

# 焦虑性抑郁障碍的磁共振成像研究进展

李瑶瑶 吕丹梅 倪晓康 陈炜

抑郁障碍 (major depressive disorder, MDD) 是常见的一种精神疾病,其临床特征主要表现为心境低落、愉快感缺失、精力不足,部分患者可伴有明显的焦虑和激越,甚至出现认知功能受损、幻觉、妄想等。2017年,全球抑郁障碍患者已达3.22亿人,约占人口的4.3%,并且成为世界各地的首要致残原因<sup>[1]</sup>。现有的研究认为MDD是一种包含多种亚型的异质性疾病,其中常见的一种亚型为焦虑性抑郁障碍(anxious major depressive disorder, AMDD)。国外研究发现AMDD比例很高,约占MDD的45.1%~53.2%<sup>[2-4]</sup>。关于AMDD现今没有统一的定义<sup>[5,6]</sup>,一些研究得出,AMDD患者往往较非焦虑性抑郁障碍(non-anxious major depressive disorder, nAMDD)病情及功能受损更重<sup>[7,8]</sup>、疗效更差<sup>[9,10]</sup>、自杀风险更高<sup>[11]</sup>、更可能发展成难治性MDD<sup>[12]</sup>等。因而推测AMDD和nAMDD发病机制可能存在差异,诊治方案可能需要有所区别。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术已发现AMDD患者大脑的结构影像和功能成像方面存在一些改变。这些发现也许能为揭示AMDD的病理机制提供重要的生物学方面的证据。本文旨在对关于AMDD已有的MRI研究包括结构成像、功能影像(静息态和任务态)进行综述。

## 1 结构磁共振

结构MRI因无辐射、分辨率和对比度高成为了神经疾病评估的重要影像技术<sup>[13,14]</sup>。过去一直认为MDD是典型的功能性疾病,但随着结构MRI技术的进步,已发现MDD大脑形态学也存在改变,主要涉及灰质体积、皮质厚度和白质纤维素完整性,特别

是前额和前额至皮层下区域<sup>[15]</sup>;前扣带回<sup>[16-18]</sup>及海马灰质体积变小<sup>[19,20]</sup>。作为MDD的一种特定的亚型,目前AMDD大脑结构的研究刚刚起步,检索到的8篇文献中,有2项研究并没有观察到抑郁障碍伴焦虑与不伴焦虑存在差异,推测抑郁和焦虑可能存在共同的起源。其中一项发现病人组喙侧前扣带回延伸至背侧前扣带回灰质体积较正常对照组减小,而病人组之间(包括AMDD组、nAMDD组和焦虑症组)并无明显差异<sup>[21]</sup>。这一发现与以往MRI发现MDD前扣带回存在形态学改变<sup>[16-18]</sup>的结果一致。此外由于该研究纳入了焦虑症组,基于焦虑症和MDD的前扣带回得到了相同的发现,研究者推测抑郁和焦虑可能有着共同的情感加工和调节。另一项研究发现AMDD和nAMDD的双侧约束各向异性分数以及杏仁核的体积大小无显著差异<sup>[22]</sup>。然而有多项研究发现两种疾病的部分脑区存在差异,包括颞叶、前额叶、梭状回、脑岛、尾状核等。Canu等<sup>[23]</sup>发现,AMDD和nAMDD的患者双侧额中回、左侧额内侧回和额极皮质萎缩,意味着AMDD和nAMDD有着共同的皮质改变,位于额叶区域;AMDD患者右侧眶额部皮质中线、梭状回、左侧颞极、侧枕叶皮质相比于正常对照组和nAMDD患者萎缩;仅nAMDD患者观察到脑白质完整性的损害。也有研究发现AMDD患者前额叶、左侧脑岛和颞叶灰质体积大于nAMDD患者<sup>[24]</sup>。而在一项被试者为青少年的研究中发现,AMDD患者背外侧前额叶灰质体积比nAMDD患者减少<sup>[25]</sup>。也有发现AMDD患者右侧颞叶(颞上回延伸至颞中回和颞下回)的灰质体积较nAMDD患者增加<sup>[26]</sup>。Zhao等<sup>[27]</sup>发现,AMDD患者的左侧额上回、右侧额上回、右侧舌回皮质萎缩以及双侧尾状核的体积较nAMDD患者增加。此外也有研究观察到AMDD患者膝下扣带回灰质体积比nAMDD患者更小<sup>[20]</sup>。以上研究对前额叶灰质体积

