

精神分裂症疗效预测的神经影像学标记物研究进展

付宇斐, 吴旭莎, 武文珺, 郭钊, 席一斌, 安宁豫, 印弘, 崔龙彪

【摘要】 作为一种常见的病因未明的严重精神疾病,精神分裂症对人类健康影响巨大,是全球性公共卫生问题。精神分裂症患者存在大脑结构、功能或代谢的异常,但目前尚未发现可用于疗效预测的生物学标记物或客观指标,临床治疗决策存在极大困难。研发生物标记物是走出精神分裂症疗效预测困境的切入点。神经影像学方法尤其是 MRI 可提取精神分裂症患者大脑结构和功能特征作为生物学标记物,提示精神分裂症可能的神经病理机制,进而辅助精神分裂症的疗效预测、判断患者病程及预后,有助于个体化精准治疗,提高治疗效果。本文对精神分裂症疗效预测的神经影像学标记物的研究进展进行综述。

【关键词】 精神分裂症; 磁共振成像; 人工智能; 生物标记物

【中图分类号】 R445.2; R749.3 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)04-0556-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.026

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



精神分裂症(schizophrenia, SZ)是一种严重的慢性精神疾病,终生患病率约为 1%,全世界约有 2000 万人受其影响^[1-3]。国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)第十一次修订本中将该病患者的临床表现分为以下 5 个症状群:阳性症状、阴性症状、认知症状、攻击敌意、焦虑抑郁。其中,阳性症状可以表现为多种形式,包括幻觉、妄想等;显著的情感淡漠、言语贫乏、情感反应迟钝或不协调则为阴性症状。SZ 常发病于成年早期,由此带来相关社会 and 职业功能的长期损害,给社会和家庭造成了巨大的医疗和经济负担^[4]。目前 SZ 的防治工作仍然十分艰巨,主要是由于其病因未明且症状具有高度异质性^[5],无法提供生物学上的准确治疗靶点。临床医师依据患者的症状、严重程度和病程等作出的诊断并不能预测 SZ 患者的结局或预后。

研发生物标记物一直是精神医学研究的重点和难点,而结合人工智能技术的 MRI 在 SZ 的生物学标记物的研究中展现出了良好的应用前景。基于神经影像数据,利用计算机的高速计算性能,综合使用图像处理、统计分析和机器学习等方法,实现高精度的数据提取和分类,对精神疾病的诊断和治疗发挥了较大作用。

作者单位: 710032 西安,第四军医大学临床心理学教研室(付宇斐、崔龙彪),西京医院放射科(付宇斐、吴旭莎、郭钊、席一斌、印弘),西京医院心身科(武文珺); 712046 陕西,陕西中医药大学医学院(吴旭莎); 100853 北京,解放军总医院第二医学中心放射科(安宁豫、崔龙彪)

作者简介: 付宇斐(1993-),男,山西晋城人,硕士研究生,主要从事精神影像学的临床及基础研究。

通信作者: 崔龙彪, E-mail: lbcui@fmmu.edu.cn; 印弘, E-mail: yinhong@fmmu.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(81801675); 中国博士后科学基金资助项目(2019TQ0130)

MRI 揭示大脑结构、功能或代谢信息

根据近年来的一些突破性研究成果, MRI 技术如 DTI、高分辨成像、基于血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)的 fMRI 和三维动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)成像和磁共振波谱成像(magnetic resonance spectrum, MRS)等在揭示 SZ 患者的大脑结构、功能或代谢信息,进而在疾病的临床评估和预后预测过程中具有重要作用。利用各种结构与功能 MRI 技术得到的定量指标进行脑结构、脑功能和脑网络相关的影像学分析,提取神经影像学标记物,对于理解精神疾病的病理生理学、预测结局以及通过不同的病理生理学机制而非单纯依赖临床症状来分类脑病是十分重要的。

高分辨率 MRI 可以清楚地显示大脑的解剖结构、辨别脑灰质和脑白质,观察脑沟增宽、加深和脑室扩大等情况,并可对脑内结构进行测量,为评价患者脑结构变化提供精确指标。MRI 研究发现 SZ 患者的平均大脑容量要小于健康人群,而脑室的容积大于健康人群^[7]。一项 meta 分析中纳入了 108 篇与大脑局部体积测量相关的文献(包括 3901 例首发 SZ 患者和 4040 例健康对照),结果显示 SZ 患者的脑室(侧脑室、第三脑室)扩大,而杏仁核、前扣带皮层、额叶、海马、颞叶和丘脑的体积减小;壳核、颞叶、丘脑和第三脑室的体积变异较大,前扣带皮层的体积变异较小^[8]。最新的一篇综述指出,从纵向的角度来看,由于神经变性或发育缺陷, SZ 患者出现了大脑灰质体积的进行性减小,同时微观或宏观连接的相关证据也表明了 SZ 患者由于神经可塑性而存在皮层重构或再组织^[8]。

