

• 诊治分析 •

基于磁共振成像测量内脏脂肪组织体积与抑郁症的关系

胡明芳, 张玉琴

【关键词】 内脏脂肪组织; 抑郁症; 磁共振成像; 孟德尔随机化研究

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.05.016

【中图分类号】 R749.4 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)05-0620-04

抑郁症在精神障碍所致健康寿命损失疾病中居首位, 2019 年全球约有 2.8 亿人罹患该病, 较 1990 年增长了 62.2%^[1]。目前全球肥胖和肥胖相关疾病负担也显著增加^[2]。肥胖与许多疾病相关, 包括焦虑、抑郁、情感障碍等精神疾病^[3]。其中肥胖与抑郁症间具有高度关联性, 但缺乏直接联系证据, 两者间可能通过负面生理反应, 如影响皮质醇分泌等机制呈现螺旋上升的恶性循环, 从而产生共同发病的相互关联^[4]。有研究发现脂肪的分布具有较大个体差异并且与遗传密切相关^[5], 基于磁共振成像(MRI)测量衍生的局部脂肪体积测量可以较好地显示脂肪分布, 并且经过调整体质量指数(BMI)后发现内脏脂肪组织(visceral adipose tissue, VAT)与 2 型糖尿病和冠脉疾病风险增加关系更为密切^[6]。既往研究发现肥胖会增加抑郁症的发生率可能源于内脏脂肪累积^[7]; 但受部分混杂因素的影响, 其关系有待进一步验证。孟德尔随机化(mendelian randomization, MR)分析可较好解决混杂因素及反向因果关系的干扰。因此本研究采用两样本 MR 分析对 VAT 与抑郁间的关系进行探索, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究使用的所有数据全部来自于大样本全基因组关联研究(GWAS)网站上公开发布的公共数据, 数据库可免费自由使用。MRI 测量的 VAT 体积数据来自于 Liu 等^[8]进行的全基因组深度

学习数据(GWAS ID: ebi-a-GCST90016671), 包括 32 860 例参与者, 9 275 407 个单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP); 结局抑郁症的数据来自 GWAS 公开数据集(GWAS ID: ukb-b-20045), 包括 463 010 例参与者, 9 851 867 个 SNP, 所有参与者为欧洲人, 性别无限制。

1.2 研究方法及工具 利用两样本 MR 研究方法对 VAT 体积与抑郁症间的潜在关系进行探索, 通过使用暴露因素相关的遗传变异基因作为工具变量(instrumental variable, IV)来评估暴露因素与结局间的关系, 弥补了观察性研究的缺点。本研究基于以下假设设计: 选择的 IV 与选定的暴露因素直接相关, 选择的 IV 与暴露因素及结局的任何混杂变量无关, IV 仅通过影响暴露因素对结局造成影响, 见图 1。

根据上述假设, 在 GWAS 数据库中进行 SNP 搜索及选择, 保证所有 SNP 互相独立同时避免连锁不平衡($r^2=0.001$ 和 $kb=10\ 000$)。当筛选阈值严格选择 $P < 5 \times 10^{-8}$ 时, 所鉴定出的 SNP 不足以满足 MR 的最低研究标准^[9]; 故选择相对宽松的阈值($P < 5 \times 10^{-6}$), 共筛选出 42 个 SNP, 考虑阈值选择相对宽松, 计算 F 值对样本重叠及弱工具偏差进行估



注: SNP 为单核苷酸多态性, VAT 为内脏脂肪组织

图 1 孟德尔随机化分析示意图

作者单位: 315211 宁波, 宁波大学医学部(胡明芳、张玉琴);
湖州市中心医院(胡明芳)

