

首发未用药青少年精神分裂症患者双侧楔前叶的功能及有效连接的网络异常

姚洪超^{1,2}, 吴俊林^{2#}, 李宏伟², 卓丽华², 黄国平², 冯若涵², 刘芮杉², 王露², 李真林^{1*}

(1. 四川大学华西医院, 四川 成都 610044;

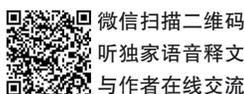
2. 四川省精神卫生中心·绵阳市第三人民医院, 四川 绵阳 621000

*通信作者: 李真林, E-mail: HX_lizhenlin@126.com)

【摘要】 背景 与成年发病的精神分裂症患者相比, 青少年精神分裂症患者具有基因易感性更高, 阴性症状更严重, 复发率更高, 预后和社会功能恢复不良等特点。明确青少年精神分裂症患者脑功能异常改变对进一步阐明疾病的发病机制、探索个体化精准治疗具有重要意义。**目的** 探索首发青少年精神分裂症患者静息状态下双侧楔前叶功能及有效连接的异常改变, 为青少年精神分裂症患者的脑影像机制研究提供影像学参考。**方法** 纳入符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(DSM-5)精神分裂症诊断标准的首发未用药青少年精神分裂症患者21例, 同期纳入年龄、受教育程度、性别相匹配的健康对照组21例。对青少年精神分裂症患者的临床症状评估采用精神症状评定量表(PSYRAT)以及阳性和阴性症状量表(PANSS)。所有被试均进行静息态功能磁共振成像扫描, 以双侧楔前叶为种子点进行功能及有效连接分析, 计算其与全脑的功能连接图, 并分析功能连接强度与临床症状的相关性。**结果** 在功能连接方面, 患者组双侧楔前叶与左侧额中回的功能连接高于健康对照组($P < 0.01$, FWE校正, 簇水平 $P < 0.05$); 在有效连接方面, 与健康对照组比较, 患者组表现出从种子区到左侧额中回的负反馈效应。相关分析结果显示, 患者组从双侧楔前叶到左侧额中回有效连接减低与PANSS总评分呈正相关($r = 0.450$, $P < 0.05$)。**结论** 首发青少年精神分裂症患者静息态下双侧楔前叶功能连接及有效连接网络模式可能存在异常, 其中双侧楔前叶与左侧额中回的有效连接减弱可能与患者精神症状相关。

【关键词】 青少年; 精神分裂症; 楔前叶; MRI成像; 静息态

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20230828001

Study on altered functional and effective connectivity of bilateral precuneus in drug-naïve first-episode patients with adolescent-onset schizophrenia

Yao Hongchao^{1,2}, Wu Junlin^{2#}, Li Hongwei², Zhuo Lihua², Huang Guoping², Feng Ruohan²,

Liu Ruishan², Wang Lu², Li Zhenlin^{1*}

(1. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610044, China;

2. Sichuan Mental Health Center·The Third Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, China

*Corresponding author: Li Zhenlin, E-mail: HX_lizhenlin@126.com)

【Abstract】 **Background** Compared with adult-onset schizophrenia, patients with adolescent-onset schizophrenia experience a high genetic susceptibility, severe negative symptoms, high recurrence rate, poor prognosis and social function recovery. And clarifying the brain functional alterations in adolescent-onset schizophrenia is of great significance for further elucidating the pathogenesis of the disease and exploring personalized and precise treatment. **Objective** To investigate the altered functional and effective connectivity of bilateral precuneus in first-episode patients with adolescent-onset schizophrenia based on resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI), thus providing reliable imaging evidence in guiding the study on mechanism involved in adolescent-onset schizophrenia. **Methods** Twenty-one drug-naïve first-episode patients with adolescent-onset schizophrenia who met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-5) criteria for schizophrenia were enrolled, and another 21 psychiatrically healthy controls matched on age, educational background and gender were concurrently selected. The schizophrenic subjects were evaluated using the Psychotic Symptom Rating Scales (PSYRATS) and

