

成人分离焦虑障碍的研究现状

翟倩 丰雷 张国富 刘敏 王晶晶

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病
诊断与治疗北京市重点实验室(翟倩、丰雷、张国富、刘敏、王晶晶); 100069 北京, 首都
医科大学人脑保护高精尖创新中心(翟倩、丰雷、张国富、刘敏、王晶晶)

通信作者: 翟倩, Email: maxicy@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.09.011

【摘要】 分离焦虑障碍(SAD)一直被认为是只出现于儿童和青少年时期的精神障碍, 越来越多的证据表明, 成人分离焦虑障碍(ASAD)并不鲜见。精神疾病诊断和统计手册第5版(DSM-5)中, 首次将ASAD列入精神疾病诊断范畴。然而, 目前国内外有关ASAD发病机制、治疗等方面的研究极其有限, 国内相关研究更是近乎为零, 也缺乏相应的治疗指南, 因此精神科医师很少单独诊断ASAD。现主要就ASAD发病机制、诊断、治疗方面研究现状进行综述。

【关键词】 焦虑障碍; 发病机制; 成人分离焦虑障碍; 综述

基金项目: 国家重点研发计划项目(2017YFC1311101)

Research status of adult separation anxiety disorder Zhai Qian, Feng Lei, Zhang Guofu, Liu Min, Wang Jingjing

Beijing Key Laboratory of the Diagnosis and Treatment of Mental Disorders, the National Clinical Research Center for Mental Disorder, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China (Zhai Q, Feng L, Zhang GF, Liu M, Wang JJ); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Beijing 100069, China (Zhai Q, Feng L, Zhang GF, Liu M, Wang JJ)

Corresponding author: Zhai Qian, Email: maxicy@126.com

【Abstract】 Separation anxiety disorder (SAD) has always been considered to be a mental disorder that occurs only in children and adolescents. There is increasing evidence showing that adult separation anxiety disorder (ASAD) is not uncommon. In the 5th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), ASAD was included in the diagnosis of mental illness for the first time. However, so far domestic and foreign studies on the pathogenesis, treatment and other aspects of ASAD are extremely limited, further more, domestic related studies are almost zero. Due to the lack of appropriate treatment guidelines, psychiatrists rarely diagnose ASAD alone. This article mainly reviews the research status of ASAD pathogenesis, diagnosis and treatment.

【Key words】 Anxiety disorder; Pathogenic mechanisms; Adult separation anxiety disorder; Review

Fund program: National Key Research & Development Program of China (2017YFC1311101)

-
- [37] van der Werff SJA, Andela CD, Nienke Pannekoek J, et al. Widespread reductions of white matter integrity in patients with long-term remission of Cushing's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 659-667. DOI: 10.1016/j.nicl.2014.01.017.
- [38] Castro-Fornieles J, Bargalló N, Lázaro L, et al. A cross-sectional and follow-up voxel-based morphometric MRI study in adolescent anorexia nervosa[J]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43(3): 331-340. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2008.03.013.
- [39] Achamrah N, Coëffier M, Rimbert A, et al. Micronutrient status in 153 patients with anorexia nervosa[J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 225. DOI: 10.3390/nu9030225.
- [40] Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients[J]. *J Nutr Health Aging*, 2006, 10(5): 377-385.
- [41] Bourre JM. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 2: macronutrients[J]. *J Nutr Health Aging*, 2006, 10(5): 386-399.

(收稿日期: 2019-08-02)

(本文编辑: 赵金鑫)

分离性焦虑障碍(separation anxiety disorder, SAD)是指在预期或已经经历与家庭或与主要依恋对象分离时,产生反复的、过度的痛苦,以及持续性过度担心会失去主要依恋对象,或担心他们会受到伤害而导致与自己分离^[1]。SAD是儿童期最为常见的情绪障碍之一,常在青春期之前发病。重症SAD的儿童可能因为分离焦虑而不能上学或参加户外活动。

