

双相障碍和精神分裂症患者的大脑不对称性比较

林 鄞 杨婵娟 李 烜 张晓菲 邓文皓 曹莉萍

【摘要】目的 探讨双相障碍(BP)和精神分裂症(SZ)患者的大脑结构偏侧化差异。方法 纳入2012年12月-2014年10月在广州市惠爱医院门诊及住院部就诊的、符合美国精神病学学会(APA)《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(DSM-IV)诊断标准的双相障碍患者31例和精神分裂症患者29例,选取正常对照(HC)32名。采用MRI扫描受试者大脑,使用FreeSurfer软件计算并比较各脑区的偏侧化指数(LI)。结果 ①颞上回的LI,总体差异有统计学意义($F=18.425, P<0.001$)。两两比较,经LSD检验,BP最大,HC次之,SZ最小,差异均有统计学意义。②提取颞上回的平均皮层厚度和表面积,平均皮层厚度的LI,总体差异有统计学意义($F=9.251, P<0.001$)。两两比较,经LSD检验,BP和SZ、SZ和HC差异有统计学意义。表面积的LI,总体差异无统计学意义($F=0.446, P=0.642$)。结论 SZ和BP的大脑灰质体积偏侧化存在异常,这种异常可能主要受到平均皮层厚度的影响。

【关键词】 双相障碍;精神分裂症;偏侧化

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.03.009

Laterality of brain between bipolar disorder and schizophrenia patients

LIN Yin, YANG Chan-juan, LI Xuan, ZHANG Xiao-fei, DENG Wen-hao, CAO Li-ping

Guangzhou Huiai Hospital(Guangzhou Psychiatric Hospital, Guangzhou Brain Hospital), Guangzhou 510370, China

【Abstract】Objective To explore the differences of brain laterality between bipolar disorder (BP) and schizophrenia (SZ).

Methods According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition (DSM-IV) of American Psychiatric Association (APA), 31 patients with BP, 29 patients with SZ and 32 healthy controls (HC) were recruited in Guangzhou Huiai Hospital from December 2012 to October 2014. MRI scan were used to all subjects and laterality index (LI) were compared using FreeSurfer. **Results** ①There were significant differences in the LI of superior temporal gyrus among groups ($F=18.425, P<0.001$). After LSD test, the LI of BP was largest, and the LI of SZ was smallest. ②There were significant differences in the LI of cortical thickness among groups ($F=9.251, P<0.001$). After LSD test, the LI between BP and SZ and the LI between SZ and HC were significant different. There were no significant differences among groups in cortical surface ($F=0.446, P=0.642$). **Conclusion** There were abnormal laterality of brain volum in SZ and BP, which maybe lie in the cortical thickness.

【Key words】 Bipolar disorder; Schizophrenia; Laterality

精神分裂症(Schizophrenia, SZ)和双相障碍(Bipolar disorder, BD)是精神科常见的重性精神障碍。研究表明, SZ患者可能存在大脑发育缺陷,这种发育缺陷可能体现在大脑不对称性异常^[1]。正常对照人群的大脑左右不完全对称,但SZ患者大脑的结构存在不对称性减弱,即对称性增强^[1]。另外,研究显示, BD和SZ虽然可能共享了某些相同的遗传学基础,但也存在有不同的病理基础,造成疾病的表型不同^[2]。有研究提示, BD患者大脑结构存在异常,但是否有不对称性的异常还未完全清楚。

相对正常人群, SZ患者中的右利手较少^[3], 而BD患者中的较多^[4]。这提示SZ和BD二者在大脑的发育可能存在不同。因此, 本研究纳入SZ和BD患者, 采用头颅MRI扫描, 评估受试者的大脑结构不对称性, 从结构偏侧化角度探讨两者神经发育的不同。

1 对象与方法

1.1 对象 自2012年12月-2014年10月, 在广州市惠爱医院门诊及住院部, 收集精神分裂症患者和双相障碍患者。入组标准: ①双相障碍和精神分裂症分别符合美国精神病学学会(APA)《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition, DSM-IV)双相障碍I型及精神分裂症诊断标准; ②年龄18~

