

精神疾病患者言语流畅性任务下前额叶激活特征的功能性近红外光谱成像研究

阳雨露¹, 孙蕴怡¹, 肖洪奇¹, 郑耀宗¹, 王梅¹, 沈聃琳¹, 李青¹,
汪待发², 邱昌建¹, 孟雅婧^{1*}

(1. 四川大学华西医院心理卫生中心, 四川 成都 610041;

2. 北京航空航天大学生物与医学工程学院, 北京 100191

*通信作者: 孟雅婧, E-mail: yajingmeng218@163.com)

【摘要】 背景 功能性近红外光谱成像(fNIRS)是新一代用于精神疾病辅助诊断的影像学工具,其对不同精神疾病患者前额叶激活模式的辨别是否具有特异性,仍需进一步探索。目的 应用fNIRS探讨抑郁障碍、焦虑障碍、双相情感障碍和精神分裂症患者言语流畅性任务(VFT)下前额叶激活的特征。方法 于2021年9月-12月,在四川大学华西医院门诊和住院部招募符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)诊断标准的39例精神分裂症患者、205例抑郁障碍患者、212例焦虑障碍患者以及77例双相情感障碍患者。使用fNIRS检测患者在VFT下前额叶血流动力学变化,采用症状自评量表(SCL-90)和32项轻躁狂症状清单(HCL-32)评定患者的临床症状。比较不同病种的患者平均氧合血红蛋白(HbO₂)浓度差异及VFT开始后2~7秒HbO₂初始斜率的差异,使用偏相关分析考查平均HbO₂浓度和初始斜率与临床症状之间的相关性。结果均通过FDR校正, $P < 0.05$ 。结果 抑郁障碍患者在通道4($Z=2.828, P=0.028$)和通道6($Z=2.912, P=0.022$)的平均HbO₂浓度高于精神分裂症患者,焦虑障碍患者在通道4($Z=3.154, P=0.010$)、通道5($Z=3.021, P=0.015$)、通道6($Z=2.980, P=0.017$)的平均HbO₂浓度以及所有通道的平均HbO₂浓度($Z=2.881, P=0.024$)均高于精神分裂症患者。抑郁障碍患者与双相情感障碍患者在通道3的初始斜率差异有统计学意义($Z=2.691, P=0.039$)。双相情感障碍患者SCL-90敌对因子评分与通道4($r=-0.505, P=0.004$)、通道6($r=-0.390, P=0.004$)、通道15($r=-0.546, P=0.002$)、通道16($r=-0.550, P=0.002$)的HbO₂浓度变化以及所有通道的平均HbO₂浓度变化($r=-0.491, P=0.006$)均呈负相关。结论 精神分裂症患者在额极区和眶额叶的激活较抑郁障碍患者和焦虑障碍患者更低,抑郁障碍患者在右侧额极区、额下回和眶额叶的初始斜率高于双相情感障碍患者。双相情感障碍患者在额极区和眶额叶、布洛卡区的岛盖部、上外额叶皮层的激活越少,越易怒敌对。

【关键词】 精神疾病;近红外光成像技术;言语流畅性任务

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20230301004

Study of prefrontal cortex activation characteristics of patients with psychiatric disorders in verbal fluency task using functional near-infrared spectroscopy

Yang Yulu¹, Sun Yunyi¹, Xiao Hongqi¹, Zheng Yaorong¹, Wang Mei¹, Shen Danlin¹, Li Qing¹,
Wang Daifa², Qiu Changjian¹, Meng Yajing^{1*}

(1. Mental Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China;

2. School of Biological Science and Medical Engineering, Beihang University, Beijing 100191, China

*Corresponding author: Meng Yajing, E-mail: yajingmeng218@163.com)

【Abstract】 **Background** Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) is a new generation of imaging tool that can be used to assist the diagnosis of psychiatric disorders. However, whether the patterns of prefrontal cortex activation observed by fNIRS are specific for different psychiatric disorders remains to be explored. **Objective** To investigate the characteristics of prefrontal cortex activation in patients with depression, anxiety disorder, bipolar disorder and schizophrenia in verbal fluency task (VFT) using fNIRS. **Methods** From September to December 2021, 39 patients with schizophrenia, 205 patients with depressive disorder, 212 patients with anxiety disorder and 77 patients with bipolar disorder meeting the diagnostic criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) were recruited in the outpatient and inpatient department of West China Hospital, Sichuan

基金项目:四川大学华西医院学科卓越发展1·3·5工程临床研究孵化项目(项目名称:基于杏仁核-终纹床核-内侧前额叶连接的焦虑障碍跨诊断影像学研究,项目编号:ZYJC21083)

