

未经治疗的强迫障碍患者静息态磁共振脑功能局部一致性研究

马丽沙¹,徐 曙^{1*},黄茹燕¹,肖朝勇²,李宗鸿²,胡 君²,李成林²,刘 文²

(¹南京医科大学附属脑科医院医学心理科,²影像医学科,江苏 南京 210029)

[摘要] **目的:**采用静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, RS-fMRI)技术,探讨未经治疗的强迫障碍(obsessive-compulsive disorder, OCD)患者脑局部一致性(regional homogeneity, ReHo)的变化以及与强迫症状严重程度相关性。**方法:**对46例OCD患者和31例性别、年龄、受教育程度相匹配的健康对照进行静息态功能磁共振扫描,使用SPM8、DPARSF、REST等软件对影像学数据进行处理分析,比较两组间全脑ReHo的改变;采用耶鲁-布朗强迫量表(the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS)、17项汉密尔顿抑郁量表(17-Item Hamilton Rating Scale for Depression, HAMD-17)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)等评估临床症状,并分析OCD患者脑ReHo值与临床现象之间的关系。**结果:**和对照组相比,OCD患者左侧前额叶的ReHo值显著升高,左侧颞枕部和双侧梭状回的ReHo值显著降低,以上脑区的ReHo改变均未发现与Y-BOCS量表的相关性。**结论:**未经治疗的OCD患者在静息态下存在局部脑区的神经元活动一致性异常,这些异常改变可能与OCD的病理机制有关。

[关键词] 强迫障碍;静息态;功能磁共振;局部一致性

[中图分类号] R445.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)04-580-05

doi:10.7655/NYDXBNS20150428

Abnormal regional homogeneity in untreated obsessive-compulsive disorder patients: a resting-state functional magnetic resonance imaging study

Ma Lisha¹, Xu Shu^{1*}, Huang Ruyan¹, Xiao Chaoyong², Li Zonghong², Hu Jun², Li Chenglin², Liu Wen²

(¹Department of Medical Psychology, ²Department of Medical Imaging, Nanjing Brain Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210029, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the changing of regional homogeneity (ReHo) and its relationship with the severity of the symptom in untreated obsessive-compulsive disorder (OCD) patients using resting-state functional magnetic resonance imaging (RS-fMRI) technology. **Methods:** A total of 46 obsessive-compulsive disorder patients and 31 age-sex-education matched healthy adults were scanned with RS-fMRI for ReHo analysis using SPM8, DPARSF and REST toolbox. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS), 17-Item Hamilton Rating Scale for Depression (HAMD-17) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) were performed to assess the clinical symptoms. And then, the relationship between the changing of ReHo and severity of clinical symptoms was determined. **Results:** Compared with the controls, the patients showed higher ReHo in the left prefrontal lobe, and lower in the left occipitotemporal regions and bilateral fusiform gyrus. However, no significant correlation was found between the different areas and the clinical symptom scores. **Conclusion:** Resting-state fMRI witnessed abnormal brain areas activity in untreated obsessive-compulsive disorder patients. The functional changes suggest that the abnormal synchrony of brain regional shortage functional connectivity probably plays an important role pathophysiologically.

[Key words] obsessive-compulsive disorder, resting-state, functional magnetic resonance imaging, regional homogeneity

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(04):580-584]

强迫障碍(obsessive-compulsive disorder, OCD)是一种以强迫思维和(或)强迫行为为主要特征的

精神疾病。目前美国OCD的年患病率为1.2%,国际年患病率为1.1%~1.8%,且OCD起病年龄早,平均发病年龄为19.5岁,25%的患者起病于14岁前,对于在童年或青春期起病的患者常导致终生患病,强迫症状极大地干扰患者的正常生活、工作和社会功

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81171277);南京市医学科技发展课题(YKK11032)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: xushu232@sina.com

