

非典型抗精神病药物治疗对精神分裂症神经解剖与功能影响的磁共振成像研究

雒凌华, 刘伟, 刘晓帆, 赵淑婉, 顾悦文, 范静雯, 邵峰, 郭钊, 崔龙彪

【摘要】 精神分裂症(SZ)作为一种慢性精神障碍,具有高复发性和高致残性,严重影响患者的各项社会功能。磁共振成像能够在功能及结构层面呈现大脑在不同疾病状态下的改变。非典型抗精神病药物(AAs)是目前治疗SZ的首选方案。本篇综述我们将从脑灰质、脑白质和脑功能3个方面介绍AAs治疗对SZ神经解剖与功能影响的磁共振成像最新研究进展,其中病程分为首发和慢性病程、治疗分为短期治疗和长期治疗。本文回顾通过影像学手段探究AAs可能的作用靶点和机制,为药物治疗的有效性提供证据。

【关键词】 精神分裂症; 药物疗法; 磁共振成像; 治疗结果

【中图分类号】 R749.3;R453;R445.2;R45 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2024)06-0724-03

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2024.06.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



精神分裂症(schizophrenia, SZ)作为临床常见的精神障碍,在世界范围内影响着超过2000万人。关于SZ药物治疗背后的神经生物学机制近年来备受关注。抗精神病药物(antipsychotic drugs, APD)是目前治疗SZ的首选方案,国内较为常用的APD约20种。本综述所涉及的APD主要是非典型抗精神病药物(atypical antipsychotics, AAs),又称第二代抗精神病药物(second generation antipsychotics, SGA),包括利培酮、奥氮平、喹硫平以及阿立哌唑等。研究SZ患者药物治疗前后脑组织形态及功能的改变可加深对治疗机制的认识。而基于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的脑影像学研究可为APD的作用机制及疗效评估提供更多的研究证据^[1]。本文通过对近年来AAs治疗后SZ患者灰质、白质、脑功能改变的研究进展进行综述,希望为AAs疗效背后的神经生物学机制带来启示与参考。

AAs对脑灰质的影响

在过去的几十年里,随着MRI相关神经影像学技

术的发展更加精细化和复杂化,使在体研究SZ患者的脑结构成为可能。既往文献均已证实SZ存在灰质结构异常,主要位于额叶、颞叶、海马等。Honea等^[2]的meta分析提示SZ存在灰质体积减少的脑区主要位于左侧内侧颞叶、双侧颞上回、双侧内侧额叶、双侧岛叶、左侧额下回、左侧海马旁回、右侧前扣带回以及右侧丘脑等。

目前AAs治疗SZ研究的主要对象为首发SZ患者和慢性SZ患者,病程超过5年的患者被定义为“慢性”^[3]。既往的多数研究纳入的SZ患者处于慢性病程,不仅受到了AAs的影响,同时受到病程对于脑灰质结构的影响。分辨SZ患者灰质结构改变是疾病本身的进展还是药物的作用十分关键。因此,SZ患者药物治疗的MRI研究,对于探讨药物治疗的作用具有重要意义。

一项未经治疗和经单一治疗的慢性SZ患者的灰质改变的对照试验(35名未经治疗、病程从5年到48年的慢性SZ患者、20名病程匹配的利培酮单药治疗和20名氯氮平单药治疗患者以及55名健康对照)中,提取灰质测量值(表面积、皮层厚度和皮层体积),并使用协方差分析对4组进行比较。结果表明与未治疗组相比,在接受治疗的慢性SZ患者中,上述指标在双侧前额叶、颞叶和左侧顶下小叶降低^[4]。但利培酮和氯氮平单药治疗SZ后的脑形态学也并不相同,与利培酮单药治疗相比,长期氯氮平单药治疗的患者双侧前额叶和左楔叶皮层的灰质厚度和体积减少更为严重和广泛。

