

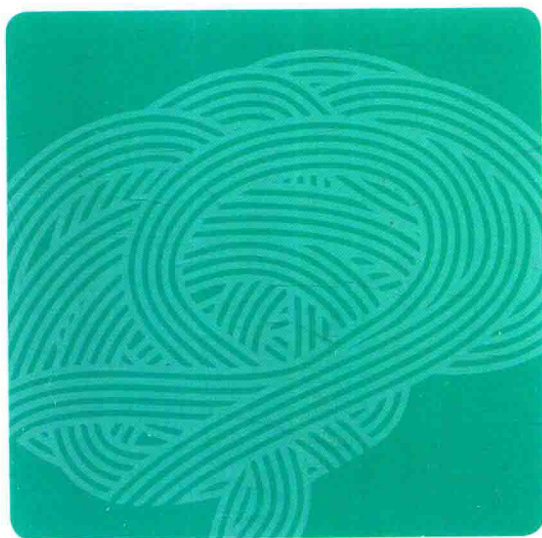
常见精神疾病临床路径丛书 ■ ■ ■

总主编 张克让

焦虑障碍

规范化诊疗及临床路径

主 编 王彦芳 曹晓华 张爱霞



科学出版社

常见精神疾病临床路径丛书

总主编 张克让

焦虑障碍规范化诊疗及临床路径

主 编 王彦芳 曹晓华 张爱霞

科 学 出 版 社

北 京

内 容 简 介

本书共 5 章,全面介绍了焦虑障碍基础与临床研究的经验和成果,突出焦虑障碍的规范化诊治与临床路径的实施等,具有新颖性、实用性、可读性和条理性的特点。临床路径部分按照 WHO 国际诊断分类标准系统 ICD-10,制订了焦虑障碍中六类主要疾病的临床路径,包括恐怖性焦虑障碍临床路径、惊恐障碍临床路径、广泛性焦虑障碍临床路径、未特定焦虑障碍临床路径、强迫性障碍临床路径和伴躯体疾病焦虑障碍临床路径。第五章重点阐述了焦虑障碍规范化诊疗过程中重要的检查治疗的必要性。本书可供精神科医生、护士、技术人员和管理者阅读使用。

图书在版编目(CIP)数据

焦虑障碍规范化诊疗及临床路径 / 王彦芳,曹晓华,张爱霞主编. —北京:科学出版社,2017.6

(常见精神疾病临床路径丛书/张克让主编)

ISBN 978-7-03-053801-7

I. ①焦… II. ①王…②曹… ③张… III. ①焦虑-诊疗 IV. R749.7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 137801 号

责任编辑:戚东桂 康丽涛 / 责任校对:何艳萍

责任印制:赵 博 / 封面设计:吴朝洪

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

三河市骏杰印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2017 年 6 月第 一 版 开本:720×1000 1/16

2017 年 6 月第一次印刷 印张:12 1/4

字数:208 000

定价:49.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)

《焦虑障碍规范化诊疗及临床路径》编委会

主 编 王彦芳 曹晓华 张爱霞

副主编 杜巧荣 史 军 田 峰 郭宇新

编 委 (按姓氏汉语拼音排序)

曹晓华 杜巧荣 段青峰 郭宇新

侯晓乐 李 莉 李 伟 吕雪飞

孟亚琴 史 军 孙 燕 田 峰

王 伟 王书勤 王彦芳 王永龙

杨红雨 于宏春 张爱霞 张丽芳

周学平

序

精神疾病属多因子复杂疾病，临床表现复杂多样，现有诊治主要依据临床症状。在缺乏精准指标的现状下，规范化诊治显得更为重要。临床路径是规范诊治的重要手段之一，也是医疗保险支付的基础与保障。

2009年卫生部印发了《临床路径管理指导原则（试行）》，涵盖112个常见病种的临床路径，但并未涉及精神疾病临床路径。于是，我们团队成立了精神疾病临床路径编制小组，编制了《常见精神疾病临床路径（草案）》。后历经三年的临床应用和三次修订，形成了《常见精神疾病分段临床路径（内部试用版）》。2012年卫生部印发了双相情感障碍等5个重性精神疾病临床路径，在此原则的指导下，编制小组对《常见精神疾病分段临床路径（内部试用版）》再次修订并在临床应用，最终于2014年编著出版了《常见精神疾病临床路径》一书。该书出版后得到了众多同行的关注，并提出了许多宝贵意见。

