

索取号: B845.1/6.314:172302022 密级: 公开

南京师范大学

硕士学位论文



广泛性焦虑症患者大脑默认模式的 功能与结构连接改变研究

研究生: 刘芮彤

指导教师: 钟元

培养单位: 心理学院

一级学科: 心理学

二级学科: 基础心理学

完成时间: 2020年3月30日

答辩时间: 2020年5月23日

姓名： 刘芮彤

学号： 172302022

学位论文独创性声明

本人郑重声明：所提交的学位是本人在导师指导下进行的研究工作和取得的研究成果。本论文中除引文外，所有实验、数据和有关材料均是真实的。本论文中除引文和致谢的内容外，不包含其他人或其它机构已经发表或撰写过的研究成果。其他同志对本研究所做的贡献均已在论文中作了声明并表示了谢意。

学位论文作者签名： 刘芮彤 日期： 2020年5月25日

学位论文使用授权声明

研究生在校攻读学位期间论文工作的知识产权单位属南京师范大学。学校有权保留本学位论文的电子和纸质文档，可以借阅或上网公布本学位论文的部分或全部内容，可以采用影印、复印等手段保存、汇编本学位论文。学校可以向国家有关机关或机构送交论文的电子和纸质文档，允许论文被查阅和借阅。（保密论文在解密后遵守此规定）

本学位论文密级： 公开，保密期限为 年。

注：涉密论文需由导师签字并加盖学院公章，公开论文签字即可。

学位论文作者签名： 刘芮彤

指导教师签名： 钟元

日期： 2020年5月25日

日期： 2020年5月25日

摘 要

广泛性焦虑症(Generalized Anxiety Disorder, GAD)是一种较为常见且患病率不断上升的疾病。患者长期处在无原因的持续性焦虑、烦躁和紧张等自主神经症状中,带来极大的痛苦,其发病神经机制尚不明确。默认模式网络(Default Mode Network, DMN)是大脑在“静息态”下的基础网络,研究静息态时的脑功能和结构,有利于了解 GAD 患者无活动焦虑的原因和发病机制,为进一步临床研究提供生物学定量支持。目前针对 GAD 的脑影像学数量逐渐增多,尚无统一的结论来解释 GAD 患者脑 DMN 功能和结构改变及其之间的关系。

本研究共采集 26 名 GAD 患者和 26 名性别年龄匹配的健康对照,使用西门子公司的 3.0T Verio MRI 机采集相同参数的结构和功能脑影像数据,运用独立成分分析提取默认模式网络,基于种子点的功能连接分析和弥散张量成像提取脑默认模式网络的功能连接和结构连接,使用皮尔逊相关探索异常感兴趣脑区功能连接与结构连接之间的耦合。

数据分析结果显示:

(1) 与健康对照组相比,广泛性焦虑症病人双侧丘脑之间的功能连接显著降低,右侧丘脑与左侧颞中回的功能连接显著升高。

(2) GAD 组左侧直回、左侧颞极颞上回部分各向异性升高。左侧颞中回、右侧脑岛、左侧海马旁回、左侧枕中回、右侧额叶、左侧前扣带回等脑区的各向异性降低。左侧颞叶、右侧楔前叶、左侧颞极颞中回、双侧额上回、左侧中央前回、右侧额下回眶部、右侧前扣带回、左侧枕上回等脑区平均弥散系数值增加。

(3) GAD 患者的眶部额上回与右侧丘脑之间平均各向异性与脑区之间功能连接有显著相关,后扣带回和右侧丘脑之间纤维数量与功能连接有显著相关。

以上结果及分析都证明了默认模式网络中的重要脑区 GAD 患者中出现结构和功能的异常,以丘脑、颞叶和额叶为主的 DMN 脑区在结构和功能上都有损伤。DMN 功能连接和结构连接的异常相关,提示我们在 GAD 的 DMN 中存在功能与结构的同步改变。可以猜测 GAD 患者中默认模式网络的失调可能与 GAD 的发病机制有关。

关键词: 广泛性焦虑症 默认模式网络 功能连接 白质

Abstract

Generalized anxiety disorder (GAD) is a common disorder with increasing prevalence rate. The patient is in the autonomic nervous symptoms such as persistent anxiety, restlessness and tension without cause for a long time, which brings great pain. Its pathogenesis is not clear. The default mode network (DMN) is the basic network of the brain in resting state. The study of brain function and structure in resting state is conducive to understanding the causes and pathology of inactivity anxiety in GAD and providing biological quantitative support for further clinical studies. Currently, the number of brain imaging studies on GAD has gradually increased, but there is no unified conclusion to explain the relationship between resting-state functional connections and structural connections of DMN in GAD.

In this study, a total of 26 GAD patients and 26 healthy controls which were age and gender matched were selected, their structural and functional brain imaging data were collected using Siemens 3.0-Tesla Verio MRI scanner with the same parameters, the default mode network was extracted by independent component analysis, and the functional connection and structural connection of the default mode network were studied by seed-point functional connection analysis and diffusion tensor imaging, and Pearson correlation was used to investigate the coupling between the functional connection and structural connection in abnormal brain regions.

The results were as follows:

(1) Compared with the healthy control group, the functional connection between the bilateral thalamus of gad patients was significantly decreased, while the functional connection between the right thalamus and the left middle temporal gyrus was increased.

(2) In the GAD group, the fractional anisotropy of left rectus and left temporal pole:superior temporal gyrus were increased. While the fractional anisotropy of white matter integrity of left middle temporal gyrus, right insula, left parahippocampal gyrus, left middle occipital gyrus, right frontal lobe, left anterior cingulate gyrus and other brain regions were decreased. The mean diffusivity of left temporal lobe, right precuneus, left temporal pole, middle temporal gyrus, bilateral superior frontal gyrus, left precentral gyrus, right inferior frontal gyrus, orbital part, right anterior cingulate gyrus, left superior occipital gyrus and other brain regions were increased.

(3) There was a significant correlation between the average fractional anisotropy and functional connection between the orbital part superior frontal gyrus and the right thalamus in patients with GAD , and a significant correlation between the number of fibers and functional connection between the posterior cingulate gyrus and the right thalamus .

The above results and analysis have proved that the important brain regions in the default mode network of GAD patients have structural and functional abnormalities, and the brain regions of DMN, mainly the thalamus, temporal lobe and frontal lobe, have structural and functional damage. The abnormal correlation between functional and structural connections of DMN suggests that there are

synchronous changes of function and structure in DMN of GAD. It can be speculated that the disorder of default mode network in GAD patients may be related to the pathogenesis of GAD.

Key words: Generalized Anxiety Disorder (GAD), Default Mode Network (DMN), functional connectivity, white matter

缩略词索引

英文缩写	英文全称	中文翻译
ALFF	Amplitude of Low Frequency Fluctuation	低频振荡振幅
ACC	Anterior Cingulate Cortex	前扣带回
BOLD-fMRI	Blood Oxygen Level Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging	血氧水平依赖功能磁共振成像
COSLOF	Cross-Correlation Coefficients of Spontaneous Low Frequency	低频振荡相关系数
DLPFC	Dorsolateral Prefrontal Cortex	背外侧前额叶
DMN	Default Mode Network	默认模式网络
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth-edition	精神障碍诊断与统计手册第五版
DTI	Diffusion Tensor Imaging	弥散张量成像
EEG	Electroencephalogram	脑电图
FA	Fractional Anisotropy	各向异性
fMRI	Functional Magnetic Resonance Imaging	功能磁共振成像
GAD	Generalized Anxiety Disorder	广泛性焦虑症
HAMA	Hamilton Anxiety Scale	汉密尔顿焦虑量表
HC	Healthy Control	健康对照组
ICA	Independent Component Analysis	独立成分分析
IFG	Inferior Prefrontal Gyrus	额下回
ITG	Inferior Temporal Gyrus	颞下回
MD	Mean Diffusivity	平均弥散系数
MEG	Magnetoencephalography	脑磁图
MINI	Mini-International Neuropsychiatric Interview	简明国际神经精神访谈
MOG	Middle Occipital Gyrus	枕中回
MRS	Magnetic Resonance Spectroscopy	磁共振波谱成像
MTG	Medial Temporal Gyrus	颞中回
NIRS	Near-infrared Spectroscopy	近红外光谱成像
PCA	Principal Component Analysis	主成分分析
PCC	Posterior Cingulate Cortex	后扣带回
PET	Positron Emission computed Tomography	正电子发射断层成像
PWI	Perfusion Weighted Imaging	灌注成像
ReHo	Regional Homogeneity	局部一致性
ROI	Region of Interest	感兴趣区
SFG	Superior Frontal Gyrus	额上回
STG	Superior Temporal Gyrus	颞上回

目 录

摘 要..... I

Abstract..... II

缩略词索引..... IV

目 录..... V

第一章 前言..... 1

 1.1 研究背景..... 1

 1.2 研究意义..... 1

 1.3 研究进展..... 2

 1.3.1 广泛性焦虑症病因及假说..... 2

 1.3.2 广泛性焦虑症的神经影像学研究进展..... 3

 1.3.2.1 广泛性焦虑症脑白质研究..... 4

 1.3.2.2 广泛性焦虑症脑功能研究..... 5

 1.3.3 默认模式网络在广泛性焦虑症中的异常..... 6

 1.4 问题提出..... 8

 1.5 全文的结构安排和研究内容..... 8

第二章 广泛性焦虑症患者默认模式网络功能连接分析..... 9

 2.1 研究目的和假设..... 9

 2.2 研究对象..... 9

 2.2.1 广泛性焦虑症患者组..... 9

 2.2.2 健康对照组..... 9

 2.3 数据采集..... 10

 2.3.1 人口学数据和临床症状资料采集..... 10

 2.3.2 影像学数据采集..... 10

 2.4 人口学资料和临床症状量表分析..... 11

 2.5 fMRI 数据预处理..... 11

 2.6 独立成分分析提取默认模式网络..... 12

 2.7 默认模式网络内部功能连接分析..... 14

 2.8 结果..... 14

 2.9 讨论..... 15

第三章 GAD 患者脑白质纤维研究..... 18

 3.1 研究目的和假设..... 18

 3.2 研究对象和数据采集..... 18

 3.3 白质纤维各向异性与平均弥散系数的计算..... 18

 3.4 GAD 患者脑白质纤维的变化..... 19

 3.5 讨论..... 20

第四章 GAD 患者脑 DMN 功能与结构耦合研究..... 25

 4.1 研究目的和假设..... 25

 4.2 研究对象和数据采集..... 25

 4.3 默认模式网络的功能连接和结构连接的矩阵构建..... 25

 4.4 GAD 患者默认模式网络的功能与结构耦合的计算..... 25

4.5 GAD 患者默认模式网络的功能与结构耦合结果..... 26

4.6 讨论..... 26

第五章 研究总结..... 28

5.1 研究结论..... 28

5.2 研究的创新、不足与展望..... 28

参考文献..... 30

附 录..... 37

附录 1 《一般情况调查表》 37

附录 2 汉密尔顿焦虑量表(HAMA)..... 39

致 谢..... 40

第一章 前言

1.1 研究背景

广泛性焦虑症(Generalized Anxiety Disorder, GAD)是一种常见的焦虑障碍,其主要表现是持续且慢性地对无明确对象和固定内容的过度担心、烦恼,且常伴有易疲劳、注意力不集中、烦躁、肌肉紧张和睡眠障碍等自主神经症状(Rickels & Rynn, 2002)。目前我国 GAD 的终生发病率为 0.3% (Huang et al., 2019),与平均终生发病率为 4.9%(Kessler et al., 2011)的发达国家相比来看,比率相对较低,但近年来数值呈不断上升的趋势,广泛性焦虑症越来越成为一种普遍性疾病。

1.2 研究意义

广泛性焦虑症病程一般在 6 个月以上 (Malard, Chastang, & Niedhammer, 2015),其焦虑对象不明确、很容易引起过分警觉、担心和烦恼的特点,使患者的社会功能受到很大影响(张亚林, 2000)。而严重的 GAD 患者则会因情绪调节异常而产生自伤、自残、暴力等行为(Roy-Byrne et al., 2008)。研究发现,与其他类型的焦虑障碍患者相比, GAD 患者的自杀想法和自杀行为更多(Bernal et al., 2007)。

关于广泛性焦虑症的发病机制,目前认为主要有以下几种:遗传因素、神经病理学以及大脑结构的异常、神经生化方面的异常、免疫损害、内分泌改变和神经电生理因素等(徐碧云, 2012)。GAD 的发病机制涉及生物、心理和社会等诸多因素,因此确切的发病机制并不明确,还需要进一步的探索。在诊断中,主要是基于患者临床精神症状和体征,然而由于 GAD 和抑郁及惊恐障碍的共患病率高,基于症状的方法有时会导致误诊(Bernal et al., 2007)。因此对 GAD 脑功能和结构的研究有助于进一步明确发病机制,进行确切诊断,从而采取更合理的干预方式。

静息态是指人在平静状态且思维游移的情况下大脑所处的状态,大脑在静息状态下存在着许多重要的网络系统。在 2001 年, Raichle 等人最早发现默认模式网络(Default Mode Network, DMN)的存在(M. E. Raichle et al., 2001)。后来 Mantini 等人分离出默认模式网络、感觉运动网络等一系列互相协调共同维持大脑正常活动的网络(Mantini, Perrucci, Gratta, Romani, & Corbetta, 2007)。普遍认为默认模式网络主要位于后扣带回、内侧前额叶、顶下小叶、楔前叶、内侧及外侧颞叶等脑区(Esposito et al., 2006; Raichle, Macleod, & Snyder, 2001)。这些脑区互相联系、互相作用,构成一个网络来影响大脑的神经活动。目前的研究表明, DMN 在进行

需要认知功能参与的认知活动时呈抑制状态,活动减少、激活程度降低,而在静息状态下,在维持对内外环境的警觉监测、保持自我意识及内省等方面激活程度增加、表现为高反应(M. E. Raichle, 2015)。

尽管目前对广泛性焦虑症的神经病理学机制的研究尚不明确,但越来越多的证据表明 GAD 并不仅仅是单一脑区功能的异常,而是一种由多个脑区形成脑网络协同作用的焦虑障碍。广泛性焦虑症体现为无原因或刺激时的持续且无理由的过度担心,默认模式网络是静息状态下大脑自发活动的核心网络,能够体现大脑各网络之间的关联和大脑的运行机制,因此选择对静息态下默认模式网络功能和结构的研究,对正确认识 GAD 发病机制有着现实意义。

1.3 研究进展

1.3.1 广泛性焦虑症病因及假说

广泛性焦虑症作为一种常见的焦虑障碍,主要特征是在没有特定对象和内容时出现过度担忧焦虑的现象,同时伴有一些植物神经症状,如紧张、疲乏无力、兴趣减退、注意涣散、易怒、睡眠障碍等等。成年广泛性焦虑症患者主要体现在对身体健康、家庭关系、工作职能的预期焦虑上,儿童广泛性焦虑症患者主要体现在对自己表现的评估和自己是否有足够的能力上。

