

抗精神病药物治疗与脑网络的改变

段明君 罗程 尧德中

【关键词】 精神分裂症; 抗精神病药物; 脑网络

中图分类号: R749.3

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.06.005

精神分裂症是严重影响人类健康的疾病,其临床表现多变,早期的诊断治疗多基于临床现象。氯丙嗪的发现导致了几十年精神药理学的方兴未艾。精神病受体假说成为指导临床实践和研究的重要舵盘。但实践发现,无论是早期的药物治疗还是新一代的药物治疗,精神分裂症的治愈率相差无几,社会功能恢复并不明显。精神病学家们逐渐意识到精神疾病的还原论思想不能从根本上解决问题。需要以系统论、复杂性科学的方法和原理来认识大脑、认识精神疾病^[1]。而脑网络研究正是基于复杂性科学来研究大脑的重要方向。本文就精神分裂症患者进行药物治疗后的脑网络变化做一综述。

1 脑网络基本概念

网络由节点和边构成。大脑神经连接网络可分为结构性脑网络、功能性网络、因效性网络。网络的度量指标有特征路径长度、聚类系数、介数。在脑网络研究领域,复杂脑网络研究也称为基于图论分析的脑网络研究。图论中,一个具体的网络可抽象为由点集和边集组成的图。边刻画其连接的两个节点之间存在某种“关系”。节点的度定义为与该节点连接的边的数目。特征路径长度、聚类系数、介数等测度被用来度量网络整体或局部特征。在无向无权网络中,节点间的距离被定义为两个节点间最短路径上边的数量。网络特征路径长度定义为网络中任意两节点间距离的平均值,用以刻画全局连接特征。效率为网络中所有节点的距离的调和平均的倒数,用来刻画网络连接特征。效率值越大,表示信息或

能量等在该网络上进行交换所需的代价越小。聚类系数用于刻画网络局部连接特征。对于度为 k 的某节点,若与之相连的 k 个节点之间实际连接的边数为 m ,则聚类系数定义为与之相连的 k 个节点之间实际连接的边数与 k 个节点之间可能连接的边数之比($C = 2m / [k(k-1)]$)。整个网络的聚类系数定义为各个节点的聚类系数的均值,用以描述网络中节点之间的连接紧密程度。网络各节点的重要性可用介数来刻画,通过一个节点(或边)的最短路径数成为该节点(或边)的介数。度或介数很高的节点成为中枢点。介数很高的节点(或边)通常对保持整个网络通讯的有效性很重要。复杂网络是指介于随机网络(小特征路径长度、小聚类系数)和规则网络(大特征路径长度、大聚类系数)之间的具有复杂拓扑特性的网络。

复杂性系统有 5 项基本原理:整体性原理、动态性原理、时间与空间项统一性原理、宏观与微观相统一的原理、确定性与随机性相统一性原理^[2]。并且,生物的复杂性程度较非生物复杂性要高得多,而且有质的不同。生物复杂性有三个特点:在复制生物结构的过程中,存在指令和控制,使得生物体表现出生长性和自适应性;生物具有无双性,导致不同层次、不同类群、不同个体生物的复杂性有很强的个体化,使得在生物学领域应用统计方法存在困难;生物复杂程度的超巨性,这也使得生物复杂性难以量化。

人们普遍认为脑是最复杂的生物系统。因此只能采用复杂性科学原理和方法来研究才可能取得接近真实的结果。而基于大脑神经细胞的结构网络和基于大脑功能代谢的功能网络的网络分析已经成为分析大脑的重要方法。随着检测技术的进步,脑功能磁共振(fMRI)已经成为研究精神分裂症的重要手段^[3]。

那么大脑网络的节点和边是什么呢。一般来说,可以从三个节点层次来建模,即微观尺度(神经

项目基金:国家自然科学基金(81471638,81571759)

作者单位:610036 成都市第四人民医院(段明君);610054

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(段明君,罗程,尧德中);610054 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,尧德中)

