

住院焦虑障碍患者的脑电超慢涨落图分析

王磊 刘志芬 段慧君 任燕 刘玮伟 向玉仙 李素萍 张克让

【摘要】 目的 用脑电超慢涨落图分析仪(ET)在无创条件下观察焦虑障碍患者脑内神经递质活动情况。方法 在焦虑障碍患者入院当天用ET提取在脑电中载有脑神经递质调节系统的震荡信息(即S谱线),分析焦虑障碍患者脑神经递质的活动情况,同时用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定其临床症状。结果 (1)与期望值对照; γ -氨基丁酸(GABA)(4.79 ± 4.09 vs. 8.15 ± 0.53 , $P < 0.001$)活动降低;乙酰胆碱(Ach)(17.49 ± 5.54 vs. 15.18 ± 1.01 , $P = 0.002$)、乙酰胆碱受体(AchR)(32.69 ± 9.58 vs. 28.82 ± 1.67 , $P = 0.002$)、5-羟色胺(5-HT)(22.67 ± 5.98 vs. 19.99 ± 0.71 , $P < 0.001$)、去甲肾上腺素(NE)(13.03 ± 4.33 vs. 10.82 ± 0.83 , $P = 0.002$)、谷氨酸(Glu)(7.69 ± 3.19 vs. 5.05 ± 1.02 , $P < 0.001$)活动增高。(2)HAMA精神性焦虑因子中紧张的评分与5-HT($r = 0.308$, $P < 0.05$)、Ach($r = 0.322$, $P < 0.01$)、AchR($r = 0.262$, $P < 0.05$)活动呈正相关;焦虑心境的评分与Ach活动呈正相关($r = 0.293$, $P < 0.05$)、与AchR活动呈负相关($r = -0.278$, $P < 0.05$);躯体性焦虑因子中,心血管系统症状的评分与GABA活动呈负相关($r = -0.288$, $P < 0.05$),与Glu活动成正相关($r = 0.273$, $P < 0.05$);自主神经系统症状与NE活动成正相关($r = 0.242$, $P < 0.05$),与Ach活动成正相关($r = 0.293$, $P < 0.05$)。结论 焦虑障碍患者脑内神经递质NE、5-HT、GABA、Ach、Glu活动发生异常,可能参与了焦虑障碍症状的产生。

【关键词】 焦虑; 神经递质药; 脑电超慢涨落图分析仪; 汉密尔顿焦虑量表

Analysis of encephalofluctuogram technology in in-patients with anxiety disorder WANG Lei, LIU Zhi-fen, DUAN Hui-jun, REN Yan, LIU Wei-wei, XIANG Yu-xian, LI Su-ping, ZHANG Ke-rang. Department of Psychiatry, First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China
Corresponding author: ZHANG Ke-rang, Email: krzhang_sxmu@vip.163.com

【Abstract】 Objective To investigate the change characteristics of the brain neurotransmitters of patients with anxiety disorder by employing the encephalofluctuograph (ET) on the noninvasive condition. **Methods** Shocking informations with neurotransmitter regulation systems in EEG (s spectral line) were extracted by employing the ET in a hospital's same-day and the change characteristics of the brain neurotransmitters of in-patients with anxiety disorder were analyzed. The clinical symptoms of the patients were evaluated by the Hamilton anxiety scale (HAMA). **Results** (1) Compared with the expected number: the activity of neurotransmitters such as γ -aminobutyric acid (GABA) (4.79 ± 4.09 vs. 8.15 ± 0.53 , $P < 0.001$) was significantly decreased, and the activity of neurotransmitters such as acetylcholine (Ach) (17.49 ± 5.54 vs. 15.18 ± 1.01 , $P = 0.002$), Ach receptors (32.69 ± 9.58 vs. 28.82 ± 1.67 , $P = 0.002$), serotonin (5-HT) (22.67 ± 5.98 vs. 19.99 ± 0.71 , $P < 0.001$), glutamic acid (Glu) (7.69 ± 3.19 vs. 5.05 ± 1.02 , $P < 0.001$), norepinephrine (NE) (13.03 ± 4.33 vs. 10.82 ± 0.83 , $P = 0.002$) were higher. (2) In mental anxiety factors, tension factor had a positive correlation to the activity of 5-HT ($r = 0.308$, $P < 0.05$), Ach ($r = 0.322$, $P < 0.01$) and AchR ($r = 0.262$, $P < 0.05$); anxious mood factor had a positive correlation to the activity of Ach ($r = 0.293$, $P < 0.05$), and has a negative correlation to the activity of AchR ($r = -0.278$, $P < 0.05$); in somatic anxiety factors, the cardiovascular system symptoms were negative correlated with the activity of GABA ($r = -0.288$, $P < 0.05$), and were positive correlated with the activity of Glu ($r =$

