doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.20.015

DTI 和功能磁共振成像对精神分裂症患者脑功能连接强度的临床研究 *

龙 慧[1,2] 廖 芳[1] 许梦媛[1] 张文静[1] 曾嘉欣[1] 吕 粟[1△]

（1 四川大学华西医院放射科 四川 成都 610041；2 成都市第四人民医院放射科 四川 成都 610047）

摘要 目的：探讨 DTI 和功能磁共振成像对精神分裂症患者脑功能连接强度的临床研究。**方法：**选取 2017 年 9 月 -2021 年 3 月在我院精神科就诊的精神分裂患者 96 例。将纳入的 96 例患者作为精神分裂组，选择同时期招募的 96 例健康志愿者作为对照组。使用 FMRIB 软件库进行结构数据预处理和脑解剖网络构建，并进行相关的分析。**结果：**精神分裂组较对照组枕叶模块功能连接强度增强，较对照组皮质模块和额顶叶模块功能连接强度减弱（$P<0.05$），精神分裂组与对照组的默认模块和中央模块功能连接强度比较无差异（$P>0.05$）。精神分裂组与对照组各模块的结构连接强度比较无差异（$P>0.05$）。精神分裂组较对照组默认模式模块和中央模块的结构 - 功能连接程度增加，精神分裂组较对照组枕叶模块和皮质模块的结构 - 功能连接程度降低（$P<0.05$），额顶叶模块结构 - 功能连接程度两组比较无差异（$P>0.05$）。在精神分裂症组中，枕叶模块的结构 - 功能连接评分与疾病持续时间（r=-0.528，$P=0.006$）和 PANSS 总体症状相关（r=-0.174，$P=0.003$），皮质模块的结构 - 功能连接评分也与 PANSS 整体症状（r=-0.405，$P=0.034$）显著负相关。皮质模块的结构 - 功能连接评分与疾病持续时间之间显著负相关（r=-0.336，$P=0.029$）。**结论：**精神分裂症患者的脑功能连接强度（功能模块水平上结构 - 功能耦合）发生改变，其结构 - 功能耦合的畸变与精神分裂症的临床特征相关。

关键词：精神分裂；DTI；fMRI；脑功能连接强度；结构 - 功能耦合

中图分类号：R749.3；R445 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273（2021）20-3876-06

Clinical Study of DTI and Functional Magnetic Resonance Imaging to Explore the Strength of Brain Function Connection in Patients with Schizophrenia*

LONG Hui[1,2], LIAO Fang[1], XU Meng-yuan[1], ZHANG Wen-jing[1], ZENG Jia-xin[1], LÜ Su[1△]

(1 Radiology Department, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan, 610041, China;

2 Radiology Department, The Fourth People's Hospital Of Chengdu, Chengdu, Sichuan, 610047, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the clinical research of using DTI and functional magnetic resonance imaging to explore the strength of brain function connection in patients with schizophrenia. **Methods:** Patients with schizophrenia admitted to the Department of Psychiatry of our hospital from September 2017 to March 2018 were selected. Ninety-six patients were enrolled as the schizophrenia group, while 96 healthy volunteers were recruited as the control group at the same time. FMRIB software library was used to preprocess the structural data and construct the brain anatomy network for related analysis. **Results:** The functional connection strength of occipital lobe modules in the schizophrenia group was stronger than that of the control group ($P<0.05$), and the functional connection strength of cortical and fronto-parietal modules in the schizophrenia group was weaker than that of the control group ($P<0.05$). The default between the schizophrenia group and the control group There is no difference in the functional connection strength between the module and the central module ($P>0.05$). There was no difference in the structural connection strength of each module in the control group in the schizophrenia group ($P>0.05$). Compared with the control group, the schizophrenia group had an increased degree of structure-function connection between the default model module and the central module ($P<0.05$), and the schizophrenia group had a lower degree of structure-function connection between the occipital lobe module and the cortical module than the control group ($P<0.05$). There was no difference between the two groups in the degree of fast structure-function connection of the frontal parietal model ($P>0.05$). In the schizophrenia group, the structure-function connection score of the occipital lobe module was correlated with the duration of the disease (r=-0.528, $P=0.006$) and the overall symptoms of PANSS (r=-0.174, $P=0.003$). The structure-function connection score of PANSS was also significantly negatively correlated with the overall symptoms of PANSS (r=-0.405, $P=0.034$). It also revealed a significant negative correlation between the structure-function connection score of the cortical module and the duration of the disease (r=-0.336, $P=0.029$). **Conclusion:** The strength of brain function connection (structure-function coupling at the functional module level) of patients with schizophrenia has changed, and the aberration of structure-function coupling is related to the clinical features of schizophrenia.

