

本文引用:谷景阳,詹和琴,韩金红,等. 抑郁症患者脑白质变化研究进展[J]. 新乡医学院学报,2015,32(1):81-84.

【综述】

抑郁症患者脑白质变化研究进展

谷景阳¹, 詹和琴², 韩金红³, 王长虹¹

(1. 新乡医学院第二附属医院,河南 新乡 453002;2. 新乡医学院药学院,河南 新乡 453003;3. 新乡医学院基础医学院,河南 新乡 453003)

摘要: 近年来,对抑郁症患者脑白质的研究越来越多,通过影像学 and 尸检分析研究证实,抑郁症患者的不同脑区脑白质发生了明显改变,尤其是在连接额叶皮质-皮质下边缘系统神经环路的脑白质完整性发生了改变,本文对抑郁症患者脑白质影像学及神经生物学的变化进行综述,从而进一步探讨抑郁症发病的病理机制。

关键词: 抑郁症;脑白质;额叶;边缘系统

中图分类号: R749 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)01-0081-04

抑郁症(major depression disorder, MDD)是一种以长期情绪低落、快感缺失、思维迟缓、意志活动减退为主要表现的精神障碍,该病治愈率低、复发率高,且往往有自杀的观念。MDD患者迅速增加导致抗抑郁剂的使用在2010年增加了28%^[1]。近年来MDD的发病率和致死率逐渐增加,尽管大量的神经影像学研究和尸检分析发现MDD患者大脑异常,但到目前为止MDD发病的机制仍然不清。有研究表明,MDD患者可能存在部分脑区及脑区之间的神经环路异常^[2],且有学者使用弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)研究证实脑白质完整性和连接皮质-皮质下的环路遭到破坏^[3],因此,MDD患者中枢神经环路各脑区之间白质纤维的异常可能与其发病的病理生理机制有关。现对MDD患者的脑白质变化综述如下。

1 MDD患者脑白质影像学改变

1.1 老年期MDD患者脑白质影像学改变 随着影像学技术的发展,使用DTI可以观测到全脑白质纤维完整性是否受损,DTI是一种通过体内结构链接非侵入性检查,依据水扩散的范围观察脑白质微观结构和完整性^[4]。DTI对于微观脑白质结构的改变(如轴突的紊乱、髓鞘的变化等)是十分敏感的,

通过DTI测量是经典量化的,常用部分各向异性(fractional anisotropy, FA)值来反映脑白质完整性,例如髓鞘的厚度和膜的完整性,FA值减小表示脑白质纤维束的走向及完整性发生改变,FA值较高表示脑白质纤维束的排列、走向、完整性好。然而仅依据FA值并不能充分解释复杂的脑白质变化,尤其是在FA值增加的病例中,结合轴向扩散(axial diffusivity, AD)和矢向扩散(radial diffusivity, RD)分析或许能够提供更多关于轴突和髓鞘变化的信息。有学者研究报道,RD值增加可能反映髓鞘的破坏,而AD值的减少反映了轴突完整性的破坏^[5]。早期核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)研究显示,老年期MDD患者脑白质高信号^[6],而且通过体积测定还发现前额叶脑白质异常体积较正常对照组明显增大,在顶叶和枕叶没有差异^[7]。Alexopoulos等^[8]在2002年首次利用DTI对老年MDD患者某些感兴趣脑区脑白质异常改变与病情缓解率相关性进行研究,研究发现前额叶区白质FA值明显降低,且FA值的改变与临床症状缓解明显相关。Taylor等^[9]、Bae等^[10]学者研究发现,老年MDD患者的背外侧前额叶、颞叶、扣带回白质FA值降低,另有学者在中脑区域也发现FA值降低^[11]。国内学者寻广磊等^[12]对首次发病、未用药且排除血管疾病因素的老年MDD患者DTI研究,发现其双侧前扣带回、右侧膝下扣带回、左侧脑干白质的FA值显著降低,提示上述部位的白质完整性下降,这些区域脑白质改变的研究与认知和情感网络的功能失调密切相关,有力地支持了MDD额-颞-边缘系统神经通路破坏的假说。

对电休克治疗有效的老年期MDD患者研究发现,其前额叶FA值较治疗前明显增加^[13]。此外,有

DOI:10.7683/xyxyxb.2015.01.024

收稿日期:2014-08-20

基金项目:河南省基础与前沿技术研究计划项目(编号:142300-410025);新乡医学院高层次人才科研资助项目(编号:08BSK-YQD-004);河南省科技攻关计划项目(编号:112102310211);新乡医学院科研项目培育基金(编号:2013ZD117);新乡医学院研究生科研创新支持计划资助项目(编号:YJSCX201243Y)

