

强迫症默认网络的研究进展

白彬入 刘薇

150001 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.1009-6574.2019.11.010

【摘要】 强迫症是一种常见的精神类疾病,主要表现为强迫思维和(或)强迫行为,严重影响患者的社会功能及日常生活。近年来,关于强迫症的默认网络研究逐渐成为热点话题,现就国内外关于强迫症默认网络的最新研究结果进行综述。

【关键词】 强迫症; 默认网络; 综述

Research progress on default mode network in obsessive-compulsive disorder Bai Binru, Liu Wei
Mental Health Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China
Corresponding author: Liu Wei, Email: liuwei8672684@163.com

【Abstract】 Obsessive-compulsive disorder is a common mental disorder characterized by obsessive thinking and/or compulsive behavior that severely affects the patient's social functioning and daily life. In recent years, the research on default mode network in obsessive-compulsive disorder has gradually become a hot topic. This paper reviews the latest research results on default mode network in obsessive-compulsive disorder in China and abroad.

【Key words】 Obsessive-compulsive disorder; Default mode network; Review

强迫症(obsessive-compulsive disorder, OCD)是一种常见的精神障碍,其主要特征是反复出现的强迫观念和仪式化的强迫行为。终身患病率为2%~3%^[1]。其症状反复多样,病程迁延,对患者的生活和学习都有严重影响。目前对于强迫症的发病机制尚未完全明确,大量研究的实验证据一致支持了强迫症中皮质-纹状体-丘脑-皮质环路(cortico-striatal-thalamic-cortical, CSTC)功能障碍的假说,大多数的研究证据仍强调其病理生理机制的核心作用,而全脑功能连接尤其是默认网络(default mode network)的功能连接异常也逐渐进入研究领域,关于强迫症默认网络的探索也成了新的研究目标。对于默认网络的研究方法主要包括静息态功能磁共振成像(resting state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)以及执行特定任务下的功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)。现主要综述近年来强迫症的默认网络方面的相关研究进展。

一、大脑的默认网络

大脑的默认网络是一个意外发现,研究学者们在通过正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)探索人类大脑功能时,观察到相

对于受试者在休息条件下的大脑活动水平,当他们在进行需要集中注意力的任务时,联合皮层的部分区域表现出活动减弱的现象^[2-3]。即大脑中存在一种由离散的、双侧且对称的皮层区域组成的默认网络,位于大脑的内侧和外侧顶叶,内侧前额叶,内侧和横向颞叶皮层^[4-5]。默认网络大致分为三大子成分:腹内侧前额皮质(ventral medial prefrontal cortex, vmPFC),背内侧前额皮质(dorsal medial prefrontal cortex, dmPFC),以及后扣带回皮质(posterior cingulate cortex, PCC)和邻近的楔前叶以及外侧顶叶皮层(lateral parietal cortex, LPC)^[5]。在需要集中注意力的任务中,默认网络的部分区域会受到抑制,而在人类的高级思维阶段例如定向记忆、展望未来或某些形式的社会推理时,这些区域是活跃的^[6-7]。

自发大脑活动在默认网络的所有分布区域都有很强的选择性关联^[7-8]。这些研究观察所反映的现象提示,大脑的默认网络并不是单一或者单个网络的行为,甚至可能由多个并行的相互交织的网络组成,这组区域可能是一个具有解剖连接和共享功能支配关系的网络或系统。有证据表明,默认网络是一个多方面的结构,组成过程由网络中的不同子系统支持,而且具有一种在调节内部思想方面与执

行控制系统相互作用的动态性质^[9]。另一方面,在任务状态下激活的相关区域即默认网络与在同样条件下失活的相关区域存在一种动态的、持续的负相关关系,即大脑的默认网络与外部导向网络之间可能存在一种竞争关系^[10-11]。