2016年始，我们编制小组又在《常见精神疾病临床路径》的基础上，采纳了众多专家同行的意见和建议，纳入了国内外相关研究进展，结合医疗保险支付改革的现况进行了再次修订。修订后的临床路径由于内容较多，篇幅较大，为便于应用，将其分为《抑郁障碍规范化诊疗及临床路径》、《双相情感障碍规范化诊疗及临床路径》、《精神分裂症规范化诊疗及临床路径》、《焦虑障碍规范化诊疗及临床路径》及《常见精神疾病规范化护理及临床护理路径》共五个分册。

在《常见精神疾病临床路径丛书》付梓之际，感谢所有为本丛书做出贡献的专家学者。由于编者水平有限，书中难免存在不妥之处，恳请读者批评指正。

山西医科大学心理卫生研究所

山西医科大学第一医院精神卫生科

张克让

2017年6月

前 言

焦虑障碍是最常见的精神障碍之一，是一组以焦虑症状为主要临床相的精神障碍，有报道其终生患病率达 31%，高于情感障碍及物质滥用障碍。焦虑障碍的发生、发展受生物、心理、社会因素共同的作用，并具有慢性化病程、易复发、社会功能受损明显的特点。但目前焦虑障碍存在诊断及治疗不足的问题，导致患者及家庭、社会的沉重负担，显著影响其生活质量和社会功能。

近年来，规范化诊疗的理念与方法已经广泛应用于各类精神障碍的诊疗过程中。精神障碍的规范化诊疗是提高疾病诊断准确率、缩短临床治疗周期、提高临床痊愈率、减少复发、提高患者生活质量、恢复社会功能的重要保障。焦虑障碍的临床研究及规范化诊疗相对重性精神疾病如精神分裂症及情感障碍的研究及规范化程度仍显不足，因此有必要不断总结焦虑障碍近年来的研究及诊疗进展，并在此基础上不断规范焦虑障碍的诊疗。焦虑障碍防治涵盖生物、心理、社会因素的综合措施，并应贯彻全病程综合防治的原则，其规范化诊治主要包括规范化的临床评估、规范化的诊断、规范化的治疗等，对于住院患者而言临床路径是保障规范化诊治的有效手段与措施。

因精神疾病的复杂性，从国家层面下发的精神疾病临床路径指导原则，落后于其他专业的临床路径，首次下发临床路径是在 2012 年底，卫生部下发《卫生部办公厅关于印发双相情感障碍等 5 个重性精神病病种临床路径的通知》，其中包含双相情感障碍、精神分裂症、持久的妄想性障碍、分裂情感性障碍、抑郁症 5 个重性精神病病种的临床路径。焦虑障碍的临床路径也进入研究阶段，笔者所在科室结合目前国内外焦虑障碍各指南、循证医学证据等，已于 2010 年制订并正式实施焦虑障碍临床路径。在 5 年的临床实践中，不断总结经验，完善相关内容，按疾病特点细化并分段原有的临床路径。从实施临床路径以来，先后经过了五版的修订，现对其不足之处进一步改进，并编制了新版焦虑障碍临床路径。本书延续了分段式临床路径组织架构，同时新增了重要节点的关卡模式，强化医院业务流程管理、规章制度建设，实现临床路径各环节闭环管理。

我们通过广泛地查阅国内外有关焦虑障碍基础与临床研究的相关文献并参考近年来国内外焦虑障碍防治指南，包括《中国焦虑障碍防治指南》（第一版）、《2015 新加坡卫生部临床实践指南》、《2014 英国精神药理学协会指南》