对焦虑症进行系统分析起源于 19 世纪末 20 世纪初的哲学和心理学领域,以存在主义、精神分析等学派为主,分别从人的自由选择和心理冲突等方面对焦虑症进行解释。20 世纪 60 年代后,心理学各大流派逐渐形成,对焦虑症的研究也百花齐放,行为主义、人本主义、认知心理学等流派和生物学领域也对焦虑症的病因进行了相应研究,故有了相应的假说(杨杰霖 & 李鹤展, 2015)。随着科学技术的发展和应用,越来越多的专家学者开始研究焦虑症的神经生物学机制。

关于焦虑症的病因,多数人认为与情绪调控的异常有着重要的关系,基于此的假说有以下几种:第一种是 Gorman 等人的恐惧环路假说,最早是指“杏仁核—前额叶环路”模型(amygdala—prefrontal cortex),Gorman 认为是杏仁核的过度敏感和过度激活以及前额叶对异常情绪的控制能力降低导致病人的过度焦虑。经典的恐惧环路还包括了边缘系统的一些典型脑区如脑岛、丘脑、前扣带回、海马等(Gorman & J., 2000)。第二种是 2005 年 Ochsner 等人所提出的情绪调节模型,他们认为有一种交互作用存在于认知控制和情绪评价过程之间,有两个自上而下的系统能够参与这个过程。一个是背内侧和背外侧前额叶皮层系统,另一个是腹侧前额叶系统,分别对情绪心理的产生和调节以及调节结果起作用(Ochsner & Gross, 2005; 刘文敬, 2014), Dong 等人的研究也支持了这个模型(Dong et al., 2019)。Ball 等人提出另外一种假说,即广泛性焦虑症患者在进行情绪调控时前额

叶和前扣带回活动减弱,且边缘系统的活动同步降低,异常的活动对外界信号有一种放大的作用,使得自上而下的控制能力减弱,情绪的识别出现异常(Paulus & Stein, 2010),也就是说广泛性焦虑症患者部分脑区的活动降低,使得情绪控制的功能出现异常,无法在有需要时施加有效的控制,从而导致患者对很多事情和行为产生过度焦虑,影响正常生活(Ball, Ramsawh, Campbell-Sills, Paulus, & Stein, 2013)。还有一种是 2015 年 Calhoon 等人基于“皮层—边缘系统”而提出的焦虑环路的假说,该假说认为:在“皮层—边缘系统”中,脑区功能的破坏会导致对信息接收和理解的异常,如将中性信息解读为威胁信息等,从而引起患者异常的情绪反应(Calhoon & Tye, 2015)。除此之外,还有 LuDoux 的双通路模型、Papez 的环路学说等(刘文敬, 2014),但并没有统一的结果来解释病因。

1.3.2 广泛性焦虑症的神经影像学研究进展

近些年间,神经影像学理论和技术发展突飞猛进,无创性的脑研究技术为广泛性焦虑症的脑功能研究提供了极大的帮助。目前较为常用的神经影像学方法有:(1)电磁成像技术,如通过电极获取、放大并记录脑部细胞群的自发性、节律性生物电位的脑电图(Electroencephalogram, EEG),利用超导量子干涉仪(SQUID)来测量大脑活动产生的微弱的脑磁波,与脑电图结合起来共同对颅脑损伤进行定位的脑磁图(Magnetoencephalography, MEG)等;(2)在大脑神经活动时检测血液中血红蛋白对近红外光吸收率的近红外光谱成像技术(Near-infrared Spectroscopy, NIRS),它能反映组织的氧合程度来测量脑血流活动状态,并实现对脑血流活动的测量;(3)依靠检测放射性化合物的位置来得到大脑活动图像的正电子发射断层成像方法(Positron Emission computed Tomography, PET),大脑在进行活动时,血液会参与进代谢活动,这时放射物随血液流向大脑并聚集在多个区域,得到病变组织的精准定位和图像;(4)近些年来出现的一种新兴的神经影像学方式即功能磁共振成像(Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)技术,利用磁共振造影来测量神经元活动所引发的血液动力的改变。其中较为常用的技术有血氧水平依赖功能磁共振成像(Blood Oxygen Level Dependent Functional Magnetic Resonance Imaging, BOLD-fMRI)、弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)、磁共振波谱成像(Magnetic Resonance Spectroscopy, MRS)、灌注成像(Perfusion Weighted Imaging, PWI)等技术。

BOLD-fMRI 是现在神经影像学应用最为广泛的一种非侵入式、无损伤性的脑功能检测技术,它可以利用脑组织中血氧饱和度的变化来制造对比。当大脑在进行活动时,相应的脑区耗氧量增加,脱氧血红蛋白含量增加,而这些脑区所需要的血液量也在增加。新的血液带来更多的氧合血红蛋白,使得这些脑区的氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的比例增加,从而获得该区域脑组织的信号强度增高的结

果(燕树林, 王鸣鹏, 余建明, & 付海鸿, 2009)。

弥散张量成像是一种基于水分子移动而成像的技术,能够通过测量沿纤维束的水分子的弥散情况得到其各向异性、平均弥散率等参数,可以用来探测组织微观结构、测量白质纤维束的走向和结构完整性,从而得到病人脑区结构改变的结果(Han, D, McKeel, Kelley, & Morris, 2002)。

核磁共振技术具有非侵入性、辐射暴露量较少、可在活体上重复进行检测等特点,且具有较高的空间、时间分辨率,目前已广泛应用于大脑功能和结构的研究,在广泛性焦虑症病理机制的研究上也取得了突破性的进展。

1.3.2.1 广泛性焦虑症脑白质研究

弥散张量磁共振成像技术是目前应用最为广泛的,可以对活体进行无创性研究脑白质纤维束形态和白质结构的成像技术,基于水分子的弥散特性,施加弥散敏感梯度磁场,以追踪水分子的运动方向、数量等指标,并根据这些指标形成对脑白质的纤维走向、排列、紧密度等特征的量化(Basser, 1995; Y. Zhang et al., 2013)。

在使用 DTI 对白质进行研究时,经常使用各向异性(Fractional Anisotropy, FA)和平均弥散系数(Mean Diffusivity, MD)来描述白质的特性。在大脑中,水分子向各个方向的扩散是有限制的,水分子更倾向于沿着白质纤维束的方向进行扩散,FA 可以通过测量大脑中水分子的扩散率即水分子弥散时受到阻碍的程度来反应弥散的方向的变化。FA 的值在 0—1 之间,值越趋近于 1 说明水分子扩散越有方向性,受到的阻碍越小,白质组织越完整。MD 表示的是水分子弥散的大小,与其弥散方向无关,主要受整体中所含自由水分子数量的影响,值越大表示所含水分子越多,受到的阻力越小,白质组织越受到破坏。通过 FA 和 MD 对脑白质进行量化的方法在各类精神疾病的研究中都起着重要的作用。

广泛性焦虑症的 DTI 研究不多,且较多关注 FA 值的对比。在 GAD 中,前额叶皮质和杏仁核之间白质纤维的异常连接比较明显,Hettema JM 的研究发现连接前额叶皮质和杏仁核的白质纤维出现异常(Hettema et al., 2012)。Tromp 的研究发现连接前额叶皮质和杏仁核的钩状束的 FA 分数值下降,即连通性下降(Tromp et al., 2012),说明这两个脑区间的白质结构可能受到了破坏,liao 的研究也能证明这个结果(Liao et al., 2014)。Zhang 的研究证明中部扣带回的白质 FA 值下降(Y. Zhang et al., 2013)。另一项研究证明右侧中央后回的 FA 值增加(L. Zhang et al., 2011),证明这些脑区都可能出现白质结构的改变。前额叶、扣带回、颞叶、杏仁核的结构受到损伤且损伤程度随时间推移而增加,对 GAD 的焦虑程度有一种预测作用(Makovac et al., 2018)。虽然目前研究较少,但基本都是围绕几个重点脑区展开的研究。

1.3.2.2 广泛性焦虑症脑功能研究

从广泛性焦虑症的功能核磁共振研究现状来看,任务态研究较多,且多集中于以视觉和听觉为主的情绪刺激任务上。McClure 和 Monk 的研究分别证实了杏仁核和右腹侧前额叶在接受视觉情绪图片刺激时出现异常的激活增加现象(McClure et al., 2007; Monk et al., 2008)。Nitschke 的研究发现,即使在中性情绪的图片刺激下,杏仁核也显示出了异常增加的激活(Nitschke et al., 2009)。研究人员猜测可能是广泛性焦虑症易过度担心的特点在一定程度上能够起到放大患者的情绪的作用。在情绪任务的条件下,对任务的担忧和情绪的影响被无意识放大,使得杏仁核成为任务态下异常较为明显的脑区之一。但也有结果相反的研究,Monk 的另一项研究中发现情绪任务下右腹侧前额叶激活依然升高但杏仁核的激活却没有很明显的改变(Monk et al., 2006),Blair 的研究也证实了这个结果(Blair et al., 2008)。Etkin 的一项研究则证明了前额叶激活的降低(Etkin, Egner, & Kalisch, 2011)。探究这种结果出现的原因,多数学者倾向于任务态 fMRI 较为复杂,任务设计不尽相同,且被试者存在个体差异,使得结果相异。因此,简单易行且不需要严格条件的静息态核磁共振被越来越多地使用于广泛性焦虑症的研究中。

静息态(resting-state)是指人脑在清醒且无任务放松时的一种状态,研究发现,在静息状态下,大脑能够消耗全身 20%的能量,说明在静息态时大脑存在着主动的、自发的活动(D. Zhang & Raichle, 2010)。以往的功能核磁共振研究经常以静息态的数据为基线,而现在,方便简单、受机器和个人因素干扰小的静息态对消耗能量的脑区研究已经成为了磁共振方向的一个新的热点。静息态下脑区的活动的研究方法主要有对脑活动的分析、对脑功能连接的分析和对脑网络的分析。对脑活动的分析主要有低频振荡振幅(Amplitude of Low Frequency Fluctuation, ALFF)方法、局部一致性(Regional Homogeneity, ReHo)方法、低频振荡相关系数(Cross-Correlation Coefficients of Spontaneous Low Frequency, COSLOF)等方法。对脑功能连接的分析较为常用的是相关分析的研究方法,即选取研究者的一些感兴趣区域(Region of Interest, ROI)作为种子点,计算种子点的体素与其他脑区间的血氧信号在时间上的相似性,脑区间所对应的的信号变化如果在时间上表现出高度的相似性,则认为两个脑区间存在功能连接(Fransson, 2005)。对脑网络的分析可以用独立成分分析(Independent Component Analysis, ICA)和主成分分析(Principal Component Analysis, PCA)等方法。

目前关于广泛性焦虑症静息态研究的文献较少,现有的研究主要集中于 GAD 患者脑区间的功能连接方面。研究的结果涉及大脑的各个区域:前额叶、前扣带回、后扣带回、脑岛、杏仁核等。Etkin 等人的研究发现 GAD 患者在内侧前额叶与杏仁核之间的功能连接增强(Etkin, Prater, Schatzberg, Menon, & Greicius, 2009),

Roy 的研究发现前额叶、岛叶、小脑与杏仁核子区域的功能连接出现异常(Roy et al., 2013)。最新的文献显示,背外侧前额叶、前扣带回与杏仁核之间的功能连接程度降低(Kolesar, Bilevicius, Wilson, & Kornelsen, 2019)。另一项动态功能连接结果显示,GAD 患者在双侧尾状核、左侧海马、左侧岛叶前部、左侧额下回和右侧梭状回等脑区的相关指标下降(Q. Cui, Chen, et al., 2020)。也有一些关于脑活动分析的研究,如一项 ReHo 研究发现,GAD 患者的右侧楔前回、左侧枕上回和角回的局部一致性增高,而双侧额中回、枕中回、左侧额上回、颞下回、前扣带回等脑区的局部一致性降低(尤美娜 et al., 2012),一项 GAD 患者的 ALFF 研究显示双侧背内侧前额叶皮质、海马、丘脑、纹状体、左侧眶额回、颞下回等脑区的 ALFF 变异性增强(Q. Cui, Sheng, et al., 2020)。

综上所述,广泛性焦虑症的功能影像学研究虽然很多,但多集中于任务态 fMRI,只有少部分的静息态 fMRI 研究,而这些研究也并没有得出一致的结论。根据现有结果可以看到,GAD 异常的脑区并不都是独立的,而是有着不同脑区的同步异常,因此,本研究选择通过研究 GAD 患者的网络模型来对 GAD 进行更加深入的研究。

1.3.3 默认模式网络在广泛性焦虑症中的异常

目前对大脑结构和功能的研究主要是以脑连接的方式进行,受成像技术的限制,多使用以脑区为节点的大尺度水平来描述大脑功能的连接网络(欧进利, 2014)。通常可以从结构连接、功能连接和效应连接三种角度来构建脑网络。脑结构连接是功能连接和效应连接的神经学基础(Honey et al., 2009),在神经活动中,神经冲动经由神经元突触迅速传递,使得神经活动能够协调统一地完成,因此脑结构连接被定义为不同脑区之间形态学数据的相关性或协调性。常见的可用于定义脑结构连接的形态学数据主要有白质纤维束、白质体积等(Horwitz, 2003)。可通过弥散张量成像等技术来测量大脑中的结构连接,并选取感兴趣区作为网络节点构建结构连接网络。

脑功能存在整合和分化两种形式,每一个认知活动都是各个脑区相互协调相互配合的结果,与结构连接相比,存在功能连接的脑区之间即使在空间上联系不紧密,在认知过程中也有较高的相关性(许新梅, 2008)。脑效应连接是指功能连接在某些特定任务状态下的一种表现形式(Roebroek, Formisano, & Goebel, 2011),是探索一个脑区的激活如何引发另一个脑区激活的因果关系,是一种显示神经活动的动态模型。脑功能连接正被越来越多的研究者所重视,通过对大脑整体性的研究来探究脑区功能异常的方法也越来越成熟。

研究者可以通过被试大脑不同脑区在功能活动的时域相关性并以此为基础构建脑网络来探索大脑的功能连接。普遍认为大脑在任务态时脑区激活,存在相

应的功能连接网络。但是也有学者发现一些脑区在任务态时出现负激活,在静息态时却是正激活。2001 年美国科学院院士 Raichle 等人的一项关于正常成人在静息状态下脑区的局部血流量和氧代谢率的 PET 研究发现,大脑中存在一种在静息状态下脑功能比较活跃的脑区,最初将这些活跃脑区称为“大脑的暗能量”(M. E. Raichle et al., 2001)。后来 Mantini 等人使用 ICA 的分析方法,基于脑区信号变化在时间上呈高度相似的功能连接,分离出静息态大脑的 6 个内源性静息态网络系统:默认模式网络、背侧注意网络、视觉网络、听觉网络、感觉运动网络和自我参照网络,互相协调共同维持大脑正常活动(Mantini et al., 2007)。其中默认模式网络与其他几个网络之间存在着显著的因果联系,即 DMN 可以接收并汇总整合来自其他静息态网络系统的信息,因此将 DMN 认为是大脑中诸多网络的中枢,是静息状态下的基础网络(石庆丽 et al., 2014)。

