

综述

惊恐障碍脑磁共振研究进展

王钰萍, 陈珏[#], 肖泽萍[#]

上海交通大学 医学院附属精神卫生中心临床心理科, 上海 200030

[摘要] 惊恐障碍 (PD) 以反复发作、不可预期的、强烈的惊恐体验, 伴濒死感或失控感为主要特征, 可严重影响患者的社会功能及生活质量。PD 的神经生物学机制至今尚未阐明。既往观点认为, 以杏仁核、下丘脑、海马、脑干等为核心的恐惧环路异常活化及前额叶功能不良是 PD 的神经基础。该文主要从脑的功能、结构、代谢等方面对近年来 PD 的磁共振研究进展进行综述。有证据显示前额叶、恐惧环路及枕叶异常活化可能与 PD 的病理机制有关, 提示重新修订焦虑障碍模型的必要性。

[关键词] 惊恐障碍; 脑影像学; 恐惧环路; 前额叶; 枕叶

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2018.02.021 **[中图分类号]** R749.7² **[文献标志码]** A

Neuroimaging in patients with panic disorder

WANG Yu-ping, CHEN Jue[#], XIAO Ze-ping[#]

Department of Clinical Psychology, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

[Abstract] Panic disorder (PD) is characterized by recurrent unexpected panic attacks and fear of dying or losing control, which negatively influences the social functioning and life quality of the patients. The neurobiological mechanisms underlying PD have not been clearly understood. Previous opinion held that hyperactivity of the fear network which included amygdala, hypothalamus, hippocampus, brain stem and so on and dysfunction of prefrontal cortex underlay PD. Summarizing recent advances on magnetic resonance imaging studies in PD, this review focuses on the functional, structural and metabolic neuroanatomical alterations in the specific population. There is evidence to show that the hyperactivity of fear network, prefrontal and occipital cortex may be involved in the pathophysiology of PD and it is necessary to revise models of anxiety disorder.

[Key words] panic disorder; neuroimaging; fear network; prefrontal cortex; occipital cortex

惊恐障碍 (panic disorder, PD) 是焦虑障碍的一种, 以反复发作、不可预期的、强烈的惊恐体验, 伴濒死感或失控感为主要特征, 并伴有严重的自主神经功能紊乱症状^[1]。临床上, 超过 1/3 的患者由于担心发病时得不到帮助而逐渐出现回避行为^[2], 如不敢单独出门或到人多的场所, 即发展为惊恐障碍伴广场恐惧症 (panic disorder with agoraphobia, PD/AG)。PD 严重影响患者社会功能及生活质量, 故研究者们日益关注其发病机制的研究。神经解剖学观点认为, 以杏仁核、下丘脑、海马、脑干等为核心的恐惧环路及前额叶功能异常是 PD 的神经基础^[3]。本文主要就近 5 年来脑磁共振研究在 PD 方面取得的进展, 介绍 PD 患者可能存在的脑的功能、结构及代谢等方面的改变。

1 脑功能改变

脑功能研究多采用血氧水平依赖的功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 技术, 即通过检测局部脑区的血氧水平变化反映该脑区的功能活动情况。根据磁共振扫描时被试是否执行特定任务, 该类研究分为任务态及静息态 fMRI 研究; 两者都包括局部脑活性、脑区间功能连接 (functional connectivity) 2 种分析方法, 即分别从功能分离与功能整合的角度探讨大脑的功能组织形式。

1.1 任务态 fMRI 研究

该类研究多采用恐惧、焦虑等一般情绪面孔图片为

[基金项目] 上海市自然科学基金 (16ZR1430400); 上海市精神疾病临床医学中心项目 (2014) (Shanghai Natural Science Foundation, 16ZR1430400; Project of Shanghai Mental Disease Clinical Center, 2014)。

[作者简介] 王钰萍 (1990—), 女, 硕士生; 电子信箱: wangyuping0307@yeah.net。

[通信作者] 肖泽萍, 电子信箱: xiaozeping88@163.com。陈珏, 电子信箱: chenjue2088@163.com。[#] 为共同通信作者。



