

机器学习在抑郁症辅助诊断中的应用研究进展

黄志强¹, 钟士江²

【摘要】 抑郁症是一种严重影响患者及家庭生活质量的心理健康疾病。由于缺乏客观有效的生物标志物,对抑郁症的诊断主要依赖于临床医师的问诊和患者的配合程度,存在一定的误诊率和漏诊率。机器学习作为人工智能的核心,在抑郁症辅助诊断方面具有出色的表现。文章梳理了基于不同模态数据的抑郁症识别诊断模型,指出了影响识别准确率的因素,最后提出问题和展望,旨在为辅助诊断抑郁症提供参考依据。

【关键词】 人工智能;机器学习;抑郁症;预测模型

【中国图书分类号】 B842.6

DOI:10.14010/j.cnki.wjyx.2024.09.016

抑郁症,也称为抑郁障碍,是一种常见情绪障碍,其主要表现为思维迟滞、意志减退及社会功能受损,严重者可致自伤行为和自杀意念^[1]。世界卫生组织 2021 年报道,抑郁症是导致全球精神和身体残疾的主要原因,据估计,全球共有超过 3.5 亿人患病,到 2030 年为止,抑郁症可能成为第一致残疾病^[2]。有研究发现,抑郁症终身患病率可达 18.1%^[3],国内抑郁症患病率为 6.9%^[4]。然而,在精神卫生领域,对抑郁症的诊断主要依靠问诊和量表筛查,极大依赖于医师的临床经验和患者的配合程度,具有很高的误诊率和漏诊率^[5]。相关数据显示,全科医师对抑郁症的诊断识别率达 47.3%^[6]。因此,寻找客观有效的诊断方法对早发现、早治疗具有十分紧迫的现实意义。

近年来,随着人工智能的日趋成熟,其应用已逐渐渗透至精神医学领域,对抑郁群体的精神疾病的早期预测、识别,以及调整最优治疗方案等方面具有出色的表现,在抑郁症的辅助诊断中发挥着不可或缺的作用。其中,机器学习(machine learning, ML)作为人工智能的核心技术,其优势在于可以从海量的数据中,学习事物背后的规律,并对未来数据进行有效预测。机器学习是一门研究计算机如何从数据中学习的科学学科,指计算机对已有的数据进行自主学习,以便于在下次执行相同的任务中表现出更高效的技术。按照模型结构的深度可以将机器学习分为传统机器学习和深度学习^[7]。机器学习因具有很强的数据处理能力,可用于建立临床预测模型,辅助临床医师诊断和判断疾病预后情况,有助于精准医疗的实施。本文基于机器学习在抑郁症辅

助诊断中的应用现状,对其优势和不足进行归纳总结,以期临床医生和科研工作者识别抑郁症和开展相关研究提供启示与参考。

1 基于不同模态数据的机器学习诊断方法

机器学习有助于临床医师寻找到抑郁症潜在的生物标志物,协助抑郁症的早期诊断及分类,现有研究表明,抑郁症患者与正常个体在语音、眼动、脑电、面部表情和磁共振成像等方面数据特征上存在显著差异。

1.1 基于语音数据 随着人工智能的蓬勃发展,将机器学习与抑郁症语音特点相结合可以显著提升抑郁症预测的准确率。语音数据具有无创性、便捷性等特点,已被证明是识别抑郁症的客观可靠指标^[8]。研究显示,与健康个体相比,抑郁症患者说话声音低沉,语速更慢,停顿时间更长,说话犹豫、单调,有时还会出现口吃的现象^[9]。基于语音特征上的差异,研究者采用机器学习算法提取常用抑郁语音特征,如韵律特征、音质特征、频谱特征、Teager 能量算子和 i 向量等参数来建立抑郁识别模型。Kwon 和 Kim^[10]在建模阶段采用全连接的深度神经网络,融合声学、韵律和语言特征对抑郁严重程度进行分级,最终获得 78% 的准确率。需注意的是,使用韵律特征对语音抑郁研究的结论仅限于实验室环境,对自然环境下的语音特点是否适用于机器学习建模仍需进一步探索。Sumali 等^[11]对抑郁症患者和痴呆患者进行临床访谈录音,使用音频特征,采用支持向量机完成了症状之间的检测和区分。总的来说,使用音质特征可以有效实现抑郁症与相混淆疾病的鉴别。Rejaibi 等^[12]提出一种基于深度递归神经网络的抑郁症检测框架,使用 MFCC 从语音中预测抑郁严重程度。除以上常用语音特征外,也有部分学者采用具有“高代表性”的 Teager 能量算子^[13]和 i

