

· 专家论坛 ·

抑郁症的临床挑战与研究策略

彭代辉

(上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030)

【摘要】 抑郁症是最常见的精神障碍之一, 发病率较高, 居全球疾病总负担首位。抑郁症受多种因素交互影响, 但目前缺乏抑郁症诊断的生物标志物, 也缺乏抑郁症临床亚型的分类标准。本文就抑郁症在脑影像学、神经免疫科学、脑电等方面的研究现状以及相关研究面临的挑战进行探讨, 为未来抑郁症的研究方向及策略提供思路。

【关键词】 抑郁症; 临床症状; 亚型; 生物标志物; 科学问题; 研究策略

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20231008003

Challenges and strategies in depression research

Peng Daihui

(Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

【Abstract】 Depression constitutes the most common mental disorder with high prevalence rate, and is the leading contributor to the global burden of disease. Many factors are found to influence the development of depression, whereas either reliable biomarkers for the early diagnosis or diagnostic criteria for subtype classification currently exist for depression. Therefore, this paper gives a detailed discussion on the current status and existing challenges of depression research in the context of brain imaging, psychoneuroimmunology and electroencephalography, thus providing a new perspective for research directions and future strategies related to depression.

【Keywords】 Depression; Clinical symptom; Subtype; Biomarker; Scientific problem; Research strategy

1 抑郁症的概况

抑郁症是最常见的精神障碍之一, 是一类以情绪或心境低落为主要表现的疾病总称, 伴有不同程度的认知和行为改变, 也可伴有精神病性症状, 如幻觉、妄想等, 部分患者存在自伤或自杀行为, 严重者甚至因自杀身亡。2014年《Nature》的一篇文章指出, 抑郁症约占全球疾病总负担的10.3%, 居疾病负担之首^[1]。抑郁症是全球公共卫生领域一个非常严重的问题, 据WHO估计, 全球约有3.5亿人罹患抑郁症。目前, 中国心境障碍终生患病率为7.4%, 根据现有临床亚型分类, 心境障碍主要包括各种形式的抑郁症和双相情感障碍, 其中抑郁症的终生患病率为6.8%^[2]。抑郁症是具有临床异质性的一组疾病, 依据国际标准、国内标准或北美区域相应的诊断分类手册, 抑郁症临床特征均包含三大类症状: 躯体症状、情感症状以及相关症状。在临床实践过程中, 很多患者并非以核心症状就诊。基于此, 为探寻临床实践过程中抑郁症患者就诊的原因, 2014年-2017年开展的中国抑郁障碍临床现象学调研结果显示, 在抑郁症患者中, 患者除了符合诊断标准中相应的核心症状条目之外, 还存在较多的对躯体健康的过分担忧、睡眠节律的改变、疼痛以及痛性不适综合征等相关主述以及精力和动力

缺乏、兴趣缺乏等导致的功能缺损。中国抑郁症患者还存在23项症状与9条诊断标准相关, 说明在现有临床工作中, 如果依据症状学进行诊断, 缺乏客观的生物标志物对标, 临床工作存在一定的困扰^[3]。从诊断的角度来讲, 抑郁症患者是一个异质性的疾病群体, 中国抑郁症患者往往存在不同的主述、不同的就诊需求、不同的干预目标以及不同的功能恢复关键点, 那么, 在患者确诊抑郁症后, 基于临床特征或生物标志物对其进行相应的抑郁症亚型区分, 有助于对患者进行个体化治疗。目前抑郁症的治疗存在以下局限性: 缺乏客观的疗效评估指标、未能充分考虑不同亚型的异质性、药物治疗临床治愈率较低、不同治疗方法的临床循证证据不足、现有临床治疗的脑机制不明^[4]。在抑郁症的预后管理中, 对复发/复燃的预判也依赖于医生的临床经验, 缺乏客观的监测指标与系统^[5]。2016年发表于《Psychological Medicine》的一篇文章^[6]汇总了与抑郁症发生发展相关的因素: 社会心理应激因素、中枢与外周生物学改变等多维度因素交互作用、不同因素之间的正负反馈调节以及遗传易感性。抑郁症的治疗方式探索需要免疫代谢组学、脑电生理、神经影像学、神经心理学和心理生理学等多学科整合。抑郁症的发生发展受多种因素的影响, 提示在

抑郁症的临床症状背后,可能存在大脑结构和神经环路功能异常、中枢神经系统单胺递质/受体或药理机制的新靶点异常、应激性社会心理因素导致的中枢和外周炎症指标异常、神经内分泌指标异常以及基因异常等。

