

论 著

青少年精神分裂症
BOLD-fMRI特征与认知
功能的关系*

吴伟斌* 傅礼洪 上官文博

陈文胜 黄 炜

佛山市第三人民医院影像科

(广东 佛山 528000)

【摘要】目的 探究青少年精神分裂症血氧水平依赖对比成像的磁共振功能成像(BOLD-fMRI)特征与认知功能的关系。方法 选取2020年4月至2021年8月在本院接受治疗的青少年精神分裂症患者50例,根据简易精神状态评价量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)检测其认知程度,按照结果分为精神分裂症认知障碍组(SIND组)、精神分裂症认知正常组(SN组)。同时选择年龄、性别、受教育程度与精神分裂症患者相匹配的50例正常自愿者,作为对照(计为NC组)。对所有患者以及志愿者均进行BOLD-fMRI检查,对比相关参数。结果 50例青少年精神分裂症患者中,共有17例存在认知障碍、33例认知正常;SIND组MMSE以及MoCA评分小于SN组、NC组,SN组以上参数小于NC组($P<0.05$)。三组BOLD-fMRI参数 γ 值、 λ 值存在差异($P<0.05$),而 δ 值差异无统计学意义($P>0.05$);SIND组患者的 γ 值均小于NC组($P<0.05$),SIND组 λ 值大于NC组志愿者,SN组 λ 值小于NC组($P<0.05$),其余两组间同参数差异均无统计学意义($P>0.05$)。SIND组患者额叶上回、脑干、海马区功能连接较SN组增强,同时右侧小脑半球皮层区、左侧顶叶皮层区功能连接较SN组减弱。结论 青少年精神分裂症患者的BOLD-fMRI特征与其认知功能存在一定联系,认知障碍精神分裂症患者的 γ 值显著降低,低于正常人群以及认知正常的精神分裂症患者; λ 值显著低于正常人群,但与认知正常的精神分裂症患者相比差异不显著;同时存在认知障碍的患者,额叶上回、脑干、海马区功能连接增强,右侧小脑半球皮层区、左侧顶叶皮层区减弱。临床中可根据BOLD-fMRI检测结果协助诊断青少年精神分裂症患者的认知功能,从而制定治疗方案。

【关键词】青少年精神分裂症;磁共振功能成像;认知功能;功能连接

【中图分类号】R749.3

【文献标识码】A

【基金项目】佛山市科技创新项目
(2020001005630)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.06.002

Relationship between BOLD-fMRI Features and Cognitive Function in Adolescents with Schizophrenia*

WU Wei-bin*, FU Li-hong, SHANGGUAN Wen-bo, CHEN Wen-sheng, HUANG Wei.

Department of Imaging, Foshan Third People's Hospital, Foshan 528000, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective The aim of this study was to explore the relationship between blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) features and cognitive function in adolescents with schizophrenia. **Methods** Fifty adolescents with schizophrenia treated in the hospital were selected between April 2020 and August 2021. The Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) were used to evaluate cognition degree. According to the assessment results, the subjects were divided into schizophrenia with cognitive impairment group (SIND group) and schizophrenia with normal cognition group (SN group). Meanwhile, 50 normal volunteers of matching age, gender, and education level were selected as controls (NC group). Both groups were subjected to BOLD-fMRI examinations, and relevant parameters were compared. **Results** Among the 50 adolescents with schizophrenia, there were 17 adolescents with cognitive impairment and 33 adolescents with normal cognition. The MMSE scores and MoCA scores of the SIND group, SN group, and NC group increased in order ($P<0.05$). BOLD-fMRI γ value and λ value were different in the three groups ($P<0.05$), but there was no statistically significant difference in δ value ($P>0.05$). The γ value of SIND group was lower than that of NC group ($P<0.05$), the λ value of SIND group was higher than that of NC group, and λ value of SN group was lower than that of NC group ($P<0.05$). There was no significant difference in these parameters between the other two groups ($P>0.05$). The functional connectivity of upper frontal gyrus, brainstem, and hippocampal region in SIND group was stronger than that in SN group. Meanwhile, the functional connectivity of right cerebellar hemisphere and left parietal cortex was weaker than that in SN group. **Conclusion** BOLD-fMRI features are related to cognitive function in adolescents with schizophrenia, and γ value is significantly lower in schizophrenia patients with cognitive impairment than in normal people and schizophrenia patients with normal cognition. λ value is significantly lower than that of normal people, but the difference is not significant, compared with schizophrenia patients with normal cognition. The functional connectivity of superior frontal gyrus, brainstem, and hippocampal region is enhanced, and the functional connectivity of right cerebellar hemisphere and left parietal cortex is weakened in schizophrenia patients with cognitive impairment. Clinically, the BOLD-fMRI findings can help diagnose cognitive function in adolescents with schizophrenia and develop treatment plan.

