

强迫症神经影像学研究进展

韩云毅 朱嘉辉 张焕 刘薇

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院精神卫生中心

通信作者: 刘薇, Email: liuwei8672684@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.01.016

【摘要】 强迫症是一种难治性的精神疾病, 病因复杂。影像学技术在精神疾病中的应用愈加广泛, 并在探究强迫症发病机制中起到了重要的作用。有研究通过功能性磁共振成像技术(fMRI)发现强迫症患者的前额皮质及皮质下结构存在异常功能连接。由于强迫症是一种异质性疾病, 因此不同的神经环路可能介导不同的强迫症状的产生。现从脑部发病机制的角度出发, 分析近些年来强迫症功能磁共振方面的研究进展, 综述目前强迫症发病机制及其与临床症状相关性的研究成果。

【关键词】 强迫症; 功能影像学; 结构影像学; 综述

Research progress of neuroimaging in obsessive-compulsive disorder Han Yunyi, Zhu Jiahui, Zhang Huan, Liu Wei

Mental Health Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Liu Wei, Email: liuwei8672684@163.com

【Abstract】 Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a refractory mental illness with complicated etiology. The application of imaging technology in mental illness is more extensive, and plays an increasingly important role in exploring the pathogenesis of OCD. Studies have found abnormal functional connectivity in the prefrontal cortex and subcortical structures of patients with OCD through functional magnetic resonance imaging (fMRI). OCD is a heterogeneous disease, therefore different neural circuits may mediate different obsessive compulsive symptoms. This paper is to analyze the research progress of OCD in recent years from the perspective of the pathogenesis of the brain, and to review the current research on the pathogenesis of OCD and its correlation with clinical symptoms.

【Key words】 Obsessive-compulsive disorder; Functional imaging; Structural imaging; Review

强迫症(obsessive-compulsive disorder)是以强迫行为和强迫观念为主要表现的一种难治的精神疾病, 多种治疗手段效果不佳。在普通人群中的终生患病率为2%~3%^[1]。虽然强迫症的病理生理机制尚未完全明确, 但是功能性磁共振成像技术(fMRI)的应用对探究强迫症发病机制有重要作用。最近的研究证据表明, 强迫症患者特定脑区存在结构和功能异常, 因此强迫症由单纯的精神疾病转变为神经精神疾病^[2]。其发病与神经发育异常及神经功能受损密切相关^[3-4]。近几年多项功能影像学研究表明, 前额-纹状体-丘脑环路的异常与强迫症的发病密切相关^[5], 其中眶额皮质、前扣带回、尾状核、丘脑在内的相关脑区的结构及功能异常。本文对近年来强迫症功能影像学及结构影像学两方面研究进行综述。

一、强迫症神经解剖学基础

随着脑影像技术的进一步发展, 越来越多的证

据表明, 强迫症状由特定神经通路进行调控^[6]。强迫症的病理生理机制普遍认为与皮质-纹状体-丘脑-皮质环路(cortico-striata-thalamic-cortico, CSTC)相关^[7], 该环路是由眶额皮质和扣带回皮质发出兴奋信号(谷氨酸)投射到腹侧纹状体和尾状核, 尾状核发出的GABA能投射到苍白球, 反过来苍白球再将抑制信号投射到丘脑而形成^[8]。此环路的异常改变可能与情绪加工、执行功能、认知等缺陷及强迫症状发生相关^[9]。该环路包括两个通路: 直接通路(皮质-纹状体-苍白球内侧部-丘脑-皮层)和间接通路(皮质-纹状体-苍白球外侧部-丘脑底核-丘脑-皮层)^[5]。除此之外, 四个通路与CSTS相关: (1)感觉运动皮层-壳核通路; (2)边缘皮质-伏隔核通路; (3)眶额皮质-腹内侧尾状核通路; (4)背外侧前额叶皮层-背外侧尾状核通路^[10]。研究表明强迫症病理生理机制还涉及杏仁核和海马结构及功能的改变^[11]。