项目基金: 广州市医药卫生科技项目(20131A011089)

作者单位: 510370 广州市惠爱医院(广州市精神病医院 广州市脑科医院)

通信作者: 林 鄞, E-mail: linyymn@163.com

45 岁;③受教育年限 ≥ 6 年;④汉族。排除标准:①患有严重躯体疾病、物质依赖和神经系统疾病;②肢体或器官残疾。共收集 31 例 BD 患者 20 例为躁狂发作 2 例为混合发作 9 例为抑郁发作;24 例为伴精神病性症状 7 例为不伴精神病性症状。Young 躁狂评定量表(Young Manic Rating Scale, YMRS) 总评分(28.6 \pm 8.4)分;汉密尔顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Rating Scale for Depression - 17 item, HRSD-17) 评分(20.7 \pm 5.2)分。BD 患者服用碳酸锂 2 例,服用丙戊酸盐 29 例,服用利培酮 20 例,服用喹硫平 10 例,服用奥氮平 5 例,服用氯氮平 1 例;SZ 患者中,服用利培酮 10 例,服用奥氮平 15

例,服用齐拉西酮 7 例,服用氯氮平 1 例。SZ 患者 29 例,阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 总评分(86.4 \pm 17.9)分。正常对照(Healthy control, HC) 组来自同一地区,年龄、性别、受教育程度与患者组匹配。入组标准:①无精神障碍史;②二系三代无精神疾病家族史;其余入组标准同患者组②~④。排除标准同患者组。共 32 名。所有受试者或监护人均对研究知情同意,并签署知情同意书。三组性别($\chi^2 = 0.176, P = 0.916$)、年龄($F = 0.094, P = 0.910$)、受教育年限($F = 1.822, P = 0.168$) 差异无统计学意义。三组一般资料见表 1。

表 1 受试者一般资料比较

项 目	BP 组	SZ 组	HC 组	χ^2/F	P
n(男:女)	31(20:11)	29(20:9)	32(22:10)	0.176	0.916
年龄(岁)	27.2 \pm 5.3	26.8 \pm 6.1	27.5 \pm 7.3	0.094	0.910
受教育年限(年)	8.9 \pm 4.2	10.3 \pm 5.3	11.2 \pm 4.9	1.822	0.168
病程(年)	1.1 \pm 0.8	7.5 \pm 4.1	-	-	-
YMRS 评分	28.6 \pm 8.4	-	-	-	-
HRSD-17 评分	20.7 \pm 5.2	-	-	-	-
PANSS 评分	-	86.4 \pm 17.9	-	-	-

1.2 入组评估及利手测试 入组时采用 DSM-IV 轴 I 障碍临床定式检查(Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders, SCID-I) 评估受试者的精神状况。利手测试采用爱丁堡利手量表(Edinburgh handedness inventory) 评估。该量表共评估 10 项动作的惯用手,根据结果分为左利手、右利手和混合利手。经评定,所有被试均为右利手。

1.3 影像学扫描及数据处理 采用 Philips 3.0T MR 成像系统(Ingenia 3.0T),使用 8 通道头线圈提高信噪比。结构磁共振图像通过 3D 扰相梯度回波序列(SPGR) 获得,扫描参数如下:TE=8.2ms,TR=3.7ms,单次激发(one NEX),视野(field of view, FOV)=256 \times 256mm²,体素大小(voxel size)=1 \times 1 \times 1mm³,重建矩阵=256 \times 256,层厚=1mm,层间距=0mm,层数=188。所有扫描均在同一台机器上采用相同的扫描参数完成。在入组时由两名放射科主治医师对所有受试者扫描图形肉眼评定,剔除有器质性改变者及不合格图像(头动、射频干扰及金属伪影等)。

磁共振图像重建,在 Ubuntu(version 12.04) 平台上,使用 Freesurfer 软件包^[5-6]进行重建。大致流程包括:去除颅骨等非大脑结构,进行 Talairach 变

