

## 脑卒中后抑郁患者小脑磁共振波谱成像参数肌酸与胆碱的改变

阳秀琪, 郑石磊, 张祥林

辽宁医学院第一附属医院, 辽宁锦州 121000

**摘要:**目的 探讨首发左基底节梗死后伴发抑郁患者小脑磁共振波谱成像 ( $^1\text{H-MRS}$ ) 参数肌酸 (creatinine, Cr) 及胆碱 (choline, Cho) 的变化特征。方法 纳入辽宁医学院第一附属医院 2014 年 3 月 - 2015 年 9 月 50 例首次左侧基底节梗死患者, 其中卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 组与脑梗死后非抑郁 (post-stroke non-depressed, PSND) 组各 25 例, 健康对照组 25 例。首发左基底节梗死的患者 (发病 1 周) 与健康对照组均行  $^1\text{H-MRS}$  扫描, 定位于双侧小脑白质, 采集胆碱、肌酸波谱图, 同时行汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 评分, 根据 HAMD 结果分为 PSD 和 NPSD, 比较各组双侧小脑 Cho 及 Cho/Cr 的差异及其与 HAMD 评分的相关性。结果  $^1\text{H-MRS}$  显示, 脑梗死后 1 周 PSD 组双侧小脑 Cho/Cr 较正常对照组显著升高 (右 PSD:  $1.33 \pm 0.42$ , 对照组:  $0.84 \pm 0.28$ ,  $P=0.000$ ; 左 PSD:  $1.14 \pm 0.37$ , 对照组:  $0.80 \pm 0.26$ ,  $P=0.001$ ), 且 PSD 组右侧小脑 Cho/Cr 较 NPSD 组同侧小脑亦明显升高 (NPSD:  $1.03 \pm 0.32$ ,  $P=0.004$ ), 但 PSD 组与 NPSD 组左侧小脑 Cho/Cr 差异无统计学意义 (NPSD:  $0.96 \pm 0.34$ ,  $P=0.063$ )。此外, PSD 组双侧小脑白质的 Cho/Cr 与其 HAMD 评分存在相关性 (左:  $r=0.422$ ,  $P=0.035$ ; 右:  $r=0.545$ ,  $P=0.005$ )。结论 首次左侧基底节梗死后伴抑郁的患者小脑 Cho/Cr 值升高。

**关键词:** 卒中后抑郁; 磁共振波谱; 小脑

中图分类号: R 445.2; R 749.1 文献标志码: A 文章编号: 2095-5227(2016)08-0845-04 DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2016.08.008  
网络出版时间: 2016-05-16 17:11 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20160516.1711.006.html>

### $^1\text{H-MRS}$ -measured choline and creatine in cerebellum of patients with post-stroke depression

YANG Xiuqi, ZHENG Shilei, ZHANG Xianglin

The First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning Province, China

Corresponding author: ZHANG Xianglin. Email: zxljr1030@126.com

**Abstract: Objective** To measure choline (Cho) and creatine (Cr) in cerebellum of patients with depression after first left basal ganglia infarction by magnetic resonance spectroscopy. **Methods** Fifty patients with first left basal ganglia infarctions admitted to the First Affiliated Hospital of Liaoning Medical University from March 2014 to September 2015 were recruited in this study, and another 25 matched healthy controls were recruited. Patients and controls underwent  $^1\text{H-MRS}$  scan locating in bilateral cerebellar white matter and the spectrum of Cho and Cr was recorded respectively at the first week after onset. Hamilton depression scale (HAMD) was also administered at the same time. According to the result of HAMD, the patients were divided into two groups: post-stroke non-depressed (PSND) group ( $n=25$ ) and post-stroke depression (PSD) group ( $n=25$ ). The differences of Cho and Cr measured by  $^1\text{H-MRS}$  between these groups were compared and their correlation with the HAMD score was analyzed. **Results** Compared with controls, Cho/Cr ratio in bilateral cerebellum of PSD patients was significantly higher [right PSD: ( $1.33 \pm 0.42$ ), control: ( $0.84 \pm 0.28$ ),  $P=0.000$ ; left PSD: ( $1.14 \pm 0.37$ ), control: ( $0.80 \pm 0.26$ ),  $P=0.001$ ]. In the right side of the cerebellum, the Cho/Cr ratio in patients with PSD increased significantly compared with PSND patients [ $(1.33 \pm 0.42)$  vs ( $1.03 \pm 0.32$ ),  $P=0.004$ ]. However, there was no significant difference in Cho/Cr ratio in left cerebellar between PSD group and PSND group [ $(1.14 \pm 0.37)$  vs ( $0.96 \pm 0.34$ ),  $P=0.063$ ]. Cho/Cr in bilateral cerebellar white matter was correlated with HAMD score in PSD patients (left:  $r=0.422$ ,  $P=0.035$ ; right:  $r=0.545$ ,  $P=0.005$ ). **Conclusion** Cho/Cr ratio increases in cerebellar in patients with depression after first left basal ganglia infarction.

