

经颅磁刺激治疗抑郁症不同症状的作用机制

李雯玥 邓咏妍 张宾

510370 广州医科大学附属脑科医院 精神卫生研究所

通信作者:张宾, Email: zhang.bin845@foxmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.07.006

【摘要】 经颅磁刺激是一种通过调节大脑神经电生理活动治疗抑郁症的非侵入性的临床治疗手段,在精神、神经和心理领域运用广泛。已有文献表明经颅磁刺激对抑郁症有治疗作用,但其具体的作用机制尚不明确。现总结最近几年的文献,从情绪症状、认知障碍、睡眠障碍和食欲障碍4个症状群来综述经颅磁刺激治疗抑郁症的作用机制。

【关键词】 经颅磁刺激; 抑郁症; 症状; 综述

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81801345); 广东省科技计划项目(2019B030316001)

Mechanism of transcranial magnetic stimulation in the treatment of different symptoms of depression

Li Wenyue, Deng Yongyan, Zhang Bin

Psychic Health Research Institute, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China

Corresponding author: Zhang Bin, Email: zhang.bin845@foxmail.com

【Abstract】 Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a widely used noninvasive clinical treatment for depression in psychiatry, neurology and psychology, by regulating the electrophysiological activities of brain nerves. Although it has been reported that transcranial magnetic stimulation has therapeutic effect on depression, its mechanism is still not clear. In this paper, recent researches have been summarized to show the mechanism of TMS on depression from four symptom aspects, including emotional symptoms, cognitive disorders, sleep disorders and appetite disorders.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Depressive disorder; Symptom; Review

Fund Programs: Youth Science Fund of National Natural Science Foundation of China (81801345); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province of China (2019B030316001)

抑郁症是一种发病率很高的精神疾病,据估计,抑郁症在普通人群中的终身患病率约为10%^[1],其临床表现分为情绪症状、认知障碍和躯体症状。情绪持续低落,兴趣减少是抑郁症的核心症状;认知障碍包括记忆减退、记忆变差等;躯体症状则包括食欲和(或)体重变化、睡眠困难等^[1]。部分重度抑郁症患者使用心理治疗和药物的治疗效果甚微,发展为难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD),此类患者功能转归不良,包括失业、自杀意念、药物滥用和人际关系不稳定等^[2]。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种非侵入性的治疗方法,近年来被广泛应用于TRD的治疗^[3]。以往综述报道,TMS在重度抑郁症患者中应答率为50%~55%,病情缓解率为30%~35%^[4]。但是,目前TMS的作用机制尚未明

确,且针对抑郁症的各个症状,不同形式的TMS对于症状的缓解有所差异。因此,现整理既往相关文献,针对TMS对于抑郁症不同症状的作用机制进行综述,梳理TMS缓解抑郁症各项症状的机制。

一、TMS对抑郁症情绪症状的作用机制

抑郁症患者的核心症状是持续的情绪低落、烦躁不安。情绪的产生和体验由复杂的皮层下核团(即杏仁核、腹侧纹状体、导水管周围灰质)和边缘系统(如背侧前扣带回、前岛叶)协同产生,将情感的效价和显著性分配给内部和环境刺激^[5]。

背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)作为认知控制网络(cognitive control network, CCN)的大脑区域之一,是TMS治疗的重要靶点。该靶点能有效地改善抑郁症患者情绪障碍,可能因为刺激左侧DLPFC对CCN所监管的认知过程存在

直接影响,并且改善CCN功能的行为表现。CCN作为一个监管系统,可以使个人能够通过调节其他认知和情感功能来实现目标^[6],因此改善其功能有助于改善患者的情绪调节。另外,抑郁症患者的情绪失衡也与其左侧DLPFC皮质活性降低,右侧DLPFC活性过度有关^[7],通过TMS治疗可使皮质活性趋于正常化,从而改善患者的情绪障碍症状。

神经影像学研究发现,默认模式网络(default mode network, DMN)参与情绪调节,静息状态下DMN的功能连接异常与广泛的情感性疾病有关,其中内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, MPFC)是DMN中的核心脑区,有文献报道TMS刺激MPFC可以改善抑郁^[8]。另外, Baeken等^[9]发现, TMS刺激左侧DLPFC还可能通过减少压力荷尔蒙皮质醇来改善情绪的认知控制。

