

· 综 述 ·

脑影像学对重度抑郁障碍预后预测的研究进展

孙 珊, 沈宗霖, 程宇琪, 许秀峰

(昆明医科大学第一附属医院, 云南 昆明 650032)

【摘要】 脑结构、功能磁共振成像作为预测精神疾病疗效和预后的生物学指标正越来越多地在重度抑郁障碍中得到广泛应用。本文主要对近年来结构和功能磁共振成像在重度抑郁障碍治疗前后脑结构、功能的影像学变化以及在预测预后等方面进行综述。

【关键词】 重度抑郁障碍; 磁共振成像; 预后

中图分类号: R749.4

文献标识码: B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2018.02.020

Progress in predicting prognosis of major depressive disorder through brain imaging

Sun Shan, Shen Zonglin, Cheng Yuqi, Xu Xiufeng

(The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

【Abstract】 Brain structure, functional magnetic resonance imaging as biological index to predict curative effect and prognosis of mental illness were more widely used in depression. This paper focused on the recent structural and functional magnetic resonance imaging of brain structure using on patients with major depressive disorder before and after treatment for observing brain changes and predicting prognosis.

【Keywords】 Major depressive disorder; MRI; Predicting

重度抑郁障碍(Major Depressive disorder, MDD)是一种常见的心境障碍,据世界卫生组织统计, MDD 是目前世界疾病负担第三大疾患^[1]。世界卫生组织预测:到 2020 年 MDD 将成为全球疾病负担第二大疾患,2030 年将成为全球第一大疾病负担^[2]。近年对 MDD 患者脑结构、功能的相关研究大幅增加,研究主要聚焦在探索 MDD 影像学相关的发病机制。尽管在这一领域已取得了较大进展,但这些研究结果并未给当前诊断和治疗范式带来任何改变,目前对 MDD 疗效和预后仍缺乏有效的预测手段。另一方面,目前 MDD 的治疗结局较差,既往研究表明,约 2/3 的 MDD 患者在经过有效抗抑郁药治疗后仍不能达到临床缓解^[3]。而脑影像学被认为可能是预测疗效和判断预后的潜在方法。因此,通过脑影像学探索预测 MDD 的治疗结局成为一个新的研究方向。本文对抗抑郁药治疗 MDD 的治疗结局及相关脑结构和功能的影像学改变对预测 MDD 预后进行综述。

1 脑结构影像对 MDD 治疗及预后的预测研究

1.1 额叶

前额叶结构异常在 MDD 发病机制中具有重要

项目基金:国家自然科学基金(81660237);云南省科技计划项目[2017FE468(-176)]

万方数据

意义,它与 MDD 患者的认知功能和情绪调节异常有关。荟萃分析显示,与正常人群相比, MDD 患者背外侧和背内侧前额叶灰质体积较小^[4]。MDD 患者前额叶的灰质体积、皮层厚度与疾病的严重性呈负相关^[5-6];Li 等^[7]对 44 例复发性 MDD 患者经过 6 周抗抑郁药治疗后,未缓解 MDD 组左背外侧前额叶皮层灰质体积较已缓解 MDD 组小;关于老年 MDD 患者的研究显示,相比于正常对照组, MDD 患者组前额皮层、颞叶灰质体积较小,治疗后,未缓解组 MDD 患者眶额叶皮层体积更小,缓解组 MDD 患者前额叶体积及皮层厚度增加^[8-9],提示额叶皮质厚度越薄、灰质体积越小,则 MDD 越不容易缓解。

以上研究结论提示额叶灰质结构的改变可能是 MDD 疾病严重性和抗抑郁治疗效果的双重指标,即额叶体积的减小可能不仅仅是 MDD 的生物学标记,也是 MDD 治疗缓解不良的生物学标记。

1.2 海马

脑影像学研究涉及最多的脑区为海马区,虽然众多研究结果同样存在异质性,但大部分研究均显示 MDD 患者海马灰质体积是减小的^[10]。有家族史的 MDD 患者及首发未用药和缓解期 MDD 患者,都有不同程度的海马灰质体积减小^[11-13],说明海马与 MDD 的起病和发展密切相关。同时,不同程度的海马体积变化可以预测 MDD 的严重程度。此外,