默认模式网络主要包括后扣带回、内侧前额叶皮层、颞叶皮质、顶下小叶、楔前叶等脑区。DMN 在静息状态时,在维持个人持续自我意识、对外界环境进行警觉监测、记忆巩固、产生自发性思维等方面表现为高反应,而在进行需要认知功能参与的认知活动时,DMN 的激活则会受到抑制,呈现负激活状态,且负激活程度与认知任务的难度成正比(MD., B., AL., & V., 2003)。现有研究表明,DMN 的功能如注意警觉、环境监测等与 GAD 的临床症状具有一定相关性。且已发现许多精神障碍的产生如阿尔茨海默病、精神分裂症、癫痫、创伤后应激障碍等都存在着 DMN 功能的异常,因此对广泛性焦虑症 DMN 的脑功能的研究可以很好地探索 GAD 的发病机制。

现在已有一些专家学者进行了对广泛性焦虑症默认模式网络的研究。Chen 的研究表示 GAD 患者的默认模式网络在静息状态下表现出功能连接程度的轻度下降(A. C. Chen & Etkin, 2013)。Andreescu 等人的研究发现 DMN 在广泛性焦虑症中起着重要作用,还发现了后扣带回—内侧前额叶皮质的功能连接与 GAD 病程成正相关,这个连接与 DMN 脑区有重要的重合(Andreescu, Sheu, Tudorascu, Walker, & Aizenstein, 2014)。张会平认为,包括双侧杏仁核、脑岛以及与 DMN 等网络相关的脑区发生了广泛的功能连接变化(张会平, 2015)。夏丽坤认为,与 GAD 相关的异常脑区主要位于默认网络、突显网络和执行控制网络等(夏丽坤, 2016)。在一项最新的研究中, Northoff 等人也提到所有焦虑症患者静息态功能连接下默认模式网络(DMN)的功能连接均存在异常(Northoff, 2020)。已有研究通过提取功能连接中的 ROI 放在结构连接中的方式证实了功能连接性可以反映结构连接性(Greicius, Supekar, Menon, & Dougherty, 2009),因此,通过研究 DMN 内功能连接和结构连接的变化,能够提高我们对广泛性焦虑症的神经基础的认识,为广泛性焦虑障碍患者的神经机制的探索提供可能的影像学依据。

1.4 问题提出

基于以上各理论假说和研究结果,可以看到在焦虑症患者中,异常的脑区并不是单独影响大脑功能,而是与功能或结构相关的脑区协同作用,形成脑网络,对患者的认知能力、情绪情感以及躯体感觉等各方面产生影响。由现有研究还可得到,大脑的功能改变与结构改变是密不可分的,异常的功能改变可能使脑区过度或者过少激活,从而引起其白质或灰质的变化;同时,异常的结构改变可能会使相应脑区无法正常发挥功能。由于广泛性焦虑症无原因、无明显刺激的焦虑的特性,本研究选择大脑静息态下的中心网络即默认模式网络作为研究的重点。

1.5 全文的结构安排和研究内容

本研究以广泛性焦虑症患者与健康对照组的大脑默认模式网络的功能与结构连接为对象进行对比研究,全文共分为五章,每章内容如下:

第一章为前言。首先介绍了本研究的背景和研究意义即广泛性焦虑症的发病情况与特征,对其可能的病理机制进行简单阐述并解释为什么选择默认模式网络为我们的研究对象。然后是综述部分,首先介绍了广泛性焦虑症的几种可能的病因和假说,然后从神经影像学技术入手,引出广泛性焦虑症的白质研究现状、功能研究现状和默认模式网络的研究现状,为本研究做好理论铺垫。最后基于以上内容提出本研究要解决的问题并列出全文结构安排。

第二章是本研究的第一部分,先介绍了研究目的和假设,然后详细写了研究对象及标准和数据采集时的详细参数,并进行了人口学和临床症状资料的简单分析。之后通过独立成分分析提取了广泛性焦虑症患者和健康对照的默认模式网络,选取感兴趣区作为种子点进行了功能连接分析并进行讨论和总结。

第三章为本研究的第二部分,对采集到的 DTI 数据进行处理,计算其白质纤维各向异性与平均弥散系数,并对两组之间的差别进行探索研究。

第四章建立在前两章研究的基础上,对广泛性焦虑症患者和健康对照组的功能连接网络和结构连接网络进行耦合计算,并分析研究两组的差别。

第五章是全文的研究总结,对三个研究的结果进行概括总结,提出不足并进行未来研究的展望。

第二章 广泛性焦虑症患者默认模式网络功能连接分析

2.1 研究目的和假设

本章从功能连接的角度对默认模式网络进行分析。首先使用独立成分分析的方法提取广泛性焦虑症患者和正常对照组的默认模式网络。然后选择能够代表 DMN 的 9 个脑区，在静息态数据下选取感兴趣区，构建脑功能连接网络并分析 ROI 之间的功能连接结果，比较组间差异，以支撑我们关于 GAD 患者 DMN 相关脑区功能异常的假设。我们假设与健康对照组(Healthy control,HC)相比，GAD 患者默认模式网络的相关经典脑区存在功能连接的下降。

2.2 研究对象

2.2.1 广泛性焦虑症患者组

患者通过南京医科大学附属脑科医院的心境障碍科和医学心理科的门诊和病房招募，其入组标准为：①符合《精神障碍诊断与统计手册第五版》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth-edition, DSM-5)中 GAD 的诊断标准；②经简明国际神经精神访谈 (Mini-International Neuropsychiatric Interview, MINI) (司天梅 et al., 2009)中文版筛查符合 GAD 诊断；③年龄在 20-60 岁之间；④入组前 3 个月以上未服用抗焦虑以及精神类等药物；⑤右利手；⑥患者自愿参加，征得家属的同意，并签署知情同意书。

排除标准：①有严重的躯体疾病；②患有惊恐障碍、双相情感障碍、抑郁症、强迫症、精神分裂症、进食障碍、社交恐惧症等精神疾病；③药物或酒精依赖；④入组前半年内接受过药物或心理治疗、ECT 电休克治疗、物理治疗等医学治疗；⑤一年内有重大生活变化者（车祸、重病、破产等）；⑥MRI 检查禁忌症（如患有幽闭恐惧症或身体有金属物品等）；⑦妊娠和哺乳期患者。

在整个研究过程中，若出现排除标准中的一项、或出现诊断失误等情况，即终止对该被试的研究。

2.2.2 健康对照组

健康对照组通过网络及海报的方式面向社会招募。其入组标准为：①年龄在 20-60 岁之间；②汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)总分 ≤ 7 ；③右利手；④自愿参加，签署知情同意书。

排除标准：①有神经系统疾病或精神疾病；②精神疾病史或家族史；③有严

重的躯体疾病；④入组前 3 个月内曾服用精神类药物或进行过心理咨询；⑤一年内有重大生活变化者（车祸、重病、破产等）；⑥MRI 检查禁忌症；⑦妊娠和哺乳期被试。

本研究已获得南京医科大学附属脑科医院医学伦理委员会批准。所有被试均被告知本研究的目的、过程以及可能出现的风险，且均自愿签署了知情同意书。

2.3 数据采集

2.3.1 人口学数据和临床症状资料采集

(1) 一般人口学资料收集

采用自编的基本信息调查表来收集被试的人口学信息和疾病相关信息，主要包括：一般信息：姓名、性别、年龄、职业、民族、婚姻状况、受教育水平、联系方式、左右利手等；疾病信息：病程、量表分数、治疗史、躯体疾病史、精神药物使用史、心理治疗史、家族史和备注。

(2) 汉密尔顿焦虑量表分数收集

焦虑症状的严重程度由 Hamilton 在 1959 年编制的汉密尔顿焦虑量表来评定，得分越高代表症状越重。HAMA 是临床经典的焦虑他评量表，一共包括 14 个项目，所有项目均采用 0~4 分的 5 级评分法，各级的标准分别为：无、轻度、中度、重度、极重度，分数越高则症状越严重。本课题组前期通过因素结构研究将 HAMA 分为 7 个新的因子：即焦虑体验、抑郁症状、躯体神经系统症状、内脏器官症状、生殖泌尿系统症状、植物神经系统症状和会谈表现，各因子得分等于所含项目得分之和除以项目数(王纯 et al., 2011)。在本研究中，这种分类可以对焦虑症群体进行细化评估，方便筛选被试入组。

2.3.2 影像学数据采集

本研究采用南京医科大学附属脑科医院放射科最新型德国西门子公司 (Siemens) 的超高场 VerioMRI 机(磁场强度 3.0T, 梯度场强 45mT, 切换率 150mT) 进行 MRI 扫描。在扫描开始前，研究人员需告知被试注意事项，检查是否有金属物品，如心脏支架等，确认无误方可进入磁共振扫描室。在扫描时，使用海绵垫固定被试头部，耳塞塞紧被试耳朵，要求被试在实验过程中闭眼但保持头脑清醒、正常呼吸，尽量保持平静状态，不要做任何系统性思维活动。在扫描过程中会出现噪音，容易产生不适感，若有强烈反应可随时告知研究人员并中止扫描。

研究对象的具体扫描参数如下：

T1 加权结构像采用 3D-GR/IR 序列获得，其参数为：矩阵(matrix)= 256×256 ，视野(Field Of View, FOV)= $240\text{mm} \times 240\text{mm}$ ，回波时间(Echo Time, TE)= 2.48ms，重

复时间(Repetition Time, TR)= 1900 ms, 旋转角度(Flip Angle, FA)= 9° , 共 176 层, 层厚=1 mm, 层间隔=0.5 mm。

DTI 的数据使用回波平面成像序列(Echo Planar Imaging, EPI), 参数为: 矩阵(matrix)=64×64, 视野(Field Of View, FOV)= 240mm×240mm, 重复时间(Repetition Time, TR)=6600 ms, 回波时间(Echo Time, TE)= 93ms, 旋转角度(Flip Angle, FA)= 90° , 共 45 层, 层厚=3 mm, 层间隔=3 mm。

Rest 数据使用回波平面成像序列(Echo Planar Imaging, EPI)具体扫描参数为: 矩阵(matrix)= 128×128, 视野(Field Of View, FOV)= 240mm×240mm, 重复时间(Repetition Time, TR)=2000ms, 回波时间(Echo Time, TE)= 30ms, 旋转角度(Flip Angle, FA)= 90° , 共 240 层, 层厚=4mm, 层间距=4mm。

2.4 人口学资料和临床症状量表分析

本研究共入组 58 名被试, 其中 GAD 患者 29 人, 健康对照组 29 人, 分别采集了静息态和弥散张量成像数据。每组各有 3 人的数据因 fMRI 数据采集时头动过大而删除。最终人数为 52 人, GAD 患者 26 人, HC 组 26 人。性别的 χ^2 值和 p 值由卡方检验得到, 年龄、受教育年限、HAMA 得分的 t 值和 p 值均由两样本 T 检验得到。统计检验结果可知, GAD 患者组和 HC 组在性别、年龄、受教育年限上均没有统计学差异($p<0.05$), 在汉密尔顿焦虑量表得分上有显著差异($p<0.001$), 具体统计分析结果见表 1。

表 1 GAD 组和健康对照组的人口学信息和临床量表得分统计

	GAD(n=26)	HC(n=26)	t/χ^2	p
性别(男/女)	15/11	11/15	1.23	0.27
年龄(岁)	33.77±9.84	33.35±9.35	0.16	0.96
受教育年限(年)	11.81±4.21	15.12±4.10	-2.87	0.61
HAMA 得分(分)	16.65±5.31	2.62±1.81	12.75***	<0.001
病程(年)	2.17±3.12			

注: ***, $p<0.001$, 在 0.001 水平上显著相关。

2.5 fMRI 数据预处理

对广泛性焦虑症患者组和健康对照组的静息态数据的分析基于 Matlab2008b 操作平台(<https://www.mathworks.com/products/matlab.html>)。首先使用 REST1.8 软件对原始数据进行分割(<http://restfmri.net/forum/>), 得到每个被试的 REST、T1、DTI 三个文件的结果。然后使用 MRI-Convert 软件将 REST 和 T1 中的原始数据由 DICOM 格式转换为 NIFTI 格式。再使用 dparsf4.4 (www.restfmri.net/forum/dparsf) 对数据进行预处理。具体步骤如下:

第一步,为了减少被试在适应磁共振机器环境时产生的影响,确保数据的准确性,去除了前 10 个时间点的数据。

第二步,进行时间层校正(Slice Timing),由于扫描时采集到不同被试的每层数据并不是来自同一时间点的,因此以中间层作为参考层对所有时间点的图像进行校正。

第三步,对被试在扫描过程中的头动进行校正(Realign),以消除头动产生的伪影或误差。

第四步,手动对功能像、结构像进行调整并评价计分以便于后期质量检验。

第五步,将 T1 结构像的数据转换到功能像并进行分割与配准。

第六步,空间标准化(Normalize),使用分割的 T1 像进行空间标准化,使不同的被试大脑具有可比性。

第七步,使用 6 毫米半高全宽(FWHM)的高斯平滑核对标准化后的数据进行空间平滑(Smooth),以减小空间噪声和被试解剖结构间的差异。

2.6 独立成分分析提取默认模式网络

独立成分分析(Independent component analysis, ICA)是一种数据盲源分析方法,它起源于著名的鸡尾酒会问题:在一个鸡尾酒会上,同时有 n 个人在讲话,在会场放置着 k 个声音接收器,可以得到 k 个声音文件,怎么从这些声音文件中区分出 n 个人的讲话,就是独立成分分析可以解决的问题。ICA 方法最先用于信号分析,1998 年,McKewon 等人把独立成分分析引入到功能磁共振成像信号的分析 and 处理领域中(McKeown et al., 1998)。随后 Beckmann 等人的研究证明全局平均信号实际上具有一个相关的非全局空间结构,该结构能够反映多个静止状态网络的存在,为静息态网络的研究提供了技术帮助(Beckmann, DeLuca, Devlin, & Smith, 2005)。ICA 作为一种不需要先验信息的数据驱动方法,能够探索静息态下的功能连通性模式。目前已经成功提取了很多静息态下典型的大脑网络,如视觉网络、执行控制网络、默认模式网络等等,近些年来,对大脑网络的研究已经成为热点(Calhoun, Kiehl, & Pearlson, 2008)。