换,分割灰白质组织,使用三角网格(triangle mesh)重建全脑表面。最后,每个个体的重建图像采用球形转换(spherical transformation),映射到共用球形坐标系(common spherical coordinate system)上,以进行比较分析。平滑采用半高全宽(full width at half maximum)值 10mm 的高斯核(Gaussian kernel)。根据 Goldberg 等^[7],由软件自动分割^[8-9],把每个半球皮层分为 34 个解剖脑区,提取每个脑区的灰质体积。采用以下算法计算偏侧化指数^[10]:偏侧化指数(laterality index, LI)=(L-R)/(L+R)。L 为左侧脑区灰质体积,R 为相应的右侧脑区灰质体积。LI 的值为-1~+1,-1 代表完全右偏侧化,+1 完全左偏侧化。

由于脑区灰质的体积由表面积和平均皮层厚度决定,在灰质体积 LI 比较组间有差异的脑区,进一步提取表面积和平均皮层厚度,计算相应的 LI,探讨体积偏侧化的差异是否与表面积或平均皮层厚度的偏侧化差异有关。

1.4 统计方法 计数资料组间比较采用单因素方差分析,计量资料采用 χ^2 检验,检验水准 α 为 0.05。34 个脑区 LI 的多重比较,采用 Bonferroni 多重校正, α 取 0.015(0.05/34 \approx 0.0015)。

2 结 果

颞上回的 LI, 总体差异有统计学意义 ($F = 18.425, P < 0.01$)。两两比较, 经 LSD 检验, BP 最大, HC 次之, SZ 最小, 差异均有统计学意义 ($P <$

0.05)。BP 组和 HC 组的 LI 均为正值, SZ 组的 LI 为负值, 提示相对正常对照颞上回灰质体积的左偏侧化, BP 组左偏侧化更明显, SZ 组左偏侧化减弱, 甚至为右偏侧化。其余脑区的 LI, 总体差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 2。

表 2 三组间各个脑区的偏侧化指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	颞上沟坡 bank of the superior temporal sulcus	前扣带回尾部 caudal anterior cingulate	额中回尾部 皮质 caudal middle frontal cortex	楔叶 cuneus	内嗅皮质 entorhinal cortex	梭状回 fusiform gyrus
BP 组 ($n = 31$)	0.029 ± 0.117	-0.104 ± 0.157	0.038 ± 0.07	-0.037 ± 0.052	-0.012 ± 0.109	0.023 ± 0.056
SZ 组 ($n = 29$)	0.002 ± 0.086	-0.082 ± 0.143	0.027 ± 0.082	-0.026 ± 0.07	-0.011 ± 0.115	0.040 ± 0.070
HC 组 ($n = 32$)	0.010 ± 0.101	-0.072 ± 0.157	0.015 ± 0.079	-0.041 ± 0.09	0.056 ± 0.159	0.026 ± 0.071
<i>F</i>	0.533	0.361	0.715	0.376	2.826	0.539
<i>P</i>	0.589	0.698	0.492	0.688	0.065	0.585

组 别	顶下小叶皮质 inferior parietal cortex	颞下回皮质 inferior temporal cortex	扣带回峡部皮质 isthmus of the cingulate	外侧枕叶皮质 lateral occipital cortex	外侧眶额部皮质 lateral orbitofrontal cortex	舌回 lingual gyrus
BP 组 ($n = 31$)	-0.081 ± 0.057	0.022 ± 0.079	0.018 ± 0.083	-0.001 ± 0.062	0.004 ± 0.037	-0.018 ± 0.064
SZ 组 ($n = 29$)	-0.088 ± 0.045	0.015 ± 0.087	0.018 ± 0.089	-0.020 ± 0.063	-0.001 ± 0.048	-0.004 ± 0.059
HC 组 ($n = 32$)	-0.074 ± 0.056	0.012 ± 0.089	0.040 ± 0.080	-0.001 ± 0.057	-0.005 ± 0.033	-0.001 ± 0.046
<i>F</i>	0.544	0.11	0.756	0.992	0.443	0.739
<i>P</i>	0.582	0.896	0.473	0.375	0.644	0.480