越来越多的证据表明,成人中同样存在SAD。20世纪90年代,Manicavasagar等^[2]首次提出了成人分离焦虑障碍(adult separation anxiety disorder, ASAD)的概念。世界精神卫生组织调查了18个国家,显示SAD的终生患病率为5%,其中40%的病例是在18岁后首次发病,ASAD终生患病率为4.8%^[3]。全国共病调查(The National Comorbidity Survey Replication, NCS-R)显示,社区ASAD终生患病率为6.6%,12个月患病率为1.9%^[4]。在接受医院产前检查的妇女中,24.5%的初产妇存在着分离焦虑现象^[5]。精神科临床调查发现,在454例精神科门诊成人患者中,分离焦虑症的患病率为43%^[6]。由此可见,ASAD并不鲜见。

ASAD常共患其他疾病,在精神科门诊患者中,ASAD共病的发生率高达23%~79%^[7],这些共患病包括其他焦虑障碍^[7]、惊恐障碍^[8]、强迫障碍^[9]、恶劣心境^[10]、情感障碍^[8]、进食障碍^[11]、创伤后应激障碍^[12],以及物质成瘾^[13]。在难治性焦虑患者中,ASAD共病率高达80%^[14]。研究显示,共病ASAD的精神障碍患者往往存在工作和社会关系中严重的角色受损^[15]。此外,共病ASAD的惊恐障碍和其他焦虑障碍患者对于认知行为疗法等心理治疗以及药物治疗的效果更差^[16]。

一、发病机制

生理性的分离焦虑通常出现于6~12个月的婴儿,并且在大约3岁时仍然清晰可见,此后逐渐减弱,没有显著的性别相关差异^[17]。如果分离焦虑持续存在而并未逐渐减弱的话,则考虑为病理性质。迄今为止,关于ASAD潜在病因的资料有限。

1. 遗传因素: 研究显示ASAD的病因中遗传性因素可能作用有限,而环境影响发挥了重要作用^[18]。在一些研究中,SAD和社交恐惧症以及其他特定的恐惧症共病受环境的影响,而只有SAD和社交恐惧症的共病受遗传影响,这表明遗传影响可能更普遍地作用于人际关系或通过人际关系起作用^[18]。在儿童和青少年的双生子样本研究中获得了类似的结果,在儿童中期和青少年时期,遗传和环境对分离

焦虑都有显著影响,但这些影响似乎并不特定于分离焦虑^[19],且遗传效应及独立的负性生活事件导致分离焦虑症状发生率增加^[20]。Lau等^[20]在2项纵向双生子研究中报道了儿童和青少年的SAD遗传率分别为28%~38%、41%~48%。

目前为止,几乎没有关于ASAD本身家族聚集性的研究数据。但通过分析儿童分离焦虑障碍(child separation anxiety disorder, CSAD)的数据,发现分离焦虑症似乎存在家族聚集性,在SAD患儿的一、二级亲属中发现SAD的发病率升高^[21]。此外,SAD患儿的兄弟姐妹中发生拒绝上学现象的比率更高^[22]。相反,父母患有恐惧症、母亲焦虑性格,其后代出现SAD的概率更高^[23]。Manicavasagar等^[24]对于ASAD的家族聚集性进行了研究,发现54例确诊为CSAD的儿童中,63%的儿童至少有1名父母符合ASAD的诊断,而父母神经症(恐惧症、社交焦虑症、强迫症)或抑郁症的后代出现SAD的比率分别为47%和42%。此外,有研究显示,女性分离焦虑受遗传因素影响更大^[25]。

总之,目前一些不确定的证据表明CSAD存在家族聚集性,但关于ASAD的数据甚少。根据大多数的父母心理病理学与子代SAD之间的跨疾病相关性的研究,显示存在非特异性亲子传播^[21-24]。因此,不仅ASAD,父母患有其他焦虑症也可能会增加后代SAD的风险。然而,由于缺乏包括ASAD在内的前瞻性纵向家庭研究,关于SAD家族聚集的结论仍然不明确,而ASAD的家族聚集性的结论则更是如此。

