

电 子 科 技 大 学

UNIVERSITY OF ELECTRONIC SCIENCE AND TECHNOLOGY OF CHINA

硕士学位论文

MASTER THESIS



论文题目 基于静息态功能磁共振成像的广泛性
焦虑障碍脑功能异常研究

学 科 专 业 应用心理学

学 号 201621120112

作者姓名 南晓宇

指导教师 崔 茜 副教授

分类号 _____ 密级 _____

UDC ^{注 1} _____

学 位 论 文

基于静息态功能磁共振成像的广泛性焦虑 障碍脑功能异常研究

(题名和副题名)

南晓宇

(作者姓名)

指导教师	崔 茜	副教授
	电子科技大学	成 都

(姓名、职称、单位名称)

申请学位级别 硕士 学科专业 应用心理学

提交论文日期 2019.5.14 论文答辩日期 2019.5.21

学位授予单位和日期 电子科技大学 2019 年 6 月

答辩委员会主席 _____

评阅人 _____

注 1: 注明《国际十进分类法 UDC》的类号

**Study on Brain Functional Abnormalities of
Generalized Anxiety Disorder based on Resting
Functional Magnetic Resonance Imaging**

A Master Thesis Submitted to
University of Electronic Science and Technology of China

Discipline: Applied Psychology

Author: Nan Xiaoyu

Supervisor: Associate Prof Cui Qian

School: School of Public Affairs and Administration

独创性声明

本人声明所呈交的学位论文是本人在导师指导下进行的研究工作及取得的研究成果。据我所知,除了文中特别加以标注和致谢的地方外,论文中不包含其他人已经发表或撰写过的研究成果,也不包含为获得电子科技大学或其它教育机构的学位或证书而使用过的材料。与我一同工作的同志对本研究所做的任何贡献均已在论文中作了明确的说明并表示谢意。

作者签名: 李响 日期: 2019 年 5 月 21 日

论文使用授权

本学位论文作者完全了解电子科技大学有关保留、使用学位论文的规定,有权保留并向国家有关部门或机构送交论文的复印件和磁盘,允许论文被查阅和借阅。本人授权电子科技大学可以将学位论文的全部或部分内容编入有关数据库进行检索,可以采用影印、缩印或扫描等复制手段保存、汇编学位论文。

(保密的学位论文在解密后应遵守此规定)

作者签名: 李响 导师签名: 崔苗

日期: 2019 年 5 月 21 日

摘 要

摘 要

广泛性焦虑症（GAD）是最常见的精神疾病之一，也是焦虑症中最为常见的一种类型，在人群中具有高发病率，其主要临床特征表现为过度及持续焦虑，并伴随坐立不安、心悸、手抖、尿频及运动性不安等与焦虑相关的身体症状，这些症状严重影响 GAD 患者的生活质量和社会功能。已有研究利用静息态功能磁共振成像技术对 GAD 患者的大脑结构和功能异常展开了探索，然而，GAD 患者随时间变化的大脑动态特性及大规模网络间的相互作用机制还依然没有被充分探索，目前脑科学研究所得结论并不足以充分刻画 GAD 的神经病理基础。进一步采用新的方法揭示 GAD 的脑异常模式，将为解决目前该疾病诊断、治疗瓶颈提供契机。

本研究基于静息态功能磁共振成像（resting state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI），使用动态区域相位同步（dynamic regional phase synchrony, DRePS）及三网络（默认网络、凸显网络、执行控制网络）功能连接分析方法，通过测量和分析 GAD 患者的局部动态功能连接和大规模网络功能连接，以检测 GAD 的神经病理学机制。本研究由两部分构成：

第一部分：之前基于 GAD 患者 rs-fMRI 的研究大多数都集中于其“静态”大脑活动和连接性的异常。然而，GAD 患者中的大脑连接性的动态模式尚未得到充分的探索。在本研究中，我们旨在利用一种新开发的，用于评估大脑内在动态局部连接性的方法—动态区域相位同步对 GAD 局部脑功能连接的动态模式进行探索。50 名 GAD 患者和 45 名健康对照参与本次静息态磁共振数据采集。结果显示，GAD 患者双侧颞下回、左侧尾状核、左侧前脑岛和左侧后脑岛的 DRePS 值较健康对照组有所下降，揭示 GAD 患者的情绪和认知过程出现了异常。此外还发现左侧前脑岛的 DRePS 值与汉密尔顿焦虑量表得分呈负相关。而且这些区域异常的 DRePS 值可被作为潜在的生物标志物以区分 GAD 患者和健康对照组。因此，参与情绪和认知处理的区域中异常的动态局部脑连接可以为理解 GAD 的神经病理学机制提供新的视角。

第二部分：虽然已有研究发现广泛性焦虑症患者中默认网络、凸显网络及执行控制网络中的重要节点往往表现出异常的活动或连接，但是这些研究关注的重点都聚焦于单一网络内部节点之间的功能连接异常，而忽视了对不同网络之间功能连接异常模式的探索。在本研究中，我们探测 GAD 患者默认网络、凸显网络及执行控制网络三个主要脑功能网络间功能连接异常，并评估这些异常与疾病严重性之间的联系。本研究分别选取后扣带回后皮层、左右内侧前额叶皮层、左右颞

摘 要

下回、左右海马旁回及左右角回共计 9 个节点代表默认网络；选取右侧背侧前脑岛、右侧腹侧前脑岛、右侧后脑岛、背侧前扣带回皮层、膝下前扣带回皮层、中侧扣带回皮层及左右前侧丘脑共计 8 个节点代表凸显网络；此外还选取左右背外侧前额叶皮层和左右顶上小叶共计 4 个节点代表执行控制网络。81 名 GAD 患者和 80 名对照参与本次静息态磁共振数据采集。结果显示，广泛性焦虑症中默认网络与凸显网络之间的功能连接出现异常，同时我们还发现 GAD 患者默认网络内部左内侧前额叶皮层-左侧角回间功能连接显著升高，表示 GAD 患者默认网络内部功能连接相比正常对照也出现紊乱。结果表明在广泛性焦虑症中存在三网络网络内部和网络之间大规模的功能连接障碍，这为理解 GAD 生理病理学机制从网络分析的角度提供了新的视角。

本文揭示了 GAD 局部脑区动态功能连接的变化，这可能反映了 GAD 的关键生理病理学特征；另一方面使用大尺度功能连接方法探究 GAD 患者大脑网络的空间组织特性。我们的研究将有助提升我们对 GAD 神经机制的认知，并对 GAD 的临床治疗有一定的指导性意义。

关键词：广泛性焦虑障碍，静息态功能磁共振成像，动态相位同步，三网络

ABSTRACT

ABSTRACT

One of the most common mental disorders, generalized anxiety disorder is characterized by excessive and persistent worry and anxiety and highly prevalent in the general population. Patients with GAD often suffer from a variety of anxiety-related physical symptoms, such as difficulty in concentrating, irritability, muscle tension, and disturbed sleep, and thus have poor quality of life and social function. Although the functional and structural abnormalities of GAD have been extensively studied, the neuropathological mechanisms of the disease remain unclear. Therefore, elucidating the neuropathological underpinnings of GAD and exploring the potential objective neuromarkers may improve the understanding of neural mechanisms and contribute to the enhancement of clinical treatment for GAD.

In this study, the resting state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) is used as the carrier, and the local dynamic phase synchronization and the three-network functional connection analysis method are mainly used to measure the local dynamic functional connection and large-scale network functional connection of GAD patients. Analysis to detect the pathophysiological mechanisms of GAD. The research content of this study is divided into the following two parts:

The first part: previous studies have illustrated abnormalities in static brain activity and connectivity in patients with generalized anxiety disorder (GAD). However, the dynamic patterns of brain connectivity in GAD have not been fully explored. In this study, we aimed to investigate the dynamic patterns of local brain functional connectivity in GAD by using dynamic regional phase synchrony (DRePS), a newly developed method for assessing intrinsic dynamic local connectivity. A total of 50 patients with GAD and 45 healthy controls (HCs) underwent resting-state functional magnetic resonance imaging. Results revealed that the DRePS values in the bilateral inferior temporal gyrus, left caudate, left anterior insula, and left posterior insula regions of the patients with GAD decreased relative to those of the HCs, suggesting the alterations in emotional and cognitive processing in GAD. The DRePS value of the left anterior insula was negatively correlated with the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) scores. Moreover, the altered DRePS values in these regions were used as potential biomarkers for distinguishing patients with GAD from HCs. Therefore, the

ABSTRACT

abnormal dynamic local brain connectivity in regions involved in emotional and cognitive processing may provide a novel perspective in understanding neuropathological mechanisms underlying GAD.

The second part: it has been found that in general anxiety disorder, the default network (DMN), salience network (SN) and control executive network (CEN) often exhibit abnormal activities. However, the current research on the GAD brain network is mainly concentrated in a certain network, and there are relatively few studies on the interconnection or interaction between the internal networks of the brain. In this study, we used RS-fMRI data to assess topological differences between resting-state networks between GAD patients and healthy controls. Select the important nodes in DMN, SN, CEN, and use the ROI method to explore the connectivity changes between the three networks in generalized anxiety disorder. A total of 81 GAD patients and 80 healthy controls received resting state functional magnetic resonance imaging. Our results found that the functional connection between the default network and the highlighted network was abnormal in generalized anxiety disorder, and we also found that the default internal network functional connectivity of GAD patients was also disordered compared with normal controls. The results show that there is a large-scale functional connectivity disorder between the three network networks and the network in the generalized anxiety disorder, which provides a new perspective for understanding the GAD physiological and pathological mechanism from the perspective of network analysis.

In summary, this study reveals the changes in the dynamic functional connectivity of GAD local brain regions, which may reflect the key pathological features of GAD; On the other hand, the spatial organization characteristics of the brain network of GAD patients are explored using large-scale functional connectivity. These findings have also deepened our understanding of the pathophysiological mechanisms of GAD.

Keywords: generalized anxiety disorder, resting-state, dynamic regional phase synchrony, triple networks

目 录

目 录

第一章 文献综述与问题提出.....	1
1.1 广泛性焦虑障碍.....	1
1.2 基于静息态功能磁共振成像的广泛性焦虑症研究现状.....	5
1.3 以往研究的不足与本研究的意义.....	7
1.4 本论文组织结构.....	8
第二章 广泛性焦虑症患者局部动态脑功能连接异常研究.....	9
2.1 引言.....	9
2.2 对象与方法.....	10
2.3 研究结果.....	13
2.4 分析讨论.....	16
2.5 总结.....	17
第三章 广泛性焦虑症中三网络间的异常功能连接研究.....	19
3.1 引言.....	19
3.2 对象与方法.....	22
3.3 研究结果.....	25
3.4 分析讨论.....	29
3.5 总结.....	30
第四章 总结与展望.....	31
4.1 全文总结.....	31
4.2 本文研究的不足与展望.....	32
致 谢.....	33
参考文献.....	34
硕士期间取得的成果.....	49

第一章 文献综述与问题提出

1.1 广泛性焦虑障碍

1.1.1 广泛性焦虑症定义

广泛性焦虑症（GAD）是最常见的精神疾病之一，而且是焦虑症中最为常见的一种类型。其特点在于过度和持续性的焦虑，且焦虑的对象并不集中于某一特定的对象，主要表现为无固定对象及内容的紧张不安及烦躁。成人终身患病率高达 3.0%~5.0%。目前有研究表明焦虑症已经成为危害个体心理健康最主要的原因。同时，GAD 患者还会经常伴随各种与焦虑相关的身体症状，这些症状严重影响 GAD 患者的生活质量和社会功能^[1-7]。

1.1.2 广泛性焦虑症的发病病因

虽然研究者对 GAD 的发病原因进行了充分的探索，认为 GAD 的发病与遗传、社会环境影响离不开关系，其的发病机制可能受到遗传环境因素交叉影响，但是目前对于其具体的发病机制仍然有待探索。来自遗传学的研究表明，在总人群中 GAD 的发病遗传率大约在 35%左右，在所有家族遗传病中属于一种中等遗传概率的疾病，同时研究还发现但单一家庭中，在亲子一级遗传谱系中 GAD 的遗传概率达到 15%^[8]。而相比较与遗传学研究，对于焦虑症的发病原理，不同的心理学流派也对其开展了充分的讨论。

传统的精神分析学派从本能理论的角度对 GAD 的发病机制进行了解析。弗洛伊德认为个体存在本我、自我及超我。其中本我追求自我原始的愉悦感，具有本能性冲动，包括性本能，生本能，死本能等层次。而自我是一种现实我，负责在超我的监督下对本我不合乎社会规则的行为进行抑制。焦虑感形成的原因就在于个体本我在追求“快乐我”时受到社会规则约束及自我指导情况下产生的一种个体本能的防御机制反应。对于正常的个体来说，这种防御机制的产生有助于个体将潜意识压制，此时本我、自我、超我三者处于相互制约与平衡的状态。但当三者的关系产生混乱的情况下，就会导致防御机制的失败，会使个体采用其他防御机制,而其他防御机制的使用可导致神经症等症状形成。

基于巴浦洛夫提出的条件反射原理，来自行为主义流派的观点认为行为的产生与条件反射有关，一切的行为都由条件反射所习得，包括日常和异常的行为。在这一学派中，斯金纳的强化学习理论往常被用来解释个体焦虑形成的原因。

在斯金纳的强化学习理论中，一件事情如果在发生后得到了正性强化，那么这件事情在日后生活中出现的频率就会增加，比如小孩考试获得高分后获得家长的赞赏，那么这种赞赏就是一种正性的强化，由于正性强化的存在，会使小孩下一次获得高分的概率大大增加。但如果个体在生活经历中遇到的正性强化过少，甚至每次接受到的都是负性强化，长久以来个体的积极性就会受到严重的打击。最严重的就是个体反而会采取一种消极焦虑的方式对这种负性强化进行反馈，长期以往就会加重个体的焦虑情绪。

而来自心理学第三势力的人本主义认为焦虑的形成与个体在童年早期没有受到无条件的支持和关怀有关。没有受到无条件关怀或者受到有条件关怀的个体在成长过程中为了获得周围人的赞赏与欣赏（一般为双亲等监护人），会尽力满足周围人对自己的期待，会将外界的普世价值观或者道德标准认定为可以获得赞赏的标准基线，并将外在的价值评判标准纳入自己的认知体系。在这样环境中成长的个体在逐渐适应外界标准的情况下也会逐渐放弃自己的真实意愿。所以当这种没有受到无条件关怀或者受到有条件关怀的个体在未来环境中遇到与自身价值体系相冲突的刺激时，由于与自己的真实意愿相违背就会引起内心的焦虑与不安。

来自认知理论流派的观点认为个体所产生的一切异常情绪，包括担忧、焦虑、抑郁等都是由于个体的不合理信念所导致。这种不合理的信念具体表现为看待事物过分绝对化，对单一信息的过分概括化及糟糕至极的念头。个体在接受外界刺激时，往往会对外界的信息在大脑的神经环路的调节下，对外界的刺激信息产生合理客观的评价。但是当个体的认知体系出现出现异常的情况下，会将一些客观的信息进行扭曲，比如产生“某一件事情一定会发生”，“这件事情如果不这样做就一定会产生最坏的结果”，“虽然事情暂时还不算严重，但最后的结果一定是最糟糕的”等诸多不合理或者不合逻辑的念头。而这些对外界刺激不合理信念就是导致个体焦虑的最重要的原因。因此基于这一流派的心理学治疗理论也是在着重帮助焦虑患者如何建立起来合理的认知体系，如何公正客观的来看待事物。

1.1.3 广泛性焦虑症的治疗手段

在对 GAD 的治疗过程中，医生往往会采取药物治疗为主，再配合一定心理咨询的方式。其中针对 GAD 药物治疗主要采用抗焦虑/抗抑郁剂。主要包括：米氮平（mirtazapine）、帕罗西汀（paroxetine）、氟西汀（Fluoxetine）、草酸艾司西酞普兰片（escitalopram）、西酞普兰（Citalopram）、马来酸氟伏沙明（Fluvoxamine Maleate）、盐酸舍曲林片（Sertraline）。这些药物基本上都属于选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs），由于 5-羟色胺在体内浓度的高低会直接影响个体的情绪

