# 中枢神经影像学

# 不同年龄段未治疗精神分裂症灰质网络改变

杨倍胜,张文静,陶博,吕粟

【摘要】目的:探讨未用药情况下不同年龄段精神分裂症(SCZ)患者脑灰质网络改变的特点。方法:将150例未用药精神分裂症患者以及年龄和性别相匹配的210例健康志愿者(对照组)纳入本研究。按年龄将2组被试分别分为A1~A4共4个亚组(16~24岁、25~34岁、35~44岁、≥45岁)。所有被试在3.0TMR扫描仪上完成T<sub>1</sub>加权图像的采集,并使用FreeSurfer软件包对图像进行预处理,得到皮层厚度值;然后,以区域间皮层厚度的相关系数为连接强度,构建各个年龄组的协变网络,对网络属性进行分析,并与对照组进行比较,以确定不同年龄阶段 SCZ患者脑网络异常改变的特点。结果:与对照组相比,全局属性方面,患者组出现小世界属性(P=0.049)与局部效率(P=0.033)的降低;节点属性方面,患者组出现上世界属性(P=0.049)与局部效率(P=0.033)的降低;节点属性方面,患者组出现上带回峡部和右前扣带回尾部的节点中心性下降、35岁以上患者组出现左楔前叶和右前扣带回尾部的节点中心性下降、35岁以上患者组出现左楔前年龄段 SCZ患者 DMN 和 SN 中的节点中心性降低,可能代表 SCZ 的一种疾病特征,而仅在老年患者中观察到的网络变化可能代表与疾病阶段相关的脑损伤程度加重。

【关键词】 精神分裂症,未治疗;灰质网络;年龄;磁共振成像

【中图分类号】R445.2; R749.3 【文献标志码】A 【文章编号】1000-0313(2020)12-1499-08

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.12.002 开放科学

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



**Characteristics of the grey matter network in untreated schizophrenia at different ages** YANG Beisheng, ZHANG Wen-jing, TAO Bo, et al. Department of Radiology, Huaxi MRI Research Centre, Huaxi Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

**(Abstract)** Objective: To explore the characteristics of the changes of grey matter network in untreated patients with schizophrenia at different ages, thus to better understand the development patterns of schizophrenia. Methods: 150 untreated patients with schizophrenia and 152 matched healthy controls were included in this study. All patients and healthy controls were further divided into 4 subgroups by age respectively: A1 to A4 subgroup with age of  $16 \sim 24, 25 \sim 34, 35 \sim 44$  and  $\geq 45$  years. High resolution  $T_1$ -weighted imaging were obtained at a 3.0T MR scanner and the data were pre-processed using FreeSurfer package, and then the graphic grey matter network was constructed with the correlation of the cortical thickness between each pair of regions.Network metrices were calculated and compared to matched healthy controls to identify the network disorganization across different age stages.**Results**: Compared with the healthy controls, the reduction of small-world scalar (P = 0.049) and local efficiency (P = 0.033) was observed in the patients. In nodal properties, on the basis of common changes showed in all age subgroups, more network abnormalities were found in elder patient groups, including nodal centrality loss in the left isthmus cingulate (ICC) and right caudal anterior cingulate in patients over 25 and nodal centrality loss in the left precuneus and right ICC in patients over 35 years of age, which mainly within the default mode network (DMN) and salience network (SN). Conclusion: Decreased nodal centrality within the DMN and SN in schizophrenia patients across different age subgroups may represent disease traits in schizophrenia, while network changes observed only in the older subgroups may represent increased brain impairments associated with illness stage.

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院放射科,华西磁共振研究中心

作者简介:杨倍胜(1994一),男,重庆綦江人,硕士,住院医师,主要从事神经系统影像学。

通讯作者:吕粟,E-mail: lusuwcums@hotmail.com

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81671664)

#### **[Key words]** Schizophrenia, untreated; Grey matter network; Age; Magnetic resonance imaging

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)通常发生在青 少年晚期和成年早期,超过70%的患者面临长期精神 问题的困扰<sup>[1]</sup>。神经发育学说认为病前因素,如遗传 因素以及孕期、分娩和分娩后并发症等,干扰了中枢神 经系统的发育,导致本病的发生和发展;而神经退行性 学说认为 SCZ 的疾病过程是神经系统的结构和功能 退行性改变的过程,以神经系统解剖和人脑功能的进 行性恶化为特征。两种学说都有大量的证据支持,但 也存在争议。社会心理学的相关研究发现 SCZ 患者 的社会功能会随着时间的推移出现恶化<sup>[2]</sup>,而基于 MRI 对大脑结构和功能进行的研究结果显示 SCZ 患 者大脑的一些亚区的灰、白质指标以及功能发生了不 可逆的变化[3]。但是既往的相关研究中所纳入的对象 多是接受过抗精神病药物治疗的患者,而抗精神病药 物对大脑结构和功能有显著影响[4-5]。纵向研究通常 被认为是识别疾病导致的大脑渐进变化的黄金标准, 但是对 SCZ 而言,纵向随访过程中药物治疗的混杂效 应是不可避免的[5-6]。此外,纵向研究的随访期通常局 限于疾病早期的数年内,而 SCZ 病程通常跨越几十 年。在这样的背景下,对不同阶段的未治疗 SCZ 患者 进行横断面研究,有助于在没有药物混杂效应的情况 下模拟大脑变化的潜在发展模式。

