

精神分裂症伴代谢综合征患者的白质微结构损伤及其与认知功能的关系



周靖宇^{1,2}, 余凯¹, 韩太生¹, 黄欢¹, 段明君¹, María Luisa Bringas Vega^{3,4}, 罗程^{1,2,3,5}, 尧德中^{1,2,3,5}

1. 电子科技大学 生命科学与技术学院 神经信息教育部重点实验室 成都脑科学研究院临床医院 (成都 611731)
2. 中国医学科学院 神经信息创新单元 2019RU035 (成都 611731)
3. 电子科技大学 中国—古巴神经技术与脑器交互“一带一路”联合实验室 (成都 610054)
4. 古巴神经科学中心 (古巴哈瓦那 10200)
5. 成都市第四人民医院 放射科 (成都 611731)

【摘要】 代谢综合征 (MS) 对精神分裂症 (SZ) 认知功能的影响机制尚不明确。本研究采用双因素实验设计, 探讨代谢综合征对精神分裂症白质微结构的影响及其与认知功能的关系。共纳入 187 名被试, 根据精神分裂症与代谢综合征两个诊断因素分为四组: 共患代谢综合征的精神分裂症患者 (SZ-wMS), 无代谢综合征的精神分裂症患者, 伴代谢综合征的健康对照以及无代谢综合征的健康对照。采集弥散张量成像数据, 基于弥散张量模型计算各向异性分数 (FA) 表征白质微结构, 并评估外周代谢指标及认知功能。结果显示, SZ-wMS 组右侧矢状层 FA 进一步降低, 代谢综合征与精神分裂症在该区域 FA 存在交互效应。右侧矢状层 FA 降低与精神分裂症患者语言功能受损有关。中介分析发现, 身体质量指数与语言能力之间存在通过右侧矢状层 FA 介导的间接效应。综上, 右侧矢状层白质纤维束完整性降低可能构成精神分裂症与代谢综合征共病的潜在神经机制, 并与精神分裂症患者的语言功能损伤有关。

【关键词】 精神分裂症; 代谢综合征; 白质; 认知功能

White matter microstructural disturbance and its relationship with cognitive function in schizophrenia with comorbidity of metabolic syndrome

ZHOU Jingyu^{1,2}, YU Kai¹, HAN Taisheng¹, HUANG Huan¹, DUAN Mingjun¹, María Luisa Bringas Vega^{3,4}, LUO Cheng^{1,2,3,5}, YAO Dezhong^{1,2,3,5}

1. The Clinical Hospital of Chengdu Brain Science Institute, MOE Key Lab for Neuroinformation, School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 611731, P. R. China
 2. Research Unit of NeuroInformation, Chinese Academy of Medical Sciences, 2019RU035, Chengdu 611731, P. R. China
 3. China-Cuba Belt and Road Joint Laboratory on Neurotechnology and Brain-Apparatus Communication, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, P. R. China
 4. Cuban Neuroscience Center, La Habana 10200, Cuba
 5. Department of Radiology, The Fourth People's Hospital of Chengdu, Chengdu 611731, P. R. China
- Corresponding authors: YAO Dezhong, Email: dyao@uestc.edu.cn; LUO Cheng, Email: chengluo@uestc.edu.cn

【Abstract】 The mechanisms underlying the impact of metabolic syndrome on cognitive dysfunction in patients with schizophrenia remain unclear. The present study employed a two-factor factorial design to investigate the effects of metabolic syndrome on white matter microstructure in schizophrenia and its association with cognitive function. A total of 187 participants were included and classified into four groups based on the diagnoses of schizophrenia and metabolic syndrome: schizophrenia patients with metabolic syndrome (SZ-wMS), schizophrenia patients without metabolic syndrome, healthy controls with metabolic syndrome, and healthy controls without metabolic syndrome. Diffusion tensor imaging data were acquired. Using diffusion tensor model, fractional anisotropy (FA) was calculated to characterize the

DOI: 10.7507/1001-5515.202603015

基金项目: 国家重点研发计划重点专项 (2024YFE0215100)

通信作者: 尧德中, Email: dyao@uestc.edu.cn; 罗程, Email: chengluo@uestc.edu.cn

microstructural integrity of white matter. Peripheral metabolic indices and multiple domains of cognitive function were also assessed. The SZ-wMS group showed further reduced FA in the right sagittal stratum. Within the two-factor analytical framework, an interaction effect between metabolic syndrome and schizophrenia on FA in the right sagittal stratum was identified. Correlation analyses revealed that reduced FA in the right sagittal stratum was associated with impaired language function in patients with schizophrenia. Moreover, mediation analysis indicated that body mass index might indirectly affect language function by influencing FA in the right sagittal stratum. In summary, reduced integrity of white matter fibers in sagittal stratum may represent a potential neural mechanism underlying the comorbidity of schizophrenia and metabolic syndrome and may be associated with language dysfunction in schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Metabolic syndrome; White matter; Cognitive function

0 引言

认知功能异常是精神分裂症 (schizophrenia, SZ) 的核心临床特征之一, 患者的整体认知表现显著低于健康人群的平均水平^[1]。目前, 以多巴胺二型受体为主要治疗靶点的抗精神病药物在改善认知功能方面疗效有限, 这提示精神分裂症患者的认知功能异常可能涉及多种病理生理机制^[2]。近年来的研究表明, 外周代谢功能异常可能是精神分裂症认知功能损伤的重要风险因素^[3-4]。代谢综合征 (metabolic syndrome, MS) 是一组相互关联的代谢功能异常的综合表现, 包括中心性肥胖、高血糖、高脂血症以及高血压。在精神分裂症患者中, 代谢综合征的患病率为 30%~50%, 显著高于健康人群^[5], 已成为该疾病的重要共患病。既往研究发现, 代谢综合征可能通过影响大脑的灰质体积以及全脑血流灌注水平从而影响精神分裂症患者的认知功能^[6-7]。

