

## 神经性厌食症的磁共振成像研究进展

刘筱薇 李潇 王瑜 张岚 柳亚亚

610000 成都, 四川大学华西医院心理卫生中心

通信作者: 张岚, Email: zhangzilan102@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.09.010

**【摘要】** 进食障碍是一种常见的精神疾病,以进食行为异常为主要临床表现,发病机制尚不明确,治疗难度大。神经性厌食症(AN)为进食障碍的类型之一,患病率逐年增高,死亡率高达5%~20%。有关AN神经生物学机制的研究逐渐增多,研究结果表明AN的大脑存在结构和功能的改变。现针对近年有关AN磁共振成像相关研究结果作一综述,为今后的研究提供理论依据。

**【关键词】** 神经性厌食症; 磁共振成像; 神经影像学; 综述

**Advances in magnetic resonance imaging of anorexia nervosa** Liu Xiaowei, Li Xiao, Wang Yu, Zhang Lan, Liu Yaya

Mental Health Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China

Corresponding author: Zhang Lan, Email: zhangzilan102@126.com

**【Abstract】** Eating disorder (ED) is a common mental disorder with abnormal eating behavior as the main clinical manifestation. The pathology is still unclear and the treatment is difficult. The prevalence rate of anorexia nervosa (AN) increases gradually and the mortality rate is as high as 5%~20%. At present, the research on the neurobiological mechanism of AN has been increasing. The results show structural and functional changes in the brain of AN. This study discusses the key findings, in order to provide some theoretical basis for future research.

**【Key words】** Anorexia nervosa; Magnetic resonance imaging; Neuroimaging; Review

进食障碍(eating disorders)是一种表现为进食行为异常的慢性精神障碍。其中神经性厌食(anorexia nervosa, AN)是一类因患者限制能量摄取而导致其体重显著降低的进食障碍,患者即使处于显著的低体重,仍然强烈害怕体重增加,对自己的体形不满意<sup>[1]</sup>。患者因对体形过度关注,恐惧长胖,有意造成体重减轻,导致营养不良,继而出现发育缓慢、月经紊乱、营养不良等情况<sup>[2]</sup>,严重者甚至会危及生命,被认为是最致命的精神障碍<sup>[3]</sup>。

据统计,美国成年女性和男性AN的终身患病率分别为0.9%和0.3%<sup>[3]</sup>,成年人和青少年AN的终身患病率分别为0.6%和0.3%<sup>[4-5]</sup>,病死率则高达5%~20%<sup>[3]</sup>。目前有关AN的病因不明,其内在的病理生理学机制不清。既往AN的病因曾被认为主要与心理-社会因素有关,而随着神经脑影像技术的逐步发展,研究者开始注意到,AN患者大脑局部结构与功能的改变与AN的发病密切相关。本文主要针对近年来使用磁共振成像(MRI)技术所发现的与AN相关的脑区结构及功能变化进行综述。

### 一、脑结构相关研究

Kazlouski等<sup>[6]</sup>发现,与健康对照组比较,AN患者双侧穹窿、额-枕部和扣带纤维束的FA值降低,同时作者指出穹窿白质的完整性降低与AN患者高焦虑程度有关。与其研究结果相似的是,Via等<sup>[7]</sup>及Frank等<sup>[8]</sup>亦证实了AN患者穹窿白质的FA值降低。穹窿是起自海马内侧的投射纤维,它是Papez回路的一部分。Papez回路是边缘系统的一个组成部分,参与高级额叶皮质脑区对情绪的调节。

Frieling等<sup>[9]</sup>对当前诊断AN的患者组与AN体重恢复期患者组,以及健康对照组进行白质完整性调查,结果发现在两组AN患者中丘脑后辐射和左背内侧丘脑的FA值降低。丘脑后辐射与枕叶、颞叶和顶叶相连,而这些部位都与身体图像感知的皮质处理有关。此外,左侧中脑背丘与前扣带回、前额皮质和腹侧纹状体相连,这些结构与转换能力、执行控制、习惯学习和奖励处理相关的认知区域有关。

既往一些较全面的Meta分析<sup>[10-13]</sup>结果指出,体重严重偏低的AN患者大脑灰质和白质体积减

小,而脑脊液显著增加,且脑脊液的变化在青年人中比在成年人中变化更明显<sup>[12]</sup>。Mainz等<sup>[14]</sup>对19例12~17岁的AN患者在急性期和体重恢复后进行MRI评估,应用基于体素形态学分析方法(VBM)得出实验结果提示,急性AN青少年的大脑变化大多是可逆的,特定大脑区域的灰质体积恢复与体重和激素正常化有关。在AN患者体重恢复期间,大脑体积则逐渐恢复正常,这表明AN患者大脑体积的改变可能仅仅反映营养不良<sup>[10,12]</sup>。