通信作者:尧德中, E-mail: dyao@uestc.edu.cn

元)、中尺度(神经集群)、大尺度(脑区域)。国内外学者利用神经解剖学数据、弥散张量成像技术、脑电图技术、脑磁图技术、功能性磁共振成像技术等采集数据建立大脑网络,并运用复杂网络观点结合图论知识进行分析,从整体上理解大脑活动的时空模式。可以认为大脑是一个不断组织和重塑其功能连接的动态网络。基于大脑三个节点层次,复杂脑网络的研究层次被分为结构性网络、功能性网络和效率性网络三个主要层次。运用网络科学来研究大脑网络为研究复杂网络开辟了一个新的领域,同时复杂网络研究也为人类研究大脑提供理论和技术支持,具有重要的学术价值和广阔的应用前景。

2 抗精神病药物治疗与脑结构改变

研究发现精神分裂症患者存在脑结构异常。DeLisi 等^[4]从早期的解剖研究到 CT、MRI 的研究都显示慢性精神分裂症患者脑室扩大,脑皮质灰质体积减少。Bombin 等^[5]发现精神分裂症患者神经“软体征”远高于正常对照组(50% vs. 5%),与精神分裂症阴性症状关系更大。Xiao 等^[6]指出精神分裂症患者皮质厚度的改变与临床症状(特别是阳性症状)的严重程度相关,与疾病未治疗期限无关,在精神分裂症的发病初期阶段大脑皮层厚度基本稳定。

精神分裂症患者的脑结构异常可能与使用抗精神病药物有关。长达 10 年的随访研究显示,与健康对照组相比,精神分裂症患者大脑体积减小更明显(0.69%/年),健康组为 0.49%/年,主要在颞叶和脑室周围区域,体积减少与精神分裂症患者的严重程度、社会功能下降水平和认知功能没有相关性,但似乎与抗精神病药物使用有关^[7]。Yang 等^[8]研究发现服用喹硫平的首发精神分裂症患者大脑布罗德曼分区(BA)42 和 19 区体积缩小,而 BA 38、BA 21、BA 6 和 BA8 以及小脑体积增大,并且与服药剂量和治疗期限有关。

抗精神病药物导致的脑结构异常具有空间特异性。Torres 等^[9]进行 Meta 分析提示抗精神病药物治疗与特定部位的脑结构改变有关。Hutcherson 等^[10]发现未用抗精神病药物治疗的精神分裂症患者基底节体积与非典型抗精神病药物利培酮治疗反应有关,壳核体积相关性最明显,并且发现与年龄呈负相关。Fusar - Poli 等^[11]进行 Meta 分析提示精神分裂症患者灰质体积呈进行性下降,侧脑室体积呈

进行性增加,某些神经解剖改变可能与使用抗精神病药物有关。Zierhut 等^[12]研究发现,海马 CA1 区变形与精神分裂症患者的症状严重程度和抗精神病药物的剂量有关。

抗精神病药物所致的脑结构改变可能是由脑源性嗜神经因子(BDNF)介导的。Rizos 等^[13]发现 BDNF 水平与左侧下丘脑体积呈正相关,对首发未用药精神分裂症患者予以抗精神病药物治疗,发现 8 月内左侧海马体积下降,下降水平与脑内 BDNF 水平有关。Ho 等^[14]研究精神分裂症患者 BDNF 的基因多态性和脑体积进行性改变的关系发现,精神分裂症患者的脑体积进行性改变可能原因之一就是 BDNF 的变化。

