

广泛性焦虑障碍患者跨期选择特征的探究

曾瑾 王焱 庞娇艳 李春波

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 上海市重性精神病重点实验室

通信作者: 李春波, Email: lichb@smhc.org.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.04.012

【摘要】 目的 探索广泛性焦虑障碍(GAD)患者跨期选择特征。方法 选取GAD患者49例、抑郁障碍患者67例和健康对照71名;运用跨期选择范式,以贴现率K及曲线下面积(AUC)等指标代表个体跨期选择的决策倾向。采用组别×金额大小×延迟时间的混合实验设计。结果 (1)3组跨期选择总体上各时点AUC值差异无统计学意义;(2)对不同金额AUC值分析发现,GAD组和抑郁障碍组金额大小差异无统计学意义,不符合绝对数量原则,健康对照组金额大小差异有统计学意义;(3)对于不同延迟时点分析发现,50元金额任务中,GAD在部分较短时点之间AUC值差异有统计学意义,抑郁障碍和健康对照组的贴现趋势与GAD存在差异;500元任务中,GAD各时点间差异有统计学意义,健康对照在部分时点间差异有统计学意义,而抑郁障碍各时点间差异无统计学意义。结论 GAD患者存在不同于抑郁障碍患者和健康对照的贴现趋势,且有着较为敏感的时间感知度。

【关键词】 广泛性焦虑障碍; 抑郁障碍; 跨期选择; 贴现率

基金项目:上海交通大学医学院-中国科学院神经科学研究所脑疾病临床研究中心项目(2017NKX003)

Preliminary study on the characteristics of intertemporal choice in patients with generalized anxiety disorder

Zeng Jin, Wang Yao, Pang Jiaoyan, Li Chunbo

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai Key Laboratory of Severe Mental Disorders, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Li Chunbo, Email: lichb@smhc.org.cn

【Abstract】 Objectives To explore the characteristics of intertemporal choice in patients with generalized anxiety disorder (GAD). **Methods** A total of 49 patients with GAD, 67 patients with depressive disorder (D) and 71 healthy controls (HC) were selected. Using the intertemporal choice paradigm, the discount rate K and the area under the curve (AUC) were used to represent the decision-making tendency of individual intertemporal choice. A mixed experiment design using Group × Amount Size × Delay Time. **Results** (1) There was no significant difference in the AUC values across the three groups in the intertemporal choice. (2) The analysis of AUC values of different amount sizes showed that there was no statistically significant difference in the amount size in the GAD group and the D group. As opposed to the Absolute Quantity Principle, the difference of the amount size in the HC group was statistically significant. (3) The analysis of different delay time points showed that the difference of AUC value in some short time points in the GAD group was statistically significant in the ¥50 task. The discounting trend of the D group HC group were different from that of the GAD group. In the ¥500 task, the difference of AUC value was statistically significant at different time points in the GAD group. The difference of AUC value was statistically significant at some time points in the HC group. The difference was not statistically significant in the D group. **Conclusions** Patients with GAD have different discounting trends than those with depression and healthy controls and have more sensitive time perception.

【Key words】 Generalized anxiety disorder; Depression disorder; Temporal choice; Discounting rate

Fund program: Project from Shanghai Jiao Tong University School of Medicine-Institute of Neuroscience Research Center for Brain Disorder(2017NKX003)

广泛性焦虑症(generalized anxiety disorder, GAD)作为常见的一类精神障碍,被认为是精神病理学中的“代表”疾病,其特征可能反映相关情绪障碍病因学的核心过程^[1]。持续过度担忧是GAD最主要

的典型症状,对现在与未来的担忧可能会干扰个体进行长期经济投资计划的决策。跨期选择(temporal discounting)指不同时点个体对获利或损失进行决策与权衡。跨期选择范式在行为经济学研究中开发,

