

抑郁症复发与脑功能及结构变化的关系研究进展

康丽君,张楠,王薇,刘忠纯

摘要 抑郁症的复发率较高。对抑郁复发的风险评估及管理至关重要,其中重要部分为运用生物学标志物预测复发风险并指导关键决策。随着神经影像学技术的成熟,与抑郁症复发相关的研究也逐步深入,未来可能成为预测复发的有效工具。本文首次对抑郁症复发与脑结构及脑功能关系的研究进展作一综述,以期

关键词 抑郁症;复发;磁共振成像;脑功能;脑结构

中图分类号 R741;R741.02;R493 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20211002

本文引用格式 康丽君,张楠,王薇,刘忠纯. 抑郁症复发与脑功能及结构变化的关系研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(4): 225-227.

作者单位

武汉大学人民医院
精神卫生中心

武汉 430060

基金项目

国家重点研发计划
(No. 2018YFC131
4600)

收稿日期

2021-11-14

通讯作者

刘忠纯

zcliu6@whu.edu.cn

抑郁症是一种以情绪低落、兴趣减退及精力下降为主要临床表现的精神障碍^[1,2]。抑郁症复发率高,超过50%的康复患者在2年内复发,因此对抑郁症复发的管理至关重要。探索可预测抑郁症复发风险的生物学标志物有助于指导关键决策^[1,2]。近年来,随着神经影像学技术的成熟,对脑结构及脑功能的探究为寻找抑郁症复发相关的生物标记物提供了方法,现就当前研究现状做一综述。

1 脑功能在抑郁症复发中的研究

脑功能的测评方式包括:功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)(静息态/任务态)、正电子发射断层成像术(positron emission tomography, PET)、单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)等,其中fMRI在抑郁症复发机制中研究较多,其他几个方法研究极少。

1.1 静息态 fMRI

fMRI成像测量与神经活动相关的大脑血流变化所引起的信号,可反映静止状态或任务执行期间大脑的激活情况^[3]。抑郁症发病涉及情绪调节、自我反思、奖励处理和认知控制的神经回路功能障碍,体现在前额叶皮质、前扣带回皮质、边缘等区域的脑功能异常^[4-6]。大脑连接组学研究发现抑郁症患者存在默认网络、背侧注意网络、情感网络及腹侧注意网络内部和脑网络间的连接异常,而前额叶网络对这些功能的目标导向调节^[7]。

抑郁症的反复发作与大脑功能渐进改变相关,复发抑郁症患者脑功能比首发抑郁症患者显示出更明显的变换。横断面研究将抑郁症患者按照首发及复发特征区分做了大量研究。抑郁症的反复发作次数与右楔前叶的低频振幅活动降低和右脑岛的低频振幅活动有关^[8]。针对青少年的研究认为扣带回与海马及前腹侧额叶皮质的功能连通性与抑郁症的反复发作有关^[9]。目前只有1项纵向研究,对抑郁症患者进行了持续14个月的临床随访研

究,发现其中1/3的患者在随访期间复发;通过比较复发及缓解组的差异发现认知脆弱性与右上前额叶和扣带皮质及邻近中隔区的功能连接异常有关,其预测复发准确率达75%^[10]。基于脑连接组学的研究仍较少。目前已有1项研究显示抑郁症的反复发作与背侧纹状体、额叶下部、眶额叶皮质、枕叶和体感皮质中异常的结节效率和区域连通性有关,其中右壳核异常拓扑结构与发作次数相关,纹状体连通性的异常参与抑郁的复发,但仍需要更多关于脑网络与复发相关的证据支持结论^[11]。

另外,大量研究支持抑郁症患者缓解期脑功能的异常是预测复发的重要临床标志,这有助于对抑郁症高复发性的理解^[12]。在缓解期抑郁症患者中观察到脑网络内及网络间的功能连接异常。具体而言,左中央执行网络与腹侧前额叶皮质之间功能连接减少,显著网络和中央执行网络之间的功能连接升高,默认网络和中央执行网络之间的功能连接降低,这些非典型功能连接改变可能代表抑郁症复发相关的生物标志物^[13]。另一项对脑网络的研究发现缓解期抑郁症患者认知控制网络内的功能连接减弱,其中最明显的是右外侧前额叶皮质和右下顶叶,这与抑郁的认知风险因素有关,包括反刍思维、悲观归因风格和消极的自动思维,增加了患者的复发风险^[14]。一项对脑网络拓扑属性的研究发现,缓解期抑郁症患者以默认网络为核心,与其他脑网络的功能连接减小,而额顶网络内部的局部效率增加,与情绪不稳定性有关^[15]。但缓解期患者的脑功能改变是否直接与抑郁症复发密切相关仍需要进一步的随访跟踪。

