

抑郁症认知功能损伤及异常脑机制研究进展

刘佳丽^{1,2}, 王亮^{1,2,3*}

1. 中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101;

2. 中国科学院大学心理学系, 北京 100049;

3. 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031

* 联系人, E-mail: lwang@psych.ac.cn

2018-04-16 收稿, 2018-06-25 修回, 2018-06-26 接受, 2018-07-06 网络版发表

国家重点研发计划(2016YFC1307200)、北京市科学技术委员会资助项目(Z171100000117014)和中国科学院心理研究所自主项目(Y5CX152008)资助

摘要 认知损伤不仅是抑郁症患者的重要症状, 也阻碍着抑郁症状的消除和疾病的整体康复, 因此, 探讨抑郁症认知缺陷及异常脑机制对了解抑郁症的病因、诊断和治疗意义重大. 本文从执行功能、注意、记忆、反应速度等维度讨论抑郁症认知功能缺陷, 并阐述其背后的异常宏观脑活动和微观分子标记. 未来研究我们建议借助心理认知任务定量评估抑郁症认知功能, 同时采集患者多模态脑影像和神经生理数据, 通过多维数据计算建模分析, 探寻抑郁症潜在生物标记, 进而对抑郁症进行生物亚型分类, 为深入理解抑郁症发病机理和个体化诊疗提供科学依据.

关键词 抑郁症, 认知缺陷, 脑机制, 前额叶, 海马

抑郁症(major depression disorder, MDD)是一种以持续的情绪低落为主要临床特征的疾病, 伴随精神迟滞、兴趣减退、认知功能损害以及相关躯体不适, 如睡眠障碍、乏力、食欲减退等症状^[1]. 抑郁症的自杀率和复发率极高, 患者社会功能严重受损. 患者及其家属痛苦不堪的同时, 社会也承受沉重的经济负担. 流行病学调查数据显示, 抑郁症的发病年龄分散, 患病率高达8%~12%, 已成为世界范围内严重威胁人类健康的第二大疾病^[2].

研究显示, 与健康人相比, MDD患者普遍存在认知功能损伤^[3-5]. 认知功能障碍存在于大约2/3的MDD患者身上^[6-8], 包括难以集中注意力、难以制定决策、记忆功能受损、反应时变慢等. 在首发性抑郁中, 26%的患者存在严重的认知损伤^[9]. 部分认知受损会随着抑郁症状的减轻或者康复而有所改善, 但

是部分认知缺陷即使在康复后依旧挥之不去. 具体来讲, Bhalla等人^[10]的调查表明, 在晚发性抑郁中, 94%的认知受损MDD患者在抑郁症状减轻甚至消除之后, 认知障碍依旧存在. 认知损伤不仅是抑郁症的重要症状甚至患病指标, 也阻碍着抑郁症状的消除和疾病的整体恢复^[3,4]. 因此, 定期检测及干预MDD患者的认知功能, 既有助于MDD患者病情好转和社会适应性的改善, 也为探究抑郁症发展特征和治疗评估提供科学的客观量化指标. 另外, MDD患者除外显的认知缺陷以外, 还伴随着内在生物学方面的改变^[11], 探究这二者之间的联系可以增加我们对抑郁病因学的了解, 对发展抑郁症有效预防、治疗和预后方案, 建设精神卫生事业有重要意义. 因此, 本文以抑郁症不同认知缺陷的特点为分类, 系统阐述MDD患者在认知功能、影像学、分子方面的异常, 为

引用格式: 刘佳丽, 王亮. 抑郁症认知功能损伤及异常脑机制研究进展. 科学通报, 2018, 63: 1973–1983

Liu J L, Wang L. Cognitive dysfunction and brain mechanisms in major depression disorder (in Chinese). Chin Sci Bull, 2018, 63: 1973–1983, doi: 10.1360/N972018-00129

抑郁症病理机制研究提供重要基础。

1 抑郁症认知障碍及宏观异常脑功能

1.1 执行功能

执行功能是指对低级认知过程协调,从而使个体能在不熟悉的环境中完成非自动化任务(解决问题、计划等)的高级认知功能^[12]。执行功能囊括了多种高级认知操作,许多研究者希望对这样一个复杂广泛的概念进行划分和整理。Friedman等人^[13]提出三成分模型,他们认为反应抑制、工作记忆的更新和任务间转换是执行功能中3个最基础的独立部分。在关于MDD患者的认知功能障碍研究中,Stroop任务被用来测量反应抑制,连线任务(trail making test, TMT)可以测量任务间转换成分, n-back任务则是工作记忆更新能力的有效测量方式^[14]。此外,为了提高研究的生态效度,威斯康辛测验(Wisconsin card sorting task, WCST)、伦敦塔任务(London tower)、语词流畅性(verbal fluency)来综合衡量执行功能^[15],其中WCST任务由于可以灵敏地检测额叶功能而使用的最为频繁。

在WCST任务中,被试根据4个模板对依次呈现的128张卡片进行判断,看卡片和哪个模板属于同一类别,若每个模板找到5个正确卡片则认为对该模板的分类完成,然后将该模板换成另外一个模板,每次选择的正确与否会被即时告知,128张卡片呈现完或者完成规定次模板分类后测验结束^[16]。有研究表明,在WCST任务中,MDD患者在持续错误数、随机错误数、总实验次数这3个指标上都显著多于健康对照组^[16-18];另有研究表明,MDD患者的持续错误数多于健康对照组^[19,20]。为了避免抗抑郁药物对认知任务的影响,研究者采用未服药的抑郁症患者做为被试,结果也发现抑郁症被试的持续错误数显著高于正常被试^[21]。总实验次数和分类数反映了被试概念形成能力和转换能力,持续错误数反映了被试的认知灵活性(在得知分类错误后及时调整自己的分类标准)^[18],因此MDD患者的概念形成能力,认知灵活性都难以达到健康人的表现水平。此外,有研究用Stroop任务来比较MDD患者和正常人的执行能力,结果发现MDD患者的反应抑制能力、排斥干扰的能力显著弱于正常人^[22,23]。在连线任务中,MDD患者的完成时间更长,表现出比正常人更弱的认知转换能力^[21,24,25]。同样,与健康对照组相比,MDD患者在

n-back任务^[26]、伦敦塔任务^[27]和语词流畅性任务^[28]中的表现更差。有研究者追踪一年首发MDD患者的认知损害和抑郁情况,结果发现执行功能可以显著预测一年后患者的抑郁程度^[9]。综上所述,MDD患者的执行能力受损。

