

综述

## 强迫症患者大脑形态学特征研究进展

张 晨, 郭其辉, 范 青

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 (obsessive-compulsive disorder, OCD) 是一种致残率高的常见精神障碍, 以反复出现的闯入性想法或重复行为为主要临床特征, 其病因与发病机制目前仍未被完全阐明。探索OCD患者大脑形态学特征对于了解OCD的病理机制具有重要的作用。作为一种潜在的生物标志物, 大脑形态学特征在辅助临床诊断与治疗上具有良好的应用前景。近年来, 重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 和深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 等神经调控技术在治疗OCD中得到了广泛的应用, 探索OCD患者大脑形态学特征的异常可为神经调控靶点的选择提供依据。目前关于OCD患者大脑形态学特征的研究主要关注皮质—纹状体—丘脑—皮质 (cortico-striato-thalamo-cortical, CSTC) 环路, 该环路的异常与OCD的病理机制存在密切的关系。受限于不同研究之间入排标准、用药情况和数据分析方法的差异, 目前的研究存在很多不一致的结果, 如何推进临床上的应用还需要进一步的探索。该文梳理了OCD患者大脑形态学特征的相关研究成果, 并讨论了临床上的应用前景, 指出了未来的发展方向, 以期推动OCD病因学和临床治疗的进展。

**[关键词]** 强迫症; 大脑形态学特征; 结构性磁共振成像; 弥散张量成像

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2023.04.011 **[中图分类号]** R749.7 **[文献标志码]** A

## Research progress in brain morphological characteristics of obsessive-compulsive disorder

ZHANG Chen, GUO Qihui, FAN Qing

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

**[Abstract]** Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a high disabling psychiatric disease with the clinical symptoms of recurrent intrusive thoughts or repetitive behaviors. The etiology and pathogenesis of OCD have not been fully elucidated. Exploring the brain morphological characteristics of OCD is important for understanding the pathological mechanism of OCD. Besides, as potential biomarkers, brain morphological characteristics have a good application prospect in assisting clinical diagnosis and treatment. In recent years, neuromodulation techniques such as repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and deep brain stimulation (DBS) have been widely used in the treatment of OCD. Exploring the abnormal brain morphological characteristics of OCD may provide a basis for the selection of neuromodulation targets. Current studies on the brain morphological characteristics of OCD mainly focus on the cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) circuit, which is closely related to the pathological mechanism of OCD. Limited by the differences in inclusion and exclusion criteria, medication and data analysis methods among these studies, there are many inconsistent results on the brain morphological characteristics of OCD, and how to promote the clinical application needs further exploration. This article reviews the research results of brain morphological characteristics of OCD, discusses the clinical application prospect, and points out the future development direction, in order to promote the progress of etiology and clinical treatment of OCD.

**[Key words]** obsessive-compulsive disorder (OCD); brain morphological characteristic; structural magnetic resonance imaging (sMRI); diffusion tensor imaging (DTI)

强迫症 (obsessive-compulsive disorder, OCD) 特征为反复出现的闯入性想法或重复行为, 在我国是一种病因复杂的严重致残性精神障碍, 其主要临床终生患病率为2.4%<sup>[1]</sup>。目前OCD的发病机制尚不明

**[基金项目]** 国家自然科学基金面上项目 (81771460); 上海市卫生健康委员会面上项目 (202140054); 上海交通大学“交大之星”计划医工交叉研究基金重点项目 (YG2021ZD28)。

**[作者简介]** 张 晨 (2000—), 男, 硕士生; 电子信箱: zhangchenpsy@163.com。

**[通信作者]** 范 青, 电子信箱: fanqing\_98@vip.sina.com。

**[Funding Information]** National Natural Science Foundation of China (81771460); General Project of Shanghai Municipal Health Commission (202140054); Key Project of "Star of Jiao Tong University" Medical and Industrial Cross Research Foundation of Shanghai Jiao Tong University (YG2021ZD28)。

**[Corresponding Author]** FAN Qing, E-mail: fanqing\_98@vip.sina.com。

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20230423.1032.002.html> (2023-04-23 17:09:27)。

确,这直接导致了临床上对于OCD的诊断与治疗存在较多的困难。神经影像学对于研究精神疾病具有重要意义,从神经影像学的角度探索OCD的发病机制将有助于加深对于OCD的理解,为进一步开发有效的临床治疗方法提供依据。在神经影像学的研究中,大脑形态学特征是一个重要的研究领域。完整的形态学是大脑发挥功能的重要前提。同时,由于大脑的形态学特征具有良好的可靠性与稳定性,一些研究者认为它是精神疾病中一种潜在的生物标志物,可以辅助精神疾病的诊断,在临床上具有广泛的应用前景。近些年来,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)等神经调控技术成为了治疗精神疾病的重要手段,探索OCD患者大脑形态学特征的异常,有利于加强对OCD的异常神经机制的了解,这将为神经调控靶点的选择提供依据,提高治疗效果。