基金项目: 国家重点研发计划(项目名称: AD/PD的精神影像早期预警和早期诊断特征的研究, 项目编号: 2022YFC2009901; 项目名称: 基于精神影像的老年神经退行性疾病多组学智能诊断研究, 项目编号: 2022YFC2009900)

#为共同第一作者

Positive and Negative Symptom Scale (PANSS). All participants underwent rs-fMRI scans, and the whole-brain seed-based functional and effective connectivity analyses were conducted in bilateral cuneus region. Then the correlation between functional connectivity strength and clinical symptoms of patients was discussed. **Results** In terms of functional connectivity, the functional connectivity of bilateral precuneus and left middle temporal gyrus was increased in patient group compared with healthy control group [$P < 0.01$, family-wise error (FWE) correction at cluster level, $P < 0.05$]. In terms of effective connectivity, patient group responded to negative feedback with greater activation of seed region and left middle frontal gyrus than healthy control group. Correlation analysis within patient group denoted that the decreased effective connectivity of bilateral precuneus and left middle frontal gyrus was positively correlated with the total PANSS score ($r = 0.450$, $P < 0.05$). **Conclusion** The resting-state functional and effective connectivity of bilateral precuneus is abnormally alerted in drug-naïve first-episode patients with adolescent-onset schizophrenia, and the decreased effective connectivity of bilateral precuneus and left middle frontal gyrus may be related to the development of clinical symptoms. [Funded by National Key Research and Development Program of China (number, 2022YFC2009901, 2022YFC2009900)]

【Keywords】 Adolescent; Schizophrenia; Precuneus; MRI; Resting state

精神分裂症是一种由多种表征和精神症状共同组成的重性精神疾病,其病因及病理尚未完全阐明,多在青少年晚期或成年早期发病,以幻觉、妄想、情感冷漠、思维混乱等为主要临床症状,同时伴有不同程度的认知功能受损^[1]。青少年精神分裂症患者发病年龄为 13~18 岁,其临床症状较成人缺乏典型性,执行功能和记忆方面受损程度更严重,且具有基因易感性更高、预后及社会功能恢复不良等特点^[2-4]。相关证据表明,早期大脑发育的中断可能导致青春期精神分裂症的典型症状和体征,某些活跃的因素(如脑功能和脑结构的异常)参与了精神分裂症的发生发展^[5-6]。因此,对青少年精神分裂症患者的研究有助于加深对该疾病的病理生理和发展过程的理解。

根据精神分裂症神经发育假说和脑功能失连接假说,推测青少年精神分裂症患者可能存在楔前叶相关脑网络连接异常的情况^[7-10]。楔前叶是默认网络(default-mode network, DMN)的重要组成部分,可能与自发认知、自我意识的维持、对情绪的处理和情景记忆密切相关^[11-12]。部分研究表明,精神分裂症患者 DMN 的某些脑区存在功能连接(functional connectivity, FC)、镜像同伦功能连接异常^[13-15]。楔前叶是信息传递的关键点,参与了操纵心理图像和来自视觉空间意象研究的内在引导注意力的过程,在调节自我意识方面起着至关重要的作用^[12]。而关于青少年精神分裂症患者静息状态双侧楔前叶与其他脑区是否存在功能及有效连接的异常,鲜有研究报道。因此,本研究目的是利用 FC 及格兰杰因果分析(Granger causality analysis, GCA)探索首发未用药青少年精神分裂症患者双侧楔前叶与其他脑功能区是否存在网络异常,为青少年精神分裂症的病因和发病机制研究提供一定的影像学参考。

1 对象与方法

1.1 对象

收集 2020 年 9 月-2022 年 9 月在四川省精神卫生中心·绵阳市第三人民医院就诊的首发青少年精神分裂症患者为研究对象。分别由两名具有 11 年和 16 年工作经验的精神科医生根据美国《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)的标准,共同诊断首发青少年精神分裂症患者,如有分歧,请上级医师讨论并确定最终诊断。入组标准:①年龄 12~18 岁;②本人及一级亲属均为汉族;③右利手;④符合 DSM-5 临床结构式访谈中文版关于精神分裂症的诊断标准;⑤从未接受过精神疾病相关治疗;⑥无酗酒或药物滥用史。排除标准:①存在脑外伤、脑肿瘤及脑血管性疾病者;②存在阿尔茨海默病、癫痫等疾病者;③有幽闭恐惧症或身体内有金属植入物者。

