

无法忍受不确定性的磁共振研究进展

丁青梅 吴海苏

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者: 吴海苏, Email: wuhaisu05@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.06.012

【摘要】 无法忍受不确定性作为一种跨诊断的风险因子,与多种精神障碍存在关联,但其中的脑神经机制仍不清楚。为进一步澄清无法忍受不确定性与大脑功能和结构的关系,现梳理无法忍受不确定性的磁共振研究进展,包括无法忍受不确定性与脑岛、杏仁核、前扣带回、前额叶和纹状体等脑区的关系。

【关键词】 磁共振成像; 无法忍受不确定性; 综述

基金项目: 上海市科学技术委员会科研项目(16411965100)

Research progress of magnetic resonance with intolerance of uncertainty Ding Qingmei, Wu Haisu
Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China
Corresponding author: Wu Haisu, Email: wuhaisu05@163.com

【Abstract】 Intolerance of uncertainty, as a cross diagnostic risk factor, is associated with a variety of mental disorders, but the neural mechanism is still unclear. In order to further clarify the relationship between intolerance of uncertainty and brain function and structure, this paper reviews the research progress of MRI on intolerance of uncertainty, including the relationship between intolerance of uncertainty and brain regions such as insula, amygdala, anterior cingulate gyrus, prefrontal lobe and striatum.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Intolerance of uncertainty; Review

Fund program: Scientific Research Program of Shanghai Science and Technology Commission (16411965100)

无法忍受不确定性(intolerance of uncertainty, IU)是指当个体面对不确定性的情况时,会表现出挫折感和压力,认为不确定性是危险的、不好的,并且在行为方面试图避免不确定性情况的发生^[1]。最近的研究表明, IU可能是一种跨诊断因子,与广泛性焦虑症、强迫症、抑郁症等许多精神障碍存在关联^[2]。但IU与这些精神障碍发病机制之间的具体关系仍不清楚。为了探讨IU的神经生物学基础以及IU与这些精神障碍之间的关系,本文参考国内外相关文献,从磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)的角度对IU进行综述。

一、IU的概念和评估

1. 概念: 1994年, Freeston等^[3]首次提出IU的概念,其是指对不确定情况的感知、解释和反应的一种认知偏差。随后,强迫症认知工作组^[4]将IU定义为“认为不确定性、新鲜感和变化是不可容忍的,因为其是潜在的危险”。近年来,在研究担忧和广

泛性焦虑症的领域中, IU逐渐被定义为“一种由一系列对不确定性及其含义的负面信念产生的气质特征以及在情绪、认知和行为水平方面对不确定的情况和事件做出负面反应的倾向”^[5]。Carleton^[6]认为, IU反映了一种根本的、进化支持的、对未知的恐惧,并且具有内在的生物学基础。一项Meta分析^[2]的结果表明, IU与广泛性焦虑症、社交焦虑症、惊恐障碍、广场恐惧症、强迫症、抑郁症和进食障碍等有较强的相关性,这为IU的跨诊断性质提供了确凿的证据。随着IU的相关研究,特别是与多种精神障碍的关系研究的增多, IU的概念也在不断地发展和完善,但其核心内容未变,即IU常常会导致个体对不确定性作出夸大的、消极的反应。

2. 评估: 在IU的概念提出和发展的同时, 评估IU水平的量表也在不断完善, 并逐渐精简和细化。Freeston等^[3]最早开发了包含27个条目的无法忍受不确定性量表(Intolerance of Uncertainty Scale, IUS)。

之后,强迫症认知工作组也发展了专门用来评估与强迫症有关的IU的强迫症信念问卷(Obsessive Beliefs Questionnaire, OBQ)^[4]。尽管IUS-27具有良好的测量学指标,但Norton^[7]发现该量表具有潜在的项目冗余。Carleton等^[8]在该量表的基础上进行精简,编制了12个项目的简版IUS。IUS-12表现出很高的内部一致性和结构效度,并且与最早的IUS-27高度相关。IUS-12还有着稳定的双因素结构,分别代表了IU中的焦虑和回避成分,被称为“预期性IU”和“抑制性IU”。为测量儿童和青少年的IU,Comer等^[9]在前人研究的基础上编制了儿童无法忍受不确定性量表(Intolerance of Uncertainty Scale for Children, IUSC),其适用于7~17岁的儿童和青少年,包括儿童报告量表和家長报告量表。Carleton等^[10]编制了包含了45个项目的无法忍受不确定性问卷(Intolerance of Uncertainty Inventory, IUI),旨在评估一般IU以及对不确定性的认知和行为反应,例如回避、担忧、寻求安抚等。目前,被研究者们所广泛使用的是IUS和IUS-12。

