

## 抑郁症认知功能障碍神经生物学机制研究进展

韩雨生 袁建新

063210 唐山, 华北理工大学心理与精神卫生学院

通信作者: 袁建新, Email: klyuan@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.12.007

**【摘要】** 认知功能障碍是许多精神障碍的症状性领域, 抑郁症患者的认知缺陷是导致职业和功能残疾的重要原因, 多种相互作用的神经生物学机制(如神经炎症)与抑郁症的认知缺陷有关。现归纳与抑郁症认知功能相关的多种生物学机制, 包括神经回路损伤、神经递质系统、神经内分泌系统、炎症反应、神经营养因子等, 分析抑郁症合并认知功能障碍患者生物学机制的研究进展。目前, 国内外尚缺乏对抑郁症认知功能障碍的深入探索, 将神经系统、内分泌系统和免疫系统整合起来, 更深层次地探索抑郁症认知功能障碍的生物学机制是未来的方向。

**【关键词】** 抑郁症; 认知功能障碍; 机制

**基金项目:** 河北省高等学校科学技术研究重点项目(ZD2020349)

**Advances in neurobiological mechanisms of cognitive dysfunction in depression** Han Yusheng, Yuan Jianxin

School of Mental Health and Psychology, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, China

Corresponding author: Yuan Jianxin, Email: klyuan@126.com

**【Abstract】** Cognitive impairment is a symptomatic area of many mental disorders. Cognitive impairment in patients with depression is an important cause of occupational and functional disability. Multiple interacting

- Duan QQ, Sheng L. Differential validity of SAS and SDS among psychiatric non-psychotic outpatients and their partners[J]. Chinese Mental Health Journal, 2012, 26(9): 676-679.
- [12] Zung WW. A self-rating depression scale[J]. Arch Gen Psychiatry, 1965, 12: 63-70. DOI: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008.
- [13] 彭慧, 张一英, 季莹, 等. 农村地区女性自评抑郁量表中文版的信度效度分析[J]. 上海医药, 2013, 34(14): 20-23. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2013.
- Peng H, Zhang YY, Ji Y, et al. Analysis of reliability and validity of Chinese version SDS Scale in women of rural area[J]. Shanghai Medical and Pharmaceutical Journal, 2013, 34(14): 20-22, 23.
- [14] 田银娣, 王怡恺, 李静, 等. 焦虑和抑郁量表在肝硬化患者临床应用中的信效度评价[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(1): 105-108. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5069.2019.01.028.
- Tian YD, Wang YK, Li J, et al. Evaluation of reliability and validity of self-rating anxiety scale and self-rating depression scale in patients with liver cirrhosis[J]. J Prac Hepatol, 2019, 22(1): 105-108.
- [15] Beck AT, Steer RA, Brown, GK. Manual for the Beck depression inventory[M]. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996.
- [16] Beck AT, Steer RA, Ball R, et al. Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients[J]. J Pers Assess, 1996, 67(3): 588-597. DOI: 10.1207/s15327752jpa6703\_13.
- [17] McPherson A, Martin CR. A narrative review of the Beck Depression Inventory (BDI) and implications for its use in an alcohol-dependent population[J]. J Psychiatr Ment Health Nurs, 2010, 17(1): 19-30. DOI: 10.1111/j.1365-2850.2009.01469.x.
- [18] 王振, 苑成梅, 黄佳, 等. 贝克抑郁量表第2版中文版在抑郁症患者中的信效度[J]. 中国心理卫生杂志, 2011, 25(6): 476-480. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2011.06.014.
- Wang Z, Yuan CM, Huang J, et al. Reliability and validity of the Chinese version of Beck Depression Inventory- II among depression patients[J]. Chinese Mental Health Journal, 2011, 25(6): 476-480.
- [19] 杨文辉, 刘绍亮, 周焜, 等. 贝克抑郁量表第2版中文版在青少年中的信效度[J]. 中国临床心理学杂志, 2014, 22(2): 240-245. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2014.02.018.
- Yang WH, Liu SL, Zhou T, et al. Reliability and Validity of Chinese Version of the Beck Depression Inventory-II in Chinese Adolescents[J]. Chinese Journal of Clinical Psychology, 2014, 22(2): 240-245.
- [20] 杨文辉, 吴多进, 彭芳. 贝克抑郁量表第2版中文版在大学生中的试用[J]. 中国临床心理学杂志, 2012, 20(6): 762-764. DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2012.06.020.
- Yang WH, Wu DJ, Peng F. Application of Chinese Version of Beck Depression Inventory-II to Chinese First-year College Students[J]. Chinese Journal of Clinical Psychology, 2012, 20(6): 762-764.

