中国科学: 生命科学 2026 年 第 56 卷 第 8 期: 1864 ~ 1879
SCIENTIA SINICA Vitae lifecn.scichina.com
《中国科学》杂志社 SCIENCE CHINA PRESS

评 述

抑郁症发病的分子机制及检测技术研究

杨彤彤[1†], 隋华杰[2†], 朱腾高[1*], 陈振彩[2], 彭柯[1,2], 王国兵[1], 陈焕文[1*]

1. 江西中医药大学恶性肿瘤中医药诊疗与康复江西省重点实验室, 南昌 330004
2. 江西中医药大学人文学院, 南昌 330004
† 同等贡献
* 联系人, E-mail: zhutenggaoling@163.com; chw8868@gmail.com

收稿日期: 2025-08-24; 接受日期: 2026-02-13; 网络版发表日期: 2026-06-09
国家自然科学基金(批准号: 22376084)、江西省科学技术厅管理科学项目(批准号: 20252BAA100023)、江西省科技厅平台项目(批准号: 20252BAC240148)和江西中医药大学校级科技创新团队发展项目(批准号: CXTD22005)资助

摘要 抑郁症是一种高度异质性的精神障碍, 具有发病率高、复发率高和自杀风险高等临床特征. 研究表明抑郁症的发生发展涉及多个生理系统及多层次生物调控网络的复杂交互作用, 但其发病分子机制尚未完全阐明. 发现具有临床应用潜力的生物标志物对揭示抑郁症的分子机制、推动疾病的早期识别以及实现个体化治疗具有重要意义. 另外, 深入研究抑郁症的分子病理机制不仅有助于揭示疾病的本质, 还能够推动潜在生物标志物的发现, 从而促使抑郁症的诊断由主观判断向客观量化转变. 由于单一的观点学说难以全面解释抑郁症复杂的病理生理过程, 本文综述了其病理机制的多种学术观点. 在此基础上, 系统梳理已报道的生物标志物检测技术, 对相关研究进行评述, 并进一步分析展望未来的研究方向与发展前景.

关键词 抑郁症, 发病机制, 生物标志物, 检测技术

抑郁症是一种广泛且严重的心理健康障碍, 其核心特征包括持续的情绪低落、兴趣减退以及愉悦感缺失, 常伴随不同程度的认知功能损伤和行为改变, 严重者可引发自杀倾向[1]. 该疾病具有自杀率高、发病率高及复发率高等特点. 此外, 抑郁症表现出显著的异质性, 涵盖多种精神病理学形式, 更为精准的分类需要结合个体经历与心理脆弱结构进行评估[2]. 作为生物、心理与社会多因素交互影响的“全身性疾病”, 其病理机制涉及中枢神经系统与外周系统之间复杂相互作用[3]. 根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的数据, 全球约有2.8亿人患有抑郁症, 占人口的3.8%. 其中, 女性患者多于男性[4]. 发达国家的终生患病率普遍较高, 如美国成年人为20.6%[5]. 而在一些发展中国家, 如印度, 农村抑郁患病率显著高于城市, 但治疗率极低[6]. 我国抑郁症终生患病率估算为6.1%~19%, 青少年和老年人为高发人群[7,8]. 加强抑郁症的预防、治疗及心理健康服务可及性是全球公共卫生的重要任务.

抑郁症是一种高度异质性的精神障碍, 其分子病理机制目前尚未被完全阐明. 该疾病的发生和发展, 涉及多个系统和层次的生物学调控网络. 近年来研究发现, 抑郁症的病理生理过程展现出极高的复杂性,

引用格式: 杨彤彤, 隋华杰, 朱腾高, 等. 抑郁症发病的分子机制及检测技术研究. 中国科学: 生命科学, 2026, 56: 1864–1879
Yang T T, Sui H J, Zhu T G, et al. Research progresses on molecular mechanisms and analytical technologies of depression (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2026, 56: 1864–1879, doi: 10.1360/SSV-2025-0290

© 2026《中国科学》杂志社 www.scichina.com
https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

这一复杂性源于多种分子通路的协同作用，而非由单一因素独立引起. 例如，单胺类神经递质系统功能紊乱、下丘脑-垂体-肾上腺轴异常激活、神经营养因子信号障碍、线粒体功能异常、表观遗传修饰改变、系统性炎症反应以及肠-脑轴功能紊乱等多种机制, 均参与抑郁症的发生与进展[9~11].

生物标志物是指能够客观测量并用于评估正常生理过程、疾病进展或药物治疗反应的生物学指标，通常表现为体液、组织或细胞中的特定分子，如蛋白质、核酸和代谢物等. 这些标志物在疾病的早期筛查、诊断、预后判断以及个体化治疗策略的制定中发挥着关键作用，其发现与应用高度依赖于现代检测技术的发展. 多种检测方法可在分子、细胞及组织等多个层面实现对生物标志物的精准识别与定量分析，涵盖分子生物学技术、医学影像学以及高通量组学技术等前沿平台. 随着检测技术的不断进步, 生物标志物在医学研究和临床实践中的应用日益广泛，显著提升疾病诊疗的科学性与精确性.

深入研究抑郁症的分子病理机制不仅有助于揭示疾病的本质, 还能够推动生物标志物的发现, 从而促使抑郁症的诊断由主观评估向客观检测转变，这对于实现精准医疗具有重要意义. 然而，目前对抑郁症病理机制的理解仍不全面，多种假说并存，但均未能完整解释其复杂的病理生理过程. 因此，加强对抑郁症分子机制的研究，寻找具有临床价值的生物标志物，对于深入揭示抑郁症的生物学基础、实现疾病早期识别和精准干预具有重要意义. 图1概述本综述的主要目的意图和内容之间的内在逻辑关系. 目前, 研究者应用了包括光谱分析、质谱检测、电化学传感器和神经影像学等多种技术平台(表1)，进行与生物标志物相关的鉴定研究. 这些技术为发现潜在分子靶点、量化疾病状态以及评估治疗反应提供有力工具. 本综述将系统梳理抑郁症分子机制最新研究进展，归纳已报道的生物标志物检测技术，客观评价当前研究的创新性和局限性, 并对该领域未来的发展方向进行展望.

1 抑郁情绪的发病机制

抑郁症的病理生理机制异常复杂，是生物-心理-社会模型框架下多因素共同作用的复杂网络失调性疾病. 其多系统间动态交互导致高度异质性和个体差异, 目前尚无单一理论能够全面解释其内在病理机制. 本文将从神经递质系统、神经营养因子、神经炎症、线粒体功能障碍与氧化应激、神经内分泌系统、微生物-肠-脑轴, 以及遗传与表观遗传等多个方面, 系统阐述抑郁症可能的致病机制，以期为深入理解其发病机制提供理论依据.

1.1 神经递质系统功能紊乱

神经递质系统功能紊乱被视为抑郁症核心病理机制之一, 涉及多种神经递质及其相关通路的异常调控. 这些神经递质在中枢神经系统的信息传递中发挥关键作用，其浓度变化、受体敏感性改变或信号转导异常均可引发情绪调节失常及行为异常.

单胺类神经递质系统，包括5-羟色胺(5-hydroxytryptamine，5-HT)、多巴胺(dopamine，DA)和去甲肾上腺素(norepinephrine，NE)，在抑郁症的发生机制中具有重要作用[12]. DA主要参与奖赏处理、动机形成及愉悦体验的调控, 而NE则与警觉性维持和应激反应密切相关. 大量临床和实验研究均发现, 抑郁症患者体内DA及NE水平普遍降低，且其相关受体功能亦可能出现异常[13,14]. 5-HT作为中枢神经系统中的关键递质, 广泛参与情绪、睡眠、食欲、认知及神经发育等多方面生理调控. 5-HT缺乏假说认为抑郁症状是由突触间隙5-HT水平不足引起的. 这一假设最初源于对抑郁症患者死后大脑中5-HT浓度降低的观察，并得到利血平诱导单胺消耗可能引发抑郁症的临床现象支持[15]. 进一步研究发现，抑郁症患者不仅存在5-HT浓度变化, 更关键的是神经元释放5-HT能力的缺陷[16]. 5-HT通过7大类受体亚型(5-HT1~7)发挥多样化的神经调节作用. 其中，慢性压力可下调海马区5-HT2C受体的表达, 进而破坏神经元兴奋-抑制平衡，最终促发抑郁样行为[17]. 传统抗抑郁药物，如三环类抗抑郁药和去甲肾上腺素再摄取抑制剂，正是基于调节上述神经递质的药理机制开发，通过抑制NE和5-HT的再摄取，提升突触间隙中单胺类递质含量，从而改善患者的情绪状态. 然而，仍有超过30%的患者对上述治疗无明显应答[18]. 部分患者即便症状缓解，体内DA能及5-HT能神经传递的异常仍然存在，提示抑郁症的神经生物学基础表现出高度复杂性和异质性[19].

