

综述

## 磁共振技术研究小脑在强迫症发病中作用的研究进展

许婷婷, 王 振

上海交通大学 医学院附属精神卫生中心, 上海 200030

**[摘要]** 强迫症是一种慢性致残性的精神障碍, 核心表现为强迫观念和强迫行为, 病因及发病机制目前尚未完全明确。近年来磁共振技术因其无辐射、非侵入性等优点已被广泛用于精神疾病的研究。一些磁共振研究结果发现强迫症患者存在小脑结构及功能的改变, 且这些改变与强迫症的发生存在一定的联系。该文对磁共振技术探索小脑在强迫症发病中所起作用的研究进展进行综述。

**[关键词]** 强迫症; 小脑; 磁共振; 弥散张量成像

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2017.05.028 **[中图分类号]** R749.4; R445.2 **[文献标志码]** A

### Research progress of magnetic resonance technology in investigating the role of cerebellar in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder

XU Ting-ting, WANG Zhen

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a chronic disabling mental illness with the core symptoms of obsession and compulsion, while its pathological mechanism has not yet been fully understood. In recent years, magnetic resonance (MR) technology has been used in the study of mental illness, because of its nonradiative and non-invasive advantage, etc. Many MR studies have found that OCD patients have cerebellar changes in structure and function, and these changes have contact with the incidence of OCD. This paper reviews the cerebellar's role in the onset of OCD applying MR technology.

**[Key words]** obsessive compulsive disorder; cerebellum; magnetic resonance; diffusion tensor image

强迫症 (obsessive-compulsive disorder, OCD) 是一种慢性、高度致残性的疾病, 以反复侵入性的想法或思维、重复性动作为主要临床表现。影像学研究发现 OCD 患者存在皮质-纹状体-丘脑-皮质 (cortex-striatum-thalamus-cortex, CSTC) 环路内许多脑区结构及功能的异常, 包括眶额回 (orbitofrontal cortex, OFC)、内侧前额叶、前扣带回、纹状体以及丘脑等脑区<sup>[1-2]</sup>。OFC 负责接收来自感觉皮层及杏仁核等区域信息的输入并整合, 其结构或功能的异常可能导致过多侵入性的想法及情绪的异常调节。纹状体涉及行为的转换, 前扣带回主要负责行为的监控, 其功能的异常可能与 OCD 的重复行为有关<sup>[3]</sup>。而小脑一直以来被认为主要参与身体姿态、平衡及运动的调节, 其在 OCD 发生中的作用常被忽略。但近年来研究发现, 小脑与广泛的大脑皮层及皮层下结构相联系, 信息可以从皮层经脑桥到达小脑, 后经小脑齿状回流回大脑皮层, 形成反馈环路, 从而使小脑参与高级认知活动及情感

过程<sup>[4]</sup>。与此同时, 结构及功能磁共振研究也发现 OCD 患者存在小脑结构及功能的异常<sup>[5-6]</sup>。研究者们逐渐注意到小脑可能参与 OCD 的发生并对此做了一系列探索性的研究。本文就磁共振技术探索小脑在 OCD 发病中的作用的研究进展进行综述。

### 1 小脑的结构及功能

早期解剖学研究已经发现小脑与前额皮层的运动区域存在神经纤维的连接, 主要参与运动功能及躯体平衡<sup>[7]</sup>。之后研究者在动物研究中通过对恒河猴选定的小脑区域注射狂犬病毒, 并跟踪观察病毒在神经元轴突中的逆向运输, 从而探索注射病毒的小脑位点与其他脑区间的突触联系; 发现小脑除了与皮层的运动区相联系外, 与皮层的非运动区及皮下结构也存在广泛联系<sup>[8]</sup>。但由于这些研究方法具有侵入性, 尚无法在人体活体内进行研究。随着影像

**[基金项目]** 国家自然科学基金 (81671340); 上海交通大学“医工交叉研究基金” (YG2013MS65) (National Natural Science Foundation of China, 81671340; Biomedical Engineering Cross Research Foundation of Shanghai Jiao Tong University, YG2013MS65)。

