

抑郁易感性因素的神经机制

王康程^{①②}, 王韬^{③④⑤}, 蒙杰^{①②}, 谢鹏^{④⑤}, 邱江^{①②*}

① 西南大学心理学部, 重庆 400715;

② 西南大学认知与人格教育部重点实验室, 重庆 400715;

③ 重庆医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400016;

④ 神经生物学重庆市重点实验室, 重庆 400016;

⑤ 重庆医科大学神经科学研究中心, 重庆 400016

* 联系人, E-mail: qiujiang318@swu.edu.cn

2015-09-16 收稿, 2015-10-03 修回, 2015-10-09 接受, 2016-01-05 网络版发表

国家自然科学基金(31571137, 31271087)、重庆市自然科学基金(cstc2015jcyjA10106)和中央高校基本业务费创新团队项目(SWU1509383)资助

摘要 抑郁症是一种常见的精神类疾病, 导致其发病的影响因素众多, 但其神经机制尚不清楚. 本文首先回顾了与抑郁易感性有关的认知理论, 包括Beck提出的认知模型理论以及Abramson提出的抑郁无望理论模型. 其次, 从遗传因素、外部环境因素以及个体心理因素3个方面阐述了易感性因素对抑郁影响及其作用的神经机制. 最后, 基于认知神经科学的现状和局限性并结合抑郁研究现状, 提出了抑郁研究可能面临的挑战和对未来研究展望. 具体而言, 未来研究应从统计建模的角度出发, 整合基因-脑影像-行为大数据, 先从横向研究角度比较探讨和分析抑郁形成的各种影响因素, 建立有效的因素模型; 再从纵向跟踪的角度探明各种易感因素在抑郁发生中的作用机制, 建立抑郁的预测模型; 最终实现基于基因-脑影像-行为大数据的融合, 从而对抑郁的发生和发展进行有效的预测和早期干预, 降低抑郁症的发病率.

关键词 抑郁, 易感性因素, 神经机制, 预测模型

据世界卫生组织统计, 全世界至少有3亿5千万人患有抑郁症. 其中, 每年因抑郁导致自杀的人数多达100万, 而因抑郁企图自杀者高达2000万人次(引自世界卫生组织网站). 抑郁症不仅影响了个人和家庭的生活质量, 同时也给社会带来了严重的经济负担^[1,2]. 迄今为止, 对抑郁症病理机制的研究众多. 从基因角度, 对全基因组进行分析的结果发现了很多与抑郁相关联的基因^[3-5]; 从蛋白质组学角度, 找出了一些蛋白诊断标志物^[6]; 从认知角度, 阐述了基因-环境-个体之间相互作用的机制^[7,8]. 但是, 对于抑郁症发病的原因至今没有一个明确的结论.

现代医学认为, 疾病重在“早发现, 早治疗”. 因

此, 抑郁发病的早期预测和诊断正成为抑郁症研究的大趋势^[9]. 研究发现从基因角度, 具有抑郁家族史的个体有较大的患抑郁的风险^[10]; 而早期有压力的生活事件对个体后期产生抑郁情绪的影响重大^[11]; 此外, 个体稳定的人格特征(如较高的神经质)也在很大程度上预测后期罹患抑郁的风险^[12]. 这些对抑郁有重要影响的因素, 称为抑郁易感性因素. 阐释抑郁易感性因素以及其神经机制不仅有助于阐释抑郁发病的病理机制, 而且对抑郁发病的早期预测、早期诊断起至关重要的作用.

因此, 本文从抑郁症风险因素, 即抑郁症易感性因素角度出发, 首先介绍了抑郁易感性相关的理论,

引用格式: 王康程, 王韬, 蒙杰, 等. 抑郁易感性因素的神经机制. 科学通报, 2016, 61: 654-667

Wang K C, Wang T, Meng J, et al. Neural mechanisms underlying susceptibility factors in depression (in Chinese). Chin Sci Bull, 2016, 61: 654-667, doi: 10.1360/N972015-00579

其次从易感性有关的基因、外部环境以及个体心理等3个方面介绍了这些因素的研究现状及其对抑郁影响的神经机制。最后,本文提出建立抑郁早期预测模型可能的方法,以期为研究者提供新的研究视角,以及为抑郁症的预测及早期干预和治疗提供理论支持。

1 抑郁易感性相关理论

抑郁症发病机制的经典理论主要包括Beck^[13]于1967年提出的认知模型理论、Abramson等人^[14]于1989年提出的抑郁无望理论。

1.1 认知模型理论

Beck^[13]首次提出抑郁的认知模型理论,使人们对抑郁的发病机制产生了一个整体认识。认知模型理论认为,抑郁发生、发展的主要原因是抑郁症病人获得和加工较多的负性偏差信息^[7,13,15]。具体来说,个体大脑中已有的知识经验(即图式)是影响个体对外界负性刺激进行编码、组织、存储以及提取的关键因素。它决定着个体如何解释所经历的事件。早期负性事件、基因以及个体认知、人格特点是导致个体产生负性自我参照图式的主要因素。如果个体在早期遭遇了一些重大的生活创伤事件(如家庭暴力、性虐待等),它们可能使个体产生负性自我参照图式。在以后生活中,个体遇到其他应激事件(如失恋等)时,负性自我参照图式可能被激活^[15],它将使个体对自己、周围环境以及未来产生有偏差的负性信息加工。最新脑成像研究发现,偏差的信息加工可能是由认知抑制缺陷导致的^[16]。随后,信息加工偏差会导致个体产生沉浸式反应方式^[17],进而使个体对自我、周围环境以及未来产生持久的负性认知加工。最终,导致个体产生并长期处于抑郁状态。

1.2 抑郁无望理论

Miller和Seligman^[18]于1975年在大学生被试身上重复出了动物实验上的习得性无助的结果,第一次用习得性无助理论来解释人类抑郁。习得性无助理论认为,当个体面对不可控事件时,动机将减弱并形成不可控期望;其次,当个体重复经历不可控事件时,不仅对不可控事件产生不可控期望,也将泛化到其他不相干事件上,进而产生无助感和消极行为,最终导致抑郁。Abramson等人^[19]将社会心理学里的归因概念引入到了习得性无助理论,认为无助感不是

个体经历的必然结果,而是取决于个体的归因方式。他认为个体只有将负性事件归因为稳定的、普遍的以及内部的原因时,才会产生抑郁。

Abramson等人^[14]在之前研究的基础上提出了抑郁的子类型——无望性抑郁,并认为无望感是无望性抑郁症状的关键起因。无望感的主要特点是:(i)对事件结果的消极期待;(ii)对改变消极结果的无助感。此外,无望是否导致抑郁还受到其他因素的影响,其中最大的诱因为负性生活事件作为压力源,其次为个体本身的认知易感性因素,即个体进行归因时是否具有泛化性特点。他们认为只有认知易感性因素与负性生活事件带来的因素交互才能对抑郁的发生、发展起着重要的作用,并将其称作整合的认知易感性-应激交互模型。

1.3 抑郁易感性因素的指标体系

综合认知模型理论和抑郁无望理论,可以发现基因、早期负性生活事件、个体的人格特质、沉浸、压力刺激源以及个体的归因方式等因素对抑郁有重要影响^[7,8,14]。早期负性生活事件和压力刺激源都是与压力相关的因素,因此统称为压力。而与之对应的是社会支持。大量研究发现社会支持可以对抑郁起到缓冲作用^[20,21]。这些对抑郁有重要影响的因素称为抑郁易感性因素。这些因素可能会导致个体产生抑郁症状最根基的异常。例如,Beck模型中,压力事件会导致个体产生负性自我参照图式,人格、基因等对此也有重要影响^[8];无望理论中,归因因素会导致个体产生无望感^[14]。个体产生了抑郁最根基的异常之后,一旦被其他负性事件激活,就会表现出其他的行为异常或生理异常。因此,阐释抑郁易感性因素不仅有助于阐释抑郁发病的病理机制,而且对抑郁发病的早期预测、早期诊断起至关重要的作用。

对这些因素分门别类,可以按照是否为个体有关因素先分为外部环境因素(压力、社会支持)以及个体因素(基因、人格特质、沉浸、归因方式)。再将个体因素按照是否是先天因素分为遗传因素(基因)以及后天个体心理因素(人格特质、沉浸、归因方式)。

抑郁易感性因素的3个方面和大脑的活动或结构存在关联并产生着重要的影响。而抑郁发病的认知神经生物模型^[8]认为,个体增强的皮层下情绪加工和减弱的自上而下的认知控制能力失调是导致抑郁的主要神经因素。它主要包括以下2个方面。(i)边缘

系统的活动过度导致自下而上的通路异常;主要是由于杏仁核的情绪加工异常增强,进而通过膝下扣带、尾状核、苍白球、壳核以及海马,最后传递到前额皮层.对情绪刺激的异常加工导致个体不能准确地解释环境中的信息.(ii)前额区域(额顶网络以及前扣带等区域)衰减的自上而下的认知控制能力^[22].认知控制区域不能有效地抑制边缘系统紊乱的活动,这将增强个体偏差的认知加工,从而使个体长期处于抑郁状态.抑郁易感性因素相关联的大脑神经活动或者结构基础和抑郁症异常的大脑活动或解剖结构是否存在关联呢?下面,本文将从遗传因素、外部环境因素以及个体心理因素3个方面来阐述抑郁易感性因素相关的神经机制,探讨它们是否与抑郁发病相关的边缘系统以及前额区域有关联.

