

精神分裂症患者固有网络的功能磁共振成像的研究

孔祥娟^{1,2}, 李偲¹, 刘海洪^{1,*}, 刘哲宁¹

(1.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,湖南 长沙 410011;

2.山东省济宁市精神病防治院,山东 济宁 272051)

【摘要】 目的:用功能磁共振成像(fMRI)检测精神分裂症患者静息状态固有网络功能连接方面的差异,探讨疾病特异性的生物学标记,为理解疾病机理发病机制和临床诊断提供新线索和依据。方法:对 25 例精神分裂症患者、25 例健康同胞和 25 例健康对照进行静息状态的 fMRI 资料采集。结果:精神分裂症患者、健康同胞和健康对照共同的固有网络内两两脑区之间的功能连接比较发现有三条异常功能连接:左侧前额叶背外侧(DLPFC)与右侧额下回(IFG)之间的功能连接,左侧颞下回(ITG)与扣带回后部皮质/楔前叶(PCC/PCu)之间的功能连接,双侧 ITG 之间的功能连接;LSD 法发现,在任务负激活网络(TNN),精神分裂症患者和健康同胞均存在双侧 ITG 的功能连接升高,而仅精神分裂症患者存在 PCC/PCu 和左侧 ITG 的功能连接升高;在任务正激活网络(TPN),仅精神分裂症患者存在左侧 DLPFC 和右侧 IFG 的功能连接升高。未发现分属 TPN 和 TNN 的两两脑区之间的功能连接差异。结论:精神分裂症患者及其健康同胞均存在固有网络的功能连接升高。精神分裂症的病理生理基础与 TNN 和 TPN 的功能连接增强有关。TNN 的功能连接升高提示患精神分裂症的风险升高,并与精神分裂症的遗传易感性相关。

【关键词】 精神分裂症;磁共振成像;固有网络;任务正激活网络;任务负激活网络;功能连接

中图分类号: R395.4

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2010)04-0415-03

A Magnetic Resonance Imaging Study on the Gray Matter, White Matter and Intrinsic Networks in Schizophrenic Patients

KONG Xiang-jun, LI Si, LIU Hai-hong, LIU Zhe-ning

Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: Using functionality magnetic resonance imaging (fMRI), we examined the functional connectivity difference of intrinsic networks between schizophrenic patients and healthy controls, to investigate the disease-specific biological markers, and to provide new clues and evidences for the understanding of the mechanism and diagnosis of schizophrenia. **Methods:** Functional images of schizophrenic patients (n=25), their healthy siblings (n=25), and healthy controls (n=25) were acquired by resting state functional MRI. The intrinsic networks (including the TPN and TNN) were constructed for each group and the overlapped intrinsic networks were obtained. **Results:** Significant connectivity difference of the overlapped intrinsic networks was found between schizophrenic patients, healthy siblings and healthy controls. These were the connectivities between the left DLPFC and right inferior frontal gyrus (IFG), the PCC/PCu and left inferior temporal gyrus (ITG), and the left ITG and right ITG. Post hoc tests (LSD) revealed that in the TNN, patients and siblings shared higher connectivity between the bilateral ITG, while patients alone showed higher connectivity between the PCC/PCu and left ITG. In the TPN, only the patients showed higher connectivity between the left DLPFC and IFG. No significant connectivity difference was found between any two regions from different networks. **Conclusion:** Schizophrenic patients and healthy siblings share raise of functional connectivity in the intrinsic networks. The pathophysiology of schizophrenia involves raised connectivity of the TPN and TNN. Raised connectivity of the TNN may be associated with the genetic liability for schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Magnetic resonance imaging; Intrinsic network; Task-positive network; Task-negative network; Functional connectivity

Friston 提出精神分裂症的病理生理基础可能为脑功能整合不良,即连接异常假说(disconnection hypothesis)^[1,2]。而静息状态的功能连接分析即可检测脑功能网络。脑功能研究常用血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)的功能磁

