

首发精神分裂症神经软体征与脑结构的相关性研究

赵月秋¹, 刘文², 隋毓秀², 李元^{2*}

(¹江苏联合职业技术学院南京卫生分院, 江苏 南京 210038; ²南京医科大学附属脑科医院精神科, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:从家族史、神经系统软体征和脑影像学改变探讨神经发育异常在精神分裂症中的地位。方法:选取符合 DSM-IV 首发精神分裂症诊断标准的住院患者 101 例为研究对象,入院首日评估阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)量表,详细的家谱调查,神经系统软体征检查,按规定序列作头颅核磁共振扫描。并根据 Murry 所提出的分类标准,分为家族性和散发性两组。结果:①家族性组与散发性组的神经系统软体征比较,发现构音、左-右定向两项两组有显著性差异($P < 0.05$),散发性组构音分值较高,家族性组左-右定向分值较高;②家族性与散发性两组的 MRI 测量数值比较,显示家族性和散发性两组在胼胝体至额极距离、胼胝体压部厚度两项上有显著差异($P < 0.05$),散发性组额叶体积比家族性组小,家族性组胼胝体体积比散发性组小;③神经系统软体征总分与偏执因子、阳性因子、阴性因子、一般精神病理、思维解体、PANSS 总分存在正相关。结论:①散发性组的胼胝体压部增厚、额叶体积减小,提示额叶的发育易受环境因素影响,胼胝体异常与临床症状如思维紊乱、情感倒错一致;②神经系统软体征受遗传因素的影响较小,和精神分裂症症状都是大脑非特异性损害的结果,只是表现形式不同。

[关键词] 精神分裂症;家族史;神经系统软体征;核磁共振

[中图分类号] R749.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)11-1597-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20151120

早在 1891 年,Clouston 就提出“神经发育障碍”这一术语,认为精神分裂症的发生与神经发育异常密切相关。近年来,核磁共振技术用于研究精神分裂症,发现患者有脑室扩大、额叶、颞叶及海马异常等改变。影像学研究证实:精神分裂症患者胎儿期(宫内 B 超)脑室已扩大,并于童年期持续存在,提示脑室扩大等脑结构异常在神经系统发育完成前已存在,而非进行性^[1]。脑室扩大和脑实质减少均见于首发病例,从而排除了慢性病程和服药影响的可能性^[2]。而且,在研究家族史阳性、尚未发病的成人脑结构时,同样发现脑室扩大,颞中回缩小,说明脑结构病理变化早在症状出现前已存在^[3],提示精神分裂症的发生与神经发育异常有关。神经系统软体征作为脑损害的敏感指标之一,国外研究结果提示超半数的患者为阳性,再次证实了精神分裂症患者存在神经发育缺陷^[4]。

本研究将以首发精神分裂症患者为研究对象,分为家族性和散发性两组,探讨其在临床症状、神经系统软体征和脑影像学改变等方面的改变,以进

一步佐证精神分裂症的神经发育异常学说,并探讨相互间的关系。

1 对象和方法

1.1 对象

随机选取 2011 年 10 月—2012 年 4 月南京医科大学附属脑科医院符合入组标准的精神分裂症住院患者 101 例。均符合 DSM-IV 的精神分裂症诊断标准;首次发病,总病程 1 年以内;年龄 18~50 岁;阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分 ≥ 60 分;无精神活性物质滥用史,无精神发育迟滞;无颅脑外伤及脑器质性疾病史;右利手。其中,男 65 例,女 36 例,平均年龄(35.50 ± 8.43)岁。

1.2 方法

1.2.1 临床评定

入院首日和 4 周后评价 PANSS 量表,由经过专门训练的 2 名主治医师进行,一致性检验 Kappa 值为 0.80,按喻东山^[5]“减分率公式的修正”计算减分率。详细的家谱调查,并根据 Murry^[6]所提出的分类标准,分为家族性和散发性两组。神经系统软体征检查:入院当天由 1 位经过训练的医师进行检查。基本上根据 Kolakowska 的设计^[4],共选 12 种软体征:采用 3 分计分制,未检出为 0 分,轻度为 1 分,明显为 2 分,凡计分 ≥ 15 分者,表明有神经功能不全。

[基金项目] 南京市医学发展项目(YKK09132);江苏省科研卫生项目(H201442);江苏省预防医学课题(Y2013004);江苏省六大高峰(NO2014WSN055);江苏省自然科学基金(SBK2015021533)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:li1018yuan@sina.com