2 抑郁易感性因素的神经机制

2.1 遗传因素对抑郁影响的神经机制

双生子研究发现,抑郁症受大约37%遗传因素影响^[4].然而,近几年来多个全基因组关联分析(genome-wide association study, GWAS)并没有识别出单一的基因易感位点^[23],这一结果可能的解释原因主要是:(i)抑郁症易感性是多基因变异的集合效应,而当前的GWAS研究统计效能较小,不足以鉴别出和疾病相关的单个核苷酸变异位点;(ii)抑郁症本身具有相当的异质性,目前定义可能包含了多个不同遗传因素组合形成的多组疾病的表型.通过不同的症状表型与之对应的遗传因素联合解释抑郁症的异质性可能是一种未来的出路.双生子研究表明,抑郁症的基本归因因素包括3大类神经功能(精神运动性/认知障碍、情感障碍、植物神经障碍)以及决定此3类功能的基因因素^[24].不同维度的症状可能由相应的神经环路结构/功能紊乱所致,而调控环路结构/功能的基因表型及功能研究相对透彻,已经有大量候选基因可供研究^[25].这个思路与划分精神疾病的新概念RDoC(Research Domain Criteria)不谋而合^[26].

前人对一些与应激、抑郁相关的候选基因,如五羟色胺、多巴胺、以及谷氨酸盐等多种神经递质在整个生理过程中不同环节(合成、调控、分解、再摄取等)的相关基因,都进行了研究^[27].其中五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受到了广泛关注,前人

发现抑郁症在五羟色胺通路功能(包括受体、代谢、活动水平等)上都发生改变^[28-30].临床常用药物氟西汀、帕罗西汀、舍曲林等选择性5-HT再摄取抑制药,以该通路作为治疗靶点.五羟色胺从突触间隙到突触前膜起作用这一关键过程取决于五羟色胺转运体(5-HTT)的数量和结合能力,而五羟色胺转运体启动子连锁多态性(serotonin-transporter-linked polymorphic region, 5-HTTLPR)可能在此环节影响大脑神经活动以及个体情绪.

神经影像学研究发现,5-HTTLPR不仅影响情绪相关脑区(如边缘系统海马的体积^[31]和杏仁核活动^[32,33]),同时也影响着调控情绪的前额叶皮质的活动^[33].5-HTTLPR常见有长(L)和短(S)2种变异,Hariri等人^[34]发现在面对负性刺激时,携带短(S)型被试较长(L)型者表现更多焦虑行为,且杏仁核激活强度也显著增加.不仅对有意识刺激,对无意识刺激的面孔表情反应时,5-HTTLPR也会影响杏仁核的活动^[35].此外,还发现HTTLPR短型对海马也起到了一定的调控^[36].有研究表明,额叶-边缘系统的解剖连接也受此基因的调控,短型携带者额-边缘区白质纤维微结构完整性更低,且抑郁缓解率更低^[37].而对于控制系统,Beevers等人^[38]使用经典的点探测任务测试被试对情绪刺激的偏差加工,发现5-HTTLPR短型对外侧前额叶也起到了影响.认知模型理论认为,抑郁是由增强的情绪加工网络与减弱的认知控制网络共同导致的.5-HTTLPR是否对此紊乱的系统产生影响呢?Pezawas等人^[39]通过大样本、多模态研究技术发现5-HTTLPR多态性影响了杏仁核-前扣带这一情绪调节中的反馈环路.Volman等人^[40]通过动态因果分析显示5-HTTLPR短型携带者在对负性面孔反应时杏仁核激活强度是由于前额叶皮层抑制调控能力降低导致的.这些研究结果显示,5-HTTLPR对抑郁相关的认知-情绪调节系统产生了重要影响.

2.2 外部环境因素对抑郁影响的神经机制

以往行为研究发现,导致抑郁的外部环境因素主要涉及个体经历的负性生活事件而知觉到的压力,以及个体所能体验到的社会支持.他们对于大脑神经结构以及功能的影响是长久而广泛的.

(i)压力对抑郁影响的神经机制.当个体面对一些重大负性生活事件(如性虐待、工作丢失等)时,个体会知觉到一定的压力.神经影像学研究发现,个

体知觉压力水平与大脑灰质和白质体积之间存在一定的关系。Li等人^[41]采用基于体素的形态测量学的计算方法,对304名大学生的大脑灰质、白质体积进行分析,发现个体知觉到的压力越高,海马旁回、梭状回和内嗅皮质的灰质体积可能越大,而右侧脑岛体积则越小;在白质方面,知觉压力分数与胼胝体体积呈显著负相关。Zannas等人^[42]通过纵向分析,发现压力导致海马的萎缩。Admon等人^[43]调查了33名士兵,同样发现压力会导致海马的萎缩,而且还发现压力导致的海马与腹内侧前额叶皮质的功能及结构连接强度和适应不良反应有关。McEwen等人^[44]发现压力对前额叶区域的结构和功能也都产生较大影响,并且随着年龄增加,前额叶区域对压力的复原力逐渐减弱。这些研究结果表明,压力对皮层下海马区域以及前额叶区域产生较大影响,而这些区域是抑郁异常的认知-情绪调节系统的重要脑区^[8,45,46]。Treadway等人^[47]不仅发现压力和抑郁有显著关系,并且进一步发现,海马体积大小与前额叶皮层厚度和抑郁复发次数显著相关。

生物化学相关研究进一步揭示了压力对抑郁影响的生理机制。当个体处于压力情景时,大脑将激活HPA轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis),促使肾上腺产生大量糖皮质激素,大脑不同区域的受体会接受到激素并受到影响^[48]。这些激素对大脑功能将产生长期影响^[49]。具体而言,在怀孕期间受到压力或者负性事件影响,生出的孩子体重会较轻。如果母亲关爱再减少,那么就会导致个体在成年期时出现海马萎缩^[50]。研究还发现,怀孕期间的母亲伴有压力、抑郁将使得孩子在出生后6个月^[51]、5年^[52]甚至10年后^[53],HPA轴活动都会亢奋。HPA轴的持续亢奋会在一定程度上影响个体认知活动。如果个体儿童早期经历较多的压力事件,那么在青少年时期的糖皮质激素水平也将增加^[54]。较高的糖皮质激素水平将会使个体罹患抑郁的风险提高,并且会使额叶以及前扣带体积萎缩^[55]。对于老年人,纵向研究发现糖皮质激素水平和海马体积以及记忆能力呈负相关,此外对前额区域的神经坏死以及活动也将产生负性影响^[56]。因此,长期处于压力状态会促使个体释放大量糖皮质激素,影响海马、前额区等与抑郁相关的脑区的结构以及活动。