检测人群动机和决策过程,时间折扣是跨期选择领域的主要现象,即与未来获利相比,人们更倾向于选择立即获利^[2]。不同人群对未来获利或损失的偏好因人而异,超越常态的跨期选择行为往往也与精神病理有关^[3]。已有研究发现较为平缓的贴现率和负性情绪等精神病理学有一定关联^[4-5],抑郁障碍患者在面对跨期选择时,更愿意选择立即获利。而GAD与奖励处理紊乱有关,异常奖励处理可能是影响个体进行社会交往的因素之一^[6]。但针对GAD跨期选择行为的特征研究尚未见报道,有待进一步探索。

本研究拟采用跨期选择范式,对GAD患者跨期选择特征进行初步探索。研究假设为相对于健康对照,GAD患者更倾向延迟获利,GAD存在较为特异的跨期选择异常特征。同时,通过设立抑郁障碍人群对照,进一步验证GAD患者相关特点的特异性。

一、对象与方法

1. 研究对象:资料收集时间为2016年9月至2017年4月。研究对象分为GAD组、抑郁障碍组和健康对照组。受试患者来自上海市瑞金医院精神科门诊及上海市精神卫生中心门诊。入组方式均为连续入组,其中健康对照受试者来源为就诊患者家属及上海高校大学生,既往无精神疾病病史,经简明国际神经精神访谈(M.I.N.I.)筛查除外精神障碍。

GAD组入组标准:(1)经至少一名主治医师诊断或M.I.N.I.,符合DSM-IV中GAD的诊断标准,处于疾病发作期且汉密尔顿焦虑量表(HAMA)得分 ≥ 14 分,且24项汉密尔顿抑郁量表(HAMD) < 20 分,主要表现为焦虑症状;(2)初中及以上文化程度;(3)自愿参加,签署知情同意书。抑郁障碍组入组标准:(1)经至少一名主治医师诊断或M.I.N.I.,符合DSM-IV中抑郁障碍的诊断标准,处于疾病发作期且24项HAMD ≥ 20 分,主要表现为抑郁症状;(2)初中及以上文化程度;(3)自愿参加,签署知情同意书。共同排除标准:(1)有严重的头颅外伤、精神发育迟滞、人格障碍和严重躯体疾病;(2)有精神活性物质滥用史;(3)有严重自杀倾向。

2. 跨期选择任务:实验任务采用选择滴定程序,每次选择均为上次选择增加或减少的一半,同一延迟时点需逼近6次,记录第6次选择金额数^[7]。延迟金额为50元与500元,延迟时点顺序随机,共5个延迟时点包括5 d、1个月、6个月、1年及3年。任务由E-prime 2.0程序编写,在14寸电脑屏幕呈现。试验流程如图1所示,左侧的立即选项和右侧的延迟

概率选项分别对应按键器上的“F”“J”键;随后进入下一个试次。

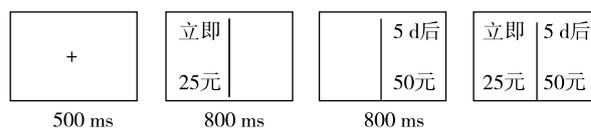


图1 跨期选择实验流程

通过拟合跨期选择双曲线模型,得出每组贴现率;双曲线模型是最常用的模型,用以表征跨期选择任务^[8]。 $V=A/(1+KD)$,即: $K=(A-V)/(V \times D)$ 。其中K为贴现率,V为延迟奖励的主观价值,A代表延迟奖励金额,D为延迟时间。较大K值表明倾向于选择较小较早的奖励。较大K值与健康个体的冲动行为有关,通常被用来衡量个体冲动性^[11]。将K值进行对数转换解决其非正态分布,在计算K值之前,将识别非系统折扣的数据、参与者不理解任务或没有认真完成任务数据,予以排除,第一个排除标准是后一个无差异点增加超过先前无差异点20%;第二个标准是最后无差异点不低于第一个无差异点90%^[9]。贴现函数个体参数一般假设正态分布,但实际的参数估计倾向于正偏态数据^[10]。当实验因变量不同时,没有可以比较不同组的贴现函数^[11]。故本研究同时采用曲线下面积(area under the curve, AUC)比较组间差异,以避免贴现函数导致的统计问题;贴现率越大,AUC就会越小,可理解为更偏向立即获利。本实验采用3(被试类型:GAD、抑郁障碍、健康对照) $\times 2$ (金额大小:50元、500元) $\times 5$ (延迟时间:5 d、1个月、6个月、1年、3年)的混合实验设计。

