

## 静息状态下强迫症突显网络内部异常的功能连接

吕丹 李平 王立红 陈云辉 王玉花 赵阿勤 李成冲 闫凤武 宋运娜  
王文林 张亮堂

161006 齐齐哈尔医学院精神卫生学院(吕丹、李平、王立红、陈云辉、王玉花、赵阿勤、李成冲、闫凤武、王文林、张亮堂), 基础医学部(宋运娜)

通信作者: 李平, Email: lipingchxy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.005

**【摘要】目的** 探讨静息状态下未经治疗的强迫症患者突显网络内部功能连接特点及与临床症状之间的关系。**方法** 对 20 例未经治疗的强迫症患者和 20 名性别、年龄和受教育程度相匹配的健康被试进行静息态的 MRI 扫描, 利用 DPABI 分析软件, 采用基于种子点的功能连接方法分析强迫症患者静息态突显网络的特点; 采用偏相关分析方法探讨强迫症突显网络与临床症状之间的关系。**结果** 与健康对照相比, 强迫症患者突显网络内部左侧眶额回的功能连接减弱  $[(0.08 \pm 0.09)$  比  $(0.27 \pm 0.07)$ ;  $t = -7.80$ ,  $P < 0.001$ , 高斯随机场理论矫正]。**结论** 静息状态下强迫症患者突显网络内部存在异常的功能连接。

**【关键词】** 强迫症; 功能磁共振成像; 静息态; 突显网络

**基金项目:** 黑龙江省自然科学基金面上项目(H2016100)

**Abnormal internal function connectivity of salience network in obsessive-compulsive disorder at resting-state** Lyu Dan, Li Ping, Wang Lihong, Chen Yunhui, Wang Yuhua, Zhao Ameng, Li Chengchong, Yan Fengwu, Song Yunna, Wang Wenlin, Zhang Liangtang

Institute of Mental Health, School of Psychiatry, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China(Lyu D, Li P, Wang LH, Chen YH, Wang YH, Zhao AM, Li CC, Yan FW, Wang WL, Zhang LT); School of Basic Medicine, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China(Song YN)

Corresponding author: Li Ping, Email: lipingchxy@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the characteristic of internal function connectivity in salience network and its relationship with clinical symptoms in untreated obsessive-compulsive disorder (OCD) patients at resting-state. **Methods** A total of 20 untreated OCD patients and 20 age-, sex- and education-matched healthy subjects participated in the resting state brain functional magnetic resonance imaging scan. Based on the Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging (DPABI) software, functional connectivity based on seed was used to explore the pattern of salience network at resting-state in OCD. Partial correlation analysis was used to analyze the relationship between the salience network and clinical symptoms in OCD. **Results** Compared with the healthy controls, the OCD patients showed decreased internal function connectivity in salience network in left orbitofrontal cortex  $[(0.08 \pm 0.09)$  vs  $(0.27 \pm 0.07)$ ;  $t = -7.80$ ,  $P < 0.001$ , Gaussian random field corrected, two-tailed]. **Conclusions** There is an abnormal function connection of salience network internal in OCD at resting-state.

**【Key words】** Obsessive-compulsive disorder; Functional magnetic resonance imaging; Resting state; Salience network

**Fund program:** Surface Project of Heilongjiang Natural Science Foundation (H2016100)

强迫症是临床上常见且难以治愈的精神障碍之一, 具有起病早、病程迁延、易复发、易致残的特点。患者以反复的闯入性的想法或表象, 以及重复的行为为主要的临床表现。虽然强迫症的病因和发病机制还不明确, 但神经影像学的研究发现, 强迫症患者在静息状态下存在某些脑区功能和结构的异常,

如背外侧前额叶、前扣带回、顶叶和脑岛等脑区<sup>[1]</sup>。这些脑区主要集中在默认网络、突显网络和中心执行网络中。其中, 突显网络调节默认网络与中心执行网络之间的功能竞争<sup>[2]</sup>。既往研究认为突显网络在精神性病性症状的发展中起着重要的作用, 当其协调作用出现障碍时, 可能会导致精神症状的发生<sup>[3]</sup>。

但强迫症患者在静息状态下,突显网络内部功能连接的改变状况尚不清楚。本研究中,我们采用静息态 fMRI 技术和静息态功能连接的方法探讨未经治疗的强迫症患者突显网络内部功能连接的特点及其与临床症状之间的关系,现报道如下。