(ii) 社会支持对抑郁影响的神经机制。在面对压力时,个体受到的社会支持对防止抑郁的发生会

产生一定的缓冲作用^[57,58]。社会支持两大重要组成成分为领悟社会支持和给予社会支持^[21]。

行为研究发现,实际的社会支持是通过个体领悟到的社会支持来对抑郁情绪起缓冲作用^[58]。也就是说,即使有较多的实际社会支持,个体不能领悟到社会支持,那么对抑郁情绪不能起到有效的缓冲作用。功能磁共振研究发现,当被试正接受物理疼痛时,如果被试看到社会支持有关的图片,被试则感觉到更少的疼痛,并且腹内侧前额叶以及后扣带活动将增强,背部前扣带以及后脑岛活动降低^[59,60]。那么当处于社会环境中,感觉到社会支持时神经活动是否一样呢? Onoda等人^[61]发现当被试处于社会排斥情景中时,如果他领悟到情感支持,腹内侧前额叶以及后扣带/楔前叶的活动强度也将增加,腹侧前扣带活动降低。前人综述表明,腹内侧前额叶和后扣带是与安全感相关脑区^[21]。因此,社会支持将会使个体降低恐惧而增加安全感。随后,Che等人^[20]选择了347名健康志愿者,采用基于体素的形态学分析方法来考察领悟社会支持神经结构基础。结果发现,领悟社会支持与后扣带一个核团的灰质体积呈正相关关系。研究者进一步采用静息态功能连接的方法来探究其功能网络,功能连接和频谱分析显示个体领悟社会支持能力与默认网络同步活动呈正相关关系^[62]。这些结果进一步支持了社会支持可能通过个体增加安全感而减少心理压力。

迄今为止,还没有直接的神经影像学研究发现给予他人社会支持可以增加个体心理健康。然而,一些间接的神经影像学证据表明,给予他人社会支持将增加奖赏和正性情绪相关脑区的活动。Inagaki和Eisenberger^[63]让被试在磁共振扫描时,给予正在受到疼痛刺激伙伴支持(用手握住伙伴的胳膊),发现奖赏相关的脑区——腹侧纹状体以及与母性行为 and 恐惧降低有关的隔区活动增加。这一研究结果间接表明,给予他人帮助也可能使个体获得愉悦感、降低负性情绪。Telzer等人^[64]让被试决定是否给予家人经济支持,发现当被试给予家人金钱较不给予时,奖赏加工相关的腹侧纹状体、背侧纹状体以及腹侧被盖区活动都增加,并且发现内侧前额叶与腹侧纹状体的功能连接强度更强。其他研究者发现,被试将金钱捐献给慈善机构也得出了相似的结果^[65]。

综上所述,社会支持主要和大脑的高级的前额叶、前扣带区域以及皮层下的奖赏加工区域-纹状体

区域有紧密的关系,而这些区域同样是抑郁异常的认识-情绪调节系统的相关脑区^[8].

2.3 个体心理因素对抑郁影响的神经机制

人格是个体心理特征的整合以及统一体,是一个相对稳定的心理结构^[66]. 认知模型理论和以往行为研究发现,人格会通过不同路径对抑郁产生影响^[8,12]. Klein等人^[12]将人格与抑郁之间的7个模型概括为3组. 第一组模型认为,人格与抑郁之间有相似的因素但是两者之间没有因果关系;第二组模型认为,人格对抑郁的发生以及发展有因果影响;第三组认为,抑郁对人格的改变有因果关系. 尽管人格与抑郁的关系还不确定,但是人格对抑郁发病存在较大的影响. 结合认知模型理论和抑郁无望理论的观点,与抑郁发病有关的人格特质主要包括:个体沉浸因素、归因特点、神经质和外倾性因素.

(i) 沉浸对抑郁影响的神经机制. 沉浸是个体把注意力集中在自己内部负性情绪状态,以及产生这些状态的原因、意义和结果^[67-69]. 行为研究表明,如果在抑郁情绪时存在沉浸加工倾向,那么可能加重或者延长负性情绪状态,甚至发展为抑郁症. Nolen-Hoeksema^[67]指出沉浸是通过增加个体的负性思维、干扰问题解决、妨碍工具性行为以及侵害社会支持使得抑郁持续甚至加重. 个体在沉浸活动时,大脑哪些脑区在活动? 其相关的神经机制是什么?

Johnson等人^[70]让被试在进行磁共振任务时,引导被试进行沉浸活动或者转移活动. 研究发现,沉浸得分高者在沉浸活动中表现出内侧前额叶活动降低. Cooney等人^[71]等在抑郁症群体上进行了研究,通过对比重度抑郁症患者和正常对照组在沉浸诱导任务上的表现,发现抑郁症患者在进行沉浸任务时较正常人在眶额叶、膝下扣带回和背外侧前额叶活动增强. 因为前额叶以及扣带回是和认知控制相关的脑区,那沉浸结构基础是否也和认知控制相关脑区有关? Zuo等人^[72]使用纤维追踪技术对比重度抑郁症患者和控制组的白质纤维,发现抑郁症患者表现出异常的前额叶、顶叶和边缘系统连接环路的异常,并且前额区白质的异常和沉浸存在显著的关系. Kühn等人^[73]使用基于体素的形态学与38名正常被试的沉浸总分进行相关分析,发现沉浸和双侧额下回、左侧前扣带回以及双侧中扣带回的灰质体积成显著的负相关. 这些研究从结构以及功能角度都阐释了沉浸可

能是与大脑认知控制相关脑区——前额叶和扣带回区域——有紧密关联. Qiao等人^[74]使用同样方法也发现沉浸与外侧前额叶有显著相关关系,并且调节了个体对负性生活事件的敏感性. Wang等人^[17]发现,沉浸在正常个体以及抑郁症群体上发展趋势不一致. 在正常群体上,发现沉浸分数和背外侧前额叶以及海马旁回的灰质体积存在显著的正相关;而在抑郁组,发现背外侧前额叶的灰质体积和沉浸成显著的负相关. 正常人随沉浸的程度越高说明背外侧前额叶可能处于一种“超负荷”工作的状态;而在抑郁症群体上,抑制控制能力已经处于一种“瘫痪”的状态.

(ii) 归因对抑郁影响的神经机制. 在抑郁无望理论中, Abramson等人^[14,19]指出抑郁症患者将发生事件的原因归因为负性的方面,即将不好的事情都归因为自己,这种归因方式被称之为非自利归因,它是一种异常的归因方式. Gibb等人^[75]在对162名在校大学生进行抑郁症状的纵向研究中发现,经常使用这种消极归因方式的被试经历的负性生活事件越多,表现出的抑郁症状就越严重.

前人利用功能磁共振技术对特定社会情境下归因方式进行了研究. Blackwood等人^[76]研究发现,在社会情境下自我对事件原因的决策受双侧前运动皮质和小脑激活的影响,同时背侧纹状体的活动在决策过程中对自利性归因偏向的动机起到调节作用. Harris等人^[77]在一项以正常人为被试的功能磁共振研究中发现,颞上回和内侧前额叶的激活与归因偏向的加工有关. Seidel等人^[78]研究发现,当他人的观点信息对自我判断干扰时,人们会更偏向大众观点进行非自利归因,并且额叶-颞叶脑网络表现出显著的激活,其中包括右侧颞上沟、双侧内侧前额叶区域、右侧内侧颞叶及右侧楔前叶. 而在抑郁症群体上,研究结果显示抑郁症患者在进行自我情绪及自我性格描述时,表现出负性的自我加工偏差,他们将自己形容得更为消极,同时背外侧前额叶激活显著^[79]. 在自利性偏差上,张松艳^[80]发现抑郁组的自利偏向显著小于正常组,而且抑郁症患者消极事件得分高于正常组,说明抑郁组偏向于进行非自利归因. 大脑结构研究显示,抑郁症患者右侧额上回灰质体积萎缩,并且和归因程度成负相关. 功能磁共振结果显示,抑郁症患者在自利、非自利归因时,额下回以及颞中回分别表现出强烈的激活,说明抑郁症患者归因方式异常可能与大脑额-颞网络的异常激活有关;

在对负性事件进行非自利归因时, 抑郁症患者顶下小叶激活更强, 而且其激活程度与抑郁症患者病程呈显著的正相关^[81]。综上所述, 抑郁患者进行归因时会出现偏差, 这种偏差和大脑额叶以及颞叶相关脑区的异常活动有关。

(iii) 神经质对抑郁影响的神经机制。神经质是人格中重要的一个维度, 它和负性情绪有着显著的关系, 和抑郁之间关系比较紧密。以往研究结果发现, 神经质对抑郁的发生、病程都有显著关系, 并且对其他因素和抑郁之间关系起到调节作用。