3 抗精神病药物导致局部大脑网络变化

Tregellas 等^[15]提出精神分裂症的神经影像生物标记物有三个:下丘脑活性活动增强,伽马带的缺陷和默认网络的异常。Sarpal 等^[16]指出精神病患者的皮质纹状体功能连接活性与症状相关,会随着抗精神病药物治疗症状改变而改变。Schirmbeck 等^[17]对精神分裂症患者的研究显示,使用抗精神病药物出现强迫症状时,眶额叶皮层活性增加。Hadley 等^[18]比较了 21 例精神分裂症患者和 21 例正常对照组后发现,腹侧被盖区/中脑功能连接可以作为抗精神病药物治疗效果的预测因素。Berle 等^[19]报告,精神分裂症的治疗从第一代抗精神病药物换为第二代抗精神病药物后,脑活动性降低,特别是与认知功能相关的区域。Yan 等^[20]研究发现精神分裂症的前扣带回的功能连接异常可以部分解释其认知缺陷和临床症状。Hoffman 等^[21]比较有幻听症状的精神分裂症患者、无幻听症状者及健康对照组脑功能连接发现,皮质纹状体环路和功能连接的内在协调性水平的增高可能是导致精神分裂症患者出现幻听的原因之一。

4 抗精神病药物对脑功能网络的影响

Smucny 等^[22]研究尼古丁治疗精神分裂症认知症状发现,尼古丁可能从三个方面改变精神分裂症患者的内在脑网络活动:默认网络、凸显网络和脑网络动态特性。Vita 等^[23]Meta 分析发现精神分裂症患者大脑皮层灰质体积进行性下降,特别是首发初期患者,这种改变可以通过抗精神病药物得以改善。

Abbott 等^[24]总结精神分裂症患者给予抗精神病药物治疗的脑功能影像文献资料提示,使用抗精神病药物的精神分裂症患者血氧依赖信号趋于正常化。众所周知,抗精神病药物治疗精神分裂症有效,但其机理不清楚,特别是神经机制。现有的受体假说不能解释下述两点:其一,不同作用机制的药物其疗效相似;其二,一种药物作用于多种受体,受体假说受到挑战。人和动物实验都显示,抗精神病药物可以导致大脑血氧饱和度依赖信号发生改变,抗精神病药物可以使精神分裂症患者大脑 BOLD 信号恢复正常状态,即“正常化”。Surguladze 等^[25]研究发现利培酮长效制剂治疗的精神分裂症患者较以传统长效药物治疗的患者,大脑活动更趋“正常化”。与使用第一代抗精神病药物治疗相比,奥氮平和利培酮治疗精神分裂症患者前脉冲抑制区域正常^[26]。对首发精神分裂症患者给予抗精神病药物治疗后,大脑结构和功能的多模态分析结果显示:短期抗精神病药物治疗可致前额叶皮层变薄,同时药物治疗也可以使患者认知控制更好,并增加前额叶功能活动^[27]。Palaniyappan 等^[28]研究显示精神分裂症患者默认网络与中央执行网络间的异常导致精神病性症状,这也解释了“额叶低效率”现象,就是精神分裂症患者在突然的或者新的信息出现时不能重新连接前额叶系统。

5 脑网络与精神分裂症药物维持治疗

Andreasen 等^[29]认为精神分裂症患者复发期限对脑功能的整合有负面影响,因此要强调预防复发,坚持治疗。这正与精神科长期的临床实践相符。McClure 等^[30]研究显示精神分裂症患者尾状核和海马形状不同,但与抗精神病药物种类无关。Bartzokis 等^[31]进行的一项对照研究发现,利培酮长效针剂可以改善首发精神分裂症患者的神经髓鞘,进而改善患者的认知功能。神经髓鞘这一活体的 MRI 生物标记物有助于厘清干预治疗的作用机制。

6 脑网络与未来抗精神病药物的研发

Pu 等^[32]比较了首发精神分裂症患者和健康对照组的脑功能影像,结果显示抗精神病药物的确改变了某些脑区的功能联接,但对另一些脑区域和脑功能没有作用,这提示需要研发新的针对性药物。Wojtalik 等^[33]收集了 47 例早期的出院稳定期精神

