

# SPECT 在抑郁症研究中的应用

于璟 唐一源

**【摘要】** 功能显像是研究情感性精神障碍的有效手段。在抑郁症研究中常用的 SPECT 方法有灌注显像、代谢显像和受体显像,分别反映脑组织的血流、代谢情况及受体的分布和功能。数据处理方法有感兴趣区法和统计参数图法。主要综述各种显像和数据处理方法的特性、抑郁症患者 SPECT 脑显像的表现、血流异常的脑区及受体显像的发现,探讨 SPECT 在抑郁症发病机制研究中的应用,分析当前研究中存在的问题并对未来的研究进行展望。

**【关键词】** 抑郁症;体层摄影术,发射型计算机,单光子;情绪障碍

**【中图分类号】** R817.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-4114(2007)01-0013-04

## The use of SPECT in the study of depression

YU Jing<sup>1,2</sup>, TANG Yi-yuan<sup>1</sup>

(1. Institute of Neuroinformatics, Dalian University of Technology, Dalian 116027, China; 2. Department of Nuclear Medicine, the Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116027, China)

**【Abstract】** Functional imaging is an effective methods in the study of psychological disturbances. The SPECT imaging methods commonly used in the study of depression are cerebral blood flow imaging, cerebral metabolic imaging and neuroreceptor imaging, which reflect the cerebral blood perfusion, cerebral metabolism, and the distribution and function of neuroreceptors respectively. The techniques in data processing include and statistical parametric mapping. This review summarizes the feature of the imaging and data processing methods, the manifestation of SPECT images in depressive patients, the brain region with abnormal blood flow and the findings in neuroreceptor imaging; analyzes the problems in current reports and prospects future studies.

**【Key words】** Depression; Tomography, emission-computed, single photon; Psychological disturbance

抑郁症是由各种原因引起的以抑郁为主要表现的心境障碍或情感障碍。我国于 20 世纪 80~90 年代曾作过两次全国性流行病学调查,情感性精神障碍的患病率分别为 0.76‰和 0.83‰<sup>[1]</sup>。近年来,抑郁症的发病率在我国呈明显上升的趋势。功能显像为神经精神疾病的研究提供了有效的手段,加深了对这类疾病发病机制的认识。SPECT 在抑郁症研究中的应用日渐增多。

## 1 显像方法和数据分析

用于抑郁症研究的 SPECT 脑显像方法主要有:

(1) 脑灌注显像,常用的显像剂为 <sup>99m</sup>Tc-六甲基丙二胺肟(<sup>99m</sup>Tc-hexamethyl propyleneamineoxime, <sup>99m</sup>Tc-HMPAO)和 <sup>99m</sup>Tc-双半胱乙脂(<sup>99m</sup>Tc-ethylcys-

teinate dimer, <sup>99m</sup>Tc-ECD)两种,显像剂在脑组织中的分布与局部脑血流量呈正相关,因此各部位放射性浓聚的高低反映血流量。

(2) 脑代谢显像,包括脑葡萄糖代谢显像和氧代谢显像。脑组织所需的能量主要来自葡萄糖的有氧代谢,各部位对葡萄糖或氧的摄取量反映了代谢的活跃程度,以葡萄糖的结构类似物 <sup>18</sup>F-氟脱氧葡萄糖(<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose, <sup>18</sup>F-FDG)或 <sup>15</sup>O<sub>2</sub> 气体作为显像剂可以反映出脑组织的代谢情况。

(3) 脑受体显像,显示受体的分布、密度和功能状态。应用较多的有乙酰胆碱受体、多巴胺受体、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体及 γ-氨基丁酸受体显像。

数据分析方法有感兴趣区(region of interest, ROI)法和统计参数图(statistical parametric mapping, SPM)法。两种方法的对比资料较少, Bonne 等<sup>[2]</sup>报道,在对 23 例抑郁症患者和 21 名正常人所作的脑血流灌注显像研究中,使用 ROI 法