目前可以通过基于体素的形态学分析方法(voxel-based morphometry, VBM)来测量灰质体积,基于表面的形态学(surface-based morphometry, SBM)分析方法测量皮层厚度、表面面积、曲率和梯度,基于感兴趣区(ROI)分析来评估 SZ 患者的脑结构的改变等。

DTI 主要探测的是组织内水分子的扩散运动,利用水分子各向异性对白质纤维束的微观结构进行成像,从而判断白质结构损害的程度。常用的测量指标包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)和径向扩散系数(radial diffusivity, RD)等。SZ 患者存在脑白质结构的异常已被大量研究证实。最近的一项基于 DTI 的大样本全脑成像研究结果显示, SZ 患者中广泛存在白质纤维束的异常^[9]。

大脑局部病变常最初表现为血流及代谢的变化,而后才表现出结构改变,故脑功能影像被认为能更早地识别疾病早期病理变化。BOLD-fMRI 技术能通过局部脑组织的血氧活动变化间接反映神经元的功能活动。fMRI 的主要研究手段包括任务态和静息态。任务态研究使用各种不同的刺激任务范式,观察受试者大脑活动的变化,研究结果差异较大。静息态 BOLD-fMRI 技术是一种相对新颖的方法。研究表明,相对于任务态,静息态 fMRI 研究具有一定优势,尤其是对于病情严重的 SZ 患者,由于不涉及任何复杂任务,执行相对容易^[10]。评价脑功能活动的 fMRI 常用指标有局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)和功能连接(functional connectivity, FC)等。ReHo 是通过分析空间上相邻体素在同一时间序列中 BOLD 信号波动的相似性来反映局部脑区神经元活动的一致性,可反映相对复杂的脑功能;ALFF 则反映各体素在静息态下自发活动水平^[11]。

在血流和代谢方面,脑血流量(CBF)是反映组织功能代谢的常用指标。ASL 成像可反转血液磁化强度,从而标记在体动脉血,无需在血流中注入外源性对比剂即可产生定量的灌注图像,是脑器质性和功能性疾病研究的重要工具。与 BOLD 成像不同的是,ASL 技术可测量 CBF 的绝对值,便于量化研究。MRS 技术可区分氢质子的不同共振频率,从而无创地判断活体组织生化代谢指标是否异常,进行疾病诊断。由于 MRS 可对脑内代谢物的浓度进行直接测量,定量评估疾病进展及药物疗效,弥补了以往检查技术的不足^[12]。目前,¹H-MRS 检查可测量 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸类化学复合物(Gln)、胆碱化合物(Cho)、N-乙酰天门冬氨酸(NAA)和肌酸(Cr)等脑代谢产

物^[13-14]。

综上所述, MRI 在揭示 SZ 患者的大脑结构、功能和代谢信息,进而揭示 SZ 的神经病理机制中具有重要作用,临床上可利用多模态 MRI 技术提取各种量化指标作为神经影像学标记物对 SZ 患者进行疗效预测,实现个体化的精准治疗,前景广阔。最近发表的许多文献都涉及此方面的研究。然而需要注意的是,神经影像学研究证实了精神疾病患者的脑组织存在潜在的功能和结构异常,但这些方法的诊断敏感性和特异性尚存在较大差异,迄今尚未对临床实践产生重大影响,需要进一步深入研究。

基于 MRI 的 SZ 疗效预测的生物标记物

SZ 的神经影像学标记物包括三种:易感生物标记物、疾病诊断生物标记物和治疗生物标记物,可分别用于筛查高危人群、诊断疾病以及指导治疗。通过纵向对比治疗前后的影像特征,得到具有预测能力的治疗生物学标记物,进而进行疗效预测,调整优化治疗策略,是 SZ 神经影像研究的热点。为了全面系统地掌握相关的研究进展,我们在 Pubmed 上进行了检索,检索式为“schizophrenia”[Mesh] OR “psychosis”[All Fields] OR “schizo *”[All Fields]) AND (“response” OR “outcome”) AND (“antipsychotic” OR “treatment” OR “therapy”) AND “magnetic resonance imaging” AND (“baseline” OR “longitudinal”)。具体而言, MRI 能够预测治疗反应的检测指标包括灰质体积/皮层厚度/脑回形态、白质体积/白质完整性/白质结构连接、功能连接/静息态网络、灌注水平等。对抗精神病药物敏感的 SZ 或其他精神病患者在治疗前的脑结构和功能特征的研究结果主要有以下几个方面。

