

首发精神分裂症患者脑局部一致性静息态 MRI 研究

刘利婷, 高阳, 谢生辉, 王茹

【摘要】 目的:采用脑静息态功能磁共振成像(fMRI)局部一致性(ReHo)方法探讨首发精神分裂症患者脑区自发性活动特征,评价内在脑功能状态与外在表现的关联。**方法:**对符合美国精神障碍诊断与统计手册第四版(DSM-IV)诊断标准的 60 例首发精神分裂症患者(病例组)和 32 例健康受试者(对照组)在静息状态下采集 fMRI 数据,并计算 ReHo 值,比较两组间 ReHo 差异,并分析这种变化与阳性阴性症状量表(PANSS)临床症状评分的相关性。**结果:**与对照组相比,首发精神分裂症患者右背外侧前额叶、左内侧前额叶、双侧壳核 ReHo 值增高;双侧枕中回、舌回、梭状回 ReHo 值减低,差异有统计学意义(Alphaism 校正后 $P < 0.05$ 且体素范围 $k > 10$)。左内侧前额叶更高的 ReHo 值与 PANSS 妄想评分呈正相关($P < 0.05$)。**结论:**首发精神分裂症患者静息态时可能存在广泛的自发神经元活动异常,左内侧前额叶更高的激活与妄想相关。

【关键词】 精神分裂症; 磁共振成像; 功能磁共振成像; 局部一致性

【中图分类号】 R445.2; R739.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2017)07-0691-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2017.07.005

Resting state functional magnetic resonance imaging study with regional homogeneity in first-episode schizophrenic patients

LIU Li-ting, GAO Yang, XIE Sheng-hui, et al. Department of Magnetic Resonance Imaging, the Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

【Abstract】 Objective: To explore the characteristics of spontaneous activity of brain regions in first-episode schizophrenic patients by means of resting state functional magnetic resonance imaging (rsfMRI) with regional homogeneity (ReHo), and to further evaluate the correlation between intrinsic brain function and external manifestation of schizophrenia. **Methods:** Sixty first-episode schizophrenic patients (case group) and thirty-two healthy subjects (control group) were included in this study. The fMRI data were collected at resting state and the ReHo values were calculated. The difference of ReHo values between two groups was compared, and the correlation between the differences and the clinical symptom scores of the positive negative syndrome scale (PANSS) were analyzed. **Results:** Compared with control group, ReHo values increased markedly in first-episode schizophrenic patients in the right dorsolateral prefrontal cortex, left medial prefrontal cortex and bilateral putamens; while ReHo values significantly decreased in the areas of bilateral medial occipital, lingual, and fusiform gyri ($P < 0.05$, Alphaism correction, voxels $k > 10$). The higher ReHo value of the left medial prefrontal lobe was significantly associated with the PANSS delusional scores ($P < 0.05$). **Conclusion:** There may be a wide range of spontaneous neuronal activity abnormalities in the patients with first-episode schizophrenia in the resting state, and the higher activation of the left medial prefrontal lobe is associated with delusion.

【Key words】 Schizophrenia; Magnetic resonance imaging; Functional magnetic resonance imaging; Regional homogeneity

精神分裂症是一种常见的精神疾病,全世界患病率约为 4.6‰^[1-2],以阳性症状(例如幻觉、妄想)、阴性症状(例如社交退缩)和广泛的认知缺陷为特征。精神分裂症起病慢、病情反复、迁延不愈,是青壮年慢性残疾的一个主要原因。因而笔者试图探索一种可以解释该病各种损伤的确切机制,以指导临床治疗。本研究采用静息态功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)方法,从局部一致性(regional

homogeneity, ReHo)角度出发,对比首发精神分裂症患者和健康自愿者脑自发神经元活动,分析首发精神分裂症脑功能活动变化的特征,及这种变化与临床症状的关系,进而探讨其神经病理生理机制。

材料与方法

1. 研究对象

病例组:搜集 2015 年 9 月—2016 年 10 月内蒙古精神卫生中心门诊及住院精神分裂症患者。纳入标准:①符合美国精神障碍诊断与统计手册第四版(diagnostic and statistical manual of mental disorder-IV, DSM-IV)精神分裂症诊断标准,阳性阴性症状量表