刺激材料,探索PD患者在执行多种任务时的脑功能改变。如在情绪面孔识别任务中,PD组左侧杏仁核、右侧舌回活性异常降低,且加工恐惧面孔时杏仁核与背侧前扣带皮层(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)、背内侧前额叶皮层(dorsal medial prefrontal cortex, dmPFC)间功能连接强度与焦虑症状严重程度呈正相关^[4]。在掩蔽情绪面孔任务中,PD组对恐惧面孔进行阈下加工时,左侧杏仁核活性异常增加,腹内侧前额叶皮层(venteromedial prefrontal cortex, vmPFC)活性异常降低^[5]。在面孔图形匹配任务中,PD组对恐惧、愤怒情绪进行内隐加工时,前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)、岛叶活性与焦虑敏感性(anxiety sensitivity, AS)评分呈正相关^[6]。以上研究提示,杏仁核、前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)活性异常与PD的发病机制有关;但各研究结果不尽一致,可能与各研究使用的实验范式不同等有关。

近来,研究者们采用疾病特异性图片为刺激材料,研究了PD患者的脑功能改变。研究^[7]发现,在观看这类图片时,PD组脑干、丘脑、脑岛、ACC等恐惧环路内脑区,以及dmPFC、双侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)、额下回、楔前叶等额颞顶枕叶广泛脑区活性异常增加。认知重评任务中,当要求被试观看情绪图片后保持该情绪状态,此时PD组枕叶、dmPFC及ACC活性,杏仁核-枕叶、dmPFC功能连接强度皆异常增加,并与症状严重程度呈正相关^[8]。以上研究提示,PD患者存在PFC、恐惧环路、枕叶皮层等广泛脑区的异常活化。

有研究^[9]认为,恐惧条件反射过程异常是PD/AG发展与维持的关键环节,故该类任务常被用于PD/AG患者的脑功能研究。如PD/AG患者在执行区分恐惧条件反射任务时,双侧额下回背侧部活性异常增加;在简单条件反射任务及进行安全信号加工时,中脑活性异常增加^[10]。此外,额下回与恐惧网络间功能连接增强,左侧额下回-左侧杏仁核间功能连接强度与惊恐发作频率、广场恐惧症状严重程度呈正相关^[11]。在观看疾病特异性图片时,PD/AG患者左侧大脑的脑岛、海马结构、额下回及dmPFC等活性异常增加^[12]。因此,与PD患者类似,PD/AG患者存在PFC-恐惧环路活性、功能连接强度异常增加。

此外,认知行为治疗(cognitive behavioral therapy, CBT)可以改善PD患者的异常脑功能。如进行CBT后,PD/AG患者的杏仁核、双侧前脑岛、ACC及vmPFC等恐惧环路内脑区活性较治疗前降低,额下回活性恢复正常,但额下回与恐惧环路间的功能连接强度仍异常增加,提示这可能是一种素质性改变^[11]。而且若额上回活性较高,则预示着PD患者对CBT的反应较好^[13-14];若膝前ACC、杏

仁核、海马活性较低,且存在ACC-杏仁核间的抑制性功能连接,则预示着PD/AG患者对CBT反应较好^[15]。因此,额上回、额下回等PFC脑区可能与焦虑情绪的抑制性调节有关,这些区域的高活性及恐惧环路内脑区的低活性均预示着较好的治疗反应。

综上所述,杏仁核、脑岛、脑干等经典恐惧环路与dmPFC、dlPFC、ACC等广泛PFC脑区的异常活化,及两者间功能连接增强都参与了PD的发病机制。该结论挑战了长期以来被广为接受的“恐惧环路异常活化-前额叶抑制性调节功能不良”的焦虑障碍模型^[16];但各异常脑区,尤其是PFC在PD发病机制中的具体作用尚不明确。