状态，而 SSRIs 可以起到抑制体内 5-羟色胺的摄取作用，从而提高体内 5-羟色胺的浓度，从而起到调剂情绪的作用。目前此类药物在临床使用最为广泛，已占据世界抗焦虑/抑郁药市场一半以上的份额^[10]。但是目前这类药物品种繁多，具体哪一种药物的治疗效果更好依旧还没有科学研究上的定论，患者具体要使用哪一种药物还需要经过医生对患者的综合性评判后确定。此外，在临床上此类药物的作用时间相对比较长，在服用后的初期起效较慢，往往在服用后的 14 天到 21 天才会逐渐起效。但若患者在服药后的 6 到 8 周时间内药物作用效果仍不明显的话，一般医生会改变治疗方案，采用其他药物联合治疗的方式^[11]。

而目前另外一种受到广泛关注的抗焦虑药物是苯二氮卓类 (benzodiazepines)，其多为 1, 4-苯并二氮卓的衍生物，临床常用的药物大概有二十种左右。此类药物在小剂量情况下就有良好抗焦虑作用，且药效作用发生快，能显著改善患者恐惧、紧张、忧虑、不安、激动和烦躁等焦虑症状。常选用地西洋(diazepam)、氯硝西泮 (Clonazepam)、阿普唑仑 (Alprazolam) 等。但是此类药在使用的过程中也存在诸多风险，比如临床表明服用过此类抗焦虑药物的患者中出现过药物依赖、过度镇静及认知损害等药物带来的副作用。另外如果没有针对不同病人具体情况严格进行用药监控，则常常会出现症状复发，有的人还出现过睡眠失常、胃肠应激反应、药物导致的体重变化及性功能障碍等，致使病情加重^[12]。因此综上所述药物治疗对 GAD 病情的控制与缓解的作用毋庸置疑，但药物的使用也会带相应的副作用，这些副作用有时反而会加重 GAD 患者的病情情况。而就国内市场而言，一些药物的购买渠道受到限制且存在新药的价格过高的情况。因此目前对于治疗 GAD 直接有效的药物还有待研发，我们也同样期待市场上能早日推出副作用小且效果显著的能根治 GAD 的特效药物。

而在心理治疗领域，由于不同心理学流派对于 GAD 发病原因的理论有差异，所以不同流派也采用不同的心理学分析手段来对 GAD 患者进行心理干预。其中精神分析流派多注重患者早期经验对个体日后心理焦虑异常的影响，强调找到患者早年生活经验中的创伤性事件，然后将这种创伤性事件与患者目前的焦虑症状相联系，使患者意识到自己焦虑情绪的根本性原因，从而从根本上改善患者的焦虑情绪状况。有研究已经表明精神分析有助于 GAD 患者焦虑症状的改善^[14]。行为主义学派则认为焦虑行为是习得的，是在外界刺激的强化作用下形成的。他们提倡使用行为矫正的方式来治疗焦虑症，通常使用放松训练、系统性脱敏及生物反馈技术等手段矫正焦虑行为。而人本主义学派治疗焦虑症时非常注重和来访者关系的建立，要求心理治疗师对来访者做到无条件积极关注、共情、真诚，充分相信来访者在轻松的环境中会向着自我疗愈、自我成长和自我发展的方向进步，这

样焦虑症状也会随之消失。而在心理治疗方法中，目前最为受到广泛关注的是认知疗法。如上文我们所谈到的，认知流派认为焦虑情绪或者焦虑行为是由于个体绝对化、概括化、糟糕化的不合理信念所导致。因此这一流派对 GAD 的治疗往往强调帮助来访者认识到自己的不合理、不合逻辑的信念，然后指出这种不合理信念的矛盾点，随时再帮助来访者学习如何使用合理的信念来看待来自外界的刺激。前人的研究证明，通过采用认知疗法，重构 GAD 患者的合理认知评价体系，在经过 14 个小时的团体治疗并且长达 180 天的后期回访后，GAD 患者焦虑情绪得到了显著的改善^[15]。而在另外一项配合药物的认知疗法中，患者在经过长达 60 天的双重治疗下，焦虑症状的缓解率高达 90%^[16]。这些研究都证明了心理治疗手段对 GAD 症状的缓解有极大的帮助和促进作用。

1.1.4 广泛性焦虑症的研究手段

在上文中，我们已经对 GAD 的定义、症状特点、流行病学特征、疾病的发病原因及目前比较普遍的治疗手段进行了综合的概述。但目前对于该病具体的发病机制仍不清楚，且没有直接性的特效药或者心理学手段能够根治这一疾病。所以在科学研究上对该疾病发病机制的探索就显得格外的重要，因为如何理解 GAD 的发病机制将直接关乎于我们会采用什么样的手段应对这种疾病。目前的研究已经广泛采用不同的技术手段来探究 GAD 的发病机制，并且在神经生物化学，神经电生理学，神经影像学，免疫系统学，内分泌变化等方面取得了一定的研究发现。

目前的研究主要有如下几个方面的进展：采用基因遗传学分手段发现：在 GAD 患者中控制个体 5-羟色胺转运体（5- hydroxytryptamine transporter, 5- HTT）合成与分泌的多态性基因（5- HTTLPR）中的某些基因片段与正常人相比，其分布方式及分布频率出现异常，研究证明该基因的异常可能是导致个体成年后出现焦虑易感性的原因之一^[48]。采用免疫学分手段发现：在 GAD 患者中与个体免疫系统能力有关的 T 细胞受体 CD25、众多白细胞介素及可溶性白细胞介素等诸多受体出现异常，研究证明这种 GAD 患者出现的与免疫系统能力有关受体的异常可能是 GAD 患者免疫能力下降的根源^[49]。采用神经生化学分手段发现：在 GAD 患者中负责调解个体神经系统抑制或兴奋的神经递质-例如 GABA 递质和 Glu 递质的功能障碍可能与 GAD 的发病机制有关。而在研究 GAD 生理病理机制的诸多研究方法中，神经影像学手段最为受到广大研究者的青睐。在神经影像学领域有两种技术的应用最为成熟，其中一是正电子发射型计算机断层显像（Positron Emission Computed Tomography, PET），PET 技术主要通过检测注入人体内的放射性物质来扫描成像，这些放射性物质进入血液后被运送到使用这些物质的大脑区域，因

此有放射性的物质就会在大脑代谢活跃的区域聚集，最后通过扫描仪器中的伽马射线检测器记录发射伽马射线大脑活跃区域的活动，该方法提供的脑功能图反映了生命的代谢活动的强度。虽然这种方法可以直接反应人体的基础生理活动，但由于这种方法需要人体主动吸入具有放射性的物质，因此会对人体的健康造成一定的影响，且该方法单次扫描成像成本过高。所以虽然该方法的效果突出，但依旧处于安全性和经济性的考虑，并未得到在研究领域的大规模推广。而另外一种目前最为成熟的技术就是其基于核磁共振原理的功能磁共振成像技术（functional magnetic resonance imaging, fMRI），fMRI 是一种非侵入式的医学成像技术，可以对生物组织的横截面成像。由于其高对比度，高空间分辨率和非侵入性等突出优点，fMRI 技术已成为最先进的医学诊断和成像方法之一，且被广泛应用于神经认知科学和临床基础研究。

而所谓的脑部 fMRI 的研究又分为任务态研究和静息态研究。其中，静息态功能磁共振成像（resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI）研究是对静息状态下被试大脑中血氧水平依赖性信号的研究。任务研究由于特定和复杂的任务设计及个体被试执行的差异，往往会存在诸多的复杂性。与之相比，静息状态研究由于实验成本更低，且应用简单，重复性和可操作性良好，数据处理方法多样等优势，已经被广泛用于各种精神神经疾病的研究中（包括广泛性焦虑症）^[33-37]。已经有众多研究证明 rs-fMRI 是一种研究 GAD 发病机制的有效手段，且已经有研究采用这种方法在研究 GAD 发病机制上取得了一定的进步。

1.2 基于静息态功能磁共振成像的广泛性焦虑症研究现状

静息态核磁共振技术（Rs-fMRI）是一种非侵入式的研究脑影像的手段，其摒弃了复杂的实验设计，可以在临床上方便地执行并且已经被广泛用于评估自发性神经元活动。一篇系统性的文献综述^[38]已经表明越来越多的研究人员使用 rs-fMRI 技术来分析研究而各种类型的精神疾病，并证明 Rs-fMRI 是一种研究神经精神疾病中脑功能改变有前景的方法。

1.2.1 静息态功能磁共振成像数据分析方法

分析 rs-fMRI 数据最常用的方法包括：功能连接分析方法（Functional connectivity, FC），低频幅度分析方法（Amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF）和局部一致性分析方法（Regional homogeneity, ReHo）。其中，功能连接分析方法（Functional connectivity, FC）指的是大脑不同脑区神经元 BOLD 信号时间序列的相关性。这种方法可以反映大脑不同脑区的信息协同整合能力。而基于

感兴趣区域 (Region of Interest, ROI) 的种子点、全脑及网络水平的相关分析是静息状态下最常用的三种功能连接分析方法。通常, 选择某几个感兴趣的区域作为 ROI, 计算这几个 ROI 区域的平均时间序列, 然后再对这几个区域平均时间序列的相关性进行分析就是基于种子点功能连接分析方法的常规步骤。基于全脑的功能连接分析方法则是计算某一个或者若干 ROI 与大脑全部脑区之间的相关性。基于网络的功能连接则是先将大脑根据不同的功能划分为不同的网络, 然后在这些网络中选取节点, 即 ROI, 再计算这些位于不同网络内 ROI 间的相关性。

在 rs-fMRI 技术中, 局部一致性分析方法 (regional homogeneity, ReHo) 是应用比较广泛的方法之一, 由臧玉峰等人提出^[51]。是一项用于测量局部大脑区域自发神经活动同步性的研究。具体而言, 计算每个给定体素与其相邻体素之间的肯德尔系数的一致性, 分析大脑局部脑区体素与周围相邻体素之间的时序相关性, 可以把这种方法理解为局部脑区体素间的功能连接。在焦虑症的研究中, 已发现社交焦虑症患者左枕叶皮层的 ReHo 值升高, 而在默认网络、执行控制网络中的一些脑区 ReHo 值降低, 这些发现可能反应焦虑症患者与社会交往有关的情绪状态、自我相关的心理表征, 认知控制能力存在障碍^[53]。

而低频振幅 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF) 分析方法也是由臧玉峰等人首次提出并应用^[55]。该方法的原理是用被试每个体素 BOLD 信号的振幅来表示被试脑区的活跃程度, 这种方法可以被用来反应被试局部脑区的神经活跃程度。之前使用该方法研究 GAD 生理病理机制的研究中发现: GAD 患者在双侧背内侧前额叶皮质、双侧背外侧前额叶皮质和左侧扣带回前/后皮层表现出升高的 ALFF 值, 这些发现可能有助于进一步了解 GAD 的潜在神经机制^[67]。

1.2.2 广泛性焦虑症患者静息态脑功能磁共振研究发现

之前基于 rs-fMRI 的 GAD 患者功能连接研究主要集中于大脑杏仁核、海马及边缘系统-额叶环路的异常方面。其中以杏仁核为种子, 对青少年 GAD 进行的功能连接研究发现 GAD 患者前额叶皮层和边缘系统表现出与杏仁核功能连接的紊乱^[57]。此外, 也有研究发现成人 GAD 患者杏仁核分亚区的静息态功能连接也出现了异常, 具体表现为基底外侧杏仁核与内侧前额叶皮层区域之间的功能连接, 及杏仁核与小脑、丘脑和中脑的功能连接增加^[57]。Chen 和 Etkin^[58]发现了后海马/默认模式网络中功能连接的异常, 这些异常可以用来区分创伤后应激障碍患者和 GAD 患者。此外, Andreescu 等人^[59]以后扣带回为感兴趣区域研究发现了默认网络 (Default Mode Network, DMN) 在 GAD 中的重要作用, 病程及焦虑的严重程度会影响后扣带回与内侧前额叶皮质间的功能连接。总而言之, 之前关于 GAD 的功能

连接研究，大多都集中发现 GAD 患者的额叶皮层与边缘系统中重要脑区（如杏仁核）间的功能连接存在明显的异常^[60-65]。而基于局部一致性方法的 rs-fMRI 研究发现 GAD 患者大脑的多个区域出现异常自发活动，特别是在感觉运动皮层和情感处理相关的区域。GAD 患者右侧眶额皮质、左侧前扣带回、右侧额中回和双侧辅助运动区的 ReHo 值相比健康对照降低，而左侧颞中回、左侧颞上回和右侧枕上回的 ReHo 值增加。其中左侧颞中回的 ReHo 值与汉密尔顿焦虑量表评分呈正相关。这些结果表明，改变的自发性大脑活动的局部同步可能与 GAD 的病理生理学有关^[66]。而基于低频振幅分析方法的研究表明，相比较于健康对照，GAD 患者的双侧背内侧前额叶皮质，双侧背外侧前额叶皮层和后扣带皮层的 ALFF 显著较高，这表明静息状态下的局部脑区的活动性在 GAD 中已经发生了改变，这可能与 GAD 中的情绪调节缺陷有关，并且可能代表了 GAD 背后的神经机制^[67]。这些研究结果表明 GAD 患者部分脑区的功能活动存在异常，其大脑功能活动的空间组织特性也发生了改变，这些研究结果都可能与 GAD 的病理机制密切相关。

1.3 以往研究的不足与本研究的意义

虽然前人已经使用各种静息态研究方法探索 GAD 患者发病的生理病理学机制，但目前的静息态研究仍存在亟待解决的问题。第一：根据我们前面的文献回顾，我们发现目前有关 GAD 的 rs-fMRI 研究基本都关注其在静息态下的大脑的静态特性，迄今为止只有一项研究表明，动态功能连接的时间特征有助于疾病的分类，并且这种动态分析策略可作为识别 GAD 的潜在的神经标志物^[91]。剩余的关于 GAD 静息态功能磁共振研究大多都关注其在静息态下的大脑的静态特性，GAD 患者随时间变化的大脑动态特性还依然没有被充分探索。第二：目前的研究都关注于某些特定脑区的活动或者连接情况，比如以杏仁核或者额叶皮层为研究的出发点，观察其与其他大脑区域的活动耦合性，但是还没有研究从多个大脑活动涉及的重要网络的角度来对 GAD 的病理机制进行分析。

然而，随着科学方法的进步和发展，一些新的脑成像指标的出现和成熟为大脑功能和结构的研究带来了新的机遇。新方法可以为迫切需要解决的问题提供新的解决方案，从而可以从不同的角度理解 GAD 的病理生理机制。本文以 rs-fMRI 为载体，以局部动态相位同步和三网络功能连接分析方法为主线。通过测量和分析 GAD 患者的局部动态功能连接和大规模网络功能连接，检测 GAD 的病理生理机制。因此本研究的意义在于归纳总结前人研究的基础上，对 GAD 大脑静息态下的动态特性及重要脑网络间的功能连接特性进行深入分析，从而在不同的角度对目前 GAD 静息态功能磁共振的研究进行补充，我们的研究有助于从多维度了解

GAD 的神经病理学机制，并未 GAD 的临床治疗提供思路。

1.4 本论文组织结构

本文的组织结构安排如下：

第一章为文献综述与问题提出，主要介绍了广泛性焦虑症的定义、发病原因、目前有效的治疗手段，同时概述了研究广泛性焦虑障碍的研究进展及研究发现。

第二章利用动态区域相位同步方法(dynamic regional phase synchrony, DRePS)研究 GAD 中局部脑功能连接的动态模式，并在此基础上探索 GAD 患者局部动态功能连接的异常是否与疾病的症状严重程度之间存在显著性关系。最后我们还探索了 DRePS 的异常是否可以作为潜在且客观的神经标志物来对 GAD 和健康对照组进行区分。

第三章使用 rs-fMRI 数据来评估 GAD 患者和健康对照三网络之间的拓扑差异，选择默认网络，凸显网络和执行控制网络中 21 个重要节点，使用 ROI 方法探索广泛性焦虑症中三个网络节点之间的功能连接变化。

