

精神分裂症的磁共振影像学研究进展

杨勇哲^{1,2,3}, 黄彪^{2,3}, 冀泓琛¹, 姚永成¹, 张越¹, 吴逢春^{4,5}, 陆小兵^{4,5}, 宁玉萍^{4,5}, 吴凯^{1,5}

1. 华南理工大学材料科学与工程学院生物医学工程系, 广东 广州 510006; 2. 华南理工大学医学院, 广东 广州 510006; 3. 广东省人民医院放射科, 广东 广州 510080; 4. 广州市脑科医院精神科, 广东 广州 510370; 5. 广州市脑科医院-华工神经影像联合研究中心, 广东 广州 510370

【摘要】精神分裂症是一种常见的重性精神疾病,常有感知觉、思维、情感、行为等多方面障碍,主要表现为精神活动的不协调,认知功能损害是其核心症状之一。近年来,非侵入式磁共振影像技术被广泛应用于精神分裂症的研究,它可以量化分析大脑的结构形态和功能活动,有助于阐明精神分裂症的神经病理学机制,并为疾病的早期诊断提供可靠的客观依据。本文综述了近年来结构磁共振成像、弥散张量成像、静息态功能磁共振成像等技术和人脑连接组分析方法在精神分裂症中的应用。

【关键词】精神分裂症;磁共振影像;人脑连接组;综述

【中图分类号】R749.3;TP319.4

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)08-0848-07

Advances in magnetic resonance imaging for schizophrenia

YANG Yong-zhe^{1,2,3}, HUANG Biao^{2,3}, JI Hong-ke¹, YAO Yong-cheng¹, ZHANG Yue¹, WU Feng-chun^{4,5}, LU Xiao-bing^{4,5}, NING Yiping^{4,5}, WU Kai^{1,5}

1. Department of Biomedical Engineering, School of Materials Science and Engineering, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 2. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 3. Department of Radiology, Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, China; 4. Department of Psychiatry, Guangzhou Brain Hospital, Guangzhou 510370, China; 5. Guangzhou Brain Hospital-South China University of Technology Joint Research Centre for Neuroimaging, Guangzhou 510370, China

Abstract: Schizophrenia is a kind of common and severe mental disorder with perceptual, intellectual, emotional, and behavioral dysfunctions. The main clinical manifestation of schizophrenia patients is uncoordinated mental activity, and the cognitive impairment is one of core symptoms of schizophrenia. Recently, noninvasive magnetic resonance imaging (MRI) technology is widely used to study on schizophrenia because noninvasive MRI can quantify and analyze structural morphology and functional activity in the human brain. MRI technology can also help to explore neuropathological mechanisms of schizophrenia and to provide reliable objective basis for the early diagnosis of schizophrenia patients. The application of multimodal MRI technologies (e.g., structural MRI, diffusion tensor imaging, resting-state functional MRI) and human connectome analysis on schizophrenia in recent years were reviewed in the paper.

Key words: schizophrenia; magnetic resonance imaging; human connectome; review

【收稿日期】2016-04-18

【基金项目】国家自然科学基金青年科学基金(31400845);国家自然科学基金(81471654);广东省前沿与关键技术创新专项资金(重大科技专项)(2016B010108003);广东省公益研究与能力建设专项资金(2016A020216004);广州市产学研协同创新重大专项(201604020170);华南理工大学中央高校基本科研业务费(2013ZM046, 2015ZZ042)

【作者简介】杨勇哲, 硕士, 研究方向: 人脑连接组学, Tel: 020-2987875-4, E-mail: yangyong_zhe@163.com

【通信作者】吴凯, 博士, 副教授, 研究方向: 人脑连接组学, Tel: 020-29878754, E-mail: kaiwu@scut.edu.cn

前言

精神分裂症是一组受遗传因素作用同时受某些神经发育危险因素和外界环境不良刺激的影响,但具体病因和发病机制未明的精神病,是常见的重性精神疾病之一。精神分裂症患者常有感知觉、情感、思维、行为等多方面的障碍。精神分裂症患者发病的高峰年龄段在成年早期,慢性化的病程和神经认知功能的严重受损使得患者家庭的劳动力损失巨大。目前常用定量维度来描述精神分裂症的症状,

如用阳性与阴性症状量表(Positive And Negative Syndrome Scale, PANSS)对症状进行定量评估^[1]。现阶段,由于缺乏确定的生物学标记,精神分裂症诊断的信度问题仍未解决。