2. 神经生物学因素: 迄今为止,人们对分离焦虑的神经生物学还知之甚少。目前尚无证据证实存在有助于ASAD诊断特定生物标记物。Chelli等^[26]对于40例经DSM-IV诊断为重度抑郁障碍的门诊患者和20例健康对照的研究发现,降低18 kDa易位蛋白(TSPO)的密度与ASAD的发生相关,提示TSPO的表达可能是ASAD的一个有效的生物标记物。然而,在惊恐障碍、共患ASAD的双相情感障碍的患者中同样发现了较低密度的TSPO^[27]。因此,18 kDa易位蛋白可能是ASAD的一个有效的,但并非特异性的生物学标记物。研究表明,ASAD可能与一种依恋和分离焦虑相关的神经生物学机制失调有关^[28]。遗传学研究共病ASAD的双相情感障碍患者可能存在TSPO基因(439G>A多态性)突变,遗传变异对神经甾体生物合成造成影响,从而影响与焦虑等情绪状态相关的认知功能和行为^[29]。

另一个ASAD非特异性生物标记物可能是二氧化碳超敏反应。Pine等^[30]研究支持了这一假设。二氧化碳超敏反应表现为吸入二氧化碳时呼吸频率反应增强,每分钟通气量升高。研究显示房间内呼吸时呼气末二氧化碳水平较低明显存在于SAD和广泛性焦虑障碍患者中^[30]。此外,SAD和惊恐障碍患者对呼吸刺激的敏感性都明显增强^[31]。在一个亚样本中的研究,在135个家庭212个后代中也观察到,患有ASAD和恐惧症的父母的后代中,对于二氧化碳暴露存在异常呼吸生理学反应^[32]。

此外,进一步的研究发现催产素受体基因与两个单核苷酸多态性相关[6 930 g > a(rs53576)和9 073 g > a(rs2254298)]。这些单核苷酸多态性的GG基因型患者更容易患抑郁症,而在抑郁症组中,GG基因型患者在焦虑依恋和ASAD维度上表现出高分^[33]。

3. 气质和个性: 在一项纵向研究中,Wilhelm等^[34]在一个由156名成人组成的队列中研究了人际敏感度测量(IPSM)(含有分离焦虑量表)与抑郁和焦虑之间的关系。显示分离焦虑评分与广场恐惧症、惊恐障碍、广泛性焦虑和复发性严重抑郁发作的历史相关,但与社交焦虑障碍或特定恐惧症无关。同样,研究结果显示神经质和分离焦虑之间的中等程度相关性,但这种关系并不具体,表明分离焦虑可能是人际功能障碍更广泛领域的一部分^[34]。

尽管缺乏儿童期的前瞻性研究,但一些研究已经显示了ASAD与几个人格相关变量的相关性。Silove等^[35]研究显示,与其他焦虑症患者相比,分离焦虑症状与神经质及其相关因素(例如自尊心低、不安全因素)有着更为密切的联系,ASAD患者的神经质评分更高。

Manicavisigar等^[36]发现,ASAD患者在成人依恋问卷对关系的关注度这一子量表中得分较高,患有ASAD的患者在人际关系中可能存在一种不安全的依恋方式。ASAD与人格障碍,特别是依赖性人格障碍之间存在一定联系。Bowlby^[37]阐述了依赖性和分离焦虑之间的区别,他将依赖定义为普遍和不加区分地过度依赖他人的倾向,而分离焦虑指的是一系列更为有限的恐惧和依恋的行为,这些行为集中在一个人直接圈子中的几个关键的依附对象,不具有普遍性。在成人焦虑症门诊进行的一项研究中,ASAD患者的人格障碍发生率与其他焦虑症患者相似^[38]。然而,在一项更大的临床研究中^[7],与其他焦虑障碍和ASAD患者相比,更早起病并延续到成人的ASAD患者共病人格障碍的比率更高,特

别是在人际交往中不安全感更高。

4. 环境因素: 对CSAD的行为遗传学研究表明,SAD的环境风险因素非常强,尤其是男孩。但这种研究尚未针对ASAD展开。然而,对ASAD共病的研究(与其他精神障碍和人格障碍科共病)为ASAD可能的环境风险因素提供了一些证据。ASAD和创伤后应激障碍之间的巨大重叠表明,创伤和对人身安全的恐惧是ASAD的一个危险因素^[39]。亲子关系可能是ASAD的另一个环境风险因素。一些研究专门研究了父母养育和分离焦虑之间的关系。在成人中,ASAD(而非恐惧症)与母亲过度保护相关^[40]。