Wright等人^[82]收集了28名被试的神经质的分数并计算了每个被试的皮层厚度, 通过相关分析发现, 神经质和左侧眶额叶厚度成显著负相关。DeYoung等人^[83]在更大样本群体上计算每个被试体积和神经质的关系, 发现神经质和中扣带体积呈显著正相关, 而和两个大的核团呈显著负相关, 其中一个前部的背内侧前额叶, 另一个是内侧颞叶, 包括后部海马、基底神经节、苍白球以及下丘脑区域。Kong等人^[84]使用基于体素的形态测量学的分析方法, 同样发现神经质和背外侧前额叶有显著关系。而在皮层表面积上, Bjørnebekk等人^[85]发现神经质和背部前额叶、前扣带以及颞上回成显著负相关。而反映大脑神经纤维束的弥散张量成像能更进一步揭示神经质和大脑那些脑区之间的结构连接存在关系。Xu和Potenza^[86]计算了神经质和白质纤维束的平均扩散系数的关系, 发现神经质和前扣带以及连接前额叶与杏仁核的钩束成显著负相关。随后, Bjørnebekk等人^[85]进一步考察了神经质与白质纤维束的各向异性分数的关系, 也发现神经质和连接眶额叶与边缘系统、前额叶与丘脑以及左右半球的白质纤维束呈显著负相关。McIntosh等人^[87]同样证明了神经质和钩束成显著负相关。此外还发现, 神经质对钩束和抑郁之间的相关关系起到中介作用。基于这些与神经质相关的神经解剖结构研究结果表明, 神经质和大脑认知控制相关的前额叶与情绪加工以及情绪调节相关的边缘系统有关。任务态功能磁共振研究更进一步表明, 神经质对悲伤情绪相关脑区起到调节作用。Haas等人^[88]让被试观察负性情绪面孔, 发现神经质与内侧前额叶成显著正相关; 而Cremers等人^[89]同样让被试观察负性情绪面孔, 采用生理-心理交互分析方法更进一步发现神经质与负性面孔反应时的杏仁核——前扣带的功能连接呈显著负相关。

综合以上神经质与大脑结构和功能相关研究, 可以发现神经质主要和情绪反应或情绪调节相关脑区(皮层上的前额叶、扣带回区域以及皮层下的杏仁核区域)有关, 和抑郁症病人结构异常或神经活动紊乱的脑区相似。此外, 神经质对大脑和抑郁之间的关系起到一定的调节中介作用。因此神经质可能是预测抑郁症发生的稳定的心理特质。

(iv) 外倾性对抑郁影响的神经机制。人格中的另一重要维度是外倾性, 它和正性情绪存在相对应关系。行为研究发现, 外倾性对抑郁以及自杀可能起到一定的保护作用^[90]。

Wright等人^[82]使用皮层分析方法计算了外倾性和皮层厚度的相关关系, 结果发现, 外倾性与左侧额下回和右侧舌回的皮层厚度成显著负相关。随后, Bjørnebekk等人^[85]在更大样本上(265名健康被试)重复了这一结果。而DeYoung等人^[83]采用基于体素的形态测量学的分析方法对外倾性的神经解剖结构进行分析, 发现外倾性和内侧的眶额皮层呈显著的正相关。Rauch等人^[91]采用皮层厚度的分析方法也发现内侧眶额的皮层厚度和外倾性呈显著正相关。出现外倾性与额叶区域的额下回正相关, 而与内侧眶额负相关的原因可能是额叶的不同区域的认知功能不同。Cohen等人^[92]采用经典的金钱奖赏加工任务, 发现外倾性和奖赏激活的相关脑区——左右侧眶额显著相关。这说明, 眶额叶可能负责奖赏的认知加工。而前人研究发现, 额下回主要与抑制活动有关^[93,94]。Christopoulos等人^[95]发现个体进行风险规避任务时, 额下回激活强度增加。其他研究发现, 左额下回主要与语言加工任务有关, 而右侧和抑制活动有关^[93,94,96,97]。因此, 外倾性和额下回呈显著负相关可能反映了外倾性较高的个体存在较低的语言抑制但更大的胆识。

外倾性与皮层下组织也存在显著的关系。Cohen等人^[92]发现, 外倾性和个体执行奖赏任务时的纹状体区伏隔核的活动显著相关。随后, Hutcherson等人^[98]让被试观看伤感电影时, 也发现腹侧纹状体的活动和外倾性存在显著关系。使用食物作为刺激材料, 同样发现奖赏加工相关的腹侧纹状体和外倾性存在显著相关^[99]。因此, 无论使用何种刺激材料, 外倾性和奖赏加工关键脑区——纹状体都存在显著关系。此外, 大量研究发现, 情绪加工关键脑区——杏仁核与外倾性也存在相关关系。Cohen等人^[92]发现在

奖赏获得阶段,杏仁核活动增强,并且和外倾性显著相关.使用情绪刺激作为材料,Canli等人^[100]发现外倾性与愉悦面孔时杏仁核激活强度呈显著相关.这说明,越外向者在积极情绪下杏仁核活动越强烈.消极情绪刺激同样能引起杏仁核活动,Park等人^[101]让被试听惊悚音乐时,发现外倾性和杏仁核活动呈显著负相关.既然外倾性和前额叶以及皮层下组织(杏仁核、纹状体)都存在关系,那么外倾性和它们之间的纤维束存在什么关系?钩束是连接前额叶区和杏仁核的神经束,McIntosh等人^[87]不仅证明了外倾性和钩束存在显著关系,同时还发现外倾性对钩束和抑郁之间的相关关系起到了中介作用.

基于以上外倾性相关的认知神经研究结果,可以发现外倾性主要与大脑认知控制相关的额叶(额下回以及眶额区)以及皮层下情绪加工相关脑区(纹状体以及杏仁核)有关.同时还发现,外倾性对连接脑区间的纤维束与抑郁之间关系也起到一定的中介作用.

2.4 抑郁易感性因素、大脑与抑郁之间的关系

以往认知神经研究对不同易感性因素与大脑的关系进行了大量研究(表S1),但较少对抑郁易感性因素、大脑神经活动或结构基础与抑郁之间的关系进行直接研究.较多研究是从抑郁或者潜抑郁个体与正常个体在大脑神经活动或结构异常区域出发,随后计算异常区域与外部环境、个体心理因素的相关关系.然而,这并没有完全揭示出外部环境、个体心理因素对大脑异常与抑郁之间相关关系起到风险还是保护作用.亦或是,大脑发育或发展是否对个体稳定的心理特征导致抑郁之间是否能起到风险或保护作用.Wang等人^[17]对沉浸特质与背外侧前额叶、抑郁之间的关系进行了研究,发现在正常群体上,沉浸因素与背外侧前额叶的灰质体积存在显著关系;沉浸因素对背外侧前额叶与抑郁之间的关系起到中介作用.然而,没有进行后续相关临床实验.例如,采用经颅磁刺激或其他技术对大脑进行干预,个体是否会改变沉浸特质,进而改变抑郁状态.如果个体的沉浸特质没有改变,直接改善了抑郁状态,那么这种关系可能存在问题.因此,对个体的沉浸、归因、神经质以及外倾性等心理因素与大脑、抑郁之间的关系需要进一步研究,探讨各因素之间是否存在中介、调节作用,并进一步采用相关干预或其他研究手段研究其因果关系.

抑郁症是一种基因与环境交互影响的异质性重

大精神疾病^[6].Caspi等人^[102]发现,5-HTT(serotonin transporter)基因对压力导致抑郁起到了调控作用.而环境因素(压力事件等)起到主要的诱发作用^[8,103].而基因与环境因素对个体心理因素、大脑神经活动或结构与抑郁之间的关系起到哪些影响还不清楚.个体心理因素是否和环境因素存在交互作用,大脑起到中介作用、调节作用还是其他影响,这些因素是如何共同作用于抑郁还有待进一步研究.下文将结合以上抑郁易感性因素和最近认知神经研究现状,提出对未来抑郁易感性研究的展望.