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,内蒙古乌兰察布人,硕士研究生,主要从事精神分裂症磁共振脑功能成像研究。
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(kj14sf05)

(positive and negative syndrome scale, PANSS) 评分 ≥ 60 分; ②年龄 18~50 岁, 平均 (32.55 ± 10.16) 岁; 汉族, 右利手; 受教育年限 ≥ 9 年, 平均 (12.18 ± 2.40) 年; ③所有患者为首次发作, 均已服用抗精神病药物, 病程 3~35 月, 平均 (20.92 ± 8.66) 月; ④检查前 4h 未服用任何药物。排除标准: ①任何神经系统疾病或重大躯体疾病史; ②酒精或药物滥用史或依赖史; ③妊娠期或哺乳期妇女; ④有电休克治疗史。病例组共搜集 60 例精神分裂症患者, 男 30 例, 女 30 例; PANSS 总分 69~108 分, 平均 (91.68 ± 9.14) 分, 妄想评分 (3.77 ± 1.82) 分。

对照组: 同期招募健康受试者 32 例, 年龄、性别、利手及受教育程度均与病例组相匹配, 男 17 例、女 15 例。入组标准: 年龄 18~50 岁, 平均 (33.00 ± 8.21) 岁; 汉族, 右利手; 受教育年限 ≥ 9 年, 平均 (15.25 ± 3.35) 年。排除标准: ①精神疾病家族史; ②神经系统疾病或重大躯体疾病史; ③酒精、药物滥用及依赖史; ④妊娠期或哺乳期妇女。

本研究已通过当地伦理委员会批准, 所有参与者均无磁共振检查禁忌证, 并已获得本人或监护人书面知情同意。两组研究对象性别、年龄和受教育程度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 研究方法

数据采集: 采用 GE 750 Discovery 3.0T 超导磁共振扫描仪, 8 通道相控阵头颈线圈, 行常规头颅 T_2 WI、 T_1 WI 结构像和 BOLD 成像。检查前告知受试者在检查过程中安静平躺于检查床, 闭眼, 保持清醒, 不进行任何主动思维活动, 尽量保持头部不动。

常规 T_2 WI 排除脑器质性病变后进行功能像扫描。BOLD 扫描序列及参数如下: 采用平面回波成像-梯度回波(EPI-GRE)序列, 覆盖全脑、横轴面扫描, TR 2000 ms, TE 35 ms, 翻转角 90° , 视野 240 mm, 矩阵 64×64 , 层厚 4 mm, 层间距 0 mm, 扫描 38 层, 256 个时间点, 扫描时间 8 min 32 s。 T_1 WI 采用三维快速扰

相梯度回波 (SPGR) 序列, 覆盖全脑、矢状面扫描, 层厚 1 mm, 层间距 0 mm, TR 8.2 ms, TE 3.2 ms, 翻转角 12° , 视野 240 mm, 矩阵 256×256 , 扫描时间 4 min 3 s。

数据处理: 采用 MRIconvert 软件将原始数据 DICOM 格式转换为 NIFTI 格式 (.hdr/.img); Matlab 7.8 平台上运行 DPARSFA 软件进行预处理, 首先, 从 256 个时间点的静息态数据中去除前 10 个时间点, 尽可能保证磁场和受试者达到相对稳定状态; 通过时间层校正、头动校正后, 将头颅平动大于 2.5 mm 及旋转移动大于 2.5° 的数据剔除; 将不同受试的数据配准到同一标准模板上; 再经去线性漂移、滤波后, 提取 0.01~0.08 Hz 范围内的低频信号, 以减少高频生理噪音和低频漂移。数据预处理完成后, 计算每个受试的 ReHo 值 (此 ReHo 值为每个个体标准化后的 ReHo 值)。

3. 统计分析

采用 SPM 8 软件对两组 ReHo 值进行双样本 t 检验, $k > 10$, 经 AlphaSim 校正后, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。在 SPSS 16.0 统计软件下分析差异脑区 ReHo 值与 PANSS 总分、分量表分及各症状评分的相关性, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

与对照组相比, 病例组 ReHo 值增高的区域: 右背外侧额叶、左内侧额叶、双侧壳核, 病例组 ReHo 值减低的区域: 双侧枕中回、舌回、梭状回, 且差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$, 表 1, 图 1)。

