

抑郁障碍和焦虑障碍治疗的神经心理机制 ——脑成像研究的 ALE 元分析*

任志洪^{1,2} 阮怡君^{1,3} 赵庆柏⁴ 张微⁴ 赖丽足⁴ 江光荣⁴

(¹ 福州大学人文社会科学学院应用心理学系, 福州 350108)

(² Department of Counseling Psychology, University of Wisconsin-Madison, Wisconsin 53704, USA)

(³ 北京师范大学心理学部, 北京 100875) (⁴ 青少年网络心理与行为教育部重点实验室,

华中师范大学心理学院, 湖北省人的发展与心理健康重点实验室, 武汉 430079)

摘要 抑郁障碍和焦虑障碍是两种最常见的精神障碍。使用激活似然估计(activation likelihood estimation, ALE)元分析对抑郁和焦虑障碍患者治疗后出现的一致脑区激活改变进行评估, 并考察不同条件下这一改变的差异。研究共纳入 25 篇文献, 结果发现: (1)抑郁和焦虑障碍接受治疗后, 枕下回(inferior occipital gyrus, IOG)等脑区激活增加; 豆状核(lentiform nucleus)等激活减少。(2) a.心理治疗产生的脑激活改变为豆状核活动的减少; 药物治疗则在于扣带回(cingulate gyrus)等活动增加, 而楔前叶(precuneus)等活动减少。b.任务下成像治疗后激活增加的脑区为扣带回等, 减少的脑区为楔前叶等; 静息下成像, 治疗后枕下回等激活增加, 额内侧回(medial frontal gyrus, MFG)等激活减少。c.抑郁障碍治疗后的脑激活变化为扣带回等活动增加, 楔前叶等活动减少; 焦虑障碍在于前扣带回/额内侧回(anterior cingulate/MFG)活动减少。研究表明治疗会给抑郁和焦虑障碍带来一致的脑区激活改变; 治疗方法、成像状态和障碍类型不同, 治疗后脑区激活改变也存在差异。

关键词 抑郁障碍; 焦虑障碍; 神经成像; ALE 元分析; 心理治疗; 药物治疗

分类号 R395

1 引言

抑郁障碍和焦虑障碍是两种最常见的精神障碍。大约有 8% 的男性和 15% 的女性在他们的一生中会患上抑郁障碍, 而在这当中有将近 15% 的人选择了自杀(Gold, Machado-Vieira, & Pavlatou, 2015); 一项流行病学研究指出焦虑障碍的 12 个月的患病率高达 18.1% (Kessler et al., 2005), 且焦虑障碍会增加心血管疾病的发病率及死亡率(Smoller et al., 2007)。但是, 正如 Holmes 等人最近在《Nature》上所指出, 目前针对这些精神障碍的治疗效果并不理想, 而探索治疗的神经机制将有助于提升治疗效果(Holmes, Craske, & Graybiel, 2014)。

在过去几十年, 磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI), 正电子发射断层扫描(Positive Emission Tomography, PET)和单光子发射断层成像(Single-photon Emission CT, SPECT), 以及功能性磁共振成像(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI), 近红外成像(Near Infrared Spectrum Instrument, NIRS)等脑成像技术迅速发展(Barsaglini, Sartori, Benetti, Pettersson-Yeo, & Mechelli, 2014), 促进了对心理障碍的神经关联的理解, 也使得探测治疗的神经生物学基础成为可能。

1.1 治疗对抑郁障碍和焦虑障碍所产生的脑区激活改变

对抑郁障碍和焦虑障碍大脑神经科学的研究

收稿日期: 2016-10-20

* 国家社科基金项目(16CSH051)资助。

阮怡君为共同第一作者。

通讯作者: 江光荣, E-mail: grjiang@yeah.net

存在两种不同视角。其一,从精神病学的角度,抑郁障碍与焦虑障碍是两种不同亚类的精神疾病;其二,基于神经病学角度,二者在大脑神经科学中,被认为具有相似神经回路(neural circuit disorders)(Price & Drevets, 2012)。

1.1.1 基于精神病学的视角

一直以来从精神病学的角度,抑郁障碍与焦虑障碍二者是两种不同亚类的精神疾病。在这种基于“现象学”的精神病学分类体系下(比如 DSM 分类),过去的二三十年,研究者借助脑成像的相关技术,把抑郁障碍和焦虑障碍视为两种“不同”的精神疾病,探索各自治疗的脑神经机制。

已有相当多的研究表明,接受药物治疗或心理治疗后,抑郁障碍患者的脑区会出现相应的变化,且变化集中于前额区域和边缘系统的脑区上。但是,这些研究发现既有共性也存在一些差异。有研究显示抑郁障碍患者在治疗后激活了相同脑区,但变化方向不一致。比如, Frodl 等人(2011)和 Andreescu 等人(2013)分析抑郁障碍患者治疗前后的脑成像变化,发现患者的海马(Hippocampus)在治疗后血氧水平反应都显著减少。然而,一些研究发现虽然抑郁障碍治疗后相同的脑区激活改变,但变化方向相反,比如, Paquette, Beauregard, & Beaulieu-Prévost (2009)的研究发现,抑郁障碍患者治疗后,杏仁核(Amygdala)活动降低;而 Carlson 等人(2013)的研究发现则是相反的,患者在接受氯胺酮治疗后,杏仁核的正常化代谢活动增加了。当然,也有一些研究发现了其它研究所未发现的脑区变化,例如 Chen 等人(2008)的研究发现了抑郁障碍患者在接受治疗后丘脑(Thalamus)发生了变化。

与抑郁障碍类似,焦虑障碍治疗的脑区激活改变也更多地集中于前额区域和边缘系统的脑区上。比如,有研究使用了正电子发射断层显像技术(PET)检验了惊恐障碍(Panic Disorder, PD)病人接受认知行为疗法(Cognitive Behavior Therapy, CBT)和抗抑郁药物两种不同的治疗,其静息状态下大脑成像的差异,结果发现,两种治疗后一些脑区发生了一致的变化,包含右侧后扣带回(Right Posterior Cingulate Gyrus, R PCG)、左侧前额叶(Left Prefrontal Cortex, L PFC)、左侧颞顶区(Left Temporal Parietal)和左侧枕叶(Left Occipital Lobe)等脑区代谢增加;双侧额叶(Bilateral Frontal), 右侧颞叶(Right Temporal)和右侧顶叶(Right Parietal)等脑区代谢减少(Grambal, Prasko, Horacek, Paskova & Belohlavek,

2009)。然而,由于焦虑障碍的多样性,具体变化脑区在现有研究中结论并不一致。首先,由于焦虑障碍的类型多样,不同类型的焦虑障碍治疗后发生的变化脑区也有所不同。例如,同样是采用认知行为疗法(CBT)作为治疗手段的研究,有的研究发现惊恐障碍(PD)患者在接受治疗后左侧杏仁核活动发生了变化(Kircher et al., 2013),而研究对象为蜘蛛恐怖症患者的研究,则没有发现这一脑区发生变化(Schienle, Schäfer, Hermann, Rohrmann, & Vaitl, 2007)。另外,即使是同一种焦虑障碍在接受治疗后,发生变化的脑区也可能不同,比如, Evans 等人(2009)和 Dodhia 等人(2014)的研究对象均为广泛性焦虑障碍(Generalized Anxiety Disorder, GAD)患者,但是在接受治疗后,两个研究所发现的变化脑区不相同,前者变化的脑区是前额叶,而后者没有发现前额叶的变化。

虽然从精神病学的角度,抑郁障碍与焦虑障碍是两个不同的亚类,但我们也应该注意到,二者存在症状上的重叠,具有高共病性(Kessler, Chiu, Demler, Merikangas, & Walters, 2005),且相似的治疗对二者都有一定的效果(Ressler & Mayberg, 2007)。这是否从一定程度上可以推断,二者具有一些共同的作用机制?基于这一考虑,下面从神经病学的视角出发,试图探索二者在神经回路上的共同与特异脑机制。

1.1.2 基于神经病学视角

基于神经病学视角,抑郁障碍和焦虑障碍存在共同的脑区激活异常。元分析发现(Williams, 2017),抑郁障碍和焦虑障碍二者在6个神经回路上共同存在功能联结性的异常,分别为默认模式回路(default mode circuit)、突出回路(salience circuit)、消极情感回路(negative affect circuit)、积极情感回路(positive affect circuit)、注意回路(Attention circuit)和认知控制回路(Cognitive control circuit)。

其中,默认模式回路主要包含前内侧前额叶皮层(anterior medial prefrontal cortex, amPFC),后扣带回皮层(posterior cingulate cortex, PCC)和角回(angular gyrus)等脑区(Greicius, Supekar, Menon, & Dougherty, 2009),该回路在反映自己不断产生的想法上存在着重要的作用,主要作用于个体对自我观念觉察的过程上(Korgaonkar, Fornito, Williams, & Grieve, 2014);突出回路由前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC),前脑岛(anterior insula, AL)和杏仁核组成(Oosterwijk et al., 2012),其在觉察内

在和外在环境的变化上起着重要的作用,并且通过功能或结构改变发出需要认知控制的信号(Seeley et al., 2007); 消极情感回路包含杏仁核, 海马回, 脑岛, 腹侧和背侧的前额叶皮层(包括背内侧前额叶皮层以及它与 ACC 联结部分), 还有腹内侧前额叶皮层及其腹侧与 ACC 联结部分, 该回路的背侧前额分回路作用于情感的唤起和表达, 用于引起潜在威胁信号的过程, 腹侧分回路作用于消极情绪的自主调节(Robinson et al., 2014); 积极情感回路由纹状体伏隔核(striatal nucleus accumbens), 腹侧脑盖区域(ventral tegmental areas)还有它们与眶额叶皮层及内侧前额叶皮层联结的部分组成(Berridge & Kringelbach, 2008), 该回路主要参与不同类型的奖赏过程, 包括对呈现的显著的奖赏刺激的敏感性并且参与这些刺激的加工过程(Williams, 2017); 注意回路包含了内上侧额叶皮层(medial superior frontal cortices), 前侧脑岛(anterior insula), 前下侧顶叶(anterior inferior parietal lobule)和前楔叶, 主要用于注意的改变和维持, 以及对回忆的支持(Fornito, Harrison, Zalesky, & Simons, 2012); 认知控制回路由背后侧前额叶皮层, ACC, 背侧顶叶皮层和中央前回组成, 该回路作用于高级的认知功能, 如工作记忆和选择性注意, 在特殊的任务要求下, 也作用于认知的灵活性(Niendam et al., 2012)。

可见, 两种障碍在神经回路上具有较多相似的发病机制(Williams, 2017; Bishop, Duncan, Brett, & Lawrence, 2004)。当然, 情绪的神经回路并不是一成不变的, 具有较强的可塑性(刘宏艳, 胡治国, 彭聃龄, 2006)。那么, 抑郁和焦虑障碍在接受治疗后, 这几个回路中的脑区激活会发生怎样的改变?