通信作者: 张玉琴 Email: zyqlucky168@163.com

计, $F < 10$ 被认为是可疑偏差。排除与抑郁症直接相关的 SNP, 并且在 MR 分析前排除具有潜在多效性的 SNP。

1.3 统计方法 使用 R 语言程序 (版本 4.2.1) 和 “Two Sample MR”、“MR-PRESSO”包进行统计分析。主要 MR 分析采用经典逆方差加权模型 (IVW), 结合 Wald 比率估值提供相对稳定且准确的因果关系评估。另外采用加权中位数、加权模式、简单模式和 MR-Egger 回归模型估计效应。IV 之间的异质性通过 Cochran's Q 法进行检验, 如果 $P < 0.05$, 则异质性显著, 采用随机效应模型, 否则采用固定效应模型, 绘制森林图进行结果可视化。根据 MR-Egger 分析得出的截距和 MR 多向性残差及离群值检验, 对水平多效性进行检查和校正, 并绘制漏斗图展示结果。采用“留一法”敏感性检验, 通过逐个排除 IV 来判断 MR 结果的稳定性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两样本 MR 分析 最终纳入 31 个 SNP 作为 IV 进行 MR 分析, 对应的 F 值为 14.97 ~ 34.36, 最终 MR 分析中未使用弱工具变量。Cochran's Q 检验显示结果无异质性 ($Q=21.48, P > 0.05$)。IVW 分析显示 VAT 与抑郁症间存在显著因果关系 ($OR=1.004$, 95% CI 1.001 ~ 1.006, $P < 0.05$), 见表 1, 图 2。

2.2 敏感性分析 SNP 的漏斗图显示基本对称, 说明所选工具变量间差异较小, 见图 3。MR-Egger 回归模型显示所选的 SNP 与结果间不存在多效性 ($P > 0.05$), 见表 1。使用“留一法”将所有 SNP 逐一剔除进行检验后可见所有 SNP 均在无效线右侧, 表明 MR 分析结果稳健, 见图 4。

3 讨论

肥胖和抑郁症是高度共存的疾病并且互相促进疾病发展^[10]。既往研究多采用 BMI 作为衡量肥胖与否的标准, 有 Meta 分析显示 BMI 是抑郁症发生的危险因素^[11]。有 MR 研究显示 BMI 与抑郁症间存在负相关^[12]。有研究发现与皮下脂肪增多相比 VAT 积聚更容易导致免疫细胞浸润, 脂肪组织异常重塑, 产生不利影响^[13]。VAT 的增加可能与某些疾病增加关系更为密切。抑郁症的发病机制尚不明确, 但在多种假说中均可发现两者间存在的生物学机制。脂肪组织分泌的细胞因子在抑郁症的发病中起重要作用, 炎症因子可能是两者间存在关联的中介; 另外, 肠道微生物产生的神经信号和一些情感相关神经通路均也可能是两者间的媒介^[14-15]。肥胖与抑郁症间的遗传变异联系已被证实^[16], 而 BMI 难以完全反映肥胖水平, 影像学测量的 VAT 与抑郁症间的关系仍需进一步探究。

MR 分析对复杂疾病间的潜在关系推断具有一定优势, 可以有效避免混杂因素的影响。近年来, 影像学组的迅速发展使得许多研究可以进行进一步精准分层分析, MRI 测量的 VAT 为后续进一步分层研究提供了重要研究基础^[17]。本研究最终发现 VAT 与抑郁症风险增加间存在关系, VAT 根据 MRI 测量转换后每增加一个标准差, 抑郁症风险增加了 0.4% ($OR=1.004$, 95% CI 1.001 ~ 1.006, $P < 0.05$)。有研究发现在女性患者中 VAT 面积每增加 1 cm^2 , 患临床抑郁症的风险就会增加 1.006 倍, 但在不同性别间存在差异, 这可能与不同性别的 VAT 标准值不同有关^[18]。另一项研究中也报道了性别间的差异, 但两者间关联仍然存在, 并且在控制了运动量、摄入量、腰围等混杂因素后仍可以得出 VAT 与抑郁症患

表 1 内脏脂肪组织与抑郁症孟德尔随机化分析结果

方法	抑郁					
	OR 值	95% CI	P 值	异质性		多效性 P 值
				Q 值	P 值	
IVW	1.004	1.001 ~ 1.006	< 0.05	21.48	0.872	
MR-Egger	1.004	0.990 ~ 1.019	> 0.05	21.47	0.841	> 0.05
加权中位数模型	1.003	1.000 ~ 1.006	> 0.05			
加权模式	1.002	0.996 ~ 1.008	> 0.05			
简单模式	1.001	0.995 ~ 1.008	> 0.05			