通过对 SCZs 的研究,我们在病程小于 5 年的首 发患者中并没有观察到大脑灰质/白质缺陷的进展性 证据<sup>[7-8]</sup>。然而,在一项针对长病程且未经治疗 SCZ 患者(平均病程为 21.04 年)的 MRI 研究中,我们观察 到相对于健康人群,患者在前额叶和颞叶部分区域的 皮层厚度随年龄增长表现为更加快速的变薄以及胼胝 体膝部白质的 ADC 值随年龄增长而逐渐降低<sup>[9-10]</sup>。 这些研究表明 SCZ 在长病程阶段可能存在的神经进 展性过程。疾病早期与晚期的不一致性使得对不同阶 段的患者的整合研究显得十分重要。

目前多认为精神分裂症是一种脑网络性疾病,脑 网络异常较区域性大脑缺陷和疾病与 SCZ 的关系更 为密切<sup>[11-12]</sup>;基于网络的大脑表征可以准确反映大脑 的病理生理模型<sup>[13]</sup>。由区域间皮质测量指标的协变 所构建的灰质网络,近似于人类大脑中已知的神经解 剖学路径<sup>[14]</sup>,而且这种类型的网络分析已被证实在揭 示大脑皮层的区域耦合关系、全局网络变化以及网络 中心节点分析等方面具有很高的效率和稳定性<sup>[15]</sup>。 对处于不同阶段 SCZ 患者的灰质网络拓扑结构如何 随时间变化进行系统评估,将扩展我们对不同阶段 SCZ 患者的大脑变化及其背后的神经病理生理过程 的认知水平。 在本项研究中,我们纳入了大样本的未治疗 SCZ 患者,年龄跨度从16岁至70余岁;通过脑区间皮质厚 度协变建立结构共变网络,对网络全局属性和节点属 性进行分析,研究重点是识别不同年龄段患者的灰质 网络变化,探索性分析发生节点属性改变的脑区皮层 测量值与临床变量之间的相关性。

### 材料与方法

#### 1. 研究对象和分组

本研究经四川大学华西医院伦理委员会批准,受 试者及其法定监护人均签署知情同意书。

本研究共纳入 152 例未经治疗的 SCZ 患者,男 68 例、女 84 例,年龄 16~71 岁,平均(29.24±13.70)岁, 病程 1 个月~34 年,平均(5.12±10.16)年。疾病的诊 断是由两位经验丰富的精神科医师通过基于精神疾病 诊断和统计手册第 4 版 (Diagnostic and Statistical Manual version-IV,DSM-IV)的结构化访谈并协商达 成一致意见确立的,精神病理评分采用阳性和阴性综 合征量表 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评估。由于 2 例患者的 PANSS 评分缺失,在 对皮层厚度的相关分析中,仅对 150 例受试者的数据 进行了分析。纳入标准:①右利手;②发病年龄大于 13 岁;③从未接受过抗精神疾病的药物治疗。

此外,通过广告等方式共招募了 210 例健康志愿 者作为对照组,男 104 例,女 107 例,年龄 16~75 岁, 平均(32.36±13.71)岁。对照组纳入标准:①右利手; ②本人或一级亲属无精神病史;③年龄 16~75 岁,教 育背景以及生活环境与患者组匹配。适用于所有受试 者的排除标准:①有 MRI 检查禁忌,如金属支架植入、 起搏器或幽闭恐惧症;②有酒精或药物滥用/依赖;③ 处于孕期或者哺乳期;④有严重的系统性疾病,包括心 血管疾病和代谢疾病。

进一步将患者组分为4个亚组。考虑到人类大脑 的发育会经历一个延续到20~25岁才发育成熟的过 程<sup>[16]</sup>,因此我们将所有小于25岁的患者纳入第一个 亚组A1(16~24岁);然后将年龄在25岁以上的患者 以10年为间隔分为A2(25~34岁)和A3(35~44岁) 两个亚组;年龄大于45岁的患者数量较少,因此将年 龄大于45岁的患者均纳入A4亚组。随后,从210例 健康被试中筛选出与A1~A4组患者的性别和年龄相 匹配的4个对照亚组(C1~C4)。

