

抑郁症快感缺失:概念及其神经生物学基础

杨新华^{1,2}, 刘小群¹, 尹霞云¹, 杨青松², 凌宇², 朱翠英², 谢光荣¹

(1.中南大学湘雅二医院精神卫生研究所,长沙 410011;

2.湖南农业大学心理健康教育中心,长沙 410128)

【摘要】 快感缺失,兴趣和愉快体验显著减少,是抑郁症的主要症状。然而,至今为止快感缺失的概念、神经生物学基础及其对抑郁症的发生和发展的作用机制并不清楚。本文对抑郁症快感缺失不同成分如期待性快感缺失,消费性快感缺失和决策快感缺失的定义及其相应的大脑奖励系统受损神经机制的研究进展进行回顾,并提出抑郁症快感缺失与奖赏之间的区分和联系对其行为和脑机制的研究非常重要,也有助于对以奖赏损伤为关键症状的精神疾病的诊断和治疗。

【关键词】 抑郁症;消费性快感缺失;动机快感缺失;决策快感缺失;脑奖赏系统;神经基础

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2013)05-0747-04

Anhedonia in Depression: Definition and Neuralbiological Mechanism

YANG Xin-hua, ZHU Cui-ying, XIE Guang-rong, et al

Mental Health Institute, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Anhedonia, or markedly diminished interest or pleasure, is a hallmark symptom of major depression. So far, anhedonia concept, the neurobiological mechanism and Anhedonia on depression of the occurrence and development of the mechanism of action is not clear. To better understand the role of anhedonia in depression, this paper reviews the definition on three facets of hedonic capacities (anticipatory, consummatory and decisional anhedonia), and the neural substrates of anhedonia linked to a dysfunction of the dopaminergic reward system. Finally, putting forward the difference and relation of anhedonia and reward on the anhedonia behavior and the brain mechanism research is very important.

【Key words】 Depression; Consummatory anhedonia; Motivational anhedonia; Decisional anhedonia; Brain reward system; Neural substrate

快感缺失(Anhedonia)指的是体验愉快的能力下降,是抑郁症的核心症状之一。快感缺失是一个特别难治愈的症状,无论抑郁程度如何,这种快乐能力的损害会持续存在,从而影响病程的发展。快感缺失和对压力的敏感性是重症抑郁症最有可能的两种内表现型^[1]。以“depression”为题名和“anhedonia”为关键词对 PubMed 进行高级检索,时间截止到 2012 年 12 月共检索到文献 408 篇,其中综述 58 篇,研究性论文 350 篇,近 5 年的文献 20 篇(4.9 占%)。以抑郁症和快感缺失为关键词对万方、维普、CNKI《中国期刊全文数据库》进行高级检索,共检索到文献 6 篇,2 篇为论文摘要,2 篇为研究性论文,2 篇综述,主要介绍快感缺失和抑郁症的关系以及快感缺失的测量方法^[2],以及从精神分裂症谱系的角度来探讨奖励系统与快感缺乏^[3]。本文以问题为导向选择具有代表性的文献 48 篇,着重介绍了快感缺失的概念及其相应的神经基础,并对该领域发展方向提出相应观点。

1 快感缺失的概念

快感缺失作为精神病理症状是 19 世纪初被提出的^[4],到目前为止,快感缺失被看作一种稳定的情绪:愉快体验减少。然而,越来越多的研究发现除了愉快体验减少外,寻求愉快体

验的动机和在过去经验上作出合适的决策在快感缺失中也同样重要。最近,研究者从动机系统的角度出发,把快感缺失分为对奖赏失去愉快体验的消费性快感缺失(Consummatory Anhedonia)和追求奖赏动机减弱的期待性快感缺失(anticipatory anhedonia),消费性快感缺失和期待性快感缺失对应着奖赏的喜欢(liking)和欲望(wanting)系统^[5]。Gard 等人^[6]发展了一个 TEPS 量表(Temporal Experience of Pleasure Scale),该量表可以评估消费性和期待性快感缺失两个成分,对精神分裂症的研究发现其消费性快乐保持完整,而期待性愉快损伤,且期待阶段的损伤与动机缺乏有关。

考虑到在过去经验上作决策在奖赏过程的作用,Treadway 等人^[7]提出了决策快感缺失(Decisional Anhedonia)概念,即当面临多个选择时个体计算付出和收益的能力减弱,强调的是在奖赏情景下决策能力下降的神经生物学机制,把快感缺失从一个宽泛的情绪概念转变为强调快感缺失对动机和决策影响的行为模式,并设计出能测量决策快感缺失的 EEIRT 奖赏任务(The Effort Expenditure for Rewards Task)^[8]。决策快感缺失得到多项研究的支持,如抑郁症患者在奖赏任务中决策模式发生改变^[9-11],对将来代价和收益的表征能力下降^[12],奖赏大小敏感性下降^[13]。