二、IU的磁共振研究

MRI是利用磁共振原理进行成像的一种技术,具有诸多的优点,对检查对象无创伤、无电离辐射、软组织对比度高、空间分辨率高、不存在穿透深度限制、无需移动患者和设备即可进行任意层面任意角度成像,成像参数与对比度众多、图像信息丰富等,功能磁共振成像(fMRI)已成为探索人类认知、心理最重要的工具之一^[11],也为IU的脑影像学研究提供了有力的手段。

(一)功能磁共振研究

1. IU和脑岛。在不确定的威胁和奖赏的fMRI范式中,脑岛功能的改变与IU有关。Simmons等^[12]使用一项判断面孔的情感和性别的任务范式对18~20岁的14名大学生受试者进行了实验,结果发现,IU得分与情感模糊时双侧脑岛的激活呈正相关,证明了脑岛在处理不确定性和焦虑中具有重要作用。Somerville等^[13]对61名健康成年人(平均年龄为19岁)进行研究,在fMRI扫描期间,让被试观看嵌入在可预测或不可预测时间背景下的负性和中性图像,发现IU总分与不确定条件下右侧脑岛的持续活动呈正相关。Shankman等^[14]的研究纳入了19名从社区招募的健康被试(平均年龄为30岁),发现参与者在预期不可预测的厌恶图像时表现出更大的右前岛激活。这项研究还使用了IUS-12量表的两个分量表,发现右前岛的激活程度与抑制性IU呈

正相关,但与预期性IU无关。Gorka等^[15]的一项旨在探索IU的个体差异与不确定奖赏过程中神经激活之间关系的fMRI研究纳入了37例来自社区的抑郁症和惊恐障碍患者,发现在不确定的奖赏期间,IU得分越高,双侧前脑岛激活越明显,即IU与双侧前岛激活呈正相关,这与不确定的威胁的fMRI范式研究结果相一致^[14]。

2. IU和杏仁核。长期以来,杏仁核一直被认为在对不确定性的反应中起关键作用。Krain等^[16]的研究纳入了16例13~17岁的青少年焦虑症患者与13名健康对照,参与者在fMRI扫描的过程中被要求完成一项决策任务。结果发现,IU与青少年双侧杏仁核活动呈正相关。Schienle等^[17]对30名成年健康女性进行了fMRI研究,先给予参与者一个确定的(厌恶的或中性的)或不确定的提示,然后让其观看30张厌恶图片和30张中性图片,结果表明,在预期不确定性的图片时,IU与杏仁核活动呈正相关。Somerville等^[13]的研究也发现了类似的结果,即IU总分与不确定条件下杏仁核的瞬时活动有关。Shankman等^[14]研究的全脑分析结果也表明,与不可预测的负面图像相比,在对可预测的负面图像的预期过程中,右侧杏仁核的激活程度更高。Morris等^[18]的一项研究招募了22名健康被试,并让其完成一项提示性恐惧条件反射任务,结果发现在恐惧消退过程中,高IU个体对威胁和安全线索表现出夸大的杏仁核反应。Stern等^[19]使用不确定序列试验的决策任务,分析了25例强迫症患者和29名健康对照者的fMRI数据,发现当不确定性被实验诱导时,与对照组相比,强迫症患者在杏仁核中出现过度激活。