第四章是本文工作的总结和展望。

最后是致谢和参考文献。

第二章 广泛性焦虑症患者局部动态脑功能连接异常研究

之前基于 GAD 患者 rs-fMRI 的研究大多数都集中于其“静态”大脑活动和连接性的异常。然而，GAD 中的大脑连接性的动态模式尚未得到充分的探索。在本研究中，我们旨在利用一种新开发的，用于评估大脑内在动态局部连接性的方法-动态区域相位同步（dynamic regional phase synchrony, DRePS）对 GAD 局部脑功能连接的动态模式进行探索。共有 50 名 GAD 患者和 45 名健康被试参与本次实验。结果显示，GAD 患者双侧颞下回、左侧尾状核、左侧前脑岛和左侧后脑岛的 DRePS 值较健康对照组有所下降，揭示 GAD 患者的情绪和认知过程出现了异常。此外还发现左侧前脑岛的 DRePS 值与汉密尔顿焦虑量表得分呈负相关。而且这些区域变异的 DRePS 值可被作为潜在生物标志物以区分 GAD 患者和健康对照组。因此，参与情绪和认知处理的区域中异常的动态局部脑连接可以为理解 GAD 的神经病理学机制提供新的视角。

2.1 引言

广泛性焦虑症（GAD）是最常见的精神疾病之一，而且是焦虑症中最为常见的一种类型，其特征在于过度和持续的焦虑^[68-70]，在人群中具有较高的发病率^[71,72]。患有 GAD 的患者经常伴随各种与焦虑相关的身体症状，这些症状严重影响 GAD 患者的生活质量和社会功能^[73]。尽管大量基于磁共振的研究对 GAD 患者的脑结构和脑功能异常进行了充分探索，但该疾病的神经病理学机制仍有待进一步的探索与深入研究^[74]。因此，阐明 GAD 的神经病理学基础将有助提升我们对 GAD 神经机制的认知，并将有助于加强 GAD 的临床治疗。

前人已经使用各种神经影像学手段来探索 GAD 的发病机制^[75]。在任务相关的研究中报告了 GAD 患者功能连接的改变，并且这些改变与患者的杏仁核，前额叶皮层及前扣带皮层相关，并且研究主要关注处理负性情绪的“恐惧环路”的结构改变^[76,77]。同时，基于 rs-fMRI，通过预定义的感兴趣区域（ROI）发现 GAD 和大脑杏仁核^[78,79]及前额叶皮层^[80]中功能连接改变相关。而且基于全脑功能连接的研究也发现，GAD 患者大脑中海马和梭状回之间增加的功能连接主要与恐惧泛化相关的神经回路有关^[81]。此外，研究也发现改变的功能连接通常存在于前额叶和边缘系统之间，而后者可能与 GAD 患者的情绪调节缺陷有关^[82]。关于结构的磁共振研究同样报告了 GAD 患者前额叶皮层^[83-85]，颞叶^[86-87]，顶叶^[88-89]及扣带回皮层^[90]中神经解剖结构的改变。然而，迄今为止只有一项研究表明，动态功能连接的

时间特征有助于疾病的分类,并且这种动态分析策略可作为识别 GAD 的潜在的神经标志物^[91]。剩余的关于 GAD 的磁共振研究大多都关注其在静息态或者任务态下的大脑的静态特性,GAD 患者随时间变化的大脑动态特性还依然没有被充分探索。

目前越来越多的证据表明,在静息态或任务态下的功能磁共振信号随时间的变化处于一个动态的过程^[91-95],大量的研究已经开始使用动态分析策略来捕捉大脑的时变模式,这些使用动态分析策略的研究往往都揭示了大脑活动的独特模式^[96,97]。例如:对抑郁症和精神分裂症的动态功能连接研究表明,与疾病病理相关的改变只存在于某些动态状态中^[98-100]。同样,相似的对癫痫疾病的动态功能连接研究显示,与健康对照组相比,癫痫患者的功能连接模式存在动态特异性的损伤^[101-103]。此外,将此方法应用于广泛性焦虑症^[91],阿尔茨海默症^[104],抑郁症^[104,105]和帕金森症^[106]等疾病,均发现动态功能连接方法的时间特征指标可以作为这些疾病的生物标志物,并可达到临床上可接受的诊断能力来用于疾病的诊断。而且最近的研究也证明了在重度抑郁症患者群体中,动态 ALFF 可以比静态 ALFF 更好地预测患者的行为^[107]。尽管个体大脑区域间连接和局部脑活动的动态性研究方法已成功应用于多种精神和神经疾病,但个体大脑局部脑功能连接的动态模式是否在 GAD 中存在紊乱,以及这些紊乱是否对理解 GAD 的神经病理学机制有帮助仍不清楚。因此,为了解决这一问题,我们在此引入一种称为动态区域相位同步(dynamic regional phase synchrony)的动态分析策略^[108],这种方法反映了负责大规模大脑网络活动的动态局部连接特性,已经被证明是一种用来研究大脑动态局部连接特性的有效方法^[108,109]。

在这一章节中,我们的目的是利用 DRePS 方法研究 GAD 患者局部脑连接的动态特征。我们假设 GAD 患者与情绪和认知加工相关的脑区会出现异常的 DRePS 模式,且改变的 DRePS 模式可作为区分 GAD 患者与健康个体的特征,并可以进一步提供新的影像学证据来解释 GAD 的临床表现。

2.2 对象与方法

2.2.1 研究对象

本研究共招募了 50 名 GAD 患者和 45 名健康对照参与实验。通过使用由四川省成都市心理健康中心训练有素的临床心理医生提供的 DSM-IV (SCID-IV 患者版)的结构化临床访谈量表对患者进行了排查。所有 GAD 患者均符合相应的 DSM-IV 排除标准,排除患有人格障碍、意识丧失经历、药物滥用和严重的神经疾病史的病人。然后,汉密尔顿焦虑评定量表(HAMA)被用来对每位 GAD 患者的临床焦

虑程度进行评估。接下来，我们对 50 名 GAD 患者的用药情况进行了进一步的调查，用来排除用药情况对我们结果的影响。与此同时，通过广告招募的方式召集健康对照。然后，我们用 SCID 非患者版（SCID- NP）对他们进行筛选。最后我们还对两组被试的不同参数进行了数据层面的匹配来确保两组被试不存在显著性差异，具体的人口统计学特征和临床变量如表 2-1 所示。

表 2-1 人口统计学特征和临床变量

变量	对照组(45 例)	GAD 患者(50 例)	P 值
年龄（年）	36.60±9.36	34.38±10.31	0.27
性别(男性/女性)	20/25	17/33	0.30
利手(左利手/右利手)	1/44	2/48	0.62
教育年限(年)	13.33 ± 3.90	12.42 ± 3.26	0.21
头动参数（毫米）	0.10 ± 0.04	0.09 ± 0.06	0.56
病程(月)	-	47.73 ± 56.35	-
首发年龄(年)	-	32.79 ± 9.53	-
焦虑发作次数（次）	-	2.20 ± 1.23	-
单次焦虑发作持续时间（小时）	-	5.11 ± 3.61	-
汉密尔顿焦虑分数	-	23.24 ± 5.95	-

注：表中数据以均值±标准差来表示。HC，健康对照；GAD，全身性焦虑症；FD，平均头动参数；HAMA，14 项汉密尔顿焦虑量表。采用 Mann- Whitney U 检验分析年龄、受教育程度和平均头动参数的差异，采用卡方检验分析性别和利手的差异。

2.2.2 rs-fMRI 数据采集

所有被试的 Rs-fMRI 数据通过电子科技大学（University of Electronic Science and Technology of China）的 3.0 特斯拉 GE750 超导磁共振扫描仪（General Electric, Fairfield Connecticut, USA）收集。在扫描前主试会先在被试准备室内对被试进行问卷调查，排除被试体内有金属植入物或者患有幽闭恐惧症等不能参与磁共振扫描的情况。接下来会引导被试进入磁共振扫描室，将实验过程中应该注意的情况详细告知被试，例如要求被试在整个实验过程中保持闭眼放松状态，要尽量保证自己不要在扫描过程中睡着。在被试平躺进入扫描线圈后，会用柔软的毛巾及海绵对被试的头部进行固定，以减少在实验过程中由于被试头动过大对实验数据的质量产生影响。本研究超导磁共振扫描仪具体参数设置情况如下：(TR)/ (TE) = 2000/30 ms; slices = 43; matrix size = 64 × 64; flip angle (FA) = 90° ; field of view = 240 × 240 mm²; voxel size = 3.75 × 3.75 × 3.2mm³ ; thickness = 3.2 mm。实验共采集 255 个时间点。

2.2.3 rs-fMRI 数据的预处理

数据预处理采用 DPARSF 4.0 (DPABI4.0, <http://rfmri.org/dpabi>)^[110]软件进行处理完成的。具体步骤如下：手动删除每个被试 255 个时间点中前 5 个时间点，留下 fMRI 时间序列 250 个时间点的数据进行时间层校正，接着进行头动校正处理。所有参与者必须满足以下质量保证标准，以确保各组之间的 BOLD 信号的质量：i) 信噪比大于 100.ii) 如果头动平移距离和旋转位移角度超过 3.0mm 或 3.0°，则该被试不符合入组条件。在完成以上步骤后，将获得每个被试的磁共振功能图像在标准人类大脑模板上进行重新配准，以方便下面进一步的标准化统计比较。接下来，由于在扫描过程中搜集到的其他信号可能会对 BOLD 信号产生干扰，因此我们应当将这部分无关信号（包括头动参数、白质信号、脑脊液信号及全脑信号）作为协变量去除掉，以排除这些干扰信号对我们实验结果的影响。最后，我们再使用 0.01-0.08Hz 的滤波频带对数据进行滤波，目的是为了消除低频漂移和生理噪声对图像的影响。最后通过三次插值拟合删除坏点。此外我们还计算了每个被试的平均 FD，并进行了组间比较，以保证两组被试的头动参数无显著差异性^[111-113]。

2.2.4 动态区域相位同步的计算

Omidvarnia 等人提出了 DRePS 的计算过程^[108]。具体步骤如下：通过估计相邻体素（体素尺寸为 3 mm×3 mm×3 mm）立方体内 fMRI 信号之间的 TR 分辨率区域相似性，获得 DRePS 时间序列，然后生成与输入的 fMRI 数据具有相同大小的动态区域连接的 4 D 映射图像。典型体素的 DRePS 时间序列表示扫描过程中中央体素与其相邻 26 个体素之间的时变相位相干关系。设给定体素 x 及其相邻体素 y_i (i=1, …, m-1) 处的带通滤波 fmri 时间序列的瞬时相位 (n=1, 2, 3, …, t)，其中 M 是以 x 为中心的三维立方体内非零体素的总数。然后计算与体素相关的 DRePS 测量值，公式如下：

$$D_x[n] = \frac{1}{M-1} \sqrt{\left\{ \sum_{i=1}^{M-1} \cos(\Phi_x[n] - \Phi_{y_i}[n]) \right\}^2 + \left\{ \sum_{i=1}^{M-1} \sin(\Phi_x[n] - \Phi_{y_i}[n]) \right\}^2} \quad \text{公式 (2-1)}$$

该函数量化了 x 与其相邻 3D 空间内的相邻体素之间的瞬时平均相位相干性。

2.2.5 GAD 患者动态区域相位同步的组间统计分析

经过数据的采集、预处理后，我们对获得的 DRePS 时间序列进行进一步的处理，以便进行下一步的组间差异统计。首先，我们通过计算 DRePS 时间序列的标

准差来得到 DRePS 变异性图谱。然后，将每个人的 DRePS 图谱标准化为 z 分数，并使用半径 8 毫米的高斯核进行空间平滑。接下来，我们对经过 DRePS 计算的两组被试进行了双尾双样本 t 检验，以检查两组被试之间是否存在差异。其中，年龄，性别，利手，教育年龄和平均 FD 作为协变量在线性拟合中被回归，以防止对实验结果的影响。随后，使用高斯随机场（Gaussian Random Fields, GRF）对所获得的统计结果进行多重比较校正，并将显著性阈值水平设定为 $p < 0.05$ ；体素阈值为 $p < 0.001$ 。多次比较校正后仍存活的脑区被选为 ROI 用于后续的事后分析。

2.2.6 相关性分析

为了进一步探测显著差异脑区的 DRePS 值与焦虑症状严重程度(HAMA 分数)的关系，我们将显著差异脑区的 DRePS 值与 HAMA 分数作相关性分析，计算二者的皮尔逊相关系数。线性相关中将性别、年龄、教育程度和头动参数（平均 FD 值）作为无关协变量进行回归，显著性阈值水平设为 $p < 0.05/N$ ，其中 N 表示 ROI 的数量（Bonferroni 校正）^[114]。

2.2.7 分类分析

接下来那我们对两组被试进行分类分析，以确定这些在 DRePS 上具有显著组效应的脑区是否可用于 GAD 患者和健康对照之间的区分。本研究采用由 LIBSVM^[116]软件工具包提供的支持向量机(Support Vector Machine, SVM)作为分类分析的工具。同时使用留一法（Leave-one-out）法评估 SVM 的分类性能。此外，我们绘制了受试者工作特征曲线（Receiver Operating Characteristic, ROC），以检查是否可以使用异常 DRePS 来区分潜在的生物标记物与 GAD 和健康对照。同时计算 ROC 的曲线下面积（Area Under Curve, AUC）以表示分类器的分类性能（AUC 值越大表示分类识别能力越强）。

2.3 研究结果

2.3.1 GAD 患者动态区域相位同步的改变

我们对 GAD 患者组和健康对照组的 DRePS 值进行统计分析(设置显著性体素水平 $P < 0.001$ ，脑区水平 $P < 0.05$ ，GRF 校正)。组水平统计结果显示，与健康对照相比，GAD 患者在双侧颞下回、左侧尾状核、左侧前脑岛及左侧后脑岛中表现出下降的 DRePS 值，但 GAD 中未发现 DRePS 值升高的区域。DRePS 值的组间差异详细信息见表 2-2 和图 2-1。

表 2-2 GAD 患者动态区域相位同步改变的脑区

脑区	定点坐标(MNI)	Brodmann 分区	体素数目	T 值
	(X, Y, Z)			
左侧颞下回	-45, -3, -36	20	98	t=-4.66
右侧颞下回	36, -36, -24	37	147	t=-4.506
左侧尾状核	-15, 12, 18	—	43	t=-3.74
左侧前脑岛	-36, 18, -6	47	39	t=-3.99
左侧后脑岛	-39, -33, 24	48	58	t=-4.24

注：统计检验采用双尾双样本 T 检验。T 值为动态区域相位同步差异脑区两组被试的统计差值。
表中所有脑区都满足 $p < 0.05$ 。

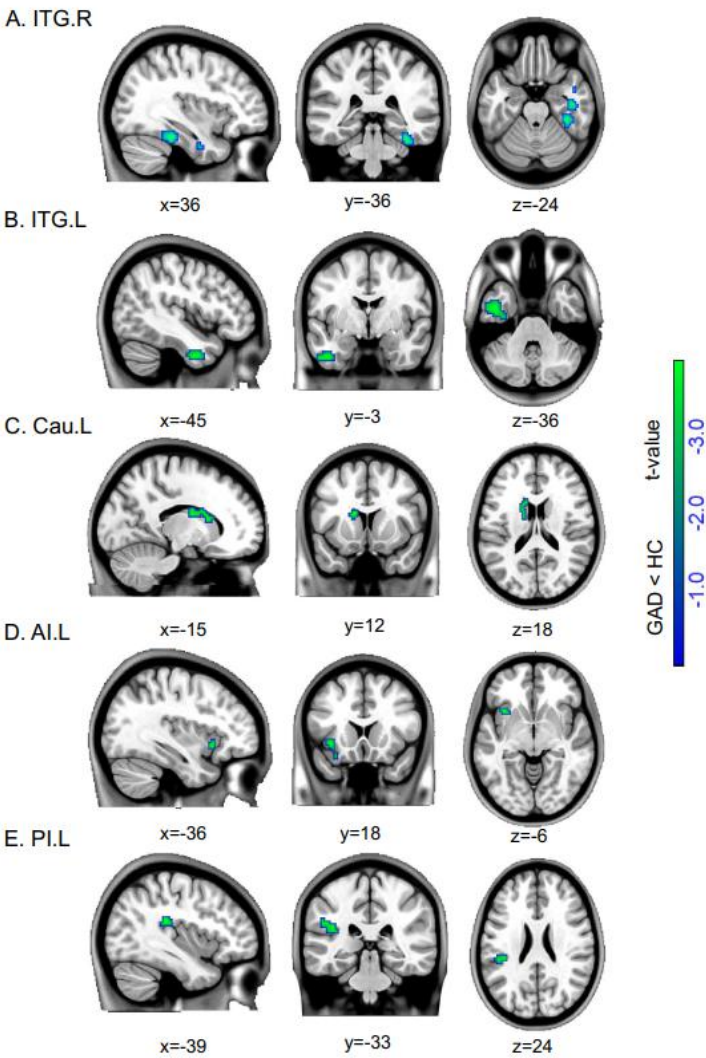


图 2-1 动态区域相位同步组间差异脑区图

2.3.2 相关性结果分析

相关性研究结果发现，左侧前脑岛区域的 DRePS 值与 HAMA 焦虑量分数有显著负相关关系 ($r = -0.3778, p = 0.0063$, Bonferroni 校正)，结果如图 2-2 所示。我们认为 $p < 0.05/N = 0.01$ 时的统计水平 ($N = 5$ 代表差异 ROI 的数量) 是显著的。