**[作者简介]** 许婷婷 (1993—), 女, 硕士生; 电子信箱: suetina\_hsu@foxmail.com。

**[通信作者]** 王 振, 电子信箱: wangzhen@smhc.org.cn。



学技术的发展, 磁共振技术由于其非侵入性、无辐射等优点开始被广泛用于精神疾病的研究。Buckner<sup>[9]</sup>在其一项研究中分析了共 1 000 名受试者的功能磁共振结果, 探索小脑-大脑间的功能连接, 结果发现小脑具有复杂的拓扑学性质并据此绘制出小脑的功能图谱。小脑被中央的蚓部分为左右 2 个小脑半球, 每个小脑半球又分为小脑前叶、小脑后叶和绒球小结叶等亚结构。不同的结构亚区与不同的皮层相联系, 参与不同的功能(包括运动功能和其他高级认知功能)。其中小脑前叶和绒球小结叶主要涉及运动控制和躯体平衡的调节, 后叶外侧部可能涉及认知控制过程, 而小脑蚓部被认为属于边缘小脑, 蚓部的异常可以影响皮质-小脑-边缘环路, 与各种精神障碍中的情绪异常有关。

## 2 OCD 患者的小脑磁共振研究

小脑参与许多高级认知功能, 包括注意、言语记忆和计划执行等。针对 OCD 患者的磁共振研究发现小脑存在自身结构、功能以及纤维连接的改变, 并且这些改变可以影响 OCD 患者的认知功能及临床相关症状。

### 2.1 功能磁共振研究

已有不少任务态功能磁共振研究发现, OCD 患者的反应抑制、执行功能的损害与小脑活性的改变相关<sup>[10-11]</sup>。Nakao 等<sup>[12]</sup>曾对 1 组 OCD 患者在治疗前后分别进行斯特鲁普(Stroop)任务及症状诱发状态下的功能磁共振扫描, 结果发现治疗前 OCD 患者在 Stroop 任务中表现出前额叶、顶叶和小脑的激活, 而经过有效的治疗后, 伴随症状的好转, OCD 患者在 Stroop 任务下小脑的激活程度增加。为了排除药物对小脑功能的影响, 该研究团队对仅采用认知行为治疗并有疗效的 OCD 患者进行了研究, 发现 OCD 患者在治疗前 Stroop 任务中小脑的激活程度低于健康对照, 而在有效的行为治疗后其小脑激活程度明显增加, 进一步支持了 Nakao 等<sup>[12]</sup>的研究结果。研究者认为 OCD 患者在 Stroop 任务的控制条件下已存在小脑异常的过度活性, 受“天花板效应”(高限效应)的限制而相比于健康对照在任务状态下产生一个更小的激活程度; 而伴随治疗后症状的恢复, OCD 患者在控制条件下的小脑活性降低, 因此其在任务状态下的激活程度增加<sup>[13]</sup>。Sanematsu 等<sup>[14]</sup>在随后的研究中发现, 治疗前症状激发态下右侧小脑的激活程度越高, 治疗后症状恢复越明显, 进一步验证了小脑在控制条件下已存在过度激活的解释。Nakao 等<sup>[12]</sup>和 Sanematsu 等<sup>[14]</sup>的研究结果均表明小脑的异常活性可能引

起 OCD 患者认知功能的异常。不足的是, 他们的研究仅探索了 OCD 患者在任务态下的小脑活性, 并没有探测患者在静息状态下小脑的功能活性, 无法对此做进一步的比较分析并得到更明确的结论。