参与执行功能的脑区主要定位于额叶,尤其是前额叶皮层,以及与之相连接的皮层下核团^[12]。MDD患者前额叶及其与之相连的皮层下核团的形态学结构与正常人显著不同。MDD患者的前额叶灰质体积显著小于正常人^[29]。有研究表明,MDD患者的前额叶、双侧下顶叶皮层、左内嗅皮层、左颞中回等脑皮层显著变薄,前额叶的灰质体积与测量执行功能的神经测验得分呈显著正相关^[30]。晚发性抑郁症研究发现前扣带回、直回和白质容量的减少与执行功能的降低密切相关^[28]。额叶结构上的改变某种程度上导致功能方面的不足——额叶皮层效率降低。有研究用Stroop任务来测量抑郁大学生的执行功能,尽管抑郁组和对照组的行为表现无明显差异,但抑郁组前额的N450在两种条件(颜色和语义一致/不一致)对比下的差异更大,且P300s的幅度更大^[22],这种异常表明抑郁组需要投入更多的认知资源来维持同等行为表现。在Harvey等人^[26]的研究中,当抑郁组和正常组在n-back任务上的行为表现无差异时,MDD患者的外侧前额叶、前扣带回的活动水平都要显著高于正常人,这也是因为皮层效率低下,需要脑区的更多激活来弥补,以达到和正常人一致的表现。以上研究都是任务中对脑区活动的检测,有研究者收集了MDD患者在静息状态下的脑活动证据。低频振荡振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)可以作为衡量脑区活动的指标,fALFF大,表明脑区的活动强,反之亦然。使用静息态状态功能磁共振成像扫描人口学变量上相匹配的MDD患者和正常人,结果发现MDD患者的左侧额叶脑回的fALFF显著小于正常人对照组,其中左侧额上回的fALFF与WCST测验指标分类数呈显著正相关^[31]。这说明非任务状态下MDD患者额叶脑活动也有降低,是皮层功能障碍的直接证据。

因此,目前研究表明抑郁症的执行功能异常可能是前额叶及其与之相连接的皮下核团结构异常、前额叶功能降低导致的。

1.2 注意

注意是指意识的聚焦与集中,以便于有选择性

地对事物进行高效而快速的处理。大多MDD患者的注意力难以集中和持久,选择性注意异常,以及注意力固定于消极的事物、观念或者评价上,容易被负性信息吸引。

神经心理测验如持续操作测验(CPT)、快速序列视觉呈现任务(RSVP)可以用来测量持续性注意和选择性注意,点探测任务和眼动追踪则被用来间接和直接地观察注意偏向的情况。在CPT任务中,电脑屏幕上会持续出现一系列单个字母,而被试需要对目标字母进行按键反应,判断注意的指标包括反应时、漏报次数(目标字母出现时不作反应)、虚报次数(非目标字母出现时按键反应)^[32]。在一些使用CPT来观察被试注意的研究中,正常被试的虚报和漏报次数都显著低于MDD患者,并且反应时也更短^[32],而另一些研究只发现有虚报次数这一项指标上有差异^[33],这可能与MDD被试的人口组成异质性有关,在不同研究中年龄、受教育水平、抑郁症状严重程度以及抗抑郁药物使用情况均不一致。目前比较一致的观点是MDD患者在CPT中表现比正常人差,MDD患者的注意系统受损。快速序列视觉呈现任务具体操作为屏幕上会出现快速连续出现1~9的单个数字,当由3个数字组成的目标序列出现时,被试需要进行按键反应,观察指标包括正确命中次数,虚报或者反应倾向^[34]。研究表明MDD患者的击中次数比健康对照组更少^[34];从反应倾向上来讲,健康对照组被试在做选择时比MDD患者的表现更冲动^[35,36],这可能是因为MDD患者更害怕犯错,也可能是MDD患者动机不足。有研究者追踪了被试在观看正性-中性情绪面孔和负性-中性情绪面孔时的眼动情况,结果发现MDD患者更多地对负性刺激注意给予关注,更少地注意正性刺激^[37]。

MDD患者的持续性注意和选择性注意缺陷可能与额顶网络、枕叶和扣带回异常相关。从脑结构角度上讲,有研究发现MDD病人的左右扣带回和额下回的灰质体积显著高于正常对照组,而额中回的灰质体积显著低于正常对照组,值得注意的是,额下回灰质体积的增加与MDD患者的持续性注意异常相关^[38]。长期用高频经颅磁刺激(TMS)作用于MDD患者的背侧前额叶有助于改善患者的持续注意不足,减少抑郁症状^[39]。对静息态脑成像研究结果的元分析表明,MDD患者的额顶叶网络连接显著低于正常人^[38]。总而言之,当上述脑区的结构或者功能受时,

首先患者普遍处于低唤醒状态,自主活动降低,对周围刺激的反应减弱;其次,患者不能随意灵活地调节对事物的注意,具体表现为难以抑制对某些事物的注意,易产生分心状态,以及注意转移困难。此外,MDD患者的持续性注意下降也可能是奖赏刺激不能产生相应动机导致的。最近研究表明,在进行CPT任务时,按一定规则给予正常人和MDD患者奖赏,MDD患者奖赏相关脑区(下丘脑-扣带回网络)、注意相关脑区(额叶-纹状体网络)激活都低于正常人^[33],这表明注意力缺陷可能与奖赏产生的动机不足有关。此外,MDD患者处理情绪相关认知任务时前额叶中部与边缘系统(海马、杏仁核及丘脑等大脑深部结构)的功能环路存在显著的结构及功能异常^[40],这可能是MDD患者对负性刺激偏好的原因。

因此抑郁症患者注意力功能障碍可能是由于额叶结构异常,额-顶叶连接异常,奖赏回路异常以及额叶-边缘系统连接异常导致的。

1.3 记忆

记忆是对经历过的事件的重现,具体包括编码、储存和提取3个过程,是学习、决策等高级认知活动的基础^[41]。MDD患者的记忆功能受损,具体表现为瞬时记忆受损、短时记忆下降、情节记忆和自传体记忆异常。

由于记忆的复杂性和记忆分类的多元化,衡量记忆的神经心理测验也丰富多样。由龚耀先等人^[42]修订的韦氏成人记忆量表(WMS-RC)测试是记忆研究本土化的重要成果,可以综合的衡量记忆能力。该量表由10个分测验构成,可大致分为三部分:(1)衡量长时记忆的个人经历记忆测验(经历)、时空间定向测验(定向)、数字顺序的记忆测验(计数);(2)测量短时记忆的视觉再现测验(再现)、再认测验、理解记忆测验(理解)、联想学习测验(联想)、记图测验和触摸测验;(3)检测瞬时记忆的顺背数和倒背数测验(背数)^[42]。

