

# 运用 VBM 法检测缺陷型及非缺陷型精神分裂症患者脑灰质结构异常

王晓晟<sup>1</sup>, 王湘<sup>2</sup>

(1. 中南大学湘雅医学院人体解剖学与神经生物学系, 长沙 410013;

2. 中南大学湘雅二医院医学心理研究中心, 长沙 410011)

**摘要:** 目的 应用基于体素的脑形态测量学 (Voxel-based Morphometric, VBM) 法, 比较缺陷型与非缺陷型精神分裂症患者大脑灰质结构损害的差异。方法 采用 GE Signa TwinSpeed 1.5T 超导型 MRI 成像系统, 对缺陷型精神分裂症 (n=10)、非缺陷型精神分裂症 (n=11) 及正常对照 (n=15) 进行全脑扫描, 获取脑解剖结构 MR T1 图像。随后基于 Matlab7.6 及 SPM5 进行优化的 VBM 数据分析, 再进行成组 t 检验。结果 与正常对照相比, 非缺陷型患者的额、顶、颞、枕叶及基底节均有灰质体积下降; 而缺陷型患者的灰质下降以广泛及显著的额叶损伤为特征, 包括左额内侧回、双侧额下回、左侧额中回及左侧眶回等多个额叶区域, 另外还涉及左颞中回、右颞上回以及右侧脑岛 (Cluster  $\geq 30$  mm<sup>3</sup>,  $P < 0.01$ )。两种亚型患者的比较显示, 缺陷型患者在左额内侧回、双侧额下回、右中央前回以及右颞上回等脑区的灰质体积均低于非缺陷型患者 (Cluster  $\geq 30$  mm<sup>3</sup>,  $P < 0.01$ )。结论 精神分裂症的结构异质性可能是在共有额叶-颞叶脑区的灰质结构改变的基础上, 缺陷型与非缺陷型的患者各有其特定的灰质下降模式。

**关键词:** 缺陷型精神分裂症; 磁共振成像; 基于体素的形态学分析; 灰质

## Gray Matter Volume Differences in Deficit and Nondeficit Schizophrenia: A Voxel-based Morphometric Study

Wang Xiaosheng<sup>1</sup>, Wang Xiang<sup>2</sup>

(1. Department of Human Anatomy & Neurobiology, Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013;

2. Medical Psychological Department of the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011)

**Abstract:** Objective: To examine the differences in the structure of brain white matter among deficit schizophrenia, nondeficit schizophrenia and healthy controls by using voxel-based morphometry (VBM). Methods: 10 deficit schizophrenic patients, 11 nondeficit patients and 15 healthy comparison subjects participated in the study. All the subjects were scanned by GE Twin Speed 1.5T MRI system. Whole brain, voxel-wise analyses of regional white matter volume were conducted by the VBM toolbox on the Matlab7.6 and SPM5. T-test was then used for the comparison between groups. Results: Compared to the healthy controls, nondeficit schizophrenic patients significantly decreased the density of gray matter in the frontal, parietal, temporal, occipital lobe and basal ganglia, while the deficit patients showed the characteristically broad and significant decrease in the frontal lobe, including left medial frontal gyrus, bilateral inferior frontal gyrus, left middle frontal gyrus, and left orbital gyrus (Cluster  $\geq 30$  mm<sup>3</sup>,  $P < 0.01$ ). Moreover, deficit patients showed the decrease in the temporal cortex

**基金项目:** 国家自然科学基金青年科学基金项目 (30700236, 30800253)、教育部高等学校博士学科点专项科研基金新教师基金 (20070533067)

**作者简介:** 王晓晟 (1973-), 男, 讲师。主要研究方向: 精神疾病的脑形态学研究, 视觉可塑性研究

**通信联系人:**

王湘 (1975-), 女, 主治医师, 主要研究方向: 医学心理学, 认知神经科学. E-mail:

wang0916xia@yahoo.com.cn

and the limbic lobe(right insula). Relative to the nondeficit schizophrenic patients, deficit patients had significant regional gray matter decreases in the left medial frontal gyrus, bilateral inferior frontal gyrus, right precentral gyrus, and right superior temporal gyrus (Cluster  $\geq 30$  mm<sup>3</sup>,  $P < 0.01$ ). Conclusion: Structural heterogeneity in schizophrenia may relate to specific patterns of gray matter density reductions in deficit and nondeficit patient. However, the two subtype of schizophrenia possibly share a common prefrontal-temporal pattern of structural brain alterations.

