

首发抑郁症患者重复经颅磁刺激治疗前后脑区低频振幅的变化

王中恒 马竹静 强晓玲 刘子榕 潘永珍 关慕楨 王化宁 谭庆荣 谢远俊

710032 西安,空军军医大学第一附属医院心身科(王中恒、强晓玲、潘永珍、王化宁、谭庆荣),放射科(谢远俊);710038 西安,空军军医大学军事医学心理学系(马竹静);

719000 陕西省榆林市第五医院(刘子榕);710021 西安医学院精神卫生学教研室(关慕楨)

通信作者:谢远俊,Email: xieyuanj@gmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.11.002

【摘要】 目的 采集静息态功能磁共振(fMRI)数据,通过分析低频振幅(ALFF)指标考察首发抑郁症患者在重复经颅磁刺激(rTMS)治疗前后的脑功能活动变化,初步探讨rTMS治疗对抑郁症患者潜在的神经作用机制。方法 选取2019年5月至2020年12月在空军军医大学第一附属医院心身科就诊的35例首发抑郁症患者作为治疗组,通过广告招募纳入与治疗组性别、年龄、教育年限相匹配的37名健康人作为对照组。两组均行静息态fMRI扫描。治疗组在完成15 d的rTMS治疗后再次行fMRI扫描,同时对两组进行临床量表评估。通过DPABI软件对fMRI数据进行处理,计算两组被试全脑的ALFF值并进行比较分析。结果 治疗组患者在rTMS治疗后的汉密尔顿抑郁量表[22.00(20.25, 24.00)分比10.00(8.00, 11.75)分, $U=40.50$]、广泛性焦虑量表[8.50(6.00, 11.00)分比6.00(4.25, 7.00)分, $U=234.00$]和患者健康问卷抑郁症状群量表[14.50(12.00, 19.00)分比9.00(6.00, 11.75)分, $U=138.50$]得分均显著降低,差异有统计学意义($P < 0.001$)。与治疗前相比,抑郁症患者在rTMS治疗后右侧额上回[-1.02(-1.08, -0.67)比-0.68(-0.99, -0.29), $U=217.00$, $P=0.007$]和右侧颞下回[-0.50(-0.67, -0.33)比-0.29(-0.41, -0.08), $U=173.00$, $P < 0.01$]的ALFF升高,右侧缘上回[0.89(0.46, 1.13)比0.36(0.06, 0.81), $U=228.00$, $P=0.012$]和左侧后扣带回[1.09(0.81, 1.39)比0.69(0.05, 1.00), $U=198.00$, $P=0.002$]的ALFF降低。事后比较结果显示,经过rTMS治疗后,抑郁症这些脑区的ALFF值与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),表明在rTMS治疗后,这些功能异常的脑区趋于正常或逆转。结论 rTMS治疗可以增强额上回和颞下回的神经活动水平,而降低缘上回和后扣带回等脑区的神经活动强度,对抑郁症患者的脑功能活动具有动态调节作用。

【关键词】 抑郁症; 重复经颅磁刺激; 静息态功能磁共振成像; 低频振幅

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81974215, 81630032)

Changes of the amplitude of low-frequency fluctuation of resting functional magnetic resonance before and after rTMS treatment in patients with first-episode major depression disorder

Wang Zhongheng, Ma Zhuqing, Qiang Xiaoling, Liu Zirong, Pan Yongzhen, Guan Muzhen, Wang Huaning, Tan Qingrong, Xie Yuanjun
Department of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China (Wang ZH, Qiang XL, Wang HN, Tan QR); Department of Military Medical Psychology, Air Force Medical University, Xi'an 710032, China (Ma ZJ); Yulin Fifth Hospital, Yulin 719000, China (Liu ZG); Department of Mental health, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, China (Guan MZ); Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China (Xie YJ)

