

精神分裂症脑白质成像研究进展

吴旭莎, 付宇斐, 张雅红, 郭钊, 席一斌, 王新江, 印弘, 崔龙彪

【摘要】 少突胶质细胞及髓鞘形成异常对脑白质的完整性有极大影响, 在精神分裂症的发病机制中发挥重要作用。同时, 脑白质改变与认知功能损害的关联已被多项研究证实, 而认知损害已被认为是精神分裂症具有特异性的核心症状。因此, 通过神经影像学方法从精神分裂症患者中得到一系列在体的影像数据, 用于定量研究髓鞘及脑白质在精神分裂症中结构和功能的变化情况, 可以增加对精神分裂症病理机制的理解。本文对脑白质在精神分裂症中的相关机制及脑白质成像研究进行综述, 涉及扩散张量成像(DTI)、扩散峰度成像(DKI)、磁化传递成像(MTI)及定量磁化率成像(QSM)技术等。

【关键词】 精神分裂症; 脑白质; 髓鞘; 脑结构; 磁共振成像

【中图分类号】 R749.3; R445.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)09-1164-06

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.09.017

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



精神分裂症(schizophrenia, SZ)是一种严重的精神疾病, 其发病原因至今仍不清楚。SZ 具有明显的临床异质性, 个体症状表现差异较大, 有以幻觉、妄想等为代表的阳性症状, 有表现为快感缺失、情感淡漠等的阴性症状, 以及涉及执行能力、记忆、信息处理等的认知功能障碍^[1]。SZ 对人类正常生活影响巨大, 影响着全世界至少 2600 万人口, 并间接影响了其他 1 到 2 倍人口的生活, 是全球十大致残原因之一^[2]。因此, 通过对 SZ 发病机制的研究, 有助于寻找可靠的 SZ 诊断、治疗和预后预测性生物标记物。针对该病发病机制的研究, 有学者提出髓鞘发育异常假说, 即少突胶质细胞发育、分化及功能异常可能是 SZ 的相关发病机制^[3]。SZ 可被视为髓鞘形成障碍而导致的失连接综合征。中断的连接使神经轴突的电绝缘受损, 造成轴突电流和跨大脑区域信息的异常传递^[4]。髓鞘是由少突胶质细胞包裹有髓神经纤维的轴突构成, 主要存在于白质中^[5]。少突胶质细胞维持轴突的长期完整性和神经元的存活, 轴突-神经胶质相互作用的协调性丧失会导致神经精神疾病^[6]。因此, 更好地了解髓鞘形成和少突胶质细胞功能在 SZ 中发生的变化, 对理解脑白质异常相关的认知能力下降至关重要。本文将对 SZ 中髓鞘形成异常对白质的影响机制及相关白质成像研究

进行综述, 以提高对 SZ 的理解, 从而促进潜在防治策略的研发。

髓鞘形成与 SZ

髓鞘形成是脑发育的重要过程, 具有重要认知功能的前额叶的髓鞘形成主要发生在青春期晚期和成年早期, 而此期也正是 SZ 的发病高峰期^[7]。大脑的髓鞘异常可能导致认知能力下降, 因为它会导致神经纤维传导减慢, 扰乱神经回路^[8]。精神分裂症断裂基因-1(Disrupted-in-Schizophrenia-1, DISC1)是 SZ 的风险基因^[9], 有证据表明少突胶质细胞中的 DISC1 参与调节少突胶质细胞的增殖和分化, 具有负调控作用, 并与 SZ 的髓鞘形成缺陷有关^[10,11]。参与髓鞘形成的蛋白包括髓鞘碱性蛋白、髓鞘相关糖蛋白和髓鞘脂质蛋白。Bernstein 等^[12]在研究中发现偏执型 SZ 患者少突胶质细胞中 DISC1 蛋白的表达明显增加, 导致髓鞘碱性蛋白水平减低。少突胶质细胞功能障碍导致髓鞘形成和连接性紊乱, 髓鞘相关糖蛋白与白质束完整性和认知功能有关^[13]。因此, 少突胶质细胞及髓鞘形成异常可能是 SZ 的重要发病机制, 也为白质成像多维度探究 SZ 提供了生物学基础。