同期通过宣传等多种方式招募年龄和受教育程度与患者组相匹配的健康对照组,入组标准:①年龄 12~18 岁;②本人及一级亲属均为汉族;③均为右利手;④为尽量减少环境的影响,从患者同班级或同学校中纳入;⑤无酗酒或药物滥用史。排除标准:①无精神疾病及精神类药物服用史;②存在脑外伤、脑肿瘤及脑血管性疾病者;③存在阿尔茨海默病、癫痫等疾病者;④有幽闭恐惧症或身体内有金属植入物者。本研究经四川省精神卫生中心·绵阳市第三人民医院医学伦理委员会审批通过,审批号:2019 年审(20)号。所有被试及法定监护人对实验目的及流程均充分了解,并签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 静息态 fMRI 扫描

全脑 fMRI 扫描采用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T 超导型磁共振扫描仪,采用 20 通道相控阵头线圈。扫描前,告知被试在扫描过程中保持静息状态,尽量放松、安静闭目,避免思考或入睡。用泡沫垫垫住被试头部,以减少头部运动。首先,由一名影像医师根据受试者的常规扫描序列(如 T1WI、T2WI、T2WI-Flair)进行诊断,排除颅脑器质性病变;其次,对确定脑部无异常者采用梯度回波回声平面成像序列进行静息态 BOLD-fMRI 功能像扫描,扫描参数如下:重复时间(repetition time, TR)为 2 000 ms,回波时间(echo time, TE)为 30 ms,矩阵(matrix)为 64×64,翻转角(flip angle, FA)为 90°,视野(field of view, FOV)为 240 mm×240 mm,层数(slice)为 35,层间距为 0.2 mm,层厚(slice thickness)为 4 mm,时间点 255,扫描时长约为 8 min。

1.2.2 静息态 fMRI 数据预处理

所有静息态 fMRI 图像数据的预处理分析在静息态 fMRI 数据处理助手(DPARSF 4.2,高级版)中进行^[16],主要包括以下步骤:①去除前 10 个时间点的数据,仅对剩下的 245 个时间点数据进行处理和分析,以消除扫描时磁场的不稳定性以及被试对环境的不适应;②进行头动校正,剔除头动参数>2 mm、转动参数>2°的数据;③将校正后的数据配准到 3 mm×3 mm×3 mm 蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间,以便进行受试者间分析;④采用 6 mm×6 mm×6 mm 全宽半最大高斯核进行空间平滑,提高信噪比(SNR)质量;⑤采用更高层次的 Friston-24 模型对头部运动数据进行回归;⑥采用线性回归去除来自脑脊液、白质、全脑平均信号的干扰影响,进一步减少混杂因素的影响;⑦为了更好地降低高频生理噪声和低频漂移,使用带通滤波器(0.01~0.08 Hz)进行处理。

1.2.3 种子的选择及功能连接分析

应用双侧楔前叶 Peak 点(MNI 坐标: $x=-2, y=-51, z=27$),并以该点直径约 10 mm 为感兴趣区域(region of interest, ROI),进行功能连接分析^[10],具体如下:①针对每个个体,计算每个 ROI 的平均时间序列信号,并依次计算每个 ROI 与全脑其他体素的时间序列 Pearson 相关系数,作为功能连接值,以度量

全脑其他体素与 ROI 的连接强度;②为改善全脑功能连接值的分布正态性,将获得的全脑功能连接值进行 Fisher-z 转换,获得功能连接 Z 值图,从而得到每个被试的双侧楔前叶与全脑的功能连接图。

