

抑郁症的脑结构影像学改变及其机制的研究进展

汤艳清^{1,2}, 谢光荣¹

(1中南大学湘雅二医院精神卫生研究所, 湖南 长沙 410011; 2中国医科大学精神卫生教研室, 辽宁 沈阳 110001)

【摘要】 抑郁症的核心症状是情感的障碍以及认知功能的改变,但这些改变的神经生物学机制至今仍不清楚。大量的研究表明抑郁症患者存在神经解剖环路(边缘系统—皮质—纹状体—苍白球—丘脑环路)的功能异常,尤其是额叶皮质、杏仁核和海马。本文将综述边缘系统—皮质—纹状体—苍白球—丘脑环路以及抑郁症在这一神经解剖环路的变化,其中主要阐述海马、杏仁核和额叶皮质的变化,还将探讨早期、反复发作抑郁症脑结构变化的可能的机制以及抑郁症是脑结构异常的原因还是结果的问题。

【关键词】 抑郁症; 脑结构影像学

中图分类号: R395.2

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2005)03-0366-04

Brain Structural Imaging Changes and the Mechanism in Depression

TANG Yan-qing, XIE Guang-rong

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

【Abstract】 The main symptoms of depression are mood disorder and the changes of cognitive function. But it is unclear for the mechanism of neurobiochemical. Many studies revealed that there are abnormalities function in neuroanatomical circuit (limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic tract especially in frontal cortex, hippocampus and amygdala). This article will briefly review this neuroanatomical circuit and the changes of brain structural of this circuit in depression. The changes of frontal cortex, hippocampus and amygdala will be mainly explored. Finally, potential mechanisms for structural brain abnormalities in depression will be discussed and the question of whether depression is the cause or effect of abnormalities in brain structure will be addressed. I wish it can give some ideas for the future study.

【Key words】 Depression; Brain structural imaging

神经解剖环路的概念是 Nauta^[1]于 1972 年提及的,这一环路包括边缘系统—皮质—纹状体—苍白球—丘脑环路,这些结构紧密连接在一起,在有关抑郁症的三维脑核磁共振研究中,组成这一环路的许多结构被发现具有结构的异常,可能的机制包括:糖皮质激素的神经毒性,脑源性生长因子的减少,神经细胞再生减少以及可塑性的丧失。

1 边缘—皮质—纹状体—苍白球—丘脑通路

有研究认为^[2]:原发或继发的心境障碍通常会存在特殊的神经解剖环路的异常。

前额叶皮质,除了对重要的认知功能起作用外,还在调节基底节和边缘系统脑区的活动中起着重要的作用,它们之间具有广泛的皮层和皮层下相互连接,由杏仁核、海马、丘脑背中部核团,以及中部和腹外侧前额叶皮质组成的边缘系统—丘脑—皮质的一个分枝被认为是 LCSPT 环路的一个手臂,而边缘系统—纹状体—苍白球和丘脑的分枝是这一通路的另一条手臂。尾状核、壳核和苍白球呈平行结构与边缘系统和皮层区域相连接,如果有复杂的神经递质系统或组织间相互连接存在,那么这一环路中的任一环节出现问题,都可能导致抑郁,其中一个假说^[3]认为,抑郁症状是前脑多巴胺活动低下导致了边缘系统纹状体的去抑制,随后这种去抑制导致腹侧苍白球的过度抑制,同时与背中部丘脑之间连接的抑制下降,最后导致有丘脑的背中部、前额叶皮质和杏仁核参

与的兴奋性环路去抑制。这一假说之所以引起研究者的兴趣是由于它能够解释抑郁症患者的一些情感的、认知的和运动活动的特征性表现,如:关于罪恶感、运动缓慢,反复出现的自杀想法,当然这是一种简单化的理解,因为它只能解释一些行为,却不能解释其它认知功能的低活动状态。如:注意力下降以及一些研究中出现的执行功能控制障碍^[3]。因此,这一环路本身的结构损害或它们之间连接功能的任何损害都可能是引起抑郁的原因,但很难解释抑郁症患者所有的特征性表现。