因而, 本研究将使用元分析系统考察二者治疗
后脑神经机制的异同。首先, 上述研究结论不一, 且因脑成像研究方法限制, 研究被试数量相对较少, 统计力受影响, 循证医学建议使用元分析来汇聚效果量, 探索共同激活变化脑区, 使研究结果证据更具说服力(Viviani, Nagl, & Buchheim, 2015)。再则, 先前的元分析(Messina, Sambin, Palmieri, & Viviani, 2013)是以 DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition)作为诊断标准, 纳入的焦虑障碍包含了强迫症和创伤后应激障碍。而在近年推出的 DSM-5 则将二者视为区别于焦虑障碍的独立分类(American Psychiatric Association, 2013)。因此, 有必要基于 DSM-5 新诊断标准, 对抑郁障碍和焦虑障碍治疗的脑机制进行重新元分

析, 从神经病学的角度探索二者的共同脑神经机制; 从精神病学角度再分别考察二者之间的差异。当然, 我们也尝试进一步探索两种心理障碍采用药物治疗或心理治疗(Quidé, Witteveen, El-Hage, Veltman, & Olff, 2012)、采用静息状态或任务状态这两种不同成像状态(Messina et al., 2013)在治疗后脑区激活改变的异同。

1.2 不同条件下脑区激活一致性变化差异

1.2.1 对比药物治疗和心理治疗

目前临床上对抑郁障碍和焦虑障碍的治疗所采用的方法较为相似, 通常采用药物治疗和心理治疗。心理治疗的方法主要包括认知行为疗法、心理动力治疗和人际治疗等(Lueken et al., 2013); 药物治疗则通常使用帕罗西汀(Paroxetine)、米氮平(Mirtazapine)和文拉法辛(Venlafaxine)等(Tao et al., 2012)。

药物治疗和心理治疗有着不同的逻辑基础。传统上, 精神障碍在神经病学中, 被看作是中枢神经系统“器官”的病变, 这为药物治疗提供了逻辑基础; 而精神病学则认为是源于“功能(functional)”、“心理性的(psychogenic)”或“幕上(supratentorial)”的症状, 应采用心理治疗(Williams, 2017)。因此, 相较之心理治疗, 神经成像技术更多应用于考察药物治疗的效果。这种不平衡源于传统的观点认为药物治疗是属于生物干预, 而心理治疗属于社会心理干预(Westen, Novotny, & Thompson-Brenner, 2004)。然而, 许多神经成像技术研究也开始发现心理治疗所带来的情绪、行为和认知改变具有生物学基础, 如DeRubeis 等人对认知疗法的治疗结果和神经机制进行的探索(DeRubeis, Siegle, & Hollon, 2008)。但是, 精神障碍采用心理治疗与药物治疗的效果及作用机制一直存在着争议。

对焦虑障碍来说, 有研究使用了药物对社交焦虑障碍患者进行治疗, 并且在治疗前后对患者进行脑成像, 探讨治疗所产生的神经生物改变, 研究结果发现社交焦虑障碍患者在接受治疗后左侧杏仁核发生了改变(Furmark et al., 2008); 而有的研究探讨了认知行为疗法对社交焦虑障碍患者的治疗所产生的神经生物改变, 结果却没有发现这一脑区发生改变(Goldin et al., 2014)。就抑郁障碍而言, Derubeis 等人(2008)认为两种治疗作用机制不同: 药物治疗通过直接降低杏仁核活动来达到缓解抑郁的效果; 而认知治疗则通过增加前额叶皮层的机能, 进而降低杏仁核活动, 以缓解抑郁。进一步对

抑郁障碍采用心理治疗和药物治疗的脑成像研究进行元分析, 结果发现两种治疗激活的是不同的神经回路, 心理治疗产生的效应在于左侧额上回(Left Superior Frontal Gyrus, LSFG)和额下回(Inferior Frontal Gyrus, IFG)、颞中回(Middle Temporal Gyrus, MFG)、中部扣带回(Middle Cingulate Gyrus)和中央前回(Precentral Gyrus)等脑区, 而药物治疗产生的效应则在于右侧脑岛(Right Insula) (Boccia, Piccardi, & Guariglia, 2016)。

那么, 既然两种障碍存在着共同的脑神经机制, 将两种障碍整合考虑, 药物治疗和心理治疗各自作用于障碍所产生的一致性脑激活改变, 是否存在差异呢?

1.2.2 对比静息态成像和任务态成像

对抑郁障碍和焦虑障碍的神经成像研究, 通常采用静息状态和任务状态两种不同的范式(Messina et al., 2013)。从实验研究上看, 不同状态下成像的研究结果存在差异。例如: 有研究在有任务的情况下对抑郁障碍患者进行成像, 研究中给被试呈现两种情绪性对比面孔图片(消极面孔和快乐面孔), 结果发现治疗前后发生变化的脑区在于双侧杏仁核上(Ruhé, Booi, Veltman, Michel, & Schene, 2012); 另一个研究, 在放松的静息状态下对被试在治疗前后进行成像, 研究了抑郁障碍被试在接受治疗前后的脑区激活变化情况, 结果发现了被试的左侧眶额叶皮层(Left Orbitofrontal Cortex, L OFC)出现了变化, 而杏仁核却没有出现激活改变(Conway et al., 2012)。对于这种现象, 可以从情绪调节的双重加工模型角度来理解两种不同范式下研究结果的差异。

情绪调节的双重加工模型认为情绪的调节采用两种方式, 一种是自上而下, 自主控制过程; 另一种是自下而上, 非自主的自动化过程(Barrett, Tugade, & Engle, 2004)。控制过程需要个体的主观努力, 这一过程与自上而下的注意机制以及主动注意相关。相反, 自动化加工过程起源于外生的感觉输入, 通过自下而上的注意机制, 这一过程的实现不需要个体的主动努力(Messina, Sambin, Beschoner, & Viviani, 2016)。相对应的, 静息状态关注个体的自动化加工特征; 情绪任务状态则着重考察个体主动努力下的加工特征。已有对抑郁障碍(Buchheim et al., 2012)和对焦虑障碍(Almeida et al., 2013)的神经成像研究发现, 当病人暴露于情感相关的刺激中前额区域活动增加, 而这一现象代表着情绪调节背景下对控制过程的成功运用(Disner, Beevers, Haigh,

& Beck, 2011)。可以看出, 前人相关研究强调情绪相关刺激(任务状态)下, 治疗后神经成像的差异。那么, 在静息状态下, 接受治疗后脑区激活改变是否区别于任务状态?

综上, 本研究旨在结合精神病学与神经病学视角, 通过对抑郁障碍和焦虑障碍治疗的脑区激活改变进行元分析, 评估治疗对这两种精神障碍产生的神经机制的异同, 并且进一步考察其不同治疗方式(心理治疗和药物治疗)和不同的成像状态(静息状态和任务状态)下的差异。有助于厘清抑郁障碍和焦虑障碍的神经心理机制。

2 方法

2.1 文献检索与纳入

在数据库检索平台上(Web of Science, PubMed, PsycINFO, CNKI)对近 10 年来(截止日期为 2015 年 11 月)发表的关于抑郁障碍和焦虑障碍患者在接受治疗后的脑激活改变的研究进行检索。检索使用的关键词分为三组: 第一组为神经成像相关词: neuroimaging、神经成像; 第二组为精神障碍相关词: major depressive disorder、anxiety disorder、抑郁障碍、焦虑; 第三组为治疗相关词: therapy、intervention、treatment、治疗、干预。将这三组词一一进行配对, 共得到 6 种英文文献检索组合和 4 种中文文献检索组合。此外, 为了不遗漏符合的文献, 我们还对相关主题的已有元分析或综述文献的参考文献(Messina et al., 2013)进行人工检索。

元分析研究文献的纳入与排除标准如下: a. 研究对象: 研究中的对象为抑郁障碍和焦虑障碍这两种精神障碍中的一种患者, 被试的年龄、性别及招募来源不限, 排除共病研究; b. 研究手段: 参考前人同类研究(Koch et al., 2016; Messina et al., 2013), 纳入了使用了 fMRI、PET 和 SPECT 等旨在分析大脑区域激活情况的研究, 排除分析的是大脑结构中各成分的含量、体积等, 如白质和灰质的情况的 DTI (Diffusion Tensor Imaging)和 MRI 研究, 以及以脑电波为指标的成像手段的研究, 比如 EEG (Electroencephalograph); c. 治疗/干预: 研究须对抑郁和焦虑障碍患者进行治疗或干预, 治疗或干预的类型包含了药物、心理和物理等手段; d. 结果报告: 研究报告了治疗后脑激活变化的结果, 脑激活变化结果为患者自身治疗前后的对比, 并且是在立体定向空间中使用 3D 坐标(x, y, z)报告了活动点的坐标, 所进行的分析为全脑数据分析, 排除只分析感兴趣

区域的研究(Region of Interest, ROI)和未报告变化区域坐标的研究; e. 实验设计: 患者接受治疗, 并且在治疗前后进行脑成像, 成像状态不限, 非综述和元分析研究, 排除个案研究; f. 文献语言为英文或中文。

共检索到 380 篇文献, 根据上述纳入与排除标准, 阅读摘要, 排除明显没有使用治疗、非抑郁和焦虑障碍、没有涉及脑成像和个案研究的文献($n = 235$); 接着对 145 篇文献进行全文精读, 排除无关文献 120 篇, 其中: A. 未报告结果坐标: 74 篇; B. 未成像: 2 篇; C. 使用 DTI 或 MRI: 10 篇; D. 共病: 4 篇; E. 未进行治疗: 1 篇; F. 非临床试验: 1 篇; G. 非两种精神障碍: 12 篇; H. 坐标空间不明: 3 篇; I. 未报告障碍组自身前后对比的全脑分析数据: 12 篇; J. 没有说明变化方向: 1 篇; 最后纳入本元分析的文献共 25 篇。

2.2 激活似然估计法(Activation Likelihood Estimation, ALE)

本研究使用其中最常用的元分析方法——激活似然估计法(ALE)。神经成像领域研究的元分析常用三种统计方法, 分别为核密度分析法(Kernel Density Analysis, KDA)、激活似然估计法(ALE)和多水平核密度分析法(Multilevel Kernel Density Analysis, MKDA) (Wager, Lindquist, & Kaplan, 2007)。ALE 的基本原理是计算每个实验中每个体素在某种条件下被激活的可能性并对此进行统计(Chein, Fissell, Jacobs, & Fiez, 2002)。以激活可能性为指标, ALE 方法可以计算每个体素跨实验激活的可能性, 并对这种可能性进行假设检验, 从而得到多个实验中大脑激活的一致性(Turkeltaub et al., 2012)。

使用 GingerALE 2.3.6 作为神经成像 ALE 元分析工具(Eickhoff et al., 2009; Eickhoff, Bzdok, Laird, Kurth, & Fox, 2012; Turkeltaub et al., 2012)。提取纳入元分析的文献的 3D 坐标, 所提取的坐标为实验组(即障碍组)自身治疗前后对比发生变化的脑坐标。由于元分析是在标准的 Talairach 空间下进行, 因而需将结果报告使用 Montreal Neurological Institute (MNI) 标准空间的研究的坐标转换成 Talairach 空间下的坐标(Fox et al., 2013)。保守起见, 根据 ALE 使用指导手册建议, 我们将激活似然估计图示的阈值定为 $p < 0.001$ 并且使用未校正的 p 值(Uncorrected P)的方法进行纠正(Fox et al., 2013), 簇像素最小值设为 250mm^3 (Eickhoff et al., 2009)。

2.3 元分析的实施

本研究的关注点在于治疗对抑郁障碍和焦虑

障碍脑区激活变化异同, 以及不同治疗方法和成像状态的影响。因此, 我们执行了如下的元分析, 每个元分析均得到各自的 ALE 结果图和聚集簇报告: (1) 包含所有纳入的研究, 评估治疗后抑郁和焦虑障碍患者出现的一致的脑区变化, 并分别评估抑郁和焦虑障碍各自的治疗脑效应; (2) 以治疗方法为划分依据将纳入的研究分为两组, 分别为心理治疗的研究和药物治疗的研究, 评估接受不同治疗方法的两种障碍患者出现的脑区一致激活变化情况; (3) 以成像状态为划分依据将纳入的研究分为两组, 分别为静息状态下成像的研究和任务状态下成像的研究, 评估不同状态下成像的治疗后两种障碍患者出现的脑区一致激活变化。

报告各个元分析出现的脑区激活簇及它们的最大 ALE 值。最大 ALE 值代表该脑区的激活概率 (Turkeltaub et al., 2012)。为了更好地呈现数据结果, 我们使用 Mango 软件(<http://ric.uthscsa.edu/mango/>), 将坐标重合到一个标准大脑中(Colin) (Lancaster et al., 2010)。

3 研究结果

3.1 纳入文献基本描述

本研究纳入符合标准的文献 25 篇, 其中有 7 篇文献均包含两个或多个治疗组, 分别采用不同方法进行治疗, 结果分别报告了各组被试的治疗前后变化, 因而在处理时将这些文献各自又分为多个样本的子研究(Frodal et al., 2011; Kennedy et al., 2007; Fitzgerald et al., 2007; Lisiecka et al., 2011; Månsson et al., 2013; Wagner et al., 2010; 易洋 等, 2011), 因而所有文献共包含 33 个小研究。在纳入的 25 篇研究中, 有 2 篇研究语言为中文, 其他研究均为英文文献。以障碍类型分类, 有 15 个研究属于抑郁障碍, 10 个研究是焦虑障碍。若以治疗方法分类, 则总的 33 个研究中, 有 16 个研究采用药物治疗方法, 10 个研究使用心理治疗方法, 1 个研究是两种治疗方法结合, 6 个研究采用了非药物和心理的治疗方法。此外, 以成像手段分类, 总的研究中有 14 个研究在任务状态下成像, 11 个研究在静息状态下成像。具体的纳入研究特征在表 1 进行呈现。

3.2 ALE 元分析结果

3.2.1 总体数据结果

ALE 元分析共包含 25 篇文献, 产生 430 个被试, 治疗后 113 个活动增加点和 221 个活动减少点, 共产生了 4 个活动增加的激活簇和 7 个活动减少激活簇(见图 1)。两种精神障碍患者在治疗后活动增

