

抑郁症患者脑奖赏环路相关结构的弥散张量成像研究进展

张子健 王喜今 张聪沛 徐佳 肖强

【关键词】 抑郁症； 弥散张量成像； 奖赏环路； 白质纤维； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.020

Progress of diffusion tensor imaging of brain reward circuitry in patients with depression Zhang Zi-jian, WANG Xi-jin, ZHANG Cong-pei, et al. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

【Key words】 Depression disorder; Diffusion tensor imaging; Reward circuit; White matter fiber; Reviews

奖赏环路是脑内边缘系统的一部分，而奖赏系统则是愉快体验的核心，它可以促进人的学习，刺激和趋避行为。但奖赏系统的作用不仅局限于体验愉快，它同时也调节着人的认知与动机^[1]。

弥散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI)由Basser等^[2]在1996年首次提出，是目前唯一能在活体人脑组织的研究脑白质的非侵入性手段。DTI技术通过对水分子的自由热运动的各向异性进行量化分析，利用彩色图像显示白质纤维束的走行、方向、排列、紧密度、髓鞘化情况等信息^[3]，可以间接评价大脑白质纤维的完整性。DTI成像参数主要有两个：各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)，反映细胞膜的完整性，受白质通道的调节，对纤维束的方向及一致性更加敏感；平均弥散率(Mean Diffusivity, MD)，反映分子整体的弥散水平(平均椭球的大小)和弥散阻力的整体情况，MD越大，弥散阻力越大，信号传递速度越慢。本文对最近关于重度抑郁障碍(Major Depressive Disorder, MDD)奖赏环路的DTI的研究结果进行如下综述。

1 奖赏环路

奖赏环路以中脑腹侧被盖区(Ventral Tegmental Area, VTA)、伏隔核核心部(Nucleus Accumbens, NACC)为核心，主要包括眶额叶(the Orbitofrontal Cortex, OFC)、扣带回前部(Anterior Cingulate Cortex, ACC)、背外侧前额叶皮层(the Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC)、下丘脑、丘脑、

杏仁核和海马等结构，主要的神经递质为多巴胺^[4]。VTA和NACC区对于调节刺激—反应学习模式起到的作用；下丘脑参与寻求奖赏、获得快感的行为(如进食和性行为)；OFC与感受奖赏信号密切相关；杏仁核和海马借助NACC的连接来传导认知环节中最重要的情感和动机信息。背侧前扣带回皮质(Dorsal Anterior Cingulate Cortex, DACC)和DLPFC则可以帮助人评估当前可行的所有行为。上述这些奖赏系统核心脑区并不能孤立地工作，必须要借助奖赏环路进行连接，作为一个复杂的整体系统发挥作用。这个系统一旦出现问题，则可能引起相应的疾病^[5]。

既往对奖赏系统的研究主要集中在物质滥用等疾病中。近年来研究表明抑郁症患者的快感缺失、兴趣缺乏、精神运动性迟缓等症状，可能与中枢神经系统中奖赏环路中多巴胺异常调节有关。因此，最近奖赏环路在抑郁症中的作用的研究逐渐受到关注，进一步的研究主要集中于难治性抑郁症，以兴趣丧失、精神运动性迟滞等为核心症状抑郁症亚型的发病机制，以便为抑郁症的治疗提供新的理论依据。

2 抑郁症患者奖赏环路中主要的纤维束异常

本文主要叙述下列3条主要的纤维束：扣带束(Cingulum Bundle)、钩束(Uncinate Fasciculus)和内侧面脑束背外侧支(Supero-lateral Medial Forebrain Bundle, slMFB)。扣带束是奖赏系统最重要的白质纤维，是扣带回与海马等的连接通路；钩束主要负责额叶与颞叶之间、额叶和颞顶部语言区之间的联系，尤其是与杏仁核的连接；而MFB则是连接VTA、NACC、OFC等奖赏环路系统核心区域的重要纤维通