二、诊断

与先前的诊断标准一致,精神疾病诊断和统计手册第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, DSM-5)认为SAD是生理性分离焦虑的过度出现问题和(或)年龄不适宜的依恋,这支持了适应和精神病理学之间是某种程度上的连续性的观点,差异是表现强度的问题,以及年龄和背景的适宜性^[41]。虽然DSM-5对SAD的诊断标准至少有8种症状中的3种,但这8种症状体现在3方面:(1)与分离有关的明显痛苦;(2)不愿意睡眠时与主要依恋者分开;(3)害怕独处或身边没有依恋者^[42]。此外,DSM-5取消了之前版本SAD诊断标准中的年龄限制,修改为整个生命过程中的症状表现。此外,还在病程标准上做了修订,儿童青少年为4周,而成人则为6个月^[1]。

在临床上,成年患者被诊断为ASAD并不常见。这往往是由临床医生和患者双方因素造成的疾病被忽略或误诊。其中,临床医生可能忽略诊断的一些原因包括:(1)不熟悉近期的临床研究以及DSM-5中SAD诊断标准的修订^[43]。(2)将严重的分离焦虑视为在早期发育过程中出现或仅限于早期发育的心理分析或依附模型。倾向于认为成人的分离焦虑症状是对其他主要疾病出现的频繁的、适应性的反应^[44]。(3)与其他焦虑障碍(恐惧症、强迫症、广泛性焦虑)和情感障碍的共病率高,然而缺乏明确的指导原则,以确定哪一类是主要的或次要的^[9, 45]。(4)现有的焦虑亚型的现象学诊断标准造成的混淆,特别是SAD的一般症状与更熟悉的焦虑障碍(恐惧症、广泛性焦虑等)和情绪障碍相重叠^[46]。(5)将分离焦虑错误诊断为人格问题或是对于慢性压力和(或)社会关系失调的反应^[43]。(6)缺乏临床或研究验证的ASAD有效的治疗方法,或说明书有明确ASAD适应证的药物^[43]。(7)把ASAD错误地解释为某些症状,

如病态的嫉妒、敏感、悲伤、极度的恐惧或依赖的心理症状^[43]。患者方面,往往很难完全表现出ASAD的症状,主要是因为:(1)他们已经习惯于带着恐惧生活,相信他们是合理的,并且会尽量减少症状和相关行为对自己和他人的影响。另外,他们可能将问题归咎于缺乏安全感和这种依附是为了获得足够的支持帮助^[47-48]。(2)患者害怕被认为不成熟、缺乏独立性,因而不愿向医生或他人承认或透露自己存在ASAD的症状^[43]。

总之,因为分离焦虑源于一种普遍的适应性反应,其目的是保护自我和亲密的依恋关系,而且总是发生在人与人之间的环境中。因此患者、家庭,甚至是心理健康专家,都有可能将症状归咎于疾病的程度降到最低,即使这些症状是极端的和影响社会功能的。但是,有证据表明,仅仅关注其他焦虑或抑郁障碍的治疗,忽略ASAD的心理或药物干预可能导致整体临床预后不佳^[49]。

三、治疗

尽管越来越多的人认识到ASAD的存在,但目前对这种疾病机制及治疗尚未完全清楚^[50]。大多数临床研究都集中在ASAD作为一种共病诊断,单独研究有限。未来研究应进一步以分离焦虑症为主要诊断的成人患者为研究对象,来测试药物或心理治疗的疗效,以寻求有效的治疗方法。

ASAD作为一种可以独立诊断的疾病,目前却没有针对性的治疗方法及药物。在NCS-R社区样本中,75%的ASAD患者接受了情感问题治疗。尽管符合ASAD诊断标准的患者大部分(68%)在治疗中并未把ASAD作为治疗的重点^[51]。可能由于临床医生认为分离焦虑是一种儿童期的障碍,因此不询问成年人相关症状,或者因为目前没有具体的治疗方法或其他原因。

