

精神分裂症及其健康同胞额颞环路功能异常的研究

刘畅^{1,2,3}, 薛志敏⁴, 周旭辉^{1,2,3}, 李新纯^{1,2,3}, 田雪飞^{1,2,3}

(1.湖南中医药大学临床医学院,长沙 410007;2.湖南省脑科医院,长沙 410007;3.湖南省精神行为障碍临床医学研究中心,长沙 410007;4.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,长沙 410011)

【摘要】 目的:研究精神分裂症(schizophrenia patients, SCZ)及其健康同胞(Healthy siblings, SIB)静息态下额颞环路的功能连接异常,为阐明额叶和颞叶在精神分裂症遗传易感性方面的重要作用提供新的证据。**方法:**研究入组 SCZ、SIB,以及健康对照各 27 例。以既往研究所发现的静息态下 SCZ 及其 SIB 均有的局部脑功能活动异常的额颞环路上的两个脑区为功能连接分析的感兴趣区,计算并比较各组的感兴趣区与全脑的脑区的功能连接强度的差异。**结果:**SCZ 与其 SIB 都存在左侧颞中回与对侧额叶亚区(右侧额颞回和右侧额上回)、同侧颞叶其他亚区(左侧颞下回)的功能连接下降;以及左侧额颞回与对侧额叶亚区(右侧颞中回)的功能连接下降。**结论:**本研究结果表明精神分裂症的遗传易感性可能不仅与额颞环路上的局部脑区功能活动异常有关,而且还与其对侧额颞通路的脑区间功能整合障碍有关。

【关键词】 精神分裂症;同胞;功能连接;额颞环路;静息态

中图分类号: R395.1

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2020.04.001

Abnormal Connectivity in the Frontal-temporal Circuit at Rest Are Shared in Schizophrenia and Their Healthy Siblings

LIU Chang^{1,2,3}, XUE Zhi-min⁴, ZHOU Xu-hui^{1,2,3}, LI Xin-chun^{1,2,3}, TIAN Xue-fei^{1,2,3}

¹Clinical Medical School of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China;

²Department of Psychiatics, Brains Hospital of Hunan Province, Changsha 410007, China;

³Clinical Medical Research Center of Hunan Provincial Mental Behavioral Disorder, Changsha 410007, China;

⁴Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: We sought to investigate the functional connectivity alterations in frontal-temporal circuit among schizophrenia patients, healthy siblings and healthy controls. **Methods:** 27 pairs of schizophrenia patients and their healthy siblings, as well as 27 healthy controls, were scanned using gradient-echo echo-planar imaging at rest. By using the abnormal local resting-state activity of frontal and temporal lobe sub-regions found in our previous study as the regions of interest, we investigated the functional connections between the frontal-temporal lobes sub-regions in three groups. **Results:** We observed that decreased middle temporal gyrus seed-frontal lobe sub-regions connectivity and decreased orbito-frontal gyrus seed-temporal lobe sub-regions connectivity were shared by patients and their healthy siblings. **Conclusion:** This altered resting-state frontal-temporal circuit shared by schizophrenia patients and their healthy siblings may improve our understanding of neuropathology and genetic predisposition in schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Unaffected sibling; Functional activity; Frontal-temporal lobes; Resting-state

精神分裂症是一种与神经发育有关的精神疾病,主要临床症状为阳性症状、阴性症状、不协调的表现和认知症状。在既往的研究中已经证实,精神分裂症患者存在额叶和颞叶脑结构^[1,2]和功能^[3,4]的异常。从功能上来说,额叶和颞叶是人脑中产生语言的关键脑区,因而,这两个脑区的异常也被认为可能参与了精神分裂症中与语言理解相关的精神症状

的形成,尤其是与幻听和不协调的表现的关系。从人类大脑发育成熟的过程来看,额叶和颞叶是人脑发育成熟较晚的两个脑区,在精神分裂症发病高峰期(18-25岁)这个阶段,这两个脑区仍处在发育成熟的动态过程中^[5],其发育过程明显受到早期的应激的环境因素与精神分裂症危险基因的交互作用^[6]。根据精神分裂症的神经发育障碍假说,精神分裂症是由于神经发育异常干扰了某神经通路或神经调节的加工过程,从而导致精神症状的产生^[7]。考虑到精神分裂症患者与其健康同胞有着相近的遗传学背景和相似的早期生活经历,通过对比他们与普通人群的额叶和颞叶的脑结构和功能的差异,将有可能加深我们对精神分裂症发病轨迹上重要的脑区

【基金项目】 湖南省科技创新计划项目(2017SK50312);湖南省教育厅优秀青年项目(18B254);中国博士后基金面上项目(200053);湖南中医药管理局资助项目(201924);湖南省自然科学基金资助项目(2019JJ80028)

通讯作者:田雪飞,Email: windsame@163.com;

周旭辉,Email: xuhuizhou2003@163.com

所表现的病理生理特点的认识,并为早期防治提出有针对性的行之有效的干预措施。

在脑结构影像方面,已有的大多数研究都发现,精神分裂症及其健康同胞存在额叶和颞叶脑区的结构异常,而且这些一致的结果体现在脑灰质^[8,9]和脑白质^[10-12]的异常上。但是,依然有极少数研究报告了阴性结果^[13]。更值得一提的是,Moran等人^[14]综述多个精神分裂症健康同胞对的研究结果,推测额叶和颞叶的脑结构异常可能是一个与年龄相关的遗传内表型,成年期发病的患者的健康同胞中额叶和颞叶的正常脑结构结果可能是其大脑代偿保护性相关的可塑性改变。研究者还指出,更敏感的功能磁共振技术是未来探索健康同胞中额叶、颞叶脑区功能的改变与精神分裂症病理特点以及代偿性保护机制的关系的重要方法。

