

精神分裂症认知功能障碍功能磁共振成像研究的进展

张纪彪 王志仁 刘思佳 李存保

【关键词】 精神分裂症； 认知功能障碍； 功能磁共振成像； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.019

Advances in functional magnetic resonance imaging of cognitive impairment in patients with schizophrenia ZHANG Ji-biao, WANG Zhi-ren, LIU Si-jia, et al. Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010059, China

【Key words】 Schizophrenia; Cognitive impairment; Functional magnetic resonance imaging; Reviews

精神分裂症是一种使人类严重丧失社会生活功能的疾病,影响了1%的世界人口,发病率和死亡率较高^[1-2]。精神分裂症通常发生在青春期或成年早期,约70%转为慢性精神分裂症^[3]。精神分裂症患者存在严重的认知功能障碍,疾病改变了患者的大脑结构和功能,对人的思维、注意力和协调性方面有很大影响^[4],主要表现在注意、记忆和执行功能等方面^[5]。随着神经功能影像学的发展,很多功能影像相关的技术成为研究精神分裂症的重要方法。最初,科学家们利用功能影像学研究精神分裂症认知功能障碍与大脑各个脑功能区域的联系,试图通过建立多个脑区之间广泛地功能连接来更好地解释精神分裂症患者混乱的认知功能。功能磁共振成像(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)作为一种比较成熟的功能影像技术,广泛地被科研人员应用于精神分裂症患者认知功能损害的研究中,并取得了一定成果。这些成果为我们提供了对精神分裂症患者的大脑进行更细微研究的一些理解,现将研究进展综述如下。

1 精神分裂症的认知功能障碍

精神分裂症的主要临床症状包括阳性症状和阴性症状。认知功能障碍也是精神分裂症的核心症状之一,严重影响了精神分裂症患者的社会功能与生

活质量^[6]。绝大多数精神分裂症患者都存在严重的认知功能障碍^[7],认知功能损伤表现在注意力、工作记忆、言语和执行功能几个方面^[8]。

2 fMRI

在过去三十年里,大量的神经影像学研究为人们提供了很多灵长类动物和人类的各个脑区功能的知识。功能神经影像技术成为一种测量和检查功能脑区之间相互作用的新工具^[9],fMRI作为其中一种成熟的功能影像学检测技术,可以广泛的、非侵入性的检查大脑功能区域^[10],并能检测疾病相关脑功能区域的异常。经典的fMRI通过特定的任务范式来测定大脑血氧水平依赖(the Blood Oxygen Level Dependent, BOLD),BOLD的信号是神经活动的替代指标,高水平的信号被认为是大脑区域功能的高激活^[11]。在过去几年,新型影像学的技术和分析方法已经启用全脑功能连接模式,通过不同的任务范式或者静息状态下对患者进行fMRI扫描来研究精神分裂症的认知障碍和大脑各个区域的功能连接之间的关系。

3 fMRI在精神分裂症认知功能障碍的应用

fMRI广泛运用于探索认知功能的功能性神经解剖学,Cabeza和Nyberg^[12]对275项研究结果进行分析,得出一些认知操作相关的一致激活模式。结果表明注意和工作记忆的激活通常发生在前额叶和顶叶区域;语言和语义记忆检索的激活通常发生在左侧前额叶;程序性记忆的激活通常发生在运动以及非运动脑区。跨认知领域的区域活动分析表明,很多脑区参与认知功能的激活,这些观察结果与脑功能专业化以及脑功能集成相关。Singh等^[13]通过对35例精神分裂症患者和31名健康对照组的静息态fMRI分析,结果表明左侧额颞叶区域网络、横向往视

基金项目:北京回龙观医院“龙跃”计划杰出青年基金(2014LYJQ-02);北京市属医院科研培育计划(PX2016010);北京市卫生系统高层次人才培养(学科骨干)

作者单位:010059 内蒙古医科大学(张纪彪、李存保);北京回龙观医院(张纪彪、王志仁、刘思佳)

