

抑郁症神经成像研究的临床转化： 预防、诊断和治疗的新取向^{*}

戴必兵 曲之毅 刘惠军 于 斌

(天津医科大学心理学研究所, 天津 300070)

摘 要 抑郁症的预防、诊断和治疗是临床所面临的主要问题,其效果的提升有待超越传统方法,寻求新的方法和技术。其中抑郁症的神经成像转化研究为此提供了一个新的突破口,该研究取向旨在将抑郁症的神经成像基础研究的发现转化为临床运用。文章综述了其在抑郁症的预防、诊断和治疗上的潜在运用价值。未来方向需要更好地促进抑郁症神经成像转化研究的双向自由流通、强调将新的方法转化到日常的临床实践和健康决策上去、促进多学科的合作和相关人才的培养,以及进一步探究转化过程中所面临的特定基础和临床主题。

关键词 抑郁症;神经成像;转化研究;临床

分类号 B845

1 前言

抑郁症(Major Depressive Disorder)是最常见的精神障碍之一,其在临床上最为显著的表现是情绪低落、精力减退、活动降低、快感缺乏以及相关的躯体症状(如体重增加或减轻、睡眠障碍和疲劳等),重度抑郁甚至导致心理迟滞与思维困难(Seminowicz et al., 2004)。世界卫生组织的统计结果表明,抑郁症目前已经成为全球第四大疾患,并且预计到 2020 年可能成为仅次于心脏病的人类第二大疾患(WHO, 2008)。相关数据表明,高达 20% 的人群在其人生历程中至少经历过一次抑郁,而且其复发率超过 80% (Gotlib & Hamilton, 2008)。抑郁症不但增加了病人及其家属的经济负担,损害了病人的生理、认知和社会功能,还导致了更高的死亡风险(Bortolotti, Menchetti, Bellini, Montaguti, & Berardi, 2008)。由于它的高发生率和破坏性后果,抑郁症已经成为一种重要的公共健康问题。

虽然许多元分析的结果表明,心理治疗(如认

知行为疗法、心理动力学疗法与人际关系疗法等)和药物治疗能够减轻抑郁症状,有一定治疗效果(Cuijpers, van Straten, Andersson, & van Oppen, 2008; Cuijpers, van Straten, van Oppen, & Andersson, 2008; Pinquart, Duberstein, & Lyness, 2008)。但在临床情境中,还存在以下问题:(1)抑郁症的病因和发病机制不甚清楚。(2)现有的诊断采用疾病分类学的方法,过于简单和主观,容易导致较低的抑郁症识别率。(3)抑郁症具有很大的异质性,不同阶段和不同的人表现出来的症状类型和严重程度存在很大差异,容易导致较高的误诊率。(4)抑郁症治愈率低且药物治疗存在一定副作用,尤其是针对难治型抑郁症(treatment-resistant refractory major depression),大约 20% 的人治疗不起作用(Fava, 2003; Keller et al., 1992)。(5)抑郁症治疗的长期效果差,复发率高。基于以上因素,探讨新的途径,用于提高抑郁症的预防、诊断和治疗效果具有重要的现实价值。而神经成像技术的转化研究为这一目标的实现提供了巨大的可能性。

2 转化研究的发展概况、定义及其主要步骤

转化研究(translational research)是指系统性

收稿日期: 2013-02-05

^{*} 教育部人文社会科学研究青年基金项目(12YJC190005)和中国博士后科学基金项目(2012M520583)资助。

通讯作者: 刘惠军, E-mail: lhjun88@163.com

地尝试整合基础研究者和临床研究者的两个不同的研究视角(Rosenthal, Gratz, Kosson, Cheavens, Lejuez, & Lynch, 2008)。其中基础研究经常采用控制精良的实验室方法来阐述潜在的过程, 在该过程中不需要思考实际应用目标, 其产出是一般知识以及对自然法则和规律的理解(Rubio et al., 2010); 而临床研究者聚焦于将研究结果更加直接地运用到真实世界中, 包括患者导向研究(Patient-oriented research)、流行病学和行为研究以及成果研究和健康服务研究(NIH, 2001)。转化研究这一术语最早出现在1993年Medline搜索中, 但是上世纪90年代的医学文献中只有很少的文章与该术语相关联, 而且相关的文章也大都关于癌症研究的。那时, 关于癌症的文献倾向使用“转化研究”来指代包含不同类型研究的工作(例如, 覆盖基础和临床研究两方面的免疫学研究)或者在某一特殊研究类型中包含不同学科的工作(例如, 涉及分子遗传学和免疫学两种学科的基础研究)(Rubio et al., 2010)。时至今日, 不同领域的研究者在此定义上进行了大量尝试和工作。大体上说, 目前转化研究主要有两种路径: 一种是将基础研究的发现转化到临床运用(from bench to bedside); 另一种是将临床问题转化为基础研究(from bedside to bench)(Rubio et al., 2010)。

Wang, Heinssen, Oliveri, Wagner 和 Goodman (2009)提出转化研究包含两个步骤: 第一步是将实验室和前临床研究阶段所得的研究结果应用于人类的临床试验或研究; 第二步着眼于将临床试验或研究的结果迁移到日常生活中去, 以提高人类健康水平。在此过程中预防和治疗策略的成本效益在转化科学中也是非常重要的部分。不过上述只是一个单向的转化研究路径。Rubio 等(2010)以提高公共健康为长期目标, 将基础研究、患者导向研究和以人群为基础的研究(Population-based research)相整合, 提出了更加详细和更为成熟的转化研究多向模式。该模式分为3个步骤: 第一步探索基础研究和患者导向研究之间的作用, 以促进对疾病科学性的新理解或改善护理标准; 第二步加强患者导向研究和以人群为基础的研究两者之间的作用, 以改善患者的治疗效果, 实施更好方法促进人群的健康状况; 第三步提高基于实验室的基础研究和以人群为基础的研究之间的作用, 促进对人类健康和疾病更加深入的科学性理

解。在基础研究、患者导向研究和以人群为基础的研究中, 两两之间是双向的关系并且三者之间彼此动态地交互作用。广义上说, 患者导向研究和以人群为基础的研究实际上落入到更广泛的临床研究范围内。患者导向研究包括患者和健康个体的研究, 用于理解疾病和健康的机制, 决定治疗效果或者提供患者护理轨迹的决策分析; 而以人群为基础的研究则涉及流行病学、社会和行为科学、公共卫生、质量评估以及成本效益等方面。

