

焦虑症的研究进展

张雪 莫晓霞 吕昱霏 徐剑锋 刘心怡
桂林医学院 广西 桂林 541100

摘要：焦虑是一种极为消极的情绪，长久焦虑会增加各种严重身心疾病发生的风险。焦虑会激活交感神经系统，抑制副交感神经系统，破坏自主神经活动的竞争平衡。研究焦虑的神经机制有利于焦虑症和相关疾病的治疗。本文主要介绍焦虑症的临床特点、诊断、病因及其分子机制，总结目前临床用于治疗焦虑症的药物，为今后临床治疗焦虑症提供参考。

关键词：焦虑症；治疗；药物；分子机制

焦虑症又名焦虑性神经症，常见于临床精神病学。该病患者临床主要表现为焦虑、睡眠质量差、心悸、手抖等不良情况和外在表现。对患者自身来说，焦虑症不单使患者生活品质降低，且在长时间的病程中，也增加了患者家庭的负担。诊断焦虑后须快速治疗，传统的临床治疗方法主要为药物。掌握焦虑产生的分子机制，有利于更好地筛选治疗药物^[1]。

1 焦虑症的概念

焦虑症是以焦虑为主要特征的神经系统疾病^[1]。焦虑症的症状是由不切实际的威胁招致的，突如其来的情绪变化、植物神经系统紊乱和运动性不安是其常见的临床症状，临床表现为惊慌恐惧和广泛性焦虑^[2]。焦虑症有三种类型，包括精神性焦虑（情绪体验）、植物神经系统紊乱性焦虑和运动性焦虑，这三种类型的临床表现亦不尽相同^[3]。

2 焦虑症状的临床表现

焦虑症的临床表现包含心理和躯体两个层面的症状。

2.1 心理症状

焦虑症心理症状的核心特征为过度的担心和紧张，患者往往主诉自己神经紧张，包括担心和紧张感，心理上经常感到非常恐惧与担忧^[4]。症状明显的患者，其想法集中在担心可能突发自己应付不了的事件、担心被别人看低或者担心自己和他人可能将患重病或死亡等^[5]。

2.2 躯体症状

焦虑症的躯体症状表现有：胸骨后压榨性疼痛，常伴呼吸急促，出现呼吸困难；肌紧张，通常与担心相伴产生，严重时胸部、颈部、肩部及背部会感受到肌肉酸痛，并导致动作迟缓、如坐针毡和行走艰难，亦可出现两种类型的震颤，即较强、非规律的震颤或甲亢样的

细微震颤；自主神经系统亢奋，导致心率加快，脸颊泛红苍白，口渴，腹泻，多汗，尿频；睡眠欠佳，典型表现为入睡困难、夜间间断醒来、清晨时的早醒或带有威胁性的多梦；食欲下降，部分患者以多食来缓解焦虑；性兴趣降低等^[6]。

3 焦虑症状的诊断

依据焦虑症状的临床表现特点，焦虑症状的诊断大致分为以下四类。

3.1 躯体疾病所致的焦虑症状

躯体疾病所致的焦虑症状可见于心梗、冠心病、高血压病、甲亢、嗜铬细胞瘤、癫痫、脑部疾病、自发性低血糖患者。临床上对第一次诊断、中高龄、无心理应激因素、既往体健的焦虑症患者，多考虑焦虑症状继发于躯体疾病。

3.2 药源性焦虑症状

药源性焦虑症状可见于长期应用抗精神病药物（如吩噻嗪类、丁酰苯类及一线药物利培酮、阿立哌唑等）；激素类药物（如强的松、地塞米松）；拟交感神经药物（如苯丙胺、可卡因、咖啡因）；某些致幻剂及阿片类药物；某些药物中毒以及苯二氮类药物长期应用或戒断的患者^[7]。根据有无服药史可鉴别焦虑症状是否是药源性焦虑症状。

