

产后抑郁症患者海马区的 3.0T 磁共振波谱分析

卢辉群 徐彩霞 许晓杰 叶波 王金涛 印澄莹

225400 扬州大学附属泰兴市人民医院影像科

通信作者: 徐彩霞, Email: 3396160996@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.10.007

【摘要】目的 探讨产后抑郁症患者海马区的代谢变化。**方法** 利用磁共振波谱技术($^1\text{H-MRS}$)检测 20 名健康产妇和 20 例产后抑郁症患者的海马头部、体部及尾部的多个代谢指标, 包括 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱复合物(Cho)、肌酸(Cr)、肌醇(MI), 并计算 NAA、Cho、MI 与 Cr 的比值。**结果** 产后抑郁症组双侧海马头部、体部 NAA/Cr 值较对照组减低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 双侧海马尾部 NAA/Cr 值较对照组无显著变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。产后抑郁症组双侧海马头、体及尾部 Cho /Cr 值较对照组无显著变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。产后抑郁症组双侧海马头部 MI/Cr 值较对照组减低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而双侧海马体部及尾部 MI/Cr 值较对照组无显著变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 产后抑郁症患者海马部分区域代谢发生改变, 此变化可能构成产后抑郁症的神经生物学基础。

【关键词】 抑郁症, 产后; 海马; 磁共振波谱

3.0T magnetic resonance spectroscopy study on hippocampus in postnatal depression patients

Lu Huiqun, Xu Caixia, Xu Xiaojie, Ye Bo, Wang Jintao, Yin Chengying

Department of Imaging, Taixing People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Taixing, 225400, China

Corresponding author: Xu Caixia, Email: 3396160996@qq.com

【Abstract】Objective To explore the neurochemical changes of the hippocampus in the patients with postnatal depression. **Methods** A total of 20 postnatal depression patients and 20 postnatal healthy controls were recruited, and the hippocampal head, body and tail were evaluated by magnetic resonance spectroscopy ($^1\text{H-MRS}$). The indicators included N-acetylaspartic acid (NAA), choline complex (Cho), creatine (Cr), inositol (MI), and calculated the ratio. **Results** The values of NAA/Cr in the bilateral hippocampal head, body of the postnatal depression patients were significantly higher than the health controls ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the hippocampal tail between the two groups ($P > 0.05$). There were no significant differences in the value of Cho /Cr in the hippocampal head, body or tail between the two groups ($P > 0.05$). The value of MI/Cr in the bilateral hippocampal head of the postnatal depression patients was significantly decreased

- [11] Stelmashook EV, Isaev NK, Genrikhs EE, et al. Role of zinc and copper ions in the pathogenetic mechanisms of Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. Biochemistry (Mosc), 2014, 79(5): 391-396. DOI: 10.1134/S0006297914050022.
- [12] 王越, 王士博, 于晓雯, 等. 阿司匹林对 $\text{A}\beta$ 25-35 诱导神经元炎性损伤的保护作用研究 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, (5): 382-386. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.05.090.
- Wang Y, Wang SB, Yu XW, et al. Protective effect of aspirin on neuronal inflammatory injury induced by $\text{A}\beta$ 25-35 in vitro [J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, (5): 382-386.
- [13] 李沫, 高茂龙, 吕继辉, 等. 超低频经颅磁刺激联合米氮平治疗阿尔茨海默病伴发抑郁症状的疗效观察 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2016, 15(2): 135-138. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2016.02.032.
- Li M, Gao ML, Lyu JH, et al. Efficiency of infra-low-frequency transcranial magnetic stimulation combined with mirtazapine on depressive symptoms in patients with Alzheimer's disease [J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2016, 15(2): 135-138.
- [14] 王梦, 潘小平. 重复经颅磁刺激治疗重度抑郁障碍的研究进展 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40(9): 562-565. DOI: 10.3936/j.issn.1002-0152.2014.09.013.
- [15] 隆世宇, 王小明. 遗忘型轻度认知功能障碍的研究进展 [J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2015, 24(2): 123-128.
- [16] 章礼勇, 袁良津, 王玉. 重复经颅磁刺激对轻度认知功能障碍患者认知功能的影响 [J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(3): 203-206.
- Zhang LY, Yuan LJ, Wang Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function in patients with mild cognitive impairment [J]. J Clin Neurol, 2014, 27(3): 203-206.