2 亟待研究的科学问题

2.1 神经影像学中的科学问题

神经影像包含静息态网络功能和任务态网络功能。人类在进行活动时,不同脑区神经功能相互调控,形成神经环路。内在脑部环路的调控机制包括默认网络、执行控制网络、情绪调控网络、视觉网络和运动网络等。对抑郁症患者或伴发抑郁障碍的精神疾病患者而言,其特定脑区构成的神经环路存在功能异常。静息态功能磁共振可显示与抑郁症发生发展相关联的神经环路,这些神经环路在特定疾病或症状中会出现功能上调或下调^[7]。本课题组通过功能神经环路的研究,探索抑郁症患者大脑不同脑区之间白质纤维的连接和静息态功能连接,并对抑郁症与双相情感障碍抑郁发作进行区分,结果显示,抑郁症患者内在固有连接受损、突显网络白质纤维连接和动态功能连接失衡,通过大脑白质纤维变化,结合功能磁共振,可以较好地早期对抑郁症和双相情感障碍抑郁发作进行鉴别,区分率达 78.53%^[8-9]。在后续研究中,除了从神经功能环路进行研究,还可以对抑郁症患者特定的脑区进行定位,对前额叶、顶叶和颞叶三个脑区的微观亚区进行治疗学预测,探索对抑郁症的治疗起关键调控作用的脑区。解决这些关键问题,需要构建脑图谱,探索核心脑区以及触发抑郁症在治疗过程中发生逆转的机制。

2.2 神经免疫中的科学问题

一项关于抑郁症在中枢神经免疫方面的 meta 分析从神经递质、神经内分泌以及大脑整体和局部活动之间进行了关联分析,表明存在与抑郁症患者大脑功能活动整体的脑电和脑影像变化相关联的神经细胞所分泌的炎症因子,包括单胺类神经递质、谷氨酸、脑源性神经营养因子、白介素以及微观的离子通路机制等^[10]。本课题组利用慢性轻微不可预测应激大鼠构建抑郁障碍模型,造模成功的大鼠糖水摄入量减少、活动范围和活动量减少、血液中炎症因子水平增高;氟西汀可以下调抑郁模型大鼠的炎症因子水平。在针对抑郁症患者的临床研

究中,可通过分析抑郁症患者外周血犬尿氨酸代谢通路的分子水平,评估抑郁症患者的严重程度以及是否存在自杀风险,并分析哪些分子指标能够预测抑郁症整体治疗效果、应答率以及远期预后。

神经递质的研究也是抑郁症神经生化机制的重要组成部分。目前,全球范围内,针对抑郁症的治疗策略主要为单胺类神经递质,如 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺。美国研发的艾司氯胺酮针对犬尿氨酸代谢通路和谷氨酸代谢通路的新靶点,对抑郁症患者的自杀干预具有一定的作用,但艾司氯胺酮可能存在一定程度的滥用和依赖的风险,临床管理存在困难,应结合中国临床现状,制定针对依赖和滥用风险的完备管理策略,规范医疗行为。

由于技术手段的限制,目前研究很难在抑郁症患者载体中对中枢神经系统和神经递质进行微观的分子机制研究,仅在动物实验中找到了相关验证的可能性。在未来针对中枢免疫和抑郁症神经生化机制的研究中,应着重探讨中枢免疫和外周炎症指标相关研究证据之间的联系,分析中枢免疫与神经生物化学、蛋白组学和代谢组学等不同维度之间的相关机制,并在诊断和治疗过程中进行抑郁症生物标志物的筛选。

2.3 脑电生理方面的科学问题

在脑电生理中,高精密度脑电可以记录大脑皮层的电活动,是一种非侵入性、具有临床操作性、时空精准性较强的技术手段。本课题组基于高精密度脑电构建了不同亚型的抑郁症患者脑电特征模型。在中国抑郁症患者中,存在非典型特征型抑郁、内源性抑郁、焦虑躯体化的抑郁症等临床亚型,以上三类亚型占中国抑郁症患者的绝大多数。非典型特征型抑郁症首先符合抑郁症诊断标准,并具有 4 个非典型的临床抑郁症的相关症状(贪睡、贪吃、情绪易波动、人际关系敏感)。抑郁症患者对奖赏敏感度下降,反馈负波的波幅下调^[11]。既往研究表明,与典型性抑郁症患者相比,非典型性抑郁症患者对响度诱发电位敏感,脑电 N800 和 P100 的潜伏期更长;典型性抑郁症患者的波幅低于其他亚型患者;在事件相关电位中,不同亚型的抑郁症患者治疗前后 P300 和 MMN 潜伏期差异有统计学意义,接受抗抑郁药物治疗后,典型性抑郁症患者出现 P300 的潜伏期和波幅改变^[12]。由以上研究结果可知,高精密度脑电指标可以对临床干预效果进行评估。2020 年发表于《Nature Biotechnology》的一篇文章报道了将高精密度脑电应用于其他疾病的临床诊