在功能影像方面,大量的任务态磁共振数据表明,精神分裂症及其健康同胞的额叶、颞叶脑区的脑功能活动或连接异常参与了多种认知功能异常,包括:心智理论^[15]、工作记忆^[16]、情景记忆^[17]、认知控制^[18]。然而,在这些任务态研究中由于实验范式以及实验任务的难易程度不对实验结果所造成的干扰,使得结果的解释受到一定的限制。静息态磁共振技术似乎更适合研究患者及其健康同胞与病理生理特点相关的静息态局部特定脑区脑功能活动以及与其他脑区的功能整合的模式。既往的静息态磁共振研究在多个独立的样本中发现,精神分裂症与其健康同胞中都存在额叶、颞叶与其脑区间的功能整合异常^[19,20],这些研究表明,精神分裂症存在额叶、颞叶与其脑区间的功能整合异常,只是到目前为止,既往的研究并没有揭示精神分裂症中较为一致的额颞叶脑功能整合的异常,不同的研究所报道的额颞叶脑功能连接的异常形式并不一致,而且不全是阳性发现,还存在阴性的结果。这可能与额叶和颞叶所包含的亚区较为广泛有关。因而对额叶和颞叶中异常的局部特定亚区的功能活动异常特点以及这些特定脑区与其它额叶、颞叶的子脑区的功能整合的研究也显得非常必要。

此外,既往研究利用功能连接分析探索精神分裂症患者的脑区功能整合仅仅提供了精神分裂症患者的某一个或多个神经回路间的功能连接异常,并未明确这些脑区神经环路中哪一个确定的脑区出现了问题,仍然不清楚这些神经回路中的哪个脑区的异常更为显著。根据我们既往的研究结果,在精神分裂症及其健康同胞都享有局部特定脑区的异常活动模式,即脑功能活动的增高及同步协调性下降,这

些脑区是左侧眶额回和左侧颞中回,分别属于额叶和颞叶的亚区。既然在我们之前的研究中通过在全脑范围内进行局部自发活动的分析发现精神分裂症及其健康同胞存在额叶和颞叶的局部特定脑区的异常脑功能活动模式,考虑到精神分裂症是与多个脑区的功能整合障碍有关的疾病,我们试图采用既往研究所发现的局部脑功能活动异常的额叶和颞叶亚区(左侧颞中回和左侧眶额回)作为感兴趣区^[21],进行点对全脑的功能连接分析方法比较精神分裂症及其健康同胞这些局部特定种子脑区与其他脑区的功能整合模式,以探索这些存在于精神分裂症及其健康同胞中的局部脑功能活动异常的额叶和颞叶亚区是否也同时存在与其他脑区间的功能连接异常,进一步阐明额叶和颞叶在精神分裂症遗传易感性方面的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究包括27例精神分裂症患者、27例健康同胞以及年龄、性别、教育程度匹配的27例健康对照。实验前向所有研究对象详细告知实验目的、方法以及可能的不适和风险,签署知情同意书。本研究经中南大学湘雅二医院伦理委员会批准。

1.1.1 精神分裂症患者(schizophrenic patients, SCZ) 所有的精神分裂症患者均为来自中南大学湘雅二医院精神科2010年9月至2013年9月的门诊和住院患者。入组标准:①符合美国精神障碍诊断与统计手册(第四版,DSM-IV)轴I障碍临床定式检查(病人版)(Structured Clinical Interview for DSM-IV, Patient version, SCID-I/P)^[22]中精神分裂症的诊断;②每位患者至少有一位未患病的同胞,为同父同母的兄弟姐妹。③年龄在18~45岁,病程<5年;④汉族,右利手;⑤无神经系统疾病史或重大躯体疾病史;⑥无酒精或药物滥用或依赖史;⑦无电休克治疗史;⑧影像学检查前6小时之内未使用任何药物;⑨无磁共振检查禁忌,且磁共振检查未发现脑结构异常;⑩理解研究的内容,同意参加并能够完成整个实验,并签署知情同意书。精神分裂症患者的平均病程为 18.32 ± 15.84 月,其中23例病程小于2年,3例病人病程小于3年,1例病人病程小于5年,均为早期发病。有15例未服药患者,6例正在使用维思通(2-5mg),1例氯氮平(200mg),3例喹硫平(400-600mg),2例舒必利(100-300mg)。

1.1.2 健康同胞(healthy siblings, SIB) 所有的健康同胞均为精神分裂症患者同父同母的兄弟姐妹。

除不符合DSM-IV精神分裂症的诊断标准外,健康同胞的入组标准同精神分裂症患者。所有的健康同胞均使用SCID-NP以排除轴I障碍。

1.1.3 健康对照(healthy controls, HC) 本研究共收集到27例健康对照,都是通过公开招募后自愿入组,均来自长沙及周边社区。除符合以上③④⑤⑥⑦⑧⑨⑩入组标准外,所有健康对照均无精神疾病史,无神经精神疾病史或家族史,未经历过重大精神创伤,无严重躯体疾病史,无药物滥用史,其一级亲属无精神病史。所有的健康对照均使用SCID-NP以排除轴I障碍;采用家族史研究诊断标准(Family History Research Diagnostic Criteria, FHRDC)以排除一级亲属精神病家族史。