目前,精神分裂症有神经系统损伤已经为人们所共识,研究大脑结构和功能的改变有可能发现可用于诊断精神分裂症的生物学标记。对精神分裂症患者大脑非侵入式的研究可追溯到1976年Johnstone等^[2]首次通过CT技术发现了精神分裂症患者侧脑室的扩大。但CT和磁共振相比,对软组织的分辨力较差,Smith等^[3]于1984年首次对精神分裂症患者进行磁共振研究。结构磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)使得对活体大脑的高空间分辨率成像成为可能,弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)可以实现活体观察脑白质内神经纤维束,而功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)可以检测大脑的功能活动。磁共振技术的发展使得寻找到精神分裂症的神经影像学标记物并应用于临床诊断成为可能,因此研究人员对精神分裂症患者大脑的探索逐步深入并取得丰硕的成果。本文对结构MRI、DTI、静息态fMRI(resting-state fMRI, rs-fMRI)等技术和人脑连接组分析方法在精神分裂症中的应用进行简要的概述。

1 结构MRI研究

早期对精神分裂症患者大脑结构的研究是通过尸检的方法,主要发现了边缘系统和颞叶的异常,包括杏仁核-海马体、海马旁回、带状回、基底核和侧脑室的颞角部分^[4]。随着MRI技术的出现和应用,首先出现了大量的结构MRI研究。常见的处理结构MRI图像的方法有感兴趣区法(Region of Interest, ROI)、基于体素的形态学分析(Voxel-Based Morphometry, VBM)法、基于源的形态学分析法(Source-Based Morphometry, SBM)。ROI法是基于先验知识将大脑特定区域手动或自动勾画出来,分割比较精确,但比较费时,而且如果各个研究对ROI的定义不同,结果很难直接比较。VBM分析指的是在体素水平上对灰质或白质的特征进行比较。VBM分析的整个数据处理流程如下:将高分辨率的图像空间标准化到一个立体空间,对灰质、白质、脑脊液进行分割,之后再行平滑处理。VBM法和ROI法相比,不需要先验假设,可以在全脑范围内检测异常,速度更快,但在图像配准的过程中仍存在问题,平滑程度的选取也没有达成共识,在多个被试图像进行比较时,由于是在全脑范围内进行比较,使得统计更严格,可能使一些

有效的信息湮没^[5]。SBM是VBM多变量的扩展,和VBM相比,更好地利用了体素间的联系,将具有相似信息的体素聚类到一个空间模块,成为一个“源”,利用这些“源”来区分疾病组和正常组。

1.1 慢性精神分裂症患者的研究

目前关于慢性精神分裂症患者大脑结构异常比较一致的发现是大脑体积减小,第三脑室及侧脑室扩大,额叶、颞叶及其内侧结构和前扣带回的灰质减少^[6-10],也有发现表明顶叶、枕叶和丘脑的灰质减少^[8,10]。Glahn等^[6]使用了1 195名精神分裂症患者和1 262名正常被试者的MRI数据进行了Meta分析,患者组和正常被试组相比,在双侧脑岛、前扣带回、左侧海马旁回、左侧中央前回、中央后回和丘脑的灰质密度显著减小,在双侧壳核和尾状核的右侧头部灰质密度显著增加,并指出灰质密度的增加可能和抗精神病药物的使用有关。Xu等^[8]采用SBM方法对精神分裂症患者和正常被试者的结构MRI数据进行了分析,发现了双侧颞叶、丘脑、基底核、顶叶和额颞叶这五个和精神分裂症相关的灰质“源”;对同样的数据进行VBM分析,并未发现精神分裂症患者大脑的基底核、顶叶和枕叶的异常,这表明SBM方法的应用可能会有更广泛的发现。Gupta等^[7]也同时使用SBM和VBM进行了分析,得出了类似的结论,其中最显著的灰质减少区域位于颞上回、额下回和脑岛,同时发现了脑干和小脑的灰质增加,作者同样指出这种灰质增加可能是抗精神病药物的使用导致的。

上述研究的发现中,额叶、颞叶主要与高级认知功能相关,其中颞叶与听觉、语言功能相关。幻听和思维障碍是精神分裂症患者的常见症状,这就促使很多学者对患者临床指标和结构改变程度之间的关系进行分析,从而进一步加深对该疾病的理解。ROI和VBM的研究都表明幻听和颞上回、颞中回有关^[11],双侧颞上回的体积越小,幻听症状越严重^[12]。Antonova等^[9]研究了45名精神分裂症患者和43名正常被试的大脑结构,表明患者脑体积和灰质体积越小,智力水平(Intelligent Quality, IQ)越低,同时发现左额下回、左舌回和左前颞上回的灰质减少,上纵束和枕叶的白质减少,壳核和楔前叶的灰质增加。Sui等^[13]分析了精神分裂症患者精神分裂症认知功能成套测验(MATRICES Consensus Cognitive Battery, MCCB)评分和灰质体积的关系,表明丘脑、纹状体、海马体、海马旁回和视觉皮层的灰质体积越小,认知水平就越差。这些研究一致表明了精神分裂症的临床症状、认知功能下降与大脑的结构异常相关,为阐明疾病的神经病理机制和寻找更加有效的治疗手段提供了参考。

