

## · 综述 ·

## 影像遗传学策略研究抑郁症脑结构与功能的现状与展望

陈峰 李建军 刘涛

抑郁症是以情绪低落、思维迟缓和运动抑制为特征的临床最为常见的精神疾病之一。抑郁症不仅影响着个体的身心健康、社会功能,而且有很高的自杀风险。影像遗传学(Imaging Genetics)是遗传关联分析方法的一种,是结合多模态神经影像学和遗传学方法,检测脑结构及与精神疾病、认知和情绪调节等行为相关脑功能的遗传变异<sup>[1-2]</sup>。影像遗传学在分子遗传学和精神疾病症状学之间形成桥梁,活体、直观的反映了疾病发生、发展过程中的脑结构、功能改变。影像遗传学为探索和评估基因多态性对大脑功能及对行为的潜在性作用提供了无创、高效且直观的工具。本文综述了抑郁症影像遗传学的研究进展。

## 一、影像遗传学研究需遵循的原则

1. 基因的选择:由于神经影像学检查较行为学测量花费昂贵,因此难以大规模开展,目前研究影像遗传学的主流方法是关联法和候选基因法。最有效的候选基因是那些参与神经传递、位于基因的编码区、影响基因剪接或表达区域的基因。这些基因的遗传变异与细胞水平特定的生物效应有关,而后者可影响不同脑区结构或功能,因此可运用脑结构和功能神经影像技术对遗传效应加以检测。Bagdy<sup>[3]</sup>在 Pubmed 中查询抑郁症候选基因研究情况,发现抑郁症候选基因主要为多巴胺、5-羟色胺、脑源性神经营养因子(BDNF)等。其中 5-HTTLPR<sup>[4]</sup>、HTR4<sup>[5]</sup>、TPH2<sup>[6]</sup>等得到了国内相关研究的证实,或可成为今后国内相关研究的候选基因。由于抑郁症是多个基因与环境交互作用的结果<sup>[7]</sup>,单个基因的作用可能是微效的。近来,全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)成为新的方向<sup>[8-9]</sup>。最近的一篇 Meta 分析指出,目前已发表的 GWAS 用于抑郁症的 8 项研究<sup>[10]</sup>,其中 7 项为阴性结果,1 项阳性结果(SLC6A15)。因此,方法的更新、样本的纯化、样本量的扩大是未来研究需要高度关注的。

2. 非遗传因素的控制:年龄、性别、智商或其他非遗传因素(例如药物、吸烟、物质滥用等)往往影响较大并轻易掩盖基因的微小作用,所以必须控制这些非遗传因素,需要把这些因素作为协变量或至少确定基因型分组时的协变量平衡。由于病人中非遗传因素存在固有的差异(例如药物使用、认知缺陷等),选用正常人群或分层研究测定遗传效应就成为一种行之有效的策略。

3. 影像方法的选择:可用于抑郁症的影像学检测方法有:功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子放射层扫描术(positron emission tomography, PET)、单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)、脑电图(electroencephalogram, EEG)。其

中,EEG 具有无创、价廉的优势,但空间分辨率差,检测的脑区有限。PET 和 SPECT 可检测神经递质代谢和脑受体情况,具有特异性高、示踪剂适应范围广等优点,但检测的脑区有限,且需要使用造影剂。常规 MRI 检测脑结构影像改变的能力有限,而全脑的基于体素形态学测量(voxel based morphometry, VBM)是一种新的全脑形态分析方法,将 T1WI 扫描数据与标准图谱(如 Talairach 图谱)进行配准后,可以对不同的个体图像进行相同部位的比较。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可以无创显示脑白质纤维束的细微病变,目前常用的 DTI 数据处理方法是基于体素的分析技术(voxel-based analysis, VBA)和基于纤维束示踪的空间统计(tract-based spatial statistics, TBSS)。TBSS 方法采用“骨架化”后处理技术,无需进行标准化和平滑即可实现不同被试的纤维对齐,大大提高了组间比较的精确度,因此近来被广泛应用。fMRI 具有无创、直观、准确的优势,非常适合抑郁症的研究,也是目前影像遗传学研究中应用最多的方法。抑郁症影像遗传学的 fMRI 目前采用较多的是基于任务态的方法,采用行为学任务设计的影像遗传学研究要求选用的任务范例必须要激活局限的脑区,产生明显的信号并显示个体差异。即使控制了非遗传因素和其他混杂因素,因为单个基因的效应微小,因此要求任务范例必须最大限度的敏感和有推理价值。随着静息态 fMRI 数据处理新方法的发展,静息态 fMRI 也开始用于研究抑郁症遗传效应,未来可能成为新的研究热点。

