

# 利培酮和氯氮平对精神分裂症患者 自发性脑活动的不同影响

李娇婷<sup>1</sup>, 许昊<sup>1</sup>, 杨黄浩<sup>1</sup>, 常鑫<sup>1</sup>, 段明君<sup>1,2</sup>, 罗程<sup>1\*</sup>, 尧德中<sup>1</sup>

(1. 电子科技大学 四川 成都 610054;

2. 成都市第四人民医院 电子科技大学成都脑科学研究院 四川 成都 610036

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

**【摘要】** 目的 探究利培酮和氯氮平对精神分裂症患者自发性脑活动造成的不同影响。方法 采用横断面研究方法, 选取 2014 年 6 月 - 2015 年 6 月在成都市第四人民医院住院并分别接受利培酮( $n = 10$ ) 和氯氮平( $n = 11$ ) 治疗的精神分裂症患者为患者组, 同期选取 10 名正常健康被试为对照组。采集每名被试的静息态 fMRI 数据, 计算其低频振幅(ALFF) 指标, 使用协方差分析方法考察三组被试的组间差异, 并采用事后检验进行两两比较。结果 ①三组被试的年龄、性别、受教育年限差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ); ②三组被试在双侧丘脑、脑岛、小脑半球、颞中回以及左侧辅助运动区、眶部额中回、左侧梭状回和中央后回的 ALFF 值差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ), 事后检验显示两患者组在双侧丘脑和左侧辅助运动区的 ALFF 值较对照组低; 其中, 氯氮平组在双侧小脑半球、左侧眶部额中回和左侧梭状回的 ALFF 值高于对照组, 而在双侧脑岛及左侧中央后回的 ALFF 值低于对照组; 氯氮平组在双侧颞中回及左侧中央后回的 ALFF 值较利培酮组低, 而在左侧眶部额中回的 ALFF 值高于利培酮组, 差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。结论 氯氮平和利培酮均可能对精神分裂症患者不同脑区的自发性活动造成不同影响, 而氯氮平影响更多的脑区自发性活动, 这有助于理解两种药物对大脑的不同药理效应。

**【关键词】** 精神分裂症; 利培酮; 氯氮平; 静息态功能磁共振; 低频振幅

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2017.01.006

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

Li Jiaoting<sup>1</sup>, Xu Hao<sup>1</sup>, Yang Huanghao<sup>1</sup>, Chang Xin<sup>1</sup>, Duan Mingjun<sup>1,2</sup>, Luo Cheng<sup>1\*</sup>, Yao Dezhong<sup>1</sup>

(1. University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China;

2. The Forth People's Hospital of Chengdu, Institute of Brain Neuroscience in Chengdu of UESTC, Chengdu 610036, China

\* Corresponding author: Luo Cheng, E-mail: chengluo@uestc.edu.cn)

**【Abstract】 Objective** To explore the difference effects of taking two different kinds of drugs (risperidone and clozapine) on spontaneous brain activity in patients with schizophrenia respectively. **Methods** A cross-sectional study, 10 patients taking risperidone (RG), 11 patients taking clozapine (CG) and 10 health controls (HC) were recruited from The Forth People's Hospital of Chengdu from June 2014 to June 2015, were performed. The amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) on resting state of patients was calculated. The difference between groups was examined by covariance analysis method and compared each two of them through Post hoc analysis. **Results** There was no significant difference in age, gender or education among three groups ( $P > 0.05$ ). ②Covariance analysis showed difference of ALFF in the bilateral thalamus, insula, cerebellum, middle temporal gyrus, and left supplementary motor area, middle frontal gyrus (Orb) and postcentral gyrus ( $P < 0.05$ ). In Post hoc analysis, two patient groups showed decrease in the bilateral thalamus and supplementary motor area compared with HC. In addition, compared with the HC, the ALFF of CG was higher in bilateral cerebellum, left middle frontal gyrus (Orb) and left fusiform gyrus, and lower in bilateral insula and left post central gyrus. Moreover, compared with RG, the CG had lower ALFF in bilateral middle temporal gyrus and left post central gyrus, while showed higher ALFF in left middle frontal gyrus (Orb). **Conclusion** This study shows that clozapine and risperidone have different effects on schizophrenia patients' own spontaneous activity in different regions. Clozapine might influence more brain regions than risperidone in schizophrenia, which helps to understand the potential pharmacological effects on brain of two drugs.

