

· 论著 ·

精神分裂症患者脑白质结构网络节点中心度异常的研究

李光耀

213003 常州,第九〇四医院(原解放军第一〇二医院)心理咨询中心

通信作者:李光耀, Email: lgy412@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.06.002

【摘要】目的 探讨精神分裂症患者脑白质结构网络节点中心度的异常及其与临床症状之间的关系。**方法** 纳入49例精神分裂症患者(病例组)为研究对象,36名性别、年龄和受教育程度相匹配的健康人群作为对照组。采用阳性和阴性症状评定量表评估患者的临床症状;采用Gretna分析软件计算所有被试者的节点中心度值;采用偏相关分析方法探讨精神分裂症患者节点中心度值与临床症状之间的关系。**结果** 与对照组比较,病例组脑白质结构网络的节点中心度存在异常,在右侧脑岛、楔前叶、颞上回、左侧前扣带回、中央前回、眶额回、海马旁回以及顶上回显著降低($P < 0.005$, FDR校正);左侧前扣带回的节点中心度值与阴性症状因子呈负相关($r = -0.622$, $P < 0.001$)。**结论** 精神分裂症患者脑白质结构网络较健康对照存在多个脑区的节点中心度异常,该异常可能与精神分裂症的病理生理机制有关。

【关键词】 精神分裂症; 脑白质; 结构网络; 节点中心度

基金项目: 南京军区医学科技创新课题项目(12MA002)

Abnormal node centrality of white matter networks in patients with schizophrenia Li Guangyao

Department of Psychotherapy, the 904th Hospital (originally the 102nd Hospital), Changzhou 213003, China

Corresponding author: Yao Gaofeng, Email: yao_gaofeng@126.com

【Abstract】Objective To investigate the abnormality of the node centrality of the white matter network in patients with schizophrenia and its relationship with clinical symptoms. **Methods** A total of 49 patients with schizophrenia were enrolled in the study. A total of 36 healthy people with matched gender, age and education were selected as the control group. The Positive and Negative Symptom Scales were used to evaluate the clinical symptoms of the patients; the GREYNA software was used to calculate the node centrality values of all subjects; the partial correlation analysis method was used to explore the relationship between the centrality values and clinical symptoms in patients with schizophrenia. **Results** Compared with the control group, the node centrality of the cerebral white matter networks was abnormal. The degree of centrality in the experimental group was significantly lower in the right insula, precuneus, superior temporal gyrus, left anterior cingulate gyrus, central anterior gyrus, orbital frontal gyrus, parahippocampal gyrus and superior parietal gyrus [$P < 0.005$, false discovery rate (FDR) correction]; the degree of centrality of the left anterior cingulate gyrus was negatively correlated with the negative symptom factors ($r = -0.622$, $P < 0.001$). **Conclusions** The cerebral white matter network of schizophrenia patients has abnormal degree of centrality in multiple brain regions compared with the health control, and such abnormality may be related to the pathophysiological mechanism of schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; White matter; Structure network; Node centrality degree

Fund Program: Military Region Medical Science and Technology Innovation Project (12MA002)

精神分裂症是临床上常见且难以治愈的精神疾病,终身患病率约为1%^[1]。患者常具有思维、情感、行为等多方面障碍。既往研究发现精神分裂症是一种涉及多个脑区功能及结构异常的疾病^[2-3]。脑白质在脑结构中起重要作用,基于脑白质结构网络的

节点中心度能够了解该节点脑区与全脑网络内其他节点脑区的连接数量,从而了解该节点脑区的信息传输功能^[4-5]。因此,本研究通过精神分裂症患者与健康对照节点中心度值的比较,探讨精神分裂症患者脑白质结构网络中心度值改变的意义,及其与

临床症状之间的相关性,从而探究精神分裂症的病理生理机制。

对象与方法

1. 研究对象: 病例组: 均为2017年3—11月在第9〇四医院门诊及住院就诊的中国汉族精神分裂症患者, 受试者均为右利手。纳入标准: (1) 符合《美国精神障碍诊断与统计手册第四版》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- IV, DSM-IV) 精神分裂症的诊断标准; (2) 年龄18~60岁, 初中以上文化程度; (3) 阳性和阴性症状评定量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 总分 ≥ 60 分, 患者处于慢性期; (4) 所有患者在核磁共振扫描期间均接受了抗精神病药物治疗, 折合氯丙嗪剂量为 (456.7 ± 176.1) mg/d; (5) 能够配合顺利完成3.0T功能磁共振检查。排除标准: (1) 情感性精神障碍、抑郁症等其他精神障碍诊断; (2) 药物依赖及精神活性物质使用等情况; (3) 神经系统疾病及其他严重躯体疾病。共入组49例, 其中男19例, 女30例; 平均年龄 (36.9 ± 11.7) 岁, 平均受教育年限 (11.8 ± 3.4) 年, 平均病程 (7.3 ± 6.7) 年。