2. 数据采集及后处理

使用 3.0T GE Signa Excite 磁共振扫描仪,扫描 序列为矢状面高分辨率 T<sub>1</sub>WI,扫描参数:TR 8.5 ms, TE 3.4 ms,翻转角 12°,矩阵 256×256,层数 156,层厚 1.0 mm。在扫描过程中应用弹性衬垫以尽量避免运 动伪影。图像采集后由两位影像专业技术人员检查图 像质量。

对皮层厚度的测量使用 Freesurfer v6.0.0 软件包 (http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/)的基于表面的 流程进行处理。图像处理过程:①将全脑图像和标准 模板进行配准;②剔除颅骨硬膜等组织;③按照体素灰 度差异和相邻结构界限对白质和非白质组织进行分 割;④确定软脑膜表面和白质表面并对其进行细化以 适应白质与灰质之间的灰度梯度<sup>[17-18]</sup>;⑤通过膨胀和 变形重塑大脑模型,并以半峰全宽=10 mm 的高斯核 进行平滑;⑥测量白质表面与软脑膜之间的距离得到 皮层厚度值。

3. 相关性矩阵的建立及网络密度分析

通过匹配 Desikan-Killiany 模板得到双侧大脑半 球 68 个皮层区域的平均皮层厚度值<sup>[19]</sup>,然后使用 PASW v18.0 预测分析软件 (https://www.ibm.com/ products/spss-statistics)计算 68 个皮层区域中每对 区域的皮质厚度相关性,以相关性作为反映网络连接 强度的指标并建立相关性矩阵。在相关性矩阵建立过 程中,性别差异被作为协变量。网络密度等于网络实 际连接数与网络最大可能连接数的比值。我们按照相 关性强度(P值)0.01~0.05 对网络密度分析范围设置 阈值<sup>[20]</sup>。对照组和患者组各 4 个亚组中矩阵的相关 性强度所对应的相关系数阈值范围:A1 和 C1 组为 0.22~0.29;A2 和 C2 组为 0.40~0.51;A3 和 C3 组为 0.42~0.54;A4 和 C4 组为 0.43~0.55。相关性系数 的上限和下限分别对应 P为 0.01 和 0.05 的相关性强 度。

4. 二值矩阵的构建

为了避免网络属性分析中所得到的结果中混杂有 网络密度不一致导致的影响,因此,我们采用网络密度 0.13 作为阈值对患者-对照网络进行二值化处理。这 里网络密度 0.13 是确保所有对照网络为全连接的最 低网络密度。既往有研究表明该阈值可以优化区域间 的相关性强度,使网络囊括连接强度低的实际连接,从 而使这个网络保持生物学上的合理性<sup>[21]</sup>。

4. 网络属性分析

使用基于 MATLAB 的网络分析软件 GRETNA v2.0.0 (https://www.nitrc.org/projects/gretna/)来 计算网络属性<sup>[22]</sup>。全局属性分析中,我们计算了 5 个 网络全局属性指标,包括小世界属性(σ)、局部效率 (local efficiency, Eloc)、全局效率(global efficiency, Eg)、集群系数(clustering coefficient, Cp)和特征路径 长度(characteristic path length, Lp)<sup>[23]</sup>。σ是反映信 息传输与网络密度之间关系的度量;Eloc 代表所给定 节点与相邻节点之间的信息传递效率;而 Eg 等于特 征路径长度的倒数,反映的是网络整体信息的传递效 率;Lp 是网络整体最短路径长度的平均值;Cp 是度量 网络内部隔离程度的指标,反映网络内部模块化的程 度。

节点中心性:网络中的节点代表相应的皮层区域。 我们计算了节点中心性的两个基本指标——中介中心 性和度中心性。中介中心性定义为通过节点的最短路 径的数量,它表征该节点对节点间信息交流的重要性; 度中心性定义为与节点相连的连接数,反映进行信息 交流的能力<sup>[24]</sup>。在本项研究中,如果患者网络某个节 点的中介中心性或度中心性为零,而与其匹配的对照 网络中该节点的中心性为非零,则认为该节点出现了 中介中心性或度中心性的损失;相应的,在患者网络中 节点的上述属性为非零,而在对照网络中为零,则认为 该节点出现了中介中心性或度中心性的增强。