1.2 研究方法

1.2.1 功能磁共振检查方法 扫描设备和参数:功能磁共振图像数据采集在中南大学湘雅二医院放射科磁共振室完成。使用美国通用电器公司(General Electric, GE) Signa Twinspeed 1.5T双梯度磁共振成像系统(General Electric, Fairfield, Connecticut, USA),在标准的头线圈内完成扫描。扫描时不添加任何认知任务,受试者仰卧,保持全身不动,闭上眼睛,尽量不要去思考任何特定的人或事,用配套的耳塞隔离环境噪声,用泡沫垫限制头部的运动。所有研究对象均首先完成轴位T1结构像扫描,扫描参数:重复时间(repeat time, TR)1924毫秒,回波时间(echo time, TE)7.5毫秒,反转时间(inverse time, TI)750毫秒,共20层,视野24×24厘米,矩阵256×256,层厚5毫米,层距1毫米。采用平面回波成像(echo planar imaging, EPI)序列在T1像相同平面扫描静息状态功能成像。扫描参数:TR为2000毫秒,TE为40毫秒,90度翻转角,共20层,视野24×24厘米,矩阵64×64,层厚5毫米,层距1毫米,扫描时间共6分钟。

功能磁共振图像数据预处理和分析:基于SPM8和MATLAB 7.8进行图像数据的预处理及统计学分析。具体步骤如下:1)剔除每个受试者前10个时间点的图像,剩余170副图像进行后面的预处理和分析。2)时间校正(slice timing):校正由于每个层面(slice)获取时间不同而造成的时间差。3)头动校正(realignment):首先估计每一个被试的头动参数,主要包括x、y、z三个方向的平移距离,以及围绕这三个方向的旋转位相。各个方向平移均小于1.5mm,旋转均小于1.5度的受试最后进入统计分析。对进入后续分析的三组被试的头动程度量化进行独立样本t比较,三组两两比较后均显示病人组、同胞组及正常对照组均无显著差异性($P>0.05$)。4)标准化(normalize):在SPM8的标准EPI模板上对所有受试者的fMRI图像进行标准化,并以 $3\times3\times3\text{mm}^3$ 大小为单位体素对图像数据进行重采样。5)空间平滑(spatial smoothing):采用 $8\times8\times8\text{mm}^3$ FWHM高斯核像进行平滑。6)滤波(filtering):使用REST软件对每个体素的时间序列进行带通滤波,带限范围为 $[0.01-0.08\text{Hz}]$ 。7)使用线性回归方法剔除头动对信号带来的影响,包括三个方向的平移和三个方向的旋转,并剔除脑灰质、脑白质和脑脊液及全脑均值信号的波动。

基于我们之前采用局部一致性和低频振幅的局部脑功能分析已经发现精神分裂症与其未患病同胞均存在左侧颞中回和左侧眶额回两个脑区显著的脑功能活动以及同步性的改变,在本研究中的脑功能连接分析中,我们以有显著局部脑功能改变的精确体素集合,即左侧颞中回(MNI坐标, $X=-45, Y=18, Z=-27$),左侧眶额回(MNI坐标, $X=-42, Y=57, Z=-3$)作为功能连接分析的感兴趣区(Region of Interest, ROI),然后计算左侧颞中回和左侧眶额回到全脑的功能连接。此过程中,因为有2个感兴趣区,因此共计算了2次种子点到全脑的功能连接。最后,每一个体素的相关系数都经由费舍尔r-to-z转换公式转换成z分数,以提高相关系数的正态分布。

1.2.2 临床资料采集 所有被试均采用the Old-field inventory来进行利手评估;人口学基本资料包括年龄、性别、受教育水平;以阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)^[23]评估精神分裂症患者的精神症状及严重程度。

1.2.3 统计分析 功能磁共振数据在SPM8软件包下进行统计分析,采用单因素方差分析比较精神分裂症患者组、健康同胞组和健康对照组的z分数图像的差异,显著阈值设为 $P<0.001$ (未校正),然后,以单因素方差分析得到的显著性结果作为模板,采用双样本t检验模型对三组样本的z分数图像进行两样本显著差异检验,显著阈值设为 $P<0.05$ (FWE,校正);此外,基于SPSS16.0使用两样本t检验或单因素方差分析(one-way analysis of variance, ANOVA)比较两组或三组之间的临床变量的差异。用Pearson相关分析计算患者组有显著差异的脑区内各体素的z值与临床变量之间的相关系数。显著阈值设为 $P<0.05$ 。