Hou 等<sup>[6]</sup>采用静息态下自发低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)的分析方法来探测 OCD 患者区域自发的神经元活性, 发现 OCD 患者存在双侧小脑区域的 ALFF 值下降, 提示 OCD 患者小脑的自发性活动下降。而 Ping 等<sup>[15]</sup>的研究则采用静息态下区域局部一致性(region homogeneity, ReHo)的分析方法, 结果表明相比于健康对照, OCD 患者 OFC、小脑、岛叶区域的 ReHo 值增加, 而腹侧前扣带回(ventral anterior cingulate cortex, vACC)、尾状核、枕下皮层的 ReHo 值降低; 相关分析还发现, 小脑的 ReHo 值与耶鲁-布朗强迫量表(Yale-Brown obsessive-compulsive scale, Y-BOCS)中的强迫行为亚量表分存在负相关。ReHo 水平的增高提示患者该区域神经协调活动增高。Ping 等<sup>[15]</sup>的研究表明, 小脑区域的神经协调活动增高, 且该区域 ReHo 值与强迫行为分存在负相关, 提示 OCD 患者小脑区域神经协调性的异常可能导致 OCD 患者异常行为的发生。Ping 等<sup>[15]</sup>进一步选取 OFC 作为种子点, 分析其与其他 ReHo 值改变的脑区之间功能连接的变化, 结果发现 OFC 与 vACC 的功能连接增加, 也验证了目前已有的研究假设, 即 OCD 患者存在 CSTC 环路的异常。但研究并未发现小脑的功能连接改变, 这很可能是感兴趣区域的选取较为局限造成的。为了克服感兴趣区域研究方法的局限性, Anticevic 等<sup>[16]</sup>在其研究中使用全脑连接(global brain connectivity, GBC)分析的方法, 发现静息态下小脑的 GBC 增加, 表明小脑与其他脑区存在过度的功能连接; 且小脑 GBC 增加的程度与 Y-BOCS 分数存在正相关, 而抗强迫药物的有效治疗可以改变其连接活性; 提示小脑与其他重要脑区间的功能连接改变与 OCD 症状的发生有关, 小脑可能参与 OCD 异常神经环路的形成; 而药物的有效治疗可以打破其异常的功能连接, 从而减轻患者的 OCD 症状。

上述研究表明小脑的功能活性及功能连接的异常可能导致 OCD 患者异常思维及活动的产生。临床监测小脑的功能改变可能对 OCD 的严重程度及预后作出预测, 具有潜在的临床应用价值。

### 2.2 结构磁共振研究

除了上述小脑功能的改变以外, 研究者也发现 OCD 患者的小脑存在形态学结构上的改变<sup>[5]</sup>。Narayanaswamy 等<sup>[17]</sup>在其研究中纳入了 49 例未使用过任何抗强迫药物治



疗的 OCD 患者及性别、年龄相匹配的 39 名健康对照,选取小脑作为感兴趣区域并根据其解剖结构划分为小脑前叶、小脑后叶和绒球小结叶,使用磁共振技术扫描后提取 T1 结构相,利用空间无偏红外线幕模板 (spatial unbiased Infratentorial template, SUIT template) 分离出对应的小脑 (包括其亚区域) 结构,继而比较 OCD 患者与健康对照在小脑形态学上的差异。在控制了性别、年龄和颅内总体积等变量后,研究结果显示 OCD 患者的小脑体积明显小于健康对照的小脑体积,其中小脑后叶的体积减小尤为明显。Koprivova 等<sup>[18]</sup>此前的一项小样本的研究结果也支持 OCD 患者的小脑灰质体积相比健康对照有所减少。而 Pujol 等<sup>[19]</sup>使用基于体素的形态学分析方法 (voxel-based analysis, VBA) 研究 72 例门诊 OCD 患者以及与之性别、年龄、社会经济状况等相匹配的 72 名健康对照,发现 OCD 患者表现出内侧额回、内侧 OFC、左侧岛盖区的灰质体积减小;而双侧壳核、小脑蚓部前叶及左侧小脑半球前部的灰质体积增加。之后的一项多中心 Mega 研究<sup>[20]</sup>共纳入 412 例 OCD 患者和 368 名健康对照,磁共振扫描后分析比较发现,对比健康对照, OCD 患者双侧小脑的灰质体积更大;进一步的相关分析表明共病 1 种或多种焦虑疾病的 OCD 患者存在更大的小脑灰质体积。

这些研究结果虽然存在体积增大或减小的不一致性,但均明确地指出了 OCD 患者确实存在小脑结构的改变。结构的改变可通过影响自身的功能活性及与其他脑区的功能连接而导致 OCD 的发生。而上述研究结果的不一致一方面可能由于受到样本的异质性、药物或共病不同、分析方法不同、选取的感兴趣区域不同等混杂因素的影响,另一方面,小脑本身并非是单一的结构,前文中已提到小脑的各个亚结构可能涉及不同的功能,上述的研究结果也很可能是由小脑本身的异质性所造成。进一步的研究需要探索小脑的各个亚结构在 OCD 中所发挥的作用。

