

· 临床研究 ·

首发精神分裂症患者的认知及比率低频振幅研究

张荣荣, 闫伟, 谢世平, 周敏*

南京医科大学附属脑科医院精神科, 江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨首发未服药精神分裂症患者比率低频振幅(fractional amplitude of low-frequency fluctuations, fALFF)改变与其认知功能的关系。方法:入组69例首发未服药精神分裂症患者,并招募74例性别、年龄与之相匹配的健康对照者,对所有被试进行静息态功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)扫描、MCCB(MATRICES Consensus Cognitive Battery)认知评估;采用阳性和阴性症状量表(positive and negative symptom scale, PANSS)评估所有患者的临床症状,分析首发患者fALFF与认知功能的关系。结果:与健康对照组相比,首发精神分裂症患者的信息处理速度、词语记忆和学习、工作记忆、推理和问题解决、视觉记忆和学习、注意/警觉性、社会认知得分及认知总分均较低,患者左侧颞极上回、右侧颞中回、右侧中央后回fALFF增高,左侧小脑、左侧眶内额上回、左侧额中回、左侧前扣带和旁扣带脑回、左侧楔前叶、右侧额中回fALFF降低。首发精神分裂症患者左侧额中回fALFF与患者执行功能、词语记忆和学习、视觉记忆和学习、总认知功能呈负相关,左侧眶内额上回fALFF与执行功能呈负相关。结论:首发精神分裂症存在明显的认知功能损害及脑功能活动异常,且异常脑功能活动与首发精神分裂症认知损害相关。

[关键词] 首发未服药;精神分裂症;比率低频振幅;成套认知测验

[中图分类号] R749.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)09-1377-05

doi:10.7655/NYDXBNS20200924

精神分裂症是一组发病机制不明的重性精神病,有研究认为其是发育障碍造成的,常发生在青春期后期或成年早期^[1],有些学者认为阴性症状、认知损害造成了精神分裂症患者广泛的社会功能受损,既往多项研究表明首发精神分裂症患者存在广泛的认知功能损伤及脑功能改变^[2-5]。静息态功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)已被广泛应用于精神分裂症的研究中,其中低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF)和比率低频振幅(fractional amplitude of low-frequency fluctuations, fALFF)均是从能量的角度来反映大脑自发性活动的强弱,但fALFF能够去除脑脊液噪声信号对低频段振幅的影响^[6],一定范围内避免了生理噪声的干扰,在低频段范围内具有更高的敏感性和特异性,是对ALFF标准化的一种分析措施,更能准确地从能量角度反映大脑自发活动的强弱。已有不少研究发现首发精神分裂症存在

fALFF异常^[7]。本研究将fALFF结合成套认知测验探究首发精神分裂症患者大脑功能变化、认知功能及两者关系。

1 对象和方法

1.1 对象

首发精神分裂症组:选取2017年1月—2019年7月在南京医科大学附属脑科医院就诊的门诊或住院的首次发病且未接受任何治疗的精神分裂症患者,所有患者均符合《美国精神障碍诊断与统计手册》第5版(DSM-5)精神分裂症的诊断标准,无其他重大躯体疾病或颅脑外伤史,无其他神经科、精神科疾病。排除标准:经颅磁刺激及电休克治疗史、IQ<70、物质滥用史、妊娠或哺乳期妇女、MRI检查禁忌证。最终纳入69例。对照组:面向社会招募与患者组年龄、性别相匹配的健康志愿者74例,健康对照组入组条件:无严重躯体疾病及脑器质性疾病,非妊娠或哺乳期妇女,无MRI检查禁忌证,无精神病阳性家族史。本研究得到南京医科大学附属脑科医院伦理委员会批准,所有受试者或其家属均自愿参加本研究并签署知情同意书。

[基金项目] 国家重点研发计划资助(2016YFC1306805);南京市卫生计生委重点项目(ZKX15033)

*通信作者(Corresponding author), E-mail:zhou.cn@163.com

1.2 方法

1.2.1 数据采集

采用阳性和阴性综合征量表(positive and negative symptom scale, PANSS)评估首发精神分裂症患者的临床症状及严重程度,该评估由2位经验丰富的主治医师进行;参考文献[8],采用MCCB(MATRICS Consensus Cognitive Battery)成套认知测验评估所有被试的认知功能,并将两组被试认知结果进行性别、年龄及受教育水平矫正,fMRI数据均由南京医科大学附属脑科医院放射科应用SIEMENS TRIO 3.0T系统采集。扫描前嘱所有受试者在扫描时闭眼、尽量保持清醒、平静呼吸,保持头不动。采用梯度回波-回波平面成像(GRE-EPI)序列。①解剖定位像图像(T1)采集参数:TR=2 300 ms,TE=2.96 ms,层厚1.0 mm,扫描时间554 s。②静息态功能图像采集参数:TR=2 500 ms,TE=30 ms,共37层,层厚3.5 mm,扫描时间379 s。临床症状、认知功能评估及MRI检查在3 d内完成。

