

抑郁症病因及诊断方法的研究进展

包涵¹, 刘永义^{2*}

¹内蒙古医科大学精神卫生学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古自治区精神卫生中心, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2023年3月11日; 录用日期: 2023年4月7日; 发布日期: 2023年4月14日

摘要

抑郁症作为全球21世纪精神卫生工作的重点, 病因及发病机制至今仍无定论, 本文综述了神经、免疫、内分泌等多种影响抑郁症的致病因素, 以及抑郁症的诊断手段, 其中脑电超慢涨落图技术及其对抑郁症诊断的辅助作用可作为目前抑郁症研究的新角度被着重阐述。

关键词

抑郁症, 神经递质, 脑电超慢涨落图技术

Progress in Etiology and Diagnosis of Depression

Han Bao¹, Yongyi Liu^{2*}

¹School of Mental Health, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Inner Mongolia Mental Health Center, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 11th, 2023; accepted: Apr. 7th, 2023; published: Apr. 14th, 2023

Abstract

As the focus of global mental health work in the 21st century, the etiology and pathogenesis of depression are still inconclusive. This article reviews the pathogenic factors of depression, such as nerve, immunity, endocrine and so on, and the diagnostic methods of depression. Among them, Encephalofluctuograph Technology and its auxiliary role in the diagnosis of depression can be emphasized as a new angle of depression research.

*通讯作者。

Keywords

Depression, Neurotransmitter, Encephalofluctuograph Technology

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

抑郁症(depression)是常见的精神障碍之一,其患病率及发病率呈逐年上升趋势,影响全球超过 1.63 亿人。抑郁症给患者带来了巨大的心理及经济负担,损害了其社会功能和生活质量。抑郁症的主要症状学表现为显著而持久的心境低落、兴趣减退、快感缺乏、思维迟缓、认知功能受损,严重者甚至自责自罪产生自杀的行为[1],因其复发率高、致残率高和疾病负担较重等原因已成为 21 世纪精神卫生工作的重点。然而,根据中国 15 项抑郁症患者研究的荟萃分析表明,只有 19.5% 的患者得到了治疗,这可能是由于患者没有向医疗保健专业人员披露其症状,也没有寻求专科精神卫生支持[2],同时也与我国精神专科能力建设存在不平衡、不充分[3],检查(测)、诊断手段不足有关,尤其是特异性的辅助检查手段亟待丰富和完善[4]。

2. 抑郁症的病因及发病机制

抑郁症的发生与遗传、心理、社会和环境等多种因素有关,其发病机制涉及神经、内分泌、免疫等多方面的因素。抑郁症具有病因未明、慢性迁延性的特点,其病因和发病机制至今尚无定论,缺乏特异的生物学指标。

2.1. 抑郁症的神经递质学说

抑郁症病因的推论至今仍无定论,但神经递质假说已经基本被全世界所公认,该假说认为抑郁症的病因与不同神经递质的异常分布有密切关联。如认为抑郁症的发病与脑脊液中 γ -氨基丁酸(GABA)水平降低[5]或大脑皮质区域 GABA 水平降低密切相关[6] [7]。学者发现单胺类神经递质如 5-羟色胺(5-HT)和多巴胺(DA)浓度的降低也可诱导抑郁症发生[8],研究显示患者血清中吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)的活性明显升高,导致 5-HT 在突触间隙的浓度下降。且患者体内高浓度的多巴胺转运蛋白(DAT)能使突触末梢增加对 DA 的回收,进而使突触间隙 DA 的浓度降低,最终诱发抑郁症的发生[9]。

5-HT 主要分布在松果体和下丘脑中[10], 5-HT_{1A} 及 5-HT_{2A} 受体分别参与调节了多种情绪行为,它们与“情绪环路”的脑区有着密切的关系[11],研究表明当 5-HT 发生变化时,小鼠会出现焦虑、紧张等类抑郁症状[12]。兴奋性神经递质 DA 的主要作用是参与奖赏及控制情绪[13],广泛来源于黑质及中脑腹侧被盖区。研究表明,DA 神经元活动水平的高低与小鼠的焦虑抑郁样情绪产生的多少呈正相关[14]。侯彩兰等[15]采用酶联免疫吸附法对 40 位抑郁障碍患者进行数据研究,研究结果显示:曾出现自杀行为的患者的脑内去甲肾上腺素(NE)含量高于未出现自杀观念和很少出现自杀观念的患者,这说明 NE 作为神经递质时,其变化与焦虑、自杀、认知、临床严重程度等有关。