* 基金项目：国家自然科学基金项目（81227002）

作者简介：龙慧（1986-），女，本科，主治医师，研究方向：精神影像学，E-mail: Huilong_502@163.com

△ 通讯作者：吕粟（1978-），男，博士，研究员，主任医师，研究方向：神经精神影像学，E-mail: lusuwcums@tom.com

（收稿日期：2021-04-05 接受日期：2021-04-27）

Key words: Schizophrenia; DTI; fMRI; Brain functional connection strength; Structure-function coupling
Chinese Library Classification(CLC): R749.3; R445 Document code: A
Article ID: 1673-6273(2021)20-3876-06

前言

精神分裂症被认为是大规模大脑网络组件之间的连接出现障碍[1]。最近,结合结构和功能连接的新兴领域为精神分裂症相关的大脑连接改变提供了一些新的见解。研究发现精神分裂症区域结构 - 功能连接程度降低,并在整个大脑中聚集的结构和功能连接之间的耦合增加[2,3]。模块化指将大脑网络划分为更小的功能社区,模块内具有密集的连接性,模块间的连接性却很稀疏。大脑系统中模块化结构的检测和表征可以帮助我们识别执行特定生物功能的相关组件。精神分裂症患者的脑功能连接强度存在障碍,导致网络组织异常,此外,其结构和功能网络拓扑之间的差异也很明显[4-6]。鉴于精神分裂症相关的多模式神经影像脑网络研究的缺乏以及精神分裂症患者在注意力、工作记忆、视觉处理和语言方面的认知缺陷,我们相信在功能模块水平检查异常结构 - 功能耦合的特征可能会有助于更好地理解该疾病大脑连接强度改变的潜在性质,并可能有助于阐明病因[7,8]。功能性磁共振成像(Functional magnetic resonance imaging,fMRI)通过检测显示大脑神经元激活的血氧水平的变化来测量大脑活动,fMRI 可用于研究互连的神经网络并量化网络内的功能连接,在任务执行和休息期间获得的数据中[9,10]。弥散张量成像(Diffusion tensor imaging,DTI)能够在体内表征主要的白质纤维束,反映精神分裂患者的各向异向分数,代表了白质的完整程度[11,12]。本研究通过 DTI 与 fMRI 结合探讨精神分裂症患者的脑功能连接强度,为精神分裂的病理原因和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 9 月 -2018 年 3 月在我院精神科就诊的精神分裂患者。由经验丰富的精神病学家从临床病史、精神状态检查、现有医疗记录、并结合 DSM-IV 的结构化临床访谈诊断精神分裂症。如果患者符合 DSM-IV 精神分裂症标准,则有资格参加该研究。最终纳入研究的患者 96 例,列为精神分裂组,同时期招募了 96 例没有精神或身体疾病史的健康志愿者作为对照组。所有参与者都收到了研究方案的详细描述。

纳入标准:(1) 符合 DSM-IV 精神分裂症确诊标准;(2)年龄在 18~50 岁间,右利手;(3)汉族;(4)本人 或监护人已签署知情同意书。

排除标准:(1)存在磁共振检查禁忌症;(2)存在脑外伤史、神经疾病病史或者合并其他精神疾病;(3)存在物质滥用史,如酒精、药物等;(4)处于孕期或哺乳期;(5)重大躯体疾病,如心血管疾病、代谢性疾病。

医学伦理学问题:研究方案得到医科大学医学院伦理委员会的批准。并根据赫尔辛基宣言和良好临床实践中体现的原则进行。所有参与者都签署了知情同意书。

1.2 干预方法

1.2.1 资料统计和访谈 根据填写资料对受试者进行临床资料统计,使用阳性和阴性综合征量表(PANSS)评估精神病理学和症状严重程度。

1.2.2 成像数据采集 所有成像均使用西门子 3.0T 磁共振采集。EPI 序列使用以下参数:TR = 700 ms,TE = 37.8 ms,翻转角度 = 52°,切片厚度 2.1 mm,一个矩阵大小为 100× 84,210× 176 mm^2 的视野和体素 2.1× 2.1× 2.1 mm^3 的大小。功能数据由 64 个轴向切片组成,2.1 虚拟体积,415 s 在总共 633s 的时间内获得相等的图像量。扫描后,参与者被要求闭上眼睛,放松。扫描后确认参与者在扫描过程中未入睡。高分辨率使用 SPGR 序列 T1 加权图像得到 TR = 2400 ms,TE = 2.0 ms,TI = 1000 ms,翻转角度 = 8°,FOV = 256× 256 mm^2,208 连续的 0.8 mm 矢状切片,平面分辨率 0.8× 0.8 mm。

1.2.3 影像功能数据预处理 使用功能神经图像分析软件(版本 16.3.17)进行标准静息状态功能性 MRI 数据处理。丢弃前两个 TRs 后,预处理数据在空间上平滑至半高全宽 4 mm。线性趋势、6 个运动参数(3 个旋转方向和 3 个平移方向)、它们的 6 个时间导数(旋转和平移运动的变化率)以及来自白质和脑脊液的时间过程作为无兴趣。过度运动时间点(>0.2 mm)及其相邻时间点从统计分析中删失(补充材料中的详细信息)。对于组分析:图像在空间上归一化至 Talairach 空间。使用基于种子的相关分析计算个体统计图,以推断种子与大脑其余部分的功能连接。感兴趣的种子区域 (ROI) 是基于每个受试者 SICI 的 TMS 位点定义的 M1。以单个 SICI 位点为中心,在每个受试者的结构图像上放置一个半径为 10 毫米的球体。使用从 FreeSurfer (42) 获得的掩码从种子 ROI 中去除白质和脑脊液。ROI 内的平均时间序列与每个受试者大脑中每个体素的时间过程相关。使用 Fisher 的 r-to-z 变换将 Pearson 的相关系数转换为 z 值。DTI 数据预处理的细节在补充材料和我们之前的研究中有所描述。基于束的空间统计方法,获得分数各向异性(FA)图像,空间归一化到将白质分成不同束的 JHU 图谱。左侧运动皮层正下方并将运动皮层连接到额叶区域的白质是左侧放射冠(CR)。