1.2 首发精神分裂症患者的研究

研究首发未用药物患者可以避免药物的影响和疾病本身发展对大脑结构的影响,有助于寻找有效的生物学标记物从而应用于早期诊断。有研究表明和慢性精神分裂症患者相比,首发精神分裂症患者大脑结构改变的范围没有那么广泛^[14-16],这进一步说明精神分裂症是一种慢性疾病。Watson等^[17]发现首发精神分裂症患者的结构变化主要集中在边缘系统,如灰质体积在海马体、海马旁回、丘脑、纹状体和小脑的减小,白质体积在右侧海马旁回、脑干以及胼胝体的减小;该研究还发现了左扣带回和楔前叶的灰质体积增加和左扣带回、后扣带回和右额中回的白质体积的增加。Sheng等^[18]发现首发精神分裂症患者在额上回、眶额皮质、额中回、前扣带皮层、颞中回、颞下回、海马旁回、脑岛、舌回、梭状回灰质体积下降,右侧的额颞叶皮层灰质体积显著高于左侧,而这种不对称程度和症状的严重程度具有统计学意义上的相关性,但却发现了小脑灰质体积的增加,和Watson^[17]的研究相矛盾。Watson^[17]等和Sheng等^[18]的研究表明了首发精神分裂症患者大脑异常的脑区也主要集中在额叶、颞叶及其内侧结构,他们结果的不一致性可能是因为样本量较少所致,也可能因为精神分裂症在临床上可分成若干类型,而这种多样性也为寻找用于早期临床诊断的生物标记物制造了困难^[19]。

1.3 长期研究

为了能更好地理解精神分裂症的病因、发病机制和病程,很多学者开展了长期研究。Olabi等^[20]一项涉及27项长期研究的Meta分析表明:随着发病时间的增加,和健康被试者相比,精神分裂症患者的总灰质、额叶灰质、额叶/顶叶/颞叶白质的萎缩加剧,侧脑室扩大幅度显著增加,这表明精神分裂症患者的大脑结构异常会随着时间推移而不断变化的。Vita等^[21]对首发患者长期研究的分析也得出了相似的结论,发现患者总灰质体积、额叶/颞叶/顶叶/左赫氏回的灰质体积和正常被试者相比减小幅度有显著增加。Ferro等^[22]发现男性精神分裂症患者发病一年后和首发时相比,中央后回体积显著减小,但女性组未发现组间显著差异;并发现首发时,患者右中央后回灰质体积和阳性症状量表(Scale for Assessment of Positive Symptoms, SAPS)评分正相关,左中央后回灰质体积和首次发作时的年龄正相关,但一年后这种相关性就变弱了,可能是受药物的影响。Van Haren等^[16]对96名精神分裂症患者和113正常被试进行了为期五年的长期研究,发现和正常被试相比,精神

分裂症患者在左侧额上区域(Brodmann areas 9/10)、左侧颞上回、右侧尾状核和右侧丘脑的灰质密度下降幅度显著增加,额上区域的灰质密度减小程度和这五年氯氮平和奥氮平的总用量呈负相关,表明了抗精神病药物治疗可能减少大脑灰质的损失。上述研究表明随着患病时间的增加,精神分裂症患者额叶、颞叶灰质萎缩速度与正常人相比显著加快,而这一萎缩速度与性别和抗精神类药物的服用相关。

2 DTI研究

白质起着连接不同脑区的作用,因此它的异常被认为是神经疾病的重要特征之一。DTI利用扩散权重脉冲序列来判断水分子的扩散张量从而显示脑白质内神经传导束走向,同时可以实现对白质纤维束的损害程度及范围的判断。在DTI研究中常用的指标有部分各向异性(Fractional Anisotropy, FA)、平均扩散率(Mean Diffusivity, MD)和径向扩散率(Radial Diffusivity, RD)等,基于纤维束示踪的空间统计分析方法(Tract Based Spatial Statistics, TBSS)是一种适用于DTI图像的统计分析方法,它克服了VBM分析在配准、平滑和多重比较校正过程中的不足,可以对不同被试主要纤维束上的特征进行组间比较,而且这种组间对比结果与VBM分析方法相比具有更高的敏感度^[23]。对于首发精神分裂症患者和慢性精神分裂症患者,DTI研究最一致的发现是胼胝体膝部和扣带回的异常^[24-28],也有一些研究表明胼胝体膝部和压部^[24, 27],内囊^[29-30]、额枕束^[31-32]、上纵束^[33-34]、下纵束^[31-32]和穹窿^[35-36]的异常,这里主要讨论关于FA值的研究。

