



焦虑的脑科学研究与临床应用进展

罗跃嘉^{1,2,3*}, 秦绍正¹, 朱英杰⁴, 李占江⁵, 张治国⁶, 金增亮⁷, 徐鹏飞^{8*}

1. 北京师范大学心理学部, 认知神经科学与学习国家重点实验室, 北京 100875;
2. 深圳大学心理学院, 脑疾病与认知科学研究中心, 深圳 518060;
3. 康复大学(筹)神经心理康复研究所, 青岛 266114;
4. 中国科学院深圳先进技术研究院脑认知与脑疾病研究所, 深圳 518055;
5. 首都医科大学附属北京安定医院, 北京 100120;
6. 哈尔滨工业大学(深圳)计算机科学与技术学院, 深圳 518055;
7. 首都医科大学药学院, 北京 100069;
8. 北京师范大学心理学部, 心理学基础国家级实验教学示范中心, 应用实验心理北京市重点实验室, 北京 100875

* 联系人, E-mail: luoyj@bnu.edu.cn; pxu@bnu.edu.cn

2023-08-05 收稿, 2023-10-19 修回, 2023-10-19 接受, 2023-10-23 网络版发表

国家自然科学基金(31920103009, 32130045, 32371104)、国家社会科学基金重大项目(20&ZD153)和深港脑科学创新研究院项目(2023SHIBS0003)资助

摘要 焦虑障碍是我国患病率最高的精神障碍,也是全球第六大致残原因. 如何建立精准有效的个体化预防-诊断-治疗体系,成为当前亟须攻克的难题. 焦虑障碍主要包括广泛性焦虑障碍(GAD)、惊恐障碍(PD)和社交焦虑障碍(SAD)的亚型;其发病机制和分型机制尚不清楚. 本文系统综述了近年来临床焦虑障碍和亚临床焦虑的研究进展,特别是本团队的研究进展,重点从神经认知机制的理论模型和临床应用方面寻求新的见解和研究线索. 基于经典认知模型、杏仁核和脑岛中心神经模型,以及静态脑网络模型,我们提出了动态焦虑脑网络模型:强调突显网络、执行控制网络、默认网络和感知网络之间的动态相互作用,这是情绪和认知控制交互作用的基础;网络间的神经振荡负责资源转换和信号同步;去甲肾上腺素系统,特别是蓝斑(LC)-去甲肾上腺素(NE)系统,通过神经递质调节上述过程. 本文还总结了焦虑的诊断和预测指标,包括遗传特征、认知特征和神经生物标志物,特别强调了特异频段的神经振荡模式,以及动态脑网络连接,以预测个体化焦虑症状和其他精神疾病. 通过在体脑成像、神经环路示踪技术、单细胞组学等技术,全面精准解析焦虑障碍的多维度发病机制,揭示国家一类创新药物GW117抗焦虑分子环路机制及其对机体神经-内分泌-免疫系统的影响,为开发新型抗焦虑药物提供依据;通过采用多模态神经影像、神经生理生化等检测评估手段,筛选和鉴定焦虑障碍预测、识别和早期诊断的客观标记;通过融合多模态脑成像技术和光电磁等神经调控技术,开发个体化精准有效的靶点定位和参数优化方案,筛选和确定焦虑障碍治疗的新型靶标. 基于多维度客观标记和新型靶标,在亚临床风险人群和焦虑障碍人群中开展队列研究,构建焦虑障碍人群预测模型,形成焦虑障碍早期预防、精确诊断和有效治疗策略方案.

关键词 焦虑, 动态脑网络模型, 诊断标记, 个性化预测, 精准干预

精神疾病已成为当下大众的主要疾病负担之一,近年中国精神障碍的流行病学现状调查指出,我国精神障碍疾病负担重,其中焦虑障碍患病率最高,终身患

引用格式: 罗跃嘉, 秦绍正, 朱英杰, 等. 焦虑的脑科学研究与临床应用进展. 科学通报, 2023, 68: 4793–4806

Luo Y J, Qin S Z, Zhu Y J, et al. Advances in anxiety research: Neurocognitive mechanisms and clinical applications (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 4793–4806, doi: [10.1360/TB-2023-0801](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0801)

病率为7.57%^[2]。作为我国乃至世界上流行度最高的心理疾病,焦虑障碍给社会和家庭带来巨大的医疗照料代价和经济负担。全球流行3年的新型冠状病毒感染不仅攻击我们的身体,也不断突破我们的心理防线:诸如失去亲人的悲伤、失业打击、隔离与活动范围受限、家庭收入减少以及对未来的不确定性和恐惧等,都可能导致心理问题^[3]。根据上海市精神卫生中心对全国范围的大规模调研,由于新型冠状病毒感染疫情而造成心理困扰的比例高达35%^[4]。因此,如何有效认识焦虑的发病机制、缓解个体焦虑症状、建立系统而精准的预防-诊断-治疗体系,成为当前亟须攻克的难题。国家高度重视国民精神健康问题,中共中央、国务院印发的《“健康中国2030”规划纲要》明确指出,“加强对抑郁症、焦虑障碍等常见精神障碍和心理行为问题的干预,加大对重点人群心理问题早期发现和及时干预力度”。

焦虑是指当人们面对不确定性情景时在主观上感受到的紧张、忧虑和不安,同时伴随着自主神经系统功能亢进,以应对潜在威胁的一种负性情绪状态。由于焦虑往往伴随着一些身体状态上的变化,严重而持续的焦虑反应会影响我们的认知和行为活动,危害我们的身心健康和日常生活,最终导致产生焦虑障碍。根据DSM-5标准,焦虑障碍主要包括:广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder, GAD)、惊恐障碍(panic disorder, PD)和社交焦虑障碍(social anxiety disorder, SAD)。目前焦虑障碍的发病机理尚不明确,不同焦虑障碍亚型之间的机制及其差异也不清楚。因而,关于焦虑障碍发生发展机制的研究是精神病学、神经科学、心理学等关注的热点前沿问题,其发生发展机理存在着众多模型假说和相关研究。

1 焦虑的概述及相关理论假说

1.1 焦虑的概述

焦虑障碍是一种常见的精神障碍,在全球范围内非常普遍^[5]。根据不同研究和地区的流行病学调查表明,焦虑障碍的终生患病率在7.0%~20%。焦虑障碍的典型症状因不同障碍类型、年龄等密切相关。广泛性焦虑障碍的典型特征,主要包括过度的、不合理的担忧和忧虑,常涉及各个方面,如健康、家庭、工作、收入等;还会伴随身体症状,如肌肉紧张、疲劳、头痛、失眠等。惊恐障碍主要表现为突发的、强烈的恐慌发

作,伴随生命威胁感,同时常伴有心跳加速、出汗、呼吸急促等生理症状。社交焦虑障碍主要表现在社交场合中过度担忧被他人评价或尴尬,导致社交回避行为;生理反应主要包括面红、出汗、声音颤抖等。焦虑障碍的特征和症状因人而异,且可能伴随其他精神障碍如抑郁障碍。

焦虑障碍可以影响各个年龄段的人,其始发年龄通常在青少年和成年早期,但是也可以在儿童、中年和老年人中发生。焦虑障碍的发展是一个复杂的过程,受到遗传、生物学、心理社会等多种因素的影响。以青少年焦虑障碍为例,Polanczyk等人^[6]对全球儿童青少年精神障碍患病率调查发现,青少年焦虑障碍的患病率为6.5%。研究证明,引起青少年焦虑障碍的因素主要有遗传因素、负性家庭教养、生活事件以及学业压力。儿童青少年焦虑具有高度年龄敏感性:分离焦虑是在6岁起儿童样本中最常见的焦虑障碍,社交焦虑则是青少年焦虑障碍的主要因素^[7]。同时,青少年焦虑障碍发展的最有力预测因素是抑制性气质,如对新情况退缩、回避或恐惧反应的倾向以及父母是否患有焦虑障碍,前者会使青少年以后患焦虑障碍的风险增加7倍以上^[8],后者会使青少年罹患焦虑障碍的风险几乎增加2倍^[9]。我们的研究发现,广泛性焦虑会导致大脑发育迟缓,而分离焦虑会导致大脑早熟;不同焦虑类型对青少年的不同脑网络发育影响不同,提示了焦虑脑网络发展分化的特异性机制^[10]。鉴于焦虑障碍的始发年龄在学龄儿童青少年期,如果能在这一时期内辅以适当的社会支持、引导和干预,那么将能够缓解甚至阻断青少年朝着更严重的抑郁障碍、焦虑障碍转变,有望为焦虑障碍的早期预防和干预提供科学支撑。