1.2.4 结构数据预处理与网络构建 使用 FMRIB 软件库(FSL, 5.0)、扩散工具包、PANDA(用于扩散 MRI 分析的管道工具)进行结构数据预处理和脑解剖网络构建。简而言之,两个扩散加权图像(DWI)被重新对齐并针对简单的头部运动和涡流失真进行校正。估计了扩散张量的六个独立分量,从中计算分数各向异性(FA,白质束方向相干性的度量)。随后执行一种广泛使用的确定性流线跟踪算法以获得全脑束成像。跟踪过程从深部白质区域开始,终止于 FA<0.15 的体素或达到转角大于 45° 的体素。为了能够估计和直接比较功能性和结构性大脑网络之间的多模态耦合,我们使用相同的 AAL 模板将每个受试者的整个大脑皮层分割成 90 个区域。具体来说,在与 T1 加权图像相关的每个受试者的 DTI 图像中应用线性变换,将它们与具有 DTI 空间的 b0 图像配准,应用非线性变换映射到 MNI 模

板。如果重建的纤维束的两个端点位于它们之间,则认为两个ROI是连接的。为了减少由于可能的噪声对全脑束成像的影响而造成的假连接的影响，选择了一个预定义的阈值（>3 根纤维):只有超过 3 根纤维的区域对才被认为是连接的。

1.2.5 **模块化结构和区域角色分配** 为了定量评估与精神分裂症相关的模块化拓扑结构的破坏并确保评估结构 - 功能耦合组间差异所需的可比性,我们对通过平均构建的组级功能脑网络进行了模块化分析,获得的每个组内的功能连接网络。因此,在当前的研究中,随后以 10%的特定稀疏阈值对社区结构进行更细粒度的分析,捕获最稀疏网络的模块化组织背后的网络骨干,同时保持连通性(每个节点到达网络中其他节点的能力）对于两个组（每个组中超过一半的参与者是完全连接的）(一旦获得了模块化结构，我们就可以根据模块内和模块间的连接模式进一步区分节点的角色)。

1.2.6 **模块化特性** 基于每个模块内大脑区域的拓扑作用,我们进一步研究了两组之间大脑网络的模块特征差异。模块特性可以根据模块内连接器节点的比例以及将其连接到网络中其他模块的链路数量来定义。具体而言,在组代表网络中,每个模块的连接器系数计算为连接器节点数与模块内所有节点数的比值。如果一个模块具有高连接器系数(连接器系数 >0.6)和高模块间连接比率(>1/ 模块数),则可以将其定义为连接器模块。特定模块的模块内连接强度是评估模块在整个网络中的重要性的另一种度量,它被计算为模块内所有边权重的平均值。在这里,评估了每个参与者的模块内连接强度,并使用非参数排列测试对组差异进行了统计评估。

1.2.7 **连接 - 功能耦合** 在获得模块化结构后,进行每个模块内进行结构连接强度与其功能对应物之间的相关性分析。在当前的研究中,每个模块内的功能连接的条目被选择并与每个参与者的结构连接矩阵中的对应项相关联(无论是否存在结构连接),导致单个结构 - 功能耦合每个参与者的每个模块的度量。此外,为了验证精神分裂症中模块依赖的异常结构 - 功能耦合的可重复性,我们在结构连接的非零条目之间进行了额外的结构 - 功能耦合估计(即,仅考虑存在结构连接的节点对)以及它们在每个模块中的功能对应物。

1.2.8 **统计分析** 在这里,使用非参数置换检验来研究健康志愿者和精神分裂症患者之间模块结构的模块性和结构 - 功能耦合的差异。在双尾检验中,确定显著差异的阈值水平设置在经验分布的 95 %点,并确定观察到的差异是否可能偶然发生。所有统计分析均使用 SPSS 17 软件进行。并在患者组中探讨结构 - 功能耦合评分与临床变量之间的关系。具体而言,在当前研究中的统计包中采用并实施多元线性回归，协变量为年龄，性别和年龄与性别之间的相互作用。因分析本质是探索性的，所以未应用多重比较的校正，未校正的 P 值小于 0.05 被认为是建立显著关系。

2 结果

2.1 受试者一般资料比较

将两组患者的一般临床资料诸如性别、年龄、智商评分、婚姻状态、受教育年龄、吸烟状况等纳入研究并实施组间差异性比较,结果显示两组上述资料对比无差异(P>0.05),有可比性,如表 1 所示。