不同功能磁共振技术发现的影像学变化均基于以上的神经解剖学基础。

二、fMRI 的相关研究

1. 任务态功能磁共振研究: 随着 fMRI 技术的广泛应用, 强迫症相关的 fMRI 研究也越来越多。fMRI 可以观察脑部的血液灌注的图像。fMRI 也是患者进行激活任务时观察大脑局部变化最有效的方法之一, 具有无创且时间和空间分辨率高的优点。fMRI 在强迫症发病机制探索中的应用明确了额叶与强迫症之间的关系。普遍认为强迫症会影响患者情绪及认知两个方面。其中, Adler 等^[12]在使用图片(色情图片、暴力图片)激发出患者的恐惧情绪的实验中, 发现与对照组相比强迫症患者的眶额皮质和前扣带回有过度激活, 说明强迫症状的发生与这两个区域的过度激活相关。近期 Park 等^[13]使用内隐记忆任务对 16 例强迫症患者及 16 名健康对照进行测试, 发现当任务中出现负面情绪词语时, 与对照组相比强迫症患者的颞极、颞上极、额上回内侧及前额叶皮质存在过度激活, 而中性词测试中强迫症患者与健康对照均无明显的激活, 说明负性情绪词语对内隐记忆任务的影响可能与强迫症状有关, 且有助于理解强迫症患者的情绪和认知之间的相互作用。而一些研究则得出不同的结论, Chamberlain 等^[14]的研究纳入了 20 例强迫症患者及 20 名健康对照进行注意转换任务实验, 结果发现与对照组相比, 强迫症患者尾状核、眶额皮质、左侧丘脑底核、左侧苍白球、双侧丘脑、右侧小脑等区域功能活性降低。近期 Rasgon 等^[15]进行了一项有关强迫症任务态功能磁共振的 Meta 分析, 其纳入了 1 186 例强迫症患者及 1 159 名健康对照, 发现当使用情感类任务进行测试时强迫症患者的前扣带回、岛叶、尾状核头以及壳核均存在过度的激活, 而使用非情感类认知任务时强迫症患者的楔前叶、后扣带回以及皮质下区域(尾状核、前腹侧丘脑及苍白球)存在过度激活。因此, 强迫症相关脑区的功能障碍可能会涉及情绪处理及认知功能等诸多方面的损害。

2. 静息态功能磁共振研究: 静息态功能磁共振扫描技术(rs-fMRI)是一种研究脑网络功能连接较为常见的测量方法。Beucke 等^[16]发现强迫症患者在未受到药物及心理治疗等因素的干扰下, 眶额叶皮质与壳核的功能连接强度与强迫症症状严重程度呈正相关。Tadayonnejad 等^[17]的研究发现, 与对照组相比强迫症患者的右背侧前扣带回皮层功能连接减弱, 并且与抑郁症状的严重程度显著相关, 进一步

证明了前扣带回在强迫症的发生中起到了重要影响。Moon 和 Jeong^[18]的研究发现, 强迫症患者较健康对照的小脑、颞下回、眶额回和背外侧前额叶皮层等脑区功能连接减弱。Reess 等^[19]的研究发现, 强迫症患者较健康对照的内侧前额皮层、壳核、苍白球、杏仁核、内嗅皮层、岛叶和颞极的功能连接下降, 此结果不仅验证了 CSTS 环路在强迫症中起到关键作用, 也表明强迫症的发病机制与更多脑区相关。Moreira 等^[20]进行了一项多模态磁共振成像的研究将结构与功能进行整合, 该试验共纳入了 40 例强迫症患者及 40 名健康对照, 发现强迫症患者右侧颞上沟体积减小, 且颞极、眶额皮质及前扣带回的功能连接减弱, 也表明结构改变和功能网络之间存在直接或间接的联系。