《2014 加拿大临床实践指南》，以及其他相关诊疗规范、循证医学证据及临床实践等，在 2014 年出版的《常见精神疾病临床路径》中焦虑障碍临床路径的基础上编写了本书。全书共 5 章，第四章临床路径部分按照 WHO 国际诊断分类标准系统 ICD-10，制订了焦虑障碍中六类主要疾病的临床路径，包括恐怖性焦虑障碍临床路径、惊恐障碍临床路径、广泛性焦虑障碍临床路径、未特定焦虑障碍临床路径、强迫性障碍临床路径和伴躯体疾病焦虑障碍临床路径。第五章重点阐述了焦虑障碍规范化诊疗过程中重要的检查治疗的必要性。本书全面介绍了焦虑障碍基础与临床研究的经验和成果，突出焦虑障碍的规范化诊治与临床路径的实施等，具有新颖性、实用性、可读性和条理性的特点。由于时间及条件限制，书中难免存在不足甚至错误之处，欢迎同行批评指正。

编 者

2017 年 3 月

目 录

第一章 焦虑障碍概述	1
第一节 焦虑障碍的概念及流行病学	1
第二节 焦虑障碍的诊疗现状及诊疗模式	3
第三节 焦虑障碍的临床路径应用概况	5
第二章 焦虑障碍研究进展	7
第一节 焦虑障碍的病因学研究进展	7
第二节 焦虑障碍的评估研究进展	13
第三节 焦虑障碍的诊断研究进展	18
第四节 焦虑障碍的治疗研究进展	24
第三章 焦虑障碍规范化诊疗	45
第一节 焦虑障碍的临床评估	45
第二节 焦虑障碍的规范化诊断	50
第三节 焦虑障碍的规范化治疗	51
第四章 焦虑障碍临床路径	62
第一节 焦虑障碍临床路径标准住院流程	63
第二节 焦虑障碍临床路径文本	64
第三节 焦虑障碍临床路径表单	121
第四节 焦虑障碍临床路径知情同意书	161
第五节 焦虑障碍临床路径满意度调查	161
第六节 焦虑障碍临床路径质控管理	162
第七节 焦虑障碍临床路径信息化管理	167
第五章 精神疾病相关重点检查治疗说明	170
第一节 精神疾病检查相关说明	170
第二节 精神疾病治疗相关说明	173
第三节 精神疾病疗效评估相关说明	175
第四节 影响治疗效果的临床因素说明	176
参考文献	177
附录 1 精神疾病临床路径监护、评估表单	180
附录 2 精神疾病临床路径变异记录表	185

第一章 焦虑障碍概述

第一节 焦虑障碍的概念及流行病学

一、焦虑障碍的概念

焦虑是一种常见的情绪体验，是生物体面对应激或应激场景时产生的适应性反应，来源于对潜在危险的预期或误解。如果焦虑反应变得过度、不可控，严重程度及持续时间与客观情况不相称，称为焦虑症状。焦虑症状包括主观体验与客观表现两方面，主观体验包括精神紧张不安、提心吊胆、担忧、警觉性增高、易激惹（精神性焦虑）；客观表现包括躯体运动症状（如坐立不安、肌紧张等）及自主神经功能亢进症状（如心悸、口干、出汗、胸闷、气促、震颤、颜面潮红或苍白等）。

焦虑障碍是一组以焦虑症状为主要临床相的精神障碍。焦虑障碍是最常见的精神障碍之一，有报道其终生患病率达 31%，高于情感障碍及物质滥用障碍；与之形成对比的是，焦虑障碍存在诊断及治疗不足的问题。其慢性化病程导致患者及家庭、社会的沉重负担，显著影响生活质量和社会功能。

二、焦虑障碍的分类

依据《疾病和有关健康问题的国际统计分类》（第 10 版）（ICD-10）诊断标准，焦虑障碍属于 F40-48 “神经症性、应激相关及躯体形式障碍” 章节，该章节主要包括以下病种：恐怖性焦虑障碍（广场恐怖、社交恐怖、特定的/孤立的恐怖）、其他焦虑障碍（惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、混合性焦虑和抑郁障碍、其他混合性焦虑障碍、其他特定的焦虑障碍、焦虑障碍，未特定）、强迫性障碍、严重应激反应及适应障碍、分离（转换）性障碍、躯体形式障碍、其他神经症性障碍。2013 年发布的美国《精神障碍诊断与统计手册》（第 5 版）（DSM-5）较 DSM-IV 在焦虑障碍部分有所调整，主要包括以下病种：分离焦虑障碍、选择性缄默症、特定恐怖症、社交焦虑障碍（社交恐怖症）、惊恐障碍、广场恐怖症、广泛性焦虑障碍、物质/药物所致的焦虑障碍、由于其他躯体疾病所致的焦虑障碍、其他特定的焦虑

