Modern Practical Medicine, June 2024, Vol. 36, No. 6

·论　著·

不同诊断类型的言语性幻听症状间影像遗传学差异研究

黄子夜，张素兮，叶鑫武，金晓庄，蔡子耀，陈策

【摘要】目的　探讨不同诊断类型的言语性幻听（AVHs）症状在 COMT 基因型和影像学中的差异情况。方法　前瞻性选取 2021 年 1 月至 2024 年 1 月在温州市第七人民医院接受治疗的精神分裂症合并 AVHs 患者 58 例（精神分裂症组），单纯抑郁障碍合并 AVHs 患者 42 例（抑郁障碍组），另选同期在本院体检健康者 50 例作为对照组，记录 3 组研究对象的临床资料、COMT 基因型和磁共振检测数据。结果　3 组 COMT val158met 基因型分布符合哈迪温伯格平衡（$P > 0.05$）。3 组 val158met 等位基因型频率和等位基因差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）。与对照组相比，精神分裂症组患者在左顶下小叶、右缘上回、左楔前叶及右内侧额上回的分数低频振幅（fALFF）值升高，在左辅助运动区、右中央后回及右舌回的 fALFF 值降低（均 $P < 0.05$）。与对照组相比，抑郁障碍组患者在右内侧额上回的 fALFF 值升高，在左辅助运动区、右中央后回、右舌回的 fALFF 值降低（均 $P < 0.05$）。精神分裂症组和抑郁障碍组患者不同脑区的 fALFF 值差异无统计学意义（均 $P > 0.05$）。结论　精神分裂症合并 AVHs 患者楔前叶与顶下小叶神经活动加强，这可能是此类患者与单纯抑郁障碍合并 AVHs 患者导致 AVHs 症状的差异神经影像学基础。

【关键词】　精神分裂症；单纯抑郁障碍；言语性幻听；COMT 基因；核磁共振
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.06.003
【中图分类号】　R749.3　　【文献标志码】　A　　【文章编号】　1671-0800(2024)06-0710-04

Study on the genetic difference of images among the symptoms of different diagnostic types of verbal auditory hallucinations

HUANG Ziye, ZHANG Suxi, YE Xinwu, JIN Xiaozhuang, CAI Ziyao, CHEN Ce (Wenzhou Seventh People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang, China)

【Abstract】Objective　To analyze the differences in COMT genotype and imaging of different diagnostic types of verbal auditory hallucinations. **Methods**　A total of 100 patients with schizophrenia and simple depressive disorder combined with AVHs who were treated in Wenzhou Seventh People's Hospital from January 2021 to January 2024 were prospectively selected as research objects, including 58 patients with schizophrenia and 42 patients with simple depressive disorder. Fifty healthy subjects in our hospital during the same period were selected as the control group, and the clinical data, and COMT genotype and magnetic resonance detection data of the three groups were recorded. **Results**　The COMT val158met genotype distribution in schizophrenia, depression and control groups was consistent with the Hardy-Weinberg equilibrium ($P > 0.05$). There were no significant differences in allele frequency and genotype frequency distribution of val158met among schizophrenia, depression and control groups (all $P > 0.05$). Multiple comparisons showed that compared with the control group, fALFF values in the left inferior parietal lobule, right superior marginal gyrus, left anterior cuneus and right medial superior frontal gyrus were increased in schizophrenia group, while fALFF values in the left auxiliary motor area, right posterior central gyrus and right lingual gyrus were decreased (all $P < 0.05$). Compared with the control group, fALFF values in the right medial superior frontal gyrus were increased in the depressed group, and fALFF values in the left auxiliary motor area, right posterior central gyrus and right lingual gyrus were decreased ($P < 0.05$). There were no significant differences in fALFF values in different brain regions between schizophrenia and depression groups (all $P < 0.05$). **Conclusions**　The increased ac-

基金项目：　浙江省基础公益研究计划项目（LGF21H090003）
作者单位：　325000 浙江省温州，温州市第七人民医院
通信作者：　陈策，Email：chcjoe@163.com

tivity of the anterior cuneiform and inferior parietal lobules in patients with schizophrenia combined with AVHs may be the neuroimaging basis for the difference in AVHs morphology between such patients and those with simple depression combined with AVHs.