研究显示,认知行为疗法对于CSAD明显有效。在认知行为疗法成功治疗后显示76.2%的CSAD患儿不再符合CSAD标准,而对照组的儿童则为13.6%^[52]。Aaronson等^[53]发现在控制了其他预后因素的影响后,惊恐障碍和ASAD共病患者与无ASAD共病患者相比,认知行为疗法的预后差4倍。案例研究进一步表明,传统的认知行为疗法将治疗目标集中在其他焦虑障碍上并不能减少成人分离焦虑。因此,专门针对ASAD的认知行为疗法治疗,无论是单独治疗还是与其他焦虑症一起治疗,都会减少分离焦虑并产生更好的结果^[54]。

选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin

reuptake inhibitors, SSRIs)常被选作ASAD的临床治疗药物,主要原因是,首先,SSRIs已被确定为治疗各种其他焦虑症的一线药物,包括社会焦虑症、广泛性焦虑症、创伤后应激障碍和强迫症^[55]。其次,在研究包括分离焦虑症在内的混合性焦虑症儿童的大型随机对照研究中,发现SSRIs是有效的^[56]。维拉佐酮是美国食品药品监督管理局批准用于抑郁症的SSRIs^[57-58]。一项维拉佐酮治疗ASAD的为期12周的随机双盲安慰剂对照研究证实了维拉佐酮对于ASAD安全有效^[59]。

虽然现有的关于ASAD的研究没有其他焦虑亚型的广泛,但可以根据现有数据得出一些初步结论。尽管有证据表明,特定的遗传、家族、结合和依恋因素可能与ASAD的发生有关,但这方面的研究还需要更多的研究加以证实。从临床角度来看,ASAD在临床上并不鲜见,然而大多数临床医生还不熟悉ASAD的诊断,因此,只有少数ASAD患者接受专门针对分离焦虑的治疗。未能识别和解决ASAD症状可能是限制ASAD患者治疗有效性的一个关键因素。因此,似乎有必要设计并测试专门的治疗方案,以改善成年期的分离焦虑症状。同时,提高临床医师的临床意识和知识基础,使他们能够准确识别患有ASAD的个体,以便采取更有针对性的治疗方案。

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 文章的构思与设计,文献收集,撰写论文,论文的修订为翟倩;研究的实施与可行性分析为丰雷;文献整理为翟倩、刘敏、王晶晶;文章的质量控制及审校为丰雷、张国富;文章整体负责,监督管理为翟倩、丰雷

参 考 文 献

- [1] 美国精神医学学会.精神障碍诊断与统计手册[M].5版.北京:北京大学医学出版社,2014:99-100.
- [2] Manicavasagar V, Silove D. Is there an adult form of separation anxiety disorder? A brief clinical report[J]. Aust N Z J Psychiatry, 1997, 31(2): 299-303. DOI: 10.3109/00048679709073835.
- [3] Silove D, Alonso J, Bromet E, et al. Pediatric-Onset and Adult-Onset Separation Anxiety Disorder Across Countries in the World Mental Health Survey[J]. Am J Psychiatry, 2015, 172(7): 647-656. DOI: 10.1176/appi.ajp.2015.14091185.
- [4] Shear K, Jin R, Ruscio AM, et al. Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and adult separation anxiety disorder in the National Comorbidity Survey Replication[J]. Am J Psychiatry, 2006, 163(6): 1074-1083. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.6.1074.
- [5] Kohlhoff J, Barnett B, Eapen V. Adult separation anxiety and unsettled infant behavior: Associations with adverse parenting during childhood and insecure adult attachment[J]. Compr Psychiatry,