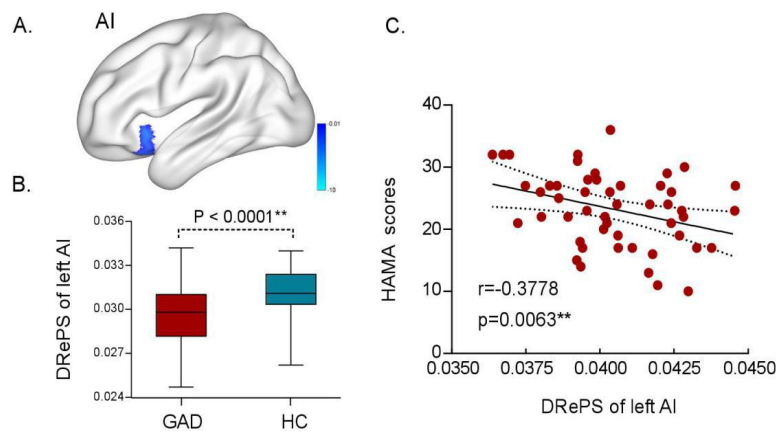


图 2-2 左侧前脑岛动态区域相位同步性与焦虑分数相关关系图

注：(A) GAD 和 HC 组之间的 DRePS 值在左侧前脑岛中显着降低。(B) 分布用于显示 GAD 和 HC 组中左侧前脑岛的 DRePS 强度。(C) 通过使用皮尔逊线性相关，GAD 患者的左侧前脑岛的 DRePS 强度与 HAMA 分数 ($r = -0.3776, p = 0.0063$) 呈负性相关。统计显着性水平设定为 $p < 0.05$, Bonferroni 校正。缩写：AI.L, 左侧前脑岛; GAD, 广泛性焦虑症; HC, 健康对照; HAMA, 汉密尔顿焦虑评定量表。

2.3.3 用显著性差异脑区区分 GAD 和 HC

经过分类分析，我们发现 GAD 患者中双侧颞下回、左侧尾状核、左侧前脑岛及左侧后脑岛降低的 DRePS 值可以被用作神经标志物来区分两组被试。同时我们根据分类的结果得到相应的受试者工作特征曲线 (Receiver Operating Characteristic, ROC)，如图 2-3 所示。ROC 曲线下面积 = 0.8911，表明分类器具有良好的区分力。

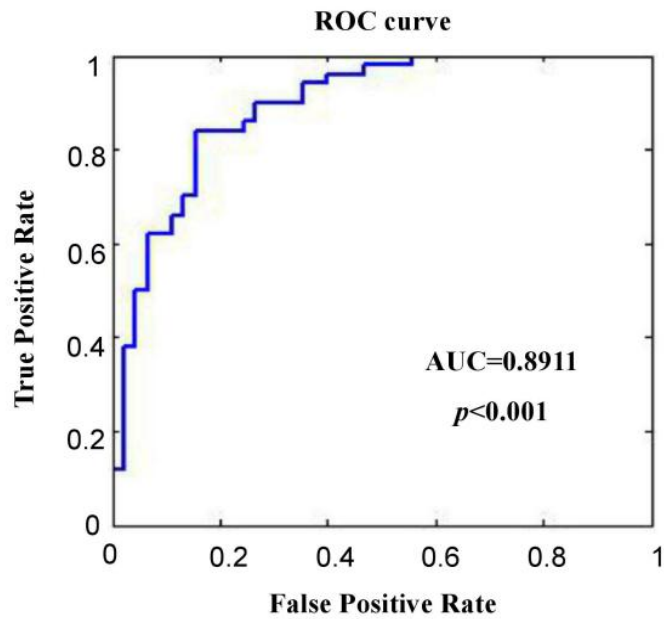


图 2-3 受试者工作特征曲线图

注：ROC，受试者工作特征曲线；AUC，ROC，曲线下面积。

2.4 分析讨论

本工作是第一次尝试使用动态相位同步方法来探究 GAD 中局部脑区动态功能连接模式的研究。结果表明，GAD 患者的 DRePS 值在双侧颞下回、左侧尾状核、和左侧脑岛区域显示出下降的趋势。其中，左侧前脑岛中 DRePS 值与 HAMA 焦虑评分评分呈负相关。此外，通过使用这些差异区域的 DRePS 值作为特征，我们通过基于 SVM 分类器的留一法分析获得了相对较高的 AUC，即 0.8911，这表明这些 ROI 的 DRePS 值可以作为 GAD 诊断标准的潜在神经标记。

脑岛被称为突显网络的关键组成部分^[117]，负责监测个体内部和外部冲突并将其传输到额顶控制网络以解决冲突^[117-119]。前人的研究已经发现证明，脑岛的功能障碍可能导致 GAD 患者异常的突显性加工过程^[120-122]。在这项研究中，我们观察到 GAD 患者左脑岛的 DRePS 值显著下降。DRePS 方法是一种基于高时间分辨的大脑局部瞬时连接模式的捕获方法，已经有研究发现大脑瞬间连接模式的过度变异（时间变异性增加）或过度稳定（时间变异性减少）可能导致个体认知功能和特定病理状态的改变^[123]。鉴于有研究发现健康对照样本中脑岛的高度时间变异性^[124]，所以我们推测本研究左侧脑岛 DRePS 值的下降可能与 GAD 患者未能将外部感觉信息与内部情感整合有关，从而导致 GAD 患者情感过程的紊乱。值得注意的是，我们还发现左侧前脑岛降低的 DRePS 值与 HAMA 分数呈负相关，即 HAMA

分数越高，左侧前脑岛的 DRePS 值越低，表明该区域大脑瞬时局部连接性的过度稳定可能导致 GAD 患者过度焦虑的状态并且反映了 GAD 患者潜在的病理生理机制。

研究结果还揭示了 GAD 患者存在左侧尾状核 DRePS 的降低，这是额叶纹状体丘脑皮质环路（frontal-striatal-thalamic-cortical）重要组成部分^[124]，这个环路已经被证明与个体的运动控制^[125]、反应抑制^[125,126]以及认知及情绪过程^[127,128]有关。以往的研究表明，尾状核在认知加工中起着重要作用，并通过额叶纹状体丘脑皮质环路影响个体的认知再评价过程，个体通过这一环路对来自外部的信息或者刺激在大脑中进行整合和再评价，从而影响情绪过程^[129,130]。有研究者已经指出：GAD 患者存在认知重评估过程的缺陷，这与患者过度焦虑和担忧的病理学机制有关^[131,132]，GAD 患者未能实施适应性再评价策略，会导致将来自外界的中性或非冲突刺激视为威胁性刺激，最终导致焦虑回路的异常激活。焦虑症患者尾状核体积的降低也在之前的研究中被报道过^[133,134]，并且在面对外界刺激的情况下尾状核区域的区域一致性（ReHo）存在下降的情况^[135]。在我们的研究中，我们观察到尾状核 DRePS 降低，这与之前的研究一致。这一发现表明尾状核 DRePS 减少可能导致额叶纹状体丘脑皮质环路连接的完整性受到干扰，这可以解释 GAD 中异常的认知重评现象，可以为解释 GAD 认知重评估过程的紊乱提供新的证据。

此外，研究结果还揭示了 GAD 患者存在双侧颞下回 DRePS 的降低。颞下回是一个重要的脑区，目前对于这一脑区的研究证明其涉及众多的认知活动，并且直接或者间接参与语言，视觉和记忆等过程^[136,137]，是众多认知过程神经环路上的重要信息传输通道。特别是颞下回与杏仁核和眶额皮质有相互联系，这些皮质主要与情绪加工有关^[138-140]。广泛的联系表明，颞下回是一个主要的关联性领域，会促进情绪调节过程^[141-143]。此外，通过使用 fMRI，颞下回的灰质体积减少被认为是焦虑症患者负性情绪调节的可能解剖基础^[144]。与健康受试者相比，GAD 患者在情绪处理过程中的颞下回活动降低，表明颞下回功能障碍可能与情绪调节有关^[145,146]。在我们的研究中，我们观察到颞下回中的 DRePS 降低，这与先前的研究一致。基于这些发现，我们的结果表明颞下回中降低的 DRePS 可能提供神经病理学机制来解释 GAD 中情绪加工的功能障碍。

2.5 总结

在这项研究中，我们应用 DRePS 方法来研究静息状态下 GAD 患者的动态局部脑连接模式。结果显示，GAD 患者在与情绪和认知加工相关的广泛脑区中表现出异常的 DRePS 模式。并且通过使用异常 DRePS 值来区分患有 GAD 患者和 HC，

获得了令人满意的分类表现。因此，DRePS 可以用作将来诊断 GAD 的有效神经标记物。本次工作第一次从动态局部功能连接的角度对 GAD 的神经病理学机制进行了探讨，这将加深我们对该疾病的理解。

第三章 广泛性焦虑症中三网络间的异常功能连接研究

虽然已有研究发现在广泛性焦虑症患者中默认网络、凸显网络及执行控制网络中的重要节点往往表现出异常的活动或连接，但是这些研究关注的重点都聚焦于单一网络内部节点之间的功能连接异常，而忽视了对不同网络之间功能连接的模式。在本研究中，我们旨在验证 GAD 患者静息态三网络间的功能连接是否异常，并评估这些变化与疾病严重性之间的联系。本研究分别选取后扣带回后皮层、左右内侧前额叶皮层、左右颞下回、左右海马旁回及左右角回共计 9 个节点代表默认网络；选取右侧背侧前脑岛、右侧腹侧前脑岛、右侧后脑岛、背侧前扣带回皮层、膝下前扣带回皮层、中侧扣带回皮层及左右前侧丘脑共计 8 个节点代表凸显网络；此外还选取左右背外侧前额叶皮层和左右顶上小叶共计 4 个节点代表执行控制网络。共有 81 名 GAD 患者和 80 名健康被试参与本次实验。结果显示，广泛性焦虑症中默认网络与凸显网络之间的功能连接出现异常，同时我们还发现 GAD 患者默认网络内部左内侧前额叶皮层-左侧角回间功能连接显著升高，表示 GAD 患者默认网络内部功能连接相比正常对照也出现紊乱。结果表明在广泛性焦虑症中存在三网络网络内部和网络之间大规模的功能连接障碍，这为理解 GAD 生理病理学机制从网络分析的角度提供了新的视角。

3.1 引言

广泛性焦虑症（GAD）是最常见的精神疾病之一，而且是焦虑症中最为常见的一种类型，其特征在于过度和持续的焦虑^[68-70]，在人群中具有较高的发病率^[71,72]。患有 GAD 的患者经常伴随各种与焦虑相关的身体症状，这些症状严重影响 GAD 患者的生活质量和社会功能^[73]。神经生理学和脑成像研究的结果表明，GAD 患者在焦虑调节过程中，其杏仁核和脑岛等与情感过程相关的区域相比健康被试表现出异常的活动性，这表明 GAD 患者皮层-边缘系统环路存在损伤^[147,148]。此外，梭状回、纹状体、颞上回、前眶额皮质和额叶下回等脑区的异常激活也在之前的研究中被频繁报道^[149,150]。因此，这些广泛分布的大脑异常活动表明，GAD 脑功能异常可能不仅仅只涉及单一脑区的功能障碍，而可能和更广泛的网络功能障碍有关。而且有研究已经证明大脑功能涉及更大尺度的脑网络间的连接和组织^[151]。然而，传统的激活模式和多重回归分析无法评估网络连接性及其功能障碍。因此，为了更好的理解 GAD 的发病机制可能需要在不同的网络的水平上对 GAD 患者进行进一步的研究。

人类大脑的不同区域对应着不同的功能，个体进行不同活动时，特定的脑区

会激活。不同的分区方法（例如 Brodmann 分布和 AAL 分区）将人脑划分为不同的脑区，而不同的脑区往往对应着不同的大脑功能，当大脑在执行某一任务时，最早的研究认为单一任务与单一脑区功能一一对应，但随着研究的进一步深入，研究人员发现某一特定任务的执行，不仅仅只与单个脑区的功能有关，往往会涉及大脑多个脑区的协同配合活动。而这些在分区上相离较远但在功能上具备有同步性的脑区就可以构成一个功能脑网络。人脑本质上就是由一组复杂的脑网络组成。

近年来由默认网络(Default Mode Network, DMN)、凸显网络(Salience Network, SN)和执行控制网络(Control Execution Network)组成的三网络模型逐渐受到研究者的关注，因为这三个网络在精神病理学和高级认知过程中起着重要的基础作用^[152-154]。而且默认网络、凸显网络和执行控制网络之间的相互作用与组织关系被证明可能是许多精神疾病的神经基础^[155]。在三网络体系中，默认网络主要包括腹内侧前额叶皮层和后扣带回皮层等脑区，负责机体对外在信号的监视及与个体内在参考活动相关。执行控制网路主要以背外侧前额叶皮层与后顶叶皮层作为重要的节点，在与工作记忆、注意、判断及决策相关的认知过程中发挥着重要作用。而由脑岛、前扣带回皮层及一些皮下脑区（如杏仁核）组成的凸显网络则主要参与机体对内外刺激信号的整合、筛选与放大，而促使机体对内外刺激做出相应的反应，与认知、稳态及情绪相关活动有关。目前已有研究发现，在许多神经精神疾病中，默认网络、凸显网络和执行控制网络往往表现出异常的活动^[156-162]。先前对焦虑症患者的研究表明，焦虑症患者在听取与威胁相关词语时，内侧前额叶皮层和后扣带回皮层的活动性降低^[163]，而这两个脑区是默认网络的核心节点^[164,165]。而在另外一项研究 GAD 患者年龄与默认网络功能间关系的研究中发现，GAD 患者的病程长短及焦虑症状严重程度会加剧年龄对默认网络功能连接性的影响^[167]。此外，一项开创性的静息态功能连接研究表明，在广泛性焦虑症中，前顶叶网络（即执行控制网络）的连接性增强，脑岛-扣带回环路（即凸显网络）的连通性降低^[168]。这些研究都证明了焦虑症患者三个“核心”网络的功能性变异，也表明了这些“核心”网络在 GAD 神经病理学机制中的关键作用。以往的相关研究，焦虑症患者与感知、注意力、自我归因、社会认知和情绪有关的脑区表现出不同的激活。这些异常的激活不仅可以根据异常单一脑区的功能来解释，但也可以将这些异常归为由“相关网络功能失调”所导致^[169]。因此，对 GAD 患者静息态脑网络的研究可以为研究 GAD 发病机制提供来自网络层面的支持。

但是由上可知，虽然已有研究发现在广泛性焦虑症患者中默认网络、凸显网络及执行控制网络中的重要节点往往表现出异常的活动或连接，但是这些研究关

注的重点都聚焦于单一网络内部节点之间的功能连接异常，而忽视了对不同网络之间功能连接的模式。本研究中我们基于 rs-fMRI 数据，通过使用功能连接分析方法，选择默认网络，凸显网络以及执行控制网络中的重要节点，使用 ROI 方法探索广泛性焦虑症中三个网络之间的连接变化。本研究的主要目的是测试：GAD 患者三网络之间的功能连接是否异常及这些异常与测量的临床严重程度之间的关系。

3.2 对象与方法

3.2.1 研究对象

本研究共招募了 81 名 GAD 患者和 80 名健康对照参与实验。通过使用由四川省成都市心理健康中心训练有素的临床心理医生提供的 DSM-IV (SCID-IV 患者版) 的结构化临床访谈量表对患者进行了排查。所有 GAD 患者均符合相应的 DSM-IV 排除标准，排除患有人格障碍、意识丧失经历、药物滥用和严重的神经疾病史的病人。然后，汉密尔顿焦虑评定量表 (HAMA) 被用来对每位 GAD 患者的临床焦虑程度进行评估。接下来，我们对 81 名 GAD 患者的用药情况进行了进一步的调查，用来排除用药情况对我们结果的影响。与此同时，通过广告招募的方式召集健康对照。然后，我们用 SCID 非患者版 (SCID- NP) 对他们进行筛选。最后我们还对两组被试的不同参数进行了数据层面的匹配来确保两组被试不存在显著性差异，具体的人口统计学特征和临床变量如表 2-1 所示。

