

精神分裂症静息状态下的功能磁共振成像研究

贺忠¹, 匡凡¹, 谭利华¹, 杨立萍¹, 梁猛²

(1.中南大学湘雅二医院放射科, 湖南 长沙 410011;

2.中国科学院自动化所模式识别国家重点实验室, 北京 100080)

【摘要】 目的: 利用功能磁共振成像(fMRI)和局部一致性(regional homogeneity, ReHo)方法探测精神分裂症患者在静息状态下是否存在脑功能异常。方法: 对18例精神分裂症患者和18例正常对照进行静息状态的fMRI检查, 应用ReHo方法处理fMRI数据。结果: 与正常人相比, 精神分裂症患者静息状态下脑的BOLD信号的ReHo普遍降低($P < 0.05$)。ReHo降低的脑区有双侧额叶内侧回、颞上回、颞下回、枕中回、枕下回和小脑后叶; 左侧扣带回前部、海马回、颞中回、中央后回和脑桥; 右侧额上回、顶上小叶、楔前叶、中央旁小叶、中央前回和小脑蚓部。结论: 精神分裂症患者在静息状态下即可能存在脑功能异常, ReHo可能有助于精神分裂症静息状态的理解。

【关键词】 精神分裂症; 功能磁共振成像; 静息状态; 局部一致性

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2008)02-0154-03

Resting State Functional Magnetic Resonance Imaging in Patients with Schizophrenia and Control Subjects

HE Zhong, KUANG Fan, TAN Li-hua, et al

Department of Radiology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 **Objective:** To explore whether abnormal brain activity exists in schizophrenics during resting state by fMRI technique and regional homogeneity (ReHo) approach. **Methods:** fMRI images were obtained in resting state from 18 patients with schizophrenia diagnosed with the DSM-IV criteria and 18 control subjects. The newly published ReHo approach was applied for fMRI data analysis. **Results:** Patients with schizophrenia showed decreased ReHo of BOLD signal in resting brain compared with control subjects ($P < 0.05$). The decreased ReHo was distributed over bilateral medial frontal, superior and inferior temporal, middle and inferior occipital gyrus and cerebellar posterior lobe; the left hemispheric orbital frontal, anterior cingulate, parahippocampal, middle temporal, postcentral gyrus and pons in brainstem; the right hemispheric rectus gyrus, superior parietal lobule, precuneus, paracentral lobule, precentral gyrus and cerebellar vermis. **Conclusion:** The resting state fMRI study showed that abnormal brain activity of schizophrenia might exist in resting state. The ReHo may be potentially helpful in exploring resting state of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Functional MRI(fMRI); Resting state; Regional homogeneity

脑电图和局部脑血流的研究表明即使在静息状态(resting state), 精神分裂症患者也存在某些脑区的功能异常^[1,2]。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)通过探测神经元活动时局部脱氧血红蛋白相对含量的变化, 即血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号的变化来推测大脑的神经活动。最近有人运用fMRI探测正常人、Alzheimer患者和成瘾者在静息状态的脑功能活动特点^[3-5], 并对手术后癫痫灶在静息状态下进行成功的定位^[6]。尚没有其他研究用fMRI探讨精神分裂症患者在静息状态时的脑功能异常。本研究采用新发表的局部一致性(regional homogeneity, ReHo)方法处理fMRI数据^[7], 以检测精神分裂症患者在静息状态下的脑功能。

1 对象与方法

通讯作者: 贺忠

1.1 对象

1.1.1 精神分裂症 共18例精神分裂症患者(9名男性)入组, 均为中南大学湘雅二医院精神科2005年3月至2005年7月的住院和门诊患者。入组标准: ①符合美国精神障碍诊断与统计手册第四版(Diagnostic and Statistical Manual, Fourth edition, DSM-IV)中精神分裂症的诊断标准; ②年龄18~45岁, 文化程度 ≥ 9 年, 汉族人, 右利手; ③无神经系统疾病或重大躯体疾病史, MRI检查无脑结构异常; ④无酒精或药物滥用或依赖史; ⑤无电休克治疗史; ⑥影像学检查前6小时内未使用任何药物; ⑦同意参加并能够完成整个实验, 并签署知情同意书。患者的平均年龄为 23.7 ± 4.4 岁, 平均教育程度为 14.1 ± 1.7 年, 阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)总分为 80.4 ± 18.7 分, 平均病程 26.8 ± 19.2 月。精神分裂症患者有8例正在使用维思通(3~4mg), 5例氯氮平(150~400mg), 2例思瑞康