1.2 任务态 fMRI

任务态fMRI观察大脑在不同的任务下的激活情况。在任务态fMRI研究中,奖赏系统对抑郁复发的作用被反复提及。在经典条件任务中,与健康对照组相比,无药物治疗的复发抑郁患者在缓解期存在腹侧被盖区的激活增加,而低快感与较高的腹侧被盖区时间差异奖励学习激活有关,显示复发缓

解患者存在奖励相关的学习受损,提示其可能为抑郁易感性相关的内表型^[16]。在老年人中也发现奖励系统异常。另外,患者额叶和壳核及扣带回的功能连接减少与当前的抑郁发作及发作次数相关^[17]。缓解期患者的尾状核及脑岛功能连接减少可能预测抑郁症的风险和反复发作^[18]。在蒙特利尔影像应激任务中,急性期和缓解期患者的腹侧前额叶皮质激活均降低,而在楔前叶中激活增强,与对照组相比,缓解的患者在背外侧前额叶皮质和双侧纹状体中发现了激活与抑郁严重程度成反比,表明这2个区域的过度活化可能与缓解期间状态依赖的补偿机制有关^[19]。在执行工作任务中发现首发与复发患者在右下额回和双侧额中回的激活存在差异,并且首发患者的大脑活化趋势与正常相似,但复发患者没有显示出这种趋势^[20]。在轻度心理应激任务后发现复发缓解患者较正常人皮质醇和焦虑水平增加,伴有尾状核、伏隔核和壳核激活增加,尾状核与杏仁核及海马的功能连接增加,表明应激期间的纹状体超敏反应可能构成抑郁的特征标记^[21]。这些研究较一致地支持奖赏系统在抑郁症复发的作用,但仍需纵向研究支持。

2 脑结构在抑郁症复发中的研究

脑结构的影像检查包括:T₁加权像、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、弥散峰度成像等,其中T₁加权像、DTI在复发机制中研究较多,其他方法研究极少。

2.1 脑灰质结构成像

结构磁共振研究通过对灰质体积、皮质厚度等指标的评估探究大脑结构变化,已被用于抑郁症病因及抗抑郁药物疗效的探究中^[22]。首发抑郁症患者急性期表现为海马、脑岛、前额皮质及眶额叶等体积缩小^[4]。复发抑郁症患者存在脑岛、扣带回和前额萎缩,提示复发患者存在自下而上的情绪刺激加工偏差和自上而下执行力异常^[23,24]。缓解期抑郁症患者灰质体积逐步恢复,而反复发作促使灰质体积持续下降。一项研究对64例抑郁症患者进行了2年的随访,结果发现至少经历过1次复发的患者从基线到随访期间脑岛及腹外侧前额叶皮质体积和厚度下降;而在没有复发的患者中,这些区域的灰质体积稳定,同时左侧内侧眶额叶皮质和右侧脑岛等的皮质厚度增加^[25]。另一项2年追踪的纵向研究支持脑岛的表面积介导了童年期虐待与未来抑郁症复发之间的关联^[26]。一项针对306名儿童和看护人的10年随访研究也发现脑岛的结构异常与儿童期起病的抑郁症有关^[27]。除了这些区域改变外,右半球海马体积也被认为是复发抑郁症的内表型,并且与遗传密切相关^[28]。一项5年的随访研究支持右前扣带回的体积是预测临床结局最有力的神经影像标志物^[29]。针对缓解期抑郁症的研究可能也为复发提供可能的标志物。研究发现缓解期抑郁症患者在前额回中线和眶额叶的体积和厚度逐渐恢复正常^[30]。缓解抑郁症患者较未缓解患者背外侧前额叶皮质及海马的灰质体积减少更加明显^[30]。缓解期抑郁症患者小脑IX区的体积异常并且与抑郁严重程度及抗抑郁药的治疗时间相关,提示小脑体积可能与抗抑郁治疗疗效及抑郁的复发有关^[31]。另一项研究对245例缓解性期抑郁症患者及健康对照比