表 3-1 人口统计学特征和临床变量

变量	对照组(80 例)	GAD 患者(81 例)	P 值
年龄 (年)	37.95±14.46	38.28 ± 11.53	0.64
性别(男性/女性)	38/42	17/33	0.39
利手(左利手/右利手)	3/77	2/79	0.64
教育年限(年)	13.08 ± 3.37	12.85 ± 3.06	0.10
头动参数 (毫米)	0.09 ± 0.04	0.09 ± 0.05	0.20
病程(月)	-	45.59 ± 57.50	-
首发年龄(年)	-	34.58 ± 11.61	-
焦虑发作次数 (次)	-	1.95 ± 0.98	-
单次焦虑发作持续时间 (小时)	-	5.70 ± 5.69	-
汉密尔顿焦虑分数	-	24.02 ± 5.85	-

注：表中数据以均值±标准差来表示。HC，健康对照；GAD，全身性焦虑症；FD，平均头动位移；HAMA，14 项汉密尔顿焦虑量表。采用 Mann- Whitney U 检验分析年龄、受教育程度和平均头动的差异，采用卡方检验分析性别和利手的差异。

3.2.2 rs-fMRI 数据采集

所有被试的 Rs-fMRI 数据通过电子科技大学（University of Electronic Science and Technology of China）的 3.0 特斯拉 GE750 超导磁共振扫描仪（General Electric, Fairfield Connecticut, USA）收集。在扫描前主试会先在被试准备室内对被试进行问卷调查，排除被试体内有金属植入物或者患有幽闭恐惧症等不能参与磁共振扫描的情况。接下来会引导被试进入磁共振扫描室，将实验过程中应该注意的情况详细告知被试，例如要求被试在整个实验过程中保持闭眼放松状态，要尽量保证自己不要在扫描过程中睡着。在被试平躺进入扫描线圈后，会用柔软的毛巾及海绵对被试的头部进行固定，以减少在实验过程中由于被试头动过大对实验数据的质量产生影响。本研究超导磁共振扫描仪具体参数设置情况如下：(TR)/(TE) = 2000/30 ms; slices = 43; matrix size = 64 × 64; flip angle (FA) = 90° ; field of view = 240 × 240 mm²; voxel size = 3.75 × 3.75 × 3.2mm³ ; thickness = 3.2 mm。实验共采集 255 个时间点。

3.2.3 rs-fMRI 数据数据的预处理

数据预处理采用 DPARSF 4.0 (DPABI4.0, <http://rfmri.org/dpabi>)^[110]软件进行处理完成的。具体步骤如下：手动删除每个被试 255 个时间点中前 5 个时间点，留下 fMRI 时间序列 250 个时间点的数据进行时间层校正，接着进行头动校正处理。所有参与者必须满足以下质量保证标准，以确保各组之间的 BOLD 信号的质量：i) 信噪比大于 100.ii) 如果头动平移距离和旋转位移角度超过 3.0mm 或 3.0°，则该被试不符合入组条件。在完成以上步骤后，将获得每个被试的磁共振功能图像在标准人类大脑模板上进行重新配准，以方便下面进一步的标准化统计比较。接下来，由于在扫描过程中搜集到的其他信号可能会对 BOLD 信号产生干扰，因此我们应当将这部分无关信号（包括头动参数、白质信号、脑脊液信号及全脑信号）作为协变量去除掉，以排除这些干扰信号对我们实验结果的影响。最后，我们再使用 0.01-0.08Hz 的滤波频带对数据进行滤波，目的是为了消除低频漂移和低频生理噪声对图像的影响。

3.2.4 三网络接节点的选择

为了探索三网络的功能，我们从前人研究三网络的文章中选出 21 个 ROI 作为我们研究的节点，这些节点通过使用 8mm 半径画小球的方法获得。其中默认网络的节点由：后扣带回后皮层 (PCC)、左右内侧前额叶皮层 (L. mPFC, R. mPFC)、左右颞下回 (L. IT, R. IT)、左右海马旁回 (L. PHG, R. PHG)及左右角回组成 (L.

AG, R. AG); 凸显网络的节点由: 右侧背侧前脑岛 (R. dAI)、右侧腹侧前脑岛 (R. vAI)、右侧后脑岛 (R. pAI)、背侧前扣带回皮层 (dACC)、膝下前扣带回皮层 (pgACC)、中侧扣带回皮层 (mdACC)及左右前侧丘脑组成 (L. Ant THA, R. Ant THA); 执行控制网络由: 左右背外侧前额叶皮层 (L. dlPFC, R. dlPFC)和左右顶上小叶 (L. IPL, R. IPL)组成^[170]。更多的信息如表 3-2 所示。

表 3-2 三网络中的 21 个节点

节点	ROI 英文简写	MNI（空间坐标）		
		X	Y	Z
执行控制网络（CEN）：				
左背外侧前额叶皮层	L. dlPFC	-43.4	20.9	38.1
右背外侧前额叶皮层	R. dlPFC	43.4	20.9	38.1
左侧顶上小叶	L. IPL	-51.5	-54.4	36.3
右侧顶上小叶	R. IPL	51.5	-50.6	43
默认网络（DMN）：				
后扣带回后皮层	PCC	-2	-38.9	38.2
左侧内侧前额叶皮层	L. mPFC	-3	40.3	-0.1
右侧内侧前额叶皮层	R. mPFC	1	54.5	25.7
左侧颞下回	L. IT	-61.6	-33.2	-19.8
右侧颞下回	R. IT	65.7	-16.7	-18.8
左侧海马旁回	L. PHG	-22.2	-25.9	-20.6
右侧海马旁回	R. PHG	25.3	-26	-18.2
左侧角回	L. AG	-44	-70	40
右侧角回	R. AG	58	-66	26
凸显网络（SN）：				
右侧背侧前脑岛	R. dAI	33.8	16.4	-1.4
右侧腹侧前脑岛	R. vAI	33.8	10	-11.3
右侧后脑岛	R. pAI	38.8	-4.6	2.1
背侧前扣带回皮层	dACC	3	29.5	30.9
膝下前扣带回皮层	pgACC	3	42.6	15.3
中侧扣带回皮层	mdACC	0	0.9	45.8
左侧前丘脑	L. Ant THA	-12.1	-15.8	6.8
右侧前丘脑	R. Ant THA	10.1	-15.9	7.9

3.2.5 三网络功能连接计算及分析

为了确定不同节点间的连接特征及显著性水平，我们在基于边的基础上对功能连接进行了统计分析。在提取任意两个节点的平均时间序列之后，可以计算每对节点之间平均时间序列的 Pearson 相关系数。因此对于任何一个被试来说，我们

都可以得到一个 21*21 的功能连接矩阵，来描述被试不同网络节点之间的相互连接作用。在进行组间比较时，我们将性别、年龄、教育程度和头动参数（平均 FD 值）作为无关协变量进行回归。统计显著性水平设为 p 值小于 0.05，同时使用 false-positive adjustment (FPA) 检验进行多重比较结果的校正（我们认为当显著性阈值水平 $p < 1/210$ 时，结果可以通过多重比较结果的校正。其中， $N=210$ ，表示不同节点间边的总数）。此外，我们也统计了 $p < 0.05$ ，但未通过校正的边。

3.2.6 相关性分析

为了进一步探测不同网络间功能连接强度与焦虑严重程度（HAMA 分数）的关系，我们将具有显著差异边的功能连接强度与 HAMA 分数作相关性分析，计算二者的皮尔逊相关系数。线性相关中将性别、年龄、教育程度和头动参数（平均 FD 值）作为无关协变量进行回归，显著性阈值水平设为 $p < 0.05/N$ ，其中 N 表示参与相关分析的边的数量（Bonferroni 校正）^[14]。

3.3 研究结果

3.3.1 GAD 患者三网络节点选择

结合前人研究，通过使用 8mm 半径画小球的方法获得 21 个 ROI 作为我们研究的节点。其中默认网络的节点由：后扣带回后皮层 (PCC)、左右内侧前额叶皮层 (L. mPFC, R. mPFC)、左右颞下回 (L. IT, R. IT)、左右海马旁回 (L. PHG, R. PHG) 及左右角回组成 (L. AG, R. AG)，由图 3-1 中的绿色小球表示各节点位置；凸显网络的节点由：右侧背侧前脑岛 (R. dAI)、右侧腹侧前脑岛 (R. vAI)、右侧后脑岛 (R. pAI)、背侧前扣带回皮层 (dACC)、膝下前扣带回皮层 (pgACC)、中侧扣带回皮层 (mdACC) 及左右前侧丘脑组成 (L. Ant THA, R. Ant THA)。由图 3-1 中黄色小球表示各节点位置；执行控制网络由：左右背外侧前额叶皮层 (L. dlPFC, R. dlPFC) 和左右顶上小叶 (L. IPL, R. IPL) 组成。由图 3-1 中的紫色小球表示。更多的信息如表 3-2 和图 3-1、图 3-2 所示。

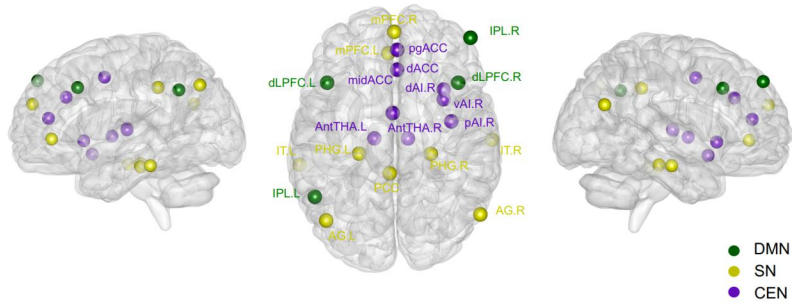


图 3-1 广泛性焦虑症患者三网络节点分布

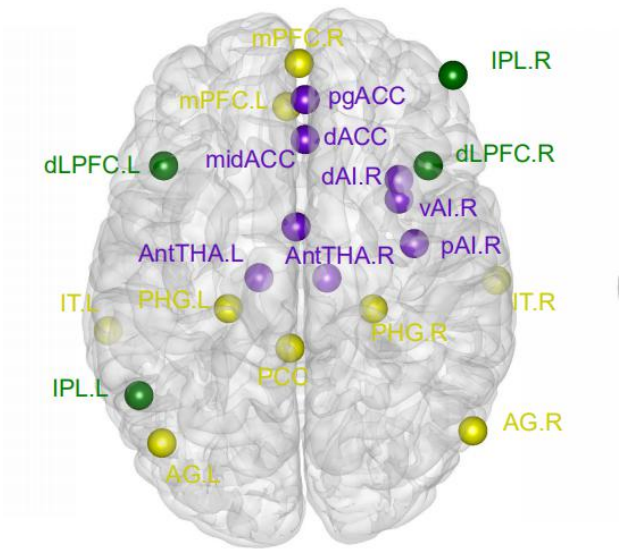


图 3-2 广泛性焦虑症患者三网络节点分布

注：图中一共包含我们用画小球方法得到的 21 个网络关键节点，其中绿色小球表示节点位于默认网络，黄色小球表示节点位于凸显网络，紫色小球表示节点位于执行控制网络。其中，DMN 表示默认网络，SN 表示凸显网络，CEN 表示执行控制网络。

3.3.2 GAD 患者三网络功能连接的改变

我们对 GAD 患者组与健康对照组之间三个网络间功能连接的计算结果进行了统计分析，统计显著性水平设为 p 值小于 0.05。同时使用 FPA 检验进行多重比较结果的校正。我们发现在三网络 21 个节点形成的总计 210 条边中，共有 15 条边的显著性水平小于 0.05，而在 15 条边中共计有 3 条边可以通过 FPA 多重比较校正。具体信息如表 3-3 和图 3-2 所示。

第三章 广泛性焦虑症中三网络间的异常功能连接研究

表 3-3 三网络中通过校正的功能连接边的分布

<i>P</i> <0.05 的边	是否通过校正	T	连接类型
R. dlPFC-PCC	否	-2.25	CEN-DMN
R. dlPFC-R. AG	否	-2.87	CEN-DMN
L. dlPFC-R. AG	否	-2.11	CEN-DMN
R. dlPFC-R. pAI	否	2.47	CEN-SN
L. dlPFC-R. pAI	否	-2.11	CEN-SN
PCC-L. mPFC	否	2.50	DMN-DMN
L. mPFC-L. AG	是	2.89	DMN-DMN
L. mPFC-R. dAI	否	-2.30	DMN-SN
L. mPFC-R. vAI	是	-2.92	DMN-SN
L. PHG-R. PHG	否	-2.02	DMN-DMN
L. PHG-L. Ant THA	否	-2.66	DMN-SN
L. PHG-R. Ant THA	否	-2.64	DMN-SN
R. PHG-L. Ant THA	否	-2.33	DMN-SN
R. PHG-R. Ant THA	是	-2.99	DMN-SN
R. dAI-R. vAI	否	-2.40	SN-SN

注：DMN 表示默认网络，SN 表示凸显网络，CEN 表示执行控制网络，CEN-DMN、CEN-SN、DMN-SN 表示网络之间的连接，SN-SN、DMN-DMN 表示网络内的连接。

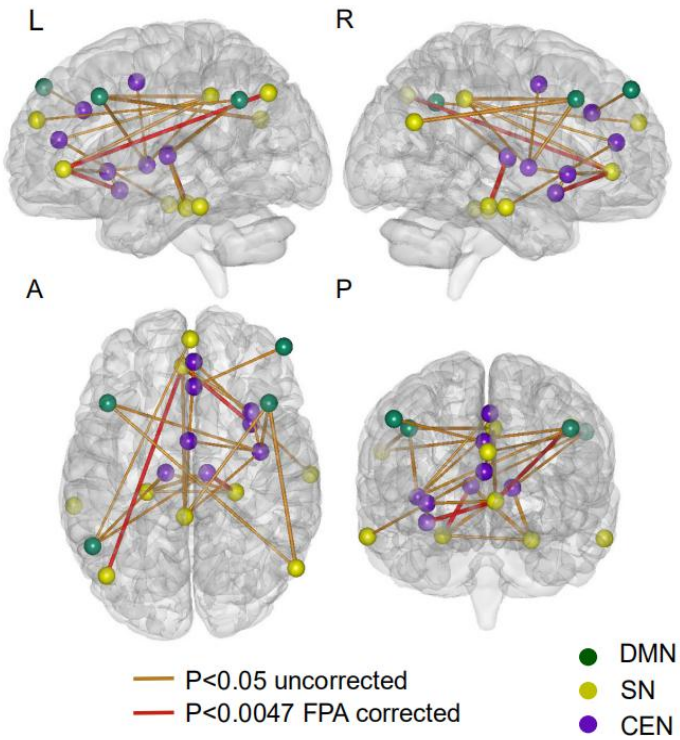


图 3-3 两组被试中网络之间的功能连接差异

注：图中绿色小球表示节点位于默认网络，黄色小球表示节点位于凸显网络，紫色小球表示节点位于执行控制网络吗。其中，DMN 表示默认网络，SN 表示凸显网络，CEN 表示执行控制网络。红色边表示两组被试的网络功能连接结果达到显著性水平，且能通过 FPA 多重比较校正。黄色边表示两组被试的网络功能连接结果达到显著性水平，但并未通过 FPA 多重比较校正。

3.3.3 事后分析

我们对三条通过 FPA 校正的边进行了组间事后分析，结果显示，默认网络与凸显网络之间的功能连接在 GAD 患者中显著降低。这个异常的功能连接位于默认网络左内侧前额叶皮层、右侧海马庞回与凸显网络右腹侧前脑岛、右侧前丘脑之间。具体表现为：GAD 患者左内侧前额叶皮层-右腹侧前脑岛间功能连接显著降低及右侧海马庞回-右侧前丘脑间功能连接显著降低。同时我们还发现 GAD 患者默认网络内部左内侧前额叶皮层-左侧角回间功能连接显著升高。显著水平为 $p<0.05$ ，并使用 FPA 检验进行多重比较结果的校正。

