

早发精神分裂症全脑灰质体积的变化

魏钦令¹, 康庄², 吴小立¹, 张晋碚¹, 李雷俊¹, 骆众星², 郑俩荣¹, 韩自力^{1*}
(1.中山大学附属第三医院精神科, 广东 广州 510630; 2.中山大学附属第三医院放射科, 广东 广州 510630)

摘要:【目的】研究早发精神分裂症患者全脑灰质结构的变化。【方法】对 2009 年 6 月至 2010 年 11 月共 21 例发病年龄小于 18 岁的精神分裂症患者和 22 例在年龄、性别、受教育年限与患者组相均衡的健康对照纳入研究。对所有受试者首先以 1.5T 磁共振系统以冠状自旋回波序列进行全脑 T2 加权和质子密度加权图像, 排除全脑器质性病变。然后以矢量梯度回波序列得到 T1 加权成像。T1 加权图像经 MRIcro 软件转化为统计参数图-V(SPM5)软件可以处理的图像。以 SPM5 软件对转化后图像进行基于体素形态学分析(VBM), 完成标准化、分割、调整和平滑等步骤。对患者组和健康对照组的平滑后灰质图像以 VBM 方法进行两样本 *t* 检验。以阳性和阴性症状量表评估患者精神症状。【结果】早发精神分裂症患者组灰质体积小于健康对照组的脑区有: 右侧额下回(MNI: 43, 20, -14; cluster = 407 voxels)、左侧额上回(MNI: -28, -3, 65; cluster = 176 voxels)、右侧额上回(MNI: 48, -10, 54; cluster = 141 voxels); 未发现患者组灰质体积大于健康对照组的脑区。【结论】早发精神分裂症存在右侧额下回和双侧额上回灰质异常, 此异常改变可能与精神分裂症的神经病理机制有关。

关键词: 早发精神分裂症; 灰质; 磁共振成像; 额叶; 基于体素形态学分析

中图分类号: RR72 文献标志码: A 文章编号: 1672-3554(2011)04-0527-04

Changes of Gray Matter Volumes in Patients with Early-onset Schizophrenia

WEI Qin-ling¹, KANG Zhuang², WU Xiao-li¹, ZHANG Jin-bei¹, LI Lei-jun¹, LUO Zhong-xing²,
ZHENG Liang-rong¹, HAN Zi-li^{1*}

(1.Department of Psychiatry, 2.Department of Radiology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510630, China)

Abstract: 【Objective】To investigate the changes of the gray matter volumes in patients with early-onset schizophrenia (EOS). 【Methods】The subjects were 21 patients with EOS (the onset of psychotic symptoms occurred before 18 years of age) and 22 healthy controls (age, sex, and years of received education were no significantly different from those of patients). All the subjects underwent T1 weighted magnetic resonance imaging. After transformed with MRIcro software, all the images underwent standardization, segmentation, modulation, and smoothing with Statistical Parametric Mapping 5 (SPM5) software. The gray matter volumes of the two groups underwent two-sample *t*-test with a Voxel-based morphometry (VBM) using SPM5 software. Symptoms were assessed using the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS). 【Results】EOS patients presented significantly reduced GM volume in the right inferior frontal cortex (MNI: 43, 20, -14; cluster = 407 voxels), left superior frontal cortex (MNI: -28, -3, 65; cluster = 176 voxels) and right superior frontal cortex (MNI: 48, -10, 54; cluster = 141 voxels), compared with the healthy controls. 【Conclusions】Volumes of gray matter in EOS were decreased in right inferior and bilateral superior frontal cortex. These abnormal changes may be involved in the neuropathology of schizophrenia.

Key words: early-onset schizophrenia; gray matter; magnetic resonance imaging; frontal lobe; Voxel-based morphometric analysis

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2011, 32(4): 527-530]

收稿日期: 2011-01-18

基金项目: 广东省自然科学基金(9151008901000065)

作者简介: 魏钦令, 在读博士, 精神科主治医师, 研究方向: 精神分裂症的早期防治及其神经机制, E-mail: weiql@mail.sysu.edu.cn; * 通信作者: 韩自力, E-mail: 13312883609@189.cn