## 二、影像遗传学在抑郁症的应用

抑郁症存在脑结构及功能异常,且与遗传及环境关系密切。在这些研究手段中,影像遗传学方法有着突出的优势,这不仅是因为其可以无创(微创)观察活体脑结构及功能改变,更重要的是影像学作为中间桥梁可以整合基因学、功能及结构等多方面的信息,从而为研究疾病的发病机制、开发生物学测试、临床早期诊断以及抗抑郁药物的作用机理与疗效的评价提供客观的备选指标。

1. 抑郁症功能性脑显像的影像遗传学研究:第一个报道遗传变异与现代神经影像学测量结果的相关研究是使用 SPECT,发现多巴胺转运蛋白基因的功能变异和纹状体多巴胺转运蛋白(DAT)的利用率有关<sup>[11]</sup>。近年来,随着脑受体显像的迅速发展,5-羟色胺转运体(5-HTT)显像、DAT 及多巴胺 D<sub>2</sub>受体(DRD<sub>2</sub>)显像等受体显像已开始用于抑郁症的脑影像研究。将 PET 受体显像与抑郁症易感基因进行关联研究多集中在 DA 系统和 5-HT 系统,研究表明 DRD<sub>2</sub>基因与 D<sub>2/3</sub>拮抗剂<sup>[11]</sup>结合力的关联性<sup>[12]</sup>,该结合力指数反映了大脑 D<sub>2/3</sub>受体的密度。亦有研究表明 DRD<sub>3</sub> ser9gly 单核苷酸多态性(SNP)与抑郁症 DA 释放<sup>[13]</sup>、脑源性神经营养因子(BDNF) val66met 多态性表达缺乏与抑郁症 5-HT<sub>1A</sub>受体过度表达神经递质减少的脑代谢改变密切相关<sup>[14]</sup>。

2. 抑郁症脑结构的影像遗传学研究:抑郁症目前异常脑区的部位尚未完全明确,并且病变可能是弥漫分布的,而非局灶性分布,这种情况下采用 VBM 方法是更有效的研究手段。目前将脑结构与抑郁症遗传学结合的研究多集中在 5-HTT 和脑

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.06.028

基金项目:国家自然科学基金(81260218);海南省社会科学发展基金(SF201312);海南省重点科技计划项目(ZDXM20120047);国家临床重点专科建设项目经费资助

作者单位:570311 海口市,海南省人民医院放射科

通信作者:李建军, Email: cjr.lijianjun@vip.163.com

源性神经因子(BDNF)基因。Hickie 等<sup>[15]</sup>关于 5-HTT 基因型与尾状核、海马、杏仁核体积关系的研究认为,重症抑郁症患者中 S 等位基因携带者尾状核体积显著减小,而杏仁核、海马体积差异不显著。Frodin<sup>[16]</sup>的研究又显示:5-羟色胺转运体基因多态性与所有被研究者脑区灰质体积之间存在强相关,而在抑郁症患者中具有纯合 L 等位基因的抑郁症患者与对照组相比灰质体积明显减小,如背侧额前皮质、前扣带回皮质、杏仁核、海马前部等;杂合或纯合 S 等位基因抑郁症患者与相应对照组之间脑灰质体积差异不明显,仅在海马中部发现差异。Alexopoulos 等<sup>[17]</sup>对高加索人抑郁症患者和正常老年人的 DTI 研究发现,老年抑郁症携带 S 等位基因患者边缘系统各向异性值(fractional anisotropy, FA)较携带 L 纯合子患者降低,但该研究受试对象数量较少、未进行随机抽样且随访时间较短,因此还有待进一步证实。Carballedo 等<sup>[18]</sup>用 DTI 研究 Val66Met 脑源性神经营养因子(BDNF)与海马和杏仁核白质纤维束连接的关系,结果发现 BDNF met 等位基因携带者钩束的 FA 值较 val 等位基因和携带 met 等位基因的健康志愿者降低,该研究指出 BDNF met 等位基因更易出现在钩束功能异常的受试者上,而钩束是已知的负性情感-认知调节、陈述性记忆和自我觉醒的重要结构。除此之外,脑源性神经因子(BDNF)<sup>[19]</sup>、糖原合成酶激酶-3 $\beta$ (GSK-3 $\beta$ )<sup>[20]</sup>、COMT 基因等也有研究的报道,如 Inkster 等<sup>[20]</sup>报道新发抑郁症患者中 GSK-3 $\beta$  基因多态性和右侧海马和颞上回体积减少有关。