目前关于OCD患者的神经影像学研究主要集中在皮质—纹状体—丘脑—皮质(cortico-striato-thalamo-cortical, CSTC)环路,以往大量的神经影像学研究揭示了CSTC环路<sup>[2]</sup>结构和功能的异常可能是OCD重要的病理生理机制。CSTC环路主要包括了背外侧前额叶、眶额叶、前扣带回等额叶区域以及丘脑和基底神经节,这些脑区可大致分为2条通路:具有兴奋性的直接通路(眶额叶/前扣带回—纹状体—内侧苍白球/黑质—丘脑—眶额叶/前扣带回)和具有抑制性的间接通路(眶额叶/前扣带回—纹状体—外侧苍白球—丘脑底核—内侧苍白球/黑质—丘脑—眶额叶/前扣带回)。直接通路的过度激活和间接通路的激活不足导致了强迫症状的出现<sup>[3]</sup>。受限于不同研究之间入排标准、用药情况和数据分析方法的差异,目前关于OCD患者大脑形态学特征的研究存在很多不一致的结果。此外,如何利用OCD患者大脑形态学特征辅助临床诊断与治疗的探索尚处于起步阶段,如何将相关的研究成果转换成临床上的应用还需要进一步的探索。本文以Web of Science、PubMed、Scopus、EBSCO、中国知网和万方数据库为主要数据来源,梳理了2012—2022年OCD患者大脑形态学特征的有关研究成果,以期为进一步探究OCD的病理机制及治疗方法提供参考。

## 1 大脑形态学特征常见研究方法

大脑形态学特征的主要磁共振成像方法为结构性磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)。sMRI中,主要的分析方法有基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)和基于表面的形态学分析(surface-based morphometry, SBM)。VBM能够在体素水平对结构磁共振成像进行分析,定量计算出大脑灰质和白质的体积和密度,精确地显示大脑的形态学结构。相比于VBM,SBM可以更好地反映大脑皮层的形态学特征。通过对大脑表面进行三维重建与分析,SBM能够对大脑皮层的厚度、表面积、褶皱度等进行精确的量化。目前DTI研究中最常用的2种分析方法是基于体素的分析(voxel-based analysis, VBA)和基于纤维束示踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS),通过追踪水分子中的氢原子,反映大脑白质纤维的完整性以及走行方向。最常用的指标是部分各向异性指数(fractional anisotropy, FA),FA越高,代表白质的完整性越高以及纤维束越多。除此之外,还有相对各向异性指数(relative anisotropy, RA)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)、径向扩散系数(radial diffusivity, RD)、体积比(volume ratio, VR)等指标衡量水分子的弥散运动。

## 2 OCD患者大脑形态学特征研究进展

### 2.1 OCD患者大脑体积的改变

以往有大量的研究报告了OCD患者大脑体积的异常,主要集中在基底神经节<sup>[4-7]</sup>和其他CSTC环路及相关区域(丘脑<sup>[7-8]</sup>、眶额皮层<sup>[8]</sup>、扣带回<sup>[5-6]</sup>等)。OCD的起病时间会影响大脑体积,早发型OCD与晚发型OCD相比,患者左侧中央前回、右内侧眶额叶皮层、右前侧眶额叶皮层、左侧额中回、左侧颞中回的体积更大<sup>[9]</sup>。基于每个脑区的平均灰质体积建立的大脑年龄预测模型还发现OCD患者存在大脑老化的加速<sup>[10]</sup>。此外,在健康人群中,强迫特质与左侧壳核和左侧杏仁核的体积存在显著正相关<sup>[11]</sup>,这与OCD患者的大脑形态学特征存在一定的相似性。

