

抑郁症快感缺失发病机制研究进展

王薇¹, 聂昭雯¹, 刘忠纯^{1,2}

摘要 快感缺失是抑郁症的核心症状之一,也是抑郁症治疗中的难点,是抑郁症患者出现病程长、生活质量大幅下降、社会功能严重受损的重要预测因子之一。当前国内外对抑郁症快感缺失表型的研究为探索其发生发展机制提供了重要信息,但仍未建立一个完整可靠的病因网络,这使得研发针对性的靶向治疗方案受到局限。因此,探索抑郁症快感缺失表型的病因对临床治疗具有重要的意义。现对既往有关抑郁症快感缺失的文献进行总结,从社会心理因素、生理生化因素、脑影像及神经环路与基因遗传等方面介绍抑郁症快感缺失的发病机制研究进展。

关键词 抑郁症;快感缺失;发病机制;神经环路;基因遗传

中图分类号 R741;R741.02;R749 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20221120

Research Progress on the Pathogenesis of Anhedonia in Depression WANG Wei¹, NIE Shaowen¹, LIU Zhongchun^{1,2}. 1. Mental Health Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Taikang Life Medical Center, Wuhan University, Wuhan 430071, China

Abstract Anhedonia is one of the core symptoms of depression, and it is also a difficult point in the treatment of depression. It is one of the important predictors for patients with long-term course, significant decline in quality of life and severe impairment of social function. Current research on the anhedonia phenotype of depression has provided important information for exploring the mechanism of its occurrence and development, but a complete and reliable etiological network has not yet been established, which limits the development of targeted therapy. Therefore, exploring the etiology of anhedonia phenotype in depression is of great significance for clinical treatment. This review summarizes the previous literature on anhedonia in depression, and introduces the research progress on the pathogenesis from the aspects of social psychological factors, physiological and biochemical factors, brain imaging, neural circuits and genetic inheritance.

Keywords depression; anhedonia; pathogenesis; neural circuits; genetic inheritance

快感缺失是指动机下降且从活动中体验到的快乐减少,是抑郁症的核心症状之一^[1]。快感缺失这一症状给抑郁患者的生活带来诸多影响,涉及生活的各个方面,包括饮食、睡眠、日常活动等,不仅影响生活质量、社会功能,甚至与严重的自杀意念、行为有关^[2]。最近研究表明,伴快感缺失的抑郁症具有独特的临床预后和生物学改变,可能是抑郁症的一个功能性亚型^[3]。但越来越多的研究提示,抑郁症的一线治疗方案并不能充分改善快感缺失这一症状,无论是在青少年还是成年人中,快感缺失均是抑郁症治疗结局的负性预后因素,而快感缺失的改善预示着抑郁患者总体功能的改善^[4,5]。识别抑郁症快感缺失的发生发展机制有助于研究新的治疗方案、提高抑郁症的缓解率、改善抑郁患者生活质量。

既往对抑郁症快感缺失发生发展机制的研究涉及社会心理学、神经生物学、基因遗传学等各个方面,这提示抑郁症快感缺失是在复杂的共同作用下产生的结果^[3]。如有研究表明,在临床抑郁症的背景下,功能失调的免疫反应与快感缺失有关,且与大脑奖赏系统的异常激活有关^[3,6]。以下将从多方面探讨抑郁症快感缺失的发生发展机制。

1 社会心理因素

有文献报道,在动物研究中发现不同的应激源可能会导致不同的抑郁表型,尤其是早期母爱剥夺与更严重的快感缺失有关^[7]。在其他的动物研究中也报告了由早期虐待引起的快感缺失样抑郁行为,并发现早期应激引起的快感缺失涉及应激相关网络和奖赏网络的异常相互作用,部分是通过增强杏仁核神经元的激活介导的^[8]。早期经历创伤或虐待的人往往会习得对即将到来危险的过度警觉,而不是即将获得的奖赏,从而导致奖赏机制的损害^[9]。