Corresponding author: Xie Yuanjun, Email: xieyuanj@gmail.com

【Abstract】 Objective To explore the neurobiological mechanism and the underlying effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment in patients with first-episode major depression disorder (MDD), using the amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) of resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods** A total of 35 patients with first-episode MDD treated in the Department of Psychiatry of the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University from May 2019 to December 2020 were recruited

as the treatment group. Another 37 healthy individuals matched in gender, age and education with the treatment group were recruited through advertisements as the control group. Resting fMRI scans were performed in both groups. The treatment group underwent fMRI scan again after 15 days of rTMS treatment, and at the same time the two groups were evaluated by clinical scale. The fMRI data was processed by DPABI software, and the ALFF value of the whole brain of the two groups of subjects was calculated and compared and analyzed. **Results** The scores of the Hamilton Depression Scale (HAMD-17) [22.00 (20.25, 24.00) vs 10.00 (8.00, 11.75), $U=40.50$, $P<0.001$], Generalized Anxiety Scale (GAD-7) [8.50 (6.00, 11.00) vs 6.00 (4.25, 7.00), $U=234.00$, $P<0.001$] and Patient Health Questionnaire (PHQ-9) [14.50 (12.00, 19.00) vs 9.00 (6.00, 11.75), $U=138.50$, $P<0.001$] of the treatment group decreased significantly after rTMS treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.001$). After the treatment, the MDD patients showed increased ALFF in the right superior frontal gyrus [-1.02 (-1.08, -0.67) vs -0.68 (-0.99, -0.29), $U=217.00$, $P=0.007$] and right inferior temporal gyrus [-0.50 (-0.67, -0.33) vs -0.29 (-0.41, -0.08), $U=173.00$, $P < 0.01$], while decreased ALFF in the right superior marginal gyrus [0.89 (0.46, 1.13) vs 0.36 (0.06, 0.81), $U=228.00$, $P=0.012$] and left posterior cingulate gyrus [1.09 (0.81, 1.39) vs 0.69 (0.05, 1.00), $U=198.00$, $P=0.002$]. The post-comparison results of ANOVA analysis showed that the differences of ALFF values between after rTMS treatment in MDD patients and health controls were not statistically significant ($P > 0.05$), suggesting that these brain areas tended to be normal or reversed after rTMS treatment. **Conclusions** rTMS treatment can enhance the activity intensity of the superior frontal gyrus and inferior temporal gyrus and reduce the activity intensity of the superior marginal gyrus and posterior cingulate gyrus, thus playing dynamic balance regulation effect on the brain function of patients with MDD.

【 Key words 】 Major depression disorder; Transcranial magnetic stimulation; Resting-state functional magnetic resonance imaging; Amplitude of low-frequency fluctuation

Fund programs: General Program of National Natural Science Foundation of China (81974215, 81630032)

抑郁症(major depression disorder)是一种常见的精神疾病,以持久性心境低落、兴趣丧失和无助感等为临床表现,常伴随着自杀、自伤和日常功能损害^[1],是致残的主要原因^[2]。目前,抗抑郁药物治疗的总体疗效并不理想,初始抗抑郁药物治疗后,仍然有近40%的患者病情难以缓解^[3];而且长期用药易增加不良反应(如自杀意念和行为)^[4]。重复经颅磁刺激(rTMS)是一种非侵入式的大脑刺激技术,通过特定频率刺激大脑的特定部位,调节神经兴奋程度和皮层功能,已经被广泛应用于抑郁症的临床治疗^[5-6]。神经影像学的研究指出,抑郁症的发生与皮层边缘系统神经环路的功能和结构异常有关,主要表现为负责情绪加工的脑区[如杏仁核和梭状回]过度激活,而负责情绪控制的脑区(如背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, PLPFC)和背外侧扣带皮层]活性降低^[7]。高频rTMS(如10 Hz)刺激作用于左侧背外侧额叶皮层能够调节大脑皮层的神经活动水平,可以有效改善患者的负性情绪,具有明显的抗抑郁疗效^[8-9]。但是由于抑郁症的病理生理机制尚不明确,rTMS治疗抑郁症的潜在神经机制并不清楚。因此,本研究利用静息态功能磁共振成像技术(fMRI),考察rTMS治疗后抑郁症患者大脑低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)的变化,探讨rTMS治疗对患者静息态大脑功能活动的影响。