总之, 转化研究作为一种新的视角, 为实验室的基础研究成果转化到临床运用提供了一个有前景的框架。本文就以抑郁症为例, 沿着从基础研究到其预防、临床诊断和治疗的这一转化研究路径, 详细探讨抑郁症神经成像转化研究的进展。

3 抑郁症的神经成像基础研究

神经成像作为认知神经科学研究最为主要的技术手段之一, 使人类有史以来第一次能直接观察到大脑的心理过程和认知活动, 成为近年来国际上该领域研究的趋势。同样, 这一技术在抑郁症领域的研究中也发挥着越来越重要的作用。借助神经成像技术, 研究者能够探讨到抑郁症患者的异常脑区, 这些脑区可能在结构或功能上异于正常人。如抑郁症患者的颞叶(temporal lobes)、海马、杏仁核、额叶(fontal lobes)、扣带前回(anterior cingulate cortex)、基底神经节(basal ganglia)和丘脑结构异于正常人。具体表现为, 抑郁症患者具有更小的左侧颞叶容量和海马容量; 与慢性抑郁症病人和正常人相比, 首发抑郁症患者的杏仁核灰质容量减少; 在严重的抑郁症患者中, 整个的前额叶容量和/或眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)容量减少; 抑郁症患者的吻侧扣带皮层(rostral cingulate cortex)的灰质容量减少, 并且这和疾病时程有显著正相关; 虽然基底神经节的结构和抑郁症的关系还不确定, 但是在难治型抑郁症患者中, 尾状核(the caudate nuclea)的灰质容量减少, 这异于康复的抑郁症患者和正常人; 抑郁症患者的丘脑灰质容量也减少(Bora, Fornito, Pantelis, & Yucel, 2012; Hastings, Parsey, Oquendo, Arango, & Mann, 2004; Neumeister et al., 2005; Vasic, Walter, Höse, & Wolf, 2008; Vythilingam et al., 2004)。虽然病人的人口学特征、所采用的成

像技术、分析方法和临床因素等可能导致结果存在变异,但是在抑郁症患者中存在显著的杏仁核、基底神经节、海马、眶额皮层、膝下扣带皮层(subgenual cingulate cortex, sgACC)和丘脑容量改变。

抑郁症是一种认知和情绪障碍,大量的行为和认知任务表明,抑郁症和负性认知偏差、学习和记忆能力受损、对奖赏的钝化反应、对惩罚的高度敏感以及受损的社会认知密切相关(Mathews & MacLeod, 2005; Whitmer, Frank, & Gotlib, 2012)。与此相对应,抑郁症患者在加工这些认知或社会性任务时,其大脑的激活模式也往往异于正常人。如 Davidson, Pizzagalli, Nitschke 和 Putnam (2002)认为抑郁症是一种情绪表征和调节障碍,与这些功能异常相关的脑区包括额叶皮层(prefrontal Cortex)、扣带回、海马和杏仁核。Gotlib 和 Hamilton (2008)认为抑郁症患者的情绪体验、表达和调节异常与杏仁核、膝下扣带回的过度激活以及背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)激活不足密切相关。Clark, Chamberlain 和 Sahakian (2009)列举了抑郁症患者常见的四种认知异常:执行控制、记忆、情感加工和反馈敏感性。这些功能改变所涉及到的神经回路包括额叶多个区域、皮层下区域(纹状体、丘脑)和颞叶结构(杏仁核、海马)的交互作用。

总之,抑郁症的神经成像基础研究表明,抑郁症患者的一些特定脑区的结构和功能都不同于正常人,这尤其表现在杏仁核、丘脑、海马和额叶皮层等部位。这为理解抑郁症的病因及其发病机制提供了新的证据。基于这些研究成果,可以为抑郁症的预防、诊断和治疗的转化研究提供新的视角。

4 神经成像研究与抑郁症预防

鉴于抑郁症治疗的复杂性,为了减少抑郁症的巨大疾病负担,越来越多的研究者认为抑郁症的早期识别和预防能起到更好的效果(Hetrick et al., 2008)。首先因为即使在理想的条件下,现有的药物和心理治疗所减少抑郁症的疾病负担不超过35% (Andrews & Wilkinson, 2002; Andrews, Issakidis, Sanderson, Corry, & Lapsley, 2004)。其次因为抑郁症首发阶段的早期有效干预能够减少其复发的可能性,后者随着病程的进展,将变得更

为频繁。Harrington 和 Clarke (1998)研究表明,假如抑郁症患者能够早在13岁时被成功治愈,那么其在16岁时患复发抑郁症的风险将减少大约10%。

流行病学的调查研究发现,青少年早期是抑郁症的高发期,且女性得抑郁症的概率要显著高于男性,如美国青少年中15%~20%患有重度抑郁(Lewinsohn & Essau, 2002);而在我国约有42.3%的中学生存在轻度抑郁(冯正直,张大均,2005)。此外,抑郁症父母的子代在青少年期患抑郁症的风险是健康父母的子代的3~5倍(Hammen, 2009)。尤其是母亲抑郁与其女性子代的早发和更严重的抑郁相关(Lieb, Isensee, Höfner, Pfister, & Wittchen, 2002)。因此,抑郁症父母的子代,尤其是抑郁症母亲的女性子代,是抑郁症的高发群体,对其大脑结构和功能的神经成像研究可以探究抑郁症的风险因素。如 Chen, Hamilton 和 Gotlib (2010)的研究表明抑郁症患者的女儿比正常人的女儿有更少的双侧海马灰质密度,并且前者的左侧海马容量减低。Joormann, Cooney, Henry 和 Gotlib (2012)通过负性情绪诱发和自动情绪调节任务,比较了抑郁症母亲的女儿和正常母亲的女儿,发现前者出现更多的杏仁核和腹外侧前额叶皮层(ventrolateral prefrontal cortex)激活;而在自动情绪调节过程中,后者出现更大的背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex)和背侧前扣带回皮层(dorsal anterior cingulate cortex)激活。Mannie, Harmer, Cowen 和 Norbury (2010)采用不同认知负荷的口头工作记忆任务(1-2-3-back vs 0-back),对父母患有抑郁症但其本人没有抑郁症病史的年轻人和父母及其本人没有抑郁症的年轻人的比较发现,虽然两组的总体认知能力是相似的(操作准确性和反应潜伏期没有显著差异),但是前者比后者在外侧枕叶皮层(lateral occipital cortex)、颞上皮层(superior temporal cortex)和顶上皮层(superior parietal cortex)有更大的激活水平。