对于成年人来说,社交是生活中的重要组成部分。最近一项针对社区成年人的大型线上研究表明,社交性快感缺失,即从社交互动中体验快乐和奖赏的能力降低,与人口层面的社交网络特征有关,包括社交网络的规模较小、多样性较低和嵌入式网络(被试高度活跃的社交领域)的数量较少,且社交网络的多样性对大脑的结构和功能发展尤为重要^[10]。

有文献曾报告了快感缺失与自杀率之间呈正相关,且快感缺失可以预测氯胺酮的抗自杀作用^[11]。此外,快感缺失也被证明是情感障碍患者在1年内自杀死亡的预测因素之一^[12]。一项荟萃分析的结

作者单位

1. 武汉大学人民医院精神卫生中心
武汉 430060

2. 武汉大学泰康生命医学中心
武汉 430071

基金项目

国家自然科学基金项目(No. U21A20364);

国家重点研发计划(No. 2018YFC1314600)

收稿日期

2022-12-23

通讯作者

刘忠纯

zcliu6@whu.edu.cn

果也提示当前有自杀意念的人快感缺失得分较当前无自杀意念的人高,从侧面支持了以上结论^[13]。从心理学角度来看,经验性回避,即避免不愉快情绪的倾向,是一种适应不良的应对策略,当经验性回避程度较低时,抑郁患者也可能会享受积极的日常生活事件,当经验性回避程度高时,则表现为反应受损,而自杀行为可能属于经验性回避的一部分^[13]。总的来说,各种可能导致不愉快情绪的生活事件可能通过采取经验性回避(包括自杀行为等)的方式,在避免不愉快情绪的同时出现快感缺失。

因此,抑郁症患者出现快感缺失与负性生活事件及心理防御机制的形成有关。

2 炎症、神经递质

有证据揭示了心理应激转化为大脑和外周炎症信号的生物学机制,继而炎症通过影响神经递质和神经回路最终可能导致抑郁症^[14,15]。与以上观点一致,有研究提出,早期应激事件引起免疫炎症因子发生变化,包括 TNF- α 、IL-6、IL-13、IL-18、IL-12、IL-1RA 和 sTNFR2 水平升高,IFN- γ 减少,多种趋化因子 CCL2 (MCP-1)、CXCL4 和 CXCL7 水平升高,且有童年创伤史的个体更易患自身免疫疾病,而心理应激已经被证实可以增加抑郁症的发病风险及严重程度。因此,有研究认为炎症状态至少部分介导了心理应激与情感障碍^[16,17]。

在一项动物研究中发现,在成年应激之前,系统使用肥大细胞稳定剂酮替芬可阻止母婴分离且早期断奶(neonatal maternal separation plus early weaning, NMSEW)的雌性大鼠蔗糖偏好的降低,但促进了 NMSEW 雄性大鼠和正常处理的雌性大鼠应激诱导的蔗糖快感缺失,提示肥大细胞可能在特定的环境下影响行为^[18]。也有临床研究发现,超过 1/3 接受 α -干扰素治疗的患者出现了明显的抑郁症状和快感缺失^[6]。大量研究证明了使用炎性细胞因子或细胞因子诱导剂会影响基底神经核和奖赏回路,包括减少腹侧纹状体对享乐奖赏的激活^[19]。炎症对奖赏反应性脑区及多巴胺代谢和释放的影响与快感缺失及动机减退有关已经在多项临床试验和基础动物实验中得到验证^[20,21]。既往研究发现,炎症可能通过降低四氢生物蝶呤的可用性来破坏多巴胺的合成,或通过增加氧化应激,从犬尿氨酸途径减少多巴胺的合成,并且多巴胺神经元特别容易受到炎性损伤^[22]。从神经递质方面来看,纹状体回路中多巴胺释放减少与动机性快感缺失有关,其可能的机制是神经递质的改变会导致奖赏处理和决策障碍^[23]。有研究提出,大脑中的阿片能信号传导被破坏可能是快感缺失的另一个潜在途径, μ -阿片受体表达减少与快感缺失有关,人类的 μ -阿片受体信号被认为可以上调快感^[24]。这也解释了杏仁核和腹内侧前额叶皮质的阿片信号功能障碍与消费性快感缺失有关^[13]。多项临床前研究表明,延长阿片类药物的治疗会增加快感缺失,相反, κ -阿片受体拮抗剂可能对快感缺失有治疗作用^[25,26]。伏隔核影响奖赏与动机可能是由 cAMP 依赖性蛋白激酶(PKA)和 cAMP 反应元件结合蛋白(CREB)的活性介导的,且伤害性应激源和厌恶性刺激会增强伏隔核 CREB 磷酸化从而导致奖赏和动机缺陷^[27]。动物实验发现伏隔

