

## 大脑灰质体积和前额叶肌酸的变化与抑郁的相关性

王督<sup>1</sup>, 黄茂盛<sup>1</sup>, 周毛毛<sup>1</sup>, 余泽先<sup>1</sup>, 杜文永<sup>2</sup>

上海市嘉定区中心医院放射科<sup>1</sup>、心理科<sup>2</sup>, 上海 201800

**【摘要】** 目的 探讨抑郁症患者大脑灰质体积与前额叶肌酸浓度之间的关系。方法 选取 2019 年 5 月至 2023 年 3 月在上海市嘉定区中心医院心理门诊就诊的 86 例疑似抑郁症患者, 所有患者均完成抑郁-焦虑-压力量表 (DASS) 评估。依据 DASS 评分将患者分为抑郁组 ( $n=20$ ) 和非抑郁组 ( $n=66$ ), 并行颅脑内侧前额叶磁共振波谱和基于体素形态学分析, 以确定代谢物浓度及全脑灰质体积, 比较两组患者的前额叶代谢物浓度和大脑灰质体积的差异。采用 Spearman 秩相关性分析 DASS 评分与前额叶代谢物浓度及大脑灰质体积的相关性, 采用 Pearson 法分析前额叶代谢物浓度与大脑灰质体积的相关性。结果 抑郁组患者的右内侧前额叶肌酸浓度、脑灰质、脑白质分别为  $(6.07 \pm 0.94)$  mmol/L、 $(0.42 \pm 0.05)$  mL、 $(0.53 \pm 0.06)$  mL, 与非抑郁组的  $(6.52 \pm 0.90)$  mmol/L、 $(0.47 \pm 0.03)$  mL、 $(0.47 \pm 0.04)$  mL 比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 经 Spearman 相关性分析结果显示, DASS 抑郁评分与前额叶皮质肌酸浓度呈负相关 ( $r = -0.791, P < 0.05$ ), 同时与右内侧额上回灰质体积呈负相关 ( $r = -0.752, P < 0.05$ ); 焦虑和压力评分与前额叶代谢物浓度、全脑灰质体积均无相关性 ( $P > 0.05$ ); 经 Pearson 相关性分析结果显示, 内侧前额叶肌酸浓度与右内侧额上回灰质体积呈正相关 ( $r = 0.689, P < 0.05$ )。结论 前额叶肌酸和灰质体积与抑郁症呈负相关, 提高前额叶皮质中肌酸的浓度可能有助于改善情绪和增进幸福感。

**【关键词】** 磁共振成像; 抑郁症; 前额叶; 肌酸; 大脑灰质体积

**【中图分类号】** R749.4 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2024)12-1766-05

**Correlation of changes in gray matter volume of the brain and creatine concentration in the prefrontal lobe with depression.** WANG Du<sup>1</sup>, HUANG Mao-sheng<sup>1</sup>, ZHOU Mao-mao<sup>1</sup>, YU Ze-xian<sup>1</sup>, DU Wen-yong<sup>2</sup>. Department of Radiology<sup>1</sup>, Department of Psychology<sup>2</sup>, Shanghai Jiading District Central Hospital, Shanghai 201800, CHINA