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2011.13.028

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30971054)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第一医院精神卫生科

通讯作者: 张克让, Email: krzhang_sxmu@vip.163.com

0.273, $P < 0.05$); autonomic nervous symptoms were positive correlated with the activity of NE ($r = 0.242, P < 0.05$) and Ach ($r = 0.293, P < 0.05$). **Conclusions** NE, 5-HT, GABA, Ach, Glu neurotransmitters are significantly changed in anxiety disorder in-patients, and maybe participate in the anxiety occurs.

[Key words] Anxiety; Neurotransmitters agents; Encephalofluctogram technology; Hamilton anxiety scale

在美国精神障碍诊断与统计手册4版(DSM-IV)中,焦虑障碍已经成为惊恐障碍、恐惧症、强迫障碍、广泛性焦虑障碍以及应激相关障碍等一类精神障碍的总名称。是焦虑障碍本身就有多种多样的临床表现和莫衷一是的致病机制,还是精神疾病分类抽象概括的问题?焦虑障碍是一群有焦虑症状的疾病的组合,还是一个相对独立的精神障碍?类似问题的解决需要对其发病机制和自然病程深入了解和研究。由于缺乏有效的无创检测技术,对神经生化方面的研究也仅限于动物模型的建立及药物靶标确认。脑电超慢涨落图分析仪(encephalofluctogram technology, ET)^[1]可以在完全无创伤的条件下,展示脑内神经化学递质振荡反应,获得有关脑内神经化学递质活动的信号。ET在一次检测中可同时获得 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(Glu)、乙酰胆碱受体(AchR)、乙酰胆碱(Ach)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺(5-HT)、强兴奋物质(EXC)、深抑制物质(INH)的活动情况。本研究采用ET技术,分析焦虑障碍住院患者脑内神经递质的活动情况,为进一步探明焦虑障碍的病理机制提供新思路。

对象与方法

一、研究对象

2010年8月至2011年1月在山西医科大学第一医院精神卫生科住院部确诊的焦虑障碍患者共计97例。所有患者均为汉族,其中男33例,女64例,年龄18~65岁,平均(43±16)岁;其中包括12例强迫障碍、5例社交焦虑障碍、15例广泛性焦虑障碍、8例惊恐障碍、6例应激障碍和51例未加标明的焦虑障碍患者。入组标准:(1)符合DSM-IV焦虑障碍的诊断标准和DSM-IV-TR轴I障碍定式临床检查病人版(SCID)对焦虑障碍的诊断标准;(2)首次发病未用药或2周内未服用任何影响大脑神经系统的药物;(3)无器质性脑部疾病;(4)无电抽搐治疗史、无严重躯体性疾病。本研究经山西医科大学第一医院伦理委员会批准,所有患者均签署了知情同意书。

二、方法

1. 研究工具:汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)由Hamilton于1959年编制。是精神科临床中常用的量表之一,临床上常将其作为焦虑症的诊断及程度划分的依据^[2]。HAMA量表具有良好的信度和效度,其内容和结构都比较合理^[3]。HAMA共14个条目,两大因子。其中精神性焦虑因子由焦虑心境、紧张、害怕、失眠、记忆或注意障碍、抑郁心境和会谈时行为表现等7项组成;躯体性焦虑因子由肌肉、感觉、心血管、呼吸、胃肠道、泌尿生殖、自主神经系统症状等7项组成。每项症状的严重程度按5级评分:0,没有;1,轻度;2,中度;3,重度;4,极重度。总分范围0~56分,≥14提示肯定有焦虑症状,分数越高,焦虑程度越重。