对象与方法

一、研究对象

选取2019年5月至2020年12月在空军军医大学第一附属医院心身科就诊的35例首发抑郁症患者作为治疗组。纳入标准:(1)符合美国精神障碍诊断与统计手册第五版(DSM-5)关于重性抑郁发作的诊断标准^[10];(2)首次发病;(3)17项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)评分 ≥ 17 分^[11];(4)年龄15~50岁;(5)右利手;(6)入组前未服用过抗抑郁药物和抗精神病药物。排除标准:(1)神经系统或其他精神疾病障碍诊断;(2)重大躯体疾病史;(3)药物、酒精滥用或依赖史;(4)近1个月内接受电痉挛治疗;(5)有严重自杀、自伤风险;(5)任何磁共振扫描禁忌证。通过广告招募,纳入与患者组性别、年龄、教育年限相匹配的37名健康人作为对照组。本研究获得空军军医大学第一附属医院医学伦理委员会批准(批注号:KY20202055-F-1),并在中国临床试验中心注册(注册号:chiCTR2100041876)。入组前获得患者本人或法定监护人的同意并签署知情同意书。

二、方法

1. 临床评估与干预:由经验丰富的精神科医师对就诊患者进行诊断性访谈,明确诊断后入组。自编一般情况调查表,调查入组被试的人口学信息、既往健康状况以及精神活性物质滥用史等。同时通

过患者健康问卷抑郁症状群量表(PHQ-9)和广泛性焦虑量表(GAD-7)对所有受试者的抑郁焦虑状况进行评定,随后在24 h内进行首次fMRI扫描。

扫描后抑郁症患者接受15次rTMS治疗,所有患者在治疗期间接受药物治疗[盐酸文拉法辛缓释胶囊(辉瑞普强公司,国药准字H20160382,规格:75 mg)],起始服用剂量为75 mg/次,1次/d,晨起口服;之后根据患者病情逐渐增加剂量,2周内达到有效剂量150 mg/d。采用伊瑞德经颅磁刺激治疗仪(8字形线圈)对患者进行rTMS治疗,治疗方案参照rTMS治疗抑郁症的Meta分析结果^[12]。采用10 Hz刺激频率,刺激部位为左侧DLPFC(采用国际10-20系统定位,对应电极点F3);强度为80%运动阈限,每天50个治疗序列,每个序列包含200个脉冲刺激(10个脉冲/s、持续2 s),间隔10 s,共治疗1 000个脉冲刺激;每天治疗1次,连续治疗15 d。

2. 静息态fMRI数据收集与预处理:使用美国GE公司的3.0 T磁共振成像系统(GE MR 750, USA)和标准8通道头部线圈采集fMRI数据。被试取仰卧位,佩戴橡皮耳塞和海绵垫,以降低噪音和减少头部移动。叮嘱被试扫描过程保持清醒、闭目,身体放松,尽量不思考任何事情。静息态fMRI扫描采用快速平面回波成像序列进行全脑扫描,扫描参数中,TR=2 000 ms, TE=30 ms, matrix=64 × 64, FA=90°, FOV=192 × 192 mm, 45层,层厚=3.5,层间隔=0 mm,共210个TR(时间点)。使用基于MATLAB2018b的DPABI软件对采集到图像进行预处理^[13],步骤包括去除采集数据的前10个时间点、时间层校正、头动校正、空间标准化、平滑(使用6 mm全宽半高的高斯核)和去线性漂移。经过预处理后,剔除头动过大的受试者数据(头动平移>2 mm,转动角度>2°),3例患者和2名健康对照被试的数据被剔除。余下32例患者和35名健康对照被试的数据纳入正式分析。最后,利用DPABI软件计算标准化的全脑ALFF(本研究设定频段为0.01~0.10 Hz)。

3. 统计学方法:采用SPSS 22.0统计学软件分析临床资料,计数资料用频数或百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;连续变量符合正态分布用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验。使用DPABI的统计模块对治疗前后的ALFF进行组间配对样本 t 检验,对多重比较结果进行高斯随机场(Gaussian random field, GRF)校正,团块水平<0.05水平、体素水平<0.05、体素数量>50,得到组间差异显著的脑区。提取差