在综述导致抑郁的脑结构变化的证据时,重要的前提条件是伴发 LCSPT 结构损害的疾病的患者和正常人的脑组织结构体积减少不是总能导致抑郁。

2 抑郁症患者脑结构的变化

2.1 额叶皮质

已有报道重症抑郁患者额叶皮质体积的下降从 7%^[4]到前额叶皮质膝下体积下降的 48%^[5]左右,在重症抑郁患者前额叶皮质的尸检研究^[6]发现有几个前额叶皮质区域与对照组相比有明显不同,这些不同包括脑额叶喙部皮质厚度下降,神经元体积下降以及 II 至 IV 层神经原胶质细胞减少,脑额叶皮质尾部异常包括 V 至 VI 层神经原细胞的数量下降以及神经原体积减少。与神经细胞体积减少一样,神经胶质和神经细胞的下降贯穿于背外侧叶皮质的各个层面。也有报道^[7]

重症抑郁患者前额叶皮质膝下的神经胶质细胞数量减少。一些额叶皮质体积的磁共振研究也可以通过这些神经病理学改变来解释,前额叶皮质作为单胺类递质投射的靶子是特别重要的,同时单胺类受体、递质和第二信使系统的异常在重症抑郁的患者也有报道^[8,9],另一种可能的解释是 LCSPT 神经解剖环路相互连接的某一环节活动过度导致了其他环节的过度兴奋,进一步导致兴奋性毒性的损害,脑中前额叶皮质具有较高的糖皮质激素受体浓度,可能作为一种压力介导损害的脆弱易感性。

2.2 海马

有几个研究检测了抑郁症患者海马的体积,一些研究^[10-13]但不是全部研究^[14-16]发现抑郁症患者有海马体积的明显减少,体积减少表现出功能上的差异性,即急性抑郁和陈述性记忆^[17]以及回忆记忆^[12]有相关性,就像抑郁症状的缓解与言语记忆测试分数降低的相关性一样^[13]。

虽有研究^[18]发现了抑郁的严重程度和海马体积的相关关系,但在同一研究中却没有发现抑郁患者和对照组比较海马体积的差异性。2002 年的一项尸检研究^[19]发现重症抑郁患者海马和杏仁核齿状回神经胶质细胞减少。

一项关于性别与抑郁症患者海马体积变化的研究^[19]认为,相对于正常对照组而言,男性患者的海马体积有明显的缩小,而女性患者却没有表现出这种差异。但另两项关于性别的研究^[16,20]却没有发现明显的性别差异。

两项关于病程与抑郁症患者海马体积变化的研究表明:患病的天数是决定海马缺陷程度的重要因子^[13],而且在海马体积和病程之间存在着对数的关系^[12]。

最近一篇关于抑郁症患者海马体积变化的文献^[21],荟萃分析了 17 篇有关重症抑郁患者海马体积变化的磁共振研究,结果认为尽管存在测量技巧、扫描参数、以及样本的差异,但综合研究结果表明:抑郁患者双侧海马体积显著减小,且左侧比右侧降低更为明显。

2.3 杏仁核

关于抑郁症患者杏仁核体积的研究结果是相互矛盾的,有些研究^[13,22,23]认为杏仁核体积明显缩小,有些研究表明没有差异^[19]。也有研究^[11,24]结果显示抑郁患者杏仁核体积增大,还有研究^[19]认为抑郁患者杏仁核正常的不对称性缺失或双侧杏仁核核仁体积的下降,但荟萃分析^[21]的结果却没有发现抑郁患者与对照组的差异,这可能是由于有限的研究数量(只有 7 个研究)造成的,也可能是由于测量体积不清楚的解剖边界造成的混淆,因为杏仁核是一个比较难于测量的结构,杏仁核的许多区域被埋藏在周围的皮质中,感兴趣区域的不同会导致不同研究出现不同的结论。

3 抑郁症患者脑结构体积减少的可能机制

大约一半以上的患者抑郁发作与可的松水平增加有关,下丘脑—垂体—甲状腺轴功能低下可能导致抑郁患者高考的松血症的反复发作(抑郁患者脑内组织)体积变化的研究没有常规地测量考的松的浓度,因此不能判断患者以前是否有高考的松血症。除了较高的考的松水平以外,几种不

