

精神分裂症患者及其健康同胞脑白质密度研究

郝以辉¹, 刘海洪¹, 欧阳萱¹, 薛志敏¹, 徐林^{1,2}, 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.中科院昆明动物研究所动物模型与人类疾病机理重点实验室,云南昆明 650223)

【摘要】 目的:观察精神分裂症患者及其健康同胞脑白质密度的特点。方法:用基于像素的形态学测量法比较三组的白质密度。结果:在左侧前额叶和胼胝体膝部,患者及同胞的白质密度值显著小于正常对照组,患者和同胞之间的差异未达到统计学意义水平。结论:左侧前额叶和胼胝体膝部白质密度值降低可能与精神分裂症的患病风险有关。

【关键词】 精神分裂症患者;健康同胞;白质密度

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2009)06-0661-03

Study of White Matter Density in Schizophrenic Patients and Their Healthy Siblings

HAO Yi-hui, LIU Hai-hong, OUYANG Xuan, XUE Zhi-min, et al

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

【Abstract】 Objective: To determine the white matter density in schizophrenia patients and their healthy siblings compared with healthy controls. **Methods:** White matter density was compared among three groups by voxel-based morphometry. **Results:** White matter density in the left prefrontal cortex and genu of corpus callosum was significantly reduced in both patients and their siblings compared with that in controls. **Conclusion:** Reduced white matter density in left prefrontal and genu of corpus callosum may be related to the risk of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia patients; Healthy siblings; White matter density

精神分裂症的遗传度高达80%^[1]。由于相似的遗传背景和早期生活环境,精神分裂症患者同胞罹患本病的几率是普通人群的10倍^[2]。脑白质结构和功能缺陷被认为是精神分裂症发病机制的一个重要神经生物学基础^[3]。大量的神经病理学、神经影像学和神经遗传学研究表明,精神分裂症患者的脑白质体积、密度和完整性都存在异常^[4]。在精神分裂症患者的双生子和同胞中进行的研究表明,脑白质结构异常可能与该病的遗传危险有关^[5]。本文旨在用精神分裂症患者的健康同胞作对照,用基于像素的形态学测量法(voxel-based morphometry, VBM)探索哪些脑区白质密度异常与该病的遗传风险有关。

1 对象与方法

1.1 研究对象

1.1.1 患者组 共入组了35例精神分裂症患者,均来自中南大学精神卫生研究所2007年2月~2008年7月的住院和门诊患者。入组标准:①符合中国精神障碍分类与诊断标准第三版(CCMD-3)和美国精神疾病诊断与统计手册第四版(DSM-IV)精神分裂症的诊断标准;②年龄18~45岁之间;③PANSS总

分 ≥ 60 分;④接受至少9年学校教育;⑤至少有一个同父母的健康同胞;⑥右利手。

1.1.2 健康同胞组 共收集了35名患者组中所有成员的健康同胞,来源与患者组成员完全相同。入组标准:①年龄18~45岁之间;②接受至少9年学校教育;③至少有一个同父母的精神分裂症患者同胞;④右利手。

1.1.3 正常对照组 共收集了32名正常对照组成员,均来自中南大学湘雅二医院工作人员及学生。入组标准:①年龄18~45岁之间;②接受至少9年学校教育;③右利手。排除标准:①任何磁共振扫描禁忌症;②超过5分钟的意识障碍史;③既往符合CCMD-3和DSM-IV的物质滥用和物质依赖诊断标准;④精神发育迟滞和现患严重的躯体及神经系统疾病;⑤正常对照本人或一级亲属中既往或目前符合CCMD-3和DSM-IV中任何精神疾病诊断标准。

所有人都完成了磁共振扫描,排除质量有问题的数据,最后进入统计分析的患者及其同胞30对,正常对照30名。患者组男16例,女14例,受教育年限 12.50 ± 2.16 年,平均年龄 24.39 ± 5.23 岁;同胞组男19例,女11例,受教育年限 12.87 ± 2.70 年,平均年龄 25.37 ± 7.06 岁;正常对照组男18例,女12例,受教育年限 13.77 ± 2.42 年,平均年龄 25.00 ± 6.22 岁。三组年龄、性别、文化程度无差异。

【基金项目】 国家自然科学基金(30670752)和国家科技部973项目(2006CB500808;2007CB512300)资助

通讯作者:刘哲宁

1.2 图像采集及预处理

在 T1 加权像的基础上,使用三维梯度回波成像序列(three-dimensional gradient-echo sequence)进行图像采集,扫描参数为:TR/TE=12.1/4.2ms,视野(FOV)24cm×24cm,矩阵 256×256,层厚 1.8mm,无间隔,扫描层数 172 层,重复激发次数 2,扫描时间 16 分 10 秒。