1.2 焦虑的认知模型

1.2.1 注意偏向与控制模型

焦虑的认知研究发现,焦虑个体存在一种对恐惧性刺激的选择性注意偏向^[11]。即使在不同的任务中,焦虑个体总是能更快探测恐惧性刺激或者判断恐惧性线索^[12]。甚至在注意捕获中对恐惧分心物的意识警觉不存在的情况下,焦虑个体的注意仍然会朝向被背景掩码掩盖掉的、不可能被辨认或知觉到的、恐惧相关刺激呈现过的位置^[13]。这些结果表明,注意偏向促进了焦虑个体对恐惧性信息的探索能力和对负性信息的转移困难^[11]。基于这些研究,焦虑的认知模型扩展到了注意

的竞争偏向模型。此前研究揭示了注意负性偏向的神经活动过程,为注意偏向模型提供了直接证据^[14]。因此焦虑被认为是由于恐惧评价机制的增强,从而导致对恐惧相关刺激的注意竞争偏向的结果;而且即使在对恐惧相关刺激的意识警觉缺乏的情况下,这种注意偏向依然存在。

1.2.2 不确定性预期加工模型

从对焦虑本身的定义来看,既包括对确定性恐惧信息的过度反应,如认知上的负性偏向,还和对未来事件可能性的预期表征(即不确定性)极度相关。我们的研究揭示了高低特质焦虑个体在不确定性决策加工中风险规避行为及其潜在的神经机制^[15,16],以及焦虑个体在不确定性预期加工中的神经振荡和脑网络机制^[17,18],支持了不确定性预期加工模型。

1.3 神经环路模型

1.3.1 基于杏仁核环路的神经模型

以杏仁核为中心的神经环路模型建立在杏仁核对恐惧信息的习得和消退理论之上。该理论认为,杏仁核和前额叶系统,尤其是被认为对情绪加工和价值判断有重要作用的腹内侧前额叶皮层(ventral medial prefrontal cortex, vmPFC),有着强烈的相互连接,这一回路在条件恐惧的建立和消退过程中起着至关重要的作用^[19]。杏仁核主司条件恐惧的建立和表达;而vmPFC则通过调节杏仁核活动,来抑制条件恐惧表达时的反应强度,以及抑制条件恐惧消退后的表达。杏仁核中心模型认为,前额叶和杏仁核间的交互作用决定了恐惧性加工的正常与否,其中前额叶对杏仁核的恐惧反应活动起着抑制或者向下调节的作用。其中,状态焦虑主要调节杏仁核的活动,从而影响自下而上的知觉竞争后加工资源的竞争;而特质焦虑往往导致扣带前回(anterior cingulate cortex, ACC)及前额叶的功能损伤,影响自上而下的认知控制。该理论认为,杏仁核-前额叶回路的活动异常是引发各类焦虑障碍的原因。大量的结构和功能连接证据支持这一模型。研究发现^[20],vmPFC调节基底外侧杏仁核(basolateral amygdala, BLA)的活性,这种调节与恐惧消退有关。成年人vmPFC对恐惧学习后的BLA抑制程度比青少年更大。基于结构连接的研究表明,杏仁核与vmPFC间的白质纤维通路的整合性和特质焦虑水平呈反相关;基于功能激活的研究表明,高特质焦虑和减弱的前额叶活动及增加的杏仁核反应有关;基于功能连接的研究表明,在焦虑个体中,杏仁

核与眶额叶(orbital frontal cortex, OFC)皮层的功能连接显著减弱。我们的工作也发现,特质焦虑水平与右半球杏仁核的凸出程度相关,焦虑分数越高,右侧杏仁核中外侧表面越往外凸,提示右侧杏仁核的中核与外侧核在焦虑特质的神经机制中具有重要作用^[21]。同样,儿童早期焦虑也会导致发育中大脑杏仁核增大,情绪相关神经网络连接的整合性过度增强^[22,23]。总之,杏仁核中心模型强调学习理论对焦虑习得与消退的作用。

1.3.2 基于脑岛环路的神经模型

脑岛中心理论认为,脑岛,尤其是前脑岛(anterior insula cortex, AIC)才是焦虑机制的中心,而不是杏仁核。焦虑易感性是通过一个以脑岛为中心的神经回路调节的^[24]。具体来说,AIC对丘脑传来的感觉信息进行整合,并产生内感觉以及内感觉预期信号;这些信号再传达到与脑岛存在着双向连接的脑区,从而引发一系列焦虑反应。杏仁核只是与脑岛连接的几个脑区中的一个,负责接收脑岛传来的信息并反映威胁刺激的唤醒度,在整个焦虑环路中并不居主要位置;AIC和杏仁核(如对显著性刺激的加工等)、伏隔核(如奖赏加工等)和OFC(如价值编码的活动等)存在着双向的连接。由于AIC广泛地连接和涉及多种加工,很有可能脑岛中心模型包含了杏仁核中心模型,并且整合其他焦虑有关的信息加工。焦虑个体会过度敏感地察觉到升高的内感受预期信号(对内感受线索的错觉),而且很有可能发展成为某一种焦虑障碍^[24]。研究表明AIC在焦虑个体中通过对个人主观状态的整合从而对恐惧信号加工产生特殊的作用。也有研究表明,对于有焦虑倾向的个体,AIC活动的增强和对厌恶性视觉信息的预期有关,而且这些个体在情绪加工时,脑岛和杏仁核的活动都会增强^[25]。研究发现,脑岛还与消退的恐惧记忆恢复有关,前脑岛投射到杏仁核的γ氨基丁酸(GABA)能神经元显著促进了恐惧记忆的消退并减轻了焦虑。因此,脑岛中心模型既整合了杏仁核中心模型,同时也考虑到焦虑相关的内感受加工和预期加工的变化。

1.3.3 基于脑网络的神经模型

关于焦虑的理论模型主要是围绕恐惧性刺激等情绪性加工所提出的,而Sylvester等人^[26]就焦虑相关的非情绪性认知加工提出了相关脑网络模型。该模型认为,焦虑和焦虑障碍主要与过度活跃的突显网络(salience network, SN)和腹侧注意网络(ventral attention network, VAN),以及功能减退的额顶执行控制网络(executive control network, ECN)和默认网络(default mode net-

work, DMN)相关。

目前关于这四大网络的脑成像研究认为, SN主要包括背外侧扣带前回(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)和AIC, 负责探测对认知控制变化的需求, 这一网络的功能亢进可能与对认知控制变化探测的阈限适应不良的降低有关。VAN主要由腹外侧前额叶(ventral lateral prefrontal cortex, vlPFC)和颞顶联合区(temporo-parietal junction, TPJ)组成, 涉及对新异刺激的注意朝向。这一网络的活动增强, 可能导致对突然出现的刺激的注意增强而不是集中于目前的任务。ECN主要包括背外侧前额叶和顶下皮层, 执行认知控制。这一网络的功能减退可能导致认知控制的执行损伤。DMN主要包含vmPFC、内侧颞叶和楔前叶, 被认为执行情绪调控、未来规划和内省功能^[26]。这一网络的活动降低可能表明对当前目标进行适应性情绪调控的障碍。

我们对近20年来关于焦虑与焦虑障碍的脑网络连接研究进行的荟萃分析表明, 不同焦虑障碍患者存在共同的网络连接异常, 皮下情绪加工相关核团到情绪与ECN以及DMN、SN等连接强度显著下降, 发现广泛性焦虑占40%, 社交焦虑占43%, 惊恐占10%, 其他类型的焦虑占7%, 证明不同焦虑障碍亚型存在共同的异常网络特征^[27]。脑功能网络的观点将会打破我们对精神疾病的现有理解, 从当前基于症状学的分类过渡到基于脑网络的划分。

1.3.4 动态脑网络模型假说

综上, 在宏观上考察焦虑如何调节执行功能相关的脑网络可塑性变化, 包括脑网络功能连接模式、网络间神经振荡和网络间的因果调控关系; 在微观上思考神经递质和炎症细胞因子如何参与调控“焦虑与执行功能”以及脑网络交互变化, 对理解焦虑的神经机制尤为重要。基于此, 作者提出焦虑等情绪和执行控制动态交互的动态脑网络模型假说^[28](图1), 主要包含3层意思: 一是突显网络与执行控制网络、默认网络以及感知觉网络动态交互, 完成情绪和认知控制信息的加工和资源转化; 二是网络间的神经振荡可能负责完成以上的资源转化和信号同步; 三是神经调控系统蓝斑(locus coeruleus, LC)——甲肾上腺素(norepinephrine, NE)系统可能通过神经递质对以上过程进行调控。