1.2.2 影像学检查

MRI 扫描序列, 轴位:T1WI、T2WI 中颅凹底到颅顶, 基线平行于外侧裂, 层厚 8 mm, 9 层; 矢位:T1WI 包括两侧颞中、下回, 中心层面在大脑纵裂, 层厚 8 mm, 11 层; 冠位:T2WI 杏仁核平面至后联合, 基线垂直于外侧裂, 层厚 6 mm, 7 层。测量内容: 第三脑室宽度, 左、右侧第三脑室距脑岛面距离, 胼胝体至额

极距离, 胼胝体长度, 胼胝体膝、体、压部厚度, 前角间距, 头颅横径, 扣带回, 半球高度, 尾状核头部宽度, 尾状核体部长度, 海马宽度, 海马厚度, T1WI 海马钩回信号强度, T2WI 海马钩回信号强度, T1WI 海马体信号强度, T2WI 海马体信号强度。所有操作由 1 位经验丰富的放射科医生进行, 并将全部图像录于光盘之上, 应用机内软件进行测量(图 1)。

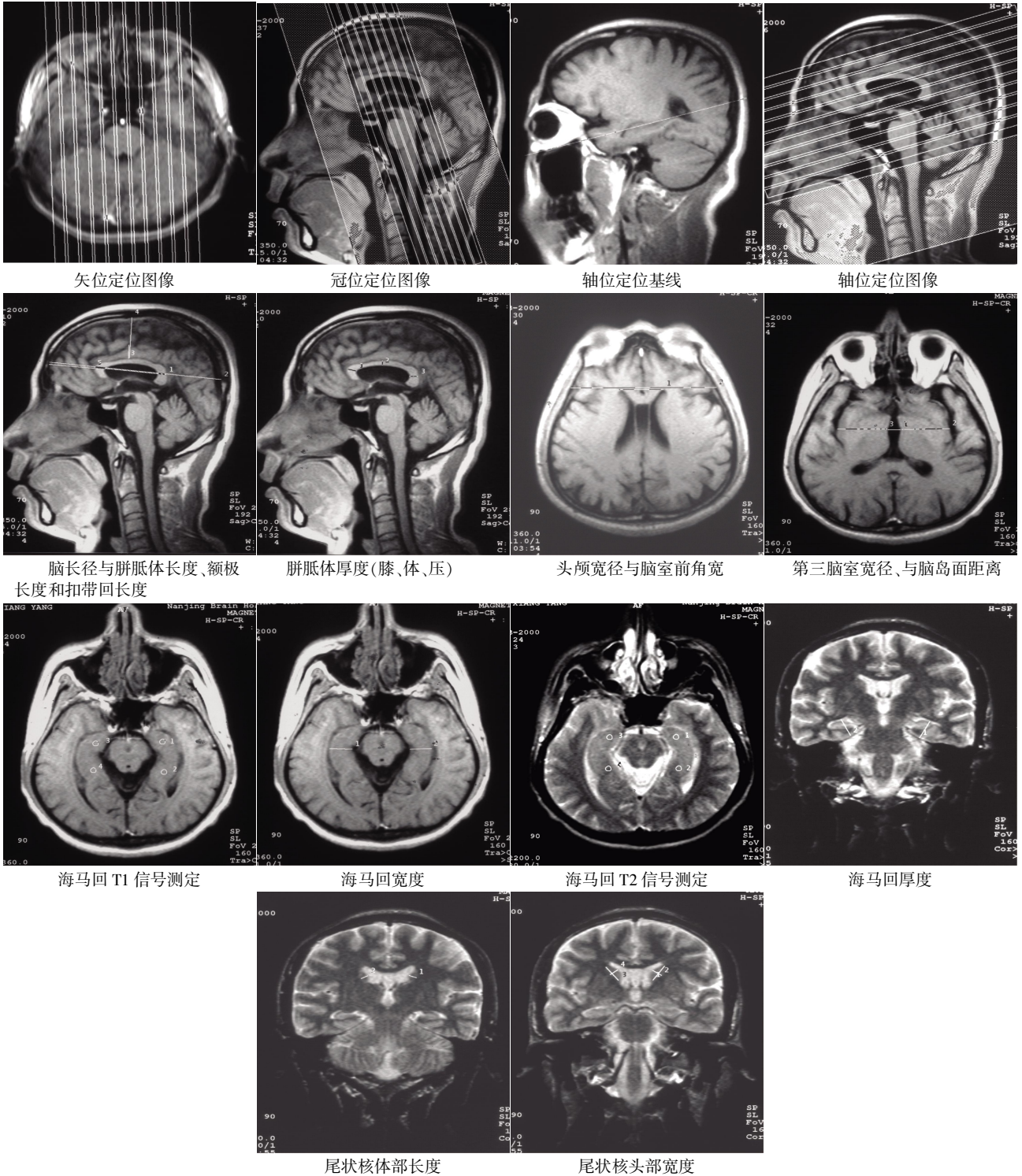


图 1 MRI 定位图和测量图

1.3 统计学方法

检测结果用 SPSS12.0 软件处理,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两均数比较用 *t* 检验(方差齐)或 *t'* 检验(方差不齐),两变量间用直线相关分析,分类变量资料用 χ^2 检验, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 家族性组与散发性组的神经系统软体征比较

家族性组和散发性两组,两组在性别、年龄、PANSS 各因子分、减分率及诊断分型上无显著性差异($P > 0.05$,表 1,2);神经系统软体征检查,发现构音、左-右定向两项两组差异有统计学意义($P < 0.05$),散发性组构音分值较高,家族性组左-右定向分值较高(表 1)。

2.2 家族性与散发性两组的 MRI 测量数值比较

MRI 各值显示家族性和散发性两组在胼胝体至额极距离、胼胝体压部厚度两项上有显著差异($P < 0.05$,表 3),散发性组额叶体积比家族性组小、家族性组胼胝体体积比散发性组小(表 3)。