异脑区的ALFF值进行比较分析(事后两两比较采用Bonferroni校正),进一步检验组间差异。在统计分析中,将年龄、性别、教育程度和药物剂量等作为协变量纳入统计模型,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料分析:治疗前,治疗组与健康对照的人口学变量(年龄、性别、教育年限)比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);但两组的HAMD-17总分、GAD-7总分和PHQ-9总分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2. 临床症状数据分析:抑郁症患者在接受rTMS治疗后,其HAMD-17总分、GAD-7总分和PHQ-9总分与治疗前相比均显著下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。抑郁症治疗有效的定义为HAMD减分率>50%^[14]。根据这个标准,达到治疗有效的患者有23例,平均有效率为71.87%。

3. ALFF分析:通过比较rTMS治疗前后抑郁症患者全脑的ALFF变化,发现ALFF值存在显著性差异的脑区主要包括右侧额上回、右侧颞下回、右侧缘上回和左侧后扣带回。见表3、图1(见本期封二)。协方差分析结果显示(以年龄、性别、教育水平和服药剂量作为协变量),三个组(rTMS治疗前、治疗后和对照组)在右侧额上回($F=14.508, P < 0.001$)、右侧颞下回($F=6.096, P < 0.01$)、右侧缘上回($F=7.810, P < 0.001$)和左侧后扣带回($F=7.538, P < 0.001$)等4个脑区的ALFF值差异均有统计学意义。事后比较发现,在rTMS治疗后右侧额上回和右侧颞下回ALFF值均显著高于治疗前($P < 0.01$),而右侧缘上回和左侧后扣带回ALFF值均显著低于治疗前($P < 0.05$);rTMS治疗后与健康对照组比较后发现,这些脑区的ALFF值差异无统计学意义($P > 0.05$),表明这些脑区在治疗后趋于正常。见表4。

讨 论

本研究纳入的研究对象为首次发病的抑郁症患者,以左侧DLPFC为刺激靶点,进行为期15 d的rTMS治疗。本研究结果表明,与rTMS治疗前相比,治疗后患者的HAMD-17、PHQ-9和GAD-7分数均显著降低,表明经过15 d的rTMS治疗,患者的抑郁和焦虑症状得到明显改善。相较于rTMS治疗前,抑郁症患者rTMS治疗后额上回、颞下回的ALFF值升高,而缘上回和后扣带回ALFF值降低;且与健康对照组比较差异无统计学意义,表明这些异常的脑区在rTMS治疗后接近正常化。

表 1 研究对象的一般人口学资料和临床症状评估资料

项目	治疗组(n=32)	对照组(n=35)	U/χ ² 值	P值
年龄[岁, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	28.00(21.25, 35.00)	23.00(21.00, 29.00)	352.50	0.056
性别(例)				
男	9	12	0.29	0.587
女	23	23		
受教育年限[年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	16.00(15.00, 16.00)	15.00(13.00, 17.00)	448.50	0.554
HAMD-17 [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	22.00(20.25, 24.00)	3.00(1.00, 5.00)	3.50	<0.001
GAD-7 [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	8.50(6.00, 11.00)	2.00(1.00, 3.00)	37.50	<0.001
PHQ-9 [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	14.50(12.00, 19.00)	3.00(1.00, 5.00)	10.00	<0.001

注: HDMD-17 17项汉密尔顿抑郁量表; GAD-7 广泛性焦虑量表; PHQ-9 健康问卷抑郁症状群量表

表 2 抑郁症患者 rTMS 治疗前后临床量表总分的比较 [分, M(P₂₅, P₇₅)]

组别	例数	HAMD-17	PHQ-9	GAD-7
rTMS 治疗前	32	22.00(20.25, 24.00)	14.50(12.00, 19.00)	8.50(6.00, 11.00)
rTMS 治疗后	32	10.00(8.00, 11.75)	9.00(6.00, 11.75)	6.00(4.25, 7.00)
U值		40.50	138.50	234.00
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注: rTMS 重复经颅磁刺激; HDMD-17 17项汉密尔顿抑郁量表; PHQ-9 健康问卷抑郁症状群量表; GAD-7 广泛性焦虑量表