灰质特征:最近的一项形态学研究纳入了 62 例首发未用药 SZ 患者,结果显示基线时较低的岛叶和额下回体积预示着阳性症状(由 PANSS 评估得出,包括 P1-妄想、P2-概念紊乱、P3-幻觉性行为、P4-兴奋、P5-夸大、P6-猜疑/被害、P7-敌对性)不易改善^[14]。此外,有研究发现阴性症状的改善与左侧中央后回的灰质体积成正相关,与吻内侧的灰质体积降低幅度较小有关^[15-16],一般精神病理学症状的改善与更高的全脑、右侧额下回和右侧颞上回的灰质体积、更高的基线时吻内侧额叶皮层(rostral medial frontal cortex)及眶额皮层灰质体积和右侧眶额皮层不对称有关^[15-18],在 rTMS 治疗结束后的两周随访中,较厚的左前额叶皮层预示着整体认知功能的更大改善^[19],持续性情感淡漠患者左侧眶额皮层和左侧前扣带皮层较薄^[20]。

白质特征:对治疗敏感者右侧背外侧前额叶白质

体积更高,扣带束与胼胝体白质完整性更好,结构连接组中的全局效能水平更高^[22-24]。最新一项研究发现,基于多参数 MRI 的影像组学特征(包括来自左侧额下回、右侧岛叶、左侧颞中回和右侧颞上回的 4 个形态学特征以及来自连接额叶或颞叶的 6 个扩散特征)可以预测 SZ 患者对电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)的治疗反应^[24]。

功能特征:对治疗敏感者左侧中央后回/顶下小叶基线 ALFF 增高^[25],具有较低的纹状体功能连接^[26],症状的改善与双侧后岛叶灰质体积增加,双侧后岛叶与眶额皮层,枕中回的功能连接减少呈正相关^[27],与前扣带回、背侧注意网络的激活、背侧前扣带皮层与腹侧被盖区/中脑连接强度呈正相关^[27-29],与海马连接较低的内在连接网络分类分数有关^[30-31]。

灌注特征:对治疗敏感者左侧缘上回局部脑血流更低^[32]。

但是,当前研究存在的问题有以下几点:①基于高分辨 MRI 的研究最多,BOLD-fMRI 研究次之,DTI 研究较少,ASL 成像的研究极少;②混合纳入 SZ、双相障碍及未具体说明疾病种类的精神病或非首发患者的研究较多,仅纳入 SZ 患者或首发 SZ 患者的研究较少;③设计严谨、接受一种抗精神病药物的前瞻性研究与涉及多种抗精神病药物、不干预临床治疗而单纯观察的前瞻性研究各半;④观察时间不固定,短则 4 周,长则 1 年;⑤临床评估主要围绕临床表现的总体治疗反应,较少单独评估阳性症状、阴性症状、认知缺损等的治疗反应;⑥前期研究可以分为 3 类,主要的一类是将基线影像测量值与治疗前后的临床评估变化量进行相关性分析,另一类是根据治疗后的临床评估将患者分为敏感组和非敏感组,然后比较基线影像测量值之间的差异,还有一类是采用基线影像测量值制作分类器。上述这些问题极大限制了 MRI 研究成果进一步应用于 SZ 临床诊疗的潜在价值。为此,需要寻求新的解决途径对 SZ 的 MRI 数据进行充分挖掘和探索,最大限度地发挥 MRI 在 SZ 疗效预测中的价值。

小结和最新趋势

近年来,人工智能技术如机器学习等可以客观地对精神影像数据进行建模,提取反映 SZ 患者脑结构和功能特征的量化指标,为 SZ 的疗效预测研究带来了新的契机。影像组学(radiomics)是一种新兴的利用医学影像大数据进行量化分析预测的有效方法,指高通量地从 MRI、PET 及 CT 影像中提取大量高维的定量影像特征并进行人工智能分析,辅助临床医师进行疾病诊断和预测,被认为是连接医学影像学个体化医疗之间的桥梁^[33]。虽然 SZ 患者无可直接用于

