

阿立哌唑和利培酮对精神分裂症患者 自发脑活动的不同影响

常 鑫 罗 程 侯昌月 陈 琳 陈 曦
贺 辉 段明君 蒋宇超 尧德中

【摘要】目的 探究临床常用抗精神病药物阿立哌唑和利培酮对精神分裂症患者自发性脑活动的不同影响。**方法** 纳入就诊于成都市第四人民医院的长期服用阿立哌唑进行单药治疗的精神分裂症患者 9 例,服用利培酮单药治疗的精神分裂症患者 10 例,进行静息态功能磁共振(fMRI)扫描。分析两组患者 fMRI 信号的分数的低频振幅(fALFF)的组间差异。**结果** 与阿立哌唑组比较,利培酮组 fALFF 显著降低的脑区有双侧壳核、嗅皮质、尾状核、眶部额下回和右侧苍白球; fALFF 显著增高脑区有左侧颞中回和左侧缘上回($P < 0.05$)。**结论** 阿立哌唑和利培酮会对大脑产生不同影响,差异脑区符合两种药物的不同药理机制。

【关键词】 阿立哌唑; 利培酮; 低频振幅; 精神分裂症

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.06.003

Different effects of taking aripiprazole and risperidone on spontaneous brain activity in schizophrenics

CHANG Xin¹, LUO Cheng^{1,2}, HOU Chang-yue¹, CHEN Lin², CHEN Xi²,
HE Hui², DUAN Ming-jun^{1,3}, JIANG Yu-chao¹, YAO De-zhong^{1,2}

¹Key Laboratory for NeuroInformation of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China

²Center for Information in Medicine, International Joint Research Center for neuroInformation (Ministry of Science and Technology of China), University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China

³Department of Psychiatry, The Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, China

* Corresponding author: LUO Cheng E-mail: chengluo@uestc.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the difference in effects of taking two different kinds of drugs aripiprazole and risperidone on spontaneous brain activity among schizophrenics. **Methods** Nineteen patients (9 patients taking aripiprazole and 10 patients taking risperidone), who were recruited in the Fourth People's Hospital of Chengdu were underwent a resting-state scanning at the Center for Information in Medicine of University of Electronic Science and Technology of China. Two groups' fractional amplitude of low-frequency (fALFF) value were calculated and compared using two sample *t*-test. **Results** Compared with the aripiprazole group, risperidone group showed significantly decreasing areas of fALFF, including bilateral putamen, olfactory, caudate, orbitofrontal and right pallidum; left middle temporal gyrus and left supramarginal gyrus where also shown to have increasing areas. **Conclusion** Indeed, there are different effects of taking aripiprazole and risperidone on spontaneous brain activity in schizophrenics, which is consistent with the pharmacological mechanism of two drugs.

【Key words】 Aripiprazole; Risperidone; fALFF; Schizophrenia

项目基金: 国家自然科学基金(81471638)

作者单位: 610054 成都,电子科技大学生命科学与技术学院,神经信息教育部重点实验室(常鑫,罗程,侯昌月,段明君,蒋宇超,尧德中); 610054 成都,电子科技大学信息医学研究中心,神经信息国际联合研究中心(科技部)(罗程,陈琳,陈曦,贺辉,尧德中); 610036 成都市第四人民医院精神科(段明君)

通信作者: 罗程 E-mail: chengluo@uestc.edu.cn

利培酮和阿立哌唑都是目前临床上治疗精神分裂症常用的非典型抗精神病药物(Atypical Antipsychotic, AAPS),对多巴胺(Dopamine, DA)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)有很好的亲和性。以往研究表明,精神分裂症阳性症状如幻觉、妄想可能与大脑边缘系统和 DA 功能亢进有关,而阴性症状可能是投射到额叶及前额叶皮层的 DA 功能降低