除大脑的体积变化外,Amianto等<sup>[15]</sup>将17例AN患者及14名健康对照的MRI结果进行VBM分析,研究结果显示,AN患者的小脑灰质体积减小,且在病程较长的患者中表现更为明显。既往有实验研究小脑在进食行为中的作用,研究结果表明通过小脑-下丘脑回路与下丘脑相连,这一回路被认为与调节食物摄入量和饱腹感有关<sup>[16]</sup>。

## 二、脑功能相关研究

1. 静息态功能核磁共振成像(rs-fMRI): rs-fMRI目前是研究静息状态下人脑自发脑功能活动的重要手段,被试在清醒状态下全身放松,不做任何任务和思考,排除了执行任务过程中可能存在的复杂干扰因素。

Lee等<sup>[17]</sup>将18例AN患者与20名健康对照进行比对发现,AN患者背侧前扣带回与楔前叶之间表现出较强的功能连接。Uniacke等<sup>[18]</sup>对25例AN患者分别在体重恢复前后进行了MRI扫描,与24名健康对照进行对比,实验结果发现AN患者突显网络和左侧执行网络功能连接减弱,且在体重恢复后仍持续存在。上述两项研究结果表明,AN患者的突显网络、执行控制网络与默认模式网络之间存在功能连接改变。既往研究发现这3个静息态网络内部和之间的功能失调与多种精神疾病的精神病理学有关,它们之间的功能连接与认知功能存在联系<sup>[19]</sup>,而其间的功能连接变化是否与AN患者的体像障碍、进食行为异常有关仍有待研究。

除以上3个脑网络外,Spalatro等<sup>[20]</sup>研究还发现,AN患者腹侧注意网络神经元变异性增加。腹侧注意网络与内源性和外源性刺激之间的切换有关,该区域神经元的变异性增加表明,身体注意和外部世界注意之间存在不稳定的平衡。与其研究结果不同的是,Collantoni等<sup>[21]</sup>发现,AN患者右额下回的功能连接增加,同时也表现出腹侧注意网络的功能障碍。腹侧注意网络变化可能导致体像障碍,是AN患者的典型核心特征。

还有部分研究发现AN患者的一些脑区之间存在功能连接变化。如Uniacke等<sup>[18]</sup>发现当体重偏低时,AN患者左侧伏隔核和左内侧眶额皮质功能连接增强,而体重恢复后无明显证据证明该连接增强。这与Cha等<sup>[22]</sup>的研究结果一致,且该连通性与疾病的严重程度有关。Favaro等<sup>[23]</sup>发现,与对照组比较,AN患者躯体感觉网络和左侧顶叶上皮层之间的功能连接增强,该研究同时提出躯体感觉网络中右侧顶叶皮层区域的协同激活与体像障碍和对增重的恐惧显著相关。Biezonski等<sup>[24]</sup>提出,AN患者丘脑中部内侧以及双侧背外侧前额叶皮层的功能连接增加,而丘脑前侧和左前侧额叶皮层的功能连接减少,其中丘脑-额叶连接的改变与工作记忆和认知控制能力受损有关。Seidel等<sup>[25]</sup>也发现,与健康对照相比,AN患者双侧额中回的比率低频振幅(fALFF)值较低,而在丘脑区域的局部一致性(ReHo)值较高。其中额中回向中央前回延伸的区域与额顶网络重叠,额顶网络涉及执行功能,包括注意力分配、工作记忆等<sup>[26]</sup>。

2. 任务态功能磁共振成像(task-fMRI): 任务态fMRI是利用各种刺激诱导局部脑组织血氧水平依赖信号发生变化,间接反映神经元活动,能够通过与健康受试者完成任务时的脑功能活动对比,实时表达患者的大脑在处理相同任务时的脑功能活动异常。

目前有关AN患者任务态fMRI的研究,大部分研究结果均发现AN患者在额叶存在功能变化。如Scaife等<sup>[27]</sup>在给AN患者和健康对照组观看高热量和低热量食物时进行MRI扫描发现,额极在对高热量和低热量食物图片做出反应时表现为不同程度的激活,其中观看高热量食物时,AN患者额极活动较对照组增强;而观看低热量食物时,AN患者额极活动较对照组减弱。Kim等<sup>[28]</sup>也发现,AN患者在面对高热量食物图像时,背侧前扣带回存在功能激活的改变。额极作为监督注意控制中心,该区域的活动增强可能有助于解释AN患者高热量食物摄取不足的原因<sup>[29-30]</sup>。