表 1 纳入的研究特征

研究*	被试人数	成像状态	平均年龄	障碍类型	提取坐标数	治疗方法	坐标空间	成像手段
Andreescu et al., 2013	12	任务状态	64	GAD	37	Cit.	MNI	fMRI
Carlson et al., 2013	20	静息状态	47.6	D	12	Ket.	MNI	PET
Conway et al., 2012	13	静息状态	42.7	D	8	VNS	Talairach	PET
Dichter et al., 2010	12	任务状态	39	D	23	BATD	MNI	fMRI
Diler et al., 2013	10	任务状态	15.6	D	2	PSY+Drug	MNI	fMRI
Dodhia et al., 2014	18	静息状态	29.39	GAD	11	OXT	MNI	fMRI
Evans et al., 2009	12	静息状态	33.7	GAD	1	Tia.	Talairach	PET
Fitzgerald et al., 2007	15	任务状态	42.4	D	6	rTMS	Talairach	fMRI
Frodl et al., 2011	24	任务状态	36.9	D	7	Ven./Mir.	MNI	fMRI
Goldin et al., 2014	14	任务状态	35.2	SAD	11	MBSR	Talairach	fMRI
Hauner et al., 2012	12	静息状态	22.3	A	11	ET	Talairach	fMRI
Kennedy et al., 2007	16	静息状态	35.63	D	15	CBT、Ven.	MNI	PET
Kilts et al., 2006	12	任务状态	38	SAD	28	Nef.	Talairach	PET
Kircher et al., 2013	42	任务状态	35.42	PD	6	CBT	MNI	fMRI
Kito et al., 2008	14	静息状态	46.64	D	33	rTMS	Talairach	SPECT
Lisiecka et al., 2011	23	任务状态	38.38	D	17	Ven./Mir.	MNI	fMRI
Månsson et al., 2013	26	任务状态	32.46	SAD	15	CBT、ABM	MNI	fMRI
Ruhé et al., 2012	17	任务状态	43.3	D	4	Par.	MNI	fMRI
Sakai et al., 2006	11	静息状态	29.8	PD	8	CBT	Talairach	PET
Sankar et al., 2015	16	静息状态	39.94	D	2	CBT	Talairach	fMRI
Schienle et al., 2007	26	任务状态	27.2	Spider P	2	CBT	MNI	fMRI
Stoy et al., 2012	15	任务状态	41.9	D	1	Esc.	Talairach	fMRI
Wagner et al., 2010	20	任务状态	36.1	D	30	Cit./rui	Talairach	fMRI
李怡, 2014	16	静息状态	40.12	D	11	Acu.+Drug	MNI	fMRI
易洋等, 2011	14	静息状态	35.37	D	15	Acu.、Flu.	MNI	fMRI

注：* 研究名只列首作者和年份。D：抑郁障碍；SAD：社交焦虑障碍；GAD：广泛性焦虑障碍；PD：惊恐障碍；SpiderP：蜘蛛恐怖症；specificP：特殊恐怖症；A：焦虑障碍；rTMS：经颅磁刺激；CBT：认知行为疗法；MBSR：基于正念的压力减少；ABM：注意偏差矫正；CTT：认知创伤治疗；BT：行为疗法；BATD：简短行为激活治疗；ven.：文拉法辛(Venlafaxine)；VNS：迷走神经刺激；Tia.：噻加宾(tiagabine)；OXT：催产素；Par.：帕罗西汀(paroxetine)；Mir.：米氮平(Mirtazapine)；Esc.：艾斯西酞普兰(escitalopram)；Dul.：杜罗西汀(duloxetine)；Ket.：氯胺酮(Ketamine)；Drug：药物；DBS：深度脑刺激；Nef.：奈法唑酮(nefazodone)；Cit.：西酞普兰(citalopram)；DCS：环丝氨酸；Flu.：弗洛西汀(Fluoxetine)；PSY：心理治疗；ET：暴露疗法；Acu.：针刺(acupuncture)；fMRI：功能磁共振成像；PET：正电子发射断层扫描技术；SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography)：单光子发射计算断层成像技术。

加的脑区聚集在枕下回、扣带回、顶上小叶(Superior Parietal Lobule, SPL)和豆状核, 而获得激活减少的脑区聚集在豆状核/额下回、豆状核、额下回(Inferior Frontal Gyrus, IFG)、额内侧回、楔前叶、前扣带回(Anterior Cingulate)和额中回(Middle Frontal Gyrus, MFG) (见表 2)。

3.2.2 两种精神障碍数据分析结果

以精神障碍的类型作为分类变量, 包括了抑郁障碍和焦虑障碍。其中抑郁障碍包含了 15 个实验, 治疗后产生 46 个活动增加点, 158 个活动减少点和 245 个被试; 焦虑障碍包含了 10 个实验, 产生了 67 个活动增加点, 63 个活动减少点和 185 个被试。结

果显示, 抑郁障碍患者在接受治疗后, 活动增加的脑区聚集于扣带回、枕下回(Inferior Occipital Gyrus, IOG)、顶上小叶和楔前叶, 而活动减少的脑区聚集于左右楔前叶、左右额下回(Inferior Frontal Gyrus, IFG)、豆状核、颞上回(Superior Temporal Gyrus,STG)、颞中回、额上回(Superior Frontal Gyrus, SFG)、海马旁回(Parahippocampal Gyrus)、额中回(Middle Frontal Gyrus, MFG)、丘脑和中央后回(Postcentral Gyrus); 焦虑障碍患者改变的脑区在于前扣带回/额内侧回活动的减少。由此可见, 抑郁障碍和焦虑障碍患者在接受治疗后发生改变的脑区存在差异, 具体分析结果见图 2、图 3 以及表 3。

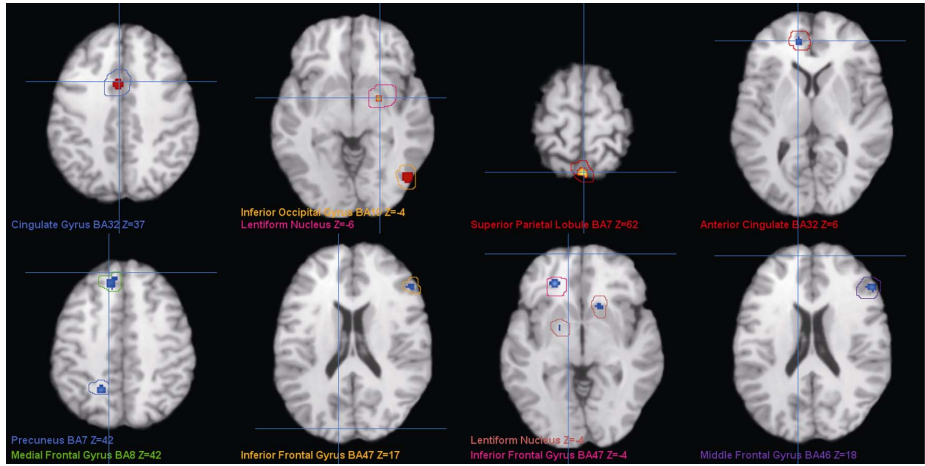


图 1 总体元分析结果图

注：图为总体数据元分析结果图，uncorrected $p < 0.001$ ，min.cluster size = 250 mm³，图中所激活的脑区达到了显著激活水平。红色激活区域为活动增加区，蓝色激活区域为活动减少区。不同颜色所圈中的脑区在脑图左下角均以同种颜色标出对应脑区的名称。图中所激活的脑区从左到右分别为：第一行：扣带回、枕下回、豆状核、顶上小叶、前扣带回；第二行：楔前叶(BA7)、额内侧回、右额下回、豆状核、左额下回、额中回。BA：Brodmanns Area，布魯德曼區。彩图见电子版，下同

表 2 总体 ALE 元分析激活簇结果

脑区	半球	BA 区	中心坐标			体积/ mm ³	ALE 值 (×10 ⁻²)
			X	Y	Z		
增加：							
枕下回	右	19	47	-70.4	-7	352	1.342
扣带回	左	24	-3.1	6.8	33.6	344	1.377
顶上小叶	右	7	1.7	-67.1	60.6	296	1.370
豆状核	右		23.3	-4.4	-9	296	1.134
减少：							
豆状核/额下回	右	47	19.1	16	-11.1	680	1.440
豆状核	左		-17.3	-4.9	-8.2	680	1.770
额下回	左	47	-22.3	32.2	-6.8	632	2.033
额内侧回	左	8	-8.8	34	43.9	616	1.668
楔前叶	左	7	-15.4	-55.1	44.3	576	1.642
前扣带回	左	32	-10	43	9.3	504	1.637
额中回	右	46	50.6	29.6	18.5	312	1.582

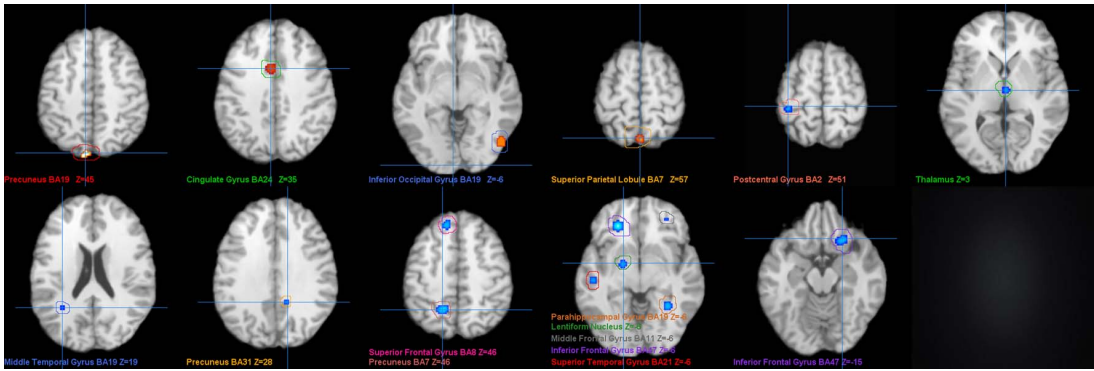


图 2 抑郁障碍研究元分析结果

注：图为抑郁障碍研究数据的元分析结果图，uncorrected $p < 0.001$ ，min.cluster size = 250 mm³，图中所激活的脑区达到了显著激活水平，红色区域为活动增加区，蓝色激活区域为活动减少区。不同颜色所圈中的脑区在脑图左下角均以同种颜色标出对应脑区的名称。图中所激活的脑区从左到右分别为：第一行：楔前叶(BA19)、扣带回、枕下回、顶上小叶、中央后回、丘脑；第二行：颞中回、楔前叶(BA31)、额上回、楔前叶(BA7)、海马旁回、豆状核、额中回、左额下回、颞上回和右额下回。

表 3 抑郁障碍和焦虑障碍的 ALE 元分析激活簇结果

障碍类型	脑区	半球	BA 区	中心坐标			体积/mm ³	ALE 值(×10 ⁻²)
				X	Y	Z		
抑郁障碍								
增加:								
	扣带回	左	24	-3.2	6.7	33.6	536	1.376
	枕下回	右	19	46.9	-70.4	-7	496	1.338
	顶上小叶	右	7	1.9	-67.1	60.3	376	1.370
	楔前叶	左	19	-6	-83.8	44.2	360	1.367
减少:								
	楔前叶	左	7	-15.3	-55.2	44.4	784	1.642
	额下回	右	47	21	17.6	-14.1	624	1.435
	额下回	左	47	-22.2	33.1	-6.4	608	1.921
	豆状核	左		-16.6	-6.2	-9	512	1.538
	楔前叶	右	31	13.4	-47.6	32	408	1.419
	颞上回	左	21	-47.7	-23.8	-3.1	344	1.314
	额上回	左	8	-10.4	34.2	45.2	328	1.409
	颞中回	左	19	-31	-53.4	14.6	320	1.377
	海马旁回	右	19	30.4	-51.2	-5.6	296	1.402
	额中回	右	11	28.8	40.3	-2.3	288	1.399
	丘脑	右		2.6	-15.8	5.1	280	1.401
	中央后回	左	2	-34.6	-35.7	59.4	264	1.405
焦虑障碍								
减少:								
	前扣带回/额内侧回	左	32	-6.4	21.4	-7.8	552	1.264