Keywords: Adolescent Schizophrenia; Magnetic Resonance Imaging; Cognitive Function; Functional Connectivity

精神分裂症是一种常见的神经发育障碍的慢性疾病,因病理或生理变化导致意识清楚下思维、情感分裂,同时伴有不同程度的认知功能损害^[1-2]。青少年精神分裂症为早发性,随着病情迁延可能会造成精神残疾、认知障碍等多种症状,损害社会功能^[3]。血氧水平依赖对比成像的磁共振功能成像(blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)利用脑部血氧浓度变化作为天然造影剂成像,反映脑组织局部活动功能^[4]。本研究对青少年精神分裂症患者进行BOLD-fMRI检测,探究BOLD-fMRI对其认知功能的检测价值,为临床提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020年4月至2021年8月在本院接受治疗的青少年精神分裂症患者50例,分为精神分裂症认知障碍组(schizophrenia with cognitive impairment, SIND)、精神分裂症认知正常组(schizophrenia with normal cognition, SN),

【第一作者】吴伟斌,男,副主任医师,主要研究方向:中枢神经系统、骨关节系统及消化系统的影像学研究。E-mail: wuwb128@163.com

【通讯作者】吴伟斌

各有患者17例、33例；同时选取正常志愿者50例作为对照，计为NC组。三组一般资料见下，差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经伦理委员会批准，且参与患者或其家属自愿参与此次研究并已签署知情同意书。

纳入标准：纳入的精神分裂症患者均符合《美国精神障碍诊断与统计手册第四版》精神分裂症的诊断标准，而纳入的健康者则均不具有精神病家族史；纳入患者的年龄区间范围为10~18岁，且患者的病程均在一年以内；纳入的精神分裂症患者均未服用过抗精神类的药物；患者均具有自我意识，能够配合完成认知功能评定及3.0T功能磁共振检查。**排除标准：**患者合并有神经系统疾病及其他精神障碍病；患者存在头部外伤史，产伤或出生时缺氧等异常；患者过去半年有酒精、药物依赖史；患者合并有重要器官衰竭症或恶性肿瘤；具有色弱、色盲及听力异常；存在磁共振检查禁忌证。

1.2 BOLD-fMRI方法 采用GE超导磁共振设备(SignaPioneer 3.0T)，对患者进行头部扫描。使用头部线圈，并基于耳塞降噪；要求检查过程中，患者闭目、平静呼吸，同时保持清醒、不进行任何思维活动。解剖图结构采用3D高分辨率结构像，该序列参数为：翻转角选择 9° 、视野设置为 $256\text{mm}\times 256\text{mm}$ 、矩阵设置为 256×256 、层数设置为176、层厚设置为1mm、无层间距、重复时间设置为8.6ms、回波时间设置为3.3ms。完成上述检查后再进行血氧水平的rs-fMRI扫描，该序列参数为：翻转角选择 90° 、视野设置为 $240\text{mm}\times 240\text{mm}$ 、矩阵设置为 64×64 、层数设置为36、层厚设置为4mm、无层间距、扫描时间总共为8min、回波时间为30ms、重复时间为2000ms。检查完成后，检测检查过程中是否存在头动，对头动的要求不超过2mm。

1.3 检测指标

1.3.1 认知功能分组 采用简易精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE)^[5]评估患者的认知水平，该量表总分为30分，最终得分与受测者的认知功能成正