- 2015, 61(2): 1-9. DOI: 10.1016/j.comppsy.2015.05.004.
- [6] Pini S, Gesi C, Abelli M, et al. The relationship between adult separation anxiety disorder and complicated grief in a cohort of 454 outpatients with mood and anxiety disorders[J]. *J Affect Disord*, 2012, 143(1/3): 64-68. DOI: 10.1016/j.jad.2012.05.026.
- [7] Silove D, Marnane C, Wagner R, et al. Brief report--associations of personality disorder with early separation anxiety in patients with adult separation anxiety disorder[J]. *J Pers Disord*, 2010, 25(1): 128-133. DOI: 10.1521/pedi.2011.25.1.128.
- [8] Gesi C, Abelli M, Cardini A, et al. Separation anxiety disorder from the perspective of DSM-5: clinical investigation among subjects with panic disorder and associations with mood disorders spectrum[J]. *CNS Spectr*, 2016, 21(1): 70-75. DOI: 10.1017/S1092852914000807.
- [9] Franz AP, Rateke L, Hartmann T, et al. Separation anxiety disorder in adult patients with obsessive-compulsive disorder: prevalence and clinical correlates[J]. *Eur Psychiatry*, 2015, 30(1): 145-151. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2014.04.007.
- [10] Gesi C, Carmassi C, Shear KM, et al. Adult separation anxiety disorder in complicated grief: an exploratory study on frequency and correlates[J]. *Compr Psychiatry*, 2017, 72(2): 6-12. DOI: 10.1016/j.comppsy.2016.09.002.
- [11] Troisi A, Massaroni P, Cuzzolaro M. Early separation anxiety and adult attachment style in women with eating disorders[J]. *Br J Clin Psychol*, 2005, 44(Pt 1): 89-97. DOI: 10.1348/014466504X20053.
- [12] Tay AK, Rees S, Chen J, et al. Pathways involving traumatic losses, worry about family, adult separation anxiety and posttraumatic stress symptoms amongst refugees from West Papua[J]. *J Anxiety Disord*, 2015, 35(2): 1-8. DOI: 10.1016/j.janxdis.2015.07.001.
- [13] Pozzi G, Bruschi A, De Angelis A, et al. Adult separation anxiety and TCL-R personality dimensions in patients with anxiety, alcohol use, and gambling: a preliminary report[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 680985. DOI: 10.1155/2014/680985.
- [14] Milrod B, Altemus M, Gross C, et al. Adult separation anxiety in treatment nonresponders with anxiety disorders: delineation of the syndrome and exploration of attachment-based psychotherapy and biomarkers [J]. *Compr Psychiatry*, 2016, 66: 139-145. DOI: 10.1016/j.comppsy.2016.01.004.
- [15] Pini S, Abelli M, Shear KM, et al. Frequency and clinical correlates of adult separation anxiety in a sample of 508 outpatients with mood and anxiety disorders[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, 122(1): 40-46. DOI: 10.1111/j.1600-0447.2009.01480.x.
- [16] Miniati M, Calugi S, Rucci P, et al. Predictors of response among patients with panic disorder treated with medications in a naturalistic follow-up: the role of adult separation anxiety[J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(3): 675-679. DOI: 10.1016/j.jad.2011.10.008.
- [17] Raby KL, Steele RD, Carlson EA, et al. Continuities and changes in infant attachment patterns across two generations[J]. *Attach Hum Dev*, 2015, 17(4): 414-428. DOI: 10.1080/14616734.2015.1067824.
- [18] Hallett V, Ronald A, Rijdsdijk F, et al. Phenotypic and genetic differentiation of anxiety-related behaviors in middle childhood[J]. *Depress Anxiety*, 2009, 26(4): 316-324. DOI: 10.1002/da.20539.
- [19] Silberg JL, Rutter M, Eaves L. Genetic and environmental influences on the temporal association between earlier anxiety and later depression in girls[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 49(12): 1040-1049. DOI: 10.1016/s0006-3223(01)01161-1.