**Keywords:** post-stroke depression; magnetic resonance spectroscopy; cerebellum

卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是脑梗死后最常见的并发症之一, 具有高发生率、高病死率和高致残率, 严重影响患者预后<sup>[1-2]</sup>。近年来大量研究发现精神分裂症、抑郁症等精神疾病均与小脑病变有关<sup>[3]</sup>, 而小脑病变可引起认知情感障碍<sup>[4]</sup>, 且小脑功能降低的程度与抑郁的严重程

度呈正相关。部分学者推测, 小脑参与了 PSD 的发病, 并可能是 PSD 重要的发病机制之一<sup>[5]</sup>, 但详尽机制尚不明了。多体素质子磁共振波谱成像 ( $^1\text{H-MRS}$ ) 可以直接测定局部脑组织在活体状态下生物化学物质含量, 并因其测定脑部代谢物的改变早于结构的改变而被广泛应用。本实验旨在测量 PSD 患者小脑白质胆碱 (choline, Cho)、肌酸 (creatinine, Cr) 的含量, 为 PSD 的早期发现及诊断提供依据。

收稿日期: 2016-01-14

作者简介: 阳秀琪, 女, 在读硕士。研究方向: 卒中后抑郁患者小脑磁共振波谱改变。Email: 18841608087@163.com

通信作者: 张祥林, 男, 硕士, 教授。Email: zxljr1030@126.com

## 对象和方法

**1 研究对象及分组** 收集 2014 年 3 月 - 2015 年 9 月辽宁医学院附属第一医院神经内科门诊和住院的脑梗死患者。在患者首次脑梗死第 1 周, 由 1 位精神专科医师采用 24 项汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 进行抑郁障碍的评定。由 1 名有经验放射科医师对入组者进行 MRS 检测, 检查时患者意识清醒, 无明显的智能障碍、失语及脑出血史, 均为右利手。排除语言障碍、意识障碍、精神疾病个人史和家族史、不能行磁共振检查及小脑脑血管意外者, 以避免感兴趣区病灶对结果的影响。1) 卒中后伴发抑郁障碍组: 25 例, 其中男 15 例, 女 10 例; 年龄 50 ~ 70(59 ± 6) 岁。符合 1994 年全国脑血管病工作会议制订的脑梗死的诊断标准; 符合中国精神疾病诊断与分类标准第 3 版 (CCMD-3) 抑郁症诊断标准, 抑郁评定主要采用 24 项汉密尔顿抑郁量表。评分 > 7 分者确定为 PSD, 8 ~ 17 分为轻度, 18 ~ 24 分为中度, > 24 分为重度。2) 卒中后无抑郁 (post-stroke non-depressed, PSND) 组: 25 例, 其中男 15 例, 女 10 例; 年龄 49 ~ 72(58 ± 7) 岁。脑梗死诊断标准同上, 不符合 CCMD-3 的抑郁症诊断标准, 并经 24 项汉密尔顿抑郁量表排除抑郁状态 (评分 ≤ 7 分)。3) 正常对照组: 25 例, 其中男 14 例, 女 11 例; 年龄 48 ~ 69 岁, 平均 (56 ± 7) 岁。与脑梗死患者年龄、教育程度相匹配的健康志愿者, 无精神疾病家族史, 无脑外伤史及脑器质性疾病史, 均为右利手, 扫描前通过抑郁自评量表排除抑郁情绪状态, 并进行头颅 MRS 检查。研究经过辽宁医学院附属第一医院伦理委员会通过, 所有受试者均签署知情同意书。