**【Abstract】 Objective** To explore the correlation between gray matter volume of the brain in depression patients and the levels of creatine in the prefrontal lobe. **Methods** Eighty-six suspected depression patients at Shanghai Jiading District Central Hospital from May 2019 to March 2023 completed the Depression-Anxiety-Stress Scale (DASS). They were divided into depression ( $n=20$ ) and non-depression ( $n=66$ ) groups based on DASS scores. MR spectroscopy and voxel-based morphometry were performed to determine metabolite concentrations and gray matter volume in the medial prefrontal cortex. The study investigated differences in these measures between groups. Spearman's rank correlation was used to analyze associations between DASS scores, prefrontal metabolites, and gray matter volume. Pearson's method was applied to assess the correlation between prefrontal metabolites and gray matter volume. **Results** The depression group displayed no statistically significant differences compared to the non-depression group in terms of creatine concentration in right medial prefrontal cortex, brain gray matter, and brain white matter, with values of  $(6.07 \pm 0.94)$  mmol/L,  $(0.42 \pm 0.05)$  mL, and  $(0.53 \pm 0.06)$  mL in the depression group, versus  $(6.52 \pm 0.90)$  mmol/L,  $(0.47 \pm 0.03)$  mL, and  $(0.47 \pm 0.04)$  mL in the non-depression group, respectively ( $P > 0.05$ ). Spearman correlation analysis revealed a negative correlation between DASS depression score and prefrontal cortical creatine concentration ( $r = -0.791, P < 0.05$ ), as well as with gray matter volume in right medial superior frontal gyrus ( $r = -0.752, P < 0.05$ ). However, anxiety and stress scores showed no correlation with prefrontal metabolite concentrations or whole-brain gray matter volume ( $P > 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed a positive correlation between creatine concentration in medial prefrontal cortex and gray matter volume in right medial superior frontal gyrus ( $r = 0.689, P < 0.05$ ). **Conclusion** Creatine in the prefrontal lobe and gray matter volume are negatively correlated with depression. Increasing the concentration of creatine in the frontal lobe cortex may help improve mood and enhance feelings of happiness.

**【Key words】** MRI; Depression; Prefrontal lobe; Creatine; Grey matter volume

抑郁症是全球主要的致残因素, 深入探究亚临床 但他们可能忽视了脑内肌酸的重要性。研究显示, 抑郁症状的机制对改善公共心理健康至关重要。尽 抑郁患者的前额叶皮质或丘脑中的肌酸浓度似乎没有显著变化, 但一些研究表明, 抑郁评分与额叶皮质管研究人员一直致力于了解抑郁症的神经化学机制,

第一作者: 王督(1992—), 男, 主管技师, 主要研究方向为 fMRI 的临床应用。

通讯作者: 杜文永(1978—), 男, 副主任医师, 主要研究方向为焦虑、抑郁、失眠的心理咨询及治疗, E-mail: dwy121534hb@163.com。

中的肌酸浓度呈负相关<sup>[1]</sup>。每天补充 20 g 肌酸 4 周可使脑内肌酸增加 8.7%<sup>[2]</sup>。此外,每日摄入肌酸还可能提高抑郁症患者服用抗抑郁药艾司西酞普兰的疗效<sup>[3]</sup>;然而,也有报道每天给予肌酸治疗 4 周无显著影响<sup>[4]</sup>,这种不一致的结果可能与样本量有关。因此,确认前额叶肌酸和抑郁症之间的关系对治疗这种情绪障碍至关重要。抑郁症患者双侧前额叶内侧皮质和前扣带回皮质的灰质体积减小<sup>[5]</sup>,但尚不清楚抑郁症相关的低额叶灰质体积与前额叶肌酸浓度变化是否有关。因此,本研究旨在探讨大脑灰质体积、前额叶肌酸变化与抑郁的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性选取 2019 年 5 月至 2023 年 3 月期间在上海市嘉定区中心医院心理科门诊就诊的 86 例疑似抑郁症患者作为研究对象。纳入标准:(1)男女不限,右利手,母语为汉语;(2)简易智力状态检查量表 $\geq 27$ 分,无认知障碍;(3)无 MRI 禁忌证。排除标准:(1)影像学扫描前服用抗抑郁药、镇静催眠药物或其他任何影响中枢神经系统的药物;(2)双相情感障碍、精神分裂症、分裂情感性精神障碍及其他疾病伴发的精神障碍者;(3)其他精神疾病家族史;(4)心脑血管肝肾等躯体疾病或其他严重躯体疾病。86 例患者中男性 38 例,女性 48 例;年龄 18~40 岁,平均 24.53 岁。所有患者均完成抑郁、焦虑和压力量表(DASS-42)评估,依据 DASS 评分将患者分为抑郁组( $n=20$ )和非抑郁组( $n=66$ )。本研究经上海市嘉定区中心医院伦理委员会批准(批准号:JD2019-018),所有患者均签署书面知情同意书。

