

· 综述 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2018.03.030

强迫症的认知行为治疗及相关神经影像研究进展*

赵科¹, 杨 垲^{2△}, 曹玉萍², 李 飞³, 张 宇², 张亚林²

(1. 重庆市精神卫生中心, 重庆 401147; 2. 中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011;
3. 中南大学湘雅医院心理卫生中心, 湖南 长沙 410008)

摘要:该文综述了强迫症的认知行为治疗及对其相关的神经影像研究。认知行为治疗被认为是强迫症的一线疗法,但其作用机制却不甚清楚。神经影像学研究显示,强迫症涉及眶额叶皮层、前扣带皮层、背外侧前额叶皮层、尾状核及丘脑等脑区。病理模型集中于眶额叶-纹状体-丘脑环路异常。认知行为治疗可能作用于某些脑区或眶额叶-纹状体-丘脑环路上的某些靶点,从而改善强迫症症状。

关键词:认知行为治疗;强迫症;神经影像;眶额叶;纹状体;丘脑;进展

中图分类号:R741

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2018)03-0092-04

Research Progress of Cognitive Behavior Therapy and Related Neuroimaging for Obsessive-Compulsive Disorder

Zhao Ke¹, Yang Huan², Cao Yuping², Li Fei³, Zhang Yu², Zhang Yalin²

(1. Chongqing Mental Health Center, Chongqing, China 401147; 2. Institute of Mental Health, The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, China 410011; 3. Mental Health Center, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan, China 410008)

Abstract: This article reviews the cognitive behavior therapy of obsessive-compulsive disorder (OCD) and its related neuroimaging studies, cognitive behavior therapy is recommended as first line therapy for OCD, but its mechanism is not very clear. Neuroimaging studies have shown that OCD involves the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, dorsolateral prefrontal cortex, caudate nucleus and the thalamus. The pathological model focuses on abnormal of orbital frontal cortex-striatum-thalamus circle. Cognitive behavior therapy may improve the symptoms of OCD by acting on some brain regions or some targets of orbital frontal cortex-striatum-thalamus circle.

Key words: cognitive behavior therapy; obsessive-compulsive disorder; neuroimaging; orbital frontal cortex; corpus striatum; thalamus; progress

强迫症(obsessive-compulsive disorder, OCD)是一种以反复出现的侵入性强迫思维和/或强迫行为,同时存在反强迫行为为临床特征的常见精神障碍^[1-2]。其发病率较高,病程迁延,慢性波动,给患者带来极大的心理痛苦,严重损害了个体的学习、工作能力和社会功能^[3]。同时,其对社会造成了沉重负担,被世界卫生组织(WHO)列为前10位造成社会疾病负担的疾病^[4]。强迫症终身患病率高达2%~3%^[5],我国强迫症的发病率也日益升高^[6]。现将强迫症的认知行为治疗及对其相关的神经影像研究综述如下。

1 治疗方法

1.1 药物治疗

选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)被认为是治疗强迫症的一线药物。临床认为,SSRIs治疗强迫症是等效的,但患者对每种药物的反应可能不一样。选择SSRIs类药物时,应考虑到其安全性及针对个体不同特征的不良反应,以及药物的相互作用,如对P450酶的影响。

通常,治疗强迫症的药物剂量超过治疗抑郁症及焦虑症的剂量时,患者更有可能出现不能耐受药品不良反应等问题^[7]。

1.2 认知行为治疗

认知行为治疗(cognitive behavior therapy, CBT)被推荐为治疗强迫症的一线疗法。与药物治疗相比, CBT不仅能显著改善症状、降低复发率、无明显的不良反应^[8],且患者自制力更好、自省力及生活技能更高^[9-10]。认知行为疗法是20世纪70年代发展起来的一种心理治疗技术,是对认知疗法与行为疗法的整合。该疗法基于人格理论当中“思维决定情感和行为,而负性的自动思维和核心信念会产生不良的情感反应和不适应行为”发展而来^[11]。CBT的重点是修正患者的认知歪曲,纠正其行为偏差,治疗目的是通过认知行为的改变带来情感和行为的持久改变。

