

电子科技大学
UNIVERSITY OF ELECTRONIC SCIENCE AND TECHNOLOGY OF CHINA

专业学位硕士学位论文

MASTER THESIS FOR PROFESSIONAL DEGREE



论文题目 焦虑症患者脑功能活动异常研究

专业学位类别 工程硕士

学 号 201622090311

作 者 姓 名 盛巍

指 导 教 师 陈华富 教授

分类号_____密级_____

UDC^{注1}_____

学 位 论 文

焦虑症患者脑功能活动异常研究

(题名和副题名)

盛巍

(作者姓名)

指导教师

陈华富

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**

专业学位类别 **工程硕士**

工程领域名称 **生物医学工程**

提交论文日期 **2019.04** 论文答辩日期 **2019.05**

学位授予单位和日期 **电子科技大学** **2019 年 06 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。

Abnormal brain functional activity in patients with generalized anxiety disorder

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

Discipline: **Master of Engineering**

Author: **Sheng Wei**

Supervisor: **Prof. Chen Huaifu**

School: **School of Life Science and Technology**

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: 盛巍 日期: 2019年5月30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: 盛巍 导师签名: 陈开
日期: 2019年5月30日

摘要

广泛性焦虑障碍（generalized anxiety disorder, GAD）的临床特征主要表现为持续性的紧张不安和忧虑，常常还伴随着自主的神经功能兴奋、过分的警觉。以往的研究者已经从心理、生理等多个层面对焦虑障碍的生理和心理机制展开了研究，但是目前焦虑障碍的神经病理机制尚不明确。

本文的研究主要是从动态的角度出发，一方面通过研究静息状态下大脑自发功能活动的动态变化，另一方面通过分析优越感错觉任务中大脑相关脑区的调节关系，来刻画焦虑障碍大脑功能活动的动态特性。本文的主要内容包括以下两个部分：

1. 目前，关于焦虑障碍的局部大脑自发功能活动的动态性研究仍然缺乏。本研究采用低频振荡振幅（amplitude of low frequency fluctuation, ALFF）方法，结合滑动窗的分析方法，研究焦虑症患者局部大脑活动的时间变异性。结果显示焦虑症患者的双侧背内侧前额叶皮层、海马、丘脑和纹状体、左侧眶额、顶叶下叶、颞极、颞下回和梭状回等区域的动态低频振荡振幅出现异常，表现为升高。这些区域主要与基本情绪、认知和高级社会情绪处理等有关。相关性分析发现纹状体的动态 ALFF 值与焦虑症的严重程度呈正相关。这些发现表明，随着时间的不断变化，焦虑症患者的局部大脑自发活动也发生了改变，这种异常可能与焦虑症患者的情绪失调和认知缺陷有关。此研究从局部大脑自发活动的角度加深了我们对焦虑症神经病理机制的认识。

2. 负性自我图式是焦虑症认知模型的重要特征。本研究中我们借助优越感错觉范式（superiority illusion paradigm, SI）研究来焦虑症患者自我图式与社会功能损伤之间的关系，通过动态因果模型方法来研究关键脑区间的有效连接关系。焦虑症患者的行为结果显示 SI 分数偏低，特别是在负性词语条件刺激下与正常人相比有统计差异，这与焦虑症的社会认知特点相一致。激活结果显示焦虑症患者的脑区激活区域为颞顶联合区、背外侧前扣带皮层和腹外侧前额叶皮层，它们之间异常的调节连接主要集中在颞顶联合区和背外侧前扣带皮层之间，这可能是焦虑症患者情绪控制、加工、调节的关键环路。此研究从社会认知的角度加深了我们对焦虑症神经病理机制的认识。

综上所述，本研究发现焦虑症患者存在随时间变化的低频振幅差异，这些差异反映了焦虑症的病理特征；同时首次将优越感错觉任务运用到焦虑症的研究中来，发现了焦虑症患者在自我认知过程中的异常神经环路。这些研究结果加深了我们对焦虑障碍神经病理机制的认识。

关键词：焦虑症，动态 ALFF，优越感错觉，动态因果模型

ABSTRACT

Generalized anxiety disorder (GAD) are mainly characterized by persistent nervousness and anxiety, accompanied by some clinical features such as nervous function excitement and excessive alertness. Previous researchers have investigated the physiological and psychological mechanisms of GAD from multiple levels, but the pathological mechanism of GAD is still unclear.

The research is mainly from the dynamic point of view, first, we studied the dynamic changes of the brain's spontaneous functional activities in resting state; second, we analyzed the regulatory relationship of brain-related brain regions in superior illusion tasks to characterize the dynamic characteristics of brain function activity in GAD. This article mainly includes the following two parts:

1. At present, there is still a lack of dynamic research on the local brain activity of GAD. This study used the amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) method combined with the sliding window analysis method to study the temporal variability of local brain activity in patients with GAD. The results showed that patients with GAD exhibited increased dynamic ALFF variability in the bilateral dorsomedial prefrontal cortex, hippocampus, thalamus and striatum, the left orbital frontal gyrus, inferior parietal lobule, temporal pole, inferior temporal gyrus, and fusiform gyrus. These regions were mainly associated with basic emotion, cognition and advanced social emotional processing. The abnormal dALFF variability of the striatum was positively correlated with the anxiety severity of GAD. These findings suggest that local brain activity was altered in patients with GAD over time, and these abnormal areas may be correlated with emotion dysregulations and cognitive deficits of GAD. This study provided important insight into understanding the neuropathological mechanism of GAD from the view of dynamic local brain activity.

2. Negative self-schema is an important cognitive model feature of GAD. In this study, we used the superiority illusion paradigm (SI) to study the relationship between self-schema and social function impairment of GAD, and then used the dynamic causal model to analyze the effective connections between key brain regions. Behavioral results showed that GAD has lower SI scores, especially, the significant differences in self-evaluation of GAD under negative words stimulation, which was consistent with the

social cognitive characteristics of GAD. The activation results showed that the activated brain areas were the temporoparietal area, dorsolateral anterior cingulate cortex and ventrolateral prefrontal cortex. The abnormal modulatory effects occurred mainly between the temporoparietal and the dorsolateral anterior cingulate cortex, which may be the key circuit for emotional control, processing and regulation in GAD. This study has deepened our understanding of the neuropathological mechanism of GAD from the perspective of emotional processing.

In conclusion, we demonstrated differences of dynamic amplitude low-frequency fluctuation over the time in GAD, which reflected the pathological features of GAD. At the same time, this study marks the first application of superiority illusion paradigm in GAD, the abnormal neural circuit in the process of self-referential was found in patients with GAD. These findings help us further understanding the neuropathological mechanisms of GAD.

Keywords: Generalized anxiety disorder, dynamic ALFF, superiority illusion paradigm(SI), dynamic causal modeling

目录

第一章 绪论	1
1.1 磁共振成像技术	1
1.2 焦虑症	2
1.2.1 焦虑症概述	2
1.2.2 焦虑症磁共振成像研究	3
1.3 本文的研究内容	5
1.4 本论文的结构安排	5
第二章 基本原理与方法	6
2.1 ALFF 和动态 ALFF	6
2.1.1 DALFF 计算方法	7
2.2 有效连接	8
2.2.1 有效连接介绍	8
2.2.2 动态因果模型介绍	9
2.2.2.1 基本原理	9
2.2.2.2 应用	10
2.3 本章小结	11
第三章 焦虑症患者的大脑活动时间变异性研究	12
3.1 引言	12
3.2 材料与方法	13
3.2.1 研究对象	13
3.2.2 数据采集	13
3.2.3 数据预处理	14
3.2.4 模板	14
3.2.5 动态 ALFF 计算	14
3.2.6 统计分析	14
3.2.7 分类分析	15
3.2.8 药物分析	15
3.2.9 相关性分析	15
3.2.10 重测	16
3.3 结果	16

3.3.1 人口学结果	16
3.3.2 动态 ALFF 结果	17
3.3.3 分类结果	19
3.3.4 相关结果	19
3.3.4 重测结果	20
3.4 讨论	22
3.5 本章小结	24
第四章 焦虑症优越感错觉任务下的大脑动态网络研究	25
4.1 引言	25
4.2 材料与方法	26
4.2.1 研究对象	26
4.2.2 优越感错觉范式	26
4.2.3 数据采集	27
4.2.4 数据预处理	28
4.2.5 一水平分析	28
4.2.6 定义节点	28
4.2.7 动态因果模型	29
4.3 结果	30
4.3.1 人口学和行为学结果	30
4.3.2 任务激活结果	31
4.3.3 DCM 结果	32
4.4 讨论	34
4.5 本章小结	35
第五章 全文总结与展望	37
5.1 全文总结	37
5.2 后续工作展望	38
致谢	39
参考文献	40
攻读硕士学位期间取得的成果	49

第一章 绪论

人类大脑有最高级的中枢神经系统，它负责感觉、运动、语言、思考、学习等一系列的情绪加工和社会认知行为^[1]。据估计，人类的大脑由超过一千亿个神经细胞组成，是目前已知的世界上最为复杂的系统之一。

从古至今，人类对大脑的探索从未停止，20 世纪 60 年代初，脑科学，即神经科学，作为一门独立的综合性学科诞生了。脑科学是一门研究大脑功能和大脑结构的学科。我们对大脑的研究可以分为了解脑，保护脑，创造脑三个连续不断探索进步的阶段^[2]。其中，了解大脑主要是指从结构和功能的角度，将大脑划分为若干脑区，了解和认识各个脑区的结构和功能特点，以及它们在神经认知活动中的功能与作用；保护大脑主要是指通过各种技术和手段了解控制大脑的发育和衰老过程，以及对神经性精神疾病的治疗和预防；创造大脑主要是指目前的类脑研究及其应用，例如深度学习，人工智能等。

到目前为止，伴随着大量的研究方法和研究技术的不断涌现与发展，例如功能性磁共振成像（functional magnetic resonance imaging, fMRI），已经被广泛运用于当前的大脑相关研究中，为帮助我们更加直观清晰的观察大脑的功能活动，探索理解大脑的运行机制提供了强有力的工具和技术保障。

焦虑症（本研究特指广泛性焦虑症），是一种常见的精神类疾病，患病人群的比例较高，是目前一项重大的社会问题。然而它的发病原由，诊断和治疗手段等还不够明确。本论文主要借助功能磁共振成像技术来研究探索焦虑症患者的大脑功能活动在静息状态下和特定任务加工过程中的异常情况。

1.1 磁共振成像技术

磁共振成像（magnetic resonance imaging, MRI）技术是一种医学成像技术，它主要是利用核磁共振原理，对人体或其它生物体组织进行断面成像或立体成像，它具有无损，无创伤等优良特点。磁共振成像技术是目前最为先进的医学诊断和影像检查手段之一，已经被广泛的应用于各类临床研究中，它为临床的诊断提供了有效的影像学依据，提高了临床诊断的效率以及准确率。磁共振成像技术发展的初期还只是主要应用于结构成像方面的研究中，伴随着功能磁共振成像技术的兴起和发展，这项技术被广泛应用于神经科学领域的研究中来，并迅速发展成为认知神经科学研究中最重要的技术手段之一。

功能磁共振成像因为具有无创伤性成像的优良技术特点, 已经被广泛应用于人类大脑功能活动的研究, 它可以较为清晰直观的呈现出大脑的位置分布, 解释大脑的功能执行和大脑的功能加工过程。该成像技术的方法主要包括注射造影剂、灌注加权、弥散加权和血氧水平依赖^[3] (blood oxygenation level dependent, BOLD) 法。目前血氧水平依赖功能磁共振功能成像 (BOLD-fMRI) 技术是最常见的脑成像技术, 其技术原理是通过磁共振技术来检测神经元活动代谢所引发的大脑组织区域的血氧水平的变化情况^[4]。具体来讲, 神经元的活动是需要能量和氧气的, 这主要通过血液循环来为其提供, 其中主要依靠人体血液中的血红蛋白参与对氧气的运输。血红蛋白分为两种, 包括去氧血红蛋白和含氧血红蛋白。其中, 含氧血红蛋白具有抗磁性的性质, 而去氧血红蛋白具有顺磁性性质。由于顺磁性物质分布不均匀的特点, 所以它会对周围环境的磁场会产生较大影响, 使周边局部磁场分布也呈现出不均匀的状态, 从而减弱磁共振信号, 产生横向弛豫缩短效应 (preferential T2 proton relaxation effect, PT2PRE)^[3]。所以这两种血红蛋白在相同的磁场条件下, 成像状态是不一样的^[5]。大脑的活动是需要消耗足够的氧气才能支撑起大脑的功能活动, 当神经元的活动增强时, 相应大脑区域的血流量和氧气的交换量就会增加, 进一步的将造成供氧量大于耗氧量, 在这种条件下, 会引起含氧血红蛋白的含量增加, 去氧血红蛋白的含量降低^[6], 这也就削弱了横向弛豫缩短效应, 从而最终导致对磁场分布不均匀敏感的 T2 加权像信号的强度增强^[3, 7], 表现为功能磁共振信号的强度增强, 这就是功能磁共振成像技术的神经生理和物理基础^[7-9]。因为具有高空间分辨率和非侵入性检查等特点, 功能磁共振技术已逐渐成为认知神经科学和临床神经病理学等领域的非常重要的研究手段之一^[10, 11]。借助功能磁共振成像技术, 结合其它相关的分析方法, 为帮助我们在神经影像学领域研究大脑不同脑区的功能提供了有效的途径, 将帮助我们更加清晰的、准确的揭示大脑的神经生理机制。

1.2 焦虑症

1.2.1 焦虑症概述

焦虑症, 这里指广泛性焦虑症 (Generalized Anxiety Disorder, GAD)^①, 其临床特点表现为持续的、显著的紧张不安和忧虑, 并伴随有自主神经功能活动兴奋和过分警觉等特点^[12]。焦虑症患者的焦虑症状往往是不稳定的, 对环境影响较为敏感, 可能会引起一系列的生理状况和心理症状的出现, 这将对焦虑症患者的认知功

^① 本文统一简称为焦虑症

能造成一定的损伤,其中并发自主神经系统的功能紊乱是最主要的临床症状^[13,14]。已有的研究表明,焦虑障碍的患病率较高且具有终身不可治愈等特点^[15,16],有研究数据表明,焦虑障碍年患病率在世界范围内占总体的5%,而患者的终身患病率则为4.0%-6.5%^[17]。焦虑症患者的患病时间普遍较长,且目前无法治愈,所以焦虑障碍会对患者的身心健康及其家庭的生活质量产生严重的影响^[18],是一项急需解决的重大社会问题。然而,目前的焦虑症患者的病情诊断还主要依赖于临床医生的经验诊断,并没有一个客观统一且完全正确的标准。目前,我们对焦虑障碍的其病理生理学机制目前还尚有很多不清楚之处,同时,对焦虑症患者的诊断和治疗也还没有特别有效的方法手段。因此,通过功能磁共振成像等技术手段,探索寻找于焦虑症障碍有效的、用于帮助诊断和治疗的潜在生物学标记物具有十分重要的研究意义和社会价值。

1.2.2 焦虑症磁共振成像研究

近几十年来,功能磁共振成像技术的快速发展,为研究人类大脑的结构与功能提供了强有力的技术支持^[19]。目前在神经精神疾病和认知科学领域的研究中,功能磁共振成像技术已经被广泛应用,结合各类分析方法形成了多种生物学指标,大量基于功能磁共振成像技术的研究结果表明神经精神疾病(抑郁症、精神分裂症,癫痫等)患者的大脑的结构和功能均发生了不同程度的改变。其中,基于功能磁共振成像技术的焦虑障碍的研究,为探测了解焦虑症患者脑功能的异常提供了重要的技术支撑。

焦虑症的大脑功能异常研究以任务态功能磁共振成像和静息态功能磁共振成像为基础。基于静息态功能磁共振成像的焦虑症研究主要关注大脑局部区域的自发功能活动情况以及不同大脑区域之间的功能连接情况。其中,关注大脑局部区域活动的研究主要采用低频振荡振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)和局部一致性(regional homogeneity, ReHo)等方法。研究发现焦虑症患者的背外侧前额叶、脑岛和边缘系统等区域的ReHo升高^[20,21],而眶额、额上、颞下回、顶叶、及尾状核等区域的ReHo降低^[22]。功能连接网络主要采用功能连接,动态功能连接,独立成分分析和小世界网络等分析方法,研究发现焦虑症患者患者的杏仁核与额叶区域之间、皮层边缘回路的功能连接存在明显的异常^[23,24]。基于任务态功能磁共振成像的焦虑症研究主要关注大脑的功能活动在相应任务加工过程中的激活与失活以及相应大脑区域之间的连接模式。常用的分析方法包括心理与生理交互作用分析(psychophysiological interactions analysis, PPI)、动态因果模型(dynamic causal modelling, DCM)、模式相似性分析(pattern similarity analysis, PSA)等。