3 总结与展望

已有认知心理学、脑成像和基因的研究成果对了解抑郁发生及发展机制带来了前所未有的帮助.通过以上文献综述发现,抑郁与基因、大脑活动、个体认知特点以及外部环境都存在一定的联系.更细致来讲,基因可能起到一定的调控作用,外部环境可能是诱发因素^[8,102,103],而个体认知特点以及大脑活动起到的作用还不清楚.对于这些可能引起抑郁的多元因素,只有从多角度进行整合分析及研究,才能更好地做到对抑郁“早发现、早治疗”.因此,建立有效的统计模型至关重要.结合以往研究成果,本文拟从以下两个方面进行抑郁影响因素以及预测模型的建立.然而,在将认知神经科学的研究手段和成果更好地转化为临床诊断以及治疗所能参考的标准之前,还需要更为深入地研究鉴定这一过程中需要面临并克服的挑战.

3.1 未来研究挑战

(i) 统计检验力低^[104-106].较低的统计效力会降低研究发现真正效应的几率,同时也降低了显著性结果真正反映效应的几率.Button等人^[105]指出以往认知神经研究结果的可重复性非常低,而样本量对研究结果的可重复性具有重要的决定因素.人类的心理比较复杂并且具有较大的个体差异^[107,108],因此未来研究应增加被试群体的异质性,从而增加对不同群体上,尤其是不同年龄阶段的群体的研究,提高结果的可验证性和可重复性.

(ii) 现阶段多模态脑影像还不能全面地反映大脑的神经机制^[106,109].大脑是比较复杂的神经系统,单一模态仅能反映出大脑的单一方面.例如,静息态磁共振仅能反映大脑在静息状态下的神经活动模式,而不能反映大脑在进行某些特定任务(如N-back任

务)时的大脑神经响应,更不能反映出大脑固有的纤维连接。因此,需结合不同脑影像模态,才能更加全面地反映出抑郁相关的神经模式,并能有效地计算出不同模态的影响程度。

(iii) 可验证性或可重复性低。大量功能以及结构脑影像研究已经从神经活动或者结构基础角度对抑郁影响的模式进行了大量的研究^[110-113]。由于各种因素对脑影像的结果都有影响,如磁场均匀性、统计软件的不同以及样本量的大小和异质性,那么应增加其他研究手段对以往结果的可重复性以及验证性研究。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、深部脑磁刺激(deep-brain magnetic stimulation, DMS)、经颅电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是通过产生电或者磁场来影响大脑神经元活性的研究手段^[114,115]。通过局部脑刺激能从另外角度验证以往结果的可重复性,并提高临床实用性。因此,未来研究可结合脑影像以及局部脑刺激的手段共同研究易感性因素对抑郁影响的神经机制。

3.2 未来研究展望

根据以上的挑战,基于本团队正在开展的数据采集和研究工作,本文认为未来的抑郁易感性研究,可以从以下3个方面进行拓展和完善。

(i) 从横向研究角度出发,深入研究和分析抑郁形成的各种影响因素,建立有效的易感性因素模型。基于前人研究发现,基因可能对抑郁的发生起到调控作用,外部环境中的各种因素可能起到诱导作用,而个体因素以及大脑神经活动也起到重要作用。因此,应先从多角度,并利用大数据进行抑郁发生及预测数据库的建立。基因数据采集包括5-HTTLPR等基因中的多个单核苷酸多态性。其次,对个体的外部环境进行测试,包括早期生活压力、经历的一些重大的负性生活事件以及可能受到的一些社会支持(如家庭或者朋友的支持)。再次,对个体的认知、情绪调节能力以及人格因素进行测试;包括个体情绪调节能力、思维偏向程度、应对方式能力以及人格特点等。最后,收集个体大脑形态学以及功能活动数据,其中包括大脑的3D-T1结构像、反应白质纤维束的弥散张量成像、大脑静息状态的静息态数据以及大脑在面对不同情绪时的大脑活动水平。

采集大样本个体的多模态横向数据之后,建立和统计出最有效的抑郁因素模型。结构方程模型和

基于机器学习理论的模型是建立和检验因果关系模型的有效方法。因为,它们既包含有可观测的显在变量,也可能包含无法直接观测的潜在变量;在统计过程中,结构方程模型可以替代中介分析、调节分析、多重回归分析等方法,同时它们都能处理多个自变量和多个因变量以及多变量之间关系;在模型检验时,它们能得出不同模型拟合程度的各种参数指标,进而选择更有效的模型。例如,Kievit等人^[116]通过结构方程模型建立了大脑前额叶不同区域对认知功能(流体智力和多任务范式测得)的决定因素,并考察了年龄因素对脑与认知功能之间关系的影响。采用建模的方式系统探讨“基因-个体认知、人格因素-外部环境-大脑-情绪障碍”的相应机理,能够有效地帮助人们了解抑郁发病的重要因素。

(ii) 从纵向研究角度出发,了解各种影响因素对抑郁发生所起到的预测效果,建立有效的抑郁发病预测模型。各种疾病(包括抑郁症)的发病是一个时间的过程,并且发病的前期一般是有一些症状。例如,心脏病的发病前期可能通过心率不齐观察出来。而抑郁症在进行了因素分析之后,也可以找到了相应的前期症状。那么各种可能的因素是否能够有效预测个体在未来患上抑郁症,这需要通过长期的追踪,建立大样本个体在不同时间点上的多角度、多模态数据库,进而探究各种影响因素对抑郁发病起到的决定性程度。个体在出生之后,基因是比较稳定的,不会出现变异,因此基因测序只需要一次。虽然个体的认知、人格因素相对来说比较稳定,但遇到影响较大的事件之后,也会发生改变,因此有必要在个体追踪过程中,在不同的时间点上对个体的认知、人格进行测试,探索随着时间的变化个体认知、人格的变化。同样,外部环境也不是一成不变的,同样需要在不同的时间点进行多次测试。对于大脑来说,Zuo等人^[117,118]进行的人脑重测信度的测量结果发现大脑活动在一定时间是比较稳定的。然而,大量大脑可塑性研究发现,人类大脑结构和活动在短时间内是可以改变的^[119,120]。因此,大脑和个体认知以及人格一样,在个体追踪过程中需要测试不同时间点上的大脑结构以及活动水平。

在考察大脑以及各易感性因素预测和影响个体未来患抑郁症可能时,也应建立有效的统计模型。在建立模型时,将个体早期多个相关因素作为自变量,环境或其他因素作为过程变量,后期的情绪状态做

为因变量,进行模型估计,找出拟合程度较高的抑郁预测模型.以期能有效帮助高危个体及早发现病情并给予及早干预和治疗.

(iii) 从干预以及治疗角度出发,验证所建立模型的临床实用性.综合横向角度以及纵向角度所建立的抑郁相关因素模型以及抑郁预测模型,找出抑郁病发的关键脑区以及个体认知加工过程以及外部环境,有针对性地开展验证性临床研究.根据最新研究发现,经颅磁刺激、经颅电刺激等能对大脑结构以及活动产生改变^[121],对于抑郁的治疗也有一定的效果^[122,123],尽管现阶段还不完全清楚它们对大脑影响的神经机制.此外,根据以往研究发现,认知行为疗法是改善抑郁症状比较有效的心理治疗方法,并且对抑郁发病相关的大脑结构以及活动都产生了一定的影响^[124,125].认知行为疗法是比较系统的认知疗法,不能对某一段认知活动过程的改变起到良好的效果.因此,在确定了抑郁发病关键的认知过程之

后,可以采用特定的任务训练范式针对性改变抑郁病人这一认知加工过程.而对于影响抑郁发生的外部环境因素,如压力因素,需要家庭以及亲朋好友共同帮助.

综合以上所述,虽然脑影像数据分析、基因-脑影像-行为多种模态的融合以及认知神经研究结果在可重复性上还存在一些问题,但基于大样本的基因、脑影像和行为数据的收集,已经成为心理学和精神病学研究发展的一个趋势.通过基因、脑和行为数据的纵向跟踪采集,不仅能获得个体初期稳定的心理特质变量,而且可以获得个体成长过程中的环境变量,最后通过大数据揭示抑郁相关的基因、脑和行为活动的发展规律,最终实现个体抑郁发病的早期预测和干预.此外,大数据的采集,特别是国内外各个脑成像中心数据库站点的合作,也将有利于建立从儿童到老年不同年龄跨度的抑郁发展常模,为临床诊断提供客观的数据支持,减少对抑郁的误诊.