(收稿日期: 2021-06-01)

(本文编辑: 赵金鑫)

neurobiological mechanisms (such as neuroinflammation) are related to cognitive deficits in depression. This paper summarizes a variety of biological mechanisms related to cognitive function of depression, including brain mechanism, neurotransmitter system, neuroendocrine system, inflammatory response and neurotrophic factors, and analyzes the research progress of biological mechanism of patients with depression complicated with cognitive impairment. At present, there is still a lack of in-depth exploration of cognitive impairment of depression in China and abroad. The future direction is to integrate the nervous system, endocrine system and immune system and further explore the biological mechanism of cognitive impairment of depression.

**【 Key words 】** Depression; Cognition impairment; Mechanism

**Fund program:** Hebei Provincial Science and Technology Research Key Project(ZD2020349)

抑郁症(depression)是最常见的致残性精神疾病之一。根据世界卫生组织的相关统计,全世界有3亿多人患有抑郁症<sup>[1]</sup>。其中认知功能障碍是抑郁症的核心诊断特征,对患者的日常生活功能造成重大损害。然而,抑郁症的认知损害往往独立于抑郁症状群,即使抑郁情绪基本缓解,认知损害也可以长期存在<sup>[2]</sup>。研究显示,将近40%的抑郁症患者存在认知功能损害<sup>[3]</sup>。抑郁症患者认知损害主要表现在学习和记忆、执行功能、处理速度以及注意力等认知领域,这会导致生活质量和社会心理功能受损,从而影响工作效率<sup>[4]</sup>。抑郁症伴认知功能损害患者的潜在病理机制复杂且尚未完全明了,可能涉及神经回路、多种神经递质系统、免疫激活、氧化应激和神经营养因子的变化<sup>[5]</sup>。

### 一、抑郁症认知功能障碍与神经回路损伤的关系

1. 海马区功能异常: 海马是抑郁症边缘皮质失调模型的核心组成部分,参与了抑郁症神经生物学的基础,在记忆和认知功能中起着非常重要的作用<sup>[6]</sup>。最近,研究者发现海马区可以分为3个不同的亚区进行研究,这是因为海马体的不同子区有不同的功能<sup>[7]</sup>,这三个亚区是海马角(cornu ammonis, CA)、齿状回(dentate gyrus, DG)和海马下托<sup>[8]</sup>。Hao等<sup>[9]</sup>采用静息功能磁共振成像(rs-fMRI)的方法对比了抑郁症患者和健康对照的海马各亚区静息状态功能连接(RSFC)指标,发现CA、DG和海马下托的脑功能异常与抑郁症密切相关,即CA功能连接的异常可能与抑郁症患者编码和信息整合的偏向有关; DG功能连接异常可能与抑郁症患者工作记忆受损有关; 海马下托功能连接异常可能与抑郁症患者认知功能障碍和负性情绪有关。所有这些研究结果表明, CA、DG和海马下托参与情绪和认知调节,这些功能回路的破坏影响认知、记忆和情绪; 而且海马的这3个亚区功能各不相同,这就提示在抑郁症认知功能损伤的诊疗过程中不仅要关注海马区整体的功能,还要关注各亚区的功能。

2. 额顶、额顶边缘和皮质纹状体网络功能异常: 抑郁个体在情绪和非情绪认知任务执行过程中,大脑结构功能异常模式涉及额顶、额顶边缘和皮质纹状体网络<sup>[10]</sup>。Tadayonnejad等<sup>[11]</sup>通过rs-fMRI,使用低频振荡振幅(ALFF)以及部分低频振荡振幅(fALFF)的功能连接分析方法检测抑郁症伴认知损害患者低频振荡(LFOs)的相关网络和区域特征,结果显示,在参与情感网络、皮质纹状体回路和运动/体感网络的区域,抑郁症伴认知损害患者LFOs的低频段和高频段ALFF均出现异常改变,抑郁症状严重程度以及认知障碍严重程度与前扣带皮层的fALFF呈正相关,揭示了抑郁症伴认知损害内在神经活动的区域包括情感网络、皮质纹状体回路和运动/体感网络功能连接的改变以及前扣带皮层的功能连接与抑郁和认知障碍程度密切相关。然而fMRI虽然具有较高的空间分辨率,但时间分辨率不足。事件相关电位(event related potential, ERP)是在注意的基础上与识别、比较、判断、记忆、决断等心理活动有关,反映了认知过程中大脑的神经电生理改变,是了解大脑认知功能活动的“窗口”,具有较高的时间分辨率。在今后的研究中可进一步将ERP电生理技术和fMRI成像技术相结合,深入研究抑郁症脑功能改变的特点。