许多与任务相关的研究表明,特别是面对情绪诱导的刺激时,尤其是负面情绪相关的图片是,焦虑症患者的前额皮层、前扣带皮层的活性降低,而顶叶皮层、海马、梭状回以及杏仁核等区域会异常激活^[25-27]。

上述研究结果表明焦虑症患者的部分脑区的功能活动的确发生了异常,焦虑症患者的大脑功能活动的空间属性也可能发生了相应的改变,这些结果可能揭示了焦虑症患者的认知功能和情绪调节功能障碍,这些区域可能与焦虑症的病理机制存在一定的相关性。综合目前的研究,其中关于焦虑症的功能磁共振研究还相对较少,特别是相对于精神病和抑郁症来说,焦虑症的相关研究乏善可陈。目前关于焦虑症的研究主要集中在功能连接、ReHo 和 ALFF 等传统方法上,得到的结果还并不是很稳定,从现有的研究结果和结论来看,焦虑症的病理生理机制还是不够清楚。近几年来,基于静息态下功能磁共振的脑功能信号动态变异性分析方法的研究风生水起,这些新指标可以区分神经精神类疾病患者^[28, 29],预测患者的某些生理症状^[30],帮助我们分析神经精神类疾病的脑功能活动的异常情况,用于健康状况诊断等。有研究者采用动态低频振幅振荡(DALFF)方法来观察抑郁症患者大脑自发功能活动的变化情况,研究结果表明静息状态下抑郁症患者的背侧前扣带皮层、左侧眶额叶皮层、左侧颞下回和左侧海马等区域的动态变异性较低,特别的是,这些区域的 DALFF 值可以预测抑郁症患者的自杀倾向分数,而静态的 ALFF 值却不能够预测。这说明了 DALFF 这个指标可以作为刻画大脑自发功能活动动态变化异常的影像学指标。

目前,自我图式研究已广泛应用于抑郁症的研究中,自我图式反映个体对自我的认知状态。负性自我图式被视为抑郁症认知模型的核心特征^[5],患者倾向于产生负性自我评价,并将负性刺激与自我建立联系。有研究表明,在优越感错觉范式任务(superiority illusion paradigm, SI)普遍激活个体的正性自我图式,并发现,正性自我图式与正常被试的情绪呈负相关,基于焦虑障碍的特征,该研究暗示了优越感错觉范式在焦虑症的社会认知研究中的价值。然而,目前还没有相关工作从该角度进行研究。目前已有较多研究把动态因果模型(DCM)分析方法广泛应用于抑郁症和精神病等疾病的任务研究中来分析相关脑区间的有效连接关系,然而还没有相关研究表明焦虑症的大脑区域之间是何种的有效连接关系。

借助于这些成熟的影像学新指标和分析方法,使得我们能够从不同角度、更加全面系统地了解焦虑症患者的病理生理机制和心理学机制,在临床上,也可以帮助我们更加精确的对疾病进行检测、诊断和治疗。

1.3 本文的研究内容

本文的研究内容主要有两个方面。

首先，主要借用动态低频振幅振荡（DALFF）的方法，并首次将其应用于焦虑症的研究中，通过研究焦虑症患者在静息状态下大脑自发活动的时间变异性，来探索了解焦虑症患者的大脑功能活动异常变化的区域以及与焦虑分数（HAMA）的关系，从生理学的角度补充目前焦虑症的研究。

其次，借助优越感错觉任务（SI）和动态因果模型分析方法，并首次应用于焦虑症的研究中，通过研究焦虑症患者的大脑在任务加工过程中的大脑活动情况，来探索了解大脑在优越感错觉任务下大脑激活异常以及激活脑区之间的有效连接关系，从心理学的角度去完善对焦虑症刻画。

本文结合任务态数据和静息态数据，从生理学和心理学的两个角度去探索了解焦虑症的疾病特点，为我们全面了解认识焦虑障碍提供了有效的证据，加深了对焦虑症病理生理机制的理解。

1.4 本论文的结构安排

本文的组织结构安排如下：

第一章：磁共振成像技术（MRI）的基本介绍，焦虑症患者的研究现状，以及本研究的主要内容。

第二章：介绍本研究所涉及到的动态低频振荡振幅（DALFF）方法，动态因果模型（DCM）方法。

第三章：基于静息态功能磁共振成像，研究焦虑症患者大脑功能活动时间变异性的异常情况，以及这个异常的变化与焦虑症患者的症状和认知的关系。

第四章：基于任务态功能磁共振成像，研究焦虑症患者症在优越感错觉任务下大脑的异常激活以及激活脑区之间的有效连接关系。

第五章：对本文工作的总结与展望。

最后是致谢和本文的参考文献。

第二章 基本原理与方法

目前,基于功能磁共振数据的分析方法有很多,各类指标均从不同的角度刻画了大脑的功能活动,为我们了解认识大脑提供了帮助。本章主要介绍静息状态下用于刻画大脑自主功能活动变化的动态 ALFF 指标,以及结合任务数据进行分析的动态因果模型(DCM)分析方法,这将进一步帮助我们认识大脑的功能活动。

2.1 ALFF 和动态 ALFF

低频振荡振幅(ALFF),是指静息态大脑 BOLD 信号的低频振幅,它反映了静息状态下大脑神经元的自发性活动。已经有研究揭示了 ALFF 能反映了大脑在静息状态下局部脑区的自发功能活动的情况^[31],研究表明这种自发的神经元活动是具有生理意义的,表现为不同脑区之间的信息交互产生自身节律性活动模式,所以 ALFF 可以作为一个反应大脑的指标特征。

ALFF 为每个体素在滤波范围内的平均平方根。

快速傅里叶变换公式为式 2-1 所示:

$$x(t) = \sum_{k=1}^N [a_k \cos(2\pi f_k t) + b_k \sin(2\pi f_k t)] \quad (2-1)$$

ALFF 公式为式 2-2 所示:

$$ALFF = \sum_{k=1}^N \sqrt{\frac{a_k^2(f_k) + b_k^2(f_k)}{N}} \quad (2-2)$$

非外源性(自发)的神经活动普遍存在于大脑中^[32,33],这种大脑的内在活动模式已经通过静息状态下的功能磁共振成像被刻画出来。Biswal 等人发现,血氧水平依赖信号的大脑低频波动在整个躯体运动系统中是时间同步的^[31]。自此,内在功能连接已扩展到多个功能系统,例如默认网络和额顶叶网络,甚至包括整个大脑的连接^[34,35]。

在自发性的神经活动中^[36],大脑区域之间的连接关系不断发生变化和改变。固有的功能连接被证明是具有时间变异性的和动态性的,并且与正在进行的行为存在一定的关系^[32,37],而不是保持不变的。现有的动态连接表现出空间组织强度的变异性^[38,39],这些动态性的刻画可以通过分析几个相邻的时间和位置(在较小的时间尺度上)来捕获,以此来表明潜在的功能相关性^[40,41]。因此,大脑活动的动态变化思想体现了认知适应性等的时间变异性^[42-44],以及大脑发育和病变的变化

特性^[33,45-48]。这为大脑动态活动特性的研究假设提供了理论支持，大脑活动的动态变化对于更深入地了解大脑的生理学机制至关重要。

目前，关于大脑动态特异性的研究主要集中在功能连接等层面，而关于在静息状态下大脑内在活动（即自发性的神经活动）的动态变化特异性研究却很少。大脑内在神经活动在所有的生理状态中都是普遍存在的，然而内在的大脑活动如何在短时间内发生变化仍然是未知的、不清楚的。为了揭示大脑的内在活动的动态变化过程，我们采用滑动窗的分析方法，利用低频波动幅值随时间变化的方差量化内在大脑活动的动态变化特性。人类的大脑是一个非常复杂的，且呈现出不断变化状态的系统，大脑的各个脑区需要协同分工合作才能完成复杂的任务。此前关于大脑功能活动的研究都是基于假设在静息态下整个扫描期间大脑活动保持不变^[49]，这很大程度上没有考虑到大脑活动随时间变化而变化的潜在可能性^[50]。事实上，有研究发现，即使是在静息状态下，大脑仍然在高速运转着^[51]。因此，为了探索了解大脑内在活动随着时间的变化而呈现出的动态特性，我们采用了能衡量这种动态变化的动态 ALFF 方法。现在我们将大脑的这种动态变化特性充分考虑进来，将有助于揭示不同的神经系统的动态变化特性，并对这些动态变化特性进一步的研究分析，充分挖掘 BOLD 信号所承载的生理信息，可能会提高我们对大脑行为的变化和适应过程的理解，对揭示人类大脑活动的规律具有重要意义。

2.1.1 DALFF 计算方法

动态 ALFF 的分析方法与动态功能连接的分析方法类似，主要采用滑动窗的计算方法，再结合方差，以此来刻画大脑内在活动的时间变异性。

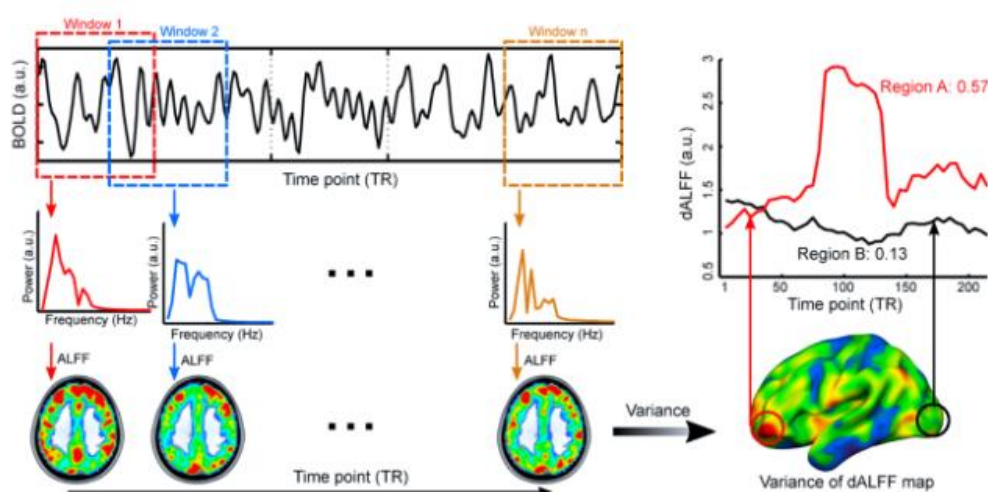


图 2-1 动态 ALFF 的计算示意图^[52]

首先,我们基于数据本身的特点,设定合适的窗长和步长,将整个时间序列分割为一系列小的窗口片段。在每个窗内,计算低频带(0.01-0.1 Hz)功率的平均平方根^[53],即 ALFF。大脑的时间变异性定义为各个窗下 ALFF 的方差,即 DALFF。计算示意图和流程如 2-1 所示。

2.2 有效连接

2.2.1 有效连接介绍

功能连接没有方向性,不能够描述大脑区域之间的因果关系,不能描述神经元活动信息的传递方向。例如,种子点间的时间相关性分析、小世界网络属性分析等方法所提供的信息,只能反应大脑区域的功能活动同步性,并不能描述呈现不同脑区之间的功能相互作用;外部条件刺激可以诱发两个或多个在解剖结构上并不相连的区域之间的神经活动同步激活,但同样也不能反映这些区域之间的因果连接关系。有效连接反应的是两个或多个大脑区域之间活动所产生的相互影响^[2, 54]。有效连接主要用于任务相关的分析,有效连接能够反应神经元或神经元集群之间相互作用影响的因果关系,可以理解为它是在特定任务条件下一种具有方向性特点的功能连接^[55-57]。有效连接同样也能描述静息态下的两个或多个大脑区域之间的有向连接网络关系^[58-60]。

目前关于有效连接的主要的研究方法有:动态因果模型(DCM),格兰杰因果模型(granger causality model, GCM)和结构方程模型(structural equation modeling, SEM)等。目前许多有效连接分析更偏向使用 DCM 和 GCM 这两种方法。由于简单的功能连接不足以刻画信息传递的方向,不能反映脑区之间的相互影响,所以我们需要借助有效连接来认识大脑的内在因果连接机制。

结构方程模型分析:是一种通过建立、估计和检验因果关系的方法模型。结构方程模型^[61]可以将大脑区域的信息加工建模为由一个区域指向另一个区域的连接模型。这种因果关系不是通过数据直接计算得出的,而是通过先验的假设建立模型进行验证而获得的。结构方程模型通过调整连接强度以获得模型与数据最佳拟合最小误差的进行估计。结构方程模型的缺点主要表现在:它只使用了相关矩阵的信息,者使得模型与实际的因果关系有一定的差异性;它忽略了时间序列先后信息的重要性,未能在实验结果中有所体现。

Granger 因果模型:探索两个时间序列的动力因果关系,如果一个时间序列影响了另一个时间序列,那么它将可以预测另一个时间序列。Granger 的因果分析已经广泛应用到了经济学的文献中^[62]。在功能磁共振数据中,Granger 因果分析可以

通过运用向量自回归模型对数据的时间序列进行分析,从而量化分析计算一个区域对其他区域的直接或间接的影响。Granger 因果模型的局限是不能应用到任务的分析中来。

2.2.2 动态因果模型介绍

大脑的功能活动通过动态因果模型^[63] (DCM) 被描述成一个具有因果关系的动态变化系统。动态因果模型主要是通过刻画一个大脑区域的激活变化对其自身的影响以及对与其有连接关系区域的影响,体现为相应区域的激活变化水平。动态因果模型是直接在神经元或神经元集群水平上的建模分析的,它将 BOLD 信号的生理响应模型加入到功能整合的模型中^[64]。

动态因果模型将大脑的动态变化过程视为一个确定的非线性动态系统,它包含输入、状态转化和输出。动态因果模型通过研究的感兴趣大脑区域的动态网络的有效连接关系,研究信号之间的内部连接关系^[65, 66],动态因果模型作为一种优良的有效连接分析模型,目前已经成功用于脑电等领域。它是一个多输入到多输出的系统,不同的输入对应不同实验的刺激模式,不同大脑区域的输出则对应于其 BOLD 信号,它弥补了一些传统模型的不足^[64],为我们理解大脑的运行机制提供了一种强有力的技术手段。

2.2.2.1 基本原理

动态因果模型的基本思想是建立一个合理的、真实的神经元交互作用模型。动态因果模型主要是通过 BOLD 信号对神经模型参数进行评估。动态因果模型的通常做法基于基本假设设计出具有竞争关系的一类模型,然后通过贝叶斯估计,对模型进行比较计算,在这个过程中,通过不断调整模型的参数,使模型与 BOLD 信号获得一个最佳拟合状态,进而得到最优参数的模型,然后运用此最优模型验证我们之前提出的假设^[67]。动态因果模型分析在基于 MATLAB 的软件工具包 SPM 下进行处理分析的。

大脑的功能活动被动态因果模型描述成一个具有因果关系的非线性的动态系统。动态因果模型方法的输入是根据实验条件而设定的,输入可以分为两类:第一类输入是直接作用于大脑某个区域的,引起相应脑区的激活变化,不具有连接性。第二类输入是作用于某两个脑区之间的信息交流上,产生抑制或促进作用,具有连接性。对于动态的非线性的神经系统来讲,动态因果模型主要是通过计算双非线性微分方程组来近似描述其模型内的因果关系。

动态因果模型是一种专门为磁共振等数据分析而设计的方法，用于研究有效连接的模型^[68]。动态因果模型的本质上一个数学模型，其采用的双线性微分方程组来计算双线性近似关系，方程组来是有效连接的一般状态方程，也称为神经元状态方程：

$$dx / dt = F(x, u, \theta) \quad (2-3)$$

其中， x 为状态变量， u 是输入， θ 是系统的模型参数。在神经元系统中，这些参数与时间常数和神经元之间的连接强度往往有关，其中 dx/dt 表示状态变量间的相互影响，这能够表现出神经元或者神经元集群区域间的功能依赖性，因此状态方程方程可简单理解为状态变量的功能依赖性与各个参数之间的关系，这已经可以描述神经元系统的动态变化过程。但是这还是远远不够的，对于多个脑区的神经元系统之间的功能依赖性，我们以此为拓展，因为方程（2-3）是神经系统有效连接模型的一般形式^[63]，所以，所有的有效连接模型都是以此方程为蓝本^[64]，进行演化。对于 n 个脑区神经元系统的状态变化过程，我们根据方程（2-3），使用双线性微分方程模拟神经元状态变量 x 的在时间序列下的变化，其双线性微分方程为：

$$dx / dt = F(x, u, \theta^n) = (A + \sum_{j=1}^m (u_j B^{(j)})x + C^u) \quad (2-4)$$

其中 $\theta(n)=(A, B, C)$ ，矩阵 A 表示无输入状态时的内在连接；矩阵 $B(j)$ 表示第 j 次输入 u_j 诱导的产生的有效连接；矩阵 C 表示输入直接引起神经活动的强度。

动态因果模型主要通过研究实验刺激条件下，信息是怎样进入到模型中，进而引起神经元活动的响应变化，通过在神经元状态方程建立模型来计算大脑不同脑区之间的有效连接关系，并推算出这些连接受外界实验条件的影响而发生何种变化，是抑制还是促进等，最后通过计算血液动力学响应函数，将有效连接的关系映射到可以观测到的血液动力水平上来。