1.2.2 数据处理

在Matlab2013b平台上运行用静息态fMRI数据处理助手(Data Processing Assistant for Resting-State fMRI, DPABI <http://www.restfmri.net>)。处理步骤如下:①将原始数据转化为NIFTI格式;②去除前4个时间点,剔除水平移动>2 mm或旋转移动>2°的被试,并剔除mean FD_Jenkinson>0.2的被试;③组织分割与空间标准化:将所有被试T1结构配准至统一的标准空间,分割出灰质、白质及脑脊液,提取出灰质体积;④去线性漂移;⑤滤波:取0.01~0.10 Hz波段;⑥平滑:采用4 mm×4 mm×4 mm高斯核进行平滑。

使用DPABI软件计算fALFF值。首先计算出每个体素的标准化ALFF值,再用0.01~0.10 Hz频段上标准化的ALFF值除以整个频段上的ALFF值,从而得到0.01~0.10 Hz频段上每个体素标准化的fALFF值,即zfALFF。

1.3 统计学方法

临床资料使用SPSS20.0软件,首先采用Shapiro-Wilk法进行数据的正态性检验,正态分布计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,首发精神分裂症患者及对照组之间的fALFF差异采用广义线性模型(general linear model, GLM)内的Two-Sample Unpaired T-Test模型进行组间分析,将两组被试性别、年龄、受教育水平作为协变量放入计算过程中,采用高斯随机场理论^[9](GRF矫正)进行多重比较矫正,满足体

素(voxel)显著性 $P < 0.005$,团块(cluster)显著性 $P < 0.05$ 的区域被认为差异有统计学意义,并将两组有差异的脑区做成mask,用于限制后续进行的基于体素的相关分析的体积搜索范围。采用基于体素的多元回归分析方法探究首发精神分裂症患者fALFF与MCCB量表的相关性,相关分析采用体素-体素置换非参数统计推断(5 000次置换),将患者性别、年龄、受教育水平、病程、灰质体积当成协变量放入计算过程中, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者人口学、认知功能

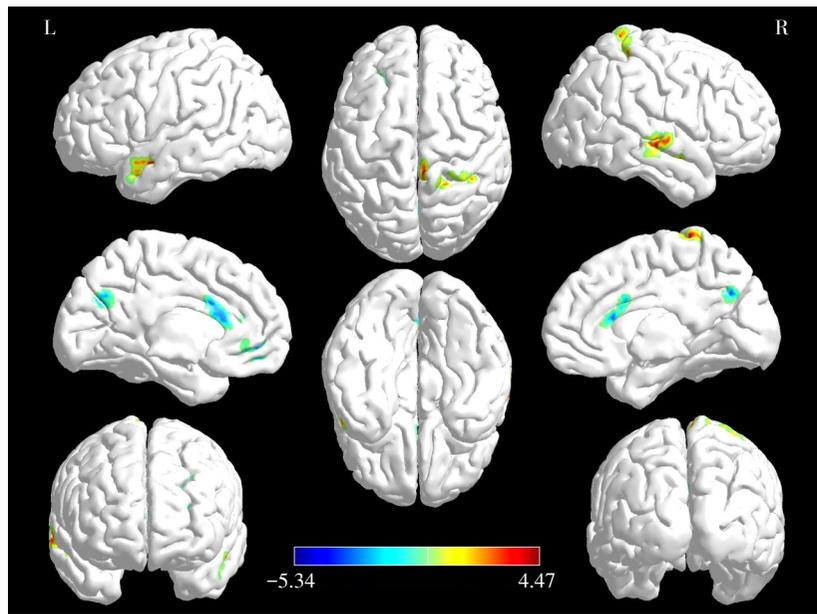
两组被试年龄、性别差异无统计学意义,受教育水平差异存在统计学意义。与对照组相比,首发精神分裂症组信息处理速度、词语记忆和学习、工作记忆、推理和问题解决、视觉记忆和学习、注意/警觉性、社会认知得分及认知总分均较低($P < 0.05$,表1)。