5. 统计分析

配对的患者-对照各亚组之间年龄和受教育年限 的比较采用两独立样本 *t* 检验,而性别分布的比较则 采用卡方检验。

在本项研究中进行了非参数排列检验,以验证节 点中心性的差异是否具有统计学意义<sup>[25]</sup>。检验过程 中,首先将患者与对照的样本混合,然后将每一个被试 的皮层厚度值随机分配到患者组或者对照组中,然后 利用随机被试建立网络;最后计算随机网络每个节点 的中心性值;重复这个过程 1000 次,得到网络属性的 1000 个随机值,用以构造每个网络指标的随机分布。 每个随机分布的 95%阈值被用作为非零假设检验的 临界值,I型错误发生的概率为 0.05。由于实验方法 的特殊性,不同年龄阶段的网络变化是通过观察不同 年龄组变化的共性和差异来获得的。我们用一般线性 模型对不同年龄段的全局属性的变化趋势进行预测, 并比较了患者组与对照组之间斜率的差异。

出于探索目的,我们提取了网络中心性异常脑区的皮层厚度均值,并将其与患者整体样本中的年龄和 PANSS评分进行相关性分析,并用错误发现率(false discovery rate,FDR)<0.05进行校正。使用 Z 检验 对患者组和对照组的相应脑区的皮层厚度随年龄的变 化趋势进行比较(FDR<0.05)。

#### 结果

## 1. 基本临床资料

患者组和对照组各个亚组的基本临床资料和组间 比较结果见表 1~2。各患者亚组与配对的对照亚组 之间年龄和性别构成的差异均无统计学意义(P> 0.05),A1 与 C1 及 A4 与 C4 之间受教育年限的差异 有统计学意义(P<0.05)。

2. 网络密度

在 4 对患者亚组与对照亚组之间,各患者亚组的 网络密度均高于配对的对照亚组(图 1)。为了进一步 分析患者组与对照组在阈值范围内网络密度的差异, 我们计算了各患者亚组与配对的对照亚组之间网络密 度的比值。A2 与 C2 组的网络密度比低于 A1 与 C1 组,而 A2 与 C2 组至 A4 与 C4 组的网络密度比依次 增大(图 2)。

3. 网络属性

全局属性:在各个年龄阶段的患者组与对照组的 全局属性的比较中,患者组出现小世界属性(P= 0.049)与局部效率(P=0.033)的降低。在线性模型的 比较中,患者组与对照组的全局属性的测量值之间均 存在截距差异,但患者组与对照组之间随年龄阶段的 发展趋势并无显著差异(图 3)。

节点中心性:通过各个年龄段的患者亚组网络变化的共性和差异的整合。我们观察到各个年龄亚组均 在左侧楔叶、左侧内嗅皮层、左侧前扣带回尾部、右侧 眶额叶内侧和右侧颞下回出现中心性损失;在此基础 上,患者组中随着年龄增大(A2~A4组),左侧扣带回 峡部和右侧前扣带回尾部出现中介中心性的减低,且 A3~A4组在左侧楔前叶和右侧扣带回峡部出现中介 中心性的减低,A4组在左侧舌回和右侧后扣带回出现 中介中心性的减低(图4)。具有中心性损失的节点集 中在扣带回皮层,而且多数发生中心性损失的节点属 于已知的脑内特殊功能网络,即默认网络 (default mode network, DMN)和突显网络(salience network, SN)。

表1 患者组(<35岁)与对照组(<35岁)基本临床指标的比较

指标	A1 组	C1 组	$t/\chi^2$ 值	P 值	A2 组	C2 组	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	$19.54 \pm 2.28$	$20.14 \pm 2.64$	-1.56	0.121	$28.79 \pm 3.04$	$28.67 \pm 2.91$	0.15	0.885
性别(男/女)	37/47	37/47	0	1.000	12/12	12/12	0	1.000
受教育年限	$11.94 \pm 2.60$	$12.90 \pm 2.30$	-2.54	0.012	$13.36 \pm 4.32$	$14.17 \pm 2.28$	-0.79	0.431
病程(个月)	$9.95 \pm 1.70$	_	—	—	$25.71 \pm 48.73$	_	_	—
PANSS 评分	$89.13 \pm 16.28$	—	—	—	$87.54 \pm 22.46$	_	_	—

表 2 患者组(≥35岁)与对照组(≥35岁)基本临床指标的比较

指标	A3 组	C3 组	$t/\chi^2$ 值	P 值	A4 组	C4 组	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	$39.64 \pm 2.94$	$39.95 \pm 2.98$	-0.36	0.723	$56.36 \pm 7.47$	$53.41 \pm 8.08$	1.26	0.215
性别(男/女)	13/9	13/9	0	1.000	6/16	6/16	0	1.000
受教育年限	$9.64 \pm 3.61$	$9.48 \pm 3.12$	1.56	0.876	$5.59 \pm 3.54$	$8.08 \pm 3.70$	-2.66	0.011
病程(个月)	$54.14 \pm 73.90$	—	_	_	$304.77 \pm 155.17$	—	_	_
PANSS 评分	$97.10 \pm 11.87$	—	—	—	$89.50 \pm 11.18$	—	—	—