3. 统计学方法:采用SPSS 17.0及GraphPad Prism 5.0进行统计分析,运用重复测量方差分析及多元方差分析比较GAD组、抑郁障碍组与健康对照组3组相关变量。K值、AUC值与人口统计学及临床特征采用Spearman相关分析进行计算,双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

二、结果

1. 研究对象的人口学资料:见表1。完成研究的被试人数分别为:50元组101人,500元组124人。按照被试实验时是否认真作答,以及实验数据是否符合标准,50元组共剔除19人,纳入分析82人;500元组共剔除19人,纳入分析105人;最终纳入分析为187人,有效应答率为83%。其中GAD患者49例、抑郁障碍患者67例和健康对照71名。对人口学资料进行分析发现,3组间性别、年龄和受教育年限

差异均有统计学意义($\chi^2=7.381, P=0.025; F=8.958, P<0.001; F=8.802, P<0.001$)。两个金额组中, GAD组与抑郁障碍组24项HAMD得分差异有统计学意义($P<0.01$)。延迟时间影响个体进行决策行为, 采用重复测量方差分析方法进行分析; 对不同组别在不同延迟时间进行跨期选择的结果进行记录, 结果显示3组组别差异无统计学意义, 不同延迟时间影响个体进行跨期选择。见表2。

2. 双曲线模型拟合: 见图2、3。对50元的3组进行双曲线模型函数拟合发现, GAD组贴现率K值为0.020 98, 拟合程度为72.3%; 抑郁障碍组贴现率K值为0.017 37, 拟合程度为70.8%; 健康对照组贴现率K值为0.010 97, 拟合程度为75.1%。3组K值排序: GAD组>抑郁障碍组>健康对照组。对500元的3组进行双曲线模型函数拟合发现, GAD组贴现率K值为0.007 29, 拟合程度为75.2%; 抑郁障碍组贴现率K值为0.013 67, 拟合程度为32.1%; 健康对照组贴现率K值为0.004 69, 拟合程度为72.70%。3组K值排序: 抑郁障碍组>GAD组>健康对照组。

3. 不同金额对3组跨期选择行为的影响: 3组各金额数组间差异有统计学意义($F=11.642, P=0.001$), 但组别主效应不显著($F=0.994, P=0.372$)。

以相同日期, 同组不同金额大小AUC值作为因变量进行方差分析, 对GAD组进行分析发现, 不同

大小金额下仅有延迟时间1年和总AUC差异有统计学意义[$AUC(500) > AUC(50), F=5.709, P=0.021; F=4.115, P=0.048$], 延迟时间6个月与3年无统计学意义($F=3.711, P=0.060; F=3.537, P=0.066$)。将年龄和受教育年限作为协变量进行方差分析, 各个时点差异均无统计学意义。抑郁障碍组无论是否将年龄和受教育年限作为协变量进行方差分析, 在各个延迟时点, 大小金额均无统计学意义。健康对照组在1年、3年和总AUC有统计学意义[$AUC(500) > AUC(50), F=3.320, P=0.034; F=4.584, P=0.036; F=4.463, P=0.038$], 在延迟时间5 d无统计学意义($F=3.320, P=0.073$)。将年龄和受教育年限作为协变量进行方差分析, 在5 d、1年、3年和曲线下面积差异有统计学意义[$AUC(500) > AUC(50), F=4.260, P=0.043; F=6.237, P=0.015; F=6.202, P=0.015; F=6.191, P=0.015$]。

4. 不同延迟时间对3组跨期选择行为的影响: 以AUC值作为因变量, 对相同金额不同延迟时间进行分析发现, 3组在延迟时间因子上差异有统计学意义($P<0.001$); 对50元进行事后分析发现, GAD组对较远延迟时间AUC差异无统计学意义(6个月与1年, $P=0.714$; 1年和3年, $P=0.099$); 抑郁障碍组的趋势则不同于GAD组, 相邻两个延迟时点均差异均无统计学意义; 健康对照仅最近延迟时间差异无统计学