作者单位: 1. 116027, 大连理工大学神经信息研究所 [于璟(博士研究生), 唐一源]; 2. 116027, 大连医科大学第二附属医院核医学科(于璟)

通讯作者: 于璟(E-mail: tjkd1605@sohu.com)

和SPM法均发现抑郁症患者右顶叶和枕叶血流降低;此外,ROI法还发现左颞叶血流量异常,SPM法还发现左顶叶血流量异常。分析表明,这种差异是由ROI法感兴趣区设置中的主观性和SPM法标准化过程中的失真所造成的。

## 2 抑郁症的影像特征

多数研究证实,严重性抑郁症患者局部脑血流降低<sup>[3]</sup>。Ohgami等<sup>[4]</sup>对89例重性抑郁患者行SPECT,发现脑血流普遍降低,降低的程度与年龄、上次发作持续时间相关,而与本次发作严重程度及持续时间无相关性;同一患者缓解期与发作期局部脑血流对比无显著差异。

双相抑郁症患者SPECT脑影像特征报道较少。Benabarre等<sup>[5]</sup>以<sup>99m</sup>Tc-HMPAO为显像剂对17例双相I型抑郁症患者行SPECT检查,9例局部脑血流降低,另8例无异常改变;局部脑血流降低者汉密尔顿抑郁量表评分明显高于无异常改变者。

影响影像结果的临床因素主要有发病年龄、家族史、显像时的状态、是否伴有其他情感或认知障碍<sup>[6-8]</sup>、是否服药及对治疗的反应性等。研究抑郁症患者的影像特征时应应对上述因素作严格的控制,否则很难得出一致性的结论。

脑血流灌注显像模式与年龄相关<sup>[9-10]</sup>,因此研究抑郁症患者SPECT影像特征时应注意:①比较不同抑郁症亚型的脑血流分布,分组时应应对年龄进行匹配;②分析晚发抑郁症患者脑血流变化时须考虑异常灌注是疾病本身特征或老年性灌注缺损的表现。

## 3 抑郁症的脑区血流异常变化

抑郁症的严重程度与局部脑血流变化相关。SPECT脑显像结果表明,许多抑郁症患者的脑区存在局部脑血流降低或升高,脑区功能的异常与抑郁症的多种症状密切相关。

研究表明,胼胝体膝部前侧和腹侧的扣带回皮质是功能显像最常出现异常的部位<sup>[11]</sup>。单相和双相抑郁症患者膝下前额叶皮质血流灌注降低,而扣带回膝前部则在多种情绪状态下均表现为血流灌注升高。扣带回的功能与情绪反应有关,动物实验证实,刺激扣带回前部动物表现出激动、愤怒等情绪反应,而损伤双侧扣带回动物则多表现为驯良、淡

漠等。人类双侧扣带回损伤时,表现为情绪反应及欲望降低。

杏仁核的主要功能是产生与传入大脑皮质的各种信息相应的情绪。杏仁核是另一常出现灌注异常的脑区<sup>[3]</sup>,有阳性家族史的抑郁患者杏仁核血流灌注增强,局部血流量与抑郁严重程度呈正相关,经抗抑郁治疗症状缓解后,杏仁核高代谢状态可恢复正常。清醒时刺激杏仁核会引起不愉快的情绪体验,破坏杏仁核则不能产生与周围环境相适应的情绪反应。

此外,抑郁症患者前额叶皮质的背侧、外侧部常见血流量减少<sup>[12]</sup>,未经治疗的单相抑郁患者左前额叶皮质腹外侧及岛叶前部血流量升高。

Perico等<sup>[13]</sup>以<sup>99m</sup>Tc-ECD为显像剂对重性抑郁患者行SPECT发现,抑郁的程度与左杏仁核、豆状核及海马旁回局部脑血流呈负相关,而与右顶叶侧后区皮质局部脑血流呈正相关。经治疗症状缓解后,抑郁症患者的异常血流灌注状况可以得到不同程度的改善<sup>[14-17]</sup>。