### 一、对象与方法

1. 研究对象:强迫症组为 2013 年 9 月—2017 年 12 月就诊于齐齐哈尔医学院第四附属医院、齐齐哈尔精神卫生中心的门诊和住院患者。入组标准:(1)符合美国精神障碍诊断与统计手册第 5 版(DSM-5)中强迫障碍的诊断标准;(2)耶鲁-布朗强迫量表(Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS)总分  $\geq 16$  分,汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)评分  $< 18$  分;(3)年龄 18 ~ 60 岁,右利手,初中以上文化程度。入组强迫症患者 20 例,进行 MRI 扫描时,所有强迫症患者没有服用任何的精神科药物治疗。健康对照组为同一时间从社会招募的健康志愿者。入组标准:(1)年龄 18 ~ 60 岁,右利手,初中以上文化程度;(2)无符合诊断标准的精神疾病;(3)无精神疾病家族史;(4)与强迫症组在性别、年龄、利手及受教育年限等方面匹配;(5)体内无金属植入物;(6)签署知情同意书。共入组 20 名健康对照。本研究已获得齐齐哈尔医学院伦理委员会批准。

2. 方法:(1)临床评估:采用 Y-BOCS、HAMD-17、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)对强迫症患者的强迫症状、抑郁症状和焦虑症状进行评估。(2)影像学数据采集:磁共振扫描在齐齐哈尔医学院第三附属医院的美国 GE 3.0 T (750 Signa-HDX)磁共振扫描仪上进行。扫描期间,被试平躺于扫描台上,保持头部不动。扫描时主试叮嘱患者闭目、保持清醒。静息态磁共振扫描采用平面回波成像序列(echo-planar imaging, EPI),扫描参数:33 层轴位扫描,脉冲重复时间(TR)=2 000 ms,回波时间(TE)=30 ms,翻转角(FA)= $90^\circ$ ,层厚/层间距=3.5/0.6 mm,扫描范围 FOV=200 mm  $\times$  200 mm,层间分辨率=64  $\times$  64,共 240 层(扫描时间为 8 min)。经影像科医生目测,所有被试均无脑结构异常。(3)图像数据的预处理:本研究采用 Matlab 2013a 平台下 Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging (DPABI) 分析软件对数据进行处理<sup>[4]</sup>。预处理的过程:①格式转换:将原始的 DICOM 数据转换为 NIFTI 格式;②去除前 10 个时间点;③时间校正;④头动校正;⑤去除协变量(头动参数,脑白质信号,

脑脊液信号);⑥空间标准化:采用 EPI 模板,体素大小为 3 mm  $\times$  3 mm  $\times$  3 mm;⑦平滑处理(FWHM 为 4 mm);⑧低频滤波(0.01 ~ 0.08 Hz)以降低低频漂移和生理噪声。(4)功能连接分析:根据既往的文献选择右侧前脑岛(AI)为感兴趣脑区,其峰值 MNI 坐标(x, y, z)为 38, 26, -10<sup>[5]</sup>。采用 Wake Forest University PickAtlas 分析软件(<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>)以 AI 峰值坐标为中心,8 mm 为半径提取感兴趣种子点。以 AI 为感兴趣脑区,提取被试 AI 的平均时间序列,采用 voxel-wise 方法把 AI 的时间序列与全脑内的每一个体素的时间序列进行 Pearson 相关分析。同时把 6 个头动参数、全脑均值、白质、脑脊液的时间序列作为协变量。最后把功能连接得到的相关系数进行 Fisher z 转换,转化成 z 值以进行统计分析。(5)突显网络的建立:依照 Wotruba 等<sup>[6]</sup>的方法提取正常被试的突显网络:与右侧 AI 存在正向功能连接的脑区定义为突显网络。采用单样本 t 检验比较正常被试的 z 值,统计学标准采用高斯随机场理论(Gaussian random field theory, GRF)进行多重比较校正,体素水平  $P < 0.001$ ,簇水平  $P < 0.05$ (双侧检验)。保存与右侧 AI 存在正向功能连接的脑区作为突显网络的模板(见图 1,见本期封三)。(6)相关分析:提取强迫症患者突显网络中功能连接的 z 值与临床症状(Y-BOCS 总分、强迫思维因子分、强迫行为因子分)进行偏相关分析,同时,把强迫症患者 HAMD 和 HAMA 得分及头动参数值(frame-wise-dependent, FD)作为协变量。统计学标准为  $P < 0.017(0.05/3)$ (Bonferroni 矫正)。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计软件对被试的一般资料进行统计学分析。对所有计数资料进行正态分布检验,组间比较采用独立样本 t 检验;性别比较采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 二、结果