同的机制可能用来解释(脑内组织)体积的减少,包括神经元缺失、应激所致神经营养因子下降、应激所致神经形成减少和神经胶质细胞的缺失,所有这些都可能导致谷氨酸神经毒性的易损性增加,抑郁症患者伴有反复的高考的松血症发作以及与情感有关的脑结构萎缩的糖皮质激素介导的神经毒性可能是用来解释海马、杏仁核和前额叶皮质体积缺失的机制^[25],所有这些区域都存在有糖皮质激素受体浓度的增高。但是,海马有结构的可塑性,这种可塑性通过兴奋氨基酸糖皮质激素的促进作用来实现。在库兴氏病,可以通过外科手术使糖皮质激素水平恢复到正常,同时先前变小的海马体积也恢复到正常,因此,基于上述的一些观点,可塑性至少部分是可逆的^[26]。在大鼠和灵长类、增高的糖皮质激素水平与海马萎缩有关,重症抑郁患者有下丘脑—垂体—肾上腺轴的异常,在对抑郁症患者的大多数可重复的研究中是地塞米松对 HPA 轴的去抑制,这是 HPA 轴过度活动的标志,由于海马是糖皮质激素负反馈循环的主要场所,海马细胞数量的降低可能会导致下丘脑细胞的无效抑制,这种无效的抑制可能引起促肾上腺皮质释放因子的释放,进而导致更高的糖皮质激素水平,使得这一过程恶化。因此,早年的生活事件可能导致海马持久的对应激的高敏性并伴有进行性 HPA 轴功能失调,特别是那些后来发展为抑郁的患者,由于反复的抑郁发作,可塑性遭到永久破坏。

对首发抑郁症的研究^[12]发现反复发作的抑郁患者既有记忆力的损害,又有海马体积的缩小,因此,当神经毒性损害发生时,如果给予合适的干预,海马可塑性的功能是可以恢复的。

杏仁核和海马之间的兴奋性连接提高了一种可能性:即如果其中一个结构受到损害,则可能导致与它相连结构的损害,同样的,前额叶皮质和海马之间的相互联接也可能产生兴奋性损害^[27],神经胶质细胞隔离谷氨酸,维持代谢和离子内环境的稳态,产生神经营养因子包括脑发育神经营养因子,因此,神经胶质细胞的缺失,可能会增加神经毒性损害的易损性,进而支持谷氨酸神经毒性可能与 LCSPT 环路结构体积减少有关的学说。

或者是支持的或者是间接的证据,神经胶质细胞丢失可能是导致脑内组织结构体积减小的另一种可能的机制。

神经胶质细胞丢失在前额叶的两个不同区域被发现^[6],应激诱发的神经形成抑制也可以用来解释与抑郁有关的脑组织结构的体积,在重症抑郁患者,杏仁核和海马的神经胶质细胞缺失。心理社会应激会压制树的神经形成^[28],皮质酮对成年大鼠的治疗也可以压抑神经形成,还可以通过肾上腺的手术切除来逆转,神经形成还可以发生在除海马和室下区域以外的前额叶皮质。

4 抑郁是脑结构异常的原因还是结果的问题

抑郁症是脑结构改变的原因还是结果的问题,目前还不清楚,就像上面提到的那样,目前有证据表明一些躯体性疾病如帕金森病、阿尔采未病和中风可能导致与抑郁发作有关的脑结构改变,同时也有证据表明应激可以导致动物模型的

神经元的损害以及结构的改变,同样的改变也可能发生在人类身上(尽管这些证据来自对 PTSD 患者的研究上),最后,抑郁从本质上可能会导致脑结构的改变,但这一个未经证实的假说。有几种可能的中介机制,包括遗传倾向性、应激和疾病,因此,可能是抑郁通过这些机制起作用而不是一种独立的情感因素对脑结构起作用,抑郁可能有一种独立的情感因素,选择性的引起脑结构的改变。

相反的问题也同样是可以推测的:即脑结构的改变是如何导致抑郁的?既然 LSCPT 环的脑结构都与情绪调节有关,那么其中任何一部分受损都可能产生抑郁,或者是直接的通过神经元的损害,也可能是间接的通过神经递质平衡的破坏,可是为什么不同脑区的结构改变却产生同样的症状?这些结构的改变为何只产生间断性的症状也还不清楚?最后,并不是所有这些结构的改变都导致了抑郁发作。

5 讨 论

目前对脑结构研究的方法不一致,既有临床的差异性,也有方法学的差异性,选择不同的实验对象可能会导致研究结果的差异,包括抑郁症患者的年龄、发病的年龄、病程以及严重程度等都可能引起结果的不同,大多数关于抑郁症患者脑结构改变的研究应用了早发和晚发的混合性实验对象,而这些对象可能有不同的病原学基础,在一些研究中,是配对对照研究,另一些实验却是广泛的对照研究,而结果被统计学校正为明显的相同变量。而且有一些研究排除了体内其他躯体疾病或反复发作的病例以及有药物依赖病史的病例。

