

精神分裂症患者认知自知力受损的神经影像学研究进展

及若菲, 欧娜, 吴俊林, 黄国平*

(四川省精神卫生中心, 四川 绵阳 621000)

* 通信作者: 黄国平, E-mail: xyhuanggp@126.com)

【摘要】 自知力缺失是精神分裂症患者常见的临床表现, 随着相关理论的不完善, 目前倾向于从多维度进行评估, 认知自知力便是其中之一。磁共振作为一种无创、高分辨的检查方式, 目前已广泛应用于精神障碍的相关研究。本文通过总结近年来国内外通过磁共振手段对精神分裂症患者认知自知力进行研究的文章, 对相关的研究进展进行综述。

【关键词】 自知力; 磁共振; 精神分裂症

中图分类号: R749.3

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2018.02.021

Research progress of neuroimaging study in cognitive insight impairment in schizophrenia

Ji Ruofei, Ou Na, Wu Junlin, Huang Guoping*

(Sichuan Mental Health Center, Mianyang 621000, China)

* Corresponding author: Huang Guoping, E-mail: xyhuanggp@126.com)

【Abstract】 Insight impairment is a most common symptom in schizophrenia. Accompanied by continuous improvement of relevant theories, now we tend to recognise insight as a multidimensional issue, cognitive insight is one of its dimension. Due to the characteristics of non-invasive and high resolution, magnetic resonance have now widely used in psychosis study. This paper summerized the clinical researches which study cognitive insight through magnetic resonance, and make a review about its research progress.

【Keywords】 Insight; Magnetic resonance; Schizophrenia

精神分裂症患者常表现出广泛的认知功能受损, 患者对疾病所表现的症状无法正确归因, 即自知力缺失, 而情绪、行为及认知受大脑调控, 通过研究相关脑区的结构和功能有望找出与疾病症状相关的区域, 进一步揭示精神分裂症的发病机制, 从而采取更有针对性的治疗。本文将对近年来使用神经影像学方法研究精神分裂症患者认知自知力的相关内容进行综述。

1 精神分裂症与自知力

无法认识到自身疾病和拒绝服药, 是精神分裂症患者的常见表现, 称之为自知力缺失。由于不能正确认识自身疾病和精神病性症状, 患者常常依从性较差, 不愿接受治疗, 院外擅自停药, 导致疾病复发, 严重影响疾病预后、社会功能和生活质量等^[1]。因此, 自知力作为患者病情严重程度的指标之一, 用于评估患者的预后。

随着精神分裂症患者自知力研究的逐渐深入, 近年来对自知力的理解也发生了很大的变化。最初仅将自知力简单地分为“有”或“无”, 但这无法解释

临床上的一些情况, 如患者能够承认自己患有精神疾病, 但拒绝接受抗精神病药物治疗。因此, 目前的研究更倾向于从多维度认识自知力。

一般认为, 临床自知力主要包含 4 个核心内容: 能够意识到患有精神疾病, 能够将自身出现的症状归因到疾病上, 认识到接受治疗的必要性以及疾病对社会功能的影响^[2]。用于评定临床自知力的量表主要包括自知力评定量表 (Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder, SAUMD) 和自知力与治疗态度问卷 (Insight and Treatment Attitude Questionnaire, ITAQ)。然而在实际操作中, 部分患者对自身情况模棱两可, 当问及患者对自身病情的看法时, 患者仅能单纯重复医生对其告知的内容, 并不一定能反映自身真实的认知情况。Beck 等^[3]为了区别临床自知力 (clinical insight), 于 2004 年首次提出了认知自知力 (cognitive insight) 这一概念。Beck 认为, 自知力受损的精神分裂症患者不仅有持续的曲解自身的经历, 且难以察觉到这些扭曲的经历是错误的, 其反馈、矫正的能力也较弱。而这种对自身体验的失察以及缺失的自我矫正功能, 是妄想信念发展的重要原因^[4]。基于以上理论, Beck 等编制了贝克自知力量表 (The Beck Cognitive Insight Scale, BCIS), 从自省能力 (self-reflectiveness, SR) 和自我

项目基金: 国家重点研发计划项目 (2016YFC1307000)