1.2.4 格兰杰因果关系分析

格兰杰因果关系分析基于 Geweke 的反馈模型,主要分析 ROI 与全脑其他体素之间的因果关系,即有效连接(effective connectivity, EC)。选择 REST-GCA 工具包中的符号路径系数算法获得 GCA 图。ROI 的平均时间序列被定义为 ROI 时间序列 X,而时间序列 Y 表示全脑每个体素的时间序列。X 对 Y 的线性直接效应(由 x 到 y 的单向因果关系)和 Y 对 X 的线性直接效应(由 y 到 x 的单向因果关系)在整个大脑中逐个体素进行评估,最终得到每个被试双侧楔前叶到全脑的 GCA 图和全脑到双侧楔前叶的 GCA 图^[17]。

1.2.5 一般人口学资料收集

采用自制问卷收集两组被试的基本资料,包括性别、受教育年限、年龄、病程、利手情况。

1.2.6 临床症状评估工具

由同一名具有 10 年工作经验的精神科医生进行临床症状评定。采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)^[18]和精神症状评定量表(Psychotic Symptom Rating Scales, PSYRAT)^[19]评定患者的临床症状。PANSS 共 30 个条目,包括阳性症状(7 个条目)、阴性症状(7 个条目)和一般精神病理(16 个条目)3 个分量表,采用 1~7 分 7 级评分,总评分为各分量表评分之和,评分越高表明病情越严重。PSYRAT 由 17 个条目组成,采用 0~4 分 5 级评分,包含幻听和妄想 2 个分量表,各分量表评分越高表明幻听和妄想症状越严重^[20]。

1.3 统计方法

使用 SPSS 23.0 进行统计分析,计量资料比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 SPM12 双样本 *t* 检验比较两组功能连接及有效连接的差异,体素水平 $P<0.001$,簇水平 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义,并进行多重比较。采用 Pearson 相关分析考查青少年精神分裂症患者脑异常连接与临床特征之间的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 一般人口学资料和临床特征

在青少年精神分裂症患者组中,2 例因头部过度运动(发生绝对位移,平移或旋转>2.0 mm)而剔

除。最终纳入青少年精神分裂症患者和健康对照组各 21 名。两组年龄($\chi^2=-0.503, P=0.618$)、性别($\chi^2=0.099, P=0.753$)、受教育年限($\chi^2=-0.713, P=0.480$) 差异均无统计学意义(P 均>0.05)。见表 1。

表 1 一般人口学资料和临床特征

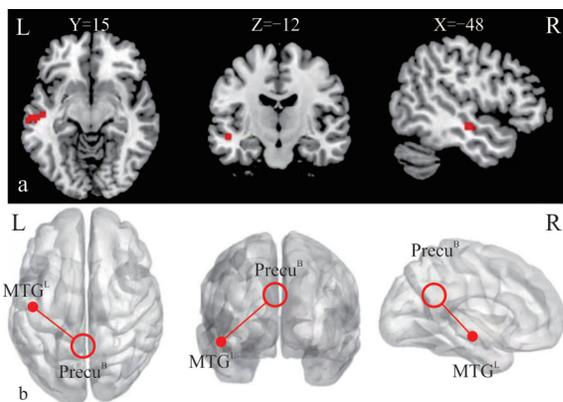
Table 1 Demographic and clinical characteristics of all participants

| 项 目 | | 青少年精神分裂症患者组 (n=21) | 健康对照组 (n=21) | t/χ^2 | P |
|------------|-------------|-----------------------|-----------------|------------|-------|
| 性别[n(%)] | 男性 | 9(42.86) | 8(38.10) | 0.099 | 0.753 |
| | 女性 | 12(57.14) | 13(61.90) | - | - |
| 受教育年限(年) | | 10.62±1.72 | 10.95±1.28 | -0.713 | 0.480 |
| 年龄(岁) | | 16.62±1.36 | 16.81±1.08 | -0.503 | 0.618 |
| 病程(月) | | 5.81±5.00 | - | - | - |
| 利手情况[n(%)] | 左利手 | 0(0) | 0(0) | - | 1.000 |
| | 右利手 | 21(100) | 21(100) | - | - |
| PSYRAT(分) | 幻觉评分 | 17.71±16.28 | - | - | - |
| | 妄想评分 | 16.43±2.29 | - | - | - |
| PANSS(分) | 阳性症状分量表评分 | 23.67±6.91 | - | - | - |
| | 阴性症状分量表评分 | 25.00±8.11 | - | - | - |
| | 一般精神病理分量表评分 | 41.81±11.28 | - | - | - |
| | 总评分 | 90.48±20.87 | - | - | - |