Hofmann等^[17]基于近年来认知神经科学领域取得的新进展,提出了高度唤醒-回避的焦虑模型,从认知加工角度阐明了焦虑的生物学机制。即个体在探测威胁刺激时,杏仁核异常活化,继而诱发枕叶视觉皮层活化、dmPFC的选择性注意及监测功能增强,同时海马活化,提供有关潜在威胁刺激的记忆信息;脑岛的活化与内部感觉相关的生理症状有关。接着一系列腹侧、外侧前额叶调节脑区也出现活化,外侧PFC选择合适的认知应对策略,并将调节信号传向vmPFC/眶额皮层(orbitofrontal cortex, OFC)以下调节杏仁核的活性;dlPFC的过度活化可能是采用不良应对策略的表现,与回避行为有关。该模型阐明了各脑区在焦虑障碍发病机制中的作用,强调了认知加工在情绪加工中的重要性。Etkin等^[18]认为,ACC/mPFC的背侧部分主要与焦虑、恐惧等情绪的评价及表达有关,腹侧部分活化可能对负性情绪产生一种抑制性调节作用;该观点与上述模型在某种程度上类似,但也提示PFC各脑区在焦虑情绪加工中的具体作用尚存争议,未来研究可着眼于此。

1.2 静息态fMRI研究

静息态fMRI研究指在进行fMRI扫描时,被试处于觉醒状态,但不执行任何需要主动集中注意力的任务。其中,局部脑活性常用的分析方法为低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)法和局部一致性(regional homogeneity, ReHo)法。前者是利用低频段血氧信号水平反映局部脑区的活动强弱,常用指标ALFF及低频振幅比率(fractional amplitude of low-frequency fluctuation, fALFF)数值升高表示活动幅度增加;反之,则表示活动幅度减小。fALFF值是将计算的低频段信号的能量除以整个频段的功率后得到的,如此便有效避免了ALFF值计算中因脑室位置呈现较大能量而产生的噪声效应。ReHo法测量相邻体素间神经自发性活动的时间同步性;ReHo值升高提示同步

性增加,反之,则同步性减小。

局部脑活性分析发现,PD 患者存在枕叶-丘脑-纹状体环路内多个脑区活性异常:左侧舌回 ReHo 值降低,右侧楔叶 ReHo 值升高,右侧枕中回 fALFF 值降低,右侧丘脑腹外侧核、右侧壳核 fALFF 值升高,且右侧枕中回 fALFF 值与 PD 症状严重度量表评分呈负相关^[19-20]。艾司西酞普兰治疗后,PD 患者右侧颞横回 ReHo 值升高,右侧角回 ReHo 值降低^[21],但左脑的枕上叶、丘脑的 fALFF 值仍异常降低^[22],提示这是一种素质性改变。

功能连接分析发现,PD 患者膝旁 ACC 与楔前叶间功能连接增强,右侧杏仁核与双侧楔前叶、枕叶皮层外侧部连接增强,dACC 与中央后回、顶叶上部及额上回等多个脑区间功能连接异常,且与焦虑严重程度相关,提示 PD 患者存在默认网络、边缘网络及突显网络的异常^[23]。Lai 等^[24]研究了 PD 患者的全脑功能连接,发现其边缘脑区(海马旁回)活性异常,及其与感觉脑区(距状裂、舌回、缘上回)、运动脑区(中央前回)间的功能连接异常;该现象可能阐释了 PD 的发病机制。该研究进一步为修改焦虑障碍模型提供了证据。

综上所述,静息态下,PD 患者枕叶、丘脑、中央前回等感觉运动相关脑区的活性异常,且其与边缘脑区的功能连接异常,提示感觉相关脑区异常在 PD 的发病中发挥重要作用,可能与 PD 患者的胸闷、头晕、视力模糊等感觉症状有关^[24]。

2 脑结构改变

2.1 结构性磁共振成像研究

结构性磁共振成像可直接展示脑组织的结构细节。结合基于体素的形态学分析方法及感兴趣区(region of interest, ROI)法,研究者们发现,PD 患者存在明显的脑结构改变。

多项研究发现,PD 患者杏仁核体积减小^[25]。但 Yoon 等^[26]发现,PD 患者右侧杏仁核体积仅存在减小趋势,其中央内侧核、基底外侧核存在形态改变,提示 PD 可能与杏仁核特定亚区的形态学异常有关。研究结果间的差异可能与所用的影像学分析方法不一致有关。Na 等^[27]发现,PD/AG 患者左脑内侧眶额皮层(medial orbitofrontal cortex, mOFC)的灰质体积减小,而不伴广场恐惧症的 PD 患者 mOFC 的灰质体积无明显异常。但多数研究^[28-29]提示,PD 患者也存在 OFC 的灰质体积减小。进一步分析发现,这些研究中 PD 患者多合并有广场恐惧症,故 OFC 的灰质体积减小可能只存在于 PD/AG 患者中,且与其回