较发现,患者在皮质-边缘区域存在基于皮质厚度结构协方差网络异常,其中脑岛边缘网络预测了精神病性抑郁症复发及缓解时疾病严重程度^[32]。这些研究结果未在抑郁症复发的研究中得到进一步证实。

2.2 DTI

DTI是一种神经成像技术,可以利用水在脑组织中的受限扩散来可视化白质神经轨迹,主要用于观察脑白质纤维束的走行及其微观结构的改变情况,其常用的度量包括分数各向异性和平均扩散率。抑郁症患者存在前额叶、双侧额叶内部、胼胝体及上纵束等区域白质微结构受损,在随访2年后均可恢复正常。这表明患者白质完整性与疾病严重程度密切相关,而与疾病反复发作无关^[34]。但单一证据不能得出可靠的结论,应对复发抑郁白质纤维的改变进行深入研究。一些针对缓解期抑郁症DTI的研究支持复发与白质变化相关。一项持续1年的纵向研究发现未缓解的抑郁症患者前扣带回的分数各向异性降低明显少于缓解的患者^[35]。而另一项研究显示,缓解的抑郁症患者在左侧杏仁核中显示出分数各向异性升高^[36]。未来需要较大样本的纵向研究得到稳定的生物标记物。

3 展望

目前基于磁共振成像观察首发及复发、缓解期抑郁症患者各脑区激活情况及脑网络的改变,促进了抑郁症复发的神经基础研究,但仍有进一步探究的方向。第一、关于脑结构(包括灰质及白质)的研究仍较少,同时多模态的磁共振研究也应逐步开展,以提供多层次的认知。第二、目前研究大多为横断面研究,纵向研究也多是基于固定随访节点对随访期内的复发情况进行总结,并以是否发生复发为标签进行分类。就个体而言,没有能区分出复发的时间,也没有采集相关的数据,未来应给予更高频率的磁共振采集及个体化分析研究。第三、多模态的分析为理解复发提供生物学基础,但目前尚没有基于影像组学预测抑郁复发的模型,未来应尝试探索潜在的影像组学标签,构建复发预警模型,为抑郁复发及早期治疗干预提供依据。

参考文献

[1] Angst J, Gamma A, Sellaro R, et al. Recurrence of bipolar disorders and major depression. A life-long perspective[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2003, 253: 236-240.

[2] Kanai T, Takeuchi H, Furukawa T A, et al. Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors[J]. Psychol Med, 2003, 33: 839-845.

[3] Malhi G S, Lagopoulos J. Making sense of neuroimaging in psychiatry[J]. Acta Psychiatr Scand, 2010, 117: 100-117.

[4] Spellman T, Liston C. Toward Circuit Mechanisms of Pathophysiology in Depression[J]. Am J Psychiatry, 2020, 177: 381-390.

[5] 张华, 贾志云, 龚启勇. 抑郁症的脑磁共振研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10: 529-532.

[6] 王明月, 王玉莲, 许苑南, 等. 抑郁症诊断技术分析及应用[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 357-359.

[7] Kaiser RH, Andrews-Hanna JR, Wager TD, et al. Large-Scale Network Dysfunction in Major Depressive Disorder: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity[J]. JAMA psychiatry, 2015, 72: 603-611.