通讯作者:王志仁 Email:zhiren75@163.com;李存保 Email:licunbao5159@sina.com

觉网络、内侧视觉网络等存在异常连接,这可能与患者的认知功能障碍相关。同时表明每个区域网络的异常连接可能与精神分裂症患者的核心症状相关。

3.1 注意障碍 主要表现为视觉注意障碍和听觉注意障碍^[14],研究者通过研究健康人听觉和视觉的激活模式,发现听觉任务的主要激活区域在右侧额中回、右侧额上回和左顶下小叶,视觉任务主要的激活区域是右侧额中叶、双侧额下叶和右侧额中回,研究者还发现在背外侧额叶皮层、下顶叶和扣带回皮层执行听觉任务时的刺激反应强于视觉任务^[15]。孟玉洁等^[16]通过对首发精神分裂症急性期和缓解期患者进行静息态fMRI扫描,发现与急性期患者相比,缓解期患者左侧和右侧额下回、右侧额上回ReHo增高,这有可能提示额叶颞下回的异常与听觉功能障碍相关。Collier等^[14]利用fMRI对精神分裂症患者进行oddball范式任务研究时,通过直接对比视觉与听觉任务激活的相关脑区,发现听觉注意加工可能与前额叶皮层和壳核中改变的模态特异性处理相关,但对于精神分裂患者的注意障碍的脑功能区的异常活化的机制仍不十分清楚。

3.2 工作记忆障碍 工作记忆是一个短期对信息进行加工储存的系统,即临时存储信息^[17]。研究发现工作记忆与大脑背外侧前额叶皮层作记忆的激活密切相关^[18],精神分裂症患者工作记忆受损可能与大脑前额叶尤其是背外侧前额叶皮层功能选择性降低有关。Glahn等^[19]通过对12个N-back任务范式的研究进行综述,发现精神分裂症患者在在工作记忆相关任务时背外侧前额叶皮层(the Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC)的活动信号降低。然而信号降低区域并不限于DLPFC,而是延伸至延髓端和腹外侧前额叶皮层,并认为在精神分裂症中工作记忆功能障碍不能归类为一个简单的DLPFC障碍。姜思思等^[20]发现精神分裂症患者在在工作记忆任务的相关脑区激活程度降低。一项基于124项研究的Meta分析认为无论在何种工作记忆范式的刺激模式中,精神分裂症患者都存在工作记忆受损。这提示工作记忆的损害可能是精神分裂症患者认知缺陷的内表型^[21]。所以部分研究者认为改善工作记忆是治疗认知缺陷的关键步骤,但迄今为止没有合适的抗精神药物可以进行有效的干预^[22]。相反,长期服用某些抗精神病药物会加剧患者工作记忆功能受损,在相应的功能影像学和结构影像学中也存在不同程度的异常表现^[23]。而Bor等^[24]对8例接受了28 h认知矫正治疗的患者和9例没有接受额外治疗的患者进行N-back任务对比研究,发现接受治疗的患者比未接受治疗的患者的前额叶区域激活增强,这与Haut等^[25]研究结果相一致。Haut等^[25]还发现接受过词汇N-back任务训练的9例患者在进行动物N-back任务范式时双侧前额叶区域激活增强,并提

示其工作记忆方面有所改善。Subramaniam等^[26]通过对患者进行更为严密的认知矫正,发现经过认知矫正训练的精神分裂症患者的工作记忆得到改善,并且相应脑区激活增强。这表明进行必要的认知矫正可能有助于工作记忆的增强,进而改善患者的认知功能。

