

【临床研究】

通信作者:吕路线(1958-),男,河南滑县人,博士,主任医师,教授,研究方向:精神分裂症分子病理与临床;E-mail:lvx928@126.com

精神分裂症是一类常见的病因未明的重性精神疾病,多起病于 20 ~ 35 岁,具有慢性化、易复发及高致残率等特点,脑影像学研究认为其属于大脑神经发育障碍性疾病^[1];弥散张量成像(diffusion tensor imagine, DTI)是一种无创性脑影像技术,可通过各向异性(fractional anisotropy, FA)和平均弥散率(mean diffusivity, MD)等指标定量反映脑白质微结构改变^[2]。王茹等^[3]对既往 DTI 研究进行综述,认为精神分裂症患者存在脑白质微结构异常,主要涉及皮质、皮质下和边缘系统等脑区,但结果存在不一致性,并提出患者起病年龄、病程和疾病异质性可能是结果一致性差的重要影响因素。成年早期特指 18 ~ 25 岁,年龄范围跨度小,并且大脑已发育完善,环境对个体心理的作用愈发显著^[4],选择此年龄阶段起病的精神分裂症患者进行脑白质研究具有重要意义。目前,国内外鲜有针对此类精神分裂症患者的脑影像学研究。本研究旨在通过探究此类患者脑白质结构改变,以期精神分裂症病理学研究提供结构性影像学依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 7 月至 2014 年 3 月在新乡医学院第二附属医院住院的精神分裂症患者 34 例为研究组,同期招募新乡市及周边社区的健康志愿者 32 例为对照组,其中 8 例患者和 4 例健康志愿者在影像数据分析时因头动过大而被剔除,最终 26 例患者和 28 例健康志愿者纳入统计分析。研究组患者入组标准:(1)符合《美国精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》中精神分裂症的诊断标准;(2)汉族,右利手,年龄 18 ~ 30 岁,并且首次发病年龄为 18 ~ 25 岁,病程 ≤ 60 个月,受教育程度 ≥ 8 a;(3)阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分 ≥ 60 分;(4)无磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查禁忌证。对照组受试者纳入标准:(1)本人及其一级、二级亲属无精神疾病病史;(2)年龄 18 ~ 30 岁,右利手;(3)受教育程度 ≥ 8 a。2 组排除标准:(1)存在严重器质性疾病;(2)其他精神科疾病及精神活性物质滥用史;(3)既往行电休克治疗。研究组患者 26 例,男 12 例,女 14 例,平均年龄(24.67 ± 3.99)岁,平均受教育年限(11.50 ± 2.87) a。对照组受试者 28 例,男 13 例,女 15 例,平均年龄(25.11 ± 4.35)岁,平均受教育程度(12.96 ± 4.25) a。2 组受试者的性别、年龄及受教育程度比较差异均无统计学意义

($P > 0.05$)。本研究经新乡医学院第二附属医院伦理委员会审核批准,受试者本人或其监护人详细了解本研究内容,并签署书面知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 临床症状评定 由 2 名经过量表使用一致性培训的精神科副主任医师对受试者做精神检查,并参阅知情人提供的有关信息进行 PANSS^[5] 评定。该量表用以评估精神症状的有无和严重程度,多用于评价治疗疗效及临床研究。

1.2.2 MRI 图像的采集 协助受试者进入磁共振室,平卧于检查床,戴耳塞以减少噪音影响,使用泡沫软垫固定头部以尽量避免头部运动,并告知其闭目保持清醒,不施加认知任务。所用设备为西门子 3.0 T 磁共振系统(德国 Erlangen 公司)。T1 加权像图像扫描采用三维磁化强度预备梯度回波序列,以平行于前后联合连线平面作定位线,包被全脑,具体参数:层数 = 192,层厚/间距 = 3 mm / 1 mm,重复时间/回波时间 = 2 530 ms/2.43 ms,视野 = 256 mm × 256 mm,矩阵 = 256 × 256,翻转角 = 7°。DTI 图像参数:层数 = 50,层厚/间距 = 3 mm/1 mm,重复时间/回波时间 = 8 400 ms/91 ms,视野 = 256 mm × 256 mm,矩阵 = 256 × 256。由同一名影像科医师对图像进行检查,排除存在脑器质性改变的被试。总扫描时间为 17 min。