作者简介:黄志强,硕士,医师。

作者单位:1. 816000,武警青海总队海西支队;2. 300162 天津,南开大学附属北辰医院神经内科

通讯作者:钟士江, E-mail: zhongshijiang1@163.com

向量^[14]在抑郁检测领域进行了应用。语音作为生理信号之一,还与心理状态之外的因素有关,因此,建议研究者实施更为严格的入组标准,融入多模态信号,提升模型的训练性能。

1.2 基于眼动数据 眼动是指视觉系统在接受外界刺激时所产生的的一系列动态模式。作为临床医师的辅助诊断手段,眼动技术具有非侵入性、便利、成本效益高等优点,通过呈现特定刺激下的眼球运动模式来探明认知、情感和生理状态,具有很高的时空分辨率。Zhang 等^[15]在被试注视稳定性、自由观看和抗扫视测试任务中提取出 11 个眼动指标,使用支持向量机、二次判别分析和贝叶斯算法建立模型对抑郁症和健康被试进行分类,结果发现三种机器学习算法的分类准确率在 81% 以上。Alghowinem 等^[16]使用 Active Appearance Models 分析从人脸视频中提取的眼动特征建模,用于二分类识别任务(抑郁与非抑郁)。结果发现基于高斯混合模型和支持向量机的混合分类器对抑郁症识别准确率为 70%,使用支持向量机分类器的统计度量时,准确率为 75%。由此可见,眼动追踪技术在机器学习算法构建抑郁识别模型中具有良好的适用性,目前受数据库和样本量的限制,其拟合度还需提高。国内学者赵菊^[17]使用深度学习技术,利用眼动平滑追踪实验和正反向眼跳实验范式,发现抑郁识别准确率均达到 90% 以上。虽然该研究取得了较好的分类效果,但样本量规模还不够大,建议下步扩充样本量来更好满足深度学习的需求。

1.3 基于脑电数据 脑电技术是一种在大脑皮层或皮层表面来探测神经细胞电生理活动的手段,具有很高的时间分辨率,在抑郁的临床诊断和识别中具有广阔的运用价值^[18]。传统机器学习算法常被用于评估抑郁状态。Cai 等^[19]采集了中性、负性、正性音频刺激下的不同脑电图数据,构建多模态模型来区分抑郁症患者和正常人。具体采用特征级融合技术对不同模式的脑电数据进行融合,发现 K-近邻算法分类器的分类准确率达 86.98%,表明该融合模式比单个模式具有更高的抑郁症识别准确率。相比传统机器学习,深度学习能自动提出特征值,在抑郁脑电自动识别任务中表现更为突出。Lan 等^[20]设计出快乐、中性和悲伤情绪的情绪激发实验范式,采集 33 例抑郁症患者和 40 名健康对照者在观看电影时的脑电图信号,构建注意简单图卷积网络,发现重度抑郁-健康分类器对快乐情绪的敏感性为 81.93%,特异性为 91.69%,表明情绪神经模

式在区分抑郁患者和健康对照者方面具有较好的性能。从国内外研究可以看出,目前传统机器学习应用于抑郁脑电研究需研究者手动提取特征值,很大程度上依赖于研究者的经验。在选取与实验相关的脑电通道集合时,忽略了不同通道间的联系。此外,研究也通常局限于某一数据集,建议加强开展跨数据集的相关研究。