作者简介:谷景阳(1987-),男,河南洛阳人,2012级在读硕士研究生,研究方向:应激与心理行为障碍。

通信作者:王长虹(1963-),男,河南新乡人,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:应激与心理行为障碍;E-mail:wanghdr@yahoo.cn。

学者对于老年期 MDD 患者进行早期心理治疗后发现,不仅抑郁样行为明显减少,而且使用 DTI 研究发现在右侧丘脑区和前额叶区的 FA 值明显增高^[14]。有学者对脑白质异常的老年 MDD 患者进行临床分析发现:脑白质病变的程度不同,其临床表现也不同,而且脑白质的异常变化与 MDD 的严重程度有一定的相关性^[15]。

1.2 青少年 MDD 患者脑白质影像学改变 MDD 是青少年中十分常见且容易致残的精神疾病,它与个体学术失败、社会功能下降、物质滥用等有关,严重的结果是自杀^[16]。Giorgio 等^[17]通过研究观测到青少年的大脑灰质和白质的变化,发现灰质的体积减小,白质的体积增加,而且同时使用 DTI 研究得出在脑白质连接束 FA 值减小,可能提示脑白质的变化中存在着髓鞘的再生及突触的修饰等。已经有研究发现,在青少年 MDD 组中存在脑白质体积明显减少^[5]。Henderson 等^[18]使用 DTI 研究青少年 MDD 患者的脑白质微观结构发现,额叶皮质纹状体区和丘脑束、胼胝体、连接初级颞皮层束、楔前叶附近的前扣带回脑白质完整性降低;在海马区附近的后扣带回脑白质完整性则增加;而且抑郁的严重程度和胼胝体膝部、前丘脑的辐射、前扣带回的白质完整性有关。同样,Cullen 等^[19]则发现连接扣带回与杏仁核之间的脑白质束 FA 值明显降低。这些研究发现均支持额叶-边缘系统神经通路的脑白质微观结构的改变与 MDD 的发病机制有关。

此外,在对首次治疗的青少年 MDD 患者的脑白质研究中,排除药物治疗的影响,通过 DTI 研究发现右侧额中回、左侧枕颞回的脑白质完整性降低^[20],整个大脑分析显示患者胼胝体 FA 值较低,Han 等^[21]使用 FreeSurfer 自动程序等空间统计分析多模式成像方法研究发现,首发 MDD 患者胼胝体脑白质完整性均有改变。相反,使用感兴趣区域(region of interest, ROI)法分析患者钩束有较高的 FA 值^[22]。此外,对一些青少年 MDD 患者尸检后分析得出其海马体积、右侧前扣带回白质及灰质体积均减少^[23]。这些研究均支持涉及 MDD 的认知和情感功能脑区白质的异常。

1.3 中青年 MDD 患者脑白质影像学改变 MDD 主要的发病人群为中青年,国内一些学者选取中青年 MDD 患者为研究对象,目的是排除老年疾病的影响及青少年的各方面发育的影响,使用基于体素的全脑分析技术对 DTI 数据分析得出:MDD 患者白质纤维结构在双侧额中回、右顶下小叶及双侧脑岛等区域的 FA 值较健康对照组显著降低,对于复发

MDD 患者,研究发现其右侧额上回、右顶叶中央前回、中央后回及右顶下小叶等区域 FA 值降低更为显著^[24]。Korgaonkar 等^[25]利用新兴的 tract-based 空间静力学(tract-based spatial statistics, TBSS)方法研究发现,中青年 MDD 患者在皮质-边缘系统、背外侧前额叶皮质、丘脑投射纤维、胼胝体,以及其他投射纤维相关的脑白质较正常对照组 FA 值下降,表明髓鞘的再生减少或者其他退行性病变。Zhu 等^[26]也利用 TBSS 法在对中青年 MDD 患者研究中发现,内囊的左前侧、右侧海马旁回、左后扣带皮层中的 FA 值较健康对照组明显降低。Zuo 等^[27]则利用 TBSS 法分析出前额叶、顶叶、边缘系统脑白质微观结构的改变,而且与 MDD 患者的冗思状态呈显著正相关,并认为冗思状态是 MDD 发作的指标之一。可以看出中青年 MDD 患者亦存在脑白质完整性的损害,损害的部位处于皮质-边缘情感区域的神经环路。另外,一些学者为了排除药物治疗及 MDD 复发的影响,对于首发中青年抑郁障碍患者使用 DTI 研究发现,其左侧额叶上纵束、左侧额内侧回、左侧顶下小叶的脑白质 FA 值显著降低,提示 MDD 患者存在上纵束、额叶、顶叶的脑白质异常^[28],且双侧额中回、右脑前额叶、颞叶及扣带回的 FA 值均较低^[29],研究还发现右侧额中回 FA 值与 MDD 患者的病程呈负相关,这些首次治疗的 MDD 患者脑区脑白质的异常支持前额叶-边缘系统白质完整性改变,而且也说明了在中青年 MDD 患者早期可能就已经存在部分脑区脑白质的异常。