作者单位：150040 黑龙江中医药大学(张子健)；哈尔滨市第一专科医院(王喜今、张聪沛、徐佳、肖强)

通讯作者：张子健 Email:728821852@qq.com

路。它的一个重要分支—sIMFB负责连接内囊前肢和前额叶区,解剖学研究发现,奖赏环路与前额叶的连接相当一部分都要通过sIMFB汇于内囊前肢,因此近年来这方面的研究有增加的趋势^[6]。以下分别叙述这3条白质纤维束的相关研究进展。

2.1 扣带回 扣带回是愉快感等情绪整合功能的关键脑区,是奖赏环路的关键节点^[7]。因此作为其连接枢纽的扣带回束一旦发生微结构受损,可能是导致抑郁症患者情绪、学习及记忆能力下降的基础^[8]。Ouyang等^[9]研究发现首治未用药MDD患者扣带回束的FA值降低,de Diego-Adeliño等^[10]则在难治性抑郁患者中发现,双侧扣带回束出现FA值降低。基因遗传学角度是近年来热点,Huang等^[11]对比了伴和不伴有抑郁家族史的健康人的脑白质纤维束,发现伴家族史组左侧扣带回束的FA值降低,预示扣带回束FA值的降低很可能是提示抑郁症的易感性的标志。相似的,Keedwell等^[12]发现扣带回束的FA值降低的健康成年人,日后患抑郁症的风险增加。同时还指出扣带回束的左膝下区FA值降低幅度是其他部分的两倍。Murphy等^[13]的研究依据单核苷酸多态性(SNP)原理,发现酪氨酸激酶受体2型(NTRK2)在rs11140714位点的表达出A等位基因的患者,扣带回处FA值会伴有明显的降低,提示NTRK2的基因表达可能与抑郁症的发生有密切的关系,为抑郁症的基因诊断和基因靶向药物的研究指明了方向。MD值方面的研究也取得了一定进展,Schermuly等^[14]发现MDD患者扣带回束MD值的升高,并通过认知功能损害程度对比发现,MD值的升高很可能与抑郁症患者动机丧失这一症状密切相关。

2.2 钩束 钩束作为与杏仁核联系最近的束支,近年来对它的研究随着对杏仁核的关注增多也不断升温。Carballedo等^[15]在1994年最早报道了MDD患者钩束FA值的降低,提示钩束的FA值降低可能成为诊断抑郁症的一个危险因素。Charlton等^[16]进一步发现,钩束的FA值改变具有不对称性,右钩束的FA值相比左侧明显降低,即“右重左轻”,而且这种趋势会随年龄的增大而越发明显。然而有趣的是,与钩束紧密联系的杏仁核的病变却是“左重右轻”。胡志等^[17]证实抑郁症患者杏仁核左侧FA值明显低于右侧,这种左右差异的原因尚不清楚。对于FA值以外的参数的研究也观察到了不对称性,Abe等^[18]观察到左钩束MD值升高。Bracht等^[19]通过比较MDD患者治疗前后钩束处脑白质的FA值,发现经过规范治疗后FA值会显著回升,这也提示我们,未来通过检测钩束白质完整性的改变,有可能找到评价治疗抑郁症疗效的新的生物学标记。