抑郁的认知理论认为负性的认知偏差(如注意偏差、记忆偏差和解释偏差等)是抑郁症的认知易感性因素(Mathews & MacLeod, 2005)。在压力情境下,认知易感性高的个体更容易产生抑郁症。因此,高认知易感性也是抑郁症的风险因素,对其相关脑机制的探讨可以为抑郁症的早期预防提供新的参考。如 Zhong 等(2011)采用情绪匹配

任务, 使用 fMRI 检验未服药的抑郁症患者、具有认知易感性的非抑郁症被试和没有抑郁症的正常被试, 发现与正常被试相比, 抑郁症患者有更强的左侧杏仁核激活和更弱的左侧背外侧前额叶皮层激活水平。相似地, 与正常被试相比, 高认知易感性被试有更高的双侧杏仁核激活和更低的双侧背外侧前额叶皮层激活水平。高认知易感性被试在脑机制上可能表现为对情绪刺激的前额叶的减弱反应和杏仁核的增强反应。

总之, 最近对抑郁症高风险人群的神经成像研究表明, 与健康对照组相比, 该群体特定脑区的结构和功能都存在异常。这些异常出现在抑郁症发作之前, 可能影响抑郁症的发展进程。因此, 借助这些脑成像的证据, 有助于超越以往的问卷调查和行为学指标, 更加敏感地甄别抑郁症的高风险人群, 从而对其进行早期有效预防和干预, 有助于减少其抑郁症发作风险, 将损失降低到最低程度。

5 神经成像研究与抑郁症诊断

当前抑郁症的临床评估主要采用疾病分类学的方法, 根据临床访谈诊断体系(如精神障碍诊断原则和统计手册第四版 DSM-IV、国际疾病分类第十版 ICD-10 和中国精神障碍分类与诊断标准第3版 CCMD-3), 通过病人或其家属的口头报告和临床医生的直接观察来判断病人是否具有症状以及具有何种症状, 最终做出是否有抑郁症的诊断结果。如根据 DSM-IV, 抑郁症的诊断标准是在连续两周的时间里, 病人表现出九个症状(抑郁心境、兴趣或快感缺乏、体重减轻、失眠、精神运动兴奋或迟缓、疲劳无精力、无价值或负罪感、无法思维或集中注意力、反复出现死或自杀念头、自杀的企图或计划)中的五个以上。这些症状必须是病人以前没有的或者极轻的。并且抑郁症的诊断至少包括抑郁心境、兴趣或快感缺乏这两个症状中的一个。根据这些规范化的评估体系, 可以改善我们对患者的认识, 对抑郁症做出相对比较准确的判断。但是, 由于抑郁症的症状诊断采用全或否的方式、自我报告和临床观察的方法具有较强的主观性, 尤其是抑郁症作为一种复杂的精神障碍, 在不同人中甚至在同一个人不同时期中都会表现出许多异质性的情绪、认知和运动症状, 这些因素可能使抑郁症的诊断出现误差, 需要进

一步完善。

神经成像技术的发展, 尤其是抑郁症神经成像的基础研究, 为抑郁症的诊断和鉴别提供了一条非常有价值的发展路径。其中, 抑郁症的生物标记研究是近年来精神障碍领域的一个研究热点。当前抑郁症的诊断主要依靠于可操作化的诊断系统, 但是抑郁症具有不同的生理机制, 不同生理因素导致的抑郁症在临床症状上的表现可能是重叠的, 生物标记就能很好地应对这一难题。因此, 借助基础研究所发现的抑郁症的生物标记, 可能是改善抑郁症患者准确识别和识别速度的非常重要的一环。

5.1 抑郁症诊断的生物标记

生物标记(biomarker)是一种可以客观测量和评估的特征, 可作为正常生理过程、病理过程或者治疗干预的药物反映的指标(Masdeu, 2011)。NIH 生物标记和替代终点(surrogate endpoint)的工作组认为存在 3 种水平的生物标记: 0 型生物标记用于追踪疾病的自然进程; 1 型生物标记用于检验干预的效果, 连同试验化合物所熟知的作用机理, 但和临床结果没有精确的关系; 替代终点 2 型生物标记用于预测临床结果(Wong, Tauscher, & Grunder, 2009)。生物标记在疾病诊断上产生价值, 需要具备以下几个条件: 第一, 在甄别和区分不同的障碍方面有非常高的敏感性和特异性(>80%) (Ritsner & Gottesman, 2009); 第二, 为了确保它们可用于日常临床实践, 生物标记是可再生的、可信的、便宜的、非入侵的和容易获得的(Ritsner & Gottesman, 2009)。由于识别生物标记并调查它们之间的相互作用有助于揭示疾病的病理生理原因, 长久来看有助于发展基于生理而不是行为症状导向的疾病分类体系, 这可能有助于改善抑郁症的诊断。

Marquand, Mourão-Miranda, Brammer, Cleare 和 Fu (2008)对完成口头工作记忆任务的被试进行 fMRI 扫描, 来探究抑郁症诊断的生物标记。他们发现, 2-back 任务具有最高的准确率, 为 68%。由于抑郁症患者在表情加工上存在问题, Fu 等(2008)采用对悲伤表情和中性表情的神经反应来鉴别抑郁症, 其中中等强度悲伤表情的准确率为 74%, 高强度悲伤表情的准确率为 76%, 中性表情的准确率为 87%。鉴于抑郁症和早期不良依恋之间的关系, Zhang, Yaseen, Galynker, Hirsch 和 Winston

(2011)采用 fMRI, 比较抑郁症患者和正常被试在观看母亲照片、朋友照片和陌生人照片时的脑激活模式, 采用主成分回归方法(a principal component regression method, PCR), 发现 BA-32 的活动模式能够识别抑郁症患者。该方法与 BDI-II 和临床精神病访谈的诊断一致性为 89%, 敏感性为 85.7%, 特异性为 92.8%。一些研究者(Hahn et al., 2011)认为由于抑郁症具有多个症状, 不同症状可能涉及到多种神经过程, 从而单个生物标记(如与单个病理异常过程或症状相关的神经反应)在预测复杂症状模式的疾病上是有难度的。因此, 他们主张采用合成的生物标记来诊断抑郁症。Hahn 等(2011)基于 3 个任务(对中性表情、大奖赏和安全线索的反应)的全脑神经反应模式, 采用模式再认算法(pattern-recognition algorithms), 发现综合多个生物标记的决策树算法(decision tree algorithm)对抑郁症的诊断正确率为 83%(敏感性为 80%, 特异性为 87%), 比仅用单个生物标记的准确率提高了 11%。