(收稿日期: 2018-01-29)

(本文编辑: 车艳)

than the health controls ($P < 0.05$), while there was no significant difference in the hippocampal tail between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Metabolism of hippocampus in patients with postpartum depression changes, which may constitute the neurobiological basis of postpartum depression.

【Key words】 Postnatal depression; Hippocampus; Magnetic resonance spectroscopy

产后抑郁症是产妇产褥期最常见的一种精神类疾病,其病理生理学改变及发病机制至今尚不明确^[1];海马作为脑内边缘系统的重要神经核团,在情绪调控中起到至关重要的作用,既往研究显示其形态及功能的变化与抑郁症发病关系密切^[2];磁共振氢质子波谱分析(¹H-MRS)作为一种无创性影像学技术,能检测活体组织内能量代谢、生化改变及对化合物进行定量分析,在诸多疾病的脑功能、代谢改变的研究中广泛应用^[3]。本研究拟通过¹H-MRS技术对产后抑郁症患者海马区多种代谢物进行定量分析,旨在为临床诊断产后抑郁症及研究其发病机制提供线索。

一、对象与方法

1. 研究对象: 产后抑郁症组来自 2017 年 4 月—2018 年 4 月泰兴市人民医院精神科门诊患者,共入组 20 例,所有患者均符合 DSM-IV 产后抑郁症诊断标准,且两名主治以上精神科医师诊断一致,爱丁堡产后抑郁量表评分 ≥ 9 分;均为产后 16 周内首次发病,入组前未接受过任何抗精神类药物及心理治疗;年龄 21 ~ 40 岁,平均(29 \pm 4)岁;受教育年限 9 ~ 18 年,平均(12.5 \pm 2.5)年;身高 151 ~ 173 cm,平均(160 \pm 7)cm;体重 51 ~ 79 kg,平均(61 \pm 11)kg,均为右利手。排除标准: 颅脑外伤史,严重脑及躯体器质性病史,精神疾病症状或既往精神疾病史。选择同期我院产科产后 16 周健康产妇 20 名纳入对照组;年龄 23 ~ 39 岁,平均(28 \pm 5)岁;受教育年限 9 ~ 19 年,平均(11.5 \pm 3.5)年;身高 152 ~ 171 cm,平均(161 \pm 8)cm;体重 52 ~ 75 kg,平均(62 \pm 9)kg;均为右利手。对照组入组标准: 既往无精神疾病史、颅脑外伤及脑器质性疾病。两组研究对象各项资料差异均无统计学意义($t=0.69$ 、 0.56 、 0.71 、 0.78 , $P > 0.05$),具有可比性。本研究经过我院伦理委员会审核批准,全部受试者均对本实验签署知情同意书。

2. 方法: (1) 常规检查方法: 采用西门子 Magnetom Trio tim 3.0T 磁共振仪进行扫描。所有被检查者均进行常规头颅 MRI 检查,包括快速自旋回波(FRFSE)轴位 T2 加权像,快速扫描序列(FRFSE)轴位 T1 加权像,以排除脑部未知病变。(2)¹H-MRS 检查: 本实验¹H-MRS 检查、数据收集采用三平面定位,在常规 T2

加权像上选择双侧海马头部、体部及尾部为感兴趣区(VOI) (16 \times 16),体素大小为 1 cm \times 1 cm \times 1.5 cm,避开颅骨、脂肪及脑脊液等结构,并使用饱和带,避免周围组织对检查结构的影响。体素内匀场、水抑制均由扫描程序自动完成。采用多体素(multi voxel imaging, MVS)3D-CSI(chemical shift image)序列进行¹H-MRS 扫描(TR=1 700 ms, TE=135 ms)。扫描完成后使用随机 LEONARDO 程序进行基线校正和相位校正。利用西门子工作站自带软件对检测数据进行处理,转化为波谱图像及数值,分别绘出感兴趣区的 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、胆碱复合物(Cho)、肌酸(Cr)及肌醇(MI)代谢物的峰值,并计算 NAA、Cho、MI 与 Cr 的比值。