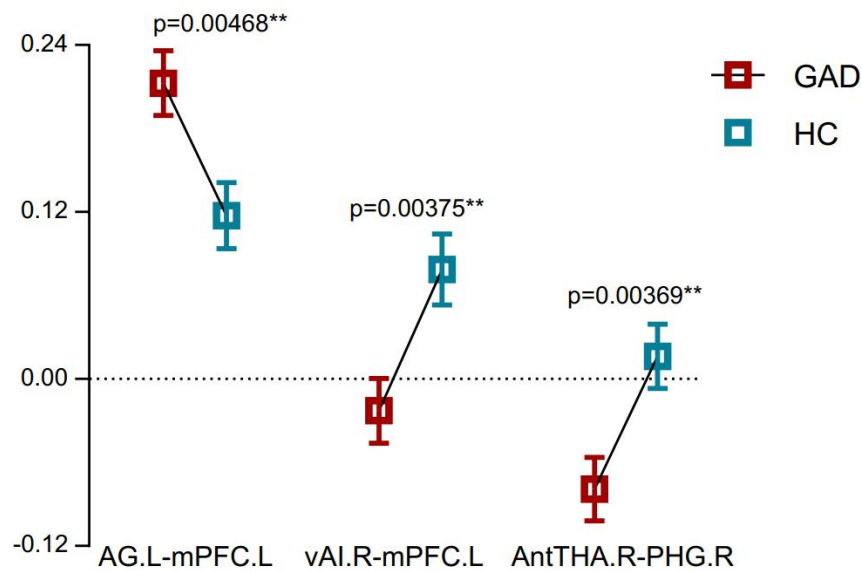


图 3-4 组间事后分析

注：图中 L. mPFC-L. AG 表示 GAD 患者默认网络内部左内侧前额叶皮层-左侧角回间功能连接，L. mPFC-R. vAI 表示 GAD 患者左内侧前额叶皮层-右腹侧前脑岛间功能，R. PHG-R. AntTHA 表示 GAD 患者右侧海马庞回-右侧前丘脑间功能连接。

3.3.4 相关性分析

相关性分析结果显示：通过校正的三条边并未与焦虑症状严重程度存在显著

性相关关系。显著性阈值水平设为 $p < 0.05/N$ ，其中 N 表示参与相关分析的边的数量（Bonferroni 校正）^[114]。

3.4 分析讨论

在本研究中，我们旨在验证 GAD 患者静息态三网络间的功能连接是否异常，并评估这些变化与疾病严重性之间的联系。本研究分别选取后扣带回后皮层、左右内侧前额叶皮层、左右颞下回、左右海马旁回及左右角回代表默认网络，选取右侧背侧前脑岛、右侧腹侧前脑岛、右侧后脑岛、背侧前扣带回皮层、膝下前扣带回皮层、中侧扣带回皮层及左右前侧丘脑代表凸显网络，此外还选取左右背外侧前额叶皮层和左右顶上小叶代表执行控制网络。结果显示，广泛性焦虑症中默认网络与凸显网络之间的功能连接出现异常，同时我们还发现 GAD 患者默认网络内部左内侧前额叶皮层-左侧角回间功能连接显著升高，表示 GAD 患者默认网络内部功能连接相比正常对照也出现紊乱。结果表明在广泛性焦虑症中存在三网络网络内部和网络之间大规模的功能连接障碍。这为理解 GAD 生理病理学机制从网络分析的角度提供了新的视角。但是在相关性分析中我们并没有发现具有显著性差异的边与临床焦虑分数之间存在显著性相关关系，这可能与量表及被试数量有一定关系。

在三网络模型中，默认网络主要与个体自我心理参照的心理过程有关^[174]。自我参照心理活动被认为是将来自外界的刺激信息进行过滤、选择，并将那些对个体自身有关的信息筛选出来，因此它被认为是感官和高级认知处理之间的中介^[175]。静息态脑网络的研究早已经显示出默认网络在静息状态下具有高水平的神经活动^[171,176]。而内侧前额叶皮层被认为是大脑默认网络最重要的节点之一，在近期的研究中已经证明其对情绪调节过程的重要性，尤其是与焦虑相关的情绪过程^[177]。内侧前额叶皮层可以参与抑制或消除焦虑症患者过多的皮层-边缘系统环路的活动，可以对情绪起到一定的调解作用^[178]。在本研究中，GAD 患者默认网络内部内侧前额叶皮层与其他默认网络节点间功能连接异常，这与前人对焦虑症患者大脑默认网络研究的结果一致^[172,173]。这一发现可能表明内侧前额叶皮层功能连接紊乱可能导致默认网络对信息整合能力的异常，可以为解释 GAD 患者情绪调节过程的紊乱提供新的证据。

此外我们还发现与健康对照相比，GAD 患者左内侧前额叶皮层-右腹侧前脑岛间功能连接降低，右侧海马旁回-右侧前丘脑间功能连接降低，表明默认网络与凸显网络之间的功能连接在广泛性焦虑症患者中显著降低。之前大量研究三网络间关系的文章已经证明：在三网络体系中默认网络和执行控制网络激活状态相反，

这说明他们两者之间可能存在功能上的拮抗关系，但凸显网络在默认网络和执行控制网络的激活改变过程中始终处于活动状态。在对不同网络时间序列进行分析后发现位于凸显网络的右侧前脑岛的活动总是优先于默认网络及执行控制网络中的每个节点，结合格兰杰因果分析，可知前脑岛作为凸显网络的重要枢纽在执行控制网络与默认网络的状态切换中起着非常重要的作用^[180-182]。凸显网络主要负责监测个体内部和外部冲突并将其传输到额顶认知控制网络以解决冲突^[117]，在本研究中，GAD 患者默认网络与凸显网络之间降低的功能连接可能表明凸显网络对默认网络的调解环路出现了异常，从而导致患者对正性或者中性的刺激产生认知偏差，最后导致 GAD 患者情绪调节过程失调。

3.5 总结

在这项研究中，我们旨在验证 GAD 患者静息态三网络间的功能连接是否异常，并评估这些变化与疾病严重性之间的联系。本研究分别选取后扣带回后皮层、左右内侧前额叶皮层、左右颞下回、左右海马旁回及左右角回代表默认网络，选取右侧背侧前脑岛、右侧腹侧前脑岛、右侧后脑岛、背侧前扣带回皮层、膝下前扣带回皮层、中侧扣带回皮层及左右前侧丘脑代表凸显网络，此外还选取左右背外侧前额叶皮层和左右顶上小叶代表执行控制网络。结果显示，广泛性焦虑症中默认网络与凸显网络之间的功能连接出现异常，同时我们还发现 GAD 患者默认网络内部左内侧前额叶皮层-左侧角回间功能连接显著升高，表示 GAD 患者默认网络内部功能连接相比正常对照也出现紊乱。结果表明在广泛性焦虑症中存在三网络内部和网络间大规模的功能连接障碍，这为理解 GAD 生理病理学机制从网络分析的角度提供了新的视角。

第四章 总结与展望

4.1 全文总结

广泛性焦虑症（GAD）是最常见的精神疾病之一，而且是焦虑症中最为常见的一种类型，其特征在于过度和持续的焦虑，在人群中具有高发病率。患有 GAD 的患者经常伴随各种与焦虑相关的身体症状，这些症状严重影响 GAD 患者的生活质量和社交功能。尽管大量基于磁共振的研究对 GAD 患者大脑结构和功能的异常进行了充分探索，但该疾病的神经病理学机制仍有待进一步的探索与深入研究。因此，阐明 GAD 的神经病理学基础并探索潜在且客观的神经标志物将有助提升我们对 GAD 神经机制的认知，并将有助于加强 GAD 的临床治疗。

本研究基于静息态功能磁共振成像（rs-fMRI），使用局部动态相位同步及三网络（默认网络、凸显网络、执行控制网络）功能连接分析方法，通过测量和分析 GAD 患者的局部动态功能连接和大规模网络功能连接，以检测 GAD 的神经病理学机制。本研究主要发现：

研究一：之前基于 GAD 患者 rs-fMRI 的研究大多数都集中于其“静态”大脑活动和连接性的异常。然而，GAD 中的大脑连接性的动态模式尚未得到充分的探索。在本研究中，我们旨在利用一种新开发的，用于评估大脑内在动态局部连接性的方法-动态区域相位同步（dynamic regional phase synchrony, DRePS）对 GAD 局部脑功能连接的动态模式进行探索。共有 50 名 GAD 患者和 45 名健康被试参与本次实验。结果显示，GAD 患者双侧颞下回、左侧尾状核、左侧前脑岛和左侧后脑岛的 DRePS 值较健康对照组有所下降，揭示 GAD 患者的情绪和认知过程出现了异常。此外还发现左侧前脑岛的 DRePS 值与汉密尔顿焦虑量表得分呈负相关。而且这些区域异常的 DRePS 值可被作为潜在生物标志物以区分 GAD 患者和健康对照组。因此，参与情绪和认知处理的区域中异常的动态局部脑连接可以为理解 GAD 的神经病理学机制提供新的视角。

研究二：虽然已有研究发现在广泛性焦虑症患者中默认网络、凸显网络及执行控制网络中的重要节点往往表现出异常的活动或连接，但是这些研究关注的重点都聚焦于单一网络内部节点之间的功能连接异常，而忽视了对不同网络之间功能连接的模式。在本研究中，我们旨在验证 GAD 患者静息态三网络间的功能连接是否异常，并评估这些变化与疾病严重性之间的联系。本研究分别选取后扣带回后皮层、左右内侧前额叶皮层、左右颞下回、左右海马旁回及左右角回共计 9 个节点代表默认网络；选取右侧背侧前脑岛、右侧腹侧前脑岛、右侧后脑岛、背侧

前扣带回皮层、膝下前扣带回皮层、中侧扣带回皮层及左右前侧丘脑共计 8 个节点代表凸显网络；此外还选取左右背外侧前额叶皮层和左右顶上小叶共计 4 个节点代表执行控制网络。共有 81 名 GAD 患者和 80 名健康被试参与本次实验。结果显示，广泛性焦虑症中默认网络与凸显网络之间的功能连接出现异常，同时我们还发现 GAD 患者默认网络内部左内侧前额叶皮层-左侧角回间功能连接显著升高，表示 GAD 患者默认网络内部功能连接相比正常对照也出现紊乱。结果表明在广泛性焦虑症中存在三网络网络内部和网络之间大规模的功能连接障碍，这为理解 GAD 生理病理学机制从网络分析的角度提供了新的视角。

本文揭示了 GAD 局部脑区动态功能连接的变化，这可能反映了 GAD 的关键生理病理学特征；另一方面使用大尺度功能连接方法探究 GAD 患者大脑网络的空间组织特性。我们的研究将有助提升我们对 GAD 神经机制的认知，并将有助于加强 GAD 的临床治疗。

4.2 本文研究的不足与展望

本研究虽然在前人研究的基础上，对广泛性焦虑症的生理病理机制借助 rs-fMRI 手段进行了进一步深入的探讨，但是目前研究仍然还存在一些不足之处需要我们在未来的工作中去改进和提升。

首先，我们的被试样本量相对较小，因此，基于此样本的统计结果的论证力还有待进一步证明。在未来的研究中还需要增大样本量对我们的结果进行重测，以论证我们目前结果的稳定性。

其次，本次研究中大多数 GAD 患者在接受磁共振成像扫描时处于服药状态，已接受药物治疗。虽然我们没有发现用药情况与 DRePS 结果间存在显着相关性，但药物对我们结果的影响仍然可能无法消除。在未来的研究中，我们将招募未服用药物和首发 GAD 患者来验证我们的发现并消除药物的潜在影响。

最后，DRePS 方法已经被证明可以用于评估局部大脑连接模式的动态变化，且根据我们的分类分析，该方法可以提供有用的信息来表征 GAD 的发病机制。但我们仍对 DRePS 方法在神经认知功能方面的表现知之甚少。希望以后会有更多的研究可以采用这种方法来探索不同疾病局部大脑功能连接的动态模式。

致 谢

致 谢

三年研究生生涯转瞬即逝，回首走过的岁月，心中倍感充实。研究生生涯不仅教会了我严谨认真的科研工作态度，还培养了独立思考、独立做事的能力和发散性思维的思考方式，为今后的工作做好充实的准备。在这里，我要诚挚地向研究生期间帮助和关心过我的人表示感谢并送上衷心的祝福。

首先要诚挚感谢我的导师崔茜老师。整个研究生学习生涯倾注了崔老师大量的心血，她总在忙碌的科研工作中抽出时间对我进行无私的指导和帮助。是她带领我走进脑成像和模式识别领域，让我有机会接触到脑科学并进行学习。更要感谢崔老师的谆谆教诲，她始终强调相比于做学术，更重要的是学会做人。崔老师对待科研工作认真严谨的态度鞭策我在今后的工作中保持初衷，以积极热情和认真严谨的态度对待工作。

其次，特别感谢我的女朋友杨思绮博士三年来对我的生活和学业上面的陪伴、支持与帮助，没有你三年的生活将何其无趣。此外还要感谢卢凤梅博士、何宗岭博士、庞雅静博士、陈余燕博士、韩少强博士对我科研工作和毕业论文的指导，在科研工作中遇到难题时给我提出了许多宝贵的意见。还要感谢陈华富老师、廖伟老师、段旭君老师、王一峰老师、高晴老师和李蓉老师以及神经认知教育部重点实验室的所有同学，正是你们给予的指导与帮助，让我个人能力和技能获得了提升。

最后还要感谢这篇论文中所涉及到的各位学者，本文引用了数位学者的研究论文，如果没有各位学者研究成果的帮助和启发，我将很难完成本次论文的写作。感谢我的父母，你们的支持和陪伴是我克服困难、不断进步的精神动力。

参考文献

- [1] Mah L, Szabuniewicz C, Fiocco AJ (2016) Can anxiety damage the brain? *Curr Opin Psychiatry* 29: 56-63.
- [2] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B, et al. (2012) The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 19: 155-162.
- [3] Mochcovitch MD, da Rocha Freire RC, Garcia RF, Nardi AE (2014) A systematic review of fMRI studies in generalized anxiety disorder: evaluating its neural and cognitive basis. *J Affect Disord* 167: 336-342.
- [4] Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, et al. (2011) The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21: 655-679.
- [5] Wittchen HU, Jacobi F (2005) Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 357-376.
- [6] Buff C, Schmidt C, Brinkmann L, Gathmann B, Tupak S, et al. (2018) Directed threat imagery in generalized anxiety disorder. *Psychol Med* 48: 617-628.
- [7] Hilbert K, Lueken U, Beesdo-Baum K (2014) Neural structures, functioning and connectivity in Generalized Anxiety Disorder and interaction with neuroendocrine systems: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 158: 114-126.
- [8] 钱铭怡. (2006). 变态心理学第一版, 北京: 北京大学出版社。
- [9] 韶刚. 寻找存在的真谛[M]. 武汉: 湖北教育出版社, 2001: 96.
- [10] 邹敏, 陈岷, 徐义. 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂不良反应回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30 (7) : 619-620.
- [11] 秦杨, 李从阳, 郁可, 等. 甲状腺素或文拉发辛联合帕罗西汀治疗难治性抑郁的对照研究[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(3):495-497.
- [12] Shergill S S, Katona C L E. Pharmacotherapy of Affective Disorders[M]// Contemporary Psychiatry. 2001.
- [13] 曾强, 陶建青, 梁佳, 等. 动力学心理治疗广泛性焦虑的疗效观察[J]. 广西医学, 2013(10):1327-1328.
- [14] 黎爱花. 心理动力学治疗在精神科应用研究进展[J]. 心理医生, 2017, 23(29).
- [15] 郭克锋, 郭珊, 杨文清, 等. 心理与药物治疗焦虑性神经症的随机对照观察[J]. 中国组织工程研究, 2004, 8(3):412-413.