近来,Ellison-Wright等^[24]应用TBSS研究白质纤维束,发现和正常被试相比,精神分裂症患者的胼胝体的膝部,体部和压部以及内囊的左前支FA值显著减小;对于同样的被试,用纤维跟踪成像技术分析,FA值在胼胝体膝部显著减少,这表明TBSS方法可以检测出更加细微的差异即更加敏感。Ellison-Wright^[37]的另外一项研究表明了和正常被试比,精神分裂症患者左侧额叶深部白质和左侧颞叶深部白质的FA值显著减小,其中额叶深部白质横穿额叶,丘脑和扣带回,颞叶深部白质横穿额叶、脑岛、海马-杏仁核、颞叶和枕叶,这些脑区的灰质异常在结构MRI研究中是较为一致的发现,这一研究表明这些灰质区域间的连接可能存在异常。Liu等^[31]也用TBSS方法分析了未经药物治疗的慢性精神分裂症患者,发现了精神分裂症患者较正常被试在左下纵束和左下额枕束的FA值显著下降,并分析这种大脑结构的异常和MC-

CB量表评分之间的关系,发现FA值越低,处理信息速度越慢,语言学习,视觉学习的能力越差。Ohtani^[38]等研究了首发精神分裂症患者白质异常和临床量表评分之间的关系,发现了精神分裂症患者较正常被试在眶额皮层中部和前扣带皮层喙部白质连接的FA值显著下降,且该白质连接左后侧的FA下降程度和阴性症状量表(Scale for Assessment of Negative Symptoms, SANS)中快感缺乏-社交缺乏评分正相关,右后侧FA下降程度和SANS中的情感淡漠评分、SANS总分、SAPS中幻觉评分、错觉评分、SAPS总分正相关。尽管这些研究有一些不一致的地方,但都揭示了精神分裂症患者的白质完整性降低,并且降低的程度和临床表现相关,这间接表明了神经连接的受损可能是精神分裂症病理生理机制的一部分。

3 rs-fMRI研究

fMRI基于血氧水平依赖(Blood Oxygen Level Dependent, BOLD)效应,通过测量局部脑区中脱氧血红蛋白浓度的改变来间接表明大脑神经元的功能活动,主要分为任务态(Task-related)和静息态(Resting-state)。任务态fMRI通过事先设定好的特定任务刺激被试然后检测大脑的反应,但对于一些认知受损或认知尚未发育完成的被试来说完成任务有一定困难。而rs-fMRI不需要执行特殊的任务,只需被试闭上眼睛,大脑清醒但不刻意做任何系统思考,克服了上述缺点,下面主要介绍rs-fMRI在精神分裂症方面的研究。

目前rs-fMRI的主要方法包括局部一致性(Regional Homogeneity, ReHo)分析、低频振荡振幅(Amplitude of Low Frequency Fluctuation, ALFF)分析、独立成分分析(Independent Component Analysis, ICA)和ROI分析等。本文侧重介绍ReHo和ALFF分析方法的研究进展,比较一致的发现是精神分裂症患者额叶和颞叶的功能活动出现异常。

Chen等^[39]研究了偏执型精神分裂症的rs-fMRI,发现了精神分裂症患者较正常被试有额上回和颞上回的ReHo值下降,并且发现精神分裂症患者额上回左侧的ReHo值显著小于右侧的。Yu等^[40]基于69名精神分裂症和62名正常被试的rs-fMRI用ReHo的方法分析了三个不同频段(slow-5:0.01~0.027 Hz; slow-4:0.027~0.08 Hz; typical band: 0.01~0.08 Hz)的自发神经活动,表明和正常被试组相比,精神分裂症组中央前回、颞中回和后脑岛的ReHo下降,前额内侧皮层和前脑岛的ReHo上升;此外,该研究还发现梭状回和额上回在频段slow-4的ReHo值显著大于其在