### 1.2 方法

1.2.1 资料收集 所有患者填写了一份人口统计表,以确定他们的年龄、性别、教育水平、自我报告的精神共病、神经系统疾病以及吸烟和药物的使用情况。

1.2.2 抑郁症状评估 采用 DASS 量表评估所有患者的抑郁症状,该量表共 42 个条目,分为 3 个子量表,分别为抑郁子量表、焦虑子量表及压力子量表,每个子量表由 14 个 4 分 Likert 型量表问题组成,分别考察个体对抑郁、焦虑以及压力等负性情绪的体验程度<sup>[6]</sup>。在抑郁子量表上,0~9 分表示无抑郁症,10~13 分表示轻度抑郁症,14~20 分表示中度抑郁症,21~27 分表示重度抑郁症,而 $\geq 28$ 分表示极重度抑郁症。在焦虑分量表上,0~7 分表示无焦虑,8~9 分表示轻度焦虑,10~14 分表示中度焦虑,15~19 分表示重度焦虑, $\geq 20$ 分表示极重度焦虑。在压力分量表上,0~14 分表示无压力,15~18 分表示轻度压力,19~25 分表示中度压力,26~33 分表示重度压力, $\geq 34$ 分表示极重度压力。

1.2.3 MR 数据采集和图像分析 使用联影 3T uMR 780 超导磁共振扫描仪,采用头颅相控阵线圈。

扫描定位像后进行磁共振波谱扫描,体素块放置于右内侧前额叶皮质,大小为 $(20 \times 20 \times 20)$  mm<sup>3</sup>。确保体素块放置在靠近大脑中线的位置,尽可能靠前,同时避免脑回和脑脊液。波谱成像序列采用单体素 PRESS 序列,参数如下:水抑制,重复时间=1 500 ms,回波时间=135 ms,激励 192 次。在体素块周围 6 个方向上放置饱和带,用于抑制来自右内侧前额叶体素之外的信号,并最大限度地减少运动对体素内部波谱的影响。扫描结束后,使用 LCModel 6.3-1L 软件生成大分子波谱,采用代谢浓度内部标准化(代谢比值)对波谱进行分析(图 1)。以 19 种代谢物(丙氨酸、抗坏血酸、天冬氨酸、肌酸、 $\gamma$ -氨基丁酸、葡萄糖、谷氨酰胺、谷氨酸、甘氨酸、谷胱甘肽、甘油磷酸胆碱、磷酸胆碱、乳酸、肌醇、N-乙酰天冬氨酸、N-乙酰天冬氨酸谷氨酸、磷酸乙醇胺、鲨肌醇和牛磺酸)为标准物质,并参考 LCModel 手册进行浓度标准化。拟合不良的代谢产物峰值(LCModel 报告的克拉美-罗下界 Cramer-Rao Lower Bound $>20\%$ )被排除。使用公式  $M_{校正} = M_{未校正} \cdot (WM + 1.21 GM + 1.55 CSF) / (WM + GM + CSF)$  校正感兴趣区代谢物浓度,其中 M 为代谢物值,WM、GM 和 CSF 分别为感兴趣区的白质、灰质和脑脊液。评价指标包括:肌酸、谷氨酸、总胆碱、肌醇和 N-乙酰天冬氨酸<sup>[7]</sup>。根据定位像进行 3D 解剖结构像扫描,使用 T1 加权 MPRAGE 序列进行高分辨率结构像扫描。扫描参数为矢状位扫描,自旋回波序列,反转角=9°,重复时间=1 900 ms,回波时间=2.93 ms,视野=256 $\times$ 256,扫描层数=160 层,层厚=1 mm。使用 SPM12 (fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/)和解剖学工具箱 CAT12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat>)进行图像分割,将图像分割成灰质、白质和脑脊液图,并进行高维配准到蒙特利尔神经研究所的立体定向空间;进行结构影像学处理分析,主要步骤包括头动校正、空间标准化、空间平滑及统计分析<sup>[8]</sup>。