情感网络(affective network, AN)与情绪的处理和调节密切相关^[10],其中杏仁核与膝下前扣带回(subgenual anterior cingulate cortex, sgACC)的连通性的强度与负面情感呈正相关^[11-12],但尚无应用刺激相关脑区来治疗抑郁症的报道。

目前除DLPFC外,上述其他脑网络应用于TMS治疗改善情绪障碍的报道甚少,且尚未有对上述脑网络疗效进行比较,或是对联合刺激多个网络的疗效研究,今后的研究方向或许能从中得到启发,以便针对患者进行更为精准化、个体化地治疗。

二、TMS对抑郁症认知功能障碍的作用机制

重度抑郁症的典型症状之一是认知障碍^[13],包括执行功能、注意力、记忆力、学习、心理运动速度和言语处理能力降低^[14]。

TMS通过改善抑郁症患者的两个异常神经网络——额顶中央执行网络(central executive network, CEN)和DMN,使认知功能障碍恢复正常^[15]。抑郁患者的DMN内部连通性异常升高并伴随CEN的内部连通性异常减弱,并且两者之间的连通性也发生改变,经TMS治疗后,可使DMN及CEN各自内部和两者之间的功能连通性均趋于正常化,减轻抑郁症患者的认知障碍及其他症状^[16]。同时, TMS还可能通过改善由DMN前部节点——腹内侧前额叶皮质(ventromedial prefrontal cortex, VMPFC)的异常连接,使其引起的常见抑郁症状(如沉思、悲观、消极偏见)得以改善^[17]。

另外,有研究表明TMS能够直接调节皮质的活性,从而改善认知障碍^[18]。TMS刺激左侧DLPFC还可以引起功能性神经增生性变化,进而促进海马结

构和功能的神经可塑性增强和 θ - γ 耦合增多,这可能也是改善抑郁症患者认知障碍的潜在机制^[19]。

在抑郁症患者中,情感处理受损往往伴随着认知障碍。持续的认知控制功能障碍可能会限制患者认知功能的灵活性及对冲动的控制和情绪调节,从而使抑郁症的恢复受限^[13]。总体而言,引起这两个症状的神经影像学改变存在共同点, TMS对这两个症状的改善有着相类似的机制,两者的改善状况也应当是相互影响的。

三、TMS对抑郁症睡眠障碍的作用机制

失眠是抑郁症的常见症状。近年来的研究表明,抑郁症和失眠之间是双向的,长期失眠会诱发抑郁症,失眠被认为是抑郁症的一种并存病^[20],失眠程度与抑郁症状之间呈密切的正相关趋势^[20]。

最近的研究指出通过单纯高频间歇性 θ 脉冲刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)模式刺激左侧DLPFC较双侧DLPFC刺激改善睡眠障碍的临床疗效更好,但具体治疗机制则尚未明确^[21]。现有研究指出TMS是通过修复新生神经纤维,改善神经跳跃式传导,提升5-HT浓度,抑制大脑皮质的兴奋性,提升突触间隙中神经递质浓度,以此改善睡眠障碍^[22]。此外, TMS还可调节褪黑素、乙酰胆碱、去甲肾上腺素浓度,从而改善患者的睡眠障碍及抑郁症状^[21]。目前对于TMS改善抑郁症睡眠障碍的作用脑区及作用机制尚未有可靠的结论,这或许也可成为今后的研究方向之一,以便更好地提高抑郁症患者的生活质量。

四、TMS对抑郁症食欲障碍的作用机制

食欲障碍是临床上常见的抑郁症躯体症状,患者出现进食紊乱,主要表现为食欲下降,伴有体重减轻。严重的患者可能完全丧失进食欲望,体重明显下降,甚至患者出现营养不良;但是也有部分患者有食欲亢进和体重增加的情况。

多数研究表明高频TMS能够有效改善饮食失调症状及伴随的情绪症状^[23]。在饮食失调群体中已有研究结合神经生理技术探索了TMS刺激前额叶改善饮食控制背后潜在的神经生理机制,但仍不明确^[23]。对于抑郁症患者的食欲障碍, TMS的治疗效果因患者最初的额纹状体功能连接的基线个体差异而有所不同,因此今后的研究应当注意将异质性问题纳入考虑^[23]。