在本研究中,我们使用 Matlab2008b 中的 gift(Group ICA of fMRI Toolbox GIFTa v3.0b)软件对预处理后的数据进行分析。首先对 GAD 组进行分析,使用 GIFT 软件对所有 26 个数据进行评估(estimate)得到预计能够划分为 27 个成分的结果,之后根据 ICA 的最小信息法对数据进行计算和提取,并使用 ICASSO 的算法进行 20 次的重复评估以确保结果的稳定性(Himberg, Hyvärinen, & Esposito, 2004),最后得到 27 个相互独立的空间成分。由于本研究针对的是默认模式网络,因此选择 Mantini 的 DMN 的标准网络模板(Mantini, Corbetta, Perrucci, Romani, & Del

Gratta, 2009; Mantini et al., 2007), 与 27 个成分进行空间相关程度的计算, 筛选出最匹配的成分作为每个被试 DMN 的功能一致性空间图。同理, 对 HC 组也做一样的分析, 提取出 HC 组与 DMN 最匹配的成分。将两组成分做单样本 T 检验, 并进行 FDR 校正($p<0.05$), 结果使用 xjview 软件(<http://www.alivelearn.net/xjview/>) 进行查看, 并用 BrainNet 软件作图呈现(见图 1)。

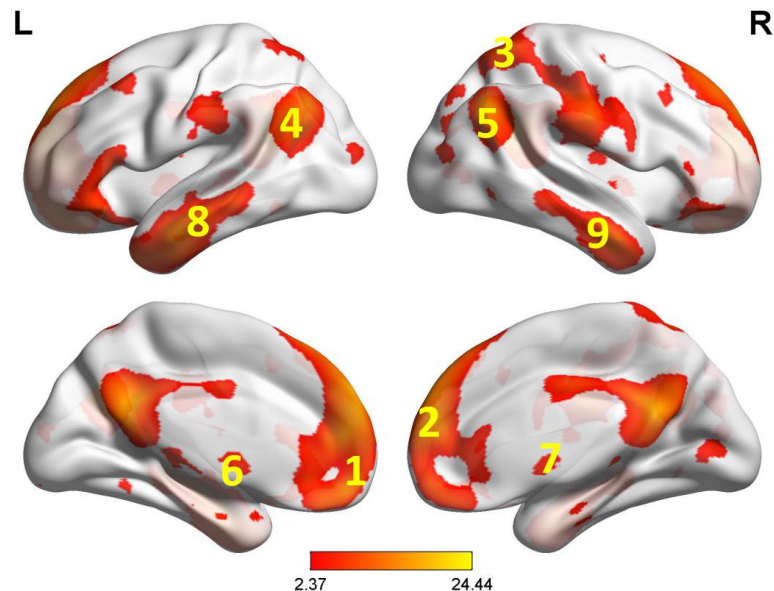


图 1 默认模式网络提取结果

注: L: 左侧, R: 右侧。序号同表 2。1: 眶部额上回, 2: 前扣带回, 3: 后扣带回, 4: 左侧角回, 5: 右侧角回, 6: 左侧丘脑, 7: 右侧丘脑, 8: 左侧颞中回, 9: 右侧颞中回

目前较为公认的默认模式网络的节点包括: 后扣带回、内侧前额叶、颞中回、角回、丘脑、楔前叶等(Broyd et al., 2009; Buckner, Andrews-Hanna, & Schacter, 2008; Menon, 2011), 本研究结合已有文献对 DMN 脑区的定义和本研究中使用 ICA 方法提取 DMN 的结果, 同时参考了 Fox、Fair 等人对脑区的定位(Fair et al., 2008; Fox et al., 2005), 选择了眶部额上回 (Superior frontal gyrus, medial orbital, ORBsupmed)、前扣带回 (anterior cingulate cortex, ACC)、后扣带回 (posterior cingulate cortex, PCC)、左右侧角回 (Angular gyrus, ANG)、左右侧丘脑 (Thalamus)、左右侧颞中回 (medial temporal gyrus, MTG) 9 个脑区的峰值点坐标作为感兴趣区 ($r=10\text{mm}$) (Y. Chen, Wang, Zhu, Tan, & Zhong, 2015), 代表默认模式网络进行功能连接的分析, 具体的感兴趣区见表 2。

表 2 默认模式网络感兴趣脑区

序号	脑区	L/R	MNI 坐标	峰值(t 值)	脑区英文缩写
1	眶部额上回	L R	(0,54,-12)	23.93	ORBsupmed
2	前扣带回	L R	(0,54,18)	23.93	ACC
3	后扣带回	L R	(0,-54,27)	24.44	PCC

4	角回	L	(-48,-63,30)	12.57	ANG.L
5		R	(51,-63,33)	17.21	ANG.R
6	丘脑	L	(-9,-30,3)	6.42	THA.L
7		R	(12,-27,6)	11.62	THA.R
8	颞中回	L	(-60,-9,-24)	15.00	MTG.L
9		R	(63,-36,-12)	6.42	MTG.R

注：L：左侧，R：右侧。

2.7 默认模式网络内部功能连接分析

使用 Matlab2008b 平台里的 REST 软件进行计算，把 GAD 组和 HC 组预处理过后的数据和感兴趣区分别放入软件，进行 ROI-wise 的脑功能连接的计算，并把获得的功能连接系数进行 Fisher-Z 变换。将得到的每组数据的 Z 值根据 ROI 两两之间顺序进行数据提取。提取后的数据按 GAD 组和 HC 组分别导入 spss，分别进行双样本 T 检验以确定每组具有显著异常的区域间相关性的节点。并将原数据做均值得到每一组的功能连接系数。

提取具有显著异常的区域间相关性的节点的功能连接值，使用 SPSS 进行功能连接值与年龄、病程之间的相关分析。

2.8 结果

经计算可得，与健康对照组相比，广泛性焦虑症病人左侧丘脑与右侧丘脑之间的功能连接降低，右侧丘脑与左侧颞中回的功能连接升高。GAD 组和 HC 组功能连接结果如表 3、表 4 所示，以此为基础作加权图如图 2 所示，ROI 两两之间的双样本 T 检验结果显示见图 3。相关分析结果发现异常节点间功能连接值与年龄、病程没有显著相关。

表 3 GAD 组默认模式网络功能连接结果

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1.00	0.97	0.99	0.66	0.67	0.33	0.29	0.79	0.42
2	0.97	1.00	0.79	0.69	0.67	0.28	0.25	0.84	0.43
3	0.99	0.79	1.00	0.84	0.87	0.31	0.31	0.90	0.46
4	0.66	0.69	0.84	1.00	0.97	0.25	0.21	0.91	0.72
5	0.67	0.67	0.87	0.97	1.00	0.18	0.24	0.80	0.74
6	0.33	0.28	0.31	0.25	0.18	1.00	0.98	0.30	0.21
7	0.29	0.25	0.31	0.21	0.24	0.98	1.00	0.29	0.25
8	0.79	0.84	0.90	0.91	0.80	0.30	0.29	1.00	0.59
9	0.42	0.43	0.46	0.72	0.74	0.21	0.25	0.59	1.00

注：序号为图 2 中 ROI 的序号。

表 4 HC 组默认模式网络功能连接结果

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1.00	0.91	0.96	0.73	0.71	0.26	0.21	0.80	0.41
2	0.91	1.00	0.83	0.80	0.72	0.24	0.22	0.82	0.41
3	0.96	0.83	1.00	0.89	0.92	0.29	0.25	0.80	0.44
4	0.73	0.80	0.89	1.00	1.05	0.23	0.16	0.91	0.65
5	0.71	0.72	0.92	1.05	1.00	0.16	0.15	0.74	0.66
6	0.26	0.24	0.29	0.23	0.16	1.00	1.15	0.25	0.21
7	0.21	0.22	0.25	0.16	0.15	1.15	1.00	0.17	0.18
8	0.80	0.82	0.80	0.91	0.74	0.25	0.17	1.00	0.57
9	0.41	0.41	0.44	0.65	0.66	0.21	0.18	0.57	1.00

注：序号为图 2 中 ROI 的序号。

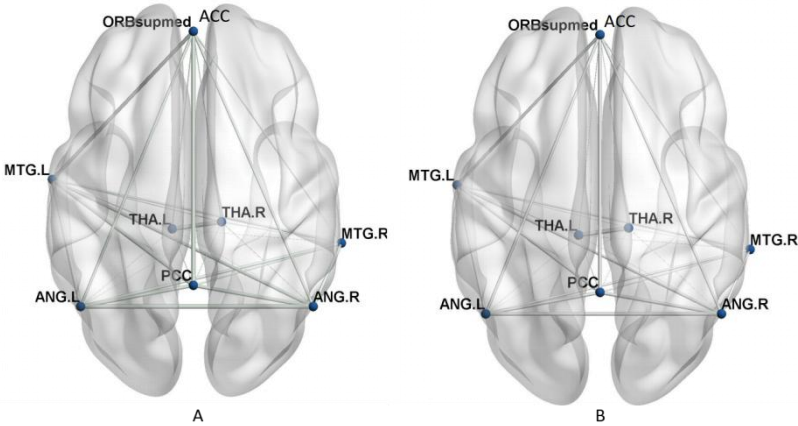


图 2 GAD 患者和 HC 对照组功能连接均值

注：图 A 是 GAD 患者的静息态功能连接均值，图 B 是 HC 对照组的静息态功能连接均值，L：左侧，R：右侧。

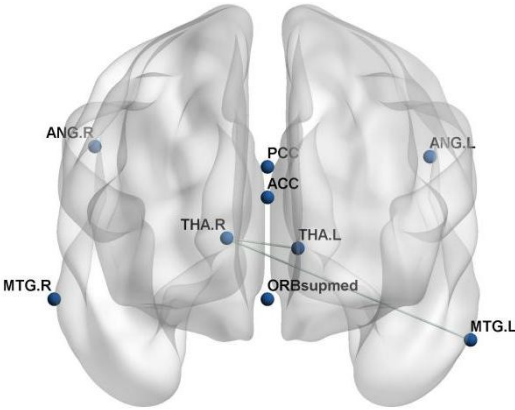


图 3 GAD 患者异常的功能连接

注：GAD 患者的异常的功能连接，左侧丘脑与右侧丘脑之间的功能连接降低，右侧丘脑与左侧颞中回的功能连接升高 ($p<0.05$)，L：左侧，R：右侧。

2.9 讨论

在本研究中，我们选取了 26 名广泛性焦虑症患者和 26 名健康对照者，通过选择感兴趣区计算功能连接的方法来分析并识别两组在静息态下默认模式网络脑区的活动特性，结合两组数据进行分析，评估广泛性焦虑症患者与健康对照之间的差异。结果显示，与健康对照组相比，广泛性焦虑症病人左侧丘脑与右侧丘脑之间的功能连接降低，而右侧丘脑与左侧颞中回的功能连接则升高。

丘脑是大脑中重要的感觉传导中心，是众多感觉的中继站。从身体各处接收到的感觉信号通过神经递质传递到丘脑，经由丘脑投射到大脑皮层，进行各相应区域的功能作用。现有研究发现，丘脑与语言功能、记忆功能、注意功能等相关。通过 mango(<http://ric.uthscsa.edu/mango/mango.html>) 软件进行行为功能分析可得，与丘脑最相关的功能是执行、躯体感觉、情绪和语言。在本研究中，我们发现了左侧丘脑与右侧丘脑之间的功能连接降低，说明二者之间存在功能活动同步性的下降。丘脑与很多认知功能都相关，如注意、记忆等，双侧丘脑间功能连接下降、活动不同步，可能会导致认知信息传递不及时或出现传递偏差。如很多广泛性焦虑症患者都对一些健康人看来不值得的事情担忧，这可能是由于双侧丘脑之间功能连接下降，影响信息传递而出现注意偏向，在信息加工编码阶段倾向于对可能引起焦虑的事情进行加工和保持关注。早在 07 年的一篇焦虑症的 meta 分析中就提到了丘脑与感觉信息处理有关，在皮质与皮质的相互作用中扮演着不同的角色，在焦虑症中起着重要作用(Etkin & Wager, 2007)。有研究证明 GAD 患者的感觉信息经过丘脑投射到与躯体感觉有关的皮层时，功能连接异常升高，这种异常现象使得患者对躯体感觉更加敏感，内感受性增强，体现在身体上就是姿势紧张、出汗甚至颤抖等躯体行为(H. Cui et al., 2016)。类似的结论在任务态研究中也发现，一些与处理负性任务有关的视觉研究发现 GAD 患者的丘脑在接受刺激时活动较健康人增加，反映了丘脑受到损伤容易引起过度的情绪反应(Duval, Javanbakht, & Liberzon, 2015; Etkin et al., 2011; Etkin, Prater, Hoeft, Menon, & Schatzberg, 2010; Kalisch & Gerlicher, 2014; Wilensky, Schafe, Kristensen, & LeDoux, 2006)，在听觉任务中也有类似的结论(Hoehn-Saric, Schlund, & Wong, 2004)。还有研究发现 GAD 患者的焦虑的严重程度与右侧丘脑激活程度呈负相关，焦虑越严重，丘脑越激活，这个结果说明丘脑的活动可以作为判断焦虑程度的一个参考指标(张会平, 2015)，杏仁核在丘脑上的投射被认为是解释 GAD 患者社会行为的一个神经基础(De Bellis et al., 2002)。对广泛性焦虑症患者丘脑的结构异常也有过很多研究。有研究证明丘脑的各向异性(FA)值降低，这说明水分子在脑结构中扩散的方向性较弱，白质结构出现损伤(Wang, Qian, et al., 2016)。也有研究提到，在与正常组作对照时，丘脑的灰质体积明显降低(Moon & Jeong, 2017a)。丘脑与人的反应控制相关，灰质体积的改变和白质结构的损伤会影响到其神经元

的数量,进一步影响到感觉信息的接收、转换和传递。投射到躯体感觉时对反应的控制可能因此而降低,病人会出现不自觉的、难以控制的躯体症状。丘脑的结构损伤有可能使丘脑的可用连接面积和神经纤维减少,从而破坏丘脑与其他脑区之间的结构连接,进一步影响到其功能。

颞中回与语言、运动、表情、推理、内在认知等功能相关。在本研究中,右侧丘脑与左侧 MTG 的功能连接升高,说明二者之间功能活动的同步性升高,二者的激活是同步改变的。有研究表示,在大脑中存在一种现象叫做代偿性活跃,即一个脑区功能下降,与之存在功能连接的脑区为了维护正常的认知活动需要调动更多的资源,因此会增加激活,出现代偿性活跃现象。有研究证明在 GAD 患者中,右侧丘脑的局部一致性下降(张会平, 2015),左侧 MTG 的 ReHo 值升高,且左侧 MTG 的 ReHo 值与汉密尔顿焦虑量表得分呈正相关,说明病人越焦虑,左侧 MTG 局部一致性系数越高(Xia et al., 2017)。因此可以看出,左侧 MTG 承担了更多的任务,自发活动更加明显,出现了代偿性活跃现象,且由于功能连接增强,右侧丘脑激活越低,左侧 MTG 激活越高。在任务态中, Stroop 任务发现 MTG 活动明显增加(Engels et al., 2007)。结构研究中也发现了左侧 MTG 皮质厚度增加的结果(夏丽坤, 2016),这些都能证明代偿性活跃现象的存在。MTG 还与焦虑的理解有关(Engels et al., 2007), MTG 的过度激活容易产生对焦虑事件的过度分析和理解,也是导致广泛性焦虑症患者过度担心的一个原因。