2.3 神经系统软体征与 MRI 各项测量值的相关性

神经系统软体征总分与偏执因子($r=0.25, P=0.01$)、阳性因子($r=0.25, P=0.01$)、阴性因子($r=0.24, P=0.02$)、一般精神病理($r=0.23, P=0.02$)、思维解体($r=0.28, P=0.01$)、PANSS 总分($r=0.30, P=0.01$)存在正相关。

左-右定向分值与左侧海马宽度($r=-0.25, P=0.04$)、右侧海马宽度($r=-0.30, P=0.01$)、右侧海马厚

表 1 两组一般情况及神经系统软体征的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	家族性组(n=35)	散发性组(n=66)
性别(男/女)	22/13	43/23
年龄(岁)	31.00 ± 8.14	31.77 ± 8.62
诊断分型(偏执/非偏执)	26/9	46/20
左-右定向(分)	7.56 ± 0.51	1.53 ± 0.50*
构音(分)	1.00 ± 0.00	1.09 ± 0.29*
单腿跳(分)	1.25 ± 0.45	1.14 ± 0.36
指-拇指运动(分)	1.19 ± 0.40	1.12 ± 0.33
镜像运动(分)	1.71 ± 0.46	1.65 ± 0.49
内收和外展(分)	1.16 ± 0.37	1.14 ± 0.35
实体感(分)	1.17 ± 0.41	1.25 ± 0.50
皮肤书写感(分)	1.23 ± 0.16	1.16 ± 0.31
画面试验(分)	0.97 ± 0.66	1.11 ± 0.68
两点辨别(分)	1.71 ± 0.71	0.65 ± 0.62
足抬高(分)	0.37 ± 0.55	0.33 ± 0.54
复杂运动(分)	1.20 ± 0.53	1.08 ± 0.54
神经系统软体征总分(分)	10.43 ± 3.67	9.36 ± 2.90