弥散磁共振成像技术是一种用于表征脑组织微结构特征的可靠手段, 该技术已经广泛应用于对精神疾病的研究^[8]。基于弥散张量模型, 既往研究在精神分裂症中已经发现了白质纤维束各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 的广泛降低。通常认为, 这种 FA 的降低反映了白质微结构完整性的降低。大脑白质微结构完整性的受损可能是代谢综合征影响精神分裂症患者认知功能的潜在神经机制。已有研究表明, 代谢综合征是精神分裂症患者白质纤维束损伤的重要风险因素。中心性肥胖与精神分裂症患者皮层与边缘系统之间白质纤维束完整性的降低有关, 包括额枕束、视辐射、穹隆、钩束、放射冠、丘脑辐射、扣带束和胼胝体等^[9-11]。在首发精神分裂症中, 糖代谢异常相关的丘脑后辐射以及扣带束白质完整性降低, 可能是患者认知损伤的潜在病理机制^[12-13]。最新的研究则进一步发现了代谢综合征对精神分裂症白质结构连接网络属性的影响^[14]。尽管既往的研究已经发现了代谢

综合征对精神分裂症大脑白质结构的影响, 但目前尚不明确, 这种白质结构的受损是代谢综合征的单一效应, 还是代谢综合征和精神分裂症两种疾病交互作用的结果。

本研究旨在探究代谢综合征对精神分裂症患者白质纤维微结构完整性的影响及其与认知功能的关系。基于弥散张量模型计算 FA 指标以表征白质纤维完整性。尽管之前的一些研究已经关注了代谢综合征对精神分裂症白质结构的影响。但是, 大多采用传统的病例对照研究设计, 难以阐明白质结构受损是否受到精神分裂症与代谢综合征协同产生的交互效应。因此, 本研究应用双因素实验设计, 探究代谢综合征对精神分裂症和健康人群大脑白质微结构可能产生的不同效应, 并进一步分析白质纤维完整性与精神分裂症患者认知功能的关系。

1 方法

1.1 研究对象

本研究共招募 187 名被试, 采用双因素实验设计, 基于精神分裂症与代谢综合征两个诊断因素将被试分为四个组别。一共纳入了 49 名共患代谢综合征的精神分裂症患者 (schizophrenia patients with metabolic syndrome, SZ-wMS) (平均年龄 44.96 岁, 标准差 9.11 岁, 7 名女性)、65 名无代谢综合征的精神分裂症患者 (schizophrenia patients without metabolic syndrome, SZ-nMS) (平均年龄 43.26 岁, 标准差 11.29 岁, 17 名女性)、36 名有代谢综合征的健康对照组 (healthy controls with metabolic syndrome, HC-wMS) 被试 (平均年龄 44.56 岁, 标准差 9.84 岁, 9 名女性), 以及 37 名无代谢综合征的健康对照 (healthy controls without metabolic syndrome, HC-nMS) 被试 (平均年龄 42.78 岁, 标准差 9.89 岁, 6 名女性)。纳入的精神分裂症患者来自成都市第四人民医院, 根据《精神障碍诊断与统计手册》第四版的诊断标准, 这些患者被诊断为

精神分裂症。精神分裂症患者年龄 18 ~ 60 周岁, 右利手; 无其他精神疾病和神经系统疾病。健康被试通过广告在当地社区招募。正常对照组年龄 18 ~ 60 周岁, 右利手; 无任何神经、精神疾病史。所有被试均被告知实验内容, 能够配合检查并签署书面知情同意书。这项研究的所有程序均符合《赫尔辛基宣言》(2008 年修订), 并获得电子科技大学成都脑科学研究院临床医院伦理委员会的批准。

本研究基于 2005 年世界糖尿病联盟提出的代谢综合征诊断标准, 并结合既往研究进行了适当修订^[15], 对所有被试进行代谢综合征的诊断。代谢综合征诊断标准如下: ① 身体质量指数 (body mass index, BMI) $\geq 27 \text{ kg/m}^2$; ② 空腹血糖 $\geq 5.6 \text{ mmol/L}$ 或者已确诊糖尿病; ③ 血压 $\geq 130/85 \text{ mm Hg}$ 或已确诊高血压; ④ 甘油三酯 $\geq 1.695 \text{ mmol/L}$ 或已确诊甘油三酯血症; ⑤ 男性高密度脂蛋白 $< 1.036 \text{ mmol/L}$, 女性高密度脂蛋白 $< 1.295 \text{ mmol/L}$, 或已确诊为高脂血症。符合上述五项指标中任意三项及以上者被诊断为代谢综合征。

1.2 行为学评估

本研究使用阳性和阴性症状量表 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 对患者精神症状的严重程度进行评估, 使用蒙特利尔认知量表 (Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、简易精神状态检查量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 和数字广度测验 (Digit Span Test, DST) 对被试的认知功能进行评估。

1.3 代谢指标检测

首先, 计算被试的 BMI, 并测量收缩压和舒张压。其次, 通过查阅病历或自述报告收集被试的代谢相关病史。为了评估被试血液中的代谢指标, 所有被试需要保持整晚 12 h 的空腹状态, 并于次日早晨 7:00—9:00 间采集静脉血液样本, 分离血清和血浆。随后, 使用酶法光度测定法检测血浆中的空腹血糖水平, 以及血清中的甘油三酯和高密度脂蛋白水平。