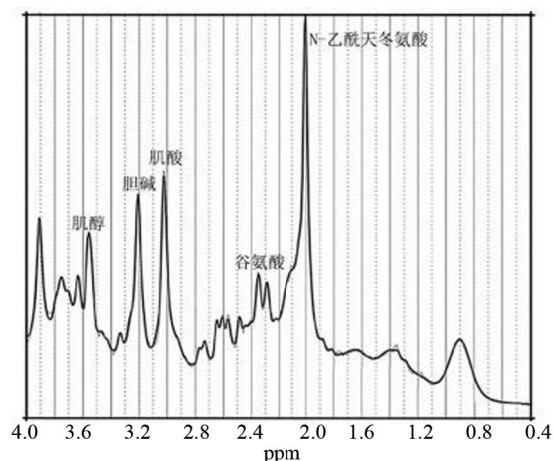


图 1 右内侧前额叶体素块 MR 波谱谱线图  
Figure 1 MRS of the medial prefrontal cortex

1.3 观察指标 (1)比较抑郁症和非抑郁症组患者的人口学和临床资料,包括年龄、性别、受教育年限、吸烟状况以及 DASS 评分;(2)分析两组患者大脑灰质体积在不同脑区的差异;(3)比较两组患者右内侧前额叶代谢物浓度和大脑灰质体积的差异;(4)分析 DASS 评分与前额叶代谢物浓度和大脑灰质体积之间的相关性,以及前额叶代谢物浓度与大脑灰质体积之间的相关性。

1.4 统计学方法 应用 SPSS24.0 统计学软件分析数据。计量资料使用 Shapiro-Wilk 正态检验,符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 M (P25, P75)表示,两组间比较采用 Mann-Whit-

ney *U* 检验。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Spearman 秩相关分析和 Pearson 相关性分析评估各变量之间的相关性。以  $P<0.05$  差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 抑郁症和非抑郁症组患者的基本特征比较 66 例患者得分在 0~9 分之间,归类为“非抑郁症”。20 例患者得分 10 分以上,归类为“抑郁症”,其中 8 例得分为 10~13 分,定义为轻度抑郁症;6 例得分为 14~20 分,定义为中度抑郁症;6 例得分为 21~27 分,定义为重度抑郁症。抑郁症与非抑郁症组的 DASS 抑郁、焦虑、压力评分的比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );年龄、性别、吸烟状况、受教育年限和右内侧前额叶肌酸、脑灰质/白质成分比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 抑郁症和非抑郁症组患者的基本特征比较[例(%),  $\bar{x}\pm s$ , M (P25, P75)]

Table 1 Clinical characteristics between depression and non-depression groups [n (%),  $\bar{x}\pm s$ , M (P25, P75)]

基本特征	抑郁症组(n=20)	非抑郁症组(n=66)	$\chi^2/t/Z$ 值	<i>P</i> 值
男/女	9 (45.00)/11 (55.00)	29 (43.94)/37 (56.06)	0.007	0.933
年龄(岁)	24.24±4.53	24.91±5.13	0.089	0.904
受教育年限(年)	15.31±3.90	15.83±4.22	0.097	0.898
吸烟状况	3 (15.00)	6 (9.09)	0.572	0.449
DASS 抑郁评分	16 (13, 22)	4 (2, 7)	4.865	0.001
DASS 焦虑评分	11 (9, 15)	4 (2, 6)	4.322	0.001
DASS 压力评分	18 (16, 25)	7 (3, 11)	3.889	0.001
肌酸(mmol/L)	6.07±0.94	6.52±0.90	0.606	0.554
谷氨酸(mmol/L)	0.89±0.23	1.00±0.28	0.109	0.886
总胆碱(mmol/L)	4.25±0.70	4.03±0.63	0.485	0.703
肌醇(mmol/L)	2.11±0.38	2.20±0.41	0.310	0.795
N-乙酰天冬氨酸(mmol/L)	8.81±1.09	7.86±1.10	0.682	0.512
脑灰质成分(mL)	0.42±0.05	0.47±0.03	0.148	0.897
脑白质成分(mL)	0.53±0.06	0.47±0.04	0.236	0.803