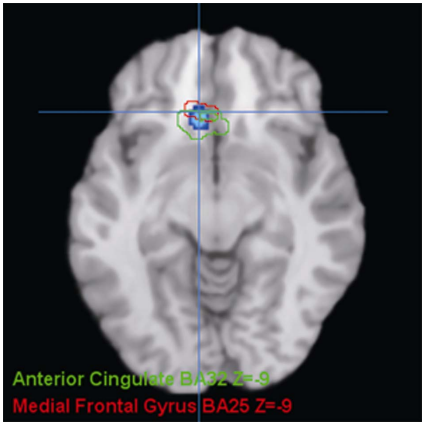


图 3 焦虑障碍研究元分析结果

注：图为焦虑障碍研究数据的元分析结果图，uncorrected $p < 0.001$, min.cluster size = 250 mm³，图中所激活的脑区达到了显著激活水平，蓝色激活区域为活动减少区。激活的脑区为：前扣带回/额内侧回。

3.2.3 不同治疗方法数据结果

本研究将使用的治疗方法分为心理治疗和药物治疗。其中采用心理治疗的试验有 10 个，药物治疗的试验有 16 个，排除了治疗手段非心理和非药物治疗以及二者联合治疗的试验。采用心理治疗的研究产生了 33 个活动增加点，53 个活动减少点和 167 个被试；采用药物治疗的研究产生了 68 个活动增加点，115 个活动减少点和 208 个被试。ALE 元

分析结果显示，心理治疗研究产生了 1 个活动减少激活簇(图 4)，为豆状核(表 4)。药物治疗研究产生了 3 个活动增加簇，为扣带回、顶上小叶和楔前叶；几个主要的活动减少簇如下：楔前叶、小脑顶(Culmen)、豆状核、缘上回(Supramarginal Gyrus)、颞上回、颞中回、海马旁回、额下回、脑岛、顶上小叶和额内侧回。具体信息在图 5 以及表 4 中呈现。

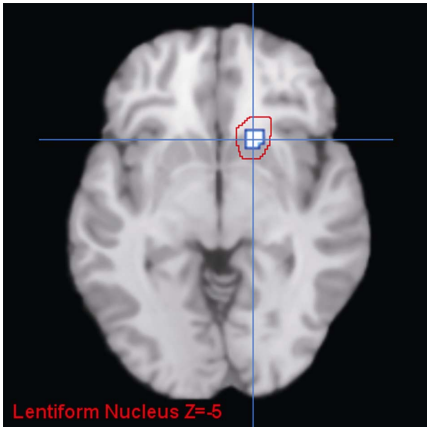


图 4 心理治疗研究元分析结果图

注：图为心理治疗研究的数据元分析结果图，uncorrected $p < 0.001$, min.cluster size = 250 mm³，图中所激活的脑区达到了显著激活水平，蓝色激活区域为活动减少区。患者接受心理治疗后发生改变的脑区为豆状核。

表 4 心理治疗和药物治疗的 ALE 元分析激活簇结果

治疗方法	脑区	半球	BA 区	中心坐标			体积/mm ³	ALE 值(×10 ⁻²)
				X	Y	Z		
心理治疗								
	减少：							
	豆状核	右		16.8	13.2	-5.5	424	1.247
药物治疗								
	增加：							
	扣带回	左	24	-3.2	6.6	33.7	472	1.377
	顶上小叶	右	7	2	-67.1	60.5	352	1.370
	楔前叶	左	19	-6	-83.8	44.3	312	1.367
	减少：							
	楔前叶	左	7	-15.5	-55.3	44.2	1120	1.642
	小脑顶	左		-0.2	-50.2	-5.3	816	1.268
	豆状核	左		-16.3	-5.8	-8.9	752	1.538
	缘上回	右	40	47	-38.1	34.9	696	1.441
	楔前叶	右	31	13.6	-47.9	32.5	512	1.391
	颞上回	左	21	-47.9	-23.9	-3	472	1.307
	颞中回	左	19	-31	-53.3	14.6	440	1.377
	海马旁回	右	19	30.4	-51.3	-5.4	424	1.402
	海马旁回	右	28	18	-13	-8.6	400	1.328
	颞中回	右		65	-33	0	384	1.236
	额下回	右	47	24	19	-16	352	1.271
	脑岛	右	22	44	-27	0	352	1.272
	顶上小叶	左	7	-15.9	-60.8	63.8	320	1.271
	前扣带回	左	32	-6.7	21.4	-7.2	312	1.260
	顶上小叶	右	7	37.6	-54.9	57.4	264	1.271

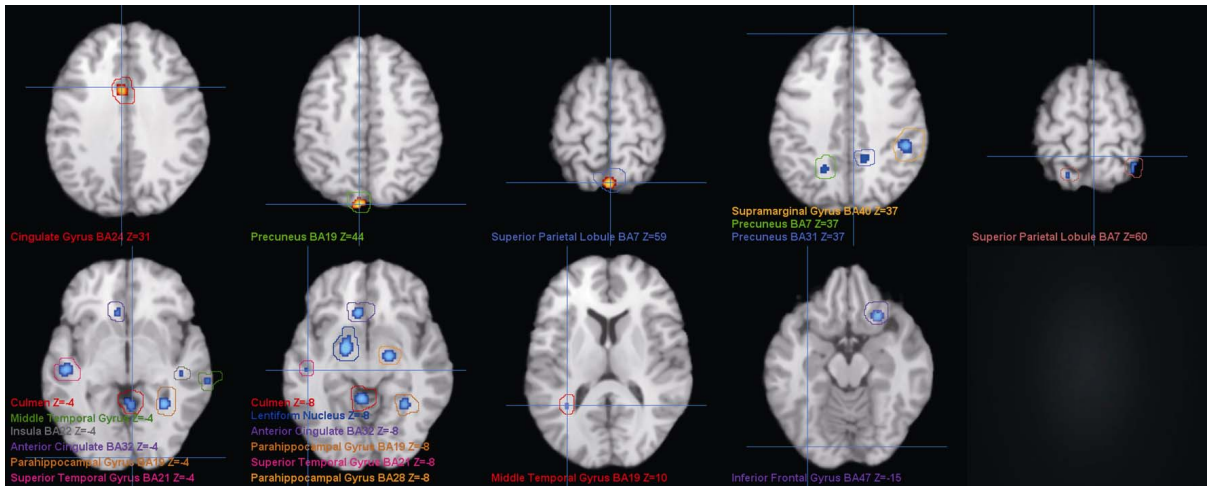


图 5 药物治疗研究元分析结果图

注：图为药物治疗研究的数据元分析结果图，uncorrected $p < 0.001$, min.cluster size = 250 mm³，图中所激活的脑区达到了显著激活水平，红色激活区域为活动增加区，蓝色激活区域为活动减少区。不同颜色所圈中的脑区在脑图左下角均以同种颜色标出对应脑区的名称。图中所激活的脑区从左到右分别为：第一行：扣带回、楔前叶(BA19)、顶上小叶、缘上回、楔前叶(BA7)、楔前叶(BA31)、顶上小叶；第二行：小脑顶、右颞中回、脑岛、前扣带回、海马旁回(BA19)、颞上回、豆状核、海马旁回(BA28)、左颞中回、额下回。(图中重复脑区不赘述)

3.2.4 不同成像状态数据结果

神经成像研究在对被试成像时通常有静息和任务两种不同状态。在本元分析中,使用静息下成像的研究有 11 个,任务下成像的研究有 14 个,其中静息下成像的研究共产生 41 个活动增加点,86 个活动减少点和 190 个被试,任务下成像的研究共产生 72 个活动增加点,135 个活动减少点和 268 个被试。ALE 元分析结果表明了,在静息状态下成像时,抑郁和焦虑障碍患者在治疗后主要产生了 3 个活动增加激活簇,分别为枕下回(Inferior Occipital Gyrus, IOG)、左侧梭状回(Fusiform Gyrus)和右侧梭状回;几个活动减少激活簇,分别为额内侧回、额下回、额中回、丘脑和脑岛。而在任务下成像时则产生 4 个活动增加激活簇,分别为扣带回、豆状核、顶上小叶和楔前叶;几个活动减少激活簇,分别为左右楔前叶、豆状核、缘上回、颞上回、颞中回、海马旁回、小脑顶、前扣带回和额下回。可见在不同状态下成像,治疗所产生的一致性改变存在较大的差异。具体信息在图 6、图 7 以及表 5 中呈现。

4 讨论

本研究使用激活似然估计法(ALE)元分析的方法评估了抑郁障碍和焦虑障碍治疗的神经生物性结果变化异同。在对总体的数据进行元分析之外,进一步以症状类型、治疗方法和成像状态为调节变

量,探讨在不同条件下二者的治疗一致性变化差异。

4.1 抑郁障碍和焦虑障碍治疗脑区激活变化

本元分析发现,治疗对抑郁障碍和焦虑障碍产生了一致改变的脑区主要集中于枕下回、扣带回、顶上小叶和豆状核活动的增加,豆状核/额下回、左侧豆状核、左侧额下回、额内侧回、楔前叶、前扣带回和额中回活动的减少。抑郁障碍和焦虑障碍是多种因素相互作用导致系统异常的结果,而非单一脑区的异常(Hahn et al., 2011; Ollendick & Hirshfeld-Becker, 2002)。已有研究发现两种障碍共同在默认模式回路、突出回路、消极情感回路、积极情感回路、注意回路和认知控制回路等脑神经回路上存在功能和结构方面的异常(Williams, 2017),本研究发现治疗后,这几个神经回路的相应脑区发生了激活改变。

在默认模式回路上,后扣带回是默认模式回路中的重要组成部分。根据 Kober 等人提出的脑区功能组(Functional grouping)解释,后扣带回属于内外侧组(Medial Posterior group),这一功能组负责视觉加工以及对情感性刺激的注意(Kober et al., 2008)。另外,后扣带回还是语义表征系统中的一个重要脑区,语义表征相关脑区的激活对情绪管理也具有重要的作用(Messina et al., 2016)。有效的心理治疗,会让语义得到更大范围的表达,而不去评价语义本身的“好”或“坏”。比如,接纳承诺疗法(Acceptance

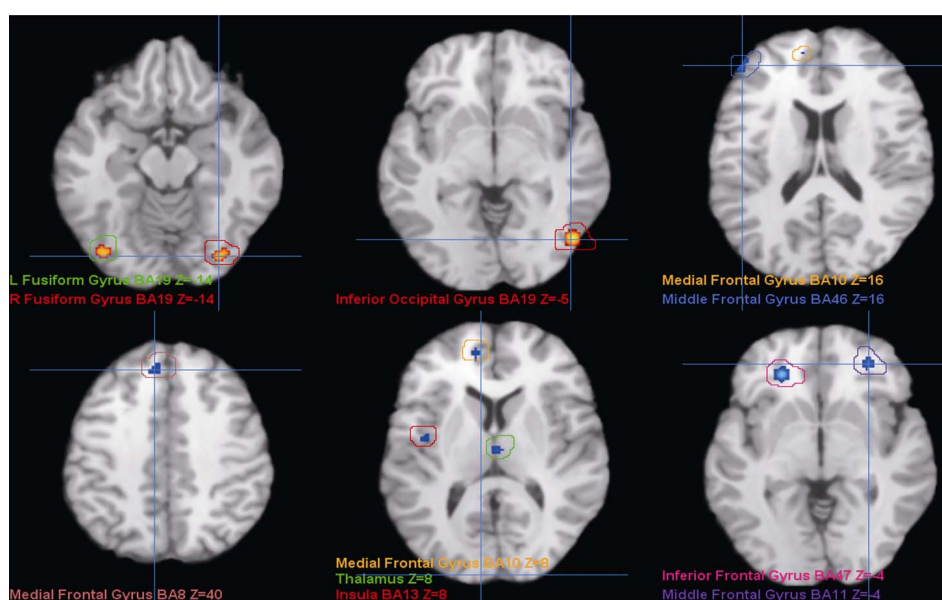


图 6 静息态成像研究元分析结果图

注:图为静息态成像的数据元分析结果图,uncorrected $p < 0.001$, min.cluster size = 250 mm³,图中所激活的脑区达到了显著激活水平,红色激活区域为活动增加区域,蓝色激活区域为活动减少区域。不同颜色所圈中的脑区在脑图左下角均以同种颜色标出对应脑区的名称。图中所激活的脑区从左到右分别为:第一行:左右梭状回,枕下回、额内侧回(BA10)、额中回;第二行:额内侧回(BA8)、额内侧回(BA10)、丘脑、脑岛、额下回和额中回(BA11)。