1.4 图像数据采集

图像数据采集使用 3-T GE DISCOVERY MR750 扫描仪 (美国通用电气公司), 在电子科技大学信息医学研究中心完成。弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 采用平面回波成像序列进行采集, 采集参数包括: 重复时间 (repetition time, TR) = 8 500 ms, 回波时间 (echo time, TE) = 65.2 ms, 视野 (field of view, FOV) = 256 mm $\times$ 256 mm, 采集矩阵 (Matrix) = 128 $\times$ 128, 层厚 = 2 mm, 重复激

励次数 (number of excitations, NEX) = 1, 弥散方向 ($b = 1\,000 \text{ s/mm}^2$) = 64, b_0 图像数 = 3, 层数 = 78, 轴位连续扫描。高分辨率的 T1 加权图像采用三维快速梯度回波序列采集得到, 采集参数为: TR = 6.008 ms, TE = 1.984 ms, 翻转角 = 9°, Matrix = 256 $\times$ 256, FOV = 256 mm $\times$ 256 mm, 层厚 = 1 mm, 矢状位连续扫描 154 层。

1.5 大脑各向异性分数的估计

对 DTI 数据进行预处理, 具体步骤如下, 使用线性配准的方法, 将每个被试的弥散加权图像配准到其平均 b_0 图像上, 使用 FSL (6.0 版本, 牛津大学, 英国) 软件中的 eddyqc 工具^[16], 对涡流、头动引起的图像畸变进行校正。在任一正交方向上具有大于 2 mm 头动的被试在后续分析中被排除。之后, 应用弥散张量模型重建 FA 图谱。使用 FSL 中的 FLIRT 工具包将个体的 FA 图谱非线性配准到蒙特利尔神经科学研究所 (Montreal Neurological Institute, MNI) 脑模板标准空间。接着, 基于纤维束的空间统计方法 (tract-based spatial statistics, TBSS), 对所有被试 FA 图谱进行取均值处理提取 FA 白质骨架。平均 FA 白质骨架取 0.2 阈值, 将个体 FA 投射到平均 FA 白质骨架上。随后, 使用 6 mm 半高宽的高斯核对 FA 图谱进行平滑处理。最后, 利用约翰斯霍普金斯大学 (Johns Hopkins University, JHU) 发布的 JHU 白质模板定义 48 个主要的白质区域, 分别提取各区域的平均 FA 值, 用于后续分析。

1.6 统计分析

首先, 使用 SPSS (26.0 版本, 美国国际商业机器公司) 对人口学及临床指标进行统计分析, 使用单因素方差分析比较四组被试在年龄和教育年限方面的组间差异。使用卡方检验比较性别分布的组间差异。针对精神分裂症患者亚组 (SZ-wMS 组与 SZ-nMS 组), 使用双样本 t 检验比较病程、当前氯丙嗪药物当量、PANSS 得分的组间差异。第二, 使用单因素方差分析检验各组之间 FA 值的差异。并在模型中控制年龄、性别和受教育年限三个协变量。事后检验采用最小显著差异方法。第三, 应用双因素方差分析进一步考察精神分裂症和代谢综合征对 FA 可能存在的交互效应。第四, 使用偏相关分析探究感兴趣区域 FA 与 PANSS 量表得分、认知量表得分以及代谢指标的相关性, 并将年龄、性别及受教育年限作为协变量进行控制。多重比较采用错误发现率 (false discovery rate, FDR) 校验。最后, 使用 PROCESS 工具包^[17] 构建中介模型, 对代谢指标、感兴趣区域的 FA 以及临床症状得分进

表 1 精神分裂症与健康对照组的人口学及临床特征

Tab.1 Demographic and clinical characteristics of patients with schizophrenia and healthy controls

变量	SZ-wMS 均值 (标准差)	SZ-nMS 均值 (标准差)	HC-wMS 均值 (标准差)	HC-nMS 均值 (标准差)	P值
^a 性别(男/女)	42/7	48/17	27/9	31/6	0.35
^b 年龄/年	44.96 (9.10)	43.26 (11.26)	44.56 (9.84)	42.78 (9.89)	0.71
^b 教育年限/年	10.32 (3.70)	11.01 (3.06)	11.28 (3.89)	11.83 (3.65)	0.25
^c 病程/年	18.92 (8.56)	16.91 (9.88)	—	—	0.26
^c 氯丙嗪当量	269.67 (162)	308.44 (142)	—	—	0.18
PANSS评分	—	—	—	—	—
^c 阳性症状	12.30 (5.22)	14.80 (5.85)	—	—	0.03
^c 阴性症状	19.86 (6.66)	18.98 (5.94)	—	—	0.49
^c 一般精神症状	29.43 (6.52)	28.37 (6.53)	—	—	0.42
^c 症状总分	61.59 (14.73)	62.17 (15.29)	—	—	0.85
代谢指标	—	—	—	—	—
BMI	26.75 (3.34)	22.16 (3.12)	29.79 (3.51)	22.34 (2.63)	—
^b 空腹血糖/(mmol/L)	5.33 (1.08)	4.80 (0.68)	6.21 (1.55)	5.51 (0.85)	—
^b 甘油三酯/(mmol/L)	1.77 (1.35)	1.11 (0.48)	2.78 (2.54)	1.29 (0.57)	—
^b 高密度脂蛋白/(mmol/L)	0.97 (0.26)	1.17 (0.27)	0.99 (0.28)	1.38 (0.29)	—
^b 收缩压/mm Hg	119.91 (10.78)	118.73 (11.11)	133.94 (18.55)	119.78 (14.89)	—
^b 舒张压/mm Hg	77.87 (8.63)	76.24 (7.19)	80.00 (11.69)	79.98 (10.54)	—