## 4 抑郁症的发病机制及受体显像

抑郁症发病机制的学说主要有以下4种。

(1)单胺学说。抑郁症是由脑内去甲肾上腺素和(或)5-HT功能不足引起。

(2)受体学说。脑中 $\beta$ 受体和(或)5-HT<sub>2</sub>超敏引起抑郁发作,抗抑郁药物通过降低受体敏感性而起作用。

(3)第二信使平衡失调学说。抑郁症并非由于突触间隙递质不足或突触后受体超敏,而是由环磷酸腺苷和磷酸肌醇两个信息传递系统失调引起。环磷酸腺苷系统功能减退和(或)磷酸肌醇系统功能增强导致抑郁症发作。

(4)神经内分泌学说。许多内分泌疾病如甲亢、甲减及柯兴病患者伴有抑郁症状,抑郁症患者也常出现神经内分泌功能紊乱。这种紊乱可能是单胺类神经递质功能异常的反映,也可能是情感障碍的病因。

受体显像为验证上述学说提供了有效而直接的方法。目前,相关报道主要集中于多巴胺系统和5-HT系统。

多巴胺受体显像在研究抑郁症的发病机制和治疗反应性中的作用日益引起关注。Klimke等<sup>[18]</sup>以多

巴胺 D<sub>2</sub> 受体特异性拮抗剂 <sup>123</sup>I-碘苯甲酰胺 (<sup>123</sup>I-iodobenzamide, <sup>123</sup>I-IBZM) 为显像剂对 15 例重性抑郁症患者行 SPECT, 随后以 5-HT 重摄取抑制剂行抗抑郁治疗, 6 周后再次显像: 治疗有效者首次显像时纹状体 <sup>123</sup>I-IBZM 结合力低于治疗无效者及对照组, 经治疗症状好转者再次显像时 <sup>123</sup>I-IBZM 结合力升高, 基底节 <sup>123</sup>I-IBZM 结合力在两次显像间的变化与疗效呈正相关。结果提示: ① 纹状体多巴胺 D<sub>2</sub> 受体结合力降低者可能代表了抑郁症的一个亚型, 这部分患者抑郁症状的产生与多巴胺 D<sub>2</sub> 受体结合力降低有关; ② <sup>123</sup>I-IBZM 显像见纹状体放射性聚集降低预示治疗有效。

动物实验表明, 应用抗抑郁药物后多巴胺转运体亲和力发生变化。Brunswick 等<sup>[19]</sup>报道, 抑郁患者基底节多巴胺转运体亲和力高于正常人, 并提示多巴胺转运体功能在抑郁症的病理、生理过程中起重要作用, 抗抑郁药物通过影响多巴胺转运体功能而发挥作用。

Malison 等<sup>[20]</sup>以 <sup>123</sup>I-2-β-甲酯基-3β-(4-碘苯基) 降托烷 (<sup>123</sup>I-2-β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl) tropane, <sup>123</sup>I-β-CIT) 为 5-HT 转运体显像剂对抑郁症患者行 SPECT 发现, 患者脑干放射性聚集稀疏, 表明该部位 5-HT 转运体结合位点密度降低。与此相似, Willeit 等<sup>[21]</sup>证实季节性抑郁症患者丘脑-下丘脑 5-HT 转运体结合力降低。Staley 等<sup>[22]</sup>报道, 重性抑郁症患者间脑 <sup>123</sup>I-β-CIT 摄取降低, 且降低的程度存在明显的性别差异, 女性患者降低 22%, 而男性患者仅降低 1%。De Win 等<sup>[23]</sup>在另一以 <sup>123</sup>I-β-CIT 为显像剂的 SPECT 研究中则发现, 贝克量表抑郁积分与 5-HT 转运体密度无相关性; Newberg 等<sup>[24]</sup>以 <sup>123</sup>I-2-((2-((二甲基氨基) 甲基) 苯基) 硫) 5-碘苯胺 (<sup>123</sup>I-2-((2-((dimethylamino) methyl) phenyl) thio) 5-iodophenylamine, <sup>123</sup>I-ADAM) 为 5-HT 转运体显像剂的 SPECT 发现, 中度到重度重性抑郁患者中脑放射性浓聚明显低于正常人, 且降低的程度与汉密尔顿抑郁量表评分显著相关, 这些研究为单胺学说提供了影像学证据。