注: IVW 为逆方差加权模型

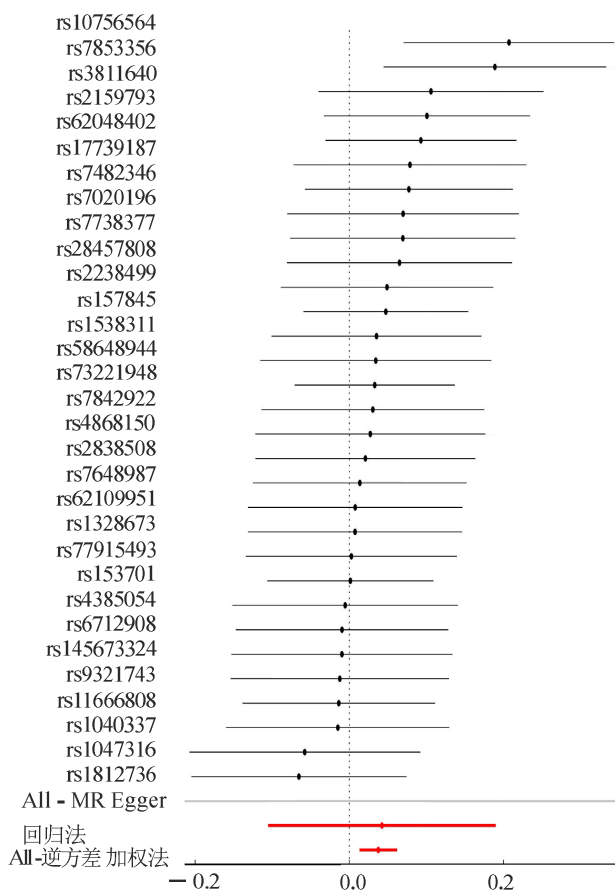


图2 孟德尔随机化分析结果的森林图

病率呈正相关^[19]。在一项随机对照研究中对存在肥胖和抑郁症的成年人进行减重及抗抑郁同步治疗后发现,减重可同步改善抑郁症状,而对照组病情甚至出现了负向变化^[20]。在肥胖的抑郁症患者中,对 VAT 和抑郁症进行同时干预可能促进康复,可以进一步在临床研究中验证两者间的潜在意义。

综上所述, VAT 体积增加可导致患抑郁症风险增加,对于肥胖的抑郁症患者测量 VAT 水平对抑郁症后续治疗与干预方式具有一定价值。本研究虽然利用两样本 MR 分析控制了混杂偏倚避免了反向因果关系,但仍存在一些局限性,使用 GWAS 数据库内所有数据均为欧洲人,对其他人群的适用性有待后续验证。根据遗传变异得出的最终关系是理论上的,后续仍需推进相关临床研究来进一步证实。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] GBD2019MentalDisordersCollaborators. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease

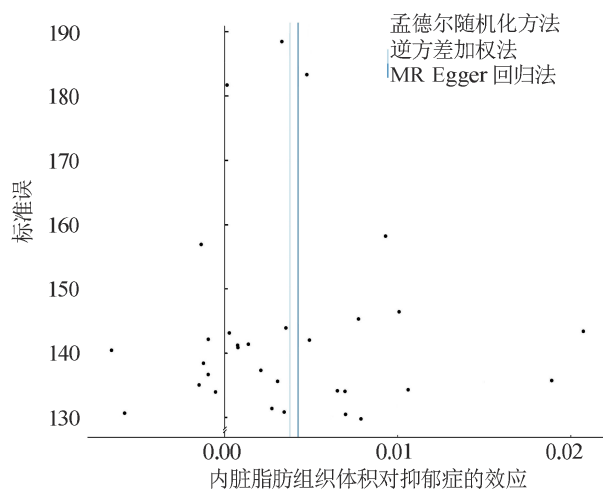


图3 孟德尔随机化分析结果的漏斗图

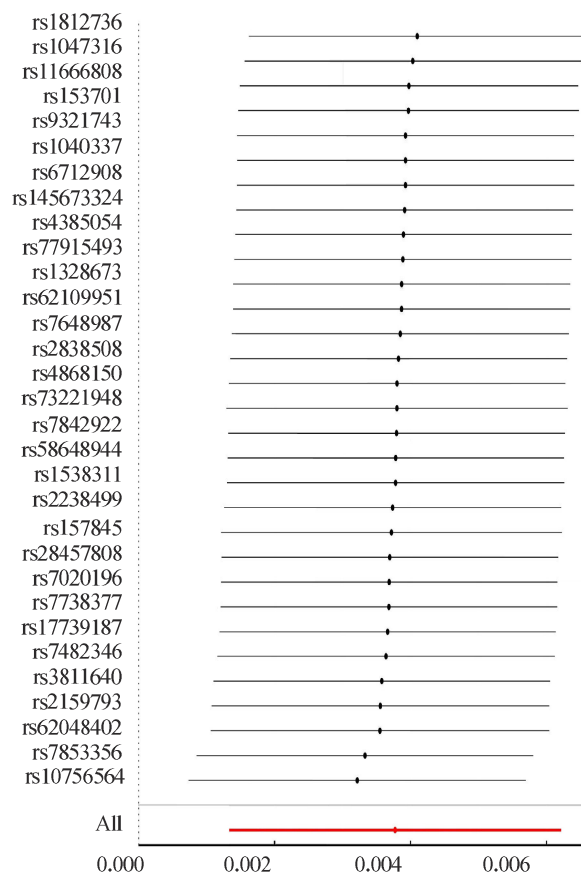


图4 内脏脂肪组织体积对抑郁症的“留一法”分析结果

Study 2019[J]. Lancet Psychiatry, 2022, 9(2): 137-150.
[2] GBDMENTALDISORDERSCOLLABORATORS. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990-2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Psychiatry, 2022, 9(2): 137-150.
[3] PERRY C, GUILLORY T S, DILKS S S. Obesity and psychiatric disorders[J]. Nurs Clin North Am, 2021, 56(4): 553-563.
[4] FUX Y, WANG Y C, ZHAO F Y, et al. Shared biological mechanisms of depression and obesity: Focus on adipokines and lipokines[J]. Aging, 2023, 15(12): 5917-5950.

- [5] AGRAWAL S, WANG M X, KLARQVIST M D R, et al. Inherited basis of visceral, abdominal subcutaneous and gluteofemoral fat depots[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 3771.
- [6] AGRAWAL S, KLARQVIST M D R, DIAMANT N, et al. BMI-adjusted adipose tissue volumes exhibit depot-specific and divergent associations with cardiometabolic diseases[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 266.
- [7] FULTON S, DÉCARIE-SPAIN L, FIORAMONTI X, et al. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(1): 18-35.
- [8] LIU Y, BASTY N, WHITCHER B, et al. Genetic architecture of 11 organ traits derived from abdominal MRI using deep learning[J]. *Elife*, 2021, 10: e65554.
- [9] CAO Z Q, WU Y D, LI Q X, et al. A causal relationship between childhood obesity and risk of osteoarthritis: Results from a two-sample Mendelian randomization analysis[J]. *Ann Med*, 2022, 54(1): 1636-1645.
- [10] CAO B, XU J T, LI R N, et al. Interventions targeting comorbid depression and overweight/obesity: A systematic review[J]. *J Affect Disord*, 2022, 314: 222-232.
- [11] ANGUITA-RUIZ A, ZARZA-REBOLLO J A, PÉREZ-GUTIÉRREZ A M, et al. Body mass index interacts with a genetic-risk score for depression increasing the risk of the disease in high-susceptibility individuals[J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12(1): 30.
- [12] O'LOUGHLIN J, CASANOVA F, FAIRHURST-HUNTER Z, et al. Mendelian randomisation study of body composition and depression in people of East Asian ancestry highlights potential setting-specific causality[J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 37.
- [13] KOENEN M, HILL M A, COHEN P, et al. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction[J]. *Circ Res*, 2021, 128(7): 951-968.
- [14] HALLIHAN H, TSAI P, LV N, et al. Affective neural circuits and inflammatory markers linked to depression and anxiety symptoms in patients with comorbid obesity[J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 160: 9-18.
- [15] MARGOLIS K G, CRYAN J F, MAYER E A. The microbiota-gut-brain axis: From motility to mood[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(5): 1486-1501.
- [16] SPEED M S, JEFSEN O H, B? RGLUM A D, et al. Investigating the association between body fat and depression via Mendelian randomization[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 184.
- [17] DAI L, HUANG X Y, LU Y Q, et al. Defining reference values for body composition indices by magnetic resonance imaging in UK Biobank[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2023, 14(2): 992-1002.
- [18] CHO S J, LEE H J, RHEE S J, et al. The relationship between visceral adiposity and depressive symptoms in the general Korean population[J]. *J Affect Disord*, 2019, 244: 54-59.
- [19] ALSHEHRI T, BOONE S, DE MUTSERT R, et al. The association between overall and abdominal adiposity and depressive mood: A cross-sectional analysis in 6459 participants[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2019, 110: 104429.
- [20] MA J, ROSAS L G, LV N, et al. Effect of integrated behavioral weight loss treatment and problem-solving therapy on body mass index and depressive symptoms among patients with obesity and depression: The RAINBOW randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(9): 869-879.

收稿日期:2024-01-25

(本文编辑:孙海儿)