值得注意的是, 由于磁共振成像成本较高, 大部分研究的样本量较小, 加上 OCD 的临床异质性和磁共振数据采集与分析的差异, 以往研究存在很多不一致的结果。为了增加 OCD 影像学研究结果的可靠性, 国际研究组织 ENIGMA OCD 工作小组<sup>[12]</sup>开展了一项结合了 5 个洲 15 个国家的 OCD 影像学数据的大规模神经影像与遗传学研究。通过对 1 495 名成年 OCD 和 1 472 名匹配的成年健康对照的影像学数据进行分析, 研究者发现成年 OCD 患者的海马体积更小, 苍白球体积更大; 而在对 335 名儿童青少年 OCD 患者以及 287 名匹配的儿童青少年健康对照的影像学分析中没有发现两者大脑体积存在显著异常<sup>[13]</sup>。KONG 等<sup>[14]</sup>对 ENIGMA OCD 的数据进一步分析发现: 儿童青少年 OCD 患者和儿童青少年健康对照的大脑体积不对称性存在显著差异, 儿童青少年 OCD 患者存在更多的丘脑左偏侧化和更少的苍白球左偏侧化; 而在成年 OCD 患者中没有发现大脑体积的不对称性异常。此外, ENIGMA 还通过全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 发现 OCD 的风险变异与伏隔核和壳核体积增大的变异存在较高的一致性<sup>[15]</sup>。

## 2.2 OCD 患者大脑皮层的改变

大脑皮层作为人脑中的高级结构, 对于人类活动有着极为重要的作用。研究<sup>[16-17]</sup>发现大脑灰质的不同形态学指标 (体积、表面积、褶皱度、厚度) 在基因和表型上存在相对的独立性, 因此, 探究 OCD 患者大脑皮层形态学特征的改变可以提供不同于大脑体积改变的重要信息。

FAN 等<sup>[18]</sup>使用 SBM 方法对 OCD 患者皮层的改变进行了探究, 结果表明: OCD 患者右侧下顶叶厚度上升, 左侧岛叶、左侧额中回、左枕外侧皮层延伸至楔前叶及右侧缘上回的褶皱度上升, 而表面积与健康对照没有显著差异。此外, OCD 患者岛叶的褶皱程度与耶鲁-布朗强迫量表 (Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale, Y-BOCS) 测得的强迫症状严重程度存在显著的正相关。ZHOU 等<sup>[19]</sup>还报告了 OCD 患者后扣带皮层厚度的下降以及在未用药的患者中后扣带皮层厚度与 Y-BOCS 得分显著负相关。一项包括 412 名 OCD 患者和 368 名健康对照的大样本研究<sup>[20]</sup>发现了 OCD 患者额上回、额下回、中央前回、后扣带回、额中回、下顶叶、楔前叶厚度的减少, 但没有

报告表面积和褶皱度的相关结果。

ENIGMA OCD 工作小组开展的一项针对成年 OCD 患者和儿童青少年 OCD 患者大脑皮层改变的大型研究<sup>[21]</sup>, 纳入了 1 498 名成年 OCD 患者、1 436 名成年健康对照、407 名儿童青少年 OCD 患者、324 名儿童青少年健康对照。在成年 OCD 患者中, 双侧下顶叶皮层厚度下降, 左侧颞横皮层表面积减小; 在儿童青少年 OCD 患者中, 双侧上顶叶皮层、左侧下顶叶皮层、左外侧枕叶皮层厚度减小, 但大脑皮层表面积与儿童青少年健康对照没有显著差异。

## 2.3 OCD 患者大脑白质完整性及纤维束走行方向的改变

大脑体积与皮层的改变主要反映了大脑灰质的异常, 颅内白质完整性与纤维束走行方向的改变同样为理解 OCD 的病因提供了重要的信息。ZHANG 等<sup>[22]</sup>合并了 30 项过往研究的 meta 分析, 报告了 OCD 患者右侧小脑半球小叶、左侧额上回、右直回、左侧上纵束、右侧豆状核的 FA 显著下降, 这提示了 OCD 存在着广泛的白质纤维束异常。此外, 这项研究中还报告了使用 VBA 和 TBSS 这 2 种常见的 DTI 分析方法的差异: 合并了使用 VBA 分析的 15 项研究的 meta 分析, 发现 OCD 患者右侧小脑半球小叶、右侧额上回、左侧角回、左侧额下回、右侧豆状核的 FA 显著降低; 而合并了使用 TBSS 分析的 15 项研究的 meta 分析, 仅发现胼胝体的 FA 显著降低。ENIGMA OCD 工作小组进行了一项涉及 700 名成年 OCD 患者、645 名成年健康对照、174 名儿童青少年 OCD 患者、144 名儿童青少年健康对照的大样本 TBSS 研究<sup>[23]</sup>。在成年 OCD 患者中, 胼胝体膝部、后放射冠、丘脑后辐射、矢状束、钩束的 FA 更低。此外, meta 回归分析发现更低的矢状束 FA 意味着更早的发病年龄、更长的病程与更多的药物使用。而在儿童青少年 OCD 患者中, 没有发现 FA 的显著差异。

