

## 首发精神分裂症患者磁共振脑结构形态学研究

王兴瑞<sup>1</sup>,徐永强<sup>1</sup>,朱元强<sup>1</sup>,李陈<sup>1</sup>,席一斌<sup>1</sup>,胡文钟<sup>1</sup>,王化宁<sup>2</sup>,印弘<sup>1</sup>

1.空军军医大学西京医院放射科,陕西 西安 710032; 2.空军军医大学西京医院心身科,陕西 西安 710032

**【摘要】目的:**探讨首发精神分裂症(FESZ)患者磁共振脑结构形态学变化。**方法:**分别采集86例FESZ患者(患者组)和86例健康人(对照组)的脑T<sub>1</sub>高分辨图像数据。采用FSL 5.0对数据进行基于体素的形态测量法(VBM)分析。**结果:**FSL-VBM显示,FESZ患者与对照组相比存在广泛的大脑灰质体积减小,包括中央前回、额上回、额中回、额下回、额内侧回、中央后回、顶下小叶、顶上小叶、缘上回、颞上回、颞中回、前扣带皮层、中扣带皮层及辅助运动区;小脑灰质体积增加( $P<0.05$ , TFCE校正)。**结论:**FESZ患者在发病的早期阶段即可能存在广泛的脑结构形态学异常。

**【关键词】**首发精神分裂症;灰质;磁共振成像;基于体素的形态测量法

**【中图分类号】**R445.2;R318

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2019)06-0667-05

## Brain morphology in patients with first-episode schizophrenia: a magnetic resonance imaging study

WANG Xingrui<sup>1</sup>, XU Yongqiang<sup>1</sup>, ZHU Yuanqiang<sup>1</sup>, LI Chen<sup>1</sup>, XI Yibin<sup>1</sup>, HU Wenzhong<sup>1</sup>, WANG Huaning<sup>2</sup>, YIN Hong<sup>1</sup>

1. Department of Radiology, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Department of Psychosomatic Medicine, Xijing Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

**Abstract: Objective** To investigate the morphological changes of the brain structure in patients with first-episode schizophrenia using magnetic resonance imaging (MRI). **Methods** High-resolution T<sub>1</sub>-weighted MRI images of the brain in 86 patients with first-episode schizophrenia and 86 age- and gender-matched healthy controls were collected. FMRIB software library (FSL) 5.0 was used for voxel-based morphometry (VBM) analysis. **Results** FSL-VBM revealed that compared with normal controls, patients with first-episode schizophrenia had extensively grey matter lost in brain regions which included precentral gyrus, superior frontal gyrus, middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus, medial frontal gyrus, postcentral gyrus, inferior parietal lobule, superior parietal lobule, supramarginal gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, anterior cingulate cortex, middle cingulate cortex and supplementary motor area, but increased grey matter volume in cerebellum ( $P<0.05$ , TFCE correction). **Conclusion** Patients with first-episode schizophrenia may have considerable brain morphological changes at the early stage.

**Keywords:** first-episode schizophrenia; grey matter; magnetic resonance imaging; voxel-based morphometry

### 前言

精神分裂症(Schizophrenia, SZ)是一种严重的精神疾病,主要表现为患者思维、情绪、行为及社会功能的缺陷。对SZ脑结构的磁共振成像研究显示,SZ患者的脑灰质体积较正常人减小<sup>[1]</sup>。有研究表明,SZ

脑灰质体积的下降与患者的精神症状和认知损害的严重程度存在相关性<sup>[2]</sup>。机器学习研究发现,灰质体积改变对临床区分SZ、双向情感障碍及正常人对照具有较高的诊断价值<sup>[3]</sup>。早期的形态学研究主要采用感兴趣区域(Regions of Interest, ROI)方法,但ROI方法的可复制性较低。基于体素的形态测量法(Voxel-Based Morphometry, VBM)是一种神经成像技术,其无需定义ROI并且能够发现脑容量的区域特异性改变,在疾病尤其是精神疾病的研究中越来越受欢迎。本研究拟采用FMRIB软件库(FMRIB Software Library)中的基于体素的形态测量法(FSL-VBM, FSL)软件检测大样本量首发精神分裂症(First-Episode Schizophrenia, FESZ)患者的磁共振脑结构形态学变化。

