

精神分裂症患者发病年龄与静息态脑功能局部一致性的关系

陈曦 罗程 陈琳 许昊 蒋宇超 段明君
杨宓 刘东博 赖永秀 尧德中

【摘要】目的 探讨精神分裂症患者发病年龄与静息态脑功能局部一致性(ReHo)之间的关系。方法 选取 19 名 45~59 岁符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM-IV)精神分裂症诊断标准的精神分裂症患者为被试。以发病年龄 25 岁为分界线,将患者分为 25 岁之前发病的早期发病患者组 9 名和 25 岁之后发病的晚期发病患者组 10 名,采集静息态功能磁共振数据,对比两组 ReHo 值。结果 相对于早期发病的精神分裂症患者,晚期发病组大脑右侧额上回处的 ReHo 值显著降低($P < 0.01$, 簇大小 $> 486\text{mm}^3$)。同时,右侧额上回处的 ReHo 均值与精神分裂症病程呈正相关,即个体病程越短,该脑区的 ReHo 值越低。结论 患者发病年龄越早、病程越长,对右侧额上回功能同步性越明显。

【关键词】 精神分裂症;局部一致性(ReHo);额上回;静息态功能磁共振

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.06.004

Regional homogeneity changes in schizophrenia patients with different age of onset

CHEN Xi¹, LUO Cheng¹, CHEN Lin², JIANG Yu-chao², XU Hao¹, DUAN Ming-jun^{1,3},
YANG Mi^{1,4}, LIU Dong-bo¹, LAI Yong-xiu², 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

⁴Department of stomatology, The Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 610036, China

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

【Abstract】Objective To explore the relationship between the age of onset and the regional homogeneity (ReHo) in schizophrenia patients. **Methods** Nineteen schizophrenia patients who were diagnosed using the structured clinical interview for DSM-IV were included in this study. They were divided into early onset patients and late onset patients which defined by an onset of schizophrenia before or after 25 years old. The resting-state fMRI data was collected from all subjects. The ReHo results were compared between groups. **Results** Compared with the early onset patients, the late onset patients showed significant reduced ReHo value in right superior frontal gyrus. In addition, the ReHo value in the right superior frontal gyrus exhibited significant positive relationship with the duration of disease. **Conclusion** The right superior frontal gyrus is related with the age of onset of schizophrenia. We suggested that the superior frontal gyrus may be an important target for antipsychotic treatment.

【Key words】 Schizophrenia; Regional homogeneity; Superior frontal gyrus; Resting state fMRI

项目基金: 国家自然科学基金(81471638, 81571759)

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(陈曦, 罗程, 许昊, 段明君, 杨宓, 刘东博, 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)(陈琳, 蒋宇超, 赖永秀, 尧德中); 610036 成都市第四人民医院精神科(段明君); 610036 成都市第四人民医院口腔科(杨宓)

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

精神分裂症是一种复杂的脑疾病, 常常起病于青少年和成年早期, 以阳性症状(如幻觉、妄想和思维紊乱)和阴性症状(如情感淡漠和意志缺乏)为主, 常常给患者带来极大的痛苦, 给社会带来巨大的经济负担^[1]。磁共振成像技术和分析方法的发展为精神分裂症的研究提供了有效的手段。它将对临床表现的观察推进到检测患者的脑结构和功能。目

前较为一致的发现是精神分裂症患者表现出脑室扩大和皮层灰质体积下降,尤其是前额叶、颞叶和丘脑等区域^[2-3]。此外,功能磁共振(fMRI)研究发现患者存在广泛的皮层和皮层下脑区之间的功能连接异常,主要涉及的环路为前额叶及其与之相连的皮层及皮层下环路异常^[4]。

一些研究认为,精神分裂症的病理机制可能源于早期脑发育异常^[5]。一些证据表明,发病年龄的不同可能代表了精神分裂症的不同亚型。早期发病患者的抗精神病药物疗效较差,且预后不理想^[6]。另外,双胞胎研究发现,发病年龄越早,其家庭成员患病的风险更大^[7],这意味着早期发病的精神分裂症患者可能有更高水平的基因基础。对于发病年龄早晚的划分,尚无统一的标准。以往研究发现,20、21、22、25 和 28 岁都可以作为分界点^[8-9]。本研究选择 25 岁为分界点,将患者划分为早期发病和晚期发病两组。