slow-5的ReHo值,基底核,海马旁回和背侧前额中回在频段slow-5的ReHo值显著大于其在slow-4的ReHo值,这表明了ReHo的改变和频率是相关的。随后他们又利用同样的数据分三个频段进行了ALFF和部分低频振荡振幅(fractional ALFF, fALFF)分析^[41],也发现了振荡频率的异常取决于测试采用的频段,并发现精神分裂症患者和正常被试相比,位于左枕中回并延伸到海马旁回和舌回的脑区和位于中央后回、中央前回、后顶叶、楔前叶和左后脑岛的脑区的ALFF显著减小,在双侧颞中回、右侧额下回和右侧额内侧回的ALFF显著增大。这两项研究中ALFF和ReHo异常的脑区有很大程度的重叠,而且一致表明研究应该考虑到不同频段对研究结果的影响。Turner等^[42]同时对306名被试(146精神分裂症)的rs-fMRI进行了ALFF分析和fALFF分析,发现和正常被试组相比,精神分裂症组在枕叶,后顶叶和颞上回的ALFF较小,在额叶、颞叶、脑岛的部分区域ALFF较大,在所有脑区的fALFF都较小。Xu等^[43]同时使用ReHo、ALFF和fALFF的方法进行Meta分析,发现这三种方法研究的结果是一致的,和正常被试相比,精神分裂症患者的ReHo、ALFF和fALFF下降的脑区主要位于体感皮层、后顶叶和枕叶,ReHo、ALFF和fALFF升高的脑区主要位于双侧纹状体、颞叶内侧和前额叶内侧,和Turner等^[42]研究的结果基本一致。Xu等^[43]随后采用86名精神分裂症和89名正常被试的rs-fMRI数据验证了该结果,表明了这些脑区自发神经活动的异常。这些研究表明:对于同样的被试,ReHo、ALFF和fALFF的改变很相似,但仍有一些不同。一方面,相似性可能是因为这些指标都反映了自发的神经活动,都和脑血流相关^[44],并且它们之间有很强的正相关性^[45];另一方面,差异性可能是由于ReHo和ALFF反映了自发神经活动的不同方面,ALFF反映了一个确定体素神经活动的低频振荡振幅,而ReHo为一个体素和其周围体素的一致性。

4 人脑连接组分析研究

人脑是一个复杂的系统,数以亿计的神经元细胞和突触构成了一个脑结构网络,这个网络可能是人脑进行信息处理和认知表达的生理基础;神经元的自发活动以及受外界刺激产生的兴奋或抑制活动通过突触传递到其他相关神经元,从而形成了一个动态的脑功能网络,使得各神经元间、神经系统各部分间的神经活动可以协调进行^[46]。图论是复杂网络分析的重要数学工具,图论中网络可以表示为由节点和边组成的图,节点表示网络的基本单元,边表示

这些基本单元之间的连接。网络的拓扑属性主要包括节点度(Degree Centrality)、集群系数(Clustering Coefficient)、局部效率(Local Efficiency)、最短路径长度(Shortest Path Length)、全局效率(Global Efficiency)和小世界(Small World)属性。基于图论的人脑连接组(Human Connectome)分析方法的研究包括脑结构网络和脑功能网络研究,为进一步窥探大脑内部神经活动规律和精神疾病的神经病理学机制提供了新的视角。

4.1 脑结构网络

网络节点和节点间连接的定义是构建脑结构网络的关键,目前复杂脑结构网络的网络节点一般为图像体素或由先验模板划分的脑区,节点间的连接为白质纤维束的连接数目、密度、概率等或脑形态学数据如灰质密度、灰质体积以及皮层厚度之间的相关性^[46]。脑结构网络比较一致的发现是精神分裂症患者额叶及颞叶核心节点数量减少和平均最短路径增加即全局效率降低。Bassett等^[47]研究了203名精神分裂症患者和259名正常被试的结构MRI数据,采用Brodmann图谱定义了大脑的104个脑区并将其作为脑结构网络的节点,并将这些脑区灰质体积的偏相关系数定义为脑结构网络的边,网络属性的分析结果表明精神分裂症患者额叶核心节点数量的减少、非额叶脑区核心节点数量的增加以及全脑网络最短路径长度的增加。Van den Heuvel等^[48]采用DTI数据追踪白质纤维束从而构建了40名精神分裂症患者和40名正常被试的脑结构网络,虽然发现患者脑结构网络也显现出了小世界属性,但和正常被试相比,在额区和颞区,尤其是双侧额叶皮层和颞极部分的网络最短路径显著增大,额叶的核心节点显著减少,表明了额叶、颞叶部分连接的受损。以上脑灰质结构网络和脑白质结构网络的主要发现与Crossley等^[49]的Meta分析结果非常相似,这项包含了26种脑病、超过2万个被试的针对脑网络核心节点的研究中发现,这26种脑病的损伤部位主要都位于核心节点,其中精神分裂症损伤的核心节点主要分布在额叶和颞叶。

此外,很多研究还分析了脑结构网络属性和临床数据之间的相关性。Wang等^[50]利用79名精神分裂症患者和96名年龄性别匹配的正常被试的DTI图像构建脑网络,发现精神分裂症患者组和正常被试组对比,全局效率下降,分布在额叶联合皮层、边缘系统、边缘系统和左侧壳核的核心节点局部效率下降,并且网络的全局效率和PANSS评分负相关。Zhang等^[51]对首发未用药精神分裂症患者的研究也