此外, 还有研究结合 DTI 与氢质子磁共振波谱 (<sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy, <sup>1</sup>H-MRS) 探究 OCD 患者大脑白质纤维束的改变与大脑代谢之间的关系。在第一项 DTI-MRS 研究中, WANG 等<sup>[24]</sup>发现 OCD 背侧前扣带皮质的 FA 与胆碱浓度存在显著正相关。此外, 还有研究者发现了 OCD 患者谷氨酸 (glutamate, Glu) 和谷氨酰胺 (glutamine, Gln) 在前扣带回中的含量显著高于健康对照, 而左扣带束的

FA显著低于健康对照<sup>[25]</sup>。除了前扣带回, WANG等<sup>[26]</sup>还发现了OCD患者右侧丘脑前辐射的平均纤维长度与右侧丘脑的胆碱浓度呈显著负相关。此外, OCD患者右侧丘脑的胆碱浓度明显高于健康对照组。这些研究初步发现了OCD患者的白质异常存在一定的代谢基础。

## 2.4 临床治疗改变OCD患者大脑形态学特征

目前针对OCD的一线治疗方法包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI)为主的药物治疗和认知行为疗法(cognitive behavior therapy, CBT)为主的心理治疗。探索临床治疗对于OCD患者大脑形态学特征的影响对于理解OCD病理生理机制以及开展精准治疗具有重要的意义。

ENIGMA OCD工作小组的大样本研究<sup>[13,21]</sup>比较了是否服用药物对OCD患者大脑灰质形态学特征的影响。结果表明,接受过药物治疗的成人OCD患者皮层下结构的体积和皮层表面积与未用药患者没有显著差异,但额叶、颞叶、顶叶区域皮层厚度更薄。接受过药物治疗的儿童青少年OCD患者皮层体积和皮层厚度与未用药患者没有显著差异,但右侧舌回和距状旁回表面积更小。此外,基于大脑灰质的数据,采用随机森林分类器对于接受过药物治疗的OCD患者与未用药OCD患者进行分类,分类性能(AUC)达到了0.78<sup>[27]</sup>。一项关于临床治疗对OCD患者大脑改变的综述总结了药物治疗对OCD患者大脑形态学特征的影响<sup>[28]</sup>,发现OCD患者在接受了药物治疗后,双侧丘脑<sup>[29]</sup>和左侧杏仁核<sup>[30]</sup>的体积减小,双侧颞叶<sup>[31]</sup>和左侧壳核<sup>[32]</sup>体积增大,胼胝体、内囊和右上外侧尾状核FA值下降<sup>[33]</sup>。此外,左侧丘脑<sup>[29]</sup>和双侧颞叶<sup>[31]</sup>体积的改变与OCD症状的改善程度之间存在显著的正相关。值得注意的是,这些研究均存在样本量小的问题(均 $n \leq 15$ ),所得到的结论还需要进行进一步的验证。

在接受CBT治疗后,OCD患者双侧丘脑体积的异常升高以及左侧眶额叶皮层体积的异常下降得到了显著的改善<sup>[8]</sup>。在CBT治疗有效的患者中,右侧颞中回、左侧眶额皮层、右侧小脑、左侧颞中回的FA显著上升,而右侧壳核的FA显著下降<sup>[34]</sup>。一些研究还报告了OCD患者大脑形态学特征的改变与CBT疗

效之间的关系。在成年OCD患者中,CBT治疗后左侧颞中回FA增加与强迫行为分量表得分下降存在显著正相关,左侧眶额叶皮层FA增加和右侧壳核FA降低分别与强迫思维分量表和强迫行为分量表得分下降存在显著负相关<sup>[34]</sup>。对于未用药的儿童青少年OCD患者,在接受了CBT治疗后眶额叶体积显著升高,且强迫症状的改善与治疗后眶额叶的体积存在显著的正相关<sup>[35]</sup>。这些研究结果提示了眶额叶皮层的形态学特征的改变可能是CBT治疗OCD起效的关键因素。

一项小样本随机对照试验( $n=26$ )比较了氟西汀与CBT对OCD大脑形态学特征影响的差异。结果显示氟西汀显著提升了OCD患者左侧壳核体积,而CBT对于左侧壳核没有显著影响<sup>[32]</sup>。目前关于临床治疗改变OCD患者大脑形态学特征的研究相对较少,研究结果涉及了CSTC环路的多个脑区。鉴于目前研究的样本量较小以及可能存在的安慰剂效应,未来研究还需要通过严格的大样本随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)对现有的研究结果进行进一步的验证。研究不同的治疗方法对于OCD患者大脑形态学特征的改变有助于理解不同治疗方法改善强迫症状的机制,为开发新的治疗方法提供依据。