肯定 (self - certainty, SC) 两个方面对来访者进行评估。自省能力是指患者反馈、察觉的能力,而自我肯定则是过度自信的表现。众多研究显示,患者的自知力与自信能力呈正相关,与自我肯定呈负相关,进一步研究认为认知自知力与精神分裂症患者阳性症状呈负相关^[5]。神经生物学研究显示,认知自知力与词汇学习和记忆等显著相关,提示认知自知力与广泛的认知功能受损有关。

2 自知力神经影像学研究

2.1 结构磁共振研究

人类的一切思维活动及认知加工都离不开脑实质这个“载体”,大脑的形态结构是其产生的基础。因此,基于大脑解剖结构的研究至关重要。既往关于临床自知力的研究显示,临床自知力评分与前额叶皮质和海马区密切相关,于是有学者提出假设:认知自知力是否也与这些区域相关? Buchy 等^[6]早在 2010 年就开始了对首发精神分裂症患者认知自知力的影像学研究,研究结果显示,精神分裂症患者左半球海马的体积越大,BCIS 综合评分越高,BCIS 的自我肯定评分与双侧海马体积呈负相关,认知功能测试结果提示,自省能力与词汇记忆能力呈正相关,并推测可能是异常的记忆信息导致了病态的信念和对自身情况判断。Orfei 等^[7]在后来的研究中也得到了相似的结论。然而 Buchy 的研究亦存在一定的局限性:只关注了其感兴趣的区域(海马区),忽略了其他脑区与临床表现的相关性。随后,Orfei 等^[8]在 Buchy 的方案基础之上完成了认知自知力与整个大脑区域的相关分析,结果显示患者的自省能力与右侧背外侧前额叶皮质 (rVLPFC) 的灰质体积呈正相关,而既往研究认为 VLPFC 与工作记忆及决策制定有显著关联^[9],故 Orfei 认为 VLPFC 体积缩小与患者对自身异常经历的辩证思考能力有关。但 Orfei 的实验遭到了 Buchy 团队的质疑,他们认为 Orfei 纳入的研究对象为慢性精神分裂症患者,难以排除的混杂因素较多;其次,Orfei 选择测量 VLPFC 体积的方法是基于体素的形态学研究,这种方法并不精确,因此提出采用测量皮质厚度的方法进行研究,该方法已在正常人的研究中得到了阳性结果^[10]。为确保样本的同质性,Buchy 等^[11]仍选择了首发精神分裂症患者为研究对象并测量其全脑区域的皮质厚度,结果显示自省能力和自信程度不仅与 VLPFC 显著相关,还与额叶、顶叶及颞叶的大脑皮质厚度相关。受各种条件的限制,一直以来,此类研究皆为横

断面研究,Buchy 等^[12]对 130 例首发精神分裂症患者进行为期 2 年的随访,观察其 BCIS 评分与脑皮质厚度的动态变化,1 年后随访到 59 例,2 年后随访到 53 例。结果显示基线期自省能力强者右侧枕叶皮质较薄,长期随访患者的 BCIS 评分未见明显改变,且患者大脑皮层厚度亦无显著改变,但当降低检验阈值时显示,患者自信能力与左后扣带回及楔前叶皮质厚度有关联的趋势,提示认知自知力与后扣带回之间可能存在一定的联系。

2.2 白质纤维示踪研究

弥散张量成像技术 (DTI) 的发展使得对白质纤维的研究成为可能。基于前期结构磁共振的研究结果,Buchy 等^[6]认为海马区的结构与认知自知力密切相关,由于穹隆是连接海马与其他脑区的主要通路,既往亦有研究表明穹隆的完整性与词汇记忆能力有关^[13],故 Buchy 以穹隆区为兴趣点进行 DTI 研究,结果显示穹隆连接减弱与自我肯定评分相关,但其 4 年后的研究却得出了“无显著相关”的结果^[14],另 Orfei 等^[8,15]也报道了相同的结果。对于不同的研究得出完全不同的结果,Ćurčić - Blake 等^[16]认为白质纤维是非常纤细的结构,现有的研究技术难以准确测量,而 Ćurčić - Blake 等^[16]的研究结果亦未显示白质纤维连接情况与 BCIS 评分存在有统计学意义的关联。现有关于认知自知力与白质纤维连接的研究较少,有待测量技术及分析方法的进一步完善以进行更深入的研究。