3. 统计学方法: 运用 Stata 11.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组研究对象海马 NAA/Cr 值比较: 见表 1。产后抑郁症组双侧海马头部、体部 NAA/Cr 值较对照组减低,差异有统计学意义($P < 0.05$),双侧海马尾部 NAA/Cr 值较对照组无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2. 两组研究对象海马 Cho/Cr 值比较: 见表 2。产后抑郁症组双侧海马头、体及尾部 Cho/Cr 值较对照组无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3. 两组研究对象海马 MI/Cr 值比较: 见表 3。产后抑郁症组双侧海马头部 MI/Cr 值较对照组减低,差异有统计学意义($P < 0.05$);而双侧海马体部及尾部 MI/Cr 值较对照组无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

讨论 既往利用影像学手段研究抑郁症患者神经系统结构及功能变化的文献较多,比较一致的结论是抑郁症患者海马形态及功能存在异常,但关于海马形态及功能如何变化的结果却莫衷一是^[4],究其原因,笔者认为此类实验大多未对抑郁症不同亚型进行分别研究是其结果存在争议的一个重要因素。产后抑郁症作为抑郁症的一个亚型是指产妇在产褥期内出现的抑郁症,其病率高达 3.5% ~ 33.0%^[5],

表1 产后抑郁组与对照组海马NAA/Cr值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	海马头部		海马体部		海马尾部	
		左	右	左	右	左	右
产后抑郁组	20	2.05 ± 0.20	1.98 ± 0.17	2.13 ± 0.36	2.42 ± 0.26	2.67 ± 0.38	2.73 ± 0.43
对照组	20	2.35 ± 0.32	2.29 ± 0.23	2.56 ± 0.41	2.63 ± 0.34	2.78 ± 0.49	2.69 ± 0.36
<i>t</i> 值		3.55	4.48	2.04	2.19	0.79	0.31
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01	< 0.05	< 0.05	> 0.05	> 0.05

表2 产后抑郁组与对照组海马Cho/Cr值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	海马头部		海马体部		海马尾部	
		左	右	左	右	左	右
产后抑郁组	20	1.13 ± 0.16	1.03 ± 0.08	1.19 ± 0.11	1.23 ± 0.18	0.80 ± 0.17	1.05 ± 0.19
对照组	20	1.06 ± 0.12	0.99 ± 0.15	1.13 ± 0.09	1.27 ± 0.13	0.87 ± 0.14	0.96 ± 0.16
<i>t</i> 值		1.56	1.05	1.88	0.80	1.42	1.62
<i>P</i> 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表3 产后抑郁组与对照组海马MI/Cr值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	海马头部		海马体部		海马尾部	
		左	右	左	右	左	右
产后抑郁组	20	0.28 ± 0.03	0.25 ± 0.04	0.39 ± 0.05	0.41 ± 0.03	0.40 ± 0.08	0.33 ± 0.07
对照组	20	0.41 ± 0.05	0.39 ± 0.07	0.36 ± 0.06	0.38 ± 0.04	0.31 ± 0.04	0.29 ± 0.03
<i>t</i> 值		9.97	7.76	1.71	2.68	4.50	2.34
<i>P</i> 值		< 0.01	< 0.01	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

对产妇、产儿及其家庭造成非常不利的影 响,但至今其发病机制尚不明确;有研究表明产后抑郁症发病与孕妇产后体内雌激素、孕激素及甲状腺激素等活性物质急剧下降有关^[6],但对患者脑内关键区域及核团的神经生物学变化目前尚不甚了解,以往实验多采用动物模型研究此类问题,至今鲜有文献对人类产后抑郁症患者海马的代谢变化进行研究及分析。

