

## 综述

# 广泛性焦虑障碍血氧水平依赖性功能磁共振的进展

## 1. 广东医学院

(广东 湛江 524023)

## 2. 广东医学院附属医院放射科

(广东 湛江 524001)

罗树存<sup>1</sup> 罗泽斌<sup>2</sup>

【关键词】广泛性焦虑障碍; 血氧水平依赖性功能磁共振成像

【中图分类号】R445.2

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2016.04.040

通讯作者: 罗泽斌

广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder, GAD)主要表现为患者不明确、缺乏焦虑具体内容的难以控制的持续过分焦虑,常伴有自主神经功能紊乱等症状,症状至少持续6个月以上,是各种焦虑障碍中常见一种见<sup>[1,2]</sup>。该疾病可见于各个年龄组,但多数患者20多岁开始发病<sup>[3]</sup>。血氧水平依赖性功能磁共振成像(Blood oxygenation level dependent functional Magnetic Resonance Imaging, BOLD-fMRI)技术目前已广泛应用到癫痫、脑卒中等多种疾病研究中,也为研究GAD的神经机制提供了新的途径<sup>[4,5]</sup>。本文就GAD神经生物学机制以及BOLD-fMRI的研究进展进行综述。

## 1 焦虑的形成机制

目前对GAD的研究仍相对较少,其具体发病机制仍未完全清楚<sup>[6,7]</sup>。以往研究<sup>[8]</sup>表明不同的恐惧相关信息形成的焦虑情绪有两条基本神经通路:第一条神经通路是能迅速应对威胁但精细度较低的模式,恐惧相关信息从丘脑直接输入杏仁体基底外侧核,再传至杏仁体中央核;第二是反应较慢的但更精细的模式,恐惧相关信息从丘脑上传至大脑高级皮层结构,这些大脑高级皮层结构对危险相关刺激进行加工评估后再传入杏仁核,从而传入并调节杏仁核及相关边缘系统的活动。以上两条通路最终经杏仁核中央核整合信息并调节自主神经反应以及引起恐惧行为,焦虑的神经通路出现异常均可能引起病理性焦虑的产生。然而这些神经通路为对动物模型研究得出的相关结论,对于人类GAD的发病机制仍不明了。

## 2 BOLD-fMRI方面的研究

BOLD-fMRI成像技术的大致成像原理是大脑进行感知及认知活动时,神经元活动区的血流量增加,导致神经元活动区的氧合血红蛋白量多于非活动区,从而使神经元活动区出现信号的改变,可反映大脑皮层功能区的激活情况,因此可用于对GAD的生理病理进行探索性研究。<sup>[9]</sup>目前大多数学者运用BOLD-fMRI对GAD焦虑情绪形成的基本神经通路中的脑结构(如杏仁核)进行研究时现确实存在活动异常<sup>[10]</sup>。近年来对GAD的BOLD-fMRI的研究主要可分为局部脑功能、脑区间功能连接以及治疗后的功能改变,但这些具体的研究结果不尽一致<sup>[11,12]</sup>。

**2.1 局部脑功能的研究** 局部脑功能分析方法包括低频振幅法、局部一致性法,可通过测定局部脑区活动性幅度或自发性活动,从而发现活动异常的脑区<sup>[13]</sup>。目前对GAD患者局部脑功能磁共振研究主要集中于杏仁核、前额叶及前扣带回。

杏仁核分是信息整合、传递以及产生自发恐惧行为反应的中心。有研究表明与杏仁核相关的恐惧环路参与病理性焦虑形成<sup>[14]</sup>。同时多项BOLD-fMRI研究结果显示GAD患者的杏仁核活动异常,并且大部分提示的GAD患者的杏仁核激活增高,研究者由此认为外界刺激诱发GAD患者的杏仁核过度激活而引起焦虑情绪<sup>[10]</sup>。如有文献报道<sup>[15]</sup>17例青少年GAD患者在执行点探测任务观看生气面孔时,右侧杏仁核激活明显增强,并且其激活与焦虑的严重程度呈正相关。对成人及老年人的研究结果与青

少年相似。有研究显示在17及18例成人GAD患者情绪调节和冲突任务中,正常人可通过降低杏仁核激活来适应情感冲突,但GAD患者却出现杏仁核的激活增强<sup>[16,17]</sup>。此外,在研究16例老年GAD患者在执行情感stroop任务及图片任务时亦发现杏仁核激活增强<sup>[18]</sup>。然而,也有部分研究出现了不一致、甚至相反的结果。有对16例青少年GAD伴或不伴有社交恐惧症患者进行决策任务研究发现患者杏仁核的激活与焦虑程度无明显相关性<sup>[19]</sup>。另在静息态BOLD-fMRI方面研究发现成人及青少年首发未经治疗的GAD患者杏仁核均无活动异常<sup>[20,21]</sup>。

