

探寻“多动”和“抑郁”的共病机制

● 本报记者 张双虎

多动症、注意力缺陷问题和抑郁症、焦虑症等表现迥异的精神障碍之间,其实存在共同的神经病理学起源。近日,复旦大学类脑智能科学与技术研究院研究员贾天野团队和剑桥大学研究人员合作,使用大尺度神经影像队列并结合任务态功能连接组学和大脑-行为预测模型,定义了一个可表征长期跨精神健康风险的神经精神病理学因子(NP 因子)。通过整合行为、影像和基因等多维度生物数据,研究人员发现 NP 因子与突触维持相关基因的突变有关,这可能导致前额叶环路的发育延迟和连接效率降低,进而引起执行功能受损。

这一重大发现揭示了精神障碍共病现象的神经病理学基础,为跨疾病诊断及分层治疗提供了全新靶点和重要的理论依据。它有助于开发新一代针对精神障碍共病的干预措施,为从青少年时期开始的早期心理预防提供了更多科学依据。近日,相关研究在《自然-医学》发表。

精神疾病医治困局

据世界卫生组织统计,全球每 7 名 10 至 19 岁青少年中,就有一人存在精神健康障碍。其中包括抑郁症和焦虑症等,表现为“内化”症状的精神疾病;也包括注意缺陷多动障碍等,表现为“外化”症状的精神疾病。很多精神健康问题在青少年期间出现,甚至不少人同时患有多种心理健康障碍并伴随严重认知行为受损和更差的预后效果。

“这些临床现象表明,行为表型迥异的多种精神障碍之间存在共同的神经病理学起源。”贾天野告诉记者,“这挑战了传统基于行为表型的分类诊断标准。但目前针对精神障碍共病神经病理学机制的研究仍处于探索阶段。”

1980 年以来,得益于标准化诊断体系的建立(如美国精神病协会制定的精神疾病诊断与统计手册和国际卫生组织制定的国际疾病分类),精神障碍诊断已取得长足发展。然而,现有的主流诊断体系仍依赖于行为学评测,缺少病原学和病理生理学相关证

据,因而在精神障碍的分类诊断及治疗策略上难以形成统一认识。

“过去 20 年来,精神疾病相关药物开发进展缓慢,主要原因是人们不清楚大脑的很多机制。”贾天野解释说,“药物开发通常从疾病发生的原因出发,搞清其机制再开发相关药物,然后进行验证。而精神疾病药物研发与此相反,是先发现某种药物可能有效,然后再去研究它可能对大脑起什么作用。很多时候即使某种药物有效,人们也不清楚它为什么有效。这种药物研发路径盲目性大、成功率低。”

提出一种新机制

近年来,越来越多的迹象表明,表现为“内化”(如抑郁)和“外化”(如多动)症状的精神疾病有着共同的神经基础。科学家运用行为模型,发现很多个体行为存在“共病”(共同致病因素)的可能。但人们不清楚这些“共病”风险是否真的存在,以及这个风险到底是什么。

“青春期开始出现多种精神健康障碍,这些精神障碍往往会持续存在并在成年后转化为其他形式。”剑桥大学精神病学系教授 Barbara Sahakian 表示,“这表明在大脑发育的关键时期(青春期),可能存在一种共同的大脑机制,导致这些精神健康障碍普遍发生。”

从行为分析角度看,在青春期表现为“内化”和“外化”症状的精神疾病之间并不存在共性或相关性,甚至能区分为相互排斥的两套系统。传统行为学还把这两种行为区分为“内向”和“外向”。这让贾天野意识到,单从行为习惯角度来研究,很难弄清其中的机理。

为此,贾天野团队和剑桥大学研究人员合作,利用一个包含 2000 名被试的青少年纵向随访队列(IMAGEN, 一个研究青春期生理、心理和环境因素如何影响大脑发育和心理健康的项目),用包括“奖赏加工”“行为抑制”和“情绪加工”三种任务态脑功能影像数据,构建了多认知维度的任务态功能



贾天野(中)和团队成员讨论问题。

受访者供图

连接组;并进一步利用连接组预测模型,分别得到四种内化精神症状(抑郁、焦虑、特定恐惧症和进食障碍)和四种外化精神症状(孤独症、注意力缺陷多动障碍、对立违抗性障碍和品行障碍)的脑指纹;最后,基于理论假设和纵向随访数据,整合纵向稳定的跨内化和外化症状的脑指纹,构建了一个可表征长期跨精神健康风险(即跨外化和内化症状)的 NP 因子。

“通过对 NP 因子在脑区水平和网络水平的神经解剖学分析,我们发现 NP 因子主要包括前额叶环路、内侧额叶网络、凸显网络和额顶网络。”该论文第一作者、复旦大学博士后谢超说,“通过与常见跨精神疾病假说之间的比较,我们发现 NP 因子位于大脑前侧的前额叶功能环路,主要与执行控制功能相关的行为表型受损有关,它影响灵活思维、自我控制和情绪行为。”

“简单说,我们提出了一种可能的‘共病’机制。如果某个人的 NP 因子较高,那么他患各种精神疾病的风险也会高。”贾天野说。

祸起脑连接“错误修剪”

研究团队进一步使用 IMAGEN 队列的基因数据,发现一种遗传机制——NP 因子在携带基因 IGSF11 特定变异的个体中最高,而该基因先前已被发现与多种心理健康障碍相关。这一基因在突触修剪中扮演重要角色。突触修剪

紊乱特别影响前额叶区域,这些区域是青少年和成年早期个体最后完成神经发育的大脑区域。

“青少年时期大脑神经元突触连接的修剪不足,可能是很多始于青春期精神健康障碍的病理根源。”贾天野表示,“人们成长过程中,大脑会建立很多连接。如果连接过多,会使大脑效率低下。突触修剪能帮助并确保大脑活动不会淹没在‘白噪声’中。但当这个修剪过程被干扰时,它会影响不同脑区之间的相互沟通,并对心理健康产生不利影响。”

复旦大学、英国华威大学教授冯建峰认为,许多心理健康障碍始于青春期,患有一种精神障碍的个体也更容易患其他精神障碍。“通过检查大脑活动并寻找这个 NP 因子,能够更早地发现那些处于高风险的人,为我们提供更多的干预机会并降低此类风险。”

因此, NP 因子作为一种代表前额叶发育延迟的神经内表型,可以揭示临床疾病发病前期潜在的跨精神症状神经精神病理机制,有助于提高人们对分层精神医学的认识。

论文审稿人认为,该成果对精神疾病共病的早期诊断和治疗具有重要意义,为精神疾病的精准治疗提供了新思路,也为脑网络连接和行为表型关系研究提供了新的方向。

相关论文信息: <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02317-4>