三、强迫症的结构影像学研究

1. 感兴趣脑区: 20 世纪 80 年代通过 CT 和 MRI 等方法, 已经得出了一些比较明确的结论, 学者发现了一些异常激活的脑区, 比如眶额皮质、前扣带回、尾状核及丘脑。当对以上脑区使用感兴趣区域(region of interest, ROI)分析方法^[21-22]研究其体积改变时, 发现以上区域及杏仁核的体积均减小。Rotge 等^[23]对 14 项使用 ROI 分析方法的研究进行了 Meta 分析, 发现左侧前扣带回和双侧眶额皮质体积减小, 而双侧丘脑体积增加, 研究结果表明丘脑-皮质的体积改变支持了 CSTC 环路假说。Gilbert 等^[24]研究也发现未经药物治疗的强迫症组与健康对照组相比丘脑体积明显增大, 但在使用帕罗西汀治疗症状改善后患者丘脑体积明显减小, 接近于正常水平, 再次证明了丘脑结构的改变与强迫症形成相关。Fouche 等^[25]对 412 例强迫症患者及 368 名健康人群的 MRI 图像进行 Meta 分析, 发现皮质厚度明显变薄的脑区主要包括中央前回、后扣带、颞叶中部、顶叶下部和楔前叶, 并发现年龄与皮质厚度密切相关, 即年龄越大皮质厚度越薄。但是 ROI 分析方法仍有很大的局限性, 因为对特定感兴趣脑区进行分析的同时, 也限制了对其他可能涉及强迫症发病的脑区的研究。

2. 基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM): 近年来 VBM 研究有许多有趣的发现, 有学者^[26]发现强迫症患者左外侧眶额皮质、左额下回、左侧背外侧前额叶皮质以及右内侧前额叶皮质的灰质体积减小, 且双侧前额叶白质减小。Togao 等^[27]采用 VBM 分析方法发现强迫症患者与健康对照组相比, 双侧前额叶皮层、右侧前运动区、右侧眶额皮质, 右侧背外侧前额叶和双侧颞枕区灰质体积明显

减小,而右侧内囊前肢和右侧眶额皮质白质体积显著增大,左侧前扣带回白质体积明显减小。由于有关VBM研究结果不尽相同,所以Radua等^[28]对12项VBM研究进行Meta分析,发现双侧豆状核(主要是前腹侧核)延伸到尾状核的灰质体积增加,从额叶背中部/前扣带回延伸到辅助运动区和动眼区的灰质体积减小。但是该研究并没有发现强迫症患者眶额皮质与健康对照组之间存在差异。出现此结果可能是因为眶额皮质的异常是强迫症患者继发性的一种表现,并非强迫症原发性的表现。除此之外,Cheng等^[29]发现未经药物治疗的儿童强迫症组较健康对照相比双侧的壳核和左前额叶灰质体积增加,而左侧顶下小叶的灰质体积减小。而Hu等^[30]研究将青年强迫症患者于成年强迫症患者进行对比时发现,两组均表现出了前额叶灰质体积减小而纹状体体积增大,其中在青年组中观察到左侧视觉皮层灰质体积减小,而在成年组中观察到前扣带回灰质体积减小和小脑灰质体积增大。这种体积的改变证明了额叶-纹状体环路在强迫症发病中的作用的,也预示着随着年龄的变化可能涉及脑区也会发生改变。以上研究结果除明确前额叶及纹状体结构的改变与强迫症发生密切相关以外,还发现强迫症患者前扣带回和小脑的结构也发生了改变,说明其在强迫症的发生中也起到一定的作用。

3. 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI): 随着神经影像学技术的迅速发展,我们可以通过磁共振成像来探究强迫症患者脑结构的病理改变及其与临床症状的关联,DTI是其中一种用于研究中枢神经系统神经束走行的磁共振技术,近年引起了广泛关注。DTI参数包括部分各向异性分数(FA)、平均弥散系数(MD)、轴向弥散系数(AD)、平行弥散系数(RD)。FA是目前最常用的指标。最近Yagi等^[31]一项DTI研究发现强迫检查的严重程度与左侧额下回白质和左侧颞中回白质的FA值呈负相关,而强迫症的严重程度与右侧楔前叶白质的FA值呈正相关。Tao等^[32]研究发现与健康对照组相比,强迫症患者左侧舌回、右侧中脑和右侧楔前叶白质的FA值降低,但是这些微结构的改变与强迫症的严重程度无相关性。Fernandez等^[33]一项DTI研究发现小脑与额下回、枕颞叶之间纤维束的过度连接与认知功能的损害明显相关,这意味着强迫症的发病基础可能有更多的脑区涉及。尽管研究结果仍不能一致,但都明确的指出结构改变与强迫症发生之间存在密切联系。DTI可以帮助我们更深入的研究白质的解

