心理科学进展 2008，16（3）：411~417
Advances in Psychological Science

早发性抑郁及其神经基础*

王玮文[1,2] 谢 希[1] 邵 枫[3]
（[1]中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室，北京 100101）
（[2]中国科学院心理研究所脑—行为研究中心，北京 100101） （[3]北京大学心理学系，北京 100871）

摘 要 儿童期和青少年期抑郁（早发性抑郁）表现出与成年期抑郁不同的一些临床症状、药物疗效和生理反应特征，导致这些差异的神经生物学基础目前尚不清楚。儿童期和青少年期神经系统的发展变化可能参与早发性抑郁的病生理，尤其是单胺能神经递质系统结构和功能的变化与早发性抑郁的生理和药物治疗反应密切相关。早发性抑郁动物模型的建立是研究早发性抑郁脑机制的基础，未来研究的重点是发展有效的早发性抑郁治疗药物和早期心理行为干预技术。

关键词 儿童期，青少年期，早发性抑郁，单胺能神经递质。
分类号 B845

早发性抑郁症（Early-onset Depression）是指在未成年期（主要包括儿童期和青少年期）发病的抑郁症。调查显示，重症抑郁的流行率在儿童中约为2%，在青少年中明显升高约为8% [1]。早发性抑郁严重影响儿童和青少年心理社会功能的正常发展，并可能造成终生损害。研究早发性抑郁的神经生理基础，发展有效的早发性抑郁治疗药物和早期心理行为干预技术，具有重要意义。

1 儿童期和青少年期的界定

青少年期实质是从儿童向成年逐步转变的阶段。这一过程发生很多生理和心理社会行为改变，但没有单一的事件能够作为其开始和中止的标志性信号。其中，青春期是青少年后期出现明显神经内分泌改变的阶段。根据青春期性激素水平明显变化和促性腺激素分泌周期出现的特点，一些研究通过检测性激素水平的改变，即以性激素水平急剧升高的时间点作为青春期的开始，但也有研究以促性腺激素分泌的日周期出现作为青春期的开始。显然，后者出现的时间要晚于前者。因此不难理解已有的研究文献报道雌性大鼠的青春期最早到 28 天，而雄性大鼠的青春期最晚到 60 天出现[2]。

尽管青少年期起止时间点并没有明确的划分标准，不同物种的研究表明，从人类到其他物种，包括灵长目和啮齿类动物都存在着这样一个转变阶段，例如出现类似的青少年期特有的行为转变，如社会交往、冒险行为、新颖寻求行为增加等。同时在这一阶段脑的结构和功能，如前额叶皮质等脑区发生显著的神经改变[2]。青少年期种系间神经行为特征的类似性构成了人类青少年期动物模型研究的基础。

根据研究文献，本文按照比较宽泛的年龄划分方式，人类的儿童期大致从 6~12 岁，青少年期大致从 13~18 岁。啮齿类动物青少年期大致在断乳后 21~60 天。本文主要包含了在 Medline 数据库检索到的符合上述年龄阶段的相关研究文献。

2 人类早发性抑郁与成年抑郁的比较研究

儿童、青少年和成年抑郁的临床诊断都采用 DSM IV 标准。这反映了一种认为儿童和青少年抑郁的结构和性质与成年抑郁相似的观点。但这一观点的准确性尚有待证实。一些研究表明，不同年龄发病的抑郁患者在临床症状、神经生理反应和药物治疗反应等多方面均存在差异。

2.1 临床症状差异

与成年期抑郁相比，早发性抑郁的症状和病程更为严重，如发作期更长、发作次数更多、复发率更高、病程慢性化和致残率更高等[3,4]。追踪研究发现，早发性抑郁患者复发的风险较成年早期发作的

收稿日期：2007-12-31
* 国家自然科学基金项目（30500158，30670708），中国科学院重要方向项目（KSCX2-YW-R-131）和国家基础研究（973）项目（2007CB512306）资助。
通讯作者：王玮文，E-mail: wangww@psych.ac.cn

抑郁高4倍[5]；在首次发作的2年内，有45%的早发性抑郁复发，在首次发作的5年内，有70%的早发性抑郁患者复发[6]。约50%的早发性抑郁可能慢性迁延至成年[7]，而成年抑郁患者的病史资料统计结果表明，约50的患者有抑郁早期发作的经历[8]。