2. 研究方法:(1)ET技术:采用北京同仁光电技术公司研制ML2001型脑电超慢涨落分析仪,该仪器的工作原理是依据“脑电超慢涨落分析理论”,利用载波传输信号的原理,对记录的脑电波进行多重频谱分析。从而提取出隐含的频率在1~255 MHz范围内的信号成分,我们称之为S谱,通过研究S谱中的不同谱线可测定大脑内神经化学介质的活动状况,结合现代微电子放大技术和微计算机处理技术,转换为数字体现出来。检查时受检者清醒、坐位、闭目、安静状态,按国际10220系统安置电极,选用F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2、F7、F8、T5、T6共12个电极进行参考导联描记,以双耳垂为参考电极,记录18 min的脑电谱线信号,经模数转换后存储供分析。(2)每位患者均有2名高年资的精神病学或心理学专业人员进行HAMA评估,一致性培训组内相关系数>0.85。评估时,首先评估者向评估对象介绍本次评估的目的和内容,在征得被试者的知情同意后,逐项询问此次调查评估所涉及的项目。

三、统计学处理

所有数据运用 SPSS 13.0 软件包进行统计。计量数据采用均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间的差别采用 t 检验, 相关性分析采用 Pearson 相关分析, 组间比较采用方差分析的方法。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 住院焦虑障碍患者脑内各神经递质实测值与期望值(由仪器自动给出)比较(表1):在检测时,每位住院焦虑障碍患者脑内神经递质的实测值均有一期望值与之对应^[4],实测值与其相应的期望值相比较:GABA 活动明显降低,NE、Ach、Glu、5-HT 的活动增强,脑内其他神经递质的活动变化无统计学意义。不同年龄段的期望值不同,按 18~39 岁,40~59 岁,60~65 岁年龄分为三组,三组实测值与期望值的差值之间差异无统计学意义。

表1 焦虑障碍患者脑内各神经递质实测值与期望值比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	GABA	Glu	AchR	5-HT	Ach	EXC	NE	DA	INH
实测值	4.79 \pm 4.09	7.69 \pm 3.19	32.69 \pm 9.58	22.67 \pm 5.98	17.49 \pm 5.54	15.16 \pm 7.19	13.03 \pm 4.33	7.99 \pm 4.93	5.28 \pm 4.47
期望值	8.15 \pm 0.53	5.05 \pm 1.02	28.82 \pm 1.67	19.99 \pm 0.71	15.18 \pm 1.01	14.49 \pm 1.46	10.82 \pm 0.83	7.08 \pm 1.17	5.04 \pm 0.43
t 值	-6.576	6.010	3.238	3.670	3.296	0.728	2.602	0.439	1.486
P 值	<0.001	<0.001	0.002	<0.001	0.002	0.469	0.002	0.662	0.142

2. 住院焦虑障碍患者脑内神经递质的实测值与 HAMA 量表各条目的相关分析(表2):精神性焦虑症状中,焦虑心境与 Ach 及其受体的活动成正相关,紧张与 5-HT 和 Ach 活动成正相关,与 AchR 的活动成负相关;躯体性焦虑症状中,自主神经症状与 NE、Ach 活动成正相关,心血管系统症状与 Glu 活动呈正相关,与 GABA 活动呈负相关。其他的递质与 HAMA 量表各条目相关性无统计学意义。

表2 焦虑障碍患者脑内各神经递质与 HAMA 因子及各条目的相关分析(r 值)