3.3 执行功能障碍 执行功能通常是指参与控制大脑高级别的认知功能和监管低级别的认知过程和目标导向的行为^[27]。早期的神经功能影像学研究^[28]认为额叶皮层与执行功能激活区域相关,但仅仅是与执行功能相关空间的不同区域网络中的一个元素。但关于执行功能是否由额叶参与调节一直存在争论,有研究显示精神分裂症患者的前额叶皮层受到损伤,但执行功能却未受损,而有的患者出现执行功能障碍,但前额叶皮层却未受损,而出现其他脑区的受损,这提示执行功能的激活可能与其他脑区相关^[27]。一项基于执行功能脑区域激活的Meta分析发现执行功能任务相关区域被额叶—扣带回—顶叶—皮层下连接形成的认知控制网络持续激活^[29]。情景记忆障碍是一种精神分裂症中受损的认知结构域,Ragland等^[30]在对21例精神分裂症患者和30名健康对照者进行fMRI扫描后,发现精神分裂症患者能够通过激活腹外侧前额叶的执行功能,发挥其对个体物件的语义编码作用,但是却不能激活背外侧前额叶来执行对于任务的适宜编码,因此也不能通过对目标物件与非目标物件的比较来产生改善记忆力的效应。这一结论是对以往基于按键选择的记忆研究的认知控制模型的补充。精神分裂症患者大脑皮层下结构和功能异常有助于发现患者的语言处理障碍^[31]。而语言处理涉及多个皮质和皮质下结构的高度分布的多级双向网络^[32],海马和杏仁核对于语言处理至关重要^[33]。从传统的脑功能分工来说,小脑是从事感觉运动功能加工区域,但近年来有报道认为^[34-35]小脑参与情感和认知,同时一项Meta分析也表明在健康受试者中小脑脑功能连接参与激活诸如语言、体感、工作记忆、执行功能等诸多任务。孟玉洁等^[16]也发现缓解期患者的左侧和右侧小脑ReHo增高。但在精神分裂症的研究中针对小脑的研究较少,所以其复杂的机制尚不十分明确。

综上所述,运用功能磁共振对精神分裂症认知功能障碍的各个方面的研究取得了一定进展,但精神分裂症患者的认知功能各个方面损害模式和跨大脑区域的严重程度仍不十分清楚,因此利用fMRI研究精神分裂症的具体认知功能损害的研究存在重要的意义,为以后的研究提供了重要的方向。

4 展望

近年来随着运用功能影像在精神分裂症方向的研究越来越多,利用fMRI手段来研究认知功能障碍的研究越来越多,涉及精神分裂症神经影像学的研

究也逐渐增多。虽然近年来大多数研究都是围绕大脑的宏观性的研究,但是fMRI在进行科学研究具有明显优势,如无创性、客观性强、适合大样本的数据收集等优点。随着它在研究中的不断应用,可以认为它在和精神分裂症等精神类疾病方面的综合研究中会发挥巨大作用。在未来fMRI技术可能会成为某些精神疾病的一种临床诊断的工具。