图 1 各年龄段的患者组与对照组 在不同相关性强度阈值时的网络密 度线条图。a)A1和C1组;b)A2和 C2组;c)A3和C3组;d)A4和C4 组。 图 2 各年龄段患者组与对 照组的网络密度比值的箱型图。A1 组与C1组的网络密度比大于A2与 C2组,而A2~A4组与配对的对照 组之间网络密度差异逐渐扩大。



4. 异常节点脑区的皮层厚度相关性分析

患者组中在发生跨年龄段的节点中心性改变的脑 区中,双侧前扣带回尾部(左侧:P = 0.019;右:P = 0.002)、左侧楔前叶(P < 0.001)、左侧楔叶(P = 0.008)、左侧舌回(P < 0.001)、右侧眶额叶内侧(P < 0.001)、右侧颞下回(P = 0.026)和右侧后扣带回(P < 0.001)的皮质厚度与年龄呈负相关;患者组中左侧内嗅皮层的皮质厚度与年龄呈正相关(r = 0.167,P = 0.039),而对照组中左侧内嗅皮层的皮质厚度与年龄 无显著相关性(r = -0.106,P = 0.190)。患者组中双侧前扣带回尾部的皮质厚度随年龄的增长速度显著低于对照组(Z检验:左侧P = 0.047;右侧P = 0.036)。 左侧内嗅皮层的皮层厚度与 PANSS 评分(r = 0.207, P = 0.040)和阴性症状得分(r = 0.272, P = 0.010)呈 正相关。PANSS 阴性症状评分与年龄(r = 0.179, P = 0.029)和病程(r = 0.267, P < 0.001)呈正相关, PANSS 阳性症状评分与发病年龄呈正相关(r = 0.225, P = 0.006)。

#### 讨 论

在健康状态下人脑网络是符合小世界性的,具有 较低的网络密度和较高的效率<sup>[26]</sup>。在相同的阈值条 件下,所有患者亚组均表现出较对照组更高的网络密 度。这表明受 SCZ 影响的灰质网络出现效率降低,从 而增加网络密度以实现效率与密度之间的再平衡<sup>[27]</sup>。 从患者亚组 A2 到 A4,与对照组比较均表现为网络密



图 4 未治疗 SCZ 患者各亚组(A1~A4)出现灰质网络中心性损失的节点用不同颜色球体标记在大脑模型中,深蓝色球体代表所有年龄组具体相同变化的节点,而浅蓝色的球体代表仅在较大年龄组出现变化的节点。l:左半球;r:右半球;cACC:前扣带回尾部;ICC:峡部扣带回;PCC:后扣带回;ITC:颞下回。

度比值随年龄增加的特点,体现了网络恶化的观点。 此外,我们观察到 A1 与 C1 组的网络密度比要高于 A2 与 C2 组的网络密度比,这似乎与在年龄较大阶段 观察到的网络恶化的特点相矛盾。据文献报道,人类 大脑会经历一个延续到 20~25 岁才结束的发育成熟 过程<sup>[16]</sup>,在健康个体的神经发育过程中,区域皮层厚 度会随年龄的协变并且这种协变随年龄的轨迹具有高 度的会聚性<sup>[28]</sup>。因此,A1 组(16~24 岁)相对于 A2 组较高的网络密度比可能与较早期发病 SCZ 患者的 神经发育畸变或中断有关,有回顾性文献报道称这种 表现可能与更严重的临床症状和更差的预后相关<sup>[29]</sup>。

在全局属性中,患者小世界属性和局部效率的降低以及最短路径长度的增加,表明受 SCZ 影响的脑网络整体信息交流能力下降,网络局部功能的降低趋于随机化。在线性模型中,我们观察到相对于患者组全局属性与年龄的线性相关轨迹,对照组的网络全局属性的变化趋势更加贴合线性模型,这一方面反映了健康人群脑网络的有规律的神经发育轨迹,另一方面可能表明了 SCZ 患者发生畸变的神经发育轨迹。