除直接介导突触传递外，单胺类递质还可通过其G蛋白偶联受体间接调控细胞内多种信号通路. 其中,

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

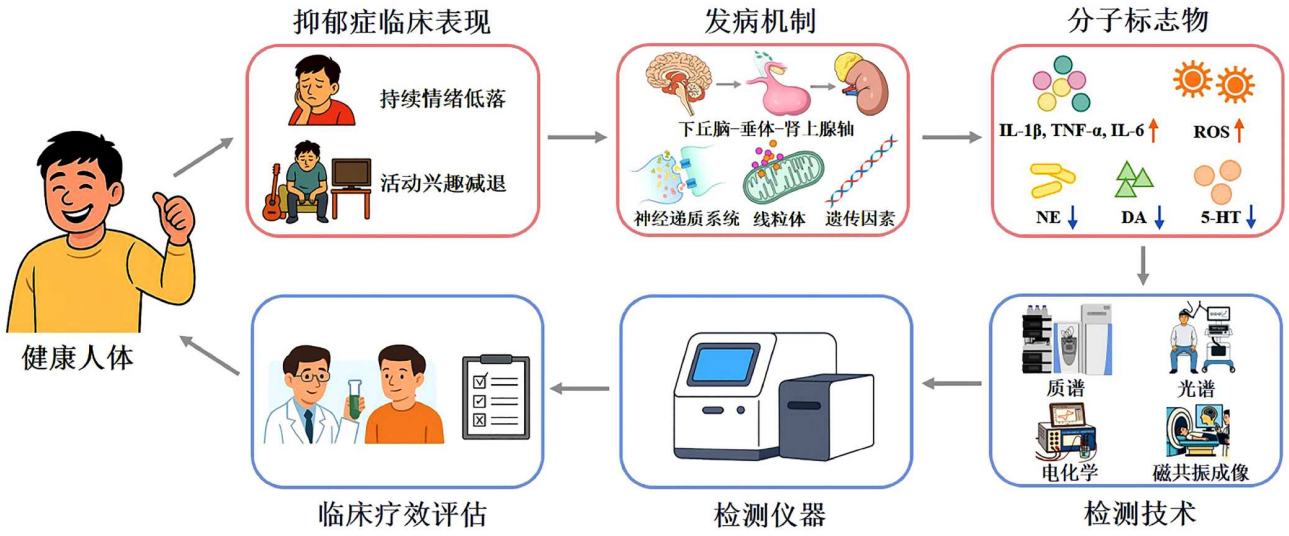


图 1 抑郁症发病机制与标志物检测的内在联系

Figure 1 The intrinsic connection between the pathogenesis of depression and the detection of biomarkers.

表 1 常见抑郁症检测方法的优缺点及适用范围

Table 1 Advantages, disadvantages and application scope of each analytical platform for depression detection

分析方法	优点	缺点	适用范围
功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)	客观、安全、便携地测量大脑皮层活动	探测深度有限、信号易受干扰、数据标准化不足	大脑皮层浅表区分析, 如氧合血红蛋白(HbO_2)和脱氧血红蛋白(HbR)浓度的变化
表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman scattering spectroscopy, SERS)	灵敏度高, 特异性高, 快速分析	分析结果易受干扰	适用于检测特定的微量分子
液相色谱-质谱联用技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)	可检测高沸点、大分子、强极性和热稳定性差的化合物, 适用范围广; 分离效率高, 灵敏度高	仪器较贵, 维护成本高; 样品前处理复杂; 分析时间较长, 不适合快速检测	血液、脑组织液等生物样本中痕量标志物、代谢产物的定性或定量检测
气相色谱-质谱联用技术(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)	分离效率高, 分析速度快, 能够快速分析易挥发有机化合物; 灵敏度高, 可分析微量成分; 定性能力强, 结合质谱数据库可准确鉴定化合物	适于易挥发样品, 难于直接分析不挥发或热不稳定化合物; 部分样品需衍生化处理	尿液、血液等样本中易挥发代谢产物的定性定量分析
核磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)	能提供高分辨率脑部结构和功能图像; 有助于发现抑郁症相关的脑区体积变化、神经连接异常等	仪器设备庞大, 检查费用高; 检查时间较长; 图像分析复杂; 微小病变诊断特异性有限	主要用于研究抑郁症患者大脑的结构和功能变化, 辅助抑郁症的诊断和病情评估
电化学技术	灵敏度高、选择性高, 能特异性检测目标生物标志物; 快速响应; 具有便携性, 设备可小型化, 便于现场检测; 经济实惠	检测范围相对较窄; 易受传感器稳定性和寿命影响; 对样品前处理要求高	体液或脑组织液中特定的抑郁症相关生物标志物, 尤其适合现场快速检测和实时监测

阿片受体通过异源二聚化与5-HT和DA受体发生功能相互作用. 其通过激活G蛋白介导机制, 负向调节神经元的递质释放及兴奋性, 从而进一步影响神经元的功能稳定性和突触可塑性[20,21](网络版附图1).

抑郁症还与大脑、脑脊液及外周组织中多种其他神经递质系统的紊乱有关, 主要包括γ-氨基丁酸(gama-aminobutyric acid, GABA)和谷氨酸能系统. GABA是中枢神经系统的主要抑制性神经递质, 调节神经元的兴奋性, 并维持神经网络的稳定性. 研究发现, 抑郁症患者在多个脑区(如前额叶皮层、前扣带回皮层)以及血浆或脑脊液中, GABA水平普遍降低[22]. 与之相对, 谷氨酸是中枢神经系统中主要的兴奋性神经递质, 通过神经元的胞吐作用释放, 进而激活突触外N-甲基-D-天冬氨酸受体(extrasynaptic N-methyl-D-

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

aspartate receptors, eNMDARs). 当谷氨酸异常或过度激活eNMDARs时, 可能导致神经元损伤和突触丢失. 谷氨酸系统功能紊乱可能导致突触可塑性受损、神经炎症加剧以及神经环路的动态失衡, 促进抑郁症的发生发展. 基础与临床研究均表明, 氯胺酮能够迅速增强谷氨酸信号通路, 并产生快速且持久的抗抑郁效应[23].

神经递质功能紊乱常非孤立存在, 而是多种递质间相互交织、协同失衡. 已有多项研究表明, 抑郁症患者常同时表现出5-HT, DA及GABA等多种递质系统功能障碍. 这种递质间的协同功能失衡可能导致大脑内部信息传递紊乱, 破坏情绪调节网络的稳定性, 最终诱发并维持抑郁状态. 未来的研究或将更多聚焦于整体神经网络视角, 深入探讨多种递质交互机制, 并在此基础上开发更为精准和个体化的治疗策略.

1.2 神经营养因子信号异常

神经营养假说指出, 突触功能紊乱和脑区(如海马体)萎缩的核心病理基础是神经营养信号异常. 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)是维系神经元存活和调控神经可塑性的关键分子, 也是单胺信号通路的下游靶点[24](网络版附图1). 大量临床观察和动物实验均发现, 慢性抑郁患者及相应动物模型外周血和脑组织中的BDNF水平普遍降低, 这一变化直接影响神经元的功能和结构[25,26]. 药物干预或电休克治疗能够有效上调BDNF的表达, 改善抑郁症状. 抗抑郁药物可通过激活BDNF及其下游信号通路, 增强神经营养信号的传导效率. 部分药物还可直接作用于BDNF的受体TrkB, 诱导受体二聚化, 稳定受体结合构象, 从而提升信号传递的活性[27,28]. 这一信号通路调控着神经发育、突触重构及神经网络的稳态, 在相关脑区的功能维护中起着决定性作用.

1.3 神经炎症增强

抑郁症与炎症调节异常密切相关[29]. 系统性炎症反应增强已被证实与抑郁状态直接相关. 从炎症因子的角度来看, 抑郁症患者体内多种促炎因子水平显著升高, 如白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、肿瘤坏死因子α(tumor necrosis factor α, TNF-α)、转化生长因子β(transforming growth factor β, TGF-β)及C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)等[30,31]. 这些炎症因子不仅参与抑郁症的发生与发展, 还与临床症状的严重程度相关[32]. 在机制方面, 研究聚焦于炎症小体信号通路[33]、氧化应激反应[34]、血脑屏障功能障碍以及外周免疫细胞向中枢神经系统的迁移等[35]. 这些病理过程共同激活神经炎症, 并可通过影响突触功能扰乱情绪调节. 炎症信号可调控NMDA和α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体亚基的表达, 降低AMPA受体的磷酸化水平, 损害谷氨酸能突触传递和长时程增强等神经可塑性过程[36,37]. 此外, 神经内分泌-免疫调节网络在抑郁症的发生中发挥重要作用, 糖皮质激素可促进促炎细胞因子的合成与释放, 加剧神经炎症反应[38]. 临床研究还发现, 抑郁症患者体内升高的炎症介质会损伤线粒体的氧化磷酸化功能, 导致ATP合成障碍及氧化应激水平升高[39]. 这些结果表明, 炎症反应、神经内分泌紊乱及线粒体功能障碍在抑郁症的神经生物学机制中具有协同致病作用(网络版附图2).

1.4 线粒体功能障碍和氧化应激增强

线粒体通过提供充足的细胞能量(adenosine triphosphate, ATP)维持神经细胞的正常生理功能. 研究表明, 海马神经元损伤在抑郁症的发病机制中具有关键作用. 已有证据显示, 线粒体功能障碍与突触损伤密切相关[40](网络版附图3). 线粒体不仅为突触活动和可塑性提供所需的ATP, 还通过调控Ca^{2+}动态平衡、参与信号转导和神经递质的合成与释放等机制, 直接影响神经元之间的信息传递[41,42]. 此外, 线粒体能够生成适量的活性氧和活性氮物质, 这些信号分子在正常情况下对突触可塑性和神经元信号传递具有调节作用[43]. 线粒体稳态依赖于生物发生、动力学(融合与分裂)及自噬等过程的高度协同, 通过清除受损线粒体维持其数量和质量. 在抑郁症患者的多个脑区, 可观察到线粒体功能损伤及异常积累. 受损线粒体会加速神经元功能异常, 破坏脑内微环境, 导致神经炎症和能量代谢障碍, 推动抑郁症的进展[44,45].