## 3 OCD患者大脑形态学特征的临床应用前景

### 3.1 辅助临床诊断

到目前为止,还缺少有助于OCD鉴别诊断的生物标志物,对于OCD的临床诊断主要依赖于临床访谈。大量的研究已经证明OCD患者大脑形态学特征存在异常,如何通过大脑形态学特征辅助临床诊断受到了广泛关注。一些研究采用了多变量模式分析(multivariate pattern analysis, MVPA),利用大脑形态学指标对OCD患者和健康对照进行分类,这些研究最佳的分类方法的准确率在71.64%~93.10%之间<sup>[36-40]</sup>。ZHOU等<sup>[41]</sup>同时探究了灰质体积(gray matter volume, GMV)、白质体积(white matter volume, WMV)、FA、MD这4种常见的形态学指标对于OCD和健康对照的分类效果,结果发现4种指标的分类准确率分别为72.08%、61.29%、80.65%和77.42%。

为解决前人研究样本量较小的缺陷, ENIGMA OCD工作小组进行了一项包括2 304名OCD患者和2 068名健康对照的大样本研究, 基于皮层下体积、皮层表面积和皮层厚度的数据, 通过3种交叉验证(CV)方法和10种MVPA分类器对于OCD患者和健康对照进行分类<sup>[27]</sup>。结果表明, 没有一种方法的平均分类准确率超过了65%。

目前通过机器学习区分OCD患者和健康对照的准确性较低, 距离临床应用还存在一定的距离。未来还需要进一步探索OCD患者大脑形态学特征改变的原因与机制, 为提升机器学习的分类准确性提供依据。

### 3.2 辅助治疗方案的选择

OCD的临床治疗是精神科的一大难题。临床上往往首选SSRI类药物治疗或CBT治疗, 但有约1/4的患者在接受了SSRI类药物治疗或CBT治疗后没有表现出治疗反应(症状减轻25%~35%)<sup>[42]</sup>。对于这些难治性OCD患者, 有时还会采用rTMS和DBS等物理治疗方法。不同的治疗方法对不同患者的疗效不同, 对于不同的患者准确选择最有效的治疗方法将有助于节省治疗成本, 提高治疗效率。HOEXTER等<sup>[43]</sup>通过未接受过治疗的OCD患者皮层厚度预测他们在接受药物治疗(氟西汀)或心理治疗(CBT)后的疗效, 发现眶额叶皮层的厚度可以有效区分治疗是否有效(准确率为80%)。LIEBRAND等<sup>[44]</sup>发现左侧伏隔核体积与接受DBS治疗后12个月时的Y-BOCS得分存在显著的负相关。还有研究者基于皮层表面积与厚度的个体化结构协方差(individualized structural covariance, ISC), 通过支持向量机(support vector machine, SVM)对SSRI药物治疗的响应者(症状减轻超过35%)和不响应者(症状减轻未超过35%)进行分类, 准确率高达89%<sup>[45]</sup>。针对未用药儿童青少年OCD患者, 额顶区的皮层厚度可以有效地预测CBT治疗后强迫症状的改善情况<sup>[46]</sup>。YANG等<sup>[47]</sup>结合灰质体积、皮层厚度、脑沟深度、皮层褶皱度4种指标, 通过线性支持向量回归(linear support vector regression models, SVR)预测CBT治疗后强迫症状的改善程度, 发现预测值与真实值之间存在高度的相关性( $r=0.63$ )。这些研究体现了通过OCD患者大脑形态学特征辅助临床治疗方案的选择具有良好的前景。

### 3.3 基于神经解剖学区分OCD的不同亚型

目前OCD不同亚型的区分往往是基于患者所表现出的临床症状, 但这种分类方法无法提供病理学上的差别, 导致不同的亚型之间大脑的异常存在一定的重叠<sup>[48-49]</sup>。HAN等<sup>[50]</sup>基于大脑灰质体积, 使用HYDRA (Heterogeneity through Discriminative Analysis)<sup>[51-52]</sup>这种半监督式的机器学习方法将OCD分为不同亚型。结果发现HYDRA成功将OCD分为了2种不同的亚型: 亚型1表现出了广泛的大脑体积增大, 包括右侧前岛叶、双侧颞中回、双侧海马、双侧海马旁回、楔前叶、额回和小脑; 而亚型2则表现出了大脑体积的缩小, 包括眶额回、楔前叶、后扣带回和壳核。而将2种亚型的数据合并后, OCD患者与健康对照的大脑体积没有显著差异, 这可能是以往关于OCD患者大脑体积的研究出现大量不一致结果的原因。此外, 虽然2种亚型在病程与症状严重程度上没有表现出显著差异, 但在亚型2中颅内灰质总体积与Y-BOCS得分存在显著负相关, 而在亚型1中相关性不显著。此外, HAN等<sup>[53]</sup>还尝试利用多模态数据, 结合大脑灰质体积与低频振荡(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)将OCD分型, 同样可以将OCD区分为2种不同的亚型。