精神分裂症是一种高发病率、高复发率、高致残率的脑部疾病,可能由于遗传和环境引起的脑发育障碍所致,但具体病因及发病机制尚未明确^[1]。约 4%患者在 18 岁以前发病,称为早发精神分裂症(early-onset schizophrenia, EOS)。EOS 与成年发病精神分裂症在症状学、认知、神经影像、遗传学多方面存在相似性,同时, EOS 较后者症状持续时间更长、社会功能受损更严重、长期预后更差、神经发育障碍更严重。因此,研究对 EOS 神经机制的研究会减少疾病异质性的影响,更有助于明确精神分裂症的神经发育起因以及神经病理学改变^[2-3]。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术的发展为在活体内研究精神分裂症的神经机制提供了有力工具^[4],基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)方法更是可以同时全脑分析以发现局灶性脑结构异常^[5]。国外已有少量研究应用 VBM 方法研究 EOS 患者脑结构,但结果欠一致^[6-7]。国内虽然有研究发现 EOS 患者脑功能异常^[8-9],但尚未见其结构变化的相关研究。为此,本研究以未服药的 EOS 及健康对照为研究对象,应用统计参数图(Statistical Parametric Mapping, SPM)软件系统(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm5/>)及 VBM 比较两种人群全脑灰质结构,拟为精神分裂症的神经生物学病理机制提供进一步的证据。

1 材料和方法

1.1 临床资料

患者组:2009 年 6 月至 2010 年 11 月在中山大学附属第三医院精神科住院患者,入组标准:①符合《中国精神障碍分类与诊断标准》中精神分裂症的诊断标准;未曾药物治疗或系统心理治疗;②发病年龄小于 18 岁;③右利手;④无毒品服用史;近 3 个月无酒精滥用史;⑤无严重器质性疾病;⑥书面知情同意。共 21 例患者,男性 13 例,女性 8 例;年龄为 18 ~ 30 岁,平均 20.3($S = 3.3$)岁;受教育年限为 9 ~ 12 年,平均 10.0($S = 1.4$)年;病程 40 ~ 676 周,平均 229($S = 164$)周;阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrom scale, PANSS)评分总分为 61 ~ 87 分,平均 71.9($S = 7.2$)分。

健康对照组来源于招聘广告,入组标准:①无

精神障碍史;②二系三代无精神障碍史;③右利手;④无毒品服用史,近 3 个月无酒精滥用史;⑤无严重器质性疾病;⑥书面知情同意。共 22 例,男性 13 例,女性 9 例;年龄为 18 ~ 30 岁,平均 20.2($S = 3.2$)岁;受教育年限为 9 ~ 16 年,平均 10.2($S = 1.85$)年;患者组和对照组在性别($\chi^2 = 0.036, P = 0.85$)、年龄($F = 0.046, P = 0.83$)和受教育年限($F = 1.225, P = 0.275$)方面的差异均无统计学意义。

1.2 脑磁共振成像和图像预处理

由高年资高级工程师在中山大学附属第三医院放射科磁共振室完成 MRI 数据采集。应用美国通用电器公司(General Electric)Signa Twinspeed 1.5T 磁共振成像系统,在 8 通道头线圈(8HRBRAIN)内完成扫描。扫描时受试者仰卧,保持全身静止不动。首先轴位快速自旋回波序列得到全脑 T2 加权和 T1 加权图像,经神经影像诊断医师排除全脑器质性病变。然后以三维快速扰相梯度回波序列(three-dimensional flight spoiled gradient recalled acquisition, 3-D FSPGR)从矢状面扫描高分辨率的全脑结构图像,扫描参数:TR = 4.1 ms, TI = 650 ms, TE = 9.6 ms, 翻转角 = 15°, 视野 = 240 mm × 240 mm, 层厚 = 1.8 mm, 层间距 = 0, 矩阵 = 256 × 256。扫描时间是:9 min 40 s。

以 MRIcro 软件将上述所采集图像转换为可分析图像。然后基于 MATLAB7.1(MathWorks Inc, Sherbon, Mass)以 SPM5 对转化后的图像进行预处理。首先以统一分割法(unified segment)对转化后的图像进行标准化和分割,将脑灰质与脑白质分离。然后进行调整,调整后的体素的数值表示此体素所代表区域的体积。最后两组图像均使用各向同性 12 mm 半极大值处全宽度(full-width at half-maximum, FWHM)高斯核进行平滑处理。

1.3 统计学方法

基于 MATLAB 7.1(MathWorks Inc, Sherbon, Mass)平台,应用 SPM5 软件中的 VBM 分析程序进行两样本 MRI 图像的 t 检验,比较健康对照组和 EOS 患者组两组预处理后的灰质参数图像。在 P 值小于 0.001(未校正)水平下,将连续 100 个以上体素集合高亮区视为差异有统计学意义的区域。采用 SPSS 11.0 进行一般资料的统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

以 SPM 软件对两组患者脑灰质体积进行两样本 t 检验, 发现患者组以下脑区的体积较健康对照组减小: 右侧额叶下回区域 (MNI: 43, 20, -14; cluster = 407 voxels; 图 1A)、左侧额叶上回区域 (MNI: -28, -3, 65; cluster = 176 voxels; 图 1B)、右侧额叶上回区域 (MNI: 48, -10, 54; cluster = 141 voxels; 图 1C)。未发现患者组有脑区灰质体积大于健康对照组的个体。