Steinglass等<sup>[31]</sup>研究结论也验证了与健康对照组相比,AN患者在选择食物时更偏向于低热量的食物。同时有研究表明,AN患者在选择食物时,大脑内背侧纹状体区域活动增强<sup>[32]</sup>。背侧纹状体和背外侧前额叶皮质的功能相关,这种连接也与AN患者的摄入量有关。

Lock等<sup>[33]</sup>的研究结果也证实了AN患者额叶的功能活动存在一定变化。该团队为区别AN不同

类型之间是否存在不同的大脑活动机制,纳入了14例AN限制型、13例AN暴食/清除型和13例健康对照,对各组均进行反应抑制实验(Go/No-Go task),然后进行fMRI扫描统计数据。分析数据得出,在进行反应抑制试验中,各组被试右下额中脑回均被激活,而暴食/清除型AN患者表现为右侧尾状核、前扣带回皮质激活和广泛的额叶激活;限制型AN患者也有前扣带回皮质激活,但未见尾状核激活。上述研究结果说明AN不同亚型之间可能存在不同的神经相关抑制控制,而这种区别与这些患者进食行为的差异可能是存在一定关系的。

Brook等<sup>[34]</sup>设计了一项纳入18例AN患者与24名健康对照组的fMRI研究,让两组受者观看食物和非食物的图像,同时想象自己在吃食物或在使用非食物,过程中进行MRI扫描。实验结果发现,与健康对照组相比,进食想法会使AN患者的视觉皮质和前额叶皮质神经反应增强,双侧小脑蚓部的激活减少。其中AN患者的视觉皮质和前额叶皮质神经反应增强,这可能是AN患者出现对食物认知偏差和反刍的基础,而小脑中蚓部是自下而上的食欲网络的一部分,在进食行为中起着重要作用<sup>[16]</sup>。

### 三、大脑改变可能的机制

综上所述,目前已有多项研究证明AN患者的大脑在不同程度上存在变化,过程中可能出现部分脑区的灰质、白质体积减小以及功能区的增强或减弱,然而相关机制仍有待阐明。有研究显示,大脑灰质的变化主要受饥饿程度和病程的影响,而小脑和白质的变化对临床预后的影响更大,其中星形胶质细胞的丢失似乎是体积减小的相关因素<sup>[35]</sup>。也有研究表明,AN患者的皮质醇浓度升高<sup>[36]</sup>,提示下丘脑-垂体-肾上腺轴被激活,而皮质醇已被证明会影响大脑结构及功能<sup>[37]</sup>,且在恢复过程中,大脑灰质体积的增加与血皮质醇水平呈负相关<sup>[38]</sup>。此外,AN患者因长期处于营养不良的状态,大部分患者存在微量营养素的缺乏<sup>[39]</sup>,这也可能导致大脑异常<sup>[40-41]</sup>。然而,这些脑区的异常与AN的因果关系尚不明确,其改变与疾病严重程度是否存在关系也尚无定论。

### 四、小结与展望

近来,相关的研究表明AN患者的额叶、颞叶、前扣带回等脑区的确存在部分脑区结构及功能的改变,虽然目前已有的一些研究结果的并不一致,考虑与多种影响因素有关。比如研究纳入的AN患者病程长短不一致,有的可能处于病程的急性期,而

有的患者可能已经处于恢复期,不同时期的患者脑区功能的变化不一致,研究过程中得到的结果也可能有差异;大部分研究纳入的样本量太小,所得结果代表性差,且大多数研究为横断面研究;病例组与对照组收集影像资料时数据采集时间、方法是否一致等。尽管一些实验设计、病例的选择标准、样本量的纳入及研究侧重点等的差异使不同研究间的异质性较大,得出的结论可能有所偏差,这也恰恰说明了AN的复杂性,更值得加强相关研究。这也提示了在今后设计实验时应尽可能地考虑到各种影响因素,特别是国内,相关研究较少,考虑我国与西方国家存在一定的文化、生活习惯等方面的差异,基于我国AN患者现状的进行相关研究很有必要。