3. 抑郁症脑功能的影像遗传学研究:fMRI 是目前最常用的一种非损伤性的活体脑功能检测技术,基于血氧水平依赖性(blood oxygen level dependent, BOLD)的对比增强原理,反映的是脑区神经活动所引起的局部血流和代谢变化,从而反映神经突触的活动。现有大多数候选基因研究都选择了与抑郁症相关的任务来研究神经系统,使用较多的任务是工作记忆、执行功能。Heinz 等<sup>[21]</sup>报道,5-HTTLPR 等位基因健康携带者在观看负性情感图片时,杏仁核高度活跃且杏仁核与腹内侧前额皮质联系增强。Dannlowski 等<sup>[22]</sup>报道,携带 5-HTTLPR S/L 等位基因的健康者和抑郁症患者在面对不同情感面容时均出现杏仁核反应性增强,并与其所需住院治疗时间显著相关。Montag 等<sup>[23]</sup>报道,在观看愉快和悲伤图片时,BDNF Met 携带者比非 Met 携带者的杏仁核反应性更高,Met 基因携带者可能比 Val 纯合子型携带者对抑郁症具有更高的易感性。

由于做相同任务的个体可能在大脑结构上存在差异,而在执行任务时候也可能会出现意想不到的情况。随着 fMRI 方法的进步,静息态功能磁共振能对突变等位基因的作用提出更直接的假设、避免任务下个体差异的影像,可使影像遗传学得到进一步发展。目前抑郁症静息态功能磁共振的研究已经开展不少,但将其用于影像遗传方法尚少见报道。国内 Wang 等<sup>[24]</sup>用横断面病例对照研究老年抑郁症恢复期患者(RGD),发现 ACE L/D 基因多态性能够调节 RGD 的病理,老年抑郁症患者的抑郁状态和 ACE-D 等位基因可能协同的导致静息态脑网络的改变,从而影响认知和增加认知损害的致死性。随后该团队<sup>[25]</sup>又分析了恢复期晚期抑郁(rLOD)患者静息态默认网络和情景记忆任务态下后扣带回(PCC)的功能连接与 APOE4 的关系,结果发现不携带 APOE4 rLOD 患者静息状态下 PCC 与右内侧颞叶的功能连接显著增强,而携带 APOE4 rLOD 患者该功能连接显著降低。

综上所述,影像遗传学发现在抑郁症发病过程中,5-HTTLPR、BDNF 基因、GSK-3 $\beta$  等基因的多态性与脑结构、功能改变

之间可能存在相互作用,而影响抑郁症的发病及预后,这与现有研究是一致的。这些风险基因在大脑产生异常的情感和认知活动的过程中可能具有累积效应。此外,尚不清楚是抑郁症导致了大脑相关区域发生结构改变,还是脑部结构改变在抑郁症发生之前就已作为易感因素而存在。

### 三、影像遗传学存在的问题及未来展望

1. 局限性及对策:局限性:(1)MRI 无创性研究脑结构和功能的方法是间接的:激活区域是通过血氧水平依赖信号改变推断的,这些与神经元自身的激活并不完全一致。同样,通过 VBM 分析大脑结构的协方差方法可能受数据获取和处理过程中伪影的影响。特别是,图像的有限空间分辨率和部分容积效应限制了对细微结构改变分析的敏感性(如下丘脑和中脑)。(2)各种来源的系统误差对结果产生影响:如磁场不均匀性、空间配准、数据平滑等。DTI 对动脉搏动、涡流、EPI 变形、交叉纤维的解剖特异性等伪影也非常敏感。(3)样本量、可信度以及统计效能。(4)候选基因的局限性。

未来如果以下三方面得到改进,影像遗传学将有更广阔的发展:(1)选择更具针对性的任务范式。同一实验室内使用可以反映同一心理活动的不同任务的基因型效应,跨实验室使用先前研究的相似任务。(2)功能磁共振数据方法的改进、使用静息态研究策略等。(3)提高样本量及使用 GWAS 遗传研究方法,提高基因效应的置信度。