University. fNIRS was used to monitor the prefrontal cortex hemodynamic changes of patients under VFT, and the clinical symptoms of patients were assessed by Symptom Checklist 90 (SCL-90) and Hypomania Checklist-32 items (HCL-32). Differences in mean oxyhemoglobin (HbO_2) concentration and the initial slope from 2 to 7 second during VFT were compared among patients with different diseases, and the correlation between mean HbO_2 concentration/initial slope and clinical symptoms was analyzed by partial correlation analysis. **Results** The concentration of HbO_2 in channel 4 ($Z=2.828, P=0.028$) and channel 6 ($Z=2.912, P=0.022$) in patients with depression were significantly higher than those in patients with schizophrenia. Patients with anxiety had significantly higher changes in mean HbO_2 concentration in channel 4 ($Z=3.154, P=0.010$), channel 5 ($Z=3.021, P=0.015$), channel 6 ($Z=2.980, P=0.017$) and of all channels ($Z=2.881, P=0.024$) than those of schizophrenia patients. There was a statistically significant difference in the initial slope of channel 3 between patients with depressive disorder and those with bipolar disorder ($Z=2.691, P=0.039$). Among patients with bipolar disorder, the anger-hostility scores of SCL-90 were negatively correlated with the mean HbO_2 concentration changes in channel 4 ($r=-0.505, P=0.004$), channel 6 ($r=-0.390, P=0.004$), channel 15 ($r=-0.546, P=0.002$), channel 16 ($r=-0.550, P=0.002$) and the mean HbO_2 concentration changes of all channels ($r=-0.491, P=0.006$). **Conclusion** Patients with schizophrenia had lower activation in frontopolar and orbitofrontal region than patients with depression and anxiety disorder, and the initial slope of the right frontopolar, inferior frontal and orbitofrontal region in patients with depression is higher than patients with bipolar disorder. In addition, patients with bipolar disorder had less activation in the frontopolar and orbitofrontal lobe, the insular cover of Broca's area and the upper outer frontal cortex, and were more irritable and hostile. [Funded by 1·3·5 Project for Disciplines of Excellence-Clinical Research Incubation Project, West China Hospital, Sichuan University (number, ZYJC21083)]

【Keywords】 Mental disease; Near-infrared spectroscopy; Verbal fluency task

精神疾病是指一组由不同原因引起的大脑功能紊乱,临床表现为在认知、情感、意志和行为等方面出现持久的、显著的障碍。常见的精神疾病,如抑郁障碍、焦虑障碍、双相情感障碍、精神分裂症等在症状学上往往彼此重叠,如抑郁、焦虑、幻觉和认知功能障碍等^[1]。尽管目前采用不同的量表对不同的精神疾病进行评估,但医生仍然难以完全准确地做出鉴别诊断。而延迟的正确诊断可能导致前期错误的治疗,影响患者的预后。

近年来,为了鉴别诊断不同精神疾病,研究人员常使用核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)、脑电(Electroencephalogram, EEG)和功能性近红外光谱成像技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)等影像学手段,这些手段已广泛应用于精神疾病影像学生物标志物的探索。研究表明,精神疾病患者在前额叶及其连接区域存在广泛的结构和功能缺陷^[2-4],部分研究利用这些神经影像学特征对不同的精神疾病进行鉴别诊断^[5-7]。

fNIRS是新一代非侵入式脑功能成像技术,它利用脑组织中的氧合血红蛋白(oxyhemoglobin, HbO_2)和脱氧血红蛋白(deoxyhemoglobin, HbR)对波长600~900 nm的近红外光吸收率的差异特性,实时检测大脑皮层血氧活动。由于使用成本较低、生态效度较高等特点,fNIRS已越来越广泛地用于评估精神疾病患者的脑功能。最常应用于fNIRS检测的任务是言语流畅性任务(verbal fluency task, VFT)^[6,8-9],它涉及语言检索、注意力、工作记忆等执

行功能^[10]。许多研究表明,fNIRS-VFT任务能够辅助鉴别诊断不同精神疾病,如在进行VFT期间,抑郁障碍患者的 HbO_2 激活程度小于正常对照组^[11-13],双相情感障碍^[14-16]、焦虑障碍^[17]、精神分裂症^[8]等精神疾病患者也表现出额叶的低激活。

然而,不同精神疾病的患者在fNIRS-VFT期间表现出的低激活模式是否具有特异性,目前仍不清楚。目前,精神疾病患者的fNIRS-VFT研究多是在日语群体中进行的,且针对焦虑障碍患者的研究较少。因此,本研究通过fNIRS探索VFT期间与抑郁障碍、焦虑障碍、双相情感障碍和精神分裂症等精神疾病患者相关的前额叶皮层激活和血流动力学反应的差异,为使用fNIRS-VFT范式对这4种疾病进行鉴别诊断提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