强迫症的认知行为模型提示强迫症患者症状是由认知及行为偏差导致,患者的心理特点源于抑制性控制。

*基金项目:国家自然科学基金青年基金[81601199]。

第一作者:赵科,男,大学本科,主治医师,主要从事精神病、强迫症临床治疗、心理咨询及治疗工作,(电话)023-67509410(电子邮箱)15718977@qq.com。

△通信作者:杨垲,女,博士研究生,主治医师,研究方向为心理治疗和强迫症,(电话)0731-85295240(电子邮箱)156yanghuan@163.com。

制系统的功能损害^[12],故通过认知技术及行为技术对强迫症的认知行为治疗是有效的。认知技术是指治疗集中于修正患者对侵入性想法的存在性或重要性的歪曲认知^[9]。行为技术主要是指暴露及阻止仪式行为法(exposure and ritual prevention, ERP),包括逐步延长引起焦虑/恐惧的刺激或环境暴露时间,且指导患者避免出现强迫行为。大量研究证实,ERP对强迫症患者疗效确切,对48%的患者有效^[13],而认知行为治疗的有效率为50%~70%^[14-15]。影响治疗效果的因素包括病程较短、病情较轻、不伴精神病性症状、多次CBT治疗,以及更好的CBT家庭作业依从性等。基于心理测量工具得出,预测因子的可靠性因其很大程度上会影响评估者偏移而缺乏客观性。通过进一步比较ERP、认知疗法及认知行为疗法对强迫症患者疗效,认为以上三者均能有效治疗强迫症患者,但是ERP及CBT效果更为明显^[15],另一项近期的Meta分析则认为三者治疗效果相当^[16]。大量研究证实,CBT对强迫症的治疗有效,但仍然有某些未知因素影响治疗效果,需要更为客观的预测因子为临床治疗提供指导。

2 相关神经影像研究

2.1 相关脑区

脑影像研究发现与强迫症相关的主要脑区包括眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)^[17]、前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)^[18]、背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPC)、尾状核及丘脑^[17]。强迫症在临床症状、认知功能及脑功能之间存在紧密的联系^[17],眶额叶皮层参与了行为秩序的行成,因而促进决策产生;前扣带皮层在存在冲突观念时被激活;背外侧前额叶皮层在认知加工过程中起重要作用^[16]。这些皮层信息然后通过尾状核进行统合,从而控制行为系统^[16]。这一网络的在某一或某些阶段的异常将直接导致出现重复想法及强迫行为^[17-18]。同时,眶额叶皮层参与了奖赏与惩罚^[19]、焦虑等情绪的产生^[20]及抑制性控制的过程;而强迫行为的产生主要是源于缓解焦虑,提示了潜在的抑制功能损害^[21]。因此,眶额叶皮层功能异常对强迫症症状的产生有很大的影响。

2.2 相关神经影像环路

功能性磁共振研究结果发现,强迫症患者在眶额叶-纹状体环路及其他脑区存在异常激活^[4],进行症状诱发及执行各种控制性任务(如运动抑制及认知灵活性)时患者眶额叶-纹状体环路存在相关的功能异常^[12]。通过进一步探索眶额叶纹状体环路异常与强迫症症状相关性,提出了皮层基底神经节模型,认为眶额叶-纹状体环路在对运动习惯的发展产生影响,同时也参与了认

知习惯的建立^[22]。Saxena等^[19]对此模型进行进一步的研究,提出强迫症是由于眶额叶-纹状体通路中负责直接(兴奋的)及间接(抑制的)通路平衡被打破,导致了强迫观念及强迫行为的产生。