**【Keywords】** Schizophrenia; Risperidone; Clozapine; Functional magnetic resonance; ALFF

利培酮和氯氮平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。利培酮对多巴胺

(DA) 和 5-羟色胺(5-HT) 受体有很好的亲和性, 而氯氮平对多巴胺 1 ( $D_1$ ) 受体和 5-HT 受体的阻滞作用较强, 对多巴胺 4 ( $D_4$ ) 受体和多巴胺 2 ( $D_2$ ) 受体阻滞作用较弱。目前, 对两种药物的研究主要从

项目基金: 国家自然科学基金(81471638)

对精神分裂症的安全性、预后以及药理作用角度展开,而直接比较两种药物对患者自发性脑活动等磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)指标影响的研究较少,无法将药物的影响和疾病本身的影响进行有效区分。Zang 等<sup>[1]</sup>提出低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)能较直接地反应局部脑区的自发性活动强度。本研究通过对长期服用氯氮平和利培酮的精神分裂症患者及正常对照组进行脑 ALFF 分析,探索利培酮和氯氮平对精神分裂症患者自发性脑活动的不同影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

本研究采用横断面研究方法,患者组为 2014 年 6 月-2015 年 6 月在成都市第四人民医院住院并接受利培酮或氯氮平治疗的精神分裂症患者。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 $\geq 2$ 年;③汉族;④右利手;⑤单独采用利培酮或氯氮平治疗。排除标准:①患严重躯体疾病、物质依赖和神经系统疾病者;②磁共振检查无法进行(有金属植入物、幽闭恐惧症或处于妊娠期等)和不能配合者。符合入组标准且不符合排除标准共 19 例,其中服用利培酮单独治疗 10 例,服用氯氮平单独治疗 11 例。同期从成都市第四人民医院健康体检人群中纳入自愿参与本研究的健康被试 10 名作为对照组,对照组与患者组在人口学变量上进行了匹配。所有被试均在了解本研究目的和流程的前提下签署知情同意书。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)分别对两患者组和健康对照组进行扫描。在扫描过程中要求被试仰卧,闭上双眼,尽量不思考,用配套的泡沫固定患者头部。扫描序列包括:①定位像[采用 3-pl T2\* FGRE 序列:层数=18,层厚/层间距=5/5mm,翻转角=30°,重建矩阵=256×256,FOV(视野)=30 cm×30 cm,TR(重复时间)/TE(回波时间)=5.588/1.716ms];②T1 结构像[采用快速绕相梯度回波(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 cm×25.6 cm,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=4/4.4 mm,翻转角=90°,重建矩阵=64×64,FOV(视野)=24 cm×24 cm,TR(重复时间)/TE(回波时间)=2 000/30ms],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 $>1$ mm 和转动 $>1^\circ$ 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 3 mm×3 mm×3 mm,最后对图像数据以 4 mm×4 mm×4 mm 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。ALFF 值的计算使用 REST1.8 软件([http://www.restfmri.net/forum/REST\\_V1.8](http://www.restfmri.net/forum/REST_V1.8)),具体方法即将预处理后的数据(每一体素的时间序列)首先进行 0.01~0.08 Hz 的带宽滤波,之后利用快速傅里叶变换将时间序列从时域转换到频域,由于频域内每一频率的能量都与该频率在时域下的振幅成比例,因此计算出频域内每一频率的平方根,即得到 ALFF 值。最后分别得出每一体素在 0.01~0.08 Hz 频段内的平均 ALFF 值,除以全脑平均的 ALFF 值后得到标准化 ALFF 值(mALFF)<sup>[1]</sup>。

### 1.4 统计方法

使用 REST 1.8 自带的工具包对三组 mALFF 图像分别进行正态性检验,并对服从正态分布的像素进行统计分析。首先,对三组被试的 mALFF 图像进行协方差分析(ANCOVA),协变量为性别、年龄和受教育程度。事后检验根据方差分析结果,以团块 Peak 值点为中心点,设半径为 6 mm,提取每个被试在该点的平均 mALFF 值,最后将提取的值放入 SPSS 18.0(<http://www.ibm.com/analytics/us/en/technology/spss/>)进行 LSD-t 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结 果