分裂症患者的脑 MRI 和血清抗胆碱能神经递质活性(SAA)的数据,分析其脑体积变化及其与 SAA 的相关性。SAA 与精神分裂症患者的工作记忆和执行功能缺陷有关,SAA 增高与灰质密度下降显著相关,包括背外侧前额叶、海马和纹状体。前额叶灰质形态可能是早期精神分裂症病程中血清胆碱能和认知功能关系的中介。Ho 等^[34]进行的一项大样本队列研究发现,抗精神病药物可以减少某些精神分裂症的临床症状:如精神病性症状。同其他药物一样,在治疗目标症状的同时会产生副作用。如激素治疗可以减轻停经症状,但会增加卒中的风险。同样的道理,抗精神病药物在减轻精神症状的同时也会有副作用,这些药物可能不只是控制了精神分裂症潜在的病理生理过程,也可能加重精神分裂症患者的大脑组织进行性下降。

总之,脑网络研究已经成为研究大脑功能的重要方法。抗精神病药物是治疗精神分裂症的重要手段。抗精神病药物对大脑的改变毋庸置疑,但抗精神病药物如何改变大脑网络,这些改变如何用于指导诊断和治疗,有待更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] 李凌江. 精神病学临床科学研究前沿[J]. 中国心理卫生杂志 2015 29(5):322-323.
- [2] 宋学锋. 复杂性、复杂系统与复杂性科学[J]. 中国科学基金, 2003, 17(5):262-269.
- [3] Gur RE, Gur RC. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia[J]. Dialogues Clin Neurosci 2010 12(3):333-343.
- [4] DeLisi LE, Szulc KU, Bertisch HC, et al. Understanding structural brain changes in schizophrenia[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2006 8(1):71-78.
- [5] Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later[J]. Schizophr Bull 2005 31(4):962-977.
- [6] Xiao Y, Lui S, Deng W, et al. Altered cortical thickness related to clinical severity but not the untreated disease duration in schizophrenia[J]. Schizophr Bull 2015 41(1):201-210.
- [7] Veijola J, Guo JY, Moilanen JS, et al. Longitudinal changes in total brain volume in schizophrenia: relation to symptom severity, cognition and antipsychotic medication[J]. PLoS One, 2014, 9(7):e101689.
- [8] Yang C, Wu S, Lu W, et al. Brain differences in first-episode schizophrenia treated with quetiapine: a deformation-based morphometric study[J]. Psychopharmacology (Berl) 2015 232(2):369-377.
- [9] Torres US, Portela-Oliveira E, Borgwardt S, et al. Structural