左内侧额叶 ReHo 值与 PANSS 妄想评分呈正相关 ($r = 0.603, P = 0.0057$)。没有观察到异常活动的脑区域与症状之间任何的负相关性 (图 2, 3)。

讨 论

ReHo 技术是一种有效的静息态功能数据分析方法, 主要通过肯德尔和谐系数 (Kendall's coefficient of

表 1 病例组与对照组 ReHo 值有差异的区域

Region	L/R	MNI(X, Y, Z)	BA 分区	Voxels	<i>t</i>	<i>P</i> 值
患者组 ReHo 值增高的区域						
额中回 (背外侧额叶)	R	43, 16, 33	6	244	3.4327	< 0.05
额中回 (内侧额叶)	L	-33, 48, -12	9	144	3.5212	< 0.05
壳核/豆状核	L	-18, 6, 12	—	201	3.2108	< 0.05
壳核/豆状核	R	21, 9, 9	—	159	3.3457	< 0.05
患者组 ReHo 值减低的区域						
梭状回	R	33, -57, -11	18	165	-3.3651	< 0.05
梭状回	L	-48, -42, -21	18	225	-3.1627	< 0.05
舌回	R	12, -91, -10	19	145	-2.2163	< 0.05
舌回	L	-12, -91, -10	19	169	-2.5475	< 0.05
枕中回	R	48, -81, 3	19	89	-3.6451	< 0.05
枕中回	L	-33, -88, 5	19	122	-3.7150	< 0.05