【Key words】 Schizophrenia; Simple depressive disorder; Verbal auditory hallucinations; COMT gene; Nuclear magnetic resonance

[Modern Practical Medicine,2024,36(6):710-713]

言语性幻听（auditory verbal hallucinations，AVHs）为在没有外界真实声音刺激下，所感受到的针对自身的话语，且多数为关于自身的命令、嘲笑、辱骂等负面评价[1-2]。AVHs在单纯抑郁障碍、边缘型人格障碍、双相情感障碍及精神分裂症等不同诊断类型的神经与精神疾病患者中广泛存在，若早期不能够及时准确地接受治疗，可能会造成暴力伤人、自残、自杀等严重的不良社会事件。相关流行病学研究显示，精神分裂症患者有70.0%存在AVHs症状[3]，单纯抑郁障碍患者有5.4%～40.6%存在AVHs症状[4]。影像遗传学在患者脑功能与基因等相关检测方面较为敏感且有力的新方法[5]。COMT基因为临床多种精神疾病的易感基因，通过对机体前额叶内多巴胺水平调控而发挥作用[6-7]。COMT的met基因型与val158met基因型携带者对调节前额叶多巴胺浓度存在一定差异。基于此，本研究分析不同诊断类型的AVHs在COMT基因型和影像学中的差异，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年1月至2024年1月在温州市第七人民医院接受治疗的精神分裂症合并AVHs患者58例，单纯抑郁障碍合并AVHs患者42例。纳入标准：（1）符合《精神障碍诊断与统计手册第五版》中关于抑郁障碍或精神分裂症的诊断标准[8]，（2）AVHs诊断符合中文版精神症状评定量表-幻听分量表（PSYRATS-AH）[9]评估标准，（3）右利手，（4）年龄18～60岁。排除标准：（1）既往有癫痫、头部外伤等导致意识障碍者；（2）合并严重的脑器质性疾病、慢性疾病、系统性疾病等者；（3）处于妊娠或者哺乳期妇女；（4）合并严重药物副作用者；（5）有磁共振成像（MIR）检查禁忌证者。本院获得温州市第七人民医院伦理委员会批准，研究对象或法定代理人同意参加本研究并签署知情同意书。

选取同期在本院体检健康者50例作为对照组，纳入标准：（1）右利手，（2）年龄18～60岁，（3）本人和两系三代无精神疾病史；排除标准同上述一致。

1.2 方法

1.2.1 采集基因数据 应用DNA提取试剂盒从全血内提取DNA 3 000 μl，而后应用多重连接酶检测反应（LDR）与聚合酶链反应（PCR）取得COMT val158met基因型，PCR反应引物：正向引物为5’-GCAGTCAGTCAGCTACACAT-3’，反向引物：5’-CCTACTATCGTACGCTAGCC-3’。

1.2.2 采集磁共振数据 应用3.0磁共振成像系统（德国西门子）于16通道头线圈内进行检测。患者取仰卧位，MIR专用泡沫垫固定头部，佩戴耳机以减弱噪声干扰。静息态参数：扫描层数为36，回波时间（TE）30 ms，重复时间（TR）2 000 ms，视野256 mm×256 mm，矩阵为256×256，体素大小为3.4 mm×3.4 mm×3.4 mm，翻转角度为90°，层厚为3 mm。

1.2.3 数据预处理与质量检测 收集静息态功能磁共振成像（rs-fMRI）相关数据，应用DPARSF软件对数据进行预处理，该软件基于SPM12进行数据计算。采用MATLAB R2020a运行平台，依次进行下列操作：原始数据检查、转换数据格式、去除前10个时间点、时间层校正、头动校正、空间标准化和重采样、去除协变量、数据的高斯平滑、去线性漂移、低频滤波。

1.2.4 分数低频振幅（fALFF）值计算 图像预处理后计算fALFF值。将体素的时间序列从时域转变成频域功能谱，该功能谱峰下面积表示信号的能量值，开平方后获取得到体素的低频振幅（ALFF）值，将所获得体素ALFF值除以患者全脑ALFF均值，即为fALFF值。

1.3 统计方法 使用SPSS 26.0统计软件进行数据分析，计量资料以均数±标准差表示，多组比较采用单因素方差分析，两组比较采用 t 检验；计数资料以例数（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验；3组患者fALFF

值比较采用单变量协方差分析，将头动、年龄、教育年限和性别作为协变量，多重比较应用FDR校正法。$P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组基线资料比较 3组年龄、性别、饮酒史、吸烟史和体质量指数差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$），精神分裂症组与抑郁障碍组病程差异无统计学意义（$P > 0.05$），受教育年限均低于对照组（均 $P < 0.05$），见表1。

2.2 3组遗传学信息分布情况 3组COMT val158met基因型分布符合哈迪温伯格平衡（$P > 0.05$）。3组val158met等位基因频率和基因型频率分布差异均无统计学意义（χ^2=0.39、0.28，均 $P > 0.05$），见表2。

2.3 3组比率低频振幅情况 3组静息态磁共振fALFF值应用头动、年龄、受教育年限和性别为协变量的协方差分析显示，有7个脑区差异有统计学意义（均 $P < 0.05$），见表3。