2 结 果

2.1 一般人口学资料

精神分裂症患者和健康同胞及健康对照的人口学资料和临床特征见表1。三组间的性别构成、年

龄、受教育水平无显著差异。

表1 精神分裂症患者和健康同胞及健康对照的人口学资料和临床特征

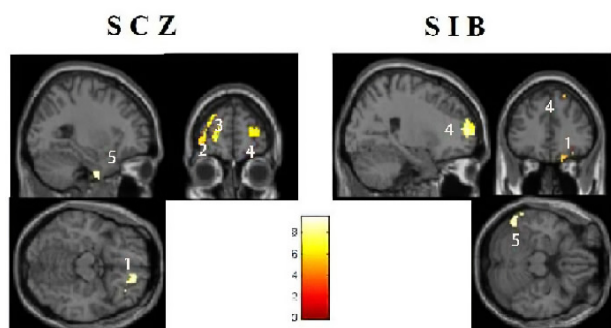
变量(Mean±SD)	精神分裂症患者(n=27)	健康同胞(n=27)	健康对照(n=27)	统计分析	
				F/χ^2	P
年龄(年)	25.44±5.92	25.56±6.44	27.44±7.24	0.793	0.696
教育年限(年)	12.30±2.73	12.70±2.73	12.96±3.39	0.365	0.456
性别(男/女)	15/12	16/11	18/9	0.713	0.700
病程(月)	18.32±15.84	—	—		
总分(PANSS)	85.78±12.80	—	—		
阳性总分(PANSS)	21.56±4.92	—	—		
阴性总分(PANSS)	23.15±5.75	—	—		
一般精神病性总分(PANSS)	41.30±6.38	—	—		

注: Mean, 平均值; SD, 标准差(standard deviation)

2.2 额颞环路功能连接的比较

以有显著低频振幅以及局部一致性改变的左侧颞中回和左侧眶额回为感兴趣区进行全脑功能连接分析。当种子点位于左侧颞中回时, 双样本 t 检验发现: 与健康对照相比, 精神分裂症患者组较正常对照组在额、颞其他五个区域(包括右侧眶额回、左侧额中回、双侧额上回和左侧颞下回)的功能连接下降($P<0.05$, FWE校正+体素值 >17)(表2和图1); 精神分裂症未患病同胞组在额、颞其他三个区域(包括右侧眶额回、右侧额上回和左侧颞下回)的功能连接下降($P<0.05$, FWE校正+体素值 >17)(表2和图1)。

当种子点位于左侧眶额回时, 双样本 t 检验发现: 与健康对照相比, 精神分裂症患者组较正常对照组在额、颞其他三个区域(包括右侧额中回、左侧颞下回、右侧颞中回)的功能连接下降($P<0.05$, FWE校正+体素值 >17)(表3和图2)。精神分裂症未患病同胞组较正常对照组在颞叶其他两个区域(包括右侧颞中回和左侧颞上回)功能连接下降($P<0.05$, FWE校正+体素值 >17)(表3和图2)。



注: 图1中表示精神分裂症患者和健康同胞各自与健康对照相比, 左侧颞中回 ROI 功能连接下降的5个脑区, 1代表右侧眶额回, 2代表左侧额中回, 3代表左侧额上回, 4代表右侧额上回, 5代表左侧颞下回。阈值设为 $P<0.05$ (已校正)。

图1 SCH组和SIB组与健康对照相比, 左侧颞中回 ROI 功能连接下降的脑区

表2 左侧颞中回的功能连接在精神分裂症及其未患病同胞和正常对照组间的差异脑区

脑区	体素值	蒙切利尔 (MNI)坐标			统计分析	
		X	Y	Z	<i>t</i>	<i>P</i> _{FWE, 校正}
左侧颞中回						
健康对照>精神分裂症						
颞下回	23	-27	-6	-42	7.65	1.63×10 ⁻⁵
眶额回	61	18	45	-15	7.44	3.45×10 ⁻⁵
额上回	68	21	66	9	7.31	5.54×10 ⁻⁵
额上回	56	-21	57	6	7.26	6.80×10 ⁻⁵
额中回	31	-24	54	27	6.3	0.002
健康对照>未患病同胞						
额上回	63	24	57	12	7.89	6.84×10 ⁻⁶
眶额回	18	24	39	-18	6.08	0.005
颞下回	33	-51	-57	-21	6.87	2.85×10 ⁻⁴

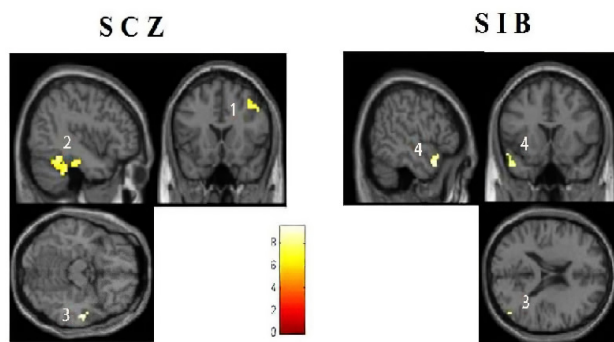
表3 左侧眶额回的功能连接在精神分裂症及其未患病同胞和正常对照组间的差异脑区

脑区	体素值	蒙切利尔 (MNI)坐标			统计分析	
		X	Y	Z	<i>t</i>	<i>P</i> _{FWE, 校正}
左侧眶额回						
健康对照>精神分裂症						
颞下回	114	-45	-48	-21	8.51	2.60×10 ⁻⁶
颞中回	52	60	-15	-15	6.91	2.45×10 ⁻⁴
额中回	44	42	15	42	7.41	3.90×10 ⁻⁴
健康对照>未患病同胞						
颞中回	34	51	-72	12	7.24	7.20×10 ⁻¹⁰
颞上回	37	-51	12	-24	6.99	1.85×10 ⁻⁴