1.4 基于面部表情 抑郁症会伴随着非言语行为的改变,其中面部表情承载了大量非言语信息,因此,面部表情是辅助诊断抑郁症的可靠特征指标。研究表明,抑郁症患者通常表现为面部表情变异性减少,有些无意识的面部表情可能与抑郁症高度相关^[21]。回顾已有文献,基于机器学习的面部特征识别研究主要体现在抑郁症与其他群体的分类和抑郁症的亚型及严重程度上。在抑郁症群体和健康人群的分类方面,Guo 等^[22]收集受试者执行五项情绪激发任务来创建数据集,具体包括观看电影片段、回答 9 个具体问题、阅读 3 篇文章和图片描述任务,通过 Kinect 采集被试的音频和视频信息,包括面部表情 3D 信息(深度信息),采用深度信念网络模型的学习方法,结果发现实验可以识别潜在的抑郁症患者,正性和负性情绪刺激对抑郁症的识别表现更佳,并且对女性的识别率普遍高于男性。值得注意的是,不同研究采用的数据集、实验范式和研究指标有所区别,建议下步需扩大样本量和统一的实验范式来提升研究质量。还有研究者聚焦于抑郁症的亚型判断和严重程度划分。Bhatia 等^[23]以 13 例抑郁症患者、13 例非抑郁症患者和 13 名健康对照者为研究对象,选择监督下降法提取被试面部几何和纹理特征,采用支持向量机作为分类器,分类准确率可达 69%。结果也为临床抑郁亚型的区分提供了一定的研究方向。Zhou 等^[24]提出抑郁网的深度卷积神经网络架构,并推导出一种深度回归学习算法,用于视觉抑郁特征的学习和抑郁严重程度的预测,还能根据生成的抑郁激活图定位面部图像中严重程度的显著区域。以上研究通过算法提升了基于面部表情的抑郁识别模型性能,实现抑郁症状的时空计算和直观图像,为临床医师辅助诊断抑郁症提供了一定的便捷度。

1.5 基于磁共振成像 磁共振成像技术主要分为结构磁共振成像和功能磁共振成像技术,因具有非侵入性、无辐射等特点在抑郁症辅助诊断中广泛运用。因此,磁共振成像为精神科医师早期准确诊断抑郁症,找到合适的治疗靶点,优化临床疗效提供了

重要辅助工具。有研究显示,与健康被试者相比,抑郁症患者的额叶、颞叶和边缘系统等区域存在形态学上的差异^[25]。已有研究从脑部结构和功能的差异去识别抑郁症。有学者以 22 例重度抑郁症和 22 例健康对照组为研究对象,采用线性核支持向量机和无创动脉自旋标记 MRI 测量的脑血流量特征来区分重度抑郁症和健康被试,发现模型分类准确率为 77.3%,特异性为 80%,敏感性为 75%^[26]。该研究提示皮质、边缘和旁边缘区域的脑血流量是有效的分类特征指标。除此之外,还有研究采用机器学习与任务态 fMRI^[27]、功能连接^[28]、脑功能网络^[29]、弥散张量成像^[30]等磁共振成像相结合,均取得了较好的分类准确率。鉴于不同研究识别诊断准确率差异性较大的现状,国外一项 Meta 分析结果显示,在以磁共振成像的机器学习抑郁识别研究中,基于静息态 MRI(灵敏性 85%,特异性 83%)和弥散 MRI(弥散张量图像,DTI)数据(灵敏性 88%,特异性 92%)的抑郁识别分类效果优于基于结构 MRI(灵敏性 70%,特异性 71%)和任务态 MRI 的数据(灵敏性 74%,特异性 77%)^[31]。以上研究提示,使用神经影像学数据可能成为诊断抑郁症的潜在生物标志物。

1.6 基于多模态数据 由于抑郁症的临床表现和影响因素相当复杂,使用单一模态的数据极有可能忽略个体差异对结果的影响。近年来,有研究者使用机器学习融合多模态数据进行建模,取得良好的预测识别效果。有学者提取语音、眼球活动及头部

姿势三个模态数据的特征,采用支持向量机进行分类,结果发现多模态特征融合后的识别准确率显著高于单个模态^[32]。侯峰等^[33]采用情绪脸-词 Stroop 任务,收集 31 例重度抑郁症患者和 31 名健康对照者的行为数据及 ERP 数据,提出行为脑电并行时序卷积神经网络的学习方法,结果发现,与单模态数据结果相比,多模态在准确性和 F1 分值等指标上具有明显的提升。此外,还有研究基于量表^[34]、文本^[35]、炎症标志物^[36]、脉搏和呼吸信号^[37]、用户画像^[38]、蛋白组学^[39]和步态信息^[40]等模态数据建立机器学习模型用于抑郁症分类研究,未来可融合不同模态信息,提升模型诊断准确率。

综上所述,基于语音、眼动、脑电、面部表情和磁共振成像等模态数据的机器学习识别模型均取得了较高的准确率,较单一模态数据而言,使用多模态数据往往在一定程度上提升了准确率,但使用不同模态数据的机器学习模型各有优缺点。现将不同模态数据的特点、优点和不足进行总结(表 1)。