最新研究^[5]发现经过短期(2~4个月)AAs治疗

作者单位: 710054 西安,第四军医大学空军第九八六医院心理科(雒凌华、崔龙彪);710038 西安,第四军医大学唐都医院麻醉科(刘伟);710075 西安,西安高新医院放射科(刘晓帆);710032 西安,第四军医大学西京医院放射科(赵淑婉、顾悦文、范静雯、郭钊);710032 西安,第四军医大学临床心理学教研室(邵峰);710032 西安,第四军医大学陕西省临床遗传学重点实验室(崔龙彪)

作者简介: 雒凌华(2001—),男,陕西西安人,主要从事神经影像学研究。

通讯作者: 郭钊, E-mail: guofan0602@hotmail.com; 崔龙彪, E-mail: lbcui@fmmu.edu.cn

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目(2020M683739);空军军医大学人才扶持“凌云工程”雏鹰计划(2019CYJH)

后,首发 SZ 患者表现出加速的前额叶皮层和前扣带回皮层厚度下降,顶枕叶皮层厚度增加,以及两侧苍白球的体积变大。同时,患者皮层厚度变化与单核细胞基因表达之间存在正相关。研究表明^[6] AAs 治疗对皮层结构的短期和长期(中长期)影响可能存在差异,例如短期(少于 3 个月)治疗 6~12 周后,皮层厚度保持不变甚至增加;而长期(超过 3 个月)治疗表明与未服用药物组相比,患者组皮层厚度变薄。其机制可能是长期 AAs 治疗导致皮层结构中神经元轴突、突触棘或突触的部分丢失,但是与灰质表面积减少无关。其他研究表明^[7] 在 SZ 患者中包括顶叶相关区域、双侧顶枕沟内的区域、右侧楔前叶中的部分区域等,其皮层体积之和的对数与药物暴露时间之间存在显著的正相关。在左侧和右侧枕外侧区域和左侧顶叶,皮层体积和终生累积 AAs 氯丙嗪当量的暴露量之间也存在显著的正相关。

一般情况下,SZ 患者治疗前的灰质体积小于健康人,短期药物治疗后的灰质体积小于治疗前,长期药物治疗的结果与短期治疗相似。虽然药物治疗可以改善患者的临床症状,但总体上表明,无论是服用药物的 SZ 患者还是未服用药物的患者,随着时间的推移,灰质体积都会有所减少,提示灰质体积减少可能是疾病的自然进程和药物的共同作用^[8]。

AAs 对脑白质的影响

目前对于白质的研究主要通过扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)与磁化转移成像(magnetization transfer imaging, MTI)来实现。DTI 通常被用于脑白质微观结构的研究,其中各向异性分数(fractional anisotropy, FA)是最常见的 DTI 衍生测量方法,FA 通常作为白质完整性的参数,反映多种神经生物学基础,如轴突直径、轴突密度和髓鞘。而各向异性模式(mode of anisotropy, MO)作为另一种 DTI 衍生测量方法,常用于研究组织紊乱的白质微观结构。此外,根据 MTI 数据计算出的磁化转移率(magnetization transfer ratio, MTR)通常用于研究髓鞘改变和炎症的产生。

白质完整性与执行功能、注意广度和信息处理速度等神经认知功能之间存在着显著的关系,白质异常可能引起 SZ 患者认知功能障碍这一核心症状^[9]。利用 DTI 数据建立脑龄预测模型结果显示,患者基线脑龄与信息处理速度呈负相关,患者和健康对照相比脑预测年龄差明显升高,早期(平均 4.7 个月)AAs 治疗可明显改善患者的大脑白质老化^[10]。一项通过 DTI 对 AAs 治疗有应答者、难治性 SZ 患者和健康对照进行白质微结构的研究表明^[11],AAs 治疗不同应答者存

在不同模式的白质微结构完整性损伤。其中,治疗有应答者白质异常主要在丘脑前辐射、胼胝体压部、扣带束和上纵束,而难治者白质异常主要分布在丘脑前辐射、扣带束、穹隆和脑桥交叉纤维束,这种 AAs 治疗不同应答患者早期白质微结构完整性的异常为患者的早期治疗提供了重要依据。