与成年抑郁相比，早发性抑郁另一个非常显著且被重复验证的特点是与其他心理行为疾病共病的比率更高。超过90%的早发性重症抑郁同时发生其它类型的心理行为异常，最常见的如焦虑、分裂性行为或物质滥用等，这使得其临床诊断和治疗复杂化。据统计，早发性抑郁共病焦虑的比率高达70%，约25%的患者伴有其他行为疾病（多动症，攻击行为等）。早发性抑郁患者酒精和药物滥用的风险也更高[1]。早发性抑郁发展成双相抑郁的比率（约31.7%）远远高于成年期抑郁（约3.9%）[9]。精神病性抑郁在成年患者中的转变率约3%，而青少年患者约为28%[10]。

此外，早发性抑郁是自杀的高风险因素。纵向追踪研究调查表明，多达5%~10%的青少年重症抑郁患者在首次发作的15年内自杀，也有报道3%~7%的青少年重症抑郁患者在首次发作的10~20年内自杀[11]。

2.2 神经生理反应差异

成年抑郁症患者出现复杂的行为，脑和神经内分泌系统活动的改变。其中，下丘脑-垂体-肾上腺皮质（hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA）轴功能亢进和脑内单胺能神经递质系统功能异常是常见的病理改变[12]。

HPA 轴功能亢进表现在 HPA 轴分泌的激素，包括促肾上腺皮质激素释放激素（Corticotropin Releasing Hormone, CRH）、促肾上腺皮质激素（Adrenocorticotropic Hormone, ACTH）和糖皮质激素的基础水平，以及 HPA 轴的应激反应性增强。成年抑郁患者的基础皮质醇分泌通常增加。据统计，约 50%的成年抑郁患者 24 小时基础可的松平均分泌水平升高，而在儿童和青少年抑郁患者中则未能或极少（低于 10%）观察到类似的改变。动态检测结果表明，尽管早发性抑郁患者可的松的日均分泌量没有增加，但其可的松分泌的节律发生改变，在睡眠期可的松的释放量增加，而正常情况下在这一阶段 HPA 轴处于低反应期[13]。这些结果可能反映了可的松水平分泌的日间变异增加，而不是整体可的松活动增加。因此，早发性抑郁可的松水平的改变更可能是由于 HPA 轴的异常调节而不仅仅是过度反应。此外，CRH 刺激诱发成年抑郁患者出现可的松分泌增加而 ACTH 分泌降低的特征性反应模式。然而，儿童期和青少年期重症抑郁患者 CRH 刺激后的可的松和 ACTH 水平与其正常对照组相比均没有差异[14]。

抑郁症的单胺能神经假说认为，单胺能神经系统，尤其是 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）能系统功能不足是导致抑郁症的重要原因。5-HT 前体物或 5-HT 直接或间接激动剂能够刺激 HPA 轴和泌乳素反应。有证据表明，儿童，青少年和成年抑郁患者都存在 5-HT 能系统的失调，但其异常的表现并不相同。5-HT 前体物或 5-HT 激动剂导致成年抑郁患者的泌乳素分泌减少，且刺激后泌乳素的分泌量与抑郁的程度负相关。与此相反，抑郁或具有攻击性的儿童在接受 5-羟色胺前体物 fenfluramine, L-5-HTP 后，大多数表现出泌乳素分泌增加，且泌乳素的水平与其临床症状测评呈正相关[15]。此外，突触后 5-TH_{1B}受体激动剂 m-Chlorophenylpiperazine（mCPP）并不影响成年抑郁患者的泌乳素反应。但 13~17 岁早发性抑郁患者对 mCPP 诱发的泌乳素和皮质醇反应较其安慰剂对照组明显增强[16]。