二、强迫症的默认网络

1. 强迫症与默认网络相关的可能机制: 普遍研究表明, 结构缺陷和功能连接失衡可能是强迫症病理生理的基础。已有证据表明, 额叶内侧皮质(medial frontal cortex, MFC)的过度活跃可能是强迫症状产生的基础^[12]。而额叶内侧皮质是默认网络的子成分之一。Fitzgerald等^[13]将后部和腹侧的MFC中与任务相关的激活增加的区域作为种子点, 以儿童强迫症患者为研究对象, 发现在任务状态下, 背扣带回前皮质和腹侧MFC连接性增加, 而静息状态下背扣带回前皮质和右前囊以及腹侧MFC和后扣带回连接性降低。以上结果提示强迫症早期已有关于默认网络的相关标记。此外, Hou等^[14]发现强迫症患者的左尾状核、左丘脑和后扣带回皮质的灰质体积明显增大, 双侧眶额叶皮质、左扣带回皮质和左下额叶灰质体积减小, 提示CSTC环路和默认网络中有可见的形态改变, 随后以这些灰质异常区域作为种子点进行静息态功能连接性分析, 发现CSTC环路和默认网络存在异常的功能整合。

除CSTC环路外, 默认网络与其他网络之间也存在整合异常。有研究表明, 在强迫症的神经生物学机制中, 不仅大脑核心内在的大规模网络内部的耦合发生了损害, 而且大规模神经认知网络之间的耦合也被削弱^[15]。近年来, 表明大脑网络系统高效性的小世界网络^[16]被广泛应用于精神类疾病的多个领域。有研究从强迫症结构性脑网络形态学连通性的角度入手, 发现强迫症患者的脑网络表现出非典型的小世界和模块化, 即小世界显示出本地效率降低, 模块化显示出模块Ⅲ(即默认网络)的内部连通性降低^[17]。以上结果提示, 强迫症包括默认网络在内的大脑网络存在一种失衡, 这可能为解释强迫症的发病机制提供了一个新的方向。

2. 强迫症默认网络的子系统: 越来越多的证据表明默认网络可能存在多个子系统。另外, 根据研究方法的不同默认网络所分出的子网络也不同, 目前很多研究都将默认网络分为前默认网络和后默认网络两个子网络。我国有学者在利用独立成分分析方法(independent component analysis, ICA)分析强迫症的子网络时, 发现强迫症患者的后默认网络与对照组之间存在显著性差异, 同时后默认网络区域内的双侧楔叶连接功能连接增强^[18]。Beucke等^[19]以

11种默认模式网络组件为种子点的研究结果显示, 强迫症患者的背内侧前额叶皮层自我子系统内部的连接下降, 并且在控制了药物治疗状态后仍然保持显著异常。这种关于默认网络子系统内部的连接异常为我们之后研究默认模式网络子系统与其他大规模网络之间的动态相互作用提供了新的线索。

3. 强迫症在奖励条件下的默认网络: 强迫症患者通常会通过反复的动作或行为减轻焦虑和痛苦, 因此, 奖励在强迫症的心理病理学中起主要作用。已有数项研究观察了强迫症在奖励过程中的功能激活。Gonçalves等^[20]研究发现, 与强迫症患者相比, 健康对照在愉悦刺激条件下的任务状态中, 默认网络的两个前段的节点(内侧额叶和上额叶)明显失活, 而在执行相同任务时, 强迫症患者则难以使默认网络出现抑制状态。在情绪切换的状态下, 强迫症患者的默认网络较对照组相比有明显的异常, 即持续保持在非抑制状态下。从认知神经科学的角度来说, 由于目标未达到或满足的信号减少, 强迫症患者很难终止不适当的反应。Koch等^[21]也在探究强迫症患者在奖励过程中的功能激活中发现, 部分额叶区域和后扣带回的激活降低, 并且后扣带回和腹侧前额叶皮层之间的连接性增强。另有研究表明腹侧前额叶皮层和眶额叶皮层等之间的有效连通性在执行奖励任务过程中都发生了显著变化, 默认网络和额顶网络(fronto-parietal network, FPN)的某些部分这种连接中断可能提示, 强迫症患者自我相关处理的增加削弱了对外部奖励的响应能力^[22]。以上结果提示, 在奖励条件下腹侧前额叶皮层在强迫症的默认网络异常的机制中可能起到了核心的作用, 但其与大脑其他不同区域的连接异常, 还需进一步验证。