以上假说也得到一些实验的支持。例如, 在研究中通过对情绪唤醒(皮肤电)与自发脑活动间的关系研究, 发现扣带前回和脑岛等任务正相关的突显网络节点脑区的自发神经活动强烈; 而扣带回后部和腹内侧前额

叶等默认网络节点脑区的自发神经活动较弱。当观看负性图片时, 其皮肤电等自主神经活动动态波动, 同时突显网络内部的功能连接在动态变化, 两者变化高度协同, 提示突显网络的动态性可能是情绪加工动态性的神经基础^[29]。我们的研究发现, 焦虑个体在对冲突刺激的预期加工中, 脑电活动的微状态有明显异常, 主要源于扣带前回为中心的突显网络^[18], 而突显网络向控制网络自下而上的信息输入异常, 是导致焦虑个体对冲突预期与执行控制的主要机制^[17]。这还需要大量的研究直接验证, 比如在应激和焦虑对执行功能调节的任务中, 加入瞳孔直径的直接测量; 另外, 可以使用药物操作, 调节LC-NE水平, 考察情绪网络和执行控制网络交互的变化。

LC是应激反应的主要节点, 整合了来自多种应激反应神经回路的输入, 并对整个中枢神经系统(central nervous system, CNS)释放NE, 以提高警惕和焦虑感^[30]。强烈的LC激活能快速打断正在进行的脑反应, 并且极大增强脑网络连接, 其中突显网络和杏仁核网络受到的影响最大, 这有利于大脑对突显信息的处理。小鼠研究发现, 即便是单一的急性应激源已可能造成与某些应激行为关联的蓝斑核功能长期变化, 这可能是应激诱发疾病的潜在原理。研究发现, 前额叶可以通过GABA能神经元自上而下抑制杏仁核反应, 其中, 背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)被认为是有意识下调杏仁核活动的区域, vmPFC则被认为是无意识下调杏仁核活动的区域; 蓝斑能通过分泌去甲肾上腺素促进杏仁核激活。从神经生物学角度看, 杏仁核中主要的兴奋性神经递质是谷氨酸^[31], 蓝斑分泌NE和前额叶分泌的GABA是影响这种兴奋性信息传递的神经调节剂。GABA控制了基底外侧杏仁核与中央杏仁核之间的信息传递^[32], 并且抵消了谷氨酸引起的兴奋性神经冲动, 然而, NE又可以抵消来自GABA的抑制作用。LC不仅影响唤醒度, 还影响恐惧学习效果 and 情绪调节能力。我们发现, 炎症通过以腹内侧前额叶为中枢的脑网络来影响行为特征。在高压情况下, LC通过增强杏仁核功能同时减弱前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)功能来促进恐惧学习; 在低压情况下, LC增强PFC功能, 从而提高内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)对杏仁核自上而下的抑制效果, 进而促进恐惧消退^[33]。因此, LC-NE对mPFC的作用可以通过倒U型来描述, LC激活过小时, mPFC对杏仁核抑制作用也弱; LC激活适中时, mPFC对杏仁核抑

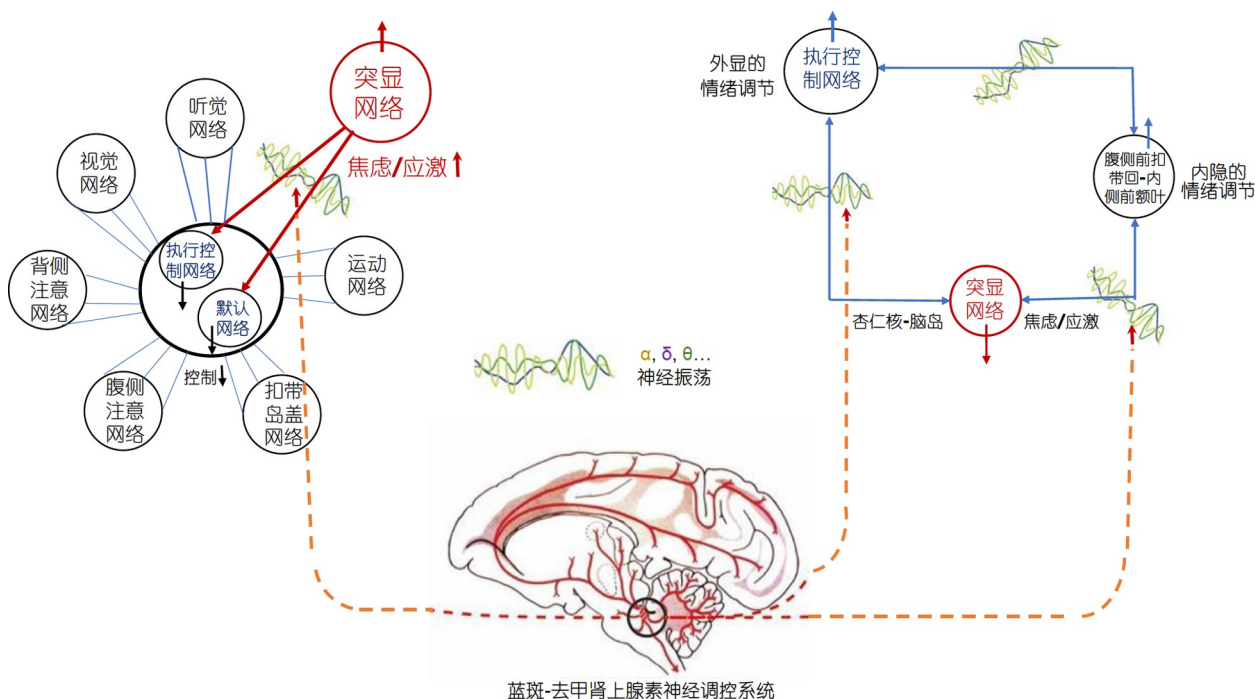


图1 焦虑与执行控制的动态脑网络模型

Figure 1 Dynamic brain network model of anxiety and executive control

制能力最强; LC激活过强时, 反而抑制mPFC对杏仁核的抑制。我们关于炎症网络机制的前期研究揭示了4种抑郁症状所对应的炎症网络以及它们在预测症状时的准确率。腹侧纹状体(ventral striatum, VS)-vmPFC功能连接能预测快感缺失(anhedonia); 背侧尾状核-vmPFC功能连接能预测精神运动迟滞; 杏仁核-vmPFC功能连接能预测焦虑水平; 抑郁(纹状体)和焦虑(杏仁核)两个环路可能交汇在VS^[34]。

2 焦虑的诊断标记与预测指标

如上所述, 在DSM-5诊断系统中, 焦虑障碍主要包括GAD、PD和SAD等类型。不同类型焦虑障碍之间的临床表现既存在共性, 也存在特异性, 而且焦虑障碍与其他精神疾病共病的比例也较高, 导致临床诊断和鉴别诊断都存在一定的困难。目前焦虑障碍的诊断仍依赖于结构性访谈、量表和行为观察等主观方法, 诊断结果容易受医生经验、患者自我觉知能力、量表标准化程度等因素影响, 缺乏客观精准的生物标记。突破传统基于症状描述的诊断方法, 探索焦虑障碍客观、精准诊断的生物标记是面向临床的重大需求, 亦是当下研究的热点。

外周血容易采集并具有丰富的检测指标, 为躯体

疾病的诊断提供了大量的客观标记物, 在精神疾病客观诊断中也具有重要的潜在价值。研究表明, 焦虑障碍具有明显的遗传倾向, 是多基因联合作用的结果, 存在包括单胺氧化酶A、儿茶酚氧甲基转移酶、5-HTT、5-HT 1A受体和CRF受体等基因的突变或表达异常。其中, 5-HTT基因多态性被认为与焦虑障碍的易感性的相关性较强。此外, 焦虑障碍患者外周血中多达数十种微小RNA(miRNA)的表达水平发生变化, 其中miR-4484、miR-4674、miR-501-3p、miR-663、miR-4505等的表达水平与焦虑程度呈现一定的相关性^[35]。miRNA作为外周生物标志物已经应用于癌症的诊断和生存期预测。因此, miRNA作为基因表达的调节剂有可能是焦虑障碍客观诊断的潜在生物标志物。白细胞介素和炎症趋化因子在焦虑障碍的免疫调节反应中扮演着重要角色。研究表明, 外周血中多个炎症细胞因子(IL-1 α 、IL-4、IL-17、IFN- γ 等)与患者的焦虑水平具有相关性, 提示炎症细胞因子可能可以作为鉴别具有不同特点的广泛性焦虑障碍患者的特征性指标。此外, 焦虑障碍患者血液中多种神经递质(乙酰胆碱、5-HT、多巴胺、去甲肾上腺素等)的含量明显异常, 但不同研究的结果一致性较差, 至今未能纳入临床诊断体系。尽管上述研究表明以上外周血指标在焦虑障碍的