大量研究用WMS-RC量表对MDD患者和健康人分别进行测验,结果发现,MDD患者在测量长时、短时、瞬时记忆的测验中,得分均差于健康对照组^[43-45]。但有研究也发现,MDD患者在瞬时记忆上与健康对照组无显著差异,根据抑郁症状严重程度进行分类后的分析表明,重度MDD患者的瞬时记忆与健康对照存在显著差异^[46]。由此,表明瞬时记忆

可能更容易受抑郁症状严重程度的影响。另外,有研究发现MDD患者长时、短时记忆功能也与抑郁程度存在显著相关^[45,46]。还有研究发现,MDD患者在治疗后3种记忆能力都有所改善,但是不能恢复到正常水平^[44,47]。

长时记忆中的情节记忆和自传体记忆成分也是MDD患者受损比较严重的部分。情节记忆能力常用WMS-RC量表和听觉词汇学习范式(auditory verbal learning test, AVLT)来测量。AVLT具体方法是,主试阅读属于不同范畴的词语,3 s一个,阅读完后,被试需要自由回忆或者根据线索回忆之前听到的词语^[48]。在AVLT测验中,不管哪种回忆方式,MDD患者的回忆数量都低于健康对照组,这表明MDD患者的情节记忆受到损伤,并且进一步分析表明受损程度与抑郁症状严重程度相关^[49]。值得注意的是,一项持续3年的纵向研究结果表明,MDD患者较差的情节记忆早于抑郁症的临床诊断,可以有效预测抑郁症的发作^[48]。自传体记忆测验(autobiographical memory test, AMT)是常用的测量自传体记忆的神经心理测验。AMT的具体操作是,被试根据交替呈现10个情绪词(5个带积极色彩、5个带消极色彩),在1 min内回忆出一件有具体时间、地点的事情,且这件事不能持续一天以上,被试的反应时和回忆事件会被记录下来,超过1 min就不再回忆,反应时按1 min记^[50]。研究结果表明,MDD患者的自传体记忆有明显过度概括化的特征,也就是说能回忆起来的具体事件明显减少^[50,51]。毋庸置疑,MDD自传体记忆也有消极情绪偏向,消极自传体记忆显著多于积极自传体记忆^[52]。

来自神经影像学方面的证据表明,额叶、内侧颞叶皮质和边缘系统与记忆密切相关,其中海马是记忆中心,对记忆的形成、存储和提取尤为关键^[53]。海马结构和功能的异常可能是导致MDD患者记忆障碍的重要原因之一,大量研究表明抑郁症患者的海马总容积减小^[54,55]。有研究表明,MDD患者的情节记忆和视觉工作记忆能力受损,同时这些被试海马子区齿状回的体积显著小于正常人,并且齿状回的减小与患病时长呈负相关^[56]。前人研究表明,齿状回在积极体验中有更多的激活,因此有研究用光刺激持续刺激抑郁大鼠的齿状回,结果发现光刺激后的抑郁大鼠在糖水偏好实验(sucrose preference test, SPT)、悬尾实验(tail suspension test)的表现有显著提高,这表明大鼠的抑郁症状如“快感丧失”,“无助感”有所缓

解^[57]。通常,认知功能需要多个脑区共同协作完成,因此,相较于只对单一脑区结构和功能进行探讨,脑连接研究更有助于我们了解MDD认知功能异常的脑机制。有研究者认为,MDD认知功能障碍与海马-前额叶环路有关^[58]。用大鼠模型研究发现,抑郁大鼠的腹侧海马CA1区到内侧前额叶通路的突触可塑性降低^[59]。有研究通过睡眠脑活动探讨MDD患者记忆巩固能力,结果发现MDD患者的记忆任务表现显著差于常人,并且在记忆巩固时,MDD患者的海马-前额叶连接显著降低减弱^[60]。也有研究者对比了正常人和有记忆障碍的MDD患者的脑活动,结果发现,MDD患者杏仁核-枕-顶叶-海马通路活动显著增强,并且顶上回、枕中、上回到左侧海马的连接增强与AVLT任务结果呈负相关^[61]。

默认网络(default mode network, DMN)包括内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)、角回(angular gyrus)、扣带前回后部(posterior ACC)、楔前叶(precuneus)^[62]、自传性记忆、自我参照等与DMN密切相关^[63]。DMN网络连接异常可能是MDD自传体记忆异常的生理机制。MDD患者的内侧眶额叶、楔前叶、扣带前回后部、压后皮层和前喙扣带回激活增强^[64]。有研究者对抑郁症静息态的脑功能连接的研究进行元分析,结果表明,MDD患者的DMN连接比正常人更强,并且前额叶与DMN连接减弱,情绪网络与DMN连接增强^[38]。由于前额叶是执行控制系统的中枢,前额叶与DMN连接减弱反映了MDD患者对自我参照信息、自传体记忆自上而下的控制失衡,情绪网络与DMN连接增强则可能是MDD患者自传体记忆更容易受情绪影响的原因。

因此,抑郁症患者记忆受损的原因可能是海马结构异常,海马-前额叶、杏仁核-枕顶叶-海马以及默认网络异常导致的。此外,也有研究者认为MDD患者的记忆缺陷部分是注意缺陷、反应时慢、执行能力差的次级产物^[65]。执行系统和注意力系统的中枢高级皮层前额叶也自上而下地对记忆有调控作用。然而基于目前的脑成像研究发现,我们并不清楚记忆功能受损与执行功能、注意功能受损是因果关系还是共变关系。

1.4 反应速度

“精神迟滞”是抑郁症的主要临床症状之一,具体在研究中表现为反应时变慢。MDD患者在大多数

神经心理测验中反应时均有变慢^[23,66]。有研究分别测量了抑郁症患者对视觉、听觉简单刺激的反应时,结果不出意外地发现,MDD患者的反应时显著长于正常人^[67]。MDD患者反应时的延长是其加工速度减慢的直接表现,这可能与缺乏动机、注意力不集中有关,也可能是影响执行功能、注意力和记忆功能正常运作的重要因素。反应时变长广泛存在于精神类疾病中,似乎并不是抑郁症特有的症状,但是它可以有效地反映病情的严重程度^[65]。