**2 <sup>1</sup>H-MRS 扫描与参数分析** 应用德国西门子公司 3.0T SIEMENS syngo MR B19 型超导型磁共振扫描仪, 采用标准发射 / 接收头线圈。所有参

与者均行常规矢状位 T1WI、轴位 T1WI、轴位 T2WI、T2-FLAIR、DWI。磁共振波谱成像 (MRS) 采用多体素波谱扫描, 并使用 3 轴 (X 轴, Y 轴, Z 轴) 定位, 定位后将 MRS 的感兴趣区放置在双侧小脑中脚水平小脑白质, 尽量避开颅骨、脑沟、脑室及气腔等结构, 并采用饱和带以避免周围组织对检查结果的影响。体素内匀场、水抑制 (Water suppression) 均由扫描程序自动完成。采用 PRESS (point resolved spectroscopy) 点分解频谱分析法序列对患者进行 <sup>1</sup>H-MRS 扫描。扫描参数: TR=1 700 ms, TE=135 ms, FOV 80 mm × 80 mm, VOL 50 mm × 30 mm (RL × AP), Voxel size 10 mm × 10 mm × 15 mm, 扫描时间 6 min 53 s。扫描完成后使用工作站 LEO3386 MR spectroscopy 程序进行基线、相位校正, 自动完成含胆碱类化合物 (3.20 ppm), 肌酸 (3.02 ppm) 的识别及代谢物浓度计算, 并计算 Cho/Cr 的比值。

**3 统计学方法** 采用 SPSS17.0 统计软件。计数资料以构成比表示, 多组计数资料比较使用  $\chi^2$  检验; 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组计量资料比较采用单因素方差分析 (ANOVA), 事后检验采用 SNK 法, 相关分析采用 Pearson 相关系数。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 结果

**1 3 组小脑代谢物波谱图** 通过对 MRS 数据分析发现, 在 PSD 患者的左侧小脑 Cho/Cr 较正常组升高 (P=0.001), 但 PSD 与 NPSD 患者间 Cho/Cr 差异无统计学意义 (P=0.063); 在右侧小脑半球, PSD 患者的 Cho/Cr 较正常组显著升高 (P=0.000) 且 PSD 患者的 Cho/Cr 较 PSND 患者亦升高 (P=0.004)。见表 1, 图 1。

**2 小脑代谢物波谱与 PSD 组 HAMD 评分的相关性** PSD 患者评分 8 ~ 25(14 ± 4) 分, PSD 患者左侧小脑及右侧小脑的 Cho/Cr 与 HAMD 评分均相关

表 1 3 组小脑代谢物波谱系数及比较  
Tab. 1 Comparison of metabolite spectrum in three groups

	Control (n=25)	PSND (n=25)	PSD (n=25)	$\chi^2 / F$	P
Male (%)	0.56	0.6	0.6	0.10	0.950
Age (yrs)	56 ± 7	58 ± 7	59 ± 6	1.234	0.297
Left Cho (mmol/L)	3.04 ± 1.26	4.34 ± 1.56 <sup>a</sup>	4.98 ± 2.10 <sup>a</sup>	8.59	0.000
Left Cho/Cr	0.80 ± 0.26	0.96 ± 0.34	1.14 ± 0.37 <sup>a</sup>	6.35	0.003
Right Cho (mmol/L)	2.47 ± 1.04	3.28 ± 1.23	4.48 ± 2.00 <sup>ab</sup>	11.48	0.000
Right Cho/Cr	0.84 ± 0.28	1.03 ± 0.32 <sup>a</sup>	1.33 ± 0.42 <sup>ab</sup>	12.73	0.000
HAMD scores	1 ± 1	4 ± 1 <sup>ab</sup>	14 ± 4 <sup>ab</sup>	161.61	0.000