障碍、未特定的焦虑障碍。强迫及相关障碍、创伤及应激相关障碍被独立出来，分别成为单独的章节。参照近年来各国焦虑障碍防治指南的纳入范围，并考虑到诊断标准体系的延续性及临床实践情况，本书的“焦虑障碍”主要包括的类别为：恐怖性焦虑障碍、惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、强迫性障碍、未特定的焦虑障碍、伴躯体疾病焦虑障碍。

三、焦虑障碍流行病学特征

（一）患病率

国内外研究对焦虑障碍的流行病学特点已有大量报道。由于采用的诊断标准、研究样本与研究方法的不同，各项研究结果存在一定差异。总体而言，人群中焦虑障碍的终生患病率为 14%~31%，年患病率为 5.6%~19.3%。各类型焦虑障碍的患病率数据如下：惊恐障碍终生患病率为 4.7%~5.1%，年患病率为 2.1%~2.8%；特定的恐怖终生患病率 10%~13%，年患病率 7%~9%；社交恐怖终生患病率为 8%~12%；广泛性焦虑障碍终生患病率为 6%，年患病率为 1%~4%。强迫障碍终生患病率为 1.0%~2.3%，年患病率为 0.7%~1.2%。

（二）焦虑障碍的共病

60%~80%的焦虑障碍患者至少共病 1 种其他精神障碍，最常见的共病包括其他亚型的焦虑障碍、抑郁障碍、双相障碍、酒精和物质滥用、注意缺陷多动障碍（ADHD）。据报道，50%以上的患者同时符合 2 种焦虑障碍亚型的诊断，约 30%的患者共病 3 种或以上焦虑障碍亚型；约 52%的双相障碍、60%的抑郁障碍、47%的 ADHD 患者同时符合焦虑障碍诊断。

焦虑障碍还存在较高比例的躯体疾病共病，包括心血管系统疾病、胃肠道疾病、关节炎、呼吸系统疾病、甲状腺疾病、偏头痛、过敏性疾病。共病使患者的病情复杂化，并产生诸多不良影响，如焦虑症状更加严重、功能损害更明显、生活质量更低、治疗结局更差、自杀风险增加、健康花费更高。焦虑障碍的共病情况是进行临床决策的重要考虑因素。

（三）病程特点

多项纵向追踪研究提示，焦虑障碍多数病程迁延，表现为慢性化趋势，症状严重程度波动，可能存在多次的缓解、复发过程；部分患者的病程从儿童期持续

到青少年期,或从青春期持续至成年、从青壮年期持续至老年期。负性生活事件、心理社会应激使病程延长。值得注意的是,部分焦虑障碍患者的主要症状发生演变,其诊断变更为其他精神障碍,尤其是抑郁障碍、躯体形式障碍。

焦虑障碍的预后与个体素质及临床类型有关。恐怖性焦虑障碍、惊恐障碍、广泛性焦虑障碍如果未能得到及时干预,易于趋向慢性,病程可持续数年,病程越长,预后越差。强迫障碍的疗效及预后相对于其他焦虑障碍亚型更差,其病程呈持续波动特点,部分患者症状可持续十余年。预后的参考因素包括:病程长短、症状严重程度、是否存在共患疾病、病前社会适应能力是否完好、有无心理社会刺激因素、有无个性缺陷、是否因病而有继发性获益或环境因素强化、是否接受了恰当治疗等。