HAMA 因子及条目	GABA	Glu	AchR	5-HT	Ach	EXC	NE	DA	INH
精神性焦虑因子	-0.129	-0.046	0.206	0.108	0.271 ^a	0.140	0.020	0.046	-0.222 ^a
躯体性焦虑因子	0.090	0.147	-0.062	0.115	0.031	-0.046	0.094	-0.052	-0.170
焦虑	-0.215	-0.178	-0.278 ^a	0.124	0.293 ^a	0.090	0.090	-0.007	-0.167
紧张	-0.173	-0.173	0.262 ^a	0.308 ^a	0.322 ^b	0.071	0.015	-0.035	-0.150
害怕	-0.140	-0.110	0.094	0.115	0.128	-0.013	0.080	0.060	-0.128
失眠	-0.005	0.024	0.101	-0.111	0.064	0.190	-0.079	-0.040	-0.042
记忆或注意障碍	0.018	0.111	-0.138	-0.031	0.067	0.190	0.079	-0.040	-0.042
抑郁心境	-0.063	0.044	0.203	0.218	0.090	0.039	-0.054	-0.191	-0.218
肌肉系统症状	0.017	0.168	-0.044	0.142	-0.044	-0.127	0.065	0.040	-0.138
感觉系统症状	0.005	0.158	-0.001	0.039	-0.156	-0.207	0.195	-0.072	-0.114
心血管系统症状	-0.288 ^a	0.273 ^a	-0.107	0.166	0.107	-0.105	0.104	-0.175	-0.164
呼吸系统症状	0.093	-0.003	0.052	0.136	0.135	0.185	0.186	-0.153	-0.235
胃肠道系统症状	-0.058	0.021	-0.079	-0.102	-0.065	0.036	0.058	-0.078	-0.127
泌尿生殖系统症状	-0.004	0.001	-0.173	-0.080	-0.127	-0.033	-0.008	0.190	-0.009
自主神经症状	-0.058	-0.005	0.009	0.174	0.293 ^a	0.051	0.242 ^a	0.072	0.026
会谈时行为表现	0.089	-0.015	-0.029	-0.149	-0.061	0.129	-0.034	0.053	-0.037

注:^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

3. 住院焦虑障碍不同亚型患者脑内神经递质含量的比较(表3):比较不同焦虑障碍亚型中不同神经递质的变化的特点。以5-HT为例,不同亚型组5-HT平均含量之间的差异无统计学意义。不同亚型组,其余神经递质的平均含量差异亦无统计学意义。

表3 焦虑障碍不同亚型患者脑内5-HT递质的实测值比较

焦虑障碍亚型	例数	分, $\bar{x} \pm s$	F 值	P 值
强迫障碍	12	22.25 ± 4.434	0.446	0.815
广泛性焦虑障碍	15	21.87 ± 4.897		
惊恐障碍	8	23.88 ± 5.027		
应激障碍	6	20.50 ± 2.588		
社交焦虑障碍	5	23.04 ± 3.847		
未加标明的焦虑障碍	51	23.57 ± 7.382		

讨 论

焦虑障碍的发病原因与个体遗传、机体的素质以及所处的社会环境均有密切的关系。焦虑障碍是当前精神卫生界的研究热点之一,近几年,其发病机制的研究在神经生物化学方面主要包括促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、神经肽Y、P物质、单胺类神经递质(如NE、5-HT、DA)、氨基酸类递质(如GABA、谷氨酸)等。然而,各种神经递质的变化结论尚不一致。

研究表明,中枢兴奋性氨基酸-谷氨酸活性的增强与抑制性氨基酸GABA活性的降低参与了焦虑的病理生理机制。Minkeviciene等^[5]在焦虑障碍动物模型中应用Glu受体拮抗剂发现其产生了明显的抗焦虑的效果。Kent等^[6]发现焦虑患者脑内GABA水平是下降的,经过药物治疗后焦虑症状消失,GABA恢复到正常水平。本研究利用ET技术,在活体焦虑障碍患者脑内发现了与上述研究一致的结果,即焦虑障碍患者脑内谷氨酸活动是增强的,GABA的活动是降低的,并均与患者的心血管系统症状有关。Hildreth等^[7]在大鼠实验中也证实了GABA、Glu在减慢心率、降低血压、维持血压平衡的作用。