避行为有关。

此外,PD 患者的额-边缘、丘脑-皮层通路等广泛脑区的体积降低,且 OFC 的白质体积与患者的症状严重程度呈负相关^[30]。

综上所述,PD 患者可能存在边缘、额颞广泛脑区的结构异常,这与上述 fMRI 研究结果类似,进一步提示这些脑区在 PD 发病机制中的重要作用。

2.2 弥散张量成像研究

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究可通过计算脑组织内水分子的弥散张量,间接反映脑白质纤维束的完整性。各向异性分数(fractional anisotropy, FA)是最常用的参数,其值越大,表明纤维越完整。

研究^[31]发现,PD 患者额叶内白质(包括放射冠前部、胼胝体等)FA 值减小,且与焦虑症状相关,提示额叶内白质完整性异常可能参与了 PD 的发病。此外,内囊、丘脑辐射的白质完整性异常可能与 PD 患者的自杀倾向有关^[32]。Kim 等^[33]发现,PD 患者的脑岛及附近的颞-顶-边缘内部感觉加工脑区的 FA 值与其焦虑敏感性、内部感觉回避及抑郁评分相关,提示 PD 患者的焦虑敏感性与内部感觉加工脑区的白质异常有关。艾司西酞普兰治疗后,PD 患者右侧钩束、左侧额枕束白质的完整性较治疗前有所改善^[34],提示额叶与边缘脑区、枕叶间白质连接异常是一种状态性改变,也为药物治疗 PD 的有效性提供了有力证据。

综上所述,PD 患者存在额叶白质异常,其与边缘、枕叶脑区的白质连接亦存在异常,这可能是这些脑区间功能连接异常的结构基础。

3 脑代谢改变

磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是目前唯一检测活体组织器官能量代谢、生化改变,和进行特定化合物定量分析的无创性技术。研究者们对 PD 患者脑内代谢物水平也进行了研究。

研究^[23]发现,PD 患者枕叶存在多种代谢物浓度改变。首先,PD 患者枕叶 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)浓度异常降低,但未见其与广场恐惧、焦虑等临床症状严重程度间存在相关性,且枕叶 GABA 浓度异常不能被苯二氮䓬类药物纠正^[35-36],提示 PD 患者枕叶存在素质性的抑制性递质水平低下,其是否参与 PD 的发病机制尚待进一步研究。此外,在视觉注意任务中,有症状的 PD 患者及症状缓解者枕叶乳酸水平均较任务前异常升高^[37-38],但兴奋性神经递质谷氨酸/谷氨酰胺的升高水平不及健康



对照组明显^[39],提示PD患者枕叶乳酸水平异常升高并非由代谢水平提高引起。有研究者认为,脑代谢紊乱、pH调节异常可引起对酸敏感的恐惧环路(杏仁核、中脑、脑岛等)的异常活化,可能与PD患者的呼吸困难、恐惧等症状有关^[40]。

此外,PD患者双侧海马N-乙酰天冬氨酸、胆碱化合物(choline, Cho)、肌酸水平异常降低^[41],ACC处GABA水平下降、Cho及乳酸盐水平升高^[23],均提示海马、ACC处神经功能或代谢异常。Hasler等^[42]发现,PD患者vmPFC、dmPFC、dlPFC等脑区不存在上述代谢物的浓度改变。