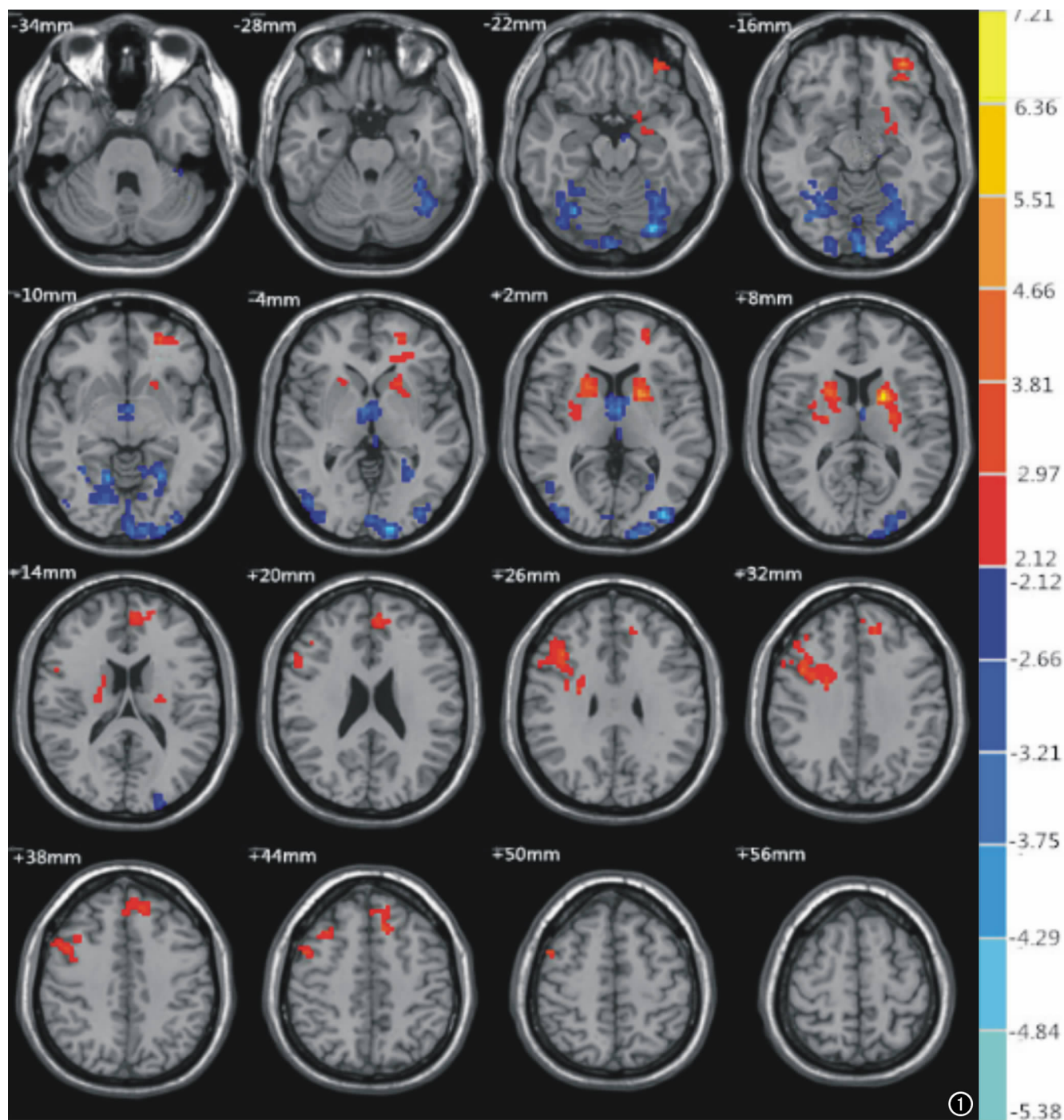


图 1 与正常对照组相比,红色表示病例组 ReHo 值增高的区域,蓝色表示病例组 ReHo 值减低的区域($P<0.05$, Alphasim 校正)。

concordance, KCC) 反应局部脑区内相邻体素的 BOLD 信号随时间变化的相似性^[3]。虽然 ReHo 方法不能直接反映局部脑区激活的强度,但它可以反映局部脑区的神经同步。ReHo 增加可能意味着局部脑区的同步活动增强,ReHo 降低可能反映区域内神经活动不同步,相关功能障碍。总之,ReHo 增加和降低都可能与大脑活动异常有关^[4]。

本研究结合功能磁共振成像与 ReHo 方法,对比首发精神分裂症患者与健康受试者脑自发活动,发现

静息状态下首发精神分裂症患者多个脑区 ReHo 异常,表明静息态下同一时间序列局部脑区的自发神经活动协调性差。本研究双侧额叶活动普遍增加,以前额叶(prefrontal cortex, PFC)为主,如右侧背外侧前额叶、左内侧前额叶。双侧前额叶活动异常可能与精神分裂症多疑敏感、情绪不稳定有关。据报道,PFC 与杏仁核、前扣带皮层等相互连接组成复杂的情绪调节网络调控情绪,而 PFC 皮层与杏仁核间的联络被认为是调控负性情绪的主要神经通路,PFC 对杏仁核具