MDD 的复发次数、严重程度及治疗难易程度与海马灰质体积相关^[11,14],推测海马体积可能是辨别 MDD 临床特征的标志。

Hsieh 等^[15-16]研究表明,MDD 患者中海马体积较大的疾病缓解率相对较高。较早的一项研究^[17]结果显示,较小的海马体积与较长的累计患病时间存在相关性。Vakili 等^[18]研究表明,MDD 患者经过氟西汀治疗 8 周后,女性治疗有效者的右侧海马体积大于治疗无效者。Sämann 等^[19]通过对 167 例 MDD 患者进行为期 5 周的抗抑郁药物治疗后,结果显示在基线期左侧海马体积较大的 MDD 患者抗抑郁药物治疗效果较好。Frodl 等^[20]对复发性抑郁患者进行三年随访,结果显示患者海马体积较小,即较小海马体积的 MDD 患者预后较差。Maller 等^[21]研究显示,较大的海马尾与抗抑郁药治疗后疾病缓解呈正相关,提示海马尾体积可能是抗抑郁药治疗敏感性的一个潜在的生物标志物。

综上所述,相较于正常人群,MDD 患者海马体积较小,同时 MDD 疾病严重程度可能与海马体积减小相关,而较大的海马体积可能作为 MDD 的保护性因素,更有利于疾病的治疗和预后。

1.3 扣带回

扣带回是眶额皮质、杏仁核、岛叶、中隔核和下丘脑相互连接的重要区域,是与情感整合功能相关的重要脑区^[22]。多项 Meta 分析均报道,MDD 患者的双侧前扣带回灰质体积较正常人群小,这是唯一最稳定的脑区改变,且病程越长的患者这种变化越明显^[4,23]。随后有研究显示,经过 6 个月随访,经治疗 MDD 未缓解患者的后扣带皮质明显薄于 MDD 已缓解患者^[24]。Sämann 等^[19]研究表明,在 MDD 患者中,双侧后扣带回灰质体积较大与治疗有效存在相关。Serra - Blasco 等^[25]进行 5 年自然病程随访研究,结果表明右前扣带回较大体积是最佳预测抑郁症缓解的变量。

综合以上研究推测,经抗抑郁药物治疗后,扣带回灰质体积较大的 MDD 患者预后较好。

1.4 杏仁核

杏仁核在处理情绪过程中发挥着重要作用,其参与情感和记忆的活动,且涉及奖励过程、攻击性、母性、性及摄食等行为,并通过调节对外部刺激的情感反应参与认知功能^[26-27],杏仁核在 MDD 患者对负性情绪处理及负性评价过程中也是一个关键性的

脑区^[28]。

在脑结构研究中,杏仁核区域同样是重点脑区,但研究结果异质性较大,有些研究报道 MDD 患者杏仁核体积和密度较健康对照组低,也有研究报道 MDD 患者的杏仁核体积和密度较健康对照组高,另外一些研究报道 MDD 患者与健康对照之间杏仁核体积及密度没有明显差异^[13,29]。Hamilton 等^[30]对杏仁核感兴趣区的研究显示,杏仁核仅在未服药的 MDD 患者中体积小,而其后 Bora 等^[4]的 VBM 荟萃分析中显示,首发未服药 MDD 患者的杏仁核灰质体积与慢性患者及健康对照组相比,杏仁核灰质体积较小,与之前的研究结果相吻合,由此推测抗抑郁药物治疗或许可以逆转受 MDD 影响而缩小的杏仁核体积。然而,有 ROI 荟萃分析得出了完全相反的结果:杏仁核体积在 MDD 早期阶段增加,但随疾病病程发展而减小(在女性中较为明显)^[31]。

在 MDD 病程发展过程中,杏仁核的体积可能存在动态变化,具体变化模式的相关研究尚不充分,故需要更多的相关领域研究对此进行佐证,因此以杏仁核体积变化预测 MDD 治疗预后的证据不足。

1.5 其他脑区

颞叶在 MDD 患者的脑结构影像研究中常被涉及,颞叶结构改变可能与疾病治疗相关,MDD 患者颞中回和海马旁回体积减小较为常见^[4],邱美慧^[32]研究结果显示,相比于健康对照组,单相抑郁组患者双侧颞上回体积较小。杨舒然等^[33]研究显示,首发未经治疗的 MDD 患者组右侧颞上回体积较大。但有研究表明经过抗抑郁治疗后上述改变可发生逆转,经治疗后 MDD 缓解组颞下回皮质厚度较 MDD 未缓解组增加^[34]。由此推测,在 MDD 的发生和治疗过程中颞叶可能存在结构动态的改变,这种改变可能有助于诊断和预测 MDD 的发生及治疗效果。