的结果。同时发现 5-HT 系统与精神分裂症的阳性症状及抗精神病药物所致的锥体外系副反应 (Extra Pyramidal Symptoms, EPS) 有密切的联系^[1]。因此,从第一代抗精神病药物 (FGAs) 的单一 D₂ 受体拮抗剂作用发展到以利培酮为代表的第二代抗精神病药物 (SGAs) 在阻断 D₂ 受体的同时还能阻断 5-HT_{2A} 受体,相比于 FGAs 产生的 EPS 较少,并对阴性症状有一定的疗效^[2]。到第三代抗精神病药物 (TGA) 如阿立哌唑,对 D₂ 受体不再表现为单一拮抗作用,它包含 D₂ 和 5-HT_{1A} 受体的部分激动剂,同时对 5-HT_{2A} 完全拮抗^[3-4],能减少中脑-皮质通路和黑质纹状体通路所不需要的 D₂ 拮抗作用,使其对阴性症状的疗效更具优越性^[5],因而也极少产生 EPS^[6]。在临床上,由于患者对这两种药物的耐受性表现出个体差异,所以阿立哌唑和利培酮都是临床常用的抗精神病药物。

目前,较多的相关研究主要从安全性、预后以及药理作用的角度对比这两种药物,而直接比较长期间服用这两种药物所产生的脑功能活动差异的研究较少。因此,本研究用静息态功能磁共振 (fMRI) 技术分析这两种药物对脑自发活动的改变。

1 对象与方法

1.1 对象 为 2013 年 7 月 - 2015 年 2 月在成都市第四人民医院住院的精神分裂症患者。入组标准: ①符合《国际疾病分类 (第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10) 精神分裂症诊断标准; ②病程 ≥ 2 年; ③汉族; ④右利手; ⑤分别单独服用阿立哌唑或利培酮进行治疗。排除标准: ①患有严重躯体疾病、物质依赖和神经系统疾病者; ②MRI 检查无法进行 (有金属植入物,幽闭恐惧症或处于妊娠期等) 或不配合者。共入组 19 例,其中服用阿立哌唑单药治疗者 9 例,服用利培酮单药治疗者 10 例,两组年龄、性别、受教育年限、病程、PANSS 评分在最大程度上进行了匹配。所有对象在了解本研究的目的和流程下签署知情同意书。本研究通过成都市精神卫生中心伦理委员会审查。

1.2 磁共振成像扫描 使用电子科技大学磁共振成像中心 GE DISCOVERY MR 750 3.0T 超导磁共振扫描仪 8 通道相控阵头正交线圈 (8HRBRAIN) 分别对两组患者进行扫描。在扫描过程中用配套的泡沫垫固定患者头部,仰卧,被要求闭上双眼,尽量不作思考。扫描序列包括: ①定位像; ②T1 结构像 [采用快速扰相梯度回波 (3D FSPGR) 序列: 层数 = 154,层厚/层间距 = 1/1mm,翻转角 = 9°,重建矩阵

= 256 × 256,FOV (视野) = 25.6 × 25.6cm²,TR (重复时间) / TE (回波时间) = 5.964/1.976ms]; ③静息态 fMRI 像 [采用 T2 平面回波 - 梯度回波成像 (EPI - GRE) 序列: 层数 = 35,层厚/层间距 = 4/4.4mm,翻转角 = 90°,重建矩阵 = 64 × 64,FOV (视野) = 24cm × 24cm,TR (重复时间) / TE (回波时间) = 2000/30ms],总共 8 分 30 秒。所有扫描均在同一台机器上采用相同扫描参数完成。

