

精神分裂症患者异常脑网络的 fMRI 研究

杨桂芬¹, 张权², 张云亭², 沈建华^{*}, 张新军^{*}, 陈清刚^{*}

(1.南京军区南京总医院核医学科,江苏 南京 210002;2.天津医科大学总医院放射科,天津 300052)

【摘要】 目的:比较正常组和精神分裂症患者组执行工作记忆任务时的脑激活差别,探讨精神分裂症患者执行功能障碍的脑机制。方法:对 16 例正常对照和 16 例精神分裂症患者进行数字 3-back 工作记忆任务的 fMRI 检查 and 数据分析处理。结果:患者组出现两个激活方向相反的脑区网络,与正常组相比激活降低脑区为双侧 DLPFC、VLPFC、LPMA、PPC、PFC 嘴侧部和额极及左侧 SMA;激活增加脑区为 MPFC、双侧颞叶和双侧扣带回。结论:精神分裂症患者执行功能损害有相应的病理生理学基础,是多个脑区功能受损、脑网络连接障碍而非单一脑区受损,前额叶与海马/颞叶-边缘皮层间功能连接破坏可能是其中的一个原因。

【关键词】 精神分裂症;功能磁共振成像;工作记忆

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2009)05-0581-03

An fMRI Study of Aberrant Brain Network in Schizophrenia Patients

YANG Gui-fen, ZHANG Quan, ZHANG Yun-ting, SHEN Jia-hua, et al

Department of Nuclear Medicine, Nanjing General Hospital, Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China

【Abstract】 Objective: To compare the difference in brain activation between schizophrenia patients and normal controls, to explore the neural basis of executive impairment in schizophrenia patients. **Methods:** Sixteen schizophrenia patients and sixteen normal controls received a 3-back working memory task. fMRI data analysis was applied. **Results:** Schizophrenia patients showed two activation networks with different orientation. Compared with normal controls, schizophrenia patients showed decreased activity in multiple regions including bilateral DLPFC, VLPFC, LPMA, PPC, left SMA, rostral part and frontal pole of PFC, while increased activity in MPFC, bilateral temporal lobe and cingulate. **Conclusion:** Impaired executive function in schizophrenia patients may have underlying pathophysiological basis. Schizophrenia patients are associated with function damage of multiple regions and functional disintegration of brain network but not single brain region. Aberrant functional connectivity between prefrontal cortex and hippocampus/temporolimbic cortices may be one of the reasons.

【Key words】 Schizophrenia; Functional MRI; Working memory

神经影像学检查可明确显示局灶性病变,如脑梗塞;然而神经精神障碍,如精神分裂症患者无或仅有轻微的表现异常,却表现出明显的临床症状。越来越多的学者通过探测执行任务时脑功能的活动特点来寻找精神分裂症患者相应的病理生理学改变和神经基础。理论模式和神经化学、神经解剖学资料表明执行任务时脑功能具备以下特点:不同脑区操纵不同功能以及需要多个脑区共同参与完成某一功能,并且发现精神分裂症患者可能存在网络内脑区间连接异常;另外患者脑组织中神经纤维网数量减少,突触、树突、轴索和白质纤维束组成异常^[1-3]。因而探讨精神分裂症患者脑网络异常、网络脑区间的功能连接是有价值的^[1,4]。目前大多精神分裂症患者的神经成像研究主要是探讨前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)的功能变化而非多个脑区构成的网络变化,但前额叶背外侧皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)激活降低可能伴随有其他脑区的激活改变,将激活网

络作为一个整体有助于神经成像数据的解释^[4]。

1 对象与方法

1.1 研究对象

符合美国精神障碍诊断与统计手册第四版(Diagnostic and Statistical Manual, Fourth edition, DSM-IV)诊断标准的偏执型和未分化型精神分裂症组 16 名和正常组 16 名,无吸烟嗜好。所有精神分裂症患者均为天津市安定医院的住院患者。所有正常组均为天津医科大学职工家属。对受试者解释试验内容后,签署书面同意书。

详细了解受试者病史、体检和神经检查情况、血尿常规,以保证达到以下入组标准(年龄 ≥ 20 岁、受教育年限 ≥ 9 年、右利手、患者病程 ≥ 2 年并处于疾病恢复期且临床稳定 1 个月以上)和排除标准(头部外伤史、神经系统疾病史、EEG 或 MRI 检查异常、目前和过去有药物依赖史,尿毒物学检查阳性、血常规检查异常、怀孕和哺乳期妇女、MRI 禁忌症)。所有