3. IU和前扣带回。前扣带回皮质(anterior cingulate cortex, ACC)在对(令人厌恶的)未来事件的预期中发挥着重要作用。Krain等^[20]让12名健康成年人(19~36岁)和12名健康青少年(13~17岁)接受fMRI扫描,同时,让其完成不同的不确定性条件下的决策任务。结果发现,在青少年中,IU与更大的ACC活性增加有关,但在成年人中无类似发现。这些结果表明,IU和ACC活性之间的联系在整个发育过程中,特别是在从青春期到成年期的转变过程中可能会有所不同。Krain等^[16]的另一项研究也发现,IU与青少年ACC的活动呈正相关,且在患有焦虑症的青少年中,IU越高,其中央前回、后扣带回、顶叶皮质和颞中回的活动越大。Schienle等^[17]在30名成年健康女性中的研究中也发现,不确定性的处理

与ACC的激活有关。

4. IU和前额叶。Krain等^[16]的研究发现, IU与青少年额叶内侧回的活动呈正相关。Schienle等^[17]的研究发现, 高IU的参与者在后额中叶皮质 (posterior frontal middle cortex, pFMC)、背外侧前额叶皮质 (dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC) 中的激活程度较低。pFMC对于不确定性背景下的预测至关重要, 因此激活这一区域对于认知应对和准备行动可能是必要的, 而这一功能在高IU的人身方面可能受到抑制, 因为不确定性使其无法思考或行动^[17]。Shankman等^[14]的研究结果表明, 眼眶额叶皮质 (orbital frontal cortex, OFC) 与处理时间方面不可预测的威胁有关。Morris等^[18]的研究结果表明, 高IU个体的杏仁核-腹内侧前额叶 (ventromedial prefrontal cortex, vmPFC) 回路的灵活性降低。Stern等^[19]的病例对照研究发现, 与健康对照组相比, 强迫症患者在vmPFC、外侧OFC中出现过度激活。vmPFC在抑制杏仁核和脑岛方面发挥着重要作用, 其保护这些大脑区域不会变得过度活跃, vmPFC激活的增加反映了对环境信息的搜索, 这可以增加预防负面事件发生的概率, 进而减少不确定的威胁感^[19]。Rotge等^[21]的研究纳入了14例患有检查强迫症的服药患者和14名匹配的健康对照, 让其完成一项旨在引发IU的行为决策任务, 结果发现, 强迫症组和健康对照组的IU强度与OFC的激活呈正相关。错误信号增加了与IU相关的OFC激活, 在健康受试者中, 检查行为有助于减少这些神经激活, 但在强迫症患者中未观察到这种调节。这些结果表明, IU相关的OFC功能障碍不受强迫症的行为反应的影响。Assaf等^[22]的fMRI研究让31例广泛性焦虑症患者和20名健康对照完成了一项爱荷华博弈任务, 该任务使用高错误率和低错误率处理不确定性。结果表明, 广泛性焦虑症患者大多在高不确定性条件下表现出前额叶和杏仁核功能连接的损害。根据Wever等^[23]的一项综述, 在健康个体中, IU与脑岛、杏仁核、ACC和vmPFC之间存在很强的相互联系。这些大脑区域的激活增加以响应对不确定性的预期, 导致此回路的不平衡。另外, 在患者(主要是广泛性焦虑症和强迫症患者)中进行的少量研究表明^[23], 虽然在对不确定性的预期过程中患者和对照组中相同的大脑区域, 即杏仁核、vmPFC、dlPFC、ACC和OFC会被激活, 但这些区域被激活的程度以及这些区域之间的连接性在两个样本之间存在差异。

(二) 结构磁共振研究

虽然大多数IU的神经成像研究都集中于功能性任务方面, 但Hilbert等^[24]的一项结构性MRI研究纳入了19例未服药的广泛性焦虑症患者和24名健康对照, 结果发现, 右侧纹状体、右侧颞上极和右侧梭形回的灰质体积与IU量表得分呈正相关, 并且在更保守的聚类校正下, 右侧颞上极灰质体积与IU总分之间的正相关关系仍然显著。研究还发现, 左侧扣带回中部和右侧中央旁小叶的灰质体积与IU总分呈负相关, 但IU与杏仁核、海马或ACC的灰质体积之间无关联。Kim等^[25]的研究纳入了61名健康受试者, 基于体素的形态计量学分析表明, 在整个大脑中, 纹状体, 特别是壳核的灰质体积与IU总分之间呈正相关, 但未发现其他灰质结构或白质组织与IU相关的证据。这一结果表明, 通常在强迫症和广泛性焦虑症患者中发现的纹状体体积的增加可能源于IU水平的升高, 而不一定是这两种疾病所特有的结果。