表 5 静息状态和任务状态下成像研究的 ALE 元分析激活簇结果

成像状态	脑区	半球	BA 区	中心坐标			体积/mm ³	ALE 值(×10 ⁻²)
				X	Y	Z		
静息状态								
增加：								
	枕下回	右	19	46.9	-70.4	-7	496	1.342
	梭状回	左	19	-36.4	-79.7	-11.1	408	1.157
	梭状回	右	19	32.4	-81	-12.9	296	0.967
减少：								
	额内侧回	左	8	-8	35.8	44.2	992	1.527
	额下回	左	47	-21.9	33.1	-6.4	896	1.921
	额内侧回	左	10	-9.9	46	11.2	504	1.104
	额中回	右	11	28.9	40.2	-2.3	448	1.400
	丘脑	右		2.7	-16	5	416	1.400
	额中回	左	46	-44.8	42	15.2	344	1.318
	脑岛	左	13	-39.6	-8.5	5.5	296	1.093
任务状态								
增加：								
	扣带回	左	24	-3.2	6.6	33.7	480	1.376
	豆状核	右		23.3	-4.2	-8.9	416	1.133
	顶上小叶	右	7	2	-67.1	60.4	360	1.370
	楔前叶	左	19	-6	-83.7	44.3	336	1.367
减少：								
	楔前叶	左	7	-15.6	-55.2	44.3	944	1.642
	豆状核	左		-17.8	-2.4	-7.7	600	1.387
	缘上回	右	40	47	-38.2	34.7	568	1.441
	楔前叶	右	31	13.4	-47.9	32.5	424	1.391
	颞上回	左	21	-47.5	-23.4	-2.8	416	1.315
	颞中回	左	19	-30.9	-53.5	14.8	360	1.377
	海马旁回	右	19	30.5	-51.2	-5.4	336	1.402
	小脑顶	左		-3.6	-47.2	-8.8	336	1.268
	前扣带回	左	32	-6.7	21.4	-7.2	296	1.260
	豆状核	右		17	13.2	-5.4	288	1.255
	颞中回	右		65	-33	0	288	1.236
	海马旁回	右	28	18	-13	-8.5	272	1.328
	额下回	右	47	23.9	18.9	-15.6	256	1.283

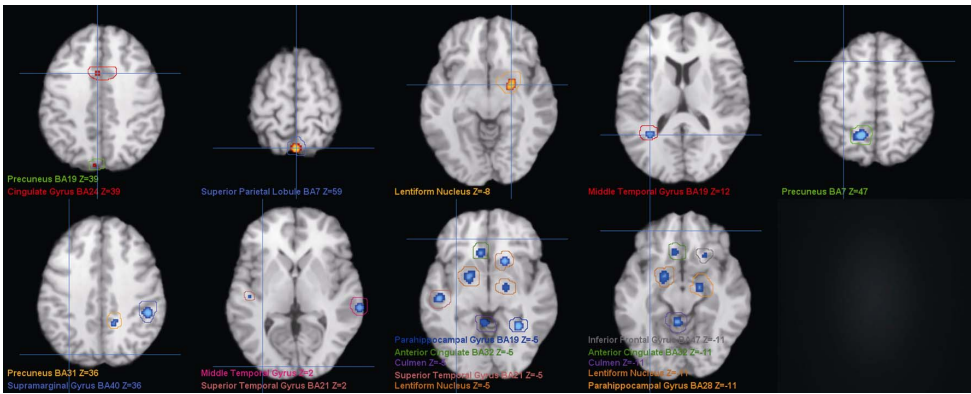


图 7 任务态成像研究元分析结果图

注: 图为任务态成像的数据元分析结果图, uncorrected $p < 0.001$, min. cluster size = 250 mm³, 图中所激活的脑区达到了显著激活水平, 红色激活区域为活动增加区域, 蓝色激活区域为活动减少区域。不同颜色所圈中的脑区在脑图左下角均以同种颜色标出对应脑区的名称。图中所激活的脑区从左到右分别为: 第一行: 楔前叶(BA19)、扣带回、顶上小叶、豆状核、左颞中回、楔前叶(BA7); 第二行: 楔前叶(BA31)、缘上回、右颞中回、颞上回、海马旁回(BA19)、前扣带回、小脑顶、豆状核、额下回和海马旁回(BA28) (图中重复脑区不赘述)。

and Commitment Therapy, ACT)作为行为治疗的“第三浪潮”,其病理模型所提出的认知融合(cognitive fusion),指的是语言过程对行为的过度或不恰当控制导致了心理疾病(张琦,王淑娟,祝卓宏,2012)。其治疗模型之一,即通过认知解离(cognitive defusion),将思想看作是语言和文字本身,得以充分表达,而不是它所代表的意义(“好”或“坏”),不受其控制,从而提升心理灵活性,减少心理疾病(Hayes & Lillis, 2012)。

前扣带回是突出回路、消极情感回路和认知控制回路共同包含的一个重要区域,在情绪的产生和调节上有着重要的作用(Kober et al., 2008)。此外,前扣带回的激活与自我评价的情感状态相关,前扣带回活动的中断可以减少社会性拒绝或排斥引起的悲痛(Eisenberger, Lieberman, & Williams, 2003)。

在注意回路上,研究所发现的激活改变的顶上小叶、楔前叶、内侧及中侧额回是该回路中的主要组成脑区。其中,顶上小叶与注意功能有着重要的相关,认知偏向理论认为抑郁和焦虑障碍患者更容易注意到消极的信息,并且比起健康人更难以从这些消极刺激中解离(Wu et al., 2016)。而楔前叶除了是注意回路中的重要脑区,也是“默认网络”的关键节点之一,研究发现楔前叶与许多高水平的认知功能有关,包括情景记忆的提取、自我相关信息处理等(Cavanna & Trimble, 2006)。另外,额叶区域主要控制着执行功能的实现以及情绪调节,额叶受损可导致多种精神障碍,额叶受损在抑郁障碍和强迫症的发生发展中有着重要的影响(Cavedini, Ferri, Scarone, & Bellodi, 1998)。

值得注意的是,除了研究关注的 6 个神经回路上的脑区改变之外,本研究还发现了豆状核、枕下回及额下回的激活改变。从认知理论这一角度进行分析,认知理论认为,患有这两种精神障碍的个体具有非常态的信息加工习惯,称为认知偏向(Browning, Blackwell, & Holmes, 2012),这其中除了上述提到的注意偏向,还包含了记忆偏向,即患有抑郁障碍和焦虑障碍的患者倾向于回忆起更多的负性情绪事件,而对于积极情绪事件的记忆质量则较差。研究中发现的这三个脑区在注意和回忆这两个功能上有着不可替代的作用。如豆状核在言语学习和短时口头记忆上起着重要作用(Warren, Smith, Denson, & Waddy, 2000),也有多个研究证实了豆状核和枕下回异常与阿尔茨海默症的发病机制相关,二者在记忆功能上有着重要的作用(Wang et al., 2016)。而

额下回属于脑区功能分组中的认知/运动网络组(Cognitive/Motor group),这一分组的脑区被认为是对感觉性刺激注意的网络的一部分,并且在工作记忆的信息加工和在不同领域中实现抑制有特殊意义(Kober et al., 2008)。

可见,在治疗后抑郁障碍和焦虑障碍出现了较多一致的脑区激活改变。这些脑区是 6 个脑神经回路中包含的主要脑区(Williams, 2017),与情绪、注意和记忆等认知功能有重要相关。这提示着,治疗可能通过作用于异常脑神经回路中的相关脑区,改变其联结性或激活水平,使其活动趋于正常化,从而改善症状。

4.2 不同障碍类型的治疗结果差异

单独对不同精神障碍类型进行元分析的结果发现,抑郁障碍和焦虑障碍二者治疗后激活的脑区存在着差异。这些发现与前人的研究既有共性,也存在区别。已有的综述总结了心理治疗给抑郁障碍病人带来的效应,在于额-边缘回路上活动的正常化(Barsaglini et al., 2014),这与本研究的发现是较为一致的。其次,抑郁和焦虑二者被认为具有较多的共性,我们的研究发现对二者治疗后,前扣带回和额内侧回的部分区域都出现了活动减少。然而,抑郁障碍的研究出现了更多其它脑区的激活,可能因二者在神经生物方面自身的差异所致。此外,本研究只发现了焦虑障碍在扣带回/额内侧回这一脑聚集簇激活的减少,这一发现很大可能是由于用于本研究纳入标准是基于 DSM-5,焦虑障碍的定义排除了强迫症和创伤后应激障碍。而前人对焦虑障碍(包含 OCD 和 PTSD)在 CBT 治疗后所出现的神经变化进行了综述(Porto et al., 2009),发现强迫症在 CBT 治疗后眶额叶、扣带回和基底神经节活动趋于正常化;PTSD 患者则在颞叶和扣回上出现激活变化。说明 OCD 和 PTSD 在治疗的神经效应上有着自身的独特性,与焦虑障碍不同。因而,本研究结果也间接佐证了 DSM-5 将强迫症和创伤后应激障碍,从焦虑障碍中独立出来的科学性,三者在神经生物关联上存在着较大的差别。

近年来对情绪脑的研究发现情绪是由大脑中的一个神经回路所控制,而普遍认为情绪的神经回路所包括的脑区为前额皮层(prefrontal cortex, PFC)、杏仁核、海马、前扣带回、丘脑和边缘系统等区域(Dalgleish, 2004)。另外,研究者还发现,大脑回路中的各个脑区并非是孤立起作用,而是存在着相互间影响,如前扣带回活动的增加会抑制尾状

核的活动(Quidé et al., 2012)。基于上述情绪的神经回路观点及本研究元分析的结果,我们假设对抑郁障碍和焦虑障碍的治疗是通过调节情绪神经回路中各个脑区的活动,使之趋于正常化,从而达到治疗效果(图 8)。具体来说,抑郁障碍患者在接受治疗前扣带回、楔前叶和豆状核等脑区存在异常的脑激活,接受治疗后,这些异常的脑激活趋于正常化的活动,从而使症状得到缓解;而焦虑障碍患者在治疗前,前扣带回的激活异常增加,在接受治疗后前扣带回激活减少,从而症状缓解。

4.3 不同治疗方法下的一致性变化结果差异

本研究发现,抑郁和焦虑障碍在药物治疗和心理治疗两种不同条件下,其脑区激活改变存在一定的差异。心理治疗所改变的脑区在于豆状核上,该区域在记忆和学习等多种认知功能的实现中有着重要的作用(Warren et al., 2000);而药物治疗所改变的脑区激活主要在于扣带回和楔前叶等脑区上,这些脑区主要在处理与自我相关的信息,以及语义等功能上起作用(Cavanna & Trimble, 2006; Messina et al., 2016)。相对于心理治疗,药物治疗后所发生变化的脑区较多,这与前人在抑郁障碍上的研究结果较为相似(Boccia et al., 2016)。两者差异可能的原

因在于,心理治疗是产生一个自上而下的效应,而药物治疗则是产生一个自下而上的效应(Quidé et al., 2012):心理治疗主要目标在于额叶皮层区域的活动,以及减少被认为与前额叶活动相关的功能失调性认知;药物治疗则是通过改变腹侧和边缘区域,将注意调节到与个人相关的情感和环境刺激,从而产生自下而上的改变(Roffman, Marci, Glick, Dougherty, & Rauch, 2005)。可见,二者存在不同的神经作用机制。

元分析的结果有助于我们建构心理治疗和药物治疗对两种精神障碍的作用机制。本研究从情绪的神经回路出发,结合前人(Boccia et al., 2016)对药物和心理治疗的脑效应研究结论和本研究的元分析结果,提出了心理治疗和药物治疗各自起效的作用机制假设(图 9)。即,心理治疗通过降低豆状核的活动来产生一个自上而下的效应;药物治疗则通过降低海马旁回的活动来产生一个自下而上的效应,使得楔前叶(BA7)活动降低,扣带回和楔前叶(BA19)活动增加。可以看到,虽然二者的脑激活区域不同,但它们以各自的方式作用于情绪的神经回路,使相应的脑区激活趋于正常化,从而缓解症状。心理治疗和药物治疗可能在抑郁和焦虑障碍的