SZ 的白质成像研究

目前已有多项研究表明 SZ 的发生与脑白质的病理学改变密切相关。中枢神经系统中的少突胶质细胞主要位于白质上, 用于构成髓鞘结构。MRI 技术的发展为 SZ 的研究提供了有力的技术支持。目前可用于研究髓鞘的客观、在体、无创的多模态白质成像技术包括扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)、磁化传

作者单位: 712046 咸阳, 陕西中医药大学医学技术学院(吴旭莎, 印弘); 710032 西安, 第四军医大学西京医院放射科(吴旭莎, 付宇斐, 郭钊, 印弘), 心身科(张雅红); 710032 西安, 西安市人民医院(西安市第四医院)放射科(席一斌); 100853 北京, 解放军总医院第二医学中心放射科(王新江, 崔龙彪); 710032 西安, 第四军医大学临床心理学教研室(崔龙彪)

作者简介: 吴旭莎(1995—), 女, 四川德阳人, 硕士研究生, 主要从事精神影像学的临床及基础研究工作。

通讯作者: 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)

递成像(magnetization transfer imaging, MTI)以及定量磁化率成像(quantitative susceptibility mapping, QSM)等。应用神经影像学方法,可以及时发现和定量测量SZ的髓鞘异常结构改变以及脑网络改变,不仅可用于SZ早期诊断研究,也可用于预测SZ治疗效果研究^[14],还可为难治性SZ的可能发病机制提供证据,如提示难治性SZ不表现为更严重的髓鞘形成或认知控制异常^[15]。

1. DTI 研究

对SZ患者的中枢神经系统脑白质进行神经影像学研究多采用DTI,DTI是从1994年开始发展起来的,现已逐渐成为临床研究白质的金标准^[16]。采用全脑自动分析方法,即基于纤维束示踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS),得到全脑各向异性分数(fractional anisotropy, FA),可反映水分子在白质纤维中扩散的各向异性情况,间接反映轴突和髓鞘的完整性。TBSS主要用于研究白质的微结构改变,而确定白质体积的异常则需使用FreeSurfer分析^[17]。FA值是研究SZ的一个反映白质功能的可测量指标,数值范围为0到1分,0分表示在所有方向上的扩散相等,1分表示在一个方向上的扩散^[18],各向异性较高可表示有髓轴突的连贯性和厚度更好,也可表示髓鞘异常,FA值降低则可能与髓鞘异常有关。因此,DTI可以揭示与白质束、失连接机制和相关症状有关的重要信息^[19]。

研究者能够通过影像手段评估整个大脑纤维的FA值,以其作为白质微观结构特征的间接标志。大量研究表明SZ患者的FA值减低,且在其一级亲属中呈中度减低^[20],FA值减低表示白质功能障碍,与脑区间协调整合能力下降以及相应临床表现有关^[21]。近年一项首次大规模协作的SZ白质微结构差异的研究发现,患者的FA值普遍减低,尤其是前放射冠、胼胝体体部和膝部的FA值减低最为明显^[22],Ohoshi等^[23]也报道了胼胝体的FA值明显减低。Xi等^[24]在研究有与无幻听症状的SZ时发现,与对照组比较,两组患者的内囊和前放射冠的FA值减低。Chawla等^[25]进一步发现有幻听症状的SZ患者双侧上纵束和弓状束的FA值明显低于没有幻听症状的SZ患者和健康对照组,且无幻听症状的SZ患者与健康对照组的FA值差异无统计学意义,提示双侧上纵束和弓状束的白质破坏可能是SZ伴幻听症状的特异性表现,可将其作为幻听症状的潜在标志物进一步研究。然而,在de Weijer等^[26]的研究中发现SZ患者扣带回下白质的FA值没有出现降低,也有研究表明首发SZ患者存在多个脑区的FA值增加^[27],有幻听症状的偏执型SZ患者的弓状束表现为FA值增加^[28];需注意在

不同脑白质束区,SZ脑白质异常的严重程度不同^[29]。考虑到抗精神病药物可能会由于首发SZ患者的脑白质功能的改变而降低FA值, Lee等^[30]应用协方差分析,将药物视为协变量,发现药物治疗对FA值没有明显影响,同样,在Kelly等^[22]的研究中也提示SZ患者发病年龄和用药剂量均无明显影响。