线粒体功能障碍常伴随自由基生成增加和氧化应激增强. 临床研究发现, 抑郁症患者外周血中脂质过氧化物、丙二醛等氧化损伤标志物水平升高, 同时总抗氧化能力下降[46,47]. 随着病程加重, 线粒体损伤和氧化应激亦呈逐步加剧趋势[48]. 氧化应激是介导抑郁症

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

脑组织结构重塑的关键病理机制. 生理条件下, 活性氧作为信号分子参与神经元活动调控, 但一旦活性氧过度积累、抗氧化防御系统失衡, 会损伤突触可塑性和长时程增强. 持续氧化应激不仅加剧线粒体损伤, 还可诱导细胞凋亡和炎症反应的激活[49]. 因此, 线粒体功能障碍与氧化应激在抑郁症的发生与发展中协同作用, 是潜在的重要治疗靶点.

1.5 下丘脑-垂体-肾上腺轴过度激活

生命早期遭受的慢性或高强度心理、生理应激是抑郁症发生和发展的重要环境风险因素. 下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA轴)作为神经内分泌系统的核心调节通路, 在应激反应中起关键作用. 应激刺激首先促使下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH), 进而刺激垂体释放促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone, ACTH), 最终导致肾上腺皮质分泌糖皮质激素(如人类中的皮质醇). 在正常生理状态下, 糖皮质激素通过与糖皮质激素受体结合, 形成负反馈调节环路, 抑制CRH与ACTH的持续释放, 及时终止应激反应[50~52]. 临床研究显示, 抑郁症患者常伴有ACTH水平异常升高, 并且该指标与疾病症状的严重程度及预后密切相关[53]. 同时, 皮质醇分泌显著增加, 表明HPA轴过度激活并伴随着负反馈调节功能障碍[54]. 这种HPA轴功能紊乱不仅延长应激状态, 还可能诱发神经元可塑性改变和情绪调控功能异常.

1.6 微生物-肠-脑轴失衡

肠道菌群参与合成与释放激素、代谢产物及神经递质等活性物质, 影响大脑功能和宿主行为[55]. 研究表明, 肠道微生物主要通过神经通路[56]、免疫通路[57]以及微生物代谢物[58]等途径, 直接或间接调控肠-脑轴的功能. 微生物还能够通过特定分子调节突触功能并影响中枢神经系统活动. 一个典型途径是犬尿氨酸途径, 该途径涉及必需氨基酸色氨酸的代谢过程. 研究表明, 色氨酸经转化为5-HT, 后者与突触功能调控及抑郁症发生密切相关[59]. 然而, 大部分色氨酸主要通过犬尿氨酸代谢途径代谢, 产生具有神经毒性的喹啉酸和具有一定保护作用的犬尿酸这两种关键代谢产物[60~62]. 其中, 犬尿酸作为谷氨酸受体拮抗剂直接调控突触信号传导[63]. 而喹啉酸则作为谷氨酸受体激动剂, 不仅增强谷氨酸释放, 还可抑制星形胶质细胞对谷氨酸的再摄取[64].

1.7 遗传与表观遗传机制作用

抑郁症具有显著的家族聚集性, 遗传因素对该疾病发病风险的贡献率约为40%~50%[65]. 然而, 抑郁症并非由单一基因所致, 而是多种微效基因在特定环境因素作用下共同影响个体的易感性. 双生子研究进一步显示, 遗传因素对抑郁症的平均贡献率为37%, 而在重度或早发病例中, 这一比例甚至可达70%[66]. 近年来, 全基因组关联研究已成功鉴定出100余个抑郁症风险位点, 这些位点主要涉及突触囊泡转运和多巴胺能传递等关键生物学通路[67]. 社会学研究表明, 不良社会压力和负性生活事件的暴露与抑郁症的发生密切相关. 当遗传变异与环境应激因素相互作用时, 可能在细胞和生理层面引发微小但持续的变化. 在这一过程中, 基因活性表观遗传调控机制被认为是环境压力产生持久影响的关键途径[68](网络版附图4). 表观遗传学是在不改变DNA序列的情况下, 通过转录或翻译过程的调控影响基因功能和表现. 当前已知的表观遗传调控机制主要包括组蛋白修饰、DNA甲基化以及非编码RNA(如microRNA)的调控, 这些机制可通过改变染色质构象来调节基因表达. 研究发现, 成年期严重应激和幼年期虐待等环境因素可引起糖皮质激素受体基因*FKBP5*及5-羟色胺转运蛋白基因*SLC6A4*的表观遗传改变, 进而激活下丘脑-垂体-肾上腺轴, 导致自主神经系统过度兴奋和脑可塑性变化, 最终促使抑郁症的发生[69]. 最新荟萃分析显示, 在抑郁症患者外周血中, *BDNF*和*SLC6A4*基因的甲基化改变最为常见[70].

2 检测技术

2.1 光谱技术

2.1.1 fNIRS

fNIRS利用大脑神经生物组织对650~950 nm近红外光的高散射和低吸收特性, 能够测量大脑皮层浅表区域(深约2~3 cm)内氧合血红蛋白(HbO_2)和脱氧血红蛋白(HbR)浓度的变化. 该变化与神经元活动及脑血流动力学响应密切相关[71]. 作为一种无创的脑功能成像技术, fNIRS已成为抑郁症识别和辅助诊断的重要工具. Wang等人[72]提出一个基于fNIRS的抑郁症分析框

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

架, 包括源层、特征层和模型层, 为fNIRS的深度建模提供指导. 他们结合当前研究进展, 在时域和频域上提出多种特征提取方法, 并通过深度神经网络实现抑郁症的识别. 研究发现, 与健康个体相比, 抑郁症患者的大脑区域连接性减弱, 前额叶激活水平降低. Huang等人[73]利用fNIRS技术结合机器学习, 对轻度和重度抑郁症患者进行精确分类(网络版附图5). 研究纳入140名受试者, 提取前额叶18个通道的时间特征和相关特征作为预测因子. 结果显示, 联合时间特征与相关特征使分类准确率达到92.8%. Nishizawa等人[74]在情绪Stroop任务中使用fNIRS评估与抑郁症严重程度相关的脑区特征. 结果发现, 在接受负性刺激时, 抑郁症患者左侧额叶皮层的HbO_2出现过度激活, 而在正性刺激下, 抑郁症与健康对照组未见明显差异. 此外, 抑郁程度与暴露于有利刺激后左侧额叶上部皮层的诱发波呈负相关. Liu等人[75]则采用fNIRS监测青少年抑郁症患者在执行语言流畅性任务时前额叶皮层HbO_2的变化, 发现其表现出异常的脑激活模式及较低的与任务相关的功能连接, 但HbO_2浓度的变化对抑郁症状并不敏感.

fNIRS为客观、安全、便携地测量大脑皮层活动提供有效手段, 并在抑郁症的识别、辅助诊断、疾病分级评估以及治疗反应的预测和监测等方面取得积极进展. 然而, 该技术本身也存在一定局限性, 这些局限性可能影响其准确性及在临床实践中的应用价值. 目前, fNIRS仍主要应用于科研领域, 面临着探测深度有限、信号易受干扰、数据标准化不足、结果异质性较大以及临床转化尚未完善等诸多挑战. 未来的研究需致力于克服上述障碍, 并通过严格的大规模临床验证, 推动fNIRS真正成为一种可靠且常规化的抑郁症客观检测与评估工具. fNIRS更有可能成为现有临床评估手段(如量表和访谈)的有力补充, 而非完全替代. 此外, 将fNIRS与其他神经影像技术结合, 开展多模态成像, 有望显著提升抑郁症的诊断准确率.

2.1.2 SERS

表面增强拉曼光谱(surface-enhanced Raman scattering spectroscopy, SERS)具备高灵敏度的分子检测能力. 通过金属纳米结构(如金或银纳米粒子)显著增强拉曼散射信号, SERS能够对分子信息实现高分辨率的分析检测. 在抑郁症检测中, SERS为分析生物样本中与疾病相关的生物标志物提供新的技术路径. Yan等人[76]将血清SERS技术与多变量统计分析相结合, 用于识别健康对照、老年抑郁症以及轻度认知障碍患者. 研究结果发现, 血清中抗坏血酸、糖类、游离DNA和氨基酸等异常水平可作为区分老年抑郁症和轻度认知障碍的潜在生物标志物. Shin等人[77]提出一种通过SERS检测结合人工智能分析血浆外泌体的新型抑郁症诊断方法(网络版附图6). 研究中采集健康对照和抑郁症患者的血浆外泌体拉曼信号, 并利用深度学习和多实例学习方法对外泌体拉曼谱进行分类. 经训练的算法对独立测试数据集的分类结果显示, 灵敏度为91.4%, 特异性为88.6%, 显示出基于外泌体SERS检测抑郁症的巨大潜力. Kim等人[78]开发一种基于深度学习的血浆细胞外囊泡光谱分析方法, 不仅可用于抑郁症的检测, 还可预测治疗反应. 研究通过分离非抑郁组和抑郁症组受试者血浆中的细胞外囊泡, 采集拉曼信号, 构建并训练AI算法, 最终模型能够有效区分抑郁症患者、健康个体以及惊恐障碍患者, 受试者工作特征曲线下面积(area under curve, AUC)达到0.95, 显示出较高的诊断准确率.