1.3 数据处理 使用 SPM8 软件 (http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) 进行图像预处理。因机器稳定性和被试适应环境,剔除前 5 个时间点,保留静息态时间序列 250 个时间点的数据。进一步预处理包括: 头动校正,将头动平移 > 1mm 和 (或) 转动 > 1° 的数据剔除,然后配准到标准蒙特利尔 (Montreal Neurological Institute, MNI) 空间,并重新采样为 3mm × 3mm × 3mm,最后对图像数据以 4mm × 4mm × 4mm 全宽半高 (Full-Width at Half Maximum, FWHM) 进行高斯平滑,以提高图像的信噪比,将预处理后的数据采用线性回归的方式去除其线性漂移。分数低频振幅 (Fractional Amplitude of Frequency Fluctuation, fALFF) 计算使用 REST 1.8 软件 (http://www.restfmri.net/forum/REST_V1.8),具体方法即将全脑内每一个体素的时间序列从时域转换到频率后得到频谱,频谱内每一频率的能量都和该频率在时域下的振幅成比例,因此计算求得频谱内每一频率段的平方根,将 0.01 ~ 0.08Hz 内振幅之和除以整个频率范围内的振幅之和,即得到 fALFF 值。最后将每个体素的 fALFF 值除以全脑平均的 fALFF 值,以去除个体差异,即得到每个体素标准化后的 fALFF 值 (mfALFF)。

1.4 统计方法 使用 REST 1.8 自带的工具包对阿立哌唑组和利培酮组标准化后的 fALFF 值 (mfALFF) 分别进行正态性检验,并对 P > 0.05 的体素个数占全脑体素个数的比率进行统计。组间 fALFF 比较采用两独立样本 t 检验。本研究为排除两种药的不同服药剂量可能对结果造成的影响,根据以往研究,以氯丙嗪作为等效药物,将两种药物的服药量 (100 mg 氯丙嗪 = 1.32 mg 利培酮 = 6.42 mg 阿立哌唑) 进行转换^[7],并作为协变量考察。当组间差异满足 P < 0.05 (AlphaSim 校正),簇大小 > 5440 m³ (85 个体素) 时,认为这些脑区差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较 两组年龄、性别、受教育年限、病程、服药量及 PANSS 总评分差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

项 目	阿立哌唑组	利培酮组	Mann - Whitney 检验/ χ^2 检验	P
年龄(年)	42.89 ± 10.06	36.40 ± 12.23	29 ^a	0.190
男性(%)	88.89%	60.00%	2.039 ^b	0.153
受教育年限(年)	10.67 ± 1.58	11.30 ± 2.83	42 ^a	0.822
病程(年)	18.33 ± 9.80	13.70 ± 11.89	33 ^a	0.327
服药量(氯丙嗪 mg)	216.34 ± 101.38	348.48 ± 139.23	27 ^a	0.136
PANSS 总评分	55.78 ± 4.92	60.90 ± 14.04	37.5 ^a	0.539

注: ^a 为 Mann - Whitney 检验, ^b 为 χ^2 检验

2.2 两组患者 fALFF 值统计结果 阿立哌唑组和利培酮组 $P > 0.05$ 的体素个数分别为 67144 和 66362, 占全脑体素个数的比率分别为 94.79% 和 93.67%, 因此基本符合正态分布。对两组 fALFF 值进行两独立样本 t 检验。结果显示, 与阿立哌唑组相比, 服用利培酮的患者双侧壳核、嗅皮质、尾状核、眶额下回和右侧苍白球 fALFF 值显著降低; 左侧颞中回, 以及左侧缘上回 fALFF 值显著增高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1、表 1。

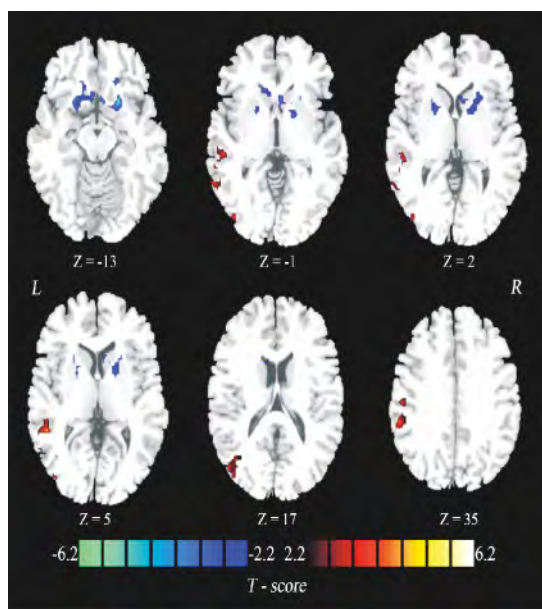


图 1 两组 fALFF 差异脑区图

注: 红色代表利培酮组显著增高部位, 蓝色代表利培酮组显著降低部位。使用 AlphaSim 校正, $P < 0.05$, 簇大小 $> 5440\text{m}^3$ (85 个体素)。图像上的 Z 值为 MNI 标准空间中的坐标, 即层面位置