于2021年9月-12月,在四川大学华西医院心理卫生中心门诊及住院部招募4类精神疾病患者为研究对象。入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)中精神分裂症、抑郁障碍、焦虑障碍和双相情感障碍的诊断标准;②能够配合完成VFT测试。排除标准:①物质依赖或滥用者;②伴严重躯体疾病或颅脑外伤患者;③严重衰退或冲动兴奋不合作者。符合入组标准且不符合排除标准共533例,其中精神分裂症患

者 39 例、抑郁障碍患者 205 例、焦虑障碍患者 212 例、双相情感障碍患者 77 例。所有患者均由高年资精神科医师进行诊断。本研究获得四川大学华西医院伦理委员会批准[批文号:2022 年审(1282)号]。

1.2 VFT

VFT^[6,8-9]由 30 s 任务前休息期(基线)、60 s 任务期和 70 s 任务后休息期组成。在基线期,要求被试大声重复朗读数字 1~5。在任务期,要求被试用“白”“北”“大”三个常用的字尽可能多地组词,每个字有 20 s 的组词时间。测试过程中,被试需端坐并尽量减少动作。

1.3 fNIRS 数据采集及分析

使用 16 通道近红外光学成像系统(中国丹阳慧创医疗设备有限公司, NirScan-4000D)检测患者在 VFT 期间大脑 HbO₂ 和 HbR 的浓度变化。该系统由近红外光源(发光二极管, LED)和雪崩光电二极管作为探测器组成,光源探头的波长分别为 730 nm、808 nm 和 850 nm,采样率为 11 Hz。实验采用 6 个光源探头和 6 个探测探头,构成 16 个有效通道(通道及对应的脑区分布见 OSID 码中补充图 1 及补充材料 1),发射器和探测器的距离均值为 3 cm(范围为 2.7~3.3 cm)。基于既往研究^[18],本研究主要观测的脑区为双侧前额叶皮层。门诊患者在就诊当天,住院患者在住院 2 天内进行 fNIRS 检查。应用 NirSpark 软件^[19]对原始 fNIRS 数据进行处理。既往研究显示^[20],HbO₂ 比 HbR 有更高的信噪比,且 HbO₂ 与血氧水平依赖信号的的相关性也更高。因此,本研究提取了每个通道的平均 HbO₂ 浓度变化浓度进行分析,并计算 16 个通道 HbO₂ 浓度变化的平均值。分别计算 VFT 任务开始后 2~7 秒的 HbO₂ 斜率^[21]。

1.4 心理测量工具

采用症状自评量表(Symptom Checklist 90, SCL-90)评定患者的精神症状。SCL-90 共 90 个条

目,包含 10 个因子(躯体化、强迫症状、人际关系敏感、抑郁、焦虑、敌对、恐怖、偏执、精神病性和其他因子)。采用 1~5 分 5 级评分,评分越高表明症状越严重。中文版 SCL-90 的 Cronbach's α 系数为 0.97,具有较好的信效度^[22]。

采用 32 项轻躁狂症状清单(Hypomania Checklist-32 items, HCL-32)评定精神障碍患者的轻躁狂症状。HCL-32 共 32 个条目,以“是”或“否”作答,回答“是”计 1 分,总评分大于 14 份为阳性。中文版 HCL-32 的 Cronbach's α 系数为 0.86,具有较好的信效度^[23]。

1.5 统计方法

采用 SPSS 22.0 进行统计分析。使用 NirSpark 软件包、GraphPad Prism 8 软件生成图形。计量资料以($\bar{x}\pm s$)或 $[M(Q_1\sim Q_3)]$ 表示,数据正态性通过 Shapiro-Wilk 检验进行检验。正态分布数据的组间比较使用单因素方差分析,非正态分布数据使用秩和检验,率的比较使用 χ^2 检验,多重比较使用 FDR 进行校正。通过 Spearman 偏相关计算 HbO₂ 浓度变化和初始斜率与临床特征的相关性。因各组患者的年龄差异有统计学意义,故组间差异比较和相关分析均以年龄作为协变量。 $P<0.05$ (FDR 校正)认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 人口学资料和临床特征

精神分裂症、抑郁障碍、焦虑障碍以及双相情感障碍患者的性别差异无统计学意义($\chi^2=4.042$, $P=0.257$),年龄差异有统计学意义($F=23.100$, $P<0.01$)。临床特征方面,四组患者 HCL-32 总评分以及 SCL-90 的强迫症状、人际关系敏感、抑郁、敌对、偏执因子评分差异均有统计学意义($F=5.498$, 3.460 , 3.947 , 4.510 , 6.340 , 3.448 , $P<0.05$ 或 0.01)。见表 1。