2.2. 抑郁症的细胞因子假说

研究发现,外周细胞因子通过血脑屏障后进入脑内与中枢细胞因子结合后作用于中枢神经系统从而

导致抑郁症的发生[16]。学者在临床研究发现抑郁症患者的免疫系统受到抑制,如抑郁症患者外周血中白细胞亚群会发生改变、NK细胞的细胞毒作用受到损伤、噬中性粒细胞吞噬作用及淋巴细胞对促有丝分裂原的增殖反应均会降低。Maes等发现抑郁症与慢性炎症有关,提示患者体内存在免疫激活,在其实验中观察到重度抑郁症患者血液中阳性急性期蛋白血浆浓度升高,而阴性急性期蛋白则相反,而这两种蛋白血浆浓度的升高和阴性急性期蛋白血浆浓度降低被认为与炎症反应有关[17],这为抑郁症与慢性炎症之间的联系提供了一定证据。

2.3. 抑郁症的脑结构学改变

有研究表明,与对照组相比抑郁症患者表现出右额叶边缘系统萎缩、额叶眶区细胞萎缩及左侧海马体轻微结构性改变[18],这些结构学改变可能引起额叶区功能障碍,如导致抑郁症患者的前额叶皮质血流量和代谢减少从而影响该脑区的生理功能,并可能作为认知缺陷的器质性基础[19]。

3. 抑郁症诊断手段(症状学诊断)

由于精神障碍的疾病特殊性,在抑郁症及其他精神障碍的诊断过程中,主要依靠病史及症状学表现进行评价。随后又根据抑郁症患者的共同症状制定了精神科量表。在各类精神障碍的诊断、严重程度评估、临床预后及药物疗效的判断上,精神科量表都是不可或缺的工具之一,根据多年临床应用,以精神科临床量表作为辅助工具确定患者各个临床症状的轻重程度已较为成熟。近年来,辅助精神障碍诊断的多项新技术开始出现并迅速发展,如功能性近红外光谱成像、眼动仪及脑涨落技术。

3.1. 功能性近红外光谱

功能性近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)目前应用于研究精神分裂症、焦虑、人格障碍等精神疾病,因其安全、便携、无创、相对经济等优势,广泛地运用于抑郁症相关研究中。AKIYAMA等[20]应用fNIRS对抑郁症患者的双侧额叶皮质进行的研究发现,相比于没有强制症状的抑郁症患者,有强制症状的抑郁症患者的左侧背外侧前额叶皮质的激活明显减少,为抑郁症患者认知功能障碍提供客观证据。在Schecklmann[21]的研究中分别纳入抑郁症患者、双相情感障碍患者和健康对照组,采用fNIRS对其进行研究发现:除对照组外,两组患者前额叶皮质的背外侧和腹外侧均出现了氧合血红蛋白浓度降低的现象,而抑郁症组和双相组之间差别无统计学意义。

3.2. 眼动仪的发展现状

眼动检查反映了病人的认识、注意力及回忆比较等方面的认知功能,对抑郁症认知功能的研究起到了关键作用。李瑜[22]等将抑郁症患者和健康人分别划为实验组和对照组并均进行眼动检查,结果显示:① 注视稳定性任务,与实验组相比,抑郁症患者注视、跳视次数及路径均增加而注视时间出现缩短,且以上现象在有无干扰任务时均不会改变。② 跳视任务,抑郁症患者反向跳视潜伏期增加而反向跳视峰速减小,③ 自由视图任务,抑郁症患者平均注视时间延长而扫视次数减少。学者研究发现,焦虑症状与朝向跳视幅度呈负相关而与反向跳视潜伏期呈正相关,抑郁障碍症状与自由视图任务的注视、跳视次数、扫视路径呈负相关而与平均注视时间呈正相关。由此可见:实验组与对照组相比在眼动指标方面存在一定差异,且患者的焦虑、抑郁症状与眼动指标存在一定的联系。

3.3. 脑电超慢涨落图技术(ET)的发展现状

最初,梅磊教授采用计算机扫描等多种先进技术从脑波非平衡涨落过程中提取深层次信息,用以记录大脑活动时表现出的慢电变化。梅磊教授提出的“脑电超慢涨落理论”认为在脑电波中隐含着超慢

涨落信号, 不同频率的脑涨落对应着各种神经递质的活动情况, 人们以此为基础研制出脑电超慢涨落图技术(Encephalofluctuograph Technology, ET), 并认为该技术建立了脑电与神经递质之间的关系。