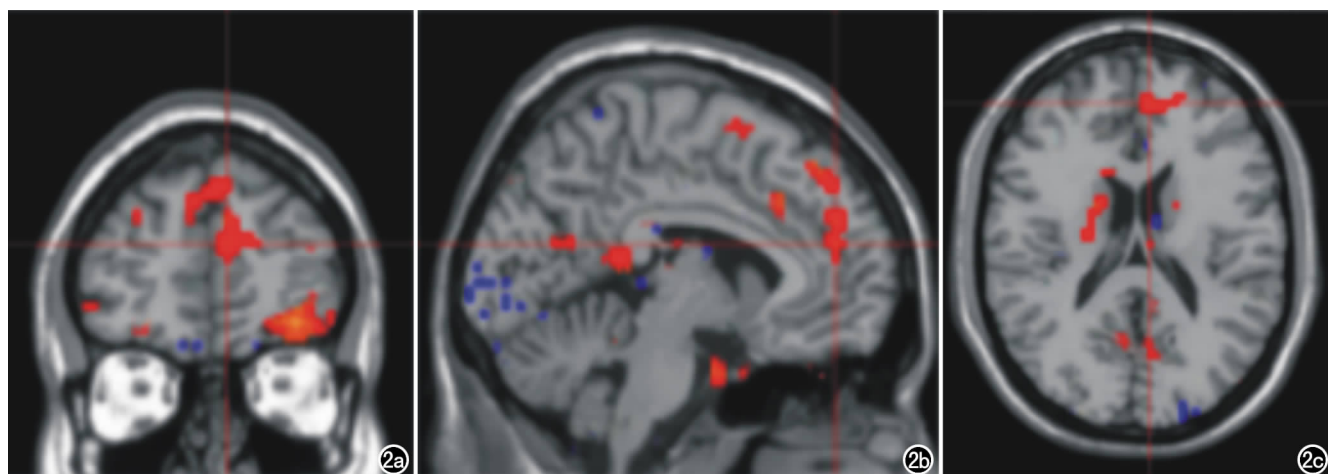


图 2 与正常对照组相比,首发精神分裂症患者左内侧前额 ReHo 增加。a) 冠状面图像; b) 矢状面图像; c) 横轴面图像。

有抑制作用, PFC 受损使杏仁核的抑制调控能力下降, 进而出现情绪失控^[5-6]。本研究仅发现双侧 PFC 自发活动增强, 杏仁核活动未显示异常, 提示精神分裂症患者双侧 PFC 皮质活动的增强, 可能与患者在静息态时存在强烈的情绪加工、自我相关的内省活动等有关。此外, 精神分裂症病情发展过程中, 相当一部分患者表现为不同程度的认知功能障碍^[7], 认知中枢主要位于额叶, 因而该症状与额叶功能低下密切相关。本研究中首发精神分裂症双侧前额叶神经活性的升高, 可能是对患者认知功能损伤的一种神经补偿机制, 并推测这种补偿作用可能会随着疾病的进展以及长期药物治疗的影响而下降, 最终导致认知功能丧失。

妄想是一种复杂的综合征, 发生在超过 70% 的精神分裂症患者中^[8]。以往对于妄想的研究认为, 妄想是在缺乏外部反馈的情况下, 精神分裂症患者错误的感知和推理引起的, 这与神经整合功能的紊乱密切相关, 即大脑试图整合错误的、混乱的神经过程^[8-9]。本研究发现精神分裂症患者左内侧前额叶自发活动增

加, 该脑区 ReHo 值与 PANSS 妄想评分显著相关, 与 PANSS 总分、阳性及阴性症状评分相关性不显著。这一结果表明左内侧前额叶自发脑活动的局部一致性增加, 可能与精神分裂症妄想的病理生理学相关。静息状态下患者需整合更多的自我相关的无序的神经信息, 符合妄想的神经机制。妄想是精神分裂症患者产生自杀意念的因素之一。自杀意念可能存在于疾病的不同阶段, 但发病时的自杀风险比后期病程中高两倍。因此研究精神分裂症患者相关脑区异常活动与妄想的特定关系, 将在指导治疗, 消除自杀意念, 降低自杀风险等方面有突出贡献^[10]。

精神分裂症研究中, 基底核团的功能异常既有升高也有减低^[11]。基底神经节通过广泛的皮层连接形成皮质-纹状体-丘脑神经环路^[12], 不仅控制运动平衡, 还涉及情感、动机、决策、记忆和认知功能^[13]。本研究发现静息状态下, 精神分裂症双侧纹状体 ReHo 值均较正常对照增加, 以双侧壳活动增加为主, 提示皮质-纹状体-丘脑神经环路可能存在功能异常, 这种活动异常可能与情感兴奋等多种阳性症状相关。

本研究还发现双侧枕中回 ReHo 减低, 表明双侧枕中回自发活动减低。双侧枕中回作为枕叶的一部分, 参与各种功能, 其功能减低似乎可能涉及精神分裂症的病理生理学的一些方面, 如认知障碍、视幻觉等, 这与贺忠等^[14]研究一致。枕叶作为视觉皮层区可细分为很多区域, 梭形回和舌回是视觉识别网络内重要组件, 参与面部刺激期间的情绪感知, 尤其是面部识别^[15]。本研究还发现精神分裂症患者双侧梭形回、舌回的 ReHo 降低, 提示这些脑区功能异常可能与面部识别受损有关。PET 研究^[16]显示精神分裂症梭形回代谢减退、激活缺乏, 也认为与患者视觉刺激的感知处理受损相关, 尤其是面部情感处理受损。