方法学的差异也可能导致研究结果的差异,包括 MRI 分辨率、样本、脑结构边界的确定,校正的方法测量灰度的不一致和一些测量上的技术,例如:许多报告海马体积有变化的研究用磁共振机分辨率低,从 3 至 10mm 不等,这些结果与 0.5 至 3mm 的研究报告的有体积变化的结果不一致。抽样研究也是一个主要的问题,一些研究抽取了每一个扫描片段,而另外的研究则选择了几个片段。还有另一个问题是边界确定的问题,如果被测量的结构是一个复合的结构,那么在边界确定问题方面与专家的协商是很重要的。

另外一些研究没有测量整个的结构而只是测量了亚结构,扫描器的基线水平,尤其是将所有扫描序列划定在同一水平的图片空间对于阻止误差的发生也是很重要的,如没有经过标化,转动产生的误差,同样的从扫描器到扫描器灰质层的标准化在提供标准化体积确定的过程中也是很重要的,因为灰度的差异可以改变从一个扫描到另一个扫描的外在体积。

最后,体积确定的方法学问题的差异,没有偏倚的空间结构的确定,边界的描记或自动的计算机断层-都可能产生体积测量的差异。

6 未来的研究方向

不断发展的自动化组织断层方法,可以运用计算机产生的运算法则简化灰质和白质体积的测定方法,而且将进一步提供更快捷,更标准化的体积测量方法,随着无创性神经

元纤维追踪法的发展(水弥散性质),得到复杂的纤维连接重建的可能性增大,这将为提供一个比较清晰的对大脑系统组织的理解。

2002 年一项运用弥散张量成像的研究^[20]显示在对治疗没有反应的老年抑郁症患者与包含前额叶纹状体区域的双侧白质病变有关,这种结构和功能的联合研究对于确定脑结构改变对于脑功能的影响是非常重要的,磁共振与脑功能的研究如 PET、SPECT 和功能磁共振的联合研究将可能获得更精确的关于血流/代谢和神经递质受体异常的精确定位。

整合的前景将促使抑郁症结构与功能模型的进一步发展,通过仔细的对于同病的临床筛查的大样本尸检研究也是必需的,可用来检测体积和功能改变之间的超结构的相关性,进一步的纵向研究对于判定脑结构的进行性改变是很重要的。

临床前的研究对于旨在预防应激所致神经损害的保护策略的初步指导,一些研究报道包括:应用抗抑郁剂可以预防应激所致脑神经营养因子的降低,应用苯妥英可以预防应激所致的兴奋性毒性的伤害,应用抗抑郁药可以预防应激所致神经形成减少,以及应用 5-HT 再摄取抑制剂增加树状枝神经纤维,当前缺乏的是一些影像学研究,这些研究不能直接用来检测体内神经的生长、脑源性神经生长因子、CREB、以及抗抑郁剂介导的神经可塑性蛋白靶点,但随着这些配体靶点的发展,对抑郁症病理生理学机制的了解可能会得到很大的提高。

参 考 文 献

- 1 Nauta WJ. Neural associations of the frontal cortex. *Acta Neurobiol Exp(Warsz)*, 1972, 32: 125- 140
- 2 Sheline Y. 3D MRI stuies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: The role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry*, 2000, 48: 791- 800
- 3 Degl' Innocenti A, Agren H, Backman I. Executive deficits in major depression. *Acta Psychiatr Scand*, 1998, 97: 182- 188
- 4 Coffey CE, Wilkinson WE, Parashos IA, et al: Quantitative cerebral anatomy of the aging human brain: A cross-sectional study using mag-netic resonance imaging. *Neurology*, 1992, 42: 527- 536
- 5 Degl'WC, Price JL, Simpson JR, et al. Subgenual prefrontal cortex abnor-malities in mood disorder. *Nature*, 1997, 386: 824- 827
- 6 Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. *Biol Psychiatry*, 1999, 45: 1085- 1098
- 7 Ongur D, Drevets WC, Price JL. Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95: 13290- 13295
- 8 Duman RS. Novel therapeutic approaches beyond the serotonin receptor. *Biol Psychiatry*, 1998, 44: 324- 335
- 9 Mintun MA, Sheline YI, Moerlein SM, et al. Regional [18F] altanserin binding in the treatment of major depression.