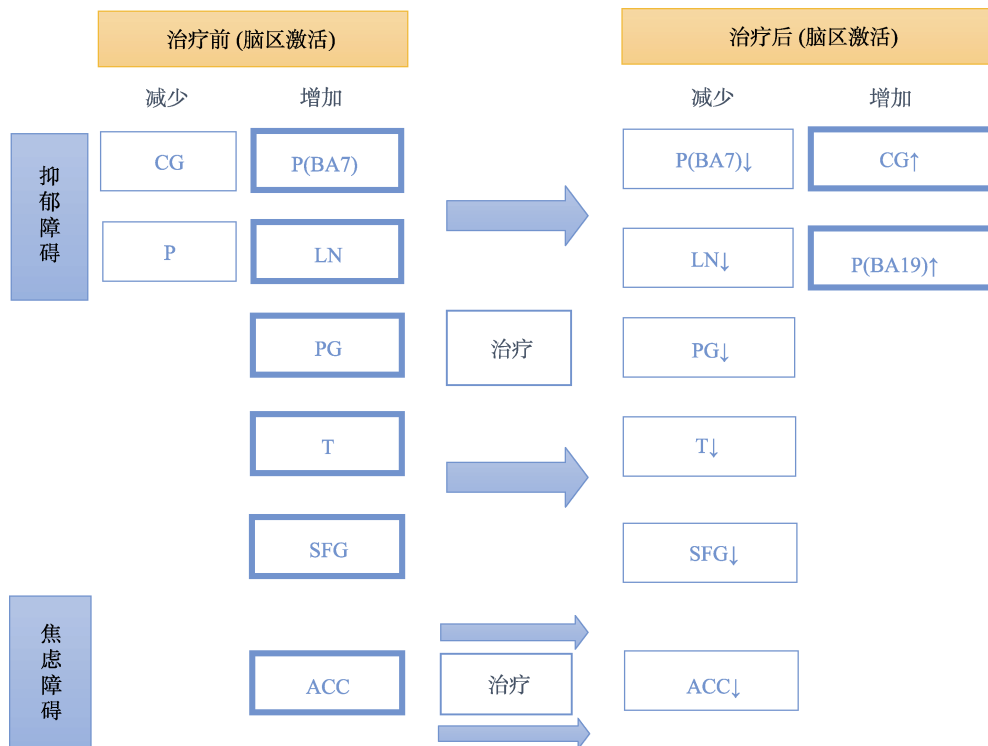


图 8 抑郁障碍和焦虑障碍在接受治疗前后的情绪神经回路中的脑区激活改变示意图

注:在抑郁障碍上,治疗前,病人表现出扣带回和楔前叶(BA19)的激活减少,楔前叶(BA7)、豆状核、海马旁回、丘脑和额上回激活增加。在焦虑障碍上,治疗前,病人表现出前扣带回的激活增加。治疗会使这些脑区激活正常化,原先异常激活增加的脑区激活减少,异常激活减少的脑区激活增加。CG:扣带回;P:楔前叶;LN:豆状核;PG:海马旁回;T:丘脑;SFG:额上回;BA:布鲁德曼区。

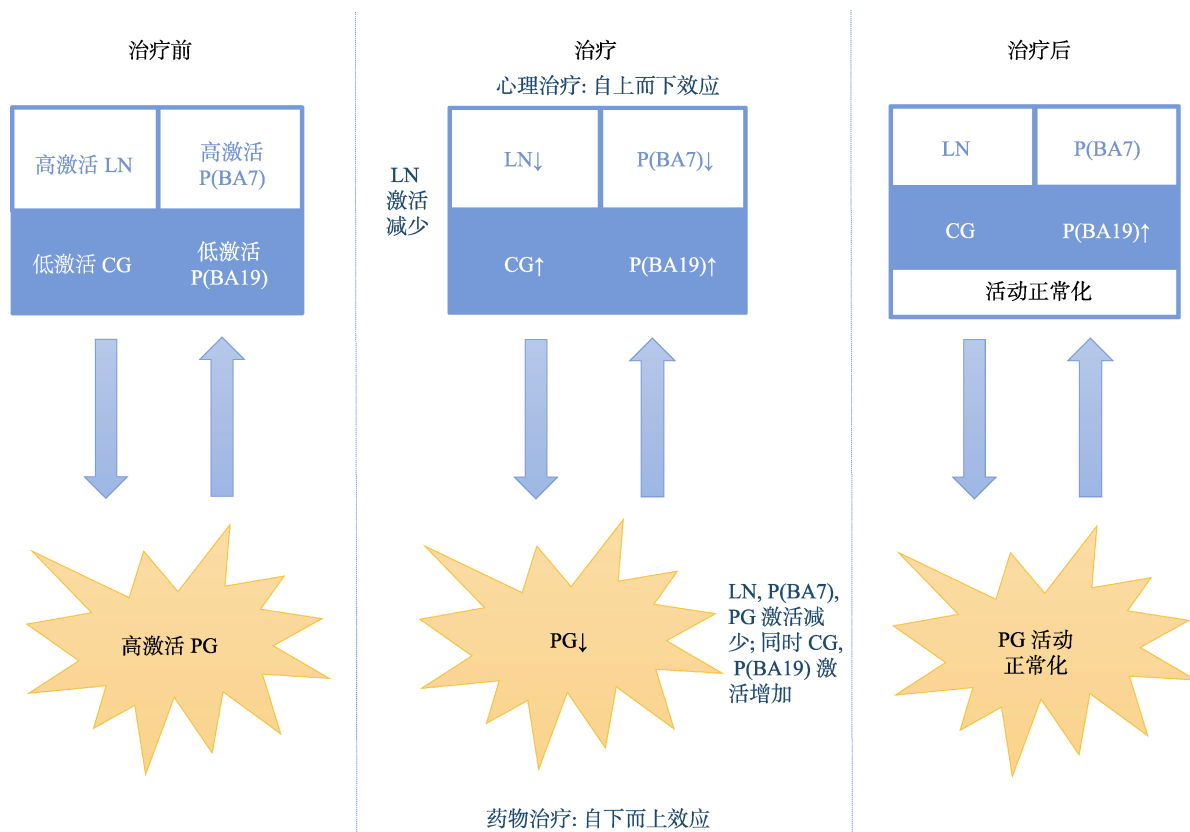


图 9 抑郁障碍和焦虑障碍治疗情绪神经回路激活改变的假设模型示意图

注: 治疗前, 抑郁障碍或焦虑障碍患者存在海马旁回、豆状核、楔前叶(BA7)异常高激活, 而扣带回、楔前叶(BA19)异常低激活。心理治疗通过降低豆状核的活动而使得海马旁回活动降低(自上而下), 而药物治疗则通过降低海马旁回的活动而使得豆状核和楔前叶(BA7)活动降低, 扣带回和楔前叶(BA19)活动增加。最终, 通过这两种治疗后, 这些脑区会恢复正常化的活动。LN: 豆状核; P: 楔前叶; CG: 扣带回; PG: 海马旁回; BA: 布罗德曼区。

异常脑神经回路正常化这一过程中起着互补作用, 这也可以解释许多研究发现药物治疗和心理治疗相结合可以起到更好的效果(Ma, 2015)。

4.4 不同成像状态下的治疗结果差异

在不同状态下进行成像, 治疗后所产生变化的脑区也存在差异。元分析结果发现, 任务下成像时, 改变的脑区较多地集中在扣带回、豆状核、楔前叶上, 而这些脑区与认知功能的执行存在着很大的相关, 静息下成像则没有此发现。值得注意的是, Messina 等人(2013)对抑郁障碍和焦虑障碍治疗的元分析发现任务下成像变化的脑区聚集在后扣带回, 这与我们发现在前扣带回有所不同。这点不同原因可能是我们的研究是纳入了以 DSM-5 为划分依据的焦虑障碍, 而非前人研究所采用的 DSM-IV 标准, 将强迫症和创伤后应激障碍包含在焦虑障碍内。有研究发现, 强迫症患者在接受治疗后不止前扣带回出现激活改变, 后扣带回也发生了同样的改变(Le Jeune et al., 2010); 而 Aupperle 等(2013)的研究对创伤后应激障碍患者在治疗前后的

脑区改变进行了探索, 也发现了后扣带回发生了激活改变。可见, 本研究基于 DSM-5 标准下重新元分析具有重要意义。

在静息状态上本研究发现, 发生变化的脑区在于额叶区域激活的减少, 这与 Messina 等人(2013)的研究结果相一致。但我们的研究还发现了丘脑、脑岛和扣带回等其他边缘系统和皮层下系统脑区的变化。有研究指出, 在神经水平上, 情绪的发展所关联的脑区在于皮层下系统(如杏仁核和纹状体等), 以及一系列皮层区域(包括了脑岛和前扣带回)(Etkin, Büchel, & Gross, 2015), 因而研究结果表明了静息下成像, 治疗改变的脑区与情绪调节有着重要相关。另外, 有研究基于脑成像神经科学指出, 在任务状态下, 心理治疗通过前额区激活, 进行有意识的控制, 实现良好的适应; 在静息状态下, 心理治疗的良好适应, 体现在前额区的激活减弱(Messina et al., 2016)。本研究发现了在静息状态下, 治疗后前额区域激活减少了; 然而, 却没发现任务状态下前额区域激活的增加。出现这一差异的可能

原因在于上述文献所得出的结论是基于多种不同精神障碍,而我们的研究只聚焦于抑郁和焦虑障碍,情绪调节在不同精神障碍中所激活的脑区可能有所差异。

5 局限与展望

本研究存在着一些局限。其一,未考察神经成像手段(fMRI, PET 和 SPECT)及分析方法的影响。有研究认为不同的成像方法和分析技巧可能会使得观察到的结果和得到的坐标出现偏差,从而使得元分析的结果产生变异(Koch et al., 2016);其二,对任务成像未细分亚类,已有许多研究将成像时所执行的任务作为一个分类变量,探究了在不同类型任务下某方面的功能所对应的不同脑区变化(Groenewold, Opmeer, Jonge, Aleman, & Costafreda, 2013);其三,受脑成像研究手段限制,通常现有研究都采用实验组前后测范式,其“改变”的定义为患者治疗前后自身脑区激活变化,非正常人参照;其四,由于研究数目的局限,在探索不同条件下两种障碍一致性变化的差异时,每次只能控制一种条件而不能同时控制其他条件,这样做的局限在于在各自的条件下分析时,可能受到其他调节因素交互作用的影响。其五,虽然不少 ALE 研究使用 uncorrected P 分析估计法(Ruiz Vargas, Sörös, Shoemaker, & Hachinski, 2016),但最近一些研究者建议(Eickhoff et al., 2016),应该选择更为严格的 family-wise error (FWE)估计法,以获得更为可靠的结果。就本研究而言,相较之药物治疗,心理治疗对大脑激活改变的影响,通常需要较长时间,且较为温和。因此,为了更敏感地捕获二者的共同激活脑区,我们仍然使用较为宽松的 uncorrected P 估计算法。

另外,将来的研究可以继续以下几个方面:

(1)应考虑更多不同条件对治疗后脑区激活改变的影响。除了本研究所关注的治疗方法和成像状态的影响之外,也存在着其他可能对治疗的神经生物结果产生影响的潜在因素。比如性别差异,研究者对女性抑郁障碍患者进行的治疗神经成像研究发现,治疗后,患者的前扣带回和额回发生了改变(Kennedy, Koeppe, Young, & Zubieta, 2006);而对男性抑郁障碍患者治疗后进行神经成像却发现,变化的脑区在于脑岛(Insula)、前额区域和尾状核(Caudate nucleus)(Kito, Fujita, & Koga, 2008)。再如障碍的亚型,惊恐障碍和社交焦虑障碍都属于焦虑障碍,但有研究发现二者接受 CBT 治疗后,激活改

变的脑区不一致,前者在于前扣带回、额下回区域(Kircher et al., 2013),后者在尾状核、前额叶皮层区域(Månsson et al., 2013)。

(2)就心理治疗而言,应进一步比较不同治疗方法在脑区激活改变上的差异。例如,近年来涌现出大量针对精神性障碍,采用认知偏向矫正方法,该方法区别于传统的“自上而下”心理疗法,而是采用“自下而上”的方法。对社交焦虑障碍患者进行了认知行为疗法(CBT)和认知偏向矫正(Attention Bias Modification, ABM)的治疗干预,结果发现二者产生了不同的治疗后脑区改变(Månsson et al., 2013)。大脑神经成像的证据有助于厘清不同治疗方法的作用机制。

(3)应考察联合治疗的脑机制。虽然心理治疗与药物治疗的作用机制不一样,但许多研究表明二者的联合具有更好的治疗效果(Diler et al., 2013),特别是对重度焦虑障碍患者和重度抑郁障碍患者(Quidé et al., 2012)。也有研究者认为早期使用抗抑郁药物,后期结合认知行为疗法,可以产生更好的治疗效果(Ma, 2015)。因此,未来的研究可以进一步探索药物和心理治疗二者联合治疗的神经心理机制,提升治疗效果。

(4)探索非侵入式大脑刺激治疗(Non-Invasive Brain Stimulation Therapies)的效果与机制。脑成像研究提示,心理疾病的发生和改善具有脑神经生物基础。除了当前常用的药物及心理治疗外,直接针对脑神经的干预方式值得进一步研究尝试。这些非侵入式大脑刺激治疗包括传统的电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT),改进的重复经颅磁刺激法(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)及最近出现的经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)。目前,这些方法已在焦虑障碍、强迫症和进食障碍等心理疾病上有较多的尝试(Downar, Blumberger, & Daskalakis, 2016),需要后续更多研究探索其效果及作用机制。