2.3 sIMFB Döbrössy等^[20]的研究已经证实sIMFB对调节人的摄食行为、昼夜节律和探索性行为是必需的。DSM诊断系统中的MDD除了常见的抑郁心境外,最重要的是精神运动性迟滞、食欲下降和晨重暮轻等特性^[21]。Hikosaka等^[22]证实这些症状可能与从VTA到下丘脑的sIMFB投射通路有关,Russo和Nestler等^[23]发现抑郁模型鼠sIMFB处的FA值明显降低。这一结论得到Bracht等^[24]基于MDD患者的纤维束成像实验的支持,因此可以得出结论,MDD患者由于精神运动阻滞而导致的探索行为的缺失,可能基于sIMFB途径的结构连接性的改变^[25]。这些证据清楚地表明sIMFB与奖励系统的相关性。此外Schlaepfer等^[26]通过针对sIMFB这一脑区进行纤维束成像引导的深部脑刺激(DBS),发现治疗难治性抑郁患者的症状快速改善。sIMFB在抑郁症中的作用的进一步间接证据源自对神经变性疾病如帕金森病(PD)的研究。Huang等^[27]通过比较伴MDD与不伴MDD的两组PD患者,发现在伴MDD的PD患者组中的sIMFB的区域中FA值相比显著降低,因此,sIMFB的神经变性过程可能与抑郁症状相关。此外,de Diego-Adeliño等^[10]基于体素的一系列研究表明难治性抑郁患者ALIC区的FA值的降低,并且发现sIMFB与人的动机和探索性行为密切相关。这些发现可以很好地反映sIMFB的白质微结构改变。

3 总结

虽然目前这些研究确实也存在一些不足,例如得出的结论较笼统,若能将患者的性别、治疗前后、家族史、负性生活事件、疾病进程及采用的分析方法等差异考虑进去,进行更全面的总结和分析会更好。但目前对于抑郁症的发病机制及脑的结构功能改变方面已经取得初步成果,发现了奖赏系统与抑郁症的密切联系。未来我们可以与DTI联合应用多种成像方法(多模态成像),来对奖赏环路从功能、结构全面地进行研究,这样有助于弥补单种方法研究的局限性^[28-29]。可以吸取fMRI的研究经验,例如蒋田仔等^[30]的实验研究表明,脑网络拓扑属性的异常与抑郁症等各类神经疾病之间存在着的一定的联系。Gong等^[31]应用自动解剖定位(Automated Anatomical Labeling, AAL)模板将大脑划分为78个脑区,并将每个脑区定义为节点,基于fMRI、DTI联合成功构建人脑结构网络。相信未来通过对这些技术的不断完善及计算机技术的不断发展,采用多模态、大磁共振成像样本、多中心及纵向随访研究,将有助于更深刻地认识抑郁症的发病机制并发现其随病情变化的特异性病理生理改变。