注:PSYRAT,精神症状评定量表;PANSS,阳性和阴性症状量表;-,未参与临床量表评定及统计分析

2.2 青少年精神分裂症患者双侧楔前叶与左侧颞中回的功能连接

独立样本 t 检验结果显示,青少年精神分裂症患者组双侧楔前叶与左侧颞中回的功能连接高于健康对照组(体素水平 $P<0.001$, FWE 校正,簇水平 $P<0.05$)。见图 1。



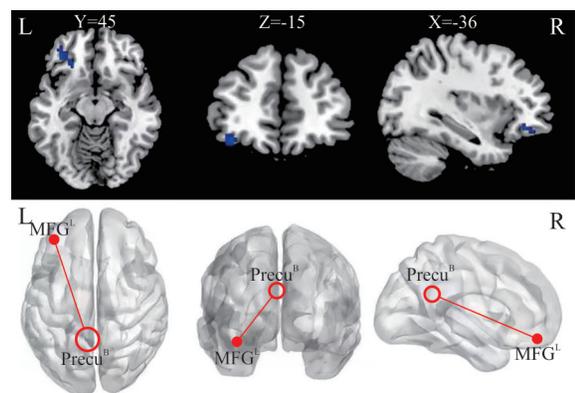
注:a表示与Precu^B功能连接改变的脑区;b为功能连接3D显示青少年精神分裂症患者组Precu^B与MTG^L功能连接增强(体素水平 $P<0.001$, FWE校正,簇集大小 $P<0.05$);L表示左脑,R表示右脑,彩色带表示T值,MTG^L表示左侧颞中回,Precu^B表示双侧楔前叶

图 1 青少年精神分裂症患者组和健康对照组双侧楔前叶与左侧颞中回功能连接比较

Figure 1 Comparison of functional connectivity of bilateral precuneus and left middle temporal gyrus between two groups

2.3 青少年精神分裂症患者双侧楔前叶有效连接异常脑区

与健康对照组比较,青少年精神分裂症患者组表现出从种子区到左侧额中回的有效连接减弱。从全脑与种子区的有效连接进行分析,两组全脑与种子区的有效连接差异均无统计学意义(P 均>0.05)。见图 2。



注:a为从Precu^B到大脑其他部分的有效连接(X到Y);b为有效连接3D显示从Precu^B到MFG^L的有效连接减弱(体素水平 $P<0.001$, FWE校正,簇集大小 $P<0.05$);L表示左脑,R表示右脑,彩色带表示T值,MFG^L表示左侧额中回,Precu^B表示双侧楔前叶

图 2 双侧楔前叶与左侧额中回之间的有效连接

Figure 2 Effective connectivity of bilateral precuneus and left middle frontal gyrus

2.4 相关分析

将减低的有效连接转换成定量值,青少年精神分裂症患者组从双侧楔前叶到左侧额中回有效连接减低与 PANSS 总评分呈正相关($r=0.450, P<0.05$),而青少年精神分裂症患者组双侧楔前叶与左侧额中回的功能连接、双侧楔前叶与左侧额中回之间的有效连接与 PSYRAT 评分的相关性均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表 2。

表 2 青少年精神分裂症患者组功能连接与有效连接差异与临床特征评分的相关性

Table 2 Correlation between differences in functional and effective connectivity and scores of clinical features among patients with adolescent-onset schizophrenia

| 异常脑区改变 | 临床特征 | 相关系数 | P |
|------------------|-----------|--------|----------|
| 双侧楔前叶与左侧额中回的功能连接 | PSYRAT 评分 | -0.266 | 0.244 |
| | PANSS 总评分 | 0.005 | 0.983 |
| | 阳性症状分量表评分 | -0.044 | 0.849 |
| | 阴性症状分量表评分 | 0.039 | 0.865 |
| 双侧楔前叶到左侧额中回有效连接 | PSYRAT 评分 | -0.290 | 0.202 |
| | PANSS 总评分 | 0.450 | <0.050 |
| | 阳性症状分量表评分 | 0.359 | 0.110 |
| | 阴性症状分量表评分 | 0.268 | 0.239 |