相当数量的研究观察了成年抑郁患者大脑情绪相关脑区（主要包括前额叶皮质、海马和杏仁核等）结构和功能的改变，但研究得到的结果并不一致。例如一些研究报道成年抑郁患者海马体积明显小于控制组，且病程持续时间和海马体积存在显著的负相关，但也有研究表明海马体积不变。造成差异的原因之一可能与抑郁类型和发展变化的阶段相关[17]。在儿童和青少年抑郁患者中也同样发现大脑结构和功能的改变。例如，MRI 研究发现早发性抑郁患者海马体积与其年龄和性别匹配的控制组之间存在显著差别，实验组明显比控制组的海马体积小，并且男性相比女性，左边海马相比右边海马差异更显著。更值得注意的是这种差异与年龄不相关，但与抑郁发病年龄正相关[18,19]。与此不一致，Rosso 等人的研究表明，抑郁儿童的海马体积与健康儿童没有差别，但抑郁儿童左右杏仁核体积明显减小，但是杏仁核体积和抑郁严重程度间没有发现显著相关[20]。此外，儿童抑郁患者表现出左侧背外侧前额叶皮层的胆碱化合物显著的增加，而右侧背外侧前额叶皮层中没有出现，表现出前额叶皮质反应的偏侧化[21]。这些研究提示对早期发病的青年个体脑结

构和功能及其变化的追踪研究，能够有助于了解神经系统发展变化对抑郁病生理的影响。

其他方面的研究也报道了早发性抑郁和成年期抑郁的生理反应差异。例如，成年患者通常出现甲状腺激素的改变，但是在儿童期和青少年期患者则没有观察到类似的改变。睡眠脑电图（EEG sleep）研究发现，快速眼动的潜伏期和密度在青少年和成年抑郁患者中表现一致，包括潜伏期时间缩短，密度增加。而儿童抑郁患者则与正常对照组表现一样。此外，δ睡眠波在儿童和青少年抑郁患者中正常，而成年抑郁患者中δ睡眠波明显减少。生长激素探测实验表明，与正常对照组相比，clonidine, L-dopa和生长激素释放激素诱发儿童和成年抑郁患者生长激素分泌反应降低，而青少年抑郁患者则没有差异[13]。

总的来说，目前早发性抑郁的病生理研究尚缺乏系统性。但从现有研究可以看出，抑郁症的神经生理反应存在发病年龄相关的差异。

2.3 药物疗效差异

目前临床常用的抗抑郁剂有三环类抗抑郁药（tricyclic antidepressants, TCA），单胺氧化酶抑制剂（monoamine oxidase inhibitors, MAOI），五羟色胺重摄取抑制剂（specific 5-hydroxytryptamine reuptake inhibitors, SSRI）以及去甲肾上腺素重摄取抑制剂（specific norepinephrine reuptake inhibitors, SNRI）等。这些抗抑郁剂通过不同方式增强单胺能递质的可获得性以发挥治疗作用，包括阻断单胺类递质的重摄取、抑制其胞内合成、释放或阻断突触前自身受体的抑制性调节等。成年人或动物的研究都表明 TCA，SSRI，SNRI 对成年期抑郁的治疗作用均明显优于安慰剂且疗效类似[22]。然而，它们对早发性抑郁患者的疗效则存在显著差异。

已有研究非常一致地表明，TCA对儿童期和青少年期抑郁的作用与安慰剂相比没有差别。TCA主要影响去甲肾上腺素（Norepinephrine, NE）和5-HT系统。常用的TCA药物amitriptyline, desipramine, nortriptyline，imipramine，desipramine，desipramine，amitriptyline, imipramine等对早发性抑郁的治疗作用与安慰剂效应没有明显差异。此外，TCA类药物可能导致对儿童和青少年的不良副作用，及剂量过大可能致死的危险[23]。因此目前广泛认同TCA类药物不适于治疗儿童和青少年的抑郁症。

通过对不同类型药物（TCAs, SSRI, SNRI和MAOI）治疗早发性抑郁疗效相关研究文献的元分析，Wagner等提出只有某些选择性五羟色胺重摄取抑制剂，如氟西汀，舍曲林和西酞普兰对早发性抑郁有明确疗效，而其他类型的药物则缺乏或没有治疗作用[24]。