3. 扣带回网络功能异常: 扣带回网络(cingulo-opercular network, CON)功能异常是许多精神障碍的关键机制<sup>[12-13]</sup>。CON包括背侧前扣带回皮质(DACC)、前脑岛、前额叶皮质(PFC)、丘脑、下丘脑和杏仁核<sup>[14]</sup>。fMRI成像研究表明, CON参与了广泛的认知过程,其有助于对目标导向绩效的灵活控制,并在试验过程中表现出稳定的功能<sup>[14]</sup>。CON的区域,特别是DACC也被归因于其他功能,包括负面情绪和疼痛的处理以及认知控制的维持<sup>[14]</sup>。有研究将DACC假定为CON内的核心枢纽, CON的关键区域DACC与默认网络(DMN)和额顶网络(FPN)相互作用,以支持认知功能,在抑郁症中这些相互作

用出现异常<sup>[15-16]</sup>。Wu等<sup>[17]</sup>采用rs-fMRI,以DACC为感兴趣区,研究CON在静息状态下的功能连接,结果显示,与对照组相比,抑郁症患者CON与广泛分布的皮质区域内在连接功能发生障碍,并且抑郁症患者的DACC和双侧额中回(MFG)活性显著降低,提示了抑郁症患者存在CON和FPN之间的功能障碍。这些研究结果表明,抑郁症患者在抑郁发作时不能正常调节CON和FPN之间的转换,从而导致抑郁症的认知控制和情绪调节功能障碍。

## 二、抑郁症认知功能障碍与神经递质系统异常的关系

越来越多的研究支持5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)和多巴胺(dopamine, DA)能系统功能障碍在抑郁症神经生物学过程中的作用。抑郁症的生物学病因与单胺类神经递质缺乏和神经递质受体功能异常密切相关。5-HT、NE和DA这三种单胺类神经递质系统的紊乱可能存在于不同脑区的不同神经回路中<sup>[18]</sup>。

1. 5-HT能神经递质系统功能异常: 5-HT是色氨酸代谢的生物性单胺中间产物,具有广泛而复杂的生物学功能,调节情绪、认知、学习、记忆和许多生理过程<sup>[19]</sup>。5-HT水平/功能低下影响情感和认知功能,大脑中低水平的5-HT已经被证实与抑郁、焦虑和睡眠问题有关,不良的5-HT活性可能是抑郁症认知缺陷的部分原因<sup>[19]</sup>。此外,5-HT功能低下会影响认知灵活性,而认知灵活性是对不断变化的环境所需求的行为适应能力以及长期记忆功能和注意力功能,如集中和持续的注意力<sup>[20]</sup>。Siott等<sup>[21]</sup>评估了29例抑郁症患者在康复治疗前后的5-HT水平,结果显示,5-HT代谢减少与长期记忆功能受损一致相关,5-HT功能低下损害认知灵活性,5-HT水平与认知功能障碍明显相关。上述研究结果提示,通过改变突触间隙5-HT的浓度、代谢和活性有助于抑郁症认知功能损害的干预。

2. NE能神经递质系统功能异常: NE能系统影响抑郁症患者的认知功能,且主要表现在任务转换或认知灵活性方面。有研究表明,NE对于认知过程的调节和注意资源的分配至关重要,在蓝斑-去甲肾上腺素(locus coeruleus- noradrenaline, LC-NA)系统中,抑郁症患者中枢 $\alpha_2$ 肾上腺素能受体上调影响认知功能<sup>[22-23]</sup>。Deuter等<sup>[22]</sup>在神经生理学水平方面表明,抑郁症和任务转换之间的联系机制可能是中枢神经系统中的NE系统。Wolff等<sup>[24]</sup>的研究发现,任务切换的能力主要受使用NE作为神经递质