5-HT 受体功能异常与抑郁症的发病有关。既往的研究证实, 无躯体疾病的单纯抑郁患者脑 5-HT-2A 受体结合力升高。Schins 等<sup>[25]</sup>进一步报道, 以 5-HT-2A 受体拮抗剂为显像剂行 SPECT, 伴抑郁症的心梗患者脑 5-HT-2A 受体结合力明显高于不伴抑郁症的心梗患者。

## 5 结语

目前, 文献对抑郁症患者 SPECT 影像特征的描述缺乏一致性, 有的报道甚至相互矛盾, 其主要原因如下:

(1) 疾病性质决定。抑郁症病情复杂, 有时很难界定症状为本病特有抑郁或为其他疾病的表现。在病程的不同阶段, 其影像特征也存在差异, 有的研究不论患者处于发作期或缓解期, 笼统地将其归为一组, 因而结果缺乏可比性。

(2) 显像条件。如使用的显像剂为 <sup>99m</sup>Tc-HMPAO 或 <sup>99m</sup>Tc-ECD, 注射时是否封闭视听及采集条件是否一致等。

(3) 药物影响。抑郁症患者近期是否服用过抗抑郁药物会对显像结果产生影响。

(4) 抑郁症的分类。现行的分类标准主要有国际分类法系统 (ICD-10)、美国分类法系统 (DSM-IV) 和《中国精神障碍分类与诊断标准 (第三版)》(CCMD-3) 3 种。各类及各亚型的抑郁症患者脑血流灌注、代谢及受体显像剂分布模式不同, 其影像特征应分别描述。目前研究采用的分类标准不统一, 有的甚至不作分类, 因而所得结果不一致。

(5) 数据处理方法。如用 ROI 法或 SPM 法等。功能显像为揭示情感障碍性疾病的发病机制提供了有效的手段。在试验设计时应考虑两种数据处理方法的优缺点, 同时应用两种方法进行数据分析可以互相补充和印证。在研究中应注意采用统一的分类标准、显像及数据处理方法, 并注意患者的状态及药物对结果的影响。未来的研究有望在神经受体显像、转运体显像及基因显像方面取得新进展。

## 参 考 文 献

- 1 韩济生. 神经科学原理 (第二版). 北京: 北京医科大学出版社, 1999. 1137.
- 2 Bonne O, Louzoun Y, Aharon I, et al. Cerebral blood flow in depressed Patients: a methodological comparison of statistical parametric mapping and region of interest analyses. *Psychiatry Res*, 2003, 122(1): 49-57.
- 3 Smith DJ, Cavanagh JT. The use of single photon emission computed tomography in depressive disorders. *Nucl Med Commun*, 2005, 26(3): 197-203.
- 4 Ohgami H, Nagayama H, Akiyoshi J, et al. Contributing factors