- brain changes associated with antipsychotic treatment in schizophrenia as revealed by voxel – based morphometric MRI: an activation likelihood estimation meta – analysis [J]. *BMC Psychiatry*, 2013 ,13: 342.
- [10] Hutcheson NL , Clark DG , Bolding MS , et al. Basal ganglia volume in unmedicated patients with schizophrenia is associated with treatment response to antipsychotic medication [J]. *Psychiatry Res*, 2014 ,221(1) : 6 – 12.
- [11] Fusar – Poli P , Smieskova R , Kempton MJ , et al. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta – analysis of longitudinal MRI studies [J]. *Neurosci Biobehav Rev* 2013 ,37(8) : 1680 – 1691.
- [12] Zierhut KC , Grassmann R , Kaufmann J , et al. Hippocampal CA1 deformity is related to symptom severity and antipsychotic dosage in schizophrenia [J]. *Brain* 2013 ,136(Pt 3) : 804 – 814.
- [13] Rizos E , Papanasiou MA , Michalopoulou PG , et al. A longitudinal study of alterations of hippocampal volumes and serum BDNF levels in association to atypical antipsychotics in a sample of first – episode patients with schizophrenia [J]. *PLoS One* 2014 ,9(2) : e87997.
- [14] Ho BC , Andreasen NC , Dawson JD , et al. Association between brain – derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism and progressive brain volume changes in schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2007 ,164(12) : 1890 – 1899.
- [15] Tregellas JR. Neuroimaging biomarkers for early drug development in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry* 2014 ,76(2) : 111 – 119.
- [16] Sarpal DK , Robinson DG , Lencz T , et al. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first – episode schizophrenia [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015 ,72(1) : 5 – 13.
- [17] Schirmbeck F , Mier D , Esslinger C , et al. Increased orbitofrontal cortex activation associated with " pro – obsessive " antipsychotic treatment in patients with schizophrenia [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2015 ,40(2) : 89 – 99.
- [18] Hadley JA , Nenert R , Kraguljac NV , et al. Ventral tegmental area/midbrain functional connectivity and response to antipsychotic medication in schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacology* 2014 ,39(4) : 1020 – 1030.
- [19] Berle JO , Loberg EM , Fasmer OB. Does changing from a first generation antipsychotic (perphenazin) to a second generation antipsychotic (risperidone) alter brain activation and motor activity? A case report [J]. *BMC Res Notes* 2013 ,6: 182.
- [20] Yan H , Tian L , Yan J , et al. Functional and anatomical connectivity abnormalities in cognitive division of anterior cingulate cortex in schizophrenia [J]. *PLoS One*, 2012 ,7(9) : e45659.
- [21] Hoffman RE , Fernandez T , Pittman B , et al. Elevated functional connectivity along a corticostriatal loop and the mechanism of auditory/verbal hallucinations in patients with schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2011 ,69(5) : 407 – 414.
- [22] Smucny J , Tregellas J. Nicotinic modulation of intrinsic brain networks in schizophrenia [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013 ,86(8) : 1163 – 1172.
- [23] Vita A , De Peri L , Deste G , et al. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta – analysis and meta – regression of longitudinal MRI studies [J]. *Transl Psychiatry* 2012 ,2: e190.
- [24] Abbott CC , Jaramillo A , Wilcox CE , et al. Antipsychotic drug effects in schizophrenia: a review of longitudinal FMRI investigations and neural interpretations [J]. *Curr Med Chem*, 2013 ,20(3) : 428 – 437.
- [25] Surguladze SA , Chu EM , Evans A , et al. The effect of long – acting risperidone on working memory in schizophrenia: a functional magnetic resonance imaging study [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2007 ,27(6) : 560 – 570.
- [26] Kumari V , Soni W , Sharma T. Prepulse inhibition of the startle response in risperidone – treated patients: comparison with typical antipsychotics [J]. *Schizophr Res* 2002 ,55(1 – 2) : 139 – 146.
- [27] Lesh TA , Tanase C , Geib BR , et al. A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first – episode schizophrenia [J]. *JAMA Psychiatry*, 2015 ,72(3) : 226 – 234.
- [28] Palaniyappan L , Simmonite M , White TP , et al. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia [J]. *Neuron*, 2013 ,79(4) : 814 – 828.
- [29] Andreasen NC , Liu D , Ziebell S , et al. Relapse duration , treatment intensity , and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study [J]. *Am J Psychiatry* 2013 ,170(6) : 609 – 615.
- [30] McClure RK , Styner M , Maltbie E , et al. Localized differences in caudate and hippocampal shape are associated with schizophrenia but not antipsychotic type [J]. *Psychiatry Res*, 2013 ,211(1) : 1 – 10.
- [31] Bartzokis G , Lu PH , Amar CP , et al. Long acting injection versus oral risperidone in first – episode schizophrenia: differential impact on white matter myelination trajectory [J]. *Schizophr Res*, 2011 ,132(1) : 35 – 41.
- [32] Pu W , Rolls ET , Guo S , et al. Altered functional connectivity links in neuroleptic – naive and neuroleptic – treated patients with schizophrenia , and their relation to symptoms including volition [J]. *Neuroimage Clin* 2014 ,6: 463 – 474.
- [33] Wojtalik JA , Eack SM , Pollock BG , et al. Prefrontal gray matter morphology mediates the association between serum anticholinergic activity and cognitive functioning in early course schizophrenia [J]. *Psychiatry Res* 2012 ,204(2 – 3) : 61 – 67.
- [34] Ho BC , Andreasen NC , Ziebell S , et al. Long – term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first – episode schizophrenia [J]. *Arch Gen Psychiatry* 2011 ,68(2) : 128 – 137.

(收稿日期: 2015 – 12 – 07)