

强迫症执行功能障碍的神经机制研究进展

李青璇 张仲明

400700 重庆, 西南大学心理学部

通信作者: 张仲明, Email: 617005322@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.11.012

【摘要】 执行功能障碍是强迫症的重要特征。神经影像学和基因研究表明, 强迫症患者皮质-纹状体-丘脑-皮质回路、顶叶、小脑等脑区的功能异常, 以及5-羟色胺、谷氨酸系统中的基因变异, 可能是导致患者执行功能障碍的原因。但由于强迫症的异质性和执行功能的复杂性, 目前关于强迫症执行功能障碍的神经机制尚未得出一致的结论。整合强迫症执行功能障碍的神经机制和基因模式, 有助于加深对强迫症发病机制的理解; 结合神经影像和遗传学研究结果确定标志物, 有助于为强迫症执行功能障碍的识别和干预提供新方向。现对强迫症执行功能障碍的脑结构、脑功能的神经机制以及基因研究展开综述。

【关键词】 强迫症; 执行功能障碍; 神经机制; 多态性, 单核苷酸; 综述

Research progress on neural mechanism of executive dysfunction in obsessive-compulsive disorder

Li Qingxuan, Zhang Zhongming

Department of psychology, Southwest University, Chongqing 400700, China

Corresponding author: Zhang Zhongming, Email: 617005322@qq.com

【Abstract】 Executive dysfunction is an important feature of obsessive-compulsive disorder (OCD). Neuroimaging and genetic studies have shown that the functional abnormalities in cortico-striatal-thalamo-cortical circuits, parietal lobes, cerebellum and other brain regions, as well as genetic variants in serotonin and glutamate systems in patients with OCD, may lead to their executive dysfunction. However, due to the heterogeneity of OCD and the complexity of executive function, no consistent conclusions have been drawn about the neural mechanism of executive dysfunction in OCD. Integrating the neural mechanisms and genetic patterns of executive dysfunction in OCD will help deepen the understanding of the pathogenesis of OCD; combining neuroimaging and genetic findings to identify markers will help provide new directions in the identification and intervention of executive dysfunction in OCD. This article reviews the brain structure, neural mechanism of brain function and genetic research of executive dysfunction in OCD.

【Key words】 Obsessive-compulsive disorder; Executive dysfunction; Neural mechanism; Polymorphism, single nucleotide; Review

强迫症是一种神经精神障碍, 以持续的侵入性想法和重复行为为特征^[1]。执行功能包括多个自上而下的认知过程, 这些过程共同促进了目标导向的行为^[2]。认知灵活性、反应抑制和工作记忆被认为是负责执行功能的主要机制^[3]。强迫症患者无法抑制侵入性想法和重复行为的原因可能与执行功能障碍有关, 执行功能障碍会损害患者获得、维持和重新学习日常任务和现实生活功能所需技能的能力^[4]。强迫症执行功能障碍与神经生物学基础密不可分, 神经生物学异常可能是导致强迫症执行功能障碍的关键因素。皮质-纹状体-丘脑-皮质(cortico-

striato-thalamo-cortical, CSTC)回路是目前主流的强迫症病理生理模型, 主要包括眶额叶、前扣带回、丘脑和纹状体^[5]。

相关研究发现, 一方面, 强迫症执行功能障碍与额叶脑功能障碍有关^[6]。在执行过程中, 即使强迫症患者和健康对照组在行为表现中没有差异, 但强迫症患者的大脑活动存在异常激活, 这种异常的神经活动可能是强迫症执行功能障碍的潜在原因。功能磁共振成像(fMRI)研究表明, 强迫症执行功能障碍在CSTC回路的不同节点都显示出跨研究的功能改变的有力证据, 只是其改变的性质主要取决于