目前, 从神经解剖学的角度区分OCD的不同亚型的研究较少, 未来还需要进一步探索不同亚型OCD的临床表现与病理机制, 为不同亚型选择合适的治疗方案提供依据。

## 4 总结与展望

目前已有大量的研究证明了OCD患者在眶额叶、扣带回、背外侧前额叶、丘脑、基底神经节等多个CSTC环路的相关脑区及白质纤维连接存在广泛的大脑形态学特征的改变, 为理解OCD的发病机制提供了重要的依据。但总的来说, 目前关于OCD患者大脑形态学特征的研究尚处于起步阶段, 现有研究大多停留在现象学或相关性描述水平, 未能深入探究大脑形态学特征改变与OCD症状之间的因果关系。且目前的研究大多为横断面研究, 无法纵向观察到OCD患者大脑形态学特征随疾病的发展而产生的改变。此外, OCD存在较大的临床异质性, 不同亚型之间可能存在不同的大脑形态学特征的改变, 这可能也是目前存在较多不一致结果的重要原因。因此, 未来研究

可考虑开展大样本、高质量的临床随机对照试验及纵向队列研究,探索不同亚型OCD患者可能存在的大脑形态学特征的差异以及大脑形态学特征随疾病发展而产生的改变;同时,联合基因组学、生化遗传学、脑电、大脑静息态等多模态指标,以提升机器学习的预测准确性,从而实现临床应用。此外,人类大脑形态学特征受到遗传、环境、养育方式、应激源等多种因素的影响,所以不同OCD患者之间存在较大的异质性;且在人类研究中难以深入探究大脑形态学特征与OCD发病之间的因果关系。未来研究可通过OCD动物模型以及动物脑损伤模型,探索OCD发病与大脑形态学特征改变的因果关系,从大脑形态学特征的角度深入理解OCD发病机制。

#### 利益冲突声明/Conflict of Interests

所有作者声明不存在利益冲突。  
All authors disclose no relevant conflict of interests.

#### 作者贡献/Authors' Contributions

张晨负责论文撰写与修改,郭其辉参与了论文的审阅与修改,范青提出了论文的构思,并指导了论文的写作与修改。所有的作者均阅读并同意了最终稿件的提交。

ZHANG Chen drafted and revised the manuscript. GUO Qihui participated in the reviewing and revising. FAN Qing proposed the idea and guided the writing and revising. All the authors have read the last version of paper and consented for submission.