诊断中具有一定的价值,但目前研究中还未真正用于进行疾病的分类诊断,尚需进一步探索。

无创探索大脑的先进技术蓬勃发展,为发现焦虑的神经生物学标记提供了可能。脑电研究发现不同频段的神经电活动(神经振荡)与焦虑状态相关,其中证据最多的是Alpha (8~12Hz)、Theta (4~7Hz)和Gamma (30~100Hz)频段。例如,Alpha频段的活动可以预测焦虑个体的冲突控制行为^[18];而且,增强额叶Alpha频段对称性的神经反馈技术可减少健康被试和酒精成瘾者的焦虑情绪^[36]。同时,事件相关电位(event-related potential, ERP)因具有高分辨率、实时性和无创性的优势,也在焦虑障碍的早期识别中具有极大优势。研究发现,焦虑个体存在认知事件相关电位P300的异常,表现为P300波幅降低和潜伏期延迟;听感觉门控电位P50抑制存在缺损,不能有效滤过无关信息。多个研究一致发现,错误相关负波(error-related negativity, ERN)与成年焦虑障碍的严重程度呈正相关,在广泛性焦虑障碍和强迫症患者中均表现为ERN幅度增强^[36,37]。ERN,有时也叫反馈负波或反馈相关负波,是焦虑个体在决策中的特异性成分^[38,39],提示其可用作评估焦虑风险和诊断焦虑障碍的潜在生物标记。

神经影像学研究表明,焦虑障碍患者存在前额叶-边缘系统神经环路的结构和功能异常,主要包括前额叶皮层、海马、杏仁核、脑岛、眶额叶皮层、扣带回等脑区,该神经环路在情绪调节、执行控制及决策中起重要作用,与“恐惧性条件化”关系密切,可能是反映焦虑障碍病理机制的神经影像标志^[40]。国内学者从脑网络层面探讨了社交焦虑障碍患者的额脑功能,证实患者存在额叶-边缘系统环路功能连接异常^[41]。我们的研究发现,焦虑和应激下去甲肾上腺素分泌迅速增加和下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)激活伴随皮质醇分泌增加,从而导致前额叶高级执行功能下降或暂时受损^[22,23]。近来脑影像指标也逐渐被用于研究焦虑障碍的客观诊断和预测。有研究发现,静息态脑影像的局部一致性指标在区分社交焦虑障碍和正常人中的准确率为76.25%、敏感度70%、特异度82.5%,起到显著作用的脑区包括默认网络、背侧注意网络、自我参照网络和感觉网络,其中左侧内侧前额叶皮层的权重最大。基于特定任务下脑影像特征区分社交焦虑障碍患者和正常人的研究,发现威胁性面孔刺激下的脑激活特征具有较好的分类准确性,包括额叶、边缘系统、顶叶、颞叶及枕叶在内

的大尺度脑网络特征均有助于社交焦虑障碍的诊断^[42]。我们分别采用功能磁共振成像技术和近红外光成像技术,基于静息态脑网络连接,建立了特质焦虑^[43]和状态焦虑^[44]的个体化预测模型。以上研究提示,前额叶-边缘系统神经环路关键脑区的影像学特征可能是有助于焦虑障碍诊断的影像学生物标记,但主要关注于特定焦虑障碍或亚临床焦虑个体,需要进一步明确不同焦虑障碍亚型是否存在共同和特异的诊断标记。

此外,焦虑与抑郁在临床上存在较高的共病,并且前额叶-边缘系统神经环路也被认为是抑郁的神经标记^[45]。如何寻找焦虑特异性的诊断标记和预测指标,尤其在焦虑抑郁共病的情况下,也是当前关注的热点问题。我们采用静息态功能磁共振脑成像结合机器学习方法的研究发现,基于脑网络连接的标记既可以预测个体的焦虑水平,也可以预测个体的抑郁水平,表明二者在一定程度上存在共同的脑网络机制;而通过机器学习的方法,可以对二者进行有效的分离。二者在脑网络连接上的主要区别在于,焦虑特异性的脑网络更多在于前额叶-皮下和核团以及前额叶-岛叶通路的异常,而抑郁特异性的脑网络更多在于脑干-边缘系统通路的异常^[43]。此外,针对焦虑和抑郁特异的核心临床症状,揭示其关键认知计算机制的变化特征及相关神经标记,也可用作焦虑抑郁特异性的指标,如焦虑个体过度的恐惧回避行为和抑郁个体奖赏寻求的缺失等,分别结合强化学习等计算模型和脑成像技术,可在认知计算特征和大尺度脑网络水平对二者进行鉴别和区分^[46]。

综上,研究发现,焦虑障碍存在一系列神经生化、电生理、脑结构与功能环路以及网络层面的异常模式,提示生物学指标有望在焦虑障碍的早期识别、精准诊断中发挥重要作用。虽然这些生物学指标的变化都在一定程度上表现出与焦虑障碍状态的关联,但是这些指标独立来看都不具备足够的准确性和特异性。此外,目前研究仅基于单一维度指标对焦虑障碍和正常人群进行分类,尚无研究进行焦虑障碍亚型间以及和其他相关精神障碍间的鉴别,远未达到精准诊断的目的。因此,未来研究需融合精神病学、心理学、多模态神经影像、认知神经科学和计算建模等跨学科方法,构建基于脑成像(关注于前额叶-边缘系统神经环路)、电生理(节律特征及ERN等)、基因(5-HTT基因多态性及miRNA)、神经生化(炎症因子及神经递质)的多维指标体系,基于数据挖掘和机器学习算法构建焦虑障碍的分类模型,实现焦虑障碍与正常人群及其他精神障碍

乃至焦虑障碍亚型之间的精准鉴别。

3 焦虑的干预与治疗

3.1 抗焦虑药物治疗

经典的抗焦虑药以苯二氮类为主, 包括利眠宁、安定及其衍生物。Vicente和Zangrossi^[47]研究表明, 选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI)类药物产生导致的抗焦虑作用是由5-HT_{2C}受体介导的。长期应用帕罗西汀能够减弱5-HT_{2C}受体的反应性, 可以抑制5-HT_{2C}受体激动剂mCPP(meta-chlorophenylpiperazine)所导致的焦虑相关的行为, 增强应激刺激引起的脑内5-HT的翻转。长期应用SSRI类药物产生抗焦虑作用与5-HT_{2C}受体调控5-HT及5-HT_{2C}受体的脱敏有关^[47]。SSRI类药物引起的食欲降低, 以及运动抑制效应可以被5-HT_{2C}受体拮抗剂所阻断。5-HT_{2C}受体阻断剂还可以改善睡眠和异常分泌的催乳素。因此, 5-HT_{2C}受体可能在抗焦虑药的快速起效中扮演重要角色。目前, Servier公司研发的阿戈美拉汀(Agomelatine)是一种新型的具有激动褪黑素MT₁、MT₂受体和5-HT_{2C}受体拮抗作用的抗抑郁药, 动物研究和临床研究的结果都显示出其确切的抗焦虑效果^[48], 在临床研究中, 相比于其他传统SNRI抗焦虑药物, 表现出起效更快、停药反应少和较好的耐受性, 为焦虑障碍患者的治疗带来新的选择。因而, 5-HT_{2C}受体无论在药物快速起效抗焦虑方面, 还是减少抗焦虑药副作用方面都起了至关重要的作用, 兼有5-HT_{2C}受体拮抗作用的多靶点抗焦虑药物可能具有强效的抗焦虑作用, 而且这一设想可能代表新型抗焦虑药物的研发方向^[49]。

综合以上国内外同行和作者的前期研究, 金增亮教授课题组^[50]认为, 单胺能5-HT系统和非单胺能Glu/GABA系统都是介导抗焦虑药起效的重要环节并且在前额皮层、海马和中缝背核具有相互作用的脑区, 因此提出了单胺(5-HT)-Glu/GABA长神经回路假说, 其中兴奋/抑制再平衡是抗焦虑药起效的关键步骤。我们认为, 该通路的快速激活和持续的正强化可能是前额皮层迅速达到兴奋/抑制平衡, 并通过BDNF(brain-derived neurotrophic factor)-mTOR(mammalian target of rapamycin)途径快速增强突触可塑性而达到强效抗焦虑作用的重要机制^[50]。

