

论 著

静息态功能磁共振下早发未用药精神分裂症患者脑内环路研究*

新乡医学院第二临床学院
(河南 新乡 453000)

裴绮丽 张海三 王 壁
王 潇 赵庆江

【摘要】目的 探讨静息态下功能磁共振下青少年首发未用药精神分裂症患者脑内环路的异常。**方法** 纳入33例青少年首发未用药精神分裂症(患者组)和34名正常青少年(对照组)为研究对象,均接受静息态功能磁共振扫描(rs-fMRI);采用低频振幅(ALFF)方法对数据进行分析,进行独立样本t检验后分析静息态脑功能的差异。**结果** 患者组在左侧颞下回、右侧海马、右侧尾状核、丘脑ALFF值升高,后扣带回、顶下小叶ALFF值降低,差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 青少年精神分裂症的发病机制可能与纹状体-丘脑-默认网络环路中部分脑区功能异常有关。

【关键词】 青少年首发未用药精神分裂症;功能磁共振成像;低频振幅;纹状体-丘脑-默认网络环路

【中图分类号】 R749.3; R814.46

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省生物精神病重点实验室开放课题: ZDSYS2015002

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2018.07.021

通讯作者: 张海三

Study of Intracerebral Loop in Patients with Schizophrenia Without Early Onset of Schizophrenia by Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging*

PEI Qi-li, ZHANG Hai-san, WANG Bi, et al., The Second Clinical College of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453000, Henan Province, China

[Abstract] Objective To explore the abnormality of the inner loop in the patients with schizophrenia under the condition of resting state functional magnetic resonance image. **Methods** The subjects were included in 33 adolescents with untreated schizophrenia (group of patients) and 34 normal adolescents (control group), all of whom were subject to the resting-state functional magnetic resonance image (rs-fMRI). The data were analyzed by using amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) method, and the difference of resting brain function was analyzed after independent sample t test. **Results** The patients group increased in the left temporal gyrus, right hippocampus, right caudate nucleus, and thalamus ALFF, and decreased the ALFF value in the posterior cingulate cortex and the lower lobe, and the difference was statistically significant ($P<0.005$). **Conclusion** The pathogenesis of adolescent schizophrenia may be related to the functional abnormality of some brain regions in the striatum - thalamus - the default network loop.

[Key words] Adolescent First-episode Untreated Schizophrenia; Functional Magnetic Resonance Imaging; Low-frequency Amplitude; Striatum-thalamic-default Network Loop

精神分裂症是一种严重的精神障碍性疾病,发病机制至今不明,静息态功能磁共振(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是一种无创的基于血氧水平依赖性(blood oxygen level dependent, BOLD)信号,通过神经元活动引起局部血流中去氧血红蛋白和氧合血红蛋白的浓度比率的变化进而反映大脑功能活动的技术。低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)是由Zang^[1]等提出的,它是探索区域脑功能的一种方法,异常的ALFF可能反映了自发神经活动的改变,有助于定位静息状态下功能活动异常的大脑区域。近年来静息态功能磁共振rs-fMRI结合低频振幅ALFF分析的研究越来越多的应用于脑功能异常的疾病中,比如研究早产儿脑发育过程中的功能异常^[2]。Sui^[2]等研究指出皮质-纹状体-丘脑环路的结构与功能异常可能与精神分裂症认知功能障碍有关。Wang^[3]等采用Granger因果分析研究认为精神分裂症患者纹状体-默认网络环路存在功能障碍。目前有关精神分裂症脑内环路的研究大多集中在成人,且未能排除药物影响。青少年首发精神分裂症属于早发精神分裂症。青少年精神分裂症相较于成人患者,临床症状更严重。因此我们首次以青少年首发未用药精神分裂症和与之相匹配的健康志愿者为研究对象,在静息态功能磁共振下,采取低频振荡振幅ALFF方法来分析其大脑功能网络的激活情况,探讨其脑内环路的异常。