3.3 心理社会生活事件反应的焦虑症状

心理社会生活事件反应的焦虑症状的诊断为遇到各种考试、亲人突发意外、失恋、贵重物品丢失、生意上的失败、天灾人祸（地震、火灾、洪水）等出现的焦虑症状。

3.4 精神疾病所致的焦虑症状

目前发现的任何一种精神疾病均可导致焦虑症状。焦虑症状在精神分裂症、躁狂症病人亦可体现，焦虑症的诊断一般排除表现出分裂症症状或躁狂症症状的患

者。抑郁症是最能诱发焦虑症状的疾病，当焦虑与抑郁严重程度主次分不清时应先考虑抑郁症。焦虑症伴有其他精神病性症状时，不能单纯诊断为焦虑症。

4 焦虑症产生的原因及分子机制

焦虑症的病理机制是近代研究的热点，归纳其病因有如下几个方面：

4.1 遗传因素

国际上许多研究者认为焦虑症是由环境和遗传因素所导致的，越来越多的研究结果也证明焦虑障碍是一种遗传性疾病。Fyer 等的研究表明社交焦虑症 (Social anxiety disorder, SAD) 呈中度家族性集聚先证者的一级亲属与不患有精神病的对照组相比，其精神分裂症发生率显然高得多^[8]。Joel Gelernter 的研究发现焦虑障碍与 16 号染色体标记物有关，编码去甲肾上腺素转运蛋白 (SLC6A2) 的 16 号染色体邻近标记物 (包括 D16S415 和 D16S503) 使 SLC6A2 成为影响社交焦虑障碍的一个危险因子^[9-10]。亦有学者研究发现表观遗传学与焦虑症之间也有关系。不改变 DNA 序列而调控基因表达的过程即为表观遗传学修饰，包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰和微小 RNA (microRNA, miRNA) 等^[11]。

4.2 心理因素

弗洛伊德认为焦虑是神经症的核心表现，主要表现在生理上，但是当发生无法克服威胁的无意识冲突或不能利用有效的防御机制抵抗威胁时产生的连续性焦虑和恐惧便会招致病理性焦虑。无法调节环境变化带来的恐惧是造成持续性焦虑的重要原因^[12]。

4.3 生化因素

近年来与焦虑的神经生物学有关的研究认为 5-羟色胺 (serotonin, 5-HT) 能、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 能、多巴胺 (dopamine, DA) 能和 γ -氨基丁酸 (GABA) 能 4 种神经递质系统是介导焦虑的主要神经生物学因素，现代医学还认为焦虑症的发生受 HPA 轴分泌的激素影响^[13]。具体的比如说长期慢性噪音暴露会影响中枢神经系统内 DA、5-HT 等神经递质浓度变化，从而影响中枢神经系统的活动^[14]。杏仁核中 IL-33 可通过拮抗 BDNF 表达来减少其投射脑区 γ -氨基丁酸的合成，从而增加焦虑^[15]。相关研究也发现大脑海马神经元的损伤可表现出焦虑样症状^[16-17]。突触传导的功能障碍是焦虑症发生的重要病理机制^[18]。除此之外，越来越多的流行病学研究表明 NO2 暴露与焦虑和抑郁的风险增加有关^[19]。免疫系统也被认为是影

响焦虑障碍的因素，我国科研人员揭示 T 细胞具有调控焦虑症状的作用^[20]。

5 治疗及预防

化学药物治疗、中医治疗和心理治疗是目前焦虑症状的治疗方式，其中，主要是化学药物治疗，中医治疗和心理治疗为辅助治疗方式^[21]。因为目前对焦虑症的发病机制探索得还没有很清晰，没有理想靶点，所以目前已上市和处于临床试验阶段的化学药物都以神经传导系统为基础^[22]；中医治疗分为药物治疗和非药物治疗，药物治疗主要是中医辨证分型治疗、专方加辨证治疗以及中西医结合治疗，非药物治疗包括针灸和推拿；心理治疗包括认知行为疗法、催眠疗法、森田疗法、精神分析疗法和亲情支持疗法等多种疗法^[23]。