白质完整性与特定的神经认知功能(包括执行功能、注意广度和处理速度)之间存在着显著的关系^[7],白质异常可能导致SZ患者认知功能障碍,而认知损害已经被认为是SZ具有特异性的核心症状。有研究证实SZ患者的精神分裂症认知功能简明成套测量表(brief assessment of cognition in schizophrenia, BACS)评分与FA值有关^[31],即FA值可用于预测SZ患者的执行功能、情景记忆和复杂认知等的表现准确性和反应速度^[32]。有研究报道SZ患者的胼胝体白质纤维微结构异常,导致执行功能低下,出现严重的阴性症状^[23]。在基于神经影像学的精神障碍与健康认知行为个体化预测的研究中,研究者发现一般智力、注意力和阅读理解能力是研究最多的3个认知指标,脑影像学数据可用于揭示疾病严重程度或认知功能的个体差异,可对人类行为进行个体化诊断和预测^[33]。最近,在一项探究白质微结构与一般认知能力关系的大样本荟萃分析中^[34],研究证实了认知能力与全脑结构连接有关,即FA与智商有关,更有效的白质微结构与更高的智商有关,值得注意的是,这种关联与诊断无关,即并非SZ的特异性改变。

除此之外,径向扩散率(radial diffusivity, RD)、轴向扩散率(axial diffusivity, AD)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)等参数可提供更多的补充信息,RD和AD分别反映垂直于轴突和沿轴突的水分子扩散率^[24],FA反映水的各向异性扩散程度,与纤维走行有关;而MD则表示各方向的平均扩散率,与组织密度有关^[35]。Holleran等^[34]通过研究发现全脑白质的高FA值和低RD值与患者和健康对照组的高认知功能相关。在Kelly等^[22]的荟萃分析中,SZ患者感兴趣区的RD值显著增高,且患者穹窿的AD值明显高于健康对照组。有报道称SZ患者的RD值增高具有诊断特异性,扩散改变可能反映了髓鞘形成的细微异常^[36]。Ohoshi等^[23]发现眶额段胼胝体纤维的AD值显著高于健康对照组,并与注意力积分显著相关。在Spalletta等^[37]的研究中提示,SZ患者左侧小脑白质的AD值低于健康对照组。但值得注意的是,在轴突和髓鞘损伤伴有炎症和细胞增多的情况下,DTI就不能提供足够的可靠性,可能低估髓鞘的程度,同时也可能夸大了轴突损伤的程度,即在结果中表现为低估RD值和高估AD值^[19]。另外,表观扩散系数(appar-

ent diffusion coefficient, ADC) 反映了分子在单位时间内移动的距离,部分反映了周围空间的几何结构^[38]。有研究报道 SZ 患者左前豆状核 ADC 值明显高于正常对照组^[39]。Nenadic 等^[40]发现与双相情感障碍相比, SZ 组的 RD 值和 ADC 值增加的程度更大。

2. DKI 研究

虽然 DTI 是磁共振技术中检测白质连接的重要手段,是目前在体研究白质应用最广泛的技术,为 SZ 白质异常提供了有力证据,但 DTI 所提供的这些证据也还不足以探明白质异常的生物学基础。DKI 是 DTI 技术的延伸,为描述组织内非正态分布水分子扩散的一种较新的方法,对脑白质内交叉及发散的神经纤维的显示优于传统的 DTI 技术,在检测神经组织发育和病理变化方面具有更高的敏感性和特异性^[41-43]。其测量指标平均峰度(mean kurtosis, MK)是一个复杂的微观指标,相比于 FA, MK 的优势在于不依赖组织结构的空间方位, MK 的大小取决于感兴趣区内组织结构的复杂程度,结构越复杂,非正态分布水分子扩散受限越显著, MK 值也越大。