局部一致性(regional homogeneity, ReHo)方法是一种基于静息态 fMRI 数据分析方法^[10]。它关注大脑皮层体素间的脑自发低频振荡信号的局部同步性。该方法可以反映脑区局部时间序列的同步性,从而间接反映脑区局部神经元自发活动的同步性。若某脑区的 ReHo 值高,则表明该脑区的神经元活动趋向于时间上的同步性;反之,则说明其活动趋向于时间上的无序性。这是一种基于肯德尔和谐系数的数据驱动的全脑分析方法,不须有特定的前提假设,从而避免了主观因素的混淆。本研究采用 ReHo 方法比较早期发病和晚期发病的精神分裂症患者脑功能活动情况,以期发现发病年龄与脑部自发功能活动的关系。

1 对象和方法

1.1 对象 根据世界卫生组织对人类年龄段的划分标准,选择 45~59 岁的中年精神分裂症患者为被试。选取 2013 年 5 月-2014 年 5 月在成都市精神卫生中心精神科门诊和住院部就诊的精神分裂症患者,均符合《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)精神分裂症诊断标准。所有患者均为慢性精神分裂症患者,均接受第二代抗精神病药物治疗并进行阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评定。排除标准:有神经系统疾病史、脑外伤或物质滥用史。其中 25 岁之前发病(早期发病)的患者 9 人,25 岁之后发病(晚期发病)的患者 10 人。两组年龄、性

别、受教育年限和症状严重程度在最大程度上进行了匹配。研究对象均签署知情同意书。本研究通过成都市精神卫生中心伦理委员会审查。

1.2 数据采集和图像预处理 功能磁共振数据采集在电子科技大学信息医学研究中心磁共振实验室完成,采集仪器为 GE DISCOVERY MR 750 3-T 磁共振成像系统。扫描过程中要求被试闭眼放松,不要睡着,并佩戴降噪耳塞以泡沫垫固定头部。静息态功能图像采集使用标准回波平面成像(Echo planar imaging, EPI)序列,轴面扫描,使用前联合-后联合连线定位。具体扫描参数如下:重复时间 2000ms,回波时间 30ms,翻转角度 90°,分辨率 64×64,视野 24cm×24cm,扫描层数 35 层,层厚 4mm,无间隔。整个实验总共采集 255 次全脑图像,共计 8925 幅图像。

数据预处理使用 SPM8 软件(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>)。考虑到磁场达到稳态所需要的时间以及被试对环境的适应,前 5 个时间点的图像被删除。之后,所有数据进行数据预处理,主要包括三个步骤:时间校正、头动校正和空间标准化(3×3×3mm)。经过头动检测后,在三个方向的平动<1.5mm 或转动角度<1.5°的被试纳入进一步分析。之后,所有数据进行了去线性漂移处理,并回归了 6 个头动参数、个体的白质和脑脊液信号。

1.3 ReHo 计算 采用 REST 软件进行 ReHo 计算。ReHo 方法假设在一定条件下,大脑局部区域的活动水平具有一定的时间相关性。其计算基于体素水平。具体来讲,对于某个特定体素,使用肯德尔和谐系数为指标,计算该体素与其点相连的 26 个体素之间的时间序列变化相关性,得到的肯德尔相关系数的值就为该体素的 ReHo 值,其取值范围 0~1。对全脑所有体素都进行该项计算并除以全脑均值,就得到单个被试的 ReHo 图像。本研究计算了所有被试的全脑 ReHo 图像。

1.4 统计方法 正态性检验结果显示,两组被试的全脑 ReHo 图像值呈正态分布。使用 REST 软件对两组被试的标准 ReHo 图像进行两独立样本 *t* 检验,使用晚期发病患者的图像减去早期发病患者的图像。协变量为性别、年龄、受教育年限和药物当量。设 $P < 0.01$ 和体素范围 > 18 个体素的团块为有显著差异的脑区。提取有显著差异脑区的 ReHo 均值,计算其与病程、PANSS 阳性症状、阴性症状、一般精神病分量表评分及总分之间的斯皮尔曼相关系数,控制变量为年龄、性别、受教育年限和药物

当量 ($P < 0.05$)。

2 结 果

2.1 两组基线资料比较 两组被试的头动参数均

符合纳入标准。最终,有 9 例早期发病(发病年龄 16~20 岁)和 10 例晚期发病(发病年龄 27~40 岁)的患者纳入分析。除病程外,两组其他资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较

项 目	早期发病组	晚期发病组	Mann - Whitney 检验/ χ^2 检验	<i>P</i>
年龄(年)	50.22 ± 2.91	50.10 ± 3.21	91 ^a	0.94
男性(%)	88.90%	80.00%	0.28 ^b	0.60
受教育年限(年)	11.43 ± 1.39	13.13 ± 2.80	79.5 ^a	0.36
病程(年)	31.56 ± 3.50	17.60 ± 4.93	55 ^a	<0.01
药物当量(氯丙嗪 mg)	291.31 ± 88.36	337.54 ± 160.73	80 ^a	0.41
PANSS 阳性症状评分	9.87 ± 2.20	9.99 ± 3.43	92.5 ^a	0.84
PANSS 阴性症状评分	21.70 ± 5.00	24.31 ± 7.61	75.5 ^a	0.23
PANSS 一般病理症状评分	26.13 ± 2.35	26.64 ± 3.23	91.5 ^a	0.90
PANSS 总评分	57.69 ± 4.61	60.94 ± 12.60	82 ^a	0.51