SSRI类型的抗抑郁药物很多，SSRI对早发性抑郁疗效的比较研究得到的结果并不一致。一项275名12~19岁的门诊抑郁患者参与的双盲和安慰剂控制实验结果表明，丙米嗪组的各项临床指标与安慰剂组没有差异，而帕罗西汀组的情绪、抑郁症状等多项指标明显改善。但也有研究指出某些SSRI，如paroxetine, escitalopram, venlafaxine, mirtazapine, nefazodone等，并没有显著高于安慰剂的治疗效果[25]。最近的一项研究对符合方法学要求的SSRI疗效的研究文献（符合标准的研究13项，包括2530名儿童和青少年患者）进行了元分析，结果表明只有氟西汀有明显的疗效[26]。目前氟西汀也是FDA唯一准许用于18岁以下抑郁患者的药物[27]。总的来说，目前能用于有效治疗早发性抑郁的抗抑郁药实在太少。这从另一个角度也说明从成年的人或动物发展起来的药物治疗模式，不一定对儿童和青少年有效。

综上所述，早发性抑郁在临床症状、神经生理和药物治疗反应等多方面表现出与成年期抑郁不同的特点，一些研究者提出，儿童期和青少年期抑郁相对于成年期发病的抑郁可能是一类不同的抑郁症亚型。是否能够根据发病年龄定义抑郁特定类型尚有争议，但现有证据支持发病年龄是影响抑郁症状和反应的重要因素，有必要深入开展早发性抑郁的研究工作。

3 早发性抑郁动物模型

认识早发性抑郁神经生理机制是发展特异性和有效治疗药物的基础。尽管临床研究早已发现早发性抑郁与成年抑郁在症状、神经生理和药物反应等方面的差异。但造成这种差异的脑机制研究进展甚微。一方面是由于临床研究方法和技术的局限性；另外一方面，缺乏合适的早发性抑郁动物模型也限制了早发性抑郁脑机制的深入探索。近几年，早发性抑郁动物模型的建立受到了特别关注并取得了一些进展。

3.1 早发性抑郁应激动物模型

应激是抑郁的重要诱发因素。常用的抑郁应激动物模型包括：习得性无助（Learned helplessness，LH）模型、行为绝望（behavioral despair，BD）模型（包括强迫游泳实验（Forced Swimming Test, FST）

和鼠尾悬吊实验（Tail Suspension Test，TST））以及慢性温和应激（Chronic mild stress，CMS）模型[28]。最近一些研究者采用儿童期或青少年期大鼠尝试建立早发性抑郁模型。

习得性无助和强迫游泳实验模型具有良好的抗抑郁药物疗效预测效度。针对早发性抑郁和成年期抑郁患者对三环类抗抑郁药物的反应差异问题，最近 Bylund 等通过系列研究比较了 5-HT 重摄取抑制剂氟西汀与三环类抗抑郁剂丙米嗪对不同日龄的大鼠（出生后 21、28 和 75 天）应激诱发的抑郁样行为改变的影响。在强迫游泳测试中，对于日龄 21 天的大鼠，氟西汀能够增加游动距离，减少漂浮/不动时间，对攀壁行为没有影响，表明氟西汀发挥了抗抑郁作用；相反，三环类抗抑郁剂组与其生理盐水对照组相比在游动距离、不动时间和攀壁行为各个指标上均没有差异。对于日龄 75 天的成年大鼠，这两类药物均能增加游动距离，减少漂浮/不动时间。日龄 28 天的大鼠，两类药物改变强迫游泳行为的作用与成年大鼠类似。采用习得性无助模型和相同年龄阶段的大鼠发现了与强迫游泳模型相同的结果。对于出生后 21 天的大鼠，习得无助的大鼠给予腹腔注射三环类抗抑郁剂后，其行为没有变化；而给予氟西汀大鼠行为明显改变，表现在逃避电击时间显著减少。而对于日龄 28 天和 75 天的大鼠，两种药物都能明显减少逃避电击时间[29]。这两项实验在一定程度上支持临床研究的发现，即三环类抗抑郁剂的疗效与发病年龄有关，而 5-HT 重摄取抑制剂适合各个年龄段的患者。值得注意的是，对于早发性抑郁模型的建立，时间是一个关键的因素。