核的 CREB 过表达会降低来自蔗糖的奖赏,而 CREB 显著负表达会增加这种奖赏可以验证上述假设^[27]。

3 脑结构及功能

有影像学的研究提示大脑结构、功能的改变及不同脑区间的相互作用影响快感缺失^[28]。既往研究表明,快感缺失主要与奖赏处理及额叶纹状体脑回路的损伤有关^[22,29]。影像学研究提示,在非临床样本中,快感缺失型抑郁症与伏隔核及尾状核的体积减小有关^[9]。抑郁症脑影像的结果与成瘾障碍的脑影像结果相互验证,提示快感缺失与额叶、纹状体的体积减少有关^[30]。相反,也有研究结果显示快感缺失与前额叶或顶叶的皮质厚度之间没有显著的相关性^[31]。在抑郁症患者中进行的基于弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)的研究提示,快感缺失程度越高,上纵束的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)越大,扣带回、胼胝体膝部及丘脑后辐射的 FA 越小,这提示抑郁症快感缺失与白质完整性有关^[32]。以上结果的不一致与许多方面有关,例如,从方法学上看,各研究选用的快感缺失测量工具不一致,而每种测量工具的侧重方面及测量效力都存在差异,从样本纳入方面看,各研究的样本量差异很大,入组标准及重点关注人群也不一致,部分研究为避免精神药物对脑结构的影响仅纳入未用药患者,而一些大样本量的研究很难完全控制用药情况。

一项重复测试的研究发现,腹侧纹状体对奖赏预期的反应减弱,同样的,在抑郁患者中的研究也提示皮质-纹状体对正性刺激的反应越低,快感缺失的程度越重^[33]。与上述研究结果一致,神经奖赏回路的激活减少与对奖赏刺激的反应降低是同步的,包括涉及到奖赏加工的前扣带回皮质、腹侧前额叶皮质及背侧前额叶皮质等,且腹侧被盖区到伏隔核的激活减少通过降低多巴胺信号和下调 μ -阿片受体导致快感缺失^[34]。当奖赏系统依赖的神经结构、回路及神经递质出现功能障碍将会表现为快感缺失、动机减少及情感麻木^[35]。以上研究主要基于脑影像学,其分辨率远不足以观察大脑内的微观结构及神经元的激活与抑制,基于动物和细胞的基础实验能提供进一步的证据来验证大脑活动与快感缺失的联系。在一项动物试验中,通过免疫组化方法来测量脑细胞激活情况,发现愉快的正性刺激会诱导对照组大鼠显著脑区包括伏隔核、腹侧被盖区、内侧前额叶皮质、缰核和杏仁核内侧和基底外侧核激活;在经历了早年应激事件的大鼠中,以上区域同样被激活,但在腹内侧前额叶皮质的激活是过度的,中央杏仁核的激活增强^[8]。另外,在前额叶皮质还发现了活动不协调以及杏仁核兴奋与边缘系统活动显著不相似的现象,这可能与皮质-杏仁核反馈缺陷有关,该缺陷与抑郁症状的调节有关^[36]。虽然该研究样本量较小,但其结果仍然可以作为抑郁患者快感缺失脑活动改变机制的重要提示。