**【收稿日期】**2019-02-26

**【基金项目】**国家自然科学基金(81601474);陕西省重点研发计划(2017ZDXM-SF-048)

**【作者简介】**王兴瑞,硕士研究生,研究方向:功能磁共振成像及神经影像学,E-mail: 787229957@qq.com

**【通信作者】**印弘,博士,教授,博士生导师,研究方向:功能磁共振成像及神经影像学,E-mail: yinhong@fmmu.edu.cn

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

选取空军军医大学西京医院心身科2015年5月~2018年6月收治的住院及门诊FESZ患者,采用DSM-IV-TR结构式临床访谈(SCID),经两名心身科主治医师诊断符合美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV-TR)关于SZ的临床诊断标准,采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评估患者的症状严重程度。所有患者在扫描时均为首次来院就诊且服用抗精神病药物 $\leq 7$  d。同期选取与患者组性别、年龄相匹配的健康志愿者作为正常对照组。患者组和对照组排除标准:(1)符合DSM-IV诊断标准的分裂情感性精神障碍、心境障碍、精神发育迟滞、广泛性发育障碍、谵妄、痴呆、记忆障碍或其他认知障碍者;(2)患有严重的不稳定的躯体疾病者,已确诊糖尿病、甲状腺疾病、高血压病、心脏病等;(3)窄角型青光眼;(4)有癫痫病史、高热惊厥史者;(5)符合DSM-IV-TR酒药依赖(尼古丁依赖除外)诊断标准的患者;(6)有电休克治疗史;(7)患有或曾患药源性恶性综合征,严重迟发型运动障碍者;(8)有严重自杀企图者,或严重兴奋激越者;(9)不能遵医嘱服药者,或没有监护人者;(10)妊娠期或哺乳期妇女,或计划妊娠者;(11)头部外伤伴意识障碍超过5 min病史者;(12)磁共振扫描禁忌症。共入组FESZ患者86例,正常对照组86例。

本研究经空军军医大学西京医院临床研究伦理委员会同意,所有受试者均知情并签署知情同意书。

### 1.2 检查设备与方法

扫描均在空军军医大学西京医院放射科GE Discovery MR750 3.0 T磁共振扫描仪上进行,采用8通道矩阵头线圈进行图像采集。被试采取仰卧位,佩戴耳塞,同时佩戴颈托,头两侧加海绵垫,以尽量减少头部运动。以前后联合的连线作为扫描基线行3D Bravo T<sub>1</sub>加权扫描,扫描参数如下:TR为8.2 ms;TE为3.2 ms;矩阵256×256;视野256×256;层厚1 mm;翻转角12°。所有被试在扫描前均行常规T<sub>2</sub>WI扫描以排除颅内器质性病变。

### 1.3 图像处理

采用FSL-VBM工具包进行基于体素的形态测定,取各自默认参数对所有图像进行处理。步骤如下:(1)利用MRIcro软件将T<sub>1</sub>结构像的原始Dicom数据转换成FSL可以处理的数据格式,利用肉眼观察每位被试的结构像,剔除存在明显结构损伤和扫描伪影的被试;(2)利用FSL自带的BET工具将每位被试的结构像进行去脑壳操作,对生成的图像进行肉眼检查,若不理想,调