表 1 各组人口学资料和临床特征

Table 1 Demographic and clinical characteristics among four groups

项 目	精神分裂症 (n=39)	抑郁障碍 (n=205)	焦虑障碍 (n=212)	双相情感障碍 (n=77)	F/χ^2	P	LSD 检验
年龄	30.85±13.86	28.5±12.75	37.35±15.41	24.47±10.36	23.100	<0.010	AD>D>BD
性别(男性/女性)	18/21	64/141	75/137	23/54	4.042	0.257	-
HCL-32 评分	14.00±7.77	13.34±6.64	11.00±6.23	16.72±6.49	5.498	0.001	BD>D, BD>AD
SCL-90 评分							
总评分	194.07±98.03	226.44±68.97	212.89±68.99	249.97±83.90	2.683	0.121	-
平均分	2.16±1.09	2.51±0.77	2.37±0.77	2.37±0.77	2.655	0.125	-

续表 1:

项 目	精神分裂症 (n=39)	抑郁障碍 (n=205)	焦虑障碍 (n=212)	双相情感障碍 (n=77)	F/χ^2	<i>P</i>	LSD 检验
躯体化	1.82±0.89	2.10±0.81	2.13±0.76	2.23±0.91	0.826	0.480	-
强迫症状	2.05±0.84	2.71±0.90	2.59±0.95	2.96±0.92	3.460	0.017	BD>SCH
人际关系敏感	2.29±1.21	2.59±0.92	2.33±0.94	3.01±1.12	3.947	0.009	BD>AD
抑郁	2.28±1.29	3.07±1.04	2.64±0.96	3.08±0.99	4.510	0.004	D>SCH, D>AD
焦虑	2.41±1.28	2.60±0.94	2.64±1.02	2.93±1.15	1.120	0.342	-
敌对	1.94±1.10	2.50±1.12	2.24±0.80	3.11±1.26	6.340	<0.010	BD>SCH, BD>AD
恐怖	2.05±1.15	1.97±0.82	2.13±0.98	2.51±1.14	2.583	0.054	-
偏执	2.24±1.26	2.29±0.89	2.04±0.88	2.68±1.11	3.448	0.018	BD>AD
精神病性	2.33±1.34	2.33±0.82	2.05±0.85	2.57±0.99	2.859	0.055	-
其他	2.03±0.84	2.60±0.81	2.67±0.84	2.59±0.91	2.347	0.074	-

注: HCL-32, 32 项轻躁狂症状清单; SCL-90, 90 项症状清单; SCH, 精神分裂症; D, 抑郁障碍; AD, 焦虑障碍; BD, 双相情感障碍

2.2 VFT 期间各通道平均 HbO₂ 浓度变化比较

四组患者 HbO₂ 平均浓度波形变化见 OSID 二维码开放科学数据。通道 4、5、6 的 HbO₂ 浓度及所有通道平均 HbO₂ 浓度的组间差异均有统计学意义 (*P* 均 < 0.05)。通过 FDR 校正后, 抑郁障碍患者和精神分裂症患者通道 4 (*Z*=2.828, *P*=0.028) 和通道 6 (*Z*=2.912, *P*=0.022) 的 HbO₂ 浓度变化差异均有统计学意义。焦虑障碍患者与精神分裂症患者在通道 4 (*Z*=3.154, *P*=0.010)、通道 5 (*Z*=3.021, *P*=0.015)、通道 6 (*Z*=2.980, *P*=0.017) 的 HbO₂ 浓度变化以及所有通道平均 HbO₂ 浓度 (*Z*=2.881, *P*=0.024) 差异均有统计学意义。见表 2、图 1。

2.3 四组患者 VFT 期间的初始斜率比较

在 VFT 开始时, 通道 3 的 HbO₂ 初始斜率组间差

异有统计学意义 (*H*=8.025, *P*=0.045)。通过 FDR 校正后, 抑郁障碍患者和双相情感障碍患者通道 3 的初始斜率差异有统计学意义 (*Z*=2.691, *P*=0.039)。见表 3、图 2。