能。鉴于其高发病率和致残率,2013 年 5 月出版的美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版设立了“强迫及相关障碍”的独立诊断分类,以提高对 OCD 的关注^[1]。对 OCD 的病理生理学机制的研究一直是众多学者关注的热点之一。近年来,神经影像学技术的飞速发展提供了一个重要的研究手段,静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, RS-fMRI)研究因其无创性、操作简单、易重复,消除了受试个体执行任务情况差异对研究结果的影响等优势而逐渐受到关注,已经广泛应用于精神疾病的研究^[2]。本研究采用 RS-fMRI 技术和脑局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析方法,观察未经治疗的强迫障碍患者静息状态下脑 ReHo 的特点和功能变化。

1 对象与方法

1.1 对象

患者组为 2011 年 10 月~2013 年 12 月在南京医科大学附属脑科医院失眠、神经症门诊就诊的患者。入组标准:①符合美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版修订版(DSM-IV-TR)中强迫障碍的诊断标准;②年龄 18~50 岁,右利手,受教育程度 ≥ 9 年;③入组前 4 周内未服用 5-羟色胺再摄取抑制剂(serotonin reuptake inhibitors, SRIs)及其他任何精神药物,也未进行任何心理治疗;④耶鲁-布朗强迫量表(Y-BOCS) ≥ 16 分(若仅有强迫思维或强迫行为则单项评分 ≥ 10 分);⑤ 17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17) < 24 分;⑥愿意参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:①符合精神分裂症、心境障碍等其他轴 I 的精神障碍诊断;②存在脑器质性疾病和重大躯体疾病史;③存在酒精和药物滥用史;④妊娠或哺乳期妇女;⑤曾进行过外科、 γ 刀和 DBS 手术治疗及电休克治疗;⑥存在进行磁共振检查的禁忌证。

对照组来自临床招募的健康志愿者,入组标准:①年龄 18~50 岁,右利手,受教育程度 ≥ 9 年;②无重大躯体疾病史;③无精神障碍史及两系三代的精神障碍家族史;④与患者组年龄、性别及受教育程度相匹配;⑤无磁共振检查禁忌证;⑥愿意参加本研究,并签署知情同意书。本研究获南京医科大学附属脑科医院伦理委员会的审核批准。

1.2 方法

1.2.1 临床诊断与评估

由 1 名精神科副主任医师依据 DSM-IV-TR 中强迫障碍的诊断标准对入组患者进行诊断;采用

DSM-IV-TR 临床定式检查(Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Non-patient Edition, SCID)对入组被试进行筛查;由 2 名经过量表一致性培训的精神科医生采用 Y-BOCS、HAMD-17、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)问卷等对入组被试进行临床访谈和心理学评估。

1.2.2 MRI 扫描

图像采集使用本院影像科的德国西门子 3.0T MRI 成像系统,用标准头线圈完成扫描。受试者平躺于扫描台上,头部摆放于舒适的位置后予以适当的固定,以橡皮塞塞住耳孔以减少噪音的干扰,扫描时嘱被试安静闭眼,尽量不要想任何事情,保持头部不动。所有扫描操作由 1 名熟练磁共振操作的放射科医生完成。临床常规序列采用 FLAIR(fluid attenuated inversion recovery)序列扫描,用以排除两组被试大脑器质性病变。静息态功能磁共振 BOLD 数据采用 GRE-EPI 序列成像,TR=2 000 ms,TE=25 ms,层数 36 层,层厚 4 mm,层间距 0 mm,矩阵 64 \times 64,翻转角 90°。高分辨 T1 加权 3D 解剖结构像扫描采用参数为:TR=1 900 ms,TE=2.48 ms,TI=900 ms,翻转角 9°,层数 176,层厚 1 mm,矩阵:256 \times 256。

1.2.3 MRI 数据处理

影像数据的处理与分析采用 Matlab2012b 平台下基于 SPM8 (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)和 REST(RS-fMRI Data Analysis Toolkit)软件包的 DPARSF(Data Processing Assistant for RS-fMRI, <http://www.restfmri.net>)软件包。