注：^a卡方检验；^b单因素方差分析；^c双样本 t 检验

行中介效应分析。

此外，为验证抗精神病药物治疗对研究结果潜在的混淆影响，本研究采用偏相关分析，检验感兴趣区域 FA 值与当前抗精神病药物剂量（氯丙嗪当量）之间的关系，并将年龄、性别和受教育年限作为协变量纳入分析。另外，在后续涉及感兴趣区域 FA 的临床相关性分析中，将当前抗精神病药物剂量作为额外协变量加以控制。

2 结果

2.1 人口学与临床特征

四组被试在性别构成、年龄、受教育年限方面均未发现显著差异。与 SZ-nMS 组相比，SZ-wMS 组的 PANSS 阳性症状得分更低（表 1， $t = -2.35$ ， $P = 0.01$ ）。但是，两组在当前氯丙嗪药物当量、PANSS 阴性症状得分和 PANSS 一般精神症状得分方面均未观察到显著差异。

2.2 各向异性分数的改变

首先，在四组被试的比较中，28 条白质纤维束的 FA 差异有统计学意义，主要包括：双侧放射冠、双侧内囊前肢、双侧额枕束、双侧穹隆、双侧胼胝体、双侧外囊、双侧扣带束和双侧矢状层等区域（见图 1a， $P < 0.05$ ，FDR 校验）。详细数据参见附件 1。

事后检验结果显示，两个精神分裂症亚组（SZ-wMS 组与 SZ-nMS 组）与两个健康对照组（HC-

wMS 组与 HC-nMS 组）相比，右侧矢状层 FA 显著降低（见图 1b）。重要的是，SZ-wMS 组与 SZ-nMS 组相比，右侧矢状层的 FA 进一步降低（见图 1b， $P < 0.05$ ）。除右侧矢状层外，SZ-wMS 组与 SZ-nMS 组之间未观察到其他白质纤维束 FA 的显著差异。双因素方差分析结果表明，精神分裂症诊断因素与代谢综合征诊断因素在右侧矢状层 FA 上存在显著的交互效应（见图 1c， $F = 4.66$ ， $P = 0.03$ ）。

2.3 右侧矢状层 FA 的临床相关性

在整个患者组（SZ-wMS 组与 SZ-nMS 组）中，右侧矢状层 FA 与多项认知功能得分呈正相关性。具体而言，右侧矢状层 FA 值与简易精神状态检查量表中的语言能力得分（见图 2a， $r = 0.46$ ， $P = 0.002$ ，FDR 校验）、数字广度测验中的倒背得分（见图 2b， $r = 0.45$ ， $P = 0.002$ ，FDR 校验）、简易精神状态检查量表中的时间定向能力得分（见图 2c， $r = 0.43$ ， $P = 0.004$ ，FDR 校验）以及视觉空间及重建能力得分（见图 2d， $r = 0.46$ ， $P = 0.002$ ，FDR 校验）存在相关性。本研究并没有发现右侧矢状层 FA 与 PANSS 症状得分的相关性。此外，在整个患者组中，中介分析结果显示，BMI 与语言能力之间存在通过右侧矢状层 FA 介导的间接关联（见图 3， $\beta_{ab} = -0.17$ ，95% CI $-0.35 \sim -0.01$ ）。