2.2 DASS 评分与前额叶肌酸及大脑灰质体积的相关性 Spearman 秩相关性分析结果显示,DASS 抑郁评分与前额叶皮质肌酸浓度呈负相关( $r=0.791, P<0.05$ ),见图 2。抑郁评分最高的患者在内侧前额叶皮质的肌酸浓度最低。DASS 抑郁评分与其他代谢物(如谷氨酸、总胆碱、肌醇和 N-乙酰天冬氨酸)的浓度均无相关性( $P>0.05$ )。另外,DASS 焦虑和压力评分与肌酸、谷氨酸、总胆碱、肌醇和 N-乙酰天冬氨酸的代谢物浓度均无相关性( $P>0.05$ )。抑郁症与非抑郁症组患者的大脑灰质体积差异脑区位于右内侧额上回,见图 3。DASS 抑郁评分与大脑灰质体积(右内侧额上回 550 个体素簇)呈负相关( $r=-0.752, P<0.05$ ),见图 4。DASS 焦虑或压力分量表得分与大脑灰质体积均无相关性( $P>0.05$ )。

2.3 前额叶肌酸和大脑灰质体积的相关性 经 Pearson 相关性分析结果显示,额叶肌酸浓度与图 3 中

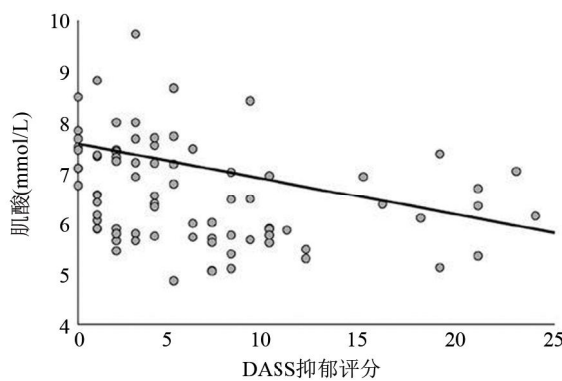


图 2 DASS 抑郁评分与前额叶肌酸浓度的相关性

Figure 2 Association between the DASS depression score and creatine concentration in the prefrontal lobe

提取的 550 个体素簇的灰质体积值呈正相关( $r=0.689, P<0.05$ ),见图 5。谷氨酸、总胆碱、肌醇和 N-乙酰天冬氨酸的代谢物浓度与从图 3 所示体素簇中提取的值均无相关性( $P>0.05$ )。