三、默认网络与注意缺陷

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、孤独症谱系障碍(autism spectrum disorders, ASD)和强迫症都存在注意缺陷的问题, 多数观点认为这种注意缺陷与默认网络的异常有关。Norman等^[23]通过一种随着持续注意负荷逐渐增加的参数调节持续注意任务, 比较ADHD、强迫症以及健康对照的大脑激活情况, 发现只有ADHD患者的大脑激活有所降低, 并同时发现, ADHD患者和强迫症患者的左岛/腹侧背面下额回激活不足, 而后默认网络区域内激活增加; 另外, 在前默认网络区域中, ADHD的背前扣带回和强迫症的前腹前额叶皮质中均存在特定于疾病的过度激活。以上结果表明, ADHD和强迫症都有着最为特殊的大脑异常模式, 这两种疾病的注意力缺陷是由特定于疾病

的激活模式所支持的。

许多临床证据支持ASD和强迫症常常并存,在某些认知表型(包括注意力的某些方面)上具有相似性。近年来已有学者尝试针对年龄11~17岁的ASD和强迫症患者展开试验,并发现在执行特定心理运动警惕性任务时,两组患者之间大脑功能具有共同异常,即小脑和枕骨区域的激活增加,另一方面,强迫症的男性患儿表现出一种特定于疾病的模式,即左下额叶和颞顶区域的激活减少,而额叶内侧区域的激活增加^[24]。目前通过功能性磁共振成像研究比较这类注意缺陷共同特点的潜在神经机制的结果仍然较少,以上这3种疾病注意缺陷的特殊模式是否重叠以及与默认网络相关大脑区域关联的异同点可能成为接下来的研究热点,以弥补精神疾病在认知缺陷方面的不足。

四、强迫症默认网络与其他网络相关的证据

默认网络、突显网络(salience network)和中央执行网络(central executive network, CEN)是人类大脑中3个最重要的内在网络,最近的研究强调了“三重网络模型”的重要性。与注意力过程相关的默认网络和突显网络的功能连接异常已有相关研究的证据基础。有证据表明,与健康对照组相比,强迫症患者位于默认网络区域的前内侧前额叶皮层和位于突显网络区域的前岛叶皮层之间的反向连通性显著降低,并且发现减少的默认网络和突显网络反向连通性与增加的强迫症状严重程度和持续的注意力下降有关,这种路径分析与一个潜在的机制解释相一致,即强迫症症状与辅助注意力过程的默认网络和突显网络的不平衡有关,而强迫症对默认网络和突显网络连通性的影响与持续注意力下降有关^[25]。以上结果提示,减少逆向默认网络或其子系统与突显网络之间的连接可以用以改善强迫症患者的注意力缺陷。Fan等^[15]通过ICA技术分析了35例强迫症患者的脑网络数据,并提取3个子网络,结果表明强迫症患者的突显网络与前默认网络之间以及突显网络与背侧中央执行网络之间有着异常的相互作用。这些发现有助于选择今后在指导临床治疗方案的方向。

在健康个体中,与内部关注的思维过程的脱离可能依赖于默认网络与外部注意力和任务执行相关的额顶网络之间的交互。有研究观察到默认网络的自我子系统与突显网络和FPN之间的连接增加^[19]。另有研究利用ROI技术提取了七个额顶叶种子,结果显示强迫症患者在FPN种子和默认网络的多个区域之间显示了连接改变,其中包括后扣带回皮层、内侧额叶皮层、后顶叶小叶和海马旁^[26]。一项荟萃

