

精神分裂症磁共振功能成像研究进展

刘利婷, 高阳, 谢生辉, 王茹

【摘要】 精神分裂症是一种多因素神经精神疾病,发病机制复杂,临床表现具有异质性,不同临床表现可能与各个脑区灰白质结构、功能及网络异常相关联。近年来,磁共振技术的快速发展为精神分裂症的研究提供了很好的工具,尤其是功能磁共振成像对脑结构及功能改变进行评估,就功能磁共振技术在精神分裂症的应用及研究进展做如下综述。

【关键词】 精神分裂症; 功能磁共振成像; 脑结构; 脑功能; 脑网络

【中图分类号】 R445.2; R749.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)11-1102-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.11.018

精神分裂症是一种较为常见的精神疾病,常有精神活动与环境的失调,主要表现在思维、情感、行为和感知等方面。发病年龄小,发病机制复杂。以往认为该病是由多巴胺代谢紊乱引起,多巴胺在纹状体增加,而在大脑的前额叶降低^[1]。新近研究提出的神经发育异常假说受到较多的关注,且被认为是精神分裂症主要病因之一。早发精神分裂症的异常脑区多位于运动相关的区域,这可能与患者脑发育和正常青少年脑发育轨迹不一致有关^[2]。加之,其发病高峰年龄段正是脑前额叶发育阶段,因而越来越多的人支持精神分裂症是一种神经发育障碍性疾病。关于精神分裂症的确切病因至今仍然不清。

随着神经影像学技术的发展与创新,尤其是磁共振功能成像技术在临床研究的广泛应用,为精神分裂症的病因和发病机制提供了影像学的依据。磁共振脑功能成像包括扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)、事件相关功能磁共振成像(event-related functional magnetic resonance imaging, er-fMRI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、灌注成像(perfusion weight imaging, PWI)、三维动脉自旋标记(three-dimensional arterial spin labeling, 3D ASL)等,本文就近年来 DTI、rs-fMRI、3D ASL 三种磁共振功能成像技术在精神分裂症中的应用展开综述。

精神分裂症 DTI 研究

DTI 利用组织中水分子扩散运动的各向异性特征成像,对脑白质纤维束的微观结构进行测量和评估。各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值是 DTI 研究最常用的测量指标,此外,还包括平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)、径向扩散系数(radial diffusivity, RD)等。FA 值为反映白质完整性的主要指标,能反映神经纤维组织结构的有序性;MD 为扩散张量特征值的平均值,它不依赖于方向且反映了总体扩散^[3]。大脑信息传递依赖白质纤维束的完整,然而精神分裂症双侧大脑半球白质纤维 FA 值广泛减低,意味着其结构破坏,导致神经冲动信号传导速度降低、传输信息减少,影响了脑区间协调整合能力,从而出现相应的精神症

状。脑区之间的连接异常可能是精神分裂症的重要发病机制,脑白质的变化可能是失连接的核心基础^[4]。

扣带回是前额叶的重要组成部分,它与颞叶、边缘系统存在着广泛的联系,研究发现精神分裂症患者扣带回^[5-6]、丘脑 FA 值减低,导致丘脑-前额叶环路连接异常,可能出现认知功能及信息处理能力受损^[7]。下纵束(inferior longitudinal fasciculus, ILF)是舌回和颞叶之间的主要联络纤维,与视觉表现、面部识别和感知情绪有关。下额枕束(inferior frontal occipital fasciculus, IFOF)连接枕叶和眶额区,联络两个参与语义处理的区域。Kubota 等^[8]研究显示 ILF 和 IFOF FA 值减少,ILF、IFOF 的失连接可能导致额、颞和枕叶信息传送受损,这进一步印证了精神分裂症患者视觉表现、言语学习障碍和处理速度较低的原因^[9]。因此,ILF 和 IFOF 结构完整性中断可能导致精神分裂症的认知缺陷进一步加重。Seitz 等^[10]报道了额、顶叶间重要联络纤维即上纵束(superior longitudinal fasciculus, SLF) FA 值减低,且精神分裂症患者工作记忆差与上纵束完整性的受损相关。此外,在精神分裂症高危人群中发现上纵束及其他重要的额-顶叶白质连接的 FA 值下降。这些研究结果提示白质连接异常在精神分裂症病理机制中发挥举足轻重的作用。