楔前叶是默认脑网络的重要脑区,首发抑郁症患者主要表现为楔前叶体积增大,而病程较长的慢性患者则表现为楔前叶体积减小^[6],由此推测,在疾病初始阶段,楔前叶可能代偿性增大,随病程进展后楔前叶体积可能逐渐减小。既往研究表明 MDD 患者的顶叶、左侧顶上回、左侧顶下回、缘上回皮层厚度较正常人群厚^[6],且 MDD 患者左侧顶下回皮层表面积更大,右侧顶下回皮层表面积更小,双侧楔前叶皮层折叠系数更小^[35],右侧楔前叶体积更大^[36]。

2 脑功能影像对抑郁症治疗及预后的预测研究

功能磁共振 (fMRI) 作为现代神经影像学发展的重要工具,在临床上疾病的诊断方面,从原来磁共振技术的单一形态学进化到形态学与功能相结合。静息态 fMRI (Resting-state fMRI, rs-fMRI) 是指患者在安静、闭目、完全放松、尽量不思考问题的状态下进行 fMRI 扫描,其反映的是大脑处于静息状态下的神经活动。目前对于 rs-fMRI 的数据分析方法主要有局部一致性 (Regional Homogeneity, ReHo) 和低频振幅 (Amplitude of Low frequency Fluctuation, ALFF), 应用感兴趣区分析 (Region of Interest, ROI) 和独立成分分析 (Independent Component Analysis, ICA) 等可建立脑功能连接和功能网络。

大量影像学研究发现 MDD 患者的多个脑区存在功能和结构的异常,其中主要包括杏仁核、海马、前扣带皮层 (anterior cingulate cortex, ACC)、后扣带回皮层、内侧前额叶皮质以及神经回路的异常,包括默认模式网络,执行控制网络和突显网络等^[37-39]。

同时,He 等^[40] 研究显示,难治性抑郁症 (Treatment resistant depression, TRD) 的病理机制可能是对认知控制的损害,而治疗敏感性抑郁症 (Treatment sensitive depression, TSD) 主要触发了情感处理和情感认知功能的损害。该研究表明,静息态脑功能连接状态的不同反映了 TSD 与 TRD 不同的病理生理机制,可能对区分两种类型的 MDD、预测预后和选择治疗方案起到指导意义。Johansen-Berg 等^[41] 研究显示,MDD 治疗效果与 ACC 膝下部介导的与眶额皮质、前扣带回皮层、伏隔核、下丘脑以及杏仁核或海马之间的高强度连接有关。Wang 等^[42] 研究显示,背内侧前额叶功能连接强度的减低与 MDD 症状改善相关。治疗前 ACC 喙部 (rACC) 活动增高是预测后续较好的抗抑郁治疗效果的可靠指标^[43]。MDD 患者治疗前眶额叶皮质连接水平增加也可作为抗抑郁药物治疗有效的标志^[44]。Cheng 等^[45] 研究显示,尾状核、枕叶、颞叶皮质静息态功能变化是 MDD 患者临床缓解最佳的预测指标,抗抑郁药使用 5 小时和 4 周的静息态下神经变化可能预测 MDD 患者预后的情况。Gong 等^[46] 研究显示,左侧海马的点效率降低与基线期抑郁程度呈负相关。Wu

万方数据

等^[47] 研究显示,相比较于 TSD 患者,TRD 患者前额叶皮层区域的 ReHo 值较低,而颞叶边缘区域的 ReHo 值较高。

综上所述,随着 rs-fMRI 的发展,对 MDD 的功能影像学的认识不断完善,尤其在 MDD 的发病机制及疾病发展阶段的脑功能影像学变化中不断取得新的研究进展。