2.2 质谱技术

质谱技术具有高灵敏度、高特异性和多组分分析能力, 能够从体液样本中鉴定并定量与抑郁症相关的生物标志物, 为抑郁症的客观诊断、疾病分型、疗效评估及病理机制研究提供有力支持. 质谱常与色谱技术联用, 其中最常见是LC-MS和GC-MS, 以实现更准确和高效的分析检测.

2.2.1 LC-MS

LC-MS是当前应用广泛且功能强大的分析技术, 能够同时高灵敏、高特异性地检测极性与非极性化合物, 包括小分子代谢物和大分子物质, 尤其适用于复杂生物样本的分析, 并具备潜在的高通量能力. Wang等人[79]采用基于LC-MS的代谢组学方法, 筛选出女性抑郁症患者的特异性生物标志物, 发现由棕榈酸、γ-羧乙基羟色胺和lysoPE(16:0)组成的生物标志物组合在女性抑郁症预测中具有较高的判别能力, 其预测准确率达75%.

Zhai等人[80]利用LC-MS/MS方法测定成年健康男性与抑郁症患者尿液中皮质醇、皮质酮、四氢皮质醇、异四氢皮质醇及四氢皮质酮等浓度变化. 结果显

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

示, 抑郁症患者的皮质醇/皮质酮比值、皮质醇及四氢皮质醇水平均显著高于健康对照组, 提示异常的皮质醇代谢可能与抑郁症的发生密切相关. 另一项研究基于LC-MS对143名青少年抑郁症患者及98名健康对照者血清中色氨酸(tryptophan, TRP)、犬尿喹啉酸(kynurenic acid, KYNA)、犬尿氨酸(kynurenine, KYN)和3-羟基犬尿喹啉(3-hydroxy-kynurenine, 3-HK)水平进行检测. 结果显示, 青少年抑郁症患者的KYNA, KYN和TRP水平均显著降低, 而3-HK水平显著升高, 3-HK/KYNA比值的AUC高达0.952, 表现出极佳的诊断准确性[81].

Han等人[82]开发一种无需衍生化的LC-MS方法, 可同时测定大鼠海马体、血浆和尿液中谷氨酸、色氨酸与苯丙氨酸代谢通路中的代谢物, 并在慢性不可预测轻度应激动物模型中进行验证. 该方法显示出良好的灵敏度和稳定性, 目标分析物的准确度均在78.2%~120.4%的合理范围内. Kim等人[83]开发一种可以在单次检测中同时测定小鼠全脑组织中31种神经化学物质的LC-MS方法, 并应用于奈法唑酮治疗抑郁症小鼠模型(网络版附图7). 研究发现, 奈法唑酮不仅调节5-HT和DA水平, 还显著影响甜菜碱和乙酰胆碱的内源性浓度, 提示其可能具有新型抗抑郁和抗胆碱酯酶活性.

2.2.2 GC-MS

GC-MS主要用于挥发性与半挥发性化合物的分析, 通过对特定氨基酸、有机酸、脂肪酸及激素进行衍生化处理, 也可实现对这些难挥发性物质的高效检测. Liu等人[84]用GC-MS深入分析了首次发作青少年抑郁症患者血清样本中非酯化脂肪酸水平, 发现壬酸、顺式-10-十五碳烯酸、顺式-10-十六碳烯酸和顺式-11-二十碳烯酸在区分青少年抑郁症患者方面具有出色的判别能力. 此外, GC-MS还应用于产后抑郁症相关的脑脊液代谢组学研究. 研究表明, 脑脊液中的癸酸、十二烷酸、花生酸及山嵛酸与产后抑郁症状呈显著负相关, 而色氨酸则与抑郁症状呈正相关[85]. 在抑郁症中医证型研究中, GC-MS被用于比较健康志愿者与两种抑郁症中医亚型(肝气郁结型与心脾两虚型)患者的血清代谢特征. 结果共鉴定出28种关键代谢物, 能够清晰地区分两种亚型与健康对照组. 苏氨酸、蛋氨酸、硬脂酸和异丁酸则在两种亚型间存在差异, 为抑郁症中医证型的精准识别与特异性诊断提供科学依据[86]. Wu等人[87]应用GC-MS分析脂多糖诱导的抑郁症小鼠模型下丘脑区域的代谢变化, 鉴定出27种差异表达的代谢产物, 这些变化主要与氨基酸及嘌呤类代谢紊乱相关, 进一步揭示炎症介导型抑郁症的核心代谢通路. Jin等人[88]利用GC-MS探究牛奶及牛肉气味剂对利血平诱导的抑郁小鼠干预效果(网络版附图8). 六周持续暴露后, 这两种气味剂均有效降低促炎因子IL-6与TNF-α水平, 修复海马结构, 提升5-HT, DA, NE等神经递质浓度, 并上调BDNF/GFAP表达. 牛奶气味剂效果尤为显著, 其活性成分主要为油酸.

此外, Liu等人[89]结合GC-MS代谢组学与网络药理学, 系统揭示抑郁症大鼠海马体的代谢异常特征, 并阐明经典方剂逍遥散的抗抑郁机制. 结果显示, 逍遥散可显著调节乳酸、甘油、谷氨酰胺、谷氨酸、次黄嘌呤、肌醇及胆固醇等代谢物, 这些变化主要涉及谷氨酰胺与谷氨酸代谢、精氨酸生物合成及丙氨酸、天冬氨酸与谷氨酸代谢等关键通路.

质谱技术在抑郁症生物标志物的研究领域展现出极为广阔的应用前景. 结合代谢组学、蛋白质组学和脂质组学等多维度组学平台, 质谱不仅为客观诊断标志物的发现奠定坚实基础, 同时也有助于深入揭示抑郁症的病理机制, 实现精准分型, 并为个体化治疗策略的制定提供强有力的技术支持. 以LC-MS和GC-MS为代表的质谱方法具有高灵敏度和高特异性, 能够在复杂生物基质中, 对痕量(ng/mL乃至pg/mL级别)的目标化合物进行准确定量. 其检测范围广泛, 覆盖种类繁多、化学性质各异的小分子代谢物、脂质和激素等. 此外, 质谱还具备高通量分析潜力, 适用于大规模样本筛查与队列研究.

然而, 当前质谱技术的应用仍以科研为主. 其高昂的仪器与运行成本、繁琐的样本前处理流程、专业化的数据分析要求及标准化程度不足等问题, 制约了其在短期内向临床常规诊断领域的转化. 已发现的潜在生物标志物需经过大规模、长期且严格的多中心验证, 才有望实现临床应用. 质谱分析通常依赖于侵入性样本(如血液或脑脊液)的采集. 尽管这些体液样本可在一定程度上反映外周或全身的生化状态, 但受血脑屏障的影响, 许多指标的变化常滞后于中枢神经系统的动态变化, 且空间上存在明显隔离, 因而难以直接呈现特定脑区的功能活动.

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

2.3 核磁共振技术

2.3.1 sMRI

在抑郁症研究领域，结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)已成为揭示疾病神经生物学特征的重要工具，能够捕捉如海马体萎缩、灰质体积变化等关键脑结构的细微差异. Hu等人[90]对首次发作且未经治疗的抑郁症患者及性别、年龄和教育程度相匹配的健康对照者，使用sMRI系统分析灰质体积以及组水平和个体水平的结构协变网络差异. 结果表明，基于异常的灰质体积和个体化的结构协变连接，可以有效区分抑郁症患者与健康对照. 抑郁症患者在枕中回和楔前叶区域的灰质体积显著增加，且这两个脑区间的结构协变增强. Wang等人[91]提出一种创新性的三维密集连接卷积神经网络(3D-DenseNet)，可直接处理全体素级sMRI数据. 该模型在涵盖174例样本的数据集上验证，对抑郁症与健康对照分类准确率高达84.37%. 该研究首次基于深度学习方法进一步确认，大脑结构变化主要集中在额上回背外侧、额中回和颞上回等部位，为传统神经影像学研究成果提供有力的证据支持. Hu等人[92]利用sMRI数据构建了识别抑郁症患者自杀风险的分类模型，在鉴别具有自杀倾向的患者方面诊断准确率超过70%. 研究还发现, 脑脊液体积、灰质体积及白质体积等特征对建模和分类具有显著贡献.