基于这些研究发现, 金增亮教授跟北京广为医药

顾为博士团队合作设计合成了一系列结构完全新颖且具有潜在抗焦虑作用的全新机制化合物, 在离体和整体水平进行了筛选和评价, 其中GW117化合物对5-HT_{2C}受体、5-HT转运蛋白(serotonin transporter, SERT)和褪黑素MT₁和MT₂受体具有较强亲和力, 且对褪黑素MT₁和MT₂受体具有较强激动活性, 同时对5-HT_{2C}受体具有拮抗作用并兼有抑制5-HT重摄取抑制作用。目前国内外无此类多靶点组合的药物上市。采用灌胃给药方式, GW117在1~40 mg/kg剂量范围内在多个焦虑障碍动物模型上具有强效、快速的抗焦虑作用, 安全性评价显示小鼠口服LD₅₀>2000 mg/kg, 大于有效剂量400倍以上, 安全窗较宽。GW117结构新颖, 合成工艺稳定可靠, 成本较低, 适用于工业化生产, 易溶于水且口服有效。更重要的是, GW117目前已获得国家药监局的临床试验许可, 正在开展II期临床试验。同时, GW117目前已获得中国发明专利授权^[51], 正在进入美日欧加澳等主要药物市场, 具备明确的成药可能与市场前景。

3.2 神经反馈干预焦虑障碍研究

神经反馈是一种通过使用主动调控神经活动从而达到调节大脑状态的神经调控技术。与声光电磁等被动式神经调控技术不同, 神经反馈副作用小, 适用人群广。早在1978年, 脑电神经反馈已被应用于特质性焦虑被试者, 通过增强alpha频段脑电能量降低高焦虑特质人群的焦虑情绪^[52]。后续文献中报道过可通过升高感觉运动节律或降低高频beta节律改善焦虑障碍状^[53]。我们在临床实践中发现, 社交焦虑障碍患者的前额叶alpha节律活动出现半球不对称性, 而且通过增强alpha波和theta波的神经反馈训练可以缓解广泛性焦虑障碍患者的焦虑情绪^[54]。

尽管现有神经反馈技术已发现若干治疗焦虑障碍的有效脑电靶标并逐步用于临床干预, 但现有靶标多集中于局部脑区的神经振荡, 缺乏针对神经环路层面靶标的研究。最近的多项神经影像研究已证明, 焦虑情绪的加工并非由单一脑区独立完成, 而是由包括杏仁核、脑岛、前扣带回在内的情绪加工网络和包括背外侧前额叶、顶叶、腹内侧前额叶和后扣带回等区域的认知加工网络间的交互作用完成。例如, 通过高密度脑电溯源分析可以发现焦虑个体会表现出theta波段内侧前额皮层-后扣带回的功能连接以及beta波段内侧前额皮层-前扣带回脑连接的显著下降^[55]。基于高密度脑电

的图论研究发现, 社交焦虑个体的多种脑网络参数, 如加权相位滞后指数、特征路径长度、聚类系数和小世界网络等, 与健康被试有明显差异^[56]. 随着焦虑相关神经环路的逐步发现, 通过神经反馈技术调节神经环路以干预焦虑障碍将成为可能, 并已逐步得到尝试. 例如, 近期的一项实时功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)神经反馈研究成功地通过调节杏仁核-腹外侧前额叶皮层功能连接和背外侧前额叶皮层-前扣带回功能连接有效缓解了个体的焦虑状态^[57]. 尽管刚起步, 基于神经环路的神经反馈干预研究仍存在很多局限, 如选取的神经环路靶点较简单、缺乏对照组和大样本实验、基于fMRI的神经反馈较难推广等, 但该类研究可证明特定神经环路和焦虑障碍状的因果联系, 也为发展有效干预手段提供了重要的新靶点. 因此, 有必要选取与特定神经环路(而非局限于局部脑区神经活动)相关的神经标记作为治疗焦虑障碍的新靶点, 通过考察神经反馈训练对神经环路的调制效果和对焦虑障碍状的缓解效果以确定新靶点的有效性, 并最终发展可以有效缓解焦虑的主动式神经调控手段.

另一方面, 传统神经反馈主要基于表面脑电的简单节律特征作为反馈信号. 但随着近年来脑电分析技术的飞速发展, 脑电的实时去噪、溯源、连接估计和因果网络构建等成为可能^[58], 大大丰富了神经反馈可用的神经标记. 例如, 一项研究通过溯源和机器学习算法从表面脑电实时估计杏仁核活动并用于神经反馈, 结果显示, 对杏仁核活动的神经反馈调控可以加强前额叶皮层和杏仁核之间的回路并有效缓解述情障碍^[59]. 我们也发展出了新型的实时检测神经振荡相位并据此实现闭环精准调控神经振荡频率和幅度的神经反馈技术^[60], 可以有效解决神经反馈效果个体差异大的问题, 快速、灵活、一致性高地实现对患者神经节律的调控和情绪行为的干预.

综上所述, 随着焦虑神经环路的逐步清晰和脑电神经反馈技术的不断突破, 发展以焦虑神经环路标记为脑电靶点的神经反馈技术既有必要也有可能, 相关研究将为焦虑障碍干预提供新型、有效和实用的手段.

3.3 经颅刺激技术干预焦虑障碍研究

已有研究表明了深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)对脑功能障碍的临床有效性^[61]. 然而基于DBS对焦虑障碍的疗效还不明确, 皮层下丘脑下核

(subthalamic nucleus, STN)刺激装置的放置手术不仅有创, 而且价格昂贵. 因此, 利用经颅刺激技术, 包括经颅磁刺激、经颅直流电刺激、经颅光子生物调节等, 干预焦虑障碍日益得到关注.

经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可以实现无创精准皮层靶点的神经环路调控^[62], 但如何确立有效的皮层靶点是主要难题. 我们的研究提示, 杏仁核是皮层-皮层下焦虑相关的情绪与情绪控制神经环路重要皮层下节点^[27]. 通过刺激背外侧前额叶, 改变前额叶-杏仁核通路活动, 可有效调节焦虑个体对恐惧刺激的注意^[63]. 而前额叶到皮层下核团的连接也被发现可有效预测个体的焦虑水平^[44]. 这些发现为通过精确定位皮层靶点, 通过干预皮层-皮层下核团环路的活动, 来改善个体临床焦虑障碍状、预测干预后疗效, 提供了重要的理论指导和实验证据.

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性、低强度、利用恒定弱电流(1~2 mA)调节大脑皮质神经细胞活动的技术, 通过放置于头皮的电极释放弱电流对脑部进行定点刺激的无痛治疗手段. tDCS在治疗焦虑、情绪、认知障碍等方面有广阔的应用前景. 有焦虑症状的个体往往对所处环境的威胁性刺激有过于警觉的趋势, 他们偏向收集威胁性信息致使他们的焦虑水平过高. Coffman等人^[64]研究表明, 对脑部注意力控制区域进行定向刺激, 可以提高注意偏向修正(attentional bias modification, AMB)干预措施的效率. 通过与对照组相比, 接受过tDCS刺激的健康受试者由认知训练引导的注意偏向有更明显的改变, 该研究揭示了怎样将神经影像学发现应用于为神经刺激治疗来识别合适位点, 提高了临床干预措施的效率^[64]. 研究表明, 刺激背外侧前额叶可增强注意皮层的控制功能, 减少杏仁核对威胁刺激的注意偏向, 这一认知神经机制可能是tDCS对情绪障碍有治疗效果的原因. 研究者对比了在tDCS刺激与伪刺激条件下被试对威胁刺激注意偏向的差异. 结果表明, 只有在低注意负荷条件下, tDCS显著减少了左、右侧杏仁核对威胁刺激的注意偏向^[64]. 经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)是优化tDCS刺激模式和刺激参数的新脑刺激技术, 在治疗焦虑、情绪、认知障碍等方面有比tDCS更好的效果. 采用tACS技术可以用来治疗重症抑郁症患者, 使用非侵入性的tACS刺激程序调节60~76岁成人远程 θ 波间的相互作用, 结果不仅观察到神经同步模式的优先增加, 而

且也观察到了信息流的发送者与接收者在额叶皮层内、颞叶皮层内以及两皮层间的返回关系,为今后脑功能的非药理学干预奠定了基础^[65]。

经颅光子生物调节(transcranial photobiomodulation, tPBM)是一种新兴的、非侵入性大脑神经功能调节技术。该技术通过采用低功率和高通量的近红外光以非破坏性和非热的方式促进大脑组织内线粒体细胞色素c氧化酶(cytochrome c oxidase, CCO)活性,从而提高大脑氧化和代谢效率,促进大脑神经保护和认知增强。相比于其他刺激手段,如经颅磁刺激、经颅直流电刺激和深部脑刺激等),经颅光子生物调节具有安全性好、便携性强、性价比高优点,更易于焦虑障碍患者接受及开展个体化干预治疗。