分析显示强迫症患者的FPN和突显网络内存在一致性的低连通性,以及突显网络、FPN和默认网络之间连接降低,而默认网络和FPN之间以及FPN、默认网络和突显网络之间连接的特定方向没有变化^[27]。网络间的连接异常为强迫症的三重网络模型和强迫症默认网络与其他外部导向网络之间的动态相互作用提供了重要证据。

除此之外,一项针对强迫症患者的研究,利用ICA技术对静息状态功能连接数据进行分析,结果表明,强迫症患者在视觉和感觉运动网络中功能连接减少,感觉网络之间的功能连接减少,默认模式和小脑网络之间的功能连接增加^[28]。以上结果提示,默认网络与动机驱动有关的感觉运动网络以及小脑网络的连接在强迫症的发病机制中具有潜在作用,默认网络在处理多元化信息方面也具有重要意义。

五、总结与展望

分布在联合皮层的多个区域通常被称为默认网络,这些网络在需要集中注意力于外部环境时受到抑制,而在思维的高级阶段时表现活跃。其中,强迫症的默认网络是关于大脑组织和功能的讨论中一个相对较新的领域,关于其异常的连接方式以及默认模式网络子系统与其他大规模网络之间的动态相互作用已经得到部分证实,但是得出的结论却不尽相同,其中可能的原因可能来自多个方面。首先,强迫症病程迁延,易慢性化,部分入组患者无法排除病程长短不一所导致的结果差异,另外,目前的试验数据还未能完全排除药物治疗对试验的干扰。其次,人类的神经成像结果很难单独解释,尽管有这些可重复的观察结果,但是可重复观察的结果本身并不能克服用于获得它们的相关方法中所固有的模糊性,另外,默认网络的经验观察可能不能反映单一现象,甚至不能反映单一网络的行为,使关于强迫症默认网络的许多发现仍难以整合。为了得出更严谨的试验数据,还可以扩大样本量,排除其他原因对试验结论的干扰,尽量规避因试验方法导致的相关误差。关于今后的研究,控制强迫症的默认网络可能会是重要的研究热点,还可以继续探索如何阐明异常的神经网络机制,并将其作为基于大脑的中间表型,以预测疾病的发生和进展,完善诊断学,以期作为强迫症的诊断与治疗提供新的思路和线索。

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 资料收集整理及论文撰写为白彬入,选题设计及论文修改为刘薇

参 考 文 献

[1] Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, et al. The epidemiology of

- obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication[J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(1): 53-63. DOI: 10.1038/mp.2008.94.
- [2] Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex[J]. *J Cogn Neurosci*, 1997, 9(5): 648-663. DOI: 10.1162/jocn.1997.9.5.648.
- [3] Mazoyer B, Zago L, Mellet E, et al. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man[J]. *Brain Res Bull*, 2001, 54(3): 287-298. DOI: 10.1016/s0361-9230(00)00437-8.
- [4] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(2): 676-682. DOI: 10.1073/pnas.98.2.676.
- [5] Raichle ME. The brain's default mode network[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38: 433-447. DOI: 10.1146/annurev-neuro-071013-014030.
- [6] Andreasen NC, O'Leary DS, Cizadlo T, et al. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography[J]. *Am J Psychiatry*, 1995, 152(11): 1576-1585. DOI: 10.1176/ajp.152.11.1576.
- [7] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(13): 4637-4642. DOI: 10.1073/pnas.0308627101.
- [8] 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. DOI: 10.1073/pnas.0135058100.
- [9] Andrews-Hanna JR, Smallwood J, Spreng RN. The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1316: 29-52. DOI: 10.1111/nyas.12360.
- [10] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(27): 9673-9678. DOI: 10.1073/pnas.0504136102.
- [11] Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis[J]. *Hum Brain Mapp*, 2005, 26(1): 15-29. DOI: 10.1002/hbm.20113.
- [12] Baxter LR Jr, Saxena S, Brody AL, et al. Brain Mediation of Obsessive-Compulsive Disorder Symptoms: Evidence From Functional Brain Imaging Studies in the Human and Nonhuman Primate[J]. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 1996, 1(1): 32-47. DOI: 10.1053/SCNP00100032.
- [13] Fitzgerald KD, Stern ER, Angstadt M, et al. Altered function and connectivity of the medial frontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(11): 1039-1047. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.08.018.
- [14] Hou J, Song L, Zhang W, et al. Morphologic and functional connectivity alterations of corticostriatal and default mode network in treatment-naïve patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83931. DOI: 10.1371/journal.pone.0083931.
- [15] Fan J, Zhong M, Gan J, et al. Altered connectivity within and between the default mode, central executive, and salience networks in obsessive-compulsive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 223: 106-114. DOI: 10.1016/j.jad.2017.07.041.
- [16] Watts DJ, Strogatz SH. Collective Dynamics of Small World Networks[J]. *Nature*, 1998, 393(6684): 440-442. DOI: 10.1038/30918.
- [17] Peng Z, Shi F, Shi C, et al. Disrupted cortical network as a vulnerability marker for obsessive-compulsive disorder[J]. *Brain Struct Funct*, 2014, 219(5): 1801-1812. DOI: 10.1007/s00429-013-0602-y.
- [18] 刘俊宏,程敬亮,李幼辉,等.基于ICA-fMRI的首发未用药强迫症患者的静息态脑网络研究[J].*放射学实践*, 2018, 33(5): 448-453. 10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.05.002.
Liu JH, Cheng JL, Li YH, et al. Resting-state networks of first-episode and treatment-naive patients with obsessive-compulsive disorder: a study based on ICA-fMRI method[J]. *Radiol Practice*, 2018, 33(5): 448-453.
- [19] Beucke JC, Sepulcre J, Eldaief MC, et al. Default mode network subsystem alterations in obsessive-compulsive disorder[J]. *Br J Psychiatry*, 2014, 205(5): 376-382. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.137380.
- [20] Gonçalves ÓF, Soares JM, Carvalho S, et al. Patterns of Default Mode Network Deactivation in Obsessive Compulsive Disorder[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 44468. DOI: 10.1038/srep44468.
- [21] Koch K, ReeB TJ, Rus OG, et al. Increased Default Mode Network Connectivity in Obsessive-Compulsive Disorder During Reward Processing[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 254. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00254.
- [22] Alves-Pinto A, Rus OG, Reess TJ, et al. Altered reward-related effective connectivity in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2019, 44(6): 395-406. DOI: 10.1503/jpn.180195.
- [23] Norman LJ, Carlisi CO, Christakou A, et al. Shared and disorder-specific task-positive and default mode network dysfunctions during sustained attention in paediatric Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and obsessive/compulsive disorder[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 15: 181-193. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.04.013.
- [24] Carlisi CO, Norman L, Murphy CM, et al. Disorder-Specific and Shared Brain Abnormalities During Vigilance in Autism and Obsessive-Compulsive Disorder[J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2017, 2(8): 644-654. DOI: 10.1016/j.bpsc.2016.12.005.
- [25] Posner J, Song I, Lee S, et al. Increased functional connectivity between the default mode and salience networks in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(2): 678-687. DOI: 10.1002/hbm.23408.
- [26] Stern ER, Fitzgerald KD, Welsh RC, et al. Resting-state functional connectivity between fronto-parietal and default mode networks in obsessive-compulsive disorder[J]. *PLoS One*, 2012, 7(5): e36356. DOI: 10.1371/journal.pone.0036356.
- [27] Gürsel DA, Avram M, Sorg C, et al. Frontoparietal areas link impairments of large-scale intrinsic brain networks with aberrant fronto-striatal interactions in OCD: a meta-analysis of resting-state functional connectivity[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 87(1): 151-160. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.01.016.
- [28] Moreira PS, Marques P, Magalhães R, et al. The resting-brain of obsessive-compulsive disorder[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2019, 290(6): 38-41. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.06.008.

(收稿日期: 2019-10-16)

(本文编辑: 戚红丹)