(四) 焦虑障碍的危害与社会经济负担

大样本研究发现,罹患焦虑障碍使患者的自杀风险提高 1.7~2.5 倍,共患情感障碍将进一步提高出现自杀行为的风险。

焦虑障碍给患者及其家庭均造成沉重负担,导致患者在健康、社会关系、职业、家庭生活等多个维度出现功能损害;焦虑症状严重、共患疾病数增多将使患者的功能损害更加严重。焦虑障碍致使患者生活质量低下,而这正是导致患者高复发的危险因素之一。此外,焦虑障碍造成显著的社会经济负担、占用大量医疗卫生服务资源、降低工作生产力。

第二节 焦虑障碍的诊疗现状及诊疗模式

一、焦虑障碍诊疗现状

来自欧盟国家、美国、加拿大等国家的研究数据提示,焦虑障碍在基层医疗卫生机构存在识别不足的问题,各亚型焦虑障碍的识别率各异,范围为 20%~47%。患者常因各种情绪相关性躯体症状就诊于综合医院各科室,是基层医疗资源的高频率使用者;但在获得正确的诊断之前,患者往往已接受了许多不必要的检查和不适宜的治疗,造成医疗资源的巨大浪费。

焦虑障碍患者的求治时间常有延迟,部分患者可延迟达 10 年;约 40% 的焦虑障碍患者未接受过相关治疗。治疗不足的情况并不鲜见,如一项荷兰研究报道,仅 27% 的焦虑障碍患者接受了防治指南所建议的医疗保健服务;一项挪威研究报

道,约 64%的广泛性焦虑障碍患者存在治疗不足问题。一项美国的纵向研究发现,64%的惊恐障碍患者接受过 4~10 个月的治疗,其中仅 22%的患者得到适宜的药物治疗,12%的患者得到适宜的心理治疗。同一研究团队的后续研究提示,惊恐障碍治疗药物剂量不足、疗程不足的现象广泛存在于美国基层医疗保健机构,并指出加强患者教育、提高访视频率有助于改善此状况。

二、焦虑障碍诊疗模式

随着人类疾病谱由传染性疾病向慢性、非传染性疾病的变化,心理社会因素在疾病中的重要作用被逐步揭示,以往的生物医学模式已不足以阐明人类健康和疾病的全部本质,人们对于健康的要求已不再停留在身体无病的水平。于是,生物-心理-社会医学模式应运而生。生物-心理-社会医学模式强调医学服务的对象是完整的人,是生活在一定的社会环境中、具有复杂心理活动的人,而不仅仅是一架“生理机器”。精神障碍与躯体疾病一样,也是生物、心理、社会因素共同作用的结果,其防治必须采取生物-心理-社会的综合措施。对于焦虑障碍,应激性生活事件、人格特征、社会阶层、经济状况、文化背景、家庭因素、人际关系等心理社会因素在发病过程中的作用更不能忽视。因此,各国的防治指南均将心理社会干预、心理治疗作为焦虑障碍防治的重要方面,消除症状只是治疗的一方面,将减少复发、改善预后、恢复社会功能作为治疗目标已成为焦虑障碍治疗的共识。

从基于个人经验的传统医学向循证医学过渡,是当代医学发展的趋势。相对于躯体疾病,精神障碍较为缺乏客观化的症状评估、临床诊断、疗效判断工具,诊疗过程对个人经验的依赖性较强。为了规范精神科医务人员的诊疗行为,各国的精神障碍防治指南均是依据循证医学理念而制定,根据不同临床证据的类型和证据等级,决定其对于临床决策的价值。以焦虑障碍为例,近年发布的焦虑障碍防治指南[包括 2015 年发布的《新加坡卫生部临床实践指南:焦虑障碍》、2014 年发布的《英国精神药理学协会关于焦虑障碍、创伤后应激障碍、强迫障碍的循证药物治疗》、2014 年发布的《加拿大关于焦虑障碍、创伤后应激障碍、强迫障碍的临床实践指南》、《中国焦虑障碍防治指南》(第一版)]均对不同类型临床证据的证据等级、与之相应的推荐等级进行说明,以供读者参考,并在文末详细列出所有循证证据的文献来源。