综上所述,PD患者存在枕叶、海马、ACC等脑区的代谢物水平异常,其可能与这些脑区的功能及结构异常有关。

4 基因多态性的影响

近年来,结合神经影像学、遗传学等多种研究方法,研究者们发现,基因多态性会影响PD/AG患者的脑功能。

5-羟色胺1A受体(5-hydroxytryptamine receptor 1A, 5-HT_{1A})基因rs6295单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)可分为G、C等位基因,形成3种基因型(G/G、G/C及C/C)。研究^[43-44]发现,基因型为G/G的PD/AG患者有更多的回避行为,在加工威胁或情绪性刺激时,杏仁核活性较高,右侧大脑的vmPFC、OFC及ACC等脑区活性较低;经CBT后,仅C/C组回避行为减少,双侧脑岛、ACC及顶枕叶脑区活性较治疗前降低。以上研究提示,G等位基因是PD/AG的危险等位基因,携带G等位基因者较携带C等位基因者vmPFC/OFC对杏仁核的抑制性调节功能更弱,对CBT的反应性较差。此外,5-羟色胺转运体基因启动子区域位点多态性(5-hydroxytryptamine-transporter-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)是以一个44 bp片段插入或缺失而形成的该位点的多态性,该多态性的2个等位基因L和S可组成3种基因型(S/S、S/L及L/L)。研究^[45]发现,基因型为L/L的PD/AG患者存在ACC-杏仁核间的抑制性功能连接,对CBT反应较好。以上研究提示,5-羟色胺递质系统相关基因多态性可影响PD/AG患者的脑功能,进而影响其症状严重程度及对CBT的反应。

儿茶酚-O-甲基转移酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)基因rs4680的SNP分为A、G等位基因。研究^[46]发现,携带A等位基因的PD患者额枕束、与dlPFC相连的PFC-皮层下环路内白质FA值较G/G组增加,且与焦虑泛化相关。

此外,携带促肾上腺皮质激素释放素受体1基因rs17689918危险基因(A等位基因)的PD患者,在条件恐惧任务中PFC活性较低,杏仁核活性、恐惧泛化及恐惧敏感化程度较高^[47]。单胺氧化酶A基因启动子区域为长等位基因的PD/AG患者,较短等位基因者在面对威胁时焦虑水平更高,对CBT的应答率较低^[48]。

综上所述,基因多态性可能会影响PD患者的脑功能及行为学异常的严重程度,进而影响其对CBT的反应,这对于选择合适的治疗方法具有一定指导意义。未来可在基因水平进行分型进而纯化样本,得到较为可靠的研究证据。

5 PD与其他焦虑障碍亚型比较

在美国《精神障碍诊断与统计手册》(第5版)(*Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition*, DSM-5)中,焦虑障碍包括PD、社交焦虑障碍(social anxiety disorder, SAD)、广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder, GAD)及特定的恐惧症(specific phobia, SP)等^[1]。近年来,应用脑成像技术,研究者们试图在神经生物学水平区分焦虑障碍各亚型。

研究^[29]发现,各焦虑障碍亚型间存在共同的脑功能、结构异常,但也各自存在特异性的改变。如在情绪面孔识别任务中,PD组杏仁核、舌回活性异常降低,而在SAD组未发现该异常。此外,PD组楔叶、距状裂以及舌回等枕叶皮层灰质体积较SAD组增加,边缘脑区、梭状回等灰质体积较SAD组减小^[49]。在情绪面孔评价任务中,仅PD患者后脑岛、后/下顶叶及后扣带皮层(posterior cingulate cortex, PCC)活性异常增加^[50],GAD组与SAD组未发现该异常。Duval等^[51]综述了近年来焦虑障碍各亚型的影像学研究进展,发现各焦虑障碍亚型都与情绪加工脑区活性增加、PFC调节脑区活性异常有关,但PD和SP主要与情绪加工脑区异常有关,GAD更多地与PFC调节脑区异常有关。故多数研究认为,焦虑障碍可能是一种谱系障碍,一端以特定的异常恐惧为主,如PD、SP;另一端以更为泛化、长期的焦虑为主,如GAD。

但亦有研究^[5]认为,PD、SP、SAD患者存在共同的边缘脑区、额叶、枕叶等活性异常,仅程度不同,而非涉及不同脑环路的活性改变。研究结果间的差异可能与样本异质性等因素有关。