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

2.2 两组 ReHo 值差异分布 对两组患者的 ReHo 图像进行两独立样本 *t* 检验结果显示,相对于早期发病的患者,晚期发病的患者在右侧额上回处的 ReHo 值低($P < 0.01$, 簇大小 $> 486\text{mm}^3$)。见图 1。

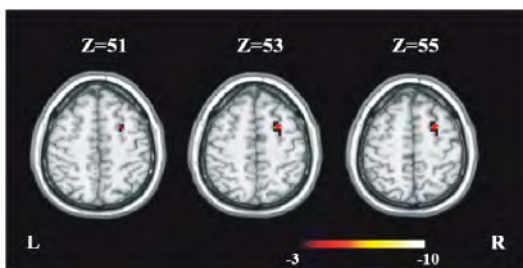


图 1 两组患者 ReHo 值差异

2.3 相关分析 偏相关分析发现,患者右侧额上回处的 ReHo 均值与病程呈正相关($r = 0.81$, $P < 0.01$),即该脑区的 ReHo 越低,病程越短。与 PANSS 阳性症状、阴性症状、一般病理症状分量表及总评分相关均不显著($r = -0.32 \sim -0.21$, $P > 0.05$)。见图 2。

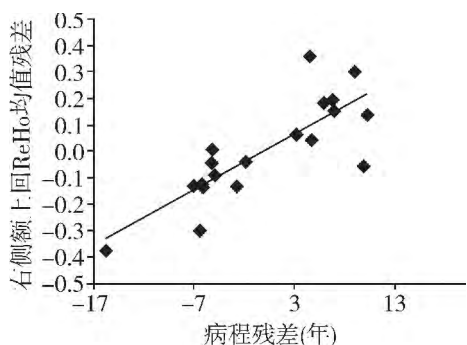


图 2 右侧额上回 ReHo 均值与病程的相关关系

横轴为病程变量去除了年龄、性别、受教育年限和药物当量因素影响之后的病程残差,纵轴为右侧额上回 ReHo 均值去除了年龄、性别、受教育年限和药物当量因素影响之后的残差。

3 讨 论

本研究选取 45~59 岁的中年精神分裂症患者为研究对象,并以 25 岁为分界点,将被试划分为早期发病组(9 人)和晚期发病组(10 人)。使用 ReHo 方法对比两组患者的脑功能活动,结果发现,晚期发病的患者在右侧额上回处的 ReHo 值更低,同时,该脑区的 ReHo 均值与精神分裂症病程呈正相关。表明大脑右侧额上回区域的功能可能在精神分裂症的病理生理机制中扮演重要作用。

以往有研究对比了不同发病年龄对精神分裂症患者症状的影响,发现晚期发病的患者相比早期发病的患者,其阳性症状更常见,而阴性症状则较少^[11]。此外,早期发病患者有更高的自杀可能性,并可能在疾病发作之前的儿童期表现出反社会行为和暴力倾向,并有更高的风险形成稳定的暴力特质;相反,晚期发病的患者则在 18 岁之后才表现出更高的暴力倾向,且更多是源于急性症状的恶化^[9]。而阳性症状如妄想、冲动行为等,已被证明与右侧背外侧前额叶的功能失常相关^[12]。这些结果与本研究的发现一致,即晚期发病患者的右侧前额叶的 ReHo 值降低。

另外,从发育的角度来看,脑灰质体积在整个发

育过程中呈倒 U 形的发展轨迹^[13]。儿童期,个体的灰质体积持续增加,在青春期开始时达到峰值,之后额叶和顶叶的灰质体积开始下降^[13]。初级感觉运动皮层是最早达到成熟的脑区,而与执行功能和感觉整合等功能相关的高级加工脑区,如前额叶、颞上回和下顶叶等则成熟相对较晚^[14]。精神分裂症发病率最高的年龄段为 18~25 岁,此时,前额叶皮层仍在发育^[15]。动物实验证明,在此过程中,前额叶的兴奋性突触被修剪,抑制性环路得到发展^[16-17]。精神分裂症的过度修剪理论认为,精神分裂症可能就源于青春对突触连接的过度修剪^[18]。一些精神分裂症的可能致病基因,如 NRG1 和 DISC1,常常在脑发育过程中引起较大差异,尤其是在前额叶区域^[19-20]。在对儿童期发病患者的纵向研究发现,他们的脑室持续增大,皮层灰质体积持续下降。与成年后发病的患者相比,他们在青春期时,其灰质体积下降更为明显,并且下降的区域更加集中于前额叶和颞叶区域^[21]。由此可见,前额叶皮层更容易受到精神分裂症发病年龄和病程的影响。早期发病可能干扰了前额叶区域的正常突触修剪过程,而疾病的持续存在加重了该区域的功能和结构异常,从而使疾病更加难以控制,预后更差。