**Keywords:** Deficit Schizophrenia; Magnetic resonance imaging (MRI); Voxel-based morphometry (VBM); Gray matter

## 0 引言

精神分裂症是最常见及最严重的精神疾病之一,但至今病因未明,这一疾病群体内的极大异质性是一大影响因素,而进行分型研究则是可能的解决途径。Carpenter 于 1988 年提出了精神分裂症的缺陷型与非缺陷型分类,其中缺陷型患者具有突出的阴性症状,而且其阴性症状是原发性的,作为患者的基本特质持续存在<sup>[1]</sup>。系列研究表明,两种亚型患者在流行病学、生物学基础、临床表现及病程、治疗反应及预后等各个方面存在着显著差异<sup>[2]</sup>。脑结构 MRI 研究结果也提示两型患者存在一定差异,但结果并不一致: Turetsky 等报导缺陷型患者的前额叶总体积较非缺陷型患者小; Buchanan 等则报导非缺陷组的双侧前额叶体积显著小于缺陷组及正常组,而且缺陷组的前额叶体积与正常组没有差异<sup>[2]</sup>。最近的一项大样本研究发现,与正常组相比,非缺陷型患者的扣带回体积减小,但缺陷型患者无显著差异。两型患者均表现出背外侧前额叶的体积及颞叶体积的减小,但是缺陷组的右侧颞叶体积显著小于非缺陷组<sup>[3]</sup>。

上述研究基本采用感兴趣区法进行体积测量,受研究者主观因素影响较大。近年来,基于体素的形态测量学方法(Voxel-Based Morphometry, VBM) 被逐渐应用于分析不同人群脑结构的差异<sup>[4]</sup>。这是一项对脑结构图像进行全面、自动化分析,从而定量检测全脑组织成分的密度或体积的技术。截止目前,尚未见到关于缺陷型及非缺陷型精神分裂症比较的 VBM 研究报导。仅有 Sigmundsson 等运用 VBM 法研究发现缺陷型患者在下列三个脑区较正常组有显著灰质体积下降: 左颞上回及岛叶皮质、左侧颞叶内侧、前扣带回及额叶内侧<sup>[5]</sup>,不过该研究并未纳入非缺陷型患者进行对照。因此,本研究拟以缺陷型及非缺陷型精神分裂症患者为研究对象,应用优化的 VBM 法,考察两型患者之间,以及患者与健康人之间灰质结构的异同。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

精神分裂症均为长沙市精神病院的住院治疗患者,入组标准为: ①符合 DSM-IV 及 CCMD-III 制定的精神分裂症诊断标准; ②病程两年以上; ③排除脑器质性疾病,无电休克治疗史、慢性躯体疾病史和精神活性物质滥用史; ④处于疾病恢复期且临床稳定 4 周以上,无明显药物副反应; ⑤右利手; ⑥同意参与实验并合作。符合上述标准的患者由两名主治医师以上的精神科专科医生运用缺陷型精神分裂症诊断量表中文版(SDS-C)<sup>[6]</sup>共同评定为缺陷型或非缺陷型,最后入组缺陷型精神分裂症患者 10 例,非缺陷型患者 11 例。完成实验后给予一定物质奖励,并事先告知被试。另采用阳性症状量表(SAPS)及阴性症状量表(SANS)评定患者的临床症状严重程度。正常组 15 例,均为长沙地区的城乡居民,右利手,视力或矫正视力正常,自愿参与本实验。排除有精神疾患既往史、家族史、物质滥用史、脑外伤史、神经