综上所述,目前关于PD与其他焦虑障碍亚型比较的研究仍较少,多数研究认为各焦虑障碍亚型间存在共同的脑功能异常和结构异常,也各自存在特异性的脑改变。未

来如能在神经生物学水平区分各亚型, 对焦虑障碍的诊疗具有重要意义。

6 总结与展望

本文对近年来 PD 患者的脑磁共振研究进行了综述, 主要发现 PD 患者存在前额叶、杏仁核、边缘脑区及枕叶等脑区的结构改变、功能改变、代谢异常。基于现有研究结果, 推测 PD 的发病机制如下: PD 患者恐惧环路的结构改变、功能改变及代谢异常使其处于高警觉状态, 加工威胁刺激时表现为异常活化, 继而引起一系列 PFC 调节脑区的继发性或代偿性高活化以下调恐惧环路的活性, 且 PFC 脑区的异常高活化可能与患者的回避行为有关。此外, 枕叶、丘脑等感觉相关脑区的结构与功能异常, 及其与边缘脑区、PFC 间的连接异常可能是 PD 患者感觉症状的重要神经基础。该模型尚需进一步研究证实。另外, PD 患者枕叶等脑区存在素质性的活动依赖性酸代

谢紊乱, 后者可能是对酸敏感的恐惧环路异常活化的一个危险因素。

由于研究方法各异、样本异质性等因素, 如使用不同模态的影像学研究方法, 任务态 fMRI 研究采用不同的行为学任务设计, 使得各研究结果不尽一致, 甚至得到完全相反的结论。未来采用同质性样本的研究, 如病例组只纳入 PD 或 PD/AG 患者, 任务态 fMRI 研究采用特异性的行为学任务, 可便于不同研究间进行比较。多模态的影像学研究, 也可更好地对研究结果进行解释。此外, PD 患者存在前额叶等多脑区的异常, 各脑区在 PD 病理机制中的具体作用尚待阐明。前瞻性的研究设计结合基础研究有利于阐明各异常脑区在 PD 病理中的具体作用, 进而建立新的焦虑障碍模型。较多研究证明, 枕叶可能参与了 PD 的病理机制, 其在 PD 病理机制中的具体作用可成为将来的重要研究方向。最后, 由于基因型可影响 PD 患者的脑功能、脑结构, 未来研究可在基因水平进行分型进而纯化样本。