表 1 受试者一般资料统计

Table 1 General data statistics of subjects

Project	Control group (n=96)	Schizophrenia group (n=96)	t/x^2	P
Age (years)	42.53± 4.28	43.75± 4.78	7.328	0.382
Gender (Male: Female)	51:45	48:48	5.203	0.194
BMI(kg/m^2)	24.34± 2.08	25.86± 2.38	6.137	0.734
IQ score	48.26± 4.35	48.57± 4.22	4.254	0.668
Age of Education (Years)	13.85± 2.64	14.08± 2.75	9.392	0.255
Current smoking (%)	28(29.17%)	33(34.38%)	6.332	0.736
Hand-dominant (right/left)	91:5	93:3	7.244	0.331

2.2 受试者大脑结构模块的划分

健康功能脑网络由五个相连的模块组成,指定为默认模式模块(包括 23 个区域)、枕叶模块(17 个区域)、皮质模块(15 个区域)、额顶叶模块(15 个区域)和中央模块(20 个区域)。在精神分裂组中显示了相同的五个模块,但在大脑区域的相对大小和拓扑角色分布方面略有不同。有趣的是,额顶叶模块是被确定为两组的连接器模块,因其表现出色的连接器效率(>0.6)和高模块间连接(>1/(模块数量)。在低分辨率模板中,使用自动解剖标记(AAL)图谱将大脑分成 90 个感兴趣的区域,每个半球 45 个。(图 1,表 2)。

2.3 低分辨率下受试者模块功能连接强度分析

根据结构连接强度与其功能对应物进行相关性分析,精神分裂组较对照组枕叶模块功能连接强度增强(P<0.05),精神分裂组较对照组皮质模块和额顶叶模块功能连接强度减弱(P<0.05)，精神分裂组与对照组的默认模块和中央模块功能连接强度比较无差异(P>0.05)。(表 3)。

2.4 低分辨率下受试者模块结构连接强度分析

低分辨率下两组的模块内连接强度分析显示,精神分裂组与对照组各模块的结构连接强度比较无差异(P>0.05)。(表 4)。

2.5 精神分裂症中出现异常结构连接 - 功能连接程度

精神分裂组较对照组默认模式模块和中央模块的结构 - 功能连接程度增加(P<0.05),精神分裂组较对照组枕叶模块和

皮质模块的结构 - 功能连接程度降低(P<0.05),额顶叶模块结构 - 功能连接程度两组比较无差异(P>0.05)。(图 2,表 5)。

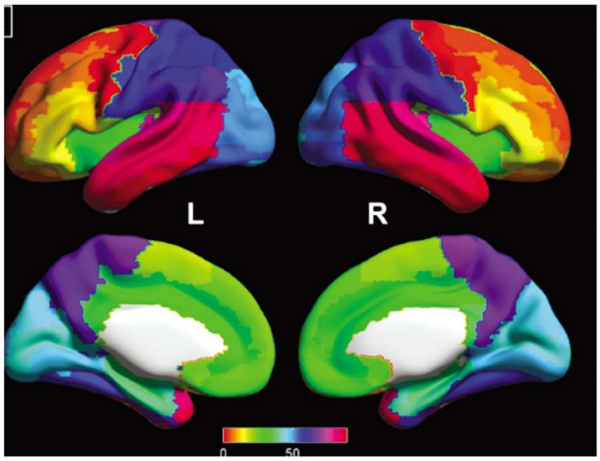

图 1 低分辨率下模板的分配方案

Fig.1 Template allocation scheme at low resolution

2.6 精神分裂症大脑模块结构 - 功能连接强度与临床特征的关系

在精神分裂症组中,枕叶模块的结构 - 功能连接评分与疾病持续时间(r=-0.528,P=0.006)和 PANSS 总体症状相关(r=-0.174,P=0.003),此外,皮质模块的结构 - 功能连接评分与 PANSS 整体症状(r=-0.405,P=0.034)显著负相关。揭示了皮质模块的结构 - 功能连接评分与疾病持续时间之间显著负相关(r=-0.336,P=0.029)。即模块中的结构 - 功能紧密连接分数越低,疾病持续时间越长,整体精神病理学越严重。(表 6)。

3 讨论

fMRI 方法的为研究精神分裂症大脑的病理变化提供了支持[13]。经 DTI 评估白质完整性,所得分数各向异性(FA)被认为是最常用的反映水分子运动的扩散参数[14,15]。最常见 DTI 导出测量是分数各向异性和平均扩散率。以上措施均被认为是白质微结构完整性的指标。在任务执行和休息期间,fMRI 可用于研

表 2 受试者大脑结构模块划分

Table 2 Segmentation of brain structural modules of subjects

The module	Control group			Schizophrenia group		
	Area number	The connector	Module connection	Area number	Connector ratio	Module connection
Default mode module	23	6(26.08%)	26(22.8%)	21	11(52.38%)	28(24.1%)
Occipital lobe module	17	4(23.52%)	10(8.74%)	19	6(31.57%)	11(9.37%)
Cortical module	15	7(46.66%)	15(12.37%)	15	4(26.66%)	15(14.35%)
Frontal parietal module	15	11(73.33%)	33(28.54%)	19	13(68.42%)	34(28.36%)
Central module	20	7(35.00%)	23(18.35%)	16	3(18.75%)	28(%)
Total	90	35	57	90	37	58

