

## 抑郁症的嗅觉特征与抑制控制功能分析

王芳 王贇 王军 胡笑楠 杜文永

200093 上海市杨浦区精神卫生中心心境障碍科(王芳、王军、胡笑楠); 200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(王芳); 338025 江西省新余市人民医院精神科(王贇); 201800 上海健康医学院附属嘉定区中心医院心理科(杜文永)

王芳、王贇为共同第一作者

通信作者: 杜文永, Email: duwenyong19780115@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.06.005

**【摘要】目的** 探讨抑郁症嗅觉功能治疗前后的改变,并初步探索嗅觉功能与抑郁症严重程度、抑制控制、情绪反应之间的相关性。**方法** 选取上海市杨浦区精神卫生中心以及嘉定区中心医院2017年1月至2018年8月的35例单相发作抑郁症患者作为抑郁症组,选取同时期的33名与抑郁症组性别、年龄、受教育程度相匹配的健康成人作为健康对照组。应用汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、基于中国人群的嗅觉命名测验、情绪 Stroop 任务评估两组的抑郁、焦虑、嗅觉水平及情绪干扰下 Stroop 任务的反应时间,在治疗前的基线、治疗后的3个月随访时各评估1次。数据的分析和处理采用SPSS 17.0统计软件,年龄、HAMD-17、HAMA、情绪 Stroop 任务的反应时间与嗅觉测试结果在基线水平的相关分析采用多重线性回归逐步分析法。**结果** 基线时抑郁症组的嗅觉测试总分低于健康对照组[7(6,9)分比9(8,9)分,  $P < 0.001$ ],而治疗3个月后抑郁症组与健康对照组的嗅觉测试总分比较,差异无统计学意义[8(8,9)分比9(8,9)分,  $P = 0.22$ ]。基线时抑郁症组的情绪 Stroop 五项平均反应时间均高于健康对照组(均  $P < 0.001$ )。随访时两组的正性一致(POS-C)[(539.0 ± 109.0)ms比(489.7 ± 132.1)ms]与正性不一致(POS-I)[(538.1 ± 98.2)ms比(494.7 ± 135.3)ms]比较,差异无统计学意义( $P = 0.10, 0.13$ );而两组的负性一致(NEG-C)[(573.0 ± 149.2)ms比(474.8 ± 111.7)ms]、负性不一致(NEG-I)[(530.9 ± 112.7)ms比(474.9 ± 94.0)ms]、中性词(NEU)[(532.2 ± 114.0)ms比(476.2 ± 101.5)ms]比较,差异有统计学意义( $t = 3.06, 2.22, 2.14$ , 均  $P < 0.01$ ),提示结果仍长于对照组。抑郁症基线水平时的多重线性回归分析最终获取的回归模型含自变量年龄和NEG-C( $F = 10.811$ , 校正  $R^2 = 0.366$ ,  $P < 0.001$ )。**结论** 抑郁症患者在疾病发作期存在嗅觉功能和抑制控制功能损害,且经过治疗会随着病情好转而好转。多重线性回归结果提示,抑郁症患者嗅觉功能除受年龄影响外,抑制控制功能可能是其关键影响因素,而非量表所评估的情绪严重程度。

**【关键词】** 抑郁发作; 嗅觉; 抑制控制; 情绪反应

**基金项目:** 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究专项(20204Y0025); 杨浦区卫健系统“好医师”建设工程项目(2020-2023)

**Analysis of the olfactory characteristics and the function of inhibitory control in depression** Wang Fang, Wang Yun, Wang Jun, Hu Xiaonan, Du Wenyong  
Division of Mood Disorders, Shanghai Yangpu Mental Health Center, Shanghai 200093, China (Wang F, Wang J, Hu XN); Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China (Wang F); Psychology Department, People's Hospital of Xinyu, Xinyu 338025, China (Wang Y); Division of Psychology, Shanghai Jiading Central Hospital, Shanghai University of Medicine & Health Science, Shanghai 201800, China (Du WY)