2.3 精神分裂症患者及其未患病同胞共同的脑功能连接的异常模式

对于精神分裂症患者及其未患病同胞共同的异常脑功能连接, 从两个感兴趣区分别来看, 当种子点位于左侧颞中回, 两组都存在种子点脑区与对侧颞叶亚区(右侧眶额回和右侧额上回)、同侧颞叶其他亚区(左侧颞下回)的功能连接下降($P<0.05$, FWE校正+体素值 >17)。当种子点位于左侧眶额回, 两组都存在种子点与对侧颞叶亚区(右侧颞中回)的功

能连接下降($P<0.05$, FWE校正+体素值 >17)。



注:图2中表示精神分裂症患者和健康同胞各自与健康对照相比,左侧眶额回ROI功能连接下降的4个脑区,1代表右侧额中回,2代表左侧颞下回,3代表右侧颞中回,4代表左侧颞上回。阈值设为 $P<0.05$ (已校正)。

图2 SCH组和SIB组与健康对照相比,左侧眶额回ROI功能连接下降的脑区

2.4 功能连接强度和症状的相关分析

对功能连接强度(Z 的平均值)和精神分裂症临床症状严重程度进行相关分析,未发现显著的相关。

3 讨论

本研究首次利用静息态下脑局部自发活动异常(异常增高的低频振幅和显著下降的局部一致性)的脑区作为种子点,测量种子点与全脑不同脑区间的功能联系,探讨精神分裂症与其未患病同胞是否存在类似的脑功能连接异常的情况。与以往的种子点研究不同的是,在本研究中我们采用的是一种相对客观、可靠的方法选定感兴趣区,即用静息态下测量脑局部自发活动的ALFF和ReHo来分别确定低频振幅以及局部一致性有显著差异的区域,采用这些有显著低频振幅以及局部一致性改变的区域做种子点进行点对全脑的功能连接分析,避免了手工选择感兴趣区的主观性和选择偏倚。本研究中,我们发现无论是精神分裂症患者还是健康同胞,均存在左侧颞中回与对侧额叶亚区(右侧眶额回和右侧额上回)、同侧颞叶其他亚区(左侧颞下回)的功能连接下降,以及左侧眶额回与对侧颞叶亚区(右侧颞中回)的功能连接下降。这一结果与我们之前的研究结果一同揭示了精神分裂症及其健康同胞不仅存在相似的额叶和颞叶的局部脑功能活动的异常,也存在与对侧颞叶和额叶亚区的功能整合障碍,进一步证实精神分裂症的遗传易感性可能不仅与左侧颞中回和左侧眶额回的局部脑功能活动异常有关,而且还与其对侧额颞通路的功能整合障碍有关,这也为阐明

额颞通路在精神分裂症遗传易感性方面的作用提供了新的依据。

有研究提示左侧颞叶可能是与语言(语义和词汇)的整合过程有关^[24],而右侧颞叶可能是与词汇的情绪内容整合有关^[25];左侧眶额回可能与词汇的非结构化信息的加工处理有关^[26],右侧眶额回负责词汇的记忆和提取过程^[27],提示正常人的左右颞中回和眶额回在功能上的相互分化和整合。额叶和颞叶是产生语言的核心脑区,既往已有研究发现精神分裂症的主要症状(幻听和思维障碍)与其语言功能的损害有关。临床上,精神分裂症多存在思维形式障碍,甚至语词新作等。本研究显示,精神分裂症及其健康同胞与健康对照相比,存在左侧颞中回与对侧眶额回、额上回的功能连接下降,左侧眶额回与对侧颞中回的功能连接下降,分别反映了语义内容整合和词汇的情绪内容整合障碍可能在精神分裂症发病前就已经存在。而且这种左右额叶、颞叶亚区间的连接模式异常表明在精神分裂症及其健康同胞中共同存在语言加工的语义和情绪内容方面的功能整合异常。一方面,精神分裂症及其健康同胞存在与语义处理、词汇情绪内容的加工有关的脑区功能活动异常(左侧颞中回和左侧眶额回的异常增高的低频振幅和降低的局部一致性),反映了额叶和颞叶亚区各自的功能异常可能参与精神分裂症病理过程,另一方面,额叶和颞叶亚区与其他额、颞叶亚区间的功能相互联系,表现出类似的功能连接的异常模式(额、颞叶亚区与对侧颞、额叶亚区的功能连接下降),反映了额、颞叶不同亚区间的功能整合障碍亦可能参与了精神分裂症的病理过程。总的来说,精神分裂症及其健康同胞不仅存在左侧颞中回和左侧眶额回的局部脑功能活动异常,而且都表现为同各自对侧类似功能的额、颞亚区间的功能整合障碍。而且,精神分裂症患者存在更为广泛的额区、皮质下结构以及视觉网络区的功能连接下降。因此,本研究不仅为精神分裂症的神经失连接假说提供了有力的证据,而且还进一步证实精神分裂症的遗传易感性可能不仅与左侧颞中回和左侧眶额回的局部脑功能活动异常有关,而且与其对侧类似功能的额、颞亚区间的功能整合障碍有关。

对于左侧颞中回,精神分裂症患者及其未患病同胞共同的异常脑功能连接脑区包括对侧的额叶亚区(包括右侧眶额回、右侧额上回)、同侧的颞叶亚区(左侧颞下回),以及同侧皮质下结构(左侧小脑)和感觉运动区域(右侧中央前回)。有研究证明,颞中