表1 两组人口学、临床资料、认知功能比较

观察指标	首发精神分裂症组(n=69)	对照组(n=74)	t/X ² 值	P值
年龄(岁)	24.22 ± 7.08	26.27 ± 6.97	1.747	0.083
性别(例)			1.475	0.142
男	50	45		
女	19	29		
受教育水平(年)	13.23 ± 2.81	14.69 ± 3.10	2.939	0.004
病程(月)	13.74 ± 11.76	—		
PANSS(分)	84.19 ± 8.25	—		
阳性症状	24.42 ± 3.88	—		
阴性症状	17.58 ± 4.10	—		
一般症状	42.19 ± 3.55	—		
认知功能(分)	28.07 ± 12.27	45.97 ± 8.13	10.350	<0.001
信息处理速度	35.42 ± 10.79	51.22 ± 8.46	9.777	<0.001
词语记忆与学习	35.51 ± 11.07	46.35 ± 9.78	6.232	<0.001
工作记忆	34.22 ± 8.92	45.12 ± 7.10	8.116	<0.001
推理和问题解决	42.90 ± 11.56	53.53 ± 8.17	6.383	<0.001
视觉记忆和学习	39.45 ± 11.91	50.55 ± 7.87	6.620	<0.001
注意/警觉性	35.04 ± 11.49	48.03 ± 7.22	8.149	<0.001
社会认知	32.68 ± 11.28	37.81 ± 9.34	2.970	0.004

2.2 首发精神分裂症组与对照组fALFF差异脑区

与对照组相比,首发精神分裂症组左侧颞极上回、右侧颞中回、右侧中央后回fALFF增高,左侧小脑、左侧眶内额上回、左侧额中回、左侧前扣带和旁扣带脑回、左侧楔前叶、右侧额中回fALFF降低(GRF矫正,voxel $P < 0.005$,cluster $P < 0.05$,图1,表2)。



将年龄、性别及灰质密度作为协变量放入计算过程中,红色代表fALFF值增高区域,颜色越接近红色表示增高越明显(GRF校正, voxel $P < 0.005$, cluster $P < 0.05$);蓝色代表fALFF值降低区域,颜色越接近蓝色表示降低越明显(GRF校正, voxel $P < 0.005$, cluster $P < 0.05$)。

图1 首发精神分裂症组与对照组比较fALFF值有统计学差异的脑区

表2 首发精神分裂症组和对照组fALFF有统计学差异的脑区

分类	脑区	BA	体素 (个)	MNI坐标			T值
				X	Y	Z	
首发精神分裂症组>对照组	左侧颞极上回	21	37	-48	0	-15	4.257 6
	右侧颞中回	21	32	54	-3	-15	4.411 8
	右侧中央后回	4	53	6	-39	75	4.468 8
首发精神分裂症组<对照组	左侧小脑	—	44	-27	-60	-54	-3.669 8
	左侧眶内额上回	10	59	-12	42	-9	-4.702 5
	左侧额中回	9	90	-27	27	36	-5.340 4
	左侧前扣带和旁扣带脑回	—	36	0	18	21	-4.262 3
	左侧楔前叶	7	27	-3	-69	30	-3.536 5
	右侧额中回	9	34	21	33	33	-4.079 2

MNI:蒙特利尔神经病学研究所;BA:布罗德曼分区(GRF校正, voxel $P < 0.005$, cluster $P < 0.05$)。

2.3 首发精神分裂症患者fALFF异常脑区与MCCB相关性分析结果

首发精神分裂症患者左侧额中回fALFF与患者执行功能、词语记忆和学习、视觉记忆和学习、总认知功能呈负相关,左侧眶内额上回fALFF与执行功能呈负相关(TFCE校正, $P < 0.05$,表3)。

3 讨论

既往研究表明约85%的精神分裂症患者存在持久而严重的认知功能损害^[10],并且在精神病性症状出现前认知功能损害已经存在,本课题组发现精神病超高危人群也存在认知功受损^[11],严重的认知损害往往预示治疗依从性较差,也预示着较高的复

表3 首发精神分裂症患者fALFF与MCCB量表的相关性分析

脑区	MCCB	体素 BA (个)	MNI坐标			r值
			X	Y	Z	
左侧额中回	执行功能	9 22	-21	48	15	-0.37
	词语记忆和学习	9 29	-27	30	42	-0.39
	视觉记忆和学习	9 19	-24	39	30	-0.40
	总认知功能	9 25	-24	39	33	-0.39
左侧眶内额上回	执行功能	10 22	-6	48	-15	-0.36