三、展望

综上所述, 与IU有关的结构性MRI研究较少, 研究结果的可比性较差, 因此, 未来的研究应该纳入更广泛的样本, 包括健康人群、临床人群以及儿童和青少年人群, 以更好地比较不同样本群体的不同脑区结构与IU的关系; 与IU有关的fMRI研究相对较多, 但研究结果较为分散, 也存在不一致的情况, 这可能与不同的研究所采用的任务范式或使用的厌恶刺激类型不同有关, 也可能是因为各种精神障碍或障碍亚型(如强迫症的清洗、检查和囤积等亚型)与IU有不同的神经联系。此外, 鉴于预期性IU被认为反映了IU的认知方面, 与广泛性焦虑症和强迫症的关系更密切, 而抑制性IU被认为反映了IU的行为方面, 与社交焦虑症、恐慌症和抑郁症关系更密切^[26-27], 未来的研究应当着眼于检测预期性IU和抑制性IU在不同精神障碍中与各项脑区结构或功能的关联。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思框架、文献收集和撰写为丁青梅, 修订为丁青梅、吴海苏

参 考 文 献

- [1] 刘洪慧, 位照国, 刘铁榜. 无法忍受不确定性的起源, 发展及研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2014, 28(10): 796-800. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2014.10.014.
- [2] McEvoy PM, Hyett MP, Shihata S, et al. The impact of methodological and measurement factors on transdiagnostic