还有一些研究探讨了儿童期和青少年期慢性应激对大鼠行为和生理反应的影响及特点。青少年期是社会技能发展的关键阶段。多种慢性社会应激模式，如隔离、社群关系变更、地位冲突都能影响动物行为，且未成年大鼠较成年大鼠对应激刺激更加敏感，表现在应激反应强度更高，反应时间更持久等。例如，慢性社会应激对青少年大鼠食物摄入量、体重获得和高架十字迷宫开臂时间的抑制作用明显高于对成年大鼠的影响[30]。青少年期复合慢性社会应激（每天 1h 隔离和更换同伴）导致大鼠（30~45 天日龄）行为产生性别依赖的改变。高架十字迷宫测试中，应激降低青龄雌鼠焦虑样行为，但对同龄雄鼠没有影响。抗抑郁剂可以逆转上述改变[31,32]。6 天慢性社会应激导致大鼠（30~35 日龄）在强迫游泳测试诱发的绝望行为和习得性无助行为明显增加，且雌性抑郁和焦虑相关行为改变高于雄性，同时观测到前额叶、海马和杏仁核突触可塑性降低[33]。

3.2 早发性抑郁遗传动物模型

遗传因素对抑郁发病的影响受到年龄因素的影响。双生子研究表明，早发性抑郁的遗传性（约79%）约为成年首发抑郁的2倍（约40%）。家庭背景对青少年期发生的反复发作性抑郁较儿童期有更高的预测性[34]。这与其他资料提出的11岁前抑郁发病跟家庭环境因素相关，而11岁后发病则与遗传背景密切相关的认识吻合[35]。

Flinder Sensitive Line（FSL）大鼠和 Wistar Kyoto（WKY）两个种系的大鼠常用于建立成年抑郁症的遗传动物模型，其正常对照组大鼠分别为 SD 大鼠和 Wistar 大鼠。这两个种系的成年大鼠与其相应对照组相比均表现出明显的抑郁样症状，如体重减轻，快速眼动睡眠扰动，活动减少等。在多种应激行为测试中也表现出更明显的抑郁样行为改变，如强迫游泳测试中不动时间延长；慢性应激或急性应激诱发更严重的快感缺乏（甜味溶液的消耗量减少）。抗抑郁剂可以逆转上述改变。此外，与控制组大鼠相比，这两类大鼠具有或部分具有单胺能神经系统和 HPA 轴活动的改变[36]。

最近，Malkesman等采用这两种不同种系的抑郁易感大鼠研究未成年（31~40日龄）大鼠是否有类似的行为和神经内分泌特点。在强迫游泳测试中，FSL和WKY大鼠与其相应对照大鼠相比漂浮/不动时间更长;FSL大鼠与对照相比有更多社会接触行为和更低皮质酮、ACTH水平，但是WKY大鼠与其对照组比较，有较低水平的社会接触行为和较高的皮质酮、ACTH水平；在糖水偏好测试中，除WKY外其他种系均表现出对糖水的偏好，而在条件化位置偏好测试中FSL和WKY与其对照组相比有类似的奖赏反应。以旷场和CPP测试箱木僵行为进行的焦虑水平评估结果表明，仅WKY种系在旷场测试中表现出明显焦虑行为[37,38]。上述研究表明青春期FSL和WKY大鼠均可以作为早发性抑郁的基因易感动物模型，但可能表现了早发性抑郁不同的形式和症状。

总的来说，人们对成年抑郁的了解来自用成年动物进行的研究，因此用青少年动物进行的研究可能帮助我们更好理解儿童和青少年抑郁。目前早发性抑郁的实验研究就是在尝试把成年动物抑郁模型的建立方法移植到青龄动物对象上，这些比较研究

工作有助于证实和加深人们对不同年龄阶段抑郁行为和病生理特点的认识。但是另一方面，儿童期和青春期神经生理和行为具有其特殊性，建立更为自然和符合年龄特征的早发性抑郁动物模型还有待进行更多实验探索。

4 神经发展因素在早发性抑郁病生理中的作用

早发性抑郁的独特反应可能与大脑的发展阶段密切相关。哺乳动物大脑突触和受体产生和消除最主要发生在两个阶段：出生前和从儿童期、青春期向成年期转变的过程。这两个阶段是大脑发展最为关键和敏感的阶段，应激或药物在这些阶段对大脑的作用表现出与对成熟大脑不同的影响和作用规律。相对于成年动物，环境应激对未成年的动物的行为和神经生理产生更为强烈和持久的影响[2,39,40]。