基于循证医学证据、参照国际公认的诊断标准和评估工具,结合疾病特征

及患者个体特点而采用的规范化诊疗措施,已成为精神障碍临床诊疗的共识。考虑到焦虑障碍与心理社会因素密切相关、慢性化病程、易复发、社会功能损害严重等特点,焦虑障碍的规范化诊疗措施包括:标准化评估、国际通用的诊断标准及配套的诊断工具、全病程综合防治措施。这些措施有利于提高临床诊断的准确率,缩短临床治疗周期,提高临床痊愈率,减少复发,提高生活质量,恢复社会功能。

临床路径的理念与规范化诊疗不谋而合。临床路径在国外应用已有近 30 年的历史,国内应用不足 10 年。临床路径是针对某一疾病建立的一套标准化治疗模式与治疗程序,是以循证医学证据和指南为指导而制定,具有规范医疗行为、提高医疗质量、确保医疗安全、降低医疗成本的作用。相对于指南,临床路径的内容更为简洁,更具可操作性。自 2009 年我国启动临床路径工作后,国内多个单位对精神障碍开展临床路径探索工作。2012 年卫生部下发了《卫生部办公厅关于印发双相情感障碍等 5 个重性精神疾病种临床路径的通知》的指导原则,我国精神障碍的规范化诊疗工作进入了新的发展阶段。

第三节 焦虑障碍的临床路径应用概况

目前国外尚无针对焦虑障碍患者临床路径应用的报道,与之相关的研究为采用临床路径模式对肿瘤、冠心病患者焦虑、抑郁情绪的筛查、评估与处理,结果提示临床路径较常规的治疗、护理措施更有利于发现、评估、改善上述患者的焦虑、抑郁情绪。2012 年我国卫生部印发的精神障碍临床路径主要涉及重性精神疾病,包括的病种为双相情感障碍、精神分裂症、持久的妄想性障碍、分裂情感性障碍和抑郁症,并未囊括焦虑障碍。山西医科大学第一医院精神卫生科于 2009 年开始进行临床路径方面的工作探索,并于 2010 年正式实施;之后根据在山西省内六家精神卫生机构的实践情况、参照 2012 年卫生部发布的 5 个重性精神疾病种临床路径,经数次修订,于 2014 年出版了《常见精神疾病临床路径》一书,焦虑障碍及强迫障碍在其中属于“神经症性、应激相关及躯体形式障碍临床路径”这一章节。在该书中,将诊断符合 ICD-10 F40 恐怖性焦虑障碍、F41 其他焦虑障碍者统一纳入“焦虑障碍临床路径”;将诊断符合 ICD-10 F42 强迫性障碍者纳入“强迫性障碍临床路径”。每一部分中,对于入径标准、检查方案、治疗方案、出院标准、标准住院日、住院费用、变异及原因分析、出径等内容均有详细阐述,并附临床路径表单及其他相关临床文书。上述内容为焦虑障碍的临床诊疗提出了针对

性及可操作性强的指导手册，有利于临床工作更为规范、有序地开展。然而，该书将恐怖性焦虑障碍（包括广场恐怖、社交恐怖、特定的/孤立的恐怖）与其他焦虑障碍（包括惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、混合性焦虑和抑郁障碍、其他混合性焦虑障碍、其他特定的焦虑障碍、焦虑障碍，未特定）整合为一体，未能充分考虑上述各亚型在临床表现、评估、诊断、治疗等各环节的特点。随着各亚型焦虑障碍病因学及临床诊疗相关研究的不断进展，未来的焦虑障碍临床路径有望进一步细化，既体现焦虑障碍的共性特征，也能反映不同亚型在临床诊疗中的个性化特点。

第二章 焦虑障碍研究进展

第一节 焦虑障碍的病因学研究进展

一、生物因素

(一) 遗传因素

焦虑障碍存在家族聚集性,不同亚型焦虑障碍的遗传度不同。家系研究显示,广泛性焦虑障碍的遗传度为 15%~32%,惊恐障碍遗传度为 33%~44%;社交恐怖症遗传度达 51%。荟萃分析提示,各类恐怖性焦虑障碍先证者的一级亲属存在较高的患病率,OR 值达 4.1;强迫性障碍患者的一级亲属具有较高患病率,OR 值为 4.0;同卵双生子研究患病率为 65%~85%。