以上大部分的研究均提示GAD患者的杏仁核激活增高,但亦有部分研究结果不一致,从上述研究可以看出各研究的方法、共病情况不尽相同,这些因素是否对研究结果产生影响仍不清楚,杏仁核的活动变化在GAD中的确切作用仍有待进一步研究。

前额叶主要与注意、思考及任务执行等高级认知活动相关,而扣带回在行为规划与执行的高级调控、情绪信息管理等方面起重要作用。大部分GAD患者前额叶及前扣带回的研究结果提示激活的减低,反映其对杏仁核自上而下控制功能的缺陷。其中Palm等<sup>[22]</sup>比较分析了执行面部表情情感任务的15例成人女性GAD患者和16例健康对照者,GAD患者在观看恐惧、悲伤、生气、愉快的面部表情时前额叶激活减低,并且在观看恐惧、愉快的面部表情时前扣带回激活亦减低。另外,尤美娜等<sup>[20]</sup>在19例青少年GAD首发患者静息fMRI研究中发现,与正常对照相比,GAD患者的双侧额中回、左侧额上回、前扣带回亦表现为激活降低。然而也有极少数研究

的前额叶亦出现了相反的研究结果。如在Strawn等<sup>[23]</sup>呈现非人面部表情图片任务研究中,10例青少年GAD患者的额中回和腹外侧前额叶激活增强,研究者认为是GAD患前额叶在情绪调节过程中代偿性激活的缘故。而在前扣带回方面暂未发现有活动增强的研究报道,仅郭家羽等<sup>[24]</sup>在磁共振质子波谱成像研究中发现,19例GAD患者的双侧扣带回前后部白质、皮质物质代谢水平明显增高并与焦虑症状呈正相关。

由此可知,GAD患者前额叶及前扣带回的研究结果总体上较一致,另外前额叶及前扣带回各亚区与该疾病的关系仍可进一步深入研究。

对GAD的局部脑功能激活的研究,也有少量研究发现其他脑区活动异常。如有对5例GAD患者及10例惊恐障碍患者执行情绪Stroop任务的研究<sup>[25]</sup>显示,GAD患者的丘脑的激活大于健康对照。另有研究<sup>[26]</sup>显示15例成年GAD患者在执行赌博任务时基底终纹核激活增强。但目前对于其他脑区的局部脑功能研究仍较少,并且这些研究结果均不尽一致。

**2.2 脑功能连接的研究** 脑区功能连接指不相邻脑区间的神经生理活动在时间上的相关性,能够反映局部神经环路间的相互作用及功能协调模式<sup>[27]</sup>。目前研究者运用功能连接来揭示GAD功能和解剖上密切联系的局部神经环路有无异常,现有文献多倾向于分析杏仁核、前额叶、扣带回与其他脑区间的功能连接改变,尤其以杏仁核最为多见。

有对15例青少年GAD患者的静息态fMRI研究<sup>[28]</sup>显示,与正常对照者相比,把杏仁核基底内侧核设为感兴趣区时其与腹内侧前额叶及前扣带回的功能连接减弱,

并且焦虑症状的严重程度与杏仁核-额上回的功能连接呈负相关。另有对10青少年GAD患者进行情绪及中性图片选择任务的研究发现,当把右侧腹外侧前额叶设为感兴趣区时其与内侧前额叶功能连接减弱,而把右侧杏仁核设为感兴趣区时其与后扣带回功能连接减弱<sup>[23]</sup>。由此提示GAD患者杏仁核、前额叶、扣带回间功能联系及相互间的协调关系出现异常。

但在成人GAD方面的功能连接研究,Etkin等<sup>[29]</sup>对16名成人GAD以杏仁核作为感兴趣区进行静息态fMRI研究发现,杏仁核与以岛叶、扣带回为基础的突显网络功能连接显著减弱,但与额顶叶执行控制网络的功能连接明显增强。但研究病例存共病及服药因素,该研究结果与青少年的不尽一致,是否受该因素影响仍需进一步研究。

而目前因对老年性GAD患者的共病、服药及年龄相关的脑体积改变等混杂因素难以克服,同时老年性GAD多存在反复治疗病史,对其功能连接方面的研究较少。Andreescu等<sup>[30]</sup>对27例老年性GAD患者进行以后扣回作为感兴趣区的静息态fMRI功能连接研究显示,后扣带回-岛叶功能连接增强并且与患者病程呈显著正相关,而后扣带回-内侧前额叶的功能连接和焦虑程度呈负相关。