DTI 和 DKI 均为扩散成像,利用分子的各向异性以深入了解组织的分子结构^[44],其中,在检测神经元组织病理变化的敏感性方面,DKI 可能优于传统 DTI。Zhu 等^[43]的研究结果表明 DKI 衍生的扩散参数(RD、FA 和 MD)对检测连续排列的白质纤维束(胼胝体和内囊前肢)异常敏感,而峰态参数(MK)在白质纤维排列复杂的束区(皮质旁白质和放射冠)表现出更好的敏感性。Docx 等^[45]使用 DKI 来研究白质微观结构与意志活动之间关系的研究中,发现患者组的活动水平与下、中、上纵束、胼胝体、额枕后束、扣带回 MK 呈正相关,但在对照组和 DTI 测量中未发现这种关联。而且与 DTI 指标不同, MK 不局限于各向异性环境,它允许在纤维交叉的情况下对微观结构完整性进行量化^[46]。因此,DKI 是目前在体研究白质不可或缺的技术,对于白质纤维的细节计算更有优势,能间接反应髓鞘异常。然而,由于 DKI 特异性较差,其参数的变化较难解释,另外,DKI 的模型比 DTI 更复杂(至少需要两个非零 b 值和至少 15 个扩散方向),因此其采集时间更长^[47]。

3. MTI 研究

MTI 是非共振饱和预脉冲利用与脂质大分子结合的质子和附近的水质子之间的化学和磁化交换,并提供髓鞘数量的替代测量技术^[48]。磁化转移率(magnetization transfer ratio, MTR)是 MTI 的一个参数指标,可提供髓鞘含量的信息,被用来表征与轴突丢失或脱髓鞘相关的脑组织紊乱的变化,有研究报道 SZ 患者的 MTR 明显降低,提示髓鞘含量降低^[38]。Wei

等^[49]发现 SZ 患者的前额叶有明显的皮层 MTR 异常,证明了 SZ 微结构神经病理学异常主要存在于大脑皮层的前额叶区域。

联合应用 MTI 的多模态研究具有重要意义。使用 DTI 和 MTR 的多模态研究表明^[50]:①白质微结构较杂乱时,仅 DTI 受影响, MTR 不受影响;②髓鞘含量较低时, FA 和 MTR 值均较低;③细胞外游离水较高时, MD 和 MTR 值均较高。尽管 FA、MD 和 MTR 并非完全独立的指标,但它们可以从不同方面对纤维束微观结构进行测量。Mandl 等^[51]在未治疗的 SZ 患者中发现其右侧钩状束和左侧弓状束的 MTR 和 MD 值均较正常对照组增加,该组间差异可解释为与疾病相关的轴突或神经胶质畸变,且疾病早期的白质微结构改变与抗精神病药物无关。在一项联合扩散张量谱(diffusion tensor spectroscopy, DTS)与 MTR 的研究中^[52], DTS 主要用于测量细胞内代谢物如 N-乙酰天冬氨酸、肌酐和胆碱的扩散,研究结果提示患者组的 MTR、N-乙酰天冬氨酸与健康对照组相比没有差异,但 SZ 患者的肌酐和胆碱扩散显著升高,表明神经胶质细胞信号异常,该结论提示首发 SZ 患者即已存在神经胶质细胞的异常。总之, MTI 提供了一种测量大分子组织结构完整性的方法,该技术在疾病研究领域具有广阔的应用前景。

4. QSM 研究

QSM 是一种定量分析磁化率的新方法^[53],该技术可用于探测各种神经退行性变过程中的微观结构和分子异常,目前已有较多 QSM 研究证实了磁化率与铁含量之间的相关性。大脑中白质纤维的逆磁磁化率主要由髓鞘所决定,髓鞘的缺失和铁的沉积可增加组织的磁敏感率,而这种变化可以使用 QSM 技术来探测到^[54]。通过 QSM 研究脑白质束和铁沉积,对更好地理解、诊断和治疗神经退行性脑疾病具有重要意义^[55]。Gong 等^[56]通过研究 DISC1 突变小鼠大脑微观结构异常及神经元密度的变化,发现从 QSM 方法得到的磁化率值可以作为一个敏感的生物标记物来定量分析神经元密度,该研究首次证实了磁化率的增加与细胞密度的增加有关。丘脑的不同亚区存在多种铁沉积物 and 不同程度的有髓白质,可利用 QSM 在亚区间的磁化率差异以探究精神疾病潜在的治疗靶点^[57]。因此,尽管前期研究中 QSM 的技术仍处于早期阶段,研究证据相对不足,但随着技术的完善和发展,在未来研究中该技术将有助于我们从多个角度发现 SZ 患者大脑的微观改变以及为治疗预后提供相关证据。