相比对照组，精神分裂症组患者在左顶下小叶、右缘上回、左楔前叶及右内侧额上回的fALFF值升高，在左辅助运动区、右中央后回及右舌回的fALFF值降低（均 $P < 0.05$），见表4。相对对照组，抑郁障碍组患者在右内侧额上回的fALFF值升高，在左辅助运动区、右中央后回、右舌回的fALFF值降低（均 $P < 0.05$），见表5。精神分裂症组和抑郁障碍组患者不同脑区的fALFF值差异均无统计学意义（均 $P > 0.05$）。

表1 3组研究对象临床基线资料比较

项目	精神分裂症组（n=58）	抑郁障碍组（n=42）	对照组（n=50）	$F(\chi^2)[t]$值	P值
年龄（岁）	26.4±7.1	27.0±7.4	27.1±6.8	1.17	＞0.05
男/女（例）	31/27	22/20	26/24	(0.29)	＞0.05
饮酒史[例(%)]	1(1.72)	0	3(6.00)	(0.40)	＞0.05
吸烟史[例(%)]	12(20.69)	9(21.43)	11(22.00)	(0.11)	＞0.05
受教育年限（年）	11.28±2.64[a]	11.39±2.57[a]	14.30±3.01	9.36	＜0.05
病程（年）	7.32±2.19	7.01±2.46	—	[0.66]	＞0.05
体质量指数（kg/m^2）	22.93±3.15	22.64±3.01	23.12±3.42	0.48	＞0.05

注：与对照组比较，a $P < 0.05$

3 讨论

本研究显示，精神分裂症合并AVHs和抑郁障碍合并AVHs患者右舌回、右中央后回和左辅助运动区的fALFF值均低于对照组。中央后回处于顶叶，为机体初级躯体感觉运动皮层。有研究发现[10]，脑部感觉皮层与自身反应时间有关，而中央后回神经活性下降可延长抑郁障碍和精神分裂症患者反应时间，使其对信息的处理速度下降。精神分裂症和抑郁障碍患者的fALFF值下降区域多处于运动与感觉皮层，与患者低水平的听觉与视觉功能缺陷有关。舌回处于枕叶，与机体的视觉有关[11]。有研究发现，患者出现幻视行为，可能与枕叶脑区的结构异常有关[12]。辅助运动区（SMA）多处于大脑的半球内侧面，脑部SMA和精神疾病患者所出现的幻听症状联系紧密，在言语的形成过程中，脑部SMA通过对听觉感知脑区的相关活动调节而参加言语监控。如果上

表2 3组研究对象基因频率和等位基因型频率分布情况 例

组别	基因型频率		等位基因频率	
	met+	val/val	met	val
精神分裂症组（n=58）	22/4	32	48	68
抑郁障碍组（n=42）	15/2	25	32	52
对照组（n=50）	15/2	32	34	66

注：met+为met/met基因型和val/met基因型

表3 精神分裂症组、抑郁障碍组和对照组研究对象fALFF特征比较

脑区	峰值MNI坐标			团块大小	峰值点F值
	X	Y	Z		
右内侧额上回、右额上回、右额中回	0	28	59	733	21.51
双侧楔前叶	−11	−71	43	232	19.18
右枕中回、双侧舌回、双侧梭状回、双侧距状裂	15	−79	9	1 938	23.10
右缘上回	58	−41	29	115	12.67
右中央前回、右中央后回	35	−19	53	141	23.70
左顶下小叶	−53	−53	44	186	15.31
双侧中央旁小叶、双侧辅助运动区	8	−19	59	227	16.39

表4 精神分裂症组和对照组研究对象 fALFF 比较

脑区	峰值 MNI 坐标			团块大小	峰值点 t 值
	X	Y	Z		
右舌回	17	−83	11	1 878	− 6.69
右中央后回	38	−17	49	134	− 6.33
左辅助运动区	8	−19	55	226	− 5.44
右内侧额上回	0	28	59	708	6.28
左楔前叶	−11	−71	47	224	4.95
右缘上回	58	−41	29	112	4.91
左顶下小叶	−49	−49	44	192	5.77

表5 抑郁障碍组和对照组研究对象 fALFF 比较

脑区	峰值 MNI 坐标			团块大小	峰值点 t 值
	X	Y	Z		
右舌回	26	−70	−17	1 428	− 6.03
右中央后回	56	−8	32	132	− 5.50
左辅助运动区	11	−35	56	157	− 4.40
右内侧额上回	35	17	56	417	5.20