丘脑与情绪和认知传递相关,颞中回与内在认知相关,过度激活的颞中回会导致内在认知的夸大。静息态时,默认模式网络激活,具有负责内在认知、环境警觉的作用,丘脑和颞中回的异常可能使患者对外界认知出现偏差,引起不必要的过度紧张情绪和歪曲的内在认知,使得默认模式网络的功能产生异常。

第三章 GAD 患者脑白质纤维研究

3.1 研究目的和假设

在本章中，我们对广泛性焦虑症患者与正常对照组的 DTI 数据进行预处理并提取 DMN 脑区，计算两组被试的 ROI 的 FA 值与 MD 值，构建结构连接网络并检验受损的结构连接对脑区功能的影响程度。我们假设与健康对照相比，GAD 患者在额叶、颞叶、扣带回等默认模式网络的相关脑区存在白质纤维连通性的下降。

3.2 研究对象和数据采集

研究对象入组标准、伦理学要求、数据采集和参数同第二章所述。

3.3 白质纤维各向异性与平均弥散系数的计算

弥散张量磁共振成像是用来研究脑白质纤维束形态和白质结构的成像技术。在对白质结构的描述中，最常用的指标是各向异性(Fractional Anisotropy, FA)和平均弥散系数(Mean Diffusivity, MD)。本研究同样使用第二章研究中的 52 人，GAD 患者 26 人，HC 组 26 人，具体人口学及量表统计信息同上。在 REST 软件中将原始数据分割出 REST、T1 和 DTI 三个文件夹，选取 DTI 和 T1 文件。在 VirtualBox (<https://www.virtualbox.org/wiki/Downloads>)中加载 Linux 虚拟机，在 Linux 环境下打开 Matlab，使用 PANDA 软件进行处理(<https://www.nitrc.org/projects/panda>)。将原始 DICOM 数据转化为 NIFTI 格式的文件导入 PANDA。第一步：去除被试数据中的头皮、骨架等组织。第二步，裁剪图像中的多余信息。第三步，对数据进行涡流矫正，减少血流对图像的影响。第四步，矫正被试的头动误差。第五步，生成弥散张量参数即 FA 和 MD 值，并进行平滑和标准化图像配准。第六步，对数据进行纤维束追踪，并选择终止条件为 $0.2 < FA < 1$ ，角度大于 45° 。预处理之后，提取处理过程中形成的每个被试的 FA 图像和 MD 图像，使用基于 Matlab2008b 平台的 spm8(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)对两组数据进行两样本 T 检验。得到的结果使用 DPABI(<http://rfmri.org/dpabi>)软件的 viewer 功能进行查看和 Alphasim 校正(p value < 0.001, cluster size ≥ 17)，并使用 MRICro 软件作图(<https://www.mccauslandcenter.sc.edu/crnl/tools>)。

使用 DPABI 软件对异常脑区进行定位并提取 FA、MD 信号值，分别与 GAD 患者的年龄、病程做相关分析。

3.4 GAD 患者脑白质纤维的变化

使用两样本 T 检验对 GAD 患者组和 HC 对照组的各向异性图像进行比较,使用 Alphasim($p<0.001$, 团簇 ≥ 17)对结果进行校正。可以看出, GAD 组较 HC 组左侧直回(rectus)、左侧颞极颞上回(temporal pole:superior temporal gyrus)部分 FA 值升高,在左侧颞中回(middle temporal gyrus,MTG)、右侧脑岛(insula)、左侧海马旁回(parahippocampal gyrus)、左侧枕中回(middle occipital gyrus,MOG)、右侧额叶(frontal lobe)、左侧前扣带回(anterior cingulate cortex ,ACC)等脑区的 FA 值降低。详细数据见图 4,表 5。

使用两样本 T 检验对 GAD 患者组和 HC 对照组的平均弥散系数图像进行比较,使用 Alphasim($p<0.001$, 团簇 ≥ 17)对结果进行校正。可以看出, GAD 组较 HC 组没有 MD 值降低的情况,而在左侧颞叶(temporal lobe)、右侧楔前叶(precuneus)、左侧颞极颞中回(temporal pole: middle temporal gyrus)、左侧额上回(superior frontal gyrus,SFG)、左侧中央前回(precentral gyrus)、右侧额上回、右侧额下回眶部(inferior frontal gyrus, orbital part)、右侧前扣带回、左侧枕上回(superior occipital gyrus)等脑区 MD 值增加。详细数据见图 5,表 6。

经检验,异常脑区的 FA 值、MD 值与患者的年龄、病程均无显著相关。

表 5 GAD 患者组与 HC 健康组 FA 值差异比较

Cluster	脑区	L/R	峰值坐标	体素数	t 值
GAD>HC					
CL1	直回	L	(-4,60,-20)	103	4.23
CL2	颞极颞上回	L	(-28,24,-30)	30	3.84
GAD<HC					
CL1	颞中回	L	(-32,-54,6)	92	-4.58
CL2	脑岛	R	(40,-20,18)	66	-5.11
CL3	海马旁回	L	(-28,-22,-24)	47	-4.76
CL4	枕中回	L	(-28,-76,-4)	42	-4.47
CL5	额叶	R	(12,-30,60)	25	-4.24
CL6	前扣带回	L	(0,44,18)	17	-3.91

注: L: 左侧, R: 右侧。

表 6 GAD 患者组与 HC 健康组 MD 值差异比较

Cluster	脑区	L/R	峰值坐标	体素数	t 值
CL1	颞叶	L	(-24,-48,8)	444	4.44
CL2	楔前叶	R	(18,-42,16)	63	4.63
CL3	颞极颞中回	L	(-32,20,-38)	50	4.07
CL4	额上回	L	(-24,52,12)	49	4.87
CL5	中央前回	L	(-46,2,30)	37	4.99

CL6	额上回	R	(24,48,10)	35	4.09
CL7	额下回眶部	R	(44,8,24)	21	4.66
CL8	前扣带回	R	(12,52,14)	21	3.85
CL9	枕上回	L	(-24,-90,44)	20	3.48

注：L：左侧，R：右侧。

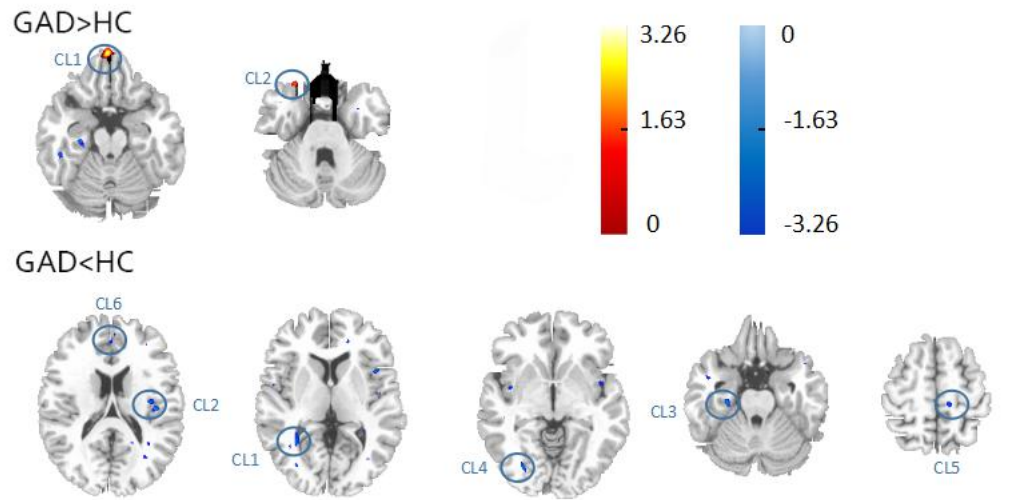


图 4 GAD 患者组与 HC 健康组 FA 值差异比较

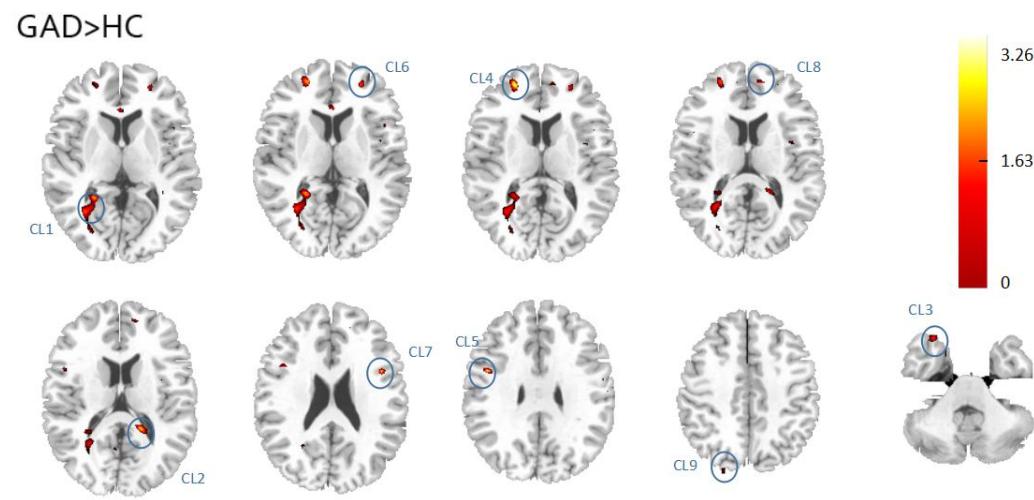


图 5 GAD 患者组与 HC 健康组 MD 值差异比较

3.5 讨论

本研究通过 PANDA 软件对磁共振扫描后的 DTI 数据进行脑白质结构的分析，结果通过各向异性值和平均弥散系数来体现，FA 值越大说明该脑区的白质组织越完整，纤维排列越趋向一致，水分子越能沿着纤维扩散，方向性越好。值越小

则说明水分子扩散方向性较弱,白质组织可能受到损伤。MD 指的是水分子弥散的程度,值越小,说明组织中各细胞结构密度较大,影响水分子扩散能力,但是结构组织完整。值越大,说明组织中所含的自由水分子越多,白质组织施加的阻力越小,说明白质可能体积减小或受损(Basser & Pierpaoli, 1996)。

在各向异性的研究中,发现 GAD 组较 HC 组左侧直回和颞上回部分 FA 值升高,说明该脑区组织较为完整,受到损伤的可能性小。

左侧直回与嗅束沟相连,位于额叶底部内侧,属于额下回(inferior prefrontal gyrus,IFG)的腹外侧前额叶部分,IFG 与风险的回避有关。在本研究中,左侧直回呈现 FA 值的增高,说明此处结构较为完整,且功能良好甚至提高,猜测可能是广泛性焦虑症患者在面对焦虑性事件时,由于与情绪抑制相关的脑区功能下降,患者对情绪事件产生强烈的反应,引起对风险的本能性回避,由于情绪反应强烈,需要调用更多的神经元,使相应脑区持续甚至过度激活来回避风险。外在表现为患者高度紧张,持续性不安。有研究证明 GAD 患者 IFG 的 FA 值升高(Ma et al., 2019)、局部一致性系数增加(张会平, 2015),支持了此处结构良好、功能异常提高的猜测。在 GAD 中对 IFG 的研究较少,但是在其他精神障碍中能够看到相似的研究,如在创伤后应激障碍的患者中,发现左侧丘脑与左侧 IFG 的功能连接增加,显示出对负性情绪回忆的增强,支持了我们对 IFG 功能异常增加的猜测(Lee et al., 2015)。

上一章中提到,颞中回因为丘脑的激活降低而产生了代偿性激活的现象,我们猜测颞上回(superior temporal gyrus,STG)可能也存在类似现象。STG 与边缘系统相连,接受杏仁核的信息传递,与高级认知过程相关,能够调节内感受器和情绪反应(van Tol et al., 2010)。有研究发现,STG 与杏仁核之间的功能连接和 GAD 患者的焦虑程度呈正相关,也就是说,病人越焦虑,越要通过调动更多认知资源来调节杏仁核功能以抑制焦虑,因此与杏仁核之间的功能连接呈增加趋势(Roy et al., 2013),其他研究者也发现了与 STG 相关脑区功能连接增加的现象(刘文敬, 2014),有研究证明,GAD 患者的 STG 白质和灰质体积增加(Ryan et al., 2000; Strawn et al., 2013)、ReHo 值也有增加(Xia et al., 2017),这在结构和功能上为我们代偿性激活的猜想提供了支持。除此之外,STG 与视听觉信息有关,在数据采集时可能对磁共振机器的噪音比较敏感而引起激活。

与 HC 组相比,GAD 组各向异性值降低的脑区更多且分布更广。在颞中回、脑岛、左侧海马旁回、枕中回、额叶、左侧前扣带回等脑区。

颞叶包括颞上回、颞中回和颞下回,不同区域有不同的功能。本研究结果显示,MTG 的 FA 值降低,表示神经纤维的数量和白质纤维髓鞘完整性等结构状态受损。上一章中提到,左侧 MTG 激活异常增加,而其结构又受到损伤,猜测与

代偿性激活原理类似。MTG 承担着内在认知、焦虑理解等任务，与丘脑等感觉传导脑区有很强的相关，说明 MTG 在广泛性焦虑症患者的脑功能中起着重要的作用。MTG 在面对焦虑事件时反应敏感，再加上与其功能连接较紧密的丘脑等脑区的活动下降，使得 MTG 即使白质结构受到损伤，也要调动大量神经元活动以维持功能。

脑岛被证实在处理社会和认知情感相关信息以及内外感受信息等方面发挥着关键作用(Craig, 2009)，因此受损伤的脑岛对信息处理能力相应下降，使患者不能正确分辨情绪、不能合理控制感受，并与其他负责情绪及信息处理的脑区如丘脑、颞上回等协同影响 GAD 患者异常的情绪反应。海马旁回位于颞叶下方，与海马等脑区关系密切，属于边缘系统的一部分，与情景记忆、视觉等感觉信息处理有关(Aminoff, Kveraga, & Bar, 2013; Hayes, Nadel, & Ryan, 2007)。海马旁回 FA 值的下降，说明 GAD 患者可能在情景记忆的编码和提取或是在处理视觉信息的输入及加工中出现异常，如对引起焦虑记忆的事物的错误提取，对视觉信息的处理偏好等等。枕叶位于大脑半球后端，主要与感觉系统和语言系统有关，负责传递、整合、处理相关信息。目前对枕叶的静息态研究较少，但是现有研究可以证实枕叶体积受损，影响功能的正常作用，可能影响到 GAD 患者对外界环境感觉信息的收集，出现感觉表达的异常。一篇在 GAD 患者中枕中回 ReHo 值下降的文章支持了我们的猜想(尤美娜 et al., 2012)。在对其他焦虑障碍如重度抑郁症的研究中也发现了枕中回 ReHo 值下降和下额枕束(枕中回附近)FA 值下降的结果(Cheng et al., 2014; X. Zhang, Tang, Zhu, Li, & Tong, 2016)。由于我们主要研究的是默认模式网络，且根据本研究静息态数据结果来看，这些脑区功能激活较少，可作为下一步的研究方向。