2 抑郁症微观分子标记

2.1 神经递质

神经递质参与不同脑区之间的信号传递,是神经系统得以正常运作的重要生理基础。脑区内单胺类神经递质,包括5-HT(5-羟色胺)、NE(去甲肾上腺素)、DA(多巴胺)和谷氨酸的浓度以及传递通路异常可能是MDD认知功能障碍的重要原因。有研究对比了抑郁症组与健康组的神经递质水平,发现抑郁症组全脑区DA水平降低,其中双侧中央区、右侧颞叶及右侧顶叶的降低尤为明显;右颞区5-HT升高;右中央、左侧顶叶和左后侧颞叶的乙酰胆碱浓度也显著降低^[68]。MDD患者治疗后,前扣带回中谷氨酸复合物的增加可能是其执行功能的改善的原因之一^[69]。单胺类神经递质一方面影响患者自下而上的感知觉信息的传递,另一方面影响大脑高级皮层至上而下调控功能,最终影响抑郁症患者的认知能力。

尽管NE、DA、谷氨酸都与抑郁症相关症状有关,然而针对5-HT受体的SSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)类抗抑郁药对抑郁症的有效治疗导致很多研究者将目光聚集在5-HT神经递质系统上^[70]。经典单胺假说认为抑郁症与5-HT神经系统功能低下有关,5-HT水平降低可能导致抑郁症易感性^[71]。抗抑郁药物SSRI主要通过作用于神经元质膜转运蛋白(SERT)、5-HT_{1A/2A/1B}受体,调节5-HT水平来达到抗抑郁的效果^[72]。其中5-HT_{1A}受体在海马、前额叶皮质、边缘系统广泛存在^[73],因此5-HT_{1A}受体异常会影响情绪、学习和记忆等活动;5-HT_{2A}受体主要存在于额叶皮质和伏隔核内^[74],可能影响执行功能和注意系统的正常运作;5-HT_{1B}受体在基底神经节、伏隔核和黑质中高度密集^[73],可能更多地涉及情绪功能。

2.2 应激因素

长期处于慢性应激状态可能是抑郁症的发病因素之一。首先,长期的慢性应激会导致下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA轴)持续激活,由肾上腺释放的糖皮质激素类固醇水平增高。海马内有众多高糖皮质激素的受体,高水平糖皮质激素会对海马结构造成损伤,其中齿状回是海马中最易受损的部分,过高的糖皮质激素导致齿状回中神经发生减少^[75]。其次,慢性应激会导致免疫系统分泌的调节细胞功能的小分子多肽——细胞因子异常。细胞因子分为两种,一种是炎性细胞因子,另一种是抗炎性细胞因子,其中抗炎性细胞因子有抗抑郁作用^[76];而炎性细胞因子可引起神经递质的水平过低、HPA轴过度激活、神经发生减少,进而导致抑郁症发生^[77]。

2.3 脑源性神经因子

脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是一种在维持细胞存活和促进细胞分化中起重要作用小分子蛋白质,在海马和大脑皮层中含量很高^[78]。BDNF可以通过血脑屏障,因此广泛存在于中枢神经系统和外周神经系统中^[79],研究表明,血浆和中枢BDNF水平降低与抑郁症的发病机制有关。有研究对比抑郁症患者和正常对照组血清中的BDNF,结果发现,抑郁症患者的BDNF含量远远低于正常人,并且抑郁症状越严重的患者血清中BDNF含量越低^[80]。BDNF与执行功能的降低有关,研究表明,血清中BDNF越低的患者在威斯康辛测试和连线测试中的表现更差^[81,82]。动物实验探究了应激和BDNF对抑郁症的影响,结果发现,在应激诱发抑郁过程中,海马中的糖皮质含量增加,BDNF降低,而在注射了皮质醇拮抗剂后,皮质醇含量减少,BDNF含量增加,这表明应激可引起海马内皮质醇增加,由此导致BDNF浓度降低抑郁症的发病原因之一^[83]。此外,BDNF基因还会与五羟色胺基因交互作用,影响抑郁症的发病^[84]。因此,抑郁症是一种复杂的,受多因素影响的疾病,在考察抑郁症的发病机制时,需要综合考虑多因素的交互作用。

3 展望

MDD患者认知功能,包括执行功能、注意、记忆和反应速度等,都存在不同程度的损伤,且有对应的生物学基础:执行功能的缺陷主要与前额叶以及相

连接的皮下核团有关;注意缺陷主要是额顶网络连接、枕叶和扣带回相关;而记忆缺陷与海马、扣带回、内侧颞叶皮质等有关.此外,神经递质和脑源性神经因子的异常或长期处于应激状态,也可能是导致抑郁症状和认知水平异常的原因.

目前对脑结构的研究比较粗糙,主要关注脑区整体变化,如海马、前额叶,等,未来需要采用高分辨率磁共振成像技术对更精细的海马子区脑结构和功能进行研究,如CA1-3、齿状回、内嗅皮层等,为各种非药物干预的神经调控治疗提供生物学靶点.此外,宏观、微观层面研究可重复性和对比性比较差.有研究者对20年内使用功能性磁共振成像或者正电子发射断层扫描技术探究抑郁症患者认知情绪异常的神经影像学实验进行元分析,结果发现,这些研究结果都非常不一致,这可能与抑郁症群体高异质性、实验设计不一致有关^[85].未来研究需要尽可能的对无关变量如病程、抑郁严重程度、性别、神经心理学测查评分等进行平衡;尽可能使用效度高、测量结果明确的认知任务.此外,影像和分子生物标记物与抑郁症之间的因果联系还不清楚,未来需要借助纵向研究进一步系统探讨.

根据临床症状诊断所得的抑郁症群体异质性高,这对抑郁症的基础研究和治疗都有重要影响^[86].例如某一药物对有的抑郁症病人有效,而对另一些无效,这导致临床治疗上的“试药”行为.某一研究发现抑郁症患者的某脑区异常,换了被试后,研究结果便无法重复.由此说明,建立新的、根据行为-生理上的异常作为标准的分类机制的重要性.不管是行为层面上对MDD患者认知缺陷的研究还是从各种影像学、分子层面、基因层面上对MDD患者异常的研究都可以作为建立分类模型的数据基础.但是目前的研究涉及范围广,包括从宏观的行为学层面、脑结构和功能层面到微观的分子、基因学层面,缺乏有序的组织;研究对象多,比如在神经递质层面上的研究,有多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺、谷氨酸等,而在脑机制的层面研究上涉及到对前额叶、顶叶、枕叶、边缘系统和各种皮下核团的结构、代谢和连接,不同层面间和层面内的异常会相互影响.因此,我们需要一个全面、有序、合理的框架来探究抑郁症病理学基础的研究,指导抑郁症的诊断和治疗.