2.2.2.2 应用

动态因果模型通过使用相对精确的处理方法将实验条件的刺激和大脑区域的相应激活变化结合起来，在神经元的水平上进行建模，这更有利于从神经元的角度去解释大脑区域之间的信息流动情况，它比结构方程模型和 Granger 因果模型有更好的应用前景。动态因果模型目前已经可用于多类数据的分析中来，其主要应用于大脑认知功能相关的研究中，包括脑磁图，脑电等。在功能磁共振成像的有效连接分析中，动态因果模型主要根据测得的 BOLD 信号进行参数评估和计算，从而推算当大脑激活响应产生的机制原理，目前在记忆、认知，情绪加工等领域均可采用动态因果模型的分析方法进行数据的有效连接的分析处理。已有研究表明，老年人

在工作记忆任务中额叶顶叶之间的连接出现了一定的损伤^[69]；抑郁症患者在自我参照任务中前额叶皮层和纹状体以及腹内侧前额叶皮层之前的有效连接关系出现了异常的连接模式^[70-72]。

目前，在动态因果模型研究中，通常只能通过一个状态变量来表示一个大脑区域，一个状态量只包含了这个脑区神经元的激活水平信息，却并不涵盖神经元兴奋或抑制状态的信息，这是动态因果模型目前的一个局限性。目前神经系统进行有效连接研究的最好模型之一就是动态因果模型，这是因为其具有能够有效紧密的将外部实验条件刺激和内在神经信息交互作用结合在一起分析的特点。因此，在未来的工作研究中，动态因果模型在脑功能活动机制方面研究必将更加深入。我们可以通过与正常人的模型对比，同时结合相应的行为量表和临床特征进一步分析，这将有助于医生做出疾病的诊断，并为患者的治疗提供一定的依据。

2.3 本章小结

本章首先介绍的 ALFF 和大脑动态思想的发展，然后基于大脑状态不断动态变化的变化特点，介绍了 DALFF 的原理和计算方法。紧接着系统的介绍了有效连接的发展和特点，其中重点介绍了动态因果模型的原理和应用发展。为下文的研究奠定了理论基础。

第三章 焦虑症患者的大脑活动时间变异性研究

大脑的功能活动无时无刻不呈现出一种动态变化的状态，以往基于静息态功能磁共振成像数据的分析研究，都是假设大脑在整个时间序列过程中是保持一种稳定不变的状态的，这忽略的大脑的动态变化特性。本章主要借助动态 ALFF 的分析方法，来研究静息状态下焦虑症患者大脑内在自发活动的时间变异性，并结合这种异常的变异与临床量表进行分析。

3.1 引言

焦虑障碍因为其是一种发病率较高又常见的精神类疾病，逐渐受到人们的关注。其主要表现为持续性的、慢性的、无明确对象和固定内容的紧张不安，以及对事物表现出过度的担心和烦恼，常常伴有注意力不集中，易疲劳，烦躁，睡眠障碍和肌肉紧张等自主神经紊乱现象^[12]。虽然目前各个学科都有对焦虑症的病因及发病机制的研究，然而迄今为止，焦虑症的病因和发病机制仍然是不清楚的。近些年来，功能磁共振成像技术被广泛应用到精神疾病的研究中来，但相对于其他类型的精神疾病，基于广焦虑障碍的研究并不是很多，而使用静息态功能磁共振成像技术的研究就更少了，该方法有助于我们更加清晰的认识焦虑症以及焦虑症的神经病理基础。

焦虑症是一种常见的精神类疾病，以往神经影像学的研究发现了焦虑症患者大脑的结构和功能均出现了异常。已有研究发现，焦虑症患者的大脑的前额叶皮层和前扣带皮层的活动呈现出降低的状态，而顶叶皮层、梭状回和杏仁核等区域的活动增强。尽管目前已经有大量的研究者想要从生理和心理等多个层面来探索揭示焦虑症的病因和发病机制，以及其生理和心理特点，但是目前这些机制仍然还是不够清晰的。此前关于焦虑症静息态功能磁共振成像的众多研究主要集中在 ReHo、ALFF、功能连接等指标的计算上^[52, 73]，这些指标均忽视了大脑是无时无刻处于活动状态的，即使是静息态下的分析处理，大脑活动也是存在一个动态活动过程的。少量的关于动态的研究也主要集中在动态功能连接方面^[74, 75]，对焦虑症患者大脑自发活动的动态变化特性并未进行分析研究。传统的低频振幅（ALFF）研究主要关注静息状态下的大脑内在活动异常，然而，静息态下，大脑神经元的活动具有动态变化和非平稳的特征，这种动态变化规律很可能与焦虑障碍认知功能的异常和神经病理机制密切相关。

动态 ALFF 与动态功能连接密切相关,能为大脑活动的时间变异新提供新的证据,近年来,已有研究对大脑内在活动的动态变化特性进行了探索^[44, 51, 76, 77]。虽然 DALFF 已经被应用于检测各种大脑疾病的大脑内在活动的异常动态变化^[30, 78],但是其在焦虑症的相关研究中还未曾出现。本章将动态 ALFF 方法^[52, 79]首次应用于焦虑症患者的功能磁共振数据分析中来,能够有效探测焦虑症障碍的大脑活动的低频振幅动态变化的异常,并检测这些动态变化异常的大脑区域能否成为区分该疾病的潜在的生物学标记物,为理解焦虑症患者神经生理学机制提供新的理论依据,为临床诊断提供更好的神经影像学依据。

3.2 材料与方法

3.2.1 研究对象

本研究共招募了 56 名焦虑症患者,均来自于电子科技大学成都脑科学研究院临床医院。本研究同时招募了 55 例正常人作为对照组,这些均来自于当地社区,是通过海报信息所征集到的志愿者。所有患者的诊断都由两名经验丰富的精神病学主治医师进行访谈,符合 DSM-IV (SCID-IV 患者版)结构化临床访谈所定义的焦虑症诊断标准,健康对照组使用 SCID 非患者版进行筛选。同时采用了 14 项汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评定患者的临床症状。其中病人的排除标准包括重度抑郁症、强迫症、创伤后应激障碍、药物或酒精滥用障碍、任何头部外伤或昏迷史。本研究的 56 例患者多数接受过药物治疗,其中服用抗焦虑药物的有 45 例、服用抗精神药物的有 2 例。两组人在年龄、性别、受教育年限、左右利手和头部运动等方面都进行了匹配。表 3-1 详细的列出了人口学统计信息和临床量表信息。所有受试者在实验前均获得了有关研究程序和目的的信息,并提供了书面知情同意书。本研究经中国电子科技大学伦理委员会批准,并符合赫尔辛基宣言最新修订的要求,在 ClinicalTrials.gov 网站注册(编号:NCT02888509)。

3.2.2 数据采集

本研究在中国成都市电子科技大学信息医学研究中心进行了所有的磁共振数据的采集。焦虑症患者和正常对照组的数据采集都使用了 3T 通用电气(GE)MR750 型号扫描仪(通用电气公司,美国康涅狄格州费尔菲尔德)。在数据扫描采集的过程中,使用了八通道高速梯度线圈,固定被试的头部通过泡沫海绵填充的四轴鸟笼头线圈来实现,从而减小在采集的过程中大脑头部的运动。同时,在整个过程中,被试被要求闭上眼睛且不想任何事情,但要保持清醒,使自己精神放松,呈现出休息的状态。为了减少扫描过程中机器噪声对被试者的影响,被试被要求戴上耳塞。

静息态磁共振图像均采用梯度回波平面成像 GRE-EPI 脉冲序列来采集获得。其中具体参数为: 重复时间 $TR = 2000\text{ ms}$, 回波时间 $TE = 30\text{ ms}$, 翻转角度 $FA = 90^\circ$, 扫描矩阵大小是 $64\text{ mm} \times 64\text{ mm}$, 扫描视野 (FOV) 是 $240\text{ mm} \times 240\text{ mm}$, 体素大小为 $3.75\text{ mm} \times 3.75\text{ mm} \times 3.2\text{ mm}$, 每个大脑图像采集了 43 个轴向切片(43 层), 切片厚度为 3.2 mm (没有片差距), 共 255 幅图像。

3.2.3 数据预处理

静息态功能磁共振图像数据均使用 DPABI 工具箱 (<http://rfmri.org/dpabi>) 进行预处理。首先删除每个被试前 15 个时间点的功能图像, 有利于得到更稳定的时间序列以及便于后续的滑动窗计算; 然后是对剩余的图像进行时间校正和头动校正处理, 以帮助我们筛选质量较好的数据进行计算分析; 紧接着是空间标准化, 并将图像重采样至 $3\text{ mm} \times 3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ 的分辨率; 然后是进行 $6\text{ mm} \times 6\text{ mm} \times 6\text{ mm}$ 的高斯核平滑、去线性漂移; 回归协变量, 包括 24 个头动参数、白质信号、脑脊液信号, 全脑信号; 滤波 ($0.01\text{--}0.08\text{ Hz}$); 最后在 FD 阈值为 0.5 mm 的基础上进行了三次样条插值以消除坏的时间点对图像质量的影响。

3.2.4 模板

本研究的所有计算均是在基于除去小脑的 AAL 模板下进行的, 去除小脑是因为本研究对小脑区域的活动暂时不感兴趣。

3.2.5 动态 ALFF 计算

动态低频振荡振幅的计算主要通过 DynamicBC 工具箱实现, 具体计算原理见第二章第一节。这里我们选择了 $50TR$ 作为窗长, $5TR$ 作为步长, 计算每个被试的 DALFF^[30, 52]。我们将每个被试的时间序列划分为 39 个等长的窗口, 在每个窗内计算 ALFF, 因此, 每个个体都有一组合计共 39 个 ALFF 结果图, 然后, 我们采用标准差 (STD) 来评估这一组 ALFF 图的时间变异性, 即 DALFF。最后我们将时间变异性图 (DALFF 图) 进行了归一化处理, 以便于统计检验。此外, 我们还比较关注 DALFF 的结果和静态 ALFF 的结果有什么异同, 能否提供互补或者不一样的信息, 所以我们同时还计算了所有被试的 ALFF, 以便于我们对比分析研究。

3.2.6 统计分析

本研究均采用双尾双样本 T 检验, 分别分析了焦虑症患者组和正常对照组之间在动态 ALFF 和静态 ALFF 上的差异, 其中, 年龄、性别、文化程度、平均头动

信息等作为协变量在检验中被回归掉,以消除这些因素对研究结果的影响。我们采用了基于体素的伪发现率(false discovery rate, FDR)校正方法,其中 $p < 0.05$, 团块阈值设为 20, 作为最终的结果的呈现。

3.2.7 分类分析

多变量模式分析(MVPA)是一种常见的、有效的分类方法,它善于识别对分类贡献最大的特征,并在个体层面对患者进行分类^[80, 81]。利用 LIBSVM 工具箱中的支持向量机,根据异常区域的 DALFF 值作为特征对焦虑症患者和正常对照进行分类。首先,我们通过双样本 T 检验的结果确定焦虑症患者大脑自发活动动态变化异常的区域,即 DALFF 值异常的脑区,我们把这些区域作为感兴趣的区域(ROIs),然后,我们从每个被试中提取每个 ROI 内所有体素的平均 DALFF 值,并将所有 ROI 信号值组合作为分类特征。本研究我们使用了留一法(LOOCV)方法来进行分类效果评价。其分析过程如下:假设我们的研究中有 n 个样本,在每次 LOOCV 试验中,我们选取 $n-1$ 名被试的数据作为训练集来训练分类模型,剩下的 1 名被试的数据作为测试集来测试模型,然后重复这样的过程 n 次。最后计算出 LOOCV 分析的准确率、敏感性、特异性作为我们的分类结果。我们在静态 ALFF 的结果上也重复了上述步骤。

3.2.8 药物分析

为了检验药物治疗是否影响焦虑症患者的 DALFF 结果,我们计算了可以反映每个患者所服用药物剂量的药物负荷指数,关于药物剂量的确定已有相关研究作出过陈述^[26, 82]。具体如下,首先,我们将每种药物编码为 0(缺失)、1(低)或 2(高)。0 级表示无剂量亚型,1、2 级表示低剂量亚型,3、4 级表示高剂量亚型。最后,我们将每个患者服用的所有药物的代码添加到他服用的总药物负荷指数中,以此来表示每个患者的药物服用情况。

3.2.9 相关性分析

为了探讨了解焦虑症患者异常脑区的 DALFF 值是否与其症状的严重程度存在潜在关系,我们提取了每个感兴趣区域内的 DALFF 值,采用皮尔逊(Pearson)分析评估了其与焦虑症 HAMA 评分之间的关系。此外,为了检验药物治疗的潜在影响,我们同样分析评估了其与患者所服用药物的总药物负荷指数之间的皮尔逊相关性。同时我们也对静态 ALFF 的结果进行了相同的分析计算。

3.2.10 重测

为了验证滑动窗长度为 50TR 时的 DALFF 的结果是稳定可靠的,我们还分别计算了滑动窗长度设置为 30TR 和 80TR 下,焦虑症患者的 DALFF 值,其中包括步长的设置均与 50TR 的计算过程相同。

3.3 结果

3.3.1 人口学结果

为了保证结果的稳定可靠,我们需要控制我们不关注的变量对我们结果的影响。我们列出了所有被试的详细人口统计学资料,详见表 3-1。

表 3-1 人口学统计量表

	正常对照 (55 人)	焦虑症患者 (56 人)	统计值	<i>P</i> 值
年龄 (年)	32.98 ± 11.06	35.39 ± 8.67	1.28	0.20 ^a
性别 (男/女)	25/30	20/36	-	0.30 ^b
利手 (左 / 右)	1/54	4/52	-	0.18 ^b
受教育年限 (年)	13.29 ± 3.75	12.06 ± 3.37	1.86	0.07 ^a
平均头动 (毫米)	0.10 ± 0.05	0.10 ± 0.07	0.12	0.90 ^a
病程 (月)	-	51.16 ± 64.68	-	-
首发年龄	-	31.14 ± 9.46	-	-
发作次数	-	2.16 ± 1.25	-	-
单词发作持续时间 (月)	-	4.80 ± 3.52	-	-
焦虑分数	-	23.75 ± 5.67	-	-
药物负荷指数	1.55 ± 0.85			
用药人数				
抗焦虑药物				
氟西汀	3			
舍曲林	6			
盐酸帕罗西汀	15			
西酞普兰	1			
依他普仑	11			
氟伏沙明	1			
尼美舒利	4			
度洛西汀	4			
米氮平	0			
抗精神病药物	1			
奎硫平	1			
长效抗精神病药	0			
阿立哌唑	0			

平均值 ± 方差; ^a 双样本 T 检验; ^b 卡方检验

3.3.2 动态 ALFF 结果

我们首先计算了焦虑症患者与正常对照的平均 DALFF 值，以了解两组人 DALFF 值的空间分布情况，如图 3-1 所示。

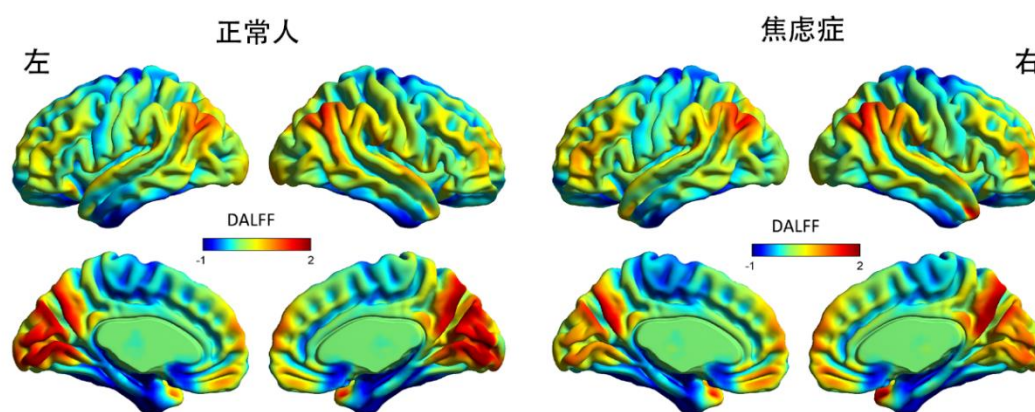


图 3-1 焦虑症患者和正常对照组的 DALFF 的空间分布

我们同时计算了焦虑症患者与正常对照的平均 ALFF 值，以了解两组人 ALFF 值的空间分布情况，如图 3-2 所示。

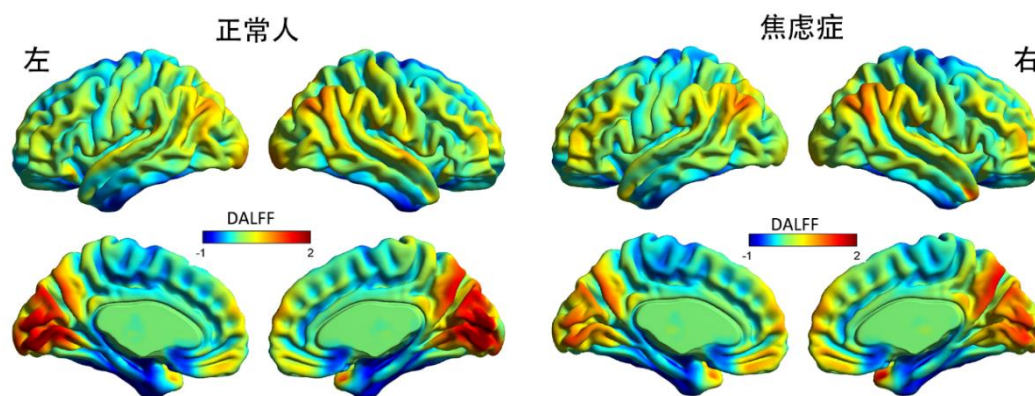


图 3-2 焦虑症患者和正常对照组的 ALFF 的空间分布

双样本 T 检验的结果显示焦虑症患者 DALFF 值较高的脑区主要涉及前额叶皮层、顶叶皮质和视觉皮质。其中 DALFF 值增加的具体区域包括双侧的内侧前额叶皮层、海马、丘脑、纹状体、以及左侧眶额、顶叶小叶、颞极、颞下回和梭状回等，如图 3-3 所示。