组 别	内侧眶额皮质 medial orbitofrontal cortex	颞中回皮质 middle temporal cortex	中央旁小叶 paracentral lobule	海马旁回皮质 parahippocampal cortex	岛盖部 pars opercularis	眶部 pars orbitalis
BP 组 ($n = 31$)	0.004 ± 0.07	-0.037 ± 0.058	0.049 ± 0.074	-0.038 ± 0.072	0.109 ± 0.104	-0.094 ± 0.086
SZ 组 ($n = 29$)	0.031 ± 0.062	-0.063 ± 0.069	0.054 ± 0.087	-0.033 ± 0.076	0.096 ± 0.088	-0.096 ± 0.072
HC 组 ($n = 32$)	0.041 ± 0.068	-0.062 ± 0.046	0.036 ± 0.05	-0.060 ± 0.081	0.076 ± 0.092	-0.109 ± 0.062
<i>F</i>	2.609	1.919	0.543	1.091	0.993	0.39
<i>P</i>	0.079	0.153	0.583	0.340	0.374	0.678

组 别	三角部 pars triangularis	距状旁回皮质 pericalcarine cortex	中央后回 postcentral gyrus	后扣带回 posterior cingulate	中央前回 precentral gyrus	楔前叶 precuneus
BP 组 ($n = 31$)	-0.072 ± 0.069	-0.071 ± 0.057	0.015 ± 0.042	0.015 ± 0.079	-0.004 ± 0.038	-0.029 ± 0.024
SZ 组 ($n = 29$)	-0.098 ± 0.085	-0.080 ± 0.071	0.031 ± 0.065	0.012 ± 0.070	-0.006 ± 0.035	-0.022 ± 0.037
HC 组 ($n = 32$)	-0.110 ± 0.092	-0.078 ± 0.069	0.013 ± 0.058	0.008 ± 0.092	-0.003 ± 0.054	-0.006 ± 0.06
<i>F</i>	1.689	0.167	0.926	0.067	0.033	2.318
<i>P</i>	0.190	0.846	0.400	0.936	0.967	0.104

续表 2:

组别	前扣带回喙部 rostral anterior cingulate	额中回喙部皮质 rostral middle frontal cortex	额上回 superior frontal gyrus	顶上小叶 superior parietal lobule	颞上回 superior temporal gyrus	缘上回 supramarginal gyrus
BP 组 (n=31)	0.104 ± 0.116	-0.022 ± 0.049	0.025 ± 0.037	-0.002 ± 0.047	0.083 ± 0.087 ^{a, b}	0.044 ± 0.073
SZ 组 (n=29)	0.106 ± 0.123	-0.022 ± 0.043	0.019 ± 0.023	-0.011 ± 0.050	-0.032 ± 0.059 ^c	0.041 ± 0.060
HC 组 (n=32)	0.101 ± 0.116	-0.023 ± 0.053	0.025 ± 0.043	-0.018 ± 0.044	0.028 ± 0.070	0.056 ± 0.072
F	0.019	0.002	0.279	0.921	18.425	0.429
P	0.981	0.998	0.757	0.402	<0.001	0.652

组别	额极 frontal pole	颞极 temporal pole	颞横回 transverse temporal cortex	岛叶 insula
BP 组 (n=31)	-0.135 ± 0.107	0.049 ± 0.187	0.136 ± 0.073	-0.011 ± 0.063
SZ 组 (n=29)	-0.107 ± 0.092	0.086 ± 0.187	0.138 ± 0.113	-0.018 ± 0.038
HC 组 (n=32)	-0.148 ± 0.095	0.047 ± 0.173	0.129 ± 0.093	-0.035 ± 0.051
F	1.362	0.430	0.091	1.794
P	0.261	0.652	0.913	0.172