Corresponding author: Du Wenyong, Email: duwenyong19780115@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the changes of olfactory function in depression before and after treatment, and to preliminarily explore the correlation between olfactory function and depression severity, inhibition control and emotional response. **Methods** A total of 35 patients with unipolar onset depression in Shanghai Yangpu Mental Health Center and Jiading Central Hospital from January 2017 to August 2018

were selected as depression group, and 33 healthy adults matched with depression group in gender, age and education level were selected as healthy control group. 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD-17), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA), Chinese Smell Identification Test (CSIT) and emotional Stroop test (EST) were applied to evaluate the levels of depression, anxiety, olfactory and the response time of Stroop task under emotional interference, at the baseline before treatment and follow-up 3 months after treatment. SPSS 17.0 software was used to analyze and process the data. Multiple linear regression analysis was used to analyze the correlation between age, HAMD-17, HAMA, emotional Stroop task response time at baseline and olfactory test results. **Results** At baseline, the total CSIT score of the depression group was lower than that of the control group at baseline [7 (6, 9) vs 9 (8, 9),  $P < 0.001$ ], while there was no statistically significant difference between the two groups 3 months after treatment [8 (8, 9) vs 9 (8, 9),  $P=0.22$ ]. At baseline, the mean response time (MRT) of emotional Stroop test in depression group was higher than that in healthy control group ( $P < 0.001$ ). There were no statistically significant differences in POS-C [(539.0 ± 109.0) ms vs (489.7 ± 132.1) ms] and POS-I [(538.1 ± 98.2) ms vs (494.7 ± 135.3) ms] between the two groups ( $P=0.10, 0.13$ ) at follow-up. At the same time, the differences in NEG-C [(573.0 ± 149.2) ms vs (474.8 ± 111.7) ms], NEG-I [(530.9 ± 112.7) ms vs (474.9 ± 94.0) ms] and NEU [(532.2 ± 114.0) ms vs (476.2 ± 101.5) ms] between the two groups were statistically significant ( $t=3.06, 2.22, 2.14$ ;  $P < 0.01$ ), prompting the results were still longer than those of the control group. The final regression model obtained by the multiple linear regression analysis had included two independent variables with age and NEG-C ( $F=10.811$ , adjusted  $R^2=0.366$ ,  $P < 0.05$ ) at baseline level of depression. **Conclusions** The patients with depression have olfactory function and inhibition and control function damage during the attack period, and it will improve with the improvement of the disease. The result of multiple linear regression suggested that in addition to age, the inhibitory control function might be the key influencing factor of the olfactory function, rather than the emotional severity assessed by the scales (HAMD-17 and HAMA).

**【Key words】** Depressive disorder episode; Smell; Inhibitory control; Emotional response

**Fund programs:** Special Project for Clinical Research in Health Industry of Shanghai Municipal Health Commission (20204Y0025); "Good Doctor" Construction Project of Yangpu District (2020–2023)

在日常生活中,嗅觉和情绪都是人类生活中不可或缺的重要元素,一旦功能失调势必对社会功能造成严重影响<sup>[1]</sup>。一项系统综述纳入了10项该领域的有关研究,结果显示抑郁症不仅会对嗅觉功能造成全面影响,而且嗅觉功能失调也会使抑郁情绪变得更为糟糕<sup>[2]</sup>。Cory<sup>[3]</sup>团队的研究同样发现抑郁患者有嗅觉功能受损且同时伴随有关键脑区左中颞额叶活性下降,且这些改变随着抑郁症病情的恢复而消失,同样在动物模型基础研究中亦有相似发现<sup>[4]</sup>。但Zucco和Bollini<sup>[5]</sup>的研究提出,嗅觉缺陷仅发生在抑郁症极重度发作时,轻中度时未发现类似改变。另外,从生理解剖结构的功能角度分析亦有理论支持。颞额叶皮质、扣带回、丘脑及杏仁核等不仅参与情绪调节,同时也是嗅觉功能维持的关键大脑皮层区域<sup>[6-7]</sup>。Fagundo等<sup>[8]</sup>的研究指出,执行功能与嗅觉功能有一定联系,这可能与海马和颞额叶皮质这一共同“管控区域”有关。抑制控制功能的测试工具常用Stroop任务,而Stroop任务在执行时以颞额叶皮质、前扣带回为主的脑区功能被激活,而这又会影响抑郁情绪的调节过程<sup>[9]</sup>。在以颞额叶皮质为主的脑区管控调节下,推测嗅觉功能与抑郁症、抑制控制功能(Stroop任务)之间可能存在一定程度的关联。本研究旨在初步评估抑郁症嗅