- [8] Liu CH, Ma X, Yuan Z, et al. Decreased Resting-State Activity in the Precuneus Is Associated With Depressive Episodes in Recurrent Depression[J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78: e372-e382.
- [9] Jacobs RH, Barba A, Gowins JR, et al. Decoupling of the amygdala to other salience network regions in adolescent-onset recurrent major depressive disorder[J]. *Psychol Med*, 2016, 46: 1055-1067.
- [10] Lythe KE, Moll J, Gethin JA, et al. Self-blame-Selective Hyperconnectivity Between Anterior Temporal and Subgenual Cortices and Prediction of Recurrent Depressive Episodes[J]. *JAMA psychiatry*, 2015, 72: 1119-1126.
- [11] Meng C, Brandl F, Tahmasian M, et al. Aberrant topology of striatum's connectivity is associated with the number of episodes in depression[J]. *Brain*, 2014, 137: 598-609.
- [12] Hardeveld F, Spijker J, Graaf R D, et al. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2010, 122: 184-191.
- [13] Daifeng D, Qingsen M, Xue Z, et al. State-independent alterations of intrinsic brain network in current and remitted depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 89: S1303948671X.
- [14] Stange JP, Bessette KL, Jenkins LM, et al. Attenuated intrinsic connectivity within cognitive control network among individuals with remitted depression: Temporal stability and association with negative cognitive styles[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38: 2939-2954.
- [15] Servaas MN, Riese H, Renken RJ, et al. Associations Between Daily Affective Instability and Connectomics in Functional Subnetworks in Remitted Patients with Recurrent Major Depressive Disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42: 2583-2592.
- [16] Geugies H, Mocking R J T, Figueroa C A, et al. Impaired reward-related learning signals in remitted unmedicated patients with recurrent depression[J]. *Brain*, 2019, 142: 2510-2522.
- [17] Sin ELL, Liu HL, Lee SH, et al. The relationships between brain structural changes and perceived loneliness in older adults suffering from late-life depression[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33: 606-612.
- [18] Wang L, Li F, Mitchell PB, et al. Striatal Resting-State Connectivity Abnormalities Associated With Different Clinical Stages of Major Depressive Disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2020, 81: 19m12790.
- [19] Ming Q, Zhong X, Zhang X, et al. State-Independent and Dependent Neural Responses to Psychosocial Stress in Current and Remitted Depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174: 971-979.
- [20] Yüksel D, Dietsche B, Konrad C, et al. Neural correlates of working memory in first episode and recurrent depression: An fMRI study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 84: 39-49.
- [21] Admon R, Holsen LM, Aizley H, et al. Striatal Hypersensitivity During Stress in Remitted Individuals with Recurrent Depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78: 67-76.
- [22] Fonseka TM, Macqueen GM, Kennedy SH. Neuroimaging Biomarkers as Predictors of Treatment Outcome in Major Depressive Disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 233: 22-35.
- [23] Schmaal L, Hibar DP, Sämann PG, et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22: 900-909.
- [24] Bora E, Fornito A, Pantelis C, et al. Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies[J]. *J Affect Disord*, 2012, 138: 9-18.
- [25] Zaremba D, Dohm K, Redlich R, et al. Association of Brain Cortical Changes With Relapse in Patients With Major Depressive Disorder[J]. *JAMA psychiatry*, 2018, 75: 484-492.
- [26] Opel N, Redlich R, Dohm K, et al. Mediation of the influence of childhood maltreatment on depression relapse by cortical structure: a 2-year longitudinal observational study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6: 318-326.
- [27] Belden AC, Barch DM, Oakberg TJ, et al. Anterior insula volume and guilt: neurobehavioral markers of recurrence after early childhood major depressive disorder[J]. *JAMA psychiatry*, 2015, 72: 40-48.
- [28] Mathias SR, Knowles EE, Kent JW Jr, et al. Recurrent major depression and right hippocampal volume: A bivariate linkage and association study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37: 191-202.
- [29] Serra-Blasco M, de Diego-Adeliño J, Vives-Gilabert Y, et al. NATURALISTIC COURSE OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER PREDICTED BY CLINICAL AND STRUCTURAL NEUROIMAGING DATA: A 5-YEAR FOLLOW-UP[J]. *Depress Anxiety*, 2016, 33: 1055-1064.
- [30] Phillips JL, Batten LA, Tremblay P, et al. A Prospective, Longitudinal Study of the Effect of Remission on Cortical Thickness and Hippocampal Volume in Patients with Treatment-Resistant Depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18: pyv037.
- [31] Depping MS, Wolf ND, Vasic N, et al. Abnormal cerebellar volume in acute and remitted major depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 71: 97-102.
- [32] Neufeld NH, Kaczurkin AN, Sotiras A, et al. Structural brain networks in remitted psychotic depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45: 1223-1231.
- [33] White T, Nelson M, Lim KO. Diffusion tensor imaging in psychiatric disorders[J]. *Top Magn Reson Imaging*, 2008, 19: 97-109.
- [34] Repple J, Zaremba D, Meinert S, et al. Time heals all wounds? A 2-year longitudinal diffusion tensor imaging study in major depressive disorder[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2019, 44: 407-413.
- [35] Taylor WD, Macfall JR, Boyd B, et al. One-year change in anterior cingulate cortex white matter microstructure: relationship with late-life depression outcomes[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2011, 19: 43-52.
- [36] Arnold JF, Zwiers MP, Fitzgerald DA, et al. Fronto-limbic microstructure and structural connectivity in remission from major depression[J]. *Psychiatry Res*, 2012, 204: 40-48.

(本文编辑:唐颖馨)