### 2.1 三组被试的基线资料比较

#### 三组被试的性别、年龄和受教育年限比较差异

表 1 三组被试基线资料比较

项 目	氯氮平组 (n = 11)	利培酮组 (n = 10)	对照组 (n = 10)	Mann - Whitney U 检验 /Kruskal - Wallis h(k) 检验 / $\chi^2$ 检验	
					P
男性(%)	81.82%	50.00%	80.00%	3.158 <sup>c</sup>	0.206
年龄(岁)	42.18 ± 8.26	38.60 ± 11.27	46.80 ± 9.10	3.401 <sup>b</sup>	0.183
受教育年限(年)	10.90 ± 2.02	12.20 ± 2.74	10.10 ± 1.37	3.270 <sup>b</sup>	0.195
病程(年)	18.27 ± 8.43	14.20 ± 9.64		40.50 <sup>a</sup>	0.306
药物当量(氯丙嗪 mg)	328.50 ± 142.40	395.68 ± 143.61		38.00 <sup>a</sup>	0.230
阳性症状评分	12.82 ± 6.08	12.30 ± 5.12		54.00 <sup>a</sup>	0.943
阴性症状评分	21.27 ± 4.47	22.80 ± 3.99		45.00 <sup>a</sup>	0.477
一般精神病症状评分	26.55 ± 2.42	27.20 ± 3.91		46.00 <sup>a</sup>	0.517
PANSS 总评分	60.64 ± 9.37	62.70 ± 10.33		46.00 <sup>a</sup>	0.546

注: <sup>a</sup> 为 Mann - Whitney 检验, <sup>b</sup> 为 Kruskal - Wallis h(k) 检验, <sup>c</sup> 为  $\chi^2$  检验

### 2.2 三组 ALFF 值比较

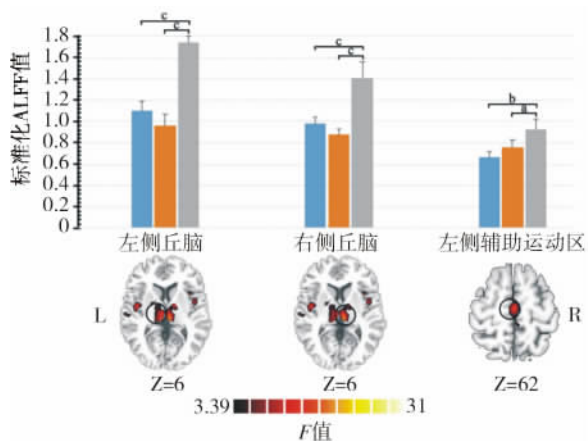
对 ALFF 图像进行协方差分析,三组在双侧丘脑、脑岛、小脑半球、颞中回以及左侧辅助运动区、眶部额中回和中央后回的 ALFF 值差异均有统计学意义( $P < 0.05$ , AlphaSim 校正)。事后检验(LSD -  $t$  检验)发现,两患者组的 ALFF 值在双侧丘脑和左侧辅助运动区均低于对照组,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ , AlphaSim 校正)。见图 1。氯氮平组双侧小脑半球、左侧眶部额中回和左侧梭状回的 ALFF 值高于对照组,而双侧脑岛及左侧中央后回的 ALFF 值低于对照组,差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ , AlphaSim 校正);利培酮组与对照组除双侧丘脑和左侧辅助运动区之外,其余脑区的 ALFF 值两组差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见图 2。利培酮组双侧颞中回及左侧中央后回的 ALFF 值高于氯氮平组,而左侧眶部额中回的 ALFF 值低于氯氮平组,

均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );两患者组病程、药物当量、阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 总评分及各分量表评分比较差异均无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。

差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ , AlphaSim 校正)。见图 3。三组不同脑区的 ALFF 值比较见表 2。