表 3 受试者模块功能连接强度分析

Table 3 Analysis of functional connection strength of subject modules

Project	Control group (n=96)	Schizophrenia group (n=96)	t	P
Default mode module	0.19± 0.01	0.21± 0.02	6.025	0.144
Occipital lobe module	0.19± 0.01	0.28± 0.05	7.136	0.005
Cortical module	0.32± 0.08	0.21± 0.02	5.184	0.004
Frontal parietal module	0.27± 0.03	0.18± 0.01	5.337	0.003
Central module	0.22± 0.02	0.21± 0.02	8.583	0.473

表 4 受试者模块结构连接强度分析

Table 4 Structural connection strength analysis of subject modules

Project	Default mode module	Default mode module	t	P
Default mode module	0.07± 0.01	0.08± 0.01	6.035	0.129
Occipital lobe module	0.14± 0.02	0.13± 0.02	4.228	0.336
Cortical module	0.12± 0.01	0.14± 0.01	5.302	0.539
Frontal parietal module	0.08± 0.02	0.07± 0.01	9.471	0.124
Central module	0.13± 0.01	0.14± 0.01	7.336	0.375

表 5 受试者模块结构 - 功能紧密连接程度分析

Table 5 Analysis of the degree of tight connection between structure and function of subjects' modules

Project	Default mode module	Default mode module	t	*P*
Default mode module	0.29± 0.01	0.38± 0.03	6.049	0.004
Occipital lobe module	0.42± 0.02	0.35± 0.01	8.335	0.015
Cortical module	0.27± 0.01	0.18± 0.01	5.286	0.003
Frontal parietal module	0.33± 0.01	0.31± 0.01	6.419	0.275
Central module	0.19± 0.01	0.28± 0.02	8.504	0.005

表 6 低分辨率下结构 - 功能连接强度评分与临床特征的偏相关系数分析

Table 6 Partial correlation coefficient analysis of structure-functional connection strength score and clinical features under low resolution

Structure-functional connection relationships	Duration of disease		PANSS positive		PANSS negative		PANSS overall	
	r	*P*	r	*P*	r	*P*	r	*P*
Default mode module	0.086	0.361	0.037	0.726	-0.258	0.673	0.331	0.145
Occipital lobe module	-0.528	0.006	-0.241	0.638	-0.352	0.083	-0.174	0.003
Cortical module	-0.336	0.029	0.436	0.088	0.053	0.632	-0.405	0.034
Frontal parietal module	0.543	0.476	0.243	0.089	0.093	0.738	0.134	0.887
Central module	-0.203	0.913	0.261	0.349	-0.282	0.299	-0.003	0.853

究互连的神经网络并量化网络内的功能连接[16,17]。尽管 fMRI 表明精神分裂症患者大脑间网络缺乏有效的交流，但这些异常的潜在解剖学相关性仍未知。因 DTI 和 fMRI 方法均研究大脑连接（解剖学上的 DTI 和功能连接上的 fMRI），将其结合似乎很自然[18,19]。不幸的是，必须克服许多方法学上的挑战，因此直到最近才有出版物将其结合起来研究体内大脑的连通性。迄今为止，大量综述总结了功能或结构研究，但只有少数综述了功能和结构神经影像学的连通性[20,21]。对于功能连接与 DTI 分析相结合需进行大量研究，从而更深地了解精神分裂症。

在这项研究中，我们使用多模态神经影像技术，在功能模块水平上检查了精神分裂症患者大脑网络结构 - 功能耦合的改变。重要发现如下：第一，虽保留了最佳模块化架构，但在精神分裂症患者的功能性脑网络中发现模块化显著降低；其次，结构 - 功能耦合在两组之间表现出依赖于模块的畸变，归因于精神分裂症模块内功能连接的复杂改变；第三，结构 - 功能耦合的畸变与精神分裂症的临床特征相关。模块化已被广泛认为是复杂生物网络的主要组织原则之一，而其在大脑网络中仍然存在争议[22]。本文结果进一步提供证据来支持人脑功能网络中存在模块化结构。具体来说，我们在两组中确定了五个有凝聚力的模块，它们对应于几个熟悉功能子系统，例如默认模式、视觉、皮层下、额顶和运动 / 感觉运动系统。尽管方法上存在差异，但模块的数量和组织与之前对健康参与者的 fMRI 研究发现相似。在这五个模块中，额顶模块进一步归类为连接器模块，因为连接器节点和模块间连接的比例很高。连接器节点主要位于下额叶和顶叶区域，从概念上讲，连接器节点被认为可以跨不同模块访问信息或协调不同模块之间的连接，因此，连接器模块涉及各种各样的任务[23]。我们的研究结果提供了进一步的神经影像学证据，以支持额顶模块可能在协调整个大脑网络的活动和调解其他模块之间的相互作用方面发挥关键作用的观点。