表1 研究对象的人口学特征

组别	例数	男性(例, %)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	HAMD-24(分, $\bar{x} \pm s$)	HAMA(分, $\bar{x} \pm s$)
50元						
健康对照组	26	12(46.0)	24.4 ± 14.5	13.0 ± 2.7	-	-
抑郁障碍组	32	9(28.1)	28.9 ± 7.3	15.0 ± 2.8	27.2 ± 6.2	18.8 ± 4.4
GAD组	24	9(37.5)	33.8 ± 11.5	12.4 ± 3.5	14.5 ± 3.5	18.3 ± 2.9
500元						
健康对照组	45	24(53.0)	25.5 ± 12.8	14.1 ± 2.6	-	-
抑郁障碍组	35	10(28.6)	27.5 ± 7.0	15.0 ± 2.5	26.5 ± 5.4	18.7 ± 4.6
GAD组	25	9(36.0)	33.5 ± 11.7	13.1 ± 3.5	14.4 ± 3.3	17.5 ± 2.7

表2 3组不同时间曲线下面积变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第5天	第1个月	第6个月	第1年	第3年	F值	P值
50元								
健康对照组	26	0.004 ± 0.001	0.015 ± 0.006	0.069 ± 0.034	0.060 ± 0.036	0.171 ± 0.140	0.916	0.503
抑郁障碍组	32	0.004 ± 0.001	0.015 ± 0.006	0.067 ± 0.034	0.058 ± 0.039	0.157 ± 0.126		
GAD组	24	0.004 ± 0.001	0.014 ± 0.005	0.061 ± 0.026	0.054 ± 0.032	0.161 ± 0.123		
500元								
健康对照组	45	0.004 ± 0.000	0.017 ± 0.005	0.081 ± 0.037	0.083 ± 0.048	0.256 ± 0.173		
抑郁障碍组	35	0.004 ± 0.001	0.015 ± 0.006	0.071 ± 0.037	0.070 ± 0.044	0.210 ± 0.142		
GAD组	25	0.004 ± 0.001	0.015 ± 0.006	0.079 ± 0.039	0.082 ± 0.047	0.243 ± 0.174		

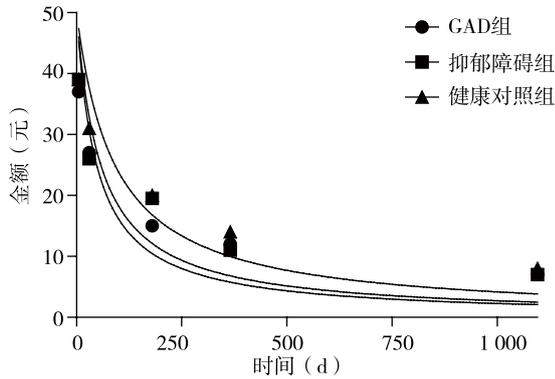


图2 小金额50元双曲线模型拟合

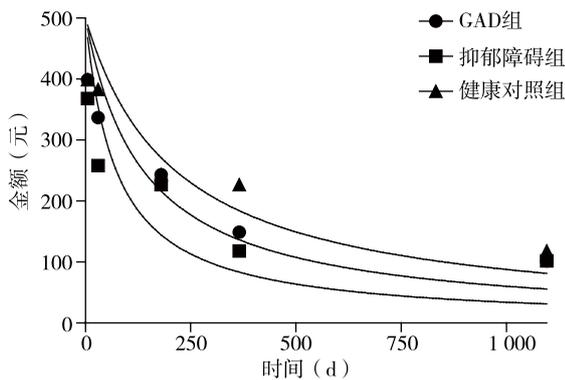


图3 大金额500元双曲线模型拟合

意义(5 d与30 d, $P=0.672$)。在500元任务中, GAD组对较远时间差异无统计学意义(6个月与1年、3年, $P=0.844$ 、 0.564 ; 1年与3年, $P=0.704$); 其余各延迟时点差异两两比较均有统计学意义; 健康对照组仅有较短和较长天数差异无统计学意义(5 d与1个月, $P=0.469$; 6个月与1年、3年, $P=0.281$ 、 0.188 ; 1年与3年, $P=0.811$); 而抑郁障碍相邻两个延迟时点均差异无统计学意义。