剖结构和结构之间的连接。

四、研究展望

目前大部分研究表明强迫症脑区(如眶额皮质、丘脑、尾状核、前扣带回等)功能的改变与结构性脑影像研究资料相一致,但由于强迫症发病率较低、样本量小、按症状维度分组比较困难以及分析方法的差异等因素,使得研究结果并非完全一致甚至相反。我们应该提高样本同质性、完善研究方法、明确研究内容及目的,从而提高研究结果的一致性及可重复性,才能对未来的研究起到更大的帮助。另外,目前的研究多基于前额叶皮质、扣带回、丘脑等部位,对于小脑、颞叶、顶叶的研究较少。如能更加深入的对这些脑区(包括结构及功能)进行研究必然会使我们更加清楚强迫症异常的传导途径,对提高强迫症的治疗效果和预后,研制有效的新药都有很大的帮助。同时联合应用形态学和功能学研究,并对强迫症患者治疗前后进行比较,观察形态学改变与脑功能改变之间的关系,对疾病形成和改善有更加深入的理解,为强迫症的诊断及治疗提供新的思路。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 选题、文章构思为韩云毅、刘薇,资料收集、论文撰写为韩云毅,资料整理为张焕、朱嘉辉,论文修订为刘薇

参 考 文 献

- [1] Valleni-Basile LA, Garrison CZ, Jackson KL, et al. Frequency of obsessive-compulsive disorder in a community sample of young adolescents[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994, 33(6): 782-791. DOI: 10.1097/00004583-199407000-00002.
- [2] Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder[J]. Psychiatr Clin North Am, 2000, 23(3): 563-586.
- [3] Murphy DL, Timpano KR, Wheaton MG, et al. Obsessive-compulsive disorder and its related disorders: a reappraisal of obsessive-compulsive spectrum concepts[J]. Dialogues Clin Neurosci, 2010, 12(2): 131-148.
- [4] Mercadante MT, Diniz JB, Hounie AG, et al. Obsessive-compulsive spectrum disorders in rheumatic fever patients[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2005, 17(4): 544-547. DOI: 10.1176/jnp.17.4.544.
- [5] Dyster TG, Mikell CB, Sheth SA. The Co-evolution of Neuroimaging and Psychiatric Neurosurgery[J]. Front Neuroanat, 2016, 10: 68. DOI: 10.3389/fnana.2016.00068.
- [6] Stein DJ, Goodman WK, Rauch SL. The cognitive-affective neuroscience of obsessive-compulsive disorder[J]. Curr Psychiatry Rep, 2000, 2(4): 341-346.
- [7] Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL, et al. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective[J]. Nat Rev Neurosci, 2014, 15(6): 410-424. DOI: 10.1038/nrn3746.
- [8] Rauch SL. Neuroimaging and neurocircuitry models pertaining