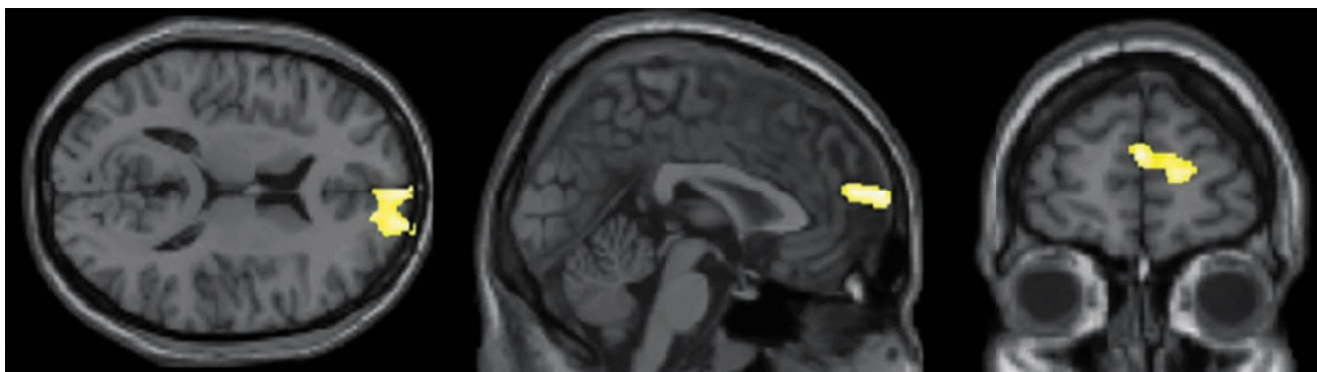


图3 抑郁症与非抑郁症组患者的大脑灰质体积差异脑区位于右内侧额上回(黄色区域; MNI坐标 x=2,y=58,z=16)

Figure 3 The gray matter volume difference between depression and non-depression groups is found in the right medial superior frontal gyrus (yellow area; MNI Coordinates, x=2, y=58, z=16)

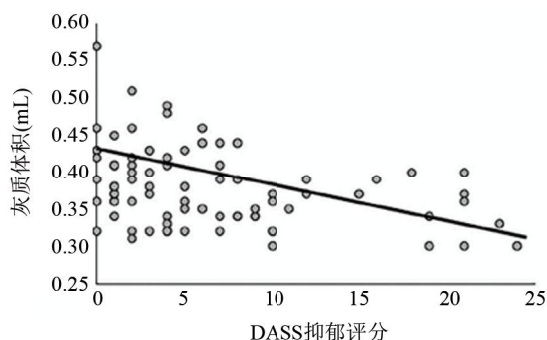


图4 DASS抑郁分数与右内侧额上回灰质体积的相关性

Figure 4 Association between the DASS depression score and gray matter volume of the right medial superior frontal gyrus

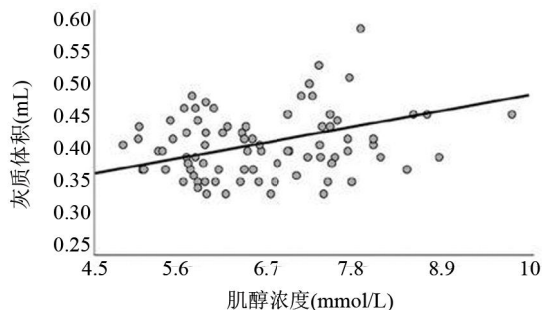


图5 前额叶皮质肌酸浓度与大脑灰质体积的相关性

Figure 5 Association between creatine concentration in the prefrontal lobe and gray matter volume

### 3 讨论

本研究发现,亚临床抑郁症状和情绪低落的个体在前额叶皮质中的肌酸浓度较低,这一结果支持了之前关于少量样本的青少年抑郁症患者与前额叶肌酸负相关的观察结果<sup>[9]</sup>。有趣的是,脑内肌酸与抑郁症程度的关系可能主要存在于前额叶,因为以前的研究表明抑郁症与丘脑或前扣带回皮质中的肌酸浓度之间没有明显关联<sup>[10]</sup>。目前的研究结果部分解释了为何通过摄入肌酸补充剂可能有助于减轻抑郁症状<sup>[11]</sup>。值得注意的是,肌酸补充并未显著增加脑内肌酸总浓度,每日摄入 20 g 肌酸 4 周仅能使其水平增加 8.7%<sup>[12]</sup>。实际上,血脑屏障对肌酸进入脑部的渗透性相对较低,部分原因是微血管内皮细胞的星形胶质细胞缺乏肌