采用 MRIcro 软件将 DICOM 格式的二维图像转换为 ANALYZE 格式的三维图像。然后用统计参数图(Statistical Parameter Mapping 2, SPM2)将 ANALYZE 格式的图像标准化到蒙特利尔神经科学研究所(Montreal Neurology Institute, MNI)标准模板上。标准化时采用参数的仿射变换将每一个脑结构图与这个标准脑模板进行配准,使得它们之间的偏差最小(最小二乘法)。重新采样后的体素大小仅为 2×2×2mm³(三线性插值)的脑图像,这样有利于进行精细的分析比较。将标准化后的图像进行分割。采用一种聚类分析的分割算法将每个体素划归到灰质、白质或者脑积液的某一类中。将分割后的灰质、白质、脑脊液图像进行平滑处理,即与一个半高宽(FWHM)为 8mm 的各向同性的高斯滤波器进行卷积,通过卷积处理可以提高图像的信噪比,并使数据符合正态分布。

1.3 统计分析

分两个步骤比较三个研究组全脑白质密度。第一,用 VBM 方法比较三组研究对象的脑白质密度图,在 P 值小于 0.001 水平(未校正)下,将连续 100 个体素集合高亮区视为差异有统计学意义的区域(P<0.001,体素簇>100),将显示出有差异的白质密度区域叠加到 SPM 自带的 T1 模板上便于观察。第二步,将显示出有统计学意义的所有体素簇分别保存,提取出每个体素簇的白质密度值进一步进行单因素方差分析及验后检验(Post hoc tests)。

2 结 果

在 SPM2 上采用 VBM 方法比较三组白质密度图,有两个区域显示出白质密度有显著性差异,分别位于左侧前额叶和胼胝体膝部。见图 1。在左侧前额叶区,单因素方差分析显示组间差异有统计学意义。验后检验显示精神分裂症患者及其同胞的白质密度显著小于正常对照(患者 vs.对照:P=0.001,同胞 vs.对照:P=0.011),患者与同胞之间的差异没有统计学意义(P=0.420)。在胼胝体膝部,单因素方差分析显示组间差异有统计学意义;验后检验显示精神分裂症

患者及其同胞的白质密度显著小于正常对照(患者 vs.对照:P=0.031,同胞 vs.对照:P=0.023),患者与同胞之间的差异没有统计学意义(P=0.907)。见附表。

附表 三组之间白质密度值的比较($\bar{x}\pm s$)

	正常对照组 (n=30)	健康同胞组 (n=30)	患者组 (n=30)	F _{SP}	P
左侧前额叶区	0.780±0.032	0.753±0.046	0.744±0.044	6.300	0.003
胼胝体膝部区	0.702±0.035	0.678±0.044	0.679±0.046	3.387	0.038

注:*P<0.05

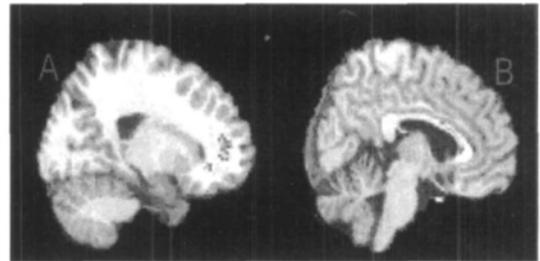


图 1 用 VBM 方法比较患者组、健康同胞组和正常对照组之间白质体积有显著性差异的区域

注:A 图是位于左侧前额叶区,中心点坐标是(x=-16,y=46,z=6),B 图是位于胼胝体膝部,中心点坐标是(x=-8,y=28,z=10)。

3 讨 论

相对于正常对照而言,患者及其健康同胞前额叶和胼胝体膝部的白质密度显著降低,这种模式也许可以解释为什么具有相似遗传背景和早期生活环境的健康同胞罹患精神分裂症的风险大约是正常人群的 10 倍,以及为什么表现出与患者相似的认知功能异常^[6]。胼胝体在双侧大脑半球信息交流障碍中起着关键作用,精神症状的严重程度可能与双侧大脑半球之间的连接纤维体积减小有关^[7],患者胼胝体的密度减小与现实扭曲评分相关^[8]。精神分裂症患者胼胝体膝部面积比正常人和分裂型人格障碍患者小^[9]。几个综述报道精神分裂症患者胼胝体面积比正常人分别小 0.5cm²、0.4cm² 和 0.2cm²^[10]。尸检结果显示女性精神分裂症患者胼胝体轴突的密度减小,表明纤维数目减少,主要位于膝部和嘴部^[11]。

胼胝体膝部连接大脑双侧额叶,它的解剖结构异常可能与精神分裂症患者的额叶结构和功能异常有关。神经遗传、神经病理学和神经影像学研究显示患者额叶体积减小、密度降低、轴突髓鞘破坏、细胞结构异常、完整性下降等结构异常,在完成工作记忆、注意、学习和言语流畅性任务中激活异常^[3,4,12]。