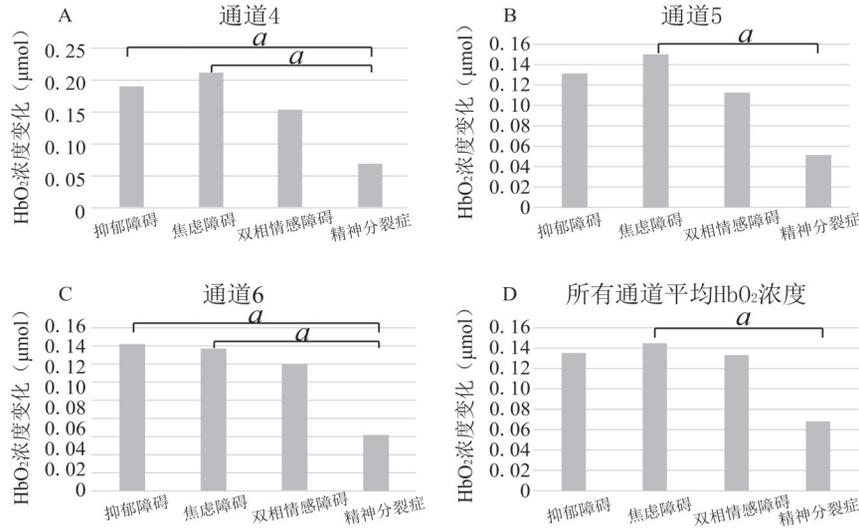
2.4 平均 HbO₂ 浓度变化和初始斜率与临床特征的相关性

控制年龄变量后, 双相情感障碍患者 SCL-90 的敌对因子评分与通道 4 (*r*=-0.505, *P*=0.004)、通道 6 (*r*=-0.390, *P*=0.004)、通道 15 (*r*=-0.546, *P*=0.002)、通道 16 (*r*=-0.550, *P*=0.002) 的 HbO₂ 浓度变化以及所有通道的平均 HbO₂ 浓度变化 (*r*=-0.491, *P*=0.006) 均呈负相关 (FDR 校正)。微信扫 OSID 二维码获取相关分析的相应图表。

表 2 VFT 期间各通道平均 HbO₂ 浓度变化 [$M(Q_1 \sim Q_3)$, μmol]

Table 2 Mean HbO₂ changes of each channel during the VFT

通 道	精神分裂症(n=39)	抑郁障碍(n=205)	焦虑障碍(n=212)	双相情感障碍(n=77)	<i>H</i>	<i>P</i>
通道 1	0.06(-0.01~0.17)	0.15(0.02~0.29)	0.12(0.02~0.26)	0.15(0.01~0.26)	6.080	0.108
通道 2	0.04(-0.03~0.17)	0.11(-0.01~0.21)	0.09(0.01~0.20)	0.11(-0.01~0.24)	2.878	0.411
通道 3	0.03(-0.06~0.18)	0.12(0.02~0.26)	0.13(0.02~0.26)	0.11(0.03~0.26)	6.260	0.100
通道 4	0.07(-0.07~0.19)	0.16(0.05~0.30)	0.16(0.04~0.34)	0.13(-0.03~0.33)	11.227	0.011
通道 5	0.03(-0.08~0.16)	0.10(0.02~0.23)	0.11(0.03~0.25)	0.11(-0.02~0.24)	9.575	0.023
通道 6	0.06(-0.04~0.16)	0.14(0.03~0.27)	0.13(0.02~0.28)	0.12(0.03~0.26)	9.472	0.024
通道 7	0.12(-0.01~0.24)	0.17(0.04~0.29)	0.15(0.05~0.29)	0.17(0.05~0.36)	2.944	0.400
通道 8	0.07(-0.04~0.17)	0.11(0.01~0.24)	0.13(0.02~0.28)	0.14(0.03~0.27)	7.065	0.070
通道 9	0.05(-0.06~0.12)	0.12(0.00~0.25)	0.10(0.02~0.21)	0.09(0.02~0.25)	7.756	0.054
通道 10	0.05(-0.06~0.14)	0.10(-0.01~0.20)	0.09(0.00~0.20)	0.13(0.01~0.23)	7.031	0.071
通道 11	-0.01(-0.05~0.17)	0.10(0.01~0.22)	0.09(0.01~0.17)	0.09(0.02~0.18)	7.521	0.057
通道 12	0.03(-0.04~0.15)	0.10(0.00~0.27)	0.12(0.04~0.23)	0.10(0.01~0.26)	7.386	0.061
通道 13	0.05(-0.06~0.11)	0.08(-0.01~0.20)	0.08(0.01~0.20)	0.05(-0.02~0.16)	6.449	0.092
通道 14	0.05(-0.05~0.16)	0.10(0.01~0.24)	0.13(0.03~0.27)	0.10(0.03~0.25)	7.779	0.052
通道 15	0.06(-0.06~0.17)	0.10(-0.02~0.21)	0.10(0.00~0.23)	0.08(-0.03~0.23)	2.928	0.403
通道 16	0.06(-0.05~0.18)	0.05(-0.04~0.18)	0.08(0.00~0.19)	0.09(-0.03~0.19)	3.327	0.344
所有通道平均 HbO ₂ 浓度	0.07(-0.03~0.14)	0.10(0.02~0.22)	0.12(0.03~0.22)	0.12(0.05~0.24)	8.444	0.038