RDoC系统(research domain criteria)为我们提供了一个很好的参照.美国国立精神卫生研究所于

2008年提出了RDoC系统,并不断更新.RDoC系统是一套有层次的、与人类行为和精神障碍相关的概念集合,分为5个系统:负性效价系统、正性效价系统、认知系统、社交系统、唤醒和监管系统.5个系统下都有不同的详细描述该系统功能子概念,例如认知系统通过注意、知觉、陈述性记忆、语言、认知控制、工作记忆6个方面来详细地衡量该系统的功能.每个子概念有对应的自我报告、行为、生理、神经回路、细胞、分子的测量.通过构建和分析RDoC矩阵,可以识别精神障碍、神经障碍、发育障碍和药物滥用失常等共同的生物机理,将这些生物机理信息应用于疾病分类,找到疾病的病理学原理,根据不同的发病原理形成新的基于神经科学的疾病分类体系.

在抑郁症乃至所有精神类疾病的病理学研究上,RDoC系统为未来临床研究指明了方向.通过定量采集病人行为、自我报告、生理、分子和神经回路数据,构建多维度多层面数据集,进行采用多维数据建模、聚类分析等方法,形成精神类疾病的不同亚种,找到具有不同效应量的生物学标记.目前已经有研究者根据抑郁症病人边缘系统和前额叶系统在静息态时不同的活动情况将抑郁症分成4种亚型,这4种亚型对rTMS治疗有不同的反应^[87].也有研究者根据行为-生理数据异常,找到了认知控制异常和感觉异常两个维度,将精神分裂症群体分成3个亚型,这3个亚型在遗传学和脑成像数据上有显著差异^[86].这两个研究的分类结果均和传统的DSM分类标准分类出来的结果不一致.他们的研究思想与RDoC系统出发点是一致的,从病理学角度研究精神类疾病,根据生理-行为数据对疾病进行划分,以上两个研究都存在分类标准不全面的问题.仅仅根据静息态脑成像数据或者认知测验数据或脑电数据作为建模的标准,忽略了其他层面的数据,这可能出现分类出来的亚群体异质性依旧比较高.在治疗上,已有研究者基于大量临床数据用机器学习方法预测病人对不同抗抑郁药物的治疗效果^[88,89].未来研究可以针对异常的生物学标记,制定特定的或组合治疗方案(如药物治疗、心理疗法、脑刺激疗法等),采集大量的临床样本进行机器学习训练和测试,探索适合特定人群的最优化疗法,从而实现由主观到客观的个体化诊疗.

总而言之,目前用于划分患者精神疾病种类的临床诊断标准存在以下问题:不同类型疾病的共病率高,同一疾病的异质性高,这对精神类疾病的治疗

和进一步研究都带来不便。精神疾病划分的是找疾病间的共性,然后分类。对于单一疾病,由于认知功能具有较高的异质性,我们的观点是将认知功能分为不同维度(这点可以参考RDoC系统的维度划分标准),然后根据认知维度对精神疾病类型进行重新的划分。具体做法为通过聚类分析识别出特定认知缺

陷模式的亚型,然后根据影像学等数据识别其内在机制,从生物学上进行精神疾病的划分。将拥有同类认知缺陷模式的疾病归类为一种疾病,不同类型认知缺陷模式的疾病划分为不同疾病。不同疾病的差异大,相关性低,同一疾病异质性低将是新的分类体系期望达到的目标。

参考文献

- 1 Apa A P A. Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders: DSM-5. Washington: American Psychiatric Association, 2013
- 2 Vos T, Barber R M, Bell B, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, 386: 743-800
- 3 Potter G G, Kittinger J D, Wagner H R, et al. Prefrontal neuropsychological predictors of treatment remission in late-life depression. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29: 2266-2271
- 4 Roiser J P, Elliott R, Sahakian B J. Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37: 117-136
- 5 Story T J, Potter G G, Attix D K, et al. Neurocognitive correlates of response to treatment in late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2008, 16: 752-759
- 6 Abas M A, Sahakian B J, Levy R. Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychol Med*, 1990, 20: 507-520
- 7 Afridi M I, Hina M, Qureshi I S, et al. Cognitive disturbance comparison among drug-naive depressed cases and healthy controls. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2011, 21: 351-355
- 8 Butters M A, Whyte E M, Nebes R D, et al. The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression. *Arch Gen Psychiatry*, 2004, 61: 587-595
- 9 Vicent-Gil M, Keymer-Gausset A, Serra-Blasco M, et al. Cognitive predictors of illness course at 12 months after first-episode of depression. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28: 529-537
- 10 Bhalla R K, Butters M A, Mulsant B H, et al. Persistence of neuropsychologic deficits in the remitted state of late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14: 419-427
- 11 Douglas K M, Porter R J. Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Aust N Z J Psychiatry*, 2009, 43: 1105
- 12 Gilbert S J, Burgess P W. Executive function. *Curr Biol*, 2008, 18: R110-R114
- 13 Friedman N P, Miyake A, Young S E, et al. Individual differences in executive functions are almost entirely genetic in origin. *J Exp Psychol Gen*, 2008, 137: 201-225
- 14 Yang H J, Zhou S J. Several commonly used executive function tests in depression (in Chinese). *Chin J Clin Psychol*, 2007, 15: 430-434 [杨红君, 周世杰. 几个常用执行功能测验在抑郁症中的应用. *中国临床心理学杂志*, 2007, 15: 430-434]
- 15 Yang J J, Zhou X L, Chen X Z. Executive dysfunction of the brain and related disease (in Chinese). *Chin J Psychiatry*, 2002, 35: 122-124 [杨炯炯, 周晓林, 陈焯之. 大脑执行功能障碍与相关疾病. *中华精神科杂志*, 2002, 35: 122-124]
- 16 Zhang Q J, Wang C S, Yao J Z, et al. A comparative study of Wisconsin Card Sorting Test between depression patients and normal people (in Chinese). *J Psychiatry*, 2002, 15: 91-93 [张清洁, 王传生, 姚佳志, 等. 抑郁症患者和正常人威斯康星卡片分类测验的比较研究. *精神医学杂志*, 2002, 15: 91-93]
- 17 Liu Z N, Zhao J X, Chen X Z, et al. A preliminary study of Wisconsin Card Sorting Test and continuous operation test in depressive patients (in Chinese). *Chin Mental Health J*, 2003, 17: 690-692 [刘哲宁, 赵俊雄, 陈筱章, 等. 抑郁症患者威斯康星卡片分类测验和连续操作测验的初步研究. *中国心理卫生杂志*, 2003, 17: 690-692]
- 18 Yuan H, Qi J. Magnetic resonance spectroscopy observation on brain metabolic changes in patients with depression (in Chinese). *Chin J Med Imag Technol*, 2011, 27: 286-290 [袁辉, 祁吉. 抑郁症患者脑代谢改变的磁共振波谱观察. *中国医学影像技术*, 2011, 27: 286-290]
- 19 Elderkin-Thompson V, Kumar A, Bilker W B, et al. Neuropsychological deficits among patients with late-onset minor and major depression. *Arch Clin Neuropsych*, 2003, 18: 529-549
- 20 Lampe I K, Sitskoorn M M, Heeren T J. Effects of recurrent major depressive disorder on behavior and cognitive function in female depressed patients. *Psychiatry Res*, 2004, 127: 291