2 影响诊断准确率的因素

在机器学习应用领域,往往通过建立分类模型学习数据规律来实现对抑郁的识别和诊断,模型性能的优劣是运用于临床的决定性因素。从已有文献总结得出,预测因子的选择、样本集种类及规模、特征工程和算法类型是识别诊断模型准确性的影响因素。

表 1 不同模态数据的机器学习诊断方法的特点、优点和不足

模态数据	优点	特点	不足
语音	数据采集具有非侵入、易获得等优点	使用韵律、音质和谱特征	语音采集环境要求高,诊断准确率极大依赖于数据集的质量,识别诊断效果取决于不同的特征组合
眼动	无侵入性和伤害、便捷、成本低、客观高效	使用注视特征、眼跳特征、访问特征和扫视特征等	缺乏大样本建立标准化数据集,诊断准确率差异较大,精确度和拟合度需提高
脑电	时间分辨率高、非侵入、不易伪装、成本效益高	使用频段特征、对称性特征、信号特征和网络特征	数据维度高、信号易受干扰、导联数多,实验范式的选择需进一步考虑
面部表情	面部表情是高信息量指标,采集具有无侵入性、省时、省力等优势	使用整体面部特征、面部区域特征、标记点特征和动作单元等	忽略了抑郁症患者面部表情的时间变化特征,临床样本量较少,限制了研究的推广运用
磁共振成像	空间分辨率高、非侵入性、时空连续性	利用脑结构、脑功能、区域代谢、结构功能连接等指标	研究质量参差不齐,特征脑区未达成共识,大部分研究利用传统机器学习,深度学习处于探索阶段
多模态数据	能有效弥补单一模态数据的不足,多模态数据能有效提升识别准确率	融合不同模态数据特征	数据维度多,建模算法难度增加

2.1 预测因子的选择 从以往研究结果来看,抑郁症的影响因素众多且复杂,若采集抑郁症的全部因素纳入机器学习模型,从理论上讲可以极大提升识别诊断模型的准确性,但从实践上看,纳入全部因素会使得研究者采集数据的工作量巨大,对人力、物力和财力造成浪费。因此,选择合适的预测因子组合是成功建模的关键。国内有学者通过采集被试的脑电和眼动数据,结果发现在采用统一机器学习算法下,基于脑电信号的训练模型识别准确率明显优于眼动信号^[41]。国外一项研究基于脑电信号采用深度卷积神经网络进行建模,发现以右侧大脑数据的建模识别效果明显优于左侧大脑数据^[42]。由此可见,预测诊断模型的识别准确率因选择抑郁症生物标志物的不同而有所区别,研究者在考虑准确率和成本效益的情况下应不断寻找最优的预测因子来建模。

2.2 样本集种类及规模 样本量小是目前基于传统机器学习的抑郁诊断模型中存在的普遍问题,样本量过小容易导致训练模型时特异度较高出现过拟合问题,在测试模型时发现在新样本上预测准确率低,导致泛化能力不强^[43]。与综合数据集相比,采用单一数据集还会出现预测性能低的问题^[44]。国外一项系统综述和 Meta 分析显示,使用单一数据集的预测效果估计值为 0.85,联合使用数据集的预测效果为 0.93,分类准确率更高^[44]。因此,建议研究者尽可能收集多样化的样本集、扩充样本量、采用外部验证的方法提升模型的应用价值。

2.3 特征工程 在收集的原始数据中,既包含了对训练模型有用的特征信息,也包含影响结果的冗余信息,因此,需剔除冗余信息,提取有用信息,此过程称为特征工程。特征工程对预测模型的准确率有着十分重要的作用。研究证明,对采集的同一数据集分析发现,采用不同的特征值,模型预测的准确率也不同^[45]。特征工程这一过程需要研究者专业知识背景,耗费时间和精力,基于此,一些研究者另辟蹊径使用深度学习来尝试解决这一问题。深度学习具有自动提取特征值、对数据规律有很强的挖掘能力等优点,近年来已逐步应用于抑郁辅助诊断领域^[46]。

2.4 算法类型 算法类型同样是影响模型识别准确率的重要因素。一些研究发现,与传统机器学习算法相比,卷积神经网络的分类准确率更高^[47]。卷积神经网络可以更好的对数据间潜在的规律进行发现和挖掘,以达到更好的分类性能。国外学者指出,