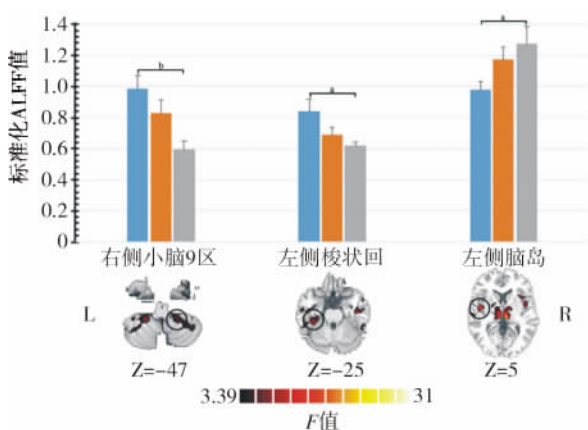
表 2 三组被试 ALFF 值比较

差异脑区	BA 脑区	峰值点 MNI 坐标			F
		X	Y	Z	
左侧脑岛	47	-47	-4	2	16.870
右侧丘脑	-	8	-21	5	13.980
左侧丘脑	-	-7	-24	6	11.970
左侧辅助运动区	6	-4	-18	62	9.691
左侧梭状回	48	-32	-28	-26	7.843
左侧眶部额中回	11	-25	43	-14	6.864
左侧中央后回	4	-57	-18	50	5.886
左侧颞中回	21	-35	14	58	5.884
右侧小脑 9 区	-	20	-41	-47	5.882
右侧颞中回	22	51	-33	9	3.603



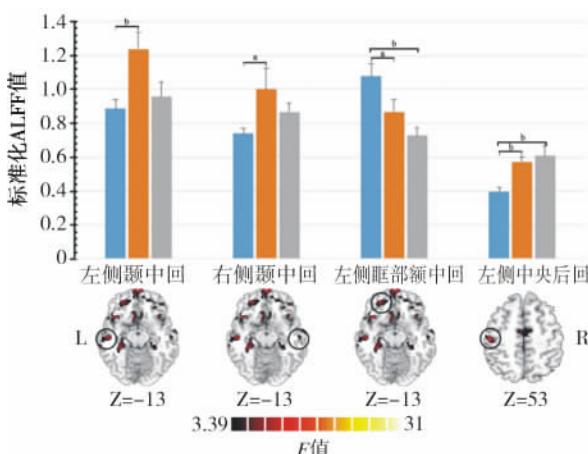
注: 蓝色为氯氮平组 橙色为利培酮组 灰色为对照组;  
<sup>a</sup> $P < 0.05$  <sup>b</sup> $P < 0.01$  <sup>c</sup> $P < 0.001$

图 1 三组丘脑及左侧辅助运动区的 ALFF 差异图



注: 蓝色为氯氮平组 橙色为利培酮组 灰色为对照组;  
<sup>a</sup> $P < 0.05$  <sup>b</sup> $P < 0.01$

图 2 三组小脑、脑岛及梭状回的 ALFF 差异图



注: 蓝色为氯氮平组 橙色为利培酮组 灰色为对照组;  
<sup>a</sup> $P < 0.05$  <sup>b</sup> $P < 0.01$

图 3 两患者组 ALFF 差异脑区图

### 3 讨 论

作为临床常用的抗精神病药物,利培酮和氯氮平的药理基础有较大差异。利培酮对 DA 受体表现出完全拮抗作用,相关研究显示哺乳动物中枢神经

系统内的 DA 递质在不同的脑区含量也有所不同<sup>[2]</sup>;而氯氮平对中脑边缘系统 DA 受体有选择性阻滞作用,对黑质纹状体的 DA 受体影响较少,是一种较强的 5-HT<sub>2</sub> 受体阻滞剂,具有较强的抗精神病作用而锥体外系副反应(extrapyramidal side effect, EPS) 较少见,也不会引起僵直反应,可直接抑制中脑网状结构上行激活系统<sup>[3]</sup>。而且,氯氮平通过组织 5-HT<sub>2c</sub> 受体,增加大鼠横核和额叶皮质的 DA 释放,提高中间皮质边缘系统 DA 功能<sup>[4]</sup>。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 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 EPS 有密切联系<sup>[5]</sup>。通过现代的神经成像技术能够有效地探索两种药物对脑活动的影响。

以往研究发现,服用利培酮疗效较好的患者接受治疗后双侧颞叶皮层激活减弱<sup>[6]</sup>, Pavuluri 等<sup>[7]</sup>发现在治疗过程中,利培酮组左侧额下回、右侧颞中回的激活变化较小,提示利培酮使右侧颞中回激活减弱; Tuppurainen 等<sup>[8]</sup>发现接受氯氮平治疗的患者在颞叶皮层作用最弱,提示氯氮平对颞叶皮层部位脑区的作用较弱。本研究结果显示,两患者组 ALFF 值在双侧颞中回、左侧眶部额中回、左侧中央后回脑区表现出差异。利培酮组的 ALFF 值在双侧颞中回及左侧中央后回脑区高于氯氮平组,而在左侧眶部额中回低于氯氮平组,更接近于正常组。由于药物机理以及治疗方向的不同,对精神分裂症的治疗效果也不同,利培酮对双侧颞中回及左侧中央后回脑区的作用效果可能比氯氮平更明显,推测利培酮对受损的左侧眶部额中回脑区有较好的效果。