3 讨 论

相对于功能连接或功能整合的分析方法, Zang 等^[8]提出的低频振幅(Amplitude of Low Frequency Fluctuation, ALFF)较能直接地反映局部脑区自发性神经活动的强度。随后, 邹启红等^[9]发现 ALFF 值

可能不仅反映局部自发性神经活动的强度, 对生理噪音也有一定的敏感性, 因此提出了分数低频振幅的计算方法。本研究采用该方法对分别单独服用阿立哌唑和利培酮治疗的精神分裂症患者的局部自发性神经活动的强度进行分析。

以往研究发现, 哺乳动物中枢神经系统内的 DA 递质在尾状核、壳核内的含量最高, 其次为黑质和苍白球, 这些区域内 DA 含量约占全脑总含量的 80% 以上^[10]。而鉴于利培酮对于 DA 受体的完全拮抗作用和阿立哌唑对于 DA 受体的部分激动作用, 可以预期两组被试尾状核、壳核、苍白球等脑区的 DA 含量会有一定差异。根据本研究结果, 服用利培酮治疗者的上述脑区, 其 fALFF 值显著低于服用阿立哌唑药物治疗者, 提示 fALFF 值(主要反映局部自发性神经活动的强度)与 DA 含量呈正相关。另外, 目前对人脑内 DA 能通路的研究发现, 其主要有四条通路: ①中脑 - 皮质通路, ②中脑 - 边缘系统通路, ③黑质 - 纹状体, ④结节 - 漏斗通路^[11]。其中起于中脑黑质, 止于纹状体(尾状核、壳核和杏仁核)的黑质 - 纹状体通路属于锥体外系统, 对运动功能起综合调节作用^[12]。利培酮的药物作用会抑制这一区域的部分 D_2 受体, 从而导致患者在接受药物治疗时产生一定的不良反应, 如肌张力增加, 静坐不能等 EPS 症状。临床研究也表明, 服用阿立哌唑治疗的精神分裂症患者相对于服用利培酮者确实较少产生锥体外系副作用^[13-14]。因此, 综合本研究结果, 这一区域(尾状核、壳核等)的 fALFF 值下降可能反映了该区域 DA 含量下降, 同时也与 EPS 有一定关系。

Kanahara 等^[15]发现相比于无阴性症状的患者, 阴性症状组患者右侧眶额叶血流量显著降低, 提示眶额叶区域与精神分裂症患者的阴性症状存在相关性。临床研究表明阿立哌唑对精神分裂症患者的阴性症状有较好的疗效。而本研究发现, 相对于利培

表 2 阿立哌唑组和利培酮组的 fALFF 值比较

差异脑区	簇大小	Brodmann 脑区	MNI 坐标			t
			X	Y	Z	
右侧壳核	242	48	20	12	-9	-3.250
右侧嗅皮质	-	11	18	13	-13	-4.500
左侧壳核	-	48	-23	8	2	-3.313
右侧尾状核	-	25	7	11	-9	-4.063
左侧眶部额下回	-	11	-20	14	-20	-3.750
右侧眶部额下回	-	38	31	24	-22	-3.750
右侧苍白球	-	-	16	7	2	-2.750
左侧尾状核	-	25	-10	23	-1	-2.813
左侧嗅皮质	-	25	-9	16	-13	-2.438
左侧颞中回	162	22	-53	-43	5	4.938
左侧缘上回	85	40	-59	-37	35	3.813