精神分裂症脑结构 VBM 研究

脑结构、功能异常被认为是精神分裂症最主要的发病因素。通常运用基于体素的形态学测量法(voxel-based morphometry, VBM)分析精神分裂症患者脑结构体积变化。较正常人相比,精神分裂症患者神经解剖学变化有:灰质变薄、体积减少,脑室增大、白质改变及全脑体积减少,其中皮质厚度减少较常见。灰质体积丧失是精神分裂症早期和慢性期的共同阶段^[11]。研究发现精神分裂症的脑结构异常涉及人脑几乎所有分区,主要表现在额叶、颞叶及顶叶区域^[12]。Song 等^[13]在精神分裂症与双向情感障碍的对比研究中发现,伴有妄想的精神分裂症患者额叶、颞叶和顶叶灰质体积减少。前额叶灰质体积小与精神分裂症空间工作记忆表现差相关^[14]。颞上回为听觉中枢,精神分裂症幻听患者右侧颞上回皮质厚度减少,减少的程度与幻听严重性相关^[15]。

郝传玺等^[16]研究发现精神分裂症患者脑结构存在非对称性异常。而且脑灰白质结构异常存在相关性,灰质的异常可能引起白质纤维束发生继发性改变。此外,精神分裂症高危人群或处于发病前期的患者已经存在较明显脑结构改变^[17],首次发作后仍会有脑结构的进行性改变,脑结构的变化可能对高危人

作者单位: 010050 呼和浩特,内蒙古医科大学附属医院核磁共振室

作者简介:刘利婷(1992-),女,内蒙古自治区乌兰察布人,硕士研究生,主要从事精神分裂症磁共振功能成像研究。

通讯作者:高阳, E-mail:1390903990@qq.com

基金项目:内蒙古科技厅科技攻关项目(kjt14sf05)

群的发病起到一定的预测作用。因此,对高危人群进行随访观察,可以进一步探知脑结构的变化是否先于临床症状出现。

精神分裂症 fMRI 研究

1. 脑功能研究

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的原理是利用局部脑组织血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号的变化,反映神经元活动。多采用事件相关与静息态两种方法,静息态研究不需要执行特定任务,操作简单,在研究精神分裂症大脑异常活动中日益受到关注。局部一致(regional homogeneity, ReHo)、低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)、功能连接(functional connectivity, FC)是 fMRI 评价脑功能活动的常用指标。ReHo 方法是通过分析空间上相邻多个体素在同一时间序列中 BOLD 信号波动的相似性来探测脑功能,反映局部脑区中神经元活动的一致性,揭示复杂的脑功能特点。研究发现内侧前额叶皮质、楔前叶等区域 ReHo 值较正常对照组减低,脑区出现时间上的不同步。内侧前额叶皮质活动减低可能与缺乏自知力相关^[18]。ALFF 方法从能量角度反映各体素在静息状态下自发活动水平的高低。研究显示在后扣带皮层、右侧颞中回、顶下小叶和腹内侧前额叶皮质的 ALFF 值较正常人显著下降,前额叶自发活动减低与心理理论社会认知受损相关^[19]。总而言之,研究精神分裂症患者前额叶功能活动对其发病机理可能有重要意义。而 FC 方法主要用于脑网络研究,描述不同脑区之间神经活动的相互作用。

2. 脑网络研究

精神分裂症作为一种脑功能障碍疾病已经为人们所共识,但并非单一脑区功能异常,广泛分布的临床症状已被归因于脑网络的异常。精神分裂症患者在静息状态下即存在脑功能活动和功能连接的异常,符合精神分裂症的连接异常假说。精神分裂症脑网络的功能连接异常与神经生理学改变有联系,失连接假说极大地推进精神分裂症的病理机制的阐明。

目前大量研究多集中于三个固有网络:默认模式网络(default-mode network, DMN)、中央执行网络(central executive network, CEN)、突显网络(salience network, SN)^[20],它们在精神分裂症发病机制中起着重要作用。其中 DMN 是研究最为广泛的静息态功能脑网络。参与 DMN 的大脑结构包括后扣带回、楔前叶、顶叶皮质、内侧前额叶皮层和内侧颞叶,与大脑静息状态下自我相关的内在活动、自发性思维、情感、记忆等功能密切相关^[21]。精神分裂症 DMN 在静息态下存在非典型功能性连接,但一般来说,网络内部连接增加是最一致的发现,如后扣带皮层和左额下回、左额中回及左颞中回连接增加^[20],且 DMN 异常的程度与精神症状的严重程度显著相关^[22]。此外,DMN 还可用于评估 DMN 高连接和激活的精神分裂症患者的药物疗效,药物治疗后,发现 DMN 活动明显改善且类似于健康的网络功能^[23]。

CEN 由背外侧前额叶皮层、顶下小叶和相关联的皮层下区域构成,与认知任务期间对外部环境集中注意相关联。SN 主要由前岛叶及前扣带回组成,主要功能是整合各种感觉信息,特别是对情感和认知的整合^[24],对个体识别内部和外部突显信息起着关键作用。精神分裂症患者背外侧前额叶、岛叶活动减