- [20] Lau JY, Gregory AM, Goldwin MA, et al. Assessing gene-environment interactions on anxiety symptom subtypes across childhood and adolescence[J]. *Dev Psychopathol*, 2007, 19(4): 1129-1146. DOI: 10.1017/S0954579407000582.
- [21] Last CG, Hersen M, Kazdin A, et al. Anxiety disorders in children and their families[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1991, 48(10): 928-934. DOI: 10.1001/archpsyc.1991.01810340060008.
- [22] Silove D, Manicavasagar V, O'Connell D, et al. The development of the Separation Anxiety Symptom Inventory (SASI) [J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 1993, 27(3): 477-488. DOI: 10.3109/00048679309075806.
- [23] Motlagh M, Jazayeri MA, Mazaheri MA, et al. Comparison of attachment style, personality and anxiety, in mothers of children with separation anxiety disorder and mothers of normal children[J]. *Journal of Family Research*, 2008, 22(3): 709-726.
- [24] Manicavasagar V, Silove D, Rapee R, et al. Parent-child concordance for separation anxiety: a clinical study[J]. *J Affect Disord*, 2001, 65(1): 81-84. DOI: 10.1016/s0165-0327(00)00241-x.
- [25] Silove D, Manicavasagar V, O'Connell D, et al. Genetic factors in early separation anxiety: implications for the genesis of adult anxiety disorders [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1995, 92(1): 17-24. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1995.tb09537.x.
- [26] Chelli B, Pini S, Abelli M, et al. Platelet 18 kDa Translocator Protein density is reduced in depressed patients with adult separation anxiety[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2008, 18(4): 249-254. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2007.10.003.
- [27] Abelli M, Chelli B, Costa B, et al. Reductions in platelet 18-kDa translocator protein density are associated with adult separation anxiety in patients with bipolar disorder [J]. *Neuropsychobiology*, 2010, 62(2): 98-103. DOI: 10.1159/000315440.
- [28] Chambers J. The Neurobiology of Attachment: From Infancy to Clinical Outcomes [J]. *Psychodyn Psychiatry*, 2017, 45(4): 542-563. DOI: 10.1521/pdps.2017.45.4.542.
- [29] Costa B, Pini S, Gabelloni P, et al. The spontaneous Ala147Thr amino acid substitution within the translocator protein influences pregnenolone production in lymphomonocytes of healthy individuals [J]. *Endocrinology*, 2009, 150(12): 5438-5445. DOI: 10.1210/en.2009-0752.
- [30] Pine DS, Klein RG, Coplan JD, et al. Differential carbon dioxide sensitivity in childhood anxiety disorders and nonill comparison group[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(10): 960-967. DOI: 10.1001/archpsyc.57.10.960.
- [31] Pine DS, Coplan JD, Papp LA, et al. Ventilatory physiology of children and adolescents with anxiety disorders[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1998, 55(2): 123-129. DOI: 10.1001/archpsyc.55.2.123.
- [32] Roberson-Nay R, Klein DF, Klein RG, et al. Carbon dioxide hypersensitivity in separation-anxious offspring of parents with panic disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(12): 1171-1177. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.12.014.
- [33] Costa B, Pini S, Gabelloni P, et al. Oxytocin receptor polymorphisms and adult attachment style in patients with depression [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2009, 34(10): 1506-1514. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.05.006.