2.3 相关认知损害的神经影像研究

强迫症患者认知损害的功能性磁共振研究结果显示,患者的抑制反应损害^[23]及注意定势转移损害^[24]较为肯定。强迫症患者抑制反应损害包括运动抑制损害及认知抑制损害。研究通常运用go/no-go任务测试运动抑制过程,运用Stroop任务测试认知抑制过程^[25],如通过测试强迫症患者在执行go/no-go任务时内部抑制优势运动反应的时间^[26],发现强迫症行为抑制困难问题主要同额叶-纹状体的功能障碍相关^[27]。强迫症患者注意定势转移损害方面,目前多采用内维度/外维度定势转移任务(intra-dimensional/extra-dimensional set shifting task, ID/ED)研究强迫症患者定势转移能力受损^[12,26]。发现强迫症患者定势转移能力受损多发生于外维度阶段,反映其认知或者注意灵活性受到损害也许与强迫症高度重复的症状与行为有关。研究认为,注意转移损害与眶额叶-纹状体模型中的前额叶眶回相比,与前额叶背外侧及腹外侧区域更相关^[28],提示强迫症患者的认知损害也许不仅仅局限于眶额叶环路。

2.4 国内研究进展

国内研究发现,强迫症患者自上而下控制系统的多个脑区存在异常,如前额叶皮层前部、前额叶皮层背外侧、扣带皮层、岛叶、顶叶以及丘脑^[29]。为进一步探索强迫症相关的改变^[5]在大脑控制系统的功能完整性方面的影响,采用静息态功能连接磁共振影像,研究强迫症患者自上而下控制网络系统自发脑活动的改变。与正常对照组相比,强迫症患者在后颞区脑功能连接显著降低,而在多个控制脑区(如扣带回、楔前叶、丘脑及小脑)的脑功能连接显著增强;此外,正常对照组的脑控制网络呈现出小网络架构(高聚集系数及短路径长度),提示正常人在模块信息及分布信息之间存在最优平衡;强迫症患者呈现局部聚集,且脑功能连接增强的区域脑网络属性发生了改变^[8,30],提示在控制网络中存在异常的功能组织^[5]。结果提示,强迫症涉及眶额叶皮层、前扣带皮层、背外侧前额叶皮层、尾状核及丘脑等脑区;病理模型多集中于皮层-纹状体环路异常,尤其集中于眶额叶-纹状体-丘脑环路异常,该环路中的眶额叶-纹状体环路被认为是强迫症的主要神经病理通路^[4]。

3 接受治疗后神经影像变化

3.1 药物治疗后神经影像变化

Benkelfat等^[31]首次通过PET-CT探讨了氯丙咪嗪

治疗强迫症患者的脑功能影像,发现经过治疗后患者脑功能呈现“去病理化”现象,如眶额叶皮层及左侧尾状核的糖代谢水平降低,基底核糖代谢水平升高。相似的“去病理化”效应在后续的研究^[32]中得到进一步证实。近期研究发现,经过8~12周的治疗后,患者右侧眶额叶皮层前外侧及右侧尾状核糖代谢水平显著降低,认为治疗前患者双侧眶额叶皮层的糖代谢水平越低治疗效果越好^[33]。Nakatani等^[34]探讨了行为治疗成功案例的局部脑血流变化,发现右侧尾状核与患者的症状改善相关。以上研究均提示,采用功能磁共振方法可作为预测治疗反应的一种客观方法,不仅可预测药物治疗反应,也适用于其他心理治疗方式^[35]。

3.2 心理治疗后神经影像变化

静息态神经影像研究表明,经心理治疗,有效的患者的眶额叶皮层、下丘脑及尾状核区域脑血流下降。但也有研究报道指出,以上脑区血流增加,提示共病抑郁、正在使用选择性5-羟色胺抑制剂及不同的治疗方法可能是重要的混淆因素^[36]。关于强迫症患者心理治疗的功能性磁共振研究较少,主要集中于患者的认知功能及症状诱发,结果显示患者在任务执行及脑区活动上既有增强也有减弱;同时,症状诱发的研究报道,经过治疗后患者眶额叶皮层、前扣带回及下丘脑区域活动减弱^[14]。研究表明,接受CBT治疗后,患者右侧眶额叶皮层、双侧中额叶皮层、左侧小脑半球及小脑蚓部局部一致性减弱,而在左侧尾状核局部一致性增加,认为强迫症状的缓解尤其与右侧眶额叶皮层及左侧小脑半球局部一致性相关^[35]。