- 21 Mak A D P, Lau D T Y, Chan A K W, et al. Cognitive impairment in treatment-naïve bipolar II and unipolar depression. *Sci Rep*, 2018, 8: 1905
- 22 Kropfinger J W, Simons R F. Cognitive inefficiency in depressive undergraduates: Stroop processing and ERPs. *Biol Psychol*, 2011, 86: 239–246
- 23 Kikuchi T, Miller J M, Schneck N, et al. Neural responses to incongruity in a blocked-trial stroop fMRI task in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2012, 143: 241–247
- 24 Wagner S, Helmreich I, Dahmen N, et al. Reliability of three alternate forms of the trail making tests A and B. *Arch Clin Neuropsychol*, 2011, 26: 314–321
- 25 Favre T, Hughes C, Emslie G, et al. Executive functioning in children and adolescents with major depressive disorder. *Child Neuropsychol*, 2009, 15: 85–98
- 26 Harvey P O, Fossati P, Pochon J B, et al. Cognitive control and brain resources in major depression: An fMRI study using the n-back task. *NeuroImage*, 2005, 26: 860–869
- 27 Elliott R, Baker S C, Rogers R D, et al. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: A study using positron emission tomography. *Psychol Med*, 1997, 27: 931–942
- 28 Elderkin-Thompson V, Hellemann G, Pham D, et al. Prefrontal brain morphology and executive function in healthy and depressed elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009, 24: 459–468
- 29 Liu X Y, Wang X Y, Ren Q Y, et al. Study on executive function impairment and structural MRI in adolescents with depression (in Chinese). *Clin Focus*, 2012, 27: 1296–1298 [刘小玉, 王学义, 任庆云, 等. 青少年抑郁症的执行功能损害与脑结构磁共振研究. 临床荟萃, 2012, 27: 1296–1298]
- 30 Tu P C, Chen L F, Hsieh J C, et al. Regional cortical thinning in patients with major depressive disorder: A surface-based morphometry study. *Psychiatry Res Neuroimag*, 2012, 202: 206–213
- 31 Huang M, Lu S, Yu L, et al. Altered fractional amplitude of low frequency fluctuation associated with cognitive dysfunction in first-episode drug-naïve major depressive disorder patients. *BMC Psychiatry*, 2017, 17: 11
- 32 Koetsier G C, Volkens A C, Tulen J H M, et al. CPT performance in major depressive disorder before and after treatment with imipramine or fluvoxamine. *J Psychiatr Res*, 2002, 36: 391–397
- 33 Chantiluke K, Halari R, Simic M, et al. Fronto-Striato-Cerebellar dysregulation in adolescents with depression during motivated attention. *Biol Psychiatry*, 2012, 71: 59–67
- 34 Herrera-Guzman I, Herrera-Abarca J E, Gudayol-Ferre E, et al. Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on attention and executive functions in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 2010, 177: 323–329
- 35 Maalouf F T, Brent D, Clark L, et al. Neurocognitive impairment in adolescent major depressive disorder: State vs. trait illness markers. *J Affect Disord*, 2011, 133: 625–632
- 36 Yang X, Ma X J, Huang B, et al. Gray matter volume abnormalities were associated with sustained attention in unmedicated major depression. *Compr Psychiatry*, 2015, 63: 71–79
- 37 Lu S, Xu J, Li M, et al. Attentional bias scores in patients with depression and effects of age: A controlled, eye-tracking study. *J Int Med Res*, 2017, 45: 1518–1527
- 38 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 Psychiatry*, 2015, 72: 603–611
- 39 Naim-Feil J, Bradshaw J L, Sheppard D M, et al. Neuromodulation of attentional control in major depression: A pilot deepTMS study. *Neural Plast*, 2016, 2016: 5760141
- 40 Drevets W C, Price J L, Furey M L. Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: Implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Struct Funct*, 2008, 213: 93–118
- 41 Yang Y N. A study of the human memory (in Chinese). *Psychol Sci*, 2011, 32: 249–250 [杨治良. 漫谈人类记忆的研究. 心理科学, 2011, 32: 249–250]
- 42 Dai X Y, Gong Y X. A comparison of factor analytic studies among Wechsler Adult Intelligence Scale-revised in China WAIS and WAIS-R (in Chinese). *Acta Psychol Sin*, 1987, 19: 70–78 [戴晓阳, 龚耀先. 韦氏成人智力量表中国修订本与原量表(WAIS 和 WAIS-R)因素分析的比较研究. 心理学报, 1987, 19: 70–78]
- 43 Liu J R. Memory function and its influencing factors in patients with depression (in Chinese). *J Guangxi Med Univ*, 1997, (2): 46–48 [刘建荣. 抑郁症患者记忆功能及其影响因素的研究. 广西医科大学学报, 1997, (2): 46–48]
- 44 Ping J H, Cui G M, Wang P. Change analyses of neuropsychological test of depression patients before and after treatment (in Chinese). *J Clin Psychosom Dis*, 2011, 17: 141–142 [平军辉, 崔桂梅, 王萍. 抑郁症患者治疗前后神经心理学测验变化分析. 临床心身疾病杂志, 2011, 17: 141–142]