在神经生物学方面上,个体的5-HT和去甲肾上腺素的分泌异常会导致抑郁症的食欲障碍症状,而TMS治疗能够对多种神经递质进行调控,进而对抑

郁症起到治疗的效果,并且改善食欲症状。有研究发现低频TMS作用于慢性应激大鼠后,大鼠额叶皮质、海马和下丘脑内5-HT含量、海马与纹状体内多巴胺明显下降^[24]。更有研究报道TMS在不同的前额叶区域改变了纹状体多巴胺的释放,这在很大程度上促进了食欲的过程^[25]。

综上,多数研究表明在饮食失调群体上TMS高频刺激能改善饮食失调,但具体机制尚未有报道,且研究对象的差异、天花板效应和研究样本数量较小,都可能是造成研究结果差异的原因。

五、前景与展望

近年来TMS发展迅速,在频率、深度、速度等方面都有较多的进展,并且在治疗抑郁症有很好的治疗效果。现有的TMS治疗常常作用于DLPFC,但已有研究证明TMS靶向其他脑区,也可产生明显的疗效。并且,尽管在治疗中是针对单个脑区进行刺激,但其疗效则是通过脑区扩展到分布区域和脑网络,引起一系列脑结构变化、调节皮质兴奋性或网络连接以改善抑郁症的症状。因此,脑网络连接性的研究可对确定最佳刺激点有所帮助。目前已有不少文献对经颅磁刺激治疗抑郁症的各种症状的作用机制进行了研究,但总的来说对于机制的研究尚未完全。此外,TMS的有效性与靶点的连接性有关,脑功能连接能够以相当高的敏感性和特异性预测治疗结果。由于抑郁症的行为表现及病因存在异质性,因此掌握TMS对于抑郁症各种症状的作用机制并在临床治疗中加以运用,结合每个患者自身症状及神经影像特征,或许能为不同亚型的抑郁症患者提供更为精准的、个体化的治疗,甚至可以结合与TMS机制互补的疗法,以此收获最大的疗效,缓解患者痛苦。

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 资料收集整理为李雯玥、邓咏妍、张宾,论文撰写为李雯玥,论文修订为邓咏妍、张宾

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] Tolentino JC, Schmidt SL. DSM-5 Criteria and Depression Severity: Implications for Clinical Practice[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 450. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00450.
- [3] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS) [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2015, 58(4): 208-213. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
- [4] Rizvi S, Khan AM. Use of Transcranial Magnetic Stimulation for Depression [J]. Cureus, 2019, 11(5): e4736. DOI: 10.7759/cureus.4736.
- [5] Etkin A, Büchel C, Gross JJ. The neural bases of emotion regulation[J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16(11): 693-700. DOI: 10.1038/nrn4044.
- [6] Niendam TA, Laird AR, Ray KL, et al. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions [J]. Cogn Affect Behav Neurosci, 2012, 12(2): 241-268. DOI: 10.3758/s13415-011-0083-5.
- [7] Groenewold NA, Opmeer EM, de Jonge P, et al. Emotional valence modulates brain functional abnormalities in depression: evidence from a meta-analysis of fMRI studies [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(2): 152-163. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2012.11.015.
- [8] De Pisapia N, Barchiesi G, Jovicich J, et al. The role of medial prefrontal cortex in processing emotional self-referential information: a combined TMS/fMRI study [J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(3): 603-614. DOI: 10.1007/s11682-018-9867-3.
- [9] Baeken C, Vanderhasselt MA, Remue J, et al. One left dorsolateral prefrontal cortical HF-rTMS session attenuates HPA-system sensitivity to critical feedback in healthy females [J]. Neuropsychologia, 2014, 57: 112-121. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.02.019.
- [10] McCarthy H, Skokauskas N, Mulligan A, et al. Attention network hypoconnectivity with default and affective network hyperconnectivity in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood [J]. JAMA Psychiatry, 2013, 70(12): 1329-1337. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2013.2174.
- [11] Davey CG, Whittle S, Harrison BJ, et al. Functional brain-imaging correlates of negative affectivity and the onset of first-episode depression [J]. Psychol Med, 2015, 45(5): 1001-1009. DOI: 10.1017/S0033291714002001.
- [12] Li BJ, Friston K, Mody M, et al. A brain network model for depression: From symptom understanding to disease intervention [J]. CNS Neurosci Ther, 2018, 24(11): 1004-1019. DOI: 10.1111/cns.12998.
- [13] Paulus, Martin P. Cognitive control in depression and anxiety: out of control [J]. Curr Opin Behav Sci, 2015, 1: 113-120. DOI: 10.1016/j.cobeha.2014.12.003.
- [14] Motter JN, Pimontel MA, Rindskopf D, et al. Computerized cognitive training and functional recovery in major depressive disorder: A meta-analysis [J]. J Affect Disord, 2016, 189: 184-191. DOI: 10.1016/j.jad.2015.09.022.
- [15] Dubin M. Imaging TMS: antidepressant mechanisms and treatment optimization [J]. Int Rev Psychiatry, 2017, 29(2): 89-97. DOI: 10.1080/09540261.2017.1283297.
- [16] Liston C, Chen AC, Zebly BD, et al. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression [J]. Biol Psychiatry, 2014, 76(7): 517-526. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.01.023.
- [17] Lantrip C, Gunning FM, Flashman L, et al. Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on the Cognitive Control of Emotion: Potential Antidepressant Mechanisms [J]. J ECT, 2017, 33(2): 73-80. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000386.
- [18] Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS) [J]. Neuroimage, 2014, 85(Pt 3): 961-970. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.007.
- [19] Noda Y, Zomorodi R, Daskalakis ZJ, et al. Enhanced theta-