1.2.3 图像分析 首先使用 DffusionKit (<http://diffusion.brainnetome.org/en/latest/>) 软件转换原始数据格式,进行头动涡流矫正及去除颅骨组织,再次对校正后的图像进行检查,去除头动过大的被试者,然后进行全脑弥散张量估计,得到全脑的 FA 图及 MD 图^[6]。应用 SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) 软件将 B0 图像配准到蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)提供的 T1 模板上,进行高斯平滑及建立两独立样本 T 检验统计模型(使用 MRICron 软件包中的 JHU-White Matter 模板),将年龄、性别及受教育程度作为协变量进行回归,以 $P < 0.05$ 且连续 85 个以上体素集合高亮区视为差异有统计学意义的区域(Alphasim 校正, <http://afni.nimh.nih.gov/afni/doc/manual/AlphaSim>),使用 MRICron (<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>) 软件中的 JHU-WhiteMatter-labels-1 mm.txt 说明进行脑区定位。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

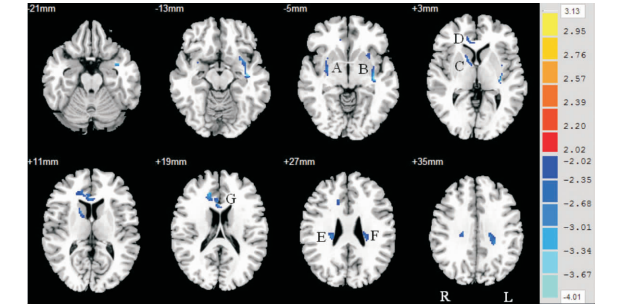
2 结果

2.1 2 组受试者全脑 FA 比较 结果见表 1 及图 1。与对照组受试者比较,研究组患者存在多个脑区白质 FA 降低($P<0.05$),主要为右侧扣带回前部、胼胝体膝部、右侧内囊前肢、双侧外囊、双侧放射冠后部及右侧放射冠前部。

表 1 2 组受试者 FA 比较差异有统计学意义的脑区
Tab.1 Regions showing significant fractional anisotropy difference between the two groups

脑区	体素大小	<i>t</i>	<i>P</i>	MNI 坐标定位		
				<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>
左外囊	134	-4.005	<0.05	-38	-14	-8
右外囊	89	-2.769	<0.05	30	-6	-4
右内囊前肢	96	-3.134	<0.05	14	8	8
右放射冠前部	183	-3.316	<0.05	16	36	21
左放射冠后部	148	-2.910	<0.05	-30	-26	26
右放射冠后部	95	-3.083	<0.05	24	-26	30
胼胝体膝部	125	-2.910	<0.05	-20	-26	34
右扣带回前部	178	-2.447	<0.05	5	27	19

注:*t* 为负值表示研究组 FA 值较对照组降低。



A:右外囊;B:左外囊;C:右内囊前肢;D:右扣带回前部;E:右放射冠后部;F:左放射冠后部;G:胼胝体膝部。条带颜色(数值)代表峰值强度,负值表示研究组与对照组相比 FA 降低。

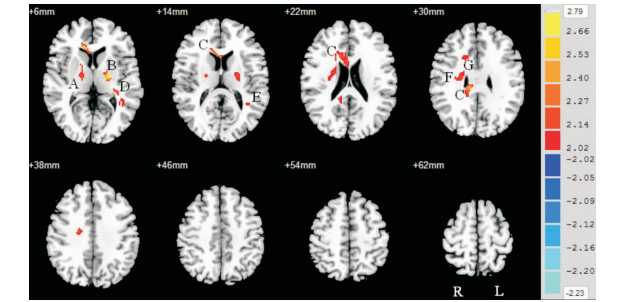
图 1 2 组受试者 FA 比较差异有统计学意义的脑区
Fig.1 Regions showing significant fractional anisotropy difference between the two groups

2.2 2 组受试者全脑 MD 比较 结果见表 2 及图 2。与对照组受试者相比,研究组患者存在多个脑区白质 MD 增高($P<0.05$),主要为双侧内囊后肢、右侧放射冠后部、左侧上纵束、左侧丘脑后辐射、胼胝体及右侧扣带回。

表 2 2 组受试者 MD 比较差异有统计学意义的脑区
Tab.2 Regions showing significant mean diffusivity difference between the two groups