<sup>a</sup>P < 0.05, vs control; <sup>b</sup>P < 0.05, vs PSND

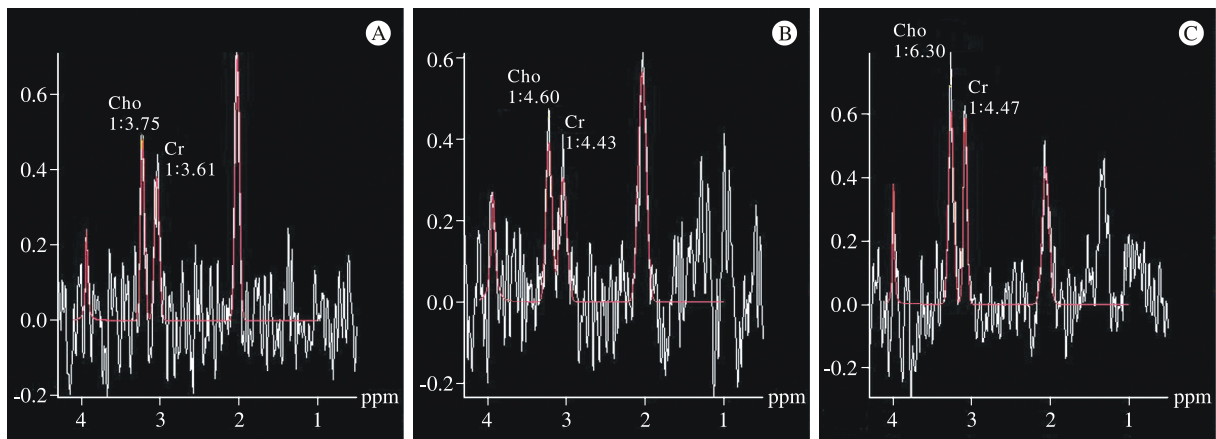
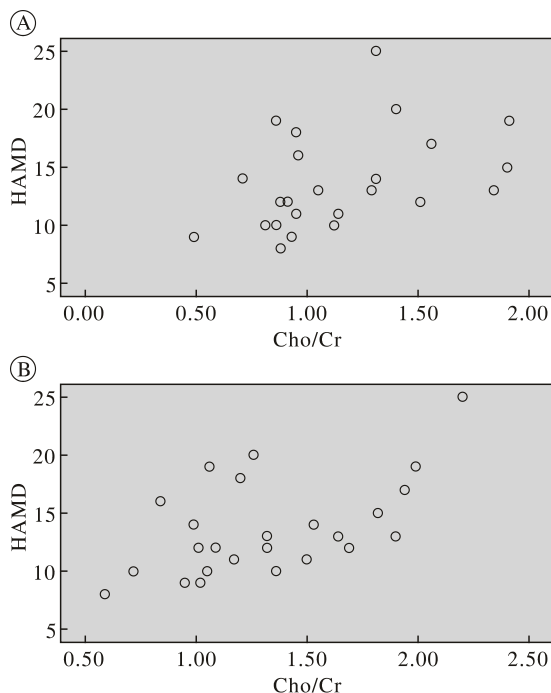


图 1 各组右侧小脑波谱图

Fig.1 Metabolite spectrum in right cerebellum (A: control; B: PSND; C: PSD)

( $r=0.422$ ,  $P=0.035$ ;  $r=0.545$ ,  $P=0.005$ ), 见图 2。PSND 组评分为  $1 \sim 7(4 \pm 1)$  分, 其评分与双侧小脑 Cho/Cr 比值并无相关性 (左  $r=0.216$ ,  $P=0.300$ ; 右  $r=0.392$ ,  $P=0.053$ )。