注:PSYRAT,精神症状评定量表;PANSS,阳性和阴性症状量表

3 讨 论

本研究结合 FC 和 GCA 方法,探讨青少年精神分裂症患者的功能连接和有效连接的异常。选择双侧楔前叶作为“种子”,进行 FC 和 EC 分析。结果显示,双侧楔前叶和部分脑区之间的 FC 增加,EC 减少。此外,这些异常的连接部分与 PANSS 总评分呈正相关。FC 和 GCA 值异常可能与某些脑区神经元活动强度的异常变化和脑功能相互作用的异常变化有关。

本研究显示,青少年精神分裂症患者组双侧楔前叶与左侧额中回的功能连接高于健康对照组,与既往关于精神分裂症患者左侧额中回脑功能连接增强的研究结果基本一致^[21]。颞叶,特别是左侧额中回的异常变化在精神分裂症的发生发展中起着重要作用,在语言加工、听觉感知和演绎推理等认知领域方面都至关重要^[22-23]。关于精神分裂症患者的横向研究显示,首发和慢性精神分裂症患者的颞叶体积减小,特别是左侧额中回,其体积的异常减小先于精神症状的出现^[24-25]。此外,左侧额中回体积减小可能是精神分裂症特有的,而后颞下回灰质体积减小可能与情感性精神病以及精神分裂症的

发生发展有关^[26]。此外,Cui 等^[27]研究显示,幻觉的严重程度与左侧额中回厚度之间存在明显负相关。综上所述,左侧额中回可能参与了精神分裂症言语性幻听的发病机制^[28-29]。因此,左侧额中回的异常改变可能是精神分裂症的潜在的内表型。

以双侧楔前叶作为“种子”,在种子点和其他脑区之间进行因果关系分析。与健康对照组相比,青少年精神分裂症患者表现出从种子区到左侧额中回的有效连接减弱,并与 PANSS 总评分呈正相关。额中回的功能机制尚不完全清楚,但已知它与人的感知有关,并与更高级的行为活动、工作记忆和认知功能密切相关,而精神分裂症患者的行为活动、工作记忆和认知功能明显受损^[30-31]。目前,Lyu 等^[32]研究显示,在青少年精神分裂症患者中,从左侧额上回到右侧额上回的因果连通性减弱,揭示了前额叶传入神经的突触后效能降低。Sommer 等^[33]研究显示,存在慢性幻觉的精神分裂症患者额下回和左侧额上回之间的连通性降低,这可能导致 DMN 内广泛的沟通障碍,间接解释了额叶的因果连通性减弱强度与 PANSS 总评分存在相关性。然而,Hoffman 等^[34]研究旨在评估不同阶段幻听局部脑区执行过程中的系列变化,结果表明,患者左额下回与右颞叶的因果连通性增加,这些脑区异常改变致使患者在语音处理方面可能产生幻听。虽然精神分裂症患者这两个区域之间异常连接的方向性尚不确定,但从信息传递的角度分析,精神分裂症患者的病因可能与 DMN 网络整合和分离的正常过程中断有关^[35-36]。

综上所述,首发青少年精神分裂症患者静息态下双侧楔前叶功能连接及有效连接网络模式可能存在异常,其中双侧楔前叶与左侧额中回的有效连接减弱可能与患者精神症状相关。本研究局限性:①本研究样本量偏小,未来需更多的纵向研究,涉及更大的样本和更多的亚组,以探索特定脑区定向或非定向功能连接的改变;②受潜在伪方向性限制的 GCA 是一种探索性的方法,可能导致位移失真,从而导致假因果关系。动态因果模型可能是一种很有前途的分析方法,它可以在神经元水平上量化有效连接的变化。