早在1960年,研究人员已经发现了光对生物组织的神经调节和神经保护作用,但是直到最近才将低强度光刺激作为一种神经心理干预手段用于脑功能调节上。目前,动物和人脑研究已发现, tPBM具有改善认知、调节情绪以及改善抑郁的积极作用^[66]。对重度抑郁症患者前额叶进行多次光刺激,能有效调节重度抑郁症患者的抑郁和焦虑情绪。对抑郁症患者双侧前额叶和颞叶进行光刺激治疗,患者的抑郁症状显著降低,自杀倾向得到缓解。对广泛性焦虑障碍患者的前额叶进行光刺激治疗,发现光刺激不但能够改善焦虑障碍患者的情绪,还能促进患者的睡眠质量。除此之外,光刺激最近也用于其他疾病病人的情绪调节,用以改善患者的情绪失调、焦虑和易怒症状^[67]。

3.4 临床心理行为干预焦虑障碍研究

认知行为疗法(cognitive behavior therapy, CBT)在焦虑障碍治疗中的疗效明确,并被多国治疗指南列为焦虑障碍的一线治疗。在临床研究中CBT对焦虑障碍的疗效也得到验证,在一项纳入了41项研究、2843名焦虑障碍患者的荟萃分析中^[68],将诊断为广泛性焦虑、强迫症(obsessive compulsive disorder, OCD)、惊恐和社交焦虑的患者,随机分配到CBT心理治疗组和安慰剂组,发现与安慰剂相比, CBT对治疗焦虑障碍有明显疗效,尤其对创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)、SAD和PD疗效更显著。

有学者认为, CBT是GAD心理疗法的“黄金标准”^[69]。最近的一项荟萃分析调查了CBT后对焦虑相关疾病的缓解率,发现48%的患者在治疗后获得了症状缓解^[70]。DeMartini等人^[71]将75例GAD患者随机分为3组,

分别采用CBT中认知疗法、理性情绪行为疗法及接受与承诺疗法对GAD进行治疗,结果发现,与治疗前比较,3种治疗方法均缓解了GAD症状,改善了功能失调的自动思维,组间无显著差异,表明CBT中的任何心理治疗方法都是治疗GAD的首选。

CBT也是治疗SAD的有效方法。一项系统文献综述检索了25项对SAD患者进行CBT治疗的相关研究,对治疗后评估的多变量荟萃分析发现, CBT在减少社交焦虑、抑郁、一般焦虑和改善生活质量方面优于对照组。组内效应量显示, CBT治疗后12个月或更长时间,社交焦虑和生活质量的症状持续改善,抑郁和一般焦虑障碍状的症状持续改善^[72]。

Bilet等^[73]对112例PD和广场恐怖症患者进行了CBT团体心理治疗,并进行了12~31年长期随访,研究显示超过93%的患者预后良好,生活质量改善明显,该研究为CBT团体心理治疗的长期有效性提供了实证支持。为进一步评估CBT对焦虑障碍的长期效果, Oerbeck等人^[74]在前期研究的基础上进行了一项前瞻性长期随访研究,对30名患有选择性缄默症的儿童采用了CBT治疗,经过5年随访研究,大部分患者的生活质量良好,临床症状显著减少,证明了CBT的长期有效性。最近关于CBT治疗焦虑相关障碍长期疗效的荟萃分析结果表明,在CBT治疗12个月后,与对照组相比, GAD和SAD患者的症状显著改善, PDST的疗效改善更显著,随访12个月或更长时间,并未报告复发率^[75]。另有研究对337例接受CBT治疗的患者复发率进行荟萃分析,发现总复发率为14%,不同诊断之间没有显著差异^[76]。最近针对CBT治疗焦虑障碍有效成分的作用机制的系统回顾分析,共纳入了50项研究,发现提示治疗关系已被确定为治疗的潜在“有效成分”。治疗关系的要素包括联盟、协作、目标共识、群体凝聚力、共情、积极关注、反馈、情绪表达、结果预期、治疗可信度、联盟破裂修复等11个要素,其中群体凝聚力和结果预期2个因素对CBT治疗焦虑障碍有显著的疗效^[77]。

综上,鉴于焦虑障碍的发病机制以及诊断治疗现状,全面精准解析焦虑障碍的多维发病机制,突破传统基于症状描述的焦虑障碍诊断方法,采用神经影像、神经生理生化等多种检测及评估手段,筛选和鉴定用于焦虑障碍预测、识别和早期诊断的客观标记,筛选焦虑障碍治疗新靶标,研发新型靶向药物,建立焦虑障碍早期预防、精确诊断和治疗策略,有效缓解高风险人群的焦虑问题与症状,已经迫在眉睫,不仅具有重要

的科学意义,还具有重大的临床价值与应用前景,将产生巨大的社会效益和经济效益。

4 焦虑的脑科学研究展望

未来研究通过焦虑发病机制及临床转化研究,为焦虑障碍的预防和诊疗新策略提供科学依据可从以下几个方面进行着手: (1) 建立焦虑的啮齿类和灵长类动物模型及测试体系,以前额叶等高级皮层为中心,全面揭示焦虑的分子和环路机制及其对机体神经-内分泌-免疫系统的影响,精准解析焦虑障碍的多维度发病机制; (2) 融合生理心理、认知计算、脑电与神经影像组学、神经生理生化以及遗传影像学等多维度多模态数据,构建适合我国常见焦虑障碍诊断与分型的客观指标体系; (3) 筛选和确定焦虑障碍药物治疗和神经调控的有效新靶标,实现针对焦虑障碍早期的个体化精准干预治疗,开发焦虑障碍早期干预治疗新策略; (4) 在青少年和成年人群中构建焦虑预测模型,开发基于焦虑高危因素人机交互的网络化自助预防策略并验证其效果,验证结合新疗法的联合策略在焦虑障碍治疗中的效果,制定焦虑障碍的优化治疗方案,修订焦虑障碍诊疗指南。

在机制上,首先创建焦虑的啮齿类和非人灵长类动物模型,利用啮齿类动物的焦虑样回避及社交回避等行为和非人灵长类动物的生理指标、内分泌指标及行为学表型来进行从分子到神经影像学的多维度焦虑水平的评测;综合电生理、光遗传、在体显微成像等技术研究以前额叶皮层为核心的上下游核团及环路的神经活动,在分子-细胞-环路水平解析焦虑发病机制,在灵长类动物模型上探查焦虑的预测识别和早期诊断

的客观标记,探讨焦虑对机体神经-内分泌-免疫系统的影响,解析焦虑影响内分泌和免疫系统的环路基础。

在临床上,着手建立基于脑与认知的焦虑障碍多维度客观标记体系。可采用国际最新有关精神障碍诊断与分离的多维度分类(dimensional approaches to research classification)以及“研究领域标准”(research domain criteria, RDoC),根据焦虑障碍现有诊断标准,选取焦虑风险群体和障碍群体作为研究对象并形成基础研究队列;采用生理心理检测、精巧认知行为范式以及认知计算建模等方法和技术,解析焦虑在生理心理与认知计算层面的异常模式;采用脑电与神经影像组学方法和技术,解析常见焦虑障碍的认知神经环路异常模式,尤其是蓝斑核、丘脑旁核、杏仁核与伏隔核跟前脑岛、背侧扣带回前部、腹内侧面额叶和背外侧前额叶等关键通路在结构与功能层面的异常模式;采用遗传影像技术方法,通过建立儿童青少年焦虑障碍研究队列,识别风险基因与环境因素对上述焦虑相关神经环路的交互调节作用;结合多维度客观标记和多模态脑成像指标建立诊断分类预测模型;基于多维度的客观标记与特征指标,融合多模态脑成像技术和电磁刺激技术,开发无创精准有效个体化的靶点定位和参数设置方法,探索和优化药物与非药物干预技术,筛选和确定焦虑障碍治疗的有效新靶标;最后,结合多模态神经调控新靶标,提出新型干预与治疗方案。将临床研究与基础研究相结合,围绕焦虑障碍的三级预防,即病因预防,早发现、早诊断、早治疗以及临床治疗优化、预防功能损害,从预防、诊断、治疗三个层面深入开展研究,提高临床治疗效率及改善焦虑障碍临床预后。