- to changes of cerebral blood flow in major depressive Disorder. *J Affect Disord*, 2005, 87(1): 57-63.
- 5 Benabarre A, Vieta E, Martin F, et al. Clinical value of  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO SPECT in depressed bipolar I patients. *Psychiatry Res*, 2004, 132(3): 285-289.
- 6 Skaf CR, Yamada A, Garrido GE. Psychotic symptoms in major depressive disorder are associated with reduced regional cerebral blood flow in the subgenual anterior cingulate cortex: a voxel-based single photon emission computed tomography (SPECT) study. *J Affect Disord*, 2002, 68(2-3): 295-305.
- 7 Cho MJ, Lyoo IK, Lee DW, et al. Brain single photon emission computed tomography findings in depressive pseudodementia patients. *J Affect Disord*, 2002, 69(1-3): 159-166.
- 8 Gonul AS, Kula M, Bilgin AG, et al. The regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder with and without psychotic features. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2004, 28(6): 1015-1021.
- 9 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition, Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
- 10 Bonne O, Krausz Y, Gorfine M, et al. Cerebral hypoperfusion in medication resistant depressed patients assessed by  $\text{Tc-99m}$  HMPAO SPECT. *J Affect Disord*, 1996, 41(3): 163-171.
- 11 Drevets WC, Giedd K, Krishnan R. Neuroimaging studies of depression. In: Charney DS, Nemeroff EJ, Bunney BJ, (editors): *Neurobiology of Mental Illness*. New York: Oxford Press, 1999. 394-418.
- 12 Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(8): 813-829.
- 13 Perico CA, Skaf CR, Yamada A, et al. Relationship between regional cerebral blood flow and separate symptom clusters of major depression: a single photon emission computed tomography study using statistical parametric mapping. *Neurosci Lett*, 2005, 384(3): 265-270.
- 14 Navano V, Gasto C, Lomena F, et al. Frontal cerebral perfusion after antidepressant drug treatment versus ECT in elderly patients with major depression: A 12-month follow-up control study. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(5): 656-661.
- 15 Davies J, Lloyd KR, Jones IK, et al. Changes in regional cerebral blood flow with venlafaxine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(2): 374-376.
- 16 Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, et al. Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients. *Psychiatry Res*, 2002, 115(1-2): 1-14.
- 17 Navarro V, Gasto C, Lomena F, et al. Normalization of frontal cerebral perfusion in remitted elderly major depression: 12-month follow-up study. *Neuroimaging*, 2002, 16(3-p1): 781-787.
- 18 Klimke A, Larisch R, Janz A, et al. Dopamine D2 receptor binding before and after treatment of major depression measured by [ $^{123}\text{I}$ ] IBZM SPECT. *Psychiatry Res*, 1999, 90(2): 91-101.
- 19 Brunswick DJ, Amsterdam JD, Mozley PD, et al. Greater availability of brain dopamine transporters in major depression shown by  $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT imaging. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(10): 1836-1841.
- 20 Malison RT, Price LH, Berman R, et al. Reduced brain serotonin transporter availability in major depression as measured by [ $^{123}\text{I}$ ]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl) tropane and single photon emission computed tomography. *Biol Psychiatry*, 1998, 44(11): 1090-1098.
- 21 Willeit M, Praschak-Rieder N, Neumeister A, et al. [ $^{123}\text{I}$ ]- $\beta$ -CIT SPECT imaging shows reduced brain serotonin transporter availability in drug-free depressed patients with seasonal affective disorder. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(6): 482-489.
- 22 Staley JK, Sanacora G, Tamagnan G, et al. Sex differences in diencephalons serotonin transporter availability in major depression. *Biol Psychiatry*, 2006, 59(1): 40-47.
- 23 De Win MM, Reneman L, Reitsma JB, et al. Mood disorders and serotonin transporter density in ecstasy users-the influence of long-term abstinence, dose, and gender. *Psychopharmacology*, 2004, 173(3-4): 376-382.
- 24 Newberg AB, Amsterdam JD, Wintering N, et al.  $^{123}\text{I}$ -ADAM binding to serotonin transporters in patients with major depression and healthy controls: a preliminary study. *J Nucl Med*, 2005, 46(6): 973-977.
- 25 Schins A, Van Kroonenburgh M, Van laere K, et al. Increased cerebral serotonin-2A receptor binding in depressed patients with myocardial infarction. *Psychiatry Res*, 2005, 139(2): 155-163.

( 收稿日期: 2006-05-04 )