴力或躯体虐待,战争中沦为难民,配偶间的暴力伤害,受害人往往无法依靠自己的力量阻止或结束被伤害。往往伴有遗忘、分离和丧失信念,预后一般较差^[12]。

3 PTSD 患者主要的脑部变化

PTSD 患者受到重大创伤事件刺激之后,所出现的临床表现以记忆损害为主,如:闪回、选择性遗忘、分离状态、学习能力下降等,很明显这些现象是因为中枢神经系统对应激信息的记忆过程出现了障碍,使条件化的恐惧反应难于抑制或者过分抑制所致^[13]。大量研究发现,强烈的精神创伤所导致的记忆损害主要与中枢神经系统可塑性改变有关。中枢神经可塑性是神经系统潜在的一种适应能力,表现为成熟的神经系统虽然不能再产生新的神经元,但是现存的神经元具有产生新的突起和形成新的突触连接,并使神经元突起处于可修饰状态。PTSD 患者的精神创伤对可塑性的影响集中在海马、杏仁核和前额叶。

神经内分泌研究发现,脑神经细胞中含有高密度的皮质类固醇激素受体,分为 I 型和 II 型。I 型对皮质酮有高亲和力,为盐皮质激素受体(mineralocorticoid receptor, MR),II 型受体对皮质酮亲和力低,为糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)^[14]。在海马中皮质类固醇激素受体的密度远远高于其他脑区^[15],因此在应激过程中海马是糖皮质激素攻击的主要靶区。

在急性应激和慢性应激状态下,中枢神经系统儿茶酚胺、兴奋性氨基酸等大量释放,使下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴系统的分泌增加^[16-17]。使血浆中的糖皮质激素水平明显提高。糖皮质激素大量释

放会连续占用 MR 和 GR 的结合位点,造成海马神经元 ATP 能量水平降低及谷氨酸(glutamate, Glu)堆积,因此可引发电压门控 Ca^{2+} 通道改变而促进 Ca^{2+} 内流,增加 5-羟色胺(5-HT)对 5-HT_{1A} 受体、氨甲酰胆碱对毒蕈碱受体的反应性^[18]。慢性长期应激导致海马 CA3 区的锥体细胞形态不规则,细胞间隙增大,排列疏松,细胞数目明显减少,细胞萎缩轴突末梢结构改变^[19]。海马结构中的齿状回是成年后具有再生能力的少数脑区之一,齿状回的颗粒细胞从受精卵开始知道成年期始保持增值能力,齿状回在成年期可继续进行结构的重塑,血浆中的大量糖皮质激素能够抑制颗粒细胞的增值^[20],因此慢性刺激可对颗粒细胞的增生产生持久的抑制作用,导致齿状回的体积减小,其再生能力下调,从而影响海马结构的功能^[21]。PTSD 患者由于高浓度肾上腺皮质激素的长期刺激可以导致海马萎缩,及海马可塑性下降,而且和海马依赖性记忆缺陷明显相关^[22]。这种脑组织的损伤即使在应激消失后仍能持续多年,最终可能导致海马容积减小。

在 PTSD 患者体内,不仅出现 HPA 轴功能紊乱,还有单胺类代谢产物、内源性阿片肽、神经递质(如兴奋性氨基酸、乙酰胆碱)等多种神经生化改变^[23]。在长期应激状态下,这些物质持续性作用于脑部相关功能区,使患者出现创伤性记忆及相关躯体症状。

4 MRI 和 MRS 在 PTSD 中的应用

先利用 MRI 确定 PTSD 患者脑部功能异常区域,即指定兴趣区(region of interest, ROI),检测过程中以 MRI 的解剖学成像为基础判断兴趣区的具体解剖学位置和范围,并可以通过对其体积的测量来判断兴趣区是否发生体积变化,然后对兴趣区进行波谱分析。研究证明,MRS 所观察到的 NAA 变化明显早于 CT 或 MRI 观察到的脑内形态学变化^[24]。

海马的形态结构在应激反应中发生了明显的变化,主要表现在体积变小。Bremner 等^[25]用 MRI 测量 26 例诊断为 PTSD 的越战老兵的海马体积,发现患者右侧海马体积缩小 8%,在研究童年时期有躯体和/或性虐待经历的成年人被确诊为 PTSD 的患者中,发现左侧海马体积减少 5%,右侧海马体积减少 3.8%,而且创伤程度与短期记忆障碍的病情、躯体症状及患者所出现的分离性症状的严重程度均呈正相关。早年有生活创伤的 PTSD 患者的左侧海马体积减少明显,而在后期有创伤经历的 PTSD 患者,其双侧或右侧海马体积减少,同时在杏仁核中就不存在这样的差异。Currits 和他的同事比较了越战后出现 PTSD 的老兵和没有出现 PTSD 的老兵的海马,发现前者较后者双侧海马体积缩小 26%,而其他脑区体积未发现差异^[26]。有较多研究表明早年的应激主要使左侧的海马体积减小,而较晚年龄的应激主要是右侧或者是双侧海马体积减小^[27]。