不同年龄阶段的未治疗 SCZ 患者中均发现了节 点属性的异常,而且具有随年龄增长而扩大的趋势,涉 及扣带回和内侧顶枕叶皮层。扣带回皮层是边缘系统 的重要部分,发挥着整合信息的作用<sup>[30,31]</sup>,基于 MRI 的相关研究结果显示涉及扣带回皮层的解剖结构和功 能的进展性趋势[3,32],但这种变化仅出现于首发未用 药患者或是用药患者中。我们的发现拓展了在未用药 患者和不同的年龄段中对这一改变的认识。考虑到扣 带回与 SCZ 的治疗反应和预后的关系[33],年长患者组 扣带回的中心性损失范围的扩大可能与缺乏药物治疗 导致的不良预后有关。舌回对于语义的识别与认知至 关重要,有报道称该区域功能与结构的异常与交流障 碍指数和整体功能评分之间存在负相关性[34],提示该 区域网络异常与临床表现之间的潜在相关性。值得注 意的是,左侧扣带回峡部、左侧楔前叶和左侧舌回在解 剖上相连,而从患者亚组 A2 至 A4 中相继观察到上述 区域的节点中心性损失,右侧前扣带回尾部和右侧后 扣带回亦有类似表现。这些相连的皮质区域的中心性 损失,可能表明 SCZ 导致的大脑灰质协变异常改变的 范围随患者年龄的增大而扩大。

除 SCZ 的网络随着年龄阶段恶化的证据外,各个 年龄段均在内侧眶额叶皮层,左侧内嗅皮层和左侧楔 叶出现中心性损失。内侧眶额叶的异常与 SCZ 患者 的社交功能和工作记忆不足有关<sup>[35]</sup>,我们的发现在网 络层面提示这些网络异常在 SCZ 中持续存在。内嗅 皮层是记忆和时空感知的枢纽<sup>[36]</sup>,负责从扣带回至海 马和新皮层的信息传递。左内嗅皮层的皮质厚度在对 照组中呈现出随年龄增长而变薄的趋势,而在患者中 却呈现随着年龄的增长而增厚的趋势,并且与 PANSS 评分呈正相关,这可能反映了节点属性异常的解剖基 础及其与临床症状的关系。SCZ 高危新生儿的楔叶 结构异常<sup>[37]</sup>和患者及其亲属的楔叶功能降低<sup>[38]</sup>提示 病前该区域存在结构和功能的异常,而在各个年龄阶 段均存在的节点属性的异常则提示这种异常在疾病进 程中持续存在。这些各个年龄阶段共有的变化可能反 映了 SCZ 患者神经发育的相关属性。

从脑内大范围功能网络的角度来看,年长患者组 出现网络异常的区域中,左侧扣带回峡部、左侧楔前叶 和右侧后扣带回是 DMN 的核心区,而右前扣带回尾 部则是 SN 的核心区;而在各个年龄段共有的网络异 常中,右侧眶额叶内侧和右侧扣带回峡部是 DMN 的 核心区,而左前扣带回尾部是 SN 的核心区。DMN 参 与处理脑内产生的信息,例如为正在进行的脑活动和 认知过程的扩展提取长期记忆、以及大脑活跃状态下 的细节体验等<sup>[39]</sup>。SN 被认为在 SCZ 中具有神经主 导地位,用于检测和整合情绪和感觉刺激以及调节 DMN 和中央执行网络之间的转换,而后者控制外部 认知过程[40];对 SCZ 和有高危 SCZ 风险的受试者进 行的相关研究中发现,DMN 与 SN 的功能障碍和异常 可相互作用[41,42],从而提出 DMN 和 SN 的功能异常 交互在 SCZ 病程中起核心作用。在既往研究工作的 基础上,本研究结果表明 DMN 和 SN 的网络异常在 不同年龄段 SCZ 患者中均存在,且提示了它们从年轻 到年长阶段呈逐渐恶化的趋势。

这项研究有一定的局限性。首先,受样本量的限 制,尽管我们的年龄分组有一定依据,但仍然是比较粗 糙和简单的;其次,患者组间在教育年限上存在差异, 考虑到受教育年限和受教育能力低下是与精神分裂症 疾病共存的疾病特征,且教育年限与年龄的直接相关, 所以未对其进行处理,故本研究结果中可能在一定程 度受到教育年限的交互作用的影响;第三,由于目前仍 然缺乏足够的信息或客观的方法来区分 SCZ 的不同 亚型,本研究中未测试患者的异质性,把研究结果认定 为是 SCZ 这一疾病在各个年龄段存在的共有的网络 异常;第四,我们应用的灰质协变网络,在每个被试组 中只有一个矩阵,因此,无法对网络属性与年龄进行相 关性分析,我们将在今后的研究中应用合适的个体网 络分析方法,希望能更加精确地预测 SCZ 患者的大脑 随时间的变化特征;最后,我们在对皮层厚度进行分析 时,同时比较二次模型与线性模型拟合的 R2 与 P 值, 发现两种模型具有相近的 R2,但是线性模型有更显著 的 P 值,因此我们采用了线性模型。