参考文献

- [1] Li M, Becker B, Zheng J, et al. Dysregulated maturation of the functional connectome in antipsychotic-naïve, first-episode patients with adolescent-onset schizophrenia[J]. Schizophr Bull,

- 2019, 45(3): 689-697.
- [2] Remschmidt H, Theisen F. Early-onset schizophrenia [J]. *Neuropsychobiology*, 2012, 66(1): 63-69.
- [3] Wang S, Zhan Y, Zhang Y, et al. Abnormal functional connectivity strength in patients with adolescent-onset schizophrenia: a resting-state fMRI study [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2017, 26(7): 839-845.
- [4] 及若菲, 欧娜, 卓丽华, 等. 首发青少年精神分裂症患者认知自知力相关研究 [J]. *四川精神卫生*, 2018, 31(1): 24-26.
Ji RF, Ou N, Zhuo LH, et al. Related study of cognitive insight in first-episode adolescent schizophrenic patients [J]. *Sichuan Mental Health*, 2018, 31(1): 24-26.
- [5] Arango C, Moreno C, Martínez S, et al. Longitudinal brain changes in early-onset psychosis [J]. *Schizophr Bull*, 2008, 34(2): 341-353.
- [6] Zhang W, Sweeney JA, Bishop JR, et al. Biological subtyping of psychiatric syndromes as a pathway for advances in drug discovery and personalized medicine [J]. *Nat Ment Health*, 2023, 1: 88-99.
- [7] Epstein KA, Cullen KR, Mueller BA, et al. White matter abnormalities and cognitive impairment in early-onset schizophrenia-spectrum disorders [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2014, 53(3): 362-372. e1-e2.
- [8] Rund BR. The research evidence for schizophrenia as a neurodevelopmental disorder [J]. *Scand J Psychol*, 2018, 59(1): 49-58.
- [9] Insel TR. Rethinking schizophrenia [J]. *Nature*, 2010, 468(7321): 187-193.
- [10] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2003, 100(1): 253-258.
- [11] 喻婷婷, 陈军, 赵益林, 等. 基于功能MRI的酒精使用障碍者脑默认网络和执行控制网络动态功能连接改变研究 [J]. *中华放射学杂志*, 2020, 54(9): 846-852.
Yu TT, Chen J, Zhao YL, et al. Brain dynamic functional connectivity between default mode network and executive control network by resting state functional MRI in patients with alcohol use disorder [J]. *Chinese Journal of Radiology*, 2020, 54(9): 846-852.
- [12] Raichle ME. The brain's default mode network [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38: 413-427.
- [13] Yan W, Zhang R, Zhou M, et al. Relationships between abnormal neural activities and cognitive impairments in patients with drug-naïve first-episode schizophrenia [J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 283.
- [14] 张荣荣, 闫伟, 吕兰兰, 等. 首发精神分裂症患者局部一致性改变与认知功能研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2018, 28(4): 222-225.
Zhang RR, Yan W, Lyu LL, et al. Regional homogeneity and cognitive function in first-episode patients with schizophrenia [J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2018, 28(4): 222-225.
- [15] 李宏伟, 周明, 卓丽华, 等. 首发未用药青少年精神分裂症脑镜像同伦功能连接研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2021, 37(11): 1759-1762.
Li HW, Zhou M, Zhuo LH, et al. Analysis of voxel-mirrored homotopic connectivity in first-episode drug-naïve adolescent onset schizophrenia [J]. *Journal of Practical Radiology*, 2021, 37(11): 1759-1762.
- [16] Yan CG, Zang YF. DPARSF: a MATLAB toolbox for "pipeline" data analysis of resting-state fMRI [J]. *Front Syst Neurosci*, 2010, 4: 13.
- [17] Zang ZX, Yan CG, Dong ZY, et al. Granger causality analysis implementation on MATLAB: a graphic user interface toolkit for fMRI data processing [J]. *J Neurosci Methods*, 2012, 203(2): 418-426.
- [18] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS, 中文版)的信、效度研究 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18(1): 45-47.
Si TM, Yang JZ, Shu L, et al. The reliability, validity of PANSS and its implication [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2004, 18(1): 45-47.
- [19] Haddock G, McCarron J, Tarrier N, et al. Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: the psychotic symptom rating scales (PSYRATS) [J]. *Psychol Med*, 1999, 29(4): 879-889.
- [20] 徐子燕, 李占江, 郭志华, 等. 精神症状评定量表中文版的信度、效度分析 [J]. *中国临床心理学杂志*, 2012, 20(4): 445-447.
Xu ZY, Li ZJ, Guo ZH, et al. Reliability and validity of the Chinese version of the psychotic symptom rating scales [J]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2012, 20(4): 445-447.
- [21] Xue K, Chen J, Wei Y, et al. Altered static and dynamic functional connectivity of habenula in first-episode, drug-naïve schizophrenia patients, and their association with symptoms including hallucination and anxiety [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1078779.
- [22] Bonilha L, Hillis AE, Hickok G, et al. Temporal lobe networks supporting the comprehension of spoken words [J]. *Brain*, 2017, 140(9): 2370-2380.
- [23] Fan J, Zhong M, Gan J, et al. Spontaneous neural activity in the right superior temporal gyrus and left middle temporal gyrus is associated with insight level in obsessive-compulsive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2017, 207: 203-211.
- [24] Cui X, Deng Q, Lang B, et al. Less reduced gray matter volume in the subregions of superior temporal gyrus predicts better treatment efficacy in drug-naïve, first-episode schizophrenia [J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(4): 1997-2004.
- [25] Guo W, Hu M, Fan X, et al. Decreased gray matter volume in the left middle temporal gyrus as a candidate biomarker for schizophrenia: a study of drug naïve, first-episode schizophrenia patients and unaffected siblings [J]. *Schizophr Res*, 2014, 159(1): 43-50.
- [26] Kuroki N, Shenton ME, Salisbury DF, et al. Middle and inferior