儿童期和青春期是单胺能神经系统发育和功能成熟的重要阶段。由于单胺能系统参与调节中枢神经系统的发育及抑郁的病理生理机制，因此近来受到了格外关注。研究表明，哺乳动物情绪相关脑区单胺能神经突触和受体过量产生，而后在青少年期经历发展性消除[41]。

NE 和 5-HT 神经递质系统发育和功能指标主要包括：神经控制程度，神经递质及其合成酶的水平，受体密度以及神经递质转运体水平等。以实验常用的大鼠为例对二者发育过程及差异概述如下。

4.1 神经控制和神经递质水平

大鼠早期神经胚胎 5-HT, NE 阳性细胞的荧光染色比较研究发现，在 8mm 胚胎中最早观察到 5-HT 阳性细胞，在 11mm 胚胎中表达 NE。在出生后 1 周，5-HT 神经突起快速增长，在出生后第 3 周达到与成年类似的分布模式。在出生后 15 天前中缝核 5-HT 接近成年 75%的水平，而蓝斑 NE 达到成年 55%的水平。大鼠脑不同部位（前额叶皮质、视皮层、运动皮层等）5-HT 神经控制模式基本在出生后第 3 周都达到成年水平。中枢神经系统 5-HT 浓度出生时很低，随后逐渐升高在出生后 21~30 天达峰随后适当衰减到成年水平，而鼠脑 NE 含量达到成年水平相对于 5-HT 较晚，NE 含量出生后稳定增加，直到出生后 30~40 天完全达到成年水平。而 NE 神经元直到出生后第 4~5 周才达到与成年类似的分布模式[42]。

4.2 神经递质受体的发展

肾上腺素受体家族包括三种类型：α1受体，α2受体和β受体。它们有不同的药理特点，分子结构和信号转导途径。α1-肾上腺素受体在出生的大鼠脑中表达水平很低，在出生后15~20天快速增加并达到高于成年期的表达水平，在随后的几周内下降到成年水平。大鼠绝大部分脑区α2-肾上腺素受体在出生后逐步增加，大约在出生后15天达到最大水平。出生后10天至15天尤其重要，这一阶段几乎所有脑区都表现为α2-肾上腺素受体水平的显著增加，然后维持或略微降低至成年水平。大鼠皮层β-肾上腺素受体密度刚出生后表达很低，在第二周有一个快速增长，15~21天表达水平高于成年，在随后的几个月中逐渐降低到成年水平。

5-羟色胺受体家族包括7个类型（5-HT1-7），老鼠不同脑区5-羟色胺受体的发展不一致，但均在新生早期快速增加，在2~3周达峰，随后维持或下降到成年水平的变化模式[43]。

4.3 神经递质转运体的发展

去甲肾上腺素转运体（norepinephrine transporter，NET）在调节去甲肾上腺素激活的信号转导时发挥重要作用，NET 也是一些抗抑郁剂作用的靶标。NET 浓度在大鼠中的发展变化与受体发育类似，在出生后 5 天和 10 天表达水平很低，但是在 15 天前绝大部分前脑区域有明显的增加。出生后 15 天到 25 天有一个更高水平的表达，随后在成年期大脑许多区域略微减少[44]。

通过比较中枢 NE 和 5-HT 系统各种指标发育过程，可以看出 5-HT 系统各项参数的成熟明显早于 NE 系统。总的来说，NE 系统的成熟持续到近性成熟的第 5 周才基本完成，而 5-HE 系统较之早 2~3 周达到成年水平。TCA 类和 NSRI 类药物主要作用于 NE 系统。如果抗抑郁药的有效性以其作用的神经递质系统完全发育成熟为基础，那么这或许可以解释作用于 5-HT 系统的药物比作用于 NE 系统的药物对早发性抑郁的疗效更好。

5 小结与展望

综上所述，发病年龄是影响抑郁症状、药物治疗和生理反应的重要因素。以往基于成年人和动物发展起来的方法可能不完全适用于儿童和青少年抑郁。建立符合儿童和青少年行为和生理特点的早发性抑郁动物模型以及对早发性抑郁的追踪研究可能成为未来研究的重点，这将有助于阐明发展相关的抑郁病生理机制，发展针对性的更加有效的儿童和青少年抑郁的药物治疗和心理行为干预技术。