格式重建后,去除前 10 个磁化不平衡时间点以获取稳定状态^[3]。进行时间校正以减少图像在获取时间上差异所造成的影响,随后进行头动校正,获得 6 项头动参数(xyz 3 个方向的水平移动以及轴向转动),并剔除水平移动大于 2 mm 旋转移动大于 2°的被试。将功能像通过 SPM 标准化至 MNI 坐标,并重采样至 2 mm \times 2 mm \times 2 mm。去线性漂移,滤波使结果处在低频(0.01~0.08 Hz)并去除呼吸心跳等生理噪声。患者组中 9 例患者和对照组中 3 例被试,因头动标准水平移动大于 2 mm 旋转移动大于 2°被剔除,实际有 46 例患者和 31 例健康对照参加最后统计分析。

ReHo 分析使用 REST 工具包进行,以肯德尔系数(Kendall's coefficient of concordance, KCC)为指标评估计算局部相邻团块(27 voxels)时间序列变化的一致性,从而获得一个以体素为单位的 ReHo 图,平均 ReHo 图则由被试的 ReHo 图除以全脑体素获

得。最后,对平均 ReHo 图进行高斯核(full width half maximum, FWHM)为 6 mm 的平滑以提高信噪比。

1.3 统计学方法

人口学资料统计分析以及提取感兴趣区平均时间序列分析使用 SPSS20.0 进行,计数资料使用卡方检验,计量资料两组比较使用独立样本 *t* 检验、Pearson 相关方法,以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。影像学资料使用基于 matlab 平台的 REST 软件包进行独立样本 *t* 检验以及相关分析。统计结果使用 AlphaSim 校正,以校正后 $P \leq 0.05$ 为具有统计学意义,相当于校正前 $P \leq 0.01$ 和最小激活体积 $1\ 832\ \text{mm}^3$ 。

2 结果

2.1 人口学及临床行为学资料比较

最终患者组 46 例、健康对照组 31 例进入统计分析,2 组被试在性别、年龄、受教育程度方面无统计学显著性差异($P > 0.05$,表 1)。临床行为学量表评分均符合入组标准和排除标准。

表 1 患者组和对照组临床行为学资料的比较

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients with OCD and health control subjects

变 量	OCD 患者(n=46)	正常对照组(n=31)	P 值
性别(男/女)	24/22	16/15	0.961
年龄(岁)	28.63 ± 6.89	25.35 ± 7.60	0.053
受教育年限(年)	15.17 ± 2.13	14.32 ± 2.01	0.083
YBOCs 评分(分)	24.67 ± 5.09	0.65 ± 1.17	<0.001*
强迫思维因子(分)	12.33 ± 2.59	0.42 ± 0.72	<0.001*
强迫行为因子(分)	12.35 ± 2.60	0.23 ± 0.62	<0.001*
HAMD-17(分)	11.89 ± 4.78	1.65 ± 1.74	<0.001*
HAMA(分)	14.93 ± 6.35	1.23 ± 1.50	<0.001*

2.2 患者组与对照组间 ReHo 差异脑区的定位

和正常对照组相比,患者组在左侧前额叶的 ReHo 值有显著升高;在左侧枕颞部、双侧梭状回区域显著降低(表 2,图 1)。

表 2 患者组较对照组 ReHo 显著改变脑区定位

Table 2 Location of significant ReHo changes between OCD subjects and health control subjects

脑区	BA	K 值	MNI 坐标			t 值 ^a
			x	y	z	
增高						
左侧前额叶	47, 11	301	-38	48	-6	4.952
降低						
左侧枕颞部	19, 37	294	-46	-76	-2	-4.388
左侧梭状回	37	271	-42	-44	-24	-3.835
右侧梭状回	37	336	32	-76	-16	-4.022