5.2 难治型抑郁症与非难治型抑郁症的区别

尽管抑郁症治疗方法在不断更新, 但是大概 15%~30%的抑郁症病人对治疗方法存在排斥, 导致巨大的个人、社会和经济负担(Berlim & Turecki, 2007)。其中, 当至少 2 种来自不同药理类别的规范化抗抑郁药物对抑郁症症状不能产生显著的改善时, 这种抑郁症就可以称为难治型抑郁症(Berlim & Turecki, 2007; Stimpson, Agrawal, & Lewis, 2002)。因此, 发展针对这一群体的更有效治疗方法需要对其神经生物基础有更深刻的认识。

Wu 等(2011)采用静息态功能成像, 根据区域同步分析(Regional homogeneity analysis), 发现与正常人和非难治型抑郁症患者相比, 难治型抑郁症患者有更多脑区改变的区域同步。Guo 等(2012)也采用了静息态功能成像, 基于一致性的 ReHo (Cohe-ReHo)方法, 对比了难治型抑郁症患者和治疗敏感(treatment-sensitive)的抑郁症患者的大脑结构, 发现小脑部位的更低的 ReHo 值可以作为区分前者与后者的标记, 它具有 83%的敏感性和 86%的特异性。

5.3 双相障碍与单相抑郁症的区别

由于在双相障碍(Bipolar disorder)中, 抑郁症状比躁狂症状更为普遍, 且在双相障碍和单相抑

郁症中都存在较高的亚临床躁狂症状, 从而导致在临床领域中将 60%的双相障碍诊断为抑郁症或复发性单相障碍, 从而耽误合适的治疗, 导致许多双相障碍患者的病情恶化(de Almeida & Phillips, 2013)。因此, 区分双相障碍和单相抑郁症是一个重要的临床挑战。识别双相障碍的生物标记可能有助于区分双相障碍和单相抑郁症, 并最终优化所有抑郁症患者的临床和功能结果。

Konarski 等(2008)综合比较了单相抑郁症和双相障碍的神经结构成像, 发现皮层下结构, 尤其是纹状体、杏仁核和海马可以用来区分单相抑郁症和双相障碍。神经成像的研究发现双相障碍比单相抑郁症有更大范围的白质连接异常和白质高度浓缩(hyperintensities), 缰核容量(habenula volume)减少以及在情绪调节和注意控制神经环路上有不同的功能异常模式。从不同的病理生理过程, 尤其是情绪调节、奖赏和注意的神经环路可以区分双相障碍和单相抑郁症(de Almeida & Phillips, 2013)。

Lawrence 等(2004)对比了双相障碍和单相抑郁症对轻度到重度恐惧、快乐和悲伤表情的功能性成像的神经反应, 发现与单相抑郁症患者相比, 双相障碍患者对快乐和悲伤表情有更强的皮层下和腹侧前额叶皮层(ventral prefrontal cortical)激活。De Almeida 等(2009)采用两个事件相关的范式——分别评定快乐和悲伤表情的情绪强度, 通过动态因果模型检验双相障碍和单相抑郁症在支持情绪调节左右脑区中的杏仁核与眶内侧前额叶皮层(orbitomedial prefrontal cortex, OMPFC)的有效连接, 发现在快乐评定任务中异常的、左侧自上而下眶内侧前额叶皮层-杏仁核以及右侧的、自下而上的杏仁核-眶内侧前额叶皮层有效连接能够区分单相抑郁症和双相障碍。

Bertocci 等(2012)采用面部表情的 n-back 任务, 通过高记忆负荷(2-back)和低记忆负荷(0-back)条件, 检验她们对情绪性分心物的情绪调节的执行控制的脑机制, 发现单相抑郁症女性组比双相障碍女性组和正常女性组在高记忆负荷条件下, 中性表情分心物诱发了更大的双侧和左侧背侧前中扣带皮层(dorsal anterior midcingulate cortex, dAMCC)激活水平, 且两个抑郁症组的双侧壳核(bilateral putamen)激活水平大于正常组。在快乐表情分心物的高记忆条件下, 单相抑郁症

的女性比正常女性诱发了更大的左侧壳核激活水平。因此,在情绪调节的注意控制的神经环路上功能异常,尤其是背侧前中扣带皮层上的差异,是区分单相抑郁症和双相障碍女性的一个潜在神经成像测量指标。

6 神经成像研究与抑郁症治疗

目前抑郁症治疗主要采用心理和药物两方面的治疗。在心理治疗方面,临床上更多地使用认知行为疗法和人际关系疗法。这两种疗法共有3个目标:(1)旨在改善抑郁症患者处理压力事件的方式和有问题的人际关系,以此来提高他们问题解决的能力;(2)修正患者关于他们自己和关系的角度;(3)尝试帮助个体调节压力情绪状态(Frewen, Dozois, & Lanius, 2008)。特别是在心理干预和神经成像技术相结合来短期治疗重度抑郁症上已取得令人欣喜的结果,有研究者利用PET、SPECT技术发现进行人际关系疗法且从未参与过药物治疗的抑郁症个体,与治疗前相比,其大脑的右侧前额叶、左侧前扣带回皮层、左侧脑岛和左侧颞叶皮层的葡萄糖代谢率降低(Brody et al., 2001),整个治疗过程右侧后扣带回的脑血流量明显增加(Martin, Martin, Rai, Richardson, & Royall, 2001)。同样,利用认知行为疗法也发现治疗后抑郁个体大脑代谢活动的变化并且得到明显改善(Goldapple et al., 2004; Siegle, Carter, & Thase, 2006)。此外,最近的一项研究还表明心理动力学疗法对抑郁症患者进行长期干预取得一定的进展,他们发现患者的前额叶-边缘系统功能(包括左海马、杏仁核、膝下扣带回和内侧前额叶皮层)在治疗前有较高程度的激活,而在历时15个月的治疗后激活程度明显降低,这意味着抑郁症状的减轻(Buchheim et al., 2012)。