参考文献

- 1 Mrazek D A, Hornberger J C, Altar C A, et al. A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996–2013. *Psychiat Serv*, 2014, 65: 977–987
- 2 Lépine J P, Briley M. The increasing burden of depression. *Neuropsych Dis Treat*, 2011, 7: 3–7
- 3 Qiao J, Qiu J, Li D K, et al. Gene expression analysis of multiple brain regions in major depressive disorder (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2015, 60: 1010–1021 [乔婧, 邱江, 李迪康, 等. 重度抑郁症多脑区基因表达谱分析. *科学通报*, 2015, 60: 1010–1021]
- 4 Sullivan P F, Neale M C, Kendler K S. Genetic epidemiology of major depression: Review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiat*, 2014, 157: 1552–1562
- 5 Dunn E C, Brown R C, Dai Y, et al. Genetic determinants of depression: Recent findings and future directions. *Harvard Rev Psychiat*, 2015, 23: 1–18
- 6 Xie P. Study of proteomics and peptidomics in depression (in Chinese). *China Sci Technol Achiev*, 2013, 22: 71–72 [谢鹏. 抑郁症的蛋白质组学和多肽组学研究. *中国科技成果*, 2013, 22: 71–72]
- 7 Beck A T. Cognitive models of depression. *Clin Adv Cognitive Psychother: Theory Appl*, 2002, 14: 29–61
- 8 Disner S G, Beevers C G, Haigh E A P, et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12: 467–477
- 9 Cole M G, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: A systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiat*, 2014, 160: 1147–1156
- 10 Letourneau N L, Tramonte L, Willms J D. Maternal depression, family functioning and children's longitudinal development. *J Pediatr Nurs*, 2013, 28: 223–234
- 11 Gilman S E, Kawachi I, Fitzmaurice G M, et al. Family disruption in childhood and risk of adult depression. *Am J Geriatr Psychiat*, 2014, 160: 939–946
- 12 Klein D N, Kotov R, Bufferd S J. Personality and depression: Explanatory models and review of the evidence. *Annu Rev Clin Psychol*, 2011, 7: 269–295
- 13 Beck A T. *Depression: Clinical, Experimental, and Theoretical Aspects*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press, 1967
- 14 Abramson L Y, Metalsky G I, Alloy L B. Hopelessness depression: A theory-based subtype of depression. *Psychol Rev*, 1989, 96: 358–372
- 15 Beck A T. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Geriatr Psychiat*, 2008, 165: 969–977
- 16 Wang X L, Du M Y, Chen T L, et al. Neural correlates during working memory processing in major depressive disorder. *Prog Neuro-Psychoph*, 2015, 56: 101–108

- 17 Wang K, Wei D, Yang J, et al. Individual differences in rumination in healthy and depressive samples: Association with brain structure, functional connectivity and depression. *Psychol Med*, 2015, 457: 2999–3008
- 18 Miller W R, Seligman M E. Depression and learned helplessness in man. *J Abnorm Psychol*, 1975, 84: 228–238
- 19 Abramson L Y, Seligman M E, Teasdale J D. Learned helplessness in humans: Critique and reformulation. *J Abnorm Psychol*, 1978, 87: 49–74
- 20 Che X W, Wei D T, Li W F, et al. The correlation between gray matter volume and perceived social support: A voxel-based morphometry study. *Soc Neurosci*, 2014, 9: 152–159
- 21 Eisenberger N I. An empirical review of the neural underpinnings of receiving and giving social support: Implications for health. *Psychosom Med*, 2013, 75: 545–556
- 22 Kaiser R H, Andrews-Hanna J R, Wager T D, et al. Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA Psychiat*, 2015, 72: 603–611
- 23 Flint J, Kendler K S. The genetics of major depression. *Neuron*, 2014, 81: 484–503
- 24 Kendler K S, Aggen S H, Neale M C. Evidence for multiple genetic factors underlying DSM-IV criteria for major depression. *JAMA Psychiat*, 2013, 70: 599–607
- 25 Meyer-Lindenberg A. The future of fMRI and genetics research. *Neuroimage*, 2012, 62: 1286–1292
- 26 Insel T, Cuthbert B, Garvey M, et al. Research domain criteria (RDoC): Toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiat*, 2010, 167: 748–751
- 27 Meng J, Wei D, Wang K C, et al. Imaging genetics of major depression disorder: Exploring gene-environment interactions (in Chinese). *Psychol Sci*, 2016, in press [蒙杰, 位东涛, 王康程, 等. 抑郁症的影像遗传学研究: 探索基因与环境的交互作用. *心理科学*, 2016, 已接受]
- 28 Jasinska A J, Lowry C A, Burmeister M. Serotonin transporter gene, stress and raphe-raphe interactions: A molecular mechanism of depression. *Trends Neurosci*, 2012, 35: 395–402
- 29 Savitz J, Lucki I, Drevets W C. 5-HT 1A receptor function in major depressive disorder. *Prog Neurobiol*, 2009, 88: 17–31
- 30 Andrews P W, Bharwani A, Lee K R, et al. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 51: 164–188
- 31 Frodl T, Meisenzahl E M, Zill P, et al. Reduced hippocampal volumes associated with the long variant of the serotonin transporter polymorphism in major depression. *Arch Gen Psychiat*, 2004, 61: 177–183
- 32 Munafò M R, Brown S M, Hariri A R. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: A meta-analysis. *Biol Psychiat*, 2008, 63: 852–857
- 33 Heinz A, Braus D F, Smolka M N, et al. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 20–21
- 34 Hariri A R, Mattay V S, Tessitore A, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science*, 2002, 297: 400–403
- 35 Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, et al. 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 418–424
- 36 Little K, Olsson C A, Whittle S, et al. Association between serotonin transporter genotype, brain structure and adolescent-onset major depressive disorder: A longitudinal prospective study. *Transl Psychiat*, 2014, 4: e445
- 37 Alexopoulos G S, Murphy C F, Gunning-Dixon F M, et al. Serotonin transporter polymorphisms, microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression. *J Affect Disorders*, 2009, 119: 132–141
- 38 Beevers C G, Pacheco J, Clasen P, et al. Prefrontal morphology, 5-HTTLPR polymorphism and biased attention for emotional stimuli. *Genes Brain Behav*, 2010, 9: 224–233
- 39 Pezawas L, Meyer-Lindenberg A, Drabant E M, et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: A genetic susceptibility mechanism for depression. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 828–834
- 40 Volman I, Verhagen L, den Ouden H E M, et al. Reduced serotonin transporter availability decreases prefrontal control of the amygdala. *J Neurosci*, 2013, 33: 8974–8979
- 41 Li H, Li W, Wei D, et al. Examining brain structures associated with perceived stress in a large sample of young adults via voxel-based morphometry. *Neuroimage*, 2014, 92: 1–7
- 42 Zannas A S, McQuoid D R, Payne M E, et al. Negative life stress and longitudinal hippocampal volume changes in older adults with and without depression. *J Psychiatr Res*, 2013, 47: 829–834
- 43 Admon R, Leykin D, Lubin G, et al. Stress-induced reduction in hippocampal volume and connectivity with the ventromedial prefrontal cortex are related to maladaptive responses to stressful military service. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34: 2808–2816
- 44 McEwen B S, Morrison J H. The brain on stress: Vulnerability and plasticity of the prefrontal cortex over the life course. *Neuron*, 2013, 79: 16–29