对照组: 均为2017年3—11月从社会招募的健康志愿者, 入组者均为右利手。入组标准: (1) 年龄18~60岁, 初中以上文化程度; (2) 无严重躯体疾病; (3) 无神经系统和其他精神障碍性疾病; (4) 能够配合顺利完成3.0T功能磁共振检查。排除标准同病例组。共入组36名, 包括男性12名, 女性24名; 平均年龄 (33.4 ± 10.5) 岁, 平均受教育年限 (12.8 ± 3.3) 年。

病例组和对照组的年龄($t=1.39, P=0.21$)、性别($\chi^2=0.61, P=0.27$)、受教育程度($t=-1.42, P=0.99$)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究已获得本院伦理委员会批准, 研究中涉及的所有内容均告知研究对象, 并签署知情同意书。

2. 数据采集: 使用美国GE公司3.0T磁共振成像系统进行扫描。受试者放松, 闭眼平躺于检查床上, 采用耳塞降低噪音干扰, 使用海绵垫减少受试者头动。扫描序列包括: (1) T1W1: TR=1 900 ms, TE=2.48 ms, 反转角 $=7^\circ$, FOV=256 mm \times 256 mm, 矩阵256 \times 256, 层厚1.33 mm, 共128层, 扫描时间为304 s; (2) DTI: TR=6 600 ms, TE=93 ms, FOV=250 mm \times 250 mm, 64个梯度方向弥散加权扫描 $b=1000$ s/mm², 另扫描一幅 $b=0$ 的无弥散加权图像, 层厚=2.0 mm, 共65层。扫描持续时间为546 s。

3. 数据预处理及节点中心度值的计算: 本研

究采用Diffusion Connectome Pipeline (DCP) (<http://github.com/forwho/DCP>) 软件对数据进行处理。其步骤如下: (1) 格式转换; (2) 涡流校正和头动校正; (3) 去头皮及骨组织; (4) 计算各向异性分数(FA)。

脑网络构建: (1) 网络节点的定义: 使用自动解剖标记(automated anatomical labeling, AAL)模板, 将大脑划分成90个区域。通过空间变换和图像配准方法, 把标准空间下的AAL模板上各个脑区映射到个体空间; (2) 网络边的定义: 采用确定性纤维追踪技术进行全脑的纤维追踪。追踪终止的条件参数中角度设置为 45° , FA阈值为0.2。

脑白质结构网络节点中心度的分析采用Gretna (<http://www.nitrc.org/projects/gretna/>) 软件完成。

4. 统计学方法: 采用双样本 t 检验比较两组被试者脑白质结构网络的节点中心度值, 统计学标准为 $P < 0.005$ (FDR校正)。采用偏相关分析方法探讨病例组节点中心度值与临床症状(PANSS总分、阳性症状因子分、阴性症状因子分、一般症状因子分、兴奋因子分、抑郁因子分)之间的相关性, 同时, 把患者组年龄、性别、教育年限和病程作为协变量。统计学标准为 $P < 0.05/1 \times 6(0.0083)$ (Bonferroni校正)。采用SPSS 19.0统计学软件对计量资料采用独立样本 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 病例组临床症状评估结果: 精神分裂症患者PANSS总分为 (75.9 ± 6.9) 分, 阳性症状因子分为 (14.2 ± 4.9) 分, 阴性症状因子分为 (25.7 ± 7.1) 分, 一般症状因子分为 (12.4 ± 2.3) 分, 兴奋因子分为 (12.1 ± 2.3) 分, 抑郁因子分为 (11.5 ± 3.0) 分。

2. 节点中心度值的比较: 见表1、图1。与对照组比较, 病例组节点中心度显著降低的区域为右侧脑岛、楔前叶、颞上回、左侧前扣带回、中央前回、眶额回、海马旁回以及顶上回($P < 0.005$, FDR校正)。