脑区	体素大小	<i>t</i>	<i>P</i>	MNI 坐标定位		
				<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>
左上纵束	89	1.134	<0.05	-43	-48	2
左内囊后肢	130	2.674	<0.05	-22	-12	6
右内囊后肢	65	1.437	<0.05	20	-4	13
胼胝体(膝部、体部及压部)	254	2.786	<0.05	12	30	6
右扣带束	193	2.018	<0.05	9	23	22
左丘脑后辐射	86	1.573	<0.05	-16	36	21
右放射冠上部	123	1.453	<0.05	21	15	26

注:*t* 为正值表示研究组 MD 值较对照组增高。



A:右内囊后肢;B:左内囊后肢;C:胼胝体(膝部、体部及压部);D:左丘脑后辐射;E:左上纵束;F:右放射冠上部;G:右扣带束。条带颜色(数值)代表峰值强度,正值表示研究组与对照组相比 MD 增高。

图 2 2 组受试者 MD 比较差异有统计学意义的脑区
Fig.2 Regions showing significant mean diffusivity difference between the two groups

3 讨论

DTI 对于探究脑白质结构的完整性具有重要意义,有关精神分裂症的 DTI 研究提出,患者可能存在扣带束、胼胝体、内囊、上纵束及钩束等脑区白质改变,主要表现为 FA 降低和 MD 增高^[7]。通常认为,FA 降低预示纤维轴突结构改变,MD 增高提示白质存在髓鞘化异常或脱髓鞘改变^[8]。

扣带束、胼胝体和内囊是脑内重要白质纤维。前扣带束主要参与背侧丘脑、杏仁核与背外侧前额叶皮质结构连接,而胼胝体是大脑内最大的联络纤维,分为体部、膝部和压部。本研究结果显示,成年早期起病的精神分裂症患者存在多个脑区白质 FA 降低及 MD 增高,主要涉及双侧内囊、双侧外囊、胼胝体及扣带束前部,与多数研究大致相同。ZHANG 等^[9]研究发现,首发未用药精神分裂症患者存在内囊区域 FA 降低及 MD 增高。REID 等^[10]运用 DTI 联合波谱分析技术证实精神分裂症患者存在前扣带束结构损害。另外,一项有关成年早期起病精神分裂症的 DTI 研究发现,患者存在胼胝体 FA 降低,并且 FA 和病程呈显著负相关^[11]。CARLETTI 等^[12]对超高危人群的随访研究提示,后期发展为精神分裂症的个体较未患病个体在多个脑区存在 FA 降低,主要有胼胝体体部、双侧内囊前肢、上纵束及左侧放射冠前部。上述研究提示,精神分裂症患者在起病早期,甚至起病前可能存在上述脑区白质微结构异常。

本研究结果还发现,精神分裂症患者脑内联络纤维及皮层下结构同样呈现异常改变,表现为双侧放射冠后部、右侧放射冠前部 FA 降低及左侧上纵束、右侧放射冠上部 MD 增高。放射冠为内囊到大脑皮层间的投射纤维,结构复杂,包括多种功能不同的纤维束,但其排列规律尚不清楚,目前有关该结构

的研究较少。一项纳入 26 例精神分裂症的 DTI 研究发现,患者存在放射冠 FA 降低^[13]。上纵束是颞叶与额叶结构连接的重要纤维束,参与多种认知活动,精神分裂症患者存在该结构损伤已是多数研究的共识^[2-3,7]。

部分研究提出不一致的观点,HUMMER 等^[11]对成年早期起病的精神分裂症患者研究只发现胼胝体和上纵束 FA 降低。而 WHITE 等^[14]研究发现,慢性患者存在广泛脑区白质 FA 降低,而首发患者 FA 与健康组受试者相比并无显著差异。既往其他研究多认为,精神分裂症患者表现为显著钩束微结构异常^[15-16]。而本研究结果未发现早期起病精神分裂症患者存在钩束结构改变。不同研究之间患者的异质性可能是研究结果不一致性的主要原因。SCHWEHM 等^[17]研究证实,精神分裂症患者多数脑区 FA 与年龄和性别关系密切。另有研究发现,随病程延长,精神分裂症患者脑白质异常区域更加广泛^[18]。另外,样本量及数据分析方法也是导致研究结果一致性差的原因。脑区间白质连接的破坏,可能影响到神经冲动的正常传导,导致脑区间协作功能障碍,从而产生精神病性症状及认知损害。