2.3.2 fMRI

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)能够敏感捕捉抑郁症患者在任务执行或静息状态下大脑关键区域的异常激活模式. 该技术通过监测局部脑区氧合血红蛋白与去氧血红蛋白比例的变化，间接反映神经元活动，主要包括任务态fMRI与静息态fMRI两种模式. Qin等人[93]基于多中心静息态fMRI数据，采用图卷积网络模型进行深度分析，成功识别出对抑郁症分类贡献最大的脑区，这些关键区域主要分布在默认模式网络、额顶叶网络和扣带盖网络，包括前扣带皮层、前额叶皮层和楔前叶等核心结构. Pitsik等人[94]利用fMRI技术和基于图神经网络的深度学习模型，从大脑功能连接拓扑特征中实现对抑郁症的准确分类，其分类器在测试数据集上的准确率达到93%，显示出卓越的诊断潜力和实际应用前景. Feng等人[95]采用fMRI检测39名抑郁症患者与36名健康受试者在自然刺激下的血氧水平依赖信号(BOLD)变化(网络版附图9)，结果显示，抑郁症患者感知处理缺陷主要集中在高阶认知加工区域，如背外侧前额叶皮层和岛叶.

2.3.3 DTI

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)能够有效评估大脑白质纤维的微观结构完整性，并用于检测额叶、杏仁核和海马体等与情绪处理密切相关脑区之间的白质纤维束连接模式，从而揭示相关神经通路的潜在功能异常. Schräder等人[96]在一项大样本非临床群体研究(n=300)中, 将MRI与DTI技术相结合, 分析灰质与白质结构变异与贝克抑郁量表(BDI)评分的亚临床抑郁症状之间的关系. 研究发现, 扣带回束中左侧海马部分的轴向扩散率(axial diffusivity, AD)降低与抑郁症状加重显著相关. 此外, 还观察到灰质变化的趋势性结果，如右侧中央前/后回皮质厚度与抑郁症状负荷之间存在非线性负相关，以及女性个体中额下回灰质体积减少的趋势. Zhang等人[97]旨在利用整合性DTI方法探索青少年抑郁症患者的白质微观结构异常(网络版附图10). 该研究采用两种主流DTI分析技术-自动纤维量化(automated fiber quantification, AFQ)和基于纤维束的空间统计(tract-based spatial statistics, TBSS), 分别测量白质纤维束的各向异性系数(fractional anisotropy, FA)、AD、径向扩散率(radial diffusivity, RD)和平均扩散率(mean diffusivity, MD). AFQ分析结果显示，抑郁症患者在多个白质束中存在显著的节段性差异，且上纵束的AD值与抑郁严重程度呈负相关. TBSS分析进一步证实，抑郁症患者在扣带回、小脑脚、额枕下束、下纵束、上纵束及钩束等多个脑区的FA值明显降低. Shimony等人[98]则针对老年抑郁症患者与非抑郁症对照者进行DTI扫描. 结果显示, 老年抑郁症患者前额叶白质DTI参数异常最为明显.

2.3.4 MRS

磁共振波谱技术(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是一项基于核磁共振原理的无创技术, 可用于生物体内代谢物成分及其浓度的定量分析. MRS能够评估特定代谢物的动态变化，这些变化常常与疾病的发生、进展密切相关. 在脑部疾病的研究中，MRS可以分析神经递质、乳酸、胆碱、肌醇等多种生物标志

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

物, 为识别和监测神经精神疾病提供重要手段. 为探究谷氨酸能及GABA能系统在氯胺酮抗抑郁机制中的作用, Milak等人[99]应用MRS技术, 测量了氯胺酮给药前、给药期间及给药后内侧前额叶皮层中谷氨酸+谷氨酰胺(Glx)及GABA的水平变化. 结果显示, 氯胺酮治疗可迅速提高该脑区的Glx及GABA水平, 提示相关神经递质的快速调节可能介导其快速抗抑郁效应. Zou等人[100]采用^{1}H-MRS技术, 针对青少年抑郁症患者与健康对照的双侧前额叶白质区, 检测N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)复合物及肌酸(creatine, Cr), 并比较NAA/Cr与Cho/Cr比值. 研究结果指出, 抑郁症组前额叶白质区域NAA/Cr及Cho/Cr比值均显著降低, 提示可能存在神经元完整性受损及细胞膜磷脂代谢异常. Song等人[101]利用超高场强(7T)^{1}H-MRS检测女性抑郁症患者与健康对照者海马体区域的牛磺酸含量. 结果显示, 抑郁症患者海马体中牛磺酸水平明显降低, 指出牛磺酸可能为抑郁症的一个新型生物标志物.

MRI是一种无创性成像技术, 无需注射放射性物质或实施手术, 因而具有较高的安全性和良好的患者耐受性. MRI能够提供高分辨率的脑部结构和功能图像, 使其在抑郁症的长期监测与研究中展现出广泛的应用价值. 然而, 目前MRI在抑郁症等神经精神疾病中的应用仍存在诸多挑战. 例如, 单凭MRI异常尚无法确诊抑郁症或直接指导治疗, 许多MRI异常发现缺乏抑郁症的特异性, 患者之间存在较大的生物学异质性, MRI观察到的差异与抑郁症的因果关系仍不十分明确. 此外, MRI设备成本较高, 数据采集与分析过程复杂且耗时, 这些因素均限制了其在临床常规诊断中的普及应用.

多模态MRI能够同步获取颅内结构与功能信息, 有望进一步提升抑郁症的诊断准确性. 基于MRI影像组学与机器学习的方法则为构建个体化抑郁症诊断模型提供新的技术途径. 结合深度学习技术与多模态MRI序列, 可实现对抑郁症患者大脑的静态与动态、全局与局部、细微与宏观等多层次特征的全面分析与融合, 有望助力抑郁症的早期诊断、个体化干预及对疾病进展与风险的动态监测.

2.4 电化学技术

电化学技术近年来在抑郁症相关生物标志物检测中得到广泛关注, 旨在从分子层面为抑郁症的客观诊断、病情监测、亚型区分及疗效评估提供科学支撑. 该技术主要聚焦于血液、唾液、汗液、泪液等体液及脑脊液中与抑郁症病理生理机制密切相关的关键化学物质. 电化学技术具有高灵敏度、高选择性、响应速度快、仪器便携、潜在低成本等优势, 显示出良好的临床应用前景. Sun等人[102]利用沸石咪唑酯框架-8氮掺杂石墨烯复合材料(ZIF-8@N-Gr)构建的一种新型高选择性、高灵敏度的电化学免疫传感器, 可用于检测抑郁症相关生物标志物-人载脂蛋白A4 (Apo-A4). 该传感器可直接检测全血清样本, 线性检测范围为1.47×10^{-10}~3.00×10^{-7} g/mL, 检测限低至8.33×10^{-11} g/mL, 显示出良好的应用潜力.

Wei等人[103]则基于“表位印迹法”, 构建一种针对尿液中抑郁症标志物精氨酸琥珀酸合成酶1(arginino-succinate synthetase 1, ASS1)的高性能肽印迹电化学传感器(MIP/AuNPs/ITO-PET). 该传感器检测范围为0.15~6000 pg/mL, 检测限低至0.106 pg/mL, 在尿液样本中呈现出优良的重现性(RSD=1.74%)、重复性(RSD=3.60%)和稳定性(RSD=2.98%). 这是首个实现对尿液ASS1进行高灵敏度、高选择性电化学检测的方法, 为抑郁症的无创、客观诊断开辟可行的新路径.

电化学技术, 尤其是基于多种高灵敏度、高选择性修饰材料的传感器, 以及与微流控系统集成的检测平台, 在抑郁症相关分子标志物(如神经递质、激素、炎性因子、氧化应激产物及药物等)的检测中展现出巨大应用潜力. 该技术的核心价值在于能够提供分子层面的客观辅助信息, 有助于推动即时检测和可穿戴健康监测的发展. 然而, 目前电化学技术在抑郁症领域的应用仍主要处于基础研究和早期临床探索阶段. 其进一步成熟与广泛推广尚面临诸多挑战, 包括生物样本基质的复杂性、传感器稳定性和重现性的提升、严格且标准化的临床验证流程的建立, 以及更为稳健的多指标联合检测平台的开发. 未来上述关键技术与应用难题的突破, 有望加速电化学检测技术在抑郁症精准诊断、动态监测等临床实践中的转化落地.

2.5 其他技术

在抑郁症的研究中, 研究人员借助^{1}H-NMR技术能够识别包括氨基酸、神经递质以及能量代谢相关物质在内的多种代谢物, 为揭示抑郁症的代谢紊乱特征

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

和筛选潜在生物标志物提供技术基础. Zheng等人[104]综合应用GC-MS和NMR代谢组学技术, 探讨抑郁症患者尿液代谢物标志物的性别差异, 并评估其在抑郁症诊断中的应用前景. 研究发现, 女性和男性抑郁症患者的代谢物谱与各自健康对照组之间存在显著差异. 具体而言, 女性患者中鉴定出间羟基苯乙酸、丙二酸、乙醇酸、次黄嘌呤、异丁酸和壬二酸等性别特异性标志物, 而男性患者中则为酪氨酸、N-乙酰-D-葡萄糖胺、N-甲基烟酰胺、吲哚硫酸盐、柠檬酸和琥珀酸. 该性别特异性标志物组合在鉴别抑郁症患者与健康对照方面的准确性优于以往报道的非性别特异性标志物, 显示出更高的诊断效能. Liu等人[105]将^{1}H-NMR技术与多元统计分析方法相结合, 对抑郁症患者治疗前后血浆代谢物进行系统比较. 结果表明, 与健康对照组相比, 抑郁症患者血浆中三甲胺氧化物、谷氨酰胺和乳酸水平均显著升高, 而苯丙氨酸、缬草碱、丙氨酸、甘氨酸、亮氨酸、柠檬酸、胆碱、血脂及葡萄糖的水平则明显降低. 在治疗后, 丙氨酸、胆碱、三甲胺氧化物、谷氨酰胺、乳酸和葡萄糖的水平基本恢复至正常范围, 提示上述代谢物不仅可作为抑郁症生物标志物, 还具有评估治疗反应和疾病状态的潜力. Kawamura等人[106]采用毛细管电泳-飞行时间质谱(capillary-electrophoresis time-of-flight mass spectrometer, CE-TOF-MS)分析抑郁症患者和健康对照者的血浆代谢组, 筛选出23种差异显著的代谢物, 并进一步聚焦于磷酸乙醇胺这一变化显著的代谢物, 建立了基于离子色谱-荧光检测的定量分析方法. 该研究首次提出血浆磷酸乙醇胺可作为抑郁症的候选生物标志物, 并开发准确测量手段, 对抑郁症的早期筛查具有重要意义.