除了氨基酸类神经递质,脑内单胺类神经递质也表现出了异常。本研究提示焦虑时NE的活动是增强的,与患者自主神经症状相关。可乐定通过减少NE释放,可以减轻患者的警觉和焦虑^[8];焦虑伴有警觉程度增高和交感神经活动增强的表现,提示患者的肾上腺功能增强。这与本研究结果是一致的。本研究还发现焦虑障碍患者脑内5-HT的活动是增高的,Lanzenberger等^[9]的观点支持当5-HT释放量增加时,会出现明显的紧张焦虑反应;Hariri等^[10]认为5-HT启动区的基因多态性与焦虑的特点有关,其中SLC6A4基因多态性可增加杏仁核对抗焦虑的反应性。可见5-HT在焦虑的消长中起着重要作用。本研究显示焦虑障碍患者脑内ACh的活动是增强的,焦虑、紧张以及自主神经症状与ACh及其受体有关,相关的文献报道很少。ACh是广泛分布于中枢神经系统的神经化学物质,在维持行为和脑电激活、促进学习和记忆等方面起着重要作用。吸烟可激活尼古丁受体,刺激ACh释放,抗焦虑,这与本研究结果不一致,也许是机体对抗焦虑的一种反馈调节,也许与脑内DA和ACh的失衡有关^[11]。

然而,本研究尚未发现脑内DA的明显变化,而Pezze等^[12]发现DA是与记忆密切相关的一种神经递质,背侧杏仁核内注射D1受体拮抗剂可损害动物恐惧条件化的获得与表达,而D1受体激动剂可促进恐惧记忆的形成,参与了焦虑的发生。另外,本研究尚未发现不同焦虑障碍亚型患者神经递质水平的不同。众所周知焦虑障碍有多种亚型,不同亚型其神经递质的改变不可能完全一致。结果不一致可能与本研究的不足有关。目前ET的临床研究资料较少,其技术的可靠性与运用性有待进一步检验。本研究样本量不大,焦虑障碍各亚型的例数均较少,未能观察患者治疗过程中脑ET的追踪随访资料,有待进一步深入研究。

总而言之,我们选用了未经用药的焦虑障碍患者,能够较客观的反映焦虑障碍患者症状的特点和神经递质的变化。焦虑障碍是一组复杂的,具有不同亚型的行为、情绪和认知的综合性障碍。它是多种中枢

经递质、神经肽以及激素等共同作用的结果。其可能具有共同的神经回路,研究任重而道远。

参 考 文 献

- [1] 梅雷. ET-脑功能研究新技术. 北京:国防工业出版社,1995:106-192.
- [2] 汤毓华,张明园. 汉密顿焦虑量表(HAMA). 上海精神医学,1984,2.
- [3] 刘新良. 焦虑量表在临床中的应用. 南京军医学院学报,2001,23:266-267.
- [4] 曾远明,李长清,胡常林. 脑电超慢涨落图的正常参考值. 现代医药卫生,2004,20:20-21.
- [5] Minkeviciene R, Banerjee P, Tanila H. Cognition-enhancing and anxiolytic effects of memantine. *Neuropharmacology*, 2008, 54:1079-1085.
- [6] Kent JM, Mathew SJ, Gorman JM. Molecular targets in the treatment of anxiety. *Biol Psychiatry*, 2002, 52:1008-1030.
- [7] Hildreth CM, Goodchild AK. Role of ionotropic GABA, glutamate and glycine receptors in the tonic and reflex control of cardiac vagal outflow in the rat. *BMC Neurosci*, 2010, 11:128.
- [8] Rivier CL, Plotsky PM. Mediation by corticotrop releasing factor (CRF) of adenohipophysial hormone secretion. *Annu Rev Physiol*, 1986, 48:475-494.
- [9] Lanzenberger RR, Mitterhauser M, Spindelegger C, et al. Reduced serotonin-1A receptor binding in social anxiety disorder. *Biol Psychiatry*, 2007, 61:1081-1089.
- [10] Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 2002, 297:400-403.
- [11] Avena NM, Bocarsly ME, Rada P, et al. After daily bingeing on a sucrose solution, food deprivation induces anxiety and accumbens dopamine/acetylcholine imbalance. *Physiol Behav*, 2008, 94:309-315.
- [12] Pezze MA, Feldon J. Mesolimbic dopaminergic pathways in fear conditioning. *Prog Neurobiol*, 2004, 74:301-320.

(收稿日期:2011-04-11)

(本文编辑:戚红丹)

王磊,刘志芬,段慧君,等. 住院焦虑障碍患者的脑电超慢涨落图分析[J/CD]. 中华临床医师杂志:电子版,2011,5(13):3803-3807.