当前的药物治疗主要针对一元胺系统,但是将近1/3的病人在第一次开药后复发,抗抑郁药物见效慢,药物治疗需要至少4到6周时间来甄别药物治疗有效者和无效者。Lisiecka等(2011)基于fMRI技术并采用两种常见的抗抑郁症药物,即文法拉辛或米尔塔扎平(venlafaxine或者mirtazapine),对抑郁症患者进行四周的随机临床治疗,采用表情匹配任务,考察在治疗前和治疗后的眶额叶皮层功能连接,发现在治疗前左侧运动区和眶额叶皮层区更高的功能连接是治疗有效

者的特征。而治疗无效者的特征是更高的眶额叶皮层和小脑的连接。反应的强度与左侧眶额叶皮层、尾状核、丘脑的功能连接正相关。文法拉辛和米尔塔扎平治疗纵向改变的差异体现在运动区、小脑、扣带回(cingulate gyrus)和角回(angular gyrus)。此外,药物治疗对许多病人会产生很多的副作用并且在长期可能复发。因此,对于新的抗抑郁药物的评估和开发也是非常重要的。例如,选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)治疗方法的有效性已遭到质疑,McCabe, Mishor, Cowen 和 Harmer (2010)利用西酞普兰(Citalopram)对患者进行短期治疗时发现这种抗抑郁药能同时降低奖赏或厌恶刺激的神经加工,造成抑郁所呈现的动机降低和快感缺乏状态,也可用来解释SSRI治疗期间患者所表现出的情感迟钝体验。相反地,去甲肾上腺素再摄取抑制剂瑞波西汀(Reboxetine)的使用能促进对奖赏刺激在内侧眶额叶皮层(medial orbitofrontal cortex)的激活反应。近期的一项研究使用抗抑郁药依他普伦(Escitalopram)对重抑郁患者进行治疗,同时利用fMRI考察患者在负性情绪图片呈现和预期过程中的神经激活,发现在治疗前当患者对负性图片有所预期时,杏仁核有更大的激活,即使没有预期线索,当患者看到负性图片时,前额叶也有明显的激活;而在治疗之后杏仁核和前额叶的激活程度都明显降低(Rosenblau et al., 2012),说明该药物能够改变抑郁症患者异常的情绪加工的神经机制并使其趋于正常化。当然,在迫切需要开发治疗抑郁症的新药物的同时也面临着问题,新的开发方法的出现很大程度上受前临床方法的不良预测效度的影响。缺乏前临床和临床方法之间的共同靶点(endpoints)也是开发新药物的一个不足。

除此之外,伴随着神经成像技术的发展,抑郁症在神经生物标记上的发现有助于深入了解其病因、机制及制定更合理的治疗方法。经过抗抑郁治疗后,严重的抑郁症患者在观看悲伤的情绪图片时,与治疗之前相比,个体表现出在大脑的右侧膝下扣带回和视觉皮层的反应的效应值下降,这说明对负性面孔的反应与临床治疗的改善有关,特别表现在膝下扣带回这一生物标记上(Keedwell et al., 2009)。Pizzagalli (2011)通过元分析发现吻侧前扣带皮层(rostral anterior cingulate cortex, rACC)在静息状态下活动的增强是非常具有前景

的,有助于抑郁症取得更好疗效的预测指标。

7 研究展望

虽然抑郁症的神经成像转化研究有助于早期识别抑郁症的高危人群(如抑郁父母的青少年子代尤其是抑郁母亲的女性子代和高认知易感性的群体),提供抑郁症诊断的有效生物标记,进一步区分难治型抑郁症和非难治型抑郁症、双相障碍和单相抑郁症;并有助于进一步评估心理治疗和药物治疗的干预效果和开发新药物。但是,还有以下问题有待进一步的解决。

第一,转化研究是个双向自由流通过程,一方面是从基础到临床,将基础研究的成果快速转化到临床应用领域,为疾病的预防、诊断和治疗提供更先进的理念、手段、工具和方法;另一方面从临床到基础,将临床问题进一步转入相应的基础领域进行深入研究。但是在现实情境中,基础研究和临床研究(或科学与实践)之间一直存在很大的鸿沟。一方面,国家投入大量的科研经费从事基础研究,并产生众多的科研成果,但是这些成果却鲜为临床工作者所知和应用;另一方面,临床工作者对治疗为什么会起作用以及用于解释病人改变的具体何种因果机制还知之甚少。如Johnson (2004)将心理治疗人员的现状概括为“当治疗者想明确地叙述问题、描绘治疗目标或者关注治疗阶段中的历时变化过程时,往往没有一致的、综合的和研究所支撑的图景。”因此,为了进一步促进转化研究的成果,基础研究者和临床运用者的有效沟通非常重要。这方面可以借鉴精神分裂症领域的成功经验。为了更好地运用认知神经科学的转化研究,开发针对精神分裂症认知损伤的新干预方法,这一领域的研究者组织了3次国际性会议,召集了这一领域众多知名学者,分阶段讨论了用于精神分裂症治疗方法开发的认知机制、用于认知神经科学临床转化研究的认知范式(涉及工作记忆、执行控制、注意、长时记忆、知觉和社会认知)选择和相应的神经成像生物标记(Barch et al., 2009; Carter et al., 2008, 2011)。同样,抑郁症是种认知和情绪障碍,相关的基础研究积累了大量的抑郁症的认知机制、实验范式和神经成像生物标记的研究成果,有待这一领域的学者针对抑郁症临床运用问题,进行更有效的整理、归纳并提出主要的解决方法。

第二,从基础研究到临床运用是个多阶段过程。第一阶段是利用神经成像基础研究的成果并将它们转化为更有效的预防、诊断和治疗干预手段。第二阶段是将新的方法转化到日常的临床实践和健康决策上去(Wang, Heinssen, Oliveri, Wagner, & Goodman, 2009)。虽然当前抑郁症的神经成像转化研究在第一阶段取得了较大的成绩,但是第二阶段的进展还非常缓慢。这主要有以下几个原因:首先,相关研究的数量、变异的结果和较少独立的效度验证试验表明这方面的研究还处在婴儿期(Schleim & Roiser, 2009)。现有研究所采用的被试数量较少,这导致了实验的外部效度较低,已有的研究结果是否能够推广运用到临床情境中更多的病人身上还需要更加深入的研究。而且,研究结果的稳定性和高效性有待进一步验证,因为抑郁症病人组与正常组所得到的差异显著性结果并不一定适用于某个特定的抑郁症患者。此外,临床情境中的干预方法运用强调其成本收益,神经成像转化研究的运用缺乏这方面证据的支撑。其次,由于设备昂贵的费用,对于大多数的临床心理学家和门诊部来说,神经成像不容易获得。