3 总结与展望

抑郁症是一种具有高度复杂性的精神疾病, 其发病机制涉及多个生物学系统, 包括神经递质紊乱、激素轴异常、神经营养因子失调、线粒体功能障碍、表观遗传变化、炎症反应以及肠-脑-轴失衡等多方面因素. 这些机制共同作用, 导致抑郁症的发生和发展. 目前, 研究人员通过光谱分析、质谱检测、电化学传感器、神经影像等多种技术手段, 开展生物标志物的鉴定和检测. 这些先进技术能够帮助发现潜在的分子靶点, 实现抑郁症更为客观和精准的诊断, 为临床转化奠定基础.

从临床适用性角度看, 质谱技术和神经影像学可为抑郁症的分子特征与脑功能异常提供详实信息, 但其设备昂贵、操作复杂、检测周期长且高度依赖专业人员, 限制在常规临床实践中的广泛应用. 相比之下, 电化学传感器与光谱法因具备仪器便携、操作简便和检测快速等优势, 更适用于基层医疗及家庭自助筛查. 然而, 部分传感器仍需进一步提升检测准确性与长期稳定性, 且在复杂临床环境下的性能再验证至关重要.

标准化进程是生物标志物临床转化的关键环节. 当前多种检测技术、数据处理算法与设备平台缺乏统一标准, 影响结果的一致性与可比性. 近年来, 临床指南逐步强调跨平台数据标准化, 涵盖生物样本采集、预处理流程、数据格式及分析方法的规范化. 随着生物医学和数据分析技术的不断进步, 抑郁症检测方法正日益追求更高的灵敏度和特异性. 通过精准识别与抑郁症密切相关的生物标志物, 有望有效减少误诊与漏诊率. 为提升检测结果的一致性与稳定性, 有必要持续优化算法模型和数据处理流程, 并推动跨平台数据标准化, 从而实现不同检测设备间结果的良好可比性, 增强临床应用的可靠性.

在成本效益方面, 质谱检测与影像学技术成本较高、流程繁琐, 难以满足大规模筛查需求. 电化学生物传感器为实现低成本、实时监测提供可行路径. 这种方式不仅降低医疗成本, 还极大提高了检测的便捷性, 特别适用于医疗资源匮乏的地区. 同时, 可穿戴设备正逐步成为抑郁症管理的重要工具. 智能手表、手环及嵌入式传感器等设备能够实时监测生理指标(如心率、皮肤电反应)并结合行为数据(如社交频率、语音变化)进行综合判断, 持续提供情绪状态评估, 为长期心理健康管理与干预提供支持.

近年来, 无创检测技术取得显著进展. 研究者通过分析唾液、汗液、泪液等体液中的生物标志物, 或利用皮肤贴片、光学传感器等非侵入性设备监测生理参数, 实现对情绪状态的间接评估. 此类方法避免传统血液检测的不适, 提高用户接受度, 并适用于长期、连续监测. 值得关注的是, 呼出气体样本中富含多种能够即时反映机体代谢状态的代谢物, 具有作为多种疾病潜在生物标志物的应用前景. 2007年, 本课题组陈焕文教授[107]首次在国际上报道呼出气体中携带大量反映人体生理和病理信息的生物分子, 并提出可直接采用

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

电喷雾萃取电离质谱(extractive electrospray ionization mass spectrometry, EESI-MS)进行检测, 为呼出气体精准分析及其在健康医疗领域的应用开辟新途径. 基于EESI-MS技术的呼出气体实时在线分析作为一种无创、动态的生理监测手段, 为实现抑郁症的实时活体检测提供全新的技术工具.

未来, 抑郁症检测技术将不再局限于单一的诊断功能, 而是向“诊断-治疗-跟踪评估”一体化方向发展. 集成式平台有望将远程问诊、药物管理、认知行为干预等功能融合, 形成闭环的健康管理服务模式. 总体来看, 抑郁症检测技术的演进趋势包括高灵敏度与特异性、低成本与便捷性、实时无创活体监测, 以及诊疗一体化. 通过多学科交叉创新, 这些前沿技术有望突破传统心理评估的局限, 推动心理健康服务由被动应对向主动预防转变, 更好地满足不同人群在多样化场景下的需求, 全面提升社会心理健康管理水平.

参考文献

1 Dong T, Yu C, Mao Q, et al. Advances in biosensors for major depressive disorder diagnostic biomarkers. Biosens Bioelectron, 2024, 258: 116291

2 Stanghellini G. The heterogeneity of depressions: a phenomenological viewpoint. Eur Psychiatry, 2023, 66: e32

3 Mariani N, Cattane N, Pariante C, et al. Gene expression studies in depression development and treatment: an overview of the underlying molecular mechanisms and biological processes to identify biomarkers. Transl Psychiatry, 2021, 11: 354

4 Harsanyi S, Kupcova I, Csobonyeiova M, et al. Salivary hormones in depression: the future in diagnosis and treatment. Ann Gen Psychiatry, 2025, 24: 9

5 Xu Y, Wu Z, Xin S, et al. Temporal trends and age-period-cohort analysis of depression in U.S. adults from 2013 to 2022. J Affective Disord, 2024, 362: 237–243

6 Teufel F, Aggarwal A, Chwastiak L, et al. Depression diagnosis, treatment, and remission among adults in India. JAMA Psychiatry, 2024, 81: 1265–1269

7 Yang W, Sun R, Wang C, et al. Epidemiology of depressive disorders among youth during Gaokao to college in China: results from Hunan Normal University mental health survey. BMC Psychiatry, 2023, 23: 481

8 Gao R, Zhang B Z, Peng S R, et al. Prevalence of mental disorders in the elderly population 5 years after the Lushan earthquake in Ya’an, China. Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol, 2022, 57: 2433–2444

9 Fries G R, Saldana V A, Finnstein J, et al. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. Mol Psychiatry, 2023, 28: 284–297

10 Jiao W, Lin J, Deng Y, et al. The immunological perspective of major depressive disorder: unveiling the interactions between central and peripheral immune mechanisms. J Neuroinflamm, 2025, 22: 10

11 Marx W, Penninx B W J H, Solmi M, et al. Major depressive disorder. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9: 44

12 Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 45: 54–63

13 Singh N, Hazari P P, Mittal P, et al. Role of selective serotonin reuptake inhibitors, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors and psychedelics in the treatment of major depressive disorder: a perspective on mechanistic insight and current status. Eur J Pharmacol, 2025, 1001: 177737

14 Pannu A, Goyal R K. Exploring genetic and receptor-based dopaminergic strategies for antidepressant drug development. Curr Gene Ther, 2025, 25: 599–626

15 Shaw D M, Camps F E, Eccleston E G. 5-Hydroxytryptamine in the hind-brain of depressive suicides. Br J Psychiatry, 1967, 113: 1407–1411

16 Erritzoe D, Godlewska B R, Rizzo G, et al. Brain serotonin release is reduced in patients with depression: a [^{11}C]Cimbi-36 positron emission tomography study with a d-amphetamine challenge. Biol Psychiatry, 2023, 93: 1089–1098

17 Yin Y, Ju T, Zeng D, et al. “Inflamed” depression: a review of the interactions between depression and inflammation and current anti-inflammatory strategies for depression. Pharmacol Res, 2024, 207: 107322

18 Moraga-Amaro R, Vazquez-Matias D A, Nazario L R, et al. Increased dopamine D2/D3 receptor and serotonin transporter availability in male