的大脑结构的调节。此外,还有学者研究表明,急性应激后认知灵活性降低,可能由自主神经系统和NE的释放介导,以提高压力后的认知灵活性<sup>[25-26]</sup>。Grueschow等<sup>[27]</sup>研究NE能刺激是否影响抑郁症的认知灵活性,结果显示,抑郁症患者的任务转换表现出较低的表现,然而LC-NA系统不能缓解这些认知缺陷。上述研究结果均提示,NE能系统在抑郁症认知功能障碍的发病机制中有重要作用。

3. DA能神经递质系统功能异常: DA能传递的功能障碍被认为是一些破坏性神经和精神疾病包括抑郁症、帕金森病(PD)、精神分裂症、双相情感障碍、注意缺陷多动障碍(ADHD)和成瘾的核心机制<sup>[28]</sup>。随着DA在运动控制、奖励和动机过程中的广泛作用,大量新的证据表明其在学习和记忆,特别是与记忆相关的神经可塑性过程中扮演着重要的角色<sup>[29]</sup>。DA是海马体依赖性记忆过程的关键调节因子,在记忆和认知的各个方面都有不同的作用<sup>[29-31]</sup>。腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)被认为是海马区DA的来源,最近的一些研究结果认为海马区DA的另一个来源是蓝斑(locus coeruleus, LC)<sup>[31-32]</sup>。尽管DA到达海马体的来源存在争议,但与海马体中DA受体亚型分布相关的数据是令人信服的。有学者指出,在海马背侧,DA D1类受体(D1Rs)在齿状回颗粒细胞中显著表达,在CA3和CA1区密度较低;D2类受体(D2Rs)主要存在于肺门苔藓细胞中,海马背侧门区可见D1/D2异源二聚体<sup>[33]</sup>。海马体腹侧在成瘾和其他DA依赖性精神障碍中起着关键作用<sup>[34]</sup>。综上,DA能传递功能障碍主要影响了海马区的记忆和认知功能。

## 三、抑郁症认知功能障碍与内分泌紊乱的关系

神经内分泌功能紊乱是抑郁症的一个共同特征,其可能介导抑郁症的认知改变(即加工速度、执行功能、记忆)<sup>[35]</sup>。有研究指出,下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴功能改变与抑郁症患者的认知改变有关<sup>[35-36]</sup>。Cherian等<sup>[35]</sup>的研究指出,抑郁症患者HPA轴功能改变的特征为功能亢进或迟缓的反馈回路,24 h内皮质醇分泌模式可能包括更高的觉醒后反应以及下午和夜晚皮质醇水平升高。Rubin等<sup>[37]</sup>的研究表明,糖皮质激素受体的长期刺激和释放可能导致前额叶皮质和海马区的树突萎缩,这两个脑区涉及处理速度、执行功能和记忆功能。Karstens等<sup>[38]</sup>进一步比较了抑郁症患者与健康对照组的皮质醇水平,结果显

示, 抑郁症患者唾液皮质醇水平明显高于健康对照组, 且抑郁对加工速度有显著的主效应, 抑郁症个体的表现较健康对照组差。另有学者研究报道, 抑郁症患者较高的皮质醇水平与较慢的处理速度、较差的执行功能以及较低的记忆测量表现有关<sup>[35, 37]</sup>。这两项研究均提示, 高水平皮质醇能够影响抑郁症患者的认知功能。然而, 并不是所有的研究均发现皮质醇和抑郁症患者认知功能之间有显著的联系。Hoifodt 等<sup>[39]</sup>的研究结果显示, 既往有抑郁症病史组和从未抑郁对照组之间的皮质醇水平差异无统计学意义, 但两组认知特征明显不同; 且与从未抑郁的对照组相比, 目前诊断为抑郁症的患者在与工作记忆相关的任务中表现更差。该研究提示, 虽然抑郁症患者存在认知功能减低, 但并未发现皮质醇水平与认知功能之间存在相关性。因此, 虽然大多数研究均支持抑郁症患者具有较高的皮质醇水平, 且与认知功能损害相关, 但由于抑郁症有很高的异质性, 不同抑郁症亚型认知功能与皮质醇之间的关系仍有待深入研究。