目前包括MRI的神经影像学不断发展为AN的诊断和靶向性治疗奠定了相关理论基础,更好地理解AN患者脑成像变化与神经认知功能之间的关系可能有利于发现新的治疗和干预方法。期待今后我国能够有更多大样本、纵向及横向的研究来阐明AN的病理生理机制,为临床诊断、治疗提供更为可靠的基础研究证据。

**利益冲突** 本文所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 文献检索、资料整理及论文撰写为刘筱薇,论文设计为刘筱薇、李潇、柳亚亚,论文审阅为王瑜、张岚,论文修订为张岚

### 参 考 文 献

- [1] Association Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5 [M]. Arlington VA: American Psychiatric Publishing, 2013: 329-354.
- [2] Herpertz-Dahlmann B. Adolescent eating disorders: update on definitions, symptomatology, epidemiology, and comorbidity[J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2015, 24(1): 177-196. DOI: 10.1016/j.chc.2014.08.003.
- [3] 王向群,王高华.中国进食障碍防治指南[M].北京:中华医学电子音像出版社,2015.
- [4] Hudson JI, Hiripi E, Pope HJ, et al. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication[J]. Biol Psychiatry, 2007, 61(3): 348-358. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.040.
- [5] Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, et al. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement[J]. Arch Gen Psychiatry, 2011, 68(7): 714-723. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.22.
- [6] Kazlouski D, Rollin MDH, Tregellas J, et al. Altered fimbria-fornix white matter integrity in anorexia nervosa predicts harm avoidance[J]. Psychiatry Res, 2011, 192(2): 109-116. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.12.006.
- [7] Via E, Zalesky A, Sánchez I, et al. Disruption of brain white matter microstructure in women with anorexia nervosa[J]. J Psychiatry Neurosci, 2014, 39(6): 367-375. DOI: 10.1503/