参 考 文 献

- [1] Dixon L, Postrado L, Delahanty J, et al. The association of medical comorbidity in schizophrenia with poor physical and mental health [J]. *J Nerv Ment Dis*, 1999, 187(8):496-502.
- [2] 施于超, 胡卫红. 老年精神分裂症与痴呆[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2016, 16(5):606-608.
- [3] Elhamaoui S, Yaalaoui S, Moussaoui D, et al. [Two years follow-up of patients with acute psychotic access: evolutionary modes and prognosis] [J]. *Encephale*, 2003, 29(5):425-429.
- [4] Anderson JS, Druzgal TJ, Froehlich A, et al. Decreased interhemispheric functional connectivity in autism [J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(5):1134-1146.
- [5] 陈诚, 王惠玲, 王高华, 等. 精神分裂症患者认知功能损害的相关研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(2):112-114.
- [6] Aquila R, Citrome L. Cognitive impairment in schizophrenia: the great unmet need [J]. *CNS Spectr*, 2015, 20 Suppl 1:35-40.
- [7] 陈昊天, 周郁秋, 孙玉静, 等. 精神分裂症精神残疾影响因素的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2016, 16(3):333-337.
- [8] Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(8):811-822.
- [9] van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2010, 20(8):519-534.
- [10] Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1992, 89(12):5675-5679.
- [11] Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2):676-682.
- [12] Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies [J]. *J Cogn Neurosci*, 2000, 12(1):1-47.
- [13] Singh S, Kumar M, Sharma A, et al. Disrupted Functional Connectivity in Schizophrenia: a Resting State Fmri Study [J]. *European Psychiatry*, 2015, 30:907.
- [14] Collier AK, Wolf DH, Valdez JN, et al. Comparison of auditory and visual oddball fMRI in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2014, 158(1/3):183-188.
- [15] Kiehl KA, Liddle PF. An event-related functional magnetic resonance imaging study of an auditory oddball task in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2001, 48(2/3):159-171.
- [16] 孟玉洁, 倪龙燕, 简凤清, 等. 首发精神分裂症患者静息态脑局部一致性功能性磁共振研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26(2):92-94.
- [17] Kim DI, Manoach DS, Mathalon DH, et al. Dysregulation of working memory and default-mode networks in schizophrenia using independent component analysis, an fBIRN and MCIC study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(11):3795-3811.
- [18] Kraguljac NV, Srivastava A, Lahti AC. Memory deficits in schizophrenia: a selective review of functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies [J]. *Behav Sci (Basel)*, 2013, 3(3):330-347.
- [19] Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia [J]. *Hum Brain Mapp*, 2005, 25(1):60-69.
- [20] 姜思思, 阎浩, 田霖, 等. N-back 任务功能性磁共振成像探讨亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677 T 多态性对精神分裂症患者工作记忆的影响研究 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18(24):2986-2990.
- [21] Lee J, Park S. Working memory impairments in schizophrenia: a meta-analysis [J]. *J Abnorm Psychol*, 2005, 114(4):599-611.
- [22] Vinogradov S, Fisher M, Nagarajan S. Cognitive training in schizophrenia: golden age or wild west? [J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(10):935-937.
- [23] 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.
- [24] Bor J, Brunelin J, d'Amato T, et al. How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia? An fMRI study [J]. *Psychiatry Res*, 2011, 192(3):160-166.
- [25] Haut KM, Lim KO, MacDonald A. Prefrontal cortical changes following cognitive training in patients with chronic schizophrenia: effects of practice, generalization, and specificity [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(9):1850-1859.
- [26] Subramaniam K, Luks TL, Garrett C, et al. Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives long-term functional gains [J]. *Neuroimage*, 2014, 99:281-292.
- [27] Alvarez JA, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review [J]. *Neuropsychol Rev*, 2006, 16(1):17-42.
- [28] Baddeley A, Wilson B. Frontal amnesia and the dysexecutive syndrome [J]. *Brain Cogn*, 1988, 7(2):212-230.
- [29] Niendam TA, Laird AR, Ray KL, et al. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions [J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2012, 12(2):241-268.
- [30] Ragland JD, Ranganath C, Phillips J, et al. Cognitive Control of Episodic Memory in Schizophrenia: Differential Role of Dorsolateral and Ventrolateral Prefrontal Cortex [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9:604.
- [31] Zhang R, Wei Q, Kang Z, et al. Disrupted brain anatomical connectivity in medication-naïve patients with first-episode schizophrenia [J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(2):1145-1159.
- [32] Li X, Black M, Xia S, et al. Subcortical structure alterations impact language processing in individuals with schizophrenia and those at high genetic risk [J]. *Schizophr Res*, 2015, 169(1/3):76-82.
- [33] McDonald RJ, White NM. A triple dissociation of memory systems: Hippocampus, amygdala, and dorsal striatum [J]. *Behav Neurosci*, 2013, 127(6):835-853.
- [34] Salmi J, Pallesen KJ, Neuvonen T, et al. Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system [J]. *J Cogn Neurosci*, 2010, 22(11):2663-2676.
- [35] Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing [J]. *Cortex*, 2010, 46(7):831-844.

(收稿日期: 2017-01-05)