#### 四、抑郁症认知功能障碍与炎症反应的关系

抑郁症和某些与慢性炎症相关的疾病与认知缺陷相关, 炎症被认为是这些疾病认知缺陷潜在的共同机制<sup>[40-41]</sup>。大量研究表明, 抑郁症患者的血浆促炎症细胞因子如 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 浓度往往升高<sup>[42]</sup>。Lyll 等<sup>[43]</sup>研究调查了英国生物样本库的 456 748 名参与者抑郁症和慢性炎症疾病之间的关联以及其与认知表现的相互作用, 结果显示抑郁症在所有认知测试表现均较差, 而且较差的认知与炎症存在明显相关。该结果提示炎症可能参与了抑郁症的发病机制, 并且影响抑郁症的认知功能。可能的机制有炎症与抑郁症以及认知障碍相关联的基础, 增加的促炎蛋白可导致大脑中神经递质状态的改变、营养生长因子的表达和神经发生的速率发生改变、HPA 轴的功能异常以及对学习和记忆机制的影响。Willette 等<sup>[44]</sup>指出, 以炎症为基础的机制可能导致 5-HT 缺乏和脑内犬尿氨酸过剩, 这是抑郁症和认知障碍发生中重要的机制。通过上述研究可以看出, 炎症通过多种途径影响了抑郁症患者的认知功能。

另外一些证据表明, 抑郁症与炎症的关系可能主要是由躯体症状(例如疲倦、精力不足和睡眠问题) 驱动, 相对而言与认知-情感症状(例如悲伤、积极情绪和抑郁情绪) 的相关性要低很多<sup>[45-47]</sup>。因此, 炎症细胞因子水平升高可能与抑郁症的躯体成分的

发病有关<sup>[46-47]</sup>。Iob 等<sup>[48]</sup>研究了头发皮质醇和血浆 CRP 与抑郁症状的纵向持续性和维度(认知-情感和躯体) 之间的关系, 结果显示 CRP 对躯体症状的影响明显大于认知-情感症状。这些研究结果提示, 抑郁症不同亚型 CRP 水平的变化特点及与认知功能的关系可能不尽相同, 在以后的研究中尚需深入研究抑郁症不同亚型 CRP 水平的变化及与认知功能的关系, 为抑郁症患者认知功能损害的早期筛查和精准干预提供依据。

#### 五、抑郁症认知功能障碍与神经营养因子的关系

神经营养信号通路等神经生物学机制参与了抑郁症的发病及相关的认知表现。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 基因编码是一种在中枢神经系统高表达的神经营养因子, 介导多种神经可塑性过程, 并对认知和行为产生相关影响<sup>[49]</sup>。BDNF 对抑郁症有潜在的重要作用, 因为其参与控制神经可塑性的过程。Ferrer 等<sup>[50]</sup>研究 BDNF 基因遗传和表观遗传变异与神经认知能力的关系, 并探讨 BDNF 基因启动子内每个特定的 CpG 位点对认知的影响, 结果显示启动子 I 中 CpG 位点 7、8、9 与大多数认知领域(视觉学习和记忆、工作记忆、处理速度、注意力/警觉性和执行功能) 检测结果不佳有关, 并且在 CpG 第 10 位点观察到了相反的关系, 在此位点甲基化程度越高, 在视觉学习和记忆、处理速度、注意力/警觉性和执行功能测试中的结果就越好, 提示 BDNF 基因调控与抑郁症的病理生理机制有关, 而且在 BDNF 基因启动子内每个特定的 CpG 位点与认知功能的关系也不尽相同, 甚至是截然相反的, 并且 BDNF 基因调控由特定启动子位点的甲基化介导, 两者相互作用影响认知功能。

#### 六、小结

认知功能损害是抑郁症的重要症状及转归指标。虽然抑郁症患者认知功能损害可能随着抑郁症状的改善而有所改善, 但是相当一部分患者即便在心境正常时仍遭受认知功能障碍的困扰。此外, 认知功能损害可进一步阻碍心理功能的恢复, 进而造成抑郁症患者工作、家庭、社会功能的持续困难。神经系统、内分泌系统和免疫系统密切相关、互相影响, 在这个过程中涉及很多神经递质、细胞因子和神经内分泌激素等。在未来的研究中, 应将神经系统、内分泌系统和免疫系统整合起来, 在分子生物学水平方面深入探讨抑郁症认知功能损害背后的神经生物学机制, 并以此为导向进行药物开发将是优化治疗抑郁症认知功能损害的关键所在。