额叶由额中回、额上回和额下回共同组成，在认知活动中承担与认知功能和情绪功能相关的高级整合功能(Bush, Luu, & Posner, 2000)。在本研究中，左侧额中回和双侧额上回的 FA 值显著低于健康对照组，说明这两个脑区的组织密度较松散，可能受到了破坏。在 Ma 的研究中提到了额上回灰质体积下降的结果，同我们的结果类似(Ma et al., 2019)。但是有研究证明，左侧额上回存在 ReHo 值升高的现象，这与之前提到的代偿性激活原理类似，由于额叶负责高级认知加工，在大脑中起着重要的作用，因此即使额叶的白质组织受到了破坏，但作为高级中枢会增加相应区域的激活(Hill et al., 2003)。其他研究中发现右侧额中回的 ReHo 值下降(Xia et al., 2017)、右侧 SFG 灰质体积减少(Andreescu et al., 2017; Hilbert et al., 2015; Moon, Kim, & Jeong, 2014)，造成功能缺陷。根据这些发现可以得到前额叶其他部分的功能降低，从而侧面解释左侧 SFG 在白质组织受损的情况下保持升高的局部一致性的原因。SFG 所在的背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal

cortex,DLPFC)与情绪功能有很大相关,研究证明,静息态时 DLPFC 的局部脑活动量增加(Wang, Hou, et al., 2016),而在听到中性词语时,GAD 患者 DLPFC 的激活强度比 HC 对照组有着明显增强(赵小虎 et al., 2006),可以看出 DLPFC 的对情绪调控的降低在以情绪异常为主要特征的 GAD 病人中更加明显,导致在面对焦虑情境时存在过度反应。GAD 患者的 DLPFC 的结构受到损伤(Madonna, Delvecchio, Soares, & Brambilla, 2019),则能够证明额叶结构受损但功能激活的猜想。

扣带回是大脑中管理认知执行和情绪处理等功能的脑区,在很多焦虑障碍相关研究中都能看到扣带回的功能改变(Etkin et al., 2010; Vogt, Berger, & Derbyshire, 2003)。扣带回可以分为前扣带回、扣带回中部、后扣带回三个部分。其中,前扣带回属于内侧前额叶皮层部分,与情绪、自我控制和认知资源密切相关。ACC 的 FA 值降低说明其白质结构可能受到了损害。有研究认为在一个认知活动中,前额叶负责进行认知控制,而 ACC 则负责监控认知控制的过程(Y. Zhang et al., 2013)。GAD 患者受损的白质结构使其监控能力下降,无法起到相应职责,在认知加工过程中不能对异常的认知做出及时反应,使得病人对焦虑进行泛化,出现过度担忧,或是对出现的焦虑情绪无法抑制等现象。Zhang 的研究中同样发现 ACC 存在白质完整性降低的现象(Y. Zhang et al., 2013),而 Andreescu 的研究从皮层厚度入手,证实了 GAD 患者 ACC 皮层厚度较健康人低,且 ACC 灰质变化与焦虑症的严重程度有关(Andreescu et al., 2017),这些研究都支持了 GAD 患者 ACC 的结构受到损伤、功能降低的结论。在功能磁共振的研究中,左侧 ACC 的局部一致性系数低于健康对照组,反应了左侧 ACC 的自发神经元活动紊乱(Xia et al., 2017),与结构受损的研究互相证实。Ball 的研究发现,内侧前额叶的激活程度与焦虑严重程度及功能损害呈负相关,即病人的焦虑程度越高,ACC 的活动越低(Ball et al., 2013),说明对 ACC 激活程度的研究可以作为判断焦虑程度的一项参考指标。ACC 作为高级认知功能的脑区,与前额叶外侧皮质、顶叶、前运动区、辅助运动区等密切相关。在对其功能连接的研究中也发现了其功能异常。夏丽坤在研究中发现左侧 ACC 与右侧 MTG、右侧 ACC 与右侧 MTG 之间的功能连接下降(夏丽坤, 2016),MTG 与语言运动等具体认知活动相关,ACC 与认知监控相关,而在上一章提到的 MTG 可能存在代偿性激活的条件下依然存在功能连接下降,不仅证明 GAD 患者的 ACC 受到较大的损伤,还能支持 Ball 等人关于 GAD 的假说,即 GAD 患者自上而下的控制能力减弱(Ball et al., 2013)。除此之外,一项与睡眠有关的研究中提到,与睡眠质量好的对照组相比,GAD 患者组在吻侧前扣带回皮层(rostral anterior cingulate cortex,rACC)与左侧杏仁核之间的功能连接降低,外在表现就是 GAD 患者出现的失眠、入睡困难等症状(Pace-Schott et al., 2017)。异常的前扣带回活动导致 ACC 对认知加工的监控不足,使得患者出现过度焦虑的情况。

在对 MD 值的对比中, 研究结果显示没有出现 GAD 患者小于 HC 组的现象。在颞叶、楔前叶、左侧颞中回、左侧额上回、中央前回、右侧前额叶、额下回、右侧前扣带回、枕上回等脑区出现了 MD 值高于 HC 组的现象。MD 值的升高与 FA 值的降低一样, 说明白质组织受到了破坏, 因此对颞叶、额叶、扣带回和枕叶等脑区的分析大致同上。

中央前回位于额叶部分, 与预期、运动和躯体感觉的信息处理有关(Strawn et al., 2013), 在本研究中 MD 值增加, 水分子含量变多, 说明其组织结构受到损伤, 密度降低。Moon 的研究表明 GAD 患者中央前回的白质体积减少(Moon, Yang, & Jeong, 2015), Ma 的研究表明 GAD 患者中央前回的灰质体积萎缩(Ma et al., 2019), 都能说明中央前回的结构被破坏, 从而影响其正常的功能, GAD 患者可能因异常的中央前回而对事件产生错误的预期判断, 增加负性预期, 引起过度担心。有研究表明, 中央前回与 STG 之间的功能连接与汉密尔顿焦虑量表之间呈负相关, 反映了 GAD 患者可能因为无法及时调控相应信息而产生异常的情绪反应, 可作为对焦虑程度判断的一个指标(Ma et al., 2019)。

楔前叶属于顶上小叶, 与记忆的整合、内在自我和意识有关(张会平, 2015), 本研究认为楔前叶的白质纤维结构受到了损害, 猜测功能连接也有相应的降低, 但是目前关于楔前叶的研究结果有很大出入。Wang 和 Yuan 的研究都认为 GAD 患者的 ALFF 值升高(Wang, Hou, et al., 2016; Yuan et al., 2018), 但是 Moon 的研究认为楔前叶的活动降低(Moon & Jeong, 2017b)。对于这种结果差异, 还需要进一步的研究。

在这一章涉及到的众多脑区中, 我们可以看到, ACC 与自我控制、情绪、监控相关; 额上回协助感觉系统运行, 与不确定性呈正相关(Krain et al., 2008); MTG 和 ITG 则与具体的语言、视觉、表情等认知任务相关。静息态时, 默认模式网络使得人们关注内在自我, 但是 ACC 与 SFG 的异常使得 GAD 患者过度关注自我处理, 关注内在感受, 忽视外部环境, 容易陷入焦虑环境和情绪, 忽视外部的非焦虑现象, 不能正确对待事物。且 ACC 的控制能力降低, 出现自上而下的控制不足, 针对视觉和听觉的刺激很容易唤醒夸大的认知反应, 使得患者有一点刺激时就很难维持静息状态, 再加上环境中不确定因素的升高引起额叶的过度激活, 使患者很容易进入过分的焦虑情境中难以控制, 改变默认模式网络的功能。

第四章 GAD 患者脑 DMN 功能与结构耦合研究

4.1 研究目的和假设

前两个研究分别从功能和结构方面检验患者的异常，基于此，本研究选用功能和结构耦合的研究方法即 Pearson 相关来验证 DMN 相关脑区出现功能和结构显著同步的异常变化。我们假设 GAD 患者的 DMN 脑区之间的功能和结构是同步改变的，即结构的改变与功能改变具有相关性。

4.2 研究对象和数据采集

研究对象入组标准、伦理学要求、数据采集和参数同第二章所述。

4.3 默认模式网络的功能连接和结构连接的矩阵构建

将静息态功能连接的数据根据 ROI 两两之间连接的顺序进行数据提取，即可得到 GAD 组和 HC 组的 26*36 的静息态功能连接矩阵。

在使用 PANDA 处理 DTI 和 T1 数据之前，根据静息态功能连接提取的 9 个脑区找到对应的 AAL 模板并使用 MRICro 提取作为结构态的 ROI，修改每个 ROI 的赋值，合并成一个 MASK。在用 PANDA 处理 DTI 数据的时候，选中确定性网络构建，导入之前做好的 ROI 的 mask，形成包括 FA(两个区域间沿着纤维的所有体素的 FA 值的平均)、FN(fiber number，两个 ROI 之间的纤维数量)、length(两个 ROI 之间纤维的平均长度)等指标在内的结构连接数据矩阵。

4.4 GAD 患者默认模式网络的功能与结构耦合的计算

使用皮尔逊检验(Pearson)的方法计算功能和结构的耦合结果，分组对 ROI 两两之间的功能连接系数和结构连接系数做提取，计算两个系数之间的皮尔逊相关关系来量化功能连通网络和结构连通网络之间的耦合(Z. Zhang et al., 2011)。一共做了 4 组相关，分别是：广泛性焦虑症患者的平均 FA 值与功能连接(FC)值之间的相关、广泛性焦虑症患者的 FN 值与功能连接(FC)值之间的相关，健康对照组的平均 FA 值与功能连接(FC)值之间的相关和健康对照组的 FN 值与功能连接(FC)值之间的相关。如图 6 所示。

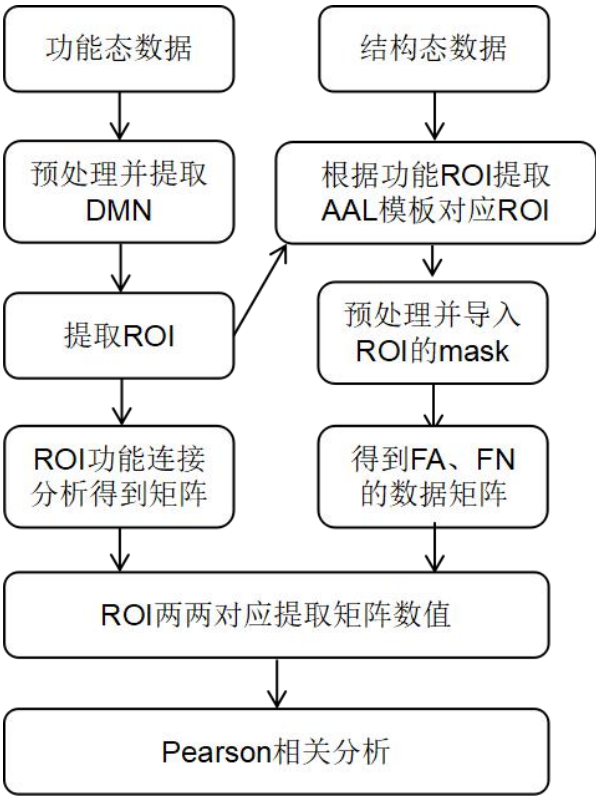


图 6 DMN 功能与结构耦合的流程

4.5 GAD 患者默认模式网络的功能与结构耦合结果

四组数据分析结果发现，与 HC 相比，GAD 患者的眶部额上回(orbital part superior frontal gyrus)与右侧丘脑之间存在平均各向异性与功能连接之间的显著相关($p<0.05$)，后扣带回(posterior cingulate gyrus,PCC)和右侧丘脑之间存在纤维数量与功能连接之间的显著相关($p<0.05$)，见表 7。

表 7 GAD 患者 DMN 功能连接与结构连接耦合结果			
耦合数据	显著耦合脑区	p	r
平均各向异性与功能连接	眶部额上回与右侧丘脑	0.046*	0.40
纤维数量与功能连接	后扣带回与右侧丘脑	0.024*	0.44

注：*， $p<0.05$ ，在 0.05 水平上显著相关。

4.6 讨论

在本研究中，结合功能性核磁共振成像和弥散张量成像技术，研究了 GAD 患者 DMN 中的功能和结构关系。目前普遍认为，结构连接为功能连接提供解剖基础，对功能连接有高度的预测性，并对其产生约束作用。功能连接可以通过可塑性机制对结构连接产生影响(Hagmann et al., 2010)。耦合结果说明了眶部额上回与右侧丘脑、后扣带回和右侧丘脑之间存在功能与结构之间改变的显著正相

关,即这些脑区在结构受损时功能同步受损,功能与结构之间一致性增强。

丘脑与注意和记忆等认知功能有关,在第二章的研究中丘脑表现出显著的功能连接异常,本研究猜测丘脑的异常可能会出现信息传递不及时和内感受性增强的现象,从而导致 GAD 患者对引起焦虑的情境产生注意偏好和一些无法控制的躯体感受。在前人的研究中报告了 GAD 患者丘脑 ReHo 值的下降(张会平, 2015)和结构被破坏(Wang, Qian, et al., 2016)的结果,支持了本研究的结论。

眶部额上回是恐惧的神经通路,与恐惧的消退有关(Milad & Rauch, 2007)。眶部额上回的功能异常会引起抑制作用的改变,使 GAD 患者的情绪反应不受控制。在第三章的研究中发现,双侧额上回的 MD 值增加,意味着双侧额上回都存在结构的损坏。有研究发现左侧额上回 ReHo 值增加(张会平, 2015),本研究推测可能是因为代偿性行为引起的。但目前对于右侧额上回的研究较少,根据本章结果可推测右侧额上回的功能同步降低,有待进一步的研究验证。

PCC 与情绪评估有关,异常的后扣带回会对引起情绪的内容进行放大的反应,使得患者长时间保持情绪的高唤醒和持续的情绪异常。张会平的研究发现了丘脑与 PCC 之间功能连接有显著下降,且 GAD 患者的焦虑的严重程度与右侧丘脑激活程度呈负相关(张会平, 2015),能够支持本章中耦合的结论。

在默认模式网络中,这些主要脑区的改变包含了警觉监测、自我注意、情绪反应、认知功能等默认模式网络主要的功能,因此这些脑区间功能和结构耦合强度的升高能直观地体现出来大脑结构和功能连通性协同一致的改变,在一定程度上阐明了 GAD 的病理生理机制。

第五章 研究总结

5.1 研究结论

本文以默认模式网络为主要研究对象,对比了 GAD 患者和健康对照 DMN 的结构和功能的差异,以验证这些相关脑区之间出现异常连接的假设,并在此基础上增加了对 GAD 患者 DMN 功能和结构耦合的研究,以分析是否具有同步的改变。