共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI),即 BOLD-fMRI。该技术通过检测局部脑区的血氧含量变化来间接检测相应位置的神经元的功能活动^[3-5]。脑的各个区域具有相对独立的功能,这些区域相互作用,相互协调,构成相对独特的局部的或整体的网络以发挥特定的功能。因此基于功能连接探讨脑区间的交互作用的方法更全面、更科学。

孔祥娟和李偲为并列第一作者;通讯作者:刘哲宁

* 中南大学湘雅医院

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 患者组 共入组精神分裂症患者 25 名(13 名男性),均为中南大学湘雅二医院精神科 2006 年 6 月至 2008 年 7 月的门诊和住院患者。病程 18.32 ± 15.84 月,阳性与阴性症状量表总分为 87.24 ± 12.23 。入组标准:①符合 DSM- 精神分裂症诊断标准;②至少有一位同父母的健康同胞;③年龄在 18~45 岁之间;④汉族,右利手;⑤接受至少 9 年学校教育。排除标准:①精神发育迟滞和现患严重神经系统或躯体疾病;②物质滥用或依赖史;③超过 5 分钟的意识障碍史或电休克治疗史;④影像学检查前 6 小时内服用过任何药物;⑤任何磁共振检查禁忌症。大部分患者组成员正在接受抗精神病药治疗,有 15 例患者接受单一药物治疗,其中服用利培酮者 7 例(2~6mg/d),喹硫平 3 例(400~600mg/d),氯氮平 4 例(200~350mg/d),舒必利 1 例(200mg/d);4 例患者接受多种药物治疗,分别为利培酮(2mg/d)+舒必利(300mg/d),喹硫平(300mg/d)+奥氮平(10mg/d),利培酮(4mg/d)+氯氮平(100mg/d),利培酮(6mg/d)+氯氮平(225mg/d);6 例患者从未服药。

1.1.2 健康同胞组 25 例健康同胞为精神分裂症患者同父母的兄弟姐妹。除不符合 DSM- 精神分裂症的诊断标准和有同父母的健康同胞外,健康同胞的入组标准和排除标准同患者组。

1.1.3 健康对照组 按就近匹配原则选择 25 例健康对照。除不符合 DSM- 精神分裂症的诊断标准和排除一级亲属中有任何符合 DSM- 中任何精神疾病诊断标准外,入组标准和排除标准同患者组。

所有研究对象签署知情同意书,经湘雅二医院伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 fMRI 数据采集 fMRI 数据采集在中南大学湘雅二医院放射科磁共振室完成。使用 GE Signa Twinspeed 1.5T 双梯度 MRI 系统(General Electric, Fairfield, Connecticut, USA),在标准的头线圈内完成扫描。扫描时研究对象仰卧,保持全身不动,尽量不思考。用配套的耳塞隔离环境噪声,用泡沫垫限制头部的运动。所有研究对象均首先完成轴位 T1 结构像扫描,扫描参数:重复时间(repeat time, TR)1924 毫秒,回波时间(echo time, TE)7.5 毫秒,反转时间(inverse time, TI)750 毫秒,共 20 层,视野 24×24 厘米,矩阵 256×256,层厚 5 毫米,层距 1 毫米。采用平面回波成像(echo planar imaging, EPI)序列在 T1 像

相同平面扫描静息状态功能成像。扫描参数:TR 为 2000 毫秒,TE 为 40 毫秒,90 度翻转角,共 20 层,视野 24×24 厘米,矩阵 64×64,层厚 5 毫米,层距 1 毫米,扫描时间共 6 分钟。

1.2.2 数据处理 使用 MATLAB 7.0 (the Math Works)、SPM2 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 和 AFNI (<http://afni.nimh.nih.gov/afni/>) 进行数据处理和统计分析。因为机器稳定性和研究对象适应环境,去掉前 10 个时点,保留静息状态时间序列 170 个时点的数据。进一步预处理包括头动校正,图像标准化,体素重新采样为 3mm×3mm×3mm 体积单元,以 4mm×4mm×4mm 全宽半高(full-width at half maximum, FWHM)进行高斯平滑。用滤波器($0.01 < f < 0.08$ Hz)减少低频漂移和高频生理性噪音如呼吸和心跳。将每个人的高分辨率脑结构像按 SPM2 的模板标准化,创建平均脑结构像,以平均脑结构像为标准,去除每个人 fMRI 图像中位于脑外的体素。