2 MDD 患者脑白质神经生物学改变

通过影像学研究发现,MDD 患者脑白质存在异常,脑白质主要有中枢神经纤维、胶质细胞及细胞间质组成,当脑白质的微观结构受到影响而发生改变时,如髓鞘或轴突的完整性受到破坏、少突胶质细胞异常等,FA 值也将随之变小。少突胶质细胞是组成中枢神经系统髓鞘的主要组成部分,是胶质细胞中的一种。

Regenold 等^[30]应用 Kluver-Barrera 染色法在组织水平上分析发现,MDD 患者背外侧和腹侧前额叶皮质中脑白质的髓鞘染色密度显著降低,提示 MDD 患者前额叶脑白质存在异常。Uranova 等^[31]、Hamidi 等^[32]使用尼氏体染色法在细胞水平上分析发现,MDD 患者的杏仁核和前额叶皮质存在胶质细胞减少,主要是少突胶质细胞的减少;采用流式细胞技术显示 MDD 患者额极皮层中少突胶质细胞的密度减少^[33]。Sibille 等^[34]通过遗传基因学方法,采用微阵

列分析研究认为,少突胶质细胞相关基因的表达在 MDD 患者的多个脑区均发生了改变,尸检 MDD 患者发现杏仁核脑区少突胶质细胞相关的转录基因表达下调。这种情况不仅在杏仁核中出现,在背外侧前额叶皮层^[35]及前额叶皮层^[36]均发现了少突胶质细胞相关基因表达下降。这些研究结果表明,MDD 皮质边缘情感神经环路上部分脑区的少突胶质细胞遭到破坏。除了少突胶质细胞相关基因的研究之外,还有一些髓鞘相关基因的研究揭示了 MDD 患者神经突触后产物以抑制 Nogo-B 的 mRNA 和蛋白表达下调^[37]。Nogo-B 蛋白是一种少突胶质细胞相关的 RNA 结合蛋白,在少突胶质细胞的表达中起着至关重要的作用。Klempner 等^[38]在 MDD 患者的皮质、海马及杏仁核中发现 Nogo-B 蛋白明显下降。髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)是髓鞘的标志性蛋白,也是髓鞘的主要组成部分,已经有报道称在 MDD 患者前额叶皮层中 MBP 减少^[39]。

此外,在神经生物学研究方面,核磁共振光谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)提供了独特的非侵入性的神经成像技术。Kumar 等^[40]对于老年 MDD 患者研究发现,其前额叶白质出现较高的胆碱/肌酸的比率,左背外侧前额叶白质中,显示出 N-乙酰天冬氨酸/肌酸和胆碱/肌酸比率显著降低,而且和对照组相比,右背外侧前额叶白质中 N-乙酰天冬氨酸/肌酸的比率降低^[41]。这些研究均支持在 MDD 的病程早期就出现了前额叶白质神经生物学方面的异常。

3 小结

通过对 MDD 患者脑白质影像学变化的文献分析,作者发现 3 个年龄段的 MDD 患者部分脑区脑白质均发生明显改变,改变的具体脑区也不一致,但是主要集中在额叶、扣带回、胼胝体等边缘系统,尤其是额叶脑白质变化的研究最多,前额叶是认知功能和情绪调节的关键脑区,在额叶损伤时,患者的自发性、主动性及自身调节行为能力会随之下降;扣带回又有“腹侧情绪回路”之称,其参与了情绪的整合功能,对负性情绪的调节起重要作用,后扣带回也是情绪通路的关键部位;胼胝体是脑白质集中的地方,也是情绪调节的重要部位;这些脑区脑白质的异常有力地支持了 MDD 患者存在额叶-边缘系统神经环路的破坏。Murphy 等^[42]Meta 分析了抑郁患者不同脑区 DTI 的 FA 值变化,认为额叶-边缘系统神经环路脑白质的改变可能与 MDD 病理机制相关。在神经生物学方面,相关文献从细胞水平、基因水平、