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2018.04.015

基金项目:浙江省自然科学基金青年项目(LQ16H09001)

作者单位:310016 浙江杭州,浙江大学医学院附属邵逸夫医院精神卫生科

通讯作者:陈炜, Email: srrcw@zju.edu.cn

改变的结果存在不一致的发现,可能受一些因素的影响包括年龄、疾病严重程度、病程、发作次数、被试纳入标准、分析方法等。

## 2 静息态功能磁共振

功能MRI应用最广泛的是基于血氧水平依赖信号来探究大脑的神经活动<sup>[28]</sup>。功能MRI主要包括两大类,分别为基于任务态和静息状态。其中静息态功能MRI主要关注的是大脑自发的神经活动,能很好地反映静息状态下的脑功能网络信息,研究疾病潜在的病理生理改变<sup>[29]</sup>。目前鲜有研究从静息态功能MRI来比较AMDD患者与nAMDD患者和正常对照组的差异。有研究发现AMDD患者默认网络区域存在分离的模式,即默认网络后面的区域(枕叶和顶叶联合区)功能连接较nAMDD患者明显增强,而默认网络前面的区域(喙侧前扣带回、内侧前额叶和眶额)较nAMDD患者明显减弱<sup>[30]</sup>。另外有2项关于边缘-皮层网络研究,其中Pannekoek等<sup>[31]</sup>指出AMDD患者边缘网络的两个群集(分别是双侧的楔前叶、距状皮层内、舌回和后扣带回的群集;右中央前回、额下回和额中回的群集)功能连接较正常对照组增强,在其他的脑网络和其他的病人组(抑郁症/焦虑症)没有观察到有显著差异的静息态功能连接,这些意味着一些边缘-皮层网络的功能连接可能是AMDD患者特有的。而Altinay等<sup>[32]</sup>发现,AMDD患者杏仁核与大脑皮层、杏仁核与脑桥之间的功能连接较正常对照组减弱。这两项边缘-皮层网络研究采用的方法不同,前者采用的是独立成分分析;后者采用的是基于杏仁核为感兴趣区的与全脑其他区域的功能连接,度量方法的不同可能会对结果产生一些影响。

## 3 任务态功能磁共振

任务态功能MRI需要被试者参与特定的实验任务,通过观察血氧依赖水平信号的改变探究脑功能网络的信息,可用于研究与不同任务(如感知、运动、语言、记忆等)相关联的脑区的激活。采用任务态功能MRI研究AMDD患者的机制观察到的差异脑区主要涉及前额叶、杏仁核、扣带回等。①前额叶:有2项研究发现AMDD患者前额叶活动低于nAMDD患者<sup>[33,34]</sup>。但2项研究不同点在于前者发现两组有显著差异的脑区位于双侧前外侧前额叶,而后者发现两组有显著差异的脑区位于背外侧前额叶,且后者作了相关分析,发现nAMDD患者背外侧前额叶皮层活动的增强与抑郁症的严重程度有关,