(400 和 600mg), 2 例奥氮平(10mg), 1 例未服药。

1.1.2 正常对照 按就近匹配原则选择 18 例正常对照(9 名男性)。符合以上②③④⑤⑥⑦入组标准, 无精神疾病史或家族史。正常对照的平均年龄 24.4 ± 3.9 岁, 平均教育程度 15.3 ± 2.2 年。精神分裂症和正常对照的年龄和教育程度经两样本 t 检验发现差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 磁共振检查方法 使用 GE Signa 1.5T 磁共振成像系统, 在标准的头线圈内完成扫描。用配套的泡沫垫固定头部。整个扫描过程中被试保持静息状态: 安静仰卧, 闭上双眼, 尽量不思考。首先完成 T1 定位像扫描, 扫描参数为: $1924/7.5\text{ms}$ (TR/TE), 反转时间为 750ms , 20 层, 视野 $24\text{cm} \times 24\text{cm}$, 矩阵 256×256 , 层厚 5mm , 层距 1mm 。采用平面回波成像(echo-planar imaging, EPI)序列在 T1 像相同平面采集静息状态功能像, 扫描参数: $2000/40\text{ms}$ (TR/TE), 90° 翻转角, 20 层, 视野 $24\text{cm} \times 24\text{cm}$, 矩阵 64×64 , 层厚 5mm , 层距 1mm , 扫描时间 6min。最后采集矢状位高分辨率脑结构像, 扫描参数: $12/4.2\text{ms}$ (TR/TE), 15° 翻转角, 172 层, 视野 $24\text{cm} \times 24\text{cm}$, 层厚 1.8mm , 层距 0mm 。

1.2.2 数据预处理 使用 SPM2 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, London) 进行图像预处理。因为机器稳定性和被试适应环境, 去掉前 10 个时点, 保留静息状态时间序列 170 个时点的数据。进一步预处理包括头动校正, 图像标准化, 体素重新采样为 $3\text{mm} \times 3\text{mm} \times 3\text{mm}$ 体积单元, 以 $4\text{mm} \times 4\text{mm} \times 4\text{mm}$ 全宽半高(full-width at half maximum, FWHM) 进行高斯平滑。用滤波器($0.01 < f < 0.08\text{ Hz}$)减少低频漂移和高频生理性躁音, 如呼吸和心跳。将每个人的高分辨率脑结构像按 SPM2 的模板标准化, 创建平均脑结构像, 以平均脑结构像为标准, 去除每个人 fMRI 图像中位于脑外的体素, 对脑内的体素进行 ReHo 分析。

1.2.3 局部一致性分析 因为 fMRI 检测到的脑活动区是由空间上相邻的多个体素组成^[8,9], 所以 ReHo 假设所选取的体素与其相邻的体素存在暂时的相似性, 存在局部一致性的体素在同一时间序列中呈现相似的变化, 用 KCC(Kendall's coefficient concordance)^[10]表示所选体素与相邻体素在此时间序列中的局部一致性, KCC 值即赋予此体素, 其值从 0 至 1。在 MatLab6.5(The MathWorks, Inc, Natick, MA) 上计算 KCC 值。因此从每个人的 fMRI 数据得到此

人的 KCC 图像, 即 ReHo 图像。

$$\text{计算公式为: } w = \frac{\sum (R_i)^2 - n(\bar{R})^2}{\frac{1}{12} K^2 (n^3 - n)}$$

此处 w 指所选取的体素总的 KCC 值, 其值从 0 至 1; R_i 指第 i 个时点的秩和; 指 R_i 的平均值; K 指时间序列数($K=27$, 即 27 个体素构成的正方体中, 处于核心的单个体素与其周围的 26 个体素数目之和); n 指总秩次($n=170$, 即时点数)。

1.2.4 统计分析 为比较精神分裂症患者和正常对照在静息状态下的脑功能差异, 对以 ReHo 方法得到的两组 KCC 图像中相应位置的体素逐个进行两样本 t 检验。当每个体素的 $P < 0.001$ (未校正) 并且区域的体积不小于 162mm^3 (即不少于 6 个体素) 时认为差异有统计学意义 (因存在多重比较而校正后的 $P < 0.05$)。