参 考 文 献

(*为纳入元分析文献)

- *Andreescu, C., Tudorascu, D. L., Butters, M. A., Tamburo, E., Patel, M., Price, J., ... Aizenstein, H. (2013). Resting state functional connectivity and treatment response in late-life depression. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 214, 313–321.
- Almeida, A. G. D., Araujo Filho, G. M., Berberian, A. D. A., Trezsnik, C., Nery-Fernandes, F., Araujo Neto, C. A., ... de Oliveira, I. R. (2013). The impacts of cognitive-behavioral therapy on the treatment of phobic disorders

- measured by functional neuroimaging techniques: A systematic review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 35, 279–283.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Pub.
- Aupperle, R. L., Allard, C. B., Simmons, A. N., Flagan, T., Thorp, S. R., Norman, S. B., ... Stein, M. B. (2013). Neural responses during emotional processing before and after cognitive trauma therapy for battered women. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 214, 48–55.
- Barrett, L. F., Tugade, M. M., & Engle, R. W. (2004). Individual differences in working memory capacity and dual-process theories of the mind. *Psychological Bulletin*, 130, 553–573.
- Barsaglini, A., Sartori, G., Benetti, S., Pettersson-Yeo, W., & Mechelli, A. (2014). The effects of psychotherapy on brain function: A systematic and critical review. *Progress in Neurobiology*, 114, 1–14.
- Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2008). Affective neuroscience of pleasure: Reward in humans and animals. *Psychopharmacology*, 199, 457–480.
- Bishop, S., Duncan, J., Brett, M., & Lawrence, A. D. (2004). Prefrontal cortical function and anxiety: Controlling attention to threat-related stimuli. *Nature Neuroscience*, 7, 184–188.
- Boccia, M., Piccardi, L., & Guariglia, P. (2016). How treatment affects the brain: Meta-analysis evidence of neural substrates underpinning drug therapy and psychotherapy in major depression. *Brain Imaging and Behavior*, 10, 619–627.
- Browning, M., Blackwell, S. E., & Holmes, E. A. (2012). The use of cognitive bias modification and imagery in the understanding and treatment of depression. In P. J. Cowen, T. Sharp, & J. Y. F. Lau (Eds.), *Behavioral neurobiology of depression and its treatment: Current topics in behavioral neurosciences* (pp. 243–260). Berlin Heidelberg: Springer.
- Buchheim, A., Viviani, R., Kessler, H., Kächele, H., Cierpka, M., Roth, G., ... Taubner, S. (2012). Changes in prefrontal-limbic function in major depression after 15 months of long-term psychotherapy. *PLoS One*, 7, e33745.
- *Carlson, P. J., Diazgranados, N., Nugent, A. C., Ibrahim, L., Luckenbaugh, D. A., Brutsche, N., ... Drevets, W. C. (2013). Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in treatment-resistant unipolar depression: A preliminary positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 73, 1213–1221.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: A review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 129, 564–583.
- Cavedini, P., Ferri, S., Scarone, S., & Bellodi, L. (1998). Frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder and major depression: A clinical-neuropsychological study. *Psychiatry Research*, 78, 21–28.
- Chein, J. M., Fissell, K., Jacobs, S., & Fiez, J. A. (2002). Functional heterogeneity within Broca's area during verbal working memory. *Physiology & Behavior*, 77, 635–639.
- Chen, C. H., Suckling, J., Ooi, C., Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Walsh, N. D., ... Bullmore, E. (2008). Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology*, 33, 1909–1918.
- *Conway, C. R., Sheline, Y. I., Chibnall, J. T., Bucholz, R. D., Price, J. L., Gangwani, S., & Mintun, M. A. (2012). Brain blood-flow change with acute vagus nerve stimulation in treatment-refractory major depressive disorder. *Brain Stimulation*, 5, 163–171.
- Dalgleish, T. (2004). The emotional brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 5, 583–589.
- DeRubeis, R. J., Siegle, G. J., & Hollon, S. D. (2008). Cognitive therapy versus medication for depression: Treatment outcomes and neural mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience*, 9, 788–796.
- *Dichter, G. S., Felder, J. N., & Smoski, M. J. (2010). The effects of brief behavioral activation therapy for depression on cognitive control in affective contexts: An fMRI investigation. *Journal of Affective Disorders*, 126, 236–244.
- *Diler, R. S., Segreti, A. M., Ladouceur, C. D., Almeida, J. R. C., Birmaher, B., Axelson, D. A., ... Pan, L. S. (2013). Neural correlates of treatment in adolescents with bipolar depression during response inhibition. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 23, 214–221.
- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12, 467–477.
- *Dodhia, S., Hosanagar, A., Fitzgerald, D. A., Labuschagne, I., Wood, A. G., Nathan, P. J., ... Phan, K. L. (2014). Modulation of resting-state amygdala-frontal functional connectivity by oxytocin in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39, 2061–2069.
- Downar, J., Blumberger, D. M., & Daskalakis, Z. J. (2016). The neural crossroads of psychiatric illness: An emerging target for brain stimulation. *Trends in Cognitive Sciences*, 20, 107–120.
- Eickhoff, S. B., Bzdok, D., Laird, A. R., Kurth, F., & Fox, P. T. (2012). Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. *NeuroImage*, 59, 2349–2361.
- Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Grefkes, C., Wang, L. E., Zilles, K., & Fox, P. T. (2009). Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: A random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. *Human Brain Mapping*, 30, 2907–2926.
- Eickhoff, S. B., Nichols, T. E., Laird, A. R., Hoffstaedter, F., Amunts, K., Fox, P. T., ... Eickhoff, C. R. (2016). Behavior, sensitivity, and power of activation likelihood estimation characterized by massive empirical simulation. *NeuroImage*, 137, 70–85.
- Eisenberger, N. I., Lieberman, M. D., & Williams, K. D. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, 302, 290–292.
- Etkin, A., Büchel, C., & Gross, J. J. (2015). The neural bases of emotion regulation. *Nature Reviews Neuroscience*, 16, 693–700.
- *Evans, K. C., Simon, N. M., Dougherty, D. D., Hoge, E. A., Worthington, J. J., Chow, C., ... Rauch, S. L. (2009). A PET study of tiagabine treatment implicates ventral medial prefrontal cortex in generalized social anxiety disorder. *Neuropsychopharmacology*, 34, 390–398.
- *Fitzgerald, P. B., Sritharan, A., Daskalakis, Z. J., de Castella, A. R., Kulkarni, J., & Egan, G. (2007). A functional magnetic resonance imaging study of the effects of low frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27, 488–492.
- *Frodl, T., Scheuerecker, J., Schoepf, V., Linn, J., Koutsouleris, N., Bokde, A. L. W., ... Meisenzahl, E. (2011). Different effects of mirtazapine and venlafaxine on brain activation: An open randomized controlled fMRI study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72, 448–457.
- Fornito, A., Harrison, B. J., Zalesky, A., & Simons, J. S. (2012). Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences of the United States of America, 109, 12788–12793.
- Fox, P. T., Laird, A. R., Eickhoff, S. B., Lancaster, J. L., Fox, M., Uecker, A. M., ... Ray, K. L. (2013). *User manual for GingerALE 2.3*. San Antonio, TX: Research Imaging Institute, UT Health Science Center San Antonio.
- Furmark, T., Appel, L., Henningsson, S., Åhs, F., Faria, V., Linnman, C., ... Fredrikson, M. (2008). A link between serotonin-related gene polymorphisms, amygdala activity, and placebo-induced relief from social anxiety. *Journal of Neuroscience*, 28, 13066–13074.
- Gold, P. W., Machado-Vieira, R., & Pavlatou, M. G. (2015). Clinical and biochemical manifestations of depression: relation to the neurobiology of stress. *Neural Plasticity*, 2015, 581976.
- *Goldin, P. R., Ziv, M., Jazaieri, H., Weeks, J., Heimberg, R. G., & Gross, J. J. (2014). Impact of cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder on the neural bases of emotional reactivity to and regulation of social evaluation. *Behaviour Research and Therapy*, 62, 97–106.
- Grambal, A., Prasko, J. P., Horacek, J., Paskova, B., & Belohlavek, O. (2009). The change of regional brain metabolism (18 FDG PET) in panic disorder during the treatment with cognitive behavioral therapy or antidepressants. *NeuroImage*, 47(Suppl. 1), S183.
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral Cortex*, 19, 72–78.
- Groenewold, N. A., Opmeer, E. M., Jonge, P. D., Aleman, A., & Costafreda, S. G. (2013). Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: Evidence from a meta-analysis of fMRI studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37, 152–163.
- Hahn, T., Marquand, A. F., Ehli, A. C., Dresler, T., Kittel-Schneider, S., Jarczok, T. A., ... Fallgatter, A. J. (2011). Integrating neurobiological markers of depression. *Archives of General Psychiatry*, 68, 361–368.
- *Hauner, K. K., Mineka, S., Voss, J. L., & Paller, K. A. (2012). Exposure therapy triggers lasting reorganization of neural fear processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109, 9203–9208.
- Hayes, S. C., & Lillis, J. (2012). *Acceptance and commitment therapy*. Washington, DC: American Psychological Association.
- Holmes, E. A., Craske, M. G., & Graybiel, A. M. (2014). Psychological treatments: A call for mental-health science. *Nature*, 511, 287–289.
- Kennedy, S. E., Koeppe, R. A., Young, E. A., & Zubieta, J. K. (2006). Dysregulation of endogenous opioid emotion regulation circuitry in major depression in women. *Archives of General Psychiatry*, 63, 1199–1208.
- *Kennedy, S. H., Konarski, J. Z., Segal, Z. V., Lau, M. A., Bieling, P. J., McIntyre, R. S., & Mayberg, H. S. (2007). Differences in brain glucose metabolism between responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 164, 778–788.
- Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 593–602.
- Kessler, R. C., Chiu, W. T., Demler, O., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62, 617–627.
- *Kilts, C. D., Kelsey, J. E., Knight, B., Ely, T. D., Bowman, F. D., Gross, R. E., ... Nemeroff, C. B. (2006). The neural correlates of social anxiety disorder and response to pharmacotherapy. *Neuropsychopharmacology*, 31, 2243–2253.
- *Kircher, T., Arolt, V., Jansen, A., Pyka, M., Reinhardt, I., Kellermann, T., ... Straube, B. (2013). Effect of cognitive-behavioral therapy on neural correlates of fear conditioning in panic disorder. *Biological Psychiatry*, 73, 93–101.
- *Kito, S., Fujita, K., & Koga, Y. (2008). Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*, 58, 29–36.
- Kober, H., Barrett, L. F., Joseph, J., Bliss-Moreau, E., Lindquist, K., & Wager, T. D. (2008). Functional grouping and cortical-subcortical interactions in emotion: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage*, 42, 998–1031.
- Koch, S. B., van Zuiden, M., Nawijn, L., Frijling, J. L., Veltman, D. J., & Olff, M. (2016). Aberrant resting-state brain activity in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis and systematic review. *Depression and Anxiety*, 33, 592–605.
- Korgaonkar, M. S., Fornito, A., Williams, L. M., & Grieve, S. M. (2014). Abnormal structural networks characterize major depressive disorder: A connectome analysis. *Biological Psychiatry*, 76, 567–574.
- Lancaster, J. L., Cykowski, M. D., McKay, D. R., Kochunov, P. V., Fox, P. T., Rogers, W., ... Mazziotta, J. (2010). Anatomical global spatial normalization. *Neuroinformatics*, 8, 171–182.
- Le Jeune, F., Vérin, M., N'Diaye, K., Drapier, D., Leray, E., Du Montcel, S. T., ... Millet, B. (2010). Decrease of prefrontal metabolism after subthalamic stimulation in obsessive-compulsive disorder: A positron emission tomography study. *Biological Psychiatry*, 68, 1016–1022.
- Li, Y. (2014). *Central mechanism involved in acupuncture depression based on fMRI study* (Unpublished master's thesis). Chengdu University of Traditional Chinese Medicine.
- [*李怡. (2014). 基于fMRI技术的针灸治疗抑郁症中枢神经机理研究(博士学位论文). 成都中医药大学.]
- *Lisiecka, D., Meisenzahl, E., Scheuerecker, J., Schoepf, V., Whitty, P., Chaney, A., ... Frodl, T. (2011). Neural correlates of treatment outcome in major depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14, 521–534.
- Liu, H. Y., Hu, Z. G., & Peng, D. L. (2006). Plasticity of the emotional circuitry. *Advances in Psychological Science*, 14, 682–688.
- [刘宏艳, 胡治国, 彭聘龄. (2006). 情绪神经回路的可塑性. *心理科学进展*, 14, 682–688.]
- Lueken, U., Straube, B., Konrad, C., Wittchen, H. U., Ströhle, A., Wittmann, A., ... Kircher, T. (2013). Neural substrates of treatment response to cognitive-behavioral therapy in panic disorder with agoraphobia. *American Journal of Psychiatry*, 170, 1345–1355.
- Ma, Y. (2015). Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: A systematic meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 20, 311–319.
- *Månsson, K. N. T., Carlbring, P., Frick, A., Engman, J., Olsson, C. J., Bodlund, O., ... Andersson, G. (2013). Altered neural correlates of affective processing after internet-delivered cognitive behavior therapy for social anxiety disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 214, 229–237.
- Messina, I., Sambin, M., Beschner, P., & Viviani, R. (2016).