回作为一个与语言相关的脑区,它与前额叶脑区存在广泛的联系,既往的功能磁共振研究发现精神分裂症中存在额颞脑区间的功能连接下降^[28],这与精神分裂症患者的幻听有关。最为重要的是,额颞脑区间有着非常紧密的脑白质结构连接,这可能是额颞脑区间功能连接的解剖基础^[29]。与以往研究结论相一致的是,本研究发现在精神分裂症患者中,颞叶亚区主要是与对侧的额叶亚区,以及同侧的颞叶亚区有功能上的连接下降,而且这些脑区间的功能连接异常也都可以精神分裂症的健康同胞中观察到,表明患者及其健康同胞的共同的左侧颞叶亚区到对侧额叶亚区的功能连接异常可能是与该病遗传易感性有关的一种表现。

本研究发现的精神分裂症患者与其健康同胞中都存在的左侧颞中回种子区与对侧额叶的两个亚区(右侧眶额回、右侧额上回)的功能连接下降,与精神分裂症的脑功能异常的不对称假说相一致。对于精神分裂症患者而言,脑功能的偏侧化异常既可以是一侧大脑功能异常所致,也可以是由于双侧大脑功能的连接异常导致^[30]。颞中回是与语义处理过程相关的脑功能网络的重要组成脑区,这部分信息的处理是构成语言的核心部分,是个体根据过往的经历而对人、物、事的认知,参与个体的推理和解决问题的过程。精神分裂症患者具有语言和思维方面的障碍,包括语言缺乏相关性和目的性,思维内容贫乏等。同时有研究已经发现精神分裂症患者在语义加工过程中也具有颞中回区域的功能连接异常^[31]。从我们既往的研究结果发现^[21],在精神分裂症及其健康同胞中,左侧颞中回的异常增高的低频振幅和降低的局部一致性反映了左侧颞叶特定亚区的局部脑功能异常参与了精神分裂症遗传相关的左侧语言加工脑区功能的异常。另一方面,眶额回和额上回这两个额叶的不同亚区,各自参与了注意网络和默认网络的构成,分别参与注意、执行等认知功能和自我参照,同时,右侧眶额回负责词汇的记忆和提取过程^[27],而右侧额上回也参与了词汇的记忆检索过程。临床上,精神分裂症患者存在明显的思维散漫、思维破裂等思维形式障碍。本研究显示精神分裂症患者及其健康同胞与正常对照相比,存在左侧颞中回与对侧眶额回以及额上回的功能连接下降,反映了精神分裂症与其健康同胞左侧颞中回与对侧眶额回以及额上回的功能协作障碍,提示与精神分裂症思维形式障碍有关的表现可能在发病前就已经存在。

对于左侧眶额回,精神分裂症患者及其未患病同胞共同的异常脑功能连接包括对侧的颞叶亚区(右侧颞中回)、对侧顶叶区域(包括右侧角回和右侧顶下小叶)、皮质下结构(双侧小脑和左侧海马)以及视觉网络区域(双侧纺锤体)。眶额皮质参与了人脑背侧注意网络(即中央执行网络)的构成,与个体定向功能有关,有研究发现眶额皮质的功能异常与精神分裂症患者的阴性和阳性症状有关^[32]。既往的研究发现,眶额回及顶、颞区域都与定向功能有关^[33]。功能磁共振研究采用功能连接分析方法已经证实在精神分裂症中存在额顶通路的异常,而且这一通路的异常与精神分裂症的执行功能和决策有关^[34]。本研究所发现的顶、颞区域(右侧角回、颞中回、右侧顶下小叶)属于默认网络的组成脑区,该网络的功能被证实反映了人脑思维的漫游状态。既往的有关默认网络的功能磁共振研究发现精神分裂症默认网络(Default-Mode Network, DMN)过度活跃^[35],研究者认为DMN的过度活跃可以在某种程度上解释患者的思维障碍。这种过度活跃模糊了内部感知和外界认知的界限,因此大脑不能产生正确的思维判断,即使是中立的事件也会认为与自己密切相关。进一步的功能连接分析发现,这一网络内部脑区存在功能的异常增强,而这一网络脑区与其他脑区间存在功能连接的下降,这与本研究的结果大致一致。默认网络内部的功能连接增强与精神分裂症的自我相关障碍有关,而与额叶亚区(眶额回)等其他脑区的连接可能减弱,导致额叶等脑区相关的中央执行注意网络无法有效激活,这样使得精神分裂症患者在执行认知相关的任务时,由于默认网络的过度反应,而注意网络无法得到有效激活,最后导致患者异常的认知表现。而且有研究已经证实^[36],默认网络的自我相关的异常以及注意网络的异常与精神分裂症的阳性症状有关。更值得一提的是,我们的研究结果还发现眶额回到顶、颞区域的功能连接的异常同时出现在精神分裂症的健康同胞中,这就提示这种额-顶、颞环路的功能连接异常可能在疾病发生之前就已经存在。

参 考 文 献

- 1 Pettersson W, Allen P, Benetti S, et al. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, 35(5): 1110-1124
- 2 Williams L. Voxel-based morphometry in schizophrenia: implications for neurodevelopmental connectivity models, cognition and affect. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2014, 8(7): 1049