邹立秋等<sup>[9]</sup>发现未服药偏执型精神分裂症患者的左侧梭状回及小脑等脑区激活低下,指出梭状回和小脑等脑区可能是偏执型精神分裂症患者受损的主要脑区。本研究结果显示,氯氮平组的 ALFF 值较对照组在右侧小脑 9 区、左侧梭状回等脑区增高,在双侧脑岛减低,而利培酮组未表现出明显差异。可以推测,与氯氮平相比,利培酮能更好地作用于精神分裂症患者的小脑及脑岛,提示了对偏执型精神分裂症的潜在效应。

近年来,神经影像研究已经发现精神分裂症的广泛脑区存在异常,如双侧前额叶背外侧、前额叶腹外侧、运动前区外侧部、顶叶后部、前额叶喙侧及辅助运动区等<sup>[10]</sup>。而且,有研究者发现反映自发性脑活动的 ALFF 值与精神分裂症患者的阳性症状呈负相关<sup>[11]</sup>。本研究结果显示两患者组在双侧丘脑和

左侧辅助运动区的 ALFF 值均低于对照组。提示精神分裂症对小脑和辅助运动区的影响;也符合以往在精神分裂症研究中发现的丘脑广泛结构功能异常<sup>[12-13]</sup>;提示两种抗精神病药物对丘脑和辅助运动区的治疗效果类似。

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精神分裂症患者与健康对照组进行研究,发现 ALFF 值反映的局部脑区自发性神经活动强度确实存在差异。这种因服药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他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,对慢性或已服药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,还应考虑两种药物本身所造成的差异。

## 参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 张杏艳. 穴位埋线治疗抗精神病药物氯氮平副作用的机理研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2005.
- [4] 刘毅君, 李乐华, 吴仁容, 等. 5 - HT<sub>2c</sub> 受体基因多态性与抗精神病药物疗效的关联分析[J]. *国际精神病学杂志*, 2009, 36(4): 196 - 199.
- [5] 常鑫, 罗程, 侯昌月, 等. 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[J]. *四川精神卫生*, 2015, 28(6): 492 - 495.
- [6] 刘登堂, 江开达, 徐一峰, 等. 首发精神分裂症患者治疗前后脑功能磁共振成像的研究[J]. *中华精神科杂志*, 2004, 37(2): 81 - 84.
- [7] Pavuluri MN, Passarotti AM, Fitzgerald JM, et al. Risperidone and divalproex differentially engage the fronto - striato - temporal circuitry in pediatric mania: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, 51(2): 157 - 170.
- [8] Tuppurainen H, Kuikka JT, Viinamäki H, et al. Dopamine D<sub>2/3</sub> receptor binding potential and occupancy in midbrain and temporal cortex by haloperidol, olanzapine and clozapine [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 63(4): 529 - 537.
- [9] 邹立秋, 袁慧书, 董问天, 等. 未用药精神分裂症患者在面孔识别任务的 fMRI 研究[J]. *中国医学影像技术*, 2007, 23(8): 1134 - 1138.
- [10] 杨桂芬, 张权, 张云亭, 等. 精神分裂症患者异常脑网络的 fMRI 研究[J]. *中国临床心理学杂志*, 2009, 17(5): 581 - 583, 594.
- [11] 于清汉, 陈佩璋, 刘同森, 等. 精神分裂症衰退脑部 CT 和认识能力测验初步报告[J]. *中华精神科杂志*, 1983, 16(1): 42 - 45.
- [12] Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, et al. Structural basis of the fronto - thalamic dysconnectivity in schizophrenia: a combined DCM - VBM study [J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 3: 95 - 105.
- [13] Giraldo - Chica M, Woodward ND. Review of thalamocortical resting - state fMRI studies in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2017, 180: 58 - 63.

(收稿日期: 2016 - 12 - 11)

(本文编辑: 唐雪莉)