与家族性组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 两组 PANSS 各项因子分及减分率的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	家族性组(n=35)	散发性组(n=66)
PANSS 总分(分)	164.20 ± 26.35	157.62 ± 22.34*
阳性症状	30.20 ± 4.81	29.94 ± 4.78
阴性症状	26.90 ± 5.09	27.80 ± 5.61
复合症状	3.30 ± 5.95	2.14 ± 6.49
一般精神病理	36.80 ± 7.75	36.97 ± 7.52
反应缺乏	13.33 ± 3.08	13.34 ± 3.56
思维解体	16.20 ± 3.16	15.94 ± 3.41
激活性	9.67 ± 1.97	10.13 ± 2.08
偏执	14.37 ± 2.86	14.14 ± 2.82
抑郁	10.20 ± 2.99	10.01 ± 2.48
附加	21.63 ± 3.32	21.87 ± 3.75
减分率(%)		
阳性因子减分率	49.52 ± 16.70	47.16 ± 19.18
阴性因子减分率	33.72 ± 17.08	32.39 ± 15.41
复合因子减分率	27.21 ± 12.32	28.19 ± 9.31
一般精神病理减分率	35.16 ± 13.89	37.38 ± 16.70
反应缺乏减分率	17.11 ± 3.73	18.24 ± 5.25
思维解体减分率	42.30 ± 19.66	44.10 ± 22.72
激活性减分率	41.06 ± 24.50	44.95 ± 26.91
偏执减分率	45.31 ± 21.22	48.11 ± 23.56
抑郁减分率	51.63 ± 13.98	56.74 ± 20.00
附加减分率	45.63 ± 14.86	47.92 ± 21.22

与家族性组比较,* $P < 0.01$ 。

表 3 两组 MRI 各测量值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	家族性组(n=35)	散发性组(n=61)
三脑室宽度	0.40 ± 1.86	0.38 ± 1.52
左侧三脑室距脑岛距离	3.72 ± 0.20	3.68 ± 0.25
右侧三脑室距脑岛距离	3.74 ± 0.19	3.68 ± 0.24
胼胝体长度	6.69 ± 0.52	6.84 ± 0.38
胼胝体至额极距离	3.60 ± 0.29	3.47 ± 0.24*
前角间距	3.20 ± 0.26	3.19 ± 0.27
扣带回	1.27 ± 0.24	1.31 ± 0.23
左侧尾状核头部宽度	1.49 ± 0.21	1.52 ± 0.22
右侧尾状核头部宽度	1.51 ± 0.20	1.53 ± 0.18
左侧尾状核体部长度	0.53 ± 0.08	0.52 ± 0.07
右侧尾状核体部长度	0.54 ± 0.08	0.60 ± 0.09
左侧海马宽度	1.49 ± 0.19	1.55 ± 0.33
左侧海马厚度	1.74 ± 0.20	1.74 ± 0.19
右侧海马宽度	1.55 ± 0.16	1.56 ± 0.20
右侧海马厚度	1.71 ± 0.20	1.76 ± 0.18
胼胝体压部厚度	0.98 ± 0.15	1.07 ± 0.13**
胼胝体体部厚度	0.59 ± 0.10	0.58 ± 0.12

与家族性组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

度($r=-0.39, P=0.01$)、左侧海马钩回信号强度(T1)($r=-0.26, P=0.04$)、左侧海马体信号强度(T1)($r=-0.32, P=0.01$)、右侧海马钩回信号强度(T1)($r=-0.32, P=0.01$)存在负相关;单腿跳分值与前角间距($r=-0.29, P=0.04$)、右侧海马钩回信号强度(T1)($r=-0.28, P=0.04$)存在负相关;指-拇指运动分值与

前角间距($r=0.24, P=0.04$)存在正相关;内收和外展分值与右侧海马宽度($r=0.29, P=0.01$)存在正相关;画面试验分值与左侧尾状核头部宽度($r=-0.28, P=0.01$)、右侧尾状核头部宽度($r=-0.22, P=0.04$)存在负相关;两点辨别分值与右侧海马厚度($r=-0.21, P=0.05$)存在负相关;足抬高分值与左侧海马宽度($r=0.29, P=0.01$)存在正相关;复杂运动分值与左侧尾状核体部长度($r=0.22, P=0.03$)存在正相关。

3 讨论

神经发育学说认为遗传因素及一些早期环境因素干扰了神经系统的正常发育,导致神经元增殖与分化异常,胞突过度修剪,突触异常联系,幼年期尚不出现精神症状,仅为一些轻微躯体运动异常,至青春期和成年早期方表现为精神分裂样症状。本研究以首发精神分裂症为研究对象,在家族史、神经系统软体征、脑结构三方面进行调查,并探讨相互间的关系,以期对精神分裂症的神经发育异常进一步说明。

3.1 神经系统软体征

神经系统软体征是指一种轻微脑功能障碍的体征,无确切的器质性定位意义和特殊的病因学意义,但作为一组感觉整合、运动协调的异常现象,则受到越来越多的关注。作为一种高级中枢神经系统功能障碍的精神分裂症,其软体征的研究结果表明,精神分裂症比正常对照具有更多更常见的软体征。