因而推测前额叶活动不是nAMDD特征性的表现,而是与nAMDD状态有关。另一项研究则发现AMDD患者前额叶辅助运动区活动增强<sup>[35]</sup>,与前两项研究观察到的结果不一致。②杏仁核:有3项研究结果不完全一致。其中Etkin等<sup>[33]</sup>指出所有病人组(包括AMDD和nAMDD)杏仁核活动减弱,而AMDD患者和nAMDD患者杏仁核活动并没有显著差异。Altinay等<sup>[32]</sup>则发现AMDD患者左侧杏仁核活动较nAMDD患者增强;然而Tol等<sup>[37]</sup>研究得到相反的发现,nAMDD在编码正性词语时出现双侧杏仁核活动增强。③扣带回:研究发现所有病人组(AMDD、nAMDD、焦虑症)较正常对照组腹侧前扣带回活动减弱<sup>[33]</sup>。另一项研究发现仅AMDD组在面对表扬任务时背侧前扣带回活动减弱<sup>[38]</sup>。而AMDD组背侧前扣带回和后扣带回活动发现较nAMDD组增强<sup>[35]</sup>。然而另外有研究表明nAMDD患者中扣带回活动强于AMDD患者;而在后扣带回弱于AMDD患者<sup>[36]</sup>。此外也有nAMDD患者前扣带回活动增强的发现<sup>[37]</sup>。除了上述提到的前额叶、杏仁核和扣带回的发现外,也有研究关注其他脑区。Crane等<sup>[39]</sup>研究发现,与nAMDD组和正常对照组比较,在执行Rejection任务时,AMDD患者的前外侧背外侧前额叶、海马、尾状核活动增强;在执行Target任务时顶下小叶的活动增强;在执行Commission任务时,与AMDD组比较,nAMDD患者显示中扣带回、顶下小叶和颞上回活动增强。

综合以上基于任务态的研究发现,局部脑区的活动大多聚集在边缘-皮层网络(杏仁核、前额叶、扣带回等),这与静息态的研究观察到的有差异的脑区分布相似,从而进一步佐证AMDD是一种单独的临床亚型,有其自身独特的发病机制。但不同的研究观察到的结果不完全一致,可能是因为类似的研究较少、样本量少、脑区的测量不一致等因素的影响。

结构MRI和功能MRI分别从不同的视角探索AMDD的发病机制,有其优势,也存在一定的局限性。未来的研究可以把脑结构和功能的改变结合起来,并且与临床症状作相关分析,进一步阐述不同脑结构、脑区、脑网络等改变的意义。此外,当前的研究发现对结果产生异质性的影响因素有很多,如被试者的状态(研究人群,年龄层,性别,病程,发病次数,严重程度,治疗状态,样本量等),AMDD定义标准,任务的不同,影像数据的采集,分析方法等。鉴于此,期待未来多中心、大样本的研究。