2 抑郁症快感缺失的神经基础

快感缺失与大脑多巴胺奖励系统(reward system)的功能

【基金项目】 湖南省教育厅科学研究青年项目(12B063)

通讯作者:谢光荣

失常有关。多巴胺能神经奖励系统涉及两条主要的多巴胺能通路:即多巴胺中脑边缘通路和中脑皮层通路(dopaminergic mesolimbic and mesocortical pathway),中脑边缘通路从腹侧被盖区(ventral tegmental)出发,经过内侧前脑束(medial fore-brain bundle),到达腹侧纹状体(ventral striatum),包括伏隔核(nucleus accumbens, NACC),杏仁核(amygdala),海马(hippocampus);多巴胺中脑皮层通路投射到皮层包括前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC),眶额皮层(orbital frontal cortex, OFC),内侧前额皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)和脑岛(insula),这些通路与工作记忆,注意和抑制控制能力有关。

2.1 腹侧纹状体和前额皮层

腹侧纹状体和前额皮层在愉快体验中有着重要的作用,腹侧纹状体负责发起奖赏行为和产生愉快体验,而腹内侧前额皮层(ventromedial prefrontal cortex, VMPFC)负责处理情绪的认知成分。结构和功能性MRI研究发现抑郁症患者纹状体结构和功能都发生改变。最有力的证据是最近对腹侧纹状体和伏隔核使用深脑刺激(Deep Brain Stimulation, DBS)治疗发现可以缓解难治性抑郁患者的症状,同时快感缺失也减轻。但DBS是改变腹侧纹状体多巴胺的活动还是腹侧纹状体被刺激后间接地影响其他快感缺失脑区还不清楚。

PFC的损伤与快感缺失有关。快感缺失的严重程度与OFC, VMPFC, 背外侧前额皮层(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)活动呈负相关。健康成人特质快感缺失与ACC, DLPFC静息活动,腹内侧前额皮层灰质容积(volume)成负相关。VMPFC的结构和功能在精神分裂症和抑郁症发病后可能发生改变。

既往多项研究表明快感缺失的严重程度与腹侧纹状体(特别是伏隔核)活动减弱负相关^[14-18],与腹内侧前额皮层神经活动增强正相关^[19-22]。Harvey等人^[23]对这一结果进行解释,认为腹内侧前额皮层活动增强是因为对皮层下情绪中枢活动减弱的补偿引起的。而Amodio^[24]认为这是皮层边缘系统对积极情绪刺激加工处理抑制所致。

2.2 消费性和期待性快感缺失的神经基础

快感缺失的动物研究主要在动机和强化的神经基础,研究表明喜欢(liking)和欲望(wanting)与很多脑区、神经环路和神经递质相联系。“喜欢”系统涉及伏隔核,尤其是壳部,还有腹侧苍白球(ventral pallidum)以及相关的脑区域,这一区域产生即刻的快乐体验;而“欲望”系统与前额叶联系更紧密,也包括多巴胺神经环路,这些脑区引起人们对奖励的期待并产生满足欲望的行为^[2]。

2.2.1 奖赏“喜欢”:阿片类,杏仁核和腹内侧前额皮层 参与愉快和享乐主要的神经化学物质是内源性阿片类物质(Endogenous opioids),在腹侧纹状体中分布最多,特别是伏隔核壳部和腹侧苍白球的阿片类物质调节奖赏的愉快感觉,以至于这些受体敏感性增高可以提高对可口食物如糖的愉快反应。越来越多的证据表明内源性阿片类在愉快感中扮演重要作用,但临床群体中还没有研究探索阿片类调节消费性快感缺失的研究。除了阿片类,动物研究发现腹侧苍白球在主观愉快