第三,抑郁症的神经成像转化研究是个复杂和系统性的问题,需要促进多学科的合作和相关人才的培养。如需要熟知抑郁症临床现象(如抑郁症的进程、治疗方法和预后等)的临床心理学家、懂得神经成像技术的放射学家和工程师以及擅长数据处理的数学家(如模式识别算法、决策树算法和机器学习等),这样才能克服技术壁垒,更好地将神经成像技术运用于抑郁症的临床中去。当然,长期行之有效的办法是相关人才的培养。如为学生提供临床心理学和神经成像相关领域的必要课程,使之具有这方面的坚实基础。

第四,具体到一些研究主题,还有许多问题有待更深入的研究。首先,针对抑郁症的预防,如何避免神经成像研究所带来的负面影响,如针对抑郁症高风险的青少年人群,相关神经成像研究发现的结果是否会改变自己或他人对其的态度,并进而影响其环境中的父母、教师和医生的信念、践行和决策,产生污名效应。其次,针对抑郁症的诊断,由于抑郁症产生根源有遗传、生理和环境等诸多因素,如何整理来自神经成像、基因和临床访谈等方面的证据,妥善解决多方法取向问题

(a multi-method approach, 由不同方法所产生的相互冲突的结果解释问题)也有待进一步研究。由于机制跟原因是不一样的, 虽然抑郁症的神经成像转化研究阐释了许多抑郁症重要的机制, 但是什么使这些机制转化为行为还不清楚。现有的大多数研究发现抑郁症神经成像的生物标记与抑郁症症状的关系仅仅是相关关系而非因果关系。然后, 抑郁症的生物标记是状态性的, 还是特质性的, 这还不甚清楚。以上问题都需求助于纵向研究。由于抑郁症的临床表现具有很大异质性, 因此, 为了提高抑郁症诊断的准确率, 还需要进一步探讨如何发现和整合多个生物标记来鉴别单相抑郁症与容易混淆的情绪障碍(如 I 型双相障碍、II 型双相障碍和焦虑症等)。接着, 针对抑郁症的治疗, 还需要深入探讨抑郁症神经成像与不同治疗方法(如不同心理治疗、药物治疗)、治疗时程(短期和长期)、预后(短期和长期)和改善症状的类别(如消极情绪、快感缺乏等)之间的关系, 以发现更有效的干预方法和开发新的药物。最后, 新近出现的抑郁症神经成像干预技术, 如经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和深层脑部刺激术(Deep brain stimulation, DBS)有助于治疗抑郁症, 其临床运用有待进一步研究(Clark et al., 2009)。

参考文献

- 冯正直, 张大均. (2005). 中学生抑郁症状的流行病学特征研究. *中国行为医学科学*, 14, 103–105.
- Andrews, G., & Wilkinson, D. D. (2002). The prevention of mental disorders in young people. *Medical Journal of Australia*, 177, S97–S100.
- Andrews, G., Issakidis, C., Sanderson, K., Corry, J., & Lapsley, H. (2004). Utilising survey data to inform public policy: Comparison of the cost-effectiveness of treatment of ten mental disorders. *British Journal of Psychiatry*, 184, 526–533.
- Barch, D. M., Carter, C. S., Arnsten, A., Buchanan, R. W., Cohen, J. D., Geyer, M., ... Heinssen, R. (2009). Selecting paradigms from cognitive neuroscience for translation into use in clinical trials: Proceedings of the third CNTRICS meeting. *Schizophrenia Bulletin*, 35, 109–114.
- Berlim, M. T., & Turecki, G. (2007). Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: A review of current concepts and methods. *Canadian Journal of Psychiatry*, 52, 46–54.
- Bertocci, M. A., Bebko, G. M., Mullin, B. C., Langenecker, S. A., Ladouceur, C. D., Almeida, J. R. C., & Phillips, M. L. (2012). Abnormal anterior cingulate cortical activity during emotional n-back task performance distinguishes bipolar from unipolar depressed females. *Psychological Medicine*, 42, 1417–1428.
- Bora, E., Fornito, A., Pantelis, C., & Yucel, M. (2012). Gray matter abnormalities in Major Depressive Disorder: A meta-analysis of voxel based morphometry studies. *Journal of Affective Disorders*, 138, 9–18.
- Bortolotti, B., Menchetti, M., Bellini, F., Montaguti, M. B., & Berardi, D. (2008). Psychological interventions for major depression in primary care: A meta-analytic review of randomized controlled trials. *General Hospital Psychiatry*, 30, 293–302.
- Brody, A. L., Saxena, S., Stoessel, P., Gillies, L. A., Fairbanks, L. A., Alborzian, S., ... Baxter, L. R. (2001). Regional brain metabolic changes in patients with major depression treated with either paroxetine or interpersonal therapy: Preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 58, 631–640.
- Buchheim, A., Viviani, R., Kessler, H., Kächele, H., Cierpka, M., Roth, G., ... Taubner, S. (2012). Changes in prefrontal-limbic function in major depression after 15 months of long-term psychotherapy. *PLoS One*, 7(3), e33745.
- Carter, C. S., Barch, D. M., Buchanan, R. W., Bullmore, E., Krystal, J. H., Cohen, J., ... Heinssen, R. (2008). Identifying cognitive mechanisms targeted for treatment development in schizophrenia: An overview of the first meeting of the cognitive neuroscience treatment research to improve cognition in schizophrenia initiative. *Biological Psychiatry*, 64, 4–10.
- Carter, C. S., Barch, D. M., Bullmore, E., Brelling, J., Buchanan, R. W., Butler, P., ... Wykes, T. (2011). Cognitive neuroscience treatment research to improve cognition in schizophrenia II: Developing imaging biomarkers to enhance treatment development for schizophrenia and related disorders. *Biological Psychiatry*, 70, 7–12.
- Chen, M. C., Hamilton, J. P., & Gotlib, I. H. (2010). Decreased hippocampal volume in healthy girls at risk of depression. *Archives of General Psychiatry*, 67, 270–276.
- Clark, L., Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2009). Neurocognitive mechanisms in depression: Implications for treatment. *Annual Review of Neuroscience*, 32, 57–74.
- Cuijpers, P., van Straten, A., Andersson, G., & van Oppen, P. (2008). Psychotherapy for depression in adults: A meta-analysis of comparative outcome studies. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 76, 909–922.
- Cuijpers, P., van Straten, A., van Oppen, P., & Andersson, G.