TFCE校正, $P < 0.05$ 。

发风险,影响精神分裂症的结局,神经心理学研究认为认知功能比临床症状更能预测患者日常生活的功能结局和独立性,是最终社会和功能结局的预

测因素^[12-13]。本研究发现首发精神分裂症患者的信息处理速度、词语记忆和学习、工作记忆、推理和问题解决、视觉记忆和学习、注意/警觉性、社会认知得分均较低,提示着首发精神分裂症存在广泛的认知功能损害,与既往研究一致^[12]。

本研究发现首发精神分裂症患者左侧颞极上回fALFF增高,左侧眶内额上回、左侧额中回fALFF降低,且首发精神分裂症患者左侧额中回fALFF与患者执行功能、词语记忆和学习、视觉记忆和学习、总认知功能呈负相关,左侧眶内额上回fALFF与执行功能呈负相关,可见首发精神分裂症患者与认知功能相关的异常脑区均分布在大脑左侧半球,而本研究入组患者均为右利手,左侧半球为优势半球,提示首发精神分裂症患者优势半球功能受损与认知损害相关。额叶是大脑最为复杂且最高级的一部分,主要参与高水平的认知过程,如语言、注意力和执行功能等。既往研究显示额中回在注意^[14]、愤怒^[15]、幻听^[16]中具有重要作用,并认为分裂症患者的幻听症状与额中回脑功能活动异常相关。而本研究也发现首发精神分裂症患者双侧额中回fALFF降低,且左侧额中回fALFF与执行功能、词语记忆和学习、视觉记忆和学习、总认知功能呈负相关,由此可见首发精神分裂症患者左侧额中回功能异常与其广泛的认知功能损害相关。眶内额上回主要参与正性效价的情绪刺激和奖赏加工^[17],且眶额回也被认为是负责高级认知的脑区,对皮质下脑区存在自上而下的调控,主要参与处理、决定目标及评估结果,并投射到扣带回及下丘脑等区域^[18],而本研究也发现左侧眶内额上回fALFF降低,且左侧眶内额上回fALFF与执行功能呈负相关,推测首发精神分裂症患者左侧眶内额上回异常可能与患者情感症状及认知功能损害相关。

颞叶主要参与情感与记忆的调整,研究表明精神分裂症患者大脑在静息态下颞叶功能明显增强^[19],而Hoffman等^[20]也通过抑制左侧大脑颞叶皮层的活性对幻听患者进行治疗,效果好转,说明精神分裂症患者颞叶功能异常与幻听相关,而Turner等^[21]研究发现精神分裂症患者颞中回fALFF增加,与本研究结果基本一致。颞极主要在评价、解释自我情绪体验以及记忆过程中起着重要作用,推测首发精神分裂症患者左侧颞极功能异常与患者认知功能受损相关。

本研究还发现首发精神分裂症患者右侧中央后回fALFF增高,左侧小脑、左侧前扣带和旁扣带脑回、左侧楔前叶fALFF降低。前扣带回主要负责对

进行的目标定向行为实施在线监控,既往研究发现前扣带回受损患者出现执行功能受损^[22],本研究发现左侧前扣带和旁扣带脑回fALFF降低,推测可能与患者执行功能受损有关。有研究认为小脑结构和功能异常是精神分裂症大脑损伤的重要部位,皮质、丘脑、小脑的神经回路异常可能导致认知的控制和协调以及情感方面的异常^[23]。楔前叶主要参与自我相关的认知加工,且与情绪调节有关,推测楔前叶功能异常可能是精神分裂症社会认知缺陷的机制之一^[24]。王晔等^[25]研究发现首发精神分裂症及其健康子女均存在楔前叶左侧、右侧中央后回ALFF异常,推测中央后回和楔前叶功能异常可能和疾病的遗传因素有关。

本研究选取首次发作、未接受任何治疗、年龄小于45周岁的精神分裂症患者为研究对象,在一定程度上排除了药物及年龄对本研究的影响,更能反映疾病本身造成的脑功能及认知改变,且本研究采用成套认知测验评估首发精神分裂症患者的认知功能,并将认知功能与脑功能影像相结合,探讨二者之间的关系。当然,本研究尚存在许多局限性,本研究未对这些首发精神分裂症进行随访,两者受教育年限存在差异,需要在后续研究中进一步扩大样本量,此外,本研究仅从单模态探讨精神分裂症的发病机制,后续可以从多模态角度去探讨,进一步改善。