另一主要观察结果是精神分裂症中模块依赖性改变的结构 - 功能耦合，这归因于患者组中复杂的模块内功能性连接障碍与保留的结构连接。因此，我们的研究结果可能会集中在精神分裂症中功能和结构之间复杂关系的概念上。具体而言，在默认模式模块和中央模块中揭示了精神分裂症患者功能和结构之间的耦合增加，这表明在精神分裂症中这些模块内的功能相互作用与潜在的解剖学连接更直接相关。而我们没有在精神分裂症的两个模块中发现显著异常的模块内功能连接强度。这一结果与 Wong HJ 和 Steinmann S 等团队[24,25]的结果不一致，其研究结果虽有证据表明精神分裂症中 DMN 和扣带盖网络（中央模块的一部分）的功能连接发生了改变，但这些先前的研究通常侧重于特定的区域间连接。因此进一步推测可知：结构 - 功能耦合的增加可能表明大脑功能更加严格和动态性较低，并且可能代表对 DMN 和精神分裂症患者的扣带盖网络激活，导致观察到的注意力、工作记忆和语言认知缺陷。此外，患者组的枕骨模块和皮质下模块显示出结构 - 功能耦合显著减少。我们发现精神分裂症患者皮质下模块的模块内连接强度在统计学上较低。皮层下区域（包括海马和丘脑）的病理学一再被认为是精神分裂症发病机制和与各种临床表现关系的有力发现[26]。一项研究揭示了患者组皮层下区域的体积显著减少，因此类似于目前的观察结果[27]。值得注意的是，我们在精神分裂症患者的枕骨模块中观察到异常高的模块内功能连接强度。这一发现与近期 Raghava JM 的研究[28]一致，即精神分裂症患者在枕骨模块结构网络的功能连接强度属性上发生改变，具有异常高的强度，提示精神分裂症患者这一模块的脑区间纤维的完整性发生了显著的变化。因此进一步推测可知：枕骨模块中的功能性超连接和结构 - 功能解耦关联可能表明精神分裂症涉及视觉皮层的早期皮层受损。更为重要的是，枕叶模块和皮层下模块的

显著分离与精神分裂症的病程延长和精神病理学的严重程度有关[29]。研究结果表明,枕叶模块和皮层下模块中的结构 - 功能耦合可能与患者长期损伤的严重程度和进展有关。

鉴于当前研究的重点是研究特定模块内与精神分裂症相关的异常结构 - 功能耦合,采用模块化架构将大脑划分为功能模块,这些模块用作估计结构 - 功能耦合和计算相互之间的模板。模块化分析可能对揭示可通过双变量统计检测到的改变的额纹状体耦合不敏感。进一步的研究可能有助于调和这种明显的不一致。此外,Zhuang H 等人的研究已表明,一个大的解剖区域可能具有不同的静息态 fMRI 信号[30]。为了解决这些问题,我们进一步为网络构建执行了高分辨率分割方案(具有相同大小的 ROI)。模块化结构的网络分析和以下结构 - 功能耦合研究在两种分割方案之间产生了可比较的结果。尽管如此,我们的研究仍存在一些差异,这可能是由于不同节点尺度下图属性的差异造成的。

综上所述,我们使用多模式大脑连接组研究了精神分裂症在功能模块水平上结构 - 功能耦合发生改变。这与疾病的临床特征相关。这些发现所提供证据支持脑功能连接强度发生改变可能是精神分裂症中观察到的异常脑功能和临床症状的基础。

参 考 文 献(References)

[1] Du X, Choa FS, Chiappelli J, et al. Aberrant Middle Prefrontal-Motor Cortex Connectivity Mediates Motor Inhibitory Biomarker in Schizophrenia[J]. Biol Psychiatry, 2019, 85(2): 49-59

[2] Ho NF, Li Hui Chong P, et al. The Amygdala in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Synthesis of Structural MRI, Diffusion Tensor Imaging, and Resting-State Functional Connectivity Findings[J]. Harv Rev Psychiatry, 2019, 27(3): 150-164

[3] Kong LY, Huang YY, Lei BY, et al. Divergent Alterations of Structural-Functional Connectivity Couplings in First-episode and Chronic Schizophrenia Patients[J]. Neuroscience, 2021, 460(2): 1-12

[4] Hidese S, Ota M, Matsuo J, et al. Association between obesity and white matter microstructure impairments in patients with schizophrenia: A whole-brain magnetic resonance imaging study [J]. Schizophr Res, 2021, 230(3): 108-110

[5] Guo JY, Lesh TA, Niendam TA, et al. Brain free water alterations in first-episode psychosis: a longitudinal analysis of diagnosis, course of illness, and medication effects [J]. Psychol Med, 2021, 51 (5): 1001-1010

[6] Betzel RF, Byrge L, Esfahlani FZ, et al. Temporal fluctuations in the brain's modular architecture during movie-watching [J]. Neuroimage, 2020, 213(3): 116687

[7] Alexander PD, Gicas KM, Cheng A, et al. A comparison of regional brain volumes and white matter connectivity in subjects with stimulant induced psychosis versus schizophrenia[J]. Psychopharmacology (Berl), 2019, 236(15): 3385-3399

[8] Chu WL, Huang MW, Jian BL, et al. Brain Structural Magnetic Resonance Imaging for Joint Independent Component Analysis in Schizophrenic Patients [J]. Curr Med Imaging Rev, 2019,15 (5): 471-478