影像组学分析中的特征挖掘的实体病变,但我们提取结构和功能的改变作为特征,不仅可以进行数据驱动的全脑分析,还可以进行假设驱动的 ROI 分析,实现传统多维特征(一阶统计特征、形状、纹理和小波特征等)和 MRI 独有影像特征的量化提取。目前,采用临床诊断水平的影像(层厚较大)通过自动化方法计算全脑体积、灰质体积和白质体积已经可行^[34],这为 SZ 的影像组学研究及临床转化提供了充分准备。

最近的研究发现,基于影像组学策略,结合 SZ 患者脑结构和功能特征构建模型,可准确预测 92.04% 的治疗敏感者和 80.23% 的治疗不敏感者对治疗的整体反应,准确性为 85.03%^[35]。另外,在 ECT 联合抗精神病药物治疗中,使用逻辑回归模型/支持向量机分析,所提取的灰质影像组学特征也显示出较好的疗效预测性能^[36]。这表明基于 MRI 的影像组学策略的结构和功能特征模型可较好地预测 SZ 早期治疗反应,进而辅助临床决策,优化治疗方案。综上所述,结合人工智能技术,运用影像组学策略提取 MRI 特征挖掘 SZ 的生物标记物以及预测疗效技术可行、前景乐观,为辅助 SZ 的疗效预测、提高治疗效果带来可能。

参考文献:

- [1] Fleischacker WW, Arango C, Arter P, et al. Schizophrenia-time to commit to policy change[J]. Schizophr Bull, 2014, 40 (Suppl 3): S165-S194.
- [2] Saha S, Chant D, Welham J, et al. A systematic review of the prevalence of schizophrenia[J/OL]. PLoS Med, 2005, 2 (5): e141. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020141
- [3] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392 (10159): 1789-1858.
- [4] Andreasen NC. The lifetime trajectory of schizophrenia and the concept of neurodevelopment[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2010, 12(3): 409-415.
- [5] Howes OD, Kapur S. A neurobiological hypothesis for the classification of schizophrenia: type A (hyperdopaminergic) and type B (normodopaminergic)[J]. Br J Psychiatr, 2014, 205(1): 1-3.
- [6] Brugger SP, Howes OD. Heterogeneity and homogeneity of regional brain structure in schizophrenia: a meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2017, 74(11): 1104-1111.
- [7] Haukvik UK, Hartberg CB, Agartz I. Schizophrenia—what does structural MRI show[J]. Tidsskr Nor Lægeforen, 2013, 133(8): 850-853.
- [8] Palaniyappan L. Progressive cortical reorganisation: A framework for investigating structural changes in schizophrenia[J/OL]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 79: e1-e13. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.028. Available online 10 May 2017.
- [9] Joo SW, Yoon W, Shon SH, et al. Altered white matter connecti-