注: ^a*P*<0.05, 通过FDR校正

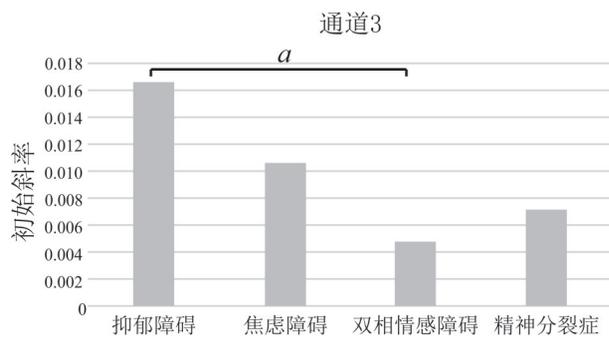
图1 VFT任务中平均HbO₂浓度变化差异有统计学意义的通道

Figure 1 Channels with significant difference of mean HbO₂ concentration changes during VFT among four group

表3 VFT任务初始斜率差异[M(Q₁-Q₃)]

Table 3 Difference in the initial slope at the beginning of VFT

通道	精神分裂症(n=39)	抑郁障碍(n=205)	焦虑障碍(n=212)	双相情感障碍(n=77)	H	P
通道1	0.00(-0.01-0.01)	0.01(0.00-0.03)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	6.614	0.085
通道2	0.00(-0.01-0.01)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.00(-0.01-0.01)	2.582	0.461
通道3	0.00(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.03)	0.01(0.00-0.03)	0.01(-0.01-0.02)	8.025	0.045
通道4	0.00(-0.02-0.03)	0.01(0.00-0.03)	0.01(0.00-0.03)	0.01(-0.01-0.03)	5.986	0.112
通道5	0.00(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.03)	0.01(-0.01-0.02)	0.00(-0.01-0.02)	5.467	0.141
通道6	0.00(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.03)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	6.610	0.085
通道7	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.03)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	4.985	0.173
通道8	0.00(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	4.236	0.237
通道9	0.00(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.03)	0.01(0.00-0.02)	0.01(-0.01-0.02)	5.965	0.113
通道10	0.00(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	2.810	0.422
通道11	0.00(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	4.108	0.250
通道12	0.01(-0.02-0.03)	0.01(0.00-0.03)	0.01(-0.01-0.02)	0.01(-0.01-0.03)	3.061	0.382
通道13	0.01(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	2.483	0.478
通道14	0.01(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.03)	0.01(0.00-0.03)	0.01(-0.01-0.02)	2.592	0.459
通道15	0.00(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	1.147	0.766
通道16	0.01(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(-0.01-0.02)	2.771	0.428
所有通道平均初始斜率	0.00(-0.01-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	0.01(0.00-0.02)	5.925	0.115



注: ^a*P*<0.05, 通过FDR校正

图2 VFT任务中初始斜率差异有统计学意义的通道

Figure 2 Channel with significant difference of initial slope at the beginning of VFT

3 讨论

本研究结果显示,精神分裂症患者额极区和眶额叶以及整个前额叶的激活水平低于抑郁障碍和焦虑障碍患者,抑郁障碍患者在右侧额极区、额下回和眶额叶的初始斜率高于双相情感障碍患者。此外,双相情感障碍患者在额极区和眶额叶、布洛卡区的岛盖部、上外额叶皮层的HbO₂的激活程度与SCL-90的敌对因子评分呈负相关,即双相情感障碍患者以上脑区激活越少,越易怒敌对。

大量研究显示^[11-12,14,16-17,24],许多精神疾病患者在执行VFT任务时,都存在HbO₂激活的减少,可能

与患者缺乏动力、神经效率低、神经血管耦合发生病变等有关。然而,不同精神疾病的患者HbO₂低激活模式是否存在差异,仍待进一步探索。本研究中,精神分裂症患者额极区和眶额叶的激活程度低于抑郁障碍患者,与既往研究结果一致^[9,24]。额极区和眶额叶是前额叶的重要组成部分,主要参与面孔情绪认知、解决问题和情绪调节等过程,在精神分裂症和抑郁症的病理生理机制中发挥着重要作用^[25]。本研究结果显示,精神分裂症患者和抑郁障碍患者在fNIRS-VFT中的激活模式不同,提示额极区和眶额叶的激活差异可能有助于这两种疾病的鉴别诊断。

此外,精神分裂症患者在额极区、眶额叶以及整个前额叶的激活水平低于焦虑障碍患者。既往针对焦虑障碍患者fNIRS的研究较少。有研究表明,与正常对照组相比,广泛性焦虑障碍患者和惊恐障碍患者在左背外侧前额叶和左腹外侧前额叶的激活减少^[17,26]。本研究为进一步探索精神分裂症和焦虑障碍之间的差异及鉴别诊断提供了线索。