目前普遍认为,焦虑障碍是由多个微效基因协同并与环境因素共同作用导致的疾病。其中,惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、强迫性障碍的相关研究较其他亚型为多。惊恐障碍的遗传学研究涉及全基因组关联分析、基因表达、基因与临床关系研究等层面,其中儿茶酚氧位甲基转移酶 (COMT) Val58Met 多态性位点与惊恐障碍的关联已被数个独立样本研究及荟萃分析证实。与惊恐障碍相关的基因涉及去甲肾上腺素 (NE) 基因、 α_2A 肾上腺素能受体基因、 γ -氨基丁酸 A (GABA_A) 受体基因、5-羟色胺 (5-HT)_{1D} 受体基因、多巴胺 (DA) D₄ 受体基因、乙酰胆碱 N 受体基因等。有研究发现,广泛性焦虑障碍与 D₂ 受体、5-HT 转运体 (5-hydroxytryptamine transporter, 5-HTT) 受体、DA 转运体受体基因多态性相关。与强迫性障碍有关的基因则包括 GABA_B 受体基因、5-HT_{1D} 受体基因、5-HT_{2A} 受体基因、COMT 基因、DA-D₄ 受体基因、NMDA 受体基因、GRIK2 受体基因等。此外,全基因组扫描提示,惊恐障碍与染色体 7p、7q、9q、13q 等上的位点有关,特定的恐怖症与 14 号染色体有关。

(二) 神经生理因素

大脑内存在由前额叶皮质、杏仁核、海马、下丘脑、前扣带皮质及其他相关脑区组成的情绪调控环路。近年神经影像和动物模型研究显示,上述脑区结构或

功能异常可能与焦虑障碍有关。其中,前额叶皮质-杏仁核-丘脑结构与功能异常是较为一致的发现,被认为是焦虑障碍的病理生理基础之一。结构及功能磁共振成像研究发现,广泛性焦虑障碍患者表现为杏仁核体积增大,前额叶背内侧体积增大,杏仁核、前额叶背内侧活动增加;也有研究提示杏仁核激活增强、前额叶脑区活动水平低下,以及二者间功能连接强度减弱是广泛性焦虑障碍的特征。惊恐障碍存在杏仁核和颞叶的体积减小;杏仁核、海马、下丘脑、脑干的糖代谢量降低;以及双侧额区的脑血流量显著降低。强迫性障碍表现为眶额皮质-纹状体-丘脑-皮质环路结构、功能异常,其发病可能与选择性基底节功能失调有关。强迫性障碍患者可见双侧尾状核体积缩小、尾状核及眶额皮质外侧代谢率升高、血流增加;5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)或行为疗法治疗后,患者尾状核、眶额叶、扣带回的过度活动下降。SSRIs类药物可以改善焦虑障碍患者异常增高的杏仁核、岛叶、扣带回异常活动。正电子发射断层扫描(PET)研究发现,特殊恐怖症患者暴露于恐惧刺激之下时,出现前扣带回、杏仁核、海马区域血流增强;单纯恐怖症患者前额叶皮质激活增强;社交恐怖症患者体验预期性焦虑时,右背外侧前额叶、左内侧颞叶皮质和左侧杏仁核-海马区域血流增强。

脑电图研究表明,焦虑障碍患者 α 节律较非焦虑人群少,且 α 活动多在较高频率范围;提示焦虑患者常处于高度警觉状态。事件相关电位(event-related potentials, ERP)因其较高的时间分辨率(毫秒级),可以较为精确地反映大脑认知过程。焦虑的认知理论认为,焦虑患者在早期自动加工阶段存在对威胁信息的加工偏向,即负性加工偏向。焦虑障碍不可控制的担心,尤其是浮游性焦虑正是对环境中威胁刺激的早期自动加工偏向所致,这一结论已被采用不同ERP指标(如晚期正成分、失匹配负波等)的多项研究及荟萃分析所证实。

(三) 神经生化因素

神经生化因素与焦虑障碍的关系,主要源于动物实验及人类精神药理学机制研究。单胺能神经递质与焦虑障碍关系密切,应激性刺激可导致单胺类递质如NE、5-HT、GABA、DA释放和再摄取的变化。