上述这些多模态高分辨影像技术是研究 SZ 白质和髓鞘异常活体检测的重要手段,另外,还有基于高角度分辨率扩散成像(high angular resolution diffusion

imaging, HARDI) 技术, 研究者发现前颞区的中纵束连接可能在整合听觉和视觉信息方面发挥作用, 或许将有助于研究 SZ 的幻觉症状^[58]; 可快速获得全脑髓鞘水分分数(myelin water fraction, MWF)的 T1 和 T2 多组分驱动平衡单脉冲技术对 SZ 患者双侧纹状体的 MWF 降低很敏感^[15], 且 MWF 可用于测量神经元轴突周围髓鞘间水分含量的指标。因此, 在不同层面探讨 SZ 白质及髓鞘相关的神经影像学特征, 可为 SZ 早期客观诊断研究及治疗预后提供技术支持。

脑白质网络结构

近年来, 基于神经成像的 SZ 脑连接组学研究逐渐增多, 人类连接组项目在一定程度上可能有助于理解 SZ 的病理生理学^[59]。连接组学是利用磁共振研究 SZ 的新技术, SZ 被定义为脑网络障碍, 是连接组学研究的主要焦点。人脑是一个由众多大脑区域和相互连接的白质轴突通路组成的复杂网络^[60], DTI 可用于重建全脑结构网络。van den Heuvel 等^[60]研究发现大脑中枢形成了一个 rich-club 组织, 表现为在高阶节点之间连接更加紧密, 可提供大脑网络结构的重要信息, rich-club 组织由 6 对中枢区域构成, 分别为楔前叶、额叶、顶上小叶、海马、壳核和丘脑, 上述部位的连接主要作用为整合大脑各区域与认知功能密切联系的神经信息, 利用 DTI 可揭示 rich-club 组织随疾病发展而出现的改变。van den Heuvel 等^[61]进一步发现 rich-club 组织连接异常可能导致 SZ 患者大脑动力学改变和大脑不同系统之间信息整合减少。Cui 等^[62]通过研究首发未治疗的 SZ 患者发现, 与健康对照组比较, rich-club 系数在 SZ 患者中显著降低, 表明该区域的连接性水平降低, 可能反映了 SZ 病理生理学的早期特征。Oestreich 等^[63]在健康个体中发现了一个广泛的白质连接网络, 随着精神病样体验次数的增加, 白质连接强度呈线性下降, 这一过程类似于 SZ 从早期到慢性阶段出现的白质连接性减低。通过提取 MTR 和重建连接组来测试皮层髓鞘形成和大规模连接障碍之间的可能联系, Wei 等^[49]发现 SZ 患者的微结构神经病理学异常与全脑网络层面的结构连接组改变有关。未来需要更多的脑网络研究来揭示 SZ 神经微结构异常的机制。

SZ 的白质成像研究展望

目前对于 SZ 的研究主要集中于在体神经影像学、尸检神经病理学和细胞遗传分子学等方面, 影像学研究可以有效地利用多种软件工具分析大脑结构和功能, 并且可以在纵向研究中获得一系列在体的影像数据, 为研究自然状态下神经疾病发展变化提供证据, 但

由于目前的影像技术还不能达到区分轴突数目和髓鞘厚度变化的空间分辨率, 所以只有病理学研究才能作为疾病微结构变化的金标准^[64]。神经病理学研究有助于解释神经影像学改变方面的原因, 而且通过神经影像学联合神经病理学研究更有利于发现精神疾病中的生物标记物^[65]。髓鞘形成异常可能是 SZ 的重要改变, 其与影像学表现及临床症状关系如何仍是未来研究的重要内容之一, 而综合、多维的白质及髓鞘形成异常研究能为早期客观诊断 SZ 提供证据基础, 结合多种成像手段, 从多维角度探讨 SZ 髓鞘相关的神经影像学特征十分必要。