[9] Chen R, Lee K, Herskovits EH. Computational framework for detection of subtypes of neuropsychiatric disorders based on DTI-derived anatomical connectivity[J]. Neuroradiol J, 2020, 33(1): 393-399

[10] Matsuoka K, Morimoto T, Matsuda Y, et al. Computer-assisted cognitive remediation therapy for patients with schizophrenia induces microstructural changes in cerebellar regions involved in cognitive functions[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2019, 292(6): 41-46

[11] Del Re EC, Bouix S, Fitzsimmons J, et al. Diffusion abnormalities in the corpus callosum in first episode schizophrenia: Associated with enlarged lateral ventricles and symptomatology [J]. Psychiatry Res, 2019, 277(2): 45-51

[12] Talukder MA. Relating diffusion-weighted magnetic resonance imaging of brain white matter to c ognitive processing-speed deficits in schizophrenia[J]. Biomed Phys Eng Express, 2020, 6(5): 55007

[13] Gas C, Canales-Rodrí guez EJ, Radua J, et al. Discoidin domain receptor 1 gene variants are associated with decreased white matter fractional anisotropy and decreased processing speed in schizophrenia [J]. J Psychiatr Res, 2019, 110(3): 74-82

[14] Zong X, Hu M, Pantazatos SP, et al. A Dissociation in Effects of Risperidone Monotherapy on Functional and Anatomical Connectivity Within the Default Mode Network [J]. Schizophr Bull, 2019, 45(7): 1309-1318

[15] Cattarinussi G, Delvecchio G, Prunas C, et al. Effects of pharmacological treatments on neuroimaging findings in first episode affective psychosis: A review of longitudinal studies[J]. J Affect Disord, 2020, 276(13): 1046-1051

[16] Lammeyer S, Dietsche B, Dannlowski U, et al. Evidence of brain network aberration in healthy subjects with urban upbringing - A multimodal DTI and VBM study[J]. Schizophr Res, 2019, 208(5): 133-137

[17] Ji E, Lejuste F, Sarrazin S, et al. From the microscope to the magnet: Disconnection in schizophrenia and bipolar disorder [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019, 98(7): 47-57

[18] Yang C, Zhang W, Yao L, et al. Functional Alterations of White Matter in Chronic Never-Treated and Treated Schizophrenia Patients[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52(8): 752-763

[19] Ho NF, Li Hui Chong P, et al. The Amygdala in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Synthesis of Structural MRI, Diffusion Tensor Imaging, and Resting-State Functional Connectivity Findings[J]. Harv Rev Psychiatry, 2019, 27(3): 150-164

[20] Missault S, Anckaerts C, Ahmadoun S, et al. Hypersynchronicity in the default mode-like network in a neurodevelopmental animal model with relevance for schizophrenia[J]. Behav Brain Res, 2019, 364(12): 303-316

[21] Edison P. Brain Connectivity: Structural and Functional Neuronal Integrity and Its Relationship with Pathological Substrates [J]. Brain Connect, 2020, 10(3): 106-107

[22] Puxeddu MG, Faskowitz J, Betzel RF, et al. The modular organization of brain cortical connectivity across the human lifespan [J]. Neuroimage, 2020, 218(5): 116974

[23] Zhang J, Scholtens LH, Wei Y, et al. Topography Impacts Topology: Anatomically Central Areas Exhibit a "High-Level Connector" Profile in the Human Cortex[J]. Cereb Cortex, 2020, 30(3): 1357-1365

[24] Wong HJ, Chew QH, Lee RD, et al. Illness remission status and commissural and associative brain white matter fibe r changes in schizophrenia[J]. Psych J, 2020, 9(2): 894-902

(下转第 3978 页)

2,3-dioxygenase 1 inhibits lung cancer growth by suppressing T-cell exhaustion[J]. Oncol Lett, 2020, 19(6): 3827-3838

[8] Hu C, Zhang M, Moses N, et al. The USP10-HDAC6 axis confers cisplatin resistance in non-small cell lung cancer lacking wild-type p53 [J]. Cell Death Dis, 2020, 11(5): 328

[9] 赵丹, 甄凤玲, 宋一明, 等. 自拟扶正祛邪解毒方联合新辅助化疗治疗乳腺癌并子宫内膜病变疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(17): 1908-1910, 1921

[10] 石远凯, 孙燕, 于金明, 等. 中国晚期原发性肺癌诊治专家共识(2016 年版)[J].中国肺癌杂志, 2016, 19(1): 1-15

[11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行)[M]. 中国医药科技出版社, 2002: 48

[12] Collins JT, Noble S, Davies HE, et al. Performance status agreement assessed by the patient and clinician in a rapid access lungcancer service: Can either predict completion of treatment? [J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2019, 28(3): e13004

[13] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11): 845-847

[14] 杨九霄, 姜淮芜, 陶小亮, 等. 进展期胃癌患者全胃切除调节型双通道间置空肠消化道重建术后的生存质量和营养状况[J].广西医学, 2020, 42(3): 252-257