形态学、电生理和神经心理学研究关于胼胝体异常的报道可能是继发于单侧大脑半球的结构或功能异常。遗传和环境因素共同导致了一侧大脑半球

的特定变化(如左侧前额叶),因为这些因素影响的是大脑特定的功能侧化区域^[13],受损脑区的异常通过与其相连的胼胝体连接纤维的异常反映出来。这种特定解剖和电生理学上的异常多发生在左侧大脑半球,如左侧脑室的增大比右侧脑室更明显^[10]。本研究中患者左侧前额叶和胼胝体膝部共同出现白质密度的降低进一步为这一观点提供了直接的证据。

本研究还发现精神分裂症患者的健康同胞同时出现左侧前额叶和胼胝体膝部的白质密度比正常对照降低,研究结果支持左侧前额叶和胼胝体膝部与精神分裂症有关的研究报道。

参 考 文 献

- 1 Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: Evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(12): 1187-1192
 - 2 Tsuang M. Schizophrenia: Genes and environment. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(3): 210-220
 - 3 Walterfang M, Wood SJ, Velakoulis D, et al. Neuropathological, neurogenetic and neuroimaging evidence for white matter pathology in schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006, 30(7): 918-948
 - 4 Konrad A, Winterer G. Disturbed structural connectivity in schizophrenia primary factor in pathology or epiphenomenon? *Schizophr Bull*, 2008, 34(1): 72-92
 - 5 Hulshoff Pol HE, Brans RG, van Haren NE, et al. Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(2): 126-130
 - 6 Snitz BE, Macdonald AW, Carter CS. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull*, 2006, 32(1): 179-194
 - 7 David AS. Schizophrenia and the corpus callosum: Developmental, structural and functional relationships. *Behav Brain Res*, 1994, 64(1-2): 203-211
 - 8 Wright IC, McGuire PK, Poline JB, et al. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia. *Neuroimage*, 1995, 2(4): 244-252
 - 9 Keshavan MS, Diwadkar VA, Harenski K, et al. Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naive schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72(6): 757-760
 - 10 Innocenti GM, Ansermet F, Parnas J. Schizophrenia, neurodevelopment and corpus callosum. *Mol Psychiatry*, 2003, 8(3): 261-274
 - 11 Highley JR, Esiri MM, McDonald B, et al. The size and fibre composition of the corpus callosum with respect to gender and schizophrenia: A post-mortem study. *Brain*, 1999, 122: 99-110
 - 12 贺忠, 匡凡, 谭利华, 杨立萍, 梁猛. 精神分裂症静息状态下的功能磁共振成像研究. *中国临床心理学杂志*, 2008, 16(2): 154-157
 - 13 Crow TJ. Schizophrenia as the price that homo sapiens pays for language: A resolution of the central paradox in the origin of the species. *Brain Res Brain Res Rev*, 2000, 31(2-3): 118-129
- (收稿日期: 2009-03-16)
-
- (上接第 660 页)
- 4 Clifford JJ, Tighe O, Croke DT, et al. Topographical evaluation of the phenotype of spontaneous behaviour in mice with targeted gene deletion of the D1 A dopamine receptor: Paradoxical elevation of grooming syntax. *Neuropharmacology*, 1998, 37: 1595-1602
 - 5 Arcos-Burgos M, Castellanos FX, Pineda D, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in a population isolate: Linkage to loci at 4q13.2, 5q33.3, 11q22, and 17p11. *Am J Hum Genet*, 2004, 75(6): 998-1014
 - 6 龚耀先, 蔡太生. 中国修订韦氏儿童智力量表. 湖南地图出版社, 1993
 - 7 Misener VL, Luca P, Azeke O, et al. Linkage of the dopamine receptor D1 gene to attention-deficit/hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry*, 2004, 9(5): 500-509
 - 8 Faraone SV. Genetics of adult attention-deficit/hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am*, 2004, 27(2): 303-321
 - 9 Kent L. Recent advances in the genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep*, 2004, 6(2): 143-148
 - 10 Ferguson SS. Receptor tyrosine kinase transactivation: fine-tuning synaptic transmission. *Trends Neurosci*, 2003, 26(3): 119-122
 - 11 Bobb AJ, Addington AM, Sidransky E, et al. Support for Association Between ADHD and Two Candidate Genes: NET1 and DRD. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)*, 2005, 134B: 67-72
 - 12 Elia J, Devoto M. ADHD genetics: 2007 update. *Curr Psychiatry Rep*, 2007, 9(5): 434-439
 - 13 Kirley A, Hawi Z, Daly G, et al. Dopaminergic system genes in ADHD: Toward a biological hypothesis. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27: 607-619
- (收稿日期: 2009-05-26)