化学药物治疗是临床上最普遍的方法，目前的化学治疗药物有以下几种：

5.1 5-HT 再摄取抑制剂与 5-HT 和 NE 双重再摄取抑制剂

5-HT 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)，如帕罗西汀、西酞普兰、盐酸氟西汀等，剂量 20-40 mg/d。5-HT 和 NE 双重再摄取抑制剂 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)，如文拉法辛，剂量为 75-225 mg/d，度洛西汀，剂量为 20-60 mg/d。这两类药物对一些焦虑病人及伴有躯体症状的焦虑病人有良好的效果，因服药便利，不良效果较少，已成为临床一线用药，广泛应用。相关研究表明，SSRIs 结合到 5-HT 转运体 (SERT) 的中间结合位点上，阻断了 5-HT 与之结合。SSRIs 是我国目前使用最多的抗焦虑药物^[24]。

5.2 三环类抗抑郁药

三环类抗抑郁药为二线用药，如米帕明、阿米替林、氯丙帕明、多虑平等。其治疗效果不比一线药物效果差，尤其对惊慌障碍和广泛性焦虑疗效佳，使用剂量多为 75-225 mg/d，治疗作用常在用药第 2 周后表现，但因具有较强的抗胆碱能副作用以及对心脏造成毒性损伤，临床上较少选用^[25]。

5.3 单胺氧化酶抑制剂

有学者认为 SAD 患者可能存在中枢神经环路的 DA 功能异常。也有部分研究者认为，SAD 患者存在纹状体 DA 功能异常及 DA 受体可利用性下降，而单胺氧化酶抑制剂 (monoamine oxidase inhibitors, MAOIs) 主要经抑制 NE、5-HT 和 DA 降解发挥作用，在治疗 SAD 有着

显著疗效。MAOIs 经降低体内 MAO 的活性,减少细胞的氧化应激,可以对老年性焦虑和类抑郁行为有一定的治疗作用^[26]。吗氯贝胺是一种可逆转的单胺氧化酶抑制剂,仅被准许用来治疗社交焦虑症^[27],一般用药量为 150-500 mg/d,为惊恐发作的二线用药。本药起效快,少有不良反应,但须慎重服用。MAOIs 早期最常见的副作用包括失眠、镇静、直立性低血压、头晕、恶心。维持治疗时的副作用包括体重增加、水肿、肌肉疼痛、肌阵挛、感觉异常和性功能障碍等。然而,最严重的潜在副作用是高血压危象、5-HT 综合征和药物之间的相互作用。注意饭后服用,以减少食物中酪胺引起的高血压危象,缺点是药物配伍禁忌较多,个别疗效不理想者服用,由于药物配伍禁忌多,临床已少用。

5.4 阿扎哌隆类

丁螺环酮,剂量是 5-30 mg/d,属非苯二氮卓类,是抗焦虑二线药,躯体焦虑和精神焦虑都可用且有效,但起效慢,约需 2 周。

5.5 苯二氮卓类药物

苯二氮卓类药物在多方面被应用,对缓解焦虑较有效且生效快。临床用药普遍从小剂量逐步加大至最佳药量,持续 2~4 周缓慢减量至停药,避免成瘾,停药时长应大于 14 天,避免症状反跳。苯二氮卓类是 γ -氨基丁酸 A (GABAA) 受体的正变构调节剂,通过提高抑制性神经递质 GABA 与受体 (GABAA) 的结合能力,增加氯离子内流,抑制中枢神经系统神经元的异常放电来发挥作用,这是它的作用机制^[28]。其副作用也很明显,包括遗忘情感抑制行为、抑郁、躁狂、自杀、自伤、精神病症状恶化和驾驶技能受损等^[29]。因为抗抑郁药