系统疾病史及慢性躯体疾病史者。

缺陷组患者中男性 7 例, 女性 3 例, 年龄 30~48(40.50±6.54)岁, 教育程度 10.50±2.55 年, 首发年龄 25.20±8.80 岁, 病程 17.30±9.01 年, 药量(氯丙嗪当量)为 417.50 ± 119.05 mg; 非缺陷组患者中男性 8 例, 女性 3 例, 年龄 33~48 (40.9±4.68) 岁, 教育程度 10.36±1.57 年, 首发年龄 26.45±8.04 岁, 病程 15.36±7.26 年, 药量(氯丙嗪当量) 为 404.55±85.01mg。正常对照中男性 10 例, 女性 5 例, 年龄 31~50 (40.1±6.12) 岁, 教育程度 11.07±2.28 年。三组的性别、年龄、教育年限均无显著差异; 缺陷型及非缺陷型精神分裂症组的首发年龄、病程及药量也无显著差异。

## 1.2 方法

### 1.2.1 MRI 序列和扫描参数

使用通用电器公司( GE) Signa Twin Speed 1.5T 磁共振成像系统, 在标准的头部线圈内完成扫描。扫描时受试者仰卧, 用配套的泡沫垫固定头部位置, 以减少被试的头部运动。解剖像扫描采用 T1FLAIR 序列, TR/TE=1924/7.5ms, TI=750 ms, 矩阵 512×512, 层厚 5.0 mm, 层距 1.5 mm, 层面平行于胼胝体膝部与压部连线, 共计 18 层, 覆盖全脑。

### 1.2.2 数据分析

基于 MATLAB 7.1 (the Math Works) 及 SPM5 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 处理脑结构图像, 采用优化的 VBM 方法处理。数据预处理步骤包括定制本研究的脑灰质模板; 分割原始图像; 将原始的灰质图像用创建的灰质模板进行标准化, 并将参数应用于原始图像; 将标准化后的图像进行分割; 和空间平滑等。统计分析采用 t 检验进行两两比较, 相连体素 (voxels) 大于 30 个以上的组块 (cluster) 视为有差异的脑区, 并将此结果叠加到结构图模板。

## 2 结果

### 2.1 患者的临床症状特征

从临床特征来看, 缺陷型患者的 SAPS 综合评价总分 (3.70±2.50) 与非缺陷型患者 (4.55±3.42) 无显著差异, 但缺陷型患者的 SANS 综合评价总分 (12.50±3.47) 显著高于非缺陷组得分 (8.73±3.07),  $t=2.644$ ,  $p=0.016$ 。

表 1 缺陷型精神分裂症患者灰质体积显著低于非缺陷型患者的脑区

灰质定位	Brodmann 分区	Talairach 坐 标 (X, Y, Z)	Cluster 大小 (mm <sup>3</sup> )	t 值
左额内侧回	10	-8 50 5	1766	2.91
左额下回	45	-46 36 3	39	2.87
右额下回	44	52 18 12	614	2.65
	46	44 35 7	461	2.55
右中央前回	43	56 -6 11	869	2.61
右颞上回	22	53 -6 5	622	2.76

注: uncorrected, Cluster≥30 mm<sup>3</sup>,  $P<0.01$

2.2 三组被试大脑灰质体积的差异

经成组 t 检验 ( $P<0.01$ ,  $\text{Cluster}\geq 30\text{ mm}^3$ ), 缺陷型患者在左额内侧回、双侧额下回、右中央前回以及右额上回等脑区的灰质体积均低于非缺陷型患者, 未发现灰质体积增高脑区 (见表 1 及图 1)。