觉功能的变化并试图探讨其与情绪的严重程度、抑制控制功能之间可能的相关性。

### 一、对象与方法

1.研究对象:抑郁症组来自上海市杨浦区精神卫生中心以及嘉定区中心医院2017年1月至2018年8月的单相发作的抑郁症患者,含门诊部及住院部,共计35例,经由1名主治医师初步判断后经副主任及以上的职称医师复核后明确诊断。同时面向社会人群募集,且尽可能地做到性别、年龄以及教育年限与抑郁症组相匹配,最终纳入健康成人33名作为健康对照组,均表示愿意配合参加相应的评估。本研究已经过上海市杨浦区精神卫生中心伦理委员会的同意授权,每位参与测试的人员均签署知情同意书。

抑郁症组入组标准:(1)上海,汉族;(2)年龄18~55岁;(3)依据ICD-10标准<sup>[10]</sup>满足抑郁发作的诊断标准;(4)17项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD-17)评分 $\geq 17$ 分;(5)首发未治疗或停药后有标准的药物清洗时间(至少5个血浆清除半衰期以上)<sup>[11-12]</sup>;(6)裸眼或矫正后的视力不影响测试的正常进行。排除标准:(1)任一其他精神障碍病史;(2)近2周有呼吸道相关的感染、过敏史;(3)鼻窦结构异常;(4)有严重的脑外伤病史;(5)神经系统疾病史;(6)妊娠或哺乳期;(7)药物或

物质滥用史; (8) 色盲症; (9) 1个月内曾行改良电休克治疗; (10) 嗅觉专业特长的特殊职业人群如调香师和品酒师。

对照组入组标准: (1) 汉族; (2) 年龄 18~50 岁; (3) HAMD-17 评分 < 7 分; (4) 汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) < 7 分。排除标准: (1) 精神障碍或其家族史或相关药物的使用史; (2) 药物或物质滥用史; (3) 2 周以内罹患呼吸系统疾病或有鼻窦等结构异常的情况; (4) 色盲症; (5) 妊娠或哺乳期; (6) 嗅觉专业特长的特殊职业人群如调香师和品酒师。

2. 工具: (1) 自编一般情况调查表。调查访谈内容包括年龄、民族、性别、受教育水平、既往健康状况、用药史、烟酒咖啡滥用史及精神活性物质滥用史等。(2) HAMD-17<sup>[13]</sup>。用于评估抑郁样表现, 本研究选择 HAMD-17 作为情绪评估工具, 在治疗前后可多次进行评分, HAMD-17 的评分标准中,  $\leq 7$  分为正常水平,  $> 7$  分则认为有抑郁表现; 以 17、24 为界限划分轻度、重度及重度抑郁标准, 用以评判抑郁情绪的严重程度或治疗效果。(3) HAMA<sup>[13]</sup>。本研究焦虑情绪的评估使用 HAMA, 14 项条目均采取 0~4 的 5 级评分法, 量表总得分  $\geq 14$  分表示有不同程度的焦虑表现, 7~13 分为可能有症状, 0~6 分为没有该症状。(4) 基于中国人群的嗅觉命名测验<sup>[14]</sup>。该测验用以评估受试者嗅觉功能水平, 其由中国科学院心理研究所周雯等团队依据中国人群嗅觉特点所研发, 具有良好的信效度, 依托于上海交通大学医学院-中国科学院神经科学研究所脑疾病临床研究中心资助的基金项目而被应用于本次研究。该套工具含 10 种气味的嗅棒, 依次置于受试者鼻前嗅闻, 并要求从 4 个选项中选出正确的气味种类, 正确计 1 分, 错误计 0 分, 每人每次仅 1 次机会以避免嗅疲劳而影响结果, 总分 0~10 分, 分值越高代表嗅觉功能越好。(5) 情绪 Stroop 任务<sup>[15]</sup>。应用情绪 Stroop 程序评估抑制控制功能。该套任务由中国科学院心理研究所设计, 通过心理学软件 Eprime 程序编程。测试过程中, 电脑屏幕中央的“+”号处会随机化呈现“红”“蓝”两种颜色的字词, 要求患者对两种色彩作出正确选择。定义红色与正性词 (Positive word, POS) 为一致, 蓝色与负性词 (Negative word, NEG) 为一致, 否则即被认为是不一致。程序测试完成后的参数记录为各项反应时间的平均值, 参数设定值单位为毫秒 (ms)。正性词、负性词与字体呈现的色彩一致 (congruency, C) 或者与呈现的色彩不一致 (incongruency, I), 最终记录的时间参数标记为