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

rats after spontaneous remission from repeated social defeat-induced depression; a PET study in rats. Neurobiol Dis, 2024, 202: 106727
19 Shi H J, Xue Y R, Shao H, et al. Hippocampal excitation-inhibition balance underlies the 5-HT2C receptor in modulating depressive behaviours. Brain, 2024, 147: 3764–3779
20 Reeves K C, Shah N, Muñoz B, et al. Opioid receptor-mediated regulation of neurotransmission in the brain. Front Mol Neurosci, 2022, 15: 919773
21 Puryear C B, Brooks J, Tan L, et al. Opioid receptor modulation of neural circuits in depression: what can be learned from preclinical data? Neurosci Biobehav Rev, 2020, 108: 658–678
22 Ritter C, Buchmann A, Müller S T, et al. Evaluation of prefrontal γ-aminobutyric acid and glutamate levels in individuals with major depressive disorder using proton magnetic resonance spectroscopy. JAMA Psychiatry, 2022, 79: 1209–1216
23 Duman R S, Sanacora G, Krystal J H. Altered connectivity in depression: GABA and glutamate neurotransmitter deficits and reversal by novel treatments. Neuron, 2019, 102: 75–90
24 Tayyab M, Shahi M H, Farheen S, et al. Sonic hedgehog, Wnt, and brain-derived neurotrophic factor cell signaling pathway crosstalk: potential therapy for depression. J Neurosci Res, 2018, 96: 53–62
25 Kishi T, Yoshimura R, Ikuta T, et al. Brain-derived neurotrophic factor and major depressive disorder: evidence from meta-analyses. Front Psychiatry, 2018, 8: 308
26 Bus B A A, Molendijk M L, Tendolkar I, et al. Chronic depression is associated with a pronounced decrease in serum brain-derived neurotrophic factor over time. Mol Psychiatry, 2015, 20: 602–608
27 Castrén E, Monteggia L M. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action. Biol Psychiatry, 2021, 90: 749, 128–136
28 Casarotto P C, Girych M, Fred S M, et al. Antidepressant drugs act by directly binding to TRKB neurotrophin receptors. Cell, 2021, 184: 1299–1313.e19
29 Gan H, Ma Q, Hao W, et al. Targeting autophagy to counteract neuroinflammation: a novel antidepressant strategy. Pharmacol Res, 2024, 202: 107112
30 Orsolini L, Pompili S, Tempia Valenta S, et al. C-reactive protein as a biomarker for major depressive disorder? Int J Mol Sci, 2022, 23: 1616
31 Petralia M C, Mazzon E, Fagone P, et al. The cytokine network in the pathogenesis of major depressive disorder. Close to translation? Autoimmun Rev, 2020, 19: 102504
32 Solomon P, Budde M, Kohshour M O, et al. Disease severity across psychiatric disorders is linked to pro-inflammatory cytokines. Brain Behav Immun, 2025, 129: 359–372
33 Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Casas-Barquero N, et al. NLRP3 inflammasome is activated in mononuclear blood cells from patients with major depressive disorder. Brain Behav Immun, 2014, 36: 111–117
34 Berk M, Williams L J, Jacka F N, et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? BMC Med, 2013, 11: 200
35 Beurel E, Toups M, Nemeroff C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble. Neuron, 2020, 107: 234–256
36 Riazi K, Galic M A, Kentner A C, et al. Microglia-dependent alteration of glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hippocampus during peripheral inflammation. J Neurosci, 2015, 35: 4942–4952
37 Liu M, Li J, Dai P, et al. Microglia activation regulates GluR1 phosphorylation in chronic unpredictable stress-induced cognitive dysfunction. Stress, 2015, 18: 96–106
38 Horowitz M A, Cattaneo A, Cattane N, et al. Glucocorticoids prime the inflammatory response of human hippocampal cells through up-regulation of inflammatory pathways. Brain Behav Immun, 2020, 87: 777–794
39 van Horssen J, van Schaik P, Witte M. Inflammation and mitochondrial dysfunction: a vicious circle in neurodegenerative disorders? Neurosci Lett, 2019, 710: 132931
40 Song Y, Cao H, Zuo C, et al. Mitochondrial dysfunction: a fatal blow in depression. Biomed Pharmacother, 2023, 167: 115652
41 Harris J J, Jolivet R, Attwell D. Synaptic energy use and supply. Neuron, 2012, 75: 762–777
42 Rossi M J, Pekkurnaz G. Powerhouse of the mind: Mitochondrial plasticity at the synapse. Curr Opin Neurobiol, 2019, 57: 149–155
43 Jeanneteau F, Arango-Lievano M. Linking mitochondria to synapses: new insights for stress-related neuropsychiatric disorders. Neural Plast, 2016, 2016: 1–13

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

44 Scaini G, Mason B L, Diaz A P, et al. Dysregulation of mitochondrial dynamics, mitophagy and apoptosis in major depressive disorder: Does inflammation play a role? Mol Psychiatry, 2022, 27: 1095–1102

45 Kuffner K, Triebelhorn J, Meindl K, et al. Major depressive disorder is associated with impaired mitochondrial function in skin fibroblasts. Cells, 2020, 9: 884

46 Brinholi F F, Vasupanrajit A, Semeão L O, et al. Increased malondialdehyde and nitric oxide formation, lowered total radical trapping capacity coupled with psychological stressors are strongly associated with the phenome of first-episode mild depression in undergraduate students. Neuroscience, 2024, 554: 52–62

47 Liu Y, Han Y, Gao Y, et al. Association between total antioxidant capacity and prevalence of depression: NHANES 2007–2018. J Psychiatric Res, 2025, 181: 134–143

48 Kennis M, Gerritsen L, van Dalen M, et al. Prospective biomarkers of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Mol Psychiatry, 2020, 25: 321–338

49 Bhatt S, Nagappa A N, Patil C R. Role of oxidative stress in depression. Drug Discov Today, 2020, 25: 1270–1276

50 Koning A S C A M, Buurstede J C, van Weert L T C M, et al. Glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in the brain: a transcriptional perspective. J Endoc Soc, 2019, 3: 1917–1930

51 Mifsud K R, Reul J M H M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptor-mediated control of genomic responses to stress in the brain. Stress, 2018, 21: 389–402

52 Chen A P, Wang H Q, Chen N H. Research progress in the pathogenesis of depression and disturbance of HPA axis (in Chinese). Chin Bull Life Sci, 2025, 37: 250–260 [陈爱萍, 王惠芹, 陈乃宏. 抑郁症发病与HPA轴紊乱研究进展. 生命科学, 2025, 37: 250–260]

53 Choi K W, Na E J, Fava M, et al. Increased adrenocorticotropic hormone (ACTH) levels predict severity of depression after six months of follow-up in outpatients with major depressive disorder. Psychiatry Res, 2018, 270: 246–252

54 Keller J, Gomez R, Williams G, et al. HPA axis in major depression: cortisol, clinical symptomatology and genetic variation predict cognition. Mol Psychiatry, 2017, 22: 527–536

55 Chen C Y, Wang Y F, Lei L, et al. Impacts of microbiota and its metabolites through gut-brain axis on pathophysiology of major depressive disorder. Life Sci, 2024, 351: 122815

56 Jameson K G, Olson C A, Kazmi S A, et al. Toward understanding microbiome-neuronal signaling. Mol Cell, 2020, 78: 577–583

57 Jacobson A, Yang D, Vella M, et al. The intestinal neuro-immune axis: crosstalk between neurons, immune cells, and microbes. Mucosal Immunol, 2021, 14: 555–565

58 Hulme H, Meikle L M, Strittmatter N, et al. Microbiome-derived carnitine mimics as previously unknown mediators of gut-brain axis communication. Sci Adv, 2020, 6: 6328

59 Hestad K, Alexander J, Rootwelt H, et al. The role of tryptophan dysmetabolism and quinolinic acid in depressive and neurodegenerative diseases. Biomolecules, 2022, 12: 998

60 Cervenka I, Agudelo L Z, Ruas J L. Kynurenines: tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. Science, 2017, 357: 9794

61 Chen L M, Bao C H, Wu Y, et al. Tryptophan-kynurenine metabolism: a link between the gut and brain for depression in inflammatory bowel disease. J Neuroinflamm, 2021, 18: 135

62 Roth W, Zadeh K, Vekariya R, et al. Tryptophan metabolism and gut-brain homeostasis. Int J Mol Sci, 2021, 22: 2973

63 Muneer A. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neuropsychiatric disorders: pathophysiologic and therapeutic considerations. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2020, 18: 507–526

64 Guillemin G J. Quinolinic acid, the inescapable neurotoxin. FEBS J, 2012, 279: 1356–1365

65 Tabrizi F, Rosén J, Grönvall H, et al. Heritability and polygenic load for comorbid anxiety and depression. Transl Psychiatry, 2025, 15: 98

66 Daníelsdóttir H B, Aspelund T, Shen Q, et al. Adverse childhood experiences and adult mental health outcomes. JAMA Psychiatry, 2024, 81: 586

67 Levey D F, Stein M B, Wendt F R, et al. Bi-ancestral depression GWAS in the Million Veteran Program and meta-analysis in >1.2 million individuals highlight new therapeutic directions. Nat Neurosci, 2021, 24: 954–963

68 Yuan M, Yang B, Rothschild G, et al. Epigenetic regulation in major depression and other stress-related disorders: molecular mechanisms, clinical relevance and therapeutic potential. Sig Transduct Target Ther, 2023, 8: 309

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

69 Talarowska M. Epigenetic mechanisms in the neurodevelopmental theory of depression. Depress Res Treat, 2020, 2020: 1–9

70 Li M, D'Arcy C, Li X, et al. What do DNA methylation studies tell us about depression? A systematic review. Transl Psychiatry, 2019, 9: 68

71 Huo C, Xu G, Xie H, et al. Functional near-infrared spectroscopy in non-invasive neuromodulation. Neural Regener Res, 2024, 19: 1517–1522

72 Wang R, Hao Y, Yu Q, et al. Depression analysis and recognition based on functional near-infrared spectroscopy. IEEE J Biomed Health Inform, 2021, 25: 4289–4299

73 Huang Z, Liu M, Yang H, et al. Functional near-infrared spectroscopy-based diagnosis support system for distinguishing between mild and severe depression using machine learning approaches. Neurophotonics, 2024, 11: 025001