- gamma coupling associated with hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression[J]. Int J Psychophysiol, 2018, 133: 169-174. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2018.07.004.
- [20] Ji XW, Chan CH, Lau BH, et al. The interrelationship between sleep and depression: a secondary analysis of a randomized controlled trial on mind-body-spirit intervention[J]. Sleep Med, 2017, 29: 41-46. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.08.025.
- [21] 杨轩, 黎鸣, 王韵喃. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症伴睡眠障碍的效果研究[J]. 临床医学工程, 2020, 27(2): 133-134. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4659.2020.02.0133.
- Yang X, Li M, Wang YN. Study on the Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression Complicated with Sleep Disorder[J]. Clinical Medical & Engineering, 2020, 27(2): 133-134.
- [22] 周杰, 李佳美, 胡瑞康, 等. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症的神经生物机制研究进展[J]. 临床精神医学杂志, 2020, 30(1): 64-66.
- [23] Dunlop K, Woodside B, Lam E, et al. Increases in frontostriatal connectivity are associated with response to dorsomedial repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory binge/purge behaviors[J]. Neuroimage Clin, 2015, 8: 611-618. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.06.008.
- [24] 陈运平, 梅元武, 孙圣刚, 等. 低频重复经颅磁刺激对慢性应激抑郁模型大鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27(12): 724-727. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-1424.2005.12.006.
- Chen YP, Mei YW, Sun SG, et al. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the behavior and cerebral monoamine neurotransmitter in the rats model of chronically depressive stress[J]. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2005, 27(12): 724-727.
- [25] Hurlmann R, Arndt S, Schlaepfer TE, et al. Diminished appetitive startle modulation following targeted inhibition of prefrontal cortex[J]. Sci Rep, 2015, 5: 8954. DOI: 10.1038/srep08954.
- (收稿日期: 2020-05-07)
(本文编辑: 戚红丹)

· 消息 ·

欢迎订阅2020年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域的学术性期刊, 国内外公开发行, 2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针, 遵循学科发展规律、适应市场需求规律, 以提高杂志质量、扩大社会效益为使命, 及时反映科学研究的重大进展, 更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、英文原著、学术交流、短篇报道、综述、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353, 由北京市邮政局发行; 国外发行代号BM1690, 由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元, 全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款: 开户行: 中国建设银行建华支行 户名: 《神经疾病与精神卫生》杂志社

账号: 23001626251050500949

联系电话: (010)83191160 传真: (010)83191161