本文采用静息态 fMRI 技术, 结合 ReHo 分析方

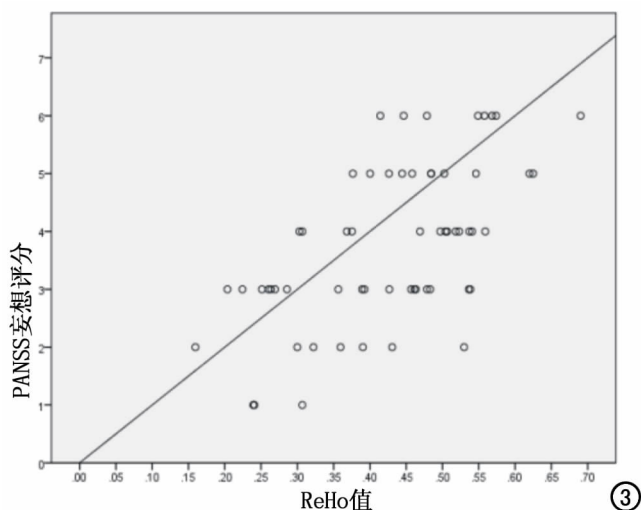


图 3 左内侧前额叶 ReHo 值与 PANSS 妄想评分呈正相关。

法,发现首发精神分裂症患者静息状态时,局部脑区自发神经活动存在广泛异常,左内侧前额叶 ReHo 值与 PANSS 妄想评分显著相关。精神分裂症脑功能活动研究虽已非常丰富,但分析患者静息态时脑功能与妄想的关联仍然较少。功能磁共振成像观察到的大脑自发活动广泛改变可能是精神分裂症的一个共同机制,可以解释这种疾病的损伤多样性,也可以作为今后疗效评价的潜在生物标志。但所有患者均服用抗精神病药物,对于药物的影响尚不能完全排除,如药物种类、剂量、用药时间等。综上所述,静息状态下脑 fMRI 研究是精神分裂症神经病理学机制探讨的重要工具。

参考文献:

- [1] Bhugra D. The global prevalence of schizophrenia[J]. Plos Med, 2005,2(2):e151-e175.
- [2] 刘利婷,高阳,谢生辉,等. 精神分裂症磁共振功能成像研究进展[J]. 放射学实践,2016,31(11):1102-1104.
- [3] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. Neuroimage, 2004, 22(1):394-400.
- [4] 李海军,杨涛,罗春蓉,等. 抑郁症首次发病患者静息态脑功能局部一致性的研究[J]. 中华精神科杂志,2009,42(4):193-197.
- [5] Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation—a possible prelude to violence[J]. Science, 2000, 289(5479):591-594.
- [6] 张小崔,雷辉,朱雪玲,等. 静息状态下未服药首发重度抑郁症患者杏仁核功能连接的研究[J]. 中国临床心理学杂志,2014,22(1):16-18.
- [7] Kar SK, Jain M. Current understandings about cognition and the neurobiological correlates in schizophrenia[J]. J Neurosci Rural Pract, 2016, 7(3):412-418.
- [8] Gao B, Wang Y, Liu W, et al. Spontaneous activity associated with delusions of schizophrenia in the left medial superior frontal gyrus: a resting-state fMRI study[J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0133766.
- [9] Whitford TJ, Farrow TF, Williams LM, et al. Delusions and dorso-medial frontal cortex volume in first-episode schizophrenia: a voxel-based morphometry study[J]. Psychiatry Res, 2009, 172(3): 175-179.
- [10] Ventriglio A, Gentile A, Bonfatto I, et al. Suicide in the early stage of schizophrenia[J]. Front Psychiatry, 2016, 7:116.
- [11] Menon V, Anagnoson RT, Glover GH, et al. Functional magnetic resonance imaging evidence for disrupted basal ganglia function in schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2001, 158(4):646-649.
- [12] Cropley VL, Fujita M, Innis RB, et al. Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function[J]. Biol Psychiatry, 2006, 59(10):898-907.
- [13] 王常生,蔡幼铨. 基底神经节的认知和记忆功能研究进展[J]. 中国医学影像学杂志,2000,8(5):390-392.
- [14] 贺忠,匡凡,谭利华,等. 精神分裂症静息状态下的功能磁共振成像研究[J]. 中国临床心理学杂志,2008,16(2):154-156.
- [15] Cai S, Chong T, Zhang Y, et al. Altered functional connectivity of fusiform gyrus in subjects with amnesic mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9:471.
- [16] Choudhary M, Kumar A, Tripathi M, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography study of impaired emotion processing in first episode schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2015, 162(1-3):103-107.

(收稿日期:2016-12-19)