根据家族史分组的研究中,仅发现构音、左-右定向两项在散发性组和家族性组中差异有统计学意义。而在同类研究中,家族史阳性者的软体征数量、严重程度、神经运动异常较明显,且在一些连续运动检查中出现的次数更多^[7]。Sim 等^[8]认为软体征与阳性症状中的怪异行为、阳性思维形式障碍显著正相关。Dazzan 等^[9]提出除阳性、阴性症状,软体征还与缺陷症状、认知障碍相关。与此一致,我们发现软体征总分与阳性症状、阴性症状呈正相关,提示软体征和分裂症状都是大脑非特异性损害的结果,只是表现形式不同。

3.2 脑结构

胼胝体是连络大脑两半球的部分,与思维、情感活动有关。本研究发现散发性组胼胝体增厚,且与阳性因子呈正相关,与一般精神病理分值、反应缺乏、抑郁因子呈负相关。我们推测是否由于胼胝体体积增大,传导纤维增多,对外界刺激传入传出量过大,以致发生传导过程中的错误,临床上表现

出思维紊乱、情感倒错等现象。Thomann 等^[10-13]以首发精神分裂症患者作为对象研究,亦发现胼胝体增大,尤以女性为著。他认为在正常状况下,胼胝体体积增大与认知功能相关,在精神分裂症中则无意义。尽管解释不同,但胼胝体增大这一异常可以明确。本研究还发现,胼胝体体积与反应缺乏、激活因子减分率呈负相关,与阳性因子减分率、思维解体减分率呈正相关,提示胼胝体异常与精神分裂症的愈后密切相关。

根据家族史分组的研究中,未发现海马部分的差异。在患病同胞兄弟姐妹的相关研究中,未发现患者的海马较其同胞小^[14-15],提示精神分裂症的海马发育受遗传因素影响的可能性较小。

额叶与技巧功能、抽象思维、注意等有关,前额叶损害可导致高级认知功能障碍。Ganzola 等^[16]研究发现精神分裂症患者右侧额叶缩小,且与病程相关,与症状严重程度及亚型无关。本研究发现,散发性组的额叶体积较家族性组减小。Sasamoto 等^[17]在研究具有抗疱疹病毒血清的精神分裂症患者脑结构时,发现抗体数目越多额叶体积越小。提示额叶的发育受环境因素影响较多。同时发现,额叶大小与一般精神病理、激活因子分呈正相关,与额叶司智能活动、抽象思维一致。有关额叶的研究结果,现有文献报道不统一,可以考虑改进精神分裂症额叶的研究方法,诸如功能成像等,以便进一步探讨。

海马除具有记忆功能,尚对脑干网状上行激动系统有影响,同时,作为颞叶-边缘系统的组成部分,还有运动功能。当该部分异常,则出现运动障碍。软体征中左-右定向运动、两点辨别觉反映的就是颞叶功能^[18-19]。与此一致,本研究发现这两项软体征与海马异常相关。基底节与运动的协调性有关,本研究中复杂运动与尾状核体部的相关性正反映了尾状核的异常。由此可见,精神分裂症是脑部多区域的损害,从另一侧面提示精神分裂症的神经发育异常。

3.3 方法学

本研究就同一组样本在家族史、软体征、脑结构各方面进行检测。通过家族史的询问,我们详细地绘出家谱图,根据一、二、三级血缘关系逐个调查,了解有无精神异常、癫痫、酗酒、性格怪异等各方面,并按照国际通行的标准区分家族性和散发性。精神症状的评定,我们选用目前最具科学性的 PANSS 量表,由 1 名有 5 年以上临床工作经验的医师进行评定,确保其效度和信度。神经系统软体征的检查方法和项目依照 Kolakowska 的设计,由评定

量表的临床医师负责。神经影像学方面,我们应用目前最先进的核磁共振成像技术,在参考既往研究的方法上进一步修正,确定基线及同一扫描系列,由一位经验丰富的放射科医生操作,并将全部图像录于光盘之上,应用机内软件进行测量,这样避免了以往样本量小、测量方法不一造成的结果迥异,且由同一人、同一时间测量,最大限度地避免了测量者不同造成的误差,确保数据的可靠性。