3. 病例组节点中心度值与临床症状之间的关系: 见图2。偏相关分析结果显示, 病例组左侧前扣带回的节点中心度值与阴性症状因子分呈负相关。

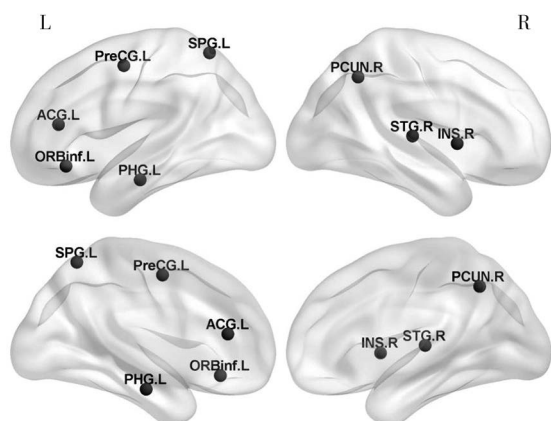
讨 论

随着MRI的应用, 越来越多的研究发现精神分裂症存在白质及其连接的异常^[6-7]。Kochunov和Hong^[8]在复习和研究了大量白质与精神分裂症的关系后, 认为精神分裂症是一种大脑异常连接的疾

表1 两组脑白质结构网络节点中心度异常的脑区比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	INS.R	PCUN.R	STG.R	ACG.L	PreCG.L	ORBinf.L	PHG.L	SPG
病例组	49	10.45 ± 5.41	11.16 ± 5.15	10.53 ± 5.20	10.39 ± 5.17	11.14 ± 4.77	11.22 ± 5.36	11.94 ± 5.12	9.43 ± 4.84
对照组	36	13.81 ± 1.97	14.11 ± 2.18	13.81 ± 2.15	13.81 ± 2.19	14.03 ± 2.26	13.97 ± 3.84	13.31 ± 2.24	13.92 ± 2.55
<i>t</i> 值		-3.99	-3.60	-3.97	-4.15	-3.71	-2.76	-1.66	-5.53
<i>P</i> 值		< 0.005	< 0.005	< 0.005	< 0.005	0.001	< 0.005	< 0.005	< 0.005

注:采用双样本*t*检验比较病例组与对照组脑白质结构网络节点中心度($P < 0.005$, FDR校正)。INS.R为右侧脑岛;PCUN.R为右侧楔前叶;STG.R为右侧颞上回;ACG.L为左侧前扣带回;PreCG.L为左侧中央前回;ORBinf.L为左侧眶额回;PHG.L为左侧海马旁回;SPG.L为左侧顶上回



注:INS.R为右侧脑岛;PCUN.R为右侧楔前叶;STG.R为右侧颞上回;ACG.L为左侧前扣带回;PreCG.L为左侧中央前回;ORBinf.L为左侧眶额回;PHG.L为左侧海马旁回;SPG.L为左侧顶上回

图1 病例组脑白质结构网络节点中心度显著降低的脑区

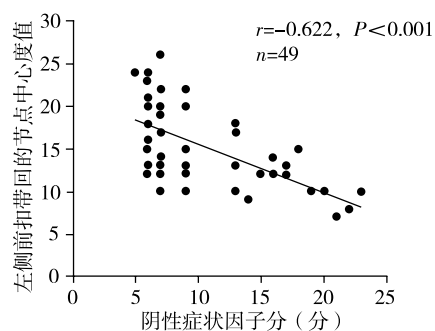


图2 病例组患者左侧前扣带回的节点中心度值与阴性症状因子分的相关图

病,白质发展轨迹的变化及白质连接异常与精神分裂症关系密切。基于脑白质结构网络的节点中心度值刻画了节点信息传递能力,反映了某个脑区在脑白质网络交通枢纽中的重要性。本文通过对精神分裂症患者脑白质结构网络节点中心度的研究,进一步了解精神分裂症脑白质网络特征。

本研究结果显示,与对照组相比,精神分裂症患者脑白质结构网络节点中心度在右侧脑岛、楔前叶、颞上回、左侧前扣带回、中央前回、眶额回、海马旁回以及顶上回显著降低;且左侧前扣带回的节

点中心度值与阴性症状因子分呈负相关。这一结果初步刻画了精神分裂症患者脑白质结构网络枢纽的分布,这些脑区是大脑功能发挥的重要结构。节点中心度值的异常提示上述脑区与其他脑区连接的数量下降,信息传递能力减弱,正常神经功能受损,从而导致精神症状的发生。颞叶参与多种感觉功能调整,其中颞上回是语言和交流的主要解剖基础。因此,颞上回的损伤可能与听幻觉^[9]和思维形式障碍^[10]严重程度相关。一些研究者推测颞上回与额叶的功能失连接可能使个体不能正确识别自身的内部语言,导致精神病性症状中听幻觉的出现^[11-13]。本研究发现精神分裂症患者存在右侧颞上回、左侧眶额回脑白质结构网络节点中心度的异常,表明额-颞环路脑白质网络功能失连接可能是精神分裂症的一个特征性表现。