### 2.3 弥散张量成像 (diffusion tensor image, DTI) 研究

DTI 技术可以通过测量各脑区之间连接纤维的部分各向异性 (fractional anisotropy, FA) 值和表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 值来探测纤维间的排列和走行,更好地研究与脑区间的功能连接相适应的结构基础。一项 DTI 研究<sup>[21]</sup>调查了 30 例 OCD 患者及与其

性别、年龄相匹配的 30 名健康对照,结果发现 OCD 患者小脑的 FA 值明显升高,而 2 组间的白质体积及密度并不存在显著差异,表明 OCD 患者可能存在小脑白质纤维微结构的异常。另一项研究也发现 OCD 患者及其未患病的一级亲属共同存在右侧枕中回、双侧小脑白质的 FA 值升高<sup>[22]</sup>。OCD 患者小脑 FA 值的升高提示小脑可能存在过度的纤维连接,这与此前 Anticevic 等<sup>[16]</sup>研究得出的 OCD 患者小脑全脑功能连接增加相符,可能是其功能连接过度增加的结构基础,进一步证实了小脑与其他脑区之间的异常连接可能与 OCD 的发生存在一定的联系。Fernandez 等<sup>[23]</sup>的一项 DTI 研究也发现小脑与额下回、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,可能构成 OCD 的发病基础。而目前对 OCD 患者涉及小脑的神经环路研究较少,之后的研究可以利用 DTI 的纤维追踪技术探测 OCD 患者的小脑与一些重要脑区间纤维束连接的改变,探索 OCD 患者与小脑有关的环路异常的生理基础,以期对 OCD 的发病机制得到更好的理解。

## 3 小结

目前小脑在 OCD 中的作用逐渐受到研究者们的关注。已有不少磁共振研究发现小脑存在结构或功能的异常,且这些异常与 OCD 的认知功能改变及异常思维或行为的产生密切相关。但由于各组的样本来源、数据采集及分析方法的差异,使得研究结果并非完全一致,对此需要进一步提高样本同质性以期得到相对可靠的结论,为 OCD 的发病机制提供依据。另外,目前的研究结果多是基于小脑整体的结构或功能活性的改变,而对小脑的前叶、后叶或绒球小结叶等亚结构的研究相对较少,下一步的研究需要更多地关注这些区域。对小脑 (包括结构及功能) 的研究有可能对 OCD 的严重程度及预后等情况做出预测,为更有效地诊疗疾病提供帮助。

结构磁共振、DTI 可以直观地反映脑体积、纤维束的完整性等情况,而功能磁共振可以反映脑区的功能活性及脑区间的功能连接,均对精神疾病病理机制的研究有着重要意义。而目前的研究多从单一的技术角度出发,下一步可以联合应用形态学和功能学研究,观察形态学改变与脑功能改变之间的关系,寻找其内在联系,以期对疾病形成有更加深入的理解。