- 志, 2011, 17: 141–142]
- 45 Yang C X, Shen W Y, Du R Q, et al. Cognitive function in first-episode patients with major depressive disorder (in Chinese). *Arch Psych*, 2009, 21: 143–146 [杨春霞, 沈维英, 杜巧荣, 等. 首发抑郁症患者与正常对照认知功能的比较研究. *上海精神医学*, 2009, 21: 143–146]
 - 46 Su H, Jiang K D, Xu Y F, et al. The cognition function in first-episode patients with major depressive disorder (in Chinese). *Chin J Psychiatry*, 2005, 38: 146–149 [苏晖, 江开达, 徐一峰, 等. 抑郁症首次发病患者认知功能的研究. *中华精神科杂志*, 2005, 38: 146–149]
 - 47 Zhang L L, Zheng H B, Deng Y, et al. An analysis on the cognitive function in depression before and after therapy (in Chinese). *Nervous Disease Mental Health*, 2007, 7: 262–265 [张璐璐, 郑洪波, 邓悦, 等. 抑郁症患者治疗前后认知功能变化的分析. *神经疾病与精神卫生*, 2007, 7: 262–265]
 - 48 Airaksinen E, Wahlin Å, Forsell Y, et al. Low episodic memory performance as a premorbid marker of depression: Evidence from a 3-year follow-up. *Acta Psychiatr Scand*, 2007, 115: 458–465
 - 49 Bierman E J M, Comijs H C, Jonker C, et al. Effects of anxiety versus depression on cognition in later life. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2005, 13: 686–693
 - 50 Liu X H, Yao S Q, Xiao J, et al. The autobiographical memory characteristics of patients with depressive disorder and the appliance of the autobiographical memory test: A meta-analysis (in Chinese). *Adv Psychol Sci*, 2010, 18: 578–589 [刘衍华, 姚树桥, 肖晶, 等. 抑郁症患者的自传体记忆特征及其应用自传体记忆测验的元分析. *心理科学进展*, 2010, 18: 578–589]
 - 51 Liu Y S, Wang J, Zhang F Q, et al. Comparison of overgeneral autobiographical memory between first-episode and recurrent depressive patients (in Chinese). *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2013, 22: 995–997 [柳艳松, 王军, 张付全, 等. 首发与复发抑郁患者的过度概括化自传体记忆比较. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22: 995–997]
 - 52 Williams A D, Michelle L M P D. Negative appraisals and cognitive avoidance of intrusive memories in depression: A replication and extension. *Depress Anx*, 2008, 25: 26–33
 - 53 Shen Z, Lin S Z. Cognitive function of the temporal cortex (in Chinese). *Progr Physiolog Sci*, 1993, (1): 49–52 [沈政, 林庶芝. 颞叶皮层的认知功能. *生理科学进展*, 1993, (1): 49–52]
 - 54 Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry*, 2004, 161: 1957–1966
 - 55 Campbell S, MacQueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatr Neurosci*, 2004, 29: 417–426
 - 56 Travis S, Coupland N J, Siverson P H, et al. Dentate gyrus volume and memory performance in major depressive disorder. *J Affect Disord*, 2015, 172: 159–164
 - 57 Ramirez S, Liu X, Macdonald C J, et al. Activating positive memory engrams suppresses depression-like behavior. *Nature*, 2015, 522: 335–339
 - 58 Sampath D, Sathyanesan M, Newton S S. Cognitive dysfunction in major depression and Alzheimer's disease is associated with hippocampal-prefrontal cortex dysconnectivity. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 1509–1519
 - 59 Zheng C, Zhang T. Synaptic plasticity-related neural oscillations on hippocampus-prefrontal cortex pathway in depression. *Neuroscience*, 2015, 292: 170–180
 - 60 Genzel L, Dresler M, Cornu M, et al. Medial prefrontal-hippocampal connectivity and motor memory consolidation in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2015, 77: 177–186
 - 61 Zheng L J, Yang G F, Zhang X Y, et al. Altered amygdala and hippocampus effective connectivity in mild cognitive impairment patients with depression: A resting-state functional MR imaging study with granger causality analysis. *Oncotarget*, 2017, 8: 25021–25031
 - 62 Andrews-Hanna J R. The Brain's default network and its adaptive role in internal mentation. *Neuroscientist*, 2012, 18: 251–270
 - 63 Andrews-Hanna J R, Smallwood J, Spreng R N. The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Ann N Y Acad Sci*, 2014, 1316: 29–52
 - 64 Chen D, Li Z H, Luo Y J. Alterations in cognitive and emotional brain networks related to depression (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2017, 62: 2492–2499 [陈丹, 李至浩, 罗跃嘉. 抑郁症相关的认知与情绪系统脑网络异常. *科学通报*, 2017, 62: 2492–2499]
 - 65 Marazziti D, Consoli G, Picchetti M, et al. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol*, 2010, 626: 83
 - 66 Schmid M, Hammar Å. Cognitive function in first episode major depressive disorder: Poor inhibition and semantic fluency performance. *Cogn Neuropsychiatry*, 2013, 18: 515–530
 - 67 Yang L, Xu C, Yang W G. A comparison study of visual and auditory reaction in depression and anxiety (in Chinese). *Arch Psych*, 2004, 16: 24–25 [杨丽, 徐辰, 杨文革. 抑郁症与焦虑症的视听反应时间对照研究. *上海精神医学*, 2004, 16: 24–25]
 - 68 Chi M, Qing X M, Pan Y S, et al. Preliminary research on multi-neurotransmitters' change regulation in 120 depression patients' brains (in Chinese). *Chin J Chin Mater Med*, 2014, 39: 1516–1524 [池名, 青雪梅, 潘彦舒, 等. 120例抑郁症患者大脑多神经递质变化初探.