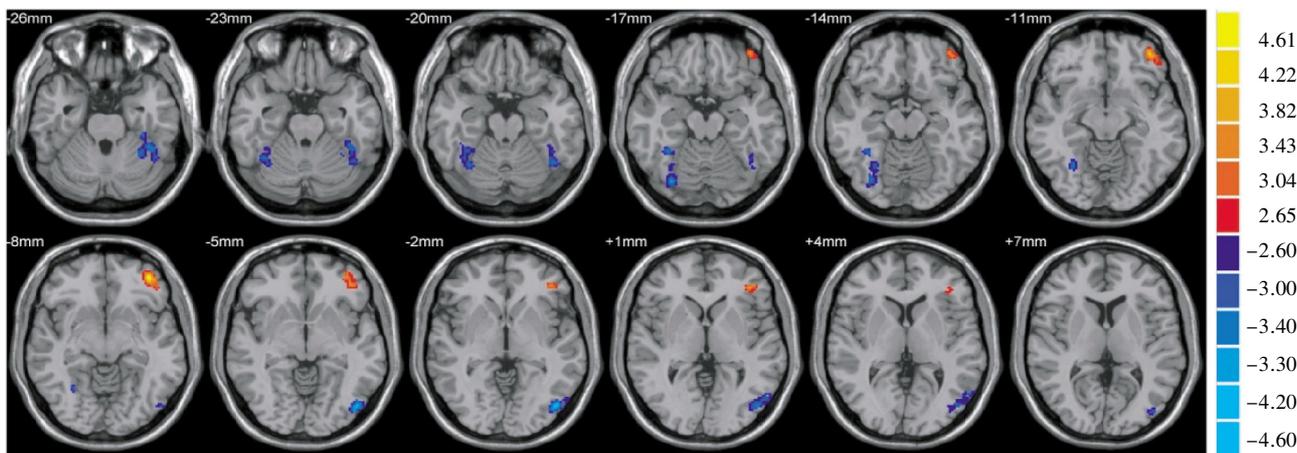
BA: 布洛德曼脑区(Brodman area);K 值:脑区包含体素数;MNI:蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute),x,y,z:MNI 坐标轴(mm);a:以 AlphaSim 校正, $P < 0.05$ 为具有统计学差异。

2.3 患者组 ReHo 结果与强迫症状严重程度的相关性分析

以 4 个异常脑区的峰点为圆心,做半径 5 mm 球体感兴趣区,分别提取平均 ReHo 改变值与临床量表 YBOCs、HAMD-17 和 HAMA 评分进行 Pearson 相关分析,均未发现显著的相关。以协变量形式去除性别、年龄、受教育程度影响作偏相关分析,也均未发现 ReHo 变化和临床特征之间的相关性。

3 讨论

ReHo 由我国学者 Zang 等^[4]提出的一种处理静息态功能磁共振数据的分析方法,其通过计算某一体素以及其相邻若干体素时间序列之间的肯德尔



暖色调为患者组>对照组,冷色调为患者组<对照组。

图 1 患者组较对照组的差异脑区

Figure 1 Location of significant ReHo changes between OCD subjects and health control subjects

相关系数,然后将这一系数向每一体素赋值,用以评价功能磁共振信号在同一时间序列中强度改变的相似程度,从而间接反映某一脑区局部功能活动变化的相似程度。ReHo 增高表明此脑区局部神经功能活动在时间上趋于一致,反之则提示局部神经功能活动趋于无序。ReHo 异常反映了局部脑区神经元自发性活动的瞬间改变情况,可作为大脑局部功能受损的线索。作为一种数据驱动分析方法,ReHo 无需主观设置先验假设,较为客观而全面地反映脑功能改变。