得出了类似的结论,发现了精神分裂症患者脑网络具有小世界属性,但和正常被试的网络相比,局部效率、全局效率和节点度值显著下降,网络最短路径长度显著增加,在控制系统、感觉运动系统、基底核和边缘系统的核心节点效率显著降低,且感觉运动系统的节点效率和PANSS评分正相关,这一研究表明了在疾病的开始阶段脑结构网络就已经发生了改变。上述研究都表明了症状越严重,网络的全局效率或局部效率就越低,信息整合的速度越慢。Zalesky等^[52]用和Wang等^[50]同样的方法构建脑结构网络发现精神分裂症患者额叶内侧、顶叶、枕叶和左侧颞叶的连接受损,尽管患者脑结构网络具有小世界属性,但有向随机网络转化的趋势,而且和正常人相比全局效率下降了至少20%;但是该研究只发现了正常人的智力表现和大脑的效率有统计学意义上的关系,这可能是因为患者认知功能的普遍受损,使得IQ普遍降低以至于没有发现和大脑效率的相关性。

4.2 脑功能网络

大脑功能网络是对大脑不同脑区之间的动态协调性的直观描述,对于fMRI一般将图像体素或根据先验模板划分的脑区定义为网络节点,将不同节点记录的神经活动信号之间的动态协调性定义为边^[46]。脑功能网络研究的主要发现有全局网络属性的显著改变,特别是有偏向于随机网络属性的趋势,以及核心节点的异常主要分布于额叶和颞叶。

Liu等^[53]首先将图论应用于精神分裂症患者rs-fMRI数据构建的脑功能网络,通过构建31名精神分裂症患者和31名正常被试的脑功能网络,发现和正常被试组相比,患者组聚类系数和全局效率降低,小世界属性减弱,网络最短路径长度增加,在前额叶、顶叶和颞叶的小世界属性显著减弱,另外发现聚类系数/全局效率和疾病的持续时间负相关。Lo等^[54]利用25名精神分裂症患者、25名患者第一关系亲属和29名正常被试的rs-fMRI的数据构建脑功能网络,发现患者组核心节点减少,聚类系数降低,但在核心节点受到攻击时网络稳定性反而增强,这可能表明了网络的随机性增强。此外,患者亲属组的网络拓扑属性也存在异常的改变,网络的随机性也增强,但程度和患者组相比较弱。另一项关于幼年发病的精神分裂症患者研究也表明精神分裂症患者的功能网络有从小世界网络转换到随机网络的趋势,并且聚类系数降低,网络效率和稳定性增强^[55]。Lord等^[56]对有极高精神分裂症发病可能的人群做了研究,发现了前扣带皮层的拓扑中心性下降,表明和正常被试相比,高发病可能人群的前扣带皮层在任务相关

网络所起作用更小。这项研究揭示前扣带回受损可能是精神分裂症的前驱特征,可以作为诊断精神分裂症的潜在生物学标记。

5 结语与展望

对精神分裂症患者结构MRI、DTI、rs-fMRI和人脑连接组学的研究主要的发现是额叶和颞叶的结构、功能异常以及它们之间、它们和其他脑区间结构和功能连接的减弱,脑结构和功能网络的拓扑结构改变,包括全局和局部效率下降、小世界属性减弱和额颞叶核心节点的改变,这些异常的指标与精神分裂症患者认知功能的指标有显著的相关性,这为进一步阐明精神分裂症的生理病理机制、实现早期诊断和进行有效治疗提供了参考。然而人脑是一个高效且复杂的系统,据估计一个成年人的大脑中约有1 000亿个神经元细胞^[46],目前对人脑的研究主要还是在宏观层次,随着MRI成像技术及图像分析技术的进步,未来对人脑的研究会往微观化、精准化、量化的方向发展。近年来,MRI、脑电图、脑磁图以及近红外光成像等技术的多模态数据融合研究成为神经影像学的发展趋势,这些技术可以扬长避短,如结构MRI的空间分辨率较高,DTI可以对白质纤维束进行重建,脑电图和脑磁图时间分辨率非常高等。此外,精神分裂症是一种异质性很高的疾病,有很多亚型,之前很多研究存在不一致的发现,因此对精神分裂症亚型进行大样本长期研究可能更有利于阐明精神分裂症的神经病理学机制。最后,精神分裂症的发病原因和神经病理学机制非常复杂,需要跨学科、多层次、全方位地交叉深入研究,例如随着人工智能以及大数据分析技术的发展,支持向量机和深度学习等技术可以有效地进行精神分裂症患者和正常被试的自动分类,具有重要的临床价值和市场前景。