1 对象和方法

1.1 对象 患者组:纳入2016年05月至2017年05月在新乡医学院第二附属医院就诊的青少年精神分裂症患者33例,其中男性17例,

女性16例, 年龄13~18岁, 平均 (15.3 ± 1.2) 岁。入组标准: ①入组患者均接受美国精神与行为障碍分类与诊断标准第四版(DSM-IV-TR)的轴I结构式会谈(SCID-I/P), 且符合通过《美国精神障碍诊断与统计手册第四版》(Diagnostic and Statistical Manual, Forth Edition, DSM-IV)精神分裂症诊断要求标准; ②首次发病, 未经治疗, 且病程 ≤ 1 年; ③右利手; ④无磁共振检查禁忌症。排除标准: ①严重脑器质性疾病; ②伴有严重躯体障碍及神经系统疾病; ③直系亲属曾患有或正在罹患精神疾病者。

正常对照组: 来自本市在校学生34名, 男女各17名; 年龄13~18岁, 平均 (15.6 ± 1.5) 岁。入组标准: ①年龄、性别、利手及受教育程度与患者组相匹配; ②无精神疾病及精神疾病家族史; ③无脑器质性疾病与重大躯体疾病疾病史。④无磁共振检查禁忌症。

两组间性别、年龄和受教育年限差异均无统计学意义(P 值均 < 0.01)。本研究经新乡医学院第二附属医院伦理委员会批准同意。继而详细告知研究对象及其法定监护人研究中所涉及的内容, 并解决回答他们所提出的疑问, 安抚其心理。所有受试者最终均属于自愿参加并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 MRI图像采集: 所有原始图像数据采集均在新乡医学院第二附属医院影像科西门子MAGNET Verio Tim MRI3.0 T磁共振成像系统下操作完成, 且由同1名高年资影像专业技师对图像进行质控。扫描过程中用相应配套的泡沫垫辅助固定受试者头部

位置, 因为有研究证实颅脑MRI检查在加垫法的基础上, 运动伪影能够有效被抑制消除^[4], 嘱受试者放松、闭眼平躺于检查床, 使用隔音耳塞降低噪声干扰, 以减少受试者的头部活动。要求受试者保持静息态: ①尽量保持头部及身体静止; ②双眼微闭, 不转动眼珠; ③平静呼吸, 保持清醒; ④不做任何有意向性的思维活动。静息态磁共振功能成像采用梯度回波平面序列进行扫描, 扫描参数: 层数=33, 层厚/间距=4/0.8mm, TR/TE=2000/30ms, FOV=220 $\times$ 220mm², 矩阵=64 $\times$ 64, FA=90°, 采集次数=240。

1.2.2 数据提取与统计学分析: 采用ALFF方法对图像进行分析, 提取频率在0.01-0.08Hz的信号(据研究静息态下此频率范围内的信号被认为有生理意义), 计算此频率范围内的ALFF值。对所获取的影像学数据在MATLAB 2013b软件平台上进行REST分析预处理后, 采用独立样本 t 检验; 检验水准 $\alpha=0.05$, $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 与对照组比较, 患者组ALFF值增高有统计学意义的脑区包括左侧颞下回($t=4.32$, $P<0.01$)、右侧海马($t=5.06$, $P<0.01$)、右侧尾状核($t=5.05$, $P<0.01$)、丘脑($t=4.97$, $P<0.01$)。患者组ALFF值降低有统计学意义的脑区有后扣带回($t=-4.40$, $P<0.01$)和顶下小叶($t=-3.97$, $P<0.01$)。见表1及图1。

3 讨论

默认模式网络(default mode network, DMN)是由Marcus

Raichle^[5]在2001年首次提出。脑默认网络功能活动异常与许多精神障碍有关^[6], 其主要区域包括楔前叶、海马、后扣带回、内侧前额叶、顶下小叶等脑区。本研究发现青少年首发未用药精神分裂症患者组相比对照组, 其在左侧颞下回、右侧海马、右侧尾状核、丘脑、后扣带回、顶下小叶存在ALFF值的异常, 而这些异常脑区基本大部分涉及到纹状体-丘脑-默认网络环路。