- 中国中药杂志, 2014, 39: 1516–1524]
- 69 Chen L P, Xu C T. The correlation between abnormal metabolism in anterior cingulum cortex and executive dysfunction with major depression patients before and after antidepressant treatment (in Chinese). *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2013, 22: 803–806 [陈丽萍, 许崇涛. 重性抑郁症患者药物治疗前后前扣带回代谢物水平与执行功能的相关性. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22: 803–806]
- 70 Mansari M E, Guiard B P, Chernoloz O, et al. Relevance of norepinephrine-dopamine interactions in the treatment of major depressive disorder. *CNS Neurosci Ther*, 2010, 16: e1–e17
- 71 Albert P R, Benkelfat C. The neurobiology of depression—revisiting the serotonin hypothesis. II. Genetic, epigenetic and clinical studies. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, 368: 20120535
- 72 Fakhoury M. Revisiting the serotonin hypothesis: Implications for major depressive disorders. *Mol Neurobiol*, 2016, 53: 2778
- 73 Carr G V, Lucki I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: A review of animal studies. *Psychopharmacology*, 2011, 213: 265–287
- 74 Yeung L Y, Kung H F, Yew D T. Localization of 5-HT1A and 5-HT2A positive cells in the brainstems of control age-matched and Alzheimer individuals. *Age*, 2010, 32: 483–495
- 75 Samuels B A, Leonardo E D, Hen R. Hippocampal subfields and major depressive disorder. *Biol Psychiatry*, 2015, 77: 210–211
- 76 Xu S, Lin W J. Anti-inflammatory cytokines and depression (in Chinese). *Progr Biochem Biophys*, 2014, 41: 1099–1108 [徐说, 林文娟. 抗炎性细胞因子与抑郁症. *生物化学与生物物理进展*, 2014, 41: 1099–1108]
- 77 Peng L Y, Wang W Y, Jiang C L, et al. Roles of cytokines in stress-induced depression (in Chinese). *Acta Physiol Sin*, 2013, 65: 229–236 [彭云丽, 王雯英, 蒋春雷, 等. 应激诱发抑郁症的细胞因子机制研究进展. *生理学报*, 2013, 65: 229–236]
- 78 Thoenen H. 102 Neurotrophins and neuronal plasticity. *Int J Devel Neurosci*, 1996, 14: 75
- 79 Qia H, An S C, Xu C. Research progress of BDNF and depression (in Chinese). *Progr Physiol Sci*, 2011, 42: 195–200 [乔卉, 安书成, 徐畅. BDNF与抑郁症的研究现状及进展. *生理科学进展*, 2011, 42: 195–200]
- 80 Li L. Study on the change of serum CRP, BDNF and trace elements of patients with depression (in Chinese). *China Mod Med*, 2014, (17): 99–100 [李莉. 抑郁症患者血清CRP、BDNF及微量元素变化的研究. *中国当代医药*, 2014, (17): 99–100]
- 81 Zhang Y L, Guo M Y, Du Y Q. Effect of brain-derived neurotrophic factor and 5-serotonin on executive function in patients with depression (in Chinese). *Clin Mis Diagn Misther*, 2016, (S1): 57–59 [张艳丽, 郭美英, 杜玉青, 等. 脑源性神经营养因子、5-羟色胺对抑郁症患者执行功能影响. *临床误诊误治*, 2016, (S1): 57–59]
- 82 Oral E, Canpolat S, Yildirim S, et al. Cognitive functions and serum levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with major depressive disorder. *Brain Res Bull*, 2012, 88: 454–459
- 83 Ma X P, An S C. Involvement of hippocampal glucocorticoids and BDNF in depression induced by chronic unpredictable mild stress (in Chinese). *J Shanxi Normal Univ (Nat Sci Ed)*, 2013, 41: 56–62 [马学萍, 安书成. 慢性应激性抑郁发生中海马糖皮质激素对BDNF的影响. *陕西师范大学学报(自然科学版)*, 2013, 41: 56–62]
- 84 Tian X J, Wang M P. BDNF gene and depression (in Chinese). *Adv Psychol Sci*, 2016, 24: 1583–1591 [田相娟, 王美萍. BDNF基因与抑郁. *心理科学进展*, 2016, 24: 1583–1591]
- 85 Mä Ller V I, Cieslik E C, Serbanescu I, et al. Altered brain activity in unipolar depression revisited: Meta-analyses of neuroimaging studies. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74: 47–55
- 86 Clementz B A, Sweeney J A, Hamm J P, et al. Identification of distinct psychosis biotypes using brain-based biomarkers. *Am J Psychiat*, 2016, 173: 373–384
- 87 Drysdale A T, Grosenick L, Downar J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med*, 2017, 23: 264
- 88 Chekroud A M, Zotti R J, Shehzad Z, et al. Cross-trial prediction of treatment outcome in depression: A machine learning approach. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3: 243–250
- 89 Williams L M, Rush A J, Koslow S H, et al. International study to predict optimized treatment for depression (iSPOT-D), a randomized clinical trial: Rationale and protocol. *Trials*, 2011, 12: 4

Summary for “抑郁症认知功能损伤及异常脑机制研究进展”

Cognitive dysfunction and brain mechanisms in major depression disorder

Jiali Liu^{1,2} & Liang Wang^{1,2,3*}

¹ CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Beijing 100101, China;

² Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China;

³ CAS Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Shanghai 200031, China

* Corresponding author, E-mail: lwang@psych.ac.cn

The prevalence of major depressed disorder increased rapidly in recent year all over the world and has become a heavy burden of society. So research on depression has become a hot topic. A great amount of studies found that patients with major depression disorder had impaired cognition. Cognitive dysfunction, the important symptom of depression, has been regarded as not only an indicator of illness, but also an obstacle to the elimination of depressive mood and the overall recovery of the disease. Exploring cognitive dysfunction and the potential brain mechanism meant significantly to understanding the etiology of major depression disorder, which could benefit the prevention, diagnosis, treatment of this mental disease. Therefore, the current research aimed to discuss cognitive dysfunction, the potential brain mechanism of the impaired dysfunction as well as the molecular factors behind major depression disorder, try to throw light on the abnormal macro-brain activity and micro-molecular marker of major depression disorder. The literatures showed that patients with major depression disorder had abnormalities in executive function, attention, memory and reaction speed. Deficit in executive function was mainly related to abnormality in prefrontal lobe and the connected subcutaneous nuclei; attention deficits had connection with abnormality in the frontal network connection, occipital lobe and cingulate gyrus; and memory defects are corresponded to abnormality in the hippocampus, cingulate gyrus, and medial temporal cortex. In addition, the abnormal neurotransmitters or brain-derived neuronal factors, and long-term stress state may also be the cause of depressive symptoms and abnormal cognitive levels. At present, the study of brain structure is relatively rough, mainly focusing on the changes in a big brain area, such as the hippocampus, prefrontal cortex, etc. In the future, high-resolution magnetic resonance imaging technology are needed to study more refined brain structures, such as CA1-3, entorhinal cortex to provide biological targets for neuromodulation treatment of various non-pharmacological interventions. Future studies also need to balance as much as possible irrelevant variables such as disease progression, severity of depression, gender, and neuropsychological tests. Besides, the causal link between neuroimaging and molecular biomarkers and depression remains unclear and longitudinal studies should be taken into consideration. As for clinical studies, we suggested to improve the traditional criteria of mental illness classification by combining the biological abnormality found by research evidence. Specifically, future studies of major depression disorder can consider cognitive dysfunctions assessed by psychological cognitive tasks; multimodal brain image and neurophysiological data to construct multidimensional computational modeling, in order to systematically explore potential biomarkers of depression, further identify the subtypes of depression. New classification criteria would provide full understanding of the pathogenesis as well as individual diagnosis and treatment of major depression disorder.

major depression disorder, cognitive dysfunction, brain mechanisms, prefrontal cortex, hippocampus

doi: 10.1360/N972018-00129