综上所述,大部分的研究显示杏仁核与前额叶、扣带回功能连接减弱,提示GAD患者以杏仁核为基础的情绪调节神经网络异常,体现前额叶、扣带回对杏仁核自上而下的控制缺陷,这与大部分局部脑功能的研究观点相一致。但年龄因素对GAD各脑区功能连接的影响仍需我们未来进行探讨。而目前对其他脑区的功能连接研究仍较分散并且具体作用仍

不明了。如有对26例首发青少年GAD患者进行静息态fMRI的研究<sup>[31]</sup>发现右侧杏仁核分别与小脑右后叶及前叶、岛叶、颞上回、壳核的功能连接增强,并且其与小脑的功能连接和焦虑的严重程度呈负相关。

**2.3 GAD治疗后的研究** 目前BOLD-fMRI亦可用于GAD患者治疗后的研究,多通过评估治疗后脑区的活动反应或改变。Maslowsky J等<sup>[32]</sup>研究发现14例青少年GAD患者的经认知行为疗法和选择性5-羟色胺再摄取抑制剂治疗后,与正常对照者相比,GAD患者的右侧腹外侧前额叶激活较治疗前增强。另有学者对一种基于注意减压疗法的疗效进行研究,未治疗前26例GAD患者的杏仁核激活明显,而经8个星期的干预治疗后杏仁核激活下降而腹外侧前额叶激活明显增强,同时杏仁核与前额叶脑区的功能连接明显增强,其功能连接从负变为正连接<sup>[33]</sup>。而Andreescu C等<sup>[34]</sup>在老年GAD患者焦虑再评价任务的研究中发现,28例未经治疗的老年GAD患者的室旁核与杏仁核的功能连接增强,经12周的药物治疗后其执行控制网络背外侧前额叶与数个额叶脑区功能连接增强。

从上述文献可以看出,GAD治疗前杏仁核出现高激活,而治疗后其激活减低的同时前额叶激活增强,提示GAD的治疗效果可能与前额叶的激活增强有关。

### 3 BOLD-fMRI在GAD研究方面的展望

统观近年来BOLD-fMRI技术在GAD方面的研究,各报道间存在以下差异:(1)各研究采用的研究方法不尽一致,既往BOLD-fMRI研究多采用的任务设计不尽相同,有视

觉刺激、听觉刺激、认知任务等刺激模式,同时近年来少数运用静息态的研究方法,如尤美娜及张会平等<sup>[20,21]</sup>人;(2)样本无统一的入选标准;(3)评估各治疗方法的疗效时,各治疗方法或药物多不一致,重复性较少。虽然目前的研究结果有不一致的地方,但现有的文献报道提示GAD患者确实存在脑功能的异常,特别是杏仁核、前额叶及前扣带回对GAD的具体作用仍是我们未来BOLD-fMRI研究的重点。BOLD-fMRI在脑科学的应用为我们研究GAD提供了一个无创、简便易行的方法,让我们可以更深入地了解该疾病的发病机制及治疗预测。

### 参考文献

- [1] Kessler RC, Gruber M, Hettema JM, et al. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the National Comorbidity Survey follow-up[J]. *Psychol Med*, 2008, 38(3): 365-374.
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013: 1-37.
- [3] Ma X, Xiang YT, Cai ZJ, et al. Generalized anxiety disorder in China: prevalence, sociodemographic correlates, comorbidity, and suicide attempts[J]. *Perspect Psychiatr Care*, 2009, 45(2): 119-127.
- [4] 乔鹏飞, 牛广明, 韩晓东. 利用脑局部一致性算法对原发性复杂部分性发作癫痫的磁共振研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2011, 9(05): 32-35.
- [5] 刘圣华, 储成凤, 杨明, 等. 脑卒中后运动神经网络重组的横向功能磁共振研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2010, 8(01): 1-4.
- [6] Dugas MJ, Anderson KG, Deschenes SS, et al. Generalized anxiety disorder publications: where do we stand

a decade later?[J]. *J Anxiety Disord*, 2010, 24(7): 780-784.