体验中扮演重要作用。最近,临床上发现两个左右腹侧苍白球损伤的患者对食物和药物的奖赏反应减少^[25,26]。因此,推测伏隔核壳部和腹侧苍白球是消费性快感缺失的重要神经机制。腹内侧前额皮层在愉快体验中起重要作用,单一神经记录说明OFC对奖赏效价进行编码,OFC的活动在奖赏的期望和预测阶段激活,常常比纹状体的激活要早。临床影像学研究发现前额皮层对主观愉快体验有调节作用,尽管还不清楚前额皮层是对奖赏的感知还是编码(如对奖赏物进行评价)进行调节。杏仁核对积极刺激的反应常常在抑郁症中减少,Beesdo等人^[27]发现抑郁症患者对高兴的面部图片刺激其杏仁核活动减低,且双侧杏仁核活动减弱与快感缺失症状严重程度相关。另外,Norbury等人^[28]在一项追踪研究中发现西酞普兰治疗可以提高杏仁核对愉快刺激的反应。如果杏仁核可以调节纹状体对奖赏刺激的反应,杏仁核的过度反应可能是抑郁症奖赏加工减弱的原因之一,然而,仍需要神经影像学的研究来检验这个假设。

2.2.2 奖赏“欲望”:多巴胺和纹状体环路 动物研究表明多巴胺与追寻奖赏的期望、动机相关,而与享乐体验没有联系。多巴胺和享乐能力分离最重要的证据是伏隔核多巴胺突触6-羟多巴胺(6-OHDA)损伤并不会导致大鼠愉快体验的减弱。同样,在注射神经安定药物(neuroleptic drugs)——主要作用于多巴胺能神经元,其愉快体验不受影响^[29]。神经影像学研究表明可口食物的呈现引起空腹的抑郁症患者纹状体多巴胺反应明显增强^[30],说明多巴胺在奖赏动机和期望中起着重要调节作用。到目前为止,只有少量研究发现期望/动机和消费性愉快体验之间有不同的神经基础,且发现奖赏期望和愉快体验时有复杂的神经反应。如Smosk^[31,32]等人发现抑郁症患者腹侧纹状体的激活与期待某种奖励有关,眶额叶皮质、内侧额叶皮质和消费某种结果有关。Forbes等人^[33,34]也发现抑郁症儿童在奖赏期望和反馈阶段其眶额皮层,前扣带回,杏仁核,尾状核激活,但没有发现奖赏的不同时程有不同的神经反应。然而,与之相反的是Pizzagalli等人用MID(Monetary Incentive Delay)任务发现抑郁症组和健康对照组之间在期望阶段神经活动没有差异,而且,健康对照组在奖赏期望与安非他明(amphetamine)诱导纹状体多巴胺释放的神经活动相关且可以提高MID的成绩,这些研究对多巴胺可以调节动机快感缺失的假设提出了挑战。

2.3 决策性快感缺失的神经基础

动物模型研究发现决策行为与伏隔核,杏仁核,前扣带回,中脑缘多巴胺神经环路有关,其中ACC以及ACC与纹状体连接在代价-收益决策任务中非常关键,如前扣带回切除的大鼠在付出努力任务(effort-based decision making)中会倾向于选择低成本-低奖赏端(Low Reward, LR)^[35]。

临床研究表明抑郁症患者ACC在一系列的决策任务中都发生改变,最近发现抑郁症患者不能整合可能的奖赏线索作出决策,对将来奖赏的表征不能保持一致^[11]。另一个研究中抑郁症患者在跨期决策任务(intertemporal choice Experiment)倾向于选择延迟选项,对即时奖赏大小敏感性下降^[12]。另外,有两个报道抑郁症在爱荷华赌博任务(Iowa Gambling

Task) 中奖赏决策模式发生改变^[8-10]。这些研究说明快感缺失在决策中将来代价和收益的表征能力下降。

到目前为止,直接评估奖赏决策能力的两个影像学研究发现前扣带回的紊乱可能是决策快感缺失的神经基础。如 Smoski 等人^[30]发现抑郁患者在幸运转盘(wheel-of-fortune, WoF)决策任务中前扣带回神经活动明显减弱,说明前扣带回不能正确的表达。接着 Dichter 和 Smoski 发现缓解期的抑郁患者相对于他们的基础扫描在奖赏决策任务中其 ACC 活动增加^[36]。

另外,杏仁核和前扣带回之间的分离也会导致相同的结果,杏仁核不但在奖赏评价扮演重要的作用,也调节前扣带回向伏隔核信息输入,具体的作用机理需要更进一步研究。

2.4 快感缺失和奖赏相联系的神经环路

实际上,抑郁症更多的是奖赏损伤而不仅仅是快感缺失,快感缺失的神经生物学可能包括奖赏其他成分。比如,对奖赏评价过低在传统的主观评价测量中被认为是享乐能力减少,伏隔核和 OFC 参与奖赏的加工过程但在临床上也都被认为是享乐能力损伤。