讨论 对于情绪状态与跨期选择的研究已有报道, 但对于病理性焦虑尤其是GAD患者如何影响具体决策的研究尚少。既往研究提示高社交焦虑状态大学生更愿意选择立即获利^[12]; 另一项研究却发现健康被试中高低程度的社交焦虑状态组间的跨期选择贴现率差异无统计学意义^[13]。对社交焦虑障碍人群和健康对照的跨期选择行为无差异, 但是特质焦虑者更倾向选择延迟获利^[14], 这可能与焦虑人群损失厌恶有关。除此之外, 目前尚缺乏对GAD患者跨期选择特征的深入探讨。本研究发现GAD有不同于健康对照的跨期选择异常特征: GAD对大小金额跨期选择行为存在异常, 金额大小影响个体的决策结果; 在时间感知度上, GAD相较抑郁障碍、健康对照组更为敏感和特异。

对同组大小金额比较发现, GAD组仅有1年延迟时间符合绝对数量效应(延迟奖励越大, 其贴现率越小)^[15], 健康对照组基本符合绝对数量效应, 抑郁障碍组各延迟时点的大小金额均无统计学意义。本研究发现在大小金额抉择上, GAD患者存在异于健康对照的贴现趋势。以往有关特质焦虑跨期选择理论包括损失厌恶和冲动自我控制理论, 脑诱发电位研究证实冲动导致特质焦虑个体在跨期选择任务中选择立即获利^[16], 但是GAD患者对不同金额的跨期选择无差异, 我们推测可能由于GAD患者病理症状导致其对未来前景持消极观念有关。

本研究发现GAD患者对时间感知度偏高。虽然GAD与抑郁障碍结果均表现为倾向于立即获利, 但二者决策行为内在驱动却不一致。抑郁症状可能使得时间感知程度下降, 对立即获利偏好可能由时间过程影响而非奖励幅度变化所致^[17]; 抑郁障碍患者可能会有时间扭曲感, 感觉延迟时间比实际更长, 患者不能准确评估当前时间和未来之间的不确定性, 从而影响跨期选择行为^[18-19]。本研究发现GAD患者时间感知度较高, 影响到个体唤醒水平(GAD患者常伴有过度警觉和不安), 导致对当前时间与未来事件间判断异常。

本研究局限性在于样本量较小且非随机取样, 在今后研究中需加大样本量, 采用随机入组方法, 提高统计检验的把握度。另外, 本研究虽设立了GAD组与抑郁障碍组的对比, 但由于样本量关系, 未分层分析GAD伴发不同抑郁症状程度对跨期选择的影响。研究方法学方面, 需要个体化测量足够引起受试者心理阈值的金额数量。今后可结合人格特征和治疗类型等进行深入研究。

GAD患者跨期选择行为的相关表现特点, 能否成为其发生发展及严重程度的特异性指标, 有待进一步大样本、前瞻性研究证实。决策过程非常复杂, 涉及大脑多个不同脑区, 获利和损失可能涉及不同的估值系统^[19], 故同时非常有必要探索GAD跨期选择特征的神经机制, 使得这方面研究不断向纵深发展^[20]。

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 论文撰写、构思与设计、数据分析为曾瑾和庞娇艳, 研究实施、数据收集为王焱, 问卷调查指导及构思设计指导为李春波

参 考 文 献

[1] Taylor CB, Arnow B. The nature and treatment of anxiety disorders[J]. *Euro Neuropsychopharmacol*, 1988, 6(2): 15-15(1). DOI: 10.1016/0924-977X(96)87366-4.