4 基因、遗传

既往有双生子和家庭研究均表明,46%的快感缺失归因于遗传因素,尤其是加性遗传效应,与对照组相比,抑郁患者的一级亲属表现出快感缺失相关表型^[37,38]。快感缺失的遗传基础

在很大程度上还是未知的,但近年来,探究快感缺失的潜在遗传结构和相关神经生物学标记的研究工作大幅增长^[39]。

既往的全基因组关联分析(genome-wide associations study, GWAS)已经对以快感缺失为症状特征的疾病进行了大量的研究,包括抑郁症和精神分裂症等,但针对快感缺失的GWAS研究只有少数。既往一项在抑郁症患者中进行的研究发现了18个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)位点与快感缺失中的“兴趣-活动”条目相关^[40]。而在一项大规模的研究中,仅在发现样本中找到1个与快感缺失相关的SNP位点,且在重复样本中并未得到验证^[41]。

Ward等^[39]学者最近使用UK Biobank的数据进行了1项关于快感缺失的遗传学与大脑结构的关联研究,报告了11个与快感缺失相关的基因位点,包括编码G-蛋白信号调控因子的RGS1和RGS2,其中RGS2的低表达可能通过作用于伏隔核导致动物模型中的抑郁样行为,且RGS2过表达可通过调节神经肽和神经递质受体的活性来阻断应激诱导的蔗糖快感缺失;另外还包括EPHB1、GRM5、DISC1PF1、NCAM1、DRD2、LOC、LINC、PRKD1、SLC8A3、ISLR2、NRG4、DCC^[39,42]。EPHB1主要编码酪氨酸激酶受体,曾在抗抑郁药物治疗效果的GWAS中被发现,EPHB/Ephrin-Bs分布广泛,在神经元和星形胶质细胞之间存在独特的双向信号,可通过调节谷氨酸能传递,并进一步作用于蛋白激酶B信号,导致下丘脑神经可塑性改变^[43,44]。GRM5主要编码一种代谢型谷氨酸受体,既往已经被证明与抑郁症和精神分裂症有关,该基因在大脑中,尤其是与奖赏通路密切相关的伏隔核中显著表达^[39]。DISC1主要通过参与蛋白质与蛋白质之间的相互作用,从而影响大脑发育及活动,该基因也表达在星形胶质细胞中,当改变星形胶质细胞中的表达时,突触神经传递和认知功能会出现异常^[45]。一项最近的研究在染色体11q23.1-q23.2上发现一个多效性位点,其基因序列包括NCAM1、DRD2、TTC12和ANKK1,其中NCAM1被认为是抑郁症状和大脑结构之间的潜在联系,尤其是与分数各向异性降低有关,该多效应位点的多效连锁作用可能部分解释了抑郁症与大麻使用障碍共病^[46]。另外,他们还发现快感缺失的遗传风险增加与眶额叶皮质、伏隔核、内侧眶额叶皮质、岛叶皮质、梭形皮质体积较小有关,且与白质完整性降低有关^[39]。Zhu等^[31]学者对上述研究进行了扩展研究,最终得出结论,快感缺失的多基因风险评分(polygenic risk score, PRS)较高与大脑总灰质体积减少、总白质体积增加、海马旁回、颞上回和岛叶皮质变薄以及白质完整性较差有关。既往已有研究发现白质完整性与抑郁症之间存在潜在的共同遗传成分,也有研究提出快感缺失与抑郁症之间存在遗传相关性,这从侧面支持了上述研究中发现的快感缺失的PRS与白质完整性相关指标之间存在关联^[41,47,48]。以上关于快感缺失的遗传学研究所发现的基因位点几乎都可以用影响神经通路或大脑结构来解释遗传因素与快感缺失之间的关联,其对神经通路的影响主要是通过影响信号传递及蛋白质相互作用来实现,对大脑结构的影响主要通过影响神经发育及神经可塑性来实现。