在创伤后应激障碍患者的脑部 MRS 研究中发现,双侧海马 NAA 含量均减少 23%,有的患者 NAA 峰值甚至低于 Cho、Cr 的值,在右侧还可见 Cr 的减少^[28]。Matron 等^[29]暴露于创伤事件中的人大脑的双侧海马体积会较正常成人海马体积减小,PTSD 患者右侧海马体积较左侧海马体积减小;认知功能障碍会出现海马和杏仁核体积发生变化(减小),NAA/

Cho 和 NAA/Cr 均降低,以右侧降低更为显著。Schuff 等^[30-31]研究发现与正常对照组相比较,18 例与战争有关的 PTSD 患者双侧海马 NAA 水平下降 23%, 右侧海马 Cr 水平下降 26%, 而且研究表明海马代谢产物水平比海马体积测量更能反应海马的病理学改变。有研究表明,在儿童期成长发育的大脑对于创伤事件的敏感度要大于成年人的大脑,如果儿童经历创伤事件,那么大脑的发育将会受到一定程度的阻碍。

MRI 和 MRS 的研究结果表明,MRI 测定海马体积,可以在活体观察 PTSD 患者在受精神创伤对个体的影响,MRS 技术提供在体分析脑内多种生化成分的手段,海马体积、代谢产物水平与创伤强度之间的相关性可以估计创伤对大脑损伤的严重程度。首先应明确出现创伤事件,再做脑部常规检查排除中枢神经的器质性损害的存在,然后通过 MRI 和 MRS 在体无创测定海马体积和神经元功能状态的评定,来估计创伤的损害程度。

目前 PTSD 治疗主要包括药物及心理社会治疗两大方面,前者主要是减轻患者症状,改善患者精神状况;后者主要采取心理动力学疗法、认知行为治疗、脱敏疗法等手段,针对 PTSD 慢性病程,从心理、精神角度治疗,并且取得了令人鼓舞的疗效^[32]。MRI 和 MRS 从影像学角度论证了在机体出现 PTSD 的时候,机体可能通过一系列的神经生化机制导致脑组织器质性损害,包括海马及杏仁体容积缩小和边缘系统神经元的损伤,这些都构成了 PTSD 的生物学基础,为临床治疗 PTSD,保护海马及杏仁体结构,改善 PTSD 症状提供新的思路。

神经影像学研究对阐明 PTSD 病理生理机制及治疗方法选择有较大潜力,目前 MRS 研究方法正处在相对年轻的发展阶段,随着设备、实验方法、资料累积和分析方法的提高,将更广泛地应用到心理及精神病学研究领域。