起作用较慢,又不易成瘾,苯二氮卓类起作用快,但长时间应用易成瘾,所以临床用药多将苯二氮卓类与三环类或 SSRI 类药物合用于早期疗程,此后缓慢降低至停用苯二氮卓类药物,几乎不将苯二氮卓类药物独自使用于非短期的疗程。

5.6 巴比妥类药物

巴比妥类药物是首批被准许用于治疗焦虑症的药物,对乙酰胆碱 (Acetylcholine, Ach)、NE、GABA 和谷氨酸盐等的释放具有拮抗作用。已发现戊巴比妥对 Ach 释放的抑制效应,大脑皮层比纹状体更为敏感,且已发现突触体对钙的摄取有着相似的区域性差异。但它的副作用十分显著,如记忆力衰减、情绪易失控、入睡困难和反应不灵敏等,因而这种药物渐渐局限于控制麻醉和癫痫发作^[30]。

5.7 β -肾上腺能受体阻滞剂

β 受体主要有 β_1 , β_2 , β_3 三种亚型,其分布及作用各不相同。其中,心脏分布着 β_1 受体;支气管、血管平滑肌和心肌等上存在 β_2 受体;白色及棕色脂肪组织是 β_3 受体的集散点,这三种受体亚型可影响体内的多条代谢途径,特别是 β_2 和 β_3 受体在糖代谢和脂代谢过程中发挥着重要作用,临床用于治疗心血管疾病的 β 受体阻滞剂^[31],主要是其阻滞 β_1 受体后产生的负性效应让患者受益^[32],包括降低心肌收缩力和心率,进而减轻心脏负荷,以及对抗交感神经过度兴奋的作用^[33]。普奈洛尔,剂量是 10-30 mg/d,可削弱焦虑患者自主神经功能过度兴奋而导致的躯体症状如心悸、气急气促、震颤、多汗,且对药源性焦虑有较好的改善。

参考文献:

- [1] 刘泓. 运动干扰焦虑实时检测的自主神经机制研究 [D]. 西南大学, 2018.
- [2] 陈美凤. 焦虑症状的临床诊断和治疗 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2012, 33(12): 1625-1626.
- [3] 田彦英, Ding Cody, 胡延坤, 等. 焦虑, 风险决策及其关系的神经机制 [J]. 应用心理学, 2019, 25(02): 169-178.
- [4] 庄晓. 杏仁核中 IL-33 对焦虑情绪的影响及其分子机制研究 [D]. 山东大学, 2021.
- [5] 刘会霞, 燕浩, 李文兰, 等. 焦虑情绪影响二语听力理解的心理和神经机制 [J]. 外语学刊, 2017(03): 96-100.
- [6] 李琨. 成年触觉丰富对小鼠焦虑样行为和记忆功能的影响与机制 [D]. 浙江大学, 2018.
- [7] 焦虑障碍的临床诊断与治疗 [J]. 中华医学信息导报, 2002(18): 22.
- [8] Fyer AJ, Mannuzza S, Chapman TF, Liebowitz MR, Klein DF. A direct interview family study of social phobia [J]. Arch Gen Psychiatry, 1993, 50: 286 ~ 293.
- [9] Joel Gelernter, Grier P, Murray Betal. Genome-wide linkage scan for loci predisposing to social

phobia:evidence for a chromosome16risk locus [J]. Am J Psychiatry,2004,161(1):59 ~ 66.

[10] 曾玲芸, 张伟. 社交焦虑障碍遗传学研究现状 [J]. 精神医学杂志, 2007(01):61-64.

[11] 李玉娇. 焦虑症的表现遗传学机制及相关治疗药物研究进展 [J/OL]. 医学争鸣:1-13[2023-04-25].

[12] 王丽丽, 孟博, 顾怡然, 等. 慢性噪音暴露诱发小鼠低焦虑样行为及其分子机制的研究 [J]. 复旦学报(自然科学版).2011,50(03):352-359.

[13] 王晨, 郑祖艳, 苗永新, 等. 头穴穿刺对焦虑模型小鼠HPAA轴作用及相关分子机制研究 [J]. 针灸临床杂志, 2020,36(09):70-73.