- [2] Yu X, Sonuga-Barke E, Liu X. Preference for Smaller Sooner Over Larger Later Rewards in ADHD: Contribution of Delay Duration and Paradigm Type[J]. *J Atten Disord*, 2018, 22(10): 984-993. DOI: 10.1177/1087054715570390.
- [3] Wiehler A, Petzschner FH, Stephan KE, et al. Episodic Tags Enhance Striatal Valuation Signals during Temporal Discounting in pathological Gamblers[J]. *eNeuro*, 2017, 4(3): ENEURO.0159-17.2017. DOI:10.1523/ENEURO.0159-17.2017.
- [4] Pinto A, Steinglass JE, Greene AL, et al. Capacity to delay reward differentiates obsessive-compulsive disorder and obsessive-compulsive personality disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 75(8): 653-659. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.09.007.
- [5] Dombrowski AY, Szanto K, Siegle GJ, et al. Lethal forethought: delayed reward discounting differentiates high- and low-lethality suicide attempts in old age[J]. *Biol Psychia*, 2011, 70(2): 138-144. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.12.025.
- [6] Beddington J, Cooper CL, Field J, et al. The mental wealth of nations[J]. *Nature*, 2008, 455(7216): 1057-1060. DOI: 10.1038/4551057a.
- [7] Frederick S, Loewenstein G, O'donoghue T. Time discounting and time preference: A critical review[J]. *J Econom Literat*, 2002, 40(2): 351-401. DOI: 10.1257/002205102320161311.
- [8] Lange F, Eggert F. Mapping self-reported to behavioral impulsiveness: The role of task parameters [J]. *Scand J Psychol*, 2015, 56(2): 115-123. DOI: 10.1111/sjop.12173.
- [9] Johnson MW, Bickel WK. An algorithm for identifying nonsystematic delay-discounting data [J]. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2008, 16(3): 264-274. DOI: 10.1037/1064-1297.16.3.264.
- [10] Myerson J, Green L. Discounting of delayed rewards: Models of individual choice[J]. *J Exp Anal Behav*, 1995, 64(3): 263-276. DOI: 10.1901/jeab.1995.64-263.
- [11] Myerson J, Green L, Warusawitharana M. Area under the curve as a measure of discounting[J]. *J Exp Anal Behav*, 2001, 76(2): 235-243. DOI: 10.1901/jeab.2001.76-235.
- [12] Rounds JS, Beck JG, Grant DM. Is the delay discounting paradigm useful in understanding social anxiety?[J]. *Behav Res Ther*, 2007, 45(4): 729-735. DOI: 10.1016/j.brat.2006.06.007.
- [13] Jenks CW, Lawyer SR. Using delay discounting to understand impulsive choice in socially anxious individuals: failure to replicate[J]. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 2015, 46: 198-201. DOI: 10.1016/j.jbtep.2014.10.010.
- [14] Steinglass JE, Lempert KM, Choo TH, et al. Temporal discounting across three psychiatric disorders: Anorexia nervosa, obsessive compulsive disorder, and social anxiety disorder[J]. *Depress Anxiety*, 2017, 34(5). DOI: 10.1002/da.22586.
- [15] Benzion U, Israel H, Rapoport A, et al. Discount Rates Inferred from Decisions: An Experimental Study[J]. *Financial Re*, 1989, 35(3): 270-284. DOI: 10.1111/j.1540-6288.1987.tb01155.x.
- [16] Xia L, Gu R, Zhang D, et al. Anxious Individuals Are Impulsive Decision-Makers in the Delay Discounting Task: An ERP Study[J]. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11: 5. DOI: 10.3389/fnbeh.2017.00005.
- [17] Kitamura T, Kumar R. Time passes slowly for patients with depressive state[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, 65(6): 415-420. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1982.tb00865.x.
- [18] Moore MT, Fresco DM. Depressive realism: A meta-analytic review[J]. *Clin Psychol Rev*, 2012, 32(6): 496-509. DOI: 10.1016/j.cpr.2012.05.004.
- [19] Bschor T, Ising M, Bauer M, et al. Time experience and time judgment in major depression, mania and healthy subjects. A controlled study of 93 subjects[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, 109(3): 222-229. DOI: 10.1046/j.0001-690X.2003.00244.x.
- [20] Zhang YY, Xu L, Liang ZY, et al. Separate Neural Networks for Gains and Losses in Intertemporal Choice[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(5): 725-735. DOI: 10.1007/s12264-018-0267-x.

(收稿日期: 2018-12-04)

(本文编辑: 赵金鑫)