【参考文献】

- [1] KAY S R, FISZBEIN A, OPLER L A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia [J]. *Schizophr Bull*, 1987, 13(2): 261-276.
- [2] JOHNSTONE E C, CROW T J, FRITH C D, et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia [J]. *Lancet*, 1976, 2(7992): 924-926.
- [3] SMITH R C, CALDERON M, RAVICHANDRAN G K, et al. Nuclear magnetic resonance in schizophrenia: a preliminary study [J]. *Psychiatry Res*, 1984, 12(2): 137-147.
- [4] SHENTON M E, DICKEY C C, FRUMIN M, et al. A review of MRI findings in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2001, 49(1-2): 1-52.
- [5] ASHBURNER J, FRISTON K J. Voxel-based morphometry- the methods [J]. *Neuroimage*, 2000, 11(6 Pt 1): 805-821.
- [6] GLAHN D C, LAIRD A R, ELLISON-WRIGHT I, et al. Meta-analysis of gray matter anomalies in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(9): 774-781.
- [7] GUPTA C N, CALHOUN V D, RACHAKONDA S, et al. Patterns of gray matter abnormalities in schizophrenia based on an international mega-analysis [J]. *Schizophr Bull*, 2014, 41(5): 384-396.
- [8] XU L, GROTH K M, PEARLSON G, et al. Source-based morphometry: the use of independent component analysis to identify gray matter differences with application to schizophrenia [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(3): 711-724.
- [9] ANTONOVA E, KUMARI V, MORRIS R, et al. The relationship of structural alterations to cognitive deficits in schizophrenia: a voxel-based morphometry study [J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 58(6): 457-467.
- [10] KRECZMANSKI P, HEINSEN H, MANTUA V, et al. Volume, neuron density and total neuron number in five subcortical regions in schizophrenia [J]. *Brain*, 2007, 130: 678-692.
- [11] ALLEN P, LAROI F, MCGUIRE P K, et al. The hallucinating brain: a review of structural and functional neuroimaging studies of hallucinations [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(1): 175-191.
- [12] MODINOS G, COSTAFREDA S G, VAN TOL M J, et al. Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies [J]. *Cortex*, 2013, 49(4): 1046-1055.
- [13] SUI J, PEARLSON G D, DU Y, et al. In search of multimodal neuroimaging biomarkers of cognitive deficits in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(11): 794-804.
- [14] NAKAMURA M, SALISBURY D F, HIRAYASU Y, et al. Neocortical gray matter volume in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI study [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(7): 773-783.
- [15] MEISENZAHLE M, KOUTSOULERIS N, BOTTLENDER R, et al. Structural brain alterations at different stages of schizophrenia: A voxel-based morphometric study [J]. *Schizophr Res*, 2008, 104(1-3): 44-60.
- [16] VAN HAREN N E, HULSHOFF POL H E, SCHNACK H G, et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2007, 32(10): 2057-2066.
- [17] WATSON D R, ANDERSON J M, BAI F, et al. A voxel based morphometry study investigating brain structural changes in first episode psychosis [J]. *Behav Brain Res*, 2012, 227(1): 91-99.
- [18] SHENG J, ZHU Y, LU Z, et al. Altered volume and lateralization of language-related regions in first-episode schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2013, 148(1-3): 168-174.
- [19] DAZZAN P, ARANGO C, FLEISCHACKER W, et al. Magnetic resonance imaging and the prediction of outcome in first-episode schizophrenia: a review of current evidence and directions for future research [J]. *Schizophr Bull*, 2015, 41(3): 574-583.
- [20] OLABI B, ELLISON-WRIGHT I, MCINTOSH A M, et al. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A Meta-Analysis of Structural Magnetic Resonance Imaging Studies [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(1): 88-96.
- [21] VITA A, DE PERI L, DESTI G, et al. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies [J]. *Transl Psychiatry*, 2012, 2(11): e190.
- [22] FERRO A, ROIZ-SANTIÁÑEZ R, FOZ O G, et al. A cross-sectional