2. 未来的发展方向:影像遗传学是一门令人兴奋的学科。在过去几年,影像遗传学已经发展为研究基因、神经环路、行为和疾病之间复杂关系的新兴的、重要神经影像手段。在大脑神经活动层面,从关注单个兴趣脑区扩展到多个脑区,进而扩展到多个脑区之间的相互作用和脑网络。近期《科学》杂志发表文章提出整合基因和神经环路分析(脑网络连接)或许是未来精神病学的研究方向<sup>[26]</sup>。结合全基因组关联分析和抑郁症神经环路分析、多模态影像学方法结合有望为我们提供可能的生物学标志物,阐明抑郁症的神经解剖学基础,并提供更加客观的诊断和治疗疗效评价的方法。随着遗传学新方法的应用(如 GWAS、全外显子测序)以及各种影像新技术的开发(如静息态、脑网络组学),将之引入影像遗传学方法中,同时整合动物神经影像学、生物标记研究、药物疗效研究和诊断学<sup>[27]</sup>等几种新的途径,这些系统水平的表型可能为未来临床创新铺平道路。

### 参 考 文 献

- [1] Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders[J]. Nat Rev Neurosci, 2006, 7(10): 818-827.
- [2] Pezawas L, Meyer-Lindenberg A. Imaging genetics: progressing by leaps and bounds[J]. Neuroimage, 2010, 53(3): 801-803.
- [3] Bagdy G, Juhasz G, Gonda X. A new clinical evidence-based gene-environment interaction model of depression[J]. Neuropsychopharmacol Hung, 2012, 14(4): 213-220.
- [4] 仇玉莹, 秦琴, 李申, 等. 重症抑郁障碍患者 5-羟色胺转运体基因启动子区多态性研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2013, 22(9): 817-819.
- [5] 薛亮, 朱熊兆, 白玫, 等. 海马 5-羟色胺受体 4 及 let-7a 在双重应激诱发大鼠抑郁中的作用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014, 23(1): 7-11.
- [6] 杨艳杰, 王琳, 马靖松, 等. 色氨酸羟化酶 2 基因 rs11178997 多态性与汉族人群单相抑郁及自杀行为的关联性分析[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21(8): 684-686.
- [7] Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological, and treatment perspectives[J]. Lancet, 2012, 379(9820): 1045-1055.

- [8] Esslinger C, Kirsch P, Haddad L, et al. Cognitive state and connectivity effects of the genome-wide significant psychosis variant in ZNF804A[J]. Neuroimage, 2011, 54(3): 2514-2523.
- [9] Esslinger C, Walter H, Kirsch P, et al. Neural mechanisms of a genome-wide supported psychosis variant[J]. Science, 2009 (5927), 324:605.
- [10] Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke S, Wray NR, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder[J]. Mol Psychiatry, 2013, 18 (4): 497-511.
- [11] Heinz A, Goldman D, Jones DW, et al. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum[J]. Neuropsychopharmacology, 2000, 22(2): 133-139.
- [12] Pecina M, Mickey BJ, Love T, et al. DRD2 polymorphisms modulate reward and emotion processing, dopamine neurotransmission and openness to experience[J]. Cortex, 2013, 49(3): 877-890.
- [13] Savitz J, Hodgkinson CA, Martin-Soelch C, et al. The functional DRD3 Ser9Gly polymorphism (rs6280) is pleiotropic, affecting reward as well as movement[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e54108.
- [14] Lan MJ, Ogden RT, Huang YY, et al. Genetic variation in brain-derived neurotrophic factor val66met allele is associated with altered serotonin-1A receptor binding in human brain[J]. Neuroimage, 2014 94C:33-39.
- [15] Hickie IB, Naismith SL, Ward PB, et al. Serotonin transporter gene status predicts caudate nucleus but not amygdala or hippocampal volumes in older persons with major depression. hippocampal volumes in older persons with major depression[J]. J Affect Disord, 2007, 98 (1-2): 137-142.
- [16] Frodl T, Koutsouleris N, Bottlender R, et al. Reduced gray matter brain volumes are associated with variants of the serotonin transporter gene in major depression[J]. Mol Psychiatry, 2008, 13(12): 1093-1101.
- [17] Alexopoulos GS, Murphy CF, Gunning-Dixon FM, et al. Serotonin transporter polymorphisms, microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression[J]. J Affect Disord, 2009, 119 (1-3): 132-141.
- [18] Carballo 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.
- [19] Alexopoulos GS, Glatt CE, Hoptman MJ, et al. BDNF val66met polymorphism, white matter abnormalities and remission of geriatric depression[J]. J Affect Disord, 2010, 125(1-3): 262-268.
- [20] Inkster B, Nichols TE, Saemann PG, et al. Association of GSK3beta polymorphisms with brain structural changes in major depressive disorder[J]. Arch Gen Psychiatry, 2009, 66(7): 721-728.
- [21] Heinz A, Braus DF, Smolka MN, et al. Amygdala-prefrontal coupling depends on a genetic variation of the serotonin transporter[J]. Nat Neurosci, 2005, 8(1): 20-21.
- [22] Dannlowski U, Ohrmann P, Bauer J, et al. 5-HTTLPR biases amygdala activity in response to masked facial expressions in major depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2008(2), 33: 418-424.
- [23] Montag C, Reuter M, Newport B, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: evidence from a genetic imaging study. Neuroimage, 2008, 42(4): 1554-1559.
- [24] Wang Z, Yuan Y, Bai F, et al. Abnormal default-mode network in angiotensin converting enzyme D allele carriers with remitted geriatric depression[J]. Behav Brain Res, 2012, 230(2): 325-332.
- [25] Wu D, Yuan Y, Bai F, et al. Abnormal functional connectivity of the default mode network in remitted late-onset depression[J]. J Affect Disord, 2013, 147(1-3): 277-287.
- [26] Akil H, Brenner S, Kandel E, et al. The future of psychiatric research: genomes and neural circuits[J]. Science (New York, NY), 2010, 327(5973): 1580-1581.
- [27] Arenkiel BR, Ehlers MD. Molecular genetics and imaging technologies for circuit-based neuroanatomy[J]. Nature, 2009, 461(7266): 900-9007.