* 天津安定医院

精神分裂症患者采用典型、非典型抗精神病药物常规剂量治疗。阳性及阴性症状量表 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 用于评估患者组症状的严重程度, 入组时平均阳性、阴性、一般病理分分别为 24 ± 6 分、 17 ± 9 分、 55 ± 10 分。

正常组共 16 例, 其中男 6 名, 女 10 名, 年龄 33 ± 8 岁, 受教育年限 14 ± 4 年。患者组共 16 例, 其中男、女各 8 例; 年龄 33 ± 7 岁, 受教育年限 12 ± 7 年。正常组和患者组的年龄、性别和教育年限经统计学分析差别均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 任务设计

采用数字 3-back 工作记忆任务。实验方案为 3 个 3back 试验组块和 3 个 0back 对照组块, 试验、对照组块交替出现, 第一个组块为对照组块; 每一个组块起始时, 提示语呈现 3s, 0back、3back 组块提示语分别为“见 2 按键”、“倒退 3 个比较”。刺激数字为 1、2、3、4 四个数字之一, 0back 组块要求当数字 2 出现时尽快按键进行反应; 3back 组块要求一旦当前呈现的刺激与 3 个试验之前所呈现的数字刺激相同时进行反应。0、3back 组块中每一个数字刺激呈现时间为 1s, 刺激间隔为 2s。在 0back 组块, 受试者共观看 10 个数字。为了保证反应次数在 0、3back 间一致, 被试在 3back 组块观看 13 个数字, 从第 4 个数字开始判断。在所有的 0、3back 中, 靶和非靶共占 50%。刺激内容经由 MRI 兼容的 LCD goggle 系统 (美国 RT 公司) 施加, 可全程记录反应情况以判断执行表现。所有患者在正式实验前 1 周内进行模拟训练, 以保证能够维持注意力、达到一定的执行准确率; 而对正常被试进行简短练习 (大约 15min), 采用实验方案的简单版本, 保证理解和执行任务。

1.3 数据采集

采用 GE 1.5T Twin speed infinity with Excite 磁共振全身扫描仪。采用标准头部线圈, 放置泡沫垫以限制头部运动。采用轴位 T_2WI 扫描以排除神经系统病变。采用轴位 T_1WI 获得高分辨率解剖图像, 对功能成像数据进行解剖定位, 参数如下: TR/TE 为 2500/11.6 ms, 视野 (FOV) $24\text{cm} \times 18\text{cm}$, 矩阵 320×224 。层厚 5mm, 层间距 0.5mm, 共 26 层, 包括从头顶部到颅底的全脑范围。

fMRI 扫描采用梯度回波 (gradient echo, GRE) 单次激发回波平面成像 (echo planar imaging, EPI) 技术, 主要参数如下: TR/TE 为 3000/60ms, FOV 为 $24\text{cm} \times 24\text{cm}$, 矩阵 128×128 , 层厚 5mm, 层间距 0.5mm。层面与 $T1WI$ 完全一致。

1.4 数据的统计分析

去除 fMRI 时间序列中的最初 4 个容积数据以避免 MR 信号的非平衡效应。采用 SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London UK) 进行 fMRI 数据分析, 该软件在 MATLAB 界面 (Mathworks, Sherborn, MA) 运行。首先对功能图像进行运动校正。根据 Talairach 模板, 将经过校正的数据进行空间标准化。空间平滑处理采用的半高全宽为 8mm。采用一般线性模型和 boxcar 设计 (采用标准血流动力学函数进行卷积) 计算激活图。采用血流动力学脉冲反应函数过滤器, 对图像进行高通 (126s) 和低通过滤, 并进行全脑标度。运动校正的符合标准为头部三维平移不超过 2mm、三维旋转不超过 2° , 正常被试均符合此标准, 4 例精神分裂症不符合标准而被排除, 共 12 例纳入分析。采用的阈值为 $P = 0.001$, 未校正, 超过 10 个体素的区域为激活区。

2 结 果

2.1 行为学表现

执行 0 back 任务时, 患者组和对照组的准确率和反应时间的差别没有统计学意义。执行 3 back 时, 患者组与正常组相比准确率降低, 反应时间延长。见表 1。

