

联合¹H-MRS及T2信号对精神分裂症前额叶皮质的研究

张渊 宋慧慧 顾卫国 孙洪言 袁念

215137 苏州大学附属广济医院 苏州市广济医院影像科

通信作者: 宋慧慧, Email: bingyingshh@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.04.003

【摘要】目的 联合磁共振质子波谱(¹H-MRS)及T2信号强度两种手段对首发精神分裂症患者前额叶皮质进行研究,探讨其变化规律及潜在联系。**方法** 收集34例首发未用药精神分裂症患者和健康对照35人。所有受试者分别行前额叶皮层的¹H-MRS及快速自旋回波T2序列,分析精神分裂症患者前额叶皮质的代谢指标及T2信号强度的变化规律。并分析相关阳性指标与PANSS评分之间的相关性。**结果** 精神分裂症患者双侧额叶NAA/Cr比值较对照组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组间双侧额叶Cho/Cr比值差异无统计学意义($P > 0.05$)。精神分裂症患者双侧额叶上部磁共振T2信号强度较对照组明显增高,差异有统计学意义($t=2.07, 2.18, P < 0.05$);精神分裂症患者左、右侧额叶中部及额叶下部磁共振T2信号强度与对照组相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。精神分裂症患者左侧额叶上部磁共振T2信号与PANSS阴性症状分数、PANSS总分呈正相关($r=0.57, 0.49, P < 0.05$)。**结论** ¹H-MRS及T2信号强度联合分析,可为精神分裂症临床早期诊断提供新的思路,借此思路或可解释首发精神分裂症患者前额叶皮质的神经元代谢异常及病理改变两者之间的潜在联系。

【关键词】 精神分裂症; 前额叶皮质; 磁共振T2信号; 质子波谱

基金项目: 苏州市科技局指令性项目(SYS201577);苏州大学附属广济医院资助项目(gjyy201501)

Study of combined ¹H-MRS and T2 signals in prefrontal cortex of schizophrenia Zhang Yuan, Song Huihui, Gu Weiguo, Sun Hongyan, Yuan Nian
Imaging Department, Suzhou Psychiatric Hospital, the Affiliated Guangji Hospital of Soochow University, Suzhou 215137, China

Corresponding author: Song Huihui, Email: bingyingshh@126.com

【Abstract】Objective Two methods of combined magnetic resonance proton spectroscopy (¹H-MRS) and T2 signal intensity were used to study the prefrontal cortex of first episode schizophrenic patients, and to explore the changes and potential relationships of the patients with schizophrenia. **Methods** Thirty-four first-episode drug-free schizophrenics and thirty-five healthy subjects were enrolled and underwent ¹H-MRS and FSE-T2 sequencing. All subjects underwent ¹H-MRS and fast spin echo T2 sequences in the prefrontal cortex respectively. The metabolic indexes of prefrontal cortex and the changes of T2 signal intensity in patients with schizophrenia were explored. Additionally, the correlation between the related positive indexes and PANSS score were analyzed. **Results** Compared with the control group, the ratio of NAA/Cr of bilateral prefrontal cortex of the patients with schizophrenia decreased significantly, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). While there was no significant difference in Cho/Cr of bilateral prefrontal cortex between the two groups ($P > 0.05$). There were significant differences of the T2 signal intensity in the in the upper frontal ($t=2.07, 2.18; P < 0.05$), while there were no significant differences in the middle frontal and inferior frontal ($P > 0.05$). The MRI-T2 signal intensity in the left upper frontal was positively related to the negative syndrome scale and total score of PANSS ($r=0.57, 0.49; P < 0.05$). **Conclusions** The combination of the ¹H-MRS and T2 sequencing in prefrontal cortex of patients with first-episode schizophrenics can become a new idea in the early diagnosis of schizophrenia, and this idea may explain the causal relationship between the neuronal metabolic abnormalities and pathologic changes of the prefrontal cortex in schizophrenics.