参·考·文·献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 5th edition. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [2] Kessler RC, Chiu WT, Jin R, et al. The epidemiology of panic attacks, panic disorder, and agoraphobia in the National Comorbidity Survey Replication[J]. Arch Gen Psychiatry, 2006, 63(4): 415-424.
- [3] Gorman JM, Kent JM, Sullivan GM, et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder, revised[J]. Am J Psychiatry, 2000, 157(4): 493-505.
- [4] Demenescu LR, Korteckaas R, Cremers HR, et al. Amygdala activation and its functional connectivity during perception of emotional faces in social phobia and panic disorder[J]. J Psychiatr Res, 2013, 47(8): 1024-1031.
- [5] Killgore WD, Britton JC, Schwab ZJ, et al. Cortico-limbic responses to masked affective faces across ptsd, panic disorder, and specific phobia[J]. Depress Anxiety, 2014, 31(2): 150-159.
- [6] Poletti S, Radaelli D, Cucchi M, et al. Neural correlates of anxiety sensitivity in panic disorder: a functional magnetic resonance imaging study[J]. Psychiatry Res, 2015, 233(2): 95-101.
- [7] Heitmann CY, Feldker K, Neumeister P, et al. Abnormal brain activation and connectivity to standardized disorder-related visual scenes in social anxiety disorder[J]. Hum Brain Mapp, 2016, 37(4): 1559-1572.
- [8] Reinecke A, Filippini N, Berna C, et al. Effective emotion regulation strategies improve fMRI and ECG markers of psychopathology in panic disorder: implications for psychological treatment action[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5: e673.
- [9] Bouton ME, Mineka S, Barlow DH. A modern learning theory perspective on the etiology of panic disorder[J]. Psychol Rev, 2001, 108(1): 4-32.
- [10] Lueken U, Straube B, Reinhardt I, et al. Altered top-down and bottom-up processing of fear conditioning in panic disorder with agoraphobia[J]. Psychol Med, 2014, 44(2): 381-394.
- [11] Kircher T, Arolt V, Jansen A, et al. Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder[J]. Biol Psychiatry, 2013, 73(1): 93-101.
- [12] Engel KR, Obst K, Bandelow B, et al. Functional MRI activation in response to panic-specific, non-panic aversive, and neutral pictures in patients with panic disorder and healthy controls[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2016, 266(6): 557-566.
- [13] Ball TM, Stein MB, Ramsawh HJ, et al. Single-subject anxiety treatment outcome prediction using functional neuroimaging[J]. Neuropsychopharmacology, 2014, 39(5): 1254-1261.
- [14] Reinecke A, Thilo K, Filippini N, et al. Predicting rapid response to cognitive-behavioural treatment for panic disorder: the role of hippocampus, insula, and dorsolateral prefrontal cortex[J]. Behav Res Ther, 2014, 62: 120-128.
- [15] Lueken U, Straube B, Konrad C, et al. Neural substrates of treatment response to cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia[J]. Am J Psychiatry, 2013, 170(11): 1345-1355.
- [16] Bishop SJ. Neurocognitive mechanisms of anxiety: an integrative account[J]. Trends Cogn Sci (Regul Ed), 2007, 11(7): 307-316.
- [17] Hofmann SG, Ellard KK, Siegle GJ. Neurobiological correlates of cognitions in fear and anxiety: a cognitive-neurobiological information-processing model[J]. Cogn Emot, 2012, 26(2): 282-299.
- [18] Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex[J]. Trends Cogn Sci (Regul Ed), 2011, 15(2): 85-93.
- [19] Lai CH, Wu YT. Patterns of fractional amplitude of low-frequency oscillations in occipito-striato-thalamic regions of first-episode drug-naïve panic disorder[J]. J Affect Disord, 2012, 142(1/2/3): 180-185.
- [20] Lai CH, Wu YT. Decreased regional homogeneity in lingual gyrus, increased regional homogeneity in cuneus and correlations with panic symptom severity of first-episode, medication-naïve and late-onset panic disorder patients[J]. Psychiatry Res, 2013, 211(2): 127-131.
- [21] Lai CH, Wu YT. Changes in regional homogeneity of parieto-temporal regions in panic disorder patients who achieved remission with antidepressant treatment[J]. J Affect Disord, 2013, 151(2): 709-714.
- [22] Lai CH, Wu YT. The changes in the low-frequency fluctuations of cingulate cortex and postcentral gyrus in the treatment of panic disorder: the MRI study[J]. World J Biol Psychiatry, 2016, 17(1): 58-65.
- [23] Pannekoek JN, Veer IM, van Tol MJ, et al. Aberrant limbic and salience network resting-state functional connectivity in panic disorder without comorbidity[J]. J Affect Disord, 2013, 145(1): 29-35.
- [24] Lai CH, Wu YT. The explorative analysis to revise fear network model for panic disorder: functional connectome statistics[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(18): e3597.
- [25] Massana G, Serra-Grabulosa JM, Salgado-Pineda P, et al. Amygdalar atrophy in panic disorder patients detected by volumetric magnetic resonance imaging[J]. Neuroimage, 2003, 19(1): 80-90.
- [26] Yoon S, Kim JE, Kim GH, et al. Subregional shape alterations in the amygdala in patients with panic disorder[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0157856.
- [27] Na KS, Ham BJ, Lee MS, et al. Decreased gray matter volume of the medial orbitofrontal cortex in panic disorder with agoraphobia: a preliminary study[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 45: 195-200.
- [28] Sobanski T, Wagner G, Peikert G, et al. Temporal and right frontal lobe