本研究也存在一些缺陷。首先是样本量较少,所得结果的稳定性有待验证;其次,本研究使用的 ReHo 方法只能获得局部脑区的功能活动情况,无法展示远距离脑区之间的功能耦合性。这在后面的研究中需要完善。

参 考 文 献

- [1] 郑银佳, 麦家铭, 周燕玲, 等. 精神分裂症患者家庭负担影响因素的研究进展[J]. 四川精神卫生 2015 28(4): 306-309.
- [2] Dazzan P, Arango C, Fleischacker W, et al. Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: a review of current evidence and directions for future research [J]. Schizophr Bull 2015 41(3): 574-583.
- [3] 党连荣. 精神分裂症患者脑结构异常的 CT 分析[J]. 四川精神卫生 2015 28(4): 351-353.
- [4] Woodward ND, Karbasforoushan H, Heckers S. Thalamocortical dysconnectivity in schizophrenia [J]. Am J Psychiatry 2012 169(10): 1092-1099.
- [5] Paus T, Keshavan M, Giedd JN. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? [J]. Nat Rev Neurosci 2008 9(12): 947-957.
- [6] Hollis C. Adult outcomes of child- and adolescent-onset schizophrenia: diagnostic stability and predictive validity [J]. Am J Psychiatry 2000 157(10): 1652-1659.
- [7] Suvisaari JM, Haukka J, Tanskanen A, et al. Age at onset and outcome in schizophrenia are related to the degree of familial loading [J]. Br J Psychiatry 1998 173: 494-500.
- [8] Schürhoff F, Golmard JL, Szöke A, et al. Admixture analysis of age at onset in schizophrenia [J]. Schizophr Res 2004 71(1): 35-41.
- [9] Vinokur D, Levine SZ, Roe D, et al. Age of onset group characteristics in forensic patients with schizophrenia [J]. Eur Psychiatry 2014 29(3): 149-152.
- [10] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. Neuroimage 2004 22(1): 394-400.
- [11] Pearlson GD, Kregler L, Rabins PV, et al. A chart review study of late-onset and early-onset schizophrenia [J]. Am J Psychiatry 1989 146(12): 1568-1574.
- [12] Corlett PR, Murray GK, Honey GD, et al. Disrupted prediction-error signal in psychosis: evidence for an associative account of delusions [J]. Brain 2007 130(Pt 9): 2387-2400.
- [13] Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study [J]. Nat Neurosci 1999 2(10): 861-863.
- [14] Gogtay N, Giedd JN, Lusk L, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood [J]. Proc Natl Acad Sci U S A 2004 101(21): 8174-8179.
- [15] Insel TR. Rethinking schizophrenia [J]. Nature 2010 468(7321): 187-193.
- [16] Rakic P, Bourgeois JP, Eckenhoff MF, et al. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex [J]. Science 1986 232(4747): 232-235.
- [17] Hashimoto T, Nguyen QL, Rotaru D, et al. Protracted developmental trajectories of GABA_A receptor alpha1 and alpha2 subunit expression in primate prefrontal cortex [J]. Biol Psychiatry 2009 65(12): 1015-1023.
- [18] Feinberg I. Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? [J]. J Psychiatr Res 1982 17(4): 319-334.
- [19] Tan W, Wang Y, Gold B, et al. Molecular cloning of a brain-specific, developmentally regulated neuregulin 1 (NRG1) isoform and identification of a functional promoter variant associated with schizophrenia [J]. J Biol Chem 2007 282(33): 24343-24351.
- [20] Nakata K, Lipska BK, Hyde TM, et al. DISC1 splice variants are up-regulated in schizophrenia and associated with risk polymorphisms [J]. Proc Natl Acad Sci U S A 2009 106(37): 15873-15878.
- [21] Greenstein D, Lerch J, Shaw P, et al. Childhood onset schizophrenia: cortical brain abnormalities as young adults [J]. J Child Psychol Psychiatry 2006 47(10): 1003-1012.

(收稿日期: 2015-12-07)