2.4 抗精神病药物的潜在影响

在整个患者组（SZ-wMS 组与 SZ-nMS 组）中，未发现右侧矢状层 FA 与当前抗精神病药物剂量之

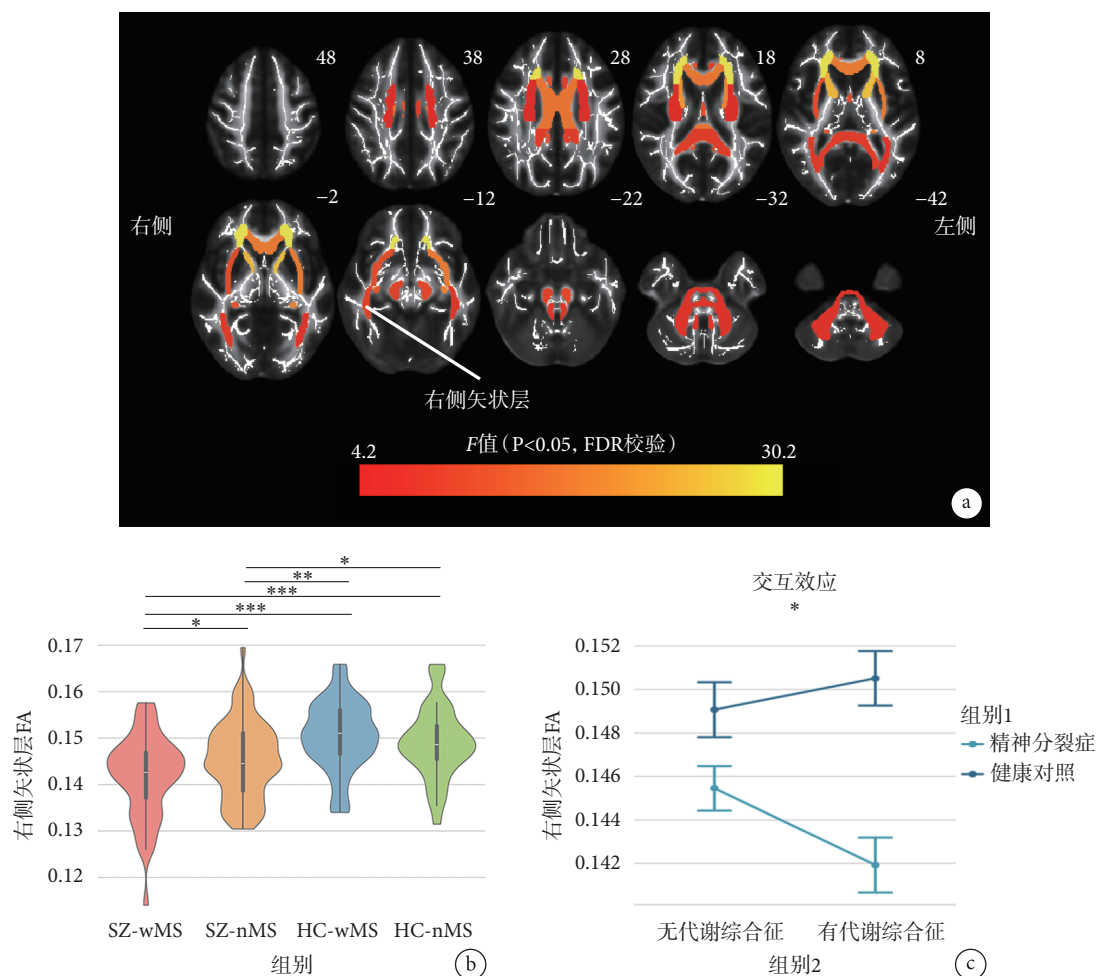


图1 白质各向异性分数的改变 a. 四组被试之间白质 FA 的组间差异; b. 右侧矢状层 FA 的事后检验; c. 两个诊断因素 (精神分裂症诊断因素和代谢综合征诊断因素) 对右侧矢状层 FA 的交互效应 ($F = 4.66, P < 0.05$)。*: $P < 0.05$; **: $P \leq 0.01$; ***: $P \leq 0.001$

Fig.1 Alterations in white matter FA a. between-group differences in white matter FA among the four groups; b. post hoc comparisons of FA in the right sagittal stratum; c. interaction effect of the two factors (schizophrenia and metabolic syndrome) on FA in the right sagittal stratum ($F = 4.66, P < 0.05$). *: $P < 0.05$; **: $P \leq 0.01$; ***: $P \leq 0.001$

间存在相关性 ($r = -0.13, P = 0.16$)。其次, 将当前药物剂量作为额外协变量加以控制后, 右侧矢状层 FA 值与认知功能的相关性仍然显著 (语言能力得分, $r = 0.45, P = 0.003$, FDR 校正; 数字广度测验中的倒背得分, $r = 0.45, P = 0.003$, FDR 校正; 简易精神状态检查量表中的时间定向能力得分, $r = 0.42, P = 0.006$, FDR 校正; 视觉空间及重建能力得分, $r = 0.42, P = 0.008$, FDR 校正)。此外, 控制药物影响后, BMI 与语言能力之间通过右侧矢状层 FA 介导的间接效应仍然显著 ($\beta_{ab} = -0.23, 95\% \text{ CI } -0.41 \sim -0.01$)。详细数据详见附件 2。

3 讨论

本研究旨在探讨代谢综合征对精神分裂症患者白质微结构完整性的影响。基于弥散张量模型计算得到 FA 指标以表征白质微结构完整性。结果

显示, 在精神分裂症和代谢综合征两种疾病的影响下, FA 提示广泛的白质微结构的异常。事后检验结果表明, SZ-wMS 组右侧矢状层的 FA 进一步降低。双因素实验设计的分析进一步揭示, 代谢综合征和精神分裂症对右侧矢状层 FA 的影响存在交互效应。右侧矢状层 FA 的进一步下降可能与精神分裂症患者的语言能力、记忆功能、时间定向功能和视觉空间及重建能力的降低有关。最后, 中介分析结果表明, BMI 与语言能力之间存在通过右侧矢状层 FA 介导的间接效应。

矢状层是一条矢状方向分布的深层白质结构, 位于侧脑室三角区的外侧, 包含多条重要的投射与联络纤维束, 如额枕束、下纵束等^[18-19]。由于其连接皮层与边缘系统等多个关键脑区, 该区域易受到包括代谢综合征和精神分裂症在内的多种疾病的影响。既往研究发现, 代谢功能异常与白质完整性