参考文献

1 Kessler R C, Avenevoli S andMerikangas KR. Mood disorders in children and adolescents: an epidemiologic perspective. Biological Psychiatry, 2001, 49: 1002~1014

2 Spear L P. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2000, 24: 417~463

3 Dresselhaus T R, Thase M E, Nierenberg A A, et al. Effect of age at onset on the course of major depressive disorder. Am J Psychiatry, 2007, 164: 1539~1546

4 Gollana J, Raffety B, Gortnerc E, et al. Course profiles of early- and adult-onset depression. Journal of Affective Disorders, 2005, 86: 81~86

5 Benazzi F. Early-onset versus late-onset atypical depression: unipolar and bipolar II. Journal of Affective Disorders, 2000, 61: 95~99

6 Hyman S E. Mood disorders in children and adolescents: An NIMH perspective. Biological Psychiatry, 2001, 49: 962~969

7 Lewinsohn P M, Rohde P, Seeley J R, et al. Natural course of adolescent major depressive disorder in a community sample: Predictors of recurrence in young adults. American Journal of Psychiatry, 2000, 157: 1584~1591

8 Hankin B L Adolescent depression: Description, causes, and interventions. Epilepsy & Behavior, 2006, 8: 102~114

9 Geller B, Fox L W, Clark K A. Rate and predictors of prepubertal bipolarity during follow-up of 6- to 12-year-old depressed children. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1994, 33: 461~68

10 Carlson G A. The challenge of diagnosing depression in childhood and Adolescence. Journal of Affective Disorders, 2000, 61: S3~S8

11 Garber J. Depression in children and adolescents linking risk research and prevention. American Journal of Preventive Medicine, 2006, 31(6S1): S104~25

12 Nestler E J, Gould E, Manji H, et al.Preclinical models: status of basic research in depression. Biological Psychiatry, 2002, 52: 503~528

13 Kaufman J, Martin A, King R A, et al. Are child-, adolescent-, and adult-onset depression one and the same disorder. Biological Psychiatry, 2001, 49: 980~1001

14 Birmaher B, Dahl R E, Perel J, et al. Corticotropinreleasing hormone challenge in prepubertal major depression. Biological Psychiatry, 1996, 39: 267~277

15 Birmaher B, Kaufman J, Brent D A, et al. Neuroendocrine response to 5-hydroxy-L-tryptophan in prepubertal children at high risk of major depression disorder. Archives of general psychiatry, 1997, 54: 1113~1119

16 Ghaziuddin N, King C A, Weich K B, et al. Serotonin dusregulation in adolescents with major depression: hormone response to meta-chlorophenylpiperazine (mCPP) infusion. Psychiatry Research, 2000, 95(3): 183~194

17 Nestler E J, Barrot M, DiLeone R. Neurobiology of depression. Neuron, 2002, 34: 13~25

18 MacMaster F P, Kusumakar V. Hippocampal volume in early onset depression. BMC Medicine, 2004, 2: 1~6

19 Janssen J, Hulshoff H E, Lampe IK, et al. Hippocampal changes and white matter lesions in early-onset depression. Biological Psychiatry, 2004, 56: 825~831

20 Rosso I M, Cintron C M, Steingard R J, et al. Amygdala and hippocampus volumes in pediatric major depression. Biological Psychiatry, 2005, 57: 21~26

21 Farchione T R, Moore G J and Rosenberg D R. Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in pediatric major depression. Biological Psychiatry, 2002, 52: 86~92

22 Ryan N D. Treatment of depression in children and adolescents. Lancet, 2005, 366: 933~40

23 Vasa R A, Carlino A R and Pine D S. Pharmacotherapy of depressed children and adolescents: current issues and potential directions. Biological Psychiatry, 2006, 59: 1021~1028

24 Wagner K D. Pharmacotherapy for major depression in children and adolescents. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2005, 29: 819~826

25 Keller M B, Ryan N D, Strober M, et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: A randomized, controlled trial. Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2001, 40: 762~772

26 Usala T, Clavenna A, Zuddas A, et al. Randomised controlled trials of selective serotonin reuptake inhibitors in treating depression in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. European Neuropsychopharmacology, 2008, 18(1): 62~73