[参考文献]

- [1] INSEL T R. Rethinking schizophrenia[J]. *Nature*, 2010, 468(7321):187-193
- [2] FETT A J, VIECHTBAUER W, DOMINGUEZ M, et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, 35(3):573-588
- [3] CORDES J S, K A M, MIRIAM D, et al. Cognitive and neural strategies during control of the anterior cingulate cortex by fMRI neurofeedback in patients with schizophrenia[J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9(169):169
- [4] FU S, CZAJKOWSKI N, RUND B R, et al. The relationship between level of cognitive impairments and functional outcome trajectories in first-episode schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2017, 190:144-149
- [5] MARTINO M, MAGIONCALDA P, YU H, et al. Abnormal resting-state connectivity in a substantia nigra-related striato-thalamo-cortical network in a large sample of first-episode drug-naive patients with schizophrenia[J].

- Schizophr Bull, 2018, 44(2): 419-431
- [6] ZOU Q H, ZHU C Z, YANG Y H, et al. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: Fractional ALFF [J]. J Neurosci Methods, 2008, 172(1): 137-141
- [7] ALONSO-SOLIS A, VIVES-GILABERT Y, PORTELLA M J, et al. Altered amplitude of low frequency fluctuations in schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations [J]. Schizophr Res, 2017, 189: 97-103
- [8] KERN R S, NUECHTERLEIN K H, GREEN M F, et al. The MATRICS consensus cognitive battery, part 2: co-norming and standardization [J]. Am J Psychiatr, 2008, 165(2): 214-220
- [9] LI G, LIU P, ANDARI E, et al. The role of amygdala in patients with euthymic bipolar disorder during resting state [J]. Front Psychiatr, 2018, 9: 445
- [10] MEDALIA A, LIM R. Treatment of cognitive dysfunction in psychiatric disorders [J]. J Psychiatr Pract, 2004, 10(1): 17-25
- [11] 张荣荣, 闫伟, 吕兰兰, 等. 精神分裂症首发及前驱期认知功能研究[J]. 中国医药导报, 2018, 15(13): 42-46
- [12] REMBERK B, HINTZE B, RYBAKOWSKI F. Executive functioning improves after remission of psychosis and may not deteriorate at short follow-up in early-onset schizophrenia [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2015, 36(2): 153-160
- [13] MURA G, PETRETTO D R, BHAT K M, et al. Schizophrenia: from epidemiology to rehabilitation [J]. Clin Pract Epidemiol Ment Health, 2012, 8: 52-66
- [14] ATEEQ M, HASSAAN T. Frontal lobe alterations in schizophrenia: a review [J]. Trends Psychiatry Psychother, 2016, 38(4): 198-206
- [15] WANG Y, WENFENG Z, MINGYUE X, et al. Hostile attribution bias mediates the relationship between structural variations in the left middle frontal gyrus and trait angry rumination [J]. Front Psychol, 2018, 9: 526
- [16] CUI L, LIU K, LI C, et al. Putamen-related regional and network functional deficits in first-episode schizophrenia with auditory verbal hallucinations [J]. Schizophr Res, 2016, 173(1/2): 13-22
- [17] KRINGELBACH M L, ROLLS E T. The functional neuro-anatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology [J]. Prog Neurobiol, 2004, 72(5): 341-372
- [18] DER- AVAKIAN A, MARKOU A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits [J]. Trends Neurosci, 2012, 35(1): 68-77
- [19] 陈诚, 王惠玲, 吴士豪, 等. 基于ReHo方法的精神分裂症幻听患者静息态fMRI的研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2013, 13(2): 150-153
- [20] HOFFMAN R E, HAWKINS K A, GUEORGUEVA R, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporo-parietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations [J]. Arch Gen Psychiatry, 2003, 60(1): 49-56
- [21] TURNER, J A. A multi-site resting state fMRI study on the amplitude of low frequency fluctuations in schizophrenia [J]. Front Neurosci, 2013, 7(7): 137
- [22] ITO S. Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding [J]. Science, 2016, 302(5642): 120-122
- [23] 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
- [24] CAVANNA A E, TRIMBLE M R. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates [J]. Brain, 2006, 129(Pt 3): 564-583
- [25] 王晔, 王大海, 魏胜男, 等. 首发未用药精神分裂症与精神分裂症患者健康子女静息态脑功能低频振幅研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2016, 42(6): 342-346

[收稿日期] 2019-07-24