研究发现,在 DMN 的经典脑区如颞中回、扣带回、丘脑等都出现了异常。与健康对照组相比,广泛性焦虑症病人左侧丘脑与右侧丘脑之间的功能连接降低,右侧丘脑与左侧颞中回的功能连接升高。左侧直回、左侧颞极颞上回部分 FA 值增高,左侧颞中回、右侧脑岛、左侧海马旁回、左侧枕中回、右侧额叶、左侧前扣带回等脑区的 FA 值降低。GAD 组较 HC 组没有 MD 值降低的情况,而在左侧颞叶、右侧楔前叶、左侧颞极颞中回、左侧额上回、左侧中央前回、右侧额上回、右侧额下回眶部、右侧前扣带回、左侧枕上回等脑区 MD 值增加。出现了结构上的改变。同时 GAD 患者的眶部额上回与右侧丘脑之间存在各向异性与功能连接之间的显著相关,后扣带回和右侧丘脑之间存在纤维数量与功能连接之间的显著相关。

在这些异常脑区中,我们可以看到扣带回、前额叶等负责高级认知功能和情绪处理、整合功能的脑区的异常对 GAD 的临床表现有很大影响,同时,对认知的监控不足和过分的回避性行为也使 GAD 患者时刻处于焦虑状态中。除此之外,在丘脑和脑岛中出现的注意偏向和视觉信息的处理偏好增加了 GAD 患者面对焦虑情景的概率。而丘脑使人内感受性异常增强、颞中回使人内在认知异常激活,都使 GAD 患者对焦虑事件更加敏感、焦虑程度增加。

以上结果及分析都证明了默认模式网络中的重要脑区 GAD 患者中出现结构和功能的异常,以丘脑、颞叶和额叶为主的 DMN 脑区在结构和功能上都有损伤。DMN 功能连接和结构连接的异常相关,提示我们在 GAD 的 DMN 中存在功能与结构的同步改变。可以猜测 GAD 患者中默认模式网络的失调可能与 GAD 的发病机制有关。

5.2 研究的创新、不足与展望

本研究从静息态和结构态数据入手,以默认模式网络为研究重点,选取了 9 个有代表性的脑区进行功能连接和结构连接的分析,并选择了耦合的方式结合功能和结构的特点研究其同步性变化,能够更加准确地突出默认模式网络中异常最

大、改变最多的重点脑区，证明本研究关于 GAD 患者 DMN 功能与结构出现异常变化且具有同步性异常的假设。

研究不足与展望

(1) 本研究的样本量只有 52 人，数据较少，研究结果可能存在误差，在之后的研究中，可以适当增加研究的被试量，增加数据可信度。或者在可能的基础上选取其他的焦虑症亚型进行对比分析，以扩大研究结论的普适性或找到焦虑亚型间不同的激活方式。

(2) 本研究对一些非重点脑区的研究分析较少，现有的研究数据及文献不足无法相互证实，结果解释不充分。在之后的研究中可以适当增加对其他脑区的关注。

(3) 对功能和耦合的结果只得到了相关性结果，无法确定功能与结构的因果关系，在下一步研究中可以增加对其因果关系的评估，和与病程、年龄等量化指标的相关研究。

参考文献

- 刘文敬. (2014). 首发青少年广泛性焦虑症发病与认知行为治疗静息态脑功能磁共振研究. 上海交通大学,
- 欧进利. (2014). 基于磁共振成像的脑功能连接网络研究. 浙江大学,
- 石庆丽, 燕浩, 陈红燕, 王凯, 姚婧璠, 韩在柱, ... 高玉苹. (2014). 正常人脑静息态功能磁共振的脑功能连接. *中国康复理论与实践*(6), 543-547.
- 司天梅, 舒良, 党卫民, 苏允爱, 陈景旭, 董问天, ... 张卫华. (2009). 简明国际神经精神访谈中文版的临床信效度. *中国心理卫生杂志*, 23(1), 30-36.
- 王纯, 楚艳民, 张亚林, 张宁, 张捷, 杨华, & 季伟华. (2011). 汉密尔顿焦虑量表的因素结构研究. *临床精神医学杂志*(5 期), 299-301.
- 夏丽坤. (2016). 广泛性焦虑障碍患者静息态脑功能磁共振的研究. 南方医科大学,
- 徐碧云. (2012). 广泛性焦虑障碍发病机制的研究进展. *四川精神卫生*, 025(003), 188-191.
- 许新梅. (2008). 基于功能磁共振的脑功能连接分析及在癫痫病理中的应用. 南京航空航天大学,
- 燕树林, 王鸣鹏, 余建明, & 付海鸿. (2009). 全国医用设备使用人员上岗考试指南: 军事医学科学出版社.
- 杨杰霖, & 李鹤展. (2015). 广泛性焦虑障碍的病因机制与治疗综述. *中外医学研究*, 13(17), 154-157.
- 尤美娜, 程文红, 门卫伟, 范明霞, 刘文敬, & 尹大志. (2012). 青少年广泛性焦虑障碍患者静息态功能磁共振成像研究. *临床精神医学杂志*, 22(05), 306-309.
- 张会平. (2015). 广泛性焦虑症的静息态功能磁共振研究. 第三军医大学,
- 张亚林. (2000). *神经症理论与实践*: 人民卫生出版社.
- 赵小虎, 王培军, 李春波, 王金红, 杨振燕, 胡正琿, & 吴文源. (2006). 广泛焦虑症的可能神经机制. *中华医学杂志*, 086(014), 955-960.
- Aminoff, E. M., Kveraga, K., & Bar, M. (2013). The role of the parahippocampal cortex in cognition. *Trends Cogn Sci*, 17(8), 379-390.
- Andreescu, C., Sheu, L. K., Tudorascu, D., Walker, S., & Aizenstein, H. (2014). The ages of anxiety--differences across the lifespan in the default mode network functional connectivity in generalized anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*, 29(7), 704-712.
- Andreescu, C., Tudorascu, D., Sheu, L. K., Rangarajan, A., Butters, M. A., Walker, S., ... Aizenstein, H. (2017). Brain structural changes in late-life generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 268, 15-21.
- Ball, T. M., Ramsawh, H. J., Campbell-Sills, L., Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2013). Prefrontal dysfunction during emotion regulation in generalized anxiety and panic disorders. *Psychol Med*, 43(7), 1475-1486.
- Basser, P. J. (1995). Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed*, 8(7-8), 333-344.
- Basser, P. J., & Pierpaoli, C. (1996). Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI. *J Magn Reson B*, 111(3), 209-219.
- Beckmann, C. F., DeLuca, M., Devlin, J. T., & Smith, S. M. (2005). Investigations into Resting-State Connectivity Using Independent Component Analysis. *Philosophical Transactions Biological Sciences*.

- Bernal, M., Haro, J. M., Bernert, S., Brugha, T., Graaf, R. d., Bruffaerts, R., . . . Gasquet, I. (2007). Risk factors for suicidality in Europe: Results from the ESEMED study. *101*(1-3), 27-34.
- Blair, K., Shaywitz, J., Smith, B. W., Rhodes, R., Geraci, M., Jones, M., . . . Pine, D. S. (2008). Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: evidence for separate disorders. *Am J Psychiatry*, *165*(9), 1193-1202.
- 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*(3), 279-296.
- 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.
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*, *4*(6), 215-222.
- Calhoun, G. G., & Tye, K. M. (2015). Resolving the neural circuits of anxiety. *Nat Neurosci*, *18*(10), 1394-1404.
- Calhoun, V. D., Kiehl, K. A., & Pearson, G. D. (2008). Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. *Hum Brain Mapp*, *29*(7), 828-838.
- Chen, A. C., & Etkin, A. (2013). Hippocampal Network Connectivity and Activation Differentiates Post-Traumatic Stress Disorder From Generalized Anxiety Disorder. *Neuropsychopharmacology*, *38*(10), 1889-1898.
- Chen, Y., Wang, C., Zhu, X., Tan, Y., & Zhong, Y. (2015). Aberrant connectivity within the default mode network in first-episode, treatment-naïve major depressive disorder. *J Affect Disord*, *183*, 49-56.
- Cheng, Y., Xu, J., Yu, H., Nie, B., Li, N., Luo, C., . . . Xu, X. (2014). Delineation of early and later adult onset depression by diffusion tensor imaging. *PLoS One*, *9*(11), e112307.
- Craig, A. D. (2009). How do you feel--now? The anterior insula and human awareness. *Nat Rev Neurosci*, *10*(1), 59-70.
- Cui, H., Zhang, J., Liu, Y., Li, Q., Li, H., Zhang, L., . . . Northoff, G. (2016). Differential alterations of resting-state functional connectivity in generalized anxiety disorder and panic disorder. *Hum Brain Mapp*, *37*(4), 1459-1473.
- Cui, Q., Chen, Y., Tang, Q., Han, S., Hu, S., Pang, Y., . . . Chen, H. (2020). Disrupted dynamic local brain functional connectivity patterns in generalized anxiety disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, *99*, 109833.
- Cui, Q., Sheng, W., Chen, Y., Pang, Y., Lu, F., Tang, Q., . . . Chen, H. (2020). Dynamic changes of amplitude of low-frequency fluctuations in patients with generalized anxiety disorder. *Hum Brain Mapp*, *41*(6), 1667-1676.
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Dahl, R. E., Axelson, D. A., . . . Ryan, N. D. (2002). Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, *51*(7), 553-562.
- Dong, M., L, X., M, L., C, L., K, X., & L, Z. (2019). A failed top-down control from the prefrontal cortex to the amygdala in generalized anxiety disorder: Evidence from resting-state fMRI with Granger causality analysis. *Neurosci Lett*.
- Duval, E. R., Javanbakht, A., & Liberzon, I. (2015). Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review. *Ther Clin Risk Manag*, *11*, 115-126.

- Engels, A. S., Heller, W., Mohanty, A., Herrington, J. D., Banich, M. T., Webb, A. G., & Miller, G. A. (2007). Specificity of regional brain activity in anxiety types during emotion processing. *Psychophysiology*, 44(3), 352-363.
- Esposito, F., Bertolino, A., Scarabino, T., Latorre, V., Blasi, G., Popolizio, T., . . . Salle, F. D. (2006). Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking. 70(4-6), 0-269.
- Etkin, A., Egner, T., & Kalisch, R. (2011). Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 15(2), 85-93.
- Etkin, A., Prater, K. E., Hoeft, F., Menon, V., & Schatzberg, A. F. (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(5), 545-554.
- Etkin, A., Prater, K. E., Schatzberg, A. F., Menon, V., & Greicius, M. D. (2009). Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence of a compensatory network in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 66(12), 1361-1372.
- 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(10), 1476-1488.
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N. U. F., Church, J. A., Miezin, F. M., Barch, D. M., . . . Schlaggar, B. L. (2008). The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(10), 4028-4032.
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., & Raichle, M. E. (2005). From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(27), 9673-9678.
- Fransson, P. (2005). Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum Brain Mapp*, 26(1), 15-29.
- Gorman, & J., M. (2000). Neuroanatomical Hypothesis of Panic Disorder, Revised. *American Journal of Psychiatry*, 157(4), 493-505.
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*, 19(1), 72-78.
- Hagmann, P., Sporns, O., Madan, N., Cammoun, L., Pienaar, R., Wedeen, V. J., . . . Grant, P. E. (2010). White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(44), 19067-19072.
- Han, X., D, M. H., McKeel, D. W., Jr., Kelley, J., & Morris, J. C. (2002). Substantial sulfatide deficiency and ceramide elevation in very early Alzheimer's disease: potential role in disease pathogenesis. *J Neurochem*, 82(4), 809-818.
- Hayes, S. M., Nadel, L., & Ryan, L. (2007). The effect of scene context on episodic object recognition: parahippocampal cortex mediates memory encoding and retrieval success. *Hippocampus*, 17(9), 873-889.
- Hettema, J. M., Kettenmann, B., Ahluwalia, V., McCarthy, C., Kates, W. R., Schmitt, J. E., . . . Fatouros, P. (2012). Pilot multimodal twin imaging study of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*, 29(3), 202-209.
- Hilbert, K., Pine, D. S., Muehlhan, M., Lueken, U., Steudte-Schmiedgen, S., & Beesdo-Baum, K. (2015). Gray and white matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder by categorical and dimensional characterization. *Psychiatry Res*, 234(3), 314-320.

- Hill, D. E., Yeo, R. A., Campbell, R. A., Hart, B., Vigil, J., & Brooks, W. (2003). Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Neuropsychology*, 17(3), 496-506.
- Himberg, J., Hyvärinen, A., & Esposito, F. (2004). Validating the independent components of neuroimaging time series via clustering and visualization. *Neuroimage*, 22(3), 1214-1222.
- Hoehn-Saric, R., Schlund, M. W., & Wong, S. H. (2004). Effects of citalopram on worry and brain activation in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*, 131(1), 11-21.
- Honey, C. J., Sporns, O., Cammoun, L., Gigandet, X., Thiran, J. P., Meuli, R., & Hagmann, P. (2009). Predicting human resting-state functional connectivity from structural connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 106(6), 2035-2040.
- Horwitz, B. (2003). The elusive concept of brain connectivity. *Neuroimage*, 19(2 Pt 1), 466-470.
- Huang, Y., Wang, Y., Wang, H., Liu, Z., Yu, X., Yan, J., . . . Wu, Y. (2019). Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 6(3), 211-224.
- Kalisch, R., & Gerlicher, A. M. (2014). Making a mountain out of a molehill: on the role of the rostral dorsal anterior cingulate and dorsomedial prefrontal cortex in conscious threat appraisal, catastrophizing, and worrying. *Neurosci Biobehav Rev*, 42, 1-8.
- Kessler, R. C., Ormel, J., Petukhova, M., McLaughlin, K. A., Green, J. G., Russo, L. J., . . . Ustün, T. B. (2011). Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Arch Gen Psychiatry*, 68(1), 90-100.
- Kolesar, T. A., Bilevicius, E., Wilson, A. D., & Kornelsen, J. (2019). Systematic review and meta-analyses of neural structural and functional differences in generalized anxiety disorder and healthy controls using magnetic resonance imaging. *Neuroimage Clin*, 24, 102016.
- Krain, A. L., Gotimer, K., Hefton, S., Ernst, M., Castellanos, F. X., Pine, D. S., & Milham, M. P. (2008). A functional magnetic resonance imaging investigation of uncertainty in adolescents with anxiety disorders. *Biol Psychiatry*, 63(6), 563-568.
- Lee, L. T., Tsai, H. C., Chi, M. H., Chang, W. H., Chen, K. C., Lee, I. H., . . . Yang, Y. K. (2015). Lower availability of striatal dopamine transporter in generalized anxiety disorder: a preliminary two-ligand SPECT study. *Int Clin Psychopharmacol*, 30(3), 175-178.
- Liao, M., Yang, F., Zhang, Y., He, Z., Su, L., & Li, L. (2014). White matter abnormalities in adolescents with generalized anxiety disorder: a diffusion tensor imaging study. *BMC Psychiatry*, 14, 41.
- Ma, Z., Wang, C., Hines, C. S., Lu, X., Wu, Y., Xu, H., . . . Zhang, N. (2019). Frontoparietal network abnormalities of gray matter volume and functional connectivity in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 286, 24-30.
- Madonna, D., Delvecchio, G., Soares, J. C., & Brambilla, P. (2019). Structural and functional neuroimaging studies in generalized anxiety disorder: a systematic review. *Braz J Psychiatry*, 41(4), 336-362.
- Makovac, E., Mancini, M., Fagioli, S., Watson, D. R., Meeten, F., Rae, C. L., . . . Ottaviani, C. (2018). Network abnormalities in generalized anxiety pervade beyond the amygdala-pre-frontal cortex circuit: Insights from graph theory. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 281, 107-116.
- Malard, L., Chastang, J. F., & Niedhammer, I. (2015). Changes in major depressive and generalized anxiety disorders in the national French working population between 2006 and 2010. *J Affect Disord*, 178, 52-59.
- Mantini, D., Corbetta, M., Perrucci, M. G., Romani, G. L., & Del Gratta, C. (2009). Large-scale brain networks account for sustained and transient activity during target detection. *Neuroimage*,