参考文献

- [16] 广泛性焦虑个体的短期团体认知行为干预[J]. 中国临床心理学杂志, 2011, 19(5):694-698.
- [17] Z. S. Saad, S. J. Gotts, K. Murphy, et al. Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression[J]. *Brain Connectivity*, 2012, 2 (1): 25
- [18] G. J. Yang, J. D. Murray, G. Repovs, et al. Altered global brain signal in schizophrenia[J]. *P Natl Acad Sci USA*, 2014, 111 (20): 7438-7443
- [19] W. Liao, Z. Q. Zhang, Z. Y. Pan, et al. Altered Functional Connectivity and Small-World in Mesial Temporal Lobe Epilepsy[J]. *Plos One*, 2010, 5 (1):3270-3283
- [20] 蔡泽龙. 广泛性焦虑症负性情绪抑制障碍与负性情绪启动条件下事件相关 fMRI 研究[D]. 汕头: 汕头大学, 2012
- [21] K. J. Friston. Modalities, Modes, and Models in Functional Neuroimaging[J]. *Science*, 2009, 326 (5951): 399-403
- [22] W. B. Guo, F. Liu, G. L. Xun, et al. Reversal alterations of amplitude of low-frequency fluctuations in early and late onset, first-episode, drug-naive depression[J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2013, 40: 153-159
- [23] F. Liu, W. B. Guo, L. Liu, et al. Abnormal amplitude low-frequency oscillations in medication-naive, first-episode patients with major depressive disorder: A resting-state fMRI study[J]. *J Affect Disorders*, 2013, 146 (3): 401-406
- [24] F. Liu, M. R. Hu, S. S. Wang, et al. Abnormal regional spontaneous neural activity in first-episode, treatment-naive patients with late-life depression: A resting-state fMRI study[J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2012, 39 (2): 326-331
- [25] A. Etkin, T. D. Wager. Functional neuroimaging of anxiety: A meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia[J]. *Am J Psychiat*, 2007, 164 (10): 1476-1488
- [26] D. MJ, G. F, L. R, et al. Generalized anxiety disorder: a preliminary test of a conceptual model[J]. *Behaviour Research and Therapy*, 1998, 36 (2): 215-226
- [27] W. B. Guo, M. R. Hu, X. D. Fan, et al. Decreased gray matter volume in the left middle temporal gyrus as a candidate biomarker for schizophrenia: A study of drug naive, first-episode schizophrenia patients and unaffected siblings[J]. *Schizophr Res*, 2014, 159 (1): 43-50
- [28] W. B. Guo, F. Liu, J. R. Liu, et al. Abnormal Causal Connectivity by Structural Deficits in First-Episode, Drug-Naive Schizophrenia at Rest[J]. *Schizophrenia Bull*, 2015, 41 (1): 57-65
- [29] M. P. van den Heuvel, O. Sporns, G. Collin, et al. Abnormal Rich Club Organization and Functional Brain Dynamics in Schizophrenia[J]. *Jama Psychiat*, 2013, 70 (8): 783-792

-
- [30] M. Jeannerod. Mental-Imagery in the Motor Context[J]. *Neuropsychologia*, 1995, 33 (11): 1419-1432
- [31] J. H. Wang, X. N. Zuo, Z. J. Dai, et al. Disrupted Functional Brain Connectome in Individuals at Risk for Alzheimer's Disease[J]. *Biol Psychiat*, 2013, 73 (5): 472-481
- [32] Z. Q. Zhang, Y. Liu, T. Z. Jiang, et al. Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by Regional Homogeneity[J]. *Neuroimage*, 2012, 59 (2): 1429-1440
- [33] Liao, W., H. Chen, Y. Feng, et al., Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder[J]. *Neuroimage*, 2010. 52(4): 1549-58.
- [34] Liao, W., C. Qiu, C. Gentili, et al., Altered effective connectivity network of the amygdala in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study[J]. *PLoS One*, 2010. 5(12): e15238.
- [35] Pannekoek, J.N., I.M. Veer, M.J. van Tol, et al., Resting-state functional connectivity abnormalities in limbic and salience networks in social anxiety disorder without comorbidity[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013. 23(3): 186-95.
- [36] Prater, K.E., A. Hosanagar, H. Klumpp, et al., Aberrant amygdala-frontal cortex connectivity during perception of fearful faces and at rest in generalized social anxiety disorder[J]. *Depress Anxiety*, 2013. 30(3): 234-41
- [37] Qiu, C., W. Liao, J. Ding, et al., Regional homogeneity changes in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study[J]. *Psychiatry Res*, 2011. 194(1): 47-53.
- [38] Peterson A, Thome J, Frewen P, Lanius RA. Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? *Can J Psychiatry*. 2014;59(6):294–300
- [39] B. Biswal, F. Z. Yetkin, V. M. Haughton, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. *Magn Reson Med*, 1995, 34 (4): 537-541
- [40] B. B. Biswal, M. Mennes, X. N. Zuo, et al. Toward discovery science of human brain function[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2010, 107 (10): 4734-4739
- [41] G. H. Glover. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI[J]. *Neuroimage*, 1999, 9 (4): 416
- [42] N. K. Logothetis, B. A. Wandell. Interpreting the BOLD signal[J]. *Annual review of physiology*, 2004, 66: 735-769

参考文献

- [43] J. Goense, H. Merkle, N. K. Logothetis. High-resolution fMRI reveals laminar differences in neurovascular coupling between positive and negative BOLD responses[J]. *Neuron*, 2012, 76 (3): 629-639
- [44] N. K. Logothetis. Neurovascular Uncoupling: Much Ado about Nothing[J]. *Frontiers in neuroenergetics*, 2010, 2:
- [45] B. Cauli, E. Hamel. Revisiting the role of neurons in neurovascular coupling[J]. *Frontiers in neuroenergetics*, 2010, 2: 9
- [46] E. M. Hillman. Coupling mechanism and significance of the BOLD signal: a status report[J]. *Annual review of neuroscience*, 2014, 37: 161-181
- [47] D. G. Rosenegger, G. R. Gordon. A slow or modulatory role of astrocytes in neurovascular coupling[J]. *Microcirculation*, 2015, 22 (3): 197-203
- [48] J. M. Palva, S. Palva. Infra-slow fluctuations in electrophysiological recordings, blood-oxygenation-level-dependent signals, and psychophysical time series[J]. *Neuroimage*, 2012, 62 (4): 2201-2211
- [49] D. S. Bassett, E. Bullmore. Small-world brain networks[J]. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 2006, 12 (6): 512-523
- [50] B. J. He. Scale-free brain activity: past, present, and future[J]. *Trends Cogn Sci*, 2014, 18 (9): 480-487
- [51] Robinson, O.J., M. Krimsky, L. Lieberman, et al., Towards a mechanistic understanding of pathological anxiety: the dorsal medial prefrontal-amygdala 'aversive amplification' circuit in unmedicated generalized and social anxiety disorders[J]. *Lancet Psychiatry*, 2014. 1(4): 294-302.
- [52] Bersani, G., A. Quartini, F. Ratti, et al., Olfactory identification deficits and associated response inhibition in obsessive-compulsive disorder: on the scent of the orbitofronto-striatal model[J]. *Psychiatry Res*, 2013. 210(1): 208-14
- [53] Anticevic, A., S. Hu, S. Zhang, et al., Global resting-state functional magnetic resonance imaging analysis identifies frontal cortex, striatal, and cerebellar dysconnectivity in obsessive-compulsive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2014. 75(8): 595-605
- [54] Nakamae, T., Y. Sakai, Y. Abe, et al., Altered fronto-striatal fiber topography and connectivity in obsessive-compulsive disorder[J]. *PLoS One*, 2014. 9(11): e112075
- [55] PETER M, MEESTERS C, MELICK V. Treatment of childhood anxiety disorders: a preliminary comparison between cognitive-behavioral group therapy and a psychological placebo intervention [J]. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 2002, 33(3-4): 143-158

- [56] W.J. Liu, D.Z. Yin, W.H. Cheng, M.X. Fan, M.N. You, W.W. Men, L.L. Zang, D.H. Shi, F. Zhang, Abnormal functional connectivity of the amygdala-based network in resting-state fMRI in adolescents with generalized anxiety disorder, *Med. Sci. Monit.* 21 (2015) 459–467
- [57] A.K. Roy, J.L. Fudge, C. Kelly, J.S. Perry, T. Daniele, C. Carlisi, B. Benson, F.X. Castellanos, M.P. Milham, D.S. Pine, M. Ernst, Intrinsic functional connectivity of amygdala-based networks in adolescent generalized anxiety disorder, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 52 (2013) 290–299, e292.
- [58] A.C. Chen, A. Etkin, Hippocampal network connectivity and activation differentiates post-traumatic stress disorder from generalized anxiety disorder, *Neuropsychopharmacology* 38 (2013) 1889–1898
- [59] Li W, Cui H, Zhu Z, et al. Aberrant functional connectivity between the amygdala and the temporal pole in drug-free generalized anxiety disorder. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:549
- [60] Makovac E, Watson DR, Meeten F, et al. Amygdala functional connectivity as a longitudinal biomarker of symptom changes in generalized anxiety. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2016;11(11):1719–1728.
- [61] C. M. Sylvester, M. Corbetta, M. E. Raichle, et al. Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders[J]. *Trends in Neurosciences*, 2012, 35 (9): 527-535
- [62] E. Makovac, F. Meeten, D. R. Watson, et al. Alterations in Amygdala-Prefrontal Functional Connectivity Account for Excessive Worry and Autonomic Dysregulation in Generalized Anxiety Disorder[J]. *Biol Psychiat*, 2015, 80 (10): 786-795
- [63] H. Cui, J. Zhang, Y. Liu, et al. Differential alterations of resting-state functional connectivity in generalized anxiety disorder and panic disorder[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37 (4): 1459-1473
- [64] G. A. Fonzo, A. Etkin. Brain Connectivity Reflects Mental and Physical States in Generalized Anxiety Disorder[J]. *Biol Psychiat*, 2016, 80 (10): 733
- [65] A. L. Gold, T. Shechner, M. J. Farber, et al. Amygdala-cortical connectivity: Associations with anxiety, development, and threat[J]. *Depression & Anxiety*, 2016, 33 (10): 917-926
- [66] Xia L, Li S, Wang T, Guo Y, Meng L, et al. (2017) Spontaneous alterations of regional brain activity in patients with adult generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 13: 1957-1965
- [67] Wang W, Hou J, Qian S, Liu K, Li B, et al. (2016) Aberrant regional neural fluctuations and functional connectivity in generalized anxiety disorder revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 624: 78-84.

参考文献

- [68] Mah L, Szabuniewicz C, Fiocco AJ (2016) Can anxiety damage the brain? *Curr Opin Psychiatry* 29: 56-63.
- [69] Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen HU, Jonsson B, et al. (2012) The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* 19: 155-162.
- [70] Mochcovitch MD, da Rocha Freire RC, Garcia RF, Nardi AE (2014) A systematic review of fMRI studies in generalized anxiety disorder: evaluating its neural and cognitive basis. *J Affect Disord* 167: 336-342.
- [71] Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, et al. (2011) The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 21: 655-679.
- [72] Wittchen HU, Jacobi F (2005) Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 357-376.
- [73] Buff C, Schmidt C, Brinkmann L, Gathmann B, Tupak S, et al. (2018) Directed threat imagery in generalized anxiety disorder. *Psychol Med* 48: 617-628.
- [74] Hilbert K, Lueken U, Beesdo-Baum K (2014) Neural structures, functioning and connectivity in Generalized Anxiety Disorder and interaction with neuroendocrine systems: A systematic review. *Journal of Affective Disorders* 158: 114-126.
- [75] Peterson A, Thome J, Frewen P, Lanius RA (2014) Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety disorders? *Can J Psychiatry* 59: 294-300.
- [76] Monk CS, Telzer EH, Mogg K, Bradley BP, Mai X, et al. (2008) Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 65: 568-576.
- [77] Etkin A, Prater KE, Hoeft F, Menon V, Schatzberg AF (2010) Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry* 167: 545-554.
- [78] Etkin A, Prater KE, Schatzberg AF, Menon V, Greicius MD (2009) Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 66: 1361-1372.
- [79] Makovac E, Meeten F, Watson DR, Herman A, Garfinkel SN, et al. (2016) Alterations in Amygdala-Prefrontal Functional Connectivity Account for Excessive Worry and Autonomic Dysregulation in Generalized Anxiety Disorder. *Biological Psychiatry* 80: 786-795.

-
- [80] Carmen A, Lei K, Sheu, Dana T, Sarah W, Howard A (2014) The ages of anxiety--differences across the lifespan in the default mode network functional connectivity in generalized anxiety disorder. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 29: 704-712.
- [81] Cui HR, Zhang J, Liu YC, Li QW, Li H, et al. (2016) Differential alterations of resting-state functional connectivity in generalized anxiety disorder and panic disorder. *Human Brain Mapping* 37: 1459-1473.
- [82] Wang W, Hou J, Qian S, Liu K, Li B, et al. (2016) Aberrant regional neural fluctuations and functional connectivity in generalized anxiety disorder revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neurosci Lett* 624: 78-84.
- [83] Strawn JR, John Wegman C, Dominick KC, Swartz MS, Wehry AM, et al. (2014) Cortical surface anatomy in pediatric patients with generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord* 28: 717-723.
- [84] Coplan JD, Webler R, Gopinath S, Abdallah CG, Mathew SJ (2018) Neurobiology of the dorsolateral prefrontal cortex in GAD: Aberrant neurometabolic correlation to hippocampus and relationship to anxiety sensitivity and IQ. *J Affect Disord* 229: 1-13.
- [85] Cha J, Greenberg T, Carlson JM, Dedora DJ, Hajcak G, et al. (2014) Circuit-wide structural and functional measures predict ventromedial prefrontal cortex fear generalization: implications for generalized anxiety disorder. *J Neurosci* 34: 4043-4053.
- [86] De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Dahl RE, et al. (2002) Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry* 51: 553-562.
- [87] Molent C, Maggioni E, Cecchetto F, Garzitto M, Piccin S, et al. (2018) Reduced cortical thickness and increased gyrification in generalized anxiety disorder: a 3 T MRI study. *Psychol Med* 48: 2001-2010.
- [88] Makovac E, Meeten F, Watson DR, Garfinkel SN, Critchley HD, et al. (2016) Neurostructural abnormalities associated with axes of emotion dysregulation in generalized anxiety. *Neuroimage Clin* 10: 172-181.
- [89] Abdallah CG, Coplan JD, Jackowski A, Sato JR, Mao X, et al. (2012) Riluzole effect on occipital cortex: a structural and spectroscopy pilot study. *Neuroscience Letters* 530: 103-107.
- [90] Yao Z, Liao M, Hu T, Zhang Z, Zhao Y, et al. (2017) An Effective Method to Identify Adolescent Generalized Anxiety Disorder by Temporal Features of Dynamic Functional Connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience* 11: 492.

参考文献

- [91] Tailby C, Masterton RA, Huang JY, Jackson GD, Abbott DF (2015) Resting state functional connectivity changes induced by prior brain state are not network specific. *Neuroimage* 106: 428-440.
- [92] Liu X, Duyn JH (2013) Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 4392-4397.
- [93] Zalesky A, Fornito A, Cocchi L, Gollo LL, Breakspear M (2014) Time-resolved resting-state brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111: 10341-10346.
- [94] De Filippis S, Cuomo I, Kotzalidis GD, Pucci D, Zingaretti P, et al. (2017) Does the efficacy of aripiprazole in bipolar disorder increase in the presence of comorbidity with a substance use disorder? A naturalistic study. *Ther Adv Psychopharmacol* 7: 67-77.
- [95] Bassett DS, Sporns O (2017) Network neuroscience. *Nat Neurosci* 20: 353-364.
- [96] Preti MG, Bolton TAW, Van De Ville D (2017) The dynamic functional connectome: State-of-the-art and perspectives. *Neuroimage* 160: 41-54.
- [97] Khambhati AN, Sizemore AE, Betzel RF, Bassett DS (2018) Modeling and interpreting mesoscale network dynamics. *Neuroimage* 180: 337-349.
- [98] Damaraju E, Allen EA, Belger A, Ford JM, McEwen S, et al. (2014) Dynamic functional connectivity analysis reveals transient states of dysconnectivity in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 5: 298-308.
- [99] Kaiser RH, Whitfield-Gabrieli S, Dillon DG, Goer F, Beltzer M, et al. (2016) Dynamic Resting-State Functional Connectivity in Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 41: 1822-1830.
- [100] Pang Y, Chen H, Wang Y, Long Z, He Z, et al. (2018) Transdiagnostic and diagnosis-specific dynamic functional connectivity anchored in the right anterior insula in major depressive disorder and bipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 85: 7-15.
- [101] Liu F, Wang Y, Li M, Wang W, Li R, et al. (2017) Dynamic functional network connectivity in idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizure. *Human Brain Mapping* 38: 957-973.
- [102] Liao W, Zhang ZQ, Mantini D, Xu Q, Ji GJ, et al. (2014) Dynamical intrinsic functional architecture of the brain during absence seizures. *Brain Structure & Function* 219: 2001-2015.
- [103] Li R, Liao W, Yu Y, Chen H, Guo X, et al. (2018) Differential patterns of dynamic functional connectivity variability of striato-cortical circuitry in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Human brain mapping* 39: 1207-1217.