本研究结果显示,OCD 组的 ReHo 值在左侧前额叶有显著升高;在左侧枕颞部、双侧梭状回区域显著降低。众多学者采用不同的技术和方法,从不同的角度发现前额叶在 OCD 神经病理学中的重要地位^[5];Chen 等^[6]通过 VBM 研究发现儿童 OCD 患者前额叶灰质白质体积均有显著降低;Marsh 等^[7]通过任务态功能磁共振方法发现 OCD 患者前额叶在冲突刺激下活动显著增高。腹内侧前额叶(ventromedial prefrontal cortex, VMPFC)及眶额叶(orbitofrontal cortex, OFC)与决策、监控以及奖赏的行为控制存在重要联系,OFC 的病变可导致对于已存在的奖赏性刺激的辨别或转换障碍,即提示 OFC 及 VMPFC 负责对持续某种状态的反应(重复行为),而前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)负责对某种状态反应的切换(转换行为)^[8]。OCD 患者 OFC 及 VMPFC 的代谢在重复行为中明显高于转换行为,ACC 在行为转换中的活跃与 OFC 在行为重复中的活跃呈负相关。背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)与执行功能中的计划层面关系密切,DLPFC 的功能异常会损害 OCD 患者对行为结果的认知整合能力,进而导致其难以主动停止强迫行为^[9]。本研究结果同以往报道相符合,进一步印证了 OCD 患者额叶-纹状体-丘脑-皮层病理环路的存在,同时也提示 OCD 患者前额叶神经元活动的协同性可能在 OCD 产生中起重要作用。本研究同时发现,OCD 组的左侧枕颞部及双侧梭状回的 ReHo 值显著降低,枕颞部与梭状回同属后脑区,后脑区在 OCD 发病机制中的作用不容忽视^[10]。Hou 等^[11]通过静息态的功能连接研究发现相较于正常对照组,OCD 患者组在枕颞部的功能连接显著降低;Piras 等^[12]通过 VBM 广泛灰质变化的研究中发现枕颞部位的结构改变。梭状回的改变也反映出 OCD 患者存在视觉功能的障碍,尤其在 OCD 相关的情感刺激的早期和后期,视觉注意会受到影响^[13]。这两处脑区可能是 OCD 相

关的另一重要区域,同时这也是对 OCD 患者额叶-纹状体-丘脑-皮层经典病理环路的进一步补充。

既往研究发现 OCD 患者存在多处脑区的 ReHo 异常^[14-16]。Ping 等^[15]的研究发现 OCD 组眶额叶、小脑和脑岛的 ReHo 升高,腹侧前额叶、尾状核和枕叶的 ReHo 降低。与本研究结果并不完全一致,可能的原因在于:①研究对象可能存在差异:由于 OCD 存在疾病异质性,OCD 的不同分型可能反映不同的疾病特征及不同大脑功能网络的改变^[17]。既往研究^[14-16]的样本量较少,从疾病异质性的角度,难以获得可靠性结果。本研究的样品量相对较多,最大程度地消除因 OCD 症状维度不同而带来的影响,同时在数据处理过程中,也采用以协变量形式去除了性别、年龄、教育程度等研究对象人口学差异对结果可能造成的影响,研究结果相对更加客观和可靠;②方法学处理的差异:不同的方法学处理可导致不同结果^[18]。本研究在方法学处理过程中,应用目前主流 ReHo 研究的不同参数设置及不同的统计分析手段,均获得较为一致的结果,故本研究结果更为可靠。

本课题组针对同一批研究对象,应用基于体素的形态学分析法(voxel-based morphometry, VBM)进行全脑灰质体积的分析^[19],结果发现相较于正常对照组,OCD 组在左侧距状裂皮层、左侧前楔叶和右侧扣带回灰质体积有显著降低,改变脑区并没有与本研究结果重合。从本质上来说,ReHo 是对大脑局部脑区神经元自发性活动协调性进行探讨,其反映的是体素间时间序列的相似性大小,并非是活动强度的高低。作为间接反映大脑功能改变的一种指标,ReHo 更侧重于反映局部脑区短程连接功能改变的协调性^[20],ReHo 正常并不能排除该脑区在疾病病理生理机制中的作用,而 ReHo 异常可以提供大脑局部功能可能受损的线索。由此可知,OCD 患者大脑的结构改变与功能改变并非一致,两者的变化都是 OCD 病理生理学机制的重要方面。针对同一批研究对象,进行不同技术和方法的多模态影像学,能对 OCD 病理生理学机制的探索更为全面而深入。

本研究并未发现 ReHo 改变与 YBOCS、HAMD-17 和 HAMA 评分之间的相关性,与 Yang 等^[16]的研究结果一致。既往采用 ReHo 技术对抑郁^[21]、PTSD^[22]及其他精神疾病的研究中,多数研究并未发现 ReHo 改变与心理行为学之间,尤其与核心症状严重程度之间的相关性。这种现象的产生可能与 ReHo 的技术特点有关,即 ReHo 是对大脑功能改变的间接