具体的执行功能任务^[7]。近年来, 研究者们发现除 CSTC 回路外, 额顶网络、小脑、边缘系统等区域的功能障碍也在强迫症执行功能障碍中起着重要作用^[8]。

另一方面, 元分析发现, 强迫症患者及其未受影响的一级亲属都在执行功能方面表现出显著损害, 执行功能障碍可能是强迫症潜在的内表型^[9]。这表明强迫症的执行功能障碍在基因层面具有遗传性, 可能存在一些基因风险因素, 但目前相关的基因研究还比较少。强迫症的异质性、异常的神经回路、遗传和神经生物学因素的交叉诊断重叠, 以及治疗的有限疗效限制了对强迫症执行功能障碍的理解^[10]。利用从神经影像学和基因研究的进展中获得的关于涉及强迫症执行功能障碍的神经回路和遗传生物学的新信息, 有利于更好地理解和治疗强迫症^[11]。现从脑结构、脑功能和基因多态性 3 个方面对强迫症执行功能障碍的神经机制和相关基因研究进行综述, 为日后整合强迫症执行功能障碍的机制框架和干预提供新方向。

一、强迫症执行功能障碍的脑结构研究

越来越多的证据表明, 强迫症患者存在结构性大脑改变, 大脑形态的改变与强迫症的执行功能障碍有关^[12]。基于脑体素的形态测量学的研究发现, 强迫症患者的眶额叶、扣带回、纹状体和丘脑以及颞边缘区、丘脑和岛叶的灰质体积存在增加或减少^[13]。这些脑区与反应抑制、认知灵活性和工作记忆密切相关, 其结构异常可能有助于解释强迫症的执行功能障碍。

Mirabella 等^[14]发现, 强迫症患者左侧额下回、左侧扣带回、左侧岛叶、右内侧眶额回中的灰质体积的减少和停止信号任务表现不佳有关。Eng 等^[15]认为强迫症患者壳核和小脑的灰质体积增加可能与反应抑制任务中的激活减少有关。一项元分析结果表明强迫症患者壳核、左侧小脑和左侧海马的灰质体积增加, 前额叶和扣带回体积减少, 并且在执行功能过程还伴随着背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)和壳核的过度激活^[8]。此外 Bowen 等^[16]发现强迫症患者左侧苍白球和双侧壳核的灰质体积更大, 左侧眶额叶优势较弱的强迫症患者会表现出更大的执行功能障碍。弥散张量成像研究表明强迫症患者存在异常的白质结构, 强迫症患者胼胝体、放射冠和上纵束中的各向异性分数较低, 弥散系数较高^[17]。而这种低水平各向异性分数和高水平的弥散性可能会影响强迫症患者大脑连通性, 进而造成执行功能障碍^[12]。例如, 上纵束连

接顶颞关联区域与前额叶区域, 与反应抑制、认知灵活性和工作记忆相关^[17]。强迫症患者上纵束的高弥散性可能是在认知灵活性任务期间额叶、颞叶和顶叶区域的异常激活和灰质体积增加的原因^[15]。Gan 等^[13]研究表明, 强迫症的上纵束中的各向异性分数较低, 空间工作记忆受损可能与上纵束连接障碍有关。

现有研究表明, 强迫症患者的脑结构改变可能是强迫症执行功能障碍的神经基础。眶额叶、扣带回、壳核等脑区灰质体积的改变可能与执行功能期间的过度激活或激活不足有关, 然而关于灰质体积增减的结构尚不一致, 这可能是由于强迫症的异质性、药物使用等因素造成的。此外, 白质的完整性和弥散性会影响执行功能相应皮层的信息传递, 进而导致执行任务期间额叶和皮层下区域的功能失调。