- 44(1), 265-274.
- Mantini, D., Perrucci, M. G., Gratta, C. D., Romani, G. L., & Corbetta, M. J. P. N. A. S. U. S. A. (2007). Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(32), 13170-13175.
- McClure, E. B., Monk, C. S., Nelson, E. E., Parrish, J. M., Adler, A., Blair, R. J. R., . . . Ernst, M. (2007). Abnormal Attention Modulation of Fear Circuit Function in Pediatric Generalized Anxiety Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 64(1), 97.
- McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T. P., Kindermann, S. S., Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. *Hum Brain Mapp*, 6(3), 160-188.
- MD., G., B., K., AL., R., & V., M. (2003). Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(1), p. 253-258.
- Menon, V. (2011). Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *trends in cognitive sciences*, 15(10), 0-506.
- Monk, C. S., Nelson, E. E., McClure, E. B., Mogg, K., Bradley, B. P., Leibenluft, E., . . . Pine, D. S. (2006). Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*, 163(6), 1091-1097.
- Monk, C. S., Telzer, E. H., Mogg, K., Bradley, B. P., Mai, X., Louro, H. M., . . . Pine, D. S. (2008). Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 65(5), 568-576.
- Moon, C. M., & Jeong, G. W. (2017a). Abnormalities in gray and white matter volumes associated with explicit memory dysfunction in patients with generalized anxiety disorder. *Acta Radiol*, 58(3), 353-361.
- Moon, C. M., & Jeong, G. W. (2017b). Functional and morphological alterations associated with working memory dysfunction in patients with generalized anxiety disorder. *Acta Radiol*, 58(3), 344-352.
- Moon, C. M., Kim, G. W., & Jeong, G. W. (2014). Whole-brain gray matter volume abnormalities in patients with generalized anxiety disorder: voxel-based morphometry. *Neuroreport*, 25(3), 184-189.
- Moon, C. M., Yang, J. C., & Jeong, G. W. (2015). Explicit verbal memory impairments associated with brain functional deficits and morphological alterations in patients with generalized anxiety disorder. *J Affect Disord*, 186, 328-336.
- Nitschke, J. B., Sarinopoulos, I., Oathes, D. J., Johnstone, T., Whalen, P. J., Davidson, R. J., & Kalin, N. H. (2009). Anticipatory activation in the amygdala and anterior cingulate in generalized anxiety disorder and prediction of treatment response. *Am J Psychiatry*, 166(3), 302-310.
- Northoff, G. (2020). Anxiety Disorders and the Brain's Resting State Networks: From Altered Spatiotemporal Synchronization to Psychopathological Symptoms. *Adv Exp Med Biol*, 1191, 71-90.
- Ochsner, K. N., & Gross, J. J. (2005). The cognitive control of emotion. *trends in cognitive sciences*, 9(5), 0-249.
- Pace-Schott, E. F., Zimmerman, J. P., Bottary, R. M., Lee, E. G., Milad, M. R., & Camprodon, J. A. (2017). Resting state functional connectivity in primary insomnia, generalized anxiety disorder and controls. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 265, 26-34.
- Paulus, M. P., & Stein, M. B. (2010). Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct*,

- 214(5-6), 451-463.
- Raichle, M. E. (2015). The restless brain: How intrinsic activity organizes brain function. *Philosophical Transactions of The Royal Society B Biological Sciences*, 370(1668).
- Raichle, M. E., Macleod, A. M., & Snyder, A. Z. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), p.676-682.
- Rickels, K., & Rynn, M. (2002). Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 63 Suppl 14(Suppl 14), 9-16.
- Roebroeck, A., Formisano, E., & Goebel, R. (2011). The identification of interacting networks in the brain using fMRI: Model selection, causality and deconvolution. *Neuroimage*, 58(2), 296-302.
- Roy-Byrne, P. P., Davidson, K. W., Kessler, R. C., Asmundson, G. J. G., Goodwin, R. D., Kubzansky, L., . . . Laden, S. K. (2008). Anxiety disorders and comorbid medical illness. *General Hospital Psychiatry*, 30(3), 208-225.
- Roy, A. K., Fudge, J. L., Kelly, C., Perry, J. S., Daniele, T., Carlisi, C., . . . Ernst, M. (2013). Intrinsic functional connectivity of amygdala-based networks in adolescent generalized anxiety disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 52(3), 290-299.e292.
- Ryan, N. D., De, B. M. D., Casey, B. J., Dahl, R. E., Birmaher, B., Williamson, D. E., . . . Hall, J. (2000). A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 48(1), 51-57.
- Strawn, J. R., Wehry, A. M., Chu, W. J., Adler, C. M., Eliassen, J. C., Cerullo, M. A., . . . Delbello, M. P. (2013). Neuroanatomic abnormalities in adolescents with generalized anxiety disorder: a voxel-based morphometry study. *Depress Anxiety*, 30(9), 842-848.
- Tromp, D. P., Grupe, D. W., Oathes, D. J., McFarlin, D. R., Hernandez, P. J., Kral, T. R., . . . Nitschke, J. B. (2012). Reduced structural connectivity of a major frontolimbic pathway in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 69(9), 925-934.
- van Tol, M.-J., van der Wee, N. J. A., van den Heuvel, O. A., Nielen, M. M. A., Demenescu, L. R., Aleman, A., . . . Veltman, D. J. (2010). Regional Brain Volume in Depression and Anxiety Disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 67(10), 1002.
- Vogt, B. A., Berger, G. R., & Derbyshire, S. W. (2003). Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex. *Eur J Neurosci*, 18(11), 3134-3144.
- Wang, W., Hou, J., Qian, S., Liu, K., Li, B., Li, M., . . . Sun, G. (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.
- Wang, W., Qian, S., Liu, K., Li, B., Li, M., Xin, K., & Sun, G. (2016). Reduced white matter integrity and its correlation with clinical symptom in first-episode, treatment-naïve generalized anxiety disorder. *Behav Brain Res*, 314, 159-164.
- Wilensky, A. E., Schafe, G. E., Kristensen, M. P., & LeDoux, J. E. (2006). Rethinking the fear circuit: the central nucleus of the amygdala is required for the acquisition, consolidation, and expression of Pavlovian fear conditioning. *J Neurosci*, 26(48), 12387-12396.
- Xia, L., Li, S., Wang, T., Guo, Y., Meng, L., Feng, Y., . . . Jiang, G. (2017). Spontaneous alterations of regional brain activity in patients with adult generalized anxiety disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 13, 1957-1965.
- Yuan, M., Zhu, H., Qiu, C., Meng, Y., Zhang, Y., Ren, Z., . . . Zhang, W. (2018). Altered regional and integrated resting-state brain activity in general social anxiety disorder patients before and after group cognitive behavior therapy. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 272, 30-37.

- Zhang, D., & Raichle, M. E. (2010). Disease and the brain's dark energy. *Nat Rev Neurol*, 6(1), 15-28.
- Zhang, L., Zhang, Y., Li, L., Li, Z., Li, W., Ma, N., . . . Lu, G. (2011). Different white matter abnormalities between the first-episode, treatment-naïve patients with posttraumatic stress disorder and generalized anxiety disorder without comorbid conditions. *J Affect Disord*, 133(1-2), 294-299.
- Zhang, X., Tang, Y., Zhu, Y., Li, Y., & Tong, S. (2016). Study of functional brain homogeneity in female patients with major depressive disorder. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2016, 2562-2565.
- Zhang, Y., Li, L., Yu, R., Liu, J., Tang, J., Tan, L., . . . Shan, B. (2013). White matter integrity alterations in first episode, treatment-naïve generalized anxiety disorder. *J Affect Disord*, 148(2-3), 196-201.
- Zhang, Z., Liao, W., Chen, H., Mantini, D., Ding, J. R., Xu, Q., . . . Lu, G. (2011). Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, 134(Pt 10), 2912-2928.

附录

附录 1 《一般情况调查表》

● 1. 人口统计学资料

1. 姓名： 出生日期： 年 月 日
2. 性别： 1 男 2 女 ☐ (若为女性，是否处于妊娠或哺乳期： 1 否 2 是 ☐)
3. 民族： 1 汉族 2 其他 ☐
4. 受教育水平 1 文盲 2 小学 3 初中 4 高中 5 专科 6 本科 7 研究生 ☐
5. 婚姻： 1 未婚 2 已婚/同居 3 离异/分居 4 丧偶 ☐
6. 共同生活者（可多选）： 1 父母 2 配偶 3 子女 4 独居 5 其他 ☐
7. 职业： 1 农民 2 工人 3 专业技术人员 4 公务员 5 职员 6 私营 7 学生 8 离退休
9 病退 10 无业 11 其他 ☐
8. 联系方式：
9. 家庭经济状况（人均月收入）： ☐
1 ≥ 5000 元 2 3000-5000 元 3 1000-3000 元 4 < 1000 元
10. 工作/学习/生活压力： 1 大 2 中 3 小 ☐
11. 自我精神状态评估： 1 好 2 一般 3 差 ☐
12. 家庭成员健康状况：
14. 体育锻炼情况： 1 常规 2 经常 3 一般 4 有时或偶尔

● 2. 病史资料

本次发病为： 1 首发 2 复发 ☐

本次病程： 月或 周

目前治疗方式：1 门诊 2 住院（入院日期年月日） ☐

本次发病主要问题（患者主观体验到的困扰）：

本次发病归因（患者将其困扰主观解释为如下何种原因，可多选，按显著程度 排序）1. 躯体疾病或问题 2. 心理问题 3. 焦虑症 4. 抑郁症 5. 环境压力 6. 人际关系 7. 其他

本次发病形式: 1 急性 2 亚急性 3 慢性 ☐

本次发病就诊途径: ☐ ☐ 1 精神病医院 2 心理咨询机构(非医疗) 3 中医医院 4 综

合性医院 【a 中医科 b 心理科或心身科 c 神经内科 d 心内科 e 消化内科 f 内分泌科 g 其他科室（注明）】 5 求助亲友 6 求助神佛、宗教、信仰等（文

化相关求助方式） 7 未就诊 8 其他（注明）

本次发病诊断： 1 无 2 有（注明） ☐

既往躯体疾病史： 1 无 2 有 ☐ 注明：

精神活性物质使用史： 1 无 2 有 ☐ 注明：

焦虑障碍家族史（两系三代）： 1 无 2 有（注明） ☐

心境障碍家族史（两系三代）： 1 无 2 有（注明） ☐

其他精神病家族史（两系三代）： 1 无 2 有（注明） ☐

物质依赖家族史（两系三代）： 1 无 2 有（注明） ☐

精神药物使用史（本次发作） 本次发作有否使用抗抑郁药： 1 无 2 有 ☐

心理治疗情况 本次发作是否进行心理治疗： 1 无 2 有 ☐

附录 2 汉密尔顿焦虑量表(HAMA)

采用 0~4 级评分：0 无 1 轻度 2 中度 3 重度 4 极重度

评 定 项 目	评 分				
	0 无	1 轻度	2 中度	3 重度	4 极重度
1.焦虑心境	0	1	2	3	4
2.紧张	0	1	2	3	4
3.害怕	0	1	2	3	4
4.失眠	0	1	2	3	4
5.记忆或注意障碍	0	1	2	3	4
6.抑郁心境	0	1	2	3	4
7.肌肉系统症状	0	1	2	3	4
8.感觉系统症状	0	1	2	3	4
9.心血管系统症状	0	1	2	3	4
10.呼吸系统症状	0	1	2	3	4
11.胃肠道症状	0	1	2	3	4
12.生殖泌尿系症状	0	1	2	3	4
13.植物神经症状	0	1	2	3	4
14.会谈时行为表现	0	1	2	3	4
总分					

致 谢

时光飞逝，转眼又到了毕业的季节。初进学校时光还历历在目，却已经到了要离开的时候了。

在三年里我遇到了很多人、经历了很多事，这些都给我的人生中增添了不少色彩。在此要对这些帮助我的人一一致谢。

首先要感谢的是我的导师钟元老师，是他带领我走进陌生的脑科学领域，让我了解到认知神经科学是一门多么神秘且有趣的科学。在科研上，钟老师渊博的专业知识和敬业的科研态度令人敬佩；在学业上，老师总能对我尽心帮助、悉心指导，给我的论文提出很多宝贵建议。

其次要感谢南京脑科医院的王纯老师，她教给我很多元分析和认知行为治疗的知识，提供了心理咨询的机会，让我对心理咨询领域有了初步的认知。还为我提供了很多与知名教授面对面交流讨论的机会，使我在学术研究和咨询实践方面都有了很大的收获。

然后我要感谢吴云师姐、李玉婷师姐、卢馨师姐，她们在我初入课题组的时候提供了很多帮助。从学术概念到数据分析，从第一篇论文的起步到毕业论文的完成，都离不开师姐们尽心的帮助。

我还要感谢课题组的各位同门和师妹们，在 607 实验室内每一次关于科研的讨论都能引发出新的思路、收获更多的想法。本研究的被试收集和数据采集与她们的付出息息相关。

还要感谢我的舍友刘梦雅、李艳阳和刘婉华，三年来，我们一起生活、一起欢笑、一起互相帮助、一起共渡难关，给科研生活增加了很多乐趣。

此外，还要感谢梅溪湖的小伙伴们，在我学习和生活遇到瓶颈的时候总能给我精神鼓励，他们是我努力的目标。

最后，还要感谢我的家人。从入学之初就不断给我鼓励和安慰，一路陪伴我成长。在新冠肺炎肆虐的特殊时期，他们给在家学习的我无微不至的关怀和照顾。

愿自己能够保持对生活和科研的热爱，愿自己能够乘风破浪。