先前研究表明短期使用 AAs 会对 SZ 患者大脑结构造成不利影响^[12]。一项通过小世界(small world, SW)属性研究^[13]表明慢性 SZ 患者白质结构连接呈 FA 降低,然而首发 SZ 患者未发现白质结构连接改变,但是 AAs 与上述 FA 变化并无相关性,推测这可能是用药的保护作用同疾病自然进展效应相抵消的结果。

AAs 对脑功能的影响

功能 MRI(functional MRI, fMRI)通过基于血氧饱和度(blood oxygenation level dependent, BOLD)的信号进行成像。BOLD 信号可以间接反映大脑的活动代谢情况,某个区域 BOLD 信号高说明该区域被激活。脑功能连接被具体定义为两个不同脑区 BOLD 序列在时间维度上的相关程度,主要通过皮尔逊相关系数来计算。

目前研究脑功能的主要手段为静息态 fMRI,常见的分析方法为功能连接(functional connectivity, FC)、低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)和局部一致性(regional homogeneity, ReHo)等分析。FC 通常用于分析脑区间的功能特征,ALFF 和 ReHo 通常用于分析局部脑区的功能特征。

研究表明^[14-16] AAs 治疗后前扣带回、后扣带回、左舌回、双侧丘脑和顶下小叶的 FC 增加,并与患者症状改善相关。一项 AAs(药物治疗 12 周)对首发 SZ 3 重网络动态功能连接(dynamic functional connectivity, DFC)相互作用的研究表明^[17]患者药物治疗同前相比,默认模式网络(default mode network, DMN)和中央执行网络(central executive network, CEN)之间(右侧颞中回-左侧顶下小叶)、DMN 和突显网络(salience network, SN)之间(左侧角回-右侧岛叶)以及 DMN 内(内侧前额叶皮层-左侧角回)的 DFCs 显著升高。一项研究表明^[18]首发 SZ 患者治疗后内侧额上回和右侧中央前回的 ALFF 增加;SZ 患者在治疗后表现出右内侧额上回 ReHo 增加,视觉皮层、左枕中回和左中央后回 ReHo 减少^[19,20]。结合局部神经活动和网络连接分析可系统地了解 SZ 的发病机制和 APD 治疗效果的潜在神经机制。

拓扑属性中的局部聚类系数同 SZ 患者用药后阴性症状改善显著相关^[21]。除此以外,脑的功能连接分

析还可以运用 SW, 根据图论中获得的参数, SW 有助于宏观描述全脑网络的特性。

然而, 目前由于脑功能连接方面的研究大多以脑区定义节点, 只能关注脑区之间的联系, 所以无法揭示脑区内部的连接关系。

本文主要通过影像学方法评估 AAs 治疗对大脑结构与功能的作用, 该领域的研究对象主要为使用 AAs 治疗患者。综合以上研究结果, SZ 患者短期药物治疗后主要表现为灰质体积降低、皮层厚度变薄, 长期药物治疗的结果与短期治疗相似, 而灰质结构变化反映的可能是疾病的自然进程和药物治疗的共同作用; 在白质结构方面, AAs 治疗不同应答者存在不同模式的白质微结构完整性损伤, 并可改善大脑白质老化; AAs 治疗后前扣带回、后扣带回、左舌回、双侧丘脑和顶下小叶的 FC 增加, 并与患者症状改善相关, 首发 SZ 患者治疗后内侧额上回和右侧中央前回的 ALFF 增加。现有研究更偏向于探究 AAs 与脑区功能、神经网络连接改变之间的关系, 该领域仍存在许多未知等待探究。

参考文献:

- [1] 付宇斐, 吴旭莎, 武文珺, 等. 精神分裂症疗效预测的神经影像学标记物研究进展[J]. 放射学实践, 2021, 36(4): 556-559.
- [2] Honea R, Crow TJ, Passingham D, et al. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies[J]. *Am J Psychiatry*, 2005, 162(12): 2233-2245.
- [3] Bowie CR, Grossman M, Gupta M, et al. Cognitive remediation in schizophrenia: efficacy and effectiveness in patients with early versus long-term course of illness[J]. *Early Interv Psychiatry*, 2014, 8(1): 32-38.
- [4] Liu N, Xiao Y, Zhang W, et al. Characteristics of gray matter alterations in never-treated and treated chronic schizophrenia patients [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 136.
- [5] Cui LB, Wang XY, Fu YF, Liu XF, et al. Transcriptional level of inflammation markers associates with short-term brain structural changes in first-episode schizophrenia[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 250.
- [6] Feng R, Womer FY, Edmiston EK, et al. Antipsychotic effects on cortical morphology in schizophrenia and bipolar disorders [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14.
- [7] Chwa WJ, Tishler TA, Raymond C, et al. Association between cortical volume and gray-white matter contrast with second generation antipsychotic medication exposure in first episode male schizophrenia patients [J]. *Schizophr Res*, 2020, 222: 397-410.
- [8] Fountoulakis KN, Stahl SM. The effect of first- and second-generation antipsychotics on brain morphology in schizophrenia: A systematic review of longitudinal magnetic resonance studies with a

- randomized allocation to treatment arms [J]. *J Psychopharmacol*, 2022, 36(4): 428-438.
- [9] 吴旭莎, 付宇斐, 张雅红, 等. 精神分裂症脑白质成像研究进展 [J]. 放射学实践, 2021, 36(9): 1164-1169.
- [10] Xi YB, Wu XS, Cui LB, et al. Neuroimaging-based brain-age prediction of first-episode schizophrenia and the alteration of brain age after early medication [J]. *Br J Psychiatry*, 2021, 2: 1-8.
- [11] 曾嘉欣, 张文静, 付桂, 等. 基于弥散张量成像对精神分裂症药物治疗不同反应者的研究 [J]. *生物医学工程学杂志*, 2020, 37(3): 480-486.
- [12] Meng L, Li K, Li W, et al. Widespread white-matter microstructure integrity reduction in first-episode schizophrenia patients after acute antipsychotic treatment [J]. *Schizophr Res*, 2019, 204: 238-244.
- [13] Cea-Canas B, de Luis R, Lubeiro A, et al. Structural connectivity in schizophrenia and bipolar disorder: effects of chronicity and antipsychotic treatment [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 92: 369-377.
- [14] Lin X, Deng J, Dong G, et al. Effects of chronic pharmacological treatment on functional brain Network connectivity in patients with schizophrenia [J]. *Psychiatry Res*, 2021, 295: 113338.
- [15] Duan X, Hu M, Huang X, et al. Effects of risperidone monotherapy on the default-mode network in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia: posteromedial cortex heterogeneity and relationship with the symptom improvements [J]. *Schizophr Res*, 2020, 218: 201-208.
- [16] Yang C, Zhang W, Liu J, et al. Disrupted subcortical functional connectome gradient in drug-naïve first-episode schizophrenia and the normalization effects after antipsychotic treatment [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(5): 789-796.
- [17] Wang Y, Jiang Y, Collin G, et al. The effects of antipsychotics on interactions of dynamic functional connectivity in the triple-network in first episode schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2021, 236: 29-37.
- [18] Yin P, Zhao C, Li Y, et al. Changes in brain structure, function, and Network properties in patients with first-episode schizophrenia treated with antipsychotics [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 735623.
- [19] Zhang Y, Xiang Q, Huang CC, et al. Short-term medication effects on brain functional activity and Network architecture in first-episode psychosis: a longitudinal fMRI study [J]. *Brain Imaging Behav*, 2023, 17(2): 137-148.
- [20] Li X, Liu Q, Chen Z, et al. Abnormalities of regional brain activity in patients with schizophrenia: a longitudinal resting-state fMRI study [J]. *Schizophr Bull*, 2023, 49(5): 1336-1344.
- [21] Wang LX, Guo F, Zhu YQ, et al. Effect of second-generation antipsychotics on brain network topology in first-episode schizophrenia: A longitudinal rs-fMRI study [J]. *Schizophr Res*, 2019, 208: 160-166.

(收稿日期: 2023-03-02 修回日期: 2023-08-11)