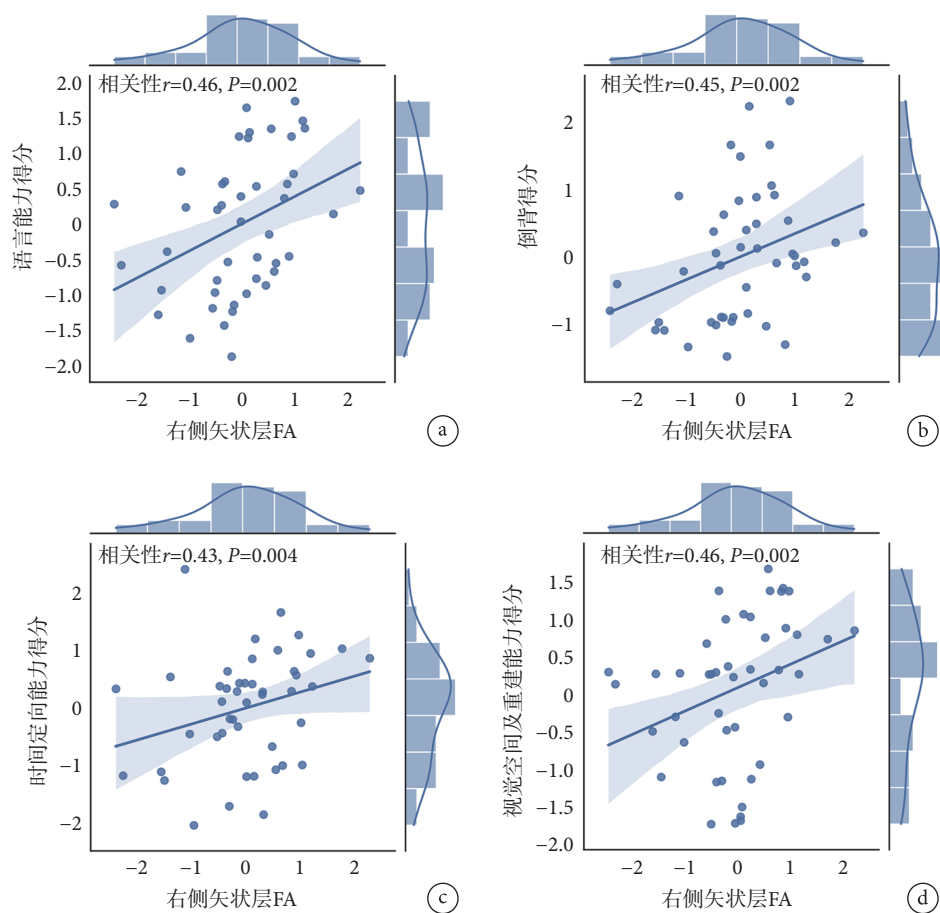


图2 整个患者组中右侧矢状层 FA 与多种认知功能的相关性 a. 与语言能力得分的相关性; b. 与数字广度测验中的倒背得分的相关性; c. 与时间定向能力得分的相关性; d. 与视觉空间及重建能力得分的相关性

Fig.2 Correlations between FA of the right sagittal stratum and multiple cognitive performance in all patients with schizophrenia a. correlation with language ability scores; b. correlation with digit span backward scores; c. correlation with temporal orientation scores; d. correlation with visuospatial and constructional ability scores

降低可能具有共同的遗传风险^[20]。代谢综合征患者常表现出广泛的白质微结构异常^[21], 其中额枕束和下纵束的结构改变可能是这些患者比较稳定的疾病特征。大样本研究进一步发现, 升高的 BMI 与额枕束和下纵束完整性的降低显著相关^[22-24], 这可能反映了白质中神经元的丢失^[25]。在精神分裂症的发病早期, 额枕束的微结构异常与童年创伤经历有关^[26], 可能代表一种稳定的疾病易感性标志^[27-28]。由额枕束和下纵束所组成的腹侧语言通路在精神分裂症患者中存在 FA 的降低^[29], 这可能与疾病的难治性相关^[30]。此外, 研究表明中心性肥胖与精神分裂症可能共同作用于矢状层 FA 的降低^[9,31]。与既往研究一致, 本研究在精神分裂症和代谢综合征的疾病条件下发现了白质微结构的改变。进一步地, 本研究可能基于双因素实验设计拓展了之前的发现。本研究发现代谢综合征与精神分裂症对右侧矢状层白质结构的影响存在交互效应。SZ-wMS 组与 SZ-nMS 组相比, 右侧矢状层 FA 进一步

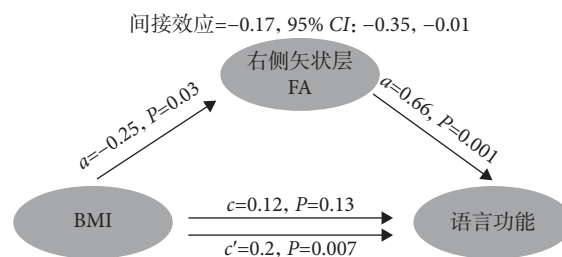


图3 整个患者组中右侧矢状层 FA 的间接效应 BMI 与语言能力之间存在通过右侧矢状层 FA 介导的间接关联

Fig.3 Indirect effect of FA in the right sagittal stratum in all patients with schizophrenia there is an indirect effect of BMI on language performance via FA in the right sagittal stratum

下降, 而 HC-wMS 组与 HC-nMS 组相比, 未观察到显著差异。尽管两个精神分裂症亚组之间的阳性症状差异有统计学意义, 但是并没有发现阳性症状与右侧矢状层 FA 之间存在相关性, 可能说明阳性症状并不能完全解释右侧矢状层 FA 的组间差异。这项结果提示, 代谢综合征对白质结构的影响可能

受到精神分裂症疾病条件的调节,右侧矢状层白质微结构的改变可能与代谢综合征与精神分裂症的共病机制有关。从机制层面来看,代谢综合征与精神分裂症可能共享若干病理生理过程,包括氧化应激、丘脑-垂体-肾上腺轴功能异常、神经递质失衡以及慢性炎症反应等^[9,32-33],这些过程可能共同促进了白质微结构损伤。

本研究进一步发现,这种右侧矢状层 FA 的进一步降低与精神分裂症患者的语言能力、视觉空间及重建能力的下降有关。中介模型发现,BMI 与语言能力之间存在通过右侧矢状层 FA 介导的间接效应。既往研究表明,外周代谢功能异常是精神分裂症患者认知功能下降的风险因素^[3,34]。然而,外周代谢功能影响精神分裂症患者认知功能的具体生物学机制尚不明确。临床研究发现,疾病或手术导致的矢状层结构损伤与患者术后语言及视觉处理能力下降密切相关^[35]。这可能暗示矢状层白质微结构在语言与视觉空间等认知功能中发挥重要作用。此外,在伴有语言功能障碍的青少年精神分裂症患者以及精神分裂症谱系障碍人群中,研究均发现由额枕束和下纵束构成的腹侧语言通路存在白质结构改变,这些证据支持了矢状层白质结构改变与患者语言功能的关联^[29,36]。BMI 衡量的中心性肥胖与代谢功能异常密切相关,通常被认为是代谢综合征的核心指标。因此,本研究的结果可能说明,矢状层白质 FA 的降低可能参与了中心性肥胖与精神分裂症患者语言功能之间的关联。既往的研究表明,代谢综合征个体异常的胰岛素水平和皮质醇水平可能影响神经元再生过程^[37],从而影响白质结构的完整性和认知功能。另有研究指出,白质结构损伤相关的认知功能异常,可能削弱共病患者在生活方式选择和自我控制方面的能力,从而在一定程度上加剧代谢综合征的发生与发展^[6-7]。代谢综合征、白质损伤以及认知功能之间的因果联系值得进一步探究。