注: ^a 两两比较, 经 LSD 检验, BP 与 SZ 组差异有统计学意义 ($t = 6.070, P < 0.001$); ^b 两两比较, 经 LSD 检验, BP 与 HC 组差异有统计学意义 ($t = 2.999, P = 0.0035$); ^c 两两比较, 经 LSD 检验, SZ 与 HC 组差异有统计学意义 ($t = -3.169, P = 0.0021$)。

提取颞上回的平均皮层厚度和表面积, 分别计算三组的平均皮层厚度 LI 和表面积 LI。结果显示, 平均皮层厚度的 LI, 总体差异有统计学意义 ($F = 9.251, P < 0.01$)。两两比较, 经 LSD 检验, BP 和 SZ、SZ 和 HC 差异有统计学意义。表面积的 LI, 总体差异无统计学意义 ($F = 0.446, P = 0.642$)。见表 3。

表 3 三组间颞上回的偏侧化指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	平均皮层厚度 LI	表面积 LI
BP (n=31)	0.044 ± 0.072 ^a	0.091 ± 0.064
SZ (n=29)	-0.026 ± 0.047 ^b	0.082 ± 0.076
HC (n=32)	0.021 ± 0.069	0.075 ± 0.062
F	9.251	0.446
P	<0.001	0.642

注: ^a 两两比较, 经 LSD 检验, BP 与 SZ 组差异有统计学意义 ($t = 4.231, P < 0.001$); ^b 两两比较, 经 LSD 检验, SZ 与 HC 组差异有统计学意义 ($t = 2.863, P = 0.0032$)。

3 讨 论

本研究采用了头颅 MRI 测量 SZ、BD 患者和正常对照组的大脑结构, 计算并比较不同脑区的偏侧化程度, 从结构偏侧化的角度探索二者可能的不同之处。研究结果显示, 颞上回灰质体积的 LI 比较, 相对于正常对照的左偏侧化, SZ 明显减弱, 甚至为

右偏侧化; BP 则左偏侧化更明显。这提示 SZ 和 BP 的大脑结构偏侧化存在异常, SZ 可能为偏侧化减弱, 这和既往研究结果类似^[1, 11]。同时还提示, BP 可能为偏侧化增强。灰质体积受灰质厚度和表面积影响, 因此, 提取颞上回的平均皮层厚度和平均皮层表面积, 分别分析三组间的平均皮层厚度和平均皮层表面积的 LI 差异。结果显示, 颞上回平均皮层厚度的 LI, BP 和 SZ、SZ 和 HC 差异有统计学意义, 平均皮层表面积的 LI, 总体差异无统计学意义。提示颞上回灰质体积的 LI 差异, 可能主要受到平均皮层厚度的影响。

人类神经系统发育异常最重要的一种方式表现形式就是大脑偏侧化异常。精神分裂症神经发育假说认为, SZ 的发生是由于致病基因的作用结合环境有害因素的影响导致中枢神经系统发育产生缺陷的结果。有学者认为, 精神分裂症的神经系统发育缺陷, 主要体现在大脑结构偏侧化异常^[1]。大脑偏侧化是人类区别于其它物种的重要特征之一, 在胎儿期即被确定, 其后保持相对稳定^[1]。正常人大脑结构偏侧化分布是右侧额叶比左侧大, 左侧枕叶比右侧大, 左侧颞平面 (planum temporale) 和左侧大脑外侧裂比右侧大, 从而造成了前后轴上从右侧额叶到

左侧枕叶存在一个逆时针扭矩。目前已有不少研究显示 SZ 患者的这种大脑不对称性减弱或者消失^[1]。另外,在 BP 患者中,神经发育异常极可能与 SZ 相反:偏侧化增强^[11]。本研究结果显示,大脑结构上, SZ 的偏侧化减弱和 BD 偏侧化增强,主要体现在颞平面的灰质体积。现有研究表明,灰质体积有两个决定因素:灰质厚度和灰质表面积,这两个指标能更精细地反映脑结构的变化,且是独立遗传^[12-13]。提示, SZ 的 BD 的致病基因,可能主要影响灰质厚度的正常发育。