组织蛋白水平揭示了 MDD 脑白质出现了异常改变,这些部位大都集中在额叶、皮质边缘区域等。目前通过 DTI 研究可以观测出脑白质的微观结构改变,但是这些改变具体是 MDD 的发病原因还是 MDD 病程发展的结果还不甚明了。目前神经生物学的脑区范围还比较局限,将来需要进一步重视 MDD 患者的临床症状与其脑区影像学变化交互作用机制探讨。

参考文献:

- [1] Guaiana G, Andretta M, Griez E, et al. Sales of antidepressants suicides and hospital admissions for depression in Veneto Region, Italy, from 2000 to 2005: an ecological study [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2011, 10(1): 24.
- [2] 赖丽莎, 陈少琼, 张建生, 等. 抑郁症患者边缘系统-皮层-纹状体-苍白球-丘脑神经环路相关结构的磁共振成像研究 [J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2010, 4(6): 766-771.
- [3] Bae J N, MacFall J R, Krishnan K R, et al. Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(12): 1356-1363.
- [4] Alexander A L, Lee J E, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain [J]. *Neurotherapeutics*, 2007, 4(3): 316-329.
- [5] Kumar R, Nguyen H D, Macey P M, et al. Regional brain axial and radial diffusivity changes during development [J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(2): 346-355.
- [6] Thomas A J, Perry R, Barber R, et al. Pathologies and pathological mechanisms for white matter hyperintensities in depression [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2002, 977: 333-339.
- [7] Firbank M J, Liroyd A J, Ferrier N, et al. A volumetric study of MRI signal hyperintensities in late-life depression [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2004, 12(6): 606-612.
- [8] Alexopoulos G S, Kiessos D N, Choi S J, et al. Frontal white matter microstructure and treatment response of late life depression: a preliminary study [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(11): 1929-1932.
- [9] Taylor W D, MacFall J R, Payne M E, et al. Late-life depression and microstructural abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex white matter [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(7): 1293-1296.
- [10] Bae J N, MacFall J R, Krishnan K R, et al. Dorsolateral prefrontal cortex and anterior cingulate cortex white matter alterations in late-life depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(12): 1356-1363.
- [11] Colloby S J, Firbank M J, Thomas A J, et al. White matter changes in late-life depression: a diffusion tensor imaging study [J]. *J Affect Disord*, 2011, 135(1/3): 216-220.
- [12] 寻广磊, 陈晋东, 赵靖平, 等. 首次发病未用药老年抑郁症患者脑白质完整性的弥散张量成像研究 [J]. *中华精神科杂志*, 2010, 43(2): 75-78.
- [13] Nobuhara K, Okugawa G, Minami T, et al. Effects of electroconvulsive therapy on frontal white matter in late-life depression: a diffusion tensor imaging study [J]. *Neuropsychobiology*, 2004, 50(1): 48-53.