- to the neurosurgical treatment of psychiatric disorders[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2003, 14(2): 213-223.
- [9] Huey ED, Zahn R, Krueger F, et al. A psychological and neuroanatomical model of obsessive-compulsive disorder[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2008, 20(4): 390-408. DOI: 10.1176/jnp.2008.20.4.390.
- [10] Lochner C, Stein DJ. Heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: a literature review[J]. *Harv Rev Psychiatry*, 2003, 11(3): 113-132.
- [11] Nakao T, Okada K, Kanba S. Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 68(8): 587-605. DOI: 10.1111/pcn.12195.
- [12] Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW, et al. fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2000, 34(4/5): 317-324.
- [13] Park SE, Yang JC, Jeong GW. Neuroanatomical assessment of the impact of negative emotion on implicit memory in patients with obsessive compulsive disorder[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2016, 28(4): 206-213. DOI: 10.1017/neu.2015.63.
- [14] Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives[J]. *Science*, 2008, 321(5887): 421-422. DOI: 10.1126/science.1154433.
- [15] Rasgon A, Lee WH, Leibu E, et al. Neural correlates of affective and non-affective cognition in obsessive compulsive disorder: A meta-analysis of functional imaging studies[J]. *Eur Psychiatry*, 2017, 46: 25-32. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.08.001.
- [16] Beucke JC, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Abnormally high degree connectivity of the orbitofrontal cortex in obsessive-compulsive disorder[J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(6): 619-629. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.173.
- [17] Tadayonnejad R, Deshpande R, Ajilore O, et al. Pregenual Anterior Cingulate Dysfunction Associated with Depression in OCD: An Integrated Multimodal fMRI/1H MRS Study[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017. DOI: 10.1038/npp.2017.249.
- [18] Moon CM, Jeong GW. Associations of neurofunctional, morphometric and metabolic abnormalities with clinical symptom severity and recognition deficit in obsessive-compulsive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2018, 227: 603-612. DOI: 10.1016/j.jad.2017.11.059.
- [19] Reess TJ, Rus OG, Schmidt R, et al. Connectomics-based structural network alterations in obsessive-compulsive disorder[J]. *Transl Psychiatry*, 2016, 6(9): e882. DOI: 10.1038/tp.2016.163.
- [20] Moreira PS, Marques P, Soriano-Mas C, et al. The neural correlates of obsessive-compulsive disorder: a multimodal perspective[J]. *Transl Psychiatry*, 2017, 7(8): e1224. DOI: 10.1038/tp.2017.189.
- [21] Kwon JS, Shin YW, Kim CW, et al. Similarity and disparity of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus-amygdala complex[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(7): 962-964.
- [22] Kang DH, Kim JJ, Choi JS, et al. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2004, 16(3): 342-349. DOI: 10.1176/jnp.16.3.342.
- [23] Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, et al. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(1): 75-83. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.06.019.
- [24] Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, et al. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(5): 449-456.
- [25] Fouche JP, du PS, Hattinng C, et al. Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres[J]. *Br J Psychiatry*, 2017, 210(1): 67-74. DOI: 10.1192/bjp.bp.115.164020.
- [26] van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 4): 853-868. DOI: 10.1093/brain/awn267.
- [27] Togao O, Yoshiura T, Nakao T, et al. Regional gray and white matter volume abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study[J]. *Psychiatry Res*, 2010, 184(1): 29-37. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.06.011.
- [28] Radua J, Mataix-Cols D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder[J]. *Br J Psychiatry*, 2009, 195(5): 393-402. DOI: 10.1192/bjp.bp.108.055046.
- [29] Cheng B, Cai W, Wang X, et al. Brain Gray Matter Abnormalities in First-Episode, Treatment-Naive Children with Obsessive-Compulsive Disorder[J]. *Front Behav Neurosci*, 2016, 10: 141. DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00141.
- [30] Hu X, Du M, Chen L, et al. Meta-analytic investigations of common and distinct grey matter alterations in youths and adults with obsessive-compulsive disorder[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 78: 91-103. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.04.012.
- [31] Yagi M, Hirano Y, Nakazato M, et al. Relationship between symptom dimensions and white matter alterations in obsessive-compulsive disorder[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2017, 29(3): 153-163. DOI: 10.1017/neu.2016.45.
- [32] Tao J, Wang X, Zhong Z, et al. Alterations of white matter fractional anisotropy in unmedicated obsessive-compulsive disorder[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 69-76. DOI: 10.2147/NDT.S123669.
- [33] Fernandez VG, Juranek J, Romanowska-Pawliczek A, et al. White matter integrity of cerebellar-cortical tracts in reading impaired children: A probabilistic tractography study[J]. *Brain Lang*, 2016, 161: 45-56. DOI: 10.1016/j.bandl.2015.07.006.

(收稿日期: 2017-10-31)

(本文编辑: 赵静姝)