二、强迫症执行功能障碍的脑功能研究

神经影像学研究表明, CSTC 回路、脑岛、顶叶和小脑等脑区的异常激活和连接与强迫症特定的执行功能障碍有关^[8]。

1. 强迫症反应抑制障碍的脑功能机制: 与对照组相比, 强迫症组在停止信号和 go/no-go 任务中, 右壳核和右小脑的激活减少; 在 Stroop 任务中, 强迫症患者右中央前回、左额上回和扣带回的激活增加, 右尾状核的激活减少^[15]。反应抑制失败期间, 强迫症患者的右侧 dlPFC、右侧缘上回、尾状核和丘脑表现出过度激活^[4, 18]。元分析表明, 在反应抑制过程中强迫症患者的带状盖脑网络、尾状核和小脑区域表现出相对于对照组的低激活^[19]。在停止信号任务中, 强迫症患者及其一级亲属额叶、枕叶和小脑之间的功能连接降低^[20]。van Velzen 等^[21]发现, 强迫症患者及其亲属的额下回-杏仁核间连通性降低, 并会导致前辅助运动区过度激活。Thorsen 等^[22]发现杏仁核在反应抑制中起作用, 强迫症患者右侧杏仁核-右侧额下回、右侧杏仁核-前辅助运动区之间的功能连接增加。

反应抑制与强迫症 CSTC 回路中的前辅助运动区、额下回、眶额叶、前扣带回、纹状体和丘脑的神经活动紧密相关。在失败的反应抑制期间, 强迫症患者额下回、小脑和尾状核激活减少, 而前辅助运动区的过度激活可能是一种补偿机制; 此外前额叶-小脑、杏仁核-额下回功能连接异常, 这表明边缘系统可能会干扰反应抑制相关脑网络连接, 从而影响反应抑制表现。

2. 强迫症认知灵活性障碍的脑功能机制: 在反

转学习期间,强迫症患者及其一级亲属的眶额叶、前额叶前部、顶叶和脑岛出现显著低激活^[23]。动物研究表明,强迫症小鼠反转学习后眶额叶中抑制性神经元活动减少,使CSTC的直接通路中纹状体的中等多棘神经元活动增强,进而导致更严重的反应偏好反转^[24]。Verfaillie等^[25]发现,强迫症患者背侧额-纹状体的激活减少与反转学习障碍相关,当强迫症症状得到改善时这种激活不足得到增加。任务转换范式期间强迫症患者右中央前回激活与反应时呈正相关,内侧额叶、下额叶、顶叶、尾状核的激活减少^[26]。强迫症患者尾状核白质连接破坏,影响了尾状核和前额叶的功能连接,可能导致更差的任务转换表现^[27]。Bohon等^[28]考察了强迫症青少年在注意定势转移任务中的神经相关性,发现右额极、右额下回和额中回的活性与持续性错误数量呈正相关。Vaghi等^[29]的研究表明,强迫症患者dlPFC激活异常,dlPFC和尾状核之间的功能连接减少与注意定势转移缺陷相关。与健康对照组的结果相反,强迫症患者背侧尾状核-背侧前扣带回、背侧尾状核-前脑岛的功能连接越强,强迫症患者在认知灵活性任务中的表现越差^[30]。上述研究表明,强迫症患者前额叶、顶叶、脑岛的低激活和额纹状体的功能障碍可能是强迫症认知灵活性受损的原因。其中反转学习与眶额叶-尾状核的连接异常相关,定势转移与dlPFC和背侧前扣带回-背侧尾状核的异常连接相关,任务转换与前扣带回-尾状核功能连接相关。

3. 强迫症工作记忆障碍的脑功能机制: fMRI研究表明,强迫症患者和对照组在工作记忆任务中都激活了额顶叶网络,但强迫症患者在背侧前扣带回、dlPFC、顶叶中表现出更强的激活^[12, 31]。De Vries等^[32]发现,工作记忆任务中强迫症患者的前额叶和双侧杏仁核之间的功能连接增强与工作记忆损害严重程度呈正相关。在1-back和2-back水平下,强迫症患者的顶叶、额中回、dlPFC和背侧前扣带回都表现出过度激活^[33]。但在3-back水平下,强迫症组背侧前扣带回、辅助运动区和下顶叶激活显著减少^[34]。Heinzel等^[35]发现,随着工作记忆负荷增强,对照组脑区激活更强,但强迫症患者在3-back水平下的顶叶、dlPFC和左侧额下回的激活显著减少。Goncalves等^[31]推测这种变化可能与监控系统有关。更高的记忆负荷需要更高的认知需求。强迫症患者的工作记忆负荷和额顶叶网络激活呈一种倒U型关系^[35]。强迫症患者的额-顶网络激活随着记忆负荷的增加而增加,