图 2 双侧小脑 Cho/Cr 与 PSD 患者 HAM-D 评分相关性 A: 左 ( $r=0.422$ ,  $P=0.035$ ); B: 右 ( $r=0.545$ ,  $P=0.005$ )Fig.2 Correlation of Cho/Cr in cerebellum with HAM-D score in PSD patients A: left ( $r=0.422$ ,  $P=0.035$ ); B: right ( $r=0.545$ ,  $P=0.005$ )

## 讨论

卒中是老年人中常见的一种疾病, 近年来其在中青年中的发病率明显上升, 在卒中后 1 周, 1/3 的患者有抑郁症, 大部分为轻到中度抑郁<sup>[6-8]</sup>。卒中后抑郁对患者身心产生了严重损害, 甚至比身体残疾对日常生活影响更大。李永峰<sup>[9]</sup>从性别、

年龄、发病部位等方面分析抑郁的发病率, 结果发现基底节梗死患者的抑郁患病率最高 (21%)。而众多学者的研究结果提示小脑与 PSD 发病密切相关。李宝强等<sup>[10]</sup>的动物实验显示电刺激小脑顶核可明显改善大鼠的抑郁行为改变。Schutter 和 Van Honk<sup>[11]</sup>亦证实经脑电刺激小脑能显著改善抑郁的症状。同时, Alalade 等<sup>[12]</sup>认为, 小脑蚓部——扣带回连接减少与抑郁的严重程度密切相关。另外, Wu 等<sup>[13]</sup>通过对卒中后大鼠研究显示, 大鼠脑卒中后 7 d, PSD 组、病例组及对照组大鼠记忆能力及行为学改变才具有统计学差异, 而卒中后 3 d 尚无明显差异。因此, 本研究选择首发左侧基底节梗死患者双侧小脑白质作为 <sup>1</sup>H-MRS 的兴趣区, 并以脑梗死后 1 周作为观测时间点。

Cho 参与细胞膜的合成, 其是乙酰胆碱的前体, 而乙酰胆碱已被证实为情绪异常的病理生理基础, 影响记忆、认知和精神等状态。而 MRS 中的 Cho 峰反映的是感兴趣区总胆碱含量, 包括游离胆碱、磷脂酰胆碱及乙酰胆碱等, 在髓鞘被破坏及胶质细胞增生时升高。刘丹丹等<sup>[14]</sup>的研究认为, PSD 大鼠小脑浦肯野细胞存在明显凋亡损伤, 并且这种损伤与 PSD 有关, 浦肯野细胞的凋亡必然导致相应轴索、髓鞘损伤。因此 PSD 患者双侧小脑髓质的 Cho、Cho/Cr 升高, 且与对照组相比有统计学差异, 这与 Zhou 等<sup>[15]</sup>研究结果类似。然而, 仅在右侧小脑半球 PSD 患者与 NPSD 患者间的 Cho、Cho/Cr 有明显差异, 这说明卒中患者伴发抑郁障碍对其小脑代谢物的影响并不对称, 之前有学者也得出类似的结果<sup>[16]</sup>。这种不对称性有可能是由于“交叉性小脑神经功能联系不全”的作用, 即任何部位的脑损伤都会通过该病灶与小脑间的突触联系引起对侧远隔部位小脑的血流和

代谢下降,从而降低小脑功能<sup>[17-18]</sup>;也有可能是因为卒中灶所在侧的神经纤维受损,并通过皮质-脑桥-对侧小脑或小脑-对侧丘脑-皮质等神经通路影响小脑的功能,当然这有待进一步研究证实。通过对 PSD 组双侧小脑 Cho/Cr 与 HAMD 评分的相关性分析显示,二者关系显著相关,这表明小脑 Cho/Cr 值的大小在一定程度上可以提示抑郁的严重程度,这与之前的某些研究结果亦相符<sup>[19]</sup>。