表 1 正常组与精神分裂症患者组准确率和反应时间的比较

参数	组别	0back	3back	值	t值
准确率(%)	正常组	99.13 ± 1.45	91.27 ± 3.18	2.388	0.024
	患者组	97.00 ± 1.03	80.47 ± 6.89		
反应时间(ms)	正常组	519.20 ± 36.79	852.19 ± 145.80	-23.428	0.000
	患者组	560.63 ± 54.80	956.73 ± 169.12		

表 2 精神分裂症患者组激活降低脑区

簇	脑区	BA	t 值	坐标		
				X	Y	Z
DLPFC	右额中回	46	4.42	59	9	39
	左额中回	9	3.58	-56	32	35
	右额中回	9	3.28	53	6	29
	左额下回	46	2.77	-48	23	20
VLPFC	右额下回	44	3.61	62	14	12
	左额下回	45	3.21	-32	29	-6
LPMA	左额中回	8	5.03	-24	21	44
	左额上回	6	4.55	-1	5	57
	右额上回	6	4.08	11	14	48
	右额中回	8	3.79	29	12	33
SMA	右额中回	6	3.66	32	23	60
	左额内侧面回	8	2.53	-8	33	44
	右楔前叶	7	3.82	21	-75	53
	左顶下小叶	40	3.52	-42	-51	59
PPC	左顶上小叶	7	3.26	-32	-60	60
	右楔前叶	7	3.22	26	-44	48
	左顶上小叶	7	3.07	-14	-66	60
	左楔前叶	7	2.89	-17	-75	50
	左额上回	10	3.20	-27	66	15
	右额上回	10	2.86	39	57	15

2.2 fMRI 结果

与正常组相比,精神分裂症患者组的激活降低脑区为双侧 DLPFC(BA9/46)、双侧前额叶腹外侧皮层 (ventrolateral prefrontal cortex, VLPFC)(BA44/45)、双侧运动前区外侧部 (lateral premotor area, LPMA)(BA6/8)、双侧顶叶皮层后部 (posterior parietal lobe, PPC)(BA7/40)、双侧 PFC 嘴侧部和额极(BA10)及左侧辅助运动区 (supplementary motor area, SMA)(BA8);而相反,精神分裂症组中也出现激活增加脑区,包括前额叶皮层内侧部 (medial prefrontal cortex, MPFC)即双侧额上回内侧部(BA10/11);双侧颞叶外侧部[BA21/22、左侧脑岛(BA13)]、双侧颞极(BA38)、双侧颞叶内侧部 [双侧钩 (BA28)、双侧海马旁回(BA35)];双侧扣带回(BA31),见表 2、表 3。

表 3 精神分裂症患者组激活增加脑区

簇	脑区	BA	t 值	坐标		
				X	Y	Z
MPFC	左额上回	10	7.05	-9	53	-3
	右额上回	11	6.42	6	50	-12
颞叶	右额上回	10	6.38	23	51	1
	左额上回	38	6.95	-29	8	-33
	左侧钩	28	6.11	-42	14	-39
	右颞上回	38	6.43	42	17	-36
	右侧钩	28	5.55	24	2	-29
	左海马旁回	35	4.02	-21	-21	-24
	右海马旁回	35	3.95	27	-30	-20
	左侧脑岛	13	5.35	-42	-11	14
	左颞中回	21	4.62	-60	-6	-12
	右颞中回	21	4.57	56	-2	-9
	左颞上回	22	3.75	59	-56	21
	扣带回	31	5.41	2	-45	41
	左扣带回	31	4.67	2	-23	41

3 讨 论

本研究结果显示,精神分裂症患者双侧 DLPFC、VLPFC、LPMA、PPC、额极、左 SMA 激活降低,这些脑区参与对工作记忆内容的分类重组和控制、默读复述、多个信息和认知过程间的协调、注意转移和信息存储等,属于与 WM 任务相关的正性激活脑区^[5]。而在患者组对正性脑区的动用程度减少,提示这些脑区的功能受损。与此相对应,患者组的行为学表现与对照组相比明显降低,表现为执行准确率降低、反应时间延长。这些结果提示精神分裂症患者脑功能的异常不是单一脑区而是多个脑区存在异常,支持脑功能网络中某一脑区异常可能依赖于此脑区和 WM 网络内其它区域间的相互关系,可能还反映网络内其它区域的异常或者网络内区域间的整合功能受损^[6]。