整BET的参数再进行这一步操作,直至生成的结果比较理想;(3)借助于FSL中的自动分割工具FAST4将每位被试去脑壳后的大脑结构像分割为白质、灰质、脑脊液,利用FLIRT工具将分割出的灰质图像和他们各自的镜像图像配准到FSL自带的标准ICBM-152模板上,将配准到标准模板的灰质图像和镜像图像连接成一个4D图像“template\_GM\_4D”,对该4D图像中的所有灰质图像进行平均得到基于本研究的模板[空间分辨率(2×2×2) mm<sup>3</sup>];(4)使用非线性配准工具FNIRT将第一步分割出的灰质图像配准到生成的基于本研究的模板上。由于配准过程变形场的非线性成分会引起图像的压缩或膨胀,FSL-VBM还引入了校正操作,将图像中的每个体素值除以变形场的雅克比行列式的数值,再将校正后的灰质图像连接成一个4D图像,并利用一个具有高斯核(Gaussian kernels)的滤波器对其进行空间平滑处理。

### 1.4 统计学分析

将患者组和对照组的脑灰质体积输入一般线性模型,年龄、性别和颅内总体积作为协变量。将区域脑灰质体积变化同5 000个随机排列做基于排列的非参数检验;(2)对统计结果采用无阈值簇群增强(Threshold-Free Cluster Enhancement, TFCE)校正方法,进行多重校正比较,校正后 $P<0.05$ 的脑区为差异有统计学意义的部位。

## 2 结果

### 2.1 受试者人口统计

表1为患者组和对照组的人口统计学资料和临床特征,两组被试年龄、性别比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 FESZ组和对照组的人口统计学资料及临床PANSS评分

Tab.1 Demographic data and clinical PANSS scores in patients with first-episode schizophrenia and normal controls

项目	患者组	对照组	P值
年龄/岁	23.5±6.9	24.0±6.3	0.61
性别(M/F)	46/40	45/41	0.88 <sup>+</sup>
病程/月	14.2±15.3	—	—
PANSS 评分			
阳性症状评分	21.7±5.4	—	—
阴性症状评分	20.6±7.3	—	—
一般精神病理学评分	44.1±8.4	—	—
PANSS 总分	86.8±14.2	—	—

2.2 基于体素的形态测量学结果

FSL-VBM结果显示FESZ组和对照组之间存在显著差异。FESZ患者在额叶、颞叶、顶叶和扣带皮层中表现出广泛的脑灰质体积减少,主要包括中央前回、额上回、额中回、额下回、额内侧回、中央后回、顶下小叶、顶上小叶、缘上回、颞上回、颞中回、前扣带皮层、中扣带皮层及辅助运动区(图1和表2)( $P<0.05$ , TFCE校正)。FSL-VBM显示FESZ组相比对照组存在局限区域的脑灰质体积增加(图2和表3)( $P<0.05$ , TFCE校正),主要位于小脑。

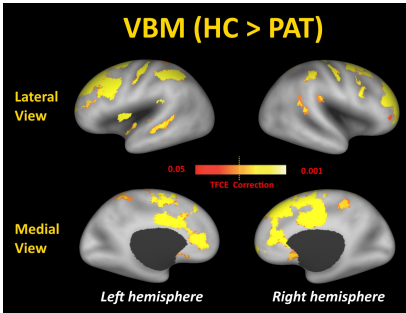


图1 FSL-VBM显示FESZ组较对照组脑灰质体积减小的脑区

Fig.1 Brain regions with reduced grey matter volume in patients with first-episode schizophrenia as compared with normal controls by FSL-VBM

3 讨论

本研究使用FSL-VBM测量了较大样本FESZ患者和健康对照组之间的脑灰质体积差异,结果同以往大多数研究结果类似。且FESZ患者广泛的脑灰质体积减小与FESZ患者VBM研究的Meta分析结果一致<sup>[4-5]</sup>。同时FSL-VBM显示的灰质减少主要见于额-颞-顶叶网络,这与以往FESZ额上回<sup>[6]</sup>、额中回<sup>[7]</sup>、额下回<sup>[8]</sup>、颞上回<sup>[9]</sup>、颞中回<sup>[10]</sup>、顶上小叶<sup>[11]</sup>、顶下小叶<sup>[12]</sup>灰质体积减少的研究结果一致。以往有很多VBM研究报道,SZ患者脑内包括海马回、海马旁回和杏仁核在内的边缘系统也存在灰质体积的下降<sup>[8,13]</sup>。上述结果提示SZ在早期阶段且未受抗精神病干预时大脑皮层即可能存在较为广泛的异常改变。