以上关于快感缺失的GWAS研究为探究快感缺失的遗传机制提供了潜在的遗传风险位点,PRS研究进一步将遗传风险与临床表型结合起来为完善遗传机制做出潜在贡献。

5 总结与展望

快感缺失是临床抑郁症中常见的一种症状,与一系列严重损害社会功能的表现密切相关,如自杀行为等。目前,临床常见的难治性抑郁症几乎都表现出高度的快感缺失,而一部分患者在情绪症状明显改善后仍残留快感缺失,这给抑郁症患者的全病程管理带来极大的挑战。

既往关于快感缺失的基础研究及临床研究很多,从基因遗传、生理生化、神经回路及社会心理因素等方面提供了许多重要的信息,但目前为止,对抑郁症的快感缺失表型还没有得到充分的理解。可能的原因包括社会心理因素,但多由患者提供,不能排除回顾性偏倚及疾病状态对思维、情感的影响;多数研究为横断面研究,不能纵向观察症状及相关因素的变化;多数影像学研究样本量不大,即使随着生物样本库的发展,样本量可以大幅增加,但质量控制又成了一道难关;目前快感缺失相关GWAS研究并不充分,有关基因遗传的影响还难以得出确切稳定的结论。

因此,关注抑郁症患者的快感缺失症状,探索其发生发展机制,将快感缺失基因型与各种表型联系起来,建立完整可靠的机制通路,为心理治疗和药物干预提供新的目标,针对机制研发更精准的靶向治疗方案,将有助于在早期提供更有针对性的预防性干预,也将对提高抑郁症患者的临床治愈率及生活质量产生积极的意义。

参考文献

- [1] 孙思琦, 陈国鹏, 周恩奇, 等. 衰老对应激前后小鼠抑郁及焦虑样行为的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(1): 4-8.
- [2] Banica I, Schell SE, Racine SE, et al. Associations between different facets of anhedonia and neural response to monetary, social, and food reward in emerging adults[J]. Biol Psychol, 2022, 172: 108363.
- [3] Lu S, Wu C, Jia L, et al. Increased plasma levels of IL-6 are associated with striatal structural atrophy in major depressive disorder patients with anhedonia[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 1016735.
- [4] Höflich A, Michenthaler P, Kasper S, et al. Circuit Mechanisms of Reward, Anhedonia, and Depression[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2019, 22(2): 105-118.
- [5] Watanabe K, Fujimoto S, Marumoto T, et al. Therapeutic Potential of Vortioxetine for Anhedonia-Like Symptoms in Depression: A Post Hoc Analysis of Data from a Clinical Trial Conducted in Japan[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2022, 18: 363-373.
- [6] Costi S, Morris L S, Collins A, et al. Peripheral immune cell reactivity and neural response to reward in patients with depression and anhedonia[J]. Transl Psychiatry, 2021, 11(1): 565.
- [7] Langlois LD, Berman RY, Shepard RD, et al. Potentiation of glutamatergic synaptic transmission onto lateral habenula neurons following early life stress and intravenous morphine self-administration in rats[J]. Addict Biol, 2022, 27(1): e13064.
- [8] Bolton J L, Molet J, Regev L, et al. Anhedonia Following Early-Life Adversity Involves Aberrant Interaction of Reward and Anxiety Circuits and Is Reversed by Partial Silencing of Amygdala Corticotropin-Releasing Hormone Gene[J]. Biol Psychiatry, 2018, 83(2): 137-147.
- [9] Novick AM, Levandowski ML, Laumann LE, et al. The effects of early life stress on reward processing[J]. J Psychiatr Res, 2018, 101:

80-103.