酸转运蛋白。

目前尚不清楚抑郁症和情绪低落与低脑肌酸相关的具体机制。肌酸在多种神经功能中发挥关键作用,包括钠和钙的转运,神经递质的合成、摄取和释放。这些功能的受损被认为是发生抑郁症的原因<sup>[12]</sup>。临床在抑郁症中观察到多个表达肌酸转运蛋白的大脑区域,其中前额叶皮质尤其受影响。肌酸还参与能量代谢,因为大脑将肌酸转化为磷酸肌酸,而星形胶质细胞 ATP 释放的减少可能是促进抑郁的因素<sup>[13]</sup>。神经元释放肌酸作为神经递质,并通过肌酸转运体将其返回突触前神经元,因此肌酸被视为一种神经递质,这种神经递质功能的变化可能促进抑郁症。此外,服用肌酸可以增加海马体中的脑源性神经营养因子,这本身已被证明对抗抑郁症有效<sup>[14]</sup>。要全面了解肌酸的功能以及肌酸补充剂对抑郁症的影响,未来的研究可以采用其他神经成像技术更深入地探究前额叶肌酸的作用,并验证补充肌酸是否能够通过影响前额叶皮质活动来改变情绪。

本研究发现抑郁水平与前额叶体素中肌酸的浓度有关,但并不关联于该特定脑区中的其他神经递质。值得关注的是,以前的研究指出抑郁症患者中表现出明显的脑代谢物浓度异常,研究主要集中于谷氨酸能代谢物,并证实其浓度显著降低,尤其是前扣带回皮质<sup>[15]</sup>。先前的研究通常校正了谷氨酸中肌酸的浓度,仅考察这些浓度与临床抑郁症之间的关系<sup>[16]</sup>,这与本研究直接量化肌酸浓度的方法有所不同。本研究还发现,低额叶肌酸和大脑灰质体积与抑郁症相关。使用 DASS 评估各个情绪障碍方面时,额叶肌酸和大脑灰质体积与 DASS 焦虑或压力子量表评分之间无显著相关。内侧额上回灰质体积的减少可能与已知与抑郁相关的认知障碍相关。例如,该区域内的灰质体积减少、较低的激活水平与高水平的反刍和难以抑制优势反应相关<sup>[17]</sup>,而这两者与抑郁症状密切相关。本研究结果与之前的体素形态学分析一致,显示抑郁水平愈高,右内侧额上回的灰质体积愈小。也有研究指

出,与正常对照相比,首发未治疗的抑郁症患者灰质体积减小的脑区主要涉及岛叶和额颞枕叶脑区<sup>[18]</sup>,进一步表明抑郁症的发生与多个脑区相关联。

本研究存在一些局限性。首先,患者主要是年轻人,样本量相对较小,未来扩大样本规模将提高对脑代谢物微小变化的统计能力;其次,由于未进行系统性的临床访谈,因此未能获取有关抑郁症临床症状的详细信息;第三,采用横断面研究设计限制了对大脑代谢产物与抑郁症因果关系的深入分析;最后,未评估患者的认知指标,因此无法确定低肌酸是否与抑郁相关的认知缺陷有关。

综上所述,前额叶肌酸水平和大脑灰质体积与情绪低落或抑郁症呈负相关。尽管需要进一步研究以更全面地理解这种关联,但这些结果支持了先前的研究结论,即通过补充肌酸以提高前额叶肌酸浓度可能有助于改善个体情绪或减缓抑郁症状。