POS-C 和 NEG-C 以及 POS-I 与 NEG-I; 中性词 (Neutral word, NEU) 无一致性设定, 仅记录时间参数。时间参数越大, 代表干扰越大, 受到不同情绪词干扰的抑制控制缺陷越为严重。

3. 方法: (1) 嗅觉测试环境。安静并独立的房间, 通风良好、无异味, 测试当天早餐直至测试时未服食大蒜、酒精等或暴露于花房、香薰、厨房等气味浓郁环境下。(2) 嗅觉测试时间。上午 8:00—11:00。(3) 嗅觉测试过程。测试过程中不能服用任何食物、药物。测试开始前用沾有生理盐水的棉签清洁双侧鼻腔。去除盖帽将嗅棒置于双侧鼻孔下方 2 cm 处各闻约 1 s, 受检者 4 选 1 依次选出其认为的正确气味, 共 10 支嗅棒, 每完成 1 支嗅棒后休息 30 s 再进行下一支测试。在患者测试前先进行嗅觉水平自我报告, 患者根据对嗅觉水平的自我感觉得出自我报告嗅觉分, 从差到好分为 1~5 级, 用于评估嗅觉水平, 得出数值作为嗅觉自我评价指标, 得分越高嗅觉自我评价越好。(4) 抑郁症组服药情况设定。抑郁症组和健康对照组入组前均不服用任何药物或至少有 5 个半衰期以上的药物清洗期, 治疗 3 个月后的随访中, 服药定义为仅服用 SSRI 类抗抑郁药物。(5) 本研究评估过程。所有参与研究的被试者测试前均完成一般情况调查表及 HAMD-17 量表、HAMA 量表评估筛查, 筛查后即行嗅觉测试及情绪 Stroop 任务, 抑郁症组被试分别于治疗前 (基线)、治疗后 3 个月 (随访) 完成 2 次评估, 对照组仅在入组时完成评估 1 次。

4. 统计学方法: 采用 SPSS 17.0 统计学软件整理分析所有数据, 计数资料用频数和百分率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 或  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组内比较采用配对  $t$  检验或配对样本秩和检验 (Wilcoxon  $W$  检验), 组间比较采用独立样本  $t$  检验或秩和检验 (Mann-Whitney  $U$  检验)。显著性标准设为  $\alpha = 0.05$  (双侧检验), 相关因素探索采用多重线性回归 (stepwise 方法) 分析。

## 二、结果

1. 一般情况: 与健康对照组比较, 抑郁症组的受试者在男女分布比例、年龄以及教育水平方面差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 抑郁、焦虑量表以及嗅觉水平比较: 见表 2。研究组中, 基线水平 HAMD-17 为  $(20.3 \pm 3.0)$  分, HAMA 为  $(15.6 \pm 4.7)$  分, 与治疗后随访时 [HAMD-17 为  $(7.8 \pm 4.1)$  分、HAMA 为  $(10.7 \pm 4.2)$  分] 比较下降明显 ( $t = 17.44, 7.72$ , 均  $P < 0.01$ )。基线时, 研究组的嗅觉自我报告得分、嗅觉测试得分的中位数分

表1 两组研究对象一般资料比较

项目	抑郁症组 (n=35)	健康对照组 (n=33)	$\chi^2/t$ 值	P值
性别[例(%)]				
男	10(28.6)	10(30.3)	0.03	0.88
女	25(71.4)	23(69.7)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	34.8 $\pm$ 13.2	33.9 $\pm$ 10.3	0.34	0.73
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$ )	11.4 $\pm$ 3.2	13.0 $\pm$ 3.6	1.89	0.06