- 3 Crossley NA, Mechelli A, Fusar-Poli P, et al. Superior Temporal Lobe Dysfunction and Frontotemporal Dysconnectivity in Subjects at Risk of Psychosis and in First-Episode Psychosis. *Human Brain Mapping*, 2011, 30(12): 4129-4137
- 4 Pettersson-sonyeo W, Allen P, Benetti S, et al. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, 35(5): 1110-1124
- 5 Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*, 2010b, 468(7321): 187-193
- 6 Lenroot R, Schmitt J, Ordaz S, et al. Differences in genetic and environmental influences on the human cerebral cortex associated with development during childhood and adolescence. *Human Brain Mapping*, 2009, 30(1): 163-174
- 7 Meyerlindenberg A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, 2010, 468(7321): 194
- 8 Guo W, Hu M, Fan X, et al. Decreased gray matter volume in the left middle temporal gyrus as a candidate biomarker for schizophrenia: A study of drug naive, first-episode schizophrenia patients and unaffected siblings. *Schizophrenia Research*, 2014a, 159(1): 43-50
- 9 Hu M, Li J, Eyler L, et al. Decreased left middle temporal gyrus volume in antipsychotic drug-naive, first-episode schizophrenia patients and their healthy unaffected siblings. *Schizophrenia Research*, 2013, 144(1): 37-42
- 10 De Leeuw M, Bohlken MM, Mandl René CW, et al. Reduced fronto-striatal white matter integrity in schizophrenia patients and unaffected siblings: a DTI study. *Schizophrenia*, 2015, 1: 15001
- 11 Hao Y, Yan Q, Liu H, et al. Schizophrenia patients and their healthy siblings share disruption of white matter integrity in the left prefrontal cortex and the hippocampus but not the anterior cingulate cortex. *Schizophrenia Research*, 2009, 114(1-3): 128-135
- 12 Wang Q, Deng W, Huang C, et al. Abnormalities in connectivity of white-matter tracts in patients with familial and non-familial schizophrenia. *Psychological Medicine*, 2011, 41(8): 1691-1700
- 13 Borgwardt S, Picchioni M, Ettinger U, et al. Regional Gray Matter Volume in Monozygotic Twins Concordant and Discordant for Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2010, 67(10): 956-964
- 14 Moran ME, Hulshoff Pol H, Gogtay N. A family affair: brain abnormalities in siblings of patients with schizophrenia. *Brain*, 2013, 136(11): 3215-3226
- 15 Mohnkes S, Erk S, Schnell K, et al. Further evidence for the impact of a genome-wide-supported psychosis risk variant in ZNF804A on the Theory of Mind Network. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(5): 1196
- 16 Rasetti R, Sambataro F, Chen Q, et al. Altered Cortical Network Dynamics: A Potential Intermediate Phenotype for Schizophrenia and Association With ZNF804A. *Archives of General Psychiatry*, 2011, 68(12): 1207-1217
- 17 Bertolino A, Rubino V, Sambataro F, et al. Prefrontal-hippocampal coupling during memory processing is modulated by COMT val158met genotype. *Biological Psychiatry*, 2006, 60(11): 1250-1258
- 18 Woodward N, Waldie B, Rogers B, et al. Abnormal prefrontal cortical activity and connectivity during response selection in first episode psychosis, chronic schizophrenia, and unaffected siblings of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 2009, 109(1): 182-90
- 19 Coppola R, Egan MF, Goldberg TE, et al. Functional and effective frontotemporal connectivity and genetic risk for schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 2003, 54(11): 1181-1192
- 20 Kissler J, Muller MM, Fehr T, et al. MEG gamma band activity in schizophrenia patients and healthy subjects in a mental arithmetic task and at rest. *Clinical Neurophysiology*, 2000, 111: 2079-2087
- 21 Chang Liu, Xue Z, Palaniyappan L, et al. Abnormally increased and incoherent resting-state activity is shared between patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Schizophrenia Research*, 2016
- 22 First M, Gibbon M, Spitzer RL, et al. User's guide for the structured clinical interview for DSM-IV axis I Disorders—Research version. New York: Biometrics Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1996
- 23 Kay SR, Flszbein A, Opfer LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 1987, 13(2): 261
- 24 Maguire E, Frith C, Morris R. The functional neuroanatomy of comprehension and memory: the importance of prior knowledge. *Brain*, 1999
- 25 Beauregard M, Chertkow H, Bub D, et al. A. The neural substrate for concrete, abstract, and emotional word lexica a positron emission tomography study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1997, 9(4): 441-461
- 26 Steffens D, Mcquoid D, Welshbohmer K, et al. Left orbital frontal cortex volume and performance on the Benton Visual Retention Test in older depressives and controls. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(12): 2179-2183
- 27 Paradiso S, Facorro B, Andreasen N, et al. Brain activity assessed with PET during recall of word lists and narratives. *Neuroreport*, 1997, 8(14): 3091-3096
- 28 Crossley N, Mechelli A, Fusar-Poli P, et al. Superior temporal lobe dysfunction and frontotemporal dysconnectivity in subjects at risk of psychosis and in first-episode psychosis. *Human Brain Mapping*, 2009, 30(12): 4129-4137
- 29 Pettersson-sonyeo W, Allen P, Benetti S, et al. Dysconnectivity

(下转第723页)