- [10] Dodel-Feder D, Shovestul B, Woodyatt J, et al. Social anhedonia, social networks, and psychotic-like experiences: A test of social deafferentation[J]. *Psychiatry Res*, 2020, 284: 112682.
- [11] Jawad MY, Di Vincenzo JD, Badulescu S, et al. The therapeutic role of ketamine and esketamine in treating psychopathological domains of depression[J]. *Neuropharmacology*, 2023, 223: 109299.
- [12] Bloomfield-Claggett B, Greenstein DK, Kush JM, et al. Predictors of suicidal ideation trajectories in the Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR*D) study[J]. *J Psychiatr Res*, 2022, 148: 9-13.
- [13] Ducasse D, Loas G, Dassa D, et al. Anhedonia is associated with suicidal ideation independently of depression: A meta-analysis[J]. *Depress Anxiety*, 2018, 35(5): 382-392.
- [14] Fleshner M, Frank M, Maier SF. Danger Signals and Inflammasomes: Stress-Evoked Sterile Inflammation in Mood Disorders[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 36-45.
- [15] Felger JC. Imaging the Role of Inflammation in Mood and Anxiety-related Disorders[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(5): 533-558.
- [16] Bekhbat M, Treadway MT, Felger JC. Inflammation as a Pathophysiologic Pathway to Anhedonia: Mechanisms and Therapeutic Implications[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2022, 58: 397-419.
- [17] Lee CH, Giuliani F. The Role of Inflammation in Depression and Fatigue[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1696.
- [18] Duque-Wilckens N, Teis R, Sarno E, et al. Early life adversity drives sex-specific anhedonia and meningeal immune gene expression through mast cell activation[J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 103: 73-84.
- [19] Cuomo-Haymour N, Sigrist H, Ineichen C, et al. Evidence for Effects of Extracellular Vesicles on Physical, Inflammatory, Transcriptome and Reward Behaviour Status in Mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1028.
- [20] Lucido MJ, Bekhbat M, Goldsmith DR, et al. Aiding and Abetting Anhedonia: Impact of Inflammation on the Brain and Pharmacological Implications[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3): 1084-1117.
- [21] Bekhbat M, Li Z, Mehta ND, et al. Functional connectivity in reward circuitry and symptoms of anhedonia as therapeutic targets in depression with high inflammation: evidence from a dopamine challenge study[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(10): 4113-4121.
- [22] Stanton CH, Holmes AJ, Chang SWC, et al. From Stress to Anhedonia: Molecular Processes through Functional Circuits[J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(1): 23-42.
- [23] Ducasse D, Dubois J, Jaussent I, et al. Association between anhedonia and suicidal events in patients with mood disorders: A 3 - year prospective study[J]. *Depress Anxiety*, 2021, 38(1): 17-27.
- [24] Buchel C, Miedl S, Sprenger C. Hedonic processing in humans is mediated by an opioidergic mechanism in a mesocorticolimbic system[J]. *Elife*, 2018, 7: e39648.
- [25] Eikemo M, Lobmaier PP, Pedersen ML, et al. Intact responses to non-drug rewards in long-term opioid maintenance treatment[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2019, 44(8): 1456-1463.
- [26] Krystal AD, Pizzagalli DA, Smoski M, et al. A randomized proof-of-mechanism trial applying the 'fast-fail' approach to evaluating κ -opioid antagonism as a treatment for anhedonia[J]. *Nat Med*, 2020, 26(5): 760-768.
- [27] Grigsby KB, Childs TE, Booth FW. The role of nucleus accumbens CREB attenuation in rescuing low voluntary running behavior in female rats[J]. *J Neurosci Res*, 2020, 98(11): 2302-2316.
- [28] Arnsten AFT, Joyce MKP, Roberts AC. The Aversive Lens: Stress effects on the prefrontal-cingulate cortical pathways that regulate emotion[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, 145: 105000.
- [29] Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(8): 470-484.
- [30] Schaub A-C, Kirschner M, Schweinfurth N, et al. Neural mapping of anhedonia across psychiatric diagnoses: A transdiagnostic neuroimaging analysis[J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 32: 102825.