综上所述,本研究中通过对不同年龄段未经治疗

的 SCZ 患者的灰质网络变化进行分析,我们发现年长 的患者较年轻患者出现了更多的网络异常,这可能表 明疾病后期的网络损伤程度的加重;而涉及所有年龄 亚组的 DMN 和 SN 的网络拓扑异常可能是不同年龄 阶段 SCZ 患者的共同呈现的疾病特征。本研究结果 提示在 SCZ 发展过程中神经发育学说和神经退行性 学说均存在的可能。为了更准确且全面地研究 SCZ 的发展,需要使用可靠的个体灰质网络特征提取方法 和多模态数据进行深入研究。

#### 参考文献:

- [1] Barbato A. Psychiatry in transition: outcomes of mental health policy shift in Italy[J]. Aust NZ J Psychiat, 1998, 32(5):673-679.
- [2] Velthorst E, Fett AJ, Reichenberg A, et al. The 20-year longitudinal trajectories of social functioning in individuals with psychotic disorders[J]. Am J of Psychiatry, 2017, 174(11):1075-1085.
- [3] Cropley VL, Klauser P, Lenroot RK, et al. Accelerated gray and white matter deterioration with age in schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2017, 174(3): 286-295.
- [4] Konopaske GT, Dorph-Petersen KA, Sweet RA, et al. Effect of chronic antipsychotic exposure on astrocyte and oligodendrocyte numbers in macaque monkeys[J].Biol Psychiatry, 2008, 63(8): 759-765.
- [5] Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, et al. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia[J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68(2): 128-137.
- [6] Vita A, de Peri L, Deste G, et al. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies[J/OL]. Transl Psychiat, 2012, 2(11): e190.DOI:10.1038/tp.2012.116.
- [7] Ren W.Lui S, Deng W, et al. Anatomical and functional brain abnormalities in drug-naive first-episode schizophrenia [J]. Am J Psychiatry, 2013, 170(11):1308-1316.
- [8] Xiao Y,Lui S,Deng W, et al. Altered cortical thickness related to clinical severity but not the untreated disease duration in schizophrenia[J].Schizophr Bull,2015,41(1):201-210.
- [9] Zhang W, Deng W, Yao L, et al.Brain structural abnormalities in a group of never-medicated patients with long-term schizophrenia [J].Am J Psychiatry,2015,172(10):995-1003.
- [10] Xiao Y, Sun H, Shi S, et al. White matter abnormalities in nevertreated patients with long-term schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2018, 175(11):1129-1136.
- [11] Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: a disconnection syndrome[J].Clin Neurosci (NY),1995,3(2):89-97.
- [12] Friston K.Disconnection and cognitive dysmetria in schizophrenia[J].Am J Psychiatry, 2005, 162(3): 429-432.
- [13] Avena-Koenigsberger A, Misic B, Sporns O. Communication dynamics in complex brain networks[J].Nat Rev Neurosci, 2017, 19(1):17-33.
- [14] He Y, Chen ZJ, Evans AC. Small-world anatomical networks in the human brain revealed by cortical thickness from MRI[J]. Cereb Cortex, 2007, 17(10):2407-2419.
- [15] He Y, Chen Z, Evans A. Structural insights into aberrant topolo-

gical patterns of large-scale cortical networks in Alzheimer's disease[J].J Neurosci,2008,28(18):4756-4766.

- [16] Arain M, Haque M, Johal L, et al. Maturation of the adolescent brain[J/OL].Neuropsych Dis Treat, 2013, 9:e449-e461.DOI:10. 2147/NDT.S39776.
- [17] Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I.
  Segmentation and surface reconstruction[J]. Neuroimage, 1999, 9
  (2):179-194.
- [18] Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis.
  II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system
  [J].Neuroimage, 1999, 9(2): 195-207.
- [19] Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest[J].Neuroimage,2006,31(3): 968-980.
- [20] Wheeler AL, Wessa M, Szeszko PR, et al. Further neuroimaging evidence for the deficit subtype of schizophrenia: a cortical connectomics analysis[J].JAMA Psychiatry,2015,72(5):446-455.
- [21] Bassett DS, Meyer-Lindenberg A, Achard S, et al. Adaptive reconfiguration of fractal small-world human brain functional networks[J].P Natl Acad Sci USA,2006,103(51):19518-19523.
- [22] Latora V, Marchiori M. Efficient behavior of small-world networks[J/OL].Phys Rev Lett, 2001, 87(19):e198701.DOI:10. 1103/PhysRevLett.87.198701.
- [23] Wang J, Wang X, Xia M, et al.GRETNA: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics [J/OL]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: e386. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00386. eCollection 2015.
- [24] Freeman LC.A set of measures of centrality based on betweenness[J].Sociometry,1977,40(1):35-41.
- [25] Bullmore ET, Suckling J, Overmeyer S, et al. Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural MR images of the brain [J]. IEEE T Med Imaging, 1999, 18(1): 32-42.
- [26] Bullmore E, Sporns O.Complex brain networks:graph theoretical analysis of structural and functional systems[J]. Nat Rev Neurosci, 2009, 10(3):186-198.
- [27] Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization[J].Nat Rev Neurosci, 2012, 13(5); 336-349.
- [28] Alexander-Bloch A, Raznahan A, Bullmore E, et al. The convergence of maturational change and structural covariance in human cortical networks[J].J Neurosci,2013,33(7):2889-2899.
- [29] Clemmensen L, Vernal DL, Steinhausen HC.A systematic review of the long-term outcome of early onset schizophrenia[J].BMC Psychiatry, 2012, 12:150.DOI:10.1186/1471-244X-12-150.
- [30] Shenhav A, Botvinick MM, Cohen JD. The expected value of control: an integrative theory of anterior cingulate cortex function [J].Neuron.2013.79(2):217-240.
- [31] Guterstam A, Bjornsdotter M, Gentile G, et al. Posterior cingulate cortex integrates the senses of self-location and body ownership[J].Curr Biol CB, 2015, 25(11):1416-1425.
- [32] Dietsche B, Kircher T, Falkenberg I. Structural brain changes in schizophrenia at different stages of the illness: A selective review of longitudinal magnetic resonance imaging studies[J]. Aust NZ J Psychiat, 2017, 51(5): 500-508.