#### 参考文献

- [1] Candow DG, Forbes SC, Ostojic SM, et al. "Heads up" for creatine supplementation and its potential applications for brain health and function [J]. *Sports Med*, 2023, 53(Suppl 1): 49-65.
- [2] Bakian AV, Huber RS, Scholl L, et al. Dietary creatine intake and depression risk among U.S. Adults [J]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1): 52-63.
- [3] Roschel H, Gualano B, Ostojic SM, et al. Creatine supplementation and brain health [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 586-596.
- [4] Nemets B, Levine J. A pilot dose-finding clinical trial of creatine monohydrate augmentation to SSRIs/SNRIs/NASA antidepressant treatment in major depression [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2013, 28(3): 127-133.
- [5] Kandilarova S, Stoyanov D, Sirakov N, et al. Reduced grey matter volume in frontal and temporal areas in depression: Contributions from voxel-based morphometry study [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2019, 31(5): 252-257.
- [6] Lu S, Duan XY, Qiu MY. Longitudinal measurement invariance of the Chinese versions of DASS-21 in college students [J]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2020, 28(5): 950-953.  
卢珊,段昕雨,邱明悦. 抑郁-焦虑-压力量表筒体中文版在大学生群体中的纵向等值性[J]. *中国临床心理学杂志*, 2020, 28(5): 950-953.
- [7] Blest-Hopley G, O'Neill A, Wilson R, et al. Adolescent-onset heavy cannabis use associated with significantly reduced glial but not neuronal markers and glutamate levels in the hippocampus [J]. *Addict Biol*, 2019, 25(6): e12827.
- [8] Ding XC, Yuan J, Chen J, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the cerebellum on walking disorder, balance function, and magnetic resonance spectroscopy indexes in patients with ischemic stroke [J]. *Hainan Medical Journal*, 2022, 33(6): 688-691.
- [9] Kondo DG, Forrest LN, Shi X, et al. Creatine target engagement with brain bioenergetics: A dose-ranging phosphorus-31 magnetic resonance spectroscopy study of adolescent females with SSRI-resistant depression [J]. *Amino Acids*, 2016, 48(8): 1941-1954.
- [10] Kious BM, Kondo DG, Renshaw PF. Creatine for the treatment of depression [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(9): 406-431.
- [11] Kanekar S, Ettaro R, Hoffman MD, et al. Sex-based impact of creatine supplementation on depressive symptoms, brain serotonin and SSRI efficacy in an animal model of treatment-resistant depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8195-8218.
- [12] Yang C, Zhang L, Li X, et al. Metabonomics changes in adolescents with depressive disorder and the effect of sertraline intervention [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medical and Brain Science*, 2021, 30(1): 46-51.  
杨超,张莉,李霞,等. 青少年抑郁症患者代谢组学变化及舍曲林干预的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(1): 46-51.
- [13] Illes P, Rubini P, Yin H, et al. Impaired atp release from brain astrocytes may be a cause of major depression [J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(11): 1281-1284.
- [14] Pazini FL, Cunha MP, Rosa JM, et al. Creatine, similar to ketamine, counteracts depressive-like behavior induced by corticosterone via PI3K/Akt/mTOR pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(10): 6818-6834.
- [15] Xie L, Gong L, Wang Z, et al. Neurobiological mechanisms of glutamate in the onset and treatment of depression [J]. *J Int Psychol*, 2023, 50(4): 600-604.  
薛兰,巩鹏,王喆,等. 谷氨酸在抑郁症发病和治疗中的神经生物学机制[J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50(4): 600-604.
- [16] Kong LM, Zhang YN, Lin FF, et al. Multivoxel magnetic resonance spectroscopy and diffusion kurtosis imaging in medication-free bipolar and unipolar depression patients [J]. *Journal of Shantou University Medical College*, 2022, 35(4): 225-229.  
孔令梅,张印南,林枫枫,等. 未服药双相抑郁与单相抑郁患者多体素磁共振波谱和弥散峰度成像研究[J]. *汕头大学医学院学报*, 2022, 35(4): 225-229.
- [17] Zackova L, Jani M, Brazdil M, et al. Cognitive impairment and depression: meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies [J]. *Neuroimage Clin*, 2021, 32: 102830.
- [18] Liu CM, Wang CM, Wu LS, et al. Structure magnetic resonance imaging of brain in depressed patients based on voxel-based morphological [J]. *Journal of Apoplexy and Nervous Diseases*, 2021, 38(7): 606-608.  
刘春梅,王春美,吴立山,等. 基于体素的形态学方法对抑郁症患者的脑结构磁共振研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38(7): 606-608.

(收稿日期:2023-12-13)