- ty in patients with schizophrenia; an investigation using public neuroimaging data from Schiz Connect[J/OL]. PLoS One, 2018, 13(10): e0205369. DOI: 10.1371/journal.pone.0205369. Published: October 9, 2018
- [10] Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders[J]. Curr Opin Neurol, 2008, 21(4): 424-430.
- [11] 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.
- [12] 任延德, 李向荣, 龙莉玲, 等. 磁共振波谱成像定量检测活体 γ -氨基丁酸浓度的应用研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(4): 450-453.
- [13] 谭志, 罗泽斌. 精神分裂症的磁共振成像研究进展[J/OL]. 影像诊断与介入放射学, 2015, 6: e507-e511. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8001.2015.06.013
- [14] Li M, Li X, Das TK, et al. Prognostic utility of multivariate morphometry in schizophrenia[J/OL]. Front Psychiat, 2019, 10: e245. DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00245. eCollection 2019.
- [15] Guo F, Zhu YQ, Li C, et al. Gray matter volume changes following antipsychotic therapy in first-episode schizophrenia patients: A longitudinal voxel-based morphometric study[J/OL]. J Psychiat Res, 2019, 116: e126-e132. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.06.009. Epub 2019 Jun 15.
- [16] Zhang X, Zhang Y, Liao J, et al. Progressive grey matter volume changes in patients with schizophrenia over 6 weeks of antipsychotic treatment and their relationship to clinical improvement[J]. Neurosci Bull, 2018, 34(5): 816-826.
- [17] Altamura AC, Delvecchio G, Paletta S, et al. Gray matter volumes may predict the clinical response to paliperidone palmitate long-acting in acute psychosis: a pilot longitudinal neuroimaging study[J/OL]. Psychiat Res Neuroim, 2017, 261: e80-e84. DOI: 10.1016/j.psychresns.2017.01.008. Epub 2017 Jan 26.
- [18] Premkumar P, Fannon D, Sapara A, et al. Orbitofrontal cortex, emotional decision-making and response to cognitive behavioural therapy for psychosis[J]. Psychiatry Res, 2015, 231(3): 298-307.
- [19] Francis MM, Hummer TA, Vohs JL, et al. Cognitive effects of bilateral high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in early phase psychosis: a pilot study[J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(3): 852-861.
- [20] Morch-Johnsen L, Nesvag R, Faerden A, et al. Brain structure abnormalities in first-episode psychosis patients with persistent apathy[J]. Schizophr Res, 2015, 164(1-3): 59-64.
- [21] Cui LB, Cai M, Wang XR, et al. Prediction of early response to overall treatment for schizophrenia: A functional magnetic resonance imaging study[J/OL]. Brain Behav, 2019, 9(2): e01211. DOI: 10.1002/brb3.1211. Epub 2019 Jan 30.
- [22] Crossley NA, Marques TR, Taylor H, et al. Connectomic correlates of response to treatment in first-episode psychosis[J]. Brain, 2017, 140(2): 487-496.
- [23] Marques TR, Taylor H, Chaddock C, et al. White matter integrity as a predictor of response to treatment in first episode psychosis[J]. Brain, 2014, 137(1): 172-182.
- [24] Gong J, Cui LB, Xi YB, et al. Predicting response to electroconvulsive therapy combined with antipsychotics in schizophrenia using multi-parametric magnetic resonance imaging [J/OL]. Schizophr Res, 2020, 216: e262-e271. DOI: 10.1016/j.schres.2019.11.046. Epub 2019 Dec 9.
- [25] Sarpal DK, Argyelan M, Robinson DG, et al. Baseline striatal functional connectivity as a predictor of response to antipsychotic drug treatment[J]. Am J Psychiat, 2016, 173(1): 69-77.
- [26] Jiang Y, Xia M, Li X, et al. Insular changes induced by electroconvulsive therapy response to symptom improvements in schizophrenia[J/OL]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2019, 89: e254-e262. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2018.09.009. Epub 2018 Sep 21.
- [27] Shafritz KM, Ikuta T, Greene A, et al. Frontal lobe functioning during a simple response conflict task in first-episode psychosis and its relationship to treatment response[J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(2): 541-553.
- [28] Kraguljac NV, White DM, Hadley JA, et al. Abnormalities in large scale functional networks in unmedicated patients with schizophrenia and effects of risperidone [J/OL]. Neuroimage Clin, 2015, 101: e146-e158. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.11.015. Available online 22 November 2015.
- [29] Hadley JA, Nenert R, Kraguljac NV, et al. Ventral tegmental area/midbrain functional connectivity and response to antipsychotic medication in schizophrenia[J]. Neuropsychopharmacology, 2014, 39(4): 1020-1030.
- [30] Kraguljac NV, White DM, Hadley N, et al. Aberrant hippocampal connectivity in unmedicated patients with schizophrenia and effects of antipsychotic medication: a longitudinal resting state functional MRI study[J]. Schizophr Bull, 2016, 42(4): 1046-1055.
- [31] Li P, Jing RX, Zhao RJ, et al. Electroconvulsive therapy-induced brain functional connectivity predicts therapeutic efficacy in patients with schizophrenia: a multivariate pattern recognition study[J/OL]. NPJ schizophrenia, 2017, 3: e21. DOI: 10.1038/s41537-017-0023-7. Published online 11, May, 2017.
- [32] Stegmayer K, Stettler M, Strik W, et al. Resting state perfusion in the language network is linked to formal thought disorder and poor functional outcome in schizophrenia[J]. Acta Psychiatr Scand, 2017, 136(5): 506-516.
- [33] Lambin P, Leijenaar RTH, Deist TM, et al. Radiomics: the bridge between medical imaging and personalized medicine. Nature reviews[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2017, 14(12): 749-762.
- [34] Adduru VR, Michael AM, Helguera M, et al. Leveraging clinical imaging archives for radiomics: reliability of automated methods for brain volume measurement[J]. Radiology, 2017, 284(3): 862-869.
- [35] Cui LB, Fu YF, Liu L, et al. Baseline structural and functional magnetic resonance imaging predicts early treatment response in schizophrenia with radiomics strategy[J/OL]. Eur J Neurosci, 2021, 53(6): 1961-1975.
- [36] Xi YB, Cui LB, Gong J, et al. Neuroanatomical features that predict response to electroconvulsive therapy combined with antipsychotics in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study using radiomics strategy[J/OL]. Front Psychiat, 2020, 11: e456. DOI: 10.3389/fpsyt.2020.00456. Published: 21 May 2020.