结 语

SZ 髓鞘形成和白质连接性的异常, 与临床症状密切相关。神经影像学是在体研究 SZ 的有效方式之一, 使用 DTI、DKI、MTI 和 QSM 等测量指标作为客观的生物标记物, 可能有利于研究早期诊断 SZ 以及预测治疗效果, 但 DKI、MTI 和 QSM 等技术应用于 SZ 的研究仍然较少。在目前的研究中, 结论的一致性有待提高, 提示需要更多的随机对照试验和大样本研究, 以提高结论的可靠性, 从而推动白质成像在 SZ 临床诊疗中发挥潜在价值。

参考文献:

- [1] Marder SR, Ropper AH, Cannon TD. Schizophrenia[J]. N Engl J Med, 2019, 381(18):1753-1761.
- [2] Fleischhacker WW, Arango C, Arteel P, et al. Schizophrenia—time to commit to policy change[J]. Schizophr Bull, 2014, 40(Suppl 3):S165-194.
- [3] Karoutzou G, Emrich HM, Dietrich DE. The myelin-pathogenesis puzzle in schizophrenia; a literature review[J]. Mol Psychiatry, 2008, 13(3):245-260.
- [4] Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction[J]. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60(5):443-456.
- [5] Branson HM. Normal myelination: a practical pictorial review[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2013, 23(2):183-195.
- [6] Saab AS, Nave KA. Myelin dynamics: protecting and shaping neuronal functions[J]. Curr Opin Neurobiol, 2017, 47(12):104-112.
- [7] Wozniak JR, Lim KO. Advances in white matter imaging: a review of in vivo magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2006, 30(6):762-774.
- [8] Peters A. Structural changes that occur during normal aging of primate cerebral hemispheres[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2002, 26(7):733-741.
- [9] Weng YT, Chien T, Kuan H, et al. The TRAX, DISC1, and GSK3 complex in mental disorders and therapeutic interventions[J]. J Biomed Sci, 2018, 25(1):71.
- [10] Katsel P, Tan W, Abazyan B, et al. Expression of mutant human DISC1 in mice supports abnormalities in differentiation of oligo-