(收稿日期: 2013-11-29)

(本文编辑: 张敬美)

## • 简讯 •

## 行为决定健康公益广告征集

杨志寅教授提出“行为决定健康”之理念近 10 年来, 不仅引起国内外同道的高度重视, 亦倍受国民青睐, 特别是在以此为专题的系列研究和推广工作开展后, 如: 在上海世博会主场馆“相约名人堂与院士一起话健康”; 国家科技支撑计划项目“行为决定健康——全国百城巡讲”等省部级研究项目。因为行为决定健康, 不仅能指引养生方向, 也深刻诠释了人类行为与健康 and 疾病之关系, 对摆脱物欲横流的漩涡, 填补信仰缺失的漏洞和完善荒漠化的健康理念有着重要价值。古今中外不少有识之士为养生保健倾注心血和智慧, 凝练出很多名言佳话。若对其认真分析就发现一个显著特点, 几乎毫无例外的都是围绕人的行为而阐述其观点。

行为决定健康, 也可以说是整体医学的诠释和实践。区区六个字不仅强调了行为与整体的关系, 把人的行为与健康 and 疾病联系在一起, 认为人的行为不仅可以直接影响人的健康, 甚至影响一些疾病的治疗和康复。行为是心理的外在表现, 但行为是否健康则又影响着人的心身健康。行为决定健康不仅把人看作一个整体, 更把人的行为与疾病的预防、治疗、康复和保健看作一个整体, 这对强化健康行为, 保障个人健康, 可能有着重要的价值。

行为决定健康, 这不仅仅是一个战略概念, 更重要的是给人类的健康提供了一个指导思想, 在慢性非传染性疾病的防治中显得尤为重要。近几十年来, 随着人们生活水平的提高和伴随增多的不良生活行为方式, 慢性病(心脑血管病、2 型糖尿病、代谢综合征及肿瘤等)和儿童意外伤害等有增无减的事实, 正向人类行为发出严重警告! 心理健康是健康的灵魂, 行为健康是健康的基石。告诫世人这一健康理念之价值是何等重要。大量的研究证明, 良好的生活行为方式是健身防病的关键, 更是对健康的最佳投资。明智的健康行为, 胜过医学上很多创新。高超的医疗技术只能减少 10% 的人过早死亡, 而健康的生活行为方式不用花多少钱就可以减少 70% 的人过早死亡, 这一切更进一步证实行为决定健康的理论意义和实践价值。健康行为显智慧, 知之而行是智者。要说行为决定健康, 是否可以驾驭养生方向, 那就是知之而行, 知行合一。

健康不是一切, 没有健康就没有一切。健康无价!

健康让生活更美好! 健康让人生更精彩!

现面向海内外征集公益广告, 并欢迎共同创作《行为决定健康漫画系列》(部分脚本已完成)。

联系人: 高老师, 手机: 13853730279。

中华医学会行为医学分会

二〇一四年六月十八日