27 Emslie G J, Mayes T L. Mood disorders in children and adolescents: psychopharmacological treatment. Biological Psychiatry, 2001，49:1082~1090

28 亓晓丽, 林文娟. 焦虑和抑郁动物模型的研究方法和策略. 心理科学进展, 2005, 13(3): 327~332

29 Bylund D B, Reed AL. Childhood and adolescent depression: Why do children and adults respond differently to antidepressant drugs. Neurochemistry International, 2007, 51: 246~253

30 Miller A. Social neuroscience of child and adolescent depression. Brain and Cognition, 2007, 65: 47~68

31 McCormick C M, Smith C, Mathews I Z. Effects of chronic social stress in adolescence on anxiety and neuroendocrine response to mild stress in male and female rats Behavioural Brain Research, 2008, 187(2): 228~238

32 Schmidt M V, Sterlemann V, Ganea K, et al. Persistent

neuroendocrine and behavioral effects of a novel, etiologically relevant mouse paradigm for chronic social stress during adolescence. Psychoneuroendocrinology, 2007, 32, 417~429

33 Leussis M P, Andersen S L. Is adolescence a sensitive period for depression:Behavioral and neuroanatomical findings from a social stress modelm, 2007, 62(1): 22~30

34 Wickramaratne P J, Warner V, Weissman M M. Selecting early onset MDD probands for genetic studies: Results from a longitudinal high-risk study. American Journal of Medical Genetics, 2000, 96: 93~101

35 Rice F, Harold G T and Thapar A. Assessing the effects of age, sex and shared environment on the genetic aetiology of depression in childhood and adolescence. J Child Psychol Psychiatry, 2002, 43: 1039~51

36 Yadid G, Nakash R, Deri I, et al. Elucidation of the neurobiology of depression: Insights from a novel genetic animal model. Prog Neurobiol,2000, 62: 353~378

37 Malkesman O, Brawb Y, Zagoory-Sharon O, et al. Reward and anxiety in genetic animal models of childhood depression. Behavioural Brain Research, 2005, 164: 1~10

38 Malkesman O, Braw Y, Maayan R, et al. Two different putative genetic animal models of childhood depression. Biological Psychiatry, 2006, 59: 17~23

39 Forbes E E, Dahl R E. Neural systems of positive affect: Relevance to understanding child and adolescent depression. Development and Psychopathology, 2005, 17: 827~850

40 Sisk C L, Foster D L. The neural basis of puberty and adolescence. Nature neuroscience, 2004, 7(10): 1040~1047

41 He J, Crews F T. Neurogenesis decreases during brain maturation from adolescence to adulthood. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, 2007, 86: 327~333

42 Loizou L A. The postnatal ontogeny of monoaminecontaining neurones in the central nervous system of the albino rat. Brain Research, 1972, 40: 395~418

43 Murrin L C, Sanders J D, Bylund D B. Comparison of the maturation of the adrenergic and serotonergic neurotransmitter systems in the brain: Implications for differential drug effects on juveniles and adults. biochemical pharmacology, 2007, 73: 1225~1236

44 Sanders J D, Happe H K, Bylund D B, Murrin L C. Development of the norepinephrine transporter in the rat CNS. Neuroscience, 2005, 130: 107~117

Early-onset Depression and Its Neural Basis

WANG Wei-Wen [1,2] XIE Xi [1] SHAO Feng[3]

([1] Key Lab of Mental Health, Institute of psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

([2] Brain-behavior Research Center, Institute of psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

([3] Department of Psychology, Peking University, Beijing 100871, China)

Abstract: Childhood and adolescent depression (early-onset depression) has been found to differ from adult depression in terms of clinical features, neurobiological response and efficacy of antidepressants. The neurobiological mechanisms underlying the differences were poorly understood. Developmental transformations in brain, especially, discrepancy of the maturation of the adrenergic and serotonergic neurotransmitter systems during childhood and adolescence maybe involve in pathophysiology of early-onset depression. The establishment of depression model in childhood and adolescence animals was critical to understand the neural basis of early-onset depression and to develop successful treatment and intervention strategies.

Key words: childhood, adolescent, early-onset depression, monoaminergic neurotransmitter.