表 3 抑郁症患者治疗前后 ALFF 差异的脑区

脑区	布鲁德曼区	Peak点坐标(MNI)			体素个数	t值
		x	y	z		
右侧额上回	11	15	36	-21	178	3.401
右侧额下回	20	51	0	-33	191	3.673
右侧缘上回	40	54	-42	33	178	-5.327
左侧后扣带回	23	0	-42	24	108	-4.121

注: ALFF 低频振幅; t值正值代表 ALFF 升高, 负值代表 ALFF 降低; 阈值设定中, P < 0.05, GRF 校正, 体素个数 > 50

神经影像学的研究结果指出, 前额叶皮层和边缘系统是抑郁症患者和健康人群差异最为显著的大脑区域^[15-16]。根据解剖连接和功能特异性, 前额叶皮层可以分为 DLPFC 和腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex, VMPFC)^[17-18]。DLPFC(BA11)包括额上回、额中回和额叶的外侧, 投射的环路有前运动区、额叶区和外侧顶叶皮层^[19], 是认知和控制功能的重要脑区^[20], 参与情绪调节功能^[21]。该脑区是抑郁症脑功能受损的重要脑区和治疗的作用靶点^[22]。已有研究指出, 抑郁症患者静息态的 DLPFC 活性降低, 而治疗(药物或心理治疗)可提高 DLPFC 的代谢水平^[23-24]。Cheng 等^[25]指出, 在药物治疗 8 周后, 抑郁症患者 DLPFC 的 fALFF 值增加。rTMS 的研究进一步指出^[8, 26], rTMS 治疗能够调节 DLPFC 的神经活动, 改善其神经功能。经过 rTMS 治疗后, 抑郁症患者 DLPFC 的功能活动和代谢水平均明显升高^[27]。这些研究结果表明, rTMS 治疗后 DLPFC 的神经活动水平增强(如 ALFF 升高)

可能是抑郁症状缓解的重要标志。另外, 颞叶皮层也是情绪调节环路的重要组成部分, 颞叶(包括右颞下回)功能异常会导致负性情绪体验增多^[28]。静息态 fMRI 研究发现, 抑郁症患者颞叶皮层的局部活动降低, 提示患者的颞叶功能紊乱^[29]。但是经过 rTMS 治疗后, 患者颞叶皮层的活动性提高^[30]。既往研究发现与本研究相一致, 提示 rTMS 治疗使得抑郁症患者功能降低的脑区(如额上回和颞下回)得到逆转, 恢复到正常水平。

相较于治疗前, rTMS 治疗后抑郁症患者的缘上回和后扣带回 ALFF 值降低, 表明这些脑区的神经活动在治疗后相对减弱。缘上回和角回构成顶下小叶, 是视知觉和感觉运动网络的重要组成部分。近年来的研究发现, 缘上回与情绪加工密切相关^[31]。当抑郁症患者加工情绪性信息时, 缘上回的活动性增强^[32], 后扣带回接受来自顶叶皮层的信息并输出到海马系统, 与记忆功能相关(如自传体记忆)^[33], 特别是涉及自我反省、思维反刍和负性情绪的记忆, 该皮层的活动性在抑郁症患者加工负性情绪时也出现增强^[34]。抑郁的认知模型指出, 抑郁症患者普遍存在对负性刺激的偏向和负性思维反刍^[35], 而抑郁患者对负性情绪信息的过度关注与偏向涉及情绪加工相关神经网络(如缘上回和后扣带回)的过度激活。rTMS 治疗能够降低缘上回和后扣带回的自发神经活动, 可以减少抑郁症患者对负性情绪的加工。