酮组、阿立哌唑组的右侧眶部额下回的 fALFF 值显著增高,为阿立哌唑能有效治疗阴性症状提供了影像学证据。

以往研究表明,左侧颞中回和左侧缘上回可能与精神分裂症患者的幻听症状相关^[16]。另外,有研究者发现反映自发性脑活动的 ALFF 值与阳性症状呈负相关^[17]。由于利培酮对某些特定的阳性症状,如幻听等,相对于阿立哌唑有更好的疗效,因此,本研究中利培酮组有更低的缘上回和颞中回的 ALFF 值,可能与其能更好地治疗阳性症状有关。

综上所述,本研究对长期服用两种不同药理作用机制药物的患者进行研究,发现 fALFF 值所反映的局部脑区自发性神经活动确实存在差异。而这种因服药而导致的差异持续存在,是否会对患者大脑的可塑性、功能以及不同症状的预后等产生其它影响值得进一步研究。从另一个角度来讲,本研究结果所反映出的服用不同药物的两组患者在静息状态下,局部脑区存在自发性神经活动的强度差异,提示在后续研究中,对慢性或已经服药的精神分裂症患者的数据进行分析时,不仅需要考虑药物剂量的影响,还应该考虑两种药物本身所造成的差异。

参 考 文 献

[1] 徐学兵,代明月,周保.利培酮治疗首发精神分裂症 23 例临床观察[J].宁夏医学杂志,2002,24(3):167-167.
 [2] 郑广翔,徐森.从阿立哌唑的药理学特性看其疗效和副作用[J].神经疾病与精神卫生,2008,8(6):487-489.
 [3] Bardin L, Auclair A, Kleven MS, et al. Pharmacological profiles in rats of novel antipsychotics with combined dopamine D2/serotonin 5-HT1A activity: comparison with typical and atypical conventional antipsychotics[J]. Behav Pharmacol, 2007, 18(2): 103-118.
 [4] Kiluchi T, Burris KD, Jordan S, et al. Aripiprazole: a dopamine-serotonin system stabilizer[J]. European Psychiatry, 2002, 17

(Suppl 1): 103.
 [5] Jordan S, Koprivica V, Chen R, et al. The antipsychotic aripiprazole is a potent, partial agonist at the human 5-HT1A receptor[J]. Eur J Pharmacol, 2002, 441(3): 137-140.
 [6] 苏伟.阿立哌唑和利培酮对首发精神分裂症的社会功能及代谢相关指标的对照研究[D].苏州:苏州大学,2013.
 [7] Andreasen NC, Pressler M, Nopoulos P, et al. Antipsychotic dose equivalents and dose-years: a standardized method for comparing exposure to different drugs[J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(3): 255-262.
 [8] Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91.
 [9] Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF[J]. J Neurosci Methods, 2008, 172(1): 137-141.
 [10] 龚平原.多巴胺、5-羟色胺和谷氨酸递质系统相关基因与人类认知能力的关系研究[D].西安:西北大学,2010.
 [11] 汪春运.多巴胺能的中枢效应和药物治疗[J].四川精神卫生,2012,25(2):117-120.
 [12] 王从杰,蔡则环.非经典抗精神病药研究进展[J].四川精神卫生,1999,12(3):213-215.
 [13] 夏静,杨柳,王旭梅.阿立哌唑与利培酮治疗门诊首发精神分裂症病人的对照研究[J].四川精神卫生,2009,22(1):15-18.
 [14] 吴国君,易正辉,龙彬,等.阿立哌唑、利培酮及氯丙嗪对精神分裂症疗效及认知功能的影响[J].四川精神卫生,2008,21(3):146-148.
 [15] Kanahara N, Sekine Y, Haraguchi T, et al. Orbitofrontal cortex abnormality and deficit schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2013, 143(2): 246-252.
 [16] 史家波,张志珺,郝贵峰,等.男性精神分裂症患者脑侧化与幻听的功能磁共振成像研究[J].中华精神科杂志,2007,40(2): 65-69.
 [17] Bentalab LA, Beauregard M, Liddle P, et al. Cerebral activity associated with auditory verbal hallucinations: a functional magnetic resonance imaging case study[J]. J Psychiatry Neurosci, 2002, 27(2): 110.

(收稿日期:2015-12-07)