卷积神经网络在模型训练前不需要人工提取特征值,简化了人工步骤,并且具有很强的拟合能力和较好的分类效果^[42],因此,深度学习的价值值得研究者进一步探索。深度学习虽然具有拟合能力强、不需要手动提取特征值等优点,但也存在训练时间长、解释性较差、对电脑硬件要求高等不足^[48]。传统机器学习适用于小样本研究,对模型的解释能力强于深度学习,但存在拟合能力一般的缺陷^[49]。可以看出,传统机器学习和深度学习各有优缺点。因此,研究者在考虑经济、人力成本等因素的情况下,结合数据集、样本量等实际情况,选择合适的算法类型以训练出最优的模型。

3 存在问题及展望

3.1 可供研究数据少 要训练出准确性高、泛化能力好的抑郁诊断分类模型往往需要较大的样本量。在国内研究领域,各医疗单位缺乏统一标准化的医疗信息管理系统,信息间的差异致使收集样本量较小。与国内研究相比,美国的健康系统发展较为完善,各医疗系统可以实现信息共享,利用较大的样本量进行机器学习取得了较好的效果^[50]。建议在国内逐渐建立统一完善的医疗信息系统,规范管理健康数据库,各科研单位、医院实行信息共享,通过健康数据的统一化,在大样本前提下提升模型的泛化能力。

3.2 预测模型有待优化 抑郁诊断识别模型的预测效果受参数、算法等诸多因素的影响,因此,需不断优化模型来提升训练性能。训练模型是机器学习的关键步骤,因此,选择什么算法来训练模型是优化模型的核心。对于收集到的同一数据集,采用不同的机器学习算法会得到不同的预测准确率,且每一种算法都有自身独特的适用条件。因此,研究者应结合数据类型、各类算法的优缺点和人力物力等因素综合进行衡量,对研究适合的算法给予精确的判断和选择,在训练模型中调整参数迭代选择出最佳预测模型。

3.3 模型可解释性不够 传统的研究方法是基于理论假设,提出科学问题,通过传统统计方法的结果验证理论假设。为提升抑郁诊断识别的准确性,机器学习是以数据为核心的算法,会使用多维度数据建模,使模型运行成为一个不可控的过程,研究结果无法完全用已有的假设来解释,甚至无法确定抑郁症与特征值的映射关系。因此,临床医师也会鉴于模型的可解释性不够,慎重考虑模型的参考价值,在

一定程度上限制了模型的应用和推广能力。如何将机器学习算法与理论相结合,提升模型的可解释性以便于辅助医师诊断是今后值得探索的问题。

3.4 缺乏医疗信息人才 在信息化的时代背景下,我们周围充斥着海量的医疗数据信息。医护人员每天都会录入患者的健康数据,除此之外,移动设备、生物传感器等设备每天记录着个体的健康信息,这些数据蕴含着许多潜在与抑郁症症状和表现相关的信息。对这样的数据进行挖掘提取需要医疗信息相关的技术,而国内的医疗信息人才比较匮乏,急需培养相关的人才,提升挖掘处理数据的能力。建议人工智能、计算机、信息科学、心理学、精神病学等学科加强合作,培养医疗信息人才,推动心理学和医学的融合发展。

综上所述,已有研究基于机器学习从语音、脑电、眼动、面部表情和磁共振成像等模态数据去辅助临床医师识别和诊断疾病,均取得了一定的应用效果。但抑郁症是一种涉及多层面病因的精神疾病,建议以后研究可融合行为学、神经电生理、基因组学等多模态数据,发挥信息的互补作用,选择合适的机器学习算法,为临床医师诊断抑郁症提供更客观有效的评估手段。