- 45 Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Geriatr Psychiat*, 2004, 161: 1957–1966
- 46 Bremner J D, Narayan M, Anderson E R, et al. Hippocampal volume reduction in major depression. *Am J Geriatr Psychiat*, 2014, 157: 115–118
- 47 Treadway M T, Waskom M L, Dillon D G, et al. Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression. *Biol Psychiat*, 2015, 77: 285–294
- 48 De Kloet E R, Joëls M, Holsboer F. Stress and the brain: From adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6: 463–475
- 49 Lupien S J, McEwen B S, Gunnar M R, et al. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10: 434–445
- 50 Buss C, Lord C, Wadwalla M, et al. Maternal care modulates the relationship between prenatal risk and hippocampal volume in women but not in men. *J Neurosci*, 2007, 27: 2592–2595
- 51 Lyons-Ruth K, Wolfe R, Lyubchik A. Depression and the parenting of young children: Making the case for early preventive mental health services. *Harvard Rev Psychiat*, 2000, 8: 148–153
- 52 Gutteling B M, de Weerth C, Buitelaar J K. Prenatal stress and children's cortisol reaction to the first day of school. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30: 541–549
- 53 O'Connor T G, Ben-Shlomo Y, Heron J, et al. Prenatal anxiety predicts individual differences in cortisol in pre-adolescent children. *Biol Psychiat*, 2005, 58: 211–217
- 54 Lupien S J, King S, Meaney M J, et al. Child's stress hormone levels correlate with mother's socioeconomic status and depressive state. *Biol Psychiat*, 2000, 48: 976–980
- 55 Halligan S L, Herbert J, Goodyer I, et al. Disturbances in morning cortisol secretion in association with maternal postnatal depression predict subsequent depressive symptomatology in adolescents. *Biol Psychiat*, 2007, 62: 40–46
- 56 Miao M H, Qu C Y. Mental pressure and cognition—Function of glucocorticoids (in Chinese). *Int Chin Neuropsych Med J*, 2005, 5: 304–306 [苗茂华, 曲成毅. 心理压力与认知——糖皮质激素的作用. *国际中华神经精神医学杂志*, 2005, 5: 304–306]
- 57 Hays J C, Steffens D C, Flint E P, et al. Does social support buffer functional decline in elderly patients with unipolar depression? *Am J Geriatr Psychiat*, 2014, 158: 1850–1855
- 58 Ye J J. Perceived social support, enacted social support and depression in a sample of college students (in Chinese). *Psychol Sci*, 2006, 29: 1141–1143 [叶俊杰. 领悟社会支持, 实际社会支持与大学生抑郁. *心理科学*, 2006, 29: 1141–1143]
- 59 Eisenberger N I, Master S L, Inagaki T K, et al. Attachment figures activate a safety signal-related neural region and reduce pain experience. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 11721–11726
- 60 Younger J, Aron A, Parke S, et al. Viewing pictures of a romantic partner reduces experimental pain: Involvement of neural reward systems. *PLoS One*, 2010, 5: e13309
- 61 Onoda K, Okamoto Y, Nakashima K, et al. Decreased ventral anterior cingulate cortex activity is associated with reduced social pain during emotional support. *Soc Neurosci*, 2009, 4: 443–454
- 62 Che X, Zhang Q, Zhao J, et al. Synchronous activation within the default mode network correlates with perceived social support. *Neuropsychologia*, 2014, 63: 26–33
- 63 Inagaki T K, Eisenberger N I. Neural correlates of giving support to a loved one. *Psychosom Med*, 2012, 74: 3–7
- 64 Telzer E H, Masten C L, Berkman E T, et al. Gaining while giving: An fMRI study of the rewards of family assistance among White and Latino youth. *Soc Neurosci*, 2010, 5: 508–518
- 65 Moll J, Krueger F, Zahn R, et al. Human fronto-mesolimbic networks guide decisions about charitable donation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 15623–15628
- 66 Peng D L. General Psychology. 4th ed. Beijing: Beijing Normal University Press, 2012 [彭聃龄. 普通心理学. 第四版. 北京: 北京师范大学出版社, 2012]
- 67 Nolen-Hoeksema S. Responses to depression and their effects on the duration of depressive episodes. *J Abnorm Psychol*, 1991, 100: 569–582
- 68 Nolen-Hoeksema S, Wisco B E, Lyubomirsky S. Rethinking rumination. *Perspect Psychol Sci*, 2008, 3: 400–424
- 69 Treynor W, Gonzalez R, Nolen-Hoeksema S. Rumination reconsidered: A psychometric analysis. *Cogn Ther Res*, 2003, 27: 247–259
- 70 Johnson M K, Nolen-Hoeksema S, Mitchell K J, et al. Medial cortex activity, self-reflection and depression. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2009, 4: 313–327
- 71 Cooney R E, Joormann J, Eugène F, et al. Neural correlates of rumination in depression. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2010, 10: 470–478
- 72 Zuo N, Fang J, Lv X, et al. White matter abnormalities in major depression: A tract-based spatial statistics and rumination study. *PLoS One*, 2012, 7: e37561
- 73 Kühn S, Vanderhasselt M A, De Raedt R, et al. Why ruminators won't stop: The structural and resting state correlates of rumination and its relation to depression. *J Affect Disord*, 2012, 141: 352–360

- 74 Qiao L, Wei D T, Li W F, et al. Rumination mediates the relationship between structural variations in ventrolateral prefrontal cortex and sensitivity to negative life events. *Neuroscience*, 2013, 255: 255–264
- 75 Gibb B E, Beevers C G, Andover M S, et al. The hopelessness theory of depression: A prospective multi-wave test of the vulnerability-stress hypothesis. *Cogn Ther Res*, 2006, 30: 763–772
- 76 Blackwood N J, Bentall R P, Simmons A, et al. Self-responsibility and the self-serving bias: An fMRI investigation of causal attributions. *Neuroimage*, 2003, 20: 1076–1085
- 77 Harris L T, Todorov A, Fiske S T. Attributions on the brain: Neuro-imaging dispositional inferences, beyond theory of mind. *Neuroimage*, 2005, 28: 763–769
- 78 Seidel E M, Eickhoff S B, Kellermann T, et al. Who is to blame? Neural correlates of causal attribution in social situations. *Soc Neurosci*, 2010, 5: 335–350
- 79 Lemogne C, le Bastard G, Mayberg H, et al. In search of the depressive self: Extended medial prefrontal network during self-referential processing in major depression. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2009, 4: 305–312
- 80 Zhang S Y. Neural correlates of abnormal causal attribution of depressed patients: Evidence from the fMRI study (in Chinese). Master Dissertation. Chongqing: Southwest University, 2014 [张松艳. 抑郁症患者异常归因方式的脑神经机制. 硕士学位论文. 重庆: 西南大学, 2014]
- 81 Hao L, Yang J, Wang Y, et al. Neural correlates of causal attribution in negative events of depressed patients: Evidence from an fMRI study. *Clin Neurophysiol*, 2014, 126: 1331–1337
- 82 Wright C I, Williams D, Feczko E, et al. Neuroanatomical correlates of extraversion and neuroticism. *Cereb Cortex*, 2006, 16: 1809–1819
- 83 DeYoung C G, Hirsh J B, Shane M S, et al. Testing predictions from personality neuroscience brain structure and the big five. *Psychol Sci*, 2010, 21: 820–828
- 84 Kong X, Wei D T, Li W F, et al. Neuroticism and extraversion mediate the association between loneliness and the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, 2015, 233: 157–164
- 85 Bjørnebekk A, Fjell A M, Walhovd K B, et al. Neuronal correlates of the five factor model (FFM) of human personality: Multimodal imaging in a large healthy sample. *Neuroimage*, 2013, 65: 194–208
- 86 Xu J, Potenza M N. White matter integrity and five-factor personality measures in healthy adults. *Neuroimage*, 2012, 59: 800–807
- 87 McIntosh A M, Bastin M E, Luciano M, et al. Neuroticism, depressive symptoms and white-matter integrity in the Lothian Birth Cohort 1936. *Psychol Med*, 2013, 43: 1197–1206
- 88 Haas B W, Constable R T, Canli T. Stop the sadness: Neuroticism is associated with sustained medial prefrontal cortex response to emotional facial expressions. *Neuroimage*, 2008, 42: 385–392
- 89 Cremers H R, Demenescu L R, Aleman A, et al. Neuroticism modulates amygdala-prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. *Neuroimage*, 2010, 49: 963–970
- 90 Blüml V, Kapusta N D, Doering S, et al. Personality factors and suicide risk in a representative sample of the German general population. *PLoS One*, 2013, 8: e76646
- 91 Rauch S L, Milad M R, Orr S P, et al. Orbitofrontal thickness, retention of fear extinction, and extraversion. *Neuroreport*, 2005, 16: 1909–1912
- 92 Cohen M X, Young J, Baek J M, et al. Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. *Cogn Brain Res*, 2005, 25: 851–861
- 93 Aron A R, Fletcher P C, Bullmore E T, et al. Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nat Neurosci*, 2003, 6: 115–116
- 94 Hampshire A, Chamberlain S R, Monti M M, et al. The role of the right inferior frontal gyrus: Inhibition and attentional control. *Neuroimage*, 2010, 50: 1313–1319
- 95 Christopoulos G I, Tobler P N, Bossaerts P, et al. Neural correlates of value, risk, and risk aversion contributing to decision making under risk. *J Neurosci*, 2009, 29: 12574–12583
- 96 Aron A R, Robbins T W, Poldrack R A. Inhibition and the right inferior frontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 2004, 8: 170–177
- 97 Fecteau S, Knoch D, Fregni F, et al. Diminishing risk-taking behavior by modulating activity in the prefrontal cortex: A direct current stimulation study. *J Neurosci*, 2007, 27: 12500–12505
- 98 Hutcherson C A, Goldin P R, Ramel W, et al. Attention and emotion influence the relationship between extraversion and neural response. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2008, 3: 71–79
- 99 Schaefer M, Knuth M, Rumpel F. Striatal response to favorite brands as a function of neuroticism and extraversion. *Brain Res*, 2011, 1425: 83–89
- 100 Canli T, Desmond J E, Zhao Z, et al. Sex differences in the neural basis of emotional memories. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 10789–10794
- 101 Park M, Hennig-Fast K, Bao Y, et al. Personality traits modulate neural responses to emotions expressed in music. *Brain Res*, 2013, 1523: 68–76