- (2008). Are psychological and pharmacologic interventions equally effective in the treatment of adult depressive disorders? A meta-analysis of comparative studies. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69, 1675–1685.
- Davidson, R. J., Pizzagalli, D., Nitschke, J. B., & Putnam, K. (2002). Depression: Perspectives from affective neuroscience. *Annual Review of Psychology*, 53, 545–574.
- De Almeida, J. R. C., & Phillips, M. L. (2013). Distinguishing between unipolar depression and bipolar depression: Current and future clinical and neuroimaging perspectives. *Biological Psychiatry*, 73, 111–118.
- De Almeida, J. R. C., Versace, A., Mechelli, A., Hassel, S., Quevedo, K., Kupfer, D. J., & Phillips, M. L. (2009). Abnormal amygdala-prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression. *Biological Psychiatry*, 66, 451–459.
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53, 649–659.
- Frewen, P. A., Dozois, D. J., & Lanius, R. A. (2008). Neuroimaging studies of psychological interventions for mood and anxiety disorders: Empirical and methodological review. *Clinical Psychology Review*, 28, 228–246.
- Fu, C. H. Y., Mourao-Miranda, J., Costafreda, S. G., Khanna, A., Marquand, A. F., Williams, S. C. R., & Brammer, M. J. (2008). Pattern classification of sad facial processing: Toward the development of neurobiological markers in depression. *Biological Psychology*, 63, 656–662.
- Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S., & Mayberg, H. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: Treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Archives of General Psychiatry*, 61, 34–41.
- Gotlib, I. H., & Hamilton, P. H. (2008). Neuroimaging and depression: Current status and unresolved issues. *Current Directions in Psychological Science*, 17, 159–163.
- Guo, W. B., Liu, F., Chen, J. D., Gao, K. M., Xue, Z. M., Xu, X. J., ... Zhao, J. P. (2012). Abnormal neural activity of brain regions in treatment-resistant and treatment-sensitive major depressive disorder: A resting-state fMRI study. *Journal of Psychiatric Research*, 46, 1366–1373.
- Hahn, T., Marquand, A. F., Ehli, A. C., Dresler, T., Kittel-Schneider, S., Jarczok, T. A., ... Fallgatter, A. J. (2011). Integrating neurobiological markers of depression. *Archives of General Psychiatry*, 68, 361–368.
- Hammen, C. (2009). Children of depressed parents. In I. H. Gotlib & C. Hammen (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 275–297). New York: Guilford Press.
- Harrington, R., & Clarke, A. (1998). Prevention and early intervention for depression in adolescence and early adult life. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 248, 32–45.
- Hastings, R. S., Parsey, R. V., Oquendo, M. A., Arango, V., & Mann, J. J. (2004). Volumetric analysis of the prefrontal cortex, amygdala, and hippocampus in major depression. *Neuropsychopharmacology*, 29, 952–959.
- Hetrick, S. E., Parker, A. G., Hickie, I. B., Purcell, R., Yung, A. R., & McGorry, P. D. (2008). Early identification and intervention in depressive disorders: Towards a clinical staging model. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 77, 263–270.
- Johnson, S. M. (2004). Attachment theory: A guide for healing couple relationships. In W. S. Rholes & J. A. Simpson (Eds.), *Adult attachment: Theory, research, and clinical implications* (pp. 367–387). New York: Guilford Press.
- Joormann, J., Cooney, R. E., Henry, M. L., & Gotlib, I. H. (2012). Neural correlates of automatic mood regulation in girls at high risk for depression. *Journal of Abnormal Psychology*, 121, 61–72.
- Keedwell, P., Drapier, D., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M., & Phillips, M. (2009). Neural markers of symptomatic improvement during antidepressant therapy in severe depression: Subgenual cingulate and visual cortical responses to sad, but not happy, facial stimuli are correlated with changes in symptom score. *Journal of Psychopharmacology*, 23, 775–788.
- Keller, M. B., Lavori, P. W., Mueller, T. I., Endicott, J., Coryell, W., Hirschfeld, R. M. A., & Shea, T. (1992). Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Archives of General Psychiatry*, 49, 809–816.
- Konarski, J. Z., McIntyre, R. S., Kennedy, S. H., Rafi-Tari, S., Soczynska, J. K., & Ketter, T. A. (2008). Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: Bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disorder*, 10, 1–37.
- Lawrence, N. S., Williams, A. M., Surguladze, S., Giampietro, V., Brammer, M. J., Andrew, C., ... Phillips, M. L. (2004). Subcortical and ventral prefrontal cortical neural responses to facial expressions distinguish patients with bipolar disorder and major depression. *Biological Psychiatry*, 55, 578–587.
- Lewinsohn, P. M., & Essau, C. A. (2002). Depression in adolescents. In C. L. Hammen & I. H. Gotlib (Eds.), *Handbook of depression* (pp. 541–559). New York: Guilford Press.
- Lieb, R., Isensee, B., Höfler, M., Pfister, H., & Wittchen, H. U. (2002). Parental major depression and the risk of depression and other mental disorders in offspring: A