[14] 向明钧. 海马5-HT_{2A}R/5-HT_{1A}R参与创伤后应激障碍症小鼠焦虑样行为的分子机制 [D]. 浙江大学, 2018.

[15] 张晶. 5-HT_{1A}受体调节焦虑行为的分子和细胞机制 [D]. 南京医科大学, 2012.

[16] 桂丹, 富文俊, 魏周科. 焦虑症海马神经元损伤分子生物学机制及丹栀逍遥散干预的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015,21(09):218-222.

[17] 张玉清. 多种抑郁大鼠模型海马代谢物谱差异分析及CUMS模型海马整合组学研究 [D]. 重庆医科大学, 2018.

[18] 陈蓉. 氟西汀通过下调海马nNOS-CAPON耦联发挥抗焦虑和抗抑郁作用 [D]. 东南大学, 2019.

[19] 李丹, 桑楠. NO₂暴露诱导焦虑和抑郁样行为及其相关机制研究 [C]. 人工智能与人类健康论文摘要集. [出版者不详], 2021:57.

[20] 田艳艳, 王璞玥, 冯雪莲. 我国科研人员揭示T细胞调控焦虑症状的分子机制 [J]. 中国科学基金, 2019,33(06):548.

[21] 林木生, 张永全, 易艳兰, 等. 中医药治疗焦虑症的临床研究进展 [J]. 大众科技, 2020,22(06):101-103+121.

[22] 李麦嘉, 叶田园, 齐冬梅, 等. 焦虑症治疗药物和干预手段临床试验研究现状 [J]. 中国全科医学, 2021,24(11):1418-1425.

[23] 于发平. 心理治疗对焦虑症患者的临床效果研究 [J]. 心理月刊, 2021,16(12):84-85+178.

[24] 郭小兵, 于红晔, 王虎. 抑郁症患者用药情况调查及抗抑郁药物联合用药的影响因素分析 [J]. 新乡医学院学报, 2021,38(7):624-630.

[25] 梁慧芬. 神经与精神疾病用药指南 [M]. 香港: CMP Media Pacific Ltd, 2006: 42-43.

[26] 相燕静, 王中刚, 陈景清. 单胺氧化酶抑制剂在精神科临床应用的研究进展 [J]. 医学与哲学·B, 2016,(4): 54-57.

[27] 李麦嘉, 叶田园, 齐冬梅, 等. 焦虑症治疗药物和干预手段临床试验研究现状 [J]. 中国全科医学, 2021,24(11):1418-1425.

[28][Cole]O, Kando JC. Adverse behavioral events reported inpatients taking alprazolam and other benzodiazepines. J Clin Psychiatry, 1993, 54[10, Suppl]; 49.

[29] Ahmad AA, Yasir AB, Ahmad HA, et al. Comparison of the effects of metoprolol and bisoprolol on lipid and glucose profiles in cardiovascular patients [J]. Curr Drug Safety, 2019, 14(1): 27-30.

[30] Kravitz HM, Fawcett J, Newman AJ. Alprazolam and de-pression: A review of risk and benefits. [J]. Clin Psychiatry, 1993, 54[10, Suppl]; 73.

[31] 占小锋, 张长磊, 李刚. β 肾上腺素受体阻滞剂对甘油三酯代谢的影响及其作用机制 [J]. 心血管病学进展, 2019,40(09):1298-1300.

[32] 黎镇赐. β -受体阻滞剂常见不良反应及处理对策 [J]. 中华高血压杂志, 2012,5: 419-420.

[33] 冷晓宁, 贾静, 张伟华. β 肾上腺素受体阻滞剂的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2011,32(4): 569-572.

基金项目：大学生创新训练项目：前脑外侧隔核给予卡麦角林对小鼠焦虑样行为的影响（项目编号：202110601044）。

作者简介：张雪（1999.11-），女，桂林医学院2020级医学检验技术本科生在读。