- jpn.130135.
- [ 8 ] Frank GKW, Shott ME, Hagman JO, et al. Localized brain volume and white matter integrity alterations in adolescent anorexia nervosa[ J ]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013, 52(10): 1066-1075. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.07.007.
- [ 9 ] Frieling H, Fischer J, Wilhelm J, et al. Microstructural abnormalities of the posterior thalamic radiation and the mediodorsal thalamic nuclei in females with anorexia nervosa-A voxel based diffusion tensor imaging (DTI) study[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(9): 1237-1242. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.06.005.
- [ 10 ] Seitz J, Herpertz-Dahlmann B, Konrad K. Brain morphological changes in adolescent and adult patients with anorexia nervosa[ J ]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2016, 123(8): 949-959. DOI: 10.1007/s00702-016-1567-9.
- [ 11 ] Titova OE, Hjorth OC, Schiöth HB, et al. Anorexia nervosa is linked to reduced brain structure in reward and somatosensory regions; a meta-analysis of VBM studies[ J ]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13(1): 110. DOI: 10.1186/1471-244X-13-110.
- [ 12 ] Seitz J, Bühren K, von Polier GG, et al. Morphological changes in the brain of acutely ill and weight-recovered patients with anorexia nervosa[ J ]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2014, 42(1): 7-18. DOI: 10.1024/1422-4917/a000265
- [ 13 ] Van Den Frederique E, Suda M, Broadbent H, et al. Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: A systematic review of Voxel-Based Morphometry studies[ J ]. *Eur Eat Disord Rev*, 2012, 20(2): 94-105. DOI: 10.1002/erv.1163.
- [ 14 ] Mainz V, Schulte-Rüther M, Fink GR, et al. Structural brain abnormalities in adolescent anorexia nervosa before and after weight recovery and associated hormonal changes[ J ]. *Psychosom Med*, 2012, 74(6): 574-582. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31824ef10e.
- [ 15 ] Amianto F, Caroppo P, D'Agata F, et al. Brain volumetric abnormalities in patients with anorexia and bulimia nervosa: A Voxel-based morphometry study[ J ]. *Psychiatry Res*, 2013, 213(3): 210-216. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.03.010.
- [ 16 ] Zhu JN, Wang JJ. The cerebellum in feeding control: possible function and mechanism[ J ]. *Cell Mol Neurobiol*, 2008, 28(4): 469-478. DOI: 10.1007/s10571-007-9236-z.
- [ 17 ] Lee S, Ran Kim K, Ku J, et al. Resting-state synchrony between anterior cingulate cortex and precuneus relates to body shape concern in anorexia nervosa and bulimia nervosa[ J ]. *Psychiatry Res*, 2014, 221(1): 43-48. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.11.004.
- [ 18 ] Uniacke B, Wang Y, Biezonski D, et al. Resting-state connectivity within and across neural circuits in anorexia nervosa[ J ]. *Brain Behav*, 2019, 9(1): e1205. DOI: 10.1002/brb3.1205.
- [ 19 ] Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model[ J ]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(10): 483-506. DOI: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
- [ 20 ] Spalatro AV, Amianto F, Huang Z, et al. Neuronal variability of Resting State activity in Eating Disorders: increase and decoupling in Ventral Attention Network and relation with clinical symptoms[ J ]. *Eur Psychiatry*, 2019, 55: 10-17. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2018.08.005.
- [ 21 ] Collantoni E, Michelon S, Tenconi E, et al. Functional connectivity correlates of response inhibition impairment in anorexia nervosa[ J ]. *Psychiatry Res*, 2016, 247(1): 9-16. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.11.008.
- [ 22 ] Cha J, Ide JS, Bowman FD, et al. Abnormal reward circuitry in anorexia nervosa: A longitudinal, multimodal MRI study[ J ]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(11): 3835-3846. DOI: 10.1002/hbm.23279.
- [ 23 ] Favaro A, Santonastaso P, Manara R, et al. Disruption of Visuospatial and Somatosensory Functional Connectivity in Anorexia Nervosa[ J ]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(10): 864-870. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.04.025.
- [ 24 ] Biezonski D, Cha J, Steinglass J, et al. Evidence for thalamocortical circuit abnormalities and associated cognitive dysfunctions in underweight individuals with anorexia nervosa[ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(6): 1560-1568. DOI: 10.1038/npp.2015.314.
- [ 25 ] Seidel M, Borchardt V, Geisler D, et al. Abnormal spontaneous regional brain activity in young patients with anorexia nervosa[ J ]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2019, 58(11): 1104-1114. DOI: 10.1016/j.jaac.2019.01.011.
- [ 26 ] Uddin LQ. Complex relationships between structural and functional brain connectivity[ J ]. *Trends Cogn Sci*, 2013, 17(12): 600-602. DOI: 10.1016/j.tics.2013.09.011.
- [ 27 ] Scaife JC, Godier LR, Reinecke A, et al. Differential activation of the frontal pole to high vs low calorie foods: The neural basis of food preference in Anorexia Nervosa[ J ]. *Psychiatry Res*, 2016, 258: 44-53. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.10.004.
- [ 28 ] Kim KR, Ku J, Lee JH, et al. Functional and effective connectivity of anterior insula in anorexia nervosa and bulimia nervosa[ J ]. *Neurosci Lett*, 2012, 521(2): 152-157. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.05.075.
- [ 29 ] Park RJ, Dunn BD, Barnard PJ. Schematic models and modes of mind in anorexia nervosa I: A novel process account[ J ]. *Int J Cogn Ther*, 2011, 4(4): 415-437. DOI: 10.1521/ijct.2011.4.4.415.
- [ 30 ] Hildebrandt T, Schulz K, Schiller D, et al. Evidence of prefrontal hyperactivation to food-cue reversal learning in adolescents with anorexia nervosa[ J ]. *Behav Res Ther*, 2018, 111: 36-43. DOI: 10.1016/j.brat.2018.08.006.
- [ 31 ] Steinglass J, Foerde K, Kastro K, et al. Restrictive food intake as a choice-A paradigm for study[ J ]. *Int J Eat Disord*, 2015, 48(1): 59-66. DOI: 10.1002/eat.22345.
- [ 32 ] Foerde K, Steinglass JE, Shohamy D, et al. Neural mechanisms supporting maladaptive food choices in anorexia nervosa[ J ]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(11): 1571-1573. DOI: 10.1038/nn.4136.
- [ 33 ] Lock J, Garrett A, Beenhakker J, et al. Aberrant brain activation during a response inhibition task in adolescent eating disorder subtypes[ J ]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(1): 55-64. DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10010056.
- [ 34 ] Brooks SJ, O'Daly O, Uher R, et al. Thinking about eating food activates visual cortex with reduced bilateral cerebellar activation in females with anorexia nervosa: an fMRI study[ J ]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e34000. DOI: 10.1371/journal.pone.0034000.
- [ 35 ] Seitz J, Konrad K, Herpertz-Dahlmann B. Extend, pathomechanism and clinical consequences of brain volume changes in anorexia nervosa[ J ]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(8): 1164-1173. DOI: 10.2174/1570159X15666171109145651.
- [ 36 ] Warren MP. Endocrine manifestations of eating disorders[ J ]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(2): 333-343. DOI: 10.1210/jc.2009-2304.