- prospective-longitudinal community study. *Archives of General Psychiatry*, 59, 365–374.
- Lisiecka, D., Meisenzahl, E., Scheuerecker, J., Schoepf, V., Whitty, P., Chaney, A., ... Frodl, T. (2011). Neural correlates of treatment outcome in major depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14, 521–534.
- Mannie, Z. N., Harmer, C. J., Cowen, P. J., & Norbury, R. (2010). A functional magnetic resonance imaging study of verbal working memory in young people at increased familial risk of depression. *Biological Psychiatry*, 67, 471–477.
- Masdeu, J. C. (2011). Neuroimaging in psychiatric disorders. *Neurotherapeutics*, 8, 93–102.
- Mathews, A., & MacLeod, C. (2005). Cognitive vulnerability to emotional disorders. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 167–195.
- Marquand, A. F., Mourão-Miranda, J., Brammer, M. J., Cleare, A. J., & Fu, C. H. Y. (2008). Neuroanatomy of verbal working memory as a diagnostic biomarker for depression. *Neuroreport*, 19, 1507–1511.
- Martin, S. D., Martin, E., Rai, S. S., Richardson, M. A., & Royall, R. (2001). Brain blood flow changes in depressed patients treated with interpersonal psychotherapy or venlafaxine hydrochloride: Preliminary findings. *Archives of General Psychiatry*, 58, 641–648.
- McCabe, C., Mishor, Z., Cowen, P. J., & Harmer, C. J. (2010). Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Biological Psychiatry*, 67, 439–445.
- National Institutes of Health. (2001). Glossary of Terms for Human Subjects Protection and Inclusion Issues. 2, Retrieved January 30, 2013, from http://grants.nih.gov/grants/peer/tree_glossary.pdf.
- Neumeister, A., Wood, S., Bonne, O., Nugent, A. C., Luckenbaugh, D. A., Young, T., ... Drevets, W. C. (2005). Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biological Psychiatry*, 57, 935–937.
- Pinquart, M., Duberstein, P. R., & Lyness, J. M. (2008). Treatments for later-life depressive conditions: A meta-analytic comparison of pharmacotherapy and psychotherapy. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1493–1501.
- Pizzagalli, D. A. (2011). Frontocingulate dysfunction in depression: Toward biomarkers of treatment response. *Neuropsychopharmacology*, 36, 183–206.
- Ritsner, M. S., & Gottesman, I. I. (2009). Where do we stand in the quest for neuropsychiatric biomarkers and what next? In M. S. Ritsner (Eds.), *The Handbook of Neuropsychiatric Biomarkers, Endophenotypes and Genes* (pp. 3–17). New York: Springer.
- Rosenblau, G., Sterzer, P., Stoy, M., Park, S., Friedel, E., Heinz, A., ... Ströhle, A. (2012). Functional neuroanatomy of emotion processing in major depressive disorder is altered after successful antidepressant therapy. *Journal of Psychopharmacology*, 26, 1424–1433.
- Rosenthal, M. Z., Gratz, K. L., Kosson, D. S., Cheavens, J. S., Lejuez, C. W., & Lynch, T. R. (2008). Borderline personality disorder and emotional responding: A review of the research literature. *Clinical Psychology Review*, 28, 75–91.
- Rubio, D., Schoenbaum, E. E., Lee, L. S., Schteingart, D. E., Marantz, P. R., Anderson, K. E., ... Esposito, K. (2010). Defining translational research: Implications for training. *Academic Medicine*, 85, 470–475.
- Schleim, S., & Roiser, J. P. (2009). fMRI in translation: The challenges facing real-world applications. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 63.
- Seminowicz, D. A., Mayberg, H. S., McIntosh, A. R., Goldapple, K., Kennedy, S., Segal, Z., & Rafi-Tari, S. (2004). Limbic-frontal circuitry in major depression: A path modeling meta-analysis. *NeuroImage*, 22, 409–418.
- Siegle, G. J., Carter, C. S., & Thase, M. E. (2006). Use of fMRI to predict recovery from unipolar depression with cognitive behavior therapy. *American Journal of Psychiatry*, 163, 735–738.
- Stimpson, N., Agrawal, N., & Lewis, G. (2002). Randomised controlled trials investigating pharmacological and psychological interventions for treatment-refractory depression Systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, 181, 284–294.
- Vasic, N., Walter, H., Höse, A., & Wolf, R. C. (2008). Gray matter reduction associated with psychopathology and cognitive dysfunction in unipolar depression: A voxel-based morphometry study. *Journal of Affective Disorders*, 109, 107–116.
- Vythilingam, M., Vermetten, E., Anderson, G. M., Luckenbaugh, D., Anderson, E. R., Snow, J., ... Bremner, J. D. (2004). Hippocampal volume, memory, and cortisol status in major depressive disorder: Effects of treatment. *Biological Psychiatry*, 56, 101–112.
- Wang, P. S., Heinssen, R., Oliveri, M., Wagner, A., & Goodman, W. (2009). Bridging bench and practice: Translational research for schizophrenia and other psychotic disorders. *Neuropsychopharmacology*, 34, 204–212.
- Whitmer, A. J., Frank, M. J., & Gotlib, I. H. (2012). Sensitivity to reward and punishment in major depressive disorder: Effects of rumination and of single versus multiple experiences. *Cognition and Emotion*, 26,

- 1475–1485.
- Wong, D. F., Tauscher, J., & Gründer, G. (2009). The role of imaging in proof of concept for CNS drug discovery and development. *Neuropsychopharmacology*, 34, 187–203.
- World Health Organization. (2008). Burden of disease: DALYs. In *The global burden of disease: 2004 update* (pp. 40–49). Geneva: WHO.
- Wu, Q. Z., Li, D. M., Kuang, W. H., Zhang, T. J., Lui, S., Chan, R. C., ... Cong, Q. Y. (2011). Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI. *Human Brain Mapping*, 32, 1290–1299.
- Zhang, X., Yaseen, Z. S., Galynker, I. I., Hirsch, J., & Winston, A. (2011). Can depression be diagnosed by response to mother's face? A personalized attachment-based paradigm for diagnostic fMRI. *PLoS One*, 6(12), e27253.
- Zhong, M. T., Wang, X., Xiao, J., Yi, J. Y., Zhu, X. L., Liao, J., ... Yao, S. Q. (2011). Amygdala hyperactivation and prefrontal hypoactivation in subjects with cognitive vulnerability to depression. *Biological Psychology*, 88, 233–242.

Clinical Translation of Neuroimaging Research in Depression: A New Approach to Prevention, Diagnosis and Treatment of Depression

DAI Bibing; QU Zhiyi; LIU Huijun; YU Bin

(Institute of Psychology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

Abstract: Prevention, diagnosis and treatment of depression are main clinical challenges. The improvements in these fields are anticipated when new methods and techniques transcend traditional ones. The neuroimaging approach applied to translational research in depression provides a new breakthrough for achieving such aim, which refers to translate the neuroimage basic findings into clinical applications. The paper reviewed its latest findings and potential application value in the prevention, diagnosis and treatment of depression. Future directions are aimed at enhancing bidirectional transmission, placing more emphasis on turning innovations into everyday clinical practice and health decision-making, improving multidisciplinary cooperation and personal training, and requiring further research on specific topics during translational process.

Key words: depression; Neuroimage; translational research; clinic