4 存在的问题

4.1 较少探索不同心理治疗方法的作用环路

通过比较ERP、认知疗法及认知行为疗法,三者之间存在疗效差异,说明认知技术及行为技术可能作用于不同的神经环路而起效;认知行为疗法疗效确切,但仍有近1/2的患者在治疗结束时症状未得到明显改善。因此,CBT治疗强迫症的治疗效果仍然受某些未知因素影响,需要进一步探索其治疗机制。

4.2 较少涉及心理治疗结果预测研究

目前研究较少有涉及CBT对强迫症治疗结果的预测^[14],只有个别研究进行了小规模的前试验^[37],强迫症患者的治疗方案大多是基于临床经验,缺乏客观的依据。部分强迫症患者药物治疗疗效较差,而对CBT治疗或CBT联合药物治疗疗效较好。提示存在部分患者如果不接受CBT治疗其症状无法最大化缓解;目前不能对CBT治疗的效果进行预测。如果能够研究清楚这一问题,就能够更精准地为特定强迫症患者提供CBT治疗,并且指导预测CBT疗效差的患者接受其他治疗方

式;精神科医师及心理治疗师就可以更好地为强迫症患者提供适合的治疗方法。

4.3 较少涉及难治性强迫症的治疗预测、治疗效果及脑影像研究

强迫症患者接受10~12周的规范治疗后,40%~60%的患者对治疗无应答,甚至有很多患者经过了多种药物的规范治疗后强迫症状仍然持续存在。针对这一部分特定患者的脑影像特点、治疗模式、治疗效果预测以及更优化的治疗方式,仍有待于进一步研究。

5 结语

认知行为治疗中存在未知因素影响治疗效果,认知技术及行为技术可能通过不同的神经环路或同一神经环路的不同部位或顺序起效。目前的治疗方式可以改善一部分强迫症患者的症状,但仍缺乏治疗方式的预测性研究。未来如何获取可靠的神经影像学依据来帮助判断强迫症的疾病基础、治疗选择及治疗预后均是很有挑战性的问题。

参考文献:

- [1] Yang XY, Sun J, Luo J, et al. Regional homogeneity of spontaneous brain activity in adult patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioural therapy[J]. J Affect Disord, 2015, 188: 243-251.
- [2] 王国强, 张亚林, 程灶火, 等. 首诊强迫症患者的临床特点与心理防御机制研究[J]. 中国临床心理学杂志, 2006, 14(2): 126-128.
- [3] Millet B, Dondaine T, Reymann JM, et al. Obsessive compulsive disorder networks: positron emission tomography and neuropsychology provide new insights[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53241.
- [4] 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.
- [5] Zhang T, Wang J, Yang Y, et al. Abnormal small-world architecture of top-down control networks in obsessive-compulsive disorder[J]. J Psychiatry Neurosci, 2011, 36(1): 23-31.
- [6] 张亚林, 曹玉萍. 一所医院的神经症各亚型构成比10年变化[J]. 中华精神科杂志, 2001, 34(4): 45-46.
- [7] Seibell PJ, Hollander E. Management of obsessive-compulsive disorder[J]. F1000Prime Rep, 2014(6): 68.
- [8] Fenske JN, Petersen K. Obsessive-compulsive disorder: diagnosis and management[J]. Am Fam Physician, 2015, 92(10): 896-903.
- [9] Olatunji BO, Davis ML, Powers MB, et al. Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and moderators[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(1): 33-41.
- [10] Warren R, Thomas JC. Cognitive-behavior therapy of obsessive-compulsive disorder in private practice: an effectiveness study[J]. J Anxiety Disord, 2001, 15(4): 277-285.