本研究结果显示产后抑郁症患者双侧海马头部、体部NAA/Cr值及双侧海马头部MI/Cr值较健康产后妇女减低,差异有统计学意义;而产后抑郁症组双侧海马尾部NAA/Cr值及双侧海马体、尾部MI/Cr值较对照组无显著变化,差异无统计学意义;此结果与既往大多研究普通抑郁症海马代谢的研究结果基本一致,如Hermens等^[7]研究发现抑郁症患者双侧海马头、体及尾部NAA/Cr较健康者减低,双侧海马头、体部MI/Cr降低;Hemanth等^[8]实验发现抑郁症大鼠双侧海马CA1区NAA/Cr较对照组减低,左侧海马CA1区MI/Cr减低;此结果提示产后抑郁症与普通抑郁症可能具有相似的神经生物学机制,故笔者推测不同亚型的抑郁症发病可能是不同因素导致的脑内类似的代谢及功能异常所致。本研究结

果还显示双侧海马头、体及尾部Cho/Cr值较对照组无显著变化,此前有关抑郁症患者海马区Cho/Cr的研究结果存在较大差异,如赵亮等^[9]认为抑郁症患者海马头、体部Cho/Cr较健康者减低;Kado等^[10]研究发现抑郁症患者海马头、体部Cho/Cr较健康者升高,且与抑郁症病情呈正相关;而Wang等^[11]报道抑郁症患者海马区Cho/Cr值较健康者无显著变化;笔者认为原因可能与此类实验收集的抑郁症患者病情存在差异,且部分经过研究者治疗有关。诸多研究对于抑郁症患者海马区NAA/Cr、MI/Cr的变化结果大致一致,而Cho/Cr变化差异较大,笔者推测这可能与抑郁症患者海马区神经元损伤发生较早,而神经胶质改变相对滞后有关,而本实验收集产后抑郁症患者病情相对较轻,这也许是本实验海马区Cho/Cr不存在差异的原因之一。

NAA是由线粒体生成的一种氨基酸,在脑内含量丰富,主要存在于神经元细胞体及轴突中,对一系列损害神经元及轴突完整性的病理过程极为敏感,被认为是神经元及轴突的活性标志物,可间接反映神经元的活性及功能变化^[12]。海马作为人类情感中枢的核心核团与人类学习、记忆及情绪等认

知功能关系密切。本研究结果显示产后抑郁症患者双侧海马头部、体部 NAA/Cr 值降低, 据此笔者认为海马头、体部神经元数量减少、活性减低, 导致海马调节情绪及认知的能力减弱, 此可能在产后抑郁症的发病机制中起重要作用; 相关研究显示海马内存在大量雌激素受体^[13], 故笔者推测雌激素等生物活性物质可能与海马区合成 NAA 的主要细胞器(线粒体)间存在某种联系, 雌激素或许在调节海马区线粒体的活性及功能中起重要作用, 产后妇女海马区神经元活性对雌激素变化较为敏感, 这也许是产后妇女发病率较一般人群抑郁症发病率高的原因之一。MI 既是一种重要的神经递质, 又在肌醇磷酸代谢循环中扮演重要角色, 而肌醇磷酸代谢与脑内 5-HT 含量变化关系密切, 5-HT 在人类情感及认知调节中起重要作用^[14]; 本研究结果显示双侧海马头部 MI/Cr 值减低, 既往诸多研究显示雌激素可通过调节脑内 5-HT 的释放来影响人类的情绪^[15], 通过本实验, 笔者推测 MI 可能在此调节链中起重要作用; 且产后抑郁症患者海马头部 MI 浓度减低致 5-HT 浓度下降可能是其发病的另一重要原因。

综上所述, 产后抑郁症与普通抑郁症虽发病原因不同, 但可能具有类似的神经生物学机制; ¹H-MRS 技术能对产后抑郁症患者海马区多种代谢物进行定量测量分析; 但本实验样尚未对脑内其他重要结构及核团进行测量, 这些区域代谢及功能如何变化, 目前还不甚明了, 这尚需在以后的实验中进一步研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究设计、资料收集及论文撰写为卢辉群, 研究实施为徐彩霞、许晓杰、叶波、王金涛、印澄莹