本研究入组患者为成年早期起病,年龄范围较小,且病程≤60 个月,一定程度上减少了病程及年龄对研究的影响。研究结果同部分研究一致,支持精神分裂症患者存在脑区白质结构异常假说,但与一些研究仍存在不一致性,原因可能为样本量不足,当然也不排除抗精神病性药物对研究的影响。除此之外,由于脑白质纤维在部分区域存在多重交叉情况,而目前影像分析方法并未完全解决这一情况,因此,未来的研究应该增大样本量、改善数据分析方法和对疾病进行细化分类,以及探究异常脑区与临床症状和认知功能的相互关系,以期探究疾病病理机制及临床治疗提供有力依据。

参考文献:

[1] VANOS J, KAPUR S. Schizophrenia [J]. *Lancet*, 2009, 374 (9690): 635-645.

[2] 王欣瑞,沈瑾,李志华. 弥散张量成像在新生儿脑发育及脑损伤中的应用[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2016, 31 (23): 1838-1840.

[3] 王茹,谢生辉,刘利婷,等. 精神分裂症 MR 扩散张量成像研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2016, 24 (12): 951-953.

[4] ARNETT J J. Emerging adulthood. A theory of development from the late teens through the twenties[J]. *Am Psychol*, 2000, 55 (5): 469-480.

[5] ABORAYA A, NASRALLAH H A. Perspectives on the positive and negative syndrome scale (PANSS): use, misuse, drawbacks, and a new alternative for schizophrenia research [J]. *Ann Clin Psychiatry*, 2016, 28 (2): 125-131.

[6] XIE S, CHEN L, ZUO N, et al. Diffusion kit: a light one-stop solution for diffusion MRI data analysis [J]. *J Neurosci Meth*, 2016, 273: 107-119.

[7] CANU E, AGOSTA F, FILIPPI M. A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease [J]. *Schizophr Res*, 2015, 161 (1): 19-28.

[8] KARLSGODT K H. Diffusion imaging of white matter in schizophrenia: progress and future directions [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2016, 1 (3): 209-217.

[9] ZHANG X Y, FAN F M, CHEN D C, et al. Extensive white matter abnormalities and clinical symptoms in drug-naive patients with first-episode schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study [J]. *J Clin Psychiatry*, 2016, 77 (2): 205-211.

[10] REID M A, WHITE D M, KRAGULJAC N V, et al. A combined diffusion tensor imaging and magnetic resonance spectroscopy study of patients with schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2016, 170 (2/3): 341-350.

[11] HUMMER T A, FRANCIS M M, VOHS J L, et al. Characterization of white matter abnormalities in early-stage schizophrenia [J]. *Early Interv Psychiatry*, 2016, [Epub ahead of print].

[12] CARLETTI F, WOOLLEY J B, BHATTACHARYYA S, et al. Alterations in white matter evident before the onset of psychosis [J]. *Schizophr Bull*, 2012, 38 (6): 1170-1179.

[13] ZHANG F, QIU L, YUAN L, et al. Evidence for progressive brain abnormalities in early schizophrenia: a cross-sectional structural and functional connectivity study [J]. *Schizophr Res*, 2014, 159 (1): 31-35.

[14] WHITE T, MAGNOTTA V A, BOCKHOLT H J, et al. Global white matter abnormalities in schizophrenia: a multisite diffusion tensor imaging study [J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37 (1): 222-232.

[15] SINGH S, SINGH K, TRIVEDI R, et al. Microstructural abnormalities of uncinate fasciculus as a function of impaired cognition in schizophrenia: a DTI study [J]. *J Biosci*, 2016, 41 (3): 419-426.

[16] ZENG B, ARDEKANI B A, TANG Y, et al. Abnormal white matter microstructure in drug-naive first episode schizophrenia patients before and after eight weeks of antipsychotic treatment [J]. *Schizophr Res*, 2016, 172 (1/2/3): 1-8.

[17] SCHWEHM A, ROBINSON D G, GALLEGO J A, et al. Age and sex effects on white matter tracts in psychosis from adolescence through middle adulthood [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41 (10): 2473-2480.

[18] DOMEN P, PEETERS S, MICHELSE S, et al. Differential time course of microstructural white matter in patients with psychotic disorder and individuals at risk: a 3-year follow-up study [J]. *Schizophr Bull*, 2017, 43 (1): 160-170.

(本文编辑:徐刚珍 英文编辑:孟 月)