与既往研究一致,本研究还发现矢状层白质微结构与精神分裂症患者的记忆功能及时间定向能力等多种认知功能相关^[38-39]。尽管目前的结果并没有发现 BMI 通过影响右侧矢状层 FA 进而影响其他认知功能的间接效应,但结果仍提示,矢状层白质微结构异常可能参与精神分裂症多维度认知功能损害的神经机制,并可能在代谢综合征影响语言功能的过程中发挥关键作用。此外,长期药物暴露可能影响白质结构的完整性。尽管目前的研究并未发现当前抗精神病药物剂量对右侧矢状层

FA 及其临床相关性的影响,但在未来的研究中,需要进一步验证累积药物剂量以及抗精神病药物种类对目前结果的潜在影响。

本研究仍存在以下两方面的局限性。首先,既往研究通常将 FA 的降低解释为白质微结构完整性的下降。然而,基于弥散张量模型计算得到的 FA 指标可能受到部分容积效应的影响,因而可能反映了多种病理过程,包括神经炎症、髓鞘脱失以及轴突病变^[40]。因此,未来的研究应该采用更具白质组织特异性的影像学指标,对白质微结构进行更精细的刻画,以进一步验证和补充本研究的发现^[41]。其次,本研究发现,BMI 与语言能力之间存在通过右侧矢状层 FA 介导的间接效应,但该间接效应的效应量相对较低,仍需在更大样本中加以验证。

4 结论

总的来说,右侧矢状层白质纤维完整性的降低可能与精神分裂症与代谢综合征共病的神经机制有关,并且与精神分裂症患者的语言功能受损密切相关。右侧矢状层白质微结构损伤可能是连接代谢综合征与精神分裂症认知功能受损的潜在神经生物学通路。

重要声明

利益冲突声明:本文全体作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:周靖宇、罗程、尧德中设计实验,周靖宇、黄欢、余凯、韩太生收集实验数据,周靖宇、余凯、韩太生分析数据,周靖宇、段明君撰写修改论文,罗程、Maria Luisa Bringas Vega、尧德中指导修改论文。

伦理声明:本研究通过了成都脑科学研究院临床医院伦理委员会的审批。

本文附件见本刊网站的电子版本(biomedeng.cn)。

参考文献

- 1 Keefe R S E, Fox K H, Harvey P D, *et al.* Characteristics of the MATRICS consensus cognitive battery in a 29-site antipsychotic schizophrenia clinical trial. *Schizophr Res*, 2011, 125(2-3): 161-168.
- 2 McCutcheon R A, Keefe R S E, McGuire P K. Cognitive impairment in schizophrenia: aetiology, pathophysiology, and treatment. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(5): 1902-1918.
- 3 Hagi K, Nosaka T, Dickinson D, *et al.* Association between cardiovascular risk factors and cognitive impairment in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(5): 510-518.
- 4 Arango C, Dragioti E, Solmi M, *et al.* Risk and protective factors for mental disorders beyond genetics: an evidence-based atlas. *World Psychiatry*, 2021, 20(3): 417-436.
- 5 Mitchell A J, Vancampfort D, Sweers K, *et al.* Prevalence of