- [7] Francois C, Despiegel N, Maman K, et al. Anxiety disorders, major depressive disorder and the dynamic relationship between these conditions: treatment patterns and cost analysis[J]. *J Med Econ*, 2010, 13(1): 99-109.
- [8] Cannistraro PA, Rauch SL. Neural circuitry of anxiety: evidence from structural and functional neuroimaging studies[J]. *Psychopharmacol Bull*, 2003, 37(4): 8-25.
- [9] Binkofski F, Seitz RJ. Modulation of the BOLD-response in early recovery from sensorimotor stroke[J]. *Neurology*, 2004, 63(7): 1223-1229.
- [10] Costafreda SG, Brammer MJ, David AS, et al. Predictors of amygdala activation during the processing of emotional stimuli: a meta-analysis of 385 PET and fMRI studies[J]. *Brain Res Rev*, 2008, 58(1): 57-70.
- [11] Blair K, Shaywitz J, Smith BW, et al. Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: evidence for separate disorders[J]. *Am J Psychiatry*, 2008, 165(9): 1193-1202.
- [12] McClure EB, Monk CS, Nelson EE, et al. Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64(1): 97-106.
- [13] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400.
- [14] Shin LM, Liberzon I. The neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1): 169-191.
- [15] Monk CS, Telzer EH, Mogg K, et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and

- adolescents with generalized anxiety disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2008, 65(5): 568-576.
- [16] Etkin A, Prater KE, Hoeft F, et al. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2010, 167(5): 545-554.
- [17] Etkin A, Schatzberg AF. Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders[J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(9): 968-978.
- [18] Price RB, Eldreth DA, Mohlman J. Deficient prefrontal attentional control in late-life generalized anxiety disorder: an fMRI investigation[J]. *Transl Psychiatry*, 2011, 1:e46.
- [19] Krain AL, Gotimer K, Hefton S, et al. A functional magnetic resonance imaging investigation of uncertainty in adolescents with anxiety disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(6): 563-568.
- [20] 尤美娜, 程文红, 门卫伟, 等. 青少年广泛性焦虑障碍患者静息态功能磁共振成像研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2012, 22(05): 306-309.
- [21] 张会平, 冉淑华, 黎海涛, 等. 广泛性焦虑症静息态功能MRI的局部一致性研究[J]. *放射学实践*, 2014, 29(12): 1387-1391.
- [22] Palm ME, Elliott R, McKie S, et al. Attenuated responses to emotional expressions in women with generalized anxiety disorder[J]. *Psychol Med*, 2011, 41(5): 1009-1018.
- [23] Strawn JR, Bitter SM, Weber WA, et al. Neurocircuitry of generalized anxiety disorder in adolescents: a pilot functional neuroimaging and functional connectivity study[J]. *Depress Anxiety*, 2012, 29(11): 939-947.
- [24] 郭家羽, 谭立文, 张德清, 等. 广泛性焦虑障碍患者脑扣带回物质代谢特点探究[J]. *中国临床心理学杂志*, 2015, 23(01): 60-62+66.
- [25] 陈静, 施慎逊, 汤伟军, 等. 广泛性焦虑障碍和惊恐障碍患者情绪Stroop任务功能磁共振研究[J]. *临床精神医学杂志*, 2012, 22(06): 390-393.
- [26] Yassa MA, Hazlett RL, Stark CE, et al. Functional MRI of the amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during conditions of uncertainty in generalized anxiety disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2012, 46(8): 1045-1052.
- [27] Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, et al. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993, 13(1): 5-14.
- [28] Roy AK, Fudge JL, Kelly C, et al. Intrinsic functional connectivity of amygdala-based networks in adolescent generalized anxiety disorder[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013, 52(3): 290-299. e2.
- [29] Etkin A, Prater KE, Schatzberg AF, et al. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2009, 66(12): 1361-1372.
- [30] Andreescu C, Sheu LK, Tudorascu D, et al. The ages of anxiety--differences across the lifespan in the default mode network functional connectivity in generalized anxiety disorder[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(7): 704-712.
- [31] Liu WJ, Yin DZ, Cheng WH, et al. Abnormal functional connectivity of the amygdala-based network in resting-state fMRI in adolescents with generalized anxiety disorder[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 459-467.
- [32] Maslowsky J, Mogg K, Bradley BP, et al. A preliminary investigation of neural correlates of treatment in adolescents with generalized anxiety disorder[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2010, 20(2): 105-111.
- [33] Holzel BK, Hoge EA, Greve DN, et al. Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training[J]. *Neuroimage Clin*, 2013, 2: 448-458.
- [34] Andreescu C, Sheu LK, Tudorascu D, et al. Emotion reactivity and regulation in late-life generalized anxiety disorder: functional connectivity at baseline and post-treatment[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23(2): 200-214.

(本文编辑: 张嘉瑜)

【收稿日期】2016-03-11