反映,其反映的是体素间时间序列的相似性大小,而并非是活动强度的高低。因此,关于大脑 ReHo 改变与心理行为学之间的相关性研究值得进一步商榷。

作为一种数据驱动的分析方法,ReHo 尽管拥有诸多优势和特点,但其仅能代表局部脑区功能活动时间同步性程度,ReHo 异常的脑区能提示疾病的病变线索,但也无法证明 ReHo 正常的脑区是否也参与疾病的病理生理过程;针对同一批研究对象,ReHo 结果可能与其他结构和功能影像学研究成果不一致,这提示 ReHo 仅反映了疾病病理特征的一个方面,有必要针对同一批研究对象进行多种技术和方法的多模态全面研究。同时,因为 OCD 的疾病异质性,不同症状维度的 OCD 可能存在不同的病理特征,故有必要进一步扩大样本量,针对强迫症状分维度进行研究。本研究系治疗前的横断面研究,有必要进一步追踪随访,尤其在应用不同治疗干预下,观察相应脑区的结构和功能纵向改变,获得可服务于临床的客观性指标,并提供 OCD 的神经影像学诊断模型和特征性治疗靶点。

[参考文献]

- [1] Association AP. The diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM 5[M]. Arlington VA: American Psychiatric Publishing, 2013: 235-264
- [2] Barkhof F, Haller S, Rombouts SA. Resting-state functional MR imaging: a new window to the brain[J]. *Radiology*, 2014, 272(1): 29-49
- [3] Li C, Su HH, Qiu YW, et al. Regional homogeneity changes in hemodialysis patients with end stage renal disease: in vivo resting-state functional MRI study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87114
- [4] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400
- [5] Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder[J]. *Lancet*, 2009, 374(9688): 491-499
- [6] Chen J, Silk T, Seal M, et al. Widespread decreased grey and white matter in paediatric obsessive-compulsive disorder (OCD): a voxel-based morphometric MRI study[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 213(1): 11-17
- [7] Marsh R, Horga G, Parashar N, et al. Altered activation in fronto-striatal circuits during sequential processing of conflict in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(8): 615-622
- [8] Bialleek KA, Schaal HP, Kranz TA, et al. Ventromedial prefrontal cortex activation is associated with memory formation for predictable rewards[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2): e16695
- [9] Leiphart JW, Valone FR. Stereotactic lesions for the treatment of psychiatric disorders[J]. *J Neurosurg*, 2010, 113(6): 1204-1211
- [10] Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, et al. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32(3): 525-549
- [11] 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
- [12] Piras F, Piras F, Chiapponi C, et al. Widespread structural brain changes in OCD: A systematic review of voxel-based morphometry studies[J]. *Cortex*, 2015, 62: 89-108
- [13] Goncalves OF, Marques TR, Lori NF, et al. Obsessive-compulsive disorder as a visual processing impairment[J]. *Med Hypotheses*, 2010, 74(1): 107-109
- [14] 田峰,徐成,崔晓红. 强迫症患者静息态脑功能局部一致性研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2010, 19(3): 197-199
- [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): e67262
- [16] Yang T, Cheng Y, Li H, et al. Abnormal regional homogeneity of drug-naive obsessive-compulsive patients[J]. *Neuroreport*, 2010, 21(11): 786-790
- [17] Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, et al. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61(6): 564-576
- [18] Ferreira LK, Busatto GF. Heterogeneity of coordinate-based meta-analyses of neuroimaging data: an example from studies in OCD[J]. *Br J Psychiatry*, 2010, 197(1): 76-77, 77
- [19] 马丽沙,徐曙,黄茹燕,等. 未经治疗的强迫障碍患者大脑灰质体积改变: 基于 MRI 体素的形态学分析研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(12): 1198-1202
- [20] 周玉梅,孙佳蕾,武平. 静息态 fMRI 技术在临床的应用-局部一致性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014(04): 382-384
- [21] Li HJ, Cao XH, Zhu XT, et al. Surface-based regional homogeneity in first-episode, drug-naive major depression: a resting-state fMRI study[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 374828
- [22] Yin Y, Jin C, Eyler LT, et al. Altered regional homogeneity in post-traumatic stress disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Neurosci Bull*, 2012, 28(5): 541-549