别为3、7分,随访水平则分别为4、8分,治疗前后自报嗅觉分及嗅觉测试总分比较差异有统计学意义( $Z=3.80、3.99$ ,均 $P < 0.01$ )。健康对照组的自报嗅觉分及嗅觉测试总分的中位数分别为4、9分。基线时抑郁症组的自我报告嗅觉分、嗅觉测试总分低于健康对照组(均 $P < 0.05$ ),而治疗3个月后两组的自我报告嗅觉分、嗅觉测试总分比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。

3. 抑制控制功能结果比较:见表2。基线时抑郁症组的情绪 Stroop 五项平均反应时间均长于健康对照组(均 $P < 0.05$ )。随访时, POS-C 与 POS-I 得以恢复(均 $P > 0.05$ ),而 NEG-C、NEG-I、NEU 三项抑郁症组结果仍长于对照组(均 $P < 0.05$ )。

4. 嗅觉测试总分的相关分析:本研究通过多重线性回归的逐步分析法探讨了年龄、教育年限、HAMD-17、HAMA、自我报告嗅觉分及 POS-C、POS-I、NEG-C、NEG-I、NEU 的平均反应时间对嗅觉测试总分的影响,上述10个自变量共线性诊断均提示数据间不存在多重共线性(所有纳入的自变量方差膨胀因子均 $< 10$ 、容忍度均 $> 0.1$ )。最终,纳入的自变量为年龄和 NEG-C 的回归模型差异有统计

学意义 [ $F_{(2, 32)}=10.811(P < 0.001)$ ],因变量嗅觉测试总分变异的36.6%可由年龄、负性一致平均反应时间解释( $R^2=0.403$ ,校正 $R^2=0.366$ )。回归模型中,年龄、负性一致的平均反应时间对嗅觉测试总分的影响差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表3。最终获取的回归方程为 $Y=11.406-0.054 \times \text{年龄(年)}-0.004 \times \text{NEG-C(ms)}$ 。上述回归方程可知年龄和负性一致反应时间均与嗅觉测试分呈负性相关,即年龄每增加1岁嗅觉分数下降0.054分,负性一致反应时间每增加1ms嗅觉分数下降0.004分。

讨论 本研究结果发现,抑郁症组和健康对照组的自我报告的嗅觉水平及嗅觉测试总分比较,差异有统计学意义,且此种差异随着病情恢复而消失,这与 Clepce 等<sup>[16]</sup>的研究结果一致,但却与 Zucco 和 Bollini<sup>[5]</sup>提出的轻中度抑郁症未发现嗅觉缺陷的观点相矛盾。本研究的 HAMD-17 总分为(20.3  $\pm$  3.0)分,显示轻中度抑郁症亦存在显著的嗅觉缺陷。

本研究结果可以获得神经生物学理论支持。首先,从生理解剖结构层面上来看,情绪、嗅觉及抑制控制的调节有着重叠的功能脑区,如眶额叶皮质<sup>[17-18]</sup>。研究显示,大量神经生物学改变会引发不同脑区功能失调,继而引发抑郁情绪产生<sup>[19]</sup>,这些改变常与抑郁症的关键皮层区相联系。在应激的暴露过程中,中脑-边缘及中脑-前额叶系统的神经连接削弱<sup>[20]</sup>会引发大脑功能病态和退化,从而引发一系列的前额叶功能失调症状,而这些神经生物学的变化不仅能干扰情绪和认知的加工,同样也能对嗅觉系统的正常运行造成显著影响<sup>[21]</sup>。这一观点在本研究中同样得到证实,抑郁症患者不仅情绪调节出现障碍,抑制控制功能和嗅觉功能同样存在不同程