[15] 李海燕, 李玉娟, 曹淑琴, 等. 培美曲塞联合顺铂对老年Ⅲ～Ⅳ期非小细胞肺癌患者血清 CEA,CYFRA21-1,p-ERK,VEGF 及 Annexin Ⅱ水平的影响[J].现代生物医学进展, 2017, 17(19): 3758-3761

[16] Cao W, Yang Q, Yuan Z, et al. Gemcitabine inhibits cisplatin resistance in cisplatin-resistant A549 cells by upregulating trx-interacting protein and inducing cell cycle arrest[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 524(3): 549-554

[17] Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, et al. Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV or postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(12): 1978-1984

[18] 贺明刚, 李志华, 王丹婷, 等. GP 方案化疗联合恩度治疗老年非小细胞肺癌的效果及对预后的影响研究[J].实用老年医学, 2019, 33 (3): 277-280

[19] Nishimoto K, Karayama M, Inui N, et al. Switch maintenance therapy with docetaxel and bevacizumab after induction therapy with cisplatin, pemetrexed, and bevacizumab in advanced non-squamous non-small cell lung cancer: a phase II study [J]. Med Oncol, 2018, 35 (7): 108

[20] 张曙红, 刘健, 饶智国. 非小细胞肺癌中医证型与临床客观指标相关性研究概况[J].中医学报, 2020, 35(2): 295-298

[21] 赵秀梅, 周冰, 张桂贤, 等. 扶正解毒祛瘀方联合奥沙利铂对人结肠癌 HT-29 细胞增殖与凋亡的影响及机制研究 [J]. 中国药房, 2017, 28(19): 2613-2616

[22] 邢苗, 冯尽意. 扶正固本解毒方联合化疗治疗中晚期消化道肿瘤的临床疗效观察[J].中国中医药科技, 2019, 26(3): 430-432

[23] Zhang TW, Rodrigues GB, Louie AV, et al. Phase I study of concurrent and consolidation cisplatin and docetaxel chemotherapy with thoracic radiotherapy in non-small cell lung cancer[J]. Curr Oncol,2018, 25(1): 22-31

[24] Ikeda S, Kato T, Ogura T, et al. Phase II study of bevacizumab, cisplatin, and docetaxel plus maintenance bevacizumab as first-line treatment for patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer combined with exploratory analysis of circulating endothelial cells: Thoracic Oncology Research Group (TORG)1016[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 241

[25] Zhou S, Zuo L, He X, et al. Efficacy and safety of rh-endostatin (Endostar) combined with pemetrexed/cisplatin followed by rh-endostatin plus pemetrexed maintenance in non-small cell lung cancer: A retrospective comparison with standard chemotherapy [J]. Thorac Cancer, 2018, 9(11): 1354-1360

[26] 宁为民, 邓丽娥, 何世东, 等. 扶正散结解毒方治疗大肠癌术后化疗患者癌因性疲乏临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25 (12): 24-27

[27] 赵忠伟, 曲宁, 杨明, 等. 扶正解毒通络方对人肝癌 HepG2 细胞增殖、凋亡的影响及其作用机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34 (10): 1497-1500

[28] Tröger W, Galun D, Reif M, et al. Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial[J]. Dtsch Arztebl Int, 2014, 111(29-30): 493-502

[29] Johnson AM, Bullock BL, Neuwelt AJ, et al. Cancer Cell-Intrinsic Expression of MHC Class II Regulates the Immune Microenvironment and Response to Anti-PD-1 Therapy in Lung Adenocarcinoma [J]. J Immunol, 2020, 204(8): 2295-2307

[30] 王杰, 黄韵, 劳国平, 等. 扶正解毒方联合艾灸对鼻咽癌患者放化疗后口腔黏膜损伤及炎性反应的影响 [J]. 世界中医药, 2018, 13 (12): 3126-3129, 3133

(上接第 3881 页)

[25] Steinmann S, Leicht G, Mulert C. The interhemispheric miscommunication theory of auditory verbal hallucinations in schizophrenia[J]. Int J Psychophysiol, 2019, 145(1): 83-90

[26] Gaebler AJ, Zweerings J, Koten JW, et al. Impaired Subcortical Detection of Auditory Changes in Schizophrenia but Not in Major Depression[J]. Schizophr Bull, 2020, 46(1): 193-201

[27] Kraguljac NV, Anthony T, Monroe WS, et al. A longitudinal neurite and free water imaging study in patients with a schizophrenia spectrum disorder[J]. Neuropsychopharmacology, 2019, 44(4): 1932-1939

[28] Raghava JM, Mandl RCW, Nielsen M, et al. Multimodal assessment of white matter microstructure in antipsychotic-na?ve schizophrenia patients and confounding effects of recreational drug use [J]. Brain Imaging Behav, 2021, 15(3): 36-48

[29] Xiang Q, Xu J, Wang Y, et al. Modular Functional-Metabolic Coupling Alterations of Frontoparietal Network in Schizophrenia Patients [J]. Front Neurosci, 2019, 13(6): 40

[30] Zhuang H, Liu R, Wu C, et al. Multimodal classification of drug-naäve first-episode schizophrenia combining anatomical, diffusion and resting state functional resonance imaging[J]. Neurosci Lett, 2019, 705(11): 87-93