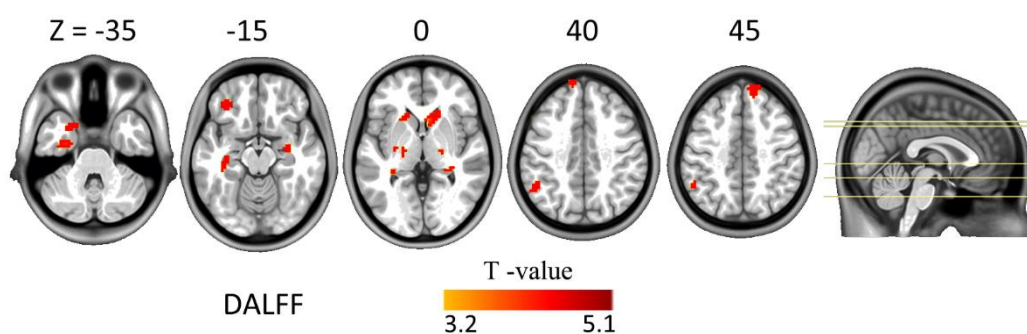


图 3-3 焦虑症患者组 DALFF 异常的区域：双侧海马、丘脑，纹状体，以及内侧前额叶皮层、左侧眶额、顶叶小叶、颞极、颞下回和梭状回

除了左侧枕叶皮质和双侧躯体感觉皮质的区域外，焦虑症患者的静态 ALFF 的组间差异与 DALFF 的组间差异的有很大重叠率，主要集中在丘脑，海马，纹状体等区域，如图 3-4 所示。可以看到其中若把 DALFF 的校正稍微放宽，也可得到与静态 ALFF 一样的降低的结果。

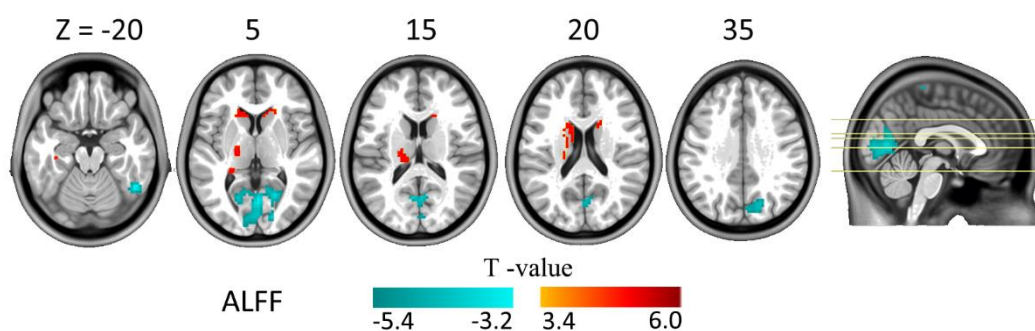


图 3-4 焦虑症患者组 ALFF 异常的区域，升高的区域包括丘脑，海马，纹状体

可以看到静态 ALFF 的结果还呈现出了降低的区域，但是我们并未对此结果进行报道和进一步的分析，主要原因有两点，其一，动态 ALFF 的结果并未呈现出这些降低的区域，但是若降低统计标准，也可得到类似的区域。其二，这些区域主要是一些与视觉与运动相关的区域，我们更关注与情绪调节和社会认知等相关的区域。所有并未对此区域做进一步报道，后面重测的结果也有类似情况。

3.3.3 分类结果

在所有与 DALFF 值异常相关的 ROIs 中,对分类分析贡献最大的是右侧海马、左侧颞极和顶叶小叶、双侧腹内侧前额叶皮层和纹状体等区域。DALFF 分析的分类结果为:敏感性系数为 82%,特异性系数为 93%,准确率为 83%。而静态 ALFF 的分析结果:敏感性系数为 70%,特异性系数为 87%,准确度为 72%,如图 3-5 所示,这表明说明异常的 DALFF 变异性对焦虑症和正常人的区分比异常的静态 ALFF 更敏感。我们也计算了静态 ALFF 和 DALFF 一起作为分类特征的分类情况,其分类准确率与只把 DALFF 结果作为特征的分类准确率持平。

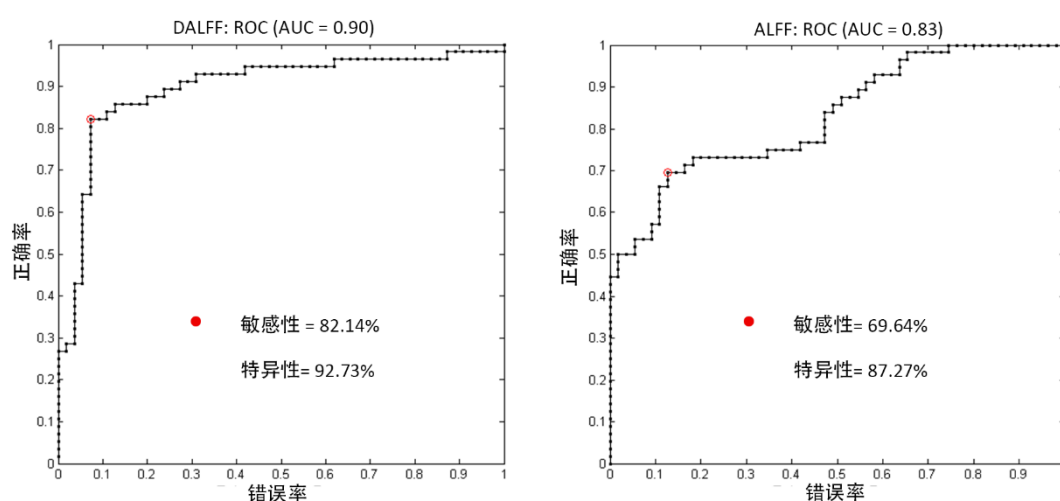


图 3-5 DALFF 和静态 ALFF 结果作为特征的分类结果

3.3.4 相关结果

相关性分析结果显示右侧纹状体区域的 DALFF 值与焦虑症患者焦虑分数呈显著正相关 ($r=0.27$, $p=0.042$; 如图 3-6)。但是静态 ALFF 结果下异常区域的 ALFF 值与 HAMA 评分没有显著的相关性。同时,焦虑症患者的总药物负荷指数与异常区域的 DALFF 值和 ALFF 值均无显著相关,说明药物对大脑局部脑区活动的影响并不显著。

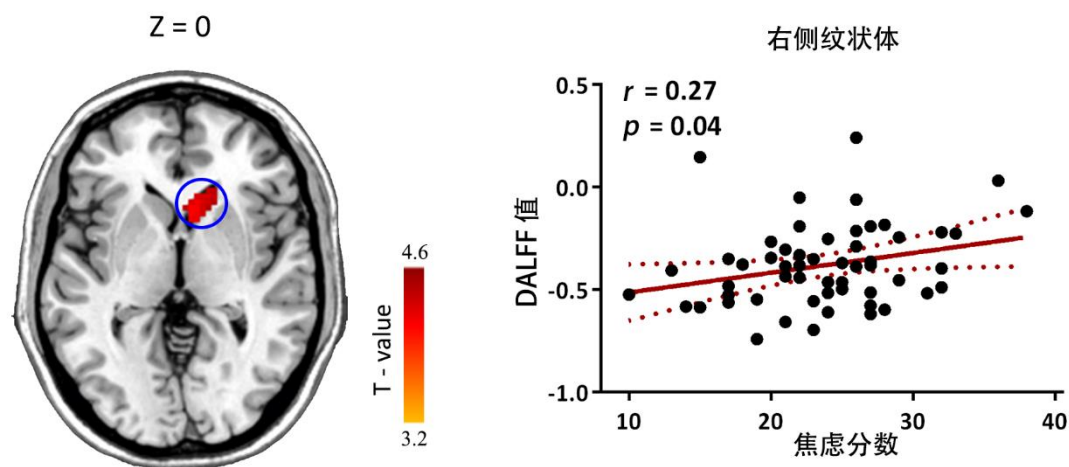


图 3-6 右侧纹状体的 DALFF 值与 HAMA 分数的相关性分析。

左图是 DALFF 值升高的右侧纹状体区域；

右图是相关性分析结果图

3.3.5 重测结果

本研究中，我们使用了不同的滑动窗长度来验证我们的主要结果。我们发现滑动窗长度为 30 和 80 TRs 的结果与我们的主要结果 50 TR 相似，所有结果如下。

我们同时计算了焦虑症患者与正常对照在 30TR 窗长下的平均 DALFF 值，以了解两组人 DALFF 值的空间分布情况，如图 3-7 所示

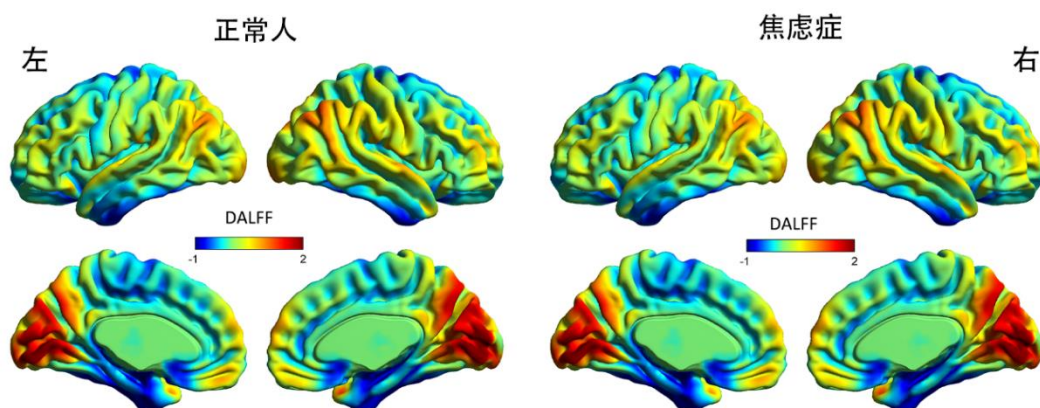


图 3-7 焦虑症患者和正常对照组的 DALFF 的空间分布（30TR）

我们同时计算了焦虑症患者与正常对照在 80TR 窗长下的平均 DALFF 值，以了解两组人 DALFF 的空间分布情况，如图 3-8 所示

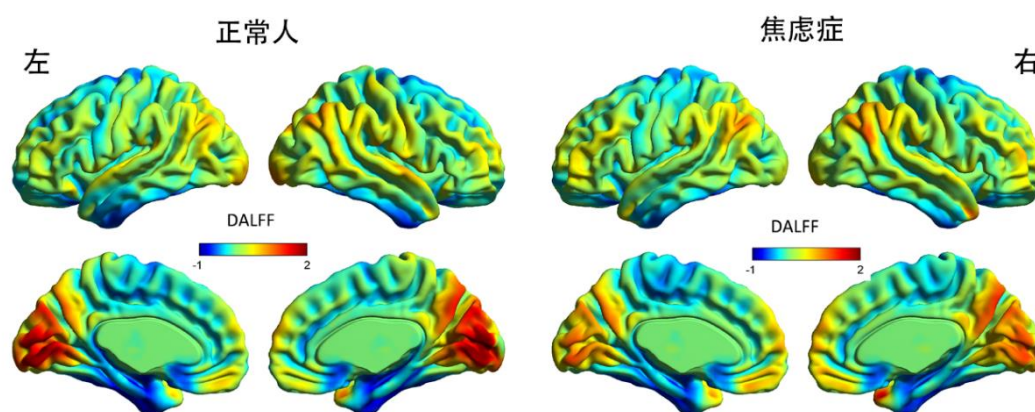


图 3-8 焦虑症患者和正常对照组的 DALFF 的空间分布 (80TR)

在 30TR 窗长下, 双样本 T 检验的结果显示焦虑症患者 DALFF 值较高的脑区主要涉及前额叶皮层、顶叶皮质和视觉皮质。其中 DALFF 值增加的具体区域包括双侧的内侧前额叶皮层、海马、丘脑、纹状体、以及左侧眶额、顶叶小叶、颞极、颞下回和梭状回等, 与 50TR 的结果相同, 如图 3-9 所示。

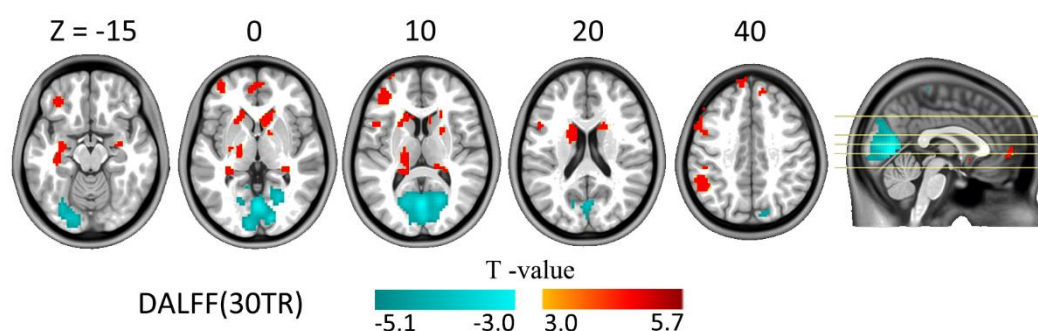


图 3-9 焦虑症患者组 DALFF 异常的区域: 双侧海马、丘脑, 纹状体, 以及内侧前额叶皮层、左侧眶额、顶叶小叶、颞极、颞下回和梭状回

在 80TR 窗长下, 双样本 T 检验的结果显示焦虑症患者 DALFF 值较高的脑区主要涉及右侧纹状体、以及左侧眶额、丘脑等, 如图 3-10 所示。这与我们的主要结果并不一致, 但是如果降低统计标准我们可以看到, 80TR 的结果可以得到与 50TR 一样的区域, 如图 3-11 所示

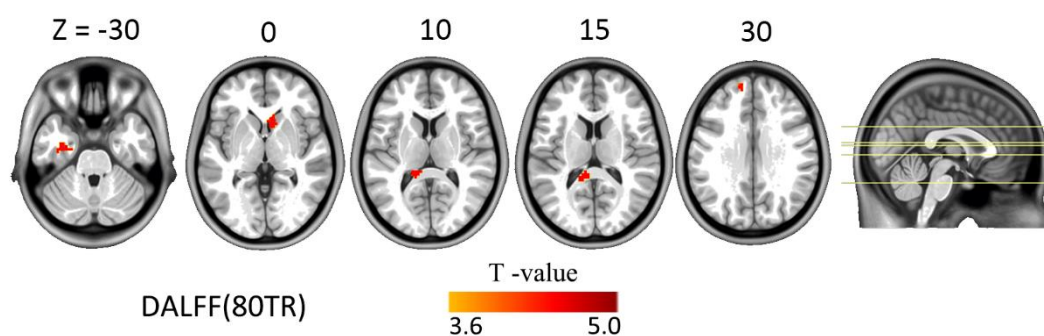


图 3-10 焦虑症患者组 DALFF (80TR) 异常的区域, FDR 校正

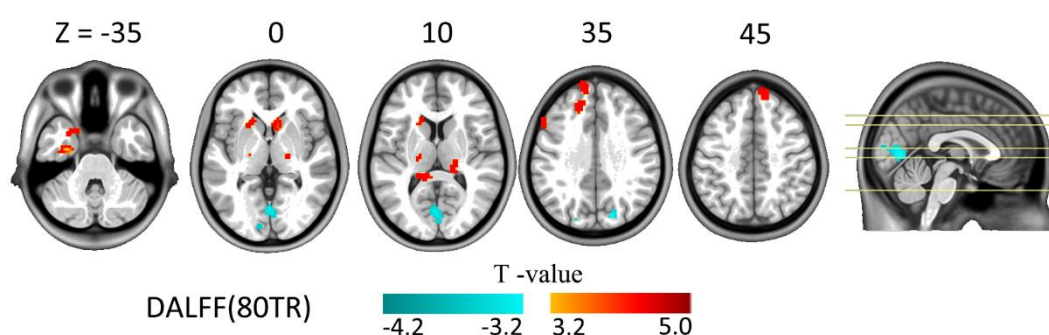


图 3-11 焦虑症患者组 DALFF (80TR) 异常的区域, $p < 0.05$, 未校正

根据以上重测结果可知,我们得结果是稳定可靠的,虽然在 $TR=80$ 的结果中,在校正较强的情况下并不能完全重现我们 $TR=50$ 的结果,但它并不能说明我们的结果易受到窗长等其它因素的影响,因为我们的主要结果本就是在很强的校正条件下得到的。