- Received: 2022-08-14
- Accepted: 2023-03-13
- Published online: 2023-04-23

#### 参·考·文·献

- [1] HUANG Y, WANG Y, WANG H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] ALEXANDER G E, DELONG M R, STRICK P L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal Ganglia and cortex[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1986, 9: 357-381.
- [3] PAULS D L, ABRAMOVITCH A, RAUCH S L, et al. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(6): 410-424.
- [4] CHEN J X, TIAN C, ZHANG Q, et al. Changes in volume of subregions within basal ganglia in obsessive-compulsive disorder: a study with atlas-based and VBM methods[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 890616.
- [5] PENG Z, LUI S S, CHEUNG E F, et al. Brain structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder: converging evidence from white matter and grey matter[J]. *Asian J Psychiatry*, 2012, 5(4): 290-296.
- [6] RADUA J, MATAIX-COLS D. Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive-compulsive disorder[J]. *Br J Psychiatry*, 2009, 195(5): 393-402.
- [7] ROTGE J Y, LANGBOUR N, GUEHL D, et al. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(3): 686-691.
- [8] ATMACA M, YILDIRIM H, YILMAZ S, et al. Orbito-frontal cortex and thalamus volumes in the patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy[J]. *Int J Psychiatry Med*, 2018, 53(4): 243-255.
- [9] KIM T, KWAK S, HUR J W, et al. Neural bases of the clinical and neurocognitive differences between early- and late-onset obsessive-compulsive disorder[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45(4): 234-242.
- [10] LIU L, LIU J H, YANG L, et al. Accelerated brain aging in patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 852479.
- [11] KUBOTA Y, SATO W, KOCHIYAMA T, et al. Corticostriatal-limbic correlates of sub-clinical obsessive-compulsive traits[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2019, 285: 40-46.
- [12] VAN DEN HEUVEL O A, BOEDHOE P S W, BERTOLIN S, et al. An overview of the first 5 years of the ENIGMA obsessive-compulsive disorder working group: the power of worldwide collaboration[J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(1): 23-36.
- [13] BOEDHOE P S W, SCHMAAL L, ABE Y, et al. Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD: a worldwide meta- and mega-analysis[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(1): 60-69.
- [14] KONG X Z, BOEDHOE P S W, ABE Y, et al. Mapping cortical and subcortical asymmetry in obsessive-compulsive disorder: findings from the ENIGMA consortium[J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(12): 1022-1034.
- [15] HIBAR D P, CHEUNG J W, MEDLAND S E, et al. Significant concordance of genetic variation that increases both the risk for obsessive-compulsive disorder and the volumes of the nucleus accumbens and putamen[J]. *Br J Psychiatry*, 2018, 213(1): 430-436.
- [16] PANIZZON M S, FENNEMA-NOTESTINE C, EYLER L T, et al. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19(11): 2728-2735.
- [17] WINKLER A M, KOCHUNOV P, BLANGERO J, et al. Cortical thickness or grey matter volume? The importance of selecting the phenotype for imaging genetics studies[J]. *NeuroImage*, 2010, 53(3): 1135-1146.
- [18] FAN Q, PALANIYAPPAN L, TAN L, et al. Surface anatomical profile of the cerebral cortex in obsessive-compulsive disorder: a study of cortical thickness, folding and surface area[J]. *Psychol Med*, 2013, 43(5): 1081-1091.
- [19] ZHOU C, XU J, PING L L, et al. Cortical thickness and white matter integrity abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a combined multimodal surface-based morphometry and tract-based spatial statistics study[J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35(8): 742-751.
- [20] FOUCHE J P, DU PLESSIS S, HATTINGH C, et al. Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres[J]. *Br J Psychiatry*, 2017, 210(1): 67-74.
- [21] BOEDHOE P S W, SCHMAAL L, ABE Y, et al. Cortical abnormalities associated with pediatric and adult obsessive-compulsive disorder: findings from the ENIGMA obsessive-compulsive disorder working group[J]. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(5): 453-462.
- [22] ZHANG Z, PING L, ZHAI A, et al. Microstructural white matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a coordinate-based meta-analysis of diffusion tensor imaging studies[J]. *Asian J Psychiatry*, 2021, 55: 102467.
- [23] PIRAS F, PIRAS F, ABE Y, et al. White matter microstructure and its relation to clinical features of obsessive-compulsive disorder:

- findings from the ENIGMA OCD Working Group[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 173.
- [24] WANG R, FAN Q, ZHANG Z, et al. White matter integrity correlates with choline level in dorsal anterior cingulate cortex of obsessive compulsive disorder patients: a combined DTI-MRS study[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 3521-3524.
- [25] DE SALLES ANDRADE J B, FERREIRA F M, SUO C, et al. An MRI study of the metabolic and structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13: 186.
- [26] WANG R, FAN Q, ZHANG Z, et al. Anterior thalamic radiation structural and metabolic changes in obsessive-compulsive disorder: a combined DTI-MRS study[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2018, 277: 39-44.
- [27] BRUIN W B, TAYLOR L, THOMAS R M, et al. Structural neuroimaging biomarkers for obsessive-compulsive disorder in the ENIGMA-OCD consortium: medication matters[J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 342.
- [28] BIJANKI K R, PATHAK Y J, NAJERA R A, et al. Defining functional brain networks underlying obsessive-compulsive disorder (OCD) using treatment-induced neuroimaging changes: a systematic review of the literature[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, 92(7): 776-786.
- [29] ATMACA M, MERMI O, YILDIRIM H, et al. Orbito-frontal cortex and thalamus volumes in obsessive-compulsive disorder before and after pharmacotherapy[J]. *Brain Imaging Behav*, 2016, 10(3): 669-674.
- [30] SZESZKO P R, MACMILLAN S, MCMENIMAN M, et al. Amygdala volume reductions in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine: preliminary findings[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(4): 826-832.
- [31] LÁZARO L, BARGALLÓ N, CASTRO-FORNIELES J, et al. Brain changes in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment: a voxel-based morphometric MRI study[J]. *Psychiatry Res*, 2009, 172(2): 140-146.
- [32] HOEXTER M Q, DE SOUZA DURAN F L, D'ALCANTE C C, et al. Gray matter volumes in obsessive-compulsive disorder before and after fluoxetine or cognitive-behavior therapy: a randomized clinical trial[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(3): 734-745.
- [33] YOO S Y, JANG J H, SHIN Y W, et al. White matter abnormalities in drug-naïve patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor study before and after citalopram treatment[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, 116(3): 211-219.
- [34] ZHONG Z X, YANG X Y, CAO R X, et al. Abnormalities of white matter microstructure in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder: changes after cognitive behavioral therapy[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(2): e01201.
- [35] HUYSER C, VAN DEN HEUVEL O A, WOLTERS L H, et al. Increased orbital frontal gray matter volume after cognitive behavioural therapy in paediatric obsessive compulsive disorder[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2013, 14(4): 319-331.
- [36] HU X, LIU Q, LI B, et al. Multivariate pattern analysis of obsessive-compulsive disorder using structural neuroanatomy[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(2): 246-254.
- [37] LI F, HUANG X Q, TANG W J, et al. Multivariate pattern analysis of DTI reveals differential white matter in individuals with obsessive-compulsive disorder[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(6): 2643-2651.
- [38] PARRADO-HERNÁNDEZ E, GÓMEZ-VERDEJO V, MARTÍNEZ-RAMÓN M, et al. Discovering brain regions relevant to obsessive-compulsive disorder identification through bagging and transduction[J]. *Med Image Anal*, 2014, 18(3): 435-448.
- [39] SORIANO-MAS C, PUJOL J, ALONSO P, et al. Identifying patients with obsessive-compulsive disorder using whole-brain anatomy[J]. *NeuroImage*, 2007, 35(3): 1028-1037.
- [40] TRAMBALLOLLI L R, BIAZOLI C E Jr, BALARDIN J B, et al. The relevance of feature selection methods to the classification of obsessive-compulsive disorder based on volumetric measures[J]. *J Affect Disord*, 2017, 222: 49-56.
- [41] ZHOU C, CHENG Y Q, PING L L, et al. Support vector machine classification of obsessive-compulsive disorder based on whole-brain volumetry and diffusion tensor imaging[J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 524.
- [42] HIRSCHTRITT M E, BLOCH M H, MATHEWS C A. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1358-1367.
- [43] HOEXTER M Q, DINIZ J B, LOPES A C, et al. Orbitofrontal thickness as a measure for treatment response prediction in obsessive-compulsive disorder[J]. *Depress Anxiety*, 2015, 32(12): 900-908.
- [44] LIEBRAND L C, ZHUTOVSKY P, TOLMEIJER E K, et al. Deep brain stimulation response in obsessive-compulsive disorder is associated with preoperative nucleus accumbens volume[J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 30: 102640.
- [45] YUN J Y, JANG J H, KIM S N, et al. Neural correlates of response to pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder: individualized cortical morphology-based structural covariance[J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 63: 126-133.
- [46] PAGLIACCIO D, CHA J, HE X F, et al. Structural neural markers of response to cognitive behavioral therapy in pediatric obsessive-compulsive disorder[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2020, 61(12): 1299-1308.
- [47] YANG X Y, LIU R, LUO J, et al. Comprehensive cortical structural features predict the efficacy of cognitive behavioral therapy in obsessive-compulsive disorder[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(7): 921.
- [48] RAVINDRAN A, RICHTER M, JAIN T, et al. Functional connectivity in obsessive-compulsive disorder and its subtypes[J]. *Psychol Med*, 2020, 50(7): 1173-1181.
- [49] XIA J, FAN J, LIU W, et al. Functional connectivity within the salience network differentiates autogenous- from reactive-type obsessive-compulsive disorder[J]. *Prog Neuro Psychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 98: 109813.
- [50] HAN S Q, XU Y H, GUO H R, et al. Two distinct subtypes of obsessive compulsive disorder revealed by heterogeneity through discriminative analysis[J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(10): 3037-3046.
- [51] CHAND G B, DWYER D B, ERUS G, et al. Two distinct neuroanatomical subtypes of schizophrenia revealed using machine learning[J]. *Brain*, 2020, 143(3): 1027-1038.
- [52] VAROL E, SOTIRAS A, DAVATZIKOS C. HYDRA: revealing heterogeneity of imaging and genetic patterns through a multiple max-margin discriminative analysis framework[J]. *NeuroImage*, 2017, 145: 346-364.
- [53] HAN S Q, XU Y H, GUO H R, et al. Two distinct subtypes of obsessive compulsive disorder revealed by a framework integrating multimodal neuroimaging information[J]. *Hum Brain Mapp*, 2022, 43(14): 4254-4265.

[本文编辑] 邵碧云