参考文献

- 1 Poo M, Du J, Ip N Y, et al. China Brain Project: Basic neuroscience, brain diseases, and brain-inspired computing. *Neuron*, 2016, 92: 591–596
- 2 Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: A cross-sectional epidemiological study. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6: 211–224
- 3 Holmes E A, O'Connor R C, Perry V H, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: A call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry*, 2020, 7: 547–560
- 4 Qiu J, Shen B, Zhao M, et al. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: Implications and policy recommendations. *Gen Psych*, 2020, 33: e100213
- 5 Penninx B W, Pine D S, Holmes E A, et al. Anxiety disorders. *Lancet*, 2021, 397: 914–927
- 6 Polanczyk G V, Salum G A, Sugaya L S, et al. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Child Psychol Psychiatry*, 2015, 56: 345–365
- 7 La Maison C, Munhoz T N, Santos I S, et al. Prevalence and risk factors of psychiatric disorders in early adolescence: 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2018, 53: 685–697

- 8 Clauss J A, Blackford J U. Behavioral inhibition and risk for developing social anxiety disorder: A meta-analytic study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, 51: 1066–1075.e1
- 9 Lawrence P J, Murayama K, Creswell C. Systematic review and meta-analysis: Anxiety and depressive disorders in offspring of parents with anxiety disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2019, 58: 46–60
- 10 Zhou Z, Li Y, Zhang Y, et al. Differential effects of generalized anxiety and separation anxiety on brain structural development during adolescence. *J Affective Disord*, 2023, 339: 478–485
- 11 Cisler J M, Koster E H W. Mechanisms of attentional biases towards threat in anxiety disorders: An integrative review. *Clin Psychol Rev*, 2010, 30: 203–216
- 12 Bar-Haim Y, Lamy D, Pergamin L, et al. Threat-related attentional bias in anxious and nonanxious individuals: A meta-analytic study. *Psychological Bull*, 2007, 133: 1–24
- 13 Mogg K, Bradley B P. A cognitive-motivational analysis of anxiety. *Behaviour Res Ther*, 1998, 36: 809–848
- 14 Huang Y X, Luo Y J. Temporal course of emotional negativity bias: An ERP study. *Neurosci Lett*, 2006, 398: 91–96
- 15 Xu P, Gu R, Broster L S, et al. Neural basis of emotional decision making in trait anxiety. *J Neurosci*, 2013, 33: 18641–18653
- 16 Xu P, Van Dam N T, van Tol M J, et al. Amygdala–prefrontal connectivity modulates loss aversion bias in anxious individuals. *NeuroImage*, 2020, 218: 116957
- 17 Han S, Gao J, Hu J, et al. Disruptions of salience network during uncertain anticipation of conflict control in anxiety. *Asian J Psychiatry*, 2023, 88: 103721
- 18 Han S, Hu J, Gao J, et al. Neural dynamics and coupling underlying uncertain anticipatory conflicts in anxious individuals. *Cerebral Cortex*, 2022, 32: 4284–4292
- 19 Bishop S J. Neurocognitive mechanisms of anxiety: An integrative account. *Trends Cogn Sci*, 2007, 11: 307–316
- 20 Kim M J, Whalen P J. The structural integrity of an amygdala–prefrontal pathway predicts trait anxiety. *J Neurosci*, 2009, 29: 11614–11618
- 21 Li S, Wang Y, Xu P, et al. Surface morphology of amygdala is associated with trait anxiety. *PLoS One*, 2012, 7: e47817
- 22 Qin S, Young C B, Duan X, et al. Amygdala subregional structure and intrinsic functional connectivity predicts individual differences in anxiety during early childhood. *Biol Psychiatry*, 2014, 75: 892–900
- 23 Qin S, Young C B, Supekar K, et al. Immature integration and segregation of emotion-related brain circuitry in young children. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 7941–7946
- 24 Paulus M P, Stein M B. Interoception in anxiety and depression. *Brain Struct Funct*, 2010, 214: 451–463
- 25 Stein M B. Public health perspectives on generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*, 2004, 65(Suppl): 3–7
- 26 Sylvester C M, Corbetta M, Raichle M E, et al. Functional network dysfunction in anxiety and anxiety disorders. *Trends Neurosci*, 2012, 35: 527–535
- 27 Xu J, Van Dam N T, Feng C, et al. Anxious brain networks: A coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of resting-state functional connectivity studies in anxiety. *Neurosci BioBehav Rev*, 2019, 96: 21–30
- 28 Geng H, Xu P, Qin S, Luo Y J. Dynamic interplay of large-scale functional brain networks underlies emotion, executive control and their interactions. *Neurosci Bull*, 2023, in press
- 29 Fan J, Xu P, Van Dam N T, et al. Spontaneous brain activity relates to autonomic arousal. *J Neurosci*, 2012, 32: 11176–11186
- 30 Borodovitsyna O, Flamini M D, Chandler D J. Acute stress persistently alters locus coeruleus function and anxiety-like behavior in adolescent rats. *Neuroscience*, 2018, 373: 7–19
- 31 Pape H C, Pare D. Plastic synaptic networks of the amygdala for the acquisition, expression, and extinction of conditioned fear. *Physiol Rev*, 2010, 90: 419–463
- 32 Royer S, Martina M, Paré D. An inhibitory interface gates impulse traffic between the input and output stations of the amygdala. *J Neurosci*, 1999, 19: 10575–10583
- 33 Giustino T F, Maren S. Noradrenergic modulation of fear conditioning and extinction. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 43
- 34 Yin L, Xu X, Chen G, et al. Inflammation and decreased functional connectivity in a widely-distributed network in depression: Centralized effects in the ventral medial prefrontal cortex. *Brain Behav Immun*, 2019, 80: 657–666
- 35 Meydan C, Shenhar-Tsarfaty S, Soreq H. MicroRNA regulators of anxiety and metabolic disorders. *Trends Mol Med*, 2016, 22: 798–812
- 36 Mennella R, Patron E, Palomba D. Frontal alpha asymmetry neurofeedback for the reduction of negative affect and anxiety. *Behaviour Res Ther*, 2017, 92: 32–40
- 37 Meyer A, Hajcak G, Torpey-Newman D, et al. Early temperamental fearfulness and the developmental trajectory of error-related brain activity. *Dev PsychoBiol*, 2018, 60: 224–231
- 38 Gu R, Huang Y X, Luo Y J. Anxiety and feedback negativity. *Psychophysiology*, 2010, 47: 961–967
- 39 Gu R, Ge Y, Jiang Y, et al. Anxiety and outcome evaluation: The good, the bad and the ambiguous. *Biol Psychol*, 2010, 85: 200–206