- metabolic syndrome and metabolic abnormalities in schizophrenia and related disorders--a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 2013, 39(2): 306-318.
- 6 De Nijs J, Schnack H G, Koevoets M G J C, *et al*. Reward-related brain structures are smaller in patients with schizophrenia and comorbid metabolic syndrome. *Acta Psychiatr Scand*, 2018, 138(6): 581-590.
 - 7 Boyer L, Testart J, Michel P, *et al*. Neurophysiological correlates of metabolic syndrome and cognitive impairment in schizophrenia: a structural equation modeling approach. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 50: 95-105.
 - 8 Kelly S, Jahanshad N, Zalesky A, *et al*. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol Psychiatry*, 2017, 23(5): 1261-1269.
 - 9 Spangaro M, Mazza E, Poletti S, *et al*. Obesity influences white matter integrity in schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 97: 135-142.
 - 10 Hidese S, Ota M, Matsuo J, *et al*. Association of obesity with cognitive function and brain structure in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2018, 225: 188-194.
 - 11 田慧, 杨明慧, 李亮, 等. 磁共振扩散张量成像对青少年单纯性肥胖胼胝体微结构的研究初探. *新疆医科大学学报*, 2017, 40(11): 1410-1412.
 - 12 Zhang X, Yang M, Du X, *et al*. Glucose disturbances, cognitive deficits and white matter abnormalities in first-episode drug-naive schizophrenia. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(12): 3220-3230.
 - 13 翁深宏, 王高华, 徐顺生, 等. 首发精神分裂症脑白质微结构异常与临床症状、认知损害及早期转归的关系. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(11): 997-1004.
 - 14 Wu X, Chen X, Liao K, *et al*. Characterization of the white matter networks in schizophrenia patients with metabolic syndrome undergoing risperidone or clozapine treatment. *Front Neurosci*, 2025, 19: 1579810.
 - 15 Alberti K G Z P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition: a consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 2006, 23(5): 469-480.
 - 16 Bastiani M, Cottaar M, Fitzgibbon S P, *et al*. Automated quality control for within and between studies diffusion MRI data using a non-parametric framework for movement and distortion correction. *Neuroimage*, 2019, 184: 801-812.
 - 17 Hayes A F. Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: a regression-based approach. New York: Guilford Press, 2013.
 - 18 Di Carlo D T, Benedetto N, Duffau H, *et al*. Microsurgical anatomy of the sagittal stratum. *Acta Neurochir (Wien)*, 2019, 161(11): 2319-2327.
 - 19 Catani M, Jones D K, Donato R, *et al*. Occipito-temporal connections in the human brain. *Brain*, 2003, 126(9): 2093-2107.
 - 20 Spieker E A, Kochunov P, Rowland L M, *et al*. Shared genetic variance between obesity and white matter integrity in Mexican Americans. *Front Genet*, 2015, 6: 26.
 - 21 Shimoji K, Abe O, Uka T, *et al*. White matter alteration in metabolic syndrome: diffusion tensor analysis. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 696-700.
 - 22 Papageorgiou I, Astrakas L G, Xydis V, *et al*. Abnormalities of brain neural circuits related to obesity: a diffusion tensor imaging study. *Magn Reson Imaging*, 2017, 37: 116-121.
 - 23 Repple J, Opel N, Meinert S, *et al*. Elevated body-mass index is associated with reduced white matter integrity in two large independent cohorts. *Psychoneuroendocrinology*, 2018, 91: 179-185.
 - 24 Jensen D E A, Ebmeier K P, Akbaraly T, *et al*. Association of diet and waist-to-hip ratio with brain connectivity and memory in aging. *JAMA Netw Open*, 2025, 8(3): e250171.
 - 25 Andica C, Kamagata K, Uchida W, *et al*. White matter fiber-specific degeneration in older adults with metabolic syndrome. *Mol Metab*, 2022, 62: 101527.
 - 26 Asmal L, Kilian S, Du Plessis S, *et al*. Childhood trauma associated white matter abnormalities in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2019, 45(2): 369-376.
 - 27 O'Hanlon E, Leemans A, Kelleher I, *et al*. White matter differences among adolescents reporting psychotic experiences: a population-based diffusion magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry*, 2015, 72(7): 668-677.
 - 28 Barth C, Kelly S, Nerland S, *et al*. *In vivo* white matter microstructure in adolescents with early-onset psychosis: a multi-site mega-analysis. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(3): 1159-1169.
 - 29 Surbeck W, Hanggi J, Scholtes F, *et al*. Anatomical integrity within the inferior fronto-occipital fasciculus and semantic processing deficits in schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Res*, 2020, 218: 267-275.
 - 30 Matrone M, Kotzalidis G D, Romano A, *et al*. Treatment-resistant schizophrenia: addressing white matter integrity, intracortical glutamate levels, clinical and cognitive profiles between early- and adult-onset patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 114: 110493.
 - 31 Luckhoff H K, Du Plessis S, Scheffler F, *et al*. Fronto-limbic white matter fractional anisotropy and body mass index in first-episode schizophrenia spectrum disorder patients compared to healthy controls. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2020, 305: 111173.
 - 32 Minichino A, Ando A, Francesconi M, *et al*. Investigating the link between drug-naive first episode psychoses (FEPs), weight gain abnormalities and brain structural damages: relevance and implications for therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 77: 9-22.
 - 33 付桂, 张文静, 刘杰克, 等. 精神分裂症患者脑白质微结构改变与外周血白细胞介素10的关系. *实用放射学杂志*, 2019, 35(7): 1029-1033, 1041.
 - 34 陶敏, 张文静, 杨培锋, 等. 精神分裂症合并代谢综合征患者认知功能与Hcy及糖脂代谢的关系. *国际精神病学杂志*, 2025, 52(6): 1725-1729.
 - 35 Al-Juboori A A, Badran S A, Sulaiman I I, *et al*. Clinical implications of sagittal stratum damage: laterality, neuroanatomical developmental considerations, and functional outcomes. *Surg Neurol Int*, 2025, 16: 4.
 - 36 Clark K, Narr K L, O'Neill J, *et al*. White matter integrity, language, and childhood onset schizophrenia. *Schizophr Res*, 2012, 138(2-3): 150-156.
 - 37 Stranahan A M, Arumugam T V, Cutler R G, *et al*. Diabetes impairs hippocampal function through glucocorticoid-mediated effects on new and mature neurons. *Nat Neurosci*, 2008, 11(3): 309-317.
 - 38 Chen H F, Huang L L, Li H Y, *et al*. Microstructural disruption of the right inferior fronto-occipital and inferior longitudinal fasciculus contributes to WMH-related cognitive impairment. *CNS Neurosci Ther*, 2020, 26(5): 576-588.



- 39 Santiago C, Herrmann N, Swardfager W, *et al.* White matter microstructural integrity is associated with executive function and processing speed in older adults with coronary artery disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23(7): 754-763.
- 40 Pasternak O, Westin C F, Bouix S, *et al.* Excessive extracellular volume reveals a neurodegenerative pattern in schizophrenia onset. *J Neurosci*, 2012, 32(48): 17365-17372.
- 41 Lesh T A, Maddock R J, Howell A, *et al.* Extracellular free water and glutathione in first-episode psychosis-a multimodal investigation of an inflammatory model for psychosis. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(3): 761-771.

收稿日期: 2026-03-06 修回日期: 2026-04-20

本文编辑: 李蓓兰