表2 两组人群嗅觉水平及情绪 Stroop 测试结果分析

组别	例数	自我 [分, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	嗅觉 [分, $M(P_{25}, P_{75})$ ]	POS-C (ms, $\bar{x} \pm s$ )	POS-I (ms, $\bar{x} \pm s$ )	NEG-C (ms, $\bar{x} \pm s$ )	NEG-I (ms, $\bar{x} \pm s$ )	NEU (ms, $\bar{x} \pm s$ )
抑郁症组	35							
基线		3(3, 4)	7(6, 9)	630.4 $\pm$ 132.1	608.8 $\pm$ 116.1	624.7 $\pm$ 141.5	644.6 $\pm$ 149.2	637.2 $\pm$ 136.0
随访		4(3, 5)	8(8, 9)	539.0 $\pm$ 109.0	538.1 $\pm$ 98.2	573.0 $\pm$ 149.2	530.9 $\pm$ 112.7	532.2 $\pm$ 114.0
健康对照组	33	4(3, 5)	9(8, 9)	489.7 $\pm$ 132.1	494.7 $\pm$ 135.3	474.8 $\pm$ 111.7	474.9 $\pm$ 94.0	476.2 $\pm$ 101.5
t/Z 值 <sup>a</sup>		3.80	3.99	4.09	5.40	3.68	4.68	4.90
P 值 <sup>a</sup>		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	0.001	< 0.01	< 0.01
t/Z 值 <sup>b</sup>		3.56	3.51	4.39	3.74	4.83	5.57	5.51
P 值 <sup>b</sup>		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
t/Z 值 <sup>c</sup>		0.02	1.24	1.68	1.52	3.06	2.22	2.14
P 值 <sup>c</sup>		0.98	0.22	0.10	0.13	< 0.01	0.03	0.04

注: POS-C 正性一致; POS-I 正性不一致; NEG-C 负性一致; NEG-I 负性不一致; NEU 中性词; <sup>a</sup>抑郁症组组内前后比较; <sup>b</sup>抑郁症组基线值与健康对照组比较; <sup>c</sup>抑郁症组随访值与健康对照组比较

表3 嗅觉测试总分的多重线性回归结果

变量	B值	标准误	Beta值	t值	P值
常量	11.406	1.143		9.975	<0.001
年龄	-0.054	0.017	-0.450	-3.092	0.004
NEG-C	-0.004	0.002	-0.318	-2.183	0.037

注: NEG-C 负性一致;  $F=10.811$ ,  $R^2=0.403$ , 校正  $R^2=0.366$ ,  $P<0.001$

度的受损。在嗅觉测试总分的多重回归分析中, 年龄和负性一致反应时间与嗅觉缺陷有一定相关性 ( $R^2=0.403$ , 校正  $R^2=0.366$ ,  $P<0.001$ ), 这与相关研究所提出的年龄是抑郁症嗅觉缺陷的危险因素结论一致<sup>[16]</sup>。但除年龄外, 影响嗅觉缺陷的相关因素并非如目前有研究所认为的是抑郁量表评分<sup>[22]</sup>, 而可能与认知功能损害有关。但本研究样本量偏小, 代表性受限, 且纳入研究的抑郁症均为有明显疗效者, 而那些难治性抑郁症并未囊括, 这可能会对最终结果造成影响。因此, 在本次研究初步探讨基础上本团队正在设计以不同严重程度、不同疾病转归为依据进行分层设计, 以便更为详细地探讨影响抑郁症嗅觉功能的可能因素。另外, 抑郁症患者在临床采集过程中不可避免需要服用药物治疗, 虽然本研究已考虑到这一点并进行了种类限制, 但抗抑郁药物的使用仍是一项潜在的偏倚因素, 甚至药物本身可能会影响嗅觉功能(虽然目前无研究证实), 这也是以后设计需要考虑的问题。由于目前国内专业的嗅觉测试工具尚不完备, 目前嗅觉测试工具较为简易, 使用更精确全面的嗅觉测试工具也是未来该领域研究需要重点思考的方向。

综上所述, 临床症状的缓解可视为抑郁症神经损伤功能的恢复, 其中包括认知功能和嗅觉功能的外表现型康复。抑郁症会展现出糟糕的嗅觉识别能力, 但这只仅仅出现在急性期病程, 随着病情的缓解, 嗅觉损害亦能得到恢复<sup>[23]</sup>。回归分析提示负性一致平均反应时间与年龄因素可能是影响抑郁症患者嗅觉功能的重要因素, 嗅觉缺陷的缓解可能是抑郁症脑功能状态的一种反应表型, 但负性情绪词的平均反应时间在治疗后随访时仍较健康对照组延长, 抑制控制功能损害未全恢复, 当然这也可能是由于随访时间偏短的影响, 这一点需要在后续研究中继续改进以便进一步深入探讨。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 研究设计为王芳, 研究实施、资料收集为杜文永、王军、胡笑楠, 论文撰写为王芳、王赞, 论文修订为王芳、杜文永