述机制损伤，就会扰乱 SMA 和听觉脑区激活时间，进而导致听觉感知脑区处理一些隐蔽的语言，造成患者出现幻听症状。躯体感觉与运动前区间的时序失控会损伤脑部语言监控系统，可能与形成幻听有关。Mc Guire 等[13]研究发现，临床幻听患者相对健康者在进行言语想象的 SMA 活动会大幅降低。

本研究结果显示，精神分裂症合并 AVHs 和抑郁障碍合并 AVHs 患者右内侧额上回 fALFF 值均高于对照组。内侧前额叶皮质（mPFC）对机体的认知功能、洞察力处理及社会情感较为重要。临床抑郁障碍和精神分裂症患者丧失洞察力、情绪不稳定、冲动及易怒等与该区域的受损有关。另有研究发现，脑部 mPFC 的 fALFF 值升高可能与执行工作记忆时额叶区域内功能失控联系紧密[14]，这为精神疾病患者的 AVHs 症状的发生提供了神经生物学基础。

本研究显示，精神分裂症合并 AVHs 患者在左顶下小叶、右缘上回、左楔前叶的 fALFF 值高于对照组，但在抑郁障碍合并 AVHs 患者与对照组差异无统计学意义。顶下小叶由缘上回及临近角回构成，而该区域是精神分裂症患者疾病发展中损伤最为严重皮质区域。缘上回可以接受输入的听觉信息，同时听觉皮层和缘上回共同参与听觉信息的处理。楔前叶为机体内默认模式网络节点，也是内部言语监控的脑区之一，与语言处理高度相关。而精神分裂症合并 AVHs 患者内部言语监控功能的失控可能为幻听发病的病理基础之一。

综上所述，精神分裂症合并 AVHs 患者楔前叶、右缘上回与顶下小叶神经活动加强，这可能是此类患者和单纯抑郁障碍合并 AVHs 患者导致 AVHs 症状的差异神经影像学基础。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 黄子夜：实验操作、论文撰写；张素兮、叶鑫武、金晓庄：数据整理；蔡子耀：统计学分析；陈策：研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

[1] MO F, ZHAO H, LI Y F, et al. Network localization of state and trait of auditory verbal hallucinations in schizophrenia[J]. Schizophr Bull, 2024: sbae020.

[2] LIU X L, XU L, GONG J, et al. The effect of high-dose accelerated continuous theta burst stimulation (cTBS) treatment on auditory verbal hallucinations (AVH): A pilot study[J]. Psychiatry Res, 2023, 326: 115337.

[3] SLOTEMA C W, BLOM J D, NIEMANTSVERDRIET M B A, et al. Auditory verbal hallucinations in borderline personality disorder and the efficacy of antipsychotics: A systematic review[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 347.

[4] TOH W L, THOMAS N, ROSSELL S L. Auditory verbal hallucinations in bipolar disorder (BD) and major depressive disorder (MDD): A systematic review[J]. J Affect Disord, 2015, 184: 18-28.

[5] 赵迎利, 朱旭. 基于组稀疏联合学习的影像遗传学数据关联分析[J].计算机与现代化,2022(8):43-49.

[6] KLUCKEN T, KRUSE O, WEHRUM-OSINSKY S, et al. Impact of COMT Val158Met-polymorphism on appetitive conditioning and amygdala/prefrontal effective connectivity[J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(3): 1093-1101.

[7] 李广学, 高树贵, 成佳, 等. COMT 基因多态性与精神分裂症发病风险及阿立哌唑治疗效应的相关性研究 [J]. 医学分子生物学杂志,2014,36(4):192-195,199.

[8] 李功迎,宋思佳,曹龙飞.精神障碍诊断与统计手册第5版解读[J].中华诊断学电子杂志,2014,2(4):310-312.

[9] 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.

[10] 李金红,李子杰,王帅,等.右美托咪定对小鼠大脑皮层听性稳态反应的影响[J].听力学及言语疾病杂志,2022,30(2):188-192.

[11] 杨平,邱晶,朱晓敏,等.慢性精神分裂症患者认知功能及静息态脑功能局部一致性研究[J].国际精神病学杂志,2023,50(1):32-37.

[12] KUBICKI M, SHENTON M E, SALISBURY D F, et al. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia[J]. Neuroimage, 2002, 17(4): 1711-1719.

[13] MC GUIRE P K, SILBERSWEIG D A, WRIGHT I, et al. Abnormal monitoring of inner speech: A physiological basis for auditory hallucinations[J]. Lancet, 1995, 346(8975): 596-600.

[14] CALLICOTT J H, MATTAY V S, VERCHINSKI B A, et al. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: More than up or down[J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(12): 2209-2215.

收稿日期：2024-03-22

（本文编辑：孙海儿）