众所周知,与SZ相关的情感和认知障碍大多与额叶的结构及功能异常有关。额叶的部分结构,尤其是前扣带(Anterior Cingulate)和副扣带(Paracingulate)皮层,为边缘系统的重要组成部分,有研究指出SZ上述区域的灰质体积改变与患者的多种临床表现如定向障碍、注意力及思维障碍、偏执性、冲动攻击性等具有相关性<sup>[8,14-16]</sup>。额上回主要负责人

表2 FSL-VBM显示FESZ组较对照组脑灰质体积减小的脑区  
Tab.2 Brain regions with reduced grey matter volume in patients with first-episode schizophrenia as compared with normal controls by FSL-VBM

区域	R/L	体素个数	MNI坐标			1-P值
			x	y	z	
中央前回	L	1 087	-51	7	15	0.999 8
	R	750	29	-7	47	0.999 8
额上回	L	1 020	-24	38	32	0.999 8
	R	2 261	24	50	14	0.999 8
额中回	L	2 339	-31	42	26	0.999 8
	R	2 429	33	52	11	0.999 8
额下回	L	462	-47	7	15	0.999 8
	R	238	36	5	35	0.998 4
额内侧回	L	529	0	27	37	0.999 8
	R	1 084	13	48	31	0.999 8
中央后回	L	607	-51	-6	26	0.999 8
	R	498	32	-28	46	0.999 2
顶下小叶	L	828	-44	-46	36	0.999 4
顶上小叶	L	152	-44	-46	36	0.999 4
	R	334	47	-36	59	0.993 4
缘上回	R	230	39	-23	39	0.998 4
颞上回	L	198	-47	-35	5	0.993 4
颞中回	L	552	-51	-36	-1	0.993 4
前扣带皮层	L	543	-9	20	27	0.999 8
	R	503	9	44	11	0.998 0
中扣带皮层	L	658	-10	14	32	0.999 8
	R	783	1	-2	35	0.999 8
辅助运动区	L	763	1	26	47	0.999 8
	R	1 359	9	-7	47	0.999 8

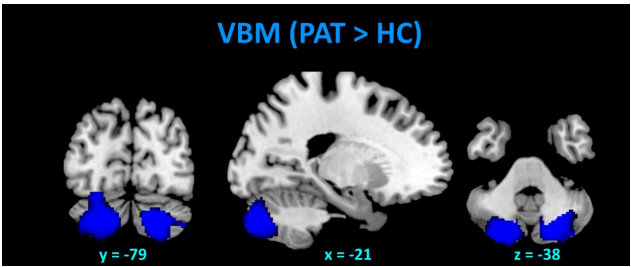


图2 FSL-VBM显示FESZ组较对照组脑灰质体积增加的脑区  
Fig.2 Brain region with increased grey matter volume in patients with first-episode schizophrenia as compared with normal controls by FSL-VBM



表3 FSL-VBM显示FESZ组较对照组脑灰质体积增加的区域  
Tab.3 Region with increased gray matter volume in patients  
with first-episode schizophrenia as compared with normal  
controls by FSL-VBM

区域	R/L	体素个数	MNI坐标			1-P值
			x	y	z	
小脑	R	1 778	22	-76	-44	0.999 8
	L	1 637	-24	-80	-38	0.999 0