【Key words】 Schizophrenia; Prefrontal cortex; MRI-T2 signals; Proton magnetic resonance spectroscopy

Fund programs: Commanding Project of Suzhou Municipal Science and Technology Bureau (SYS201577); Subsidized Project of Guangji Hospital Affiliated to Soochow University (gjyy201501)

精神分裂症是一种以思维、情感、认知和行为紊乱的一种慢性精神类疾病。大量研究已证实精神分裂症患者存在大脑结构及功能的异常,特别是前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)^[1]。近年来,联合应用多种影像学手段对脑结构进行分析正日益兴起,包括质子波谱(¹H-MRS)与功能磁共振成像(fMRI)、¹H-MRS与弥散张量成像(DTI)、fMRI与DTI等方式^[2]。但多限于功能方面的两两结合,鲜见对磁共振信号强度的研究。而磁共振T₂信号强度可根据组织内的游离水及结合水变化反映组织中炎症、水肿、神经胶质增生等一系列病理改变。故本研究应用¹H-MRS和T₂信号强度两种技术手段,对首发精神分裂症前额叶皮质区的物质代谢及病理变化进行联合分析,寻求两者变化之间的潜在关系,旨在为临床精神分裂症的早期诊断提供新的影像学思路。

一、对象与方法

1. 研究对象: (1)精神分裂组(SZ组): 共入组34例,为2016年1月—2017年5月在苏州市广济医院精神科门诊或住院的首次发作的精神分裂症患者。入组标准: 未用过抗精神病药物且首次就诊的精神分裂症患者,同时符合中国精神障碍分类和诊断标准第3版修订本和美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)中的精神分裂症诊断标准。排除神经系统及其他精神疾病、明确的器质性疾病。入组时阳性与阴性症状量表(PANSS)阴性症状分数(23.74 ± 3.85)分,阳性症状分数(23.38 ± 3.96)分,一般精神病理分数(33.82 ± 3.71)分, PANSS总分(84.71 ± 7.13)分。(2)健康对照组(HC组): 共入组35人,来自本院职工或家属,躯体检查和实验室检查结果均未发现异常,排除神经、精神疾病,无严重烟、酒等物质滥用情况;否认二系三代精神疾病史。以上两组均为右利手。本研究经医院伦理委员会批准,全部受试者对本研究知情,并签署知情同意书。

2. 方法: (1)扫描方式与序列: 所有研究对象在检查前静坐休息30 min,并向其解释检查过程,以保证在检查过程中对检查高度合作,并强调检查时严格避免头部移动。采用德国西门子1.5T磁共振超导型扫描仪行头颅MR扫描,定位于正中矢状面,作平行于脑干长轴的冠状斜切面扫描。扫描参数: ①用于解剖结构定位的T1WI: 采用FFE3D,射频脉冲重复时间(TR)=2 000 ms,回波时间(TE)=5 ms,激励次数(Nex)=5,视野(FOV)=220 mm × 220 mm,矩阵=512 × 512,反转角(FA)=150°,层厚1.5 mm,无间

隔。②MRS扫描参数: 选取侧脑室体部以上层面。半卵圆中心区额叶为感兴趣区,避开颅骨、脂肪、气腔及脑脊液等结构,同一个体双侧感兴趣区(ROI)大小一致。¹H-MRS数据采用单体素多次采集,采集参数为: TR=1 500 ms, E=135 ms, FA=90°。每次扫描前均经过严格的质量保证,以确保信号的稳定性。机器自动匀场、水抑制及调谐。③用于测量信号的T2WI: 采用快速自旋回波序列(FSE), TR=4 500 ms, TE=94 ms, Nex=5, FOV=220 mm × 220 mm, 矩阵=512 × 512, FA=150°,层厚2.0 mm,无间隔。(2)¹H-MRS数据分析: 原始数据经系统自带软件处理后转换为波谱图及数据来反映N-乙酰基天冬氨酸(NAA)、胆碱复合物(Cho)和肌酸复合物(Cr)的相对水平,并以Cr为参照物,计算NAA/Cr、Cho/Cr。(3)前额叶皮层信号强度分析: 扫描结束后,分别由3名影像科医师经过训练后,盲法测量额叶各部的信号强度值,并在1周后重复测量,结果取平均值,以减少人为误差,同时采用Kappa检验以检测测量的一致性。具体测量部位为皮质区,其中额叶下部测量层面在双侧眶回、额叶中部测量平面在侧脑室前角旁(扫描平面后通过侧脑室后角脉络丛)、额叶上部测量在额上部(中央沟前侧),测量面积为0.2 cm²,在工作站上手动勾画各部分ROI,计算机将自动给出ROI内的T₂信号强度值。