在4种疾病患者的VFT任务中,抑郁障碍患者在右侧额极区、额下回和眶额叶的初始斜率高于双相情感障碍。Kinou等^[21]研究显示,与重度抑郁患者和正常对照组相比,精神分裂症患者表现出更平缓的初始斜率。本研究也得出了抑郁障碍和双相情感障碍在VFT任务中初始斜率存在差异的结果。这一结果有助于今后进一步探索单相抑郁和双相情感障碍之间血流动力学的差异,为两种疾病的鉴别诊断提供参考。

相关分析显示,双相情感障碍患者额极区、眶额叶、布洛卡区的岛盖部、上外额叶皮层的HbO₂激活程度与SCL-90敌对因子评分呈负相关,与既往研究结果一致。既往针对双相情感障碍患者fNIRS的相关研究显示,HAMD评分与患者的颞叶和前额叶的血流动力学变化之间呈负相关^[27-29]。Sun等^[30]研究表明,随着精神病性症状严重程度的增加,双相情感障碍患者右侧背外侧前额叶的激活程度降低。本研究结果提示,双相情感障碍患者在VFT期间前额叶的激活水平与敌对症状的严重程度密切相关。

综上所述,不同精神疾病的患者在VFT期间前额叶的部分区域HbO₂水平存在差异,其中抑郁障碍患者HbO₂初始斜率高于双相情感障碍患者,双相情感障碍患者额极区和眶额叶、布洛卡区的岛盖部、上外额叶皮层的HbO₂激活程度与SCL-90敌对因子评分呈负相关。本研究局限性:虽然总病例样本量较大,但精神分裂症样本量较少,且未纳入正常对照组,未来研究可增加精神分裂症患者样本量,

比较不同精神疾病和正常对照组在fNIRS-VFT下血流动力学之间的差异,进一步探讨不同精神疾病患者的脑激活模式的特异性;未排除药物对精神疾病患者血流动力学的影响,虽然多项研究表明抗抑郁药和抗焦虑药与fNIRS信号无关^[31-33],但也有研究显示抗抑郁药会使fNIRS结果趋近于正常^[34],未来研究可纳入未用药的样本,进一步探索不同精神疾病的病理生理机制;此外,年龄会影响大脑皮层的功能连接和脑激活程度^[35],本研究将年龄作为协变量纳入数据分析,未来可扩大样本量,并比较不同年龄组、不同精神疾病患者的血流动力学差异,进一步探讨年龄对不同精神疾病患者HbO₂水平的影响。

参考文献

- [1] Goghari VM, Harrow M. Twenty year multi-follow-up of different types of hallucinations in schizophrenia, schizoaffective disorder, bipolar disorder, and depression [J]. *Schizophr Res*, 2016, 176(2-3): 371-377.
- [2] Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology [J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2012, 8: 49-76.
- [3] Godwin D, Ji A, Kandala S, et al. Functional connectivity of cognitive brain networks in schizophrenia during a working memory task [J]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 294.
- [4] Hasan A, Wobrock T, Guse B, et al. Structural brain changes are associated with response of negative symptoms to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(6): 857-864.
- [5] Arbabshirani MR, Kiehl KA, Pearson GD, et al. Classification of schizophrenia patients based on resting-state functional network connectivity [J]. *Front Neurosci*, 2013, 7: 133.
- [6] Wei Y, Chen Q, Curtin A, et al. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) as a tool to assist the diagnosis of major psychiatric disorders in a Chinese population [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271(4): 745-757.
- [7] Onitsuka T, Oribe N, Kanba S. Neurophysiological findings in patients with bipolar disorder [J]. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2013, 62: 197-206.
- [8] Ohi K, Shimada T, Kihara H, et al. Impact of familial loading on prefrontal activation in major psychiatric disorders: a near-infrared spectroscopy (NIRS) study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44268.
- [9] Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, et al. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state [J]. *Neuroimage*, 2014, 85(Pt1): 498-507.
- [10] Whiteside DM, Kealey T, Semla M, et al. Verbal fluency: language or executive function measure? [J]. *Appl Neuropsychol Adult*, 2016, 23(1): 29-34.
- [11] Ho CSH, Lim LJH, Lim AQ, et al. Diagnostic and predictive applications of functional near-infrared spectroscopy for major depressive disorder: a systematic review [J]. *Front Psychiatry*,