3 总结与展望

目前研究结果表明,许多重要脑区 (海马、额叶、扣带回等) 结构及功能的相关改变贯穿于 MDD 的起病到转归整个发展过程,且经过抗抑郁药物治疗后 MDD 患者脑结构和功能可能发生变化,故推测某些变化可能可以作为抗抑郁药治疗 MDD 效果及转归的早期预测指标。既往研究表明抗抑郁治疗效果可能通过治疗前脑局部结构和功能变化来进行预测,但需更加深入探索 MDD 患者治疗前后脑结构、功能活动与症状改善之间的关系,以及脑影像学预测 MDD 预后的有力证据。

综上所述,目前 MDD 患者脑结构与脑功能异常的研究结果尚不一致,这可能与研究样本量、疾病特点、治疗情况、数据采集和分析方法等多种因素有关。既往研究主要以基线期 MRI 感兴趣脑区结构、功能横向研究预测预后为主要研究方向,而随着病程发展的纵向研究较少且不够深入,特别是抗抑郁治疗后纵向脑影像 MRI 长时程随访研究较少。为更好预测 MDD 转归的生物学标记,今后研究应加大样本量,并按照 MDD 的不同亚型、起病时间和症状群,结合相关领域学科,实现多学科交叉、多模态的纵向 MRI 研究,在影像学方面为疾病诊断、疗效评估和预后预测提供更多帮助,更为选择抗抑郁药治疗方案以及研发更有效的抗抑郁药物提供影像学参考。

参考文献

- [1] GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990 - 2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet*, 2016, 388(10053): 1545 - 1602.
- [2] Mirković M, Djurić S, Trajković G, et al. Predictors of depression problems of adults who live in the security endangered territory [J]. *Srp Arh Celok Lek*, 2015, 143(9 - 10): 584 - 589.

- [3] Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment – resistant depression[J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2015, 17(2): 111 – 126.
- [4] 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 (1 – 2): 9 – 18.
- [5] 王崑, 陈策, 王红梅, 等. 青少年首发抑郁症患者大脑结构异常的研究[J]. *实用放射学杂志*, 2014, 30(4): 543 – 546.
- [6] Qiu L, Lui S, Kuang W, et al. Regional increases of cortical thickness in untreated, first – episode major depressive disorder [J]. *Transl Psychiatry*, 2014, 4(4): e378.
- [7] Li CT, Lin CP, Chou KH, et al. Structural and cognitive deficits in remitting and non – remitting recurrent depression: a voxel – based morphometric study[J]. *Neuroimage*, 2010, 50(1): 347 – 356.
- [8] Ribeiz SR, Duran F, Oliveira MC, et al. Structural brain changes as biomarkers and outcome predictors in patients with late – life depression: a cross – sectional and prospective study [J]. *Plos One*, 2013, 8(11): e80049.
- [9] Irion KL, Muly S, Hochegger B, et al. Treatment course with antidepressant therapy in late – life depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2013, 170(4): 446.
- [10] 杨舒然, 程宇琪, 许秀峰. 重症抑郁障碍的脑结构影像学研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2014, 41(3): 155 – 157.
- [11] Chaney A, Carballo A, Amico F, et al. Effect of childhood maltreatment on brain structure in adult patients with major depressive disorder and healthy participants[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2014, 39(1): 50 – 59.
- [12] Cole J, Costafreda SG, Meguffin P, et al. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta – analysis of magnetic resonance imaging studies [J]. *J Affect Disord*, 2011, 134 (1 – 3): 483 – 487.
- [13] Taylor WD, McQuoid DR, Payne ME, et al. Hippocampus atrophy and the longitudinal course of late – life depression[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22(12): 1504 – 1512.
- [14] Brown ES, Hughes CW, McColl R, et al. Association of depressive symptoms with hippocampal volume in 1936 adults[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(3): 770 – 779.
- [15] Hsieh MH, McQuoid DR, Levy RM, et al. Hippocampal volume and antidepressant response in geriatric depression [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002, 17(6): 519 – 525.
- [16] Macqueen G M, Yucel K, Taylor V H, et al. Posterior hippocampal volumes are associated with remission rates in patients with major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(10): 880 – 883.
- [17] Sheline YI, Sanghavi M, Mintun MA, et al. Depression duration but not age predicts hippocampal volume loss in medically healthy women with recurrent major depression[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(12): 5034 – 5043.
- [18] Vakili K, Pillay SS, Lafer B, et al. Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(12): 1087 – 1090.
- [19] Sämann PG, Höhn D, Chechko N, et al. Prediction of antidepressant treatment response from gray matter volume across diagnostic categories [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(11): 1503 – 1515.
- [20] Frodl T, Jäger M, Smajstrlova I, et al. Effect of hippocampal and amygdala volumes on clinical outcomes in major depression: a 3 – year prospective magnetic resonance imaging study [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2008, 33(5): 423 – 430.
- [21] Maller JJ, Broadhouse K, Rush AJ, et al. Increased hippocampal tail volume predicts depression status and remission to anti – depressant medications in major depression [J]. *Mol Psychiatry*, 2017: 1 – 8.
- [22] Vasic N, Walter H, Höse A, et al. Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: a voxel – based morphometry study[J]. *J Affect Disord*, 2008, 109(1 – 2): 107 – 116.
- [23] Du MY, Wu QZ, Yue Q, et al. Voxelwise meta – analysis of gray matter reduction in major depressive disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 36(1): 11 – 16.
- [24] Järnüm H, Eskildsen SF, Steffensen EG, et al. Longitudinal MRI study of cortical thickness, perfusion, and metabolite levels in major depressive disorder [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2011, 124(6): 435 – 446.
- [25] 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(11): 1055 – 1064.
- [26] Davis M, Whalen PJ. The amygdala: vigilance and emotion [J]. *Mol Psychiatry*, 2001, 6(1): 13 – 34.
- [27] 周儒白, 赵国庆, 林晔喆, 等. 抑郁症脑结构影像学研究进展 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2016, 36(10): 1508 – 1512.
- [28] 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.
- [29] Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, et al. Amygdala reactivity predicts automatic negative evaluations for facial emotions [J]. *Psychiatry Res*, 2007, 154(1): 13 – 20.
- [30] Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta – analysis of magnetic resonance imaging studies [J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13(11): 993 – 1000.
- [31] Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies [J]. *J Affect Disord*, 2009, 117(1): 1 – 17.
- [32] 邱美慧. 单、双相抑郁障碍患者结构与功能磁共振的差异研究