- associations with intolerance of uncertainty: a Meta-analysis[J]. *Clin Psychol Rev*, 2019, 73: 101778. DOI: 10.1016/j.cpr.2019.101778.
- [3] Freeston MH, Rhéaume J, Letarte H, et al. Why do people worry?[J]. *Pers Individ Dif*, 1994, 17(6): 791-802. DOI: 10.1016/0191-8869(94)90048-5.
- [4] Obsessive Compulsive Cognitions Working Group. Cognitive assessment of obsessive-compulsive disorder[J]. *Behav Res Ther*, 1997, 35(7): 667-681. DOI: 10.1016/s0005-7967(97)00017-x.
- [5] Buhr K, Dugas MJ. The role of fear of anxiety and intolerance of uncertainty in worry: an experimental manipulation[J]. *Behav Res Ther*, 2009, 47(3): 215-223. DOI: 10.1016/j.brat.2008.12.004.
- [6] Carleton RN. Into the unknown: a review and synthesis of contemporary models involving uncertainty[J]. *J Anxiety Disord*, 2016, 39: 30-43. DOI: 10.1016/j.janxdis.2016.02.007.
- [7] Norton PJ. A psychometric analysis of the Intolerance of Uncertainty Scale among four racial groups[J]. *J Anxiety Disord*, 2005, 19(6): 699-707. DOI: 10.1016/j.janxdis.2004.08.002.
- [8] Carleton RN, Norton MA, Asmundson GJ. Fearing the unknown: a short version of the Intolerance of Uncertainty Scale[J]. *J Anxiety Disord*, 2007, 21(1): 105-117. DOI: 10.1016/j.janxdis.2006.03.014.
- [9] Comer JS, Roy AK, Furr JM, et al. The intolerance of uncertainty scale for children: a psychometric evaluation[J]. *Psychol Assess*, 2009, 21(3): 402-411. DOI: 10.1037/a0016719.
- [10] Carleton RN, Gosselin P, Asmundson GJ. The intolerance of uncertainty index: replication and extension with an English sample[J]. *Psychol Assess*, 2010, 22(2): 396-406. DOI: 10.1037/a0019230.
- [11] 高家红, 雷皓, 陈群, 等. 磁共振成像发展综述[J]. *中国科学: 生命科学*, 2020, 50(11): 1285-1295. DOI: 10.1360/SSV-2020-0164.
Gao JH, Lei H, Chen Q, et al. Magnetic resonance imaging: progresses and perspective[J]. *Scientia Sinica Vitae*, 2020, 50(11): 1285-1295.
- [12] Simmons A, Matthews SC, Paulus MP, et al. Intolerance of uncertainty correlates with insula activation during affective ambiguity[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 430(2): 92-97. DOI: 10.1016/j.neulet.2007.10.030.
- [13] Somerville LH, Wagner DD, Wig GS, et al. Interactions between transient and sustained neural signals support the generation and regulation of anxious emotion[J]. *Cereb Cortex*, 2013, 23(1): 49-60. DOI: 10.1093/cercor/bhr373.
- [14] Shankman SA, Gorka SM, Nelson BD, et al. Anterior insula responds to temporally unpredictable aversiveness: an fMRI study[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(8): 596-600. DOI: 10.1097/WNR.000000000000144.
- [15] Gorka SM, Nelson BD, Phan KL, et al. Intolerance of uncertainty and insula activation during uncertain reward[J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2016, 16(5): 929-939. DOI: 10.3758/s13415-016-0443-2.
- [16] Krain AL, Gotimer K, Hefton S, et al. A functional magnetic resonance imaging investigation of uncertainty in adolescents with anxiety disorders[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(6): 563-568. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.06.011.
- [17] Schienle A, Köchel A, Ebner F, et al. Neural correlates of intolerance of uncertainty[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 479(3): 272-276. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.05.078.
- [18] Morriss J, Christakou A, van Reekum CM. Intolerance of uncertainty predicts fear extinction in amygdala-ventromedial prefrontal cortical circuitry[J]. *Biol Mood Anxiety Disord*, 2015, 5: 4. DOI: 10.1186/s13587-015-0019-8.
- [19] Stern ER, Welsh RC, Gonzalez R, et al. Subjective uncertainty and limbic hyperactivation in obsessive-compulsive disorder[J]. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(8): 1956-1970. DOI: 10.1002/hbm.22038.
- [20] Krain AL, Hefton S, Pine DS, et al. An fMRI examination of developmental differences in the neural correlates of uncertainty and decision-making[J]. *J Child Psychol Psychiatry*, 2006, 47(10): 1023-1030. DOI: 10.1111/j.1469-7610.2006.01677.x.
- [21] Rotge JY, Langbour N, Dilharreguy B, et al. Contextual and behavioral influences on uncertainty in obsessive-compulsive disorder[J]. *Cortex*, 2015, 62: 1-10. DOI: 10.1016/j.cortex.2012.12.010.
- [22] Assaf M, Rabany L, Zertuche L, et al. Neural functional architecture and modulation during decision making under uncertainty in individuals with generalized anxiety disorder[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(8): e01015. DOI: 10.1002/brb3.1015.
- [23] Wever M, Smeets P, Sternheim L. Neural correlates of intolerance of uncertainty in clinical disorders[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2015, 27(4): 345-353. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.14120387.
- [24] Hilbert K, Pine DS, Muehlhan M, et al. Gray and white matter volume abnormalities in generalized anxiety disorder by categorical and dimensional characterization[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 234(3): 314-320. DOI: 10.1016/j.psychres.2015.10.009.
- [25] Kim MJ, Shin J, Taylor JM, et al. Intolerance of uncertainty predicts increased striatal volume[J]. *Emotion*, 2017, 17(6): 895-899. DOI: 10.1037/emo0000331.
- [26] Carleton RN, Mulvogue MK, Thibodeau MA, et al. Increasingly certain about uncertainty: Intolerance of uncertainty across anxiety and depression[J]. *J Anxiety Disord*, 2012, 26(3): 468-479. DOI: 10.1016/j.janxdis.2012.01.011.
- [27] McEvoy PM, Mahoney AE. To be sure, to be sure: intolerance of uncertainty mediates symptoms of various anxiety disorders and depression[J]. *Behav Ther*, 2012, 43(3): 533-545. DOI: 10.1016/j.beth.2011.02.007.

(收稿日期: 2020-12-23)

(本文编辑: 赵金鑫)