3.4 讨论

本研究主要研究焦虑症患者局部大脑内在活动随时间变化的波动情况,为在较短的时间尺度内患者的局部大脑活动提供更为精细的信息。我们发现焦虑症患者表现出 DALFF 值异常升高的特性,主要涉及边缘系统、奖赏系统,认知控制网络和社会情绪加工等相关区域。以焦虑症的内在活动变化异常区域 DALFF 值作为分类特征,分类结果的准确率达到 83%,分类准确率比静态 ALFF 的结果更好,相关分析也发现, DALFF 的结果与 HAMA 分数有一定的关联,而静态 ALFF 的结果则没有这种联系。这些结果可能预示着局部脑功能活动动态特征具有一定的生理意义,可以帮助我们加深对焦虑症患者病因及发病机制的了解。

焦虑症患者海马和丘脑的大脑内在活动时间变异性增强,海马和丘脑是边缘系统的主要区域,主要与情绪处理有关。以往的研究发现,情绪障碍是焦虑症最突

出的特征^[83, 84], 例如对显性情绪刺激的反性^[25]和对情绪面孔的应激反应^[85], 以及无法调节情绪冲突^[86]。海马区域对于情景记忆非常重要, 它通过强化焦虑和广义恐惧记忆来控制精神疾病的焦虑状态, 它在区分危险条件和安全条件方面也发挥着关键作用^[87]。此外, 丘脑被认为是感觉信息传递的中继中心, 广泛连接皮层和皮层下的区域^[29, 88], 它也是感知认知和情绪调节的关键区域^[27, 89]。之前的研究已经揭示了在定向威胁图像中丘脑的过度激活情况^[90], 静息态下, 焦虑症患者丘脑的功能连接强度增加^[91], 丘脑异常的活动和连接可能导致焦虑症患者的感觉信息紊乱和表现出更强的警觉性^[86]。同时也有研究发现, 焦虑症患者的海马和丘脑也表现出结构异常, 它们的灰质体积减少^[92]。在我们的研究中, 海马和丘脑局部脑活动的时间变异性增加反映了焦虑症患者的异常的心理变化过程, 这可能是导致焦虑症的情绪失调和过度警觉的原因。

背内侧前额叶皮层和顶下小叶在本研究中也发现了 DALFF 值的增加, 这两个区域属于大脑的前额顶叶认知控制网络^[93]。许多神经影像学研究表明和强调了情绪调节障碍对理解焦虑症患者的发展和影响, 这种改变可能是由于患者的前额顶叶皮层网络未能帮助调节焦虑障碍患者的情绪反应^[83, 85]。作为默认网络的一部分, 背内侧前额叶皮层也与自我参照处理相关^[26], 其中, 焦虑症患者倾向于使用消极的自我参照思维方式来否定自己。焦虑症患者的背内侧前额叶皮层的灰质体积增大^[94], 静息态功能连接强度减弱^[45], 与情绪调节相关活动减弱。此外, 在对情绪任务的重新认知评估过程中, 顶下小叶被发现处于失活状态, 并且焦虑症的顶下小叶的皮层厚度降低。我们的研究结果表明, 背内侧前额叶皮层和顶下小叶区域的 DALFF 值的较高可能意味着这两个区域的大脑内在活动不稳定, 而这种异常的活动可能会破坏焦虑症前额顶叶网络参与情绪调节和自我相关处理的能力。

除了与基本情绪和认知相关的网络外, 本研究还发现与高级社会情绪过程相关的区域, 包括眶额皮层、纹状体、梭状回、颞极和颞下回, 在焦虑症中也表现出 DALFF 值升高。眶额皮层和纹状体作为奖赏系统的关键节点, 已被广泛证实参与到奖赏处理的过程中^[95], 而之前的研究发现双相情感障碍患者在奖赏处理过程中在这些区域表现出过度的活跃。以往的研究也报道了焦虑症的包括眶额皮层和纹状体在内的奖赏系统的功能和结构改变^[96]。此外, 纹状体区域的大脑内在活动的时间变异性与焦虑症的焦虑程度呈正相关, 这说明纹状体活动越不稳定, 患者的焦虑程度越严重。梭状回被认为是参与面部识别、情感刺激感知和认知情绪调节的有关区域^[97], 有研究发现颞极和颞下回与心智理论有关^[98]。这些区域对于一个个体的社会认知以及注意他人的情绪非常重要, 对其参与社会任务亦至关重要^[99]。心智理论对负面社会刺激的影响被焦虑症患者的担忧所放大^[100]。焦虑障碍患者在情

绪调节过程中梭状回区域表现为失活^[101]，梭状回的功能连接强度发生了改变，以及焦虑症患者额颞极和颞下回皮层厚度和白质完整性发生了改变^[96, 101, 102]。与这些研究的异常相一致，这些与社会情感相关的区域的异常动态大脑活动模式也可能导致焦虑症患者的社会功能受损。

我们发现静态和动态 ALFF 具有相似的组间差异。但是 DALFF 的结果在分类过程中提供了更高的准确率。这些结果表明，局部大脑内在活动的时间变异性异常的是更能刻画焦虑症患者的大脑功能活动的一个指标。因此，我们有必要考虑局部大脑活动的动态变化特性，这可以为帮助我们了解焦虑症和正常对照之间的差异提供更多的信息。

本研究也有几个局限性。首先，我们的被试量较小，结果和结论的可靠性有待进一步验证；其次，虽然已有部分研究表明较为合理的窗长为 50TR^[30, 52]，但是关于步长的选择还需要进一步讨论；另外，我们大多数的被试都有服用过药物情况，虽然我们的通过计算排除了药物的影响，即异常区域的 DALFF 值与总药物负荷指数之间的相关性不显著，但这并不能完全确保其不影响我们结果的可靠性。

3.5 本章小结

本章研究我们借助动态 ALFF 的分析方法和指标，首次将其运用于焦虑障碍的研究中来，研究分析了焦虑症患者在静息状态下，与正常对照组相比，确实在双侧背内侧前额叶皮层、海马、丘脑、纹状体、左侧眶额皮层、背内侧前额叶皮层和顶下小叶、颞极、颞下回、梭状回等这些区域表现出大脑内在活动的时间变异性升高。这些与基本情绪、认知和高级社会情绪处理相关区域表现出的动态变化特性，可能与焦虑症的情绪调节和社会功能受损有关。这些发现有助于我们进一步的了解、探索、认识、理解到焦虑障碍的病理生理特点。可以为以后的诊断和治疗研究提供一定的理论基础。

第四章 焦虑症优越感错觉任务下的大脑动态网络研究

以往的研究表明抑郁症焦虑症这类情感障碍类精神疾病在许多与任务相关的研究中,特别是面对情绪诱导的刺激时,尤其是负面情绪相关的图片、词语等,焦虑症患者的大脑前额皮层、前扣带皮层的活性降低,顶叶皮层、海马、梭状回以及杏仁核等区域会异常激活。本章研究我们借助于应用于抑郁症研究中的优越感错觉范式(superiority illusion paradigm, SI)研究焦虑症患者的自我图式,再借助动态因果模型方法来分析关键脑区间的有效连接关系。

4.1 引言

目前的临床研究发现,焦虑症患者和抑郁症患者在情绪调节方面有一定的相似性,焦虑现象往往伴随着抑郁现象一同出现。心理学、认知学等任务研究中的自我图式反映了个体对自己的认知状态。其中,负性自我图式被认为是抑郁症认知模型的核心特征^[103],患者在认知判断中倾向于产生负性的自我评价,并将负性刺激与自我建立相关联系。抑郁症的负性自我图式还对广泛认知过程产生弥散性的影响,从而扭曲抑郁症患者对社会信息的识别和处理过程,进而损害抑郁症患者的社会功能^[104]。因为焦虑症和抑郁症的相似性,我们需要研究确认焦虑症患者是否也有类似的社会认知模型特征,我们还借助功能磁共振成像技术,分析焦虑症患者任务加工过程中大脑的激活模式,以及关键脑区之间的有效连接关系,以帮助我们更加全面的了解认识焦虑症的社会认知特点,为临床诊断和治疗提供有效的理论依据。

目前的研究主要采用自我参照范式(self-referential paradigm, SR)和优越感错觉范式研究自我图式。在SR范式中,一帮向被试首先呈现正性和负性的人格形容词,然后要求被试判断这些词语于自己或他人的相似程度,通过比较被试对正性和负性词语评价的自我参照效应,即多大程度上倾向于将正性或负性词语与自己建立联系,以评估被试的自我图式特征。已有研究将该范式用于考察抑郁症的自我图式异常,发现患者具有负性的自我参照效应,即认为负性人格词汇比正性人格词汇更能描绘自己的特征^[105],即对负性词语更为敏感。SI范式一般也使用正、负性人格形容词作为实验材料,但它要求被试在每个人格形容词特质上将自己与“一般人”(年龄、性别与自己相当的平均个体)进行比较,判断自己在该人格形容词特质上是否高于或低于人群平均水平,按等级划分有一个具体的分数,通过计算个体判断自己在正性和负性人格特点上高于或低于平均人群的程度,获得个体自我图

式的行为指标^[106]。与 SR 范式相比, SI 范式直接在社会比较框架下激活被试的自我图式响应,因而可能成为揭示焦虑症自我图式异常与社会功能损伤之间关系的有效手段。针对正常被试的研究发现, SI 普遍激活个体的正性自我图式^[107]。该研究暗示了 SI 范式在焦虑症患者的社会认知研究中的价值。然而,目前还没有研究从该角度进行尝试对焦虑障碍的研究。

焦虑障碍作为一类情感障碍类疾病,了解其情绪处理和情绪加工特点是十分必要的,在本章的研究中,我们首次将 SI 范式运用于焦虑症的研究中来,分析其在情绪加工过程中的大脑激活情况,并于正常对照对比分析。进一步的,我们提取了与任务加工处理相关的区域,利用动态因果模型的分析方法,比较了正常人于焦虑障碍在这些区域之间的有效连接的异同。这将帮助我们心理学机制的层面上加深对焦虑障碍的认识和理解。

4.2 材料与方法

4.2.1 研究对象

本研究共招募了 44 名焦虑症患者,均来自于电子科技大学成都脑科学研究院临床医院。本研究还招募了 44 例正常人作为对照组,均来自于当地社区通过海报信息所征集的志愿者。所有患者的诊断都由两名经验丰富的精神病学主治医师进行访谈,符合 DSM-IV (SCID-IV 患者版)结构化临床访谈所定义的焦虑症诊断标准,健康对照组使用 SCID 非患者版进行筛选。同时采用了 14 项汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定患者的临床症状。其中病人的排除标准包括重度抑郁症、强迫症、创伤后应激障碍、药物或酒精滥用障碍、任何头部外伤或昏迷史。同样的,两组人在左右利手和头部运动以及年龄、性别、受教育年限等方面都进行了匹配。表 4-1 详细的列出了人口学统计信息和临床量表信息。所有受试者在实验前均获得了有关研究程序和目的的信息,并提供了书面知情同意书。本研究经中国电子科技大学伦理委员会批准,并符合赫尔辛基宣言最新修订的要求。

4.2.2 优越感错觉范式

实验变量设计:本实验采用的 2×2 的混合设计,包括被试类别(焦虑症患者组、正常对照)和人格词语(正性、负性),其中,被试类别为组间变量,人格词语为组内变量;因变量为两类被试在不同刺激条件下的优越感错觉分数和大脑激活模式。

实验范式:实验范式基于 Yamada 等^[108]的工作进行改编。在该范式中,每次向被试呈现一个正性或负性的人格特质词语,如“勤奋”、“贪婪”等,要求被试判断

自己在人格特质上比周围一般人同性别的同龄人是更多还是更少。在正式实验开始前, 会给出指导语, 让被试经过充分练习, 确定被试熟悉实验流程, 并理解周围一般人同性别的同龄人的含义, 在练习中使用的词语不会再次出现在正式实验中。刺激流程请参见图 4-1。每名被试合计参与了 3 次实验, 每次实验由 20 次试验组成 (其中包括 10 个正性人格特征词语和 10 个负性人格特征词语的判断), 每次试验开始于一个固定居中的“十字”, “十字”呈现时长随机 (2 s、4 s 或 6 s); 紧接着, 在屏幕正中心呈现出一个正性的或者负性的人格特征词语, 呈现时长为 4s; 随后向被试呈现时长随机 (1 s、3 s 或 5 s) 的空白屏幕; 最后再次向被试呈现该词语和一个 11 点的评分条 (-5 表示比一般人更少, 0 表示和一般人一样, 5 表示比一般人更多), 时长为 11s, 被试需要在这 11s 内通过按键做出判断, 选择相应的分数。整个实验总共向被试呈现了 60 个人格特征词语 (其中包括 30 个正性人格特征词语与 30 个负性人格特征词语, 均不重复出现), 人格特征词语的选择来源于 Rosenberg 等人的工作^[73]。刺激呈现流程采用 event 设计, 使用 E-prime2.0 软件包实现。

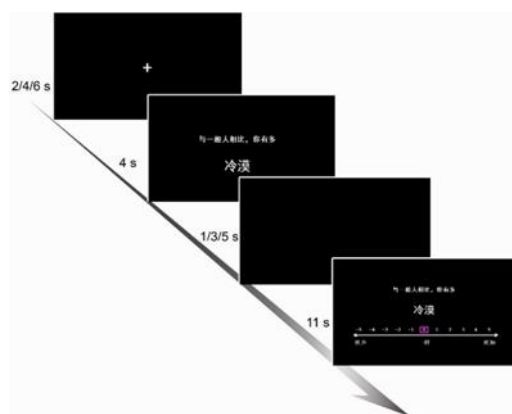


图 4-1 优越感错觉 (SI) 范式中一个负性人格特质词语 trial 的刺激流程。

4.2.3 数据采集

本研究所使用的功能磁共振数据均使用 3T 通用电气 (GE) MR750 型号扫描仪 (通用电气公司, 美国康涅狄格州费尔菲尔德), 采集于中国成都市电子科技大学信息医学研究中心。在数据采集扫描过程中, 使用了八通道高速梯度线圈, 配合泡沫海绵填充的四轴鸟笼头线圈, 固定被试的头部从而减小在采集的过程中大脑头部的运动。被试还被要求戴上耳塞, 以减少扫描过程中机器噪声对被试者的影响。任务态功能磁共振图像均采用梯度回波平面成像 GRE-EPI 脉冲序列来采集获得。其中具体参数为: 重复时间 TR=2000 ms, 回波时间 TE=30 ms, 翻转角度 FA=90°, 采集于中国成都市电子科技大学信息医学研究中心。

扫描矩阵大小是 $64\text{mm}\times 64\text{mm}$ ，扫描视野是 $240\text{mm}\times 240\text{mm}$ ，体素大小为 $3.75\text{mm}\times 3.75\text{mm}\times 3.2\text{mm}$ ，每个大脑图像采集了 43 个轴向切片（共 43 层），切片厚度为 4mm ，无间隙，共得到了 230 幅图像。整个过程重复了三次。

4.2.4 数据预处理

任务态功能磁共振图像数据均使用 DPABI 工具箱 (<http://rfmri.org/dpabi>) 进行预处理。首先删除每个被试前 5 个时间点的功能图像，然后是对剩余的图像进行时间校正和头动校正处理；紧接着是标准化处理，将图像重采样至 $3\text{mm}\times 3\text{mm}\times 3\text{mm}$ 的分辨率；然后是进行 $6\text{mm}\times 6\text{mm}\times 6\text{mm}$ 的高斯核平滑。

4.2.5 一水平分析

我们通过借助基于 MATLAB 的 SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 工具箱，使用广义线性模型方法来进行处理分析。