既往研究发现精神分裂症患者脑岛与杏仁核的白质通路异常,且与工作记忆有关^[14]。海马旁回作为边缘系统的重要组成部分,参与应激与情绪的调节^[15-16]。Adriano等^[17]和Brambilla等^[18]研究发现,慢性精神分裂症患者存在双侧海马旁回体积减小,且与症状的严重程度相关。楔前叶与顶上回均属于顶叶的一部分,与情景记忆及意识相关,为默认网络的一部分。Wang等^[19]研究慢性未治疗精神分裂症患者发现脑网络连接异常更多位于默认网络、岛叶等。上述报道与本研究结果均提示精神分裂症患者在上述脑区脑白质连接属性发生改变,异常的连接属性可能与精神分裂症患者的病理生理机制有关。

此外,本研究还发现精神分裂症患者左侧前扣带回的节点中心度值与阴性症状因子分呈负相关,即精神分裂症患者阴性症状越突出,左侧前扣带回的节点中心度值下降越明显,进一步证实节点中心度值异常的脑区参与精神分裂症患者发病的假设。Saito等^[20]研究发现精神分裂症患者左侧扣带纤维束的破坏,可能会影响阴性症状,使患者无法感受到亲密感。Whitford等^[21]研究发现精神分裂症患

者的两个扣带亚连接区FA值低于健康人,尤其是连接喙侧和尾侧的前扣带回纤维(I1亚区)和连接扣带峡部和海马旁回的纤维(I4亚区)。此外, I1亚区连接中的FA值与患者阳性症状的严重程度相关(具体为幻觉和妄想), I4亚区连接中的FA值与患者阴性症状的严重程度相关(具体为情感淡漠、快感缺乏和无社会性)。本研究进一步说明扣带回在精神分裂症患者的临床症状中扮演着重要的角色。

本研究中所有患者均接受抗精神病药治疗,脑白质结构网络是否受抗精神病药的影响尚不清楚。Pu等^[22]通过对首发未服药及服药的精神分裂症患者研究发现,患者海马、额叶及纹状体等脑区的功能连接受抗精神病药物影响。Okugawa等^[23]研究发现精神分裂症患者左侧小脑脚的FA值与抗精神病药物剂量呈显著相关。而杨帆等^[24]对慢性精神分裂症患者的研究中,未发现患者所服抗精神病药和FA值存在显著相关。这些研究结果的不一致可能受患者服用药物的种类和治疗疗程的影响。本研究结果可能受抗精神病药物的影响,因此,应慎重解释脑白质结构网络节点中心度异常在精神分裂症发病机制中的作用。

综上所述,本研究基于脑白质结构网络的节点中心度值的角度探讨了精神分裂症患者的病理生理机制,发现精神分裂症患者存在额-颞环路、默认网络、边缘系统内重要脑区的白质结构网络连接的受损。但本研究中精神分裂症患者正在服用抗精神病药物,难以排除药物对精神分裂症患者和健康对照组比较结果的影响,在今后研究中应减少临床样本的异质性。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 实验设计、论文修改、论文撰写、临床评估、数据收集、数据整理和统计分析均为李光耀