- 40 Craske M G, Stein M B. Anxiety. *Lancet*, 2016, 388: 3048–3059
- 41 Yang X, Liu J, Meng Y, et al. Network analysis reveals disrupted functional brain circuitry in drug-naïve social anxiety disorder. *NeuroImage*, 2019, 190: 213–223
- 42 Xing M, Fitzgerald J M, Klumpp H. Classification of social anxiety disorder with support vector machine analysis using neural correlates of social signals of threat. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 144
- 43 Wang Z, Goerlich K S, Ai H, et al. Connectome-based predictive modeling of individual anxiety. *Cerebral Cortex*, 2021, 31: 3006–3020
- 44 Duan L, Van Dam N T, Ai H, et al. Intrinsic organization of cortical networks predicts state anxiety: An functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *Transl Psychiatry*, 2020, 10: 402
- 45 Bennett M R. The prefrontal–limbic network in depression: A core pathology of synapse regression. *Prog Neurobiol*, 2011, 93: 457–467
- 46 Bishop S J, Gagne C. Anxiety, depression, and decision making: A computational perspective. *Annu Rev Neurosci*, 2018, 41: 371–388
- 47 Vicente M A, Zangrossi Jr H. Involvement of 5-HT_{2C} and 5-HT_{1A} receptors of the basolateral nucleus of the amygdala in the anxiolytic effect of chronic antidepressant treatment. *Neuropharmacology*, 2014, 79: 127–135
- 48 Stein D J, Khoo J P, Ahokas A, et al. 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) versus escitalopram (10–20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28: 970–979
- 49 Demireva E Y, Suri D, Morelli E, et al. 5-HT_{2C} receptor blockade reverses SSRI-associated basal ganglia dysfunction and potentiates therapeutic efficacy. *Mol Psychiatry*, 2020, 25: 3304–3321
- 50 Li Y F. A hypothesis of monoamine (5-HT) – Glutamate/GABA long neural circuit: Aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacol Ther*, 2020, 208: 107494
- 51 Gu W, Tao H. N-(2-(replace-naphthalene-1-ethyl) instead of amide compounds, its preparation and its use (in Chinese). Chinese Patent, 2019, CN109476584A [顾为, 陶宏. N-(2-(取代-萘-1-基)乙基)取代酰胺类化合物, 其制备及其用途. 中国专利, 2019, CN109476584A]
- 52 Hardt J V, Kamiya J. Anxiety change through electroencephalographic alpha feedback seen only in high anxiety subjects. *Science*, 1978, 201: 79–81
- 53 Tolin D F, Davies C D, Moskow D M, et al. Biofeedback and neurofeedback for anxiety disorders: A quantitative and qualitative systematic review. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1191: 265–289
- 54 Wang F, Wang C, Yin Q, et al. Reappraisal writing relieves social anxiety and may be accompanied by changes in frontal alpha asymmetry. *Front Psychol*, 2015, 6: 1604
- 55 Imperatori C, Farina B, Adenzato M, et al. Default mode network alterations in individuals with high-trait-anxiety: An EEG functional connectivity study. *J Affective Disord*, 2019, 246: 611–618
- 56 Xing M, Lee H, Morrissey Z, et al. Altered dynamic electroencephalography connectome phase-space features of emotion regulation in social anxiety. *NeuroImage*, 2019, 186: 338–349
- 57 Morgenroth E, Saviola F, Gilleen J, et al. Using connectivity-based real-time fMRI neurofeedback to modulate attentional and resting state networks in people with high trait anxiety. *NeuroImage-Clin*, 2020, 25: 102191
- 58 Hu L, Zhang Z G, Hu Y. A time-varying source connectivity approach to reveal human somatosensory information processing. *NeuroImage*, 2012, 62: 217–228
- 59 Keynan J N, Cohen A, Jackont G, et al. Electrical fingerprint of the amygdala guides neurofeedback training for stress resilience. *Nat Hum Behav*, 2019, 3: 63–73
- 60 Huang G, Liu J, Li L, et al. A novel training-free externally-regulated neurofeedback (ER-NF) system using phase-guided visual stimulation for alpha modulation. *NeuroImage*, 2019, 189: 688–699
- 61 Ashkan K, Rogers P, Bergman H, et al. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13: 548–554
- 62 Narayana S, Zhang W, Rogers W, et al. Concurrent TMS to the primary motor cortex augments slow motor learning. *NeuroImage*, 2014, 85: 971–984
- 63 Kaiser R H, Snyder H R, Goer F, et al. Attention bias in rumination and depression: Cognitive mechanisms and brain networks. *Clin Psychol Sci*, 2018, 6: 765–782
- 64 Coffman B A, Clark V P, Parasuraman R. Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 2014, 85: 895–908
- 65 Alexander M L, Alagapan S, Lugo C E, et al. Double-blind, randomized pilot clinical trial targeting alpha oscillations with transcranial alternating current stimulation (tACS) for the treatment of major depressive disorder (MDD). *Transl Psychiatry*, 2019, 9: 106
- 66 Rojas J C, Gonzalez-Lima F. Neurological and psychological applications of transcranial lasers and LEDs. *Biochem Pharmacol*, 2013, 86: 447–457
- 67 Cassano P, Petrie S R, Mischoulon D, et al. Transcranial photobiomodulation for the treatment of major depressive disorder. The ELATED-2 pilot trial. *PhotoMed Laser Surg*, 2018, 36: 634–646
- 68 Carpenter J K, Andrews L A, Witcraft S M, et al. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized

- placebo-controlled trials. [Depress Anxiety](#), 2018, 35: 502–514
- 69 Stefan S, Cristea I A, Szentagotai Tatar A, et al. Cognitive-behavioral therapy (CBT) for generalized anxiety disorder: Contrasting various CBT approaches in a randomized clinical trial. [J Clin Psychol](#), 2019, 75: 1188–1202
- 70 Springer K S, Levy H C, Tolin D F. Remission in CBT for adult anxiety disorders: A meta-analysis. [Clin Psychol Rev](#), 2018, 61: 1–8
- 71 DeMartini J, Patel G, Fancher T L. Generalized anxiety disorder. [Ann Intern Med](#), 2019, 170: ITC49
- 72 Kindred R, Bates G W, McBride N L. Long-term outcomes of cognitive behavioural therapy for social anxiety disorder: A meta-analysis of randomised controlled trials. [J Anxiety Disord](#), 2022, 92: 102640
- 73 Bilet T, Olsen T, Andersen J R, et al. Cognitive behavioral group therapy for panic disorder in a general clinical setting: A prospective cohort study with 12 to 31-years follow-up. [BMC Psychiatry](#), 2020, 20: 259
- 74 Oerbeck B, Overgaard K R, Stein M B, et al. Treatment of selective mutism: A 5-year follow-up study. [Eur Child Adolesc Psychiatry](#), 2018, 27: 997–1009
- 75 van Dis E A M, van Veen S C, Hagedaars M A, et al. Long-term outcomes of cognitive behavioral therapy for anxiety-related disorders. [JAMA Psychiatry](#), 2020, 77: 265–273
- 76 Levy H C, O'Bryan E M, Tolin D F. A meta-analysis of relapse rates in cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders. [J Anxiety Disord](#), 2021, 81: 102407
- 77 Luong H K, Drummond S P A, Norton P J. Elements of the therapeutic relationship in CBT for anxiety disorders: A systematic review. [J Anxiety Disord](#), 2020, 76: 102322

Summary for “焦虑的脑科学研究与临床应用进展”

Advances in anxiety research: Neurocognitive mechanisms and clinical applications

Yuejia Luo^{1,2,3*}, Shaozheng Qin¹, Yingjie Zhu⁴, Zhanjiang Li⁵, Zhiguo Zhang⁶, Zengjiang Jin⁷ & Pengfei Xu^{8*}¹ State Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Faculty of Psychology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;² Center for Brain Disorders and Cognitive Sciences, School of Psychology, Shenzhen University, Shenzhen 518060, China;³ Institute for Neuropsychological Rehabilitation, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao 266114, China;⁴ The Brain Cognition and Brain Disease Institute, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China;⁵ Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100120, China;⁶ School of Computer Science and Technology, Harbin Institute of Technology (Shenzhen), Shenzhen 518055, China;⁷ School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China;⁸ Beijing Key Laboratory of Applied Experimental Psychology, National Demonstration Center for Experimental Psychology Education (BNU), Faculty of Psychology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China* Corresponding authors, E-mail: luoyj@bnu.edu.cn; pxu@bnu.edu.cn

Recent epidemiological surveys of mental disorders in China indicate increasing public burden with that of anxiety disorders ranking the highest at a lifetime prevalence of 7.57%. Anxiety disorders primarily include subtypes of generalized anxiety disorder (GAD), panic disorder (PD), and social anxiety disorder (SAD); but regardless of practical diagnosis, its general pathogenesis and subtyping mechanisms are unclear. This article systematically reviews recent progress in this research area, especially for our team, focusing on theoretical models of the neurocognitive mechanism and clinical applications for new insights and research clues. Based on the (i) classical cognitive models, (ii) amygdala- and insula- centric neural models, and (iii) static brain network models, we propose here an updated dynamic brain network model of anxiety and executive function. Specific features of this model are threefold. First, it highlights dynamic interactions among the salience, executive control, default, and perceptual networks, which underlies emotional and cognitive control. Second, neural oscillations among networks are responsible for the resource transformation and signal synchronization. Third, the noradrenergic system, particularly the locus coeruleus (LC)-norepinephrine (NE) system, regulates the above processes through neurotransmitters. The article also summarizes diagnostic and predictive indicators of anxiety disorders, including genetic signatures, cognitive characteristics, and neural biomarkers. In these predictive features, we especially highlight frequency-band-specific neural oscillatory patterns, and connectome-based dynamic brain network connectivity for predictions of personalized anxiety and other psychiatric disorders. They suggest an objective toolset that joins multimodal biomarkers for individualized symptom prediction and monitoring. Associated with these new observations, reviewed interventions and treatment methods in this paper include classical medication and psychological therapy, as well as noninvasive brain stimulations (NBS) of transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, transcranial alternating current stimulation, transcranial photo biomodulation, and neurofeedback. Though NBS has demonstrated significant therapeutic effects in anxiety and related disorders, specific parameters and protocols are still pending for future improvement. Besides new insights of personalized and targeted precision interventions and graded prevention, we further suggest to identify the neural mechanisms of anxiety across species from rodents and non-human primates, taking advantage of electrophysiology, optogenetics, and *in vivo* microscopic imaging for modeling common behaviors across species. On the clinical side, we propose to break the traditional classification and diagnosis system that are only based on symptomatology; but instead, to establish a multi-dimensional objective marker system based on the latest Dimensional Approaches to Research Classification and Research Domain Criteria (RDoC).

anxiety, dynamic brain network model, diagnostic markers, individualized prediction, precision interventiondoi: [10.1360/TB-2023-0801](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0801)