在2-back条件下激活达到峰值。当工作记忆负荷水平更高时,强迫症患者额-顶网络的激活降低,并在行为上表现出更明显的工作记忆损害。

强迫症执行功能障碍主要涉及CSTC回路、眶额叶、dlPFC、背侧前扣带皮层、脑岛、边缘系统和杏仁核-皮质回路,不同的执行功能有特定的大脑特征和激活模式。强迫症的反应抑制缺陷受到边缘系统影响,前额叶和小脑功能连接异常,前辅助运动区过度激活;认知灵活性缺陷与前额叶-尾状核的功能障碍有关,前额叶、顶叶、脑岛的低激活会导致认知灵活性表现更差;工作记忆障碍与额顶网络中dlPFC、背侧前扣带回的激活减少相关。

神经影像学发现强迫症特定的执行功能障碍可以追溯到特定的大脑信号和神经回路,那么是否可以通过神经调节来改善强迫症的执行功能障碍呢? Nejadi等^[36]使用经颅直流电刺激对注意缺陷与多动障碍患者的dlPFC、眶额叶进行电刺激,结果明显地改善了患者的干扰抑制、认知灵活性和工作记忆缺陷。对于强迫症患者而言,或许也可以通过刺激异常的脑区活动或功能连接来改善强迫症患者的执行功能障碍。由此可见,神经调节可能是改善强迫症执行功能障碍的一种有效的治疗策略,例如经颅直流电刺激、rTMS、实时fMRI神经反馈等技术都可以通过刺激相应的脑区来改变大脑活动或功能连接。因此探究强迫症执行功能障碍的神经基础、明确具体的皮质-纹状体区域,有助于为强迫症执行功能障碍的神经调节定位治疗靶点。

三、强迫症执行功能障碍的基因多态性研究

神经影像遗传学发现,强迫症患者的大脑神经活动受到5-HT、谷氨酸和多巴胺系统基因变异的影响^[10]。强迫症患者及其一级亲属都存在执行功能障碍,这表明遗传因素在强迫症执行功能障碍中起重要的作用。同一基因可能具有多种基因型,这种多态性会导致强迫症患者大脑中神经递质的活性不同,进而影响其执行功能障碍的表现。对基因多态性和执行功能表现关系的分析表明,5-HT转运体启动子区、儿茶酚-O-甲基转移酶和BDNF的等位基因变异可能会导致强迫症执行功能障碍。

1. 5-HT转运体启动子区(serotonin transporter gene-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)多态性: 5-HTTLPR区多态性可以分为La、Lg和S等位基因,其中Lg和S等位基因表现出几乎相同的表达,但均低于La^[37]。5-HTTLPR的等位基因变异与强迫症状严重程度无关,但会影响强迫症患者的认知灵活性,

La型基因携带者的错误率更高^[38]。Tükel等^[39]采用威斯康星卡片分类测验和伦敦塔任务评估了强迫症患者5-HTTLPR多态性和执行功能的关系, 结果发现高活性的La基因型可能导致强迫症患者在认知灵活性和计划方面表现更差。但也有研究表明强迫症患者的认知灵活性与5-HTTLPR基因多态性无显著相关^[40]。5-HTTLPR多态性会影响强迫症患者的执行功能表现, La基因型与更差的认知灵活性相关, 这可能与摄取5-HT的效率有关, 但其原因尚需深入研究。