而与正常对照相比 ( $P<0.01$ ,  $\text{Cluster}\geq 30\text{ mm}^3$ ), 非缺陷型患者的额、顶、颞、枕叶及基底节均有灰质体积下降, 包括左额上回、右额中回、右额下回、左颞下回、左顶上小叶、左枕下回、右枕上回、及左侧壳核; 缺陷型患者的灰质下降则包括左额内侧回、双侧额下回、左侧额中回及左侧眶回等多个额叶区域, 另外还有左颞中回、右颞上回以及右侧脑岛 (见表 2 及图 2、图 3)。未发现精神分裂症患者灰质体积高于正常对照的脑区。

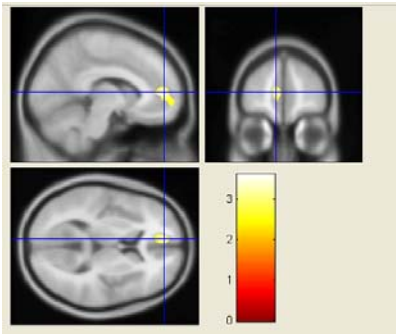


图1: 缺陷型患者较非缺陷型患者灰质体积下降最多的脑区: 左侧额内侧回 (-8 50 5)

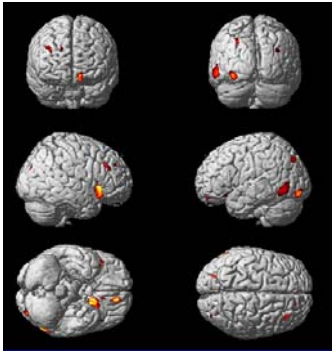


图2: 非缺陷型患者较正常对照灰质体积下降的脑区 (三视图)

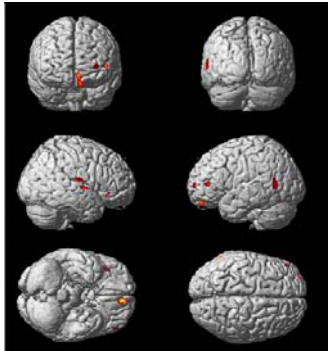


图3: 缺陷型患者较正常对照灰质体积下降的脑区 (三视图)

表 2 缺陷型及非缺陷型精神分裂症患者脑灰质体积显著低于正常对照者的脑区

正常组-非缺陷组					正常组-缺陷组				
灰质区定位	BA 分区	Talairach 坐标(X,Y,Z)	Cluster 大小 (mm <sup>3</sup> )	t 值	灰质区定位	BA 分区	Talairach 坐标(X,Y,Z)	Cluster 大小 (mm <sup>3</sup> )	t 值
额叶					额叶				
左额上回	11	-12 45 -11	849	3.44	左额内侧回	10	-5 54 -9	760	3.00
					左侧眶回	11	-9 49 -19		2.78
					左额中回	10	-33 59 3	90	2.94
					左额下回	46	-49 42 4	212	2.89
右额中回	9	34 33 24	272	2.90	右额下回	47	42 27 -9	94	2.91
右额下回	47	44 20 -6	1693	3.60					
颞叶					颞叶				
左颞下回	19	-57 -66 -1	761	3.67	左颞中回	39	-60 -60 10	274	2.72
左颞下回	37	-60 -59 -5		3.40	右颞上回	22	50 -6 4	232	3.41
顶叶									
左顶上小叶	7	-26 -76 44	186	2.69					
枕叶									
左枕下回	18	-33 -86 -7	650	3.67					
右枕上回	19	35 -81 29	54	2.71					
基底节					边缘叶				
左侧壳核		-18 14 -9	2627	3.51	右侧脑岛	13	48 -7 12	847	3.48

注: uncorrected,  $\text{Cluster}\geq 30\text{ mm}^3$ ,  $P<0.01$

3 讨论

本研究是第一项运用 VBM 法来考察缺陷型与非缺陷型患者之间脑灰质受损情况并进行比较的形态学研究。结果表明, 与正常对照相比, 两型患者的灰质体积均出现了较为广泛的下降, 但所涉及的区域有所不同: 非缺陷型患者的额、顶、颞、枕叶及基底节均有灰质体积