2 结 果

采用两样本 t 检验对精神分裂症组和正常对照组的 KCC 图像进行统计分析。结果发现, 与正常对照相比, 精神分裂症患者静息状态下脑的 BOLD 信号的 ReHo 普遍降低($P < 0.05$, 校正后)。ReHo 降低分布于双侧额叶内侧回、额上回和额下回、枕中回和枕下回、小脑后叶; 左侧扣带回前部、海马回、颞中回、中央后回和脑桥; 右侧额上回、顶上小叶、楔前叶、中央旁小叶、中央前回和小脑蚓部。见附表。

附表 精神分裂症患者静息状态时 ReHo 降低的部位

解剖学部位	半球	Broadman 分区	最大差异点 MNI 坐标 (x y z) *#	最大差异点 t 值
额上回	右	10	21 69 3	4.02
额叶内侧回	左/右	11/11	-12 45 -18 6 45 15	4.77/4.79
额叶内侧回	左	48	-21 9 -18	4.00
额上回	左/右	22/22	-66 21 6/63 -45 9	4.70/4.02
额中回	左	37	-45 -66 9	3.93
额下回	左/右	20/20	-33 6 -39/48 0 42	4.68/4.58
顶上小叶	右	7	24 60 63	4.21
楔前叶	右	5	3 45 69	3.86
中央旁小叶	右	5	6 -39 63	3.92
中央前回	右	4	45 12 63	4.24
中央后回	左	3	-57 9 36	3.76
枕中回	左/右	19/19	-45 78 3/48 -78 6	4.10/4.54
枕下回	左/右/右	19/19/37	-45 -75 -18/48 78	4.82/6.15/4.15
			15/48 -63 -12	
扣带回前部	左	11	-6 39 -6	4.58
海马回	左	28	-18 -9 -24	3.70
小脑蚓部	右	-	6 -60 -36	4.71
小脑后叶	左/右	-	-9 57 -42/15 51 -45	3.73/4.43
小脑后叶	左/右/右	-	-27 60 54/33 -60	4.19/4.00/4.13
			-54/24 -45 -48	
脑桥	左	-	-9 -18 -36	5.27

注: * 最大差异点是指对两组 KCC 图像进行两样本 t 检验, 得到差异有统计学意义的脑区中 t 值最大的部位。# MNI 坐标指由 Montreal Neurological Institute (MNI) 制定的人脑三维坐标定位系统, 坐标零点位于大脑中部, x 指左右, y 指前后, z 指上下。

3 讨 论

ReHo 通过分析空间上相邻的多个体素在同一时间序列中 BOLD 信号波动的相似性来探测脑功能^[9]。以相似性程度反映局部脑区中神经元活动的一致性程度,而并非神经元活动的强度。局部脑区的 ReHo 降低可以说明其神经元活动的一致性降低,提示此脑区可能存在功能异常,有可能是神经元之间的相互联系发生紊乱。

本结果显示,与正常人比较,服用非典型抗精神病药的精神分裂症患者在静息状态下脑的 ReHo 普遍降低,ReHo 降低涉及多个脑区。提示精神分裂症患者在静息状态下即可能存在脑功能异常,并涉及多个脑区,支持神经心理学和脑结构成像研究报导精神分裂症可能是多脑区的结构与功能异常所致^[11-13]。也提示精神分裂症的脑功能异常可能是固有的,对其检测并不一定要依赖于外在的认知任务。

本研究发现的精神分裂症患者静息状态下功能异常的脑区,在静息状态的脑电图、正电子发射断层成像(positron-emission tomography,PET)和单光子发射计算机成像(single photon emission computed tomography,SPECT)的研究中曾有报道。精神分裂症患者额叶的 ReHo 降低支持 PET 研究报道的额叶功能低下(脑血流/脑代谢降低)^[14],ReHo 降低分布于双侧额叶、颞叶和右侧顶叶的模式类似于静息状态脑电图报道的脑电活动异常在双侧额叶、右侧顶叶、左侧中央部和左侧颞叶的分布^[15]。小脑和脑桥的功能异常在静息状态的 SPECT 研究中有报道^[2]。虽然静息状态的 PET 和 SPECT 研究少有报道枕叶的脑血流/脑代谢的异常,而基于任务的 fMRI 发现枕叶的激活异常^[15,16],MRI 报道枕叶皮质厚度变薄和灰质密度减少^[17,18],这些结果提示精神分裂症患者静息状态时可能存在枕叶功能异常。