**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** 论文总设计、论文撰写及论文修订为韩雨生、袁建新，文献调研与整理、资料收集为韩雨生

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Malhi GS, Mann JJ. Depression[ J ]. *Lancet*, 2018, 392(10161): 2299-2312. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31948-2.
- [ 2 ] Quigley L, Wen A, Dobson KS. Cognitive control over emotional information in current and remitted depression[ J ]. *Behav Res Ther*, 2020, 132: 103658. DOI: 10.1016/j.brat.2020.103658.
- [ 3 ] Douglas KM, Gallagher P, Robinson LJ, et al. Prevalence of cognitive impairment in major depression and bipolar disorder[ J ]. *Bipolar Disord*, 2018, 20(3): 260-274. DOI: 10.1111/bdi.12602.
- [ 4 ] Pan ZH, Park C, Brietzke E, et al. Cognitive impairment in major depressive disorder[ J ]. *CNS Spectr*, 2019, 24(1): 22-29. DOI: 10.1017/S1092852918001207.
- [ 5 ] Millan MJ, Agid Y, Brüne M, et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy[ J ]. *Nat Rev Drug Discov*, 2012, 11(2): 141-168. DOI: 10.1038/nrd3628.
- [ 6 ] Nowacki J, Wingenfeld K, Kaczmarczyk M, et al. Cognitive and emotional empathy after stimulation of brain mineralocorticoid and NMDA receptors in patients with major depression and healthy controls[ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(13): 2155-2161. DOI: 10.1038/s41386-020-0777-x.
- [ 7 ] Trimper JB, Galloway CR, Jones AC, et al. Gamma oscillations in rat hippocampal subregions dentate Gyrus, CA3, CA1, and Subiculum underlie associative memory encoding[ J ]. *Cell Rep*, 2017, 21(9): 2419-2432. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.123.
- [ 8 ] Hrybowski S, MacGillivray M, Huang YS, et al. Involvement of hippocampal subfields and anterior-posterior subregions in encoding and retrieval of item, spatial, and associative memories: longitudinal versus transverse axis[ J ]. *Neuroimage*, 2019, 191: 568-586. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.01.061.
- [ 9 ] Hao ZY, Zhong Y, Ma ZJ, et al. Abnormal resting-state functional connectivity of hippocampal subfields in patients with major depressive disorder[ J ]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 71. DOI: 10.1186/s12888-020-02490-7.
- [ 10 ] Rappaport BI, Kandala S, Luby JL, et al. Brain reward system dysfunction in adolescence: current, cumulative, and developmental periods of depression[ J ]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(8): 754-763. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19030281.
- [ 11 ] Tadayonnejad R, Yang SL, Kumar A, et al. Clinical, cognitive, and functional connectivity correlations of resting-state intrinsic brain activity alterations in unmedicated depression[ J ]. *J Affect Disord*, 2015, 172: 241-250. DOI: 10.1016/j.jad.2014.10.017.
- [ 12 ] Qin K, Lei D, Yang J, et al. Network-level functional topological changes after mindfulness-based cognitive therapy in mood dysregulated adolescents at familial risk for bipolar disorder: a pilot study[ J ]. *BMC Psychiatry*, 2021, 21(1): 213. DOI: 10.1186/s12888-021-03211-4.
- [ 13 ] Gutierrez-Colina AM, Vannest J, Maloney T, et al. The neural basis of executive functioning deficits in adolescents with epilepsy: a resting-state fMRI connectivity study of working memory[ J ]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(1): 166-176. DOI: 10.1007/s11682-019-00243-z.