1. 5-HT 5-HT在中缝核的背侧及腹侧区域合成,其纤维投射至端脑,包括额叶皮质、边缘系统脑区如海马、杏仁复合体和中脑导水管周围灰质(PAG)。动物实验发现,抑制5-HT释放具有抗焦虑效应;但在杏仁核微注射5-HT激动剂也发挥抗焦虑效应,提示5-HT作用的发挥依赖于所处的脑区及受体类型。PAG激活导致5-HT释放增加,进而引起防御行为、抑制惊恐样反应。敲除5-HT_{1A}受体基

因可导致小鼠焦虑样行为增加,探索行为减少;过度表达 5-HT_{1A} 受体的转基因小鼠,表现为焦虑样行为减少,探索行为增加。强迫性障碍患者 5-HT 功能异常的相关证据包括:尾状核 5-HT_{2A} 受体复合物增加;SSRIs 类治疗强迫性障碍有效,缺乏抑制 5-HT 再摄取的其他 TCAs 类,对强迫性障碍效果不佳;给患者口服选择性 5-HT 激动剂 mCPP,可使强迫症状暂时加剧;强迫症状减轻伴有血小板 5-HT 含量、脑脊液 5-HT 代谢产物 5-羟吲哚醋酸(5-HIAA)下降。

2. NE 蓝斑是中枢神经系统 NE 能神经纤维最为密集的区域,含有整个中枢神经系统 50%以上的 NE 能神经元,有神经纤维投射到海马、杏仁核、边缘叶、额叶皮质。对蓝斑电刺激可导致动物的惊恐反应及焦虑样症状,同时有蓝斑神经冲动发放增加和中枢性 NE 更新加速。应激诱导的 NE 释放可促进模型动物的焦虑样行为。杏仁核 NE 释放增加,导致焦虑的自主神经反应,如心率加快;海马 NE 释放与记忆存储功能有关,提示 NE 在调节性恐惧和惊恐障碍中的作用;NE 水平增高致使丘脑 α_1 受体持续激动,导致警觉性增加、易激惹、睡眠障碍等焦虑症状。研究发现,焦虑障碍患者血液、脑脊液及尿液中 NE 代谢产物增加;减少蓝斑发放、降低 NE 能活动的药物,如 α_2 受体激动剂可乐定、苯二氮草类、普萘洛尔、吗啡、内啡肽、三环类抗抑郁药等可减轻焦虑症状;而促进蓝斑 NE 增加的药物如 α_2 受体拮抗剂育亨宾可以诱发焦虑。

3. GABA GABA 为主要的抑制性神经递质,苯二氮草类(BDZ)药物能迅速控制惊恐障碍的发作,这与 BDZ-GABA_A 受体复合体抑制神经兴奋传导有关。BDZ 作用于 GABA_A 受体,形成复合体,进而使神经传导显著减慢;用药物阻断 BDZ 受体,可使实验动物产生急性焦虑症状。GABA 能神经传导减弱可导致抽搐发作及焦虑状态,突触间隙 GABA 浓度增加具有抗癫痫、神经保护及抗焦虑效应。BDZ 是 GABA-A 受体激动剂,通过氯离子通道发挥作用。GABA 能神经元可抑制背侧中缝核 5-HT 释放,从而减少焦虑反应。PET 研究发现,惊恐障碍患者额叶、颞叶、顶叶 BDZ 受体结合力下降,特别是背外侧前额叶,且这一异常与焦虑症状严重程度呈正相关;海马、海马旁回 BDZ 受体结合力增加。广泛性焦虑障碍患者外周血 GABA 受体密度下降,mRNA 也减少,当焦虑水平下降时,上述指标也恢复到正常。PET 研究发现,广泛性焦虑障碍患者左侧颞极 GABA 受体结合率降低;有研究发现,社交恐怖症患者外周血中 BDZ 受体密度减少。

4. DA 前额叶皮质 DA 释放则与警觉性增高有关;中脑皮质的 DA 能系统与情感行为和情感表达有关。焦虑障碍患者存在纹状体多巴胺受体密度下降。