

惊恐障碍的神经解剖学研究进展

江苏镇江神经精神病防治中心* 田志宏

在 1982 年~1987 年美国 NIMH 的研究人员发现焦虑障碍是美国最流行的精神疾病^[1]。然而对惊恐障碍的病因学认识却分成两派。生物精神病学的研究者假定惊恐障碍引起脑部神经化学、新陈代谢、遗传和受体生理学等方面的异常。他们普遍赞成对惊恐障碍采用精神药物的治疗。行为研究者们认为：惊恐障碍的病因学是建立在学习理论和认知心理学的基础之上。他们则赞成行为疗法和认知疗法。他们认为药物治疗或者无效，或者仅仅使症状缓解，一旦药物治疗停止，这种疗效便会消失^[1]。

Gorman (1989) 提出如下假说：惊恐障碍存在三种不同的临床成分——急性惊恐发作，期待性焦虑，恐怖性回避。这三种临床现象的出现分别同脑干、边缘系统、前部额叶皮层三种不同的神经解剖位置有关。这三个中枢胞核间相互的神经支配可以解释疾病的起源和它的临床表现^[1]。还有人认为惊恐发作与 HPA 轴功能有关。

一、脑干和惊恐发作

有证据说明急性惊恐发作是由于脑干的神经元放电所产生。首先是临床观察到：惊恐发作主要是植物神经系统的症状骤增。其次是实验室研究证明，惊恐可由药物所诱发。这些药物包括乳酸钠，育亨宾宁碱，咖啡因，异丙肾上腺素和去甲肾上腺素等^[1]。

可乐亭是一个 α_2 -肾上腺素能受体激动剂，能降低去甲肾上腺素功能。Charney (1986) 给 21 例健康受试者，26 例未服药的伴惊恐发作的广场恐怖症者服用可乐亭。可乐亭能显著减少血浆 MHPG 水平，维持舒张压，使生长激素水平稍增加，以及病人自感倦睡。这些发现指出：在某些惊恐障碍病人，存在去甲肾上腺素能活动调节异常^[2]。

动物研究显示增加中枢去甲肾上腺素能活动可以促发焦虑，这提示惊恐障碍的病人可能有去甲肾上腺素能功能障碍，可能系 α_2 -肾上腺素能受体功能缺陷。Nutt (1989) 观察 16 例惊恐障碍病人，以及年龄和性别与之匹配的对照组，同时作可乐亭激发试验。虽然病人在 α_2 -肾上腺素能受体功能上无恒定的改变，但他们对可乐亭的反应，与对照组有很多不同。可乐亭的某些反应（例如血压，抗焦虑，MHPG 下降）增加，而镇静和生长激素释放却减弱。生长激素受体是突触后的，位于下丘脑。Nutt 推测惊恐发作系去甲肾上腺素释放发生波动^[3]。

George (1989) 对 6 例健康受试者静注乳酸，并过度换气。结果在敏感的个体中常能引起惊恐，副交感神经系统活性明显降低。交感和副交感神经之间张力平衡显著改变，促进了交感活性。这些与临床观察相一致，使用乳酸可导致很多与副交感神经阻断相似的症状，尤其是显著的心动过速。但对乳酸能通过血脑屏障，仍然有争论^[4]。诱发惊恐的临床表现，与惊恐自然发作非常类似。已知所有能阻断临床发作的药物对诱发的惊恐都有效^[1]。

育亨宾宁碱是 α_2 -肾上腺素能受体拮抗剂，它能引起中枢神经系统去甲肾上腺素能放电增加，并增加脑桥核、蓝斑的激动率 (firing rate)。蓝斑核是中枢去甲肾上腺素能活性中枢。去甲肾上腺素的代谢物 MHPG，在使用育亨宾宁碱之后增加。Charney (1984) 给惊恐障碍的病人口服 20 毫克育亨宾宁碱，与对照组相比，病人产生更严重的焦虑和更频繁的惊恐发作。受试者 MHPG 水平增加，证实育亨宾宁碱增加中枢去甲肾上腺素能的更新^[1]。根据该项研究，可以

假设由于脑干去甲肾上腺素能中枢(蓝斑核)兴奋性增加,而激发了惊恐。根据此假设,能减少蓝斑核兴奋性的药物,就应该能防止惊恐发作。可乐享有暂时性的抗惊恐效应,但因副作用大,临床上难以实际应用^[1]。