下降;而缺陷型患者的灰质下降以显著的额叶损伤为特征,还涉及颞叶及右侧脑岛。两种亚型患者的比较则显示,缺陷型患者在左额内侧回、双侧额下回、右中央前回以及右颞上回等脑区的灰质体积均低于非缺陷型患者。

在精神分裂症的脑结构研究中,无论使用感兴趣区测量法还是 VBM 法,均报导存在广泛性损害。但研究综述及元分析表明,患者的脑灰质异常主要涉及的是双侧额下回、颞上回、左侧颞叶内侧区、双侧前额叶内侧皮质、岛叶、丘脑及基底节等,而且有左侧化的集中趋势<sup>[7]</sup>。以往缺陷型以及非缺陷型患者的 MRI 比较研究也表明,额叶及颞叶均为主要灰质体积减低部位<sup>[3]</sup>,本研究结果与此基本一致:两型患者在双侧额叶(BA11, BA47)与左侧颞叶(BA37/39)出现了较为一致的损伤区域。有研究表明,在上述部位出现的灰质体积下降,与慢性病人自知力差,以及判断力差的状况有相关<sup>[8]</sup>。而白质研究也表明,较其亲属及正常人而言,慢性精神分裂症患者的额-颞环路白质体积下降是其主要损害<sup>[9,10]</sup>。这提示精神分裂症不只存在额、颞叶局部脑区结构的异常,也存在上述脑区之间的失连接及神经回路的功能障碍,未来进行白质与灰质联合研究将更加有助于揭示精神分裂症的异常神经机制。

与非缺陷型患者相比,缺陷型患者的额叶灰质体积有更为广泛及显著的下降,主要见于双侧额下回及左侧额内侧回。根据以往研究,额下回与患者的阴性症状、情感平淡、快感缺失和社会退缩等症状的严重程度相关<sup>[11]</sup>,而前扣带回及额内侧回的脑血流量与精神运动性迟滞症状呈负相关,这些部位受损可能是精神分裂症患者情感淡漠、动机缺乏以及持续言语等阴性症状的原因<sup>[12]</sup>。以往研究也表明,缺陷型患者存在特异性的额叶神经元缺失及代谢/脑血流异常<sup>[2]</sup>。因此,上述额叶部位的损伤可能是缺陷症状的发生基础。除额叶外,右侧颞上回是缺陷-非缺陷型患者差异的主要脑区。颞上回的功能与听觉、语言加工和思维有关。而幻听、妄想和思维紊乱等阳性症状是缺陷型及非缺陷型患者的主要区别之一,这一区域的差异有可能是两型患者阳性症状差异的物质基础。

值得注意的是,早期的脑成像研究结果多提出缺陷型精神分裂症存在额-顶环路的受损<sup>[13]</sup>,但在本研究结果中缺陷型患者并未表现出顶叶的灰质体积下降,与 Sigmundsson 等的研究结果一致<sup>[5]</sup>。不过,最近两项对缺陷型及非缺陷型患者进行的白质形态学研究发现,缺陷型患者存在额区、顶区白质及连接额区与顶区的主要白质纤维束—上纵束的完整性受损<sup>[14-15]</sup>。而本研究组进行的 n-back 任务 fMRI 研究也显示,缺陷型患者在各种任务难度水平下,前额皮层激活均显著降低,而顶叶后部皮层激活随着任务难度的加大逐渐增大<sup>[16]</sup>。结合上述研究,我们推测,缺陷型患者出现的顶叶功能受损并非以其脑局部灰质受损为基础,而主要是与其它脑区的功能连接存在异常,因而在执行认知任务时表现出生理意义上的低效能(neurophysiological inefficiency)。