74 Nishizawa Y, Kanazawa T, Kawabata Y, et al. fNIRS assessment during an emotional stroop task among patients with depression: replication and extension. Psychiatry Investig, 2019, 16: 80–86

75 Liu X, Cheng F, Hu S, et al. Cortical activation and functional connectivity during the verbal fluency task for adolescent-onset depression: a multi-channel NIRS study. J Psychiatric Res, 2022, 147: 254–261

76 Yan D, Xiong C, Zhong Q, et al. Identification of late-life depression and mild cognitive impairment via serum surface-enhanced Raman spectroscopy and multivariate statistical analysis. Biomed Opt Express, 2023, 14: 2920–2933

77 Shin H, Kang Y, Choi K W, et al. Artificial intelligence-based major depressive disorder (MDD) diagnosis using Raman spectroscopic features of plasma exosomes. Anal Chem, 2023, 95: 6410–6416

78 Kim S, Kang Y, Shin H, et al. Liquid biopsy-based detection and response prediction for depression. ACS Nano, 2024, 18: 32498–32507

79 Wang Y, Xu D, Liu X, et al. Discovery of potential female-specific biomarkers for major depressive disorder by LC-MS-based metabolomics. J Pharm BioMed Anal, 2025, 254: 116572

80 Zhai X, Chen F, Zhu C, et al. A simple LC-MS/MS method for the determination of cortisol, cortisone and tetrahydro-metabolites in human urine: assay development, validation and application in depression patients. J Pharm Biomed Anal, 2015, 107: 450–455

81 Ye Z, Yang S, Lu L, et al. Unlocking the potential of the 3-hydroxykynurenine/kynurenic acid ratio: a promising biomarker in adolescent major depressive disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2025, 275: 1049–1061

82 Han X M, Qin Y J, Zhu Y, et al. Development of an underivatized LC-MS/MS method for quantitation of 14 neurotransmitters in rat hippocampus, plasma and urine: application to CUMS induced depression rats. J Pharm Biomed Anal, 2019, 174: 683–695

83 Kim S S, Lee H Y, Song J S, et al. UPLC-MS/MS-based profiling of 31 neurochemicals in the mouse brain after treatment with the antidepressant nefazodone. Microchem J, 2021, 169: 106580

84 Liu G X, Li Z L, Lin S Y, et al. NEFA can serve as good biological markers for the diagnosis of depression in adolescents. J Affect Disord, 2024, 352: 342–348

85 Sheng Z, Liu Q, Lin R, et al. Potential CSF biomarkers of postpartum depression following delivery via caesarian section. J Affect Disord, 2023, 342: 177–181

86 Liu L Y, Zhang H J, Luo L Y, et al. Blood and urinary metabolomic evidence validating traditional Chinese medicine diagnostic classification of major depressive disorder. Chin Med, 2018, 13: 53

87 Wu Y, Li Y, Jia Y, et al. Imbalance in amino acid and purine metabolisms at the hypothalamus in inflammation-associated depression by GC-MS. Mol Biosyst, 2017, 13: 2715–2728

88 Jin Y, Wang H, Zhang Z, et al. Chronic exposure to milk odorant might ameliorate the depressive-like behavior of mice through gut-brain axis. NPJ Sci Food, 2025, 9: 108

89 Liu X, Wei F, Liu H, et al. Integrating hippocampal metabolomics and network pharmacology deciphers the antidepressant mechanisms of Xiaoyaosan. J Ethnopharmacol, 2021, 268: 113549

90 Hu X, Cheng B, Tang Y, et al. Gray matter volume and corresponding covariance connectivity are biomarkers for major depressive disorder. Brain Res, 2024, 1837: 148986

91 Wang Y, Gong N, Fu C. Major depression disorder diagnosis and analysis based on structural magnetic resonance imaging and deep learning. J Integr Neurosci, 2021, 20: 977–984

92 Hu J, Huang Y, Zhang X, et al. Identifying suicide attempts, ideation, and non-ideation in major depressive disorder from structural MRI data using deep learning. Asian J Psychiatry, 2023, 82: 103511

93 Qin K, Lei D, Pinaya W H L, et al. Using graph convolutional network to characterize individuals with major depressive disorder across multiple imaging sites. Ebiomedicine, 2022, 78: 103977

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

94 Pitsik E N, Maximenko V A, Kurkin S A, et al. The topology of fMRI-based networks defines the performance of a graph neural network for the classification of patients with major depressive disorder. Chaos Solitons Fractals, 2023, 167: 113041
95 Feng T, Gaebler A J, Keller M, et al. Basic stimulus processing alterations from top-down cognitive control in depression drive independent temporal components of multi-echo naturalistic fMRI data. Transl Psychiatry, 2025, 15: 171
96 Schräder J, Meller T, Evermann U, et al. Multi-modal morphometric association study of subclinical depressive symptoms using voxel-based morphometry, cortical thickness, and diffusion tensor imaging (DTI). J Affect Disord, 2024, 351: 755–764
97 Zhang W, Zhang C, Zhao J, et al. Microstructure abnormalities of diffusion tensor imaging measures in first-episode, treatment-naïve adolescents with major depressive disorder: an integrated AFQ and TBSS study. Brain Behav, 2025, 15: e70416
98 Shimony J S, Sheline Y I, D'Angelo G, et al. Diffuse microstructural abnormalities of normal-appearing white matter in late life depression: a diffusion tensor imaging study. Biol Psychiatry, 2009, 66: 245–252
99 Milak M S, Proper C J, Mulhern S T, et al. A pilot *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy study of amino acid neurotransmitter response to ketamine treatment of major depressive disorder. Mol Psychiatry, 2016, 21: 320–327
100 Zou Y, Wu Y Q, Han Y J, et al. Application of proton magnetic resonance spectroscopy in metabolic alterations of prefrontal white and gray matter in depression adolescents. World J Psychiatry, 2024, 14: 1652–1660
101 Song Y, Cho J H, Kim H, et al. Association between taurine level in the hippocampus and major depressive disorder in young women: a proton magnetic resonance spectroscopy study at 7T. Biol Psychiatry, 2024, 95: 465–472
102 Sun B, Li D, Hou X, et al. A novel electrochemical immunosensor for the highly sensitive and selective detection of the depression marker human apolipoprotein A4. Bioelectrochemistry, 2020, 135: 107542
103 Wei H, Wang Z, Wang Y, et al. Detection of depression marker ASS1 in urine by gold nanoparticles based dual epitope-peptides imprinted sensor. Anal Chim Acta, 2023, 1273: 341479
104 Zheng P, Chen J J, Zhou C J, et al. Identification of sex-specific urinary biomarkers for major depressive disorder by combined application of NMR- and GC-MS-based metabonomics. Transl Psychiatry, 2016, 6: e955
105 Liu C C, Wu Y F, Feng G M, et al. Plasma-metabolite-biomarkers for the therapeutic response in depressed patients by the traditional Chinese medicine formula Xiaoyaosan: a ^{1}H NMR-based metabolomics approach. J Affect Disord, 2015, 185: 156–163
106 Kawamura N, Shinoda K, Sato H, et al. Plasma metabolome analysis of patients with major depressive disorder. Psychiatry Clin Neurosci, 2018, 72: 349–361
107 Chen H W, Wortmann A, Zhang W H, et al. Rapid *in vivo* fingerprinting of nonvolatile compounds in breath by extractive electrospray ionization quadrupole time-of-flight mass spectrometry. Angew Chem Int Ed Engl, 2007, 46: 580–583

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290

Research progresses on molecular mechanisms and analytical technologies of depression

YANG TongTong[1†], SUI HuaJie[2†], ZHU TengGao[1*], CHEN ZhenCai[2], PENG Ke[1,2], WANG GuoBing[1] & CHEN HuanWen[1*]

[1] *The Key Laboratory for Diagnosis, Treatment, and Rehabilitation of Cancer Using Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China*
[2] *College of Humanities, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China*
† *Contributed equally to this work*
* *Corresponding authors, E-mail: zhutenggaoling@163.com; chw8868@gmail.com*

Depression is a highly heterogeneous mental disorder characterized by high incidence, recurrence rates, and elevated suicide risk. A growing body of evidence suggests that the onset and progression of depression involve complex interactions across multiple physiological systems and multilevel biological regulatory networks; however, its underlying molecular mechanisms remain not fully understood. The identification of clinically applicable biomarkers offers substantial potential for elucidating the molecular basis of depression, enabling earlier diagnosis, and supporting the development of personalized therapeutic interventions. Furthermore, a deeper understanding of the molecular pathophysiology of depression not only deepens insight into its biological basis but also accelerates the discovery of novel biomarkers, thus facilitating a transition from subjective clinical evaluations to objective, quantifiable diagnostic methods. Given that no single theoretical framework is sufficient to fully account for the complex pathophysiological mechanisms of depression, this paper presents a systematic review of diverse academic perspectives on its underlying pathology. Building on this synthesis, it systematically summarizes the biomarker detection methodologies existing, critically evaluates key research findings, and identifies promising avenues for future investigation and advancement in the field.

depression, pathogenesis, biomarkers, detection techniques

doi: 10.1360/SSV-2025-0290

https://www.sciengine.com/doi/10.1360/SSV-2025-0290