文献报道 MPFC、双侧颞叶、扣带等脑区是负性激活脑区,因为执行任务时这些脑区较静息状态时的激活程度降低,故呈现负激活或去激活表现^[7]。本

研究发现与正常组相比精神分裂症患者组这些脑区去激活程度减少(即相对激活增加),可能与下述因素有关。颞叶相对激活增加可能与患者组幻听体验和思维障碍有关;也提示患者组动用了颞叶多个区域参与任务的执行。文献报道在言语和语义记忆提取中颞叶外侧部(脑岛、BA20/21/22/42)出现激活;在情景记忆编码和非言语的情景记忆提取中颞叶内侧部(BA28、BA34-36 和海马旁区)出现激活^[8],从而提示患者利用了以语言为基础的代偿网络,依赖于语义加工、情景记忆的编码和提取来辅助任务的执行操作。MPFC 属于边缘旁皮层,其激活增加提示任务执行时患者出现自发性思维活动,情绪处理、情绪评估和体验活动增多^[7]。而扣带为边缘结构,其激活增加可能与任务执行中反应冲突和错误检测需求增加以及情绪反应有关^[7]。

本研究结果与 Ragland 等^[9]关于精神分裂症患者组词语记忆正确提取的典型变量分析的结果一致,其发现 PFC 激活降低,海马旁区激活增加,提出 DLPFC 和颞叶间功能连接受损的假说。本研究中患者组也出现两个激活方向相反的脑区网络,因而也提示正性与负性激活网络间可能存在连接异常,如前额叶与海马/颞叶-边缘皮层功能连接破坏,从而使得功能调控出现了障碍。近来 fMRI 研究直接采用静息态进行功能连接分析,发现偏执型精神分裂症患者的网络内脑区间和网络间功能连接异常,而且以负性激活网络脑区(前额叶皮层背内侧、顶叶外侧部和颞下回)与正性激活脑区(右侧 DLPFC、右侧运动前皮层背侧部)间的功能连接降低最明显^[10],也进一步支持了异常功能连接假说。fMRI 和弥散张量成像联合研究还显示脑区异常激活、异常连接具有相应的结构病变基础如微结构(轴索密度、大小、方向、内部结构或纤维束髓鞘)异常^[11,12],从而进一步肯定了精神分裂症患者存在脑连接异常的准确性。

参 考 文 献

- 1 Meyer-Lindenberg A, Poline JB, Kohn PD, et al. Evidence for abnormal cortical functional connectivity during working memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(11): 1809-1817
- 2 刘军, 汤艳清, 谌红献, 等. 首发重度抑郁症患者脑结构的磁共振初步研究. *中国临床心理学杂志*, 2008, 16(5): 501-502
- 3 贺忠, 匡凡, 谭利华, 等. 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): 154-156, 204