本研究中除了一例精神分裂症患者未服药外,其余患者都在服用非典型抗精神病药。由于非典型抗精神病药对精神分裂症患者脑功能有正常化(normalization)作用^[19],精神分裂症患者的脑功能可从非典型抗精神病药治疗中获益^[20],因此,非典型抗精神病药的应用使本研究可能不会犯 II 型错误,即把无功能异常的脑区错认为有异常。

参 考 文 献

- 1 Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, et al. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naïve, first-episode,

- productive schizophrenia. *Psychiatry Res*, 1999, 90:169-179
- 2 Malaspina D, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, et al. Resting Neural Activity Distinguishes Subgroups of Schizophrenia Patients. *Biol Psychiatry*, 2004, 56:931-937
- 3 Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100:253-258
- 4 Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101:4637-4642
- 5 王绪轶, 郝伟, 颜丽蓉, 等. 海洛因成瘾者停用海洛因后的脑功能情况—静息状态下 fMRI 研究. *中国临床心理学杂志*, 2006, 14(4):428-430
- 6 Morgan VL, Price RR, Arain A, et al. Resting functional MRI with temporal clustering analysis for localization of epileptic activity without EEG. *NeuroImage*, 2004, 21:473-481
- 7 Zang YF, Jiang TZ, Lu YL, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis. *NeuroImage*, 2004, 22:394-400
- 8 Katanoda K, Matsuda Y, Sugishita M, et al. A spatial-temporal regression model for the analysis of functional MRI data. *Neuroimage*, 2002, 17:1415-1428
- 9 Tononi G, McIntosh AR, Russell DP, et al. Functional clustering: identifying strongly interactive brain regions in neuroimaging data. *Neuroimage*, 1998, 7:133-149
- 10 Kendall M, Gibbons JD. *Rank Correlation Methods*. Oxford: Oxford University Press, 1990
- 11 Andreasen NC. *Brave New Brain*. Oxford: Oxford University Press, 2001. 186-214
- 12 Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res*, 2001, 49:1-52
- 13 张积家, 陆爱桃. 精神分裂症患者的脑结构及其认知功能损害. *中国临床心理学杂志*, 2005, 13(4):495-498
- 14 Hill K, Mann L, Laws KR, et al. Hypofrontality in schizophrenia: A meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand*, 2004, 110:243-256
- 15 Johnston PJ, Stojanov W, Devir H, et al. Functional MRI of facial emotion recognition deficits in schizophrenia and their electrophysiological correlates. *Eur J Neurosci*, 2005, 22:1221-1232
- 16 Tregellas JR, Tanabe JL, Miller DE, et al. Neurobiology of smooth pursuit eye movement deficits in schizophrenia: An fMRI study. *Am J Psychiatry*, 2004, 161:315-321
- 17 Narr K, Toga A, Szeszko P, et al. Cortical Thinning in Cingulate and Occipital Cortices in First Episode Schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2005, 58:32-40

(下转第 204 页)

为进一步分析认知评价特征和应对方式与心理健康之间的关系,继续进行偏相关分析。在控制其他变量的影响后,主观应激与心理健康总分的偏相关系数 $r=0.543(P<0.01)$;自我效能感与心理健康总分的偏相关系数 $r=-0.116(P<0.05)$;主观支持与心理健康总分的偏相关系数 $r=-0.175(P<0.01)$;积极应对与心理健康总分的偏相关系数 $r=-0.137(P<0.05)$;消极应对与心理健康总分的偏相关系数 $r=0.382(P<0.01)$,以上都达到了显著水平。而客观支持和利用度与心理健康总分的偏相关系数分别为 $r=-0.062(P>0.05)$ 和 $r=-0.056(P>0.05)$,相关不显著。