1. 一般资料比较:见表 1。两组均为男 13 例,女 7 例,两组被试在性别、年龄、受教育年限和头动参数的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2. 突显网络内部功能连接的比较:见表 2,图 2(见本期封三)。在突显网络内部,强迫症组左侧眶额回的功能连接减弱( $P < 0.01$ )。

3. 强迫症患者突显网络与临床症状之间的关系:偏相关分析结果显示,强迫症患者突显网络内部功能连接的 z 值与 Y-BOCS 总分、强迫思维因子分、强迫行为因子分之间无相关性( $r=0.132, P=0.326; r=-0.004, P=0.974; r=0.174, P=0.195$ )。

表1 强迫症与对照组一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	强迫症 (n=20)	对照组 (n=20)	$\chi^2/t$ 值	P值
年龄(岁)	29.65 ± 8.61	29.40 ± 7.86	0.096	0.924
受教育年限(年)	13.45 ± 2.80	13.50 ± 2.95	-0.055	0.956
病程(月)	78.80 ± 77.54	-	-	-
头动参数(mm)	0.120 ± 0.048	0.142 ± 0.086	-1.031	0.309
Y-BOCS(分)				
总分	26.10 ± 6.25	1.45 ± 0.51	17.584	<0.001
强迫思维分	14.75 ± 2.34	0.35 ± 0.49	26.974	<0.001
强迫行为分	11.35 ± 5.23	1.10 ± 0.64	8.693	<0.001
HAMD(分)	9.65 ± 4.97	1.15 ± 0.88	7.539	<0.001
HAMA(分)	13.25 ± 6.78	0.95 ± 0.89	8.043	<0.001

表2 强迫症患者突显网络内部功能连接异常的脑区

脑区	BA	MNI 坐标	体素 数目	z值( $\bar{x} \pm s$ )		t值	P值
				强迫症组	对照组		
眶额回	11	-30, 33, -6	40	0.08 ± 0.09	0.27 ± 0.07	-7.80	0.001

注: BA为布罗德曼分区; MNI坐标为蒙特利尔坐标; 采用GRF校正

**讨论** 本研究按照 Wotruba 等<sup>[6]</sup>的方法提取了健康被试突显网络的模板, 其模板中包含了双侧脑岛、前扣带回等突显网络重要的脑区。因此, 此模板可以作为突显网络的模板以进行进一步的研究探讨。本研究结果显示, 在静息状态下, 与健康对照比较, 强迫症患者突显网络内部左侧眶额回的功能连接减弱, 所以强迫症患者突显网络内部存在异常的功能连接。

突显网络负责整合各种感觉信息以应对内外环境的变化, 使特定的脑区对突显的刺激做出合适的反应, 参与大脑自下而上的信息处理过程<sup>[7]</sup>。既往研究中, 强迫症患者突显网络内部连接的特点并不一致: 如 Fan 等<sup>[8]</sup>发现强迫症患者突显网络内部的功能连接增强(双侧的前扣带回), Posner 等<sup>[9]</sup>没有发现强迫症患者突显网络内部连接的异常。本研究发现强迫症患者静息状态下突显网络内部的功能连接降低。神经影像学研究相对较小的样本量可能会导致神经影像结果的重复性降低, 因为它们的统计功效较低<sup>[10]</sup>。再次, 强迫症不同的临床亚型可能具有不同的病理机制, 因此, 临床样本的异质性也可能影响研究结果<sup>[11]</sup>。

脑岛是突显网络重要的脑区之一。既往的研究发现在静息状态下, 强迫症患者脑岛的自发神经活动(低频振幅值)降低、节点中心度值(连接属性)降低; 在任务态下, 强迫症患者脑岛的活性显著增加<sup>[12-14]</sup>。眶

额回在强迫症的发病机制中起着重要的作用, 参与反应抑制、行为抑制以及情绪调节等功能。既往影像学的研究发现在静息状态下, 强迫症患者眶额回的功能活动增强(局部一致性和低频振幅值升高)、节点中心度值升高; 任务态下功能活动减弱<sup>[15-17]</sup>。本研究中, 强迫症突显网络内部左侧眶额回的功能连接减弱, 提示右侧脑岛与左侧眶额回之间的协调性降低。当大脑检测到外界突显刺激时, 脑岛起到“开关(switch)”的作用: 激活执行任务的相关脑区, 抑制默认网络的相关脑区<sup>[18]</sup>。因此, 脑岛在注意力转换(从内部聚焦转移到外界刺激)中起到重要作用<sup>[19]</sup>。静息状态下, 强迫症患者降低的突显网络内部的功能连接, 使右侧脑岛与左侧眶额回之间的协调性受到抑制: 脑岛不能有效地激活眶额回的反应抑制等功能; 眶额回阻碍脑岛完成“开关”的作用。其结果可能导致强迫症患者的注意力过度地集中在自己内在的、反复的情景或想法上。