惊恐障碍的病人吸入二氧化碳可以引起惊恐,而正常受试者却不会。Elam 等发现动物吸入二氧化碳,能引起蓝斑核激动率的增加。有人推测与正常对照者相比,惊恐障碍的病人有着更敏感的脑干二氧化碳受体^[1]。五羟色胺能传递在惊恐发作中也起着重要作用。刺激动物的中脑背侧缝际核区域也可引起焦虑样反应。Kahn (1987) 发现:50%的惊恐障碍的病人,服用小剂量的 MCPP (五羟色胺能激动剂),会导致惊恐发作,而正常对照组服用此药却不会发生。因此他认为与正常对照组相比,惊恐障碍病人对 MCPP 反应阈值降低,五羟色胺能受体过度敏感^[1]。总之,脑干三个应激区(延髓化学感受器,去甲肾上腺素能的脑桥蓝斑核,或五羟色胺能的中脑背侧缝际核)中任一刺激,均可能引起惊恐发作。

Levinson (1986) 认为惊恐障碍病人患有前庭功能障碍,可通过服用抗组织胺药加以矫正。急性惊恐期间,常有眩晕和不稳定感,可能脑桥核(包括蓝斑)可以投射到小脑,因此脑干的放电可以刺激小脑中枢,而引起眩晕^[1]。

Hayward (1989) 发现女性惊恐障碍患者的血清胆固醇增高。交感神经激活增加了脂蛋白脂酶的活力,从而导致了血清中游离脂肪酸增高^[5]。

Roy-Byrne (1990) 观察 9 例惊恐障碍,10 例对照者的 α -氨基丁酸-苯二氮杂革类的超分子结构的功能敏感性。增加安定静脉注射的剂量,比较两组病人的眼球迅速扫视运动,对眼球运动速率,对记忆和镇静作用等影响。发现惊恐障碍病人对安定的敏感性降低。镇静和记忆作用则无区别。提示惊恐障碍与脑干的 α -氨基丁酸-苯二氮杂革类的超分子结构有关,而脑干控制两眼的迅速扫视运动。Roy-Byrne 推测敏感性下降可能是去甲肾上腺素能

过度活动所致^[6]。

二、边缘叶和期待性焦虑

边缘叶被认为是人类许多基本情绪(包括愤怒,恐怖等)的中枢,期待性焦虑与之有关。在动物实验中,刺激边缘结构可产生恐惧反应。边缘叶扣带回的损害,在人类可使焦虑减少^[1]。

George (1989) 复习文献发现,惊恐发作病人在 PET 检查时,存在边缘结构异常。

Reiman (1989) 用 PET 测定局部血流检查在注射乳酸钠前和注射期间,惊恐障碍病人和正常对照组的局部神经元的活动。结果发现乳酸钠诱发惊恐时,有双侧颞叶,双侧脑岛皮层,屏状核或外侧壳核,双侧上丘或靠近上丘处,左前小脑蚓部或其附近的血流显著增加。许多研究者认为局部的血流改变与局部神经元活动改变有关^[7]。

苯二氮杂革类,例如安定,在正常剂量范围内对急性惊恐发作仅有轻微作用,但对期待性焦虑却疗效显著。Gorman (1985) 显示静注安定可使惊恐障碍病人的普遍性焦虑显著减少,但不能阻断乳酸钠诱发的惊恐。人脑边缘区域的苯二氮杂革类受体特别丰富,因此苯二氮杂革类治疗仅对期待性焦虑有效^[1]。

惊恐发作期间,除了从脑干直接接受神经刺激以外,边缘叶可能对急性过度换气引起的大脑血流改变特别敏感。过度换气引起的低碳酸血症,可以有力地刺激脑血管收缩,使脑血流量显著减少,脑组织相对缺氧。惊恐发作时常有眩晕、失定向和现实解体,是继发于过度换气 and 大脑血流量减少。Gorman (1989) 认为惊恐起源于脑干,但边缘叶放电本身也可诱发惊恐^[1]。

三、额叶前皮层和恐怖性回避

人类在有害刺激停止后,恐怖性回避可维持较长时间。有些广场恐怖病人仅有 1、2 次惊恐发作,但他们对曾对发作过的地点,可以回避数年之久。恐怖性回避是一种学习现象,它涉及到实质性的认知能力,属于较高级的皮层中枢^[1]。