2.4 认知评价、应对方式和心理健康的回归分析

运用多元线性回归分析(stepwise)的方法,以心理健康总分为因变量,以其他因子为预测变量进行回归分析,主观应激、消极应对、积极应对、主观支持与自我效能感对心理健康有良好的预测作用,它们共同可以解释心理健康总变异量的 48.9%。见表 5。

表 5 主观应激、自我效能感、社会支持与应对方式对心理健康的多元线性回归分析(stepwise)

因变量	预测变量	B	β	t 值	R^2	调整 R^2	F
心理 健康	主观应激	0.538	0.477	12.145**			
	消极应对	23.559	0.310	7.749**			
	积极应对	-10.078	-0.121	-2.602*	0.496	0.489	70.363**
	主观支持	-1.713	-0.149	-3.520**			
	自我效能感	-7.708	-0.103	-2.308*			

3 讨 论

采用 SCL-90 评价我国军人的心理健康水平已有大样本的调查分析,本次结果也较符合以往的结果。某部士兵心理健康水平总体上与军人常模较为接近,表明该部士兵总体心理健康水平较高。

不同军龄之间的比较,新兵和老兵 SCL-90 总分及各因子分差异都较为显著,而且新兵优于老兵。原因可能是因为新兵刚入伍 2 个月,对环境感到新鲜,处于兴奋阶段,因此,心理状况更接近于地方常模的范围。而老兵由于较长期处于军事环境当中,承受着来自各方面的压力,挫折经历多于新兵,于是表

现为 SCL-90 总分和各因子分同步增高。

关于认知评价特征,新老兵之间较为接近,只有主观应激、客观社会支持上呈显著性差异。考虑老兵平均年龄较新兵大,经历较多,接触部队时间长,于是主观应激因子就与新兵形成显著性差异。并且老兵离家时间较长,与亲人相对疏远,所处环境封闭,于是客观社会支持因子没有新兵分值高。

关于认知评价特征与心理健康的关系,已有很多研究论证。为了更全面了解两者的关系结构,本研究综合认知评价的三个方面对其进行验证。结果表明都具有显著相关,尤其是主观应激和消极应对,对 SCL-90 和各因子都具有显著正效应,这与前人的研究结果一致^[7,8]。同在部队这个大环境中,不同的士兵个体对生活工作和自身的认知评价差异很大,因而导致了他们心理健康水平的差异。个体选用不同的认知评价策略将导致不同的心理生理反应^[9]。

参 考 文 献

- 徐俊冕,季建林.认知心理治疗.贵州:贵州教育出版社,1999,6:1-14
- Bryant RA. Early Predictors of Posttraumatic Stress Disorder. Biol Psychiatry, 2003, 53(9):789-795
- 汪向东,王希林,马弘,编著.心理卫生评定量表手册.中国心理卫生杂志,1999, 31-35;127-131;122-124
- 李红政,李雪荣,雷美英,等.陆军义务兵生活事件问卷的初步编制.中国临床心理学杂志,2004,12(3):234-236
- 王才康.一般自我效能感量表.见:张作记,主编.行为医学量表手册.中国行为医学科学杂志社,2005. 187-188
- 王焕林,孙剑,余海鹰,等.我国军人症状自评量表常模的建立及其结果分析.中华精神科杂志,1999,32(1):38-40
- 王桢,陈雪峰,时勤.大学生应对方式、社会支持与心理健康的关系.中国临床心理学杂志,2006,14(4):378-380
- 严虎,赵永正.临床相关专业学生心理健康状况及影响因素.中国临床心理学杂志,2007,15(2):198-199
- Frieze IH, Bookwala J. Coping with Unusual Stressors: Criminal Victimization. In: M Zeidner and NS Endler. Handbook of coping: Theory, Research, Application. New York: John Wiley Sons,1996. 301-321

(收稿日期:2007-09-15)

(上接第 156 页)

- Ananth H, Popescu I, Critchley H, et al. Cortical and sub-cortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry. Am J Psychiatry, 2002, 159: 1497-1505
- Davis CE, Jeste DV, Eyler LT. Review of longitudinal func-

tional neuroimaging studies of drug treatments in patients with schizophrenia. Schizophr Res, 2005, 78: 45-60

- Schlosser R, Gesierich T, Kaufmann B, et al. Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. Neuroimage, 2003, 19: 751-763

(收稿日期:2007-09-27)