综上所述, rTMS 治疗抑郁症的潜在机制中, 一方面可能是增强抑郁症患者情绪调节环路(如前额

表 4 两组差异脑区 ALFF 值的事后比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

大脑皮质	治疗组(n=32)	对照组(n=35)	U 值	P 值
右额上回				
rTMS 治疗前	-1.02(-1.08, -0.67)	-0.55(-0.66, -0.36)	123.00	< 0.001
rTMS 治疗后	-0.68(-0.99, -0.29)	-	359.00	0.107
U 值	217.00	-	-	-
P 值	0.007	-	-	-
右额下回				
rTMS 治疗前	-0.50(-0.67, -0.33)	-0.37(-0.55, -0.24)	249.00	0.011
rTMS 治疗后	-0.29(-0.41, -0.08)	-	343.00	0.066
U 值	173.00	-	-	-
P 值	0.001	-	-	-
右缘上回				
rTMS 治疗前	0.89(0.46, 1.13)	0.88(0.72, 1.17)	259.00	0.013
rTMS 治疗后	0.36(0.06, 0.81)	-	459.00	0.668
U 值	228.00	-	-	-
P 值	0.012	-	-	-
左后扣带回				
rTMS 治疗前	1.09(0.81, 1.39)	0.70(0.49, 1.07)	289.00	0.005
rTMS 治疗后	0.69(0.05, 1.00)	-	415.00	0.414
U 值	198.00	-	-	-
P 值	0.002	-	-	-

注: ALFF 低频振幅; rTMS 重复经颅磁刺激; - 无数据

叶皮质和颞叶皮层)的功能, 监控和管理负性情绪; 另一方面, 降低情绪加工网络(如缘上回和后扣带回)的活动, 减少抑郁症患者对负性情绪的加工。通过 rTMS 治疗, 可使抑郁症患者功能异常的局部脑区趋于正常甚至逆转, 对抑郁症状的减轻起到代偿性作用。

本研究存在一定局限性: (1) 本研究纳入的研究对象样本量较小, 需要更大规模的针对首发抑郁患者的临床随机对照 rTMS 治疗研究; (2) 治疗期间服用的抗抑郁药物可能会对大脑功能产生影响, 事后的统计分析难以控制药物对 rTMS 治疗结果的混淆; (3) 将来应开展纵向研究和随访, 观察不同治疗周期对大脑功能的影响以及远期临床疗效。

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 构思与设计、研究准备、数据分析、数据解释、论文撰写为王中恒、马竹静、强晓玲、刘子榕, 论文修订、数据搜集、数据整理、数据分析、文献调研与整理为潘永珍、关慕楦、谢远俊, 获取资助为王化宁、谭庆荣

参 考 文 献

[1] Avenevoli S, Swendsen J, He JP, et al. Major depression in the national comorbidity survey-adolescent supplement: prevalence, correlates, and treatment[J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2015, 54(1): 37-44. DOI: 10.1016/j.jaac.2014.10.010.

[2] Friedrich MJ. Depression is the leading cause of disability around the world[J]. JAMA, 2017, 317(15): 1517-1517. DOI: 10.1001/jama.2017.3826.

[3] Khan A, Brown WA. Antidepressants versus placebo in major depression: an overview[J]. World Psychiatry, 2015, 14(3): 294-300. DOI: 10.1002/wps.20241.

[4] Stone M, Laughren T, Jones ML, et al. Risk of suicidality in clinical trials of antidepressants in adults: analysis of proprietary data submitted to US Food and Drug Administration[J]. BMJ, 2009, 339: b2880. DOI: 10.1136/bmj.b2880.

[5] Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, et al. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression[J]. Depress Anxiety, 2009, 26(3): 229-234. DOI: 10.1002/da.20454.

[6] Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis[J]. Can J Psychiatry, 2008, 53(9): 621-631. DOI: 10.1177/070674370805300909.

[7] 廖成菊, 冯正直. 抑郁症情绪加工与认知控制的脑机制[J]. 心理科学进展, 2010, 18(2): 282-287.

[7] Liao CJ, Feng ZZ. Mechanism of affective and cognitive-control brain regions in depression[J]. Advances in Psychological Science, 2010, 18(2): 282-287.

[8] Zheng AH, Yu RQ, Du WY, et al. Two-week rTMS-induced neuroimaging changes measured with fMRI in depression[J]. J Affect Disord, 2020, 270: 15-21. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.038.

[9] 张国富, 诸春明, 王军. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症负性认知及情绪的疗效观察[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(7): 397-401. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2018.07.004.