- [ 14 ] Cao HY, Cannon TD. Distinct and temporally associated neural mechanisms underlying concurrent, postsuccess, and posterror cognitive controls: evidence from a stop-signal task[ J ]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(9): 2677-2690. DOI: 10.1002/hbm.25347.
- [ 15 ] Han SW, Eaton HP, Marois R. Functional fractionation of the cingulo-opercular network: alerting insula and updating cingulate[ J ]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(6): 2624-2638. DOI: 10.1093/cercor/bhy130.
- [ 16 ] Cocuzza CV, Ito T, Schultz D, et al. Flexible coordinator and switcher hubs for adaptive task control[ J ]. *J Neurosci*, 2020, 40(36): 6949-6968. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2559-19.2020.
- [ 17 ] Wu XP, Lin P, Yang JL, et al. Dysfunction of the cingulo-opercular network in first-episode medication-naïve patients with major depressive disorder[ J ]. *J Affect Disord*, 2016, 200: 275-283. DOI: 10.1016/j.jad.2016.04.046.
- [ 18 ] Li ZF, Li ZX, Lv XM, et al. Intracerebroventricular administration of interferon-alpha induced depressive-like behaviors and neurotransmitter changes in Rhesus Monkeys[ J ]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 585604. DOI: 10.3389/fnins.2020.585604.
- [ 19 ] Murphy SE, Wright LC, Browning M, et al. A role for 5-HT 4 receptors in human learning and memory[ J ]. *Psychol Med*, 2020, 50(16): 2722-2730. DOI: 10.1017/S0033291719002836.
- [ 20 ] Reuter M, Felten A, Zamoscik V, et al. Genetic and epigenetic serotonergic markers predict the ability to recognize mental states[ J ]. *Physiol Behav*, 2020, 227: 113143. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113143.
- [ 21 ] Siotto M, Germanotta M, Santoro M, et al. Serotonin levels and cognitive recovery in patients with subacute stroke after rehabilitation treatment[ J ]. *Brain Sci*, 2021, 11(5): 642. DOI: 10.3390/brainsci11050642.
- [ 22 ] Deuter CE, Wingenfeld K, Otte C, et al. Noradrenergic system and cognitive flexibility: disentangling the effects of depression and childhood trauma[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2020, 125: 136-143. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.03.017.
- [ 23 ] Kuehl LK, Deuter CE, Hellmann-Regen J, et al. Enhanced noradrenergic activity by yohimbine and differential fear conditioning in patients with major depression with and without adverse childhood experiences[ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 96: 109751. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.109751.
- [ 24 ] Wolff N, Muckschel M, Ziemssen T, et al. The role of phasic norepinephrine modulations during task switching: evidence for specific effects in parietal areas[ J ]. *Brain Struct Funct*, 2018, 223(2): 925-940. DOI: 10.1007/s00429-017-1531-y.
- [ 25 ] Marko M, Rieicansky I. Sympathetic arousal, but not disturbed executive functioning, mediates the impairment of cognitive flexibility under stress[ J ]. *Cognition*, 2018, 174: 94-102. DOI: 10.1016/j.cognition.2018.02.004.
- [ 26 ] Gabrys RL, Howell JW, Cebulski SF, et al. Acute stressor effects on cognitive flexibility: mediating role of stressor appraisals and cortisol[ J ]. *Stress*, 2019, 22(2): 182-189. DOI: 10.1080/10253890.2018.1494152.
- [ 27 ] Grueschow M, Kleim B, Ruff CC. Role of the locus coeruleus arousal system in cognitive control[ J ]. *J Neuroendocrinol*, 2020, 32(12): e12890. DOI: 10.1111/jne.12890.