【参考文献】

- [1] Pharris A B, Munoz R T, Kratz J, *et al.* Hope as a buffer to suicide attempts among adolescents with depression[J]. *J Sch Health*, 2023, 93(6): 494-499.
- [2] Reddy M S. Depression - the global crisis[J]. *Indian J Psychol Med*, 2012, 34(3): 201-203.
- [3] Fedko I O, Hottenga J-J, Helmer Q, *et al.* Measurement and genetic architecture of lifetime depression in the netherlands as assessed by LIDAS (Lifetime Depression Assessment Self-report)[J]. *Psychol Med*, 2020, 51(8): 1-10.
- [4] Huang Y, Wang Y, Wang H, *et al.* Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiat*, 2019, 6(3): 211-224.
- [5] 区健新, 吴 寅, 刘金婷, 等. 计算精神病学: 抑郁症研究和临床应用的新视角[J]. *心理科学进展*, 2020, 28(1): 111-127.
- [6] Saunders E F H, Mukherjee D, Waschbusch D A, *et al.* Predictors of diagnostic delay: assessment of psychiatric disorders in the clinic[J]. *Depress Anxiety*, 2021, 38(5): 545-553.
- [7] Choi R Y, Coyner A S, Kalpathy-Cramer J, *et al.* Introduction to machine learning, neural networks, and

- deep learning[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(2): 14.
- [8] Koops S, Brederoo S G, Boer J N, *et al.* Speech as a biomarker for depression[J]. *CNSNDDT*, 2023, 22(2): 152-160.
- [9] Cummins N, Scherer S, Krajewski J, *et al.* A review of depression and suicide risk assessment using speech analysis[J]. *Speech Commun*, 2015, 71: 10-49.
- [10] Kwon N, Kim S. Depression severity detection using read speech with a divide-and-conquer approach[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2021, 2021: 633-637.
- [11] Sumali B, Mitsukura Y, Liang K C, *et al.* Speech quality feature analysis for classification of depression and dementia patients[J]. *Sensors (Basel)*, 2020, 20(12): 3599.
- [12] Rejaibi E, Komaty A, Meriaudeau F, *et al.* MFCC-based recurrent neural network for automatic clinical depression recognition and assessment from speech[J]. *Biomed Signal Proces*, 2022, 71: 103107.
- [13] Zhang X, Shen J, Din Z U, *et al.* Multimodal depression detection: fusion of electroencephalography and paralinguistic behaviors using a novel strategy for classifier ensemble[J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2019, 23(6): 2265-2275.
- [14] Di Y, Wang J, Li W, *et al.* Using i-vectors from voice features to identify major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2021, 288: 161-166.
- [15] Zhang D, Liu X, Xu L, *et al.* Effective differentiation between depressed patients and controls using discriminative eye movement features[J]. *J Affect Disord*, 2022, 307: 237-243.
- [16] Alghowinem S, Goecke R, Wagner M, *et al.* Eye movement analysis for depression detection[J]. *2013 IEEE International Conference on Image Processing*, 2013: 4220-4224.
- [17] 赵 菊. 基于眼动信息的抑郁症识别研究[D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2024.
- [18] Wang B, Kang Y, Huo D, *et al.* Depression signal correlation identification from different EEG channels based on CNN feature extraction[J]. *Psychiat Res Neuroim*, 2023, 328: 111582.
- [19] Cai H, Qu Z, Li Z, *et al.* Feature-level fusion approaches based on multimodal EEG data for depression recognition[J]. *Inform Fusion*, 2020, 59: 127-138.
- [20] Lan Y T, Peng D, Liu W, *et al.* Investigating emotion EEG patterns for depression detection with attentive simple graph convolutional network[J]. *Annu Int Conf*