海马是帮助处理长期学习与记忆等事件的大脑区域, 它的体积与空间导航能力相关^[7], 功能与精神分裂症幻觉症状密切相关。Hare^[8]等通过研究发现左侧海马ALFF升高, 说明了海马ALFF值的变化与不同感官形式的幻觉的严重程度相关。Hotpman^[9]等研究同样发现精神分裂症患者左侧海马ALFF值升高, 而本研究发现右侧海马ALFF值升高, 说明青少年精神分裂症患者存在海马功能异常。后扣带回的功能是情感处理和识别, 同时也是监控感觉和立体定位及记忆作用的组织。右侧后扣带回可能是默认网络的关键脑区之一^[10]。早发性精神分裂症患者静息状态下可能存在扣带回功能连接异常^[11]。简凤清^[12]等研究得出首发精神分裂症患者后扣带回ALFF值显著降低, 与本研究ALFF值降低一致。顶下小叶是对自我-他人进行区别加工的至关重要的脑区。Zhao^[13]等通过研究精神分裂症不同阶段下脑功能的异常变化, 得出首发精神分裂症患者在顶下小叶Reho值降低。本研究中顶下小叶ALFF值降低。这与既往许多通过功能连接的方法发现成人精神分裂症患者默认网络功能连接异常^[10]的研究结论一致, 说明默认网络的功能异常可能与青少年精神分裂症病理生

表1 青少年首发精神分裂症患者组与正常对照组低频振幅有差异的脑区

有差异的脑区	MNI坐标			t值	P值	体素数目(个)
	X	Y	Z			
左侧颞下回	-45	-33	-30	4.32	<0.01	58
右侧海马	51	-33	-27	5.06	<0.01	29
右侧尾状核	-12	-3	3	5.05	<0.01	13
丘脑	21	-36	6	4.97	<0.01	33
后扣带回	21	-66	15	-4.40	<0.01	57
顶下小叶	0	-30	72	-3.97	<0.01	21

注: MNI坐标是由Montreal Neurological Institute(MNI)制定的人脑三维定位系统,坐标零点位于大脑中部,X指左右,Y指前后,Z指上下。有差异的脑区是对两组ALFF图像进行独立样本t检验,得到差异有统计学意义的脑区中t值最大的部位

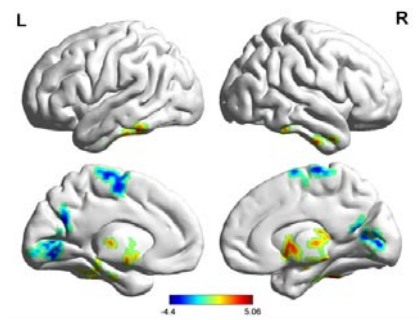


图1 患者组与对照组比较ALFF值有统计学差异的脑区,L为左侧,R为右侧。红色代表ALFF值增高区域,颜色越接近红色表示增高越明显;蓝色代表ALFF值降低区域,颜色越接近蓝色表示降低越明显。

理机制密切相关。

默认网络作为一种核心功能网络,在基本功能中扮演着重要的角色,比如自相关的内部信息处理^[14]和对外部环境的监控^[15]。DMN的功能及连接障碍与精神分裂症患者的阳性和阴性症状有关^[16]。有研究者认为静息态脑功能网络中,脑区和网络之间可能是通过度值很高的关键节点或直接联络和通信的^[17]。越来越多的神经影像学研究表明,精神分裂症的复杂症状与神经环路障碍密切相关。Braskie^[18]等研究发现人脑内可能存在纹状体-默认模式网络环路。此外,在精神分裂症中,纹状体和默认网络之间的功能连通性异常已经被观察到^[19]。Skudlarski^[20]等人研究发现精神分裂症中扣带回与丘脑之间连接性增加。已有研究者针对特定的神经解剖系统分析得出在静息状态下丘脑和海马之间信号的同步