由于随访不便等各种因素,本研究只选择脑梗死后 1 周作为监测点,因此扩大样本量,延长随访时间进一步研究是非常必要的。另外,由于定位于小脑白质,本研究仅量化了 Cho、Cr 的浓度,而小脑皮质等其他相关部位及 NAA、MI、Glu 等其他代谢物的浓度则并未纳入研究,但脑内各种代谢物功能并不一致,因此进一步研究小脑皮质及其他代谢物也是必需的。

#### 参考文献

- 刘时华,钟平. 脑卒中患者 168 例卒中后抑郁状况临床分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(14): 6726-6727.
- Hollender KD. Screening, diagnosis, and treatment of Post-Stroke depression [J]. J Neurosci Nurs, 2014, 46(3): 135-141.
- Schmahmann JD, Weisburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic [J]. Cerebellum, 2007, 6(3): 254-267.
- Wolf U, Rapoport MJ, Schweizer TA. Evaluating the affective component of the cerebellar cognitive affective syndrome [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2009, 21(3): 245-253.
- Sui R, Zhang L, Min L, et al. Cerebellar dysfunction May play an important role in post-stroke depression [J]. Med Hypotheses, 2009, 72(6): 643-646.
- Aarnio K, Haapaniemi E, Melkas S, et al. Long-term mortality after first-ever and recurrent stroke in young adults [J]. Stroke, 2014, 45(9): 2670-2676.
- Aström M, Olsson T, Asplund K. Different linkage of depression to hypercortisolism early versus late after stroke. A 3-year longitudinal study [J]. Stroke, 1993, 24(1): 52-57.
- Park GY, Im S, Oh CH, et al. The association between the severity of poststroke depression and clinical outcomes after first-onset stroke in Korean patients [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2015, 37(3): 245-250.
- 李永峰. 缺血性脑卒中患者卒中后抑郁症状的患病率及影响因素 [J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(7): 18.
- 李宝强, 隋汝波, 张磊, 等. 小脑顶核电刺激干预在卒中后抑郁大鼠细胞因子发病机制中的作用 [J]. 军医进修学院学报, 2013, 34(5): 502-505.
- Schutter DJ, Van Honk J. A framework for targeting alternative brain regions with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression [J]. J Psychiatry Neurosci, 2005, 30(2): 91-97.
- Alalade E, Denny K, Potter G, et al. Altered Cerebellar-Cerebral functional connectivity in geriatric depression [J]. PLoS One, 2011, 6(5): e20035.
- Wu C, Zhang J, Chen Y. Study on the behavioral changes of a post-stroke depression rat model [J]. Exp Ther Med, 2015, 10(1): 159-163.
- 刘丹丹, 隋汝波, 张磊, 等. 卒中后抑郁大鼠小脑浦肯野细胞形态学改变及神经元凋亡情况研究 [J]. 中国全科医学, 2014, 17(15): 1744-1748.
- Zhou L, Lou M, Zheng S, et al. Analysis of <sup>1</sup>H-MRS in patients with depression after basal ganglia infarction [J]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2013, 42(2): 205-211.
- Huang Y, Chen W, Li Y, et al. Effects of antidepressant treatment on N-acetyl aspartate and choline levels in the hippocampus and thalamus of post-stroke depression patients: a study using (1)H magnetic resonance spectroscopy [J]. Psychiatry Res, 2010, 182(1): 48-52.
- Al-Jafen BN, Alanazy MH, Scott JN, et al. Magnetic resonance imaging of crossed cerebellar diaschisis and bright pulvinar in status epilepticus [J]. Neurosciences (Riyadh), 2012, 17(3): 259-261.
- Massaro AM. Teaching neuroimages: crossed cerebellar diaschisis in hemispheric status epilepticus [J]. Neurology, 2012, 79(20): e182.
- 黄延焱, 吴晓琰, 朱珍, 等. 卒中后伴发抑郁障碍患者的脑磁共振波谱分析研究 [J]. 中华精神科杂志, 2005, 38(2): 105-108.