## 参 考 文 献

- [1] 王芳, 王金, 胡笑楠. 抑郁症嗅觉功能缺陷的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(12): 899-903. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.017.  
Wang F, Jin J, Hu XN. Research progression of olfactory dysfunction in depression[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2017, 17(12): 899-903.
- [2] Kohli P, Soler ZM, Nguyen SA, et al. The association between olfaction and depression: a systematic review[J]. Chem Senses, 2016, 41(6): 479-486. DOI: 10.1093/chemse/bjw061.
- [3] Croy I, Hummel T. Olfaction as a marker for depression[J]. J Affect Disord, 2014, 160(3): 80-86. DOI: 10.1016/j.jad.2013.12.026.
- [4] Shin MS, Park SS, Lee JM, et al. Treadmill exercise improves depression-like symptoms by enhancing serotonergic function through upregulation of 5-HT1A expression in the olfactory bulbectomized rats[J]. J Exerc Rehabil, 2017, 13(1): 36-42. DOI: 10.12965/jer.1734918.459.
- [5] Zucco GM, Bollini F. Odour recognition memory and odour identification in patients with mild and severe major depressive disorders[J]. Psychiatry Res, 2011, 190(2-3): 217-220. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.08.025.
- [6] Jiang Y, Pun RYK, Peariso K, et al. Olfactory bulbectomy leads to the development of epilepsy in mice[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138178. DOI: 10.1371/journal.pone.0138178.
- [7] Kazour F, Richa S, Desmidt T, et al. Olfactory and gustatory function in bipolar disorders: a systematic review[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 80: 69-79. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.05.009.
- [8] Smaga I, Jastrzębska J, Zaniewska M, et al. Changes in the brain endocannabinoid system in rat models of depression[J]. Neurotox Res, 2017, 31(3): 421-435. DOI: 10.1007/s12640-017-9708-y.
- [9] Vasavada MM, Wang J, Eslinger PJ, et al. Olfactory cortex degeneration in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. J Alzheimers Dis, 2015, 45(3): 947-958. DOI: 10.3233/JAD-141947.
- [10] Brämer GR. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision[J]. World Health Stat Q, 1988, 41(1): 32-36.
- [11] Morales-Medina JC, Iannitti T, Freeman A, et al. The olfactory bulbectomized rat as a model of depression: the hippocampal pathway[J]. Behav Brain Res, 2017, 317: 562-575. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.09.029.
- [12] Devane CL. Pharmacokinetics of the newer antidepressants: clinical relevance[J]. Am J Med, 1994, 97(6A): 13S-23S. DOI: 10.1016/0002-9343(94)90359-x.
- [13] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998.
- [14] Feng G, Zhuang Y, Yao F, et al. Development of the Chinese smell identification test[J]. Chem Senses, 2019, 44(3): 189-195. DOI: 10.1093/chemse/bjz006.
- [15] Jiang X, Liu L, Ji H, et al. Response inhibition and emotional responding in attention-deficit/hyperactivity disorder with comorbid disruptive, impulse-control, and conduct disorders[J]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2019, 39(1): 30-34. DOI: 10.12122/j.issn.1673-4254.2019.01.05.

## · 抑郁症专题 ·

## 医用三氧对抑郁症模型小鼠行为学的影响及相关机制探究

陶红波 刘斌 刘燕芹

430084 武汉市武东医院麻醉科(陶红波), 外科(刘斌), 手术室(刘燕芹)

通信作者: 刘燕芹, Email: weiguoye01@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.06.006