波动^[21]。以上研究均支持了青少年首发未用药精神分裂症患者可能存在纹状体-丘脑-默认网络环路的功能障碍。

颞下回与认知学习有关,负责物体、面孔、文字的识别,可感知空间关系,具有更高水平的信息处理能力。Kuroki^[22]等研究指出首发精神分裂症患者双侧颞下回结构存在异常,Wible^[23]等研究得出精神分裂症患者在颞叶听觉加工早期存在功能异常。Xu Y^[24]等用meta分析研究得出精神分裂症患者组左侧颞下回ALFF值升高。这与本研究得出左侧颞下回ALFF值升高一致。说明颞下回结构与功能可能在青少年精神分裂症早期阶段已存在异常。

尾状核是纹状体的主要组成部分之一,纹状体协同其他基底神经节核,一起调节大脑皮层和丘脑等区域的信息流动。本研究得出右侧尾状核ALFF值降低,这与Hoptman^[9]等研究得出右侧尾状核ALFF值降低结果一致。说明了纹状体在精神分裂症早期发病中存在异常自发神经活动。Wang^[3]等认为纹状体-默认网络环路的故障可能反映了精神分裂症患者调节内外部信息处理的缺陷,这些信息处理具有潜在的干扰/抑制平衡。药理学神经影像研究的证据可能进一步阐明了纹状体-默认网络环路背后的机制,

Sambataro^[25]发现多巴胺D2受体基因类型与DMN连通性和纹状体多巴胺信号有关。

丘脑是一个由多种传递交接和弥散投射核组成的皮质灰质区,丘脑的主要功能是整合神经信息,促进神经联络。丘脑功能障碍是精神分裂症的经典研究结果,Andreassen^[26]认为,与丘脑在整合神经信息方面的关键作用相一致,其完整性和功能连通性的破坏可能导致了精神分裂症的某些核心症状,包括认知障碍和情感失调等症状。本研究中得出患者组在丘脑区域ALFF值升高,这与陈恺元^[27]对精神分裂症患者子女研究得出丘脑ALFF值升高相一致,由此推断在青少年精神分裂症发病早期,丘脑在纹状体-丘脑-默认网络环路中可能处于关键位置。

综上,本研究对青少年首发未用药精神分裂症患者静息态脑功能活动做了初步的探讨,结果表明青少年精神分裂症在早期阶段可能已出现纹状体-丘脑-默认网络环路的异常,进而提供了补充解释精神分裂症发病机制及临床症状的可能性。本研究也有一些限制,样本量不够大,需要进一步补充扩大,以提高研究的准确率;其次是本研究中不可避免的会受到头动噪音的影响^[28];再者是青少年精神分裂症的产生可能涉及到脑内相互联系的多条神经环路,这些环路内的任何一点的损害或异常都可能导致精神分裂症的发生。在今后的研究中,我们会增加经药物治疗缓解后的患者组,进一步探讨青少年精神分裂症患者异常脑区环路与其发病机制的相关性。