- Changing views of emotion regulation and neurobiological models of the mechanism of action of psychotherapy. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 16, 571–587.
- Messina, I., Sambin, M., Palmieri, A., & Viviani, R. (2013). Neural correlates of psychotherapy in anxiety and depression: A meta-analysis. *PLoS One*, 8, e74657.
- Niendam, T. A., Laird, A. R., Ray, K. L., Dean, Y. M., Glahn, D. C., & Carter, C. S. (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 12, 241–268.
- Ollendick, T. H., & Hirshfeld-Becker, D. R. (2002). The developmental psychopathology of social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*, 51, 44–58.
- Oosterwijk, S., Lindquist, K. A., Anderson, E., Dautoff, R., Moriguchi, Y., & Barrett, L. F. (2012). States of mind: Emotions, body feelings, and thoughts share distributed neural networks. *NeuroImage*, 62, 2110–2128.
- Paquette, V., Beauregard, M., & Beaulieu-Prévost, D. (2009). Effect of a psychoneurotherapy on brain electromagnetic tomography in individuals with major depressive disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 174, 231–239.
- Porto, P. R., Oliveira, L., Mari, J., Volchan, E., Figueira, I., & Ventura, P. (2009). Does cognitive behavioral therapy change the brain? A systematic review of neuroimaging in anxiety disorders. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21, 114–125.
- Price, J. L., & Drevets, W. C. (2012). Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 16, 61–71.
- Quidé, Y., Witteveen, A. B., El-Hage, W., Veltman, D. J., & Olf, M. (2012). Differences between effects of psychological versus pharmacological treatments on functional and morphological brain alterations in anxiety disorders and major depressive disorder: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36, 626–644.
- Ressler, K. J., & Mayberg, H. S. (2007). Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic. *Nature Neuroscience*, 10, 1116–1124.
- Robinson, O. J., Krinsky, M., Lieberman, L., Allen, P., Vytal, K., & Grillon, C. (2014). The dorsal medial prefrontal (anterior cingulate) cortex-amygdala aversive amplification circuit in unmedicated generalised and social anxiety disorders: An observational study. *The Lancet Psychiatry*, 1, 294–302.
- Roffman, J. L., Marci, C. D., Glick, D. M., Dougherty, D. D., & Rauch, S. L. (2005). Neuroimaging and the functional neuroanatomy of psychotherapy. *Psychological Medicine*, 35, 1385–1398.
- *Ruhé, H. G., Booi, J., Veltman, D. J., Michel, M. C., & Schene, A. H. (2012). Successful pharmacologic treatment of major depressive disorder attenuates amygdala activation to negative facial expressions: A functional magnetic resonance imaging study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73, 451–459.
- Ruiz Vargas, E., Sörös, P., Shoemaker, J. K., & Hachinski, V. (2016). Human cerebral circuitry related to cardiac control: A neuroimaging meta-analysis. *Annals of Neurology*, 79, 709–716.
- *Sakai, Y., Kumano, H., Nishikawa, M., Sakano, Y., Kaiya, H., Imabayashi, E., ... Kuboki, T. (2006). Changes in cerebral glucose utilization in patients with panic disorder treated with cognitive-behavioral therapy. *NeuroImage*, 33, 218–226.
- *Sankar, A., Scott, J., Paszkiewicz, A., Giampietro, V. P., Steiner, H., & Fu, C. H. Y. (2015). Neural effects of cognitive-behavioural therapy on dysfunctional attitudes in depression. *Psychological Medicine*, 45, 1425–1433.
- *Schienle, A., Schäfer, A., Hermann, A., Rohmann, S., & Vaitl, D. (2007). Symptom provocation and reduction in patients suffering from spider phobia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 257, 486–493.
- Seeley, W. W., Menon, V., Schatzberg, A. F., Keller, J., Glover, G. H., Kenna, H., ... Greicius, M. D. (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27, 2349–2356.
- Smoller, J. W., Pollack, M. H., Wassertheil-Smoller, S., Jackson, R. D., Oberman, A., Wong, N. D., & Sheps, D. (2007). Panic attacks and risk of incident cardiovascular events among postmenopausal women in the women's health initiative observational study. *Archives of General Psychiatry*, 64, 1153–1160.
- *Stoy, M., Schlagenhaut, F., Sterzer, P., Bermpohl, F., Hägele, C., Suchotzki, K., ... Ströhle, A. (2012). Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 677–688.
- Tao, R., Calley, C. S., Hart, J., Mayes, T. L., Nakonezny, P. A., Lu, H. Z., ... Emslie, G. J. (2012). Brain activity in adolescent major depressive disorder before and after fluoxetine treatment. *American Journal of Psychiatry*, 169, 381–388.
- Turkeltaub, P. E., Eickhoff, S. B., Laird, A. R., Fox, M., Wiener, M., & Fox, P. (2012). Minimizing within-experiment and within-group effects in activation likelihood estimation meta-analyses. *Human Brain Mapping*, 33, 1–13.
- Viviani, R., Nagl, M., & Buchheim, A. (2015). Psychotherapy outcome research and neuroimaging. In O. Gelo, A. Pritz, & B. Rieken (Eds.), *Psychotherapy research* (pp. 611–634). Vienna: Springer.
- Wager, T. D., Lindquist, M., & Kaplan, L. (2007). Meta-analysis of functional neuroimaging data: Current and future directions. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2, 150–158.
- *Wagner, G., Koch, K., Schachtzabel, C., Sobanski, T., Reichenbach, J. R., Sauer, H., & Schlösser, R. G. M. (2010). Differential effects of serotonergic and noradrenergic antidepressants on brain activity during a cognitive control task and neurofunctional prediction of treatment outcome in patients with depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 35, 247–257.
- Wang, Z. Q., Zhang, M., Han, Y., Song, H. Q., Guo, R. J., & Li, K. C. (2016). Differentially disrupted functional connectivity of the subregions of the amygdala in Alzheimer's disease. *Journal of X-ray Science and Technology*, 24, 329–342.
- Warren, J. D., Smith, H. B., Denson, L. A., & Waddy, H. M. (2000). Expressive language disorder after infarction of left lentiform nucleus. *Journal of Clinical Neuroscience*, 7, 456–458.
- Westen, D., Novotny, C. M., & Thompson-Brenner, H. (2004). The empirical status of empirically supported psychotherapies: Assumptions, findings, and reporting in controlled clinical trials. *Psychological Bulletin*, 130, 631–663.
- Williams, L. M. (2017). Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: A theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depression and Anxiety*, 34, 9–24.
- Wu, Y., Wang, J. J., Zhang, Y., Zheng, D. C., Zhang, J. F., Rong, M. L., ... Jiang, T. Z. (2016). The neuroanatomical

basis for posterior superior parietal lobule control lateralization of visuospatial attention. *Frontiers in Neuroanatomy*, 10, 32.

*Yi, Y., Xu, F. M., Xie, H. W., Song, Y. E., Lv, F. J., Xie, P., ... Sun, J. (2011). Correlation between the liver meridian and the frontal lobe in depression by needling at taichong (LV3): A resting-state fMRI Study. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*, 31, 1044–1050.

*[易洋, 徐放明, 谢洪武, 宋云娥, 吕发金, 谢鹏, ... 孙娟.

(2011). 从针刺太冲穴治疗抑郁症探讨肝经与额叶联系的静息态功能磁共振研究. *中国中西医结合杂志*, 31, 1044–1050].

Zhang, Q., Wang, S. J., & Zhu, Z. H. (2012). Acceptance and commitment therapy (ACT): Psychopathological model and processes of change. *Chinese Mental Health Journal*, 26, 377–381.

[张婧, 王淑娟, 祝卓宏. (2012). 接纳与承诺疗法的心理病理模型和治疗模式. *中国心理卫生杂志*, 2012, 26, 377–381.]

The neuropsychological mechanism of therapy in depression and anxiety disorder: A meta-analysis of functional neuroimaging studies

REN Zhihong^{1,2}; RUAN Yijun^{1,3}; ZHAO Qingbai⁴; ZHANG Wei⁴; LAI Lizu⁴; JIANG Guangrong⁴

(¹ School of Humanities and Social Sciences, Fuzhou University, Fuzhou 350108, China) (² Department of Counseling Psychology, University of Wisconsin-Madison, Wisconsin 53704, USA) (³ School of Psychology, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

(⁴ Key Laboratory of Adolescent Cyberpsychology and Behavior (CCNU), Ministry of Education; School of Psychology, Central China Normal University; Key Laboratory of Human Development and Mental Health of Hubei Province, Wuhan 430079, China)

Abstract

Some commonality is assumed between depression and anxiety disorder in terms of brain regions that are responsible for the disorder and treatment effect. However empirical evidence is lacking due to the fact that most studies investigating treatment effect on activating change in abnormal brain regions only focused on one of the two disorders. The current study, using meta-analysis, explored the types of neuropsychological commonality between depression and anxiety disorder. Additionally, discrepancies in brain activity change between depression and anxiety disorder due to treatment methods (psychotherapy or pharmacological treatment) and task states (resting state or task state) when brain activity is recorded were also investigated.

The activation likelihood estimation (ALE) was used to conduct the meta-analysis of studies with neuroimaging data. There were twenty-five studies met the inclusion criteria, containing 15 depression and 10 anxiety studies, of which among them 10 experiments used psychotherapy and 16 pharmacological therapy. In terms of task state, 12 experiments recorded the brain activity in a resting state and 13 in a task state. The meta-analysis was conducted under standard Talairach space, and we translated those reported results using Montreal Neurological Institute (MNI) coordinated into Talairach coordinate. The probability maps used $p < 0.001$ as threshold and corrected it using Uncorrected P. The minimum cluster size was set at 250 mm³. In order to provide a visual view of activation distributions, we used the Mango software to project the activation coordinates onto a brain template.

Results showed that there were similar changes in some brain regions between depression and anxiety disorder after treatment, namely the activation of inferior occipital gyrus, cingulate gyrus, superior parietal lobule and lentiform nucleus increased, and that of lentiform nucleus, inferior frontal gyrus, medial frontal gyrus, precuneus, anterior cingulate and middle frontal gyrus decreased. When using disorder type as classification, the analysis showed that both types of treatment of depression led to increased activity in cingulate gyrus, inferior occipital gyrus, superior parietal lobule and precuneus, and decreased activity in precuneus, inferior frontal gyrus, lentiform nucleus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, parahippocampal gyrus, middle frontal gyrus, thalamus and postcentral gyrus, while both treatments of anxiety resulted in decreased activity in anterior cingulate/medial frontal gyrus. When using therapeutic method as classification, psychotherapy led to deactivation of lentiform nucleus, while pharmacological therapy gave rise to activation in cingulate gyrus, superior parietal lobule and precuneus and deactivation in precuneus, culmen, lentiform nucleus, supramarginal gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, parahippocampal gyrus, inferior frontal gyrus, insula,

superior parietal lobule and anterior cingulate gyrus. Finally, when using task state as classification, the analysis showed that after either type of treatment, the activity of inferior occipital gyrus and fusiform gyrus increased and that of medial frontal gyrus, inferior frontal gyrus, middle frontal gyrus, thalamus and insula activation decreased in the resting state; while the brain activity in the task state was increased in cingulate gyrus, lentiform nucleus, superior parietal lobule and precuneus, and decreased in precuneus, lentiform nucleus, supramarginal gyrus and many other areas.

In sum, the current meta-analysis suggested that both psychotherapy and pharmacological treatments led to some similar changes of brain activity among patients with depression or anxiety disorder. Further, disorder type, therapeutic method, and task state played a role in the difference of brain activation after either type of treatment. The current study provided neuropathological support for using either psychotherapy and pharmacological treatment to treat depression and anxiety disorder.

Key words depression disorder; anxiety disorder; neuroimaging; ALE meta-analysis; psychotherapy; pharmacological therapy