相关。同时采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)^[6]评估患者的认知功能，该量表从受测者的注意与集中能力、计算、语言、定向力等方面进行评估，总分为30分，最终得分与受测者的认知功能成正相关。认知障碍：受教育年限 >6 年者：MMSE <24 分、MoCA <26 分；0年 $<$ 受教育年限 ≤ 6 年者：MMSE <20 分、MoCA <26 分；文盲：MMSE <17 分、MoCA <26 分。符合以上条件者计为SIND组，其余患者纳入SN组。

1.3.2 small world分析 选取2名高资影像学医师进行结果诊断，要求结果一致，否则重新评估。将数据传输传入工作站，数据转换、提出信号不稳定的初始信号，时间矫正、头动矫正后，采用MNI(蒙特利尔神经科学研究所)模板，将fMRI标准化后运用功能网络进行small world分析，得到 γ 、 λ 、 δ 值。

1.3.3 根据患者不同脑区域MNI坐标为圆心，以半径6mm为感兴趣区域(region of interest, ROI)；定义的ROI从每个个体预处理后的fMRI图像分割的区域内所有体素时间序列进行平均，后以平均时间序列为参考序列，根据全脑各体素的时间序列以得到参考时间序列以及其他体素时间序列的相关系数 r 值(即该体素与此脑结构的功能连接强度)，从而得到脑部功能连接网络。

1.4 统计学分析 采用SPSS 20.0软件处理数据。计数资料以 $n(\%)$ 表示，行 χ^2 检验；计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，三组间指标对比采用单因素方差分析(统计量为 F)，两两比较SNK-q检验，检验水准为 $\alpha=0.05$ 。SIND组、SN组功能连接差异采用REST双样本 t 检验，体数水平 $P<0.01$ ，AlphaSim校正，簇集大小 >40 为检验水准。

2 结果

2.1 精神分裂症患者认知情况检测结果 50例青少年精神分裂症患者中，17例存在认知障碍，另33例认知正常。

表1 三组一般资料的比较

组别	性别(例)		受教育程度(例)			年龄(岁)	精神分裂症病程(月)
	男	女	>6 年	≤ 6 年、 >0 年	文盲		
SIND组($n=17$)	10	7	10	6	1	15.60 ± 2.00	3.69 ± 0.92
SN组($n=33$)	22	11	18	12	3	15.39 ± 1.48	3.70 ± 1.05
NC组($n=50$)	34	16	37	13	0	14.95 ± 2.13	-
$7t/\chi^2$	0.488		6.384			0.957	0.033
P	0.784		0.173			0.388	0.974

表2 三组患者MMSE、MoCA评分对比

组别	MMSE	MoCA
SIND组($n=17$)	23.66 ± 0.70	22.98 ± 1.22
SN组($n=33$)	26.13 ± 0.85	26.98 ± 2.00
NC组($n=50$)	29.70 ± 0.44	28.94 ± 0.53
F 、 P	665.043 、 <0.001	133.299 、 <0.001
qA~C	47.116 、 <0.05	22.978 、 <0.05
qA~B	18.120 、 <0.05	14.503 、 <0.05
qB~C	34.860 、 <0.05	9.459 、 <0.05

注：A为SIND组，B为SN组，C为NC组，下同。

2.2 三组患者MMSE、MoCA评分对比 三组患者的MMSE、MoCA评分均存在差异($P<0.05$)。MMSE：SIND组 $<$ SN组 $<$ NC组($P<0.05$)；MoCA：SIND组 $<$ SN组 $<$ NC组($P<0.05$)，见表2。

2.3 三组患者的小世界参数对比 三组患者的 γ 值、 λ 值均存在差异($P<0.05$)，而 δ 值无差异($P>0.05$)。SIND组患者 γ 值 $<$ NC组($P<0.05$)，SIND组、SN组的 λ 值均 $<$ NC组($P<0.05$)，其他不同组的相同参数均无差异($P>0.05$)，见表3。

表3 三组患者的小世界参数对比

组别	γ	λ	δ
SIND组(n=17)	1.54±0.06	1.17±0.05	1.32±0.11
SN组(n=33)	1.61±0.20	1.110±0.07	1.45±0.13
NC组(n=50)	1.63±0.05	1.14±0.03	1.43±0.29
F、P	3.419、0.037	7.720、0.001	2.040、0.136
qA~C	3.695、<0.05	5.054、<0.05	2.477、>0.05
qA~B	2.703、>0.05	1.901、>0.05	2.753、>0.05
qB~C	1.028、>0.05	3.796、<0.05	0.564、>0.05