参 考 文 献

- [1] Jablensky A. Epidemiology of schizophrenia: the global burden of disease and disability[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2000, 250(6): 274-285. DOI: 10.1007/s004060070002.
- [2] Shaw P, Gogtay N, Rapoport J. Childhood psychiatric disorders as anomalies in neurodevelopmental trajectories[J]. *Hum Brain Mapp*, 2010, 31(6): 917-925. DOI: 10.1002/hbm.21028.
- [3] Hoptman MJ, Zuo XN, Butler PD, et al. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: a resting state fMRI study[J]. *Schizophr Res*, 2010, 117(1): 13-20. DOI: 10.1016/j.schres.2009.09.030.
- [4] Zuo XN, Ehmke R, Mennes M, et al. Network centrality in the human functional connectome[J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22(8): 1862-1875. DOI: 10.1093/cercor/bhr269.
- [5] Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(6): 1860-1873. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009.
- [6] Yu Y, Shen H, Zhang H, et al. Functional connectivity-based signatures of schizophrenia revealed by multiclass pattern analysis of resting-state fMRI from schizophrenic patients and their healthy siblings[J]. *Biomed Eng Online*, 2013, 12: 10. DOI: 10.1186/1475-925X-12-10.
- [7] Repovs G, Csernansky JG, Barch DM. Brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(10): 967-973. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.11.009.
- [8] Kochunov P, Hong LE. Neurodevelopmental and neurodegenerative models of schizophrenia: white matter at the center stage[J]. *Schizophr Bull*, 2014, 40(4): 721-728. DOI: 10.1093/schbul/sbu070.
- [9] Allen P, Amaro E, Fu CH, et al. Neural correlates of the misattribution of speech in schizophrenia[J]. *Br J Psychiatry*, 2007, 190: 162-169. DOI: 10.1192/bjp.bp.106.025700.
- [10] Kircher TT, Liddle PF, Brammer MJ, et al. Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58(8): 769-774. DOI: 10.1001/archpsyc.58.8.769.
- [11] Yang ZY, Zhang RT, Li Y, et al. Functional connectivity of the default mode network is associated with prospection in schizophrenia patients and individuals with social anhedonia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 92: 412-420. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.02.008.
- [12] Banaj N, Piras F, Piras F, et al. Cognitive and psychopathology correlates of brain white/grey matter structure in severely psychotic schizophrenic inpatients[J]. *Schizophr Res Cogn*, 2018, 12: 29-36. DOI: 10.1016/j.scog.2018.02.001.
- [13] Frith C. Functional imaging and cognitive abnormalities[J]. *Lancet*, 1995, 346(8975): 615-620. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91441-2.
- [14] Amodio A, Quarantelli M, Mucci A, et al. Avolition-Apathy and White Matter Connectivity in Schizophrenia: Reduced Fractional Anisotropy Between Amygdala and Insular Cortex[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2018, 49(1): 55-65. DOI: 10.1177/1550059417745934.
- [15] Zatorre RJ, Fields RD, Johansen-Berg H. Plasticity in gray and white: neuroimaging changes in brain structure during learning[J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15(4): 528-536. DOI: 10.1038/nn.3045.
- [16] Fanselow MS, Dong HW. Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures[J]. *Neuron*, 2010, 65(1): 7-19. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.11.031.
- [17] Adriano F, Caltagirone C, Spalletta G. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis[J]. *Neuroscientist*, 2012, 18(2): 180-200. DOI: 10.1177/1073858410395147.
- [18] Brambilla P, Perlini C, Rajagopalan P, et al. Schizophrenia severity, social functioning and hippocampal neuroanatomy: three-dimensional mapping study[J]. *Br J Psychiatry*, 2013, 202(1): 50-55. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.105700.

[19] Wang X, Xia M, Lai Y, et al. Disrupted resting-state functional connectivity in minimally treated chronic schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2014, 156(2/3): 150-156. DOI: 10.1016/j.schres.2014.03.033.

[20] Saito Y, Kubicki M, Koerte I, et al. Impaired white matter connectivity between regions containing mirror neurons, and relationship to negative symptoms and social cognition, in patients with first-episode schizophrenia[J]. Brain Imaging Behav, 2018, 12(1): 229-237. DOI: 10.1007/s11682-017-9685-z.

[21] Whitford TJ, Lee SW, Oh JS, et al. Localized abnormalities in the cingulum bundle in patients with schizophrenia: a Diffusion Tensor tractography study [J]. Neuroimage Clin, 2014, 5: 93-99. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.06.003.

[22] 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[J]. Neuroimage Clin, 2014, 6: 463-474. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.10.004.

[23] Okugawa G, Nobuhara K, Minami T, et al. Subtle disruption of the middle cerebellar peduncles in patients with schizophrenia[J]. Neuropsychobiology, 2004, 50(2): 119-123. DOI: 10.1159/000079101.

[24] 杨帆, 李培凯, 侯瑜, 等. 慢性精神分裂症磁共振弥散张量成像及其与临床症状的相关分析[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(1): 26-30. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2014.01.007.

Yang F, Li PK, Hou Y, et al. The abnormality of white matter and correlation with clinical symptoms in chronic schizophrenia[J]. Chin J Psychiatry, 2014, 47(1): 26-30.

(收稿日期: 2019-03-21)
(本文编辑: 戚红丹)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中, 已被公知公认的缩略语在摘要和正文中可以不加注释直接使用(表1); 不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者, 若为中文可于文中第1次出现时写明全称, 在圆括号内写出缩略语, 如: 流行性脑脊髓膜炎(流脑); 若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语, 如: 阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知, 也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	CSF	脑脊液	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	CT	电子计算机体层扫描	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	EEG	脑电图	MR	磁共振
HE	苏木素-伊红	BDNF	脑源性神经营养因子	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	WHO	世界卫生组织	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	PANSS	阳性与阴性症状量表	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	ICD-10	国际疾病分类第十版	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册
CCMD-3	中国精神障碍分类与诊断标准 第3版				