- dendrocytes[J]. *Schizophr Res*, 2011, 130(1-3): 238-249.
- [11] Miyata S, Hattori T, Shimizu S, et al. Disturbance of oligodendrocyte function plays a key role in the pathogenesis of schizophrenia and major depressive disorder[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015; 492367.
- [12] Bernstein HG, Jauch E, Dobrowolny H, et al. Increased density of DISC1-immunoreactive oligodendroglial cells in fronto-parietal white matter of patients with paranoid schizophrenia[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 266(6): 495-504.
- [13] Schmitt A, Simons M, Cantuti-Castelvetri L, et al. A new role for oligodendrocytes and myelination in schizophrenia and affective disorders? [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2019, 269(4): 371-372.
- [14] 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]. *Schizophr Res*, 2020, 216(1): 262-271.
- [15] Vanes LD, Mouchlianitis E, Wood TC, et al. White matter changes in treatment refractory schizophrenia; does cognitive control and myelination matter? [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 18(1): 186-191.
- [16] Kubicki M, Shenton ME. Diffusion tensor imaging findings and their implications in schizophrenia [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2014, 27(3): 179-184.
- [17] Green AE, Croft RJ, Maller JJ, et al. White matter correlates of episodic memory encoding and retrieval in schizophrenia[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016, 254(8): 188-198.
- [18] Sagarwala R, Nasrallah HA. White matter pathology is shared across multiple psychiatric brain disorders; is abnormal diffusivity a transdiagnostic biomarker for psychopathology? [J]. *Biomarkers Neuropsychiatry*, 2020, 2: 100010.
- [19] Winkowski PJ, Sabisz A, Naumczyk P, et al. Understanding the physiopathology behind axial and radial diffusivity changes-what do we know? [J]. *Front Neurol*, 2018, 27(9): 92.
- [20] Voineskos AN. Genetic underpinnings of white matter 'connectivity': heritability, risk, and heterogeneity in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2015, 161(1): 50-60.
- [21] 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.
- [22] Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, et al. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 23(5): 1261-1269.
- [23] Ohoshi Y, Takahashi S, Yamada S, et al. Microstructural abnormalities in callosal fibers and their relationship with cognitive function in schizophrenia; a tract-specific analysis study[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(8): e01357.
- [24] Xi YB, Guo F, Li H, et al. The structural connectivity pathology of first-episode schizophrenia based on the cardinal symptom of auditory verbal hallucinations[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2016, 257(30): 25-30.
- [25] Chawla N, Deep R, Khandelwal SK, et al. Reduced integrity of superior longitudinal fasciculus and arcuate fasciculus as a marker for auditory hallucinations in schizophrenia; A DTI tractography study[J]. *Asian J Psychiatr*, 2019, 44(8): 179-186.
- [26] de Weijer AD, Mandl RCW, Dieren KMJ, et al. Microstructural alterations of the arcuate fasciculus in schizophrenia patients with frequent auditory verbal hallucinations[J]. *Schizophr Res*, 2011, 130(1-3): 68-77.
- [27] 王兴瑞, 席一斌, 朱元强, 等. 基于 TBSS 的首发精神分裂症全脑白质扩散张量研究 [J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2019, 40(3): 414-419.
- [28] Rotarska-Jagiela A, Oertel-Knoechel V, DeMartino F, et al. Anatomical brain connectivity and positive symptoms of schizophrenia; a diffusion tensor imaging study[J]. *Schizophr Res*, 2009, 174(1): 9-16.
- [29] Mamah D, Ji A, Rutlin J, et al. White matter integrity in schizophrenia and bipolar disorder: tract- and voxel-based analyses of diffusion data from the connectom scanner[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 21: 101649.
- [30] Lee SH, Kubicki M, Asami T, et al. Extensive white matter abnormalities in patients with first-episode schizophrenia: A diffusion tensor imaging (DTI) study[J]. *Schizophr Res*, 2013, 143(2-3): 231-238.
- [31] Hidese S, Ota M, Matsuo J, et al. Association between the scores of the Japanese version of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia and whole-brain structure in patients with chronic schizophrenia; A voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 71(12): 826-835.
- [32] Roalf DR, Gur RE, Verma R, et al. White matter microstructure in schizophrenia: associations to neurocognition and clinical symptomatology[J]. *Schizophr Res*, 2015, 161(1): 42-49.
- [33] Sui J, Jiang R, Bustillo J, et al. Neuroimaging-based individualized prediction of cognition and behavior for mental disorders and health; methods and promises[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 88(11): 818-828.
- [34] Holleran L, Kelly S, Alloza C, et al. The relationship between white matter microstructure and general cognitive ability in patients with schizophrenia and healthy participants in the ENIGMA consortium[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(6): 537-547.
- [35] Maleki S, Chye Y, Zhang X, et al. Neural correlates of symptom severity in obsessive-compulsive disorder using magnetization transfer and diffusion tensor imaging[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2020, 298(4): 111046.
- [36] Haigh SM, Eack SM, Keller T, et al. White matter structure in schizophrenia and autism; abnormal diffusion across the brain in schizophrenia[J]. *Neuropsychologia*, 2019, 135(12): 107233.
- [37] Spalletta G, De Rossi P, Piras F, et al. Brain white matter microstructure in deficit and non-deficit subtypes of schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 231(3): 252-261.
- [38] Du F, Cooper AJ, Thida T, et al. Myelin and axon abnormalities in schizophrenia measured with magnetic resonance imaging techniques[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 74(6): 451-457.
- [39] Delvecchio G, Pignoni A, Perlini C, et al. A diffusion weighted imaging study of basal ganglia in schizophrenia[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2018, 22(1): 6-12.
- [40] Nenadic I, Hoof A, Dietzek M, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum bundle and corpus callosum in schizophrenia vs. bipolar disorder[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017, 266(1): 96-