3. 统计学方法: 采用SPSS 16.0进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本t检验;相关性分析采用Pearson相关分析。以P < 0.05为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组研究对象一般情况: 见表1。两组间性别、年龄、受教育年限方面差异均无统计学意义(P > 0.05),具有可比性。

表1 两组研究对象一般情况的比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育年限(例)			
		男	女		大学本科及以上	中专/高中	初中	小学
SZ组	34	18	16	31.24 ± 7.25	11	12	9	2
HC组	35	18	17	30.07 ± 6.42	15	9	11	0
t/χ ² 值		0.02		0.71	3.23			
P值		0.90		0.48	0.36			

2. 两组PFC区¹H-MRS代谢物水平的比较: 见表2。SZ组左、右侧PFC区NAA/Cr比值较HC组明显降低,

差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组间左、右侧 PFC 区 Cho/Cr 比值差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组 PFC 区 $^1\text{H-MRS}$ 代谢物水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NAA/Cr		Cho/Cr	
		左侧	右侧	左侧	右侧
SZ 组	34	1.55 ± 0.42	1.60 ± 0.44	1.16 ± 0.33	1.09 ± 0.37
HC 组	35	1.87 ± 0.45	1.85 ± 0.43	1.29 ± 0.32	1.22 ± 0.35
<i>t</i> 值		-2.29	-2.39	-1.66	-1.50
<i>P</i> 值		0.03	0.02	0.10	0.14

3. 两组 PFC 各分部磁共振 T2 信号强度分析: 见表 3。SZ 组左、右侧额叶上部磁共振 T2 信号强度较 HC 组明显增高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); SZ 组左、右侧额叶中部、额叶下部磁共振 T2 信号强度与 HC 组相比差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4. 精神分裂症患者两侧 PFC 区 NAA/Cr 比值、额叶上部 T2 信号强度与 PANSS 评分的相关性分析: 见表 4。精神分裂症患者左侧额叶上部磁共振 T2 信号与 PANSS 阴性症状分数、PANSS 总分呈正相关($P < 0.05$)。

讨论 PFC 作为管理和控制注意力、判断力、决策能力、洞察力等高级认知活动的重要结构^[3], 一直是精神类疾病研究的靶兴趣区之一, 目前的主要发现包括: PFC 神经元树突的萎缩; 皮质体积的缩小; 功能的紊乱(包括工作记忆的损害)以及基因表达的改变^[4], 但上述研究多采用单一的研究手段, 鲜有多种技术的联合应用。故本研究运用 $^1\text{H-MRS}$ 与 T2 信号强度两种手段相结合的方法重点对首发精神分裂症患者 PFC 区进行分析, 从神经元代谢异常及病理改变两个角度对精神分裂症脑结构变化进行阐述。

目前关于精神分裂症 $^1\text{H-MRS}$ 研究较为一致性的结果是 PFC 区 NAA 水平的降低, 而 NAA 水平的降低与多巴胺功能亢进有关^[5-6]。NAA 是 N-乙酰氨基丁酸的代谢产物, 几乎存在于所有的神经元, 并参与其合成过程, 一般神经变性及血管性疾病 NAA 水平降低。因此, NAA 被认为是神经元完整性的标