- Neuroimage ,2000,11:S83
- 10 Bell - McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, et al. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: Long-term neurobiological effects of illness uation. Am J Psychiatry ,2002,159:1424- 1427
 - 11 Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, et al. Hippocampal volume reduction in major depression. Am J Psychiatry, 2002, 157:115- 118
 - 12 MacQueen GM, Campbell S, McEwen B, et al. Course of illness, hippocampal function and volume in major depression. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003,100:1387- 1392
 - 13 Sheline Y, Sanghavi M, Mintun M, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in women with recurrent major depression. J Neurosci ,1999, 19:5034- 5043
 - 14 Ashtari M, Greenwald BS, Kramer - Ginsberg E, et al. Hippocampal/amygdala volumes in geriatric depression. Psychol Med ,1999, 29:629- 638
 - 15 Mervaala E, Fohr J, Kononen M, et al. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. Psychol Med, 2000, 30:117- 125
 - 16 Vakili K, Pillay SS, Lafer B, et al. Hippocampal Volume in primary unipolar major depression: A magnetic resonance imaging study. Biol Psychiatry ,2000, 47:1087- 1090
 - 17 Burt DB, Zembler MJ, Niederehe G . Depression and memory impairment: A meta- analysis of the association, its pattern, and specificity. Psychol Bull ,1995,117:285- 305
 - 18 Bowley MP, Drevets WC, Ongur D, et al. Low glial numbers in the amygdala in major depressive disorder. Biol Psychiatry ,2002, 52:404- 412
 - 19 Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche T, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. Am J Psychiatry ,2002,159:1112- 1118
 - 20 Steffens DC, Byrum CE, Mcquoid DR ,et al. Hippocampal volume in geriatric depression .Biol Psychiatry ,2000,48: 301- 309
 - 21 Stephanie Campbell, Michael Marriott, Claude Nahmias, et al. Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta- Analysis ,2004,161:598- 607
 - 22 Von Gunten A, Fox NC, Cipolotti L, et al. A volumetric study of hippocampus and amygdala in depressed patients with subjective memory problems. J Neuropsychiatry clin Neurosci ,2000,12:493- 498
 - 23 Sheline YI, Gado MH, Price JL. Amygdala core nuclei volumes are decreased in recurrent major dpression. Neuroreport, 1998,9:2023- 2028
 - 24 Frodl T, Meisenzahl E, Zetsche T, et al .Enlargement of the amygdala in patients with a first episode of major depression. Biol Psychiatry, 2002,51:708- 714
 - 25 Sapllsky RM. Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. Arch Gen Psychiatry, 2000, 57: 925- 935
 - 26 Bourdeau I, Brad C, Noel B, et al. Loss of brain volume in endogenous Cushing's syndrome and its reversibility after correction of hypercortisolism. J Clin Endocrinol Metab, 2002,87:1949- 1954
 - 27 Carmichael ST, Price JL . Limbic connections of the orbital and medial prefrontal cortex in macaque monkeys. J Comp Neurol ,1995,363:615- 641
 - 28 Gould E, McEwen BS, Tanapat P, et al. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult tree shrew is regulated by psychosocial stress and NMDA receptor activation. J Neurosci ,1997,17:2492- 2498.
 - 29 Alexopoulos GS, Kiosses DN, Choi SJ, et al. Frontal white matter microstructure and treatment response of late- life depression: A preliminary study. Am J Psychiatry,2002,159: 1929- 1932

(收稿日期:2005- 03- 16)

全国临床心理学培训班信息

为了满足国内医疗、教育及心理学单位开展临床心理学工作的需要,中南大学湘雅二医院医学心理学中心和中国心理卫生协会心理评估委员会计划每年五月和十月在长沙市举办全国临床心理学培训班国家级继续医学教育项目。内容包括心理评估(智力测验、个性测验及单项神经心理测验等)和心理咨询与治疗。学习结束考核合格者,可授 22 学分(A 类学分),并颁发继续教育证书。需要了解详情者,请来信或电话联系。

联系地址:湖南长沙市人民路 139 号中南大学湘雅二医院医学心理学中心

联系人:吴萍陵 邮编:410011 电话:0731-5524222 转 2710