1.2.3 固有网络的分析与验证 针对三组共同的固有网络所包含的脑区,将其作为种子区,对所有种子区进行两两相关分析,并分别进行组内统计,从而验证当前结果与以往研究结果的一致性^[6,7]。具体方法是:针对每一个体,计算固有网络各构成脑区两两之间的 Pearson 相关系数,使用 Fishers r -to- z 变换将相关系数转化成 z 值,转换公式: $z = \frac{1+R}{1-R}$, R 代表相关系数。分别利用单样本 t 检验对每条连接的 z 值逐一进行组内统计分析,得到每组固有网络中显著存在的正相关连接和显著存在的负相关连接,并分别检查各组 z 值是否满足:TPN 和 TNN 网络内的各脑区之间的活动为正相关($q < 0.05$, FDR 校正),而分属两个网络的脑区之间的活动为负相关($q < 0.05$, FDR 校正)。

1.2.4 固有网络的组间差异分析 选择固有网络中叠加的脑区作为种子区,得到种子区内所有体素的 BOLD 信号的平均时间序列,计算两两脑区之间的 Pearson's 相关系数 R ,将 R 值进行 Fisher's r -to- z 变换以改善其分布的正态性,然后将 Z 值进行统计分析。固有网络中脑区之间的功能连接是否存在显著差异需要满足以下两个要求:①功能连接的 z 值经单样本 t 检验($P < 0.05$, FDR 校正,双尾),在精神分裂症组、健康同胞组或健康对照组显著不等于零,即该条功能连接至少在一组中存在;②该功能连接的 z 值在三组间的差异有显著性(ANOVA, $P < 0.05$, 未校正)。

最后,用 LSD 法研究任何两组之间的功能连接

度差异,显著性水平为 $P<0.05$ (双尾)。

2 结 果

三组研究对象的性别构成比、年龄和教育程度无显著性差异(ANOVA, $P<0.05$)。见表 1。

对精神分裂症患者、健康同胞和健康对照共同的固有网络内两两脑区之间的功能连接的 Z 值进行 t 检验($P<0.05$, FDR 校正, 双尾), 发现三条异常功能连接(ANOVA, $P<0.05$): 左侧 DLPFC 与右侧额下回(IFG)之间的功能连接($F=3.409, P=0.038$), 左侧颞下回(ITG)与 PCC/PCu 之间的功能连接($F=6.938, P=0.002$), 以及双侧 ITG 之间的功能连接($F=4.016, P=0.022$)。运用 Post hoc 分析(LSD 法)发现, 在 TNN, 精神分裂症患者和健康同胞均存在双侧 ITG 的功能连接升高, 而仅精神分裂症患者存在 PCC/PCu 和左侧 ITG 的功能连接升高; 在 TPN, 仅精神分裂症患者存在左侧 DLPFC 和右侧 IFG 的功能连接升高。未发现分属 TPN 和 TNN 的两两脑区之间的功能连接差异。见表 2。

表 1 精神分裂症患者,健康同胞和健康对照的人口学资料和临床特征

	精神分裂症患者 (n=25)	健康同胞 (n=25)	健康对照 (n=25)
年龄(年)	25.36±6.32	25.56±6.78	25.48±5.45/18-36
教育程度(年)	12.28±2.57	12.48±2.52	13.68±2.85
性别(男/女)	13/12	15/10	14/11