2. 儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyl transferase, COMT)基因多态性: COMT基因可以调节前额叶的多巴胺水平, COMT基因最常见的多态性是Val158Met, 其中Met等位基因酶的活性是Val等位基因活性的四分之一^[41]。Tükel等^[42]发现强迫症组和对照组在COMT Val158Met基因型分布没有显著差异, 但强迫症患者Met携带者的认知灵活性存在缺陷。另一项研究发现, COMT基因Val/Val和Met/Met型在反应抑制任务中的表现差异显著^[43]。Pourshahbaz等^[44]的研究表明, COMT基因型仅与女性强迫症患者的工作记忆相关, 其中Val/Val型女性工作记忆表现最弱, Val/Met型女性工作记忆表现最好。COMT等位基因变异可能是强迫症执行功能障碍的原因之一, 与Met等位基因相关的COMT的活性较低, 使得前额叶皮层的多巴胺水平更高, 较高的多巴胺水平可能与强迫症有关, 可能会增强强迫症患者的执行功能缺陷。

3. BDNF基因多态性: BDNF可以促进多巴胺能和血清素能神经元的发育和功能, 在海马体、皮质和基底前脑中高度表达对学习和记忆相关的区域中具有重要作用^[45]。BDNF基因多态性与强迫症的相关研究主要集中在Val66Met多态性, 其中Met等位基因具有保护作用^[46]。Tükel等^[47]发现, 强迫症患者中BDNF Met等位基因携带者在多种认知灵活性任务中的表现比Val等位基因携带者更差。BDNF活性可能与强迫症的执行功能有关, Met等位基因的强迫症患者的认知灵活性和决策能力更差, 这可能是由于Met等位基因降低了BDNF的活性。

已有研究发现, 5-HTTLPR多态性中La基因型与强迫症的认知灵活性缺陷相关, COMT Val158Met和BDNF Val66Met中的Met基因型与强迫症认知灵活性缺陷和工作记忆障碍有关。此外, 神经胶质细胞BDNF水平也被发现与强迫症患者的执行功能障碍有关^[48]。这些研究表明, 基因多态性与强迫症的

执行功能障碍有关。不同基因型中的神经递质或神经营养因子的活性不同, 这种活性可能会影响神经元信号的传递, 从而影响强迫症患者的脑功能和执行功能。但目前的研究较少, 研究结果不一致, 需要在更多的样本中进行研究。探索强迫症执行功能障碍的基因多态性, 可以为早期对强迫症执行功能障碍的识别以及对强迫症的药物治疗提供帮助。未来研究需要继续探索强迫症执行功能障碍和基因多态性之间的关系, 并进一步探究强迫症患者的神经机制与基因多态性之间是否存在相互作用。

四、总结和展望

强迫症执行功能障碍的神经研究表明, 强迫症患者的脑结构异常可能是脑功能变化的基础。前额叶、纹状体、小脑等区域灰质体积的增减往往伴随着执行功能过程中的异常激活, 而上纵束、放射冠等白质的结构异常会影响额叶和皮层下区域的功能失调。总的来看, 强迫症的执行功能障碍与CSTC回路、小脑、顶叶、枕叶和边缘系统的功能障碍有关, 只是不同的执行功能之间存在一些差别, 反应抑制主要涉及额下回、小脑、前辅助运动区和杏仁核; 认知灵活性主要涉及前额叶和背侧尾状核; 工作记忆主要涉及dlPFC、背侧前扣带回和顶叶。从基因层面来看, 5-HTTLPR、COMT和BDNF多态性会影响强迫症的执行功能表现, 等位基因变异会影响大脑神经递质的活性, 影响强迫症CSTC回路中直接和间接通路中神经元的信息传递, 从而可能导致执行功能障碍。

综上所述, 不同的大脑结构、神经回路变化和基因多态性可以帮助解释强迫症执行功能障碍的异质性。但目前这些发现在临床实践中的应用效果有待改善, 研究结果较为分散, 较难将不同研究的结果整合到一个共同的框架或模式中。神经机制和基因多态性研究为进一步揭示和理解强迫症的执行功能障碍提供了帮助, 并为定位可靠的生物标志物、开发新的疗法来识别和治疗强迫症的执行功能障碍提供了可能。未来研究需要整合强迫症执行功能障碍的神经机制和基因多态性的研究结果, 寻找其神经回路或基因定位上的标志物, 并应用到临床治疗和实践中, 以期可以通过神经反馈治疗或开发新药物等方法治疗强迫症的执行功能障碍, 提高强迫症患者的生活质量。