- [104] Jones D, Vemuri P, Murphy M, Gunter J, Senjem M, et al. (2012) Nonstationarity in the modular architecture of the “resting brain”. *Alzheimers & Dementia the Journal of the Alzheimers Association* 8: P61-P62.
- [105] Li J, Duan X, Cui Q, Chen H, Liao W (2018) More than just statics: temporal dynamics of intrinsic brain activity predicts the suicidal ideation in depressed patients. *Psychol Med*: 1-9.
- [106] Liao W, Li J, Duan XJ, Cui Q, Chen H, et al. (2018) Static and dynamic connectomics differentiate between depressed patients with and without suicidal ideation. *Human Brain Mapping* 39: 4105-4118.
- [107] Kim J, Criaud M, Cho SS, Díez-Cirarda M, Mihaescu A, et al. (2017) Abnormal intrinsic brain functional network dynamics in Parkinson’s disease. *Brain* 140: 2955-2967.
- [108] Hao J, Xiaoping H, Gopikrishna D (2014) Behavioral relevance of the dynamics of the functional brain connectome. *Brain Connectivity* 4: 741-759.
- [109] Omidvarnia A, Pedersen M, Walz JM, Vaughan DN, Abbott DF, et al. (2016) Dynamic regional phase synchrony (DRePS): An Instantaneous Measure of Local fMRI Connectivity Within Spatially Clustered Brain Areas. *Hum Brain Mapp* 37: 1970-1985.
- [110] Pedersen M, Omidvarnia A, Curwood EK, Walz JM, Rayner G, et al. (2017) The dynamics of functional connectivity in neocortical focal epilepsy. *Neuroimage Clin* 15: 209-214.
- [111] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, Zang YF (2016) DPABI: Data Processing & Analysis for (Resting-State) Brain Imaging. *Neuroinformatics* 14: 339-351.
- [112] Lu FM, Zhou JS, Wang XP, Xiang YT, Yuan Z (2017) Short- and long-range functional connectivity density alterations in adolescents with pure conduct disorder at resting-state. *Neuroscience* 351: 96-107.
- [113] Lu F-M, Liu C-H, Lu S-L, Tang L-R, Tie C-L, et al. (2017) Disrupted topology of frontostriatal circuits is linked to the severity of insomnia. *Frontiers in neuroscience* 11: 214.
- [114] Chen H, Uddin LQ, Guo X, Wang J, Wang R, et al. (2019) Parsing brain structural heterogeneity in males with autism spectrum disorder reveals distinct clinical subtypes. *Hum Brain Mapp* 40: 628-637.
- [115] Townsend J, Altshuler LL (2012) Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disord* 14: 326-339.
- [116] Chang CC, Lin CJ (2011) LIBSVM: A Library for Support Vector Machines. *Acm Transactions on Intelligent Systems And Technology* 2.
- [117] Nieuwenhuys R (2012) The insular cortex: a review. *Prog Brain Res* 195: 123-163.

参考文献

- [118] Menon V, Uddin LQ (2010) Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 214: 655-667.
- [119] Paulus MP, Stein MB (2010) Interoception in anxiety and depression. *Brain Structure & Function* 214: 451-463.
- [120] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, et al. (2007) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27: 2349-2356.
- [121] Roy AK, Fudge JL, Kelly C, Perry JS, Daniele T, et al. (2013) Intrinsic functional connectivity of amygdala-based networks in adolescent generalized anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 52: 290-299 e292.
- [122] McClure EB, Monk CS, Nelson EE, Parrish JM, Adler A, et al. (2007) Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 64: 97-106.
- [123] Qiao J, Li A, Cao C, Wang Z, Sun J, et al. (2017) Aberrant Functional Network Connectivity as a Biomarker of Generalized Anxiety Disorder. *Frontiers in Human Neuroscience* 11.
- [124] Christoff K, Irving ZC, Fox KCR, Spreng RN, Andrews-Hanna JR (2016) Mind-wandering as spontaneous thought: a dynamic framework. *Nature Reviews Neuroscience* 17: 718-731.
- [125] Zhang J, Cheng W, Liu Z, Zhang K, Lei X, et al. (2016) Neural, electrophysiological and anatomical basis of brain-network variability and its characteristic changes in mental disorders. *Brain* 139: 2307-2321.
- [126] Opiella S, Lutz J, Scherpiet S, Hittmeyer A, Jäncke L, et al. (2015) Neural circuits of emotion regulation: a comparison of mindfulness-based and cognitive reappraisal strategies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 265: 45-55.
- [127] Rosenbaum DA (2010) *Human motor control* (2nd ed.).
- [128] Aron AR, Poldrack RA (2006) Cortical and subcortical contributions to Stop signal response inhibition: role of the subthalamic nucleus. *J Neurosci* 26: 2424-2433.
- [129] Roth RM, Saykin AJ, Flashman LA, Pixley HS, West JD, et al. (2007) Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 62: 901-909.
- [130] Middleton FA, Strick PL (2000) Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews* 31: 236-250.
- [131] Monk CS (2008) The development of emotion-related neural circuitry in health and psychopathology. *Development And Psychopathology* 20: 1231-1250.

- [132] Graybiel AM (2005) The basal ganglia: learning new tricks and loving it. *Current Opinion In Neurobiology* 15: 638-644.
- [133] Seger CA (2006) The basal ganglia in human learning. *Neuroscientist* 12: 285-290.
- [134] Mennin DS, McLaughlin KA, Flanagan TJ (2009) Emotion regulation deficits in generalized anxiety disorder, social anxiety disorder, and their co-occurrence. *Journal of Anxiety Disorders* 23: 866-871.
- [135] Karim HT, Tudorascu DL, Butters MA, Walker S, Aizenstein HJ, et al. (2017) In the grip of worry: cerebral blood flow changes during worry induction and reappraisal in late-life generalized anxiety disorder. *Transl Psychiatry* 7: e1204.
- [136] Wang W, Feng J, Ji C, Mu X, Ma Q, et al. (2017) Increased methylation of glucocorticoid receptor gene promoter 1F in peripheral blood of patients with generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res* 91: 18-25.
- [137] Counsell A, Furtado M, Iorio C, Anand L, Canzonieri A, et al. (2017) Intolerance of uncertainty, social anxiety, and generalized anxiety: Differences by diagnosis and symptoms. *Psychiatry Res* 252: 63-69.
- [138] Li C, Su S, Wu H, Zhu Y (2018) Abnormal spontaneous brain activity in patients with generalized anxiety disorder revealed by resting-state functional MRI. *Neuroreport* 29: 397-401.
- [139] Noppeney U, Price CJ (2002) Retrieval of visual, auditory, and abstract semantics. *Neuroimage* 15: 917-926.
- [140] Ojemann GA, Schoenfield-McNeill J, Corina DP (2002) Anatomic subdivisions in human temporal cortical neuronal activity related to recent verbal memory. *Nature Neuroscience* 5: 64-71.
- [141] Iidaka T, Omori M, Murata T, Kosaka H, Yonekura Y, et al. (2001) Neural interaction of the amygdala with the prefrontal and temporal cortices in the processing of facial expressions as revealed by fMRI. *J Cogn Neurosci* 13: 1035-1047
- [142] Kalivas PW, Nakamura M (1999) Neural systems for behavioral activation and reward. *Current Opinion In Neurobiology* 9: 223-227
- [143] Baron-Cohen S, Ring H, Moriarty J, Schmitz B, Costa D, et al. (1994) Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *Br J Psychiatry* 165: 640-649

参考文献

- [144] Su QJ, Yao DP, Jiang ML, Liu F, Jiang JJ, et al. (2015) Increased functional connectivity strength of right inferior temporal gyrus in first-episode, drug-naïve somatization disorder. *Australian And New Zealand Journal Of Psychiatry* 49: 74-81.
- [145] Trzesniak C, Qiu C, Zeng L, Zhang W (2011) Altered gray matter morphometry and resting-state functional and structural connectivity in social anxiety disorder. *Brain Research* 1388: 167-177
- [146] Moon CM, Jeong GW (2015) Functional neuroanatomy on the working memory under emotional distraction in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Clin Neurosci* 69: 609-619
- [147] Etkin, A., Wager, T.D., 2007. Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am. J. Psychiatry* 164, 1476–1488
- [148] Phan, K.L., Fitzgerald, D.A., Nathan, P.J., Tancer, M.E., 2006. Association between amygdala hyperactivity to harsh faces and severity of social anxiety in generalized social phobia. *Biol. Psychiatry* 59, 424–429
- [149] Gentili, C., Gobbini, M.I., Ricciardi, E., Vanello, N., Pietrini, P., Haxby, J.V., Guazzelli, M., 2008. Differential modulation of neural activity throughout the distributed neural system for face perception. *Australian And New Zealand Journal Of Psychiatry* 49: 74-81.
- [150] Sareen, J., Campbell, D.W., Leslie, W.D., Malisza, K.L., Stein, M.B., Paulus, M.P., Kravetsky, L.B., Kjernisted, K.D., Walker, J.R., Reiss, J.P., 2007. Striatal function in generalized social phobia: a functional magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 61, 396–404
- [151] Bressler, S.L. and Menon, V. (2010) Large-scale brain networks incognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn. Sci.* 14,277–290
- [152] Bressler SL, Menon V. Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci.*2010;14(6):277–290.
- [153] Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.*2008;105(34):12569–12574.
- [154] Barrett LF, Satpute AB. Large-scale brain networks in affective and social neuroscience: towards an integrative functional architecture of the brain. *Curr Opin Neurobiol.* 2013;23(3):361–372
- [155] Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(10):483–506.

- [156] Calhoun, V.D., Maciejewski, P.K., Pearlson, G.D., Kiehl, K.A., 2008. Temporal lobe and “default” hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Hum. Brain Mapp.* 29, 1265–1275.
- [157] Calhoun, V.D., Eichele, T., Pearlson, G., 2009. Functional brain networks in schizophrenia: a review. *Front Hum Neurosci* 3, 17.
- [158] Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., Menon, V., 2004. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101, 4637–4642.
- [159] Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L., Schlagter, A.F., 2007. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus. *Biol. Psychiatry* 62, 429–437.
- [160] Mohammadi, B., Kollewé, K., Samii, A., Krampfl, K., Dengler, R., Munte, T.F., 2009. Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp. Neurol.* 217, 147–153.
- [161] Seeley, W.W., Crawford, R.K., Zhou, J., Miller, B.L., Greicius, M.D., 2009. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron* 62, 42–52.
- [162] Sorg, C., Riedl, V., Muhlau, M., Calhoun, V.D., Eichele, T., Laer, L., Drzezga, A., Forstl, H., Kurz, A., Zimmer, C., Wohlschläger, A.M., 2007. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 18760–18765.
- [163] Zhao, X.H., Wang, P.J., Li, C.B., Hu, Z.H., Xi, Q., Wu, W.Y., Tang, X.W., 2007. Altered default mode network activity in patient with anxiety disorders: an fMRI study. *Eur. J. Radiol.* 63, 373–378.
- [164] Broyd, S.J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S.K., James, C.J., Sonuga-Barke, E.J., 2009. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 33, 279–296.
- [165] Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124, 1–38.
- [166] Warwick, J.M., Carey, P., Jordaan, G.P., Dupont, P., Stein, D.J., 2008. Resting brain perfusion in social anxiety disorder: a voxel-wise whole brain comparison with healthy control subjects. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 1251–1256.
- [167] Andreescu, Carmen, et al. "The ages of anxiety—differences across the lifespan in the default mode network functional connectivity in generalized anxiety disorder." *International journal of geriatric psychiatry* 29.7 (2014): 704-712.

参考文献

- [168] Etkin, A., Keller, K.E., Schatzberg, A.F., Menon, V., Greicius, M.D., 2009. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence for a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 66, 1361–1372.
- [169] Liao, Wei, et al. "Selective aberrant functional connectivity of resting state networks in social anxiety disorder." *NeuroImage* 52.4(2010):1549-1558.
- [170] Liao W, Fan Y S, Yang S, et al. Preservation Effect: Cigarette Smoking Acts on the Dynamic of Influences Among Unifying Neuropsychiatric Triple Networks in Schizophrenia[J]. *Schizophrenia bulletin*, 2018.
- [171] Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124, 1–38.
- [172] Rabany L, Diefenbach G J, Bragdon L B, et al. Resting-state functional connectivity in generalized anxiety disorder and social anxiety disorder: evidence for a dimensional approach[J]. *Brain connectivity*, 2017, 7(5): 289-298.
- [173] Andreescu C, Sheu L K, Tudorascu D, et al. The ages of anxiety—differences across the lifespan in the default mode network functional connectivity in generalized anxiety disorder[J]. *International journal of geriatric psychiatry*, 2014, 29(7): 704-712
- [174] D'Argembeau, A., Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Del Fiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., Salmon, E., 2005. Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage* 25, 616–624.
- [175] Mantini, D., Perrucci, M.G., Del Gratta, C., Romani, G.L., Corbetta, M., 2007. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 13170–13175.
- [176] Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98, 676–682.
- [177] Fossati, P., Hevenor, S.J., Lepage, M., Graham, S.J., Grady, C., Keightley, M.L., Craik, F., Mayberg, H., 2004. Distributed self in episodic memory: neural correlates of successful retrieval of self-encoded positive and negative personality traits. *Neuroimage* 22, 1596–1604.
- [178] LeDoux, J., 1998. Fear and the brain: where have we been, and where are we going? *Biol. Psychiatry* 44, 1229–1238.
- [179] 黄梦婷. 基于 fMRI 研究针对冷疼痛刺激造成的大脑网络改变机制:[电子科技大学, 2016]

- [180] Koch S B J, van Zuiden M, Nawijn L, et al. Aberrant resting - state brain activity in posttraumatic stress disorder: A meta - analysis and systematic review[J]. Depression and anxiety, 2016, 33(7): 592-605.
- [181] Rabany L, Diefenbach G J, Bragdon L B, et al. Resting-state functional connectivity in generalized anxiety disorder and social anxiety disorder: evidence for a dimensional approach[J]. Brain connectivity, 2017, 7(5): 289-298.
- [182] Manoliu, Andrei, et al. "Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder." Frontiers in human neuroscience 7 (2014): 930.

硕士期间取得的成果

1. Yuyan Chen, **Xiaoyu Nan**, Qian Cui*, Wei Sheng, Fengmei Lu, Qin Tang, Zongling He, Huaifu Chen*, Aberrant coupling between cerebral blood flow and functional connectivity in generalized anxiety disorder[C]. OHBM, 2018.
2. Yuyan Chen, Qian Cui*, **Xiaoyu Nan**, Wei Sheng, Fengmei Lu, Qin Tang, Zongling He, Shaoqiang Han, Yifeng Wang, Huaifu Chen*, Aberrant coupling between cerebral blood flow and functional connectivity in generalized anxiety disorder[J]. Brain Topography, 2019.(under review)
3. Qian Cui*, **Xiaoyu Nan**, Yajing Pang, Feng-Mei Lu, Yuyan Chen, Wei Sheng, Shaoqiang Han, Qin Tang, Yifeng Wang, zongling He, Huaifu Chen*, Disrupted dynamic patterns of local brain functional connectivity in patients with generalized anxiety disorder[J]. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 2019. (under review)
4. Ahmed Ameen Fateh, Zhiliang Long, Xujun Duan, Qian Cui, Yajing Pang, Muhammad Umar Farooqe, **Xiaoyu Nan**, Yuyan Chen, Wei Sheng, Qin Tang, Huaifu Chen. Hippocampal functional connectivity-based discrimination between bipolar and major depressive disorders[J]. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2019.
5. Shaoqiang Han, Zongling He, Xujun Duan, Qin Tang, Yuyan Chen, Yang Yang, Yajing Pang, **Xiaoyu Nan**, Qian Cui, Huaifu Chen. Dysfunctional connectivity between raphe nucleus and subcortical regions presented opposite differences in bipolar disorder and major depressive disorder[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2019, 92: 76-82.
6. Zongling He, Wei Sheng, Fengmei Lu, Zhiliang Long, Shaoqiang Han, Yajing Pang, Yuyan Chen, Wei Luo, Yue Yu, **Xiaoyu Nan**, Qian Cui, Huaifu Chen . Altered resting-state cerebral blood flow and functional connectivity of striatum in bipolar disorder and major depressive disorder[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2019, 90: 177-185.