动物研究发现快感缺失的神经基础和奖赏评价,决策,期望和动机的神经环路密切联系,如伏隔核,腹侧苍白球,眶额皮层调节愉快体验的感知;眶额皮层参与对愉快刺激的相对奖赏效价的计算;前扣带回参与计算获得奖赏所需的心理努力;腹内侧面额皮层参与决定是否获得奖赏而产生目标行为;腹侧被盖和杏仁核负责对目标行为的动机和期望进行加工处理,这些环路的异常都会导致奖赏反应受损。例如,阻断多巴胺从腹侧被盖(VTA)到伏隔核(NAcc)的运输,前扣带回(ACC)活动下降,基底外侧杏仁核(BLA)阿片类物质信号减少,腹内侧面额叶皮层(vmPFC)到伏隔核(NAcc)谷氨酸运输受阻,都会减少追求奖励的动机^[37]。因此,享乐能力的神经生物学机制未必包括抑郁患者表现出来的奖赏损伤,这急需评估奖赏过程多维损伤的方法。

上面提及的神经环路并不是快感缺失和奖赏加工过程所有的神经生物学基础,其他的神经递质也调节奖赏的加工处理,且不同的脑区之间相互联系,将来这些脑区相互联系的整合和对特殊结构的识别会为抑郁症快感缺失的神经机制提供一个更广泛、更细致的解释。

参 考 文 献

- Hasler G, Drevets WC, Manji HK, et al. Discovering endophenotypes for major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(10): 1765-1781
- 刘文华,陈楚侨,黄敏儿. 抑郁症的内表现型: 快感缺失及其测量方法. *心理科学进展*, 2010, 18(2): 271-281
- 史艳芳,陈楚侨. 精神分裂症谱系中的快感缺乏. *心理科学进展*, 2010, 18(9): 430-439
- Haslam J. Observations on madness and melancholy. Including practical remarks on those diseases, together with cases, and an account of the morbid appearances on dissection. Callow, 1809
- Berridge KC, Robinson TE. Parsing reward. *Trends in Neurosciences*, 2003, 26(9): 507-513
- Gard DE, Gard MG, Kring AM, et al. Anticipatory and consummatory components of the experience of pleasure: A scale development study. *Journal of Research in Personality*, 2006, 40: 1086-1102
- Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: Lessons from translational neuroscience. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2010, 35: 537-555
- Treadway MT, Buckholtz JW, Schwartzman AN, et al. Worth the 'EEfRT'? The effort expenditure for rewards task as an objective measure of motivation and anhedonia. *PLoS ONE*, 2009, 4: 6598
- Must A, Szabo Z, Bodi N, et al. Sensitivity to reward and punishment and the prefrontal cortex in major depression. *Journal of Affective Disorders*, 2006, 90: 209-215
- Smoski MJ, Lynch TR, Rosenthal MZ, et al. Decision-making and risk aversion among depressive adults. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 2008, 39: 567-576
- Heerey EA, Robinson BM, McMahon RP, et al. Delay discounting in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 2007, 2: 213-221
- Takahashi T, Oono H, Inoue T, et al. Depressive patients are more impulsive and inconsistent in intertemporal choice behavior for monetary gain and loss than healthy subjects—an analysis based on Tsallis' statistics. *Neuro Endocrinology Letters*, 2008, 29: 351-358
- Lempert KM, Pizzagalli DA. Delay discounting and future-directed thinking in anhedonic individuals. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 2010, 41: 258-264
- Pizzagalli DA, Bogdan R, Ratner KG, et al. Increased perceived stress is associated with blunted hedonic capacity: Potential implications for depression research. *Behaviour Research and Therapy*, 2007, 45(11): 2742-2753
- Pizzagalli DA, Iosifescu D, Hallett LAO, et al. Reduced hedonic capacity in major depressive disorder: Evidence from a probabilistic reward task. *Journal of Psychiatric Research*, 2008, 43(1): 76-87
- Pizzagalli DA, Oakes TR, Fox AS, et al. Functional but not structural subgenual prefrontal cortex abnormalities in melancholia. *Molecular Psychiatry*, 2004, 9(4): 393-405
- Treadway MT, Bossaller NA, Shelton RC, et al. Effort-based decision-making in major depressive disorder: A translational model of motivational anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*, 2012, 121(3): 553-558
- Pizzagalli DA, Holmes AJ, Dillon DG, et al. Reduced caudate and nucleus accumbens response to rewards in unm-