- [31] Zhu X, Ward J, Cullen B, et al. Phenotypic and genetic associations between anhedonia and brain structure in UK Biobank[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 395.
- [32] Coloigner J, Batail J-M, Commowick O, et al. White matter abnormalities in depression: A categorical and phenotypic diffusion MRI study[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101710.
- [33] Petrie DJ, Knapp KS, Freet CS, et al. Prefrontal cortical response to natural rewards and self-reported anhedonia are associated with greater craving among recently withdrawn patients in residential treatment for opioid use disorder[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 190: 32-41.
- [34] Huhn AS, Brooner RK, Sweeney MM, et al. The association of prefrontal cortex response during a natural reward cue-reactivity paradigm, anhedonia, and demoralization in persons maintained on methadone[J]. *Addict Behav*, 2021, 113: 106673.
- [35] Seidemann R, Duek O, Jia R, et al. The Reward System and Post-Traumatic Stress Disorder: Does Trauma Affect the Way We Interact With Positive Stimuli[J]? *Chronic Stress*, 2021, 5: 247054702199600.
- [36] Saha R, Shrivastava K, Jing L, et al. Perturbation of GABAergic Synapses at the Axon Initial Segment of Basolateral Amygdala Induces Trans-regional Metaplasticity at the Medial Prefrontal Cortex[J]. *Cereb Cortex*, 2018, 28(1): 395-410.
- [37] Green IW, Pizzagalli DA, Admon R, et al. Anhedonia modulates the effects of positive mood induction on reward-related brain activation[J]. *NeuroImage*, 2019, 193: 115-125.
- [38] Macoveanu J, Meluken I, Chase HW, et al. Reduced frontostriatal response to expected value and reward prediction error in remitted monozygotic twins with mood disorders and their unaffected high-risk co-twins[J]. *Psychol Med*, 2021, 51(10): 1637-1646.
- [39] Ward J, Lyall LM, Bethlehem RAI, et al. Novel genome-wide associations for anhedonia, genetic correlation with psychiatric disorders, and polygenic association with brain structure[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 327.
- [40] Ren H, Fabbri C, Uher R, et al. Genes associated with anhedonia: a new analysis in a large clinical trial (GENDEP) [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 150.
- [41] Pain O, Dudbridge F, Cardno A G, et al. Genome-wide analysis of adolescent psychotic-like experiences shows genetic overlap with psychiatric disorders[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2018, 177(4): 416-425.
- [42] Williams AV, Peña CJ, Ramos-Maciél S, et al. Comparative Transcriptional Analyses in the Nucleus Accumbens Identifies RGS2 as a Key Mediator of Depression-Related Behavior[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 92(12): 942-951.
- [43] Wu Y, Wei Z, Li Y, et al. Perturbation of Ephrin Receptor Signaling and Glutamatergic Transmission in the Hypothalamus in Depression Using Proteomics Integrated With Metabolomics[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1359.
- [44] Koeppen J, Nguyen AQ, Nikolakopoulou AM, et al. Functional Consequences of Synapse Remodeling Following Astrocyte-Specific Regulation of Ephrin-B1 in the Adult Hippocampus[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(25): 5710-5726.
- [45] Shevelkin AV, Terrillon CE, Hasegawa Y, et al. Astrocyte DISC1 contributes to cognitive function in a brain region-dependent manner[J]. *Hum Mol Genet*, 2020, 29(17): 2936-2950.
- [46] Forrester SY, Jahan N. Depression Onset in Long-term Adolescent Cannabinoid Use: A Neurobiological Review[J]. *Cureus*, 2020, 12(4): e7759.
- [47] Ruten-Jacobs LCA, Tozer DJ, Duering M, et al. Genetic Study of White Matter Integrity in UK Biobank (N=8448) and the Overlap With Stroke, Depression, and Dementia[J]. *Stroke*, 2018, 49(6): 1340-1347.
- [48] Kakeda S, Watanabe K, Katsuki A, et al. Genetic effects on white matter integrity in drug-naïve patients with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study of 17 genetic loci associated with depressive symptoms[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 375-383.

(本文编辑:唐颖馨)