- Cognitive Brain Research, 2000, 9: 19-33
- 4 Newman SD, Just MA, Keller TA, et al. Differential effects of syntactic and semantic processing on the subregions of Broca's area. *Cognitive Brain Research*, 2003, 16: 297-307
 - 5 Homae F, Hashimoto R, Nakajima K, et al. From perception to sentence comprehension: The convergence of auditory and visual information of language in the left inferior frontal cortex. *NeuroImage*, 2002, 16: 883-900
 - 6 Friederici AD, Meyer M, von Cramon DY. Auditory language comprehension: An event-related fMRI study on the processing of syntactic and lexical information. *Brain Language*, 2000, 74: 289-300
 - 7 Suzuki K, Sakai KL. An Event-related fMRI study of explicit syntactic processing of normal/anormal sentences in contrast to implicit syntactic processing. *Cerebral Cortex*, 2003, 13(5): 517-526
 - 8 Just MA, Carpenter PA, Keller TA, et al. Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science*, 1996, 274(5284): 114-116
 - 9 Stowe LA, Broere CA, Paans AM, et al. Localizing components of a complex task: Sentence processing and working memory. *Neuro Report*, 1998, 9: 1995-1999
 - 10 Peelle JE, McMillan C, Moore P, et al. Dissociable patterns of brain activity during comprehension of rapid and syntactically complex speech: Evidence from fMRI. *Brain and Language*, 2004, 91(3): 315-325
 - 11 Constable RT, Pugh KR, Berroya E, et al. Sentence complexity and input modality effects in sentence comprehension: A fMRI study. *NeuroImage*, 2004, 22(1): 11-21
 - 12 Shibata M, Abe J, Terao A, et al. Neural mechanisms involved in the comprehension of metaphoric and literal sentences: An fMRI study. *Brain Research*, 2007, 1166: 92-102
 - 13 Uchiyama H, Seki A, Kageyama H, et al. Neural substrates of sarcasm: A functional magnetic-resonance imaging study. *Brain Research*, 2006, 1124: 100-110
 - 14 Siebörger FT, Ferstl EC, von Cramon DY. Making sense of nonsense: An fMRI study of task induced inference processes during discourse comprehension. *Brainsearch*, 2007, 1166: 77-91
 - 15 Meyer M, Alter K, Friederici A. Functional MR imaging exposes differential brain responses to syntax and prosody during auditory sentence comprehension. *Journal of Neuro-linguistics*, 2003, 16: 277-300
 - 16 Hallera S, Radueb EW, Erbc M, et al. Overt sentence production in event-related fMRI. *Neuropsychologia*, 2005, 43(5): 807-814
 - 17 Kovelman I, Baker SA, Petitto LA. Bilingual and monolingual brains compared: A functional magnetic resonance imaging investigation of syntactic processing and a possible "neural signature" of bilingualism. *Cogn Neuroscience*, 2008, 20(1): 153-169
 - 18 Zempleni MZ, Haverkort M, Renken R, et al. Evidence for bilateral involvement in idiom comprehension: An fMRI study. *NeuroImage*, 2007, 34: 1280-1291
 - 19 Luke KK, Liu HL, Wai YY, et al. Functional anatomy of syntactic and semantic processing in language comprehension. *Human Brain Mapping*, 2002, 16(3): 133-145
 - 20 杨亦鸣, 梁丹丹, 顾介鑫, 等. 名动分类: 语法的还是语义的——汉语名动分类的神经语言学研究. *语言科学*, 2002, 1: 31-46
 - 21 Xiang H, Lin C, Ma X, et al. Involvement of the cerebellum in semantic discrimination: An fMRI study. *Human Brain Mapping*, 2003, 18(3): 208-214
 - 22 Li Ping, et al. Neural representations of nouns and verbs in Chinese: An fMRI study. *NeuroImage*, 2004, 21: 1533-1541
 - 23 郝晶, 李坤成, 陈骥, 等. 语义判断中选择与抑制机制的功能 MRI 研究. *中国医学影像技术*, 2004, 20(2): 223-226
- (收稿日期: 2008-10-08)
-
- (上接第 583 页)
- 4 Rădulescu AR, Mujica-Parodi LR. A systems approach to prefrontal-limbic dysregulation in schizophrenia. *Neuropsychobiology*, 2008, 57(4): 206-216
 - 5 Owen AM, McMillan KM, Laird AR, et al. N-back working memory paradigm: A meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Human Brain Mapping*, 2005, 25(1): 46-59
 - 6 Garrity AG, Pearlson GD, McKiernan K, et al. Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(3): 450-457
 - 7 Tomasi D, Ernst T, Caparelli EC, et al. Common deactivation patterns during working memory and visual attention tasks: An intra-subject fMRI study at 4 Tesla. *Hum Brain Mapp*, 2006, 27(8): 694-705
 - 8 Crottaz-Herbette S, Anagnoson RT, Menon V, et al. Modality effects in verbal working memory: Differential prefrontal and parietal responses to auditory and visual stimuli. *NeuroImage*, 2004, 21(1): 340-351
 - 9 Ragland JD, Gur RC, Valdez J, et al. Event-related fMRI of frontotemporal activity during word encoding and recognition in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(6): 1004-1015
 - 10 Zhou Y, Liang M, Tian L, et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia during resting-state fMRI. *Schizophr Res*, 2007, 97(1-3): 194-205
 - 11 Zhou Y, Shu N, Liu Y. Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2008, 100(1): 120-132
 - 12 Schlösser RG, Nenadic I, Wagner G, et al. White matter abnormalities and brain activation in schizophrenia: A combined DTI and fMRI study. *Schizophr Res*, 2007, 89(1): 1-11
- (收稿日期: 2009-03-23)