ET 是由我国首创并推广完善的世界先进技术。学者认为该技术利用脑电波某些频率成分的涨落信息反映了脑内神经递质的具体含量或其功率[23]。根据文献检索, ET 通过基频 S 谱系反映脑内神经递质的振荡反应。S 谱系包括 S0-S255 系, 其中 S1、S2、S4、S5、S7、S11 分别对应的神经递质 GABA、Glu、5-HT、Ach、NE 和 DA 在精神障碍的发病中起关键作用。通过分析 ET 结果可以判断精神障碍患者大脑所处的状态, 如是否存在缺氧、兴奋、疲劳、或抑郁状态, 以指导临床对抑郁症、精神分裂症、双相情感障碍等相关疾病的治疗[24]。

3.4. 脑电超慢涨落图技术在抑郁症方面的研究及进展

目前为止, 在国外资料库中, 极少出现脑涨落与精神障碍诊断评估的相关文献。在国内, 基于该技术开发出了脑电超慢涨落仪。曾远明等人[25]首次应用脑电超慢涨落仪分析了 183 名正常人的神经递质, 并给出正常范围参考值, 除此之外, 我国对于此项技术的研究大多是以脑涨落技术为基础, 观察各种精神障碍患者脑内神经递质的异常变化。

以抑郁症的临床研究为例, 王援朝[26]等发现抑郁症病人脑内 5-HT、INH、NE 的平均值高于对照组, 兴奋性神经递质(如 Ach、DA、EXC)平均值低于对照组。李佳等[23]使用 ET 技术对抑郁症患者观察显示: Ach 相对功率较对照组高, 5-HT、DA 相对功率较对照组低, 这表明抑郁症患者脑内存在 5-HT、DA、Ach 相互关系的紊乱。许维春等[27]通过对抑郁症患者脑内神经递质变化进行研究发现, GABA、Glu、5-HT 相较于正常值增高, NE、DA、Ach 相较于正常值降低。在药物治疗后 2、4、6 周分别与治疗前比较发现 GABA、Glu 水平有所下降, 5-HT、DA、NE、Ach 水平升高。

上述研究者报道的结论不完全一致, 有学者认为这是由于抑郁症患者脑内神经递质的变化存在复杂性或双向性[24], 但并不能排除 ET 自身的不可靠性导致前述研究结果的不一致。

4. 小结与展望

ET 在临床应用越来越普遍, 随之而来的关注和质疑声也越来越多, ET 对于抑郁症及各类精神障碍的研究显示, 对于同种疾病, 不同学者进行研究时并不能得出完全一致的结果, 虽然可能与抑郁症及各类精神障碍的神经递质病因的相反性有关, 但该技术本身的可靠性也成为我们不可忽视的问题, 本文列出多项研究, 目的为论述脑电超慢涨落图技术的可靠性研究亟待验证。在各类精神障碍中, 抑郁障碍的神经递质病因学说较为成熟, 所以以抑郁症为例验证 ET 在临床的可行性是非常有必要且有价值的。相信随着 ET 在临床的广泛应用, 不仅可以证实该技术的科学性和可靠性, 也将有利于我们对各类精神障碍的病因学进行进一步研究, 从而论证各类精神障碍的共同病因的可能性。

参考文献

- [1] 柴玉慧, 蔡雅文, 缪明星, 等. 外泌体 miRNAs 在抑郁症中的作用及作为其生物标志物的研究进展[J]. 中国新药杂志, 2021, 30(16): 1466-1470.
- [2] Qi, H., Zong, Q.Q., Lok, G.K.I., *et al.* (2019) Treatment Rate for Major Depressive Disorder in China: A Meta-Analysis of Epidemiological Studies. *The Psychiatric Quarterly*, **90**, 883-895. <https://doi.org/10.1007/s11126-019-09666-9>
- [3] Xiang, Y.T., Ng, C.H., Yu, X., *et al.* (2018) Rethinking Progress and Challenges of Mental Health Care in China. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, **17**, 231-232. <https://doi.org/10.1002/wps.20500>
- [4] Zhao, X., Liu, L., Hu, C., *et al.* (2017) Necessity and Feasibility of Improving Mental Health Services in China: A Systematic Qualitative Review. *The International Journal of Health Planning and Management*, **32**, 363-371. <https://doi.org/10.1002/hpm.2437>