参 考 文 献

- [1] Grabenhorst F, Rolls ET. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex[J]. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15(2):56-67.
- [2] Bassar PJ, Pierpaoli C. Microstructural and physiological features of tissues elucidated by quantitative-diffusion-tensor MRI[J]. *J Magn Reson B*, 1996, 111(3):209-219.
- [3] 龚高浪, 朱朝喆, 臧玉峰, 等. 基于扩散张量成像的白质纤维束跟踪[G]. 2003年全国医学影像技术学术会议论文汇编, 大连, 2001:268-269.
- [4] Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits[J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(1):68-77.
- [5] Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(1):4-26.
- [6] Zou K, Huang X, Li T, et al. Alterations of white matter integrity in adults with major depressive disorder: a magnetic resonance imaging study[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2008, 33(6):525-530.
- [7] 禹智波, 李锦青, 宋凌恒, 等. 抑郁症患者眶额叶皮层功能连接偏离的研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(1):64-67; 封3.
- [8] 胡雪钰, 宁布, 贾福军, 等. 抑郁症患者脑白质的弥散张量成像[J]. *广东医学*, 2015, 36(1):12-15.
- [9] Ouyang X, Tao HJ, Liu HH, et al. White matter integrity deficit in treatment-naïve adult patients with major depressive disorder[J]. *East Asian Arch Psychiatry*, 2011, 21(1):5-9.
- [10] de Diego-Adelino J, Pires P, Gómez-Ansón B, et al. Microstructural white-matter abnormalities associated with treatment resistance, severity and duration of illness in major depression[J]. *Psychol Med*, 2014, 44(6):1 171-1 182.
- [11] Huang H, Fan X, Williamson DE, et al. White matter changes in healthy adolescents at familial risk for unipolar depression: a diffusion tensor imaging study[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(3):684-691.
- [12] Keedwell PA, Chapman R, Christiansen K, et al. Cingulum white matter in young women at risk of depression: the effect of family history and anhedonia[J]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(4):296-302.
- [13] Murphy ML, Carballedo A, Fagan AJ, et al. Neurotrophic tyrosine kinase polymorphism impacts white matter connections inpatients with major depressive disorder[J]. *Biol Psychi*, 2012, 72:663-670.
- [14] Schermuly I, Fellgiebel A, Wagner S, et al. Association between cingulum bundle structure and cognitive performance: an observational study in major depression[J]. *Eur Psychiatry*, 2010, 25(6):355-360.
- [15] Carballedo A, Amico F, Ugwu I, et al. Reduced fractional anisotropy in the uncinate fasciculus in patients with major depression carrying the met-allele of the Val66Met brain-derived neurotrophic factor genotype[J]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2012, 159B(5):537-548.
- [16] Charlton RA, Lamar M, Zhang A, et al. White-matter tract integrity in late-life depression: associations with severity and cognition[J]. *Psychol Med*, 2014, 44(7):1427-1437.
- [17] 胡志, 胡孝朋, 陶龙香, 等. 基于弥散张量成像技术对抑郁症患者脑白质微结构的研究[J]. *安徽医药*, 2016, 20(1):110-111.
- [18] Abe O, Yamasue H, Kasai K, et al. Voxel-based analyses of gray/white matter volume and diffusion tensor data in major depression[J]. *Psychiatry Res*, 2010, 181(1):64-70.
- [19] Bracht T, Jones DK, Müller TJ, et al. Limbic white matter microstructure plasticity reflects recovery from depression[J]. *J Affect Disord*, 2015, 170:143-149.
- [20] Döbrössy MD, Furlanetti LL, Coenen VA. Electrical stimulation of the medial forebrain bundle in pre-clinical studies of psychiatric disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 49:32-42.
- [21] Rush AJ, Weissenburge JE. Melancholic symptom features and DSM-IV[J]. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(4):489-498.
- [22] Hikosaka O, Bromberg-Martin E, Hong S, et al. New insights on the subcortical representation of reward[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18(2):203-208.
- [23] Russo SJ, Nestler EJ. The brain reward circuitry in mood disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(9):609-625.
- [24] Bracht T, Horn H, Strik W, et al. White matter microstructure alterations of the medial forebrain bundle in melancholic depression[J]. *J Affect Disord*, 2014, 155:186-193.
- [25] Coenen VA, Panksepp J, Hurwitz TA, et al. Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24(2):223-236.
- [26] Schlaepfer TE, Bewernick BH, Kayser S, et al. Deep brain stimulation of the human reward system for major depression—rationale, outcomes and outlook[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39(6):1303-1314.
- [27] Huang P, Xu X, Gu Q, et al. Disrupted white matter integrity in depressed versus non-depressed Parkinson's disease patients: a tract-based spatial statistics study[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 346(1/2):145-148.
- [28] 房俊芳, 王倩, 王滨, 等. 功能MRI揭示抑郁症脑结构及功能变化的应用及展望[J]. *磁共振成像*, 2015, 6(1):52-57.
- [29] 陈诚, 王高华, 王惠玲. 抑郁症静息态功能磁共振的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(3): 297-300.
- [30] 蒋田仔, 刘勇, 李永辉. 脑网络: 从脑结构到脑功能[J]. *生命科学*, 2009, 21(2):181-188.
- [31] Gong G, He Y, Concha L, et al. Mapping anatomical connectivity patterns of human cerebral cortex using in vivo diffusion tensor imaging tractography[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19(3):524-536.

(收稿日期: 2017-01-09)