SZ 和 BP 患者不仅大脑结构偏侧化存在差异,在功能偏侧化上也有所体现。言语记忆是 SZ 主要的认知损害维度之一;相比 SZ, BP 在非言语记忆和视觉空间技巧维度损害更严重^[14]。这提示 BP 和 SZ 存在大脑功能偏侧化损害,且两者的损害模式是有区别的,这在其他神经心理测试中得到了更多的证实。如在线段等分测验中,与正常人比较, SZ 患者更倾向于判定中点向右偏移^[15-16], BP 患者却表现为向左偏移^[15]。这都提示 SZ 患者可能存在大脑不对称性的减弱,而 BP 患者存在大脑不对称性增强。

本研究纳入的大部分患者均已经使用药物治疗,抗精神病药物可能对大脑结构有一定的影响。另外,本研究纳入的患者不是首发患者或处于疾病的早期,在 SZ 和 BP 的疾病早期甚至是前驱期,是否已经存在类似的改变还需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Crow TJ. The 'big bang' theory of the origin of psychosis and the faculty of language[J]. *Schizophr Res* 2008, 102(1-3): 31-52.
- [2] Benitez-King G, Riquelme A, Ortíz-López L, et al. A non-invasive method to isolate the neuronal lineage from the nasal epithelium from schizophrenic and bipolar diseases [J]. *J Neurosci Methods* 2011, 201(1): 35-45.
- [3] Himstein M, Hugdahl K. Excess of non-right-handedness in schizophrenia: meta-analysis of gender effects and potential biases in handedness assessment [J]. *Br J Psychiatry*, 2014, 205(4): 260-267.
- [4] Savitz J, van der Merwe L, Solms M, et al. Lateralization of hand

- skill in bipolar affective disorder [J]. *Genes Brain Behav* 2007, 6(8): 698-705.
- [5] Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system [J]. *Neuroimage*, 1999, 9(2): 195-207.
- [6] Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction [J]. *Neuroimage*, 1999, 9(2): 179-194.
- [7] Goldberg E, Roediger D, Kucukboyaci NE, et al. Hemispheric asymmetries of cortical volume in the human brain [J]. *Cortex*, 2013, 49(1): 200-210.
- [8] Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest [J]. *Neuroimage* 2006, 31(3): 968-980.
- [9] Fischl B, van der Kouwe A, Destrieux C, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex [J]. *Cereb Cortex* 2004, 14(1): 11-22.
- [10] Nagata SI, Uchimura K, Hirakawa W, et al. Method for quantitatively evaluating the lateralization of linguistic function using functional MR imaging [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2001, 22(5): 985-991.
- [11] McDonald C, Zanelli J, Rabe-Hesketh S, et al. Meta-analysis of magnetic resonance imaging brain morphometry studies in bipolar disorder [J]. *Biol Psychiatry* 2004, 56(6): 411-417.
- [12] Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyer LT, et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness [J]. *Cereb Cortex* 2009, 19(11): 2728-2735.
- [13] Winkler AM, Kochunov P, Blangero J, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies [J]. *Neuroimage* 2010, 53(3): 1135-1146.
- [14] Jabben N, Arts B, Krabbendam L, et al. Investigating the association between neurocognition and psychosis in bipolar disorder: further evidence for the overlap with schizophrenia [J]. *Bipolar disorders* 2009, 11(2): 166-177.
- [15] Rao NP, Arasappa R, Reddy NN, et al. Antithetical asymmetry in schizophrenia and bipolar affective disorder: a line bisection study [J]. *Bipolar disorders* 2010, 12(3): 221-229.
- [16] Zivotofsky AZ, Edelman S, Green T, et al. Hemisphere asymmetry in schizophrenia as revealed through line bisection, line trisection, and letter cancellation [J]. *Brain Res* 2007, 1142: 70-79.

(收稿日期: 2015-04-20)