**【摘要】目的** 探讨医用三氧对抑郁症模型小鼠行为学的影响及相关机制。**方法** 选取30只健康雄性ICR小鼠, 建立抑郁症小鼠模型, 并随机分为Sham组(不作抑郁处理+生理盐水)、模型组(抑郁处理+生理盐水)以及低、中、高浓度组(抑郁处理+腹腔注射60、80、100  $\mu$ g/ml医用三氧), 每组6只。通过旷场实验、绝望行为实验检测小鼠抑郁行为, 通过HE染色观察小鼠海马部位病理变化, 采用Western blot检测小鼠海马组织中炎症因子细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )水平。**结果** 抑郁症模型小鼠旷场行为实验结果显示, 模型组小鼠的水平穿越格数、直立次数以及修饰次数显著少于Sham组( $P < 0.05$ ), 排便粒数显著多于Sham组( $P < 0.05$ ), 且中、高浓度组的水平穿越格数、直立次数、修饰次数及排便粒数显著优于模型组( $P < 0.05$ ), 低浓度组的水平穿越格数、直立次数、修饰次数及排便粒数与模型组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。绝望行为实验结果显示, 模型组小鼠实验后4 min连续不动时间显著长于Sham组( $P < 0.05$ ), 各浓度组小鼠实验后4 min连续不动时间显著短于模型组( $P < 0.05$ ), 其中高浓度组小鼠差异最大。体重实验结果显示, 第0、7、14、21天, 模型组小鼠的体重显著低于Sham组( $P < 0.05$ ); 第21天, 高浓度组的体重显著高于模型组( $P < 0.05$ ), 其余时间的体重与模型组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 第7、14、21天, 低、中浓度组的体重与模型组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。显微镜观察结果显示, 模型组小鼠海马部位小胶质细胞数量[(23.64  $\pm$  3.57)个]显著多于Sham组[(18.11  $\pm$  2.92)个] ( $P < 0.05$ ), 高浓度组小鼠海马部位小胶质细胞数量[(17.27  $\pm$  2.69)个]显著少于模型组( $P < 0.05$ ), 中、低浓度组小鼠海马部位小胶质细胞数量[(22.58  $\pm$  3.84)个、(20.03  $\pm$  3.21)个]与模型组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。Western blot结果显示, 模型组小鼠海马组织中炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平显著高于Sham组( $P < 0.05$ ), 高浓度组小鼠海马组织中炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平显著低于模型组( $P < 0.05$ ); 中、低浓度组小鼠海马组织中炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平与模型组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 高浓度医用三氧能够改善抑郁症模型小鼠抑郁样行为, 其相关机制可能与下调脑组织中炎症因子表达有关。

**【关键词】** 抑郁症; 医用三氧; 行为学; 小鼠; 炎症**基金项目:** 湖北省武汉市卫生计生委科研项目(320.2199)

- [16] Clepce M, Gossler A, Reich K, et al. The relation between depression, anhedonia and olfactory hedonic estimates—a pilot study in major depression[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 471(3): 139-143. DOI: 10.1016/j.neulet.2010.01.027.
- [17] 王芳, 金鑫, 胡笑楠, 等. 抑郁症嗅觉功能与临床特征的关系探讨[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28(4): 262-265.
- [18] Wang F, Wu X, Gao J, et al. The relationship of olfactory function and clinical traits in major depressive disorder[J]. *Behav Brain Res*, 2020, 386: 112594. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112594.
- [19] Lorenzetti V, Allen NB, Fornito A, et al. Structural brain abnormalities in major depressive disorder: a selective review of recent MRI studies[J]. *J Affect Disord*, 2009, 117(1-2): 1-17. DOI: 10.1016/j.jad.2008.11.021.
- [20] Arnsten AFT. Stress weakens prefrontal networks: molecular insults to higher cognition[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(10): 1376-1385. DOI: 10.1038/nn.4087.
- [21] Yuan TF, Hou G, Arias-Carrion O. Chronic stress impacts on olfactory system[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2015, 14(4): 486-491. DOI: 10.2174/1871527314666150429111356.
- [22] Yaldizli Ö, Penner IK, Yonekawa T, et al. The association between olfactory bulb volume, cognitive dysfunction, physical disability and depression in multiple sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(3): 510-519. DOI: 10.1111/ene.12891.
- [23] Wang F, Jin J, Wang J, et al. Association between olfactory function and inhibition of emotional competing distractors in major depressive disorder[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 6322. DOI: 10.1038/s41598-020-63416-7.

(收稿日期: 2020-12-20)

(本文编辑: 赵金鑫)