阻断惊恐发作的药物常不能缓解恐怖性回

避。必须运用心理治疗,对病人进行等级脱敏和认知重建。要将松弛技巧与脱敏疗法结合起来,以减少恐怖性刺激时的期待性焦虑^[1]。

有人认为皮质网状通路终止于桥脑嘴核和延髓的网状巨细胞核,是产生惊恐的主要部位。从髓质网状区域到蓝斑核存在着一个回路,通过背侧上行束到达边缘叶和前额叶皮层,然后返回到网状巨细胞核。这些神经通道构成了“惊恐障碍回路”^[1]。

有些病人常使用各种认知和行为疗法,去对付发作和表现出来的短暂的恐怖性回避。对前额皮层刺激被控制,而脑干的植物神经刺激的诱发未能控制。若使用抗惊厥药物治疗,不仅能中止发作,并能完全缓解恐怖性回避^[1]。

四、HPA 轴和惊恐发作

正常个体暴露于应激时,皮质醇水平较高。Hollander (1989) 研究 103 例惊恐障碍或伴有惊恐发作的广场恐怖症,以 32 例正常者为对照。未发现皮质醇增加的证据。这可能表示在惊恐期间 HPA 轴调节反常。可归结为在惊恐障碍期间对促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)反应迟钝。与普遍性焦虑相比较,惊恐障碍时的焦虑存在着不同的病理生理机制。前者可能由于中

枢化学感受器或生物胺核居间调节,而后者可能是由苯二氮杂革类— γ -氨基丁酸氯化物受体综合作用,在皮层或皮质下中枢居间调节^[8]。
(本文承万文鹏教授审校 特表谢忱)

参 考 文 献

1. Gorman JM, et al. A neuroanatomical hypothesis for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 148.
2. Charney DS, et al. Abnormal regulation of noradrenergic function in panic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 1042.
3. Nutt DJ. Altered central α_2 -adrenoceptor sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 165.
4. George DT, et al. Lactate and hyperventilation substantially attenuate vagal tone in normal volunteers. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 153.
5. Hayward C, et al. Plasma lipid level in patients with panic disorder or agoraphobia. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 917.
6. Roy-Byrne PP, et al. Reduced benzodiazepine sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 534.
7. Reiman EM, et al. Neuroanatomical correlates of a lactate-induced anxiety attack. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 493.
8. Hollander E, et al. Cortisol and sodium lactate—induced panic. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 135.

(1992 年 1 月 14 日收稿)

临床精神医学杂志 1992 年第 2 卷第 3 期

精神疾病与社会心理因素关系的初步探讨 (摘要)

江苏徐州精神病院* 戴安德 许爱琴 张 玮
王金堂 刁绍勋 姚 华

于 1990 年 11 月至 1991 年 1 月对徐州市的两个区中 18 个街道的 54 个居委会,随机抽查 3 240 户计 9 636 人的精神疾病和社会心理因素情况,发现有精神分裂症 39 人,患病率为 4.0%,精神发育迟滞 17 人,患病率为 1.8%,癫痫及其精神障碍 5 人,患病率为 0.5%,其它精神疾病 12 人,患病率为 1.2%。

73 例精神疾病患者中男 47 例,女 26 例。精神分裂症的病程 7 个月~49 年,平均 18.7 年;39 例中有 11 例从未治疗,5 例曾服药不足 2 个月;38 例由心理因素诱发,仅 1 例发病与躯体因素有关。精神发育迟滞和癫痫的发病多与躯体疾病、外伤、发热等有关。患者的居住

条件多数较差,一家居住面积 $<20\text{m}^2$ 18 例,21~30 m^2 19 例,31~40 m^2 16 例, $>40\text{m}^2$ 20 例,多无独用的卫生间。部分病人在家中不能受到应有的关心、照顾和尊重,有的受到偏见和虐待。因此作者认为精神疾病,尤其是精神分裂症的发病,与社会心理因素有着密切的关系。改善居住和家庭环境,对病人有充分的心理支持和生活照料,切实做好心理卫生工作,对精神疾病的预防有极其重要作用。

(1992 年 4 月 8 日收稿 1992 年 4 月 29 日修回)