- [ 28 ] Speranza L, Porzio U, Viggiano D, et al. Dopamine: the neuromodulator of long-term synaptic plasticity, reward and movement control[ J ]. *Cells*, 2021, 10(4): 735. DOI: 10.3390/cells10040735.
- [ 29 ] Duzskiewicz AJ, McNamara CG, Takeuchi T, et al. Novelty and dopaminergic modulation of memory persistence: a tale of two systems[ J ]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(2): 102-114. DOI: 10.1016/j.tins.2018.10.002.
- [ 30 ] Micale V, Stepan J, Jurik A, et al. Extinction of avoidance behavior by safety learning depends on endocannabinoid signaling in the hippocampus[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2017, 90: 46-59. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.02.002.
- [ 31 ] Shaif NA, Cho D, Jang D, et al. Sasa quelpaertensis nakai induced antidepressant-like effect in ovariectomized rats[ J ]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 5815604. DOI: 10.1155/2019/5815604.
- [ 32 ] Gould NL, Sharma V, Hleihil M, et al. Dopamine-dependent QR2 pathway activation in CA1 interneurons enhances novel memory formation[ J ]. *J Neurosci*, 2020, 40(45): 8698-8714. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1243-20.2020.
- [ 33 ] Wei XY, Ma TF, Cheng YF, et al. Dopamine D1 or D2 receptor-expressing neurons in the central nervous system[ J ]. *Addict Biol*, 2018, 23(2): 569-584. DOI: 10.1111/adb.12512.
- [ 34 ] Modinos G, Richter A, Egerton A, et al. Interactions between hippocampal activity and striatal dopamine in people at clinical high risk for psychosis: relationship to adverse outcomes[ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(8): 1468-1474. DOI: 10.1038/s41386-021-01019-0.
- [ 35 ] Cherian K, Schatzberg AF, Keller J. HPA axis in psychotic major depression and schizophrenia spectrum disorders: cortisol, clinical symptomatology, and cognition[ J ]. *Schizophr Res*, 2019, 213: 72-79. DOI: 10.1016/j.schres.2019.07.003.
- [ 36 ] Ke XR, Fu Q, Sterrett J, et al. Adverse maternal environment and western diet impairs cognitive function and alters hippocampal glucocorticoid receptor promoter methylation in male mice[ J ]. *Physiol Rep*, 2020, 8(8): e14407. DOI: 10.14814/phy2.14407.
- [ 37 ] Rubin LH, Langenecker SA, Phan KL, et al. Remitted depression and cognition in HIV: the role of cortisol and inflammation[ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 114: 104609. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2020.104609.
- [ 38 ] Karstens AJ, Korzun I, Avery ET, et al. Examining HPA-axis functioning as a mediator of the relationship between depression and cognition across the adult lifespan[ J ]. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*, 2019, 26(4): 507-520. DOI: 10.1080/13825585.2018.1495309.
- [ 39 ] Hoifodt RS, Waterloo K, Wang CE, et al. Cortisol levels and cognitive profile in major depression: a comparison of currently and previously depressed patients[ J ]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 99: 57-65. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2018.08.024.
- [ 40 ] Meade T, Manolios N, Cumming SR, et al. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review[ J ]. *Arthritis Care Res*, 2018, 70(1): 39-52. DOI: 10.1002/acr.23243.
- [ 41 ] Carlessi AS, Borba LA, Zugno AI, et al. Gut microbiota-brain axis in depression: the role of neuroinflammation[ J ]. *Eur J Neurosci*, 2021, 53(1): 222-235. DOI: 10.1111/ejn.14631.
- [ 42 ] Turkheimer FE, Althubaity N, Schubert J, et al. Increased serum peripheral C-reactive protein is associated with reduced brain barriers permeability of TSPO radioligands in healthy volunteers and depressed patients: implications for inflammation and depression[ J ]. *Brain Behav Immun*, 2021, 91: 487-497. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.10.025.
- [ 43 ] Lyall LM, Cullen B, Lyall DM, et al. The associations between self-reported depression, self-reported chronic inflammatory conditions and cognitive abilities in UK Biobank[ J ]. *Eur Psychiatry*, 2019, 60: 63-70. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2019.05.007.
- [ 44 ] Willette AA, Pappas C, Hoth N, et al. Inflammation, negative affect, and amyloid burden in Alzheimer's disease: Insights from the kynurenine pathway[ J ]. *Brain Behav Immun*, 2021, 95: 216-225. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.03.019.
- [ 45 ] White J, Kivimäki M, Jokela M, et al. Association of inflammation with specific symptoms of depression in a general population of older people: the English longitudinal study of ageing[ J ]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 27-30. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.08.012.
- [ 46 ] Groven N, Fors EA, Iversen VC, et al. Association between cytokines and psychiatric symptoms in chronic fatigue syndrome and healthy controls[ J ]. *Nord J Psychiatry*, 2018, 72(8): 556-560. DOI: 10.1080/08039488.2018.1493747.
- [ 47 ] Chu AL, Stochl J, Lewis G, et al. Longitudinal association between inflammatory markers and specific symptoms of depression in a prospective birth cohort[ J ]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76: 74-81. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.11.007.
- [ 48 ] Iob E, Kirschbaum C, Steptoe A. Persistent depressive symptoms, HPA-axis hyperactivity, and inflammation: the role of cognitive-affective and somatic symptoms[ J ]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(5): 1130-1140. DOI: 10.1038/s41380-019-0501-6.
- [ 49 ] Hing B, Sathyaputri L, Potash JB. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder[ J ]. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2018, 177(2): 143-167. DOI: 10.1002/ajmg.b.32616.
- [ 50 ] Ferrer A, Labad J, Salvat-Pujol N, et al. BDNF genetic variants and methylation: effects on cognition in major depressive disorder[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 265. DOI: 10.1038/s41398-019-0601-8.

(收稿日期: 2021-08-09)

(本文编辑: 赵金鑫)