- [33] Mouchlianitis E, Bloomfield MA, Law V, et al. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive[J]. Schizophr Bull, 2016, 42(2):744-752.
- [34] Mane A, Falcon C, Mateos JJ, et al. Progressive gray matter changes in first episode schizophrenia; a 4-year longitudinal magnetic resonance study using VBM[J]. Schizophr Res, 2009, 114 (1-3);136-143.
- [35] van Snellenberg JX, Girgis RR, Horga G, et al. Mechanisms of working memory impairment in schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(8):617-626.
- [36] Tsao A, Sugar J, Lu L, et al. Integrating time from experience in the lateral entorhinal cortex[J]. Nature, 2018, 561(7721): 57-62.
- [37] Li G, Wang L, Shi F, et al. Cortical thickness and surface area in neonates at high risk for schizophrenia[J]. Brain Struct Funct, 2016,221(1):447-461.
- [38] Camchong J, Dyckman KA, Austin BP, et al. Common neural cir-

cuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients and relatives[J].Biol Psychiatry, 2008,64(12): 1042-1050.

- [39] Sormaz M, Murphy C, Wang HT, et al. Default mode network can support the level of detail in experience during active task states[J].P Natl Acad Sci USA,2018,115(37):9318-9323.
- [40] Palaniyappan L, Simmonite M, White TP, et al. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia[J]. Neuron, 2013,79(4):814-828.
- [41] Wotruba D. Michels L. Buechler R. et al. Aberrant coupling within and across the default mode, task-positive, and salience network in subjects at risk for psychosis[J]. Schizophr Bull, 2014, 40 (5):1095-1104.
- [42] Supekar K, Cai W, Krishnadas R, et al. Dysregulated brain dynamics in a triple-network saliency model of schizophrenia and its relation to psychosis[J].Biol Psychiatry,2019,85(1):60-69. (收稿日期:2020-03-12 修回日期:2020-08-22)

《放射学实践》杂志微信公众平台开通啦!

遵照同行评议、价值导向、等效应用原则,国内各大学会、协会、组织机构通过科技工作者推荐、专家评议、结果公示等规定程序,《放射学实践》杂志入选中国科协发布 10 大领域《我国高质量科技期刊分级目录》业内认可的较高水平期刊。2018 年 9 月,《放射学 实践》杂志入选北京大学和北京高校图书馆期刊工作研究会共同主持的国家社会科学基 金项目"学术期刊评价及文献计量学研究"研究成果——《中国核心期刊要目总览》。这 是继 1999 年之后的第 5 次入选临床医学/特种医学类核心期刊。

《放射学实践》杂志微信公众平台立足于准确地传递医学影像领域的最新信息,致力 于为关注医学影像领域的广大人士服务。欢迎大家通过微信平台,以文字、图片、音频和 视频等形式与我们互动,分享交流最新的医学影像资讯。您还可以通过微信平台免费阅 读及搜索本刊所有发表过的论文,投稿作者可以查询稿件状态等。

您可以通过以下方式关注《放射学实践》杂志微信公众平台:

1. 打开微信,通过"添加朋友",在搜索栏里直接输入"放射学实践"进行搜索。

 在"查找微信公众号"栏里输入"放射学实践"即可找到微信公众号,点击"关注", 添加到通讯录。

3. 打开微信,点击"扫一扫",手机镜头对准下面的二维码,扫出后点击关注即可。



关注有惊喜!