志物^[7]。本研究结果显示的首发精神分裂症患者 PFC 的 NAA 水平降低, 与上述研究结果一致, 反映该脑区神经元完整性破坏, 提示细胞/神经元水平结构的异常。而 Cho 水平无显著变化, 与 Kraguljac 等^[8] Meta 分析结果一致, 提示首发精神分裂症 PFC 细胞膜和细胞转换尚未被破坏^[9]。

研究显示某些病理改变可导致组织 T2 信号强度的变化, 且相对 T1 信号的改变更为敏感, 而其中最为重要的病理改变为组织中含水量的变化, 比如组织囊性变或水肿, 以及神经胶质增生^[10-11]。本研究通过测量首发精神分裂症患者 PFC 各部 T2 信号值来探究其早期可能的病理学改变, 结果显示患者双侧额叶上部磁共振 T2 信号强度明显增高, 差异有统计学意义, 额叶中部、额叶下部差异无显著性变化。提示精神分裂症患者额叶上部含水量显著增加, 且较其中部、下部对疾病的病理生理改变敏感。结合上述 $^1\text{H-MRS}$ 研究结果, 笔者推测信号异常的原因可能是: 首发精神分裂症患者 PFC 脑区多巴胺功能的亢进, 引起细胞 NAA 水平的减低, 神经元合成减少, 完整性遭破坏以致细胞水肿、胶质增生、脱髓鞘及轴突消失, 且最早累及的是额叶上部。而这一病理改变或可反向损害多巴胺功能, 这种相互反馈作用, 引起疾病的症状及病理生理学改变的加重, 最终导致 PFC 结构及功能的异常。

相关性分析结果显示, 随着精神分裂症患者 PANSS 阴性症状评分、总分的升高, 左侧额叶上部的 T2WI 信号相应地升高, 呈正相关。这与 Walton 等^[12]关于 PFC 的损害与患者阴性症状的严重程度有明显关联的研究结果大致相同。而右侧额叶上部信号强度与 PANSS 评分无明显相关性, 可能与大脑优势半球有关。大量的研究显示精神分裂症患者 PFC 厚度较健康对照显著减小^[13-14]。故笔者推测在疾病的早期左侧额叶上部细胞炎性因子的高表达状态引起细胞肿胀、凋亡, 加深了神经元及神经细胞的破坏, 导致结构的异常, 最终导致疾病的发生, 且主要是阴性症状的出现。有研究显示阴性症状在精

表 3 两组 PFC 亚区 T2 信号强度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	额叶上部		额叶中部		额叶下部	
		左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
SZ 组	34	416.4 ± 132.2	409.7 ± 129.6	399.2 ± 131.1	390.5 ± 130.3	401.7 ± 135.4	412.5 ± 131.5
HC 组	35	349.1 ± 137.5	341.1 ± 131.4	384.4 ± 135.7	383.2 ± 127.6	411.3 ± 138.7	408.6 ± 133.4
<i>t</i> 值		2.07	2.18	0.46	0.24	-0.29	0.12
<i>P</i> 值		0.04	0.03	0.65	0.81	0.77	0.90

表4 精神分裂症患者双侧PFC区NAA/Cr比值、额叶上部T2信号强度与PANSS评分的相关性(*r*值)

项目	NAA/Cr		额叶上部T2信号强度	
	左侧	右侧	左侧	右侧
PANSS阴性症状评分	-0.25	-0.28	0.57 ^a	0.23
PANSS阳性症状评分	0.17	0.16	0.28	0.16
PANSS总分	-0.29	-0.24	0.49 ^a	0.21

注：^a*P* < 0.05

精神分裂症超高危人群中即已出现^[15]。故笔者认为左侧额叶上部T2信号的改变或可作为精神分裂症早期诊断的一项较为客观的影像学指标。

本研究利用两种影像学手段对首发精神分裂症患者PFC进行了联合分析,对首发精神分裂症PFC脑区的代谢及病理改变进行了初步揭示,或可为临床首发精神分裂症的早期诊断提供新的思路。但本研究的局限,一是样本量较小,二是尚不清楚患者前额叶皮质代谢及信号强度的转化结局。因此下一步的研究需要继续扩大样本量,对上述个体进行随访跟进。

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 研究设计为宋慧慧,研究实施为顾卫国、孙洪言,资料收集为袁念,论文撰写为张渊,论文修订为宋慧慧

参 考 文 献

[1] Sun D, Phillips L, Velakoulis D, et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals[J]. Schizophr Res, 2009, 108(1/3): 85-92. DOI: 10.1016/j.schres.2008.11.026.