参 考 文 献

- [1] Driscoll KE, Sit DKY, Moses-Kolko EL, et al. Mood symptoms in pregnant and postpartum women with bipolar disorder: a naturalistic study[J]. *Bipolar Disord*, 2017, 19(4): 295-304. DOI: 10.1111/bdi.12500.
- [2] Ezzati A, Zimmerman ME, Katz MJ, et al. Hippocampal correlates of depression in healthy elderly adults[J]. *Hippocampus*, 2013, 23(12): 1137-1142. DOI: 10.1002/hipo.22185.
- [3] Bednařík P, Moheet A, Deelchand DK, et al. Feasibility and reproducibility of neurochemical profile quantification in the human hippocampus at 3T[J]. *NMR Biomed*, 2015, 28(6): 685-693. DOI: 10.1002/nbm.3309.
- [4] Rao NP, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. Proton magnetic resonance spectroscopy in depression[J]. *Indian J Psychiatry*, 2011, 53(4): 307-311. DOI: 10.4103/0019-5545.91903.
- [5] Rosa CE, Soares JC, Figueiredo FP, et al. Glutamatergic and neural dysfunction in postpartum depression using magnetic resonance spectroscopy[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017, 265: 18-25. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2017.04.008.
- [6] Marino M, Battaglia E, Massimo M, et al. Risk factors in post partum depression[J]. *Riv Psichiatr*, 2012, 47(3): 187-194. DOI: 10.1708/1128.12439.
- [7] Hermens DF, Naismith SL, Chitty KM, et al. Cluster analysis reveals abnormal hippocampal neurometabolic profiles in young people with mood disorders[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(6): 836-845. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.02.009.
- [8] Hemanth KBS, Mishra SK, Rana P, et al. Neurodegenerative evidences during early onset of depression in CMS rats as detected by proton magnetic resonance spectroscopy at 7 T[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 232(1): 53-59. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.03.011.
- [9] 赵亮, 李月峰, 王冬青, 等. 磁共振质子波谱和磁敏感对首发单相抑郁症患者海马组织代谢及回流静脉的联合分析[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(10): 901-903. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.10.011.
Zhao L, Li YF, Wang DQ, et al. The combined analysis of susceptibility weighted imaging and proton spectroscopy sequence by high field magnetic resonance in the first-episode depression patients[J]. *Chin J Behav Med and Brain Sci*, 2014, 23(10): 901-903.
- [10] Kado H, Kimura H, Murata T, et al. Depressive psychosis: clinical usefulness of MR spectroscopy data in predicting prognosis[J]. *Radiology*, 2006, 238(1): 248-255. DOI: 10.1148/radiol.2381041375.
- [11] Wang Y, Jia Y, Chen X, et al. Hippocampal N-acetylaspartate and morning cortisol levels in drug-naive, first-episode patients with major depressive disorder: effects of treatment[J]. *J Psychopharmacol*, 2012, 26(11): 1463-1470. DOI: 10.1177/0269881112450781.
- [12] 修建军, 张金山, 李传福, 等. 抑郁症患者额叶与边缘系统的 ¹H-MRS 研究[J]. *实用放射学杂志*, 2009, 25(11): 1546-1550. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1671.2009.11.002.
Xiu JJ, Zhang JS, Li CF, et al. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of the Frontal Lobe and Limbic System in Depression[J]. *J Pract Radiol*, 2009, 25(11): 1546-1550.
- [13] Crider A, Nelson T, Davis T, et al. Estrogen Receptor β Agonist Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Changes in Social Behavior and Brain Connectivity in Mice[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(9): 7606-7618. DOI: 10.1007/s12035-018-0929-8.
- [14] Machado-Vieira R, Gattaz WF, Zanetti MV, et al. A Longitudinal (6-week) 3T (1)H-MRS Study on the Effects of Lithium Treatment on Anterior Cingulate Cortex Metabolites in Bipolar Depression[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(12): 2311-2317. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2015.08.023.
- [15] Daszuta A, Ban M, Soumier A, et al. Depression and neuroplasticity: implication of serotonergic systems[J]. *Therapie*, 2005, 60(5): 461-468.

(收稿日期: 2018-08-27)

(本文编辑: 赵金鑫)