低,这些 SN 内部分区域活动异常可能是精神分裂症情感突显归因缺陷的基础,可能参与了症状的形成如妄想、幻觉^[25]和社会功能障碍^[26]。

认知功能受损是精神分裂症的核心症状,精神分裂症这三个主要网络异常均与认知障碍有关联。不仅是由于网络内部不协调,网络之间的相互作用也发生故障。CEN 和 DMN 之间表现为反相关关系,CEN 被称为任务正相关网络,在目标导向性任务中表现活跃。DMN 为任务负相关网络,在静息状态下表现为激活而在目标导向的活动态中被停用。SN 在调节两个脑网络中有重要作用。右侧前岛叶是 SN 的关键节点,可以在两个网络之间进行切换,在健康人的认知任务中前岛叶激活 CEN 过程可能会间接导致 DMN 下调,这是一个动态的过程^[27]。研究发现精神分裂症患者右侧前岛叶与 CEN 和 DMN 功能连接中断,此过程不能顺利进行,即 CEN 上调不足和 DMN 下调抑制,可能与精神分裂症患者工作记忆能力受损有关。

精神分裂症 ASL 应用

ASL 是一种非侵入性功能磁共振成像技术,主要运用动脉血水质子作为内源性示踪剂,在成像平面的上游通过饱和或反转标记使流入组织的自旋质子的磁化状态发生变化,待标记血对组织灌注后进行成像获得标记像,而灌注前同一部位的图像即控制像,两组图像相减得到灌注像^[28],定量测量脑血流量(cerebral blood flow, CBF)。血氧水平依赖功能磁共振成像也能反映脑灌注信息,通过检测氧代谢变化提供血液灌注的相对量,不能进行量化研究。而 ASL 可以提供 CBF 的绝对量。

灌注是血液经微循环供给组织营养物质和清除代谢废物的过程,反映了组织的活性与功能。灌注异常是许多疾病的病理基础,对临床诊断和治疗均有重要参考价值。研究发现精神分裂症患者脑灌注特点发生变化,如额上回、额内侧眶回、右侧前扣带回 CBF 减低,可能与精神分裂症患者认知功能缺陷相关,而且这些脑区 CBF 减少与精神分裂症阴性症状严重程度相关^[29]。精神分裂症患者 CBF 除了在上述脑区减低,在双侧颞下回、丘脑和壳核增加,研究认为精神分裂症患者可能同时存在区域性 CBF 异常和 CBF 连接受损。CBF 可以反映神经元活动,但脑区 CBF 不是独立的,在相同功能网络中不同脑区的 CBF 可能同步地改变,以满足网络的功能^[30]。

以前精神分裂症患者脑灌注成像研究主要侧重于灰质,目前白质灌注减低也有报道,如脑白质平均灌注减低、顶叶皮层下灌注减少^[31],但相关研究较少。CBF 能够为神经活动提供所需营养物质,CBF 的改变必然伴随脑灰白质神经活动的变化。此外,脑白质由源自于大脑表面长的穿支动脉灌注,使其比灰质对血流动力学变化更易受影响。脑白质 CBF 减少可能促进其完整性受损,可以联合 ASL 与 DTI 共同探索精神分裂症患者白质受损机制。ASL 重复性强,脑血流灌注特点对于监测疾病进展及评估疗效也有重要意义。

小结和展望

功能磁共振成像技术具有无创,及其时间、空间分辨力方面的优势,因此被广泛应用于精神分裂症脑结构、功能研究。将来有望更多地将 ASL、DTI、rs-fMRI 与其他研究脑结构、脑

功能及脑网络的技术手段结合起来,将更有利于观察患者大脑功能与结构的动态变化及相互之间的关联,从而更好地探讨精神分裂症的病理生理机制,为疾病的早期诊断、治疗和预后预测提供客观的科学依据。

参考文献:

- [1] Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization[J]. *Am J Psychiatry*, 1991, 148(11): 1474-1486.
- [2] White T, Andreasen NC, Nopoulos P, et al. Gyrfication abnormalities in childhood-and adolescent-onset schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(4): 418-426.
- [3] Budde MD, Xie M, Cross AH, et al. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the experimental autoimmune encephalomyelitis spinal cord: a quantitative pixelwise analysis[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(9): 2805-2813.
- [4] Takahashi N, Sakurai T, Davis KL, et al. Linking oligodendrocyte and myelin dysfunction to neurocircuitry abnormalities in schizophrenia[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 93(1): 13-24.
- [5] Whitford TJ, Kubicki M, Pelavin PE. Cingulum bundle integrity associated with delusions of control in schizophrenia: Preliminary evidence from diffusion-tensor tractography[J]. *Schizophr Res*, 2015, 161(1): 36-41.
- [6] 司徒卫军, 朱云龙, 谭长连. 扩散张量成像在精神分裂症患者脑部结构的临床应用[J]. *放射学实践*, 2009, 24(12): 1309-1311.
- [7] Schmitt A, Hasan A, Gruber O, et al. Schizophrenia as a disorder of disconnectivity[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 261(Suppl 2): 150-154.
- [8] Kubota M, Miyata J, Sasamoto A, et al. Alexithymia and reduced white matter integrity in schizophrenia: A diffusion tensor imaging study on impaired emotional self-awareness[J]. *Schizophr Res*, 2012, 141(2-3): 137-143.
- [9] Liu X, Lai Y, Wang X, et al. Reduced white matter integrity and cognitive deficit in never-medicated chronic schizophrenia: A diffusion tensor study using TBSS[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 252(9): 157-163.
- [10] Johanna Seitz, Jessica X Zuo, Amanda E Lyall, et al. Tractography analysis of 5 white matter bundles and their clinical and cognitive correlates in early-course schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2016, 42(3): 762-771.
- [11] Celso A, Marta RC, Santiago R, et al. Progressive brain changes in children and adolescents with first-episode psychosis[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(1): 16-26.
- [12] Lei W, Li M, Deng W, et al. Sex-specific patterns of aberrant brain function in first-episode treatment-naive patients with schizophrenia[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(7): 16125-16143.
- [13] Song J, Han DH, Kim SM, et al. Differences in gray matter volume corresponding to delusion and hallucination in patients with schizophrenia compared with patients who have bipolar disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 11(5): 1211-1219.
- [14] Goghari VM, Iii MD, Sponheim SR. Relationship between prefrontal gray matter volumes and working memory performance in schizophrenia: A family study[J]. *Schizophr Res*, 2014, 153(1-3): 113-121.
- [15] Chen X, Liang S, Pu W, et al. Reduced cortical thickness in right Heschl's gyrus associated with auditory verbal hallucinations severity in first-episode schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2015, 15(1): 152-159.
- [16] 郝传玺, 王煦, 赖云耀, 等. 首发未用药精神分裂症患者的白质纤维及皮质结构的MRI研究[J]. *医学研究杂志*, 2014, 43(7): 22-26.
- [17] 杨磊, 韩雪, 程章, 等. 精神分裂症患者及一级亲属的脑结构非对称性异常[J]. *中国心理卫生杂志*, 2010, 24(11): 813-817.
- [18] Kühn S, Gallinat J. Resting-state brain activity in schizophrenia and major depression: a quantitative meta-analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(2): 358-365.
- [19] Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis[J]. *Schizophr Res*, 2013, 144(1-3): 31-36.
- [20] Woodward ND, Rogers B, Heckers S. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2011, 30(1-3): 86-93.
- [21] Yan T, Bing L, Zhang X, et al. The structural connectivity pattern of the default mode network and its association with memory and anxiety[J]. *Front Neuroanat*, 2015, 9(11): 152.
- [22] Camchong J, Iii MD, Bell C, et al. Altered functional and anatomical connectivity in schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37(3): 640-650.
- [23] Tregellas, Tanabe, Jody, et al. Effects of an alpha 7-nicotinic agonist on default network activity in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(1): 7-11.
- [24] Touroutoglou A, Hollenbeck M, Dickerson BC, et al. Dissociable large-scale networks anchored in the right anterior insula subserved affective experience and attention[J]. *Neuroimage*, 2012, 60(4): 1947-1958.
- [25] Palaniyappan L, Mallikarjun P, Joseph V, et al. Reality distortion is related to the structure of the salience network in schizophrenia[J]. *Psychol Med*, 2011, 41(8): 1701-1708.
- [26] Lee SK, Chun JW, Lee JS, et al. Abnormal neural processing during emotional salience attribution of affective asymmetry in patients with schizophrenia[J]. *Plos One*, 2014, 9(3): e90792-e90792.
- [27] Moran LV, Tagamets MA, Sampath H, et al. Disruption of anterior insula modulation of large-scale brain networks in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(6): 467-474.
- [28] Pinkham A, Loughhead J, Ruparel K, et al. Resting quantitative cerebral blood flow in schizophrenia measured by pulsed arterial spin labeling perfusion MRI[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 194(1): 64-72.
- [29] 折霞, 何海宁, 印弘, 等. 基于磁共振动脉自旋标记成像的首发精神分裂症脑血流灌注研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2014, 13(5): 442-445.
- [30] Zhu J, Zhuo C, Qin W, et al. Altered resting-state cerebral blood flow and its connectivity in schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 63(4): 28-35.
- [31] Wright SN, Kochunov P, Chiappelli J, et al. Accelerated white matter aging in schizophrenia: role of white matter blood perfusion[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(10): 2411-2418.