2.4 SIND组较SN组脑部功能连接异常情况 双样本t检测显示,与对照组相比,认知异常青少年精神分裂症患者的额叶上回、脑干、海马、右侧小脑半球皮层区、左侧顶叶皮层区均与其他多个脑区功能连接异常,其中额叶上回、脑干、海马区功能连接增强,右侧小脑半球皮层区、左侧顶叶皮层区功能连接减弱($P<0.05$,簇集大小 >40),见表4。

表4 SIND组较SN组脑部功能连接异常情况

脑区	MNI坐标			t值	簇集大小
	x	y	z		
额叶上回	-50	29	-16	5.111	77
脑干	-16	18	44	4.397	51
海马	-35	64	14	4.052	49
左丘脑	-15	-40	-17	-3.651	30
右侧小脑半球皮层区	-68	-10	64	-4.941	50
左侧顶叶皮层区	64	15	50	-3.614	43
左侧额叶皮层	24	-19	38	-1.902	19

2.5 具体病例分析 典型病例影像分析结果见图1~图3。

3 讨论

精神分裂症患者脑部生理病理变化要早于临床表现,青少年精神分裂症患者皮质下局部协变连接改变与其脑结构协同发育异常有显著联系^[7-8]。了解早发青少年精神分裂症合并认知障碍患者脑部组织变化,有助于医生判断、评估、实施治疗^[9-10]。当神经元活动时,脑血流量增加大于耗氧量,所以局部静脉血氧浓度升高,去氧血红蛋白含量相对减少。去氧血红蛋白为顺磁性物质,可产生局部梯度磁场,质子快速去相位,可缩短 T_2 。BOLD-fMRI检测即利用脑部氧合血红蛋白含量、磁场性质改变,反映血液以及血管外的磁共振信号变化^[11-12]。存在认知障碍的青少年精神分裂症患者,神经元连接障碍^[13],或可表现BOLD-fMRI特征异常。

机体认知活动基于神经元连接、信息传递过程。人的大脑神经网络具有多重时间、空间尺度,分离、分散的信息处理模式,具有耗能小、效率高的特点^[14]。小世界具有较短的路径长度、较高的集群系数,类似于人脑信息处理模式。“小世界”网络理论参数 γ 值为标准化聚类系数,其值越大,说明网络越趋向于集团化,网络局部信息传递功能越强。本研究结果显示,SIND组以及SN组患者的 γ 值均小于对照组,说明青少年精神分裂症患者的信息传递功能均弱于正常人群。同时,