- 102 Caspi A, Sugden K, Moffitt T E, et al. Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 2003, 301: 386–389
- 103 Caspi A, Moffitt T E. Gene-environment interactions in psychiatry: Joining forces with neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7: 583–590
- 104 Gong Q, He Y. Depression, neuroimaging and connectomics: A selective overview. *Biol Psychiat*, 2015, 77: 223–235
- 105 Button K S, Ioannidis J P A, Mokrysz C, et al. Power failure: Why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14: 365–376
- 106 Gabrieli J D E, Ghosh S S, Whitfield-Gabrieli S. Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from human cognitive neuroscience. *Neuron*, 2015, 85: 11–26
- 107 Kanai R, Rees G. The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12: 231–242
- 108 Wei D T, Meng J, Li Y D, et al. Application of big neuroimaging data from individual differences in psychological research (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2015, 60: 976–985 [位东涛, 蒙杰, 李亚丹, 等. 基于个体差异的大样本脑影像数据在心理学研究中的应用. *科学通报*, 2015, 60: 976–985]
- 109 Buckner R L, Krienen F M, Yeo B T T. Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 832–837
- 110 Zhao Y J, Du M Y, Huang X Q, et al. Brain grey matter abnormalities in medication-free patients with major depressive disorder: A meta-analysis. *Psychol Med*, 2014, 44: 2927–2937
- 111 Zeng L L, Shen H, Liu L, et al. Identifying major depression using whole-brain functional connectivity: A multivariate pattern analysis. *Brain*, 2012, 135: 1498–1507
- 112 Ma Y. Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: A systematic meta-analysis. *Mol Psychiat*, 2015, 20: 311–319
- 113 Zhang J, Wang J, Wu Q, et al. Disrupted brain connectivity networks in drug-naïve, first-episode major depressive disorder. *Biol Psychiat*, 2011, 70: 334–342
- 114 Filmer H L, Dux P E, Mattingley J B. Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. *Trends Neurosci*, 2014, 37: 742–753
- 115 Bikson M, Edwards D, Kappenman E. The outlook for non-invasive electrical brain stimulation. *Brain Stimul*, 2014, 7: 771–772
- 116 Kievit R A, Davis S W, Mitchell D J, et al. Distinct aspects of frontal lobe structure mediate age-related differences in fluid intelligence and multitasking. *Nat Commun*, 2014, 5: 5658
- 117 Zuo X N, Xing X X. Test-retest reliabilities of resting-state FMRI measurements in human brain functional connectomics: A systems neuroscience perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 45: 100–118
- 118 Zuo X N, Xu T, Jiang L, et al. Toward reliable characterization of functional homogeneity in the human brain: Preprocessing, scan duration, imaging resolution and computational space. *Neuroimage*, 2013, 65: 374–386
- 119 Tang Y Y, Lu Q, Geng X, et al. Short-term meditation induces white matter changes in the anterior cingulate. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 15649–15652
- 120 Tang Y Y, Tang R, Posner M I. Brief meditation training induces smoking reduction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 13971–13975
- 121 Holland R, Leff A P, Josephs O, et al. Speech facilitation by left inferior frontal cortex stimulation. *Curr Biol*, 2011, 21: 1403–1407
- 122 Brunoni A R, Boggio P S, De Raedt R, et al. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: A randomized, double-blinded, controlled trial. *J Affect Disord*, 2014, 162: 43–49
- 123 Nitsche M A, Boggio P S, Fregni F, et al. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A review. *Exp Neurol*, 2009, 219: 14–19
- 124 Serfaty M A, Haworth D, Blanchard M, et al. Clinical effectiveness of individual cognitive behavioral therapy for depressed older people in primary care: A randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiat*, 2009, 66: 1332–1340
- 125 Yoshimura S, Okamoto Y, Onoda K, et al. Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2014, 9: 487–493

补充材料

表 S1 抑郁易感性因素 MRI 研究结果列表

本文以上补充材料见网络版 csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Neural mechanisms underlying susceptibility factors in depression

WANG KangCheng^{1,2}, WANG Tao^{3,4,5}, MENG Jie^{1,2}, XIE Peng^{4,5} & QIU Jiang^{1,2}

¹ School of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China;

² Key Laboratory of Cognition and Personality of Ministry of Education, Southwest University, Chongqing 400715, China;

³ Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

⁴ Chongqing Key Laboratory of Neurobiology, Chongqing 400016, China;

⁵ Institute of Neuroscience, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Major depressive disorder (MDD) is one of the most common mental disorders. The World Health Organization currently estimates that there are approximately 350 million depressive patients worldwide. MDD not only affects the life quality of individuals and their families, but also brings about a heavy financial burden to the society. The factors that contribute to the onset of MDD are complex and its underlying neural mechanisms have remained unclear. The modern medical science proposes “early detection, early treatment” of diseases. Therefore, early prediction and diagnosis of the MDD onsets are becoming a trend in depressive studies.

This review firstly sketched the related cognitive theories of susceptibility in depression, including Beck’s Cognitive Model of Depression and Abramson’s Theory of Helplessness and Depression. Secondly, we elaborated the way in which susceptibility factors exerted their influences on depression and its underlying neural mechanisms from the perspectives of gene, external environment and individual psychological factors, respectively. Among the depression-related candidate genes, 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region) plays a critical role in modulating the cognitive-affective system which is associated with depression. The factors of the external environment which might lead to depression mainly involve the perceived stress and the social support when individuals experience negative life events. Those factors exert lasting and overwhelming influences on the structure and function of brain regions which are related to abnormalities of the cognitive-affective modulating system. Stress may affect the hippocampus and the prefrontal cortex which are closely related to depression, while social support involves the prefrontal cortex, the anterior cingulate cortex and the corpus striatum which are associated with cognition-affection modulating system. The individual psychological factors that might contribute to depression include rumination, attribution, neuroticism and extraversion and are believed to be associated with the prefrontal cortex, the cingulate cortex, the subcortical nuclei such as hippocampus and amygdala.

Finally, we analyzed the limitations of cognitive neuroscience, such as low statistical testing power, verifiability and reproducibility, and the fact that multimodal brain imaging is currently not sufficient to uncover the neural mechanisms of the brains. Based on the status quo of research into cognitive neuroscience and depression, we put forward the prospective challenges and outlooks for future research into depression. Specifically, the future research is expected to start from the perspective of statistical modeling and to aim at gene-brain-behavior integration. Then, cross-sectional studies are expected to explore and analyze the various factors affecting the depression and to establish an effective factorial model. Structural equation model (SEM) and machine learning model are effective approaches to build, estimate and verify causal models. On the other hand, the longitudinal studies are expected to ascertain the roles of various risk factors in depressive progression and to establish the predictive model of depression. The clinical practice of the built model is yet to be verified from the perspective of intervention and treatment. For instance, transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial electrical stimulation (TES) and other approaches could be used to verify the effects of treatment. Eventually, based on the gene-brain-behavior interplay, it could provide a valuable model for predicting the occurrence and development of depression, conducting early intervention and thus reducing the incidence of depression.

depression, susceptibility factors, neural mechanisms, predictive model

doi: 10.1360/N972015-00579