的情感和行为组织能力<sup>[17]</sup>,SZ该部位的灰质体积改变可能与患者所表现出的对事物的计划性、判断力和决策能力等社会行为功能缺陷有关。SZ额下回区域的灰质体积改变与患者阳性症状、阴性症状的严重程度具有一定的相关性<sup>[18-19]</sup>,且患者在接受药物干预前的患病时间越长,灰质体积较正常人的变化就越明显<sup>[20]</sup>。颞叶及海马灰质体积的减小被认为参与了SZ的多种认知损害过程<sup>[21]</sup>。岛叶(Insula)灰质体积减小意味着躯体感觉皮层与边缘系统的功能连接减低<sup>[5,12]</sup>。另外,也有研究报道了顶叶区域尤其是顶上小叶的皮层厚度减低与SZ的多种认知功能障碍以及PANSS量表中的一般精神病理学评分存在相关性<sup>[22]</sup>。White等<sup>[23]</sup>指出,SZ脑内灰质体积的减小与中枢对信息加工处理过程中的网络连接功能减退存在一定的关联。以上内容提示SZ可能是一种复杂的、涉及脑内广泛皮层灰质结构和功能连接异常所导致的疾病。

此外,FSL-VBM显示小脑内脑灰质体积增加,这一点并不意外,因为当前的研究普遍认为小脑在SZ的病理生理学中扮演重要角色<sup>[24-25]</sup>。小脑蚓部通过小脑顶核与丘脑及边缘系统相关联,对于SZ患者,该部位存在异常可能会导致丘脑-边缘-额叶回路的功能受损<sup>[26]</sup>。现已证实小脑不仅在运动控制中起主要作用,而且还与更高级的认知功能有关<sup>[25]</sup>,因此,小脑蚓部异常所导致的丘脑-边缘-额叶回路功能受损可能与FESZ患者的执行功能、注意力以及社会认知行为缺陷有关。

综上,笔者采用VBM方法对较大样本量FESZ患者进行脑结构形态学研究,发现FESZ患者与正常对照人群相比存在广泛的大脑灰质体积减小及部分小脑区域灰质体积增加。本研究中纳入的所有患者均是临床首次接诊,且入院前未曾服用过抗精神病药物,从而在极大程度上规避了疾病慢性进程和抗精神病治疗的影响。本研究不足之处在于VBM处理步骤中仅使用了软件包提供的默认设置参数,因

此,后续有必要通过改变数据处理步骤中采用的参数来对脑结构图像进行更详细和全面的分析,以找出对FESZ患者的VBM结果的影响因素。

【参考文献】

[1] HONEA R, CROW T J, PASSINGHAM D, et al. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies[J]. Am J Psychiatry, 2005, 162(12): 2233-2245.

[2] CZEPIELEWSKI L S, WANG L, GAMA C S, et al. The relationship of intellectual functioning and cognitive performance to brain structure in schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2017, 43(2): 355-364.

[3] PALANIYAPPAN L, MAAYAN N, BERGMAN H, et al. Voxel-based morphometry for separation of schizophrenia from other types of psychosis in first-episode psychosis: diagnostic test[J]. Schizophr Bull, 2016, 42(2): 277-278.

[4] CHAN R C, DI X, MCALONAN G M, et al. Brain anatomical abnormalities in high-risk individuals, first-episode, and chronic schizophrenia: an activation likelihood estimation meta-analysis of illness progression[J]. Schizophr Bull, 2011, 37(1): 177-188.

[5] ELLISON-WRIGHT I, GLAHN D C, LAIRD A R, et al. The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis[J]. Am J Psychiatry, 2008, 165(8): 1015-1023.

[6] SUZUKI M, ZHOU S Y, TAKAHASHI T, et al. Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis[J]. Brain, 2005, 128(Pt 9): 2109-2122.

[7] HARMS M P, WANG L, CAMPANELLA C, et al. Structural abnormalities in gyri of the prefrontal cortex in individuals with schizophrenia and their unaffected siblings[J]. Br J Psychiatry, 2010, 196(2): 150-157.