3 讨 论

基于体素的形态学分析 (VBM) 方法可以客观地分析全脑结构的局部变化, 本研究在国内首次将此方法应用于早发精神分裂症 (EOS) 患者脑灰质结构的变化。结果表明: EOS 患者主要存在双侧额叶多部位灰质体积的下降。提示 EOS 患者存在双侧额叶神经元的发育障碍。国外相关研究也发现 EOS 患者额叶的灰质体积下降^[6,10]。Yoshihara 等^[10] (2008) 对 18 例日本 EOS 患者全脑的 VBM 分析发现, 患者组左侧额下回有灰质体积小于健康对照组的脑区。西班牙 6 个研究中心 (2010 年) 以 94 例健康人为对照研究了 92 例早发精神病 (包括精神分裂症和情感障碍) 脑体积的变化, 也发现双侧额叶灰质体积下降是 EOS 患者主要的脑结构变化^[6]。我国唐劲松 (2010) 等研究了 EOS 患者静息状态的脑活动的局部一致性以及默认网络的连接状况, 发现 EOS 患者额叶功能活动存在局部一致性下降^[8], 默认网络内额叶内部以及与其它脑区的连接下降^[9]。

在儿童少年时期, 额叶突触密度的降低、轴突的回缩和神经后遗症与问题的抽象推理、反应抑制、处理速度、复杂高级认知功能的减退密切相关。神经发育障碍理论认为, 精神分裂症患者可能有太多的突触连接消失, 突触连接减少到一定程度, 最终导致精神病性症状的出现^[11]。症状学研究发现, 早发精神分裂症患者的阴性精神病性症状更突出, 符合精神分裂症额叶功能不足的学说^[12]。而本研究与其它一些相关研究均发现早发性精神分裂症存在额叶结构或功能的异常, 表明额叶异常是早发性精神分裂症的重要神经机制之一。而尸体解剖、神经影像、神经认知等多种研究表明,