- 2020, 11: 378.
- [12] Husain SF, Yu R, Tang TB, et al. Validating a functional near-infrared spectroscopy diagnostic paradigm for major depressive disorder[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9740.
- [13] Zhang H, Dong W, Dang W, et al. Near-infrared spectroscopy for examination of prefrontal activation during cognitive tasks in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of observational studies [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2015, 69(1): 22-33.
- [14] Chen GF, Mao MC, Feng K, et al. Brain activation during verbal fluency task in type II bipolar disorder patients: a near-infrared spectroscopy study[J]. *Psychiatry Res*, 2021, 298: 113762.
- [15] Hirose T, Tsujii N, Mikawa W, et al. Delayed hemodynamic responses associated with a history of suicide attempts in bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2018, 280: 15-21.
- [16] Tassi E, Boscutti A, Mandolini GM, et al. A scoping review of near infrared spectroscopy studies employing a verbal fluency task in bipolar disorder[J]. *J Affect Disord*, 2022, 298(Pt A): 604-617.
- [17] Hu S, Li XJ, Law S, et al. Prefrontal cortex alterations in major depressive disorder, generalized anxiety disorder and their comorbidity during a verbal fluency task assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy [J]. *Psychiatry Res*, 2021, 306: 114229.
- [18] Yeung MK, Lin J. Probing depression, schizophrenia, and other psychiatric disorders using fNIRS and the verbal fluency test: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 140: 416-435.
- [19] Wang M, Hu Z, Liu L, et al. Disrupted functional brain connectivity networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from resting-state functional near-infrared spectroscopy [J]. *Neurophotonics*, 2020, 7(1): 015012.
- [20] Cui X, Bray S, Bryant DM, et al. A quantitative comparison of NIRS and fMRI across multiple cognitive tasks[J]. *Neuroimage*, 2011, 54(4): 2808-2821.
- [21] Kinou M, Takizawa R, Marumo K, et al. Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression [J]. *Schizophr Res*, 2013, 150(2-3): 459-467.
- [22] 陈树林, 李凌江. SCL-90 信度效度检验和常模的再比较[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2003, 29(5): 323-327.
- Chen SL, Li LJ. Re-testing reliability, validity and norm applicability of SCL-90 [J]. *Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases*, 2003, 29(5): 323-327.
- [23] 杨海晨, 苑成梅, Jules Angst, 等. 中文版 32 项轻躁狂症状清单效度与信度[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(8): 760-762.
- Yang HC, Yuan CM, Angst J, et al. Validity and reliability of the Chinese version of the 32 items hypomania checklist [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2010, 19(8): 760-762.
- [24] Wei Y, Chen Q, Curtin A, et al. Functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) as a tool to assist the diagnosis of major psychiatric disorders in a Chinese population [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271(4): 745-757.
- [25] Feng K, Law S, Ravindran N, et al. Differentiating between bipolar and unipolar depression using prefrontal activation patterns: promising results from functional near infrared spectroscopy (fNIRS) findings[J]. *J Affect Disord*, 2021, 281: 476-484.
- [26] Ohta H, Yamagata B, Tomioka H, et al. Hypofrontality in panic disorder and major depressive disorder assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy[J]. *Depress Anxiety*, 2008, 25(12): 1053-1059.
- [27] Mikawa W, Tsujii N, Akashi H, et al. Left temporal activation associated with depression severity during a verbal fluency task in patients with bipolar disorder: a multichannel near-infrared spectroscopy study[J]. *J Affect Disord*, 2015, 173: 193-200.
- [28] Ono Y, Kikuchi M, Hirosawa T, et al. Reduced prefrontal activation during performance of the Iowa gambling task in patients with bipolar disorder [J]. *Psychiatry Res*, 2015, 233(1): 1-8.
- [29] Fu L, Xiang D, Xiao J, et al. Reduced prefrontal activation during the Tower of London and verbal fluency task in patients with bipolar depression: a multi-channel NIRS study[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 214.
- [30] Sun JJ, Liu XM, Shen CY, et al. Abnormal prefrontal brain activation during a verbal fluency task in bipolar disorder patients with psychotic symptoms using multichannel NIRS [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14: 3081-3090.
- [31] Akiyama T, Koeda M, Okubo Y, et al. Hypofunction of left dorsolateral prefrontal cortex in depression during verbal fluency task: a multi-channel near-infrared spectroscopy study [J]. *J Affect Disord*, 2018, 231: 83-90.
- [32] Nishimura Y, Takahashi K, Ohtani T, et al. Dorsolateral prefrontal hemodynamic responses during a verbal fluency task in hypomanic bipolar disorder[J]. *Bipolar Disord*, 2015, 17(2): 172-183.
- [33] Tsuruta Y, Iwamoto K, Banno M, et al. Effects of hypnotics on prefrontal cortex activity during a verbal fluency task in healthy male subjects: a near-infrared spectroscopy study [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2018, 33(6): e2678.
- [34] Takamiya A, Hirano J, Ebuchi Y, et al. High-dose antidepressants affect near-infrared spectroscopy signals: a retrospective study[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 14: 648-655.
- [35] Patil AU, Madathil D, Huang CM. Healthy aging alters the functional connectivity of creative cognition in the default mode network and cerebellar network[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 607988.

(收稿日期:2023-03-01)

(本文编辑:陈霞)