- [D]. 上海: 上海交通大学, 2015.
- [33] 杨舒然. 童年创伤经历对首发未服药抑郁障碍患者及健康对照脑灰质体积的影响[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014.
- [34] Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies[J]. *J Affect Disord*, 2009, 117(1-2): 1-17.
- [35] Peng D, Shi F, Li G, et al. Surface vulnerability of cerebral cortex to major depressive disorder[J]. *Plos One*, 2015, 10(6): e0120704.
- [36] 张江华, 肖晶, 朱雪玲, 等. 首发抑郁症患者大脑灰质密度基于体素的形态测量学分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2011, 36(4): 307-311.
- [37] 沈宗霖. 不同年龄首次发病且未服药成年抑郁症患者的脑影像学研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2017.
- [38] 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(6): 603-611.
- [39] Wang L, Hermens DF, Hickie IB, et al. A systematic review of resting-state functional-MRI studies in major depression[J]. *J Affect Disord*, 2012, 142(1-3): 6-12.
- [40] He Z, Cui Q, Zheng J, et al. Frequency-specific alterations in functional connectivity in treatment-resistant and -sensitive major depressive disorder[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 82: 30-39.
- [41] Johansen-Berg H, Gutman DA, Behrens TE, et al. Anatomical connectivity of the subgenual cingulate region targeted with deep brain stimulation for treatment-resistant depression[J]. *Cereb Cortex*, 2008, 18(6): 1374-1383.
- [42] Wang L, Xia M, Li K, et al. The effects of antidepressant treatment on resting-state functional brain networks in patients with major depressive disorder[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(2): 768-778.
- [43] Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(1): 183-206.
- [44] Lisiecka D, Meisenzahl E, Scheuerecker J, et al. Neural correlates of treatment outcome in major depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(4): 521-534.
- [45] Cheng Y, Xu J, Arnone D, et al. Resting-state brain alteration after a single dose of SSRI administration predicts 8-week remission of patients with major depressive disorder[J]. *Psychol Med*, 2016, 47(3): 438-450.
- [46] Gong L, Hou Z, Wang Z, et al. Disrupted topology of hippocampal connectivity is associated with short-term antidepressant response in major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 225: 539-544.
- [47] Wu QZ, Li DM, Kuang WH, et al. Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI[J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(8): 1290-1299.

(收稿日期:2017-10-02)

(本文编辑:陈霞)