- [5] Levinson, A.J., Fitzgerald, P.B., Favalli, G., *et al.* (2010) Evidence of Cortical Inhibitory Deficits in Major Depressive Disorder. *Biological Psychiatry*, **67**, 458-464. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.025>
- [6] Godfrey, K.E.M., Gardner, A.C., Kwon, S., *et al.* (2018) Differences in Excitatory and Inhibitory Neurotransmitter Levels between Depressed Patients and Healthy Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Psychiatric Research*, **105**, 33-44. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.08.015>
- [7] 苏日娜. 改良电痉挛治疗抑郁症疗效及患者血清 C 反应蛋白变化[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(14): 2490-2491.
- [8] Han, Y., Khodr, C.E., Sapru, M.K., *et al.* (2011) A microRNA Embedded AAV α -Synuclein Gene Silencing Vector for Dopaminergic Neurons. *Brain Research*, **1386**, 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.02.041>
- [9] Zaaijer, E.R., Van Dijk, L., De Bruin, K., *et al.* (2015) Effect of Extended-Release Naltrexone on Striatal Dopamine Transporter Availability, Depression and Anhedonia in Heroin-Dependent Patients. *Psychopharmacology*, **232**, 2597-2607. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3891-4>
- [10] 翟天柱, 沈宗霖, 许秀峰. 5-羟色胺 1A 受体及其基因 rs6295 位点多态性与抑郁症的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(4): 631-635.
- [11] Kinn, A.M., Grønli, J., Fiske, E., *et al.* (2008) A Double Exposure to Social Defeat Induces Sub-Chronic Effects on Sleep and Open Field Behaviour in Rats. *Physiology & Behavior*, **95**, 553-561. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2008.07.031>
- [12] 曹丰睿, 刘丹, 薛娟, 等. 5 羟色胺受体-7 在抑郁症中的研究进展[J]. 医学与哲学, 2018, 39(14): 58-60, 67.
- [13] Kim, J., Ham, S., Hong, H., *et al.* (2016) Brain Reward Circuits in Morphine Addiction. *Molecules and Cells*, **39**, 645-653. <https://doi.org/10.14348/molcells.2016.0137>
- [14] 李永丰, 钱召强. 慢性神经痛对中脑腹侧被盖区多巴胺神经元活动水平的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2018, 24(11): 815-822.
- [15] 侯彩兰, 贾福军, 陈佐明, 等. 重性抑郁症患者脑脊液中 P 物质、神经肽 Y、5-羟色胺及去甲肾上腺素含量的研究. 中华精神科杂志, 2005, 38(4): 198-201.
- [16] Raison, C.L., Capuron, L. and Miller, A.H. (2006) Cytokines Sing the Blues: Inflammation and the Pathogenesis of Depression. *Trends in Immunology*, **27**, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.it.2005.11.006>
- [17] Maes, M. (1995) Evidence for an Immune Response in Major Depression: A Review and Hypothesis. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, **19**, 11-38. [https://doi.org/10.1016/0278-5846\(94\)00101-M](https://doi.org/10.1016/0278-5846(94)00101-M)
- [18] Shah, P.J., Glabus, M.F., Goodwin, G.M., *et al.* (2002) Chronic, Treatment-Resistant Depression and Right Frontal-Striatal Atrophy. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, **180**, 434-440. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.5.434>
- [19] Ferrier, I.N. and Thompson, J.M. (2002) Cognitive Impairment in Bipolar Affective Disorder: Implications for the Bipolar Diathesis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, **180**, 293-295. <https://doi.org/10.1192/bjp.180.4.293>
- [20] Akiyama, T., Koeda, M., Okubo, Y., *et al.* (2018) Hypofunction of Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Depression during Verbal Fluency Task: A Multi-Channel Near-Infrared Spectroscopy Study. *Journal of Affective Disorders*, **231**, 83-90. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2018.01.010>
- [21] Schecklmann, M., Dresler, T., Beck, S., *et al.* (2011) Reduced Prefrontal Oxygenation during Object and Spatial Visual Working Memory in Unipolar and Bipolar Depression. *Psychiatry Research*, **194**, 378-384. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.01.016>
- [22] 李瑜, 许扬扬, 夏梦青, 等. 抑郁障碍的眼动指标研究[J]. 上海精神医学, 2016, 28(6): 326-334.
- [23] 李佳, 李雷俊, 张晋磊. 抑郁症中枢神经递质功能的脑涨落图分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(4): 219, 227, 245.
- [24] 张云淑, 栗克清, 崔利军. 脑电超慢涨落图技术的基本原理及在精神疾病中的应用[J]. 中国健康心理学杂志, 2011, 19(1): 118-120.
- [25] 曾远明, 李长清, 胡常林. 脑电超慢涨落图的正常参考值[J]. 现代医药卫生, 2004, 20(15): 1522-1523.
- [26] 王援朝. 抑郁症精神分裂症强迫症脑电超慢涨落图分析[J]. 临床神经电生理学杂志, 2006, 15(3): 182-183.
- [27] 许维春, 王新瑞, 马德林, 等. 脑电超慢涨落图在抑郁症治疗中的临床应用[J]. 中国行为医学科学, 2008, 17(1): 16-18.