- IEEE Eng Med Biol Soc, 2023, 2023: 1-4.
- [21] Pampouchidou A, Simantiraki O, Vazakopoulou C-M, *et al.* Facial geometry and speech analysis for depression detection[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2017, 2017: 1433-1436.
- [22] Guo W, Yang H, Liu Z, *et al.* Deep neural networks for depression recognition based on 2D and 3D facial expressions under emotional stimulus tasks [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 609760.
- [23] Bhatia S, Hayat M, Breakspear M, *et al.* A video-based facial behaviour analysis approach to melancholia[C]. 2017 12th IEEE International Conference on Automatic Face Gesture Recognition (FG 2017), 2017: 754-761.
- [24] Zhou X, Jin K, Shang Y, *et al.* Visually interpretable representation learning for depression recognition from facial images[J]. IEEE Trans Affective Comput, 2020, 11(3): 542-552.
- [25] Dai L, Zhou H, Xu X, *et al.* Brain structural and functional changes in patients with major depressive disorder: a literature review[J]. Peer J, 2019, 7: e8170.
- [26] Ramasubbu R, Brown E C, Marcil L D, *et al.* Automatic classification of major depression disorder using arterial spin labeling MRI perfusion measurements[J]. Psychiat Clin Neurosci, 2019, 73(8): 486-493.
- [27] Shimizu Y, Yoshimoto J, Toki S, *et al.* Toward probabilistic diagnosis and understanding of depression based on functional MRI data analysis with logistic group LASO[J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0123524.
- [28] Yamashita A, Sakai Y, Yamada T, *et al.* Generalizable brain network markers of major depressive disorder across multiple imaging sites[J]. PLoS Biol, 2020, 18(12): e3000966.
- [29] Guo H, Qin M, Chen J, *et al.* Machine-learning classifier for patients with major depressive disorder: multifeature approach based on a high-order minimum spanning tree functional brain network[J]. Comput Math Methods Med, 2017, 2017: 4820935.
- [30] Schnyer D M, Clasen P C, Gonzalez C, *et al.* Evaluating the diagnostic utility of applying a machine learning algorithm to diffusion tensor MRI measures in individuals with major depressive disorder[J]. Psychiat Res Neuroim, 2017, 264: 1-9.
- [31] Kambeitz J, Cabral C, Sacchet M D, *et al.* Detecting neuroimaging biomarkers for depression: a meta-analysis of multivariate pattern recognition studies[J]. Biol Psychiat, 2017, 82(5): 330-338.
- [32] Alghowinem S, Goecke R, Wagner M, *et al.* Multimodal depression detection: fusion analysis of paralinguistic, head pose and eye gaze behaviors[J]. IEEE Trans Affective Comput, 2018, 9(4): 478-490.
- [33] 侯峰, 张明, 蔺向彬, 等. 基于行为与事件相关电位的机器学习重度抑郁识别研究[J]. 中国生物医学工程学报, 2023, 42(5): 542-553.
- [34] Kim S S, Gil M, Min E J. Machine learning models for predicting depression in Korean young employees[J]. Front Public Health, 2023, 11: 1201054.
- [35] Chiong R, Budhi G S, Dhakal S, *et al.* A textual-based featuring approach for depression detection using machine learning classifiers and social media texts[J]. Comput Biol Med, 2021, 135: 104499.
- [36] Abdulla H, Maalouf M, Jelinek H F. Machine learning for the prediction of depression progression from inflammation markers[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2023, 2023: 1-4.
- [37] 徐振. 基于心肺系统的抑郁状态识别研究[D]. 济南: 山东大学, 2024.
- [38] 黄承宁, 徐新, 朱玉全. 基于用户画像对抑郁倾向人群的识别研究[J]. 现代电子技术, 2023, 46(10): 143-148.
- [39] 师亚晨. 结合利用多组学和机器学习技术探寻抑郁症客观生物标记物[D]. 南京: 东南大学, 2022.
- [40] Shao W, You Z, Liang L, *et al.* A multi-modal gait analysis-based detection system of the risk of depression[J]. IEEE J Biomed Health Inform, 2022, 26(10): 4859-4868.
- [41] 沈骥. 基于眼动、脑电特征的抑郁识别研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [42] Acharya U R, Oh S L, Hagiwara Y, *et al.* Automated EEG-based screening of depression using deep convolutional neural network[J]. Comput Methods Programs Biomed, 2018, 161: 103-113.
- [43] Gao S, Calhoun V D, Sui J. Machine learning in major depression: from classification to treatment outcome prediction[J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(11): 1037-1052.
- [44] Lee Y, Ragguett R-M, Mansur R B, *et al.* Applications of machine learning algorithms to predict therapeutic outcomes in depression: A meta-analysis and systematic review[J]. J Affect Disord, 2018, 241: 519-532.
- [45] 李建秀. 基于抑郁症患者 ERP 数据的源定位及分类算法研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2018.
- [46] Astafeva D, Gayduk A, Tavormina G, *et al.* Neuronet-work approach in the early diagnosis of depression[J]. Psychiatr Danub, 2023, 35(Suppl 2): 77-85.
- [47] Li X, La R, Wang Y, *et al.* EEG-based mild depression recognition using convolutional neural network[J].