首先，根据每个试次的刺激呈现和反应流程，针对每个被试建立刺激矩阵；然后，根据实验设计，确定感兴趣条件，刺激矩阵的其他条件和每个被试头动参数作为非感兴趣条件。所有的矩阵开始时间对应感兴趣条件刺激的呈现时间。紧接着，通过广义线性模型（GLM）方法，对个体水平的血流动力学响应函数进行统计建模，同时采用高通滤波以消除低频噪音对数据的影响；最后，使用单样本 T 检验，将各个感兴趣条件信号与内隐基线信号相减，获得相减后的 T 图像。将个体水平分析获得的所有被试的感兴趣条件 T 图像代入全因素方差统计分析模型，被试分组（焦虑症患者组、正常对照）为组间变量，具体社会认知实验的自变量和处理水平设置为组内变量。

4.2.6 定义节点

在组分析中，根据焦虑症患者组和正常对照的激活结果，综合分析，以确定在此特定社会认知任务下焦虑症患者的异常激活脑区，并将其定义为 ROI，以每个 ROI 在任务下的激活强度作为任务态功能磁共振的局部脑区影像指标。具体步骤如下：

我们将节点定义为：1）、被试在进行关于负性词语自我评价和固定时相比时更活跃的区域；2）、被试在进行正性词语自我评价和固定时相比时更活跃的区域。我们使用外部注意条件（即十字架图片呈现时，被试大脑的激活情况）作为隐式基线。与前人的研究类似，二水平分析得到了被试在负性词语和正性词语条件刺激下，相较于固定时显著激活的相关区域。也即是说，我们动态因果模型分析中所用到的节

点，均来自于优越感错觉任务下大脑显著激活的区域。在体素水平上对全脑进行 FWE 校正来确定这些节点区域，其中 $p < 0.05$ 。

我们借助 SPM12 中的 Conjunctions 单元分析模块，确定了用于后续分析的三个节点区域，它们是腹外侧前额叶 (vlPFC)、背侧前扣带皮层 (dACC)、颞顶联合区 (TPJ)，分布于大脑的左右两侧，其中左侧的结果更为明显直观，区域团块的大小也比右侧更大，这与一些抑郁症研究中，主要脑区激活集中在左侧的结果相类似。节点区域的坐标信息如表 4-2 所示。本研究我们把左侧区域的分析作为我们主要关注的结果。

这里，我们将感兴趣三个区域定义为一个半径 6 mm 的小球，对于每个被试，我们提取每个小球内所有体素的时间序列，将其平均值定义为第一体素特征变量，该特征变量在被试对自我评价和静止固定时相比较时具有显著的激活作用 ($p < 0.01$)。接下来的动态因果模型分析只包括那些在此标准下，三个区域的时间序列均能提取到的被试。我们从 44 名焦虑症患者中的 37 名和 44 名正常对照组中的 38 名中提取了所有感兴趣区域的时间序列^[70]。

4.2.7 动态因果模型

动态因果模型分析的目的是推断网络内神经区域之间的有效连接关系。使用贝叶斯方法，从一组预定义的模型中选择一个模型，这个模型最有可能与实际数据情况相吻合的，同时这也会降低模型的复杂性。动态因果模型描述了一个大脑区域如何影响另一个大脑区域的动态变化过程，包括区域间内在连接模式和通过实验操作，即任务加工，对这些区域的调节影响。受到一个区域对另一个区域的影响，大脑区域之间的有效连接可以是促进的，也可以是抑制的，例如，一个区域活动的增加会导致另一个区域的活动分别增强或减弱。

动态因果模型分析的外部输入为对应的刺激模式，即感兴趣区域的时间序列的平均信号。动态因果模型可以建立三种可能影响感兴趣区域的相互作用：1)、两个大脑区域之间的固有连接；2)、任务加工刺激对区域活动的影响；3)、任务加工刺激刺激对两个区域的之间连接的调节作用，即调节连接。然后利用 SPM 软件建立 DCM 模型，采用全贝叶斯估计进行参数的估计^[109, 110]。

在本研究中，我们主要关注任务加工刺激刺激对两个区域的之间连接的调节作用。我们为每个被试设定了一个包含三个区域确定性动态因果模型，其中，在背侧前扣带皮层和颞顶联合区之间建立了双向的有效连接，背侧前扣带皮层、颞顶联合区和腹外侧前额叶之间建立了单向的有效连接，基于输入节点的不同，单向有效连接方向也会发生相应改变。因为这三个区域均是属于高级神经系统，我们并不能

直接的判定哪一个区域是任务信息的输入节点，因此，我们分别定义了 3 个输入节点情况下各自的 16 个模型，合计共 48 个候选模型。

在焦虑症患者组和正常对照组中，我们采用随机效应贝叶斯模型选择进行比较。我们计算了每一组的每个模型的后验概率和受保护的超越概率 (PEP)^[109, 111]。PEP 是我们选择模型的主要衡量标准^[111]，它表示给定的模型比其他模型有更高的概率（高于其它模型或高于随机情况）。利用随机效应贝叶斯模型的平均值，作为有效连接和调节连接的强度^[64]。贝叶斯模型平均 (Bayesian model average) 是比较组间动态因果模型的参数估计的方法^[67]，它涉及到计算模型的平均参数，由每个模型的后验概率进行加权得到^[111]。

4.3 结果

4.3.1 人口学和行为学结果

为了保证结果的稳定可靠，我们需要控制我们不关注的变量对我们结果的影响。焦虑症患者组与正常对照组之间在年龄，性别，受教育年限，左右利手，头动参数等方面没有统计学上的差异，详见表 4-1。

表 4-1 人口统计学量表

	正常对照 (44 人)	焦虑症患者 (44 人)	统计值	P 值
年龄 (年)	35.78±11.09	35.39±8.67	1.28	0.40 ^a
性别 (男/女)	17/27	18/26	-	0.53 ^b
利手 (左/右)	1/43	1/43	-	1 ^b
受教育年限 (年)	13.81±3.41	12.06±3.37	1.86	0.07 ^a
平均头动 (毫米)	0.10±0.05	0.10±0.07	0.12	0.90 ^a
病程 (月)	-	51.16±64.68	-	-
首发年龄	-	31.14±9.46	-	-
发作次数	-	2.16±1.25	-	-
单词发作持续时间 (月)	-	4.80±3.52	-	-
焦虑分数	-	23.75±5.67	-	-
任务评分				
负性词语	0.93±0.75	0.21±0.97		0.0007 ^a
正性词语	1.33±0.87	1.07±1.18		0.2979 ^a

平均值 ± 方差；^a 双样本 T 检验；^b 卡方检验

本研究中，还分析了焦虑症患者和正常对照组分别在负性词语刺激和正性词语刺激下的自我评价得分情况，其中两组人在负性词语刺激下的自我评价得分有显著的差异，而在正性词语刺激下的自我评价的得分并不存在类似的差异，这符合焦虑症患者在自我参照任务和优越感错觉任务中对负性刺激更为敏感的假说，符

合以前的研究结论^[104]，即焦虑症患者从行为结果上表现为优越感错觉缺失。结果如图 4-2 所示。

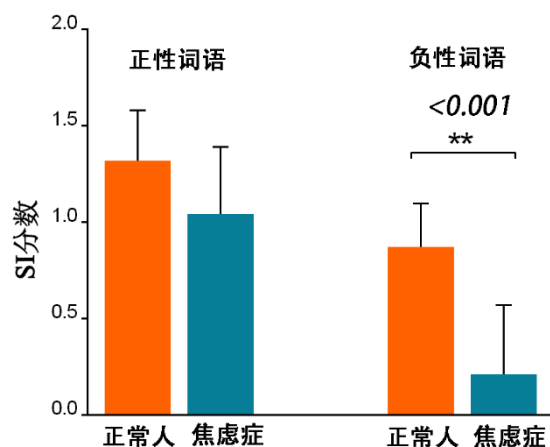


图 4-2 行为分数结果统计，两组人在正性人格词语的任务评分中不存在差异，在负性人格词语的任务评分中存在显著差异，**指 $p < 0.001$ 。

4.3.2 任务激活结果

结合 Conjunctions 单元分析模块，对在不同人格词性条件下自我评价减去休息固定对比的联合分析，分别在每组人和每类词性条件下确定了腹外侧前额叶（vlPFC）、背侧前扣带皮层（dACC）、颞顶联合区（TPJ）这三个区域为激活区域，且作为进一步分析的节点。这三个区域解剖结构基础上显示出高度的一致性。表 4-2 是节点区域的坐标信息。这三个区域在大脑的左右两侧均有出现，其中左侧区域的团块大小均普遍大于右边的激活区域的团块大小，图 4-3 是三个区域在大脑中的空间位置展示。

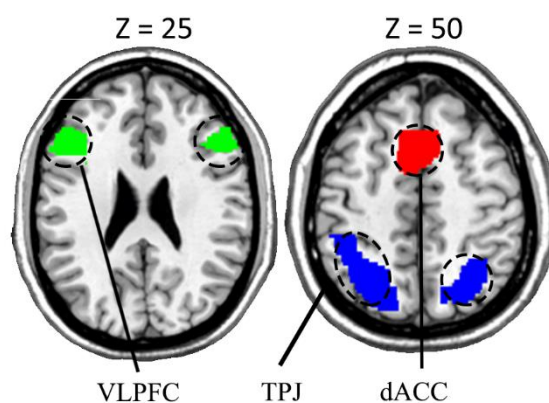


图 4-3 大脑的激活结果：腹外侧前额叶、背侧前扣带皮层、颞顶联合区

表 4-2 激活区域的坐标信息

激活脑区	所在脑半球	正/负性条件刺激	正常对照 Peak 点坐标			焦虑症患者组 Peak 点坐标		
			X	Y	Z	X	Y	Z
VLPFC	L	N	-52	22	16	-54	24	8
		P	-44	24	0	-54	28	8
	R	N	54	30	30	42	20	30
		P	44	28	26	40	20	30
dACC	L	N	-4	12	54	-2	6	42
		P	-4	12	54	-4	10	52
	R	N	2	16	50	2	6	66
		P	2	16	50	2	6	66
TPJ	L	N	-24	-62	42	-24	-66	46
		P	-26	-64	48	-22	-66	46
	R	N	28	-64	50	24	-68	50
		P	28	-64	52	28	-64	50

4.3.3 DCM 结果

首先我们将 48 个模型按照 3 个不同的输入节点分为 3 类，这里我们定义为三个家族，通过参数估计并进行贝叶斯因子的比较，得到最优的一类输入模型，即概率最高的一个家族。结果显示将 dACC 区域作为输入节点的这一类模型具有最高的概率，正常对照组和焦虑症患者组均是类似的结果。如图 4-4 所示。

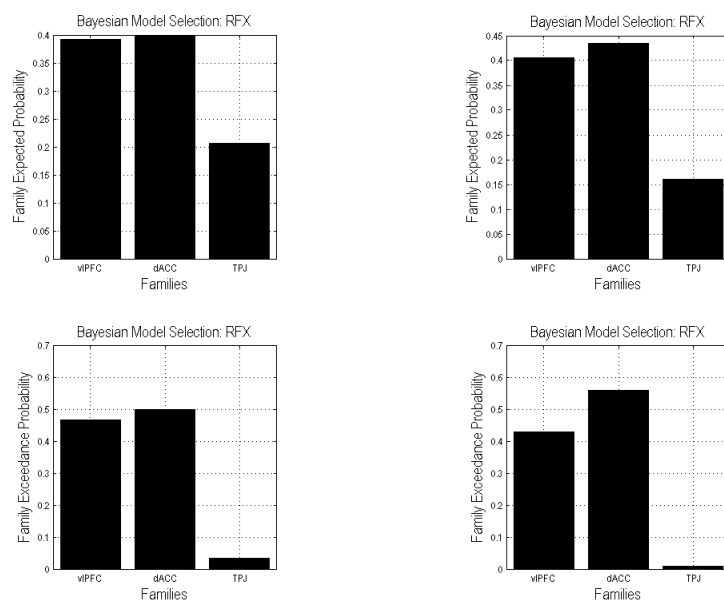


图 4-4 焦虑症患者组（左）和正常组（右）输入节点模型选择结果

然后，我们紧接着计算了在 dACC 作为输入节点情况下 16 个模型之间的概率高低比较，还是通过参数估计并进行贝叶斯因子的比较，得到最优的一个连接模型。焦虑症患者组和正常对照组的结果如图 4-5 所示。

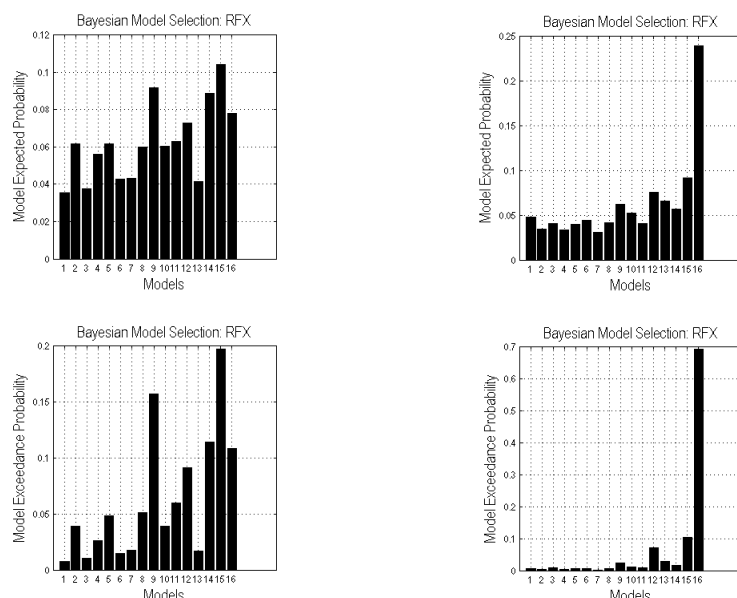


图 4-5 焦虑症患者组（左）和正常组（右）模型选择结果

在焦虑症患者组中，贝叶斯模型最终选择了颞顶联合区、背外侧前扣带皮层到腹外侧前额叶，颞顶联合区到背外侧前扣带皮层的调节模型为概率最高模型，其中，颞顶联合区到背外侧前扣带皮层和背外侧前扣带皮层区域，背外侧前扣带皮层到腹外侧前额叶的有效连接有正的影响，腹外侧前额叶到背外侧前扣带皮层的负的影响较大，调节作用的影响有存在促进和抑制的情况，但是都还并不显著。在正常人组中，贝叶斯模型最终选择了颞顶联合区、背外侧前扣带皮层到腹外侧前额叶以及颞顶联合区和背外侧前扣带皮层之间的双向连接为最优调节模型。其中颞顶联合区和背外侧前扣带皮层之间的双向连接，背外侧前扣带皮层和腹外侧前额叶之间的双向连接，颞顶联合区到腹外侧前额叶之间的连接正向的影响较大，呈促进作用；在调节模型中，颞顶联合区到背外侧前扣带皮层有正向的促进作用影响。如图 4-6 所示。

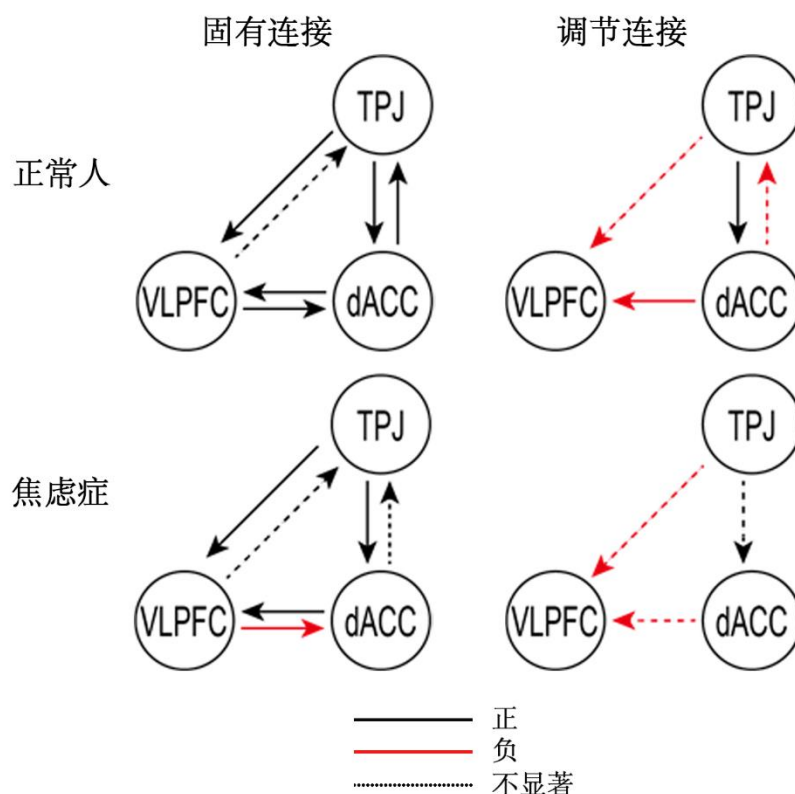


图 4-6 两组人在 dACC 作为输入节点情况下的最优概率模型

4.4 讨论

在本章的研究中，我们研究了焦虑症患者的大脑功能网络，发现了其在与自我评估过程相关的有效连接方面的特点和调节困扰模式。我们在焦虑症患者组和对照组中使用的相同的内在连接模型时，两组人的连接关系已经出现了较为不一样的结果，从正负影响的角度来看，焦虑症的背外侧前扣带皮层到腹外侧前额叶的有效连接呈现负的影响，其余的连接关系均呈正的影响，从调节边的显著性来说，颞顶联合区和背外侧前扣带皮层之间的内在连接呈现较为不同的连接关系。特比是在调节模型中，颞顶联合区和背外侧前扣带皮层之间的有效连接模型发生了更大的改变，其中在正常对照中，颞顶联合区到背外侧前扣带皮层是显著的正连接，背外侧前扣带皮层到颞顶联合区是负连接。而在焦虑症患者组中，颞顶联合区到背外侧前扣带皮层的连接的显著性已经不存在了，且背外侧前扣带皮层到颞顶联合区已经不存在调节关系了。