尽管如此,研究中发现以下不足:①最新的神经系统软体征研究提示:剑桥神经系统清单(Cambridge Neurological Inventory, CNI)对于精神分裂症患者更为敏感,较本文使用的经典神经系统软体征的检查项目更为全面;②颞叶与精神分裂症的发生密切相关,而本研究较少阐述此方面。头颅核磁共振扫描临床应用已趋成熟,希望在以后的研究中进一步完善,弥补以上不足。

[参考文献]

- [1] Schwerk A, Alves FD, Pouwels PJ, et al. Metabolic alterations associated with schizophrenia: a critical evaluation of proton magnetic resonance spectroscopy studies[J]. *J Neurochem*, 2014, 128(1): 1-87
- [2] Griffa A, Baumann PS, Thiran JP, et al. Structural connectomics in brain diseases[J]. *Neuroimage*, 2013, 80: 515-526
- [3] Duff BJ, Macritchie KA, Moorhead TW, et al. Human brain imaging studies of DISC1 in schizophrenia, bipolar disorder and depression: a systematic review[J]. *Schizophr Res*, 2013, 147(1): 1-13
- [4] Kolakowska T, Williams AO, Jambor K, et al. Schizophrenia with good and poor outcome. III: Neurological 'soft' signs, cognitive impairment and their clinical significance[J]. *Br J Psychiatry*, 1985, 146(1): 348-357
- [5] 喻东山. 减分率公式的修正[J]. *临床精神医学杂志*, 1995, 5(1): 12
- [6] Murray RM, Jones P, O'Callaghan E, et al. Gens, viruses and neurodevelopmental schizophrenia[J]. *J Psychiatric Res*, 1992, 26(4): 225-235
- [7] Picard H, Le Seach A, Amado I, et al. Impaired saccadic adaptation in schizophrenic patients with high neurological soft sign scores[J]. *Psychiatry Res*, 2012, 199(1): 12-18
- [8] Sim M, Kim JH, Yim SJ, et al. Increase in harm avoidance by genetic loading of schizophrenia[J]. *Compr Psychiatry*, 2012, 53(4): 372-378
- [9] Dazzan P, Lloyd T, Morgan KD, et al. Neurological abnormalities and cognitive ability in first-episode psychosis[J]. *Br J Psychiatry*, 2008, 193(3): 197-202
- [10] Thomann PA, Wüstenberg T, Santos VD, et al. Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia[J]. *Psychol Med*, 2009, 39(3): 371-379
- [11] Heuser M, Thomann PA, Essig M, et al. Neurological signs and morphological cerebral changes in schizophrenia: An analysis of NSS subscales in patients with first episode psychosis[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 192(2): 69-76
- [12] Dazzan P, Murray RM. Neurological soft signs in first-episode psychosis: a systematic review[J]. *Br J Psychiatry Suppl*, 2002, 43(1): 50-57
- [13] Dimitri-Valente G, Rigucci S, Manfredi G, et al. Neurological soft signs: meaning and relevance along the course of psychiatric illness. An objective and rapid screening for psychosis? [J]. *Riv Psichiatr*, 2012, 47(6): 465-478
- [14] Chan RC, Xu T, Heinrichs RW, et al. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2010, 34(6): 889-896
- [15] D'Agati E, Casarelli L, Pitzianti M, et al. Neuroleptic treatments and overflow movements in schizophrenia: are they independent? [J]. *Psychiatry Res*, 2012, 200(2-3): 970-976
- [16] Ganzola R, Maziade M, Duchesne S. Hippocampus and amygdala volumes in children and young adults at high-risk of schizophrenia: Research synthesis[J]. *Schizophr Res*, 2014, 156(1): 76-86
- [17] Sasamoto A, Miyata J, Kubota M, et al. Connectivity analyses of white matters in schizophrenia[J]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*, 2013, 115(8): 880-886
- [18] Thermenos HW, Keshavan MS, Juelich RJ, et al. A review of neuroimaging studies of young relatives of individuals with schizophrenia: a developmental perspective from schizotaxia to schizophrenia[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2013, 162B(7): 604-635
- [19] Brent BK, Thermenos HW, Keshavan MS, et al. Gray matter alterations in schizophrenia high-risk youth and early-onset schizophrenia: a review of structural MRI findings[J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2013, 22(4): 689-714

[收稿日期] 2015-02-13