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 文献检索及论文撰写为李青璇, 论文修订与审校为张仲明

参 考 文 献

- [1] Guha M. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 [J]. Reference Reviews, 2014, 28(3): 36-37. DOI: 10.1108/RR-10-2013-0256.
- [2] Youssef AM, AbouHendy W, Elshabrawy A, et al. Executive function in obsessive compulsive disorder at Zagazig University Hospitals: a case-control study[J]. Middle East Current Psychiatry, 2020, 27(1): 1-10. DOI: 10.1186/s43045-020-00033-0.
- [3] Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, et al. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: a latent variable analysis[J]. Cogn Psychol, 2000, 41(1): 49-100. DOI: 10.1006/cogp.1999.0734.
- [4] Morein-Zamir S, Voon V, Dodds CM, et al. Divergent subcortical activity for distinct executive functions: stopping and shifting in obsessive compulsive disorder[J]. Psychol Med, 2016, 46(4): 829-840. DOI: 10.1017/S0033291715002330.
- [5] Li K, Zhang H, Yang Y, et al. Abnormal functional network of the thalamic subregions in adult patients with obsessive-compulsive disorder[J]. Behav Brain Res, 2019, 371: 111982. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.111982.
- [6] Kwon JS, Kim JJ, Lee DW, et al. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder[J]. Psychiatry Res, 2003, 122(1): 37-47. DOI: 10.1016/S0925-4927(02)00104-X.
- [7] Soriano-Mas C. Functional brain imaging and OCD[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2021, 49: 269-300. DOI: 10.1007/7854_2020_203.
- [8] Picó-Pérez M, Moreira PS, de Melo Ferreira V, et al. Modality-specific overlaps in brain structure and function in obsessive-compulsive disorder: Multimodal meta-analysis of case-control MRI studies[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2020, 112: 83-94. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2020.01.033.
- [9] Zartaloudi E, Laws KR, Bramon E. Endophenotypes of executive functions in obsessive compulsive disorder? A meta-analysis in unaffected relatives[J]. Psychiatr Genet, 2019, 29(6): 211-219. DOI: 10.1097/YPG.0000000000000241.
- [10] van den Heuvel MP, Sporns O. A cross-disorder connectome landscape of brain dysconnectivity[J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(7): 435-446. DOI: 10.1038/s41583-019-0177-6.
- [11] Shephard E, Stern ER, van den Heuvel OA, et al. Toward a neurocircuit-based taxonomy to guide treatment of obsessive-compulsive disorder[J]. Mol Psychiatry, 2021, 26(9): 4583-4604. DOI: 10.1038/s41380-020-01007-8.
- [12] Gonçalves ÓF, Batistuzzo MC, Sato JR. Real-time functional magnetic resonance imaging in obsessive-compulsive disorder[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 1825-1834. DOI: 10.2147/NDT.S121139.
- [13] Gan J, Zhong M, Fan J, et al. Abnormal white matter structural connectivity in adults with obsessive-compulsive disorder[J]. Transl Psychiatry, 2017, 7(3): e1062. DOI: 10.1038/tp.2017.22.
- [14] Mirabella G, Upadhyay N, Mancini C, et al. Loss in grey matter in a small network of brain areas underpins poor reactive inhibition in obsessive-compulsive disorder patients[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2020, 297: 111044. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.111044.