从行为学的结果来看，两组组人在负性词语刺激下的自我评价得分有显著的差异，而在正性词语刺激下的自我评价的得分并不存在类似的差异，这符合我们的

实验预期,说明焦虑症于抑郁症类似,的确存在优越感错觉缺失的现象^[73],同时这也符合焦虑症患者在自我参照任务和优越感错觉任务中对负性刺激更为敏感的假说,符合以前的研究结论,即焦虑症患者从行为结果上表现为优越感错觉缺失。这揭示了焦虑障碍的情绪特征,即对负性的词语等存在更为敏感的反应。

从内在连接分析,颞顶联合区、背外侧前扣带皮层和腹外侧前额叶三个区域所构成的网络,是大脑情绪调节的关键网络之一,这个网络是于自我评价等情绪调节判断有较为精密联系的,有研究表明情感类障碍疾病的情感调节关键环路为前额叶和扣带等区域。其中焦虑症的腹外侧前额叶到背外侧前扣带皮层区域的内在连接关系相较于正常人发生的逆向改变,这可能是因为焦虑症患者的背外侧前扣带皮层区域发生了病变,缺少了对腹外侧前额叶区域的调节和控制作用,进而使腹外侧前额叶区域的功能活动发生异常,表现出异常的激活或者失活,从而反向影响了背外侧前扣带皮层区域的活动。

从调节连接分析,两组人之间的差异主要集中在颞顶联合区和背外侧前扣带皮层之间,其中相比较于正常对照组,焦虑症患者组在这两个区域之间的调节关系几乎不存在了,其中背外侧前扣带皮层到颞顶联合区的调节关系消失了,颞顶联合区到背外侧前扣带皮层的调节关系变弱了,不存在显著性关系了,这也很好的解释了内在调节模式的异常,根据大脑的可塑性等特点^[70-72],可以推测颞顶联合区和背外侧前扣带皮层之间关键情感控制调节环路受到影响,需要借出其它区域辅助调节传递神经信息。从模型的概率选择上也印证了这一点,其中正常人组的最优模型的概率远远高于其它模型,而这种差异在焦虑症患者组的模型概率值比较上却没有出现,关于老年人记忆工作任务中的大脑因果连接分析中也出现了类似的结论^[72]。这印证了我们结果的可靠性和推论的准确性。

动态因果模型分析的结果揭示大脑具有很强的功能整合和分离的特点以及可塑性特点,大脑区域之间的信息传递并不是通过单一的路径完成的,当某些脑区发生损伤,可以借助其它途径进行神经元之间的信息交流,但是当关键神经环路出现异常时,其它区域的辅助作用并不能完全替代损伤环路时就会表现出情绪失调,情绪加工处理出现障碍。

4.5 本章小结

本章的研究首次将优越感错觉范式和的动态因果模型分析方法应用于焦虑症的研究中来,探索了焦虑症在自我评价过程中,情感网络的调节关系,研究发现焦虑症患者在颞顶联合区、背外侧前扣带皮层和腹外侧前额叶区域之间具有独特的调节模式,其中颞顶联合区和背外侧前扣带皮层之间的调节连接关系在焦虑症的

情绪处理和情绪加工以及自我认知的过程中扮演着核心角色，起到了驱动和调节的功能，这可能于焦虑症的疾病特征相关，可能是诊断和治疗焦虑症患者的关键环路。

第五章 全文总结与展望

5.1 全文总结

基于功能磁共振的焦虑症研究相对于其它精神类疾病来说还并不充足，本文我们基于焦虑症患者的生理和心理特点，以功能磁共振数据为载体，分析了焦虑症患者在静息状态下和任务状态下的大脑功能活动变化情况。本研究首先将动态ALFF的分析方法应用于焦虑症的研究中，来分析探索焦虑症的生理信号特点；然后将优越感错觉任务和动态因果模型分析方法相结合首次应用于焦虑症研究中，来分析了解焦虑症患者的情绪处理加工机制，探索焦虑症的心理特点。帮助我们能够从不同角度、更加全面系统地了解焦虑症病因和病理生理机制，从而应用于临床上，帮助我们更加精准的对疾病进行检测、诊断和治疗。下面我们将从两个方面对本文的工作进行总结：

第一，大脑的活动是持续不断的，没有绝对的静止状态，以往基于静息态磁共振数据的分析研究往往都忽略了大脑的动态特性。部分关于大脑的动态研究也主要集中在功能连接方面，并未涉及到大脑内在自发活动的动态性研究。传统的低频振幅（ALFF）研究主要关注静息状态下的大脑内在活动异常，然而，静息态下神经活动具有多变且非平稳的特征，我们借助动态ALFF的分析方法和指标，研究分析了焦虑症患者在静息状态下，大脑内在活动的动态变化特性，我们发现，焦虑症患者与正常对照相比，DALFF值升高的区域主要涉及前额叶皮层、顶叶皮质和视觉皮质。其中具体的区域包括双侧的内侧前额叶皮层、海马、丘脑、纹状体、以及左侧眶额、顶叶小叶、颞极、颞下回和梭状回等。其中部分区域的DALFF值还与焦虑分数存在显著相关，这些与情绪和认知等相关的区域的内在大脑活动的不稳定性，可能与焦虑症的情绪调节和社会功能受损有关。从大脑内在活动时间变异性的角度去刻画焦虑患者的大脑功能活动，为我们认识了解焦虑障碍的生理特点提供了一个新的角度，这将为帮助我们更加清晰的研究焦虑症的病理生理学机制奠定了一定理论基础。

第二，焦虑症和抑郁症虽然是两种不同的疾病，但是他们在情绪调节处理方面有很多的相似性，这也是焦虑和抑郁症状常常伴随着出现的一个原因。目前有很多关于抑郁症社会认知和情绪加工的任务研究，但是在焦虑障碍中的研究却很少。本研究首次将优越感错觉范式任务和动态因果模型分析方法结合起来应用于焦虑症的研究中来，探索了焦虑症在自我评价过程中，情感网络的调节关系，研究发现，焦虑症患者对负性人格词语的刺激有更为敏感的反应，表现为优越感错觉缺失；焦

虑症患者在颞顶联合区、背外侧前扣带皮层和腹外侧前额叶区域之间具有独特的调节模式，其中颞顶联合区和背外侧前扣带皮层之间的调节连接关系扮演的核心角色，起到了驱动和调节的功能，这可能与焦虑症的疾病特征相关，可能是诊断和治疗焦虑症患者的关键环路。

综上所述，本文结合焦虑症静息态和任务态的功能磁共振数据分析，运用动态的分析方法，从生理学和心理学两个角度，一方面揭示了焦虑症患者的确存在异常的大脑内在活动时间特异性，主要是一些情绪相关的区域；另一方面结合自我参照任务，发现了焦虑患者的优越感错却缺失，以及在认知任务中受损的调节环路。这两个研究结果较为合理的解释了焦虑症患者的情绪特点和大脑功能的异常现象，为研究神经、精神疾病的神经环路机制，提供了新手段方法。

5.2 后续工作展望

本文首次将动态 ALFF 指标和优越感错觉任务运用到焦虑症的研究中来，尽管为焦虑障碍的研究提供了新的研究视角，但是同样也存在一些不足。这项研究有以下几个局限性以及可发展性。

第一，本文的被试量较小，且行为数据和临床数据不够全面，需要在后续的研究中补充，进一步验证我们结果的可靠性，以及结合行为等数据从多个角度解释和证实我们的研究结论。

第二，我们的大多数被试都有药物服用情况，这可能会影响我们结果的可靠性，虽然 DALFF 值与药物负荷指数之间的相关性不显著，但我们希望我们的结果能够在未来对药物无经验患者的研究中得到证实

第三，未来的工作中而已可以考虑对目前的研究结论作进一步的深入分析。

第四，我们的研究主要集中于焦虑症的功能数据，并未考虑到结构数据的情况，且我们的分析都是在单一模态下进行的，没有考虑到多模态的融合分析。在今后的分析中，可以考虑把焦虑症大脑结构的分析工作融合进来，并进行多模态融合分析；可以采用 GCM 的方法分析进行静息态下的因果网络连接关系，完善补充目前的研究结果和结论。

致谢

时光总是在不经意之间转瞬而去，在电子科技大学的求学之路也已经快要度过第七年了，学校和教研室的学习生活还记忆犹新。在学校教给我的不仅仅是学到的知识，更多的则是学习的能力和生活的态度。这里，我真诚的向辅导与陪伴我一路走来的家人、老师与同学表示衷心的感谢。

首先，我要感谢我的导师陈华富教授。感谢他把我引入脑科学研究的领域，对我进行悉心的教导，带领我感受脑科学研究的魅力。其次要特别感谢崔茜老师，她以身作则，治学严谨，花费了很多心血在我的学习与科研上。感谢她这几年来对我的无私帮助和细心指导，从崔老师身上学到的不仅仅是科研的能力，更多的是踏踏实实、奋力进取的生活态度，她是我学习与生活中的榜样。在这里谨向陈老师和崔老师致以最诚挚的感谢。

其次，感谢教研室的廖伟老师，段旭君老师，王一峰老师对我的科研工作的指导和帮助，还要感谢实验室的各位师兄师姐，师弟师妹们的无私帮助。

感谢电子科技大学。

谢谢大家。

参考文献

- [1] M. Gazzaniga, R. Ivry, G. Mangun. 认知神经科学:关于心智的生物学[M]. 2011.
- [2] K. J. Friston. Functional and effective connectivity: a review[J]. Brain Connect, 2011, 1 (1): 13-36.
- [3] H. P. Bock, Op De, H. Johannes, N. G. Kanwisher. Interpreting fMRI data: maps, modules and dimensions[J]. Natrevneurosci, 2008, 9 (2): 123.
- [4] L. Deserno, P. Sterzer, T. Wuestenberg, et al. Reduced Prefrontal-Parietal Effective Connectivity and Working Memory Deficits in Schizophrenia[J]. Journal of Neuroscience, 2012, 32 (1): 12-20.
- [5] S. G. Disner, C. G. Beevers, E. A. P. Haigh, et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2011, 12 (8): 467.
- [6] F. Varela, ., J. P. Lachaux, E. Rodriguez, ., et al. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2001, 2 (4): 229-239.
- [7] 邸新, 饶恒毅. 人脑功能连通性研究进展[J]. 生物化学与生物物理进展, 2007, 34 (1): 5-12.
- [8] L. B. Denis. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2006, 1290 (6): 1-24.
- [9] M. Andrea, K. J. Friston, R. S. Frackowiak, et al. Structural covariance in the human cortex[J]. Journal of Neuroscience, 2005, 25 (36): 8303-8310.
- [10] W. C. Drevets, T. O. Videen, J. L. Price, et al. A FUNCTIONAL ANATOMICAL STUDY OF UNIPOLAR DEPRESSION[J]. Journal of Neuroscience, 1992, 12 (9): 3628-3641.
- [11] K. E. Stephan, J. C. Marshall, W. D. Penny, et al. Interhemispheric integration of visual processing during task-driven lateralization[J]. Journal of Neuroscience, 2007, 27 (13): 3512-3522.
- [12] 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]; 汕头大学, 2012.
- [13] 张迎黎, 梁炜, 张建宏. 坦度螺酮与丁螺环酮治疗广泛性焦虑及对生活质量影响的对照研究[J]. 中国实用医刊, 2011, 38 (13): 3-4.
- [14] K. Rickels, M. Rynn. Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder[J]. J Clin Psychiatry, 2002, 62 (11): 9-16.

- [15] K. J. Friston, C. D. Frith, R. S. J. Frackowiak. Time - dependent changes in effective connectivity measured with PET[J]. Human Brain Mapping, 2010, 1 (1): 69-79.
- [16] 焦虑障碍防治指南[M]. 2010.
- [17] B. Per. Social functioning: should it become an endpoint in trials of antidepressants?[J]. Cns Drugs, 2005, 19 (4): 313-324.
- [18] W. Wang, J. Hou, S. Qian, et al. Aberrant regional neural fluctuations and functional connectivity in generalized anxiety disorder revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. Neuroscience Letters, 2016, 624: 78-84.
- [19] K. J. Friston. Modalities, modes, and models in functional neuroimaging[J]. Science, 2009, 326 (5951): 399-403.
- [20] B. A. Fonseca, N. Jaworska, A. Courtright, et al. Cortical thickness and emotion processing in young adults with mild to moderate depression: a preliminary study[J]. BMC Psychiatry, 2016, 16 (1): 1-9.
- [21] M. Zhenling, L. Rui, Y. Jing, et al. Alterations in regional homogeneity of spontaneous brain activity in late-life subthreshold depression[J]. Plos One, 2013, 8 (1): e53148.
- [22] Y. Yingying, Y. Yonggui, H. Zhenghua, et al. Abnormal functional connectivity of amygdala in late-onset depression was associated with cognitive deficits[J]. Plos One, 2013, 8 (9): e75058.
- [23] M. S. Korgaonkar, F. Alex, L. M. Williams, et al. Abnormal structural networks characterize major depressive disorder: a connectome analysis[J]. Biological Psychiatry, 2014, 76 (7): 567-574.
- [24] B. T. Denny, H. Kober, T. D. Wager, et al. A Meta-analysis of Functional Neuroimaging Studies of Self- and Other Judgments Reveals a Spatial Gradient for Mentalizing in Medial Prefrontal Cortex[J]. Journal of Cognitive Neuroscience, 2012, 24 (8): 1742-1752.
- [25] M. E. Palm, R. Elliott, S. McKie, et al. Attenuated responses to emotional expressions in women with generalized anxiety disorder[J]. Psychological Medicine, 2011, 41 (5): 1009-1018.
- [26] H.-Y. Wang, X.-X. Zhang, C.-P. Si, et al. Prefrontoparietal dysfunction during emotion regulation in anxiety disorder: a meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies[J]. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 2018, 14: 1183-1198.
- [27] C.-M. Moon, G.-W. Jeong. Functional neuroanatomy on the working memory under emotional distraction in patients with generalized anxiety disorder[J]. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2015, 69 (10): 609-619.

- [28] S. Raman, L. Deserno, F. Schlagenhauf, et al. A hierarchical model for integrating unsupervised generative embedding and empirical Bayes[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2016, 269: 6-20.
- [29] S. Lissek, D. E. Bradford, R. P. Alvarez, et al. Neural substrates of classically conditioned fear-generalization in humans: a parametric fMRI study[J]. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2014, 9 (8): 1134-1142.
- [30] J. Li, X. Duan, Q. Cui, et al. More than just statics: temporal dynamics of intrinsic brain activity predicts the suicidal ideation in depressed patients[J]. *Psychological medicine*, 2019, 49 (5): 852-860.
- [31] 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]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2010, 34 (4): 537-541.
- [32] P. Bonzon. Towards neuro-inspired symbolic models of cognition: linking neural dynamics to behaviors through asynchronous communications[J]. *Cognitive Neurodynamics*, 2017, 11 (4): 327-353.
- [33] W. Liao, Z. Zhang, D. Mantini, et al. Dynamical intrinsic functional architecture of the brain during absence seizures[J]. *Brain Structure & Function*, 2014, 219 (6): 2001-2015.
- [34] M. D. Fox, A. Z. Snyder, J. L. Vincent, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2005, 102 (27): 9673-9678.
- [35] I. E. Nagel, C. Preuschhof, S.-C. Li, et al. Load Modulation of BOLD Response and Connectivity Predicts Working Memory Performance in Younger and Older Adults[J]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2011, 23 (8): 2030-2045.
- [36] D. Gustavo, C. Maurizio. The dynamical balance of the brain at rest[J]. *Neuroscientist A Review Journal Bringing Neurobiology Neurology & Psychiatry*, 2011, 17 (1): 107.
- [37] D. G. Tomasi, E. Shokri-Kojori, N. D. Volkow. Brain Network Dynamics Adhere to a Power Law[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2017, 11 (Pt 1): 72.
- [38] E. A. Allen, D. Eswar, S. M. Plis, et al. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state[J]. *Cerebral Cortex*, 2014, 24 (3): 663-676.
- [39] Y. Stern, C. Habeck, J. Moeller, et al. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults[J]. *Cerebral Cortex*, 2005, 15 (4): 394-402.