## 参考文献

- 1 Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world[J]. *JAMA*, 2017, 317(15):1517.
- 2 Fava M, Alpert JE, Carmin CN, et al. Clinical correlates and symptom patterns of anxious depression among patients with major depressive disorder in STAR\*D[J]. *Psychol Med*, 2004, 34(7):1299-1308.
- 3 Fava M, Rush AJ, Alpert JE, et al. What clinical and symptom features and comorbid disorders characterize outpatients with anxious major depressive disorder: a replication and extension[J]. *Can J Psychiatry*, 2006, 51(13):823.
- 4 Wiethoff K, Bauer M, Baghai T C, et al. Prevalence and treatment outcome in anxious versus nonanxious depression: results from the German Algorithm Project[J]. *J Clin Psychiatry*, 2010, 71(8):1047-1054.
- 5 Rush AJ. The varied clinical presentations of major depressive disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68 (Suppl 8):4-10.
- 6 Rao S. Anxious depression: Clinical features and treatment[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2009, 11(6):429-436.
- 7 Lin CH, Wang FC, Lin SC, et al. A comparison of inpatients with anxious depression to those with nonanxious depression[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 220(3):855-860.
- 8 Goldberg D, Fawcett J. The importance of anxiety in both major depression and bipolar disorder[J]. *Depress Anxiety*, 2012, 29(6):471-478.
- 9 Schulberg HC, Madonia MJ. Treatment outcomes for primary care patients with major depression and lifetime anxiety disorders[J]. *Am J Psychiatry*, 1996, 153(10):1293-1300.
- 10 Papakostas GI, Larsen K. Testing anxious depression as a predictor and moderator of symptom improvement in major depressive disorder during treatment with escitalopram[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2011, 261(3):147.
- 11 Middeldorp CM, Cath DC, Boomsma DI. A twin-family study of the association between employment, burnout and anxious depression[J]. *J Affect Disord*, 2006, 90(2-3):163-169.
- 12 Middeldorp CM, Cath DC, Beem AL, et al. Life events, anxious depression and personality: a prospective and genetic study[J]. *Psychol Med*, 2008, 38(11):1557-1565.
- 13 Duyn JH. The future of ultra-high field MRI and fMRI for study of the human brain[J]. *Neuroimage*, 2012, 62(2):1241-1248.
- 14 Hyare H, So PW, Brandner S, et al. MRI detection of prion protein plaques in variant creutzfeldt-Jakob disease [J]. *Neurology*, 2015, 84(14):1498-1499.
- 15 Kai Z, Zhu Y, Zhu Y, et al. Molecular, functional, and structural imaging of major depressive disorder[J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(3):273-285.
- 16 Bora E, Fornito A, Pantelis C, et al. Gray matter abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of voxel based morphometry studies[J]. *J Affect Disord*, 2012, 138(1-2):9-18.
- 17 Lai CH. Gray matter volume in major depressive disorder: A meta-analysis of voxel-based morphometry studies[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 211(1):37-46.
- 18 Du MY, Wu QZ, Yue Q, et al. Voxelwise meta-analysis of gray matter reduction in major depressive disorder[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 36(1):11.
- 19 Jaworska N, Yücel K, Courtright A, et al. Subgenual anterior cingulate cortex and hippocampal volumes in depressed youth: The role of comorbidity and age[J]. *J Affect Disord*, 2016, 190:726-732.
- 20 Mckinnon MC, Yücel K, Nazarov A, et al. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder[J]. *JPN*, 2009, 34(1):41.
- 21 van Tol MJ, van der Wee NJ, van den Heuvel OA, et al. Regional brain volume in depression and anxiety disorders[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67(10):1002-1011.
- 22 Delaparte L, Yeh FC, Adams P, et al. A comparison of structural connectivity in anxious depression versus non-anxious depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2017, 89:38-47.
- 23 Canu E, Kosti M, Agosta F, et al. Brain structural abnormalities in patients with major depression with or without generalized anxiety disorder comorbidity [J]. *J Neurol*, 2015, 262(5):1255-1265.
- 24 Qi H, Ning Y, Li J, et al. Gray matter volume abnormalities in depressive patients with and without anxiety disorders[J]. *Medicine*, 2014, 93(29):e345.
- 25 Wehry AM, Menamara RK, Adler CM, et al. Neurostructural impact of co-occurring anxiety in pediatric patients with major depressive disorder: a voxel-based morphometry study[J]. *J Affect Disord*, 2015, 171:54-59.
- 26 Inkster B, Rao AW, Ridler K, et al. Structural brain changes in patients with recurrent major depressive disorder presenting with anxiety symptoms[J]. *J Neuroimaging*, 2011, 21(4):375-382.
- 27 Zhao K, Liu H, Yan R, et al. Cortical thickness and sub-cortical structure volume abnormalities in patients with major depression with and without anxious symptoms: [J]. *Brain Behav*, 2017, 7(8):e00754.

(下转第420页)