- 100.
- [41] Wu EX, Cheung MM. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization[J]. *NMR Biomed*, 2010, 23(7):836-848.
- [42] Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis[J]. *NMR Biomed*, 2010, 23(7):698-710.
- [43] Zhu J, Zhuo C, Qin W, et al. Performances of diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in detecting white matter abnormality in schizophrenia[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 9(7):170-176.
- [44] Norris CD, Quick SE, Parker JG, et al. Diffusion MR Imaging in the Head and Neck[J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2020, 30(3):261-282.
- [45] Docx L, Emsell L, Van Hecke W, et al. White matter microstructure and volitional motor activity in schizophrenia: A diffusion kurtosis imaging study[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017, 260(2):29-36.
- [46] Lazar M, Jensen JH, Xuan L, et al. Estimation of the orientation distribution function from diffusional kurtosis imaging[J]. *Magn Reson Med*, 2008, 60(4):774-781.
- [47] Andica C, Kamagata K, Hatano T, et al. MR biomarkers of degenerative brain disorders derived from diffusion imaging[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2020, 52(6):1620-1636.
- [48] Martin AR, Aleksanderek I, Cohen-Adad J, et al. Translating state-of-the-art spinal cord MRI techniques to clinical use: A systematic review of clinical studies utilizing DTI, MT, MWF, MRS, and fMRI[J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 10(4):192-238.
- [49] Wei Y, Collin G, Mandl RCW, et al. Cortical magnetization transfer abnormalities and connectome dysconnectivity in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2018, 192(2):172-178.
- [50] Raghava JM, Mandl RCW, Nielsen MO, et al. Multimodal assessment of white matter microstructure in antipsychotic-naïve schizophrenia patients and confounding effects of recreational drug use[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(1):36-48.
- [51] Mandl RCW, Rais M, van Baal GCM, et al. Altered white matter connectivity in never-medicated patients with schizophrenia[J]. *Human Brain Mapping*, 2013, 34(9):2353-2365.
- [52] Lewandowski KE, Du F, Fan X, et al. Role of glia in prefrontal white matter abnormalities in first episode psychosis or mania detected by diffusion tensor spectroscopy[J]. *Schizophr Res*, 2019, 209(6):64-71.
- [53] Haacke EM, Liu S, Buch S, et al. Quantitative susceptibility mapping: current status and future directions[J]. *Magn Reson Imaging*, 2015, 33(1):1-25.
- [54] Liu C, Li W, Tong KA, et al. Susceptibility-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping in the brain[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2015, 42(1):23-41.
- [55] Reichenbach JR, Schweser F, Serres B, et al. Quantitative susceptibility mapping: concepts and applications[J]. *Clin Neuroradiol*, 2015, 25 (Suppl 2):225-230.
- [56] Gong NJ, Dibb R, Pletnikov M, et al. Imaging microstructure with diffusion and susceptibility MR: neuronal density correlation in Disrupted-in-Schizophrenia-1 mutant mice[J]. *NMR Biomed*, 2020, 33(10):e4365.
- [57] Li J, Li Y, Gutierrez L, et al. Imaging the centromedian thalamic nucleus using quantitative susceptibility mapping[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13(9):447.
- [58] Makris N, Zhu A, Papadimitriou GM, et al. Mapping temporo-parietal and temporo-occipital cortico-cortical connections of the human middle longitudinal fascicle in subject-specific, probabilistic, and stereotaxic Talairach spaces[J]. *Brain Imaging Behav*, 2017, 11(5):1258-1277.
- [59] Zhuo CJ, Li GY, Lin XD, et al. Strategies to solve the reverse inference fallacy in future MRI studies of schizophrenia: a review[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(2):1115-1133.
- [60] van den Heuvel MP, Sporns O. Rich-Club organization of the human connectome[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(44):15775-15786.
- [61] van den Heuvel MP, Sporns O, Collin G, et al. Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(8):783-792.
- [62] Cui LB, Wei YB, Xi YB, et al. Connectome-based patterns of first-episode medication-naïve patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2019, 45(6):1291-1299.
- [63] Oestreich LKL, Randeniya R, Garrido MI. White matter connectivity reductions in the pre-clinical continuum of psychosis: A connectome study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(2):529-537.
- [64] Ji E, Lejoste F, Sarrazin S, et al. From the microscope to the magnet: disconnection in schizophrenia and bipolar disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 98(3):47-57.
- [65] Leite JP, Peixoto-Santos JE. Glia and extracellular matrix molecules: what are their importance for the electrographic and MRI changes in the epileptogenic zone? [J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 121(Pt B):106542.

(收稿日期:2020-04-01 修回日期:2020-07-26)