- and longitudinal structural magnetic resonance imaging study of the post- central gyrus in first- episode schizophrenia patients [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 231(1): 42-49.
- [23] SMITH S M, JENKINSON M, JOHANSEN-BERG H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(4): 1487-1505.
- [24] ELLISON-WRIGHT I, NATHAN P J, BULLMORE E T, et al. Distribution of tract deficits in schizophrenia[J]. *BMC Psychiatry*, 2014, 14(1): 99.
- [25] PETERS B D, BLAAS J, DE HAAN L. Diffusion tensor imaging in the early phase of schizophrenia what have we learned?[J]. *J Psychiatr Res*, 2010, 44(15): 993-1004.
- [26] KANAAN R, BARKER G, BRAMMER M, et al. White matter microstructure in schizophrenia: effects of disorder, duration and medication[J]. *Br J Psychiatry*, 2009, 194(3): 236-242.
- [27] PATEL S, MAHON K, WELLINGTON R, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2011, 129(2-3): 149-155.
- [28] THOMASON M E, THOMPSON P M. Diffusion imaging, white matter, and psychopathology[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2011, 7: 63-85.
- [29] ROSENBERGER G, NESTOR P G, OH J S, et al. Anterior limb of the internal capsule in schizophrenia: a diffusion tensor tractography study [J]. *Brain Imaging Behav*, 2012, 6(3): 417-425.
- [30] LEE S H, KUBICKI M, ASAMI T, et al. Extensive white matter abnormalities in patients with first-episode schizophrenia: A diffusion tensor imaging (DTI) study[J]. *Schizophr Res*, 2013, 143(2-3): 231-238.
- [31] LIU X, LAI Y, WANG X, et al. Reduced white matter integrity and cognitive deficit in never-medicated chronic schizophrenia: a diffusion tensor study using TBSS[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 252: 157-163.
- [32] LIU X Y, LAI Y Y, WANG X J, et al. A combined DTI and structural MRI study in medicated-naive chronic schizophrenia[J]. *Magn Reson Imaging*, 2014, 32(1): 1-8.
- [33] MARQUES T R, TAYLOR H, CHADDUCK C, et al. White matter integrity as a predictor of response to treatment in first episode psychosis[J]. *Brain*, 2014, 137: 172-182.
- [34] SHERGILL S S, KANAAN R A, CHITNIS X A, et al. A diffusion tensor imaging study of fasciculi in schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(3): 467-473.
- [35] FITZSIMMONS J, KUBICKI M, SMITH K, et al. Diffusion tractography of the fornix in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2009, 107(1): 39-46.
- [36] FITZSIMMONS J, HAMODA H M, SWISHER T, et al. Diffusion tensor imaging study of the fornix in first episode schizophrenia and in healthy controls [J]. *Schizophr Res*, 2014, 156(2-3): 157-160.
- [37] ELLISON-WRIGHT I, BULLMORE E. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2009, 108(1-3): 3-10.
- [38] OHTANI T, BOUIX S, LYALL A E, et al. Abnormal white matter connections between medial frontal regions predict symptoms in patients with first episode schizophrenia[J]. *Cortex*, 2015, 71: 264-276.
- [39] CHEN J, XU Y, ZHANG K R, et al. Comparative study of regional homogeneity in schizophrenia and major depressive disorder [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2013, 162 (1): 36-43.
- [40] YU R J, HSIEH M H, WANG H L S, et al. Frequency dependent alterations in regional homogeneity of baseline brain activity in schizophrenia[J]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e57516.
- [41] YU R J, CHIEN Y L, WANG H L, et al. Frequency-specific alterations in the amplitude of low-frequency fluctuations in schizophrenia[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(2): 627-637.
- [42] TURNER J A, DAMARAJU E, VAN ERP T G, et al. A multi-site resting state fMRI study on the amplitude of low frequency fluctuations in schizophrenia[J]. *Front Neurosci*, 2013, 7: 137.
- [43] XU Y J, ZHUO C J, QIN W, et al. Altered spontaneous brain activity in schizophrenia: a meta-analysis and a large-sample study [J]. *Biomed Res Int*, 2015: 1-11.
- [44] LI Z, ZHU Y, CHILDRESS A R, et al. Relations between BOLD fMRI-derived resting brain activity and cerebral blood flow [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44556.
- [45] YUAN R, DI X, KIM E H, et al. Regional homogeneity of resting-state fMRI contributes to both neurovascular and task activation variations[J]. *Magn Reson Imaging*, 2013, 31(9): 1492-1500.
- [46] LIANG X. Human connectome: Structural and functional brain networks[J]. *CSB*, 2010, 55(16): 1565.
- [47] BASSETT D S, BULLMORE E, VERCHINSKI B A, et al. Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(37): 9239-9248.
- [48] VAN DEN HEUVEL M P, MANDI R C, STAM C J, et al. Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(47): 15915-15926.
- [49] CROSSLEY N A, MECHELLI A, SCOTT J, et al. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders[J]. *Brain*, 2014, 137: 2382-2395.
- [50] WANG Q F, SU T P, ZHOU Y, et al. Anatomical insights into disrupted small-world networks in schizophrenia [J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2): 1085-1093.
- [51] ZHANG R, WEI Q, KANG Z, et al. Disrupted brain anatomical connectivity in medication-naive patients with first-episode schizophrenia[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(2): 1145-1159.
- [52] ZALESKY A, FORNITO A, SEAL M L, et al. Disrupted axonal fiber connectivity in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69 (1): 80-89.
- [53] LIU Y, LIANG M, ZHOU Y, et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 4): 945-961.
- [54] LO C Y, SU T W, HUANG C C, et al. Randomization and resilience of brain functional networks as systems-level endophenotypes of schizophrenia[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(29): 9123-9128.
- [55] ALEXANDER-BLOCH A F, GOGTAY N, MEUNIER D, et al. Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia[J]. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 147.
- [56] LORD L D, ALLEN P, EXPERT P, et al. Characterization of the anterior cingulate's role in the at-risk mental state using graph theory [J]. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1531-1539.

(编辑:薛泽玲)