- 17 Schleenbaker RE, Mainous AG. Electromyographic biofeedback for neuromuscular reeducation in the hemiplegic stroke patient: a meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1993, 74(12): 1301-1304.
- 18 Bogaardt HC, Grolman W, Fokkens WJ. The use of biofeedback in the treatment of chronic dysphagia in stroke patients[J]. Folia Phoniatr Logop, 2009, 61(4):200-205.
- 19 杨玺, 刘进, 马明. 深层咽肌神经刺激和表面肌电生物反馈在脑卒中后咽期吞咽障碍中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(4):451-453.
- 20 Cray MA, Camaby Mann GD, Groher ME, et al. Functional benefits of dysphagia therapy using adjunctive sEMG biofeedback[J]. Dysphagia, 2004, 19(3):160-164.
- 21 Huckabee ML, Cannito MP. Outcomes of swallowing rehabilitation in chronic brainstem dysphagia: a retrospective evaluation[J]. Dysphagia, 1999, 14(2): 93-109.
- 22 Welmer AK, von Arbin M, Widén Holmqvist L, et al. Spasticity and its association with functioning and health-related quality of life 18 months after stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 21(4):247-253.
- 23 Wolf SL, Binder-MacLeod SA. Electromyographic biofeedback applications to the hemiplegic patients: changes in upper extremity neuromuscular and functional status [J]. Phys Ther, 1983, 63(9): 1393-1403.
- 24 Doğan-Aslan M, Nakipoğlu-Yüzer GF, Doğan A, et al. The effect of electromyographic biofeedback treatment in improving upper extremity functioning of patients with hemiplegic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2012, 21(3):187-192.
- 25 Bode RK, Heinemann AW. Course of functional improvement after stroke, spinal cord injury and traumatic brain injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2002, 83(1): 100-106.
- 26 陈梅. 肌电生物反馈对脑卒中早期患者下肢平衡能力的影响[A].//中华医学会第九次全国物理医学与康复学学术会议论文集[C].2007.
- 27 Price WC. Electromyographic biofeedback for the recovery of motor function after stroke[J]. Stroke, 2007, 38(6): 1999-2000.

(收稿日期 2018-02-28)

(本文编辑 蔡华波)

(上接第416页)

- 28 Biswal BB. Resting state fMRI: a personal history[J]. Neuroimage, 2012, 62(2):938.
- 29 Takamura T, Hanakawa T. Clinical utility of resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging for mood and cognitive disorders[J]. J Neural Transm, 2017, 124(7):821-839.
- 30 Andreescu C, Wu M, Butters M A, et al. The default mode network in late-life anxious depression[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2011, 19(11):980-983.
- 31 Pannekoek JN, Van SDW, Van MT, et al. Investigating distinct and common abnormalities of resting-state functional connectivity in depression, anxiety, and their comorbid states[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2015, 25(11):1933-1942.
- 32 Altinay M, Karne H, Beall E, et al. Quetiapine extended release open-label treatment associated changes in amygdala activation and connectivity in anxious depression: an fMRI study[J]. J Clin Psychopharmacol, 2016, 36(6): 562.
- 33 Etkin A, Schatzberg AF. Common abnormalities and disorder-specific compensation during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety and major depressive disorders[J]. Am J Psychiatry, 2011, 168(9): 968.
- 34 van Tol MJ, Nj VDW, Demenescu LR, et al. Functional MRI correlates of visuospatial planning in out-patient depression and anxiety[J]. Acta Psychiatr Scand, 2011, 124(4):273.
- 35 Andreescu C, Butters M, Lenze EJ, et al. fMRI activation in late-life anxious depression: a potential biomarker[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2009, 24(8):820.
- 36 Waugh CE, Hamilton JP, Chen MC, et al. Neural temporal dynamics of stress in comorbid major depressive disorder and social anxiety disorder[J]. Biol Mood Anxiety Disord, 2012, 2(1):11.
- 37 Tol MJV, Demenescu LR, Wee NJAVD, et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of emotional word encoding and recognition in depression and anxiety disorders[J]. Biol Psychiatry, 2012, 71(7):593.
- 38 Hamilton JP, Chen MC, Waugh CE, et al. Distinctive and common neural underpinnings of major depression, social anxiety, and their comorbidity[J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2015, 10(4):552.
- 39 Crane NA, Jenkins LM, Dion C, et al. Comorbid anxiety increases cognitive control activation in Major Depressive Disorder[J]. Depress Anxiety, 2016, 33(10):967-977.

(收稿日期 2018-01-04)

(本文编辑 蔡华波)