- [15] Eng GK, Sim K, Chen SHA. Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive compulsive disorder: an integrative review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 52: 233-257. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2015.03.002.
- [16] Bowen Z, Changlian T, Qian L, et al. Gray Matter Abnormalities of Orbitofrontal Cortex and Striatum in Drug-Naïve Adult Patients With Obsessive-Compulsive Disorder[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 674568. DOI: 10.3389/fpsy.2021.674568.
- [17] Piras F, Piras F, Caltagirone C, et al. Brain circuitries of obsessive compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging studies[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(10): 2856-2877. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.10.008.
- [18] Hough CM, Luks TL, Lai K, et al. Comparison of brain activation patterns during executive function tasks in hoarding disorder and non-hoarding OCD[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2016, 255: 50-59. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.07.007.
- [19] Norman LJ, Taylor SF, Liu Y, et al. Error processing and inhibitory control in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis using statistical parametric maps[J]. Biol Psychiatry, 2019, 85(9): 713-725. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.11.010.
- [20] Hampshire A, Zadel A, Sandrone S, et al. Inhibition-related cortical hypoconnectivity as a candidate vulnerability marker for obsessive-compulsive disorder[J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2020, 5(2): 222-230. DOI: 10.1016/j.bpsc.2019.09.010.
- [21] van Velzen LS, de Wit SJ, Ćurčić-Blake B, et al. Altered inhibition-related frontolimbic connectivity in obsessive-compulsive disorder[J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36(10): 4064-4075. DOI: 10.1002/hbm.22898.
- [22] Thorsen AL, de Wit SJ, Hagland P, et al. Stable inhibition-related inferior frontal hypoactivation and fronto- limbic hyperconnectivity in obsessive-compulsive disorder after concentrated exposure therapy[J]. Neuroimage Clin, 2020, 28: 102460. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102460.
- [23] Gruner P, Pittenger C. Cognitive inflexibility in obsessive-compulsive disorder[J]. Neuroscience, 2017, 345: 243-255. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.07.030.
- [24] Yang Z, Wu G, Liu M, et al. Dysfunction of Orbitofrontal GABAergic Interneurons Leads to Impaired Reversal Learning in a Mouse Model of Obsessive-Compulsive Disorder[J]. Curr Biol, 2021, 31(2): 381-393. DOI: 10.1016/j.cub.2020.10.045.
- [25] Verfaillie SCJ, de Wit SJ, Vriend C, et al. The course of the neural correlates of reversal learning in obsessive-compulsive disorder and major depression: a naturalistic follow-up fMRI study[J]. J Obsessive Compuls Relat Disord, 2016, 9: 51-58. DOI: 10.1016/j.jocrd.2016.02.004.
- [26] Kim S, Lee SW, Cha H, et al. Reconciliation of Two Cognitive Models in Obsessive-Compulsive Disorder: An fMRI Study[J]. Psychiatry Investig, 2021, 18(6): 545-552. DOI: 10.30773/pi.2020.0347.
- [27] Dong C, Yang Q, Liang J, et al. Impairment in the goal-directed corticostriatal learning system as a biomarker for obsessive-compulsive disorder[J]. Psychol Med, 2020, 50(9): 1490-1500. DOI: 10.1017/S0033291719001429.
- [28] Bohon C, Weinbach N, Lock J. Performance and brain activity