疗过程^[13],提示高精密度脑电可以转换到精神科临床并用于抑郁症的研究。但目前高精密度脑电能否应用于真实的临床世界,还需大样本临床队列研究进行验证。

2.4 基于神经环路(脑电、脑影像)的物理调控

在抑郁症患者的工作记忆方面,将经颅磁刺激作为干预手段,探究脑电和脑影像在抑郁症患者认知缺损中的变化情况、相应指标和调控过程,并进行精准定位。在国际上,不仅有脑电和脑影像两个维度进行精准导航的个体化物理治疗,还包括电休克治疗和经颅磁刺激治疗。前期,已有利用人工智能算法、影像学技术指标和脑电指标,探究抑郁症的分型,构建非典型特征的抑郁症患者个体化诊疗模型;针对抑郁症的特定症状,探究个体化经颅磁刺激应用的可能性;利用信息化的评估平台,建立标准数据库,研发智能穿戴设备,通过生理心理学指标呈现抑郁症的发生发展情况,用于抑郁症的全病程管理。基于《“健康中国 2030”规划纲要》等国家层面的计划,应着重探究抑郁症诊断的生物学指标,尤其是抑郁症分型标准和研究使用的指标的转化;通过多学科合作,探究新的药物治疗靶点,突破单胺类递质治疗瓶颈,优化小分子药物和物理治疗并将二者有机结合,更好地帮助抑郁症患者。

3 抑郁症研究的战略建议

2030 年脑科学与类脑研究重大项目,是真实世界多中心前瞻性的抑郁症自然队列,该项目拟在全国共 25 家机构收集 6 000 例抑郁症患者并进行 3 年的自然随访,观察患者的变化情况;采集抑郁症患者的临床特征、脑电、脑影像、血液样本以及神经心理学指标,构建抑郁症患者在真实世界中的标准化数据库,探究除临床诊断指标外的客观生物标志物,并将这些指标更好地应用于临床。

根据目前抑郁症的临床困境和挑战,提出两方面战略建议:第一方面,关于抑郁症脑机制与客观生物学诊断;第二方面,针对抑郁症的脑机制,探究治疗与管理的新方法。从抑郁症的脑机制角度出发,采用相应的研究手段和技术,对抑郁症患者队列进行影像学、电生理学、中枢免疫和外周血以及中枢炎症组学特征的探究,并在动物模型中进行微观验证,将临床研究和基础研究有机整合,在对抑郁症临床症状进行评估的同时,构建用于诊断以及区分抑郁症亚型的模型。在抑郁症的治疗方面,筛选客观的疗效预测指标,对抑郁症进行临床亚型区

分,并基于亚型进行治疗优化,包括药理机制的探究、神经调控的方案探究、免疫调节以及干细胞移植等。利用大数据以及智能化技术手段,融合多维度指标,监测抑郁症患者全程生命周期、康复状态、复发风险、自杀风险等,对患者进行全病程管理。

参考文献

- [1] Smith K. Mental health: a world of depression [J]. *Nature*, 2014, 515(7526): 181.
- [2] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [3] Ohayon MM, Schatzberg AF. Using chronic pain to predict depressive morbidity in the general population [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(1): 39-47.
- [4] Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets [J]. *Science*, 2012, 338(6103): 68-72.
- [5] Lopresti AL, Maker GL, Hood SD, et al. A review of peripheral biomarkers in major depression: the potential of inflammatory and oxidative stress biomarkers [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 48: 102-111.
- [6] Wittenborn AK, Rahmandad H, Rick J, et al. Depression as a systemic syndrome: mapping the feedback loops of major depressive disorder [J]. *Psychol Med*, 2016, 46(3): 551-562.
- [7] 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.
- [8] Zhang H, Qiu M, Ding L, et al. Intrinsic gray-matter connectivity of the brain in major depressive disorder [J]. *J Affect Disord*, 2019, 251: 78-85.
- [9] Zhang H, Palaniyappan L, Wu Y, et al. The concurrent disturbance of dynamic functional and structural brain connectome in major depressive disorder: the prefronto-insular pathway [J]. *J Affect Disord*, 2020, 274: 1084-1090.
- [10] Felger JC, Treadway MT. Inflammation effects on motivation and motor activity: role of dopamine [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 216-241.
- [11] 吴海燕, 王心羽, 高晨阳, 等. 抑郁症愉快感缺失的脑电反馈负波特征 [J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(3): 237-242.
Wu HY, Wang XY, Gao CY, et al. Characteristics of feedback negativity of anhedonia in depression [J]. *Chinese Journal of Psychiatry*, 2020, 53(3): 237-242.
- [12] Wang Y, Li C, Liu X, et al. P300 event-related potentials in patients with different subtypes of depressive disorders [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 13: 1021365.
- [13] Wu W, Zhang Y, Jiang J, et al. An electroencephalographic signature predicts antidepressant response in major depression [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(4): 439-447.

(收稿日期:2023-10-08)

(本文编辑:陈霞)