参考文献

- [1] Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91.
- [2] Sui, J, Pearlson, GD, Du, Y, et al. In search of multimodal neuroimaging biomarkers of cognitive deficits in schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2015, 78(11): 794-804.
- [3] Wang, X, Li, F, Zheng, H, et al. Breakdown of the striatal-default mode network loop in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2015, 168(1-2): 366-372.
- [4] 李登维, LI Deng-wei. 颅脑MRI运动伪影产生原因和抑制消除办法[J]. 中国CT和MRI杂志, 2015, 13(4): 11-13.
- [5] Raichle, ME, MacLeod, AM, Snyder, AZ, et al. A default mode of brain function[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(2): 676-682.
- [6] Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan KA, et al. Aberrant default mode functional connectivity in schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(7): 450-457.
- [7] 王芳芳, 梁雪, 刘任远, 等. 年轻人海马亚区体积与空间导航的相关性研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(5): 1-4.
- [8] Hare, SM, Ford, JM, Ahmadi, A, et al. Modality-Dependent Impact of Hallucinations on Low-Frequency Fluctuations in Schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2017, 43(2): 389-396.
- [9] Hoptman, MJ, Zuo, XN, Butler, PD, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: a resting state fMRI study[J]. Schizophr Res, 2009, 117(1): 13-20.
- [10] 王颖婵, 汤伟军, 张建业, 等. 精神分裂症默认网络的静息态fMRI研究[J]. 精神医学杂志, 2017, 30(1): 1-4.
- [11] Zhou, B, Tan, C, Tang, J, et al. Brain functional connectivity of functional magnetic resonance imaging of patients with early-onset schizophrenia[J]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2010, 35(1): 17-24.
- [12] 简凤清, 方林, 谢世平, 等. 精神分裂症首次发病未治疗患者静息态下局部脑区自发活动的研究[J]. 临床精神医学杂志, 2014, 24(1): 21-23.
- [13] Zhao, C, Zhu, J, Liu, X, et al. Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia: A cross-sectional study at different stages of the disease[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 83: 27-32.
- [14] Hahn, B, Ross, TJ, Stein, EA. Cingulate activation increases dynamically with response speed under stimulus unpredictability[J]. Cereb Cortex, 2007, 17(7): 1664-1671.
- [15] Raichle, ME, Snyder, AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea[J]. Neuroimage, 2007, 37(4): 1083-1090.
- [16] Bluhm, RL, Miller, J, Lanius, RA, et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. [J]. Schizophr Bull, 2007, 33(4): 1004-1012.
- [17] 柯铭, 沈辉, 胡德文. 基于fMRI的静息状态脑功能复杂网络分析[J]. 国防科技大学学报, 2010, 32(1): 147-151.
- [18] Braskie, MN, Landau, SM, Wilcox, CE, et al. Correlations of striatal dopamine synthesis with default network deactivations during working memory in younger adults[J]. Hum Brain Mapp, 2011, 32(6): 947-961.
- [19] Orliac, F, Naveau, M, Joliot, M, et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2013, 148(1-3): 74-80.
- [20] Skudlarski, P, Jagannathan, K, Anderson, K, et al. Brain connectivity is not only lower but different in schizophrenia: a combined anatomical and functional approach[J]. Biol Psychiatry, 2010, 68(1): 61-69.
- [21] Stein, T, Moritz, C, Quigley, M, et al. Functional connectivity in the thalamus and hippocampus studied with functional MR imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2000, 21(8): 1397-1401.
- [22] Kuroki, N, Shenton, ME, Salisbury, DF, et al. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia: an MRI study[J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(12): 2103-2110.
- [23] Wible, CG, Kubicki, M, Yoo, SS, et al. A functional magnetic resonance imaging study of auditory mismatch in schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2001, 158(6): 938-943.
- [24] Xu Y, Zhuo C, Qin W, et al. Altered Spontaneous Brain Activity in Schizophrenia: A Meta-Analysis and a Large-Sample Study[J]. Biomed Res Int, 2015, 2015(3): 204628.
- [25] Sambataro, F., Fazio, L., Taurisano, P., et al. DRD2 genotype-based variation of default mode network activity and of its relationship with striatal DAT binding[J]. Schizophr Bull, 2013, 39(1): 206-216.
- [26] Andreasen, NC, Paradiso, S, O'Leary, DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry[J]. Schizophr Bull, 1998, 24(2): 203-218.
- [27] 陈恺元. 精神分裂症患者子女静息态脑功能磁共振研究[D]. 中国医科大学, 2013.
- [28] Zeng LL, Wang D, Fox MD, et al. Neurobiological basis of head motion in brain imaging[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(16): 6058-6062.

(本文编辑: 黎永滨)

【收稿日期】2018-02-22