- [14] Wang T, Huang X, Huang P, *et al.* Early-stage psychotherapy produces elevated frontal white matter integrity in adult major depressive disorder [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4) : e6308.
- [15] 郑垒炬, 王金兰. 脑白质病变与老年抑郁症的临床分析 [J]. 中国保健营养, 2014, 24(1) : 210-211.
- [16] Perou R, Bitsko R H, Blumberg S J, *et al.* Mental health surveillance among children-united states, 2005-2011 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2013, 62(Suppl 2) : 1-35.
- [17] Giorgio A, Watkins K E, Chadwick M, *et al.* Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence [J]. *Neuroimage*, 2010, 49(1) : 94-103.
- [18] Henderson S E, Johnson A R, Vallejo A I, *et al.* A preliminary study of white matter in adolescent depression: relationships with illness severity, anhedonia, and irritability [J]. *Front Psychiatry*, 2013, 4 : 152.
- [19] Cullen K R, Klimes-Dougan B, Muetzel R, *et al.* Altered white matter microstructure in adolescents with major depression: a preliminary study [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2010, 49(2) : 173-183.
- [20] Ma N, Li L, Shu N, *et al.* White matter abnormalities in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(5) : 823-826.
- [21] Han K M, Choi S, Jung J, *et al.* Cortical thickness, cortical and subcortical volume, and white matter integrity in patients with their first episode of major depression [J]. *J Affect Disord*, 2014, 155 : 42-48.
- [22] Aghajani M, Veer I M, van Lang N D, *et al.* Altered white-matter architecture in treatment-naive adolescents with clinical depression [J]. *Psychol Med*, 2013, 16 : 1-12.
- [23] Macmaster F P, Carrey N, Langevin L, *et al.* Disorder-specific volumetric brain difference in adolescent major depressive disorder and bipolar depression [J]. *Br Imaging Behav*, 2014, 8(1) : 119-127.
- [24] 姚志剑, 刘海燕, 卢青, 等. 抑郁症患者脑白质变化初步研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2008, 18(6) : 361-363.
- [25] Korgaonkar M S, Grieve S M, Koslow S H, *et al.* Loss of white matter integrity in major depressive disorder: evidence using tract-based spatial statistical analysis of diffusion tensor imaging [J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(12) : 2161-2171.
- [26] Zhu X, Wang X, Xiao J, *et al.* Altered white matter integrity in first-episode, treatment-naive young adults with major depressive disorder: a tract-based spatial statistics study [J]. *Brain Res*, 2011, 1369 : 223-229.
- [27] Zuo N, Fang J, Lv X, *et al.* White matter abnormalities in major depression: a tract-based spatial statistics and rumination study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(5) : e37561.
- [28] 汤艳清, 吴枫, 孔令韬, 等. 首发重性抑郁障碍患者脑白质异常的弥散张量成像研 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(11) : 3185-3188.
- [29] Ouyang X, Tao H J, Liu H H, *et al.* White matter integrity deficit in treatment-naive adult patients with major depressive disorder [J]. *East Asian Arch Psychiatry*, 2011, 21(1) : 5-9.
- [30] Regenold W T, Phatak P, Marano C M, *et al.* Myelin staining of deep white matter in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia, bipolar disorder and unipolar major depression [J]. *Psychiatry Res*, 2007, 151(3) : 179-188.
- [31] Uranova N A, Vostrikov V M, Orlovskaya D D, *et al.* Oligodendroglia density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium [J]. *Schizophr Res*, 2004, 67(2/3) : 269-275.
- [32] Hamidi M, Drevets W C, Price J L. Glial reduction in amygdala in major depressive disorder is due to oligodendrocytes [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(6) : 563-569.
- [33] Hayashi Y, Nihonmatsu-Kikuchi N, Yu X, *et al.* A novel, rapid, quantitative cell-counting method reveals oligodendroglial reduction in the frontopolar cortex in major depressive disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2011, 16(12) : 1155-1158.
- [34] Sibille E, Wang Y, Joeyen-Waldorf J, *et al.* A molecular signature of depression in the amygdala [J]. *Am J Psychiatry*, 2009, 166(9) : 1011-1024.
- [35] Klempan T A, Sequeira A, Canetti L, *et al.* Altered expression of genes involved in ATP biosynthesis and GABAergic neurotransmission in the ventral prefrontal cortex of suicides with and without major depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2009, 14(2) : 175-189.
- [36] Kim S, Webster M J. Correlation analysis between genome-wide expression profiles and cytoarchitectural abnormalities in the prefrontal cortex of psychiatric disorders [J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15(3) : 326-336.
- [37] Novak G, Talerico T. Nogo A, B and C expression in schizophrenia, depression and bipolar frontal cortex, and correlation of Nogo expression with CAA/TATC polymorphism in 3'-UTR [J]. *Brain Res*, 2006, 1120(1) : 161-171.
- [38] Klempan T A, Ernst C, Deleva V, *et al.* Characterization of QKI Gene expression, genetics, and epigenetics in suicide victims with major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66(9) : 824-831.
- [39] Honer W G, Falkai P, Chen C, *et al.* Synaptic and plasticity-associated proteins in anterior frontal cortex in severe mental illness [J]. *Neuroscience*, 1999, 91(4) : 1247-1255.
- [40] Kumar A, Thomas A, Lavretsky H, *et al.* Frontal white matter biochemical abnormalities in late-life major depression detected with proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(4) : 630-636.
- [41] Wang Y, Jia Y, Xu G, *et al.* Frontal white matter biochemical abnormalities in first-episode, treatment-naive patients with major depressive disorder: a proton magnetic resonance spectroscopy study [J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(3) : 620-626.
- [42] Murphy M L, Frodl T. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies shows altered fractional anisotropy occurring in distinct brain areas in association with depression [J]. *Biol Mood Anxiety Disord*, 2011, 1(1) : 3.