[8] YAMASUE H, IWANAMI A, HIRAYASU Y, et al. Localized volume reduction in prefrontal, temporolimbic, and paralimbic regions in schizophrenia: an MRI parcellation study[J]. Psychiatry Res, 2004, 131(3): 195-207.

[9] KASAI K, SHENTON M E, SALISBURY D F, et al. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(1): 156-164.

[10] TANG J, LIAO Y, ZHOU B, et al. Decrease in temporal gyrus gray matter volume in first-episode, early onset schizophrenia: an MRI study[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e40247.

[11] YUE Y, KONG L, WANG J, et al. Regional abnormality of grey matter in schizophrenia: effect from the illness or treatment?[J]. PLoS One, 2016, 11(1): e0147204.

[12] SHAH C, ZHANG W, XIAO Y, et al. Common pattern of gray-matter abnormalities in drug-naive and medicated first-episode schizophrenia: a multimodal meta-analysis[J]. Psychol Med, 2017, 47(3): 401-413.

[13] TORRES U S, DURAN F L, SCHAUFELBERGER M S, et al. Patterns of regional gray matter loss at different stages of schizophrenia: a multisite, cross-sectional VBM study in first-episode and chronic illness[J]. Neuroimage Clin, 2016, 12: 1-15.

[14] WEISSMAN D H, GOPALAKRISHNAN A, HAZLETT C J, et al. Dorsal anterior cingulate cortex resolves conflict from distracting stimuli by boosting attention toward relevant events[J]. Cereb Cortex, 2005, 15(2): 229-237.

[15] SUZUKI M, NOHARA S, HAGINO H, et al. Regional changes in brain gray and white matter in patients with schizophrenia demonstrated with voxel-based analysis of MRI[J]. Schizophr Res,

- 2002, 55(1-2): 41-54.
- [16] LUI S, DENG W, HUANG X, et al. Association of cerebral deficits with clinical symptoms in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia: an optimized voxel-based morphometry and resting state functional connectivity study[J]. *Am J Psychiatry*, 2009, 166(2): 196-205.
- [17] KIM G W, KIM Y H, JEONG G W. Whole brain volume changes and its correlation with clinical symptom severity in patients with schizophrenia: a DARTEL-based VBM study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(5): e0177251.
- [18] BERGÉ D, CARMONA S, ROVIRA M, et al. Gray matter volume deficits and correlation with insight and negative symptoms in first-psychotic-episode subjects[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 123(6): 431-439.
- [19] SUGA M, YAMASUE H, ABE O, et al. Reduced gray matter volume of Brodmann's area 45 is associated with severe psychotic symptoms in patients with schizophrenia[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, 260(6): 465-473.
- [20] MALLA A K, BODNAR M, JOOBER R, et al. Duration of untreated psychosis is associated with orbital-frontal grey matter volume reductions in first episode psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2011, 125(1): 13-20.
- [21] 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.
- [22] ZHANG C, WANG Q, NI P, et al. Differential cortical gray matter deficits in adolescent- and adult-onset first-episode treatment-naïve patients with schizophrenia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 10267.
- [23] WHITE T P, JOSEPH V, FRANCIS S T, et al. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2010, 123(2-3): 105-115.
- [24] MOTHERSILL O, KNEE-ZASKA C, DONOHOE G. Emotion and theory of mind in schizophrenia-investigating the role of the cerebellum[J]. *Cerebellum*, 2016, 15(3): 357-368.
- [25] ANDREASEN N C, PARADISO S, O'LEARY D S. "Cognitive Dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry?[J]. *Schizophr Bull*, 1998, 24(2): 203-218.
- [26] ICHIMIYA T, OKUBO Y, SUHARA T, et al. Reduced volume of the cerebellar vermis in neuroleptic-naïve schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(1): 20-27.

(编辑:陈丽霞)