- [11] Goodyer IM, Tsancheva S, Byford S, et al. Improving mood with psychoanalytic and cognitive therapies (IMPACT): a pragmatic effectiveness superiority trial to investigate whether specialised psychological treatment reduces the risk for relapse in adolescents with moderate to severe unipolar depression: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *Trials*, 2011, 12: 175.
- [12] Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, et al. Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(2): 335-338.
- [13] Abramowitz JS, Franklin ME, Foa EB. Empirical status of cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: A meta-analytic review[J]. *Romanian Journal of Cognitive & Behavioral Psychotherapies*, 2002, 2(2): 89-104.
- [14] O'Neill J, Feusner JD. Cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: access to treatment, prediction of long-term outcome with neuroimaging[J]. *Psychol Res Behav Manag*, 2015, 8: 211-223.
- [15] Eddy KT, Dutra L, Bradley R, et al. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder[J]. *Clin Psychol Rev*, 2004, 24(8): 1011-1030.
- [16] Rosa-Alcazar AI, Sanchez-Meca J, Gomez-Conesa A, et al. Psychological treatment of obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis[J]. *Clin Psychol Rev*, 2008, 28(8): 1310-1325.
- [17] Nakao T, Okada K, Kanba S. Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2014, 68(8): 587-605.
- [18] Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology[J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 72(3): 195-221.
- [19] Saxena S, Rauch SL. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2000, 23(3): 563-586.
- [20] van der Straten AL, Denys D, van Wingen GA. Impact of treatment on resting cerebral blood flow and metabolism in obsessive compulsive disorder: a meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17464.
- [21] Elliott R, Dolan RJ, Frith CD. Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: evidence from human neuroimaging studies[J]. *Cereb Cortex*, 2000, 10(3): 308-317.
- [22] Reess TJ, Rus OG, Gürsel DA, et al. Association between hippocampus volume and symptom profiles in obsessive-compulsive disorder[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 17: 474-480.
- [23] van der Wee NJ, Ramsey NF, Jansma JM, et al. Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex[J]. *Neuroimage*, 2003, 20(4): 2271-2280.
- [24] Rauch SL, Wedig MM, Wright CI, et al. Functional magnetic resonance imaging study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 61(3): 330-336.
- [25] Penades R, Catalan R, Rubia K, et al. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder[J]. *Eur Psychiatry*, 2007, 22(6): 404-410.
- [26] Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, et al. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(7): 1282-1284.
- [27] 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.
- [28] Hampshire A, Owen AM. Fractionating attentional control using event-related fMRI[J]. *Cereb Cortex*, 2006, 16(12): 1679-1689.
- [29] 范青, 肖泽萍. 中国强迫症的神经影像学进展(英文)[J]. *上海精神医学*, 2013, 25(2): 81-90.
- [30] Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives[J]. *Science*, 2008, 321(5887): 421-422.
- [31] Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, et al. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47(9): 840-848.
- [32] Mechler K, Häge A, Schweinfurth N, et al. Glutamatergic Agents in the Treatment of Compulsivity and Impulsivity in Child and Adolescent Psychiatry: a Systematic Review of the Literature[J]. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother*, 2017(18): 1-18.
- [33] Saxena S, Brody AL, Maidment KM, et al. Localized orbitofrontal and subcortical metabolic changes and predictors of response to paroxetine treatment in obsessive-compulsive disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21(6): 683-693.
- [34] Nakatani E, Nakgawa A, Ohara Y, et al. Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder[J]. *Psychiatry Res*, 2003, 124(2): 113-120.
- [35] Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, et al. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(3): 399-419.
- [36] Thorsen AL, van Den Heuvel OA, Hansen B, et al. Neuroimaging of psychotherapy for obsessive-compulsive disorder: A systematic review[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 233(3): 306-313.

(收稿日期:2017-10-28;修回日期:2017-11-29)