- during the Wisconsin card sorting test in adolescents with obsessive-compulsive disorder and adolescents with weight-restored anorexia nervosa [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2020, 29(2): 217-226. DOI: 10.1007/s00787-019-01350-4.
- [29] Vaghi MM, Vértes PE, Kitzbichler MG, et al. Specific frontostriatal circuits for impaired cognitive flexibility and goal-directed planning in obsessive-compulsive disorder: evidence from resting-state functional connectivity [J]. *Biol Psychiatry*, 2017, 81(8): 708-717. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.08.009.
- [30] Tomiyama H, Nakao T, Murayama K, et al. Dysfunction between dorsal caudate and salience network associated with impaired cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder: a resting-state fMRI study [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24: 102004. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.102004.
- [31] Goncalves ÓF, Carvalho S, Leite J, et al. Cognitive and emotional impairments in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional brain alterations [J]. *Porto Biomed J*, 2016, 1(3): 92-105. DOI: 10.1016/j.pbj.2016.07.005.
- [32] De Vries FE, de Wit SJ, Cath DC, et al. Compensatory frontoparietal activity during working memory: an endophenotype of obsessive-compulsive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(11): 878-887. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.11.021.
- [33] Li B, Mody M. Cortico-striato-thalamo-cortical circuitry, working memory, and obsessive-compulsive disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2016, 7: 78. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00078.
- [34] Heinzel S, Kaufmann C, Grützmann R, et al. Neural correlates of working memory deficits and associations to response inhibition in obsessive compulsive disorder [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 426-434. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.10.039.
- [35] Heinzel S, Kaufmann C, Grützmann R, et al. Polygenic risk for obsessive-compulsive disorder (OCD) predicts brain response during working memory task in OCD, unaffected relatives, and healthy controls [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18914. DOI: 10.1038/s41598-021-98333-w.
- [36] Nejati V, Salehinejad MA, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation improves executive dysfunctions in ADHD: implications for inhibitory control, interference control, working memory, and cognitive flexibility [J]. *J Atten Disord*, 2020, 24(13): 1928-1943. DOI: 10.1177/1087054717730611.
- [37] Hu XZ, Lipsky RH, Zhu G, et al. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 78(5): 815-826. DOI: 10.1086/503850.
- [38] 周云飞. 五羟色胺转运体多态性与强迫症患者临床症状及认知功能的关系 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2007, 16(9): 804-804. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2007.09.013.
Zhou YF. Association analysis between severity of symptom, cognitive function and 5-HTT gene polymorphism in obsessive-compulsive disorder [J]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2007, 16(9): 804-804.
- [39] Tükel R, Alkaş E, Gürvit H, et al. Serotonin transporter promoter polymorphism is associated with executive function impairments in patients with obsessive compulsive disorder [J]. *Clin Neuropsychol*, 2016, 30(4): 536-546. DOI: 10.1080/13854046.2016.1162329.
- [40] 刘恩益, 黄雄, 刘玉平, 等. 强迫症患者认知功能与儿茶酚氧位甲基转移酶基因多态性的关系 [J]. *临床医学工程*, 2013, 20(8): 933-934. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2013.08.0933.
Liu EY, Huang X, Liu YP, et al. Relationship Between Cognitive Function and COMT Gene Polymorphism in OCD Patients [J]. *Clinical Medical Engineering*, 2013, 20(8): 933-934.
- [41] Kumar P, Rai V. Catechol-O-methyltransferase gene Val158Met polymorphism and obsessive compulsive disorder susceptibility: a meta-analysis [J]. *Metab Brain Dis*, 2020, 35(2): 241-251. DOI: 10.1007/s11011-019-00495-0.
- [42] Tükel R, Gürvit H, Öztürk N, et al. COMT Val158Met polymorphism and executive functions in obsessive-compulsive disorder [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, 25(3): 214-221. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.12040103.
- [43] C Campos JEA, Dussan MCP, Barretoá MP, et al. Relation between executive functions and polymorphisms in COMT, MAO-A, HTTLPR, SLC1A1 and HT2A in a sample of children with Obsessive Compulsive Disorder [J]. *bioRxiv*, 2018. DOI: 10.1101/452193.
- [44] Pourshahbaz A, Dolatshahi B, Ananloo ES, et al. A case-control association study of COMT rs4680 Polymorphism with obsessive-compulsive disorder and cognitive functions: the role of sex [J]. *Research Square*, 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-34240/v1.
- [45] Roth TL, Sweatt JD. Epigenetic marking of the BDNF gene by early-life adverse experiences [J]. *Horm Behav*, 2011, 59(3): 315-320. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2010.05.005.
- [46] D'Addario C, Bellia F, Benatti B, et al. Exploring the role of BDNF DNA methylation and hydroxymethylation in patients with obsessive compulsive disorder [J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 114: 17-23. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.04.006.
- [47] Tükel R, Gürvit H, Özata B, et al. Brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism and cognitive function in obsessive-compulsive disorder [J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B(7): 850-858. DOI: 10.1002/ajmg.b.32092.
- [48] Haibo MA, Cao Y, Zhang R, et al. Association between serum levels of glial cell line-derived neurotrophic factor and executive function in obsessive-compulsive disorder [J]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2018, 27(11): 997-1000. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.05.034.

(收稿日期: 2022-04-18)

(本文编辑: 赵金鑫)