2.3 静息态功能磁共振研究

目前能够查阅到的关于精神分裂症患者认知自知力的静息态功能磁共振研究仅有 1 篇。Gerretsen 等^[17]通过种子点相关分析描绘了脑网络连接图,将脑网络连接情况与 BCIS 评分进行相关分析,探索受损的自知力在静息态功能连接上的体现。相关分析结果显示,背侧注意网络 (DAN)、右侧下额叶皮质和左侧前额叶皮质的功能连接增强与认知自知力有关。现有研究认为,背侧注意网络 (DAN) 与腹侧注意系统 (VAS) 互为拮抗、调节意识觉醒^[18],前扣带回皮质 (ACC) 与冲突和行为监控有关^[19],而下额叶皮质 (IFC) 则在矛盾信息中作为背侧、腹侧注意系统的沟通中介^[20],因此 Gerretsen 等认为,DAN 与 ACC 及 IFC 之间的功能连接增强使患者在遇到模棱两可的情况时表现出更好的思维灵活性,从而 BCIS 评分更高。

2.4 基于任务的功能磁共振研究

精神分裂症患者往往存在严重的认知功能损害,记忆受损便是其中之一。有报道显示,精神分裂症患者情景记忆中的源记忆(source memory)存在明显缺陷^[21],因此 Hawco 等^[22-23]设计了情景记忆的任务范式,并同步采集其功能磁共振影像,结果显示首发精神分裂症患者自省能力评分与双侧腹内侧前额叶皮层(VMPFC)的激活程度有关,这与之前结构磁共振研究结果一致。此外,患者促进源记忆的神经环路存在缺陷,这或许是幻听发生的潜在原因。van der Meer 等^[24]的前期研究认为内省活动(self-reflect)涉及到多元认知加工过程,而自知力较差的患者存在不同程度的多元认知功能损害,故 van der Meer 等选择了内省任务(self-reflect task)作为实验范式,患者在执行任务过程中后扣带回、楔前叶及双侧 VMPFC 表现出了低激活的状态,且认知自知力与扣带回、楔前叶活性呈正相关^[25-26],提示内省活动可能与患者对自身疾病的认识及自我判断有关。Lee 等^[27]则选取了现实评估能力作为关注点,这一能力被认为与记忆加工过程有关。评估了患者现实检验能力、识别能力、自知力及神经影像学改变之间的联系,结果显示患者在执行任务时顶下小叶和后扣带回活性下降,且其活性与 BCIS 评分呈正相关,故推测精神分裂症患者顶下小叶和后扣带回活性的降低导致自知力下降,从而引起幻觉、妄想等阳性精神病性症状。

3 小 结

尽管医学在近几十年内取得了飞速的进步,然而精神分裂症的发病原因始终未能形成一致的观点,也正因如此,关于精神分裂症发病机制的研究从未间断,磁共振因其无创、操作方便、多模态等特点而成为理想的研究手段。虽然以往的研究亦有关关注自知力,但目前对认知自知力的研究仍较少。综合以上研究,无论是结构磁共振、DTI 或功能磁共振均提到了前额叶形态及功能的异常与认知自知力相关,前额叶作为记忆、判断等思维活动的重要脑区,对患者认知功能的影响不言而喻。对于神经影像学的研究,静息态与任务态同样重要,未来研究可更多地关注静息态功能磁共振,如功能网络连接(FC)、低频振幅(ALFF)、局部一致性分析(ReHo)等。为得出更加具有说服力的结论,还有待研究方案及检测设备的进一步完善。