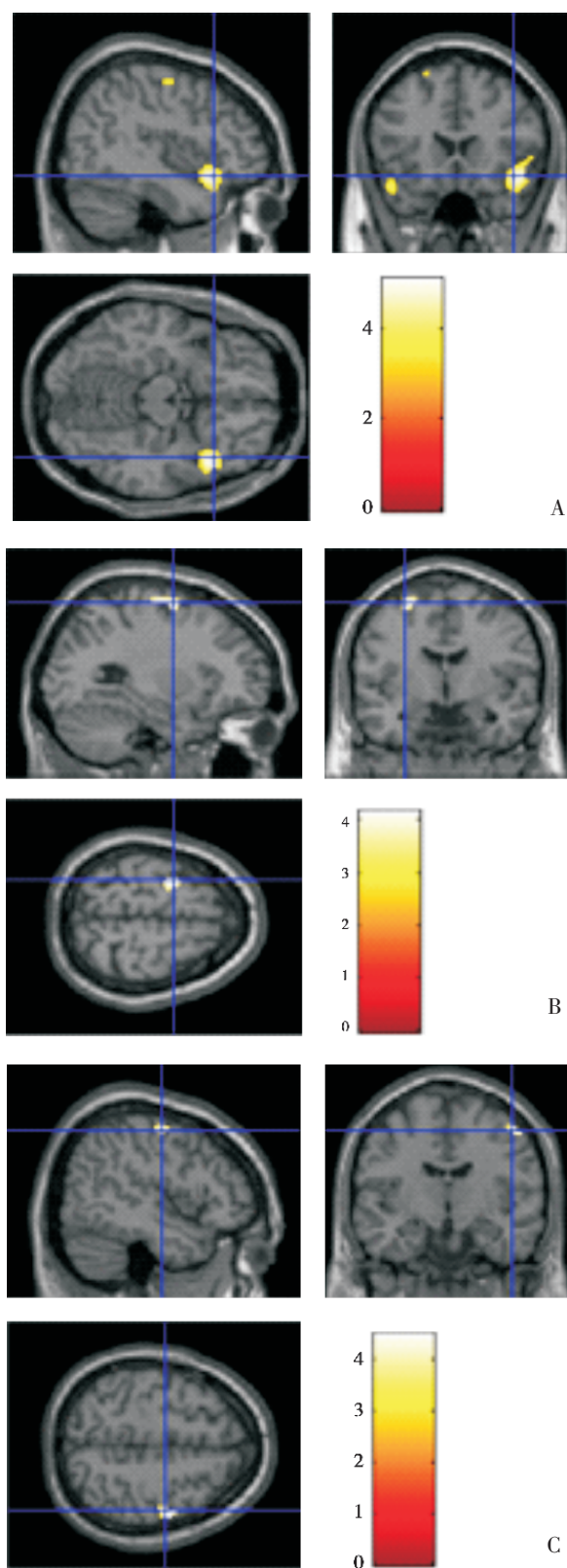


图 1 EOS 组灰质体积较 HC 组降低的脑区

Fig.1 Region where EOS showed reduced volume of gray matter compared with HC

A: inferior frontal cortex; B: left superior frontal cortex; C: right superior frontal cortex; EOS: early-onset schizophrenia; HC: healthy controls

成年精神分裂症可能的主要神经病理机制也包括额叶异常,但研究结果存在更大的不一致^[2]。因此,以早发性精神分裂症为研究对象可能减少了研究对象的异质性,可以更好地研究精神分裂症的神经机制,而额叶灰质异常很可能是其主要内容之一。

此外应该说明的是,美国国立精神卫生研究院(National Institute of Mental Health, NIMH)在对13岁发病以前的儿童精神分裂症的纵向研究中发现,儿童精神分裂症首先出现顶叶灰质异常,5年后才出现额叶与颞叶的异常^[7]。而本研究的早发精神分裂症患者发病年龄范围为15-17岁,脑结构的异常主要发生在双侧额叶。两项研究结果的截然不同可能是因为受试者发病年龄的显著不同,前者受试者发病年龄主要出于儿童期,而本研究的发病年龄主要处于少年期。支持发病年龄所处发育阶段一定程度上决定精神分裂症脑病理变化的脑区定位这一假说^[13],进一步表明本研究所选研究人群的重要意义。

总之,本研究以少年期早发精神分裂症为研究对象,发现精神分裂症灰质结构异常主要存于双侧额叶,提示精神分裂症的神经发育异常主要始发于额叶,这可能和精神分裂症的发病机制密切相关。但结合其它相关研究,儿童期早发精神分裂症的脑灰质结构异常可能最早发生于顶叶。解决这个可能需要将发病时期不同的多组患者同时进行研究。

参考文献:

- [1] Fatemi S H, Folsom T D. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited [J]. *Schizophr Bull*, 2009, 35(3): 528-548.
- [2] Vyas N S, Kumra S, Puri B K. What insights can we gain from studying early-onset schizophrenia? The neurodevelopmental pathway and beyond [J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(8): 1243-1247.
- [3] 关念红,王继辉,张晋砦. 儿童精神分裂症患者和青年精神分裂症患者的认知功能比较研究[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2008, 29(1): 118-120.
- [4] Agarwal N, Port J D, Bazzocchi M, et al. Update on the use of MR for assessment and diagnosis of psychiatric diseases [J]. *Radiology*, 2010, 255(1): 23-41.
- [5] Wright I C, McGuire P K, Poline J B, et al. A voxel-based method for the statistical analysis of gray and white matter density applied to schizophrenia [J]. *Neuroimage*, 1995, 2(4): 244-252.
- [6] Reig S, Parellada M, Castro-Fornieles J, et al. Multicenter Study of Brain Volume Abnormalities in Children and Adolescent-Onset Psychosis [J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2010, 5(16): 1090-1093.
- [7] Arango C, Moreno C, Martinez S, et al. Longitudinal brain changes in early-onset psychosis [J]. *Schizophr Bull*, 2008, 34(2): 341-353.
- [8] 蒋少艾,周炳,廖艳辉,等. 基于 fMRI 的早发精神分裂症患者静息态脑活动的局部一致性初步研究 [J]. *中南大学学报:医学版*, 2010, 35(09): 947-951.
- [9] 唐劲松,陈晓岗,周炳,等. 基于功能磁共振成像的早发精神分裂症默认网络研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2010, 20(05): 289-292.
- [10] Yoshihara Y, Sugihara G, Matsumoto H, et al. Voxel-based structural magnetic resonance imaging (MRI) study of patients with early onset schizophrenia [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2008, 7(25): 25-31.
- [11] Mcglashan T H, Hoffman R E. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(7): 637-648.
- [12] Reichert A, Kreiker S, Mehler-Wex C, et al. The psychopathological and psychosocial outcome of early-onset schizophrenia: preliminary data of a 13-year follow-up [J]. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*, 2008, 2(1): 6-12.
- [13] Kyriakopoulos M, Perez-Iglesias R, Woolley J B, et al. Effect of age at onset of schizophrenia on white matter abnormalities [J]. *Br J Psychiatry*, 2009, 195(4): 346-353.

(编辑 刘清海)