- [34] Wilhelm K, Boyce P, Brownhill S. The relationship between interpersonal sensitivity, anxiety disorders and major depression[J]. *J Affect Disord*, 2004, 79(1/3): 33-41. DOI: 10.1016/S0165-0327(02)00069-1.
- [35] Silove DM, Marnane CL, Wagner R, et al. The prevalence and correlates of adult separation anxiety disorder in an anxiety clinic[J]. *BMC Psychiatry*, 2010, 10: 21. DOI: 10.1186/1471-244X-10-21.
- [36] Manicavasagar V, Silove D, Marnane C, et al. Adult attachment styles in panic disorder with and without comorbid adult separation anxiety disorder[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2009, 43(2): 167-172. DOI: 10.1080/00048670802607139.
- [37] Bowlby J. *Attachment and Loss*[M]. London: Penguin Books, 1969.
- [38] Manicavasagar V, Silove D, Curtis J, et al. Continuities of separation anxiety from early life into adulthood[J]. *J Anxiety Disord*, 2000, 14(1): 1-18. DOI: 10.1016/S0887-6185(99)00029-8.
- [39] Vanderwerker LC, Jacobs SC, Parkes CM, et al. An exploration of associations between separation anxiety in childhood and complicated grief in later life[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2006, 194(2): 121-123. DOI: 10.1097/01.nmd.0000198146.28182.d5.
- [40] Manicavasagar V, Silove D, Wagner R, et al. Parental representations associated with adult separation anxiety and panic disorder-agoraphobia[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 1999, 33(3): 422-428. DOI: 10.1046/j.1440-1614.1999.00566.x.
- [41] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition: DSM-5* [M]. Arlington VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
- [42] Cooper-Vince CE, Emmert-Aronson BO, Pincus DB, et al. The diagnostic utility of separation anxiety disorder symptoms: an item response theory analysis[J]. *J Abnorm Child Psychol*, 2014, 42(3): 417-428. DOI: 10.1007/s10802-013-9788-y.
- [43] Baldwin DS, Gordon R, Abelli M, et al. The separation of adult separation anxiety disorder[J]. *CNS Spectr*, 2016, 21(4): 289-294. DOI: 10.1017/S1092852916000080.
- [44] Silove D, Rees S. Separation anxiety disorder across the lifespan: DSM-5 lifts age restriction on diagnosis[J]. *Asian J Psychiatr*, 2014, 11(3): 98-101. DOI: 10.1016/j.ajp.2014.06.021.
- [45] Wiltgen A, Adler H, Smith R, et al. Attachment insecurity and obsessive-compulsive personality disorder among inpatients with serious mental illness[J]. *J Affect Disord*, 2015, 174(15): 411-415. DOI: 10.1016/j.jad.2014.12.011.
- [46] Silove D, Marnane C. Overlap of symptom domains of separation anxiety disorder in adulthood with panic disorder-agoraphobia[J]. *J Anxiety Disord*, 2013, 27(1): 92-97. DOI: 10.1016/j.janxdis.2012.10.005.
- [47] Pini S, Abelli M, Troisi A, et al. The relationships among separation anxiety disorder, adult attachment style and agoraphobia in patients with panic disorder[J]. *J Anxiety Disord*, 2014, 28(8): 741-746. DOI: 10.1016/j.janxdis.2014.06.010.
- [48] Boelen PA, Reijntjes A, Carleton RN. Intolerance of uncertainty and adult separation anxiety[J]. *Cogn Behav Ther*, 2014, 43(2): 133-144. DOI: 10.1080/16506073.2014.888755.
- [49] Starcevic V. Separation anxiety disorder in adults: is the neglect real[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2013, 47(2): 188-189. DOI: 10.1177/0004867412466704.
- [50] Manicavasagar V, Silove D. Why are we still missing adult separation anxiety disorder in clinical practice[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2016, 50(8): 807-808. DOI: 10.1177/0004867416655875.
- [51] Butcher P. The treatment of childhood-rooted separation anxiety in an adult[J]. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 1983, 14(1): 61-65. DOI: 10.1016/0005-7916(83)90014-9.
- [52] Schneider S, Blatter-Meunier J, Herren C, et al. Disorder-specific cognitive-behavioral therapy for separation anxiety disorder in young children: a randomized waiting-list-controlled trial[J]. *Psychother Psychosom*, 2011, 80(4): 206-215. DOI: 10.1159/000323444.
- [53] Aaronson CJ, Shear MK, Goetz RR, et al. Predictors and time course of response among panic disorder patients treated with cognitive-behavioral therapy[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(3): 418-424. DOI: 10.4088/jcp.v69n0312.
- [54] Manicavasagar V, Silove D. Is there an adult form of separation anxiety disorder? A brief clinical report[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 1997, 31(2): 299-303. DOI: 10.3109/00048679709073835.
- [55] Craske MG, Stein MB. Anxiety[J]. *Lancet*, 2016, 388: 3048-3059. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30381-6.
- [56] Walkup JT, Albano AM, Piacentini J, et al. Cognitive behavioral therapy, sertraline, or a combination in childhood anxiety[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(26): 753-766. DOI: 10.1056/NEJMoa0804633.
- [57] Careri JM, Draine AE, Hanover R, et al. A 12-Week Double-Blind, Placebo-Controlled, Flexible-Dose Trial of Vilazodone in Generalized Social Anxiety Disorder[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2015, 17(6): 1126-1135. DOI: 10.4088/PCC.15m01831.
- [58] Khan A, Durgam S, Tang X, et al. Post Hoc Analyses of Anxiety Measures in Adult Patients With Generalized Anxiety Disorder Treated With Vilazodone[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2016, 18(2): 1231-1240. DOI: 10.4088/PCC.15m01904.
- [59] Schneier FR, Moskow DM, Choo TH, et al. A randomized controlled pilot trial of vilazodone for adult separation anxiety disorder[J]. *Depress Anxiety*, 2017, 34(12): 1085-1095. DOI: 10.1002/da.22693.

(收稿日期: 2019-07-27)

(本文编辑: 戚红丹)