本研究还存在一定的局限性:本次研究的样本量较小;样本均为服药后处于临床缓解期的慢性精神分裂症患者,尽管在样本入组时对于病程、发病年龄、药量以及阳性症状严重程度等基本资料进行了匹配,但还有待于未服药患者相应研究的支持。此外,所采用的 MRI 解剖像扫描序列虽可覆盖全脑,但层数为 18 层,层厚 5mm,层间距 1.5mm,对于脑结构研究来说这一扫描参数较为粗糙,可能会造成对某些微小复杂结构的差异的遗漏。因此,笔者拟下一步增大样本量,针对首发未服药的缺陷型、非缺陷型精神分裂症患者,采用高分辨率 3DT1 图像进一步研究与分析。

## [参考文献] (References)

- [1]. Carpenter WT, Heinrichs DW, Wagman AM. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. [J]

- Am J Psychiatry. 1988, 145: 578-583
- [2]. Kirkpatrick B, Buchanan RW, Ross DE, et al. A separate disease within the syndrome of schizophrenia [J]. Arch Gen Psychiatry. 2001, 58: 165-171
- [3]. Galderisi S, Quarantelli M, Volpe U, et al. Patterns of Structural MRI Abnormalities in Deficit and Nondeficit Schizophrenia [J]. Schizophr Bull. 2008,34: 393-401
- [4]. Mechelli A, Price CJ, Friston KJ, et al. Voxel-based morphometry of the human brain: methods and applications [J]. Current Med Imaging Rev, 2005, 1: 105-113.
- [5]. Sigmundsson T, Suckling J, Maier M, et al. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms [J]. Am J Psychiatry. 2001, 158: 234-243.
- [6]. 王湘, 姚树桥, 樊旭辉等. 缺陷型精神分裂症诊断量表中文版的信效度研究[J]. 中国临床心理学杂志. 2005, 13: 392-395
- [7]. Williams LM. Voxel-based morphometry in Schizophrenia: implications for neurodevelopmental connectivity models cognition and affect [J]. Expert Rev Neurother. 2008, 8: 1049-65
- [8]. Marcelis M, Suckling J, Woodruff P, et al. Searching for a structural endophenotype in psychosis using computational morphometry [J]. Psychiatry Res. 2003, 122: 153-167
- [9]. Spalletta G, Tomaiuolo F, Marino V, et al. Chronic schizophrenia as a brain misconnection syndrome: a white matter voxel-based morphometry study [J]. Schizophr Res. 2003, 64: 15-23
- [10]. 贾艳滨, 王颖, 凌雪英, 等. 首发精神分裂症患者脑白质纤维束各向异性特征的扩散张量磁共振成像研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志. 2009, 18: 41-42
- [11]. Wolkin A, Choi SJ, Szilagyi S, et al. Inferior Frontal White Matter Anisotropy and Negative Symptoms of Schizophrenia: A Diffusion Tensor Imaging Study [J]. Am J Psychiatry. 2003, 160: 572-574
- [12]. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD, et al. Cerebral blood flow and mental processes in schizophrenia [J]. J R Soc Med. 1992, 85: 224-227
- [13]. Kirkpatrick B, Galderisi S. Deficit schizophrenia: an update [J]. World Psychiatry. 2008, 7: 143-7
- [14]. 王湘, 王晓晨, 颜莉蓉等. 缺陷型及非缺陷型精神分裂症脑白质异常—基于体素的脑形态学研究 [J]. 中国临床心理学杂志. 2009, 17: 387-389
- [15]. Rowland LM, Spieker EA, Francis A, et al. White Matter Alterations in Deficit Schizophrenia [J]. Neuropsychopharmacology. 2008, 34: 1514-22
- [16]. 王湘, 颜莉蓉, 谭长连等. 缺陷型及非缺陷型精神分裂症执行功能障碍的 fMRI 初步研究[J]. 中国医学影像技术. 2007, 23: 1130-1133