- [40] L. Xiao, J. H. Duyn. Time-varying functional network information extracted from brief instances of spontaneous brain activity[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110 (11): 4392-4397.
- [41] E. Tagliazucchi, P. Balenzuela, D. Fraiman, et al. Criticality in Large-Scale Brain fMRI Dynamics Unveiled by a Novel Point Process Analysis[J]. *Frontiers in Physiology*, 2012, 3 (15): 15.
- [42] F. Alex, B. J. Harrison, Z. Andrew, et al. Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109 (31): 12788-12793.
- [43] C. Wang, J. L. Ong, A. Patanaik, et al. Spontaneous eyelid closures link vigilance fluctuation with fMRI dynamic connectivity states[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113 (34): 9653.
- [44] D. S. Bassett, N. F. Wymbs, M. A. Porter, et al. Dynamic reconfiguration of human brain networks during learning[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108 (18): 7641-7646.
- [45] A. Faghiri, J. M. Stephen, Y. P. Wang, et al. Changing brain connectivity dynamics: From early childhood to adulthood[J]. *Human Brain Mapping*, 2018, 39 (3): 1108-1117.
- [46] J. Zhang, W. Cheng, Z. Liu, et al. Neural, electrophysiological and anatomical basis of brain-network variability and its characteristic changes in mental disorders[J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 8): 2307-2321.
- [47] R. Li, W. Liao, Y. Yu, et al. Differential patterns of dynamic functional connectivity variability of striato-cortical circuitry in children with benign epilepsy with centrotemporal spikes[J]. *Human Brain Mapping*, 2018, 39 (3): 1207-1217.
- [48] L. Wei, L. Jiao, X. Duan, et al. Static and dynamic connectomics differentiate between depressed patients with and without suicidal ideation[J]. *Human Brain Mapping*, 2018, (3):
- [49] Y. Hong, X. Y. Long, Y. Yang, et al. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI[J]. *Neuroimage*, 2007, 36 (1): 144-152.
- [50] E. A. Allen, E. Damaraju, S. M. Plis, et al. Tracking Whole-Brain Connectivity Dynamics in the Resting State[J]. *Cerebral Cortex*, 2014, 24 (3): 663-676.
- [51] H. R. Matthew, W. Thilo, J. S. Gati, et al. Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques[J]. *Human Brain Mapping*, 2013, 34 (9): 2154-2177.

- [52] W. Liao, J. Li, G.-J. Ji, et al. Endless Fluctuations: Temporal Dynamics of the Amplitude of Low Frequency Fluctuations[J]. IEEE transactions on medical imaging, 2019:
- [53] Z. Yu-Feng, H. Yong, Z. Chao-Zhe, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain & Development, 2007:
- [54] C. F. Beckmann, M. DeLuca, J. T. Devlin, et al. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis[J]. Philosophical Transactions of the Royal Society B-Biological Sciences, 2005, 360 (1457): 1001-1013.
- [55] R. Goebel, A. Roebroeck, D. S. Kim, et al. Investigating directed cortical interactions in time-resolved fMRI data using vector autoregressive modeling and Granger causality mapping[J]. Magnetic Resonance Imaging, 2003, 21 (10): 1251-1261.
- [56] R. Alard, F. Elia, G. Rainer. Mapping directed influence over the brain using Granger causality and fMRI[J]. Neuroimage, 2005, 25 (1): 230-242.
- [57] K. Friston. Dynamic causal modeling and Granger causality Comments on: The identification of interacting networks in the brain using fMRI: Model selection, causality and deconvolution[J]. Neuroimage, 2011, 58 (2): 303-305.
- [58] D. Gopikrishna, S. Priya, H. Xiaoping. Instantaneous and causal connectivity in resting state brain networks derived from functional MRI data[J]. Neuroimage, 2011, 54 (2): 1043-1052.
- [59] Q. Jiao, G. Lu, Z. Zhang, et al. Granger Causal Influence Predicts BOLD Activity Levels in the Default Mode Network[J]. Human Brain Mapping, 2011, 32 (1): 154-161.
- [60] L. Wei, D. Jurong, M. Daniele, et al. Small-world directed networks in the human brain: multivariate Granger causality analysis of resting-state fMRI[J]. Neuroimage, 2011, 54 (4): 2683-2694.
- [61] A. B. Protzner, A. R. McIntosh. Testing effective connectivity changes with structural equation modeling: what does a bad model tell us?[J]. Human Brain Mapping, 2010, 27 (12): 935-947.
- [62] C. G. Davey, N. B. Allen, B. J. Harrison, et al. Being Liked Activates Primary Reward and Midline Self-Related Brain Regions[J]. Human Brain Mapping, 2010, 31 (4): 660-668.
- [63] K. J. Friston, L. W. Harrison. Dynamic causal modelling[J]. Neuroimage, 2003, 19 (4): 1273-1302.
- [64] K. E. Stephan, L. M. Harrison, W. D. Penny, et al. Biophysical models of fMRI responses[J]. Current Opinion in Neurobiology, 2004, 14 (5): 629-635.
- [65] M. Ding, Y. Chen, S. L. Bressler. Granger Causality: Basic Theory and Application to Neuroscience[J]. Quantitative Biology, 2006: 826-831.

- [66] L. Wei, M. Daniele, P. Zhengyong, et al. Kernel Granger causality mapping effective connectivity on fMRI data[J]. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 2009, 28 (11): 1825-1835.
- [67] W. D. Penny, K. E. Stephan, J. Daunizeau, et al. Comparing Families of Dynamic Causal Models[J]. *Plos Computational Biology*, 2010, 6 (3):
- [68] M. S. Gonçalves, D. A. Hall. Connectivity analysis with structural equation modelling: an example of the effects of voxel selection[J]. *Neuroimage*, 2003, 20 (3): 1455-1467.
- [69] K. Kveraga, J. Boshyan, M. Magnocellular projections as the trigger of top-down facilitation in recognition[J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2007, 27 (48): 13232.
- [70] C. G. Davey, M. Breakspear, J. Pujol, et al. A Brain Model of Disturbed Self-Appraisal in Depression[J]. *American Journal of Psychiatry*, 2017, 174 (9): 895-903.
- [71] J. Soch, L. Deserno, A. Assmann, et al. Inhibition of Information Flow to the Default Mode Network During Self-Reference Versus Reference to Others[J]. *Cerebral Cortex*, 2017, 27 (8): 3930-3942.
- [72] S. Heinzel, R. C. Lorenz, D. Quynh-Lam, et al. Prefrontal-parietal effective connectivity during working memory in older adults[J]. *Neurobiology of Aging*, 2017, 57: 18-27.
- [73] S. Grimm, J. Ernst, P. Boesiger, et al. Increased Self-Focus in Major Depressive Disorder Is Related to Neural Abnormalities in Subcortical-Cortical Midline Structures[J]. *Human Brain Mapping*, 2009, 30 (8): 2617-2627.
- [74] H. Cui, J. Zhang, Y. Liu, et al. Differential alterations of resting-state functional connectivity in generalized anxiety disorder and panic disorder[J]. *Human Brain Mapping*, 2016, 37 (4): 1459-1473.
- [75] J. Qiao, A. Li, C. Cao, et al. Aberrant Functional Network Connectivity as a Biomarker of Generalized Anxiety Disorder[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2017, 11:
- [76] J. D. Cohen, W. M. Perlstein, T. S. Braver, et al. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task[J]. *Nature*, 1997, 386 (6625): 604-608.
- [77] K. J. Friston, C. J. Price. Dynamic representations and generative models of brain function[J]. *Brain Research Bulletin*, 2001, 54 (3): 275-285.
- [78] Z. Fu, Y. Tu, X. Di, et al. Characterizing dynamic amplitude of low-frequency fluctuation and its relationship with dynamic functional connectivity: An application to schizophrenia[J]. *Neuroimage*, 2017, 180 (Pt B): 619.

- [79] J. Li, X. Duan, Q. Cui, et al. More than just statics: temporal dynamics of intrinsic brain activity predicts the suicidal ideation in depressed patients[J]. *Psychological Medicine*, 2018: 1-9.
- [80] H. Chen, X. Duan, F. Liu, et al. Multivariate classification of autism spectrum disorder using frequency-specific resting-state functional connectivity-A multi-center study[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2016, 64: 1-9.
- [81] C.-C. Chang, C.-J. Lin. LIBSVM: A Library for Support Vector Machines[J]. *Acm Transactions on Intelligent Systems and Technology*, 2011, 2 (3):
- [82] Y. Pang, H. Chen, Y. Wang, et al. Transdiagnostic and diagnosis-specific dynamic functional connectivity anchored in the right anterior insula in major depressive disorder and bipolar depression[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2018, 85: 7-15.
- [83] M. D. Mochcoyitch, R. C. da Rocha Freire, R. F. Garcia, et al. A systematic review of fMRI studies in generalized anxiety disorder: Evaluating its neural and cognitive basis[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2014, 167: 336-342.
- [84] E. Via, M. A. Fullana, X. Goldberg, et al. Ventromedial prefrontal cortex activity and pathological worry in generalised anxiety disorder[J]. *British Journal of Psychiatry*, 2018, 213 (1): 437-443.
- [85] E. B. McClure, C. S. Monk, E. E. Nelson, et al. Abnormal attention modulation of fear circuit function in pediatric generalized anxiety disorder[J]. *Archives of General Psychiatry*, 2007, 64 (1): 97-106.
- [86] A. Etkin, K. E. Prater, F. Hoefft, et al. Failure of Anterior Cingulate Activation and Connectivity With the Amygdala During Implicit Regulation of Emotional Processing in Generalized Anxiety Disorder[J]. *American Journal of Psychiatry*, 2010, 167 (5): 545-554.
- [87] G. Caliskan, O. Stork. Hippocampal network oscillations at the interplay between innate anxiety and learned fear[J]. *Psychopharmacology*, 2018:
- [88] R. C. O'Reilly, J. W. Rudy. Conjunctive representations in learning and memory: Principles of cortical and hippocampal function[J]. *Psychological Review*, 2001, 108 (2): 311-345.
- [89] J.-I. Park, G.-W. Kim, G.-W. Jeong, et al. Brain Activation Patterns Associated with the Effects of Emotional Distracters during Working Memory Maintenance in Patients with Generalized Anxiety Disorder[J]. *Psychiatry Investigation*, 2016, 13 (1): 152-156.
- [90] S. M. Sherman. The thalamus is more than just a relay[J]. *Current Opinion In Neurobiology*, 2007, 17 (4): 417-422.

- [91] C. Buff, C. Schmidt, L. Brinkmann, et al. Directed threat imagery in generalized anxiety disorder[J]. *Psychological Medicine*, 2018, 48 (4): 617-628.
- [92] C. G. Abdallah, J. D. Coplan, A. Jackowski, et al. Riluzole effect on occipital cortex: A structural and spectroscopy pilot study[J]. *Neuroscience Letters*, 2012, 530 (1): 103-107.
- [93] T. A. Niendam, A. R. Laird, K. L. Ray, et al. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions[J]. *Cognitive Affective & Behavioral Neuroscience*, 2012, 12 (2): 241-268.
- [94] A. Schienle, F. Ebner, A. Schaefer. Localized gray matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder[J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 2011, 261 (4): 303-307.
- [95] R. Nusslock, J. R. C. Almeida, E. E. Forbes, et al. Waiting to win: elevated striatal and orbitofrontal cortical activity during reward anticipation in euthymic bipolar disorder adults[J]. *Bipolar Disorders*, 2012, 14 (3): 249-260.
- [96] J. R. Strawn, C. J. Wegman, K. C. Dominick, et al. Cortical surface anatomy in pediatric patients with generalized anxiety disorder[J]. *Journal of Anxiety Disorders*, 2014, 28 (7): 717-723.
- [97] D. Premack, G. Woodruff. Does the chimpanzee have a theory of mind?[J]. *Behavioral and Brain Sciences*, 2010, 1 (4): 515-526.
- [98] J. Geday, A. Gjedde, A. S. Boldsen, et al. Emotional valence modulates activity in the posterior fusiform gyrus and inferior medial prefrontal cortex in social perception[J]. *Neuroimage*, 2003, 18 (3): 675-684.
- [99] N. Kohn, S. B. Eickhoff, M. Scheller, et al. Neural network of cognitive emotion regulation - An ALE meta-analysis and MACM analysis[J]. *Neuroimage*, 2014, 87: 345-355.
- [100] B. Rossion, L. Dricot, A. Devolder, et al. Hemispheric asymmetries for whole-based and part-based face processing in the human fusiform gyrus[J]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2000, 12 (5): 793-802.
- [101] C. Molent, E. Maggioni, F. Cecchetto, et al. Reduced cortical thickness and increased gyrification in generalized anxiety disorder: a 3 T MRI study[J]. *Psychological Medicine*, 2018, 48 (12): 2001-2010.
- [102] J. R. Strawn, A. M. Wehry, W.-J. Chu, et al. NEUROANATOMIC ABNORMALITIES IN ADOLESCENTS WITH GENERALIZED ANXIETY DISORDER: A Voxel-BASED MORPHOMETRY STUDY[J]. *Depression and Anxiety*, 2013, 30 (9): 842-848.

- [103] S. Heinzel, R. C. Lorenz, P. Pelz, et al. Neural correlates of training and transfer effects in working memory in older adults[J]. *Neuroimage*, 2016, 134: 236-249.
- [104] E. H. W. Koster, K. Hoorelbeke, T. Onraedt, et al. Cognitive control interventions for depression: A systematic review of findings from training studies[J]. *Clinical Psychology Review*, 2017, 53: 79.
- [105] Y. Okamoto, K. Onoda, M. Matsunaga. Rostral anterior cingulate cortex activity mediates the relationship between the depressive symptoms and the medial prefrontal cortex activity[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2010, 122 (1): 76-85.
- [106] Y. Makiko, L. Q. Uddin, T. Hidehiko, et al. Superiority illusion arises from resting-state brain networks modulated by dopamine[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2013, 110 (11): 4363-4367.
- [107] S. Yoshimura, Y. Okamoto, K. Onoda, et al. Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing[J]. *Social Cognitive & Affective Neuroscience*, 2014, 9 (4): 487.
- [108] S. Yoshimura, Y. Okamoto, K. Onoda, et al. Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing[J]. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2014, 9 (4): 487-493.
- [109] K. E. Stephan, W. D. Penny, J. Daunizeau, et al. Bayesian model selection for group studies[J]. *Neuroimage*, 2009, 46 (4): 1004-1017.
- [110] K. J. Friston. Bayesian estimation of dynamical systems: an application to fMRI[J]. *Neuroimage*, 2002, 16 (2): 513-530.
- [111] L. Rigoux, K. E. Stephan, K. J. Friston, et al. Bayesian model selection for group studies - Revisited[J]. *Neuroimage*, 2014, 84: 971-985.

攻读硕士学位期间取得的成果

- [1] 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, Progress in Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry , 2019, 90: 177-185
- [2] Zongling He#, Fengmei Lu#, **Wei Sheng**, Shaoqiang Han, Zhiliang Long, Yuyan Chen, Wei Luo, Yue Yu, Xiaoyu Nan, Aili Ouyang, Qian Cui*, Huaifu Chen*, Functional dysconnectivity within the emotion-regulating system is associated with affective symptoms in major depressive disorder: a resting-state fMRI study, Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 2019, Accept, DOI: 10.1177/0004867419832106
- [3] Qian Cui, **Wei Sheng**, Qin Tang, Huaifu Chen. Altered Dynamic Amplitude of Low-Frequency Fluctuation in Generalized Anxiety Disorder. (OHBM)
- [4] AHMED AMEEN FATEH (AHMED AMEEN SAIF FATEH), Zhiliang Long, xujun duan, Qian Cui, Yajing Pang, Muhammad Umar Farooq, Xiaoyu Nan, Yuyan Chen, **Wei Sheng**, Qin Tang. Hippocampal Functional Connectivity-based Discrimination Between Bipolar and Major Depressive Disorders. Research: Neuroimaging,2019,284:53-60.
- [5] Yuyan Chen, Xiaoyu Nan, Qian Cui, **Wei Sheng**, Fengmei Lu, Qin Tang, Zongling He, Huaifu Chen. Emotion dysregulation and cognitive dysfunctions in generalized anxiety disorder as revealed by the aberrant coupling between cerebral blood flow and functional connectivity. Revision
- [6] **Wei sheng**, Qian Cui*, Huaifu Chen*, Emotion dysregulations and cognitive deficits in patients with generalized anxiety disorder as revealed by disrupted dynamic ALFF. In preparation
- [7] Xiaoyu Nan, Qian Cui*, **Wei Sheng**, Yuyan Chen, Qin Tang, Ailing Xie, Huaifu Chen*, Emotion dysregulation and cognitive dysfunctions in generalized anxiety disorder as revealed by the aberrant coupling between cerebral blood flow and functional connectivity. Journal of Affective Disorders, Under reviewed