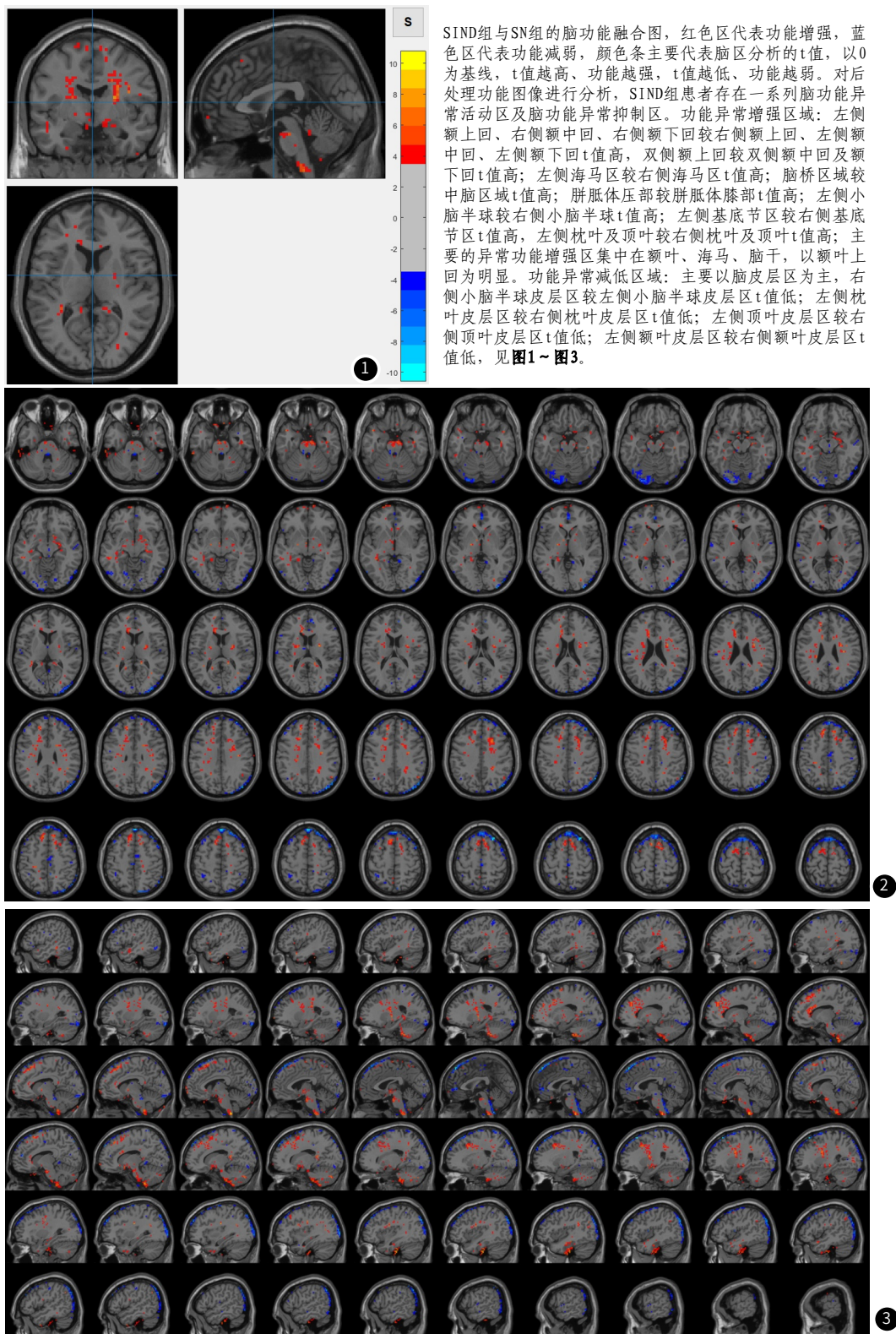
SIND组、SN组患者两者间的 γ 值差异并不存在显著差异,则说明发生认知障碍的青少年精神分裂症相较于认知正常者信息传递功能呈轻微降低,变化并不大。 λ 值为最短路径长度,可衡量网络传输能力。SIND组患者 λ 值低于NC组志愿者,说明认知障碍青少年精神分裂症患者的网络传输能力低于正常人群,这可能与患者大脑处理网络中神经元的失连接有关。与此同时,SN组患者的 λ 值小于NC组,说明认知功能正常的青少年精神分裂症患者大脑处理远距离信息的能力增强,这可能是受患者对外界的抵抗作用增强的影响。

视觉场景记忆编码导致不同程度的认知功能损害,这与乙酰胆碱或者其他神经递质的调节有关。此外,额叶联合区域与注意、记忆高级认知功能有关^[15];脑干与呼吸、消化、睡眠等生理功能有关;海马主要负责人的学习与记忆。本研究结果显示SIND组患者的额叶上回、脑干、海马区神经连接功能较SN组患者增强,则可能是因为代偿作用导致局部功能重建,或屏蔽了外界信息干扰,从而提高了肌肉协调等功能。SIND组患者右侧小脑半球皮层区、左侧顶叶皮层区功能连接减弱,则说明存在精神分裂症患者的认识障碍产生与此区域功能改变有关。

综上所述,青少年精神分裂症合并认知功能障碍患者的BOLD-fMRI检测小世界参数 γ 值较小、 λ 值较大,同时额叶上回、脑干、海马区信号增强,右侧小脑半球皮层区、左侧顶叶皮层区信号减弱,临床中可根据青少年精神分裂症的BOLD-fMRI检测结果预测、评估其认知功能水平。