[2] 孙占用, 荀丽颖, 吕佩源. X线计算机体层摄影术、磁共振成像和脑磁图描记术在急性脑梗死诊断中的应用[JOL]. 中华诊断学电子杂志, 2014, 2(1): 9-16. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-655X.2014.01.002.

Sun ZY, Xun LY, Lyu PY. Application of computed tomography, magnetic resonance imaging, magnetoencephalography in the diagnosis of acute cerebral infarction[JOL]. Chin J Diagnostics (Electronic Edition), 2014, 2(1): 9-16.

[3] Szczepanski SM, Knight RT. Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex[J]. Neuron, 2014, 83(5): 1002-1018. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.08.011.

[4] Arnsten AF. The neurobiology of thought: the groundbreaking

discoveries of Patricia Goldman-Rakic 1937-2003 [J]. Cereb Cortex, 2013, 23(10): 2269-2281. DOI: 10.1093/cercor/bht195.

[5] Steen RG, Hamer RM, Lieberman JA. Measurement of brain metabolites by 1H magnetic resonance spectroscopy in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Neuropsychopharmacology, 2005, 30(11): 1949-1962. DOI: 10.1038/sj.npp.1300850.

[6] Brugger S, Davis JM, Leucht S, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy and illness stage in schizophrenia--a systematic review and meta-analysis [J]. Biol Psychiatry, 2011, 69(5): 495-503. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.10.004.

[7] Jarskog LF, Dong Z, Kangarlu A, et al. Effects of davunetide on N-acetylaspartate and choline in dorsolateral prefrontal cortex in patients with schizophrenia[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(7): 1245-1252. DOI: 10.1038/npp.2013.23.

[8] Kraguljac NV, Reid M, White D, et al. Neurometabolites in schizophrenia and bipolar disorder - a systematic review and meta-analysis[J]. Psychiatry Res, 2012, 203(2/3): 111-125. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.02.003.

[9] Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, et al. Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naive and chronic medicated schizophrenic patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study[J]. J Psychiatr Res, 2007, 41(8): 625-634. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.07.002.

[10] Ramani A, Jensen JH, Helpert JA. Quantitative MR imaging in Alzheimer disease[J]. Radiology, 2006, 241(1): 26-44. DOI: 10.1148/radiol.2411050628.

[11] Fiorelli M, Aceti F, Marini I, et al. Magnetic Resonance Imaging Studies of Postpartum Depression: An Overview[J]. Behav Neurol, 2015, 2015: 913843. DOI: 10.1155/2015/913843.

[12] Walton E, Hibar DP, van Erp TGM, et al. Prefrontal cortical thinning links to negative symptoms in schizophrenia via the ENIGMA consortium[J]. Psychol Med, 2018, 48(1): 82-94. DOI: 10.1017/S0033291717001283.

[13] Ehrlich S, Brauns S, Yendiki A, et al. Associations of cortical thickness and cognition in patients with schizophrenia and healthy controls[J]. Schizophr Bull, 2012, 38(5): 1050-1062. DOI: 10.1093/schbul/sbr018.

[14] Geisler D, Walton E, Naylor M, et al. Brain structure and function correlates of cognitive subtypes in schizophrenia [J]. Psychiatry Res, 2015, 234(1): 74-83. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.08.008.

[15] Schlosser DA, Campellone TR, Biagianni B, et al. Modeling the role of negative symptoms in determining social functioning in individuals at clinical high risk of psychosis[J]. Schizophr Res, 2015, 169(1/3): 204-208. DOI: 10.1016/j.schres.2015.10.036.

(收稿日期: 2018-03-09)

(本文编辑: 赵静姝)