## 参·考·文·献

- [1] Cheng B, Cai W, Wang X, et al. Brain gray matter abnormalities in first-episode, treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder[J]. Front Behav Neurosci, 2016, 10: 141.
- [2] Hou JM, Zhao M, Zhang W, et al. Resting-state functional connectivity abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their healthy first-degree relatives[J]. J Psychiatry Neurosci, 2014, 39(5): 304-311.
- [3] Wood J, Ahmari SE. A framework for understanding the emerging role of corticolimbic-ventral striatal networks in OCD-associated repetitive behaviors[J]. Front Syst Neurosci, 2015, 9: 171.
- [4] Ramnani N. Frontal lobe and posterior parietal contributions to the cortico-cerebellar system[J]. Cerebellum, 2012, 11(2): 366-383.
- [5] Eng GK, Sim K, Chen SH. 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(2): 233-257.
- [6] Hou J, Wu W, Lin Y, et al. Localization of cerebral functional deficits in patients with obsessive-compulsive disorder: a resting-state fMRI study[J]. J Affect Disord, 2012, 138(3): 313-321.
- [7] Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey[J]. J Neurosci, 1997, 17(1): 438-458.
- [8] Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The basal ganglia communicate with the cerebellum[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(18): 8452-8456.
- [9] Buckner RL. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity[J]. J Neurophysiol, 2011, 106(5): 2322-2345.
- [10] Woolley J, Heyman I, Brammer M, et al. Brain activation in paediatric obsessive compulsive disorder during tasks of inhibitory control[J]. Br J Psychiatry, 2008, 192(1): 25-31.
- [11] Page LA, Rubia K, Deeley Q, et al. A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder[J]. Psychiatry Res, 2009, 174(3): 202-209.
- [12] Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, et al. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study[J]. Biol Psychiatry, 2005, 57(8): 901-910.
- [13] Nabeyama M, Nakagawa A, Yoshiura T, et al. Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement[J]. Psychiatry Res, 2008, 163(3): 236-247.
- [14] Sanematsu H, Nakao T, Yoshiura T, et al. Predictors of treatment response to fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: an fMRI study[J]. J Psychiatr Res, 2010, 44(4): 193-200.
- [15] Ping L, Su-Fang L, Hai-Ying H, et al. Abnormal spontaneous neural activity in obsessive-compulsive disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. PloS One, 2013, 8(6): e62-e67.
- [16] Anticevic A, Hu S, Zhang S, et al. Global resting-state functional magnetic resonance imaging analysis identifies frontal cortex, striatal, and cerebellar dysconnectivity in obsessive-compulsive disorder[J]. Biol Psychiatry, 2014, 75(8): 595-605.
- [17] Narayanaswamy JC, Jose D, Kalmady SV, et al. Cerebellar volume deficits in medication-naïve obsessive compulsive disorder[J]. Psychiatry Res, 2016, 254(16): 4-8.
- [18] Koprivova J, Horacek J, Tintera J, et al. Medial frontal and dorsal cortical morphometric abnormalities are related to obsessive-compulsive disorder[J]. Neurosci Lett, 2009, 464(1): 62-66.
- [19] Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder[J]. Arch Gen Psychiatry, 2004, 61(7): 720-730.
- [20] de Wit SJ, Alonso P, Schwen L, et al. Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder[J]. Am J Psychiatry, 2014, 171(3): 340-349.
- [21] Hartmann T, Vandborg S, Rosenberg R, et al. Increased fractional anisotropy in cerebellum in obsessive-compulsive disorder[J]. Acta Neuropsychiatr, 2016, 28(3): 141-148.
- [22] 武文婧. 强迫症患者及其一级亲属的扩散张量成像研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012.
- [23] 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.

[收稿日期] 2016-09-14

[本文编辑] 崔黎明

## 学术快讯

## 上海交通大学医学院附属瑞金医院成功救治急性感染性心内膜炎患者

2017年3月,上海交通大学医学院附属瑞金医院风湿免疫科、心内科及心外科通力协作、及时确诊,成功救治1例急性感染性心内膜炎患者。患者病情急重且凶险,从入院到手术完成共需不到6d。

患者因间断性发烧、手足小关节肿胀疼痛、双下肢针尖样红色皮疹,转诊到附属瑞金医院风湿免疫科。风湿免疫科杨程德主任发现,除上述症状外,患者尚有贫血和心脏瓣膜区有杂音、血压偏低、血氧饱和度下降等症状,给予血培养等检查,并进行心电监护和对症处理。第二天,患者突发面色苍白、大量出汗、呼吸急促、血压下降、心率140次/min、血氧饱和度降至70%、循环衰竭。随后,专家组立即实施抢救,患者情况有所好转。

通过便携式心脏超声初步判断,患者的心脏结构正常但瓣膜图像显示不清。使用大型心脏超声检测设备进行床旁检查提示,患者主动脉瓣及二尖瓣赘生物生成伴中重度关闭不全,诊断为重症急性感染性心内膜炎。心脏外科医生为患者进行了主动脉瓣及二尖瓣置换术,术中发现瓣膜三叶形,瓣叶呈不同程度穿孔,可见粉红色赘生物;二尖瓣瓣叶菲薄,后叶可及赘生物。术后,患者症状明显好转,生命体征平稳。血培养的结果显示,患者为金黄色葡萄球菌感染。

据了解,急性感染性心内膜炎是一种风险性极高的感染性疾病,致病微生物毒性强,且患者多无心脏病史。对于一些高危人群,早期病死率达70%以上。该疾病常常进展急骤,数日至数周可引起瓣膜破坏,短期内出现心脏杂音或原有杂音性质改变,可迅速进展为急性心力衰竭。此外,发热往往为首发症状,临床症状多变,诊断困难。