参考文献

- [1] 中华医学会放射学分会磁共振学组. 精神分裂症MR脑结构成像技术规范 化应用中国指南[J]. 中华放射学杂志, 2019, 53(3): 170-176.
- [2] 张晓晰,李静,廖金敏,等. 精神分裂症和强迫障碍患者的全脑灰质体积及静息态脑功能局部一致性[J]. 中国心理卫生杂志, 2017, 31(10): 30-36.
- [3] 邝启杰,刘驿,宋真,等. 首发精神分裂症患者认知障碍与比率低频振幅的相关研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(9): 529-534.
- [4] Geerts H, Roberts P, Spiros A. Exploring the relation between BOLD fMRI and cognitive performance using a computer-based quantitative systems pharmacology model: Applications to the COMTVAL158MET genotype and ketamine[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2021, 50(1): 12-22.
- [5] Byrne L, Bucks R S, Wilcock G K. Mini mental state examination[J]. The Lancet, 2000, 355(9200): 314-315.
- [6] 孙伟铭,董香丽,张军,等. MoCA与MMSE在脑外伤患者认知功能障碍评估中的效果比较[J]. 现代预防医学, 2019, 46(5): 939-943.
- [7] Hahn B, Robinson B M, Leonard C J, et al. Posterior parietal cortex dysfunction is central to working memory storage and broad cognitive deficits in schizophrenia[J]. J Neurosci, 2018, 38(39): 8378-8387.
- [8] 郑俊杰,张燕,赵靖平,等. 早发青少年精神分裂症患者皮质下脑结构协变连接异常的研究[J]. 中华精神科杂志, 2017, 50(6): 439-444.
- [9] 袁海,奈放祯,张勇,等. 首发精神分裂症的CT图像脑形态改变特征观察[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(3): 36-38.
- [10] 张荣荣,闫伟,谢世平,周敏. 首发精神分裂症患者的认知及比率低频振幅研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(9): 142-146.
- [11] Rosenthal S, Gray M, Fatima H, et al. Functional MR imaging: blood oxygen level-dependent and resting state techniques in mild traumatic brain injury[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2018, 28(1): 107-115.



SIND组与SN组的脑功能融合图, 红色区代表功能增强, 蓝色区代表功能减弱, 颜色条主要代表脑区分析的t值, 以0为基线, t值越高, 功能越强, t值越低, 功能越弱。对后处理功能图像进行分析, SIND组患者存在一系列脑功能异常活动区及脑功能异常抑制区。功能异常增强区域: 左侧额上回、右侧额中回、右侧额下回较右侧额上回、左侧额中回、左侧额下回t值高, 双侧额上回较双侧额中回及额下回t值高; 左侧海马区较右侧海马区t值高; 脑桥区域较中脑区域t值高; 胼胝体压部较胼胝体膝部t值高; 左侧小脑半球较右侧小脑半球t值高; 左侧基底节区较右侧基底节区t值高, 左侧枕叶及顶叶较右侧枕叶及顶叶t值高; 主要的异常功能增强区集中在额叶、海马、脑干, 以额叶上回为明显。功能异常减低区域: 主要以脑皮层区为主, 右侧小脑半球皮层区较左侧小脑半球皮层区t值低; 左侧枕叶皮层区较右侧枕叶皮层区t值低; 左侧顶叶皮层区较右侧顶叶皮层区t值低; 左侧额叶皮层区较右侧额叶皮层区t值低, 见图1~图3。

[12] van den Boomen M, Manhard M K, Snel G J H, et al. Blood oxygen level-dependent MRI of the myocardium with multiecho gradient-echo spin-Echo imaging[J]. Radiology, 2020, 294(3): 538-545.

[13] 蔡佳, 李涛. 早发精神分裂症影像学研究进展[J]. 中华精神科杂志, 2018, 51(4): 260-264.

[14] 邱少娟, 齐张璋, 陈观茂, 等. 阳性症状为主型精神分裂症脑半球

间功能连接的静息态功能MRI研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2019, 45(3): 155-160.

[15] 欧娜, 及若非, 王新森, 等. 首次发病青少年精神分裂症患者的后扣带回功能连接网络异常[J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(2): 123-128.

(收稿日期: 2021-10-25)