- Distributive Justice Framework. *Journal of Family Issues*, 1995, 16(6): 693-721
- 13 Berger AR, Janoff-Bulman R. Costs and satisfaction in close relationships: The role of loss-gain framing. *Personal Relationships*, 2006, 13(1): 16
 - 14 Joel S, Gordon AM, Impett EA, et al. The things you do for me: perceptions of a romantic partner's investments promote gratitude and commitment. *Personality & Social Psychology Bulletin*, 2013, 39(10): 1333-1345
 - 15 Markman HJ, Rhoades GK, Stanley SM, et al. The premarital communication roots of marital distress and divorce: The first five years of marriage. *Journal of Family Psychology*, 2010, 24(3): 289-298
 - 16 Bello RS, Brandau-Brown FE, Zhang S, et al. Verbal and nonverbal methods for expressing appreciation in friendships and romantic relationships: A cross-cultural comparison. *International Journal of Intercultural Relations*, 2010, 34(3): 294-302
 - 17 Brennan KA, Clark CL, Shaver PR. Self-report measurement of adult attachment: An integrative overview. In Simpson JA, Rholes WS. *Attachment theory and close relationships*. New York, NY: Guilford Press, 1998. 46-76
 - 18 Mallinckrodt B, Wang CC. Quantitative Methods for Verifying Semantic Equivalence of Translated Research Instruments: A Chinese Version of the Experiences in Close Relationships Scale. *Journal of Counseling Psychology*, 2004, 51(3): 368-379
 - 19 周江萍, 侯志瑾, 徐梦飞. 不安全依恋在心理咨询中的转化: 治疗距离的视角. *中国临床心理学杂志*, 2019, 27(4): 829-835
 - 20 Patrick H, Knee CR, Canevello A, et al. The role of need fulfillment in relationship functioning and well-being: A self-determination theory perspective. *Journal of Personality and Social Psychology*, 2007, 92(3): 434
 - 21 邱莎莎. 成人依恋、亲密关系动机与大学生亲密关系质量的相关研究. 硕士学位论文. 西安: 陕西师范大学, 2010
 - 22 王长义, 王大鹏, 赵晓雯, 等. 结构方程模型中拟合指数的运用与比较. *现代预防医学*, 2010, 37(1): 7-9
 - 23 王孟成. 潜变量建模与Mplus应用·基础篇. 重庆: 重庆大学出版社, 2014: 133-140
 - 24 McDonald RP, Ho MHR. Principles and Practice in Reporting Structural Equation Analyses. *Psychological Methods*, 2002, 7(1): 64-82
 - 25 Littman-Ovadia H. Doing-Being and Relationship-Solitude: A Proposed Model for a Balanced Life. *Journal of Happiness Studies*, 2019, 20: 1953-1971
 - 26 顾红磊, 王才康. 项目表述效应的统计控制: 以中文版生活定向测验为例. *心理科学*, 2012, 35(5): 225-231
 - 27 邓林园, 戴丽琼, 方晓义. 夫妻价值观相似性、沟通模式与婚姻质量的关系. *心理与行为研究*, 2014, 12(2): 231-237
 - 28 Croyle KL, Waltz J. Emotional Awareness and Couples' Relationship Satisfaction. *Journal of Marital and Family Therapy*, 2002, 28(4): 435-444
 - 29 张锦涛, 方晓义. 夫妻对沟通模式感知差异与双方婚姻质量的关系. *中国临床心理学杂志*, 2011, 19(3): 327-330
 - 30 Li T, Chan KS. How anxious and avoidant attachment affect romantic relationship quality differently: A meta-analytic review. *European Journal of Social Psychology*, 2012, 42(4): 406-419
 - 31 周柳伶, 李信, 刘彤, 等. 婚姻满意度对儿童心理适应性的影响: 成人依恋、父母情绪表达、亲子依恋的多重中介作用. *心理与行为研究*, 2017, 15(5): 714-720
 - 32 李志勇, 吴明证, 陈明. 成人依恋与个体真实性的关系: 拒绝敏感性与自尊的链式中介效应. *中国临床心理学杂志*, 2019, 27(1): 177-180

(收稿日期: 2019-10-19)

(上接第657页)

- in schizophrenia: where are we now? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, 35(5): 1110-1124
- 30 Bleichcohen M, Strous R, Even R, et al. Diminished neural sensitivity to irregular facial expression in first-episode schizophrenia. *Human Brain Mapping*, 2009, 30(8): 2606-2616
 - 31 Sass K, Heim S, Sachs O. Neural correlates of semantic associations in patients with schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2013, 264(2): 143-154
 - 32 Honey GD, Bullmore ET, Soni W, et al. Differences in frontal cortical activation by a working memory task after substitution of risperidone for typical antipsychotic drugs in patients with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999, 96(23): 13432-13437
 - 33 Corbetta M, Shulman G. Control of goal-directed and

stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 2002, 3(3): 201

- 34 Tan H-Y, Sust S, Buckholz JW, et al. Dysfunctional prefrontal regional specialization and compensation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 2006, 163(11): 1969-1977
- 35 Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106(4): 1279-1284
- 36 Pu W, Rolls ET, Guo S, et al. Altered functional connectivity links in neuroleptic-naïve and neuroleptic-treated patients with schizophrenia, and their relation to symptoms including volition. *NeuroImage*, 2014, 6: 463-474

(收稿日期: 2019-08-08)