表 2 三组共同的固有网络中脑区之间的功能连接差异

功能连接		HC: z	SIB: z	SCZ: z	P值		
脑区1	脑区2	Mean(SD)	Mean(SD)	Mean(SD)	HCvsSIB	HCvsSCZ	SIBvsSCZ
TPN							
左 DLPFC	右 IFG	0.35(0.21)	0.30(0.23)	0.46(0.24)	0.413	0.087	0.013*
TNN							
左 ITG	PCC/PCu	0.31(0.32)	0.34(0.27)	0.58(0.24)	0.648	0.001**	0.004**
左 ITG	右 ITG	0.49(0.29)	0.68(0.33)	0.71(0.29)	0.026*	0.011*	0.746
网络之间的差异							
无							

注: * $P<0.05$, ** $P<0.005$; HC: 健康对照; SIB: 同胞; SCZ: 精神分裂症; DLPFC: 前额叶背外侧; IFG: 额下回; ITG: 颞下回; PCC/PCu: 扣带回后部皮质和楔前叶

3 讨 论

本研究的结果显示, 在 TNN, 精神分裂症患者和健康同胞均存在双侧 ITG 之间的功能连接升高, 而仅在精神分裂症患者中发现 PCC/PCu 和左侧 ITG 之间的功能连接升高; 在 TPN, 仅在精神分裂症患者中发现左侧 DLPFC 和右侧 IFG 的功能连接升高。PCC/PCu、ITG、DLPFC 和 IFG 均与精神分裂症的临床症状和认知缺陷密切相关。而精神分裂症患者和健康同胞均存在 TNN 功能连接增强, 提示可能由于

两者相似的遗传背景和早期生活环境, 也可解释两者的脑结构、脑功能和认知功能的异常模式为何极其相似。精神分裂症与 TNN、TPN 的功能连接增强有关, TNN 的连接增强提示患精神分裂症的风险升高, 而 TNN 和 TPN 的功能连接过分增强可能标志着由疾病风险到发病的转换。

本研究发现的精神分裂症患者静息状态网络异常, 在许多任务相关的 fMRI 研究中均有报道。使用完成句子任务^[8], N-back 任务^[9], 连续作业任务^[10], 言语流畅范式^[11], 分别发现了前额叶-小脑和小脑-丘脑的功能连接降低, 而丘脑-前额叶(腹外侧和背外侧)皮质的功能连接升高, 额上回内侧与前扣带、小脑的功能连接均存在异常, 右侧前扣带与全脑的弥散性的功能连接。大量的弥散张量成像(DTI)研究证实精神分裂症存在脑白质的完整性损害, 主要涉及额叶和颞叶白质纤维, 以及人脑主要的神经纤维束如胼胝体、前扣带、钩束、弓状束和内囊等^[12-14], 为精神分裂症的功能连接异常提供了解剖连接异常的物质基础。这些结果均支持精神分裂症存在广泛分布的功能连接异常。TNN 的功能连接升高和降低也见于其它研究, 阳性症状与 oddball 任务对额内侧回、楔前叶、左扣带回后部和颞中回的负激活程度呈正相关^[15]。阳性症状和阴性症状均可影响扣带回后部/楔前叶的静息状态功能连接^[16]。最近的一项研究表明, 精神分裂症患者及其一级亲属均存在默认网络的脑区的激活和功能连接的升高, 两者均与患者及其一级亲属的认知损害(工作记忆)和临床症状(SCL-90)存在相关^[17]。这就提示 TNN 和 TPN 可能与精神分裂症的病理生理基础有关, 尤其是 TNN 的功能连接升高, 可能是精神分裂症潜在的生物学标记, 与疾病的遗传易感性有关。

参 考 文 献

- 1 Friston KJ, Frith CD. Schizophrenia: A disconnection syndrome? Clin Neurosci, 1995, 3: 89-97
- 2 Friston KJ. The disconnection hypothesis. Schizophr Res, 1998, 30: 115-125
- 3 Ogawa S, Lee TM, Ray AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. Proc Natl Acad Sci UAS, 1990, 87: 9868-9872
- 4 Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Functional magnetic resonance imaging. Sinauer Associates, Inc. 1st edition, 2004. 1-184
- 5 唐孝威. 脑功能成像. 合肥: 中国科技大学出版社, 1999. 214-239