- temporal gyrus gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia: an MRI study [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163 (12): 2103-2110.
- [27] Cui Y, Liu B, Song M, et al. Auditory verbal hallucinations are related to cortical thinning in the left middle temporal gyrus of patients with schizophrenia [J]. *Psychol Med*, 2018, 48 (1) : 115-122.
- [28] van Swam C, Federspiel A, Hubl D, et al. Possible dysregulation of cortical plasticity in auditory verbal hallucinations—a cortical thickness study in schizophrenia [J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(8): 1015-1023.
- [29] Chen X, Liang S, Pu W, et al. Reduced cortical thickness in right Heschl's gyrus associated with auditory verbal hallucinations severity in first-episode schizophrenia [J]. *BMC Psychiatry*, 2015, 15: 152.
- [30] Li W, Qin W, Liu H, et al. Subregions of the human superior frontal gyrus and their connections [J]. *Neuroimage*, 2013, 78: 46-58.
- [31] Xiao B, Wang S, Liu J, et al. Abnormalities of localized connectivity in schizophrenia patients and their unaffected relatives: a meta-analysis of resting-state functional magnetic resonance imaging studies [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 467-475.
- [32] Lyu H, Jiao J, Feng G, et al. Abnormal causal connectivity of left superior temporal gyrus in drug-naïve first-episode adolescent-onset schizophrenia: a resting-state fMRI study [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2021, 315: 111330.
- [33] Sommer IE, Clos M, Meijering AL, et al. Resting state functional connectivity in patients with chronic hallucinations [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e43516.
- [34] Hoffman RE, Fernandez T, Pittman B, et al. Elevated functional connectivity along a corticostriatal loop and the mechanism of auditory/verbal hallucinations in patients with schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 69(5): 407-414.
- [35] Zhou M, Zhuo L, Ji R, et al. Alterations in functional network centrality in first-episode drug-naïve adolescent-onset schizophrenia [J]. *Brain Imaging Behav*, 2022, 16 (1) : 316-323.
- [36] Alonso-Solís A, Vives-Gilabert Y, Grasa E, et al. Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations [J]. *Schizophr Res*, 2015, 161(2-3): 261-268.

(收稿日期:2023-08-28)

(本文编辑:陈霞)