- Med Biol Eng Comput, 2019, 57(6): 1341-1352.
- [48] Lundervold A S, Lundervold A. An overview of deep learning in medical imaging focusing on MRI [J]. Z Med Phys, 2019, 29(2): 102-127.
- [49] Kolossváry M, Cecco C N, Feuchtnner G, et al. Advanced atherosclerosis imaging by CT: radiomics, machine learning and deep learning[J]. J Cardiovasc Comput Tomogr, 2019, 13(5): 274-280.
- [50] 董健宇, 韦文棋, 吴珂, 等. 机器学习在抑郁症领域的应用[J]. 心理科学进展, 2020, 28(2): 266-274.
- (2024-03-30 收稿 2024-06-10 修回)
(责任编辑 武建虎)

新型靶向给药系统对创伤性关节炎的应用进展

王东轶, 商 玮

【摘要】 创伤性关节炎是导致关节功能障碍的主要原因之一。传统给药方式存在剂量依赖性、胃肠道反应、肝肾功能损伤等缺点。因此,开发更好的给药系统是治疗创伤性关节炎的研究热点。新型靶向给药系统是通过内外源性刺激诱导载药纳米颗粒靶向关节炎症部位释放药物,具有载药量高、毒副作用少、治疗效果好的优势。本文阐述了多种新型靶向给药系统在创伤性关节炎治疗中应用的研究进展。

【关键词】 创伤性关节炎;靶向给药系统;纳米颗粒

【中国图书分类号】 R684.3

创伤性关节炎是战创伤常见的疾病,严重影响官兵进行军事训练和日常生活,甚至造成关节功能丧失。传统的非靶向给药方式存在药物生物利用度低、体内分布差异以及关节外不良反应等缺点,导致临床疗效欠佳。新型靶向给药系统能够利用纳米材料跨越生物屏障,在靶细胞或组织精准释放适当浓度的活性药物,具备更好的安全性和疗效。本文阐述借助内部刺激和外部刺激获得主动靶向特性的新型给药系统对创伤性关节炎的应用进展。

1 内部刺激驱动纳米给药系统

1.1 酶响应性纳米给药系统 酶响应性纳米给药系统是通过特异性识别关节损伤中表达异常的内源性酶,将纳米载体内封装的药物靶向释放至关节炎症部位。创伤性关节炎存在过量产生的分解代谢酶,如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)和血小板反应蛋白整合素金属肽酶,它们在关节腔内降解细胞外基质蛋白,导致关节滑液减少和软骨损伤^[1]。在纳米载体表面修饰对酶敏感的官能团,可主动靶向性结合关节炎症部位高表达的细胞外酶或胞

内酶,再经酯键断裂和电荷翻转等方式释放药物^[2]。在纳米载体表面偶联 MMP-2 敏感肽,在关节炎症中高表达的 MMP-2 酶作用下被水解,增加关节组织中药物的浓度,取得了更好的治疗效果^[3]。酶响应性纳米给药系统不仅具有高度特异性的生物识别能力,还可以根据疾病活动性进行定量释放药物,即疾病活动性较低则药物释放量减少^[4]。

1.2 pH 敏感纳米给药系统 pH 敏感纳米给药系统是利用可质子化的基团、酸不稳定键或具有 pH 敏感性的聚合物等连接材料,促进纳米材料在酸性病理微环境下释放药物。创伤性关节炎的软骨细胞糖酵解和乳酸增多会导致滑液的 pH 降低,且软骨基质处于缺氧状态可加重微环境的酸中毒^[5]。在纳米颗粒表面偶联亚胺键、胺键、酯键、酰胺键和聚乙二醇等 pH 敏感结构,在生理条件下可以保持纳米颗粒的稳定性,但在关节炎症的酸性环境中会发生断裂,从而释放出载体内的药物^[6]。Lin 等^[7]证实,用亚胺键修饰纳米凝胶,可在酸性环境下释放被包封药物,降低了药物的降解速率。Bajpayee 等^[8]选用另一种缓释连接剂脲,含脲键的纳米载药颗粒愈靠近软骨细胞释放药物的速度愈快。脲键比亚胺键更稳定,并且可以根据环境调节脲键的水解速率,从而控制药物释放速度。Mathiyalagan 等^[9]运用聚乙二醇偶联载体,促使其在酸性环境下释放更多药

基金项目:军队系统国家中医药管理局重点专科(专病)建设项目

作者简介:王东轶,博士,主治医师。

作者单位:210002 南京,东部战区总医院中医科

通讯作者:商 玮, E-mail: shangweiphd@163.com