参考文献

- [1] Kato T, Inubushi T, Kato N. Magnetic resonance spectroscopy in affective disorder [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1998, 10: 133—135.
- [2] 隋邦森, 吴恩惠, 陈雁冰, 主编. 磁共振诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1995: 394.
- [3] Duncan JS. Magnetic resonance spectroscopy [J]. Epilepsia, 1996, 37(7): 598.
- [4] Ross B, Michaelis T. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy [J]. Magn Reson Q, 1994, 10(4): 191—247.
- [5] Hugg JW, Laxer KD, Matson GB, et al. Neuron loss localizes human temporal lobe epilepsy by in vitro proton magnetic resonance spectroscopic imaging [J]. Ann Neurol, 1993, 34: 788—794.
- [6] Kreis R, Ernst T, Ross BD. Development of the human brain in vivo quantification of metabolite and water content with proton magnetic resonance spectroscopy [J]. Magn Reson Med, 1993, 30: 424—428.
- [7] Garcia PA, Laxer KD, Ng T. Application of spectroscopic imaging in epilepsy [J]. Magn Reson Imaging, 1995, 13(8): 1181.
- [8] Cendes F, Andermann F, Preul MC, et al. Lateralization of temporal lobe epilepsy based on regional metabolic abnormalities in proton magnetic resonance spectroscopy images [J]. Ann Neurol, 1994, 35(2): 211.
- [9] Connelly A, Jackson GD, Duncan JS, et al. Magnetic resonance spectroscopy in temporal lobe epilepsy [J]. Neurology, 1994, 44(8): 1441.
- [10] Hetherington H, Kuzniecky R, Pan J, et al. Proton nuclear magnetic resonance spectroscopic imaging of human temporal lobe epilepsy at 4.1 T [J]. Ann Neurol, 1995, 38(3): 396.
- [11] 中华医学会精神科学会, 南京医科大学脑科医院. 中国精神疾病分类方案与诊断标准第 2 版修订本 (CCMD-2)[M]. 南京: 东南大学出版社, 1995: 87—88.
- [12] Roth S, Newman E, Pelcovitz D, et al. Complex PTSD in victims exposed to sexual and physical abuse: Results from the DSM-IV field trial for posttraumatic stress disorder [J]. J Trauma Stress, 1997, 10: 539—555.
- [13] Ruth A, Peter C, Maria D. Neural correlates of traumatic memories in posttraumatic stress disorder: A functional MRI investigation [J]. Am J Psychiatry, 2001, 158: 1920—1922.
- [14] Seeman TE, Robbins RJ. Aging and Hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans [J]. Endocr Res, 1994, 15: 235.
- [15] Jacobson L, Sapolsky R. The role of the hippocampus in feedback regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis [J]. Endocr Rev, 1991, 12: 118.
- [16] Chautard T, Laxer KD, Sherri J, et al. Effect of excitatory amino acid on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat during the stress-hyperresponsive period [J]. Neuroendocrinology, 1993, 57: 70.
- [17] Gabr RW, Kato N, Kristine B, et al. Stimulation of the amygdala by glutamate facilitates corticotrophin-releasing factor release from the median eminence and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in stressed rats [J]. Neuroendocrinology, 1995: 333.
- [18] Jeffrey D, Robert J, Sherri J. Abnormal stimulus-response intensity functions in posttraumatic stress disorder: An electrophysiological investigation [J]. Am J Psychiatry, 2002, 159: 1689—1695.
- [19] Magarinos AM, Chautard T, Laxer KD, et al. Does stress damage the brain [J]. Neuroscience, 1995, 69(1): 83—88.
- [20] Gould E, Tanapat P, Rydel T, et al. Regulation of hippocampal neurogenesis in adulthood [J]. Biol Psychiatry, 2000, 48: 715—720.
- [21] Gould E, Hokama H, Lenoci MA, et al. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma [J]. Biol Psychiatry, 1999, 46: 1472—1479.
- [22] Michael D, Duncan B, Sue R. Hippocampal volume in adolescent-onset PTSD [J]. Am J Psychiatry, 2000, 157: 737—744.
- [23] Bremner JD, Licinic J, Darnell A, et al. Elevated CSF corticotropin-releasing factor concentration in posttraumatic stress disorder [J]. Am J Psychiatry, 1997, 154: 624.
- [24] Tadafumi K, Toshiro T, Nobumasa K, et al. Magnetic resonance spectroscopy in affective disorder [J]. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 1998, 10(2): 133—147.
- [25] Bremner JD, Vermetten E, Sontheimer SM, et al. Trauma, memory and disassociation: An integrative formulation. In: Trauma, memory and disassociation [M]. Washington DC: APA Press, 1998, 10: 365—402.
- [26] Gurrits TG, Shenton MR, Hokama H, et al. Magnetic resonance imaging study of hippocampal volume in chronic combat-related posttraumatic stress disorder [J]. Biol Psychiatry, 1996, 46: 192—199.
- [27] Duman RS, Melberg J, Thome J. Neural plasticity to stress and antidepressant treatment [J]. Biol Psychiatry, 1999, 46: 1181—1191.
- [28] Schuff N, Neylan TC, Lenoci MA, et al. Decreased hippocampal N-Acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder [J]. Biol Psychiatry, 2001, 50(12): 952—959.
- [29] Matron B, Londono A, Sawrie S, et al. Reproducibility of proton magnetic resonance spectroscopy imaging measurements of normal human hippocampus at 1.5 T: clinical implications [J]. J Neuroimaging, 2001, 11(2): 194.
- [30] Schuff N, Marmar CR, Weiss DS, et al. Reduced hippocampal volume and N-acetyl aspartate in posttraumatic stress disorder [J]. Ann N Y Acad Sci, 1997, 821: 516—520.
- [31] Schuff N, Neylan TC, Lenoci MA, et al. Decreased hippocampal N-acetylaspartate in the absence of atrophy in posttraumatic stress disorder [J]. Biol Psychiatry, 2001, 50(12): 952—959.
- [32] Foa EB, Meadows EA. Psychosocial treatments for posttraumatic stress disorder: A critical review [J]. Ann Rev Psychol, 1997, 48: 449.