- alterations in panic disorder: a quantitative volumetric and voxel-based morphometric MRI study[J]. *Psychol Med*, 2010, 40(11): 1879-1886.
- [29] Lai CH, Wu YT. Fronto-temporo-insula gray matter alterations of first-episode, drug-naïve and very late-onset panic disorder patients[J]. *J Affect Disord*, 2012, 140(3): 285-291.
- [30] Konishi J, Asami T, Hayano F, et al. Multiple white matter volume reductions in patients with panic disorder: relationships between orbitofrontal gyrus volume and symptom severity and social dysfunction[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e92862.
- [31] Kim B, Kim JH, Kim MK, et al. Frontal white matter alterations in short-term medicated panic disorder patients without comorbid conditions: a diffusion tensor imaging study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95279.
- [32] Kim B, Oh J, Kim MK, et al. White matter alterations are associated with suicide attempt in patients with panic disorder[J]. *J Affect Disord*, 2015, 175: 139-146.
- [33] Kim MK, Kim B, Kiu Choi T, et al. White matter correlates of anxiety sensitivity in panic disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 207: 148-156.
- [34] Lai CH, Wu YT, Yu PL, et al. Improvements in white matter micro-structural integrity of right uncinate fasciculus and left fronto-occipital fasciculus of remitted first-episode medication-naïve panic disorder patients[J]. *J Affect Disord*, 2013, 150(2): 330-336.
- [35] Goddard AW, Mason GF, Almai A, et al. Reductions in occipital cortex GABA levels in panic disorder detected with ¹H-magnetic resonance spectroscopy[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58(6): 556-561.
- [36] Goddard AW, Mason GF, Appel M, et al. Impaired GABA neuronal response to acute benzodiazepine administration in panic disorder[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(12): 2186-2193.
- [37] Maddock RJ, Buonocore MH, Copeland LE, et al. Elevated brain lactate responses to neural activation in panic disorder: a dynamic ¹H-MRS study[J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(5): 537-545.
- [38] Magnotta VA, Johnson CP, Follmer R, et al. Functional T1ρ imaging in panic disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(11): 884-891.
- [39] Maddock RJ, Buonocore MH, Miller AR, et al. Abnormal activity-dependent brain lactate and glutamate+glutamine responses in panic disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(11): 1111-1119.
- [40] Vollmer LL, Strawn JR, Sah R. Acid-base dysregulation and chemosensory mechanisms in panic disorder: a translational update[J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e572.
- [41] Atmaca M, Yildirim H, Gurok MG, et al. Hippocampal neurochemical pathology in patients with panic disorder[J]. *Psychiatry Investig*, 2012, 9(2): 161-165.
- [42] Hasler G, van der Veen JW, Geraci M, et al. Prefrontal cortical γ -aminobutyric acid levels in panic disorder determined by proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(3): 273-275.
- [43] Domschke K. Association of the functional -1019C/G 5-HT_{1A} polymorphism with prefrontal cortex and amygdala activation measured with 3 T fMRI in panic disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, 9(3): 349-355.
- [44] Straube B, Reif A, Richter J, et al. The functional -1019C/G *HTR1A* polymorphism and mechanisms of fear[J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4: e490.
- [45] Lucken U, Straube B, Wittchen HU, et al. Therapygenetics: anterior cingulate cortex-amygdala coupling is associated with 5-HTTLPR and treatment response in panic disorder with agoraphobia[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(1): 135-144.
- [46] Kim B, Yoo E, Lee JY, et al. The effects of the catechol-O-methyltransferase val158met polymorphism on white matter connectivity in patients with panic disorder[J]. *J Affect Disord*, 2013, 147(1/2/3): 64-71.
- [47] Weber H, Richter J, Straube B, et al. Allelic variation in *CRHR1* predisposes to panic disorder: evidence for biased fear processing[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 813-822.
- [48] Reif A, Richter J, Straube B, et al. *MAOA* and mechanisms of panic disorder revisited: from bench to molecular psychotherapy[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(1): 122-128.
- [49] Talati A, Pantazatos SP, Schneider FR, et al. Gray matter abnormalities in social anxiety disorder: primary, replication, and specificity studies[J]. *Biol Psychiatry*, 2013, 73(1): 75-84.
- [50] Fonzo GA, Ramsawh HJ, Flagan TM, et al. Common and disorder-specific neural responses to emotional faces in generalised anxiety, social anxiety and panic disorders[J]. *Br J Psychiatry*, 2015, 206(3): 206-215.
- [51] Duval ER, Javanbakht A, Liberzon I. Neural circuits in anxiety and stress disorders: a focused review[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 115-126.

[收稿日期] 2017-06-06

[本文编辑] 瞿麟平