参考文献

- [1] McEvoy JP, Johnson J, Perkins D, et al. Insight in first-episode psychosis[J]. Psychol Med, 2006, 36(10): 1385-1393.
- [2] David AS. Insight and psychosis[J]. Br J Psychiatry, 1990, 156: 798-808.
- [3] Beck AT, Baruch E, Balter JM, et al. A new instrument for measuring insight: the Beck Cognitive Insight Scale[J]. Schizophr Res, 2004, 68(2-3): 319-329.
- [4] Buchy L, Malla A, Joobar R, et al. Delusions are associated with low self-reflectiveness in first-episode psychosis[J]. Schizophr Res, 2009, 112(1-3): 187-191.
- [5] Warman DM, Lysaker PH, Martin JM. Cognitive insight and psychotic disorder: the impact of active delusions[J]. Schizophr Res, 2007, 90(1-3): 325-333.
- [6] Buchy L, Czechowska Y, Chochol C, et al. Toward a model of cognitive insight in first-episode psychosis: verbal memory and hippocampal structure[J]. Schizophr Bull, 2010, 36(5): 1040-1049.
- [7] Orfei MD, Piras F, Banaj N, et al. Unrealistic self-overconfidence in schizophrenia is associated with left presubiculum atrophy and impaired episodic memory[J]. Cortex, 2017, 86: 132-139.
- [8] Orfei MD, Piras F, Macci E, et al. The neuroanatomical correlates of cognitive insight in schizophrenia[J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2013, 8(4): 418-423.
- [9] Joaquin MF. The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe[M]. New York: Raven Press, 1989: 57-58.
- [10] Buchy L, Lepage M. Modeling the neuroanatomical and neurocognitive mechanisms of cognitive insight in non-clinical subjects[J]. Cogn Ther Res, 2015, 39(4): 415-423.
- [11] Buchy L, Barbato M, Macmaster FP, et al. Cognitive insight is associated with cortical thickness in first-episode psychosis[J]. Schizophr Res, 2016, 172(1-3): 16-22.
- [12] Buchy L, Makowski C, Malla A, et al. A longitudinal study of cognitive insight and cortical thickness in first-episode psychosis[J]. Schizophr Res, 2018, 193: 251-260.
- [13] Fitzsimmons J, Kubicki M, Smith K, et al. Diffusion tractography of the fornix in schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2009, 107(1): 39-46.
- [14] Buchy L, Luck D, Czechowska Y, et al. Diffusion tensor imaging tractography of the fornix and belief confidence in first-episode psychosis[J]. Schizophr Res, 2012, 137(1-3): 80-84.
- [15] Knöchel C, Stäblein M, Storchak H, et al. Multimodal assessments of the hippocampal formation in schizophrenia and bipolar disorder: evidences from neurobehavioral measures and functional and structural MRI[J]. Neuroimage Clin, 2014, 6: 134-144.
- [16] Čurčić-Blake B, van der Meer L, Pijnenborg GH, et al. Insight and psychosis: functional and anatomical brain connectivity and self-reflection in schizophrenia[J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(12): 4859-4868.
- [17] Gerretsen P, Menon M, Mamo DC, et al. Impaired insight into

- illness and cognitive insight in schizophrenia spectrum disorders; resting state functional connectivity [J]. *Schizophr Res*, 2014, 160(1-3): 43-50.
- [18] Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(26): 10046-10051.
- [19] MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, et al. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control[J]. *Science*, 2000, 288(5472): 1835-1838.
- [20] Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles[J]. *Neuroscientist*, 2014, 20(2): 150-159.
- [21] Johnson MK, Hashtroudi S, Lindsay DS. Source monitoring[J]. *Psychol Bull*, 1993, 114(1): 3-28.
- [22] Hawco C, Buchy L, Bodnar M, et al. Source retrieval is not properly differentiated from object retrieval in early schizophrenia: an fMRI study using virtual reality[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 7: 336-346.
- [23] Buchy L, Hawco C, Joobar R, et al. Cognitive insight in first-episode schizophrenia; further evidence for a role of the ventrolateral prefrontal cortex [J]. *Schizophr Res*, 2015, 166(1-3): 65-68.
- [24] van der Meer L, Costafreda S, Aleman A, et al. Self-reflection and the brain: a theoretical review and meta-analysis of neuroimaging studies with implications for schizophrenia [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34(6): 935-946.
- [25] van der Meer L, de Vos AE, Stiekema AP, et al. Insight in schizophrenia: involvement of self-reflection networks? [J]. *Schizophr Bull*, 2013, 39(6): 1288-1295.
- [26] Zhang L, Opmeer EM, Ruhé HG, et al. Brain activation during self- and other-reflection in bipolar disorder with a history of psychosis: comparison to schizophrenia [J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 8: 202-209.
- [27] Lee JS, Chun JW, Lee SH, et al. Altered neural basis of the reality processing and its relation to cognitive insight in schizophrenia [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0120478.

(收稿日期:2018-03-24)

(本文编辑:陈霞)