一步加剧哮喘的病理过程,形成恶性循环,从而加重病情,这与本实验中哮喘伴发抑郁大鼠哮喘表现更加显著相一致。但是,哮喘大鼠伴发抑郁后,体内 IL-1 β 、IL-6 含量为何较单纯哮喘进一步升高,其分子机制尚待更深入地研究。

参 考 文 献

- 1 宋玉萍,孙宏伟,孙玉英,等. 支气管哮喘伴发抑郁与应对方式和社会支持的关系研究. 中国临床心理学杂志, 2008, 16(2): 226-227
- 2 王艳郁,孙宏伟,宋玉萍. 心理社会因素影响支气管哮喘的神经免疫机制. 中国行为医学科学, 2007, 16(4): 379-378
- 3 Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat: implications for a model of depression. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 1981, 5(2): 247-251
- 4 刘永峰,闵苏,董军,等. 无抽搐电休克治疗大鼠抑郁症与海马 γ -氨基丁酸通路的关系. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(4): 238-241
- 5 李晶晶,袁勇贵,侯钢,等. 不同剂量文拉法辛对抑郁模型大鼠海马区 pCREB 和 BDNF 表达的影响. 中国神经精神疾病杂志, 2008, 34(11): 645-649
- 6 李卫东,杨秀岩,王远征,等. 电针对慢性应激抑郁模型大鼠行为与海马组织环磷酸腺苷水平的影响. 中国行为医学科学, 2007, 16(12): 1060-1063
- 7 郭晓云,崔东红,顾靖,等. ω -3 多不饱和脂肪酸对慢性轻度应激抑郁症大鼠糖水摄入量及脑单胺类递质的影响. 中华精神科杂志, 2007, 40(4): 238-242
- 8 Mancuso CA, Peterson MG, Charlson ME. Effects of depressive symptoms on health-related quality of life in asthma patients. *Journal of General Internal Medicine*, 2000, 15(5): 301-310
- 9 张岚,徐大华. 哮喘患者的情绪障碍调查. 中国临床心理学杂志, 2001, 9(2): 135-136
- 10 Krommydas GC, Gourgoulis KI, Angelopoulos NV, et al. Depression and pulmonary function in outpatients with asthma. *Respiratory Medicine*, 2004, 98(3): 220-224
- 11 Yang Y, Bin W, Aksoy MO, et al. Regulation of interleukin-1 β and interleukin-1 β inhibitor release by human airway epithelial cells. *European Respiratory Journal*, 2004, 24(3): 360-366
- 12 Dantzer R. Cytokine-induced sickness behaviour: A neuro-immune response to activation of innate immunity. *European Journal of Pharmacology*, 2004, 500(1-3): 399-411

(收稿日期:2010-01-27)

(上接第 417 页)

- 6 Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 9673-9678
- 7 Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations—an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*, 2005, 26: 15-29
- 8 Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, et al. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry*, 2002, 12: 1008-1011
- 9 Schlosser R, Gesierich T, Kaufmann B, et al. Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: A study with fMRI and structural equation modeling. *Neuroimage*, 2003, 19(3): 751-763
- 10 Honey GD, Pomarol-Clotet E, Corlett PR, et al. Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain*, 2005, 128: 2597-2611
- 11 Boksman K, Theberge J, Williamson P, et al. A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*, 2005, 75: 247-263
- 12 Kanaan RA, Kim JS, Kaufmann WE, et al. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2005, 58: 921-929
- 13 Kubicki M, McCarley R, Westin CF, et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res*, 2007, 41: 15-30
- 14 Kyriakopoulos M, Bargiotas T, Barker GJ, et al. Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Eur Psychiatry*, 2008, 23: 255-273
- 15 Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, et al. Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2007, 164: 450-457
- 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. *Schizophr Bull*, 2007, 33: 1004-1012
- 17 Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106(4): 1279-1284

(收稿日期:2010-03-21)