本研究中, 我们没有发现强迫症患者突显网络与临床症状之间的关系, 在今后的研究中, 我们在扩大样本量的同时, 继续探讨两者之间的关系。此外, 本研究仅分析了静息状态下, 强迫症患者突显网络内部功能连接的特点, 突显网络与默认网络和中心执行网络之间的存在什么样的相关关系? 研究发现静息状态下强迫症患者突显网络的功能连接减弱, 经过有效的治疗后, 这些异常的改变是否会发生变化? 需要在今后的研究中, 进一步探讨分析。总之, 我们发现静息状态下, 未经治疗的强迫症患者突显网络内部功能连接减弱, 进一步加深了我们对强迫症病理机制的理解。

**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** 研究设计、文章修改为李平, 数据分析为吕丹、宋运娜、陈云辉, 论文撰写为吕丹, 资料收集为王立红、王玉花、赵阿勤、李成冲、闫凤武、王文林、张亮堂

## 参 考 文 献

- [1] Del CA, Kotzalidis GD, Rapinesi C, et al. Functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder[J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 64(2): 61-85. DOI: 10.1159/000325223.
- [2] Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(34): 12569-12574. DOI: 10.1073/pnas.0800005105.
- [3] Palaniyappan L, Liddle PF. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2012, 37(1): 17-27. DOI: 10.1503/jpn.100176.
- [4] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: Data Processing &

- Analysis for (Resting-State) Brain Imaging [ J ]. Neuroinformatics, 2016, 14(3): 339-351. DOI: 10.1007/s12021-016-9299-4.
- [ 5 ] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control [ J ]. J Neurosci, 2007, 27(9): 2349-2356. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007.
- [ 6 ] Wotruba D, Michels L, Buechler R, et al. Aberrant coupling within and across the default mode, task-positive, and salience network in subjects at risk for psychosis [ J ]. Schizophr Bull, 2014, 40(5): 1095-1104. DOI: 10.1093/schbul/sbt161.
- [ 7 ] 黄欢, 王惠玲, 周媛, 等. 精神分裂症患者脑静息态默认网络和中心执行网络及突显网络关系的初步探讨 [ J ]. 中华精神科杂志, 2015, 48(3): 175-181. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7884.2015.03.016.  
Huang H, Wang HL, Zhou Y, et al. Aberrant functional connectivity within and across the default mode, central-executive, and salience network in patients with schizophrenia: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [ J ]. Chin J Psychiatry, 2015, 48(3): 175-181.
- [ 8 ] 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.
- [ 9 ] 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.
- [ 10 ] Button KS, Ioannidis JP, Mokrysz C, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience [ J ]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(5): 365-376. DOI: 10.1038/nrn3475.
- [ 11 ] van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems [ J ]. Brain, 2009, 132(Pt 4): 853-868. DOI: 10.1093/brain/awn267.
- [ 12 ] Zhu Y, Fan Q, Zhang H, et al. Altered intrinsic insular activity predicts symptom severity in unmedicated obsessive-compulsive disorder patients: a resting state functional magnetic resonance imaging study [ J ]. BMC Psychiatry, 2016, 16: 104. DOI: 10.1186/s12888-016-0806-9.
- [ 13 ] 陈云辉, 李平, 崔光成, 等. 强迫障碍患者静息态脑功能网络节点中心度的异常 [ J ]. 中国心理卫生杂志, 2016, 30(9): 671-676. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2016.09.007.  
Chen YH, Li P, Cui GC, et al. Abnormal degree centrality of resting state brain functional network in patient with obsessive compulsive disorder [ J ]. Chinese Mental Health Journal, 2016, 30(9): 671-676. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2016.09.007.
- [ 14 ] 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. DOI: 10.1001/archpsyc.61.6.564.
- [ 15 ] Kwon JS, Jang JH, Choi JS, et al. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder [ J ]. Expert Rev Neurother, 2009, 9(2): 255-269. DOI: 10.1586/14737175.9.2.255.
- [ 16 ] 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. DOI: 10.1016/j.jad.2012.01.022.
- [ 17 ] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0067262.
- [ 18 ] Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function [ J ]. Brain Struct Funct, 2010, 214(5/6): 655-667. DOI: 10.1007/s00429-010-0262-0.
- [ 19 ] 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.

(收稿日期: 2018-01-08)

(本文编辑: 赵静姝)

· 消息 ·

## 《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.ndmh.com)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中碰到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

《神经疾病与精神卫生》杂志编辑部