- edicated individuals with major depressive disorder. The American Journal of Psychiatry, 2009, 166: 702-710
- 19 Dillon DG, Holmes AJ, Jahn AL, et al. Dissociation of neural regions associated with anticipatory versus consummatory phases of incentive processing. Psychophysiology, 2008, 45: 36-49
 - 20 Epstein J, Pan H, Kocsis JH, et al. Lack of ventral striatal response to positive stimuli in depressed versus normal subjects. Am J Psychiatry, 2006, 163(10): 1784-1790
 - 21 Berridge KC, Kringelbach ML. Affective neuroscience of pleasure: Reward in humans and animals. Psychopharmacology, 2008, 199: 457-480
 - 22 Grabenhorst F, Rolls ET, Bilderbeck A. How cognition modulates affective responses to taste and flavor: Top-down influences on the orbitofrontal and pregenual cingulate cortices. Cerebral Cortex, 2008, 18:1549-1559
 - 23 Harvey PO, Lepage M. Neural correlates of the hedonic capacity: A marker of vulnerability for psychiatric diseases? Médecine Sciences: M/S, 2007, 23(12): 1096-1098
 - 24 Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition. Nature reviews. Neuroscience, 2006, 7(4): 268-277
 - 25 Miller JM, Vorel SR, Tranguch AJ, et al. Anhedonia after a selective bilateral lesion of the globus pallidus. The American Journal of Psychiatry, 2006, 163: 786-788
 - 26 Vijayaraghavan L, Vaidya JG, Humphreys CT, et al. Emotional and motivational changes after bilateral lesions of the globus pallidus. Neuropsychology, 2008, 22: 412-418
 - 27 Beesdo K, Lau JY, Guyer AE, et al. Common and distinct amygdala-function perturbations in depressed vs anxious adolescents. Archives of General Psychiatry, 2009, 66: 275-285
 - 28 Norbury R, Taylor MJ, Selvaraj S, et al. Short-term antidepressant treatment modulates amygdala response to happy faces. Psychopharmacology, 2009, 206: 197-204
 - 29 Kaczmarek HJ, Kiefer SW. Microinjections of dopaminergic agents in the nucleus accumbens affect ethanol consumption but not palatability. Pharmacology, Biochemistry, and Behavior, 2000, 66: 307-312
 - 30 Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS. The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. Expert Opinion on Therapeutic Targets, 2002, 6: 601-609
 - 31 Knutson B, Bhanji JP, Cooney RE, et al. Neural responses to monetary incentives in major depression. Biological Psychiatry, 2008, 63: 686-692
 - 32 Smoski MJ, Felder J, Bizzell J, et al. fMRI of alterations in reward selection, anticipation, and feedback in major depressive disorder. Journal of Affective Disorders, 2009, 118: 69-78
 - 33 Forbes EE, Christopher May J, Siegle GJ, et al. Reward-related decision-making in pediatric major depressive disorder: An fMRI study. Journal of Child Psychology and Psychiatry, 2006, 47: 1031-1040
 - 34 Forbes EE, Hariri AR, Martin SL, et al. Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder. The American Journal of Psychiatry, 2009, 166: 64-73
 - 35 Walton ME, Groves J, Jennings KA, et al. Comparing the role of the anterior cingulate cortex and 6-hydroxydopamine nucleus accumbens lesions on operant effort-based decision making. The European Journal of Neuroscience, 2009, 29: 1678-1691
 - 36 Dichter GS, Smoski MJ, Kampov-Polevoy AB, et al. Unipolar depression does not moderate responses to the sweet taste test. Depression and Anxiety, 2010, 27(9): 859-863
 - 37 Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. Trends in Neurosciences, 2012, 35: 68-77

(收稿日期:2013-02-19)

(上接第 746 页)

- 20 Chamberlain S, Fineberg N, Blackwell A, et al. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. American Journal of Psychiatry, 2006, 163(7): 1282-1284
- 21 Penades R, Catalan R, Rubia K, et al. Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists, 2007, 22(6): 404
- 22 Morein-Zamir S, Fineberg NA, Robbins TW, et al. Inhibition of thoughts and actions in obsessive-compulsive disorder: Extending the endophenotype? Psychological Medicine, 2010, 12(2): 263
- 23 Chevrier AD. Dissociation of response inhibition and performance monitoring in the stop signal task using event-related fMRI. Human Brain Mapping, 2007, 28: 1347-1358
- 24 Aron AR, Behrens TE, Smith S, et al. Triangulating a cognitive control network using diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI. Journal of Neuroscience, 2007, 27: 3743-3752
- 25 Aron AR, Fletcher PC, Bullmore ET, et al. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. Nature Neuroscience, 2003, 6: 115-116

(收稿日期:2013-04-24)