[9] Zhang CF, Zhu CM, Wang J. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative cognition and emotion in

- depression [J]. *Chin J Ment Dis*, 2018, 44(7): 397-401.
- [10] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10 [J]. *J Clin Psychiatry*, 1998, 59 Suppl 20: 22-33; quiz 34-57.
- [11] Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, et al. The 16-item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(5): 573-583. DOI: 10.1016/S0006-3223(02)01866-8.
- [12] Berlim MT, van den Eynde F, Tovar-Perdomo S, et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials [J]. *Psychol Med*, 2014, 44(2): 225-239. DOI: 10.1017/S0033291713000512.
- [13] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: data processing and analysis for (resting-state) brain imaging [J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3): 339-351. DOI: 10.1007/s12021-016-9299-4.
- [14] 王洋, 王菲, 汤艳清, 等. 首发抑郁症患者认知行为治疗前后静息态脑功能磁共振低频率振幅的变化 [J]. *中国医科大学学报*, 2020, 49(6): 495-499. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2020.06.004.
- Wang Y, Wang F, Tang YQ, et al. Changes of amplitude of low-frequency fluctuations of resting-state fMRI before and after cognitive behavioral therapy in patients with first-episode major depressive disorder [J]. *Journal of China Medical University*, 2020, 49(6): 495-499.
- [15] Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders [J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(8): 813-829. DOI: 10.1016/S0006-3223(00)01020-9.
- [16] Irmen F, Horn A, Mosley P, et al. Left prefrontal connectivity links subthalamic stimulation with depressive symptoms [J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(6): 962-975. DOI: 10.1002/ana.25734.
- [17] Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology [J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 72(5): 341-372. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2004.03.006.
- [18] Zald DH. Orbital versus dorsolateral prefrontal cortex: anatomical insights into content versus process differentiation models of the prefrontal cortex [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1121: 395-406. DOI: 10.1196/annals.1401.012.
- [19] Barbas H. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices [J]. *Brain Res Bull*, 2000, 52(5): 319-330. DOI: 10.1016/S0361-9230(99)00245-2.
- [20] Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 201(2): 239-243. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.03.004.
- [21] Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, et al. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(33): 8877-8884. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007.
- [22] 崔健, 王赞, 周媛, 等. 抗抑郁药物治疗前后抑郁症患者静息态功能磁共振脑影像的变化 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020, 29(2): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.cn371468-20190523-00335.
- Cui J, Wang Y, Zhou Y, et al. Changes of resting state fMRI brain imaging in patients with depression after antidepressant treatment [J]. *Chin J Behav & Med Sci*, 2020, 29(2): 177-182.
- [23] Brody AL, Saxena S, Mandelkern MA, et al. Brain metabolic changes associated with symptom factor improvement in major depressive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(3): 171-178. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01117-9.
- [24] Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression: toward biomarkers of treatment response [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(1): 183-206. DOI: 10.1038/npp.2010.166.
- [25] Cheng Y, Xu J, Arnone D, et al. Resting-state brain alteration after a single dose of SSRI administration predicts 8-week remission of patients with major depressive disorder [J]. *Psychol Med*, 2017, 47(3): 438-450. DOI: 10.1017/S0033291716002440.
- [26] 朱敏, 舍曲林联合重复经颅磁刺激治疗青少年抑郁症患者的临床效果 [J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(19): 83-85. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202119025.
- Zhu M. Clinical effect of sertraline combined with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with adolescent depression [J]. *Clinical Research and Practice*, 2021, 6(19): 83-85.
- [27] Hernández-Ribas R, Deus J, Pujol J, et al. Identifying brain imaging correlates of clinical response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(1): 54-61. DOI: 10.1016/j.brs.2012.01.001.
- [28] Schaefer HS, Putnam KM, Benca RM, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging measures of neural activity to positive social stimuli in pre- and post-Treatment depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(9): 974-986. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.024.
- [29] Ma Z, Li R, Yu J, et al. Alterations in regional homogeneity of spontaneous brain activity in late-life subthreshold depression [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53148. DOI: 10.1371/journal.pone.0053148.
- [30] Tastevin M, Richieri R, Boyer L, et al. Brain PET metabolic substrate of TMS response in pharmaco-resistant depression [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(3): 683-685. DOI: 10.1016/j.brs.2020.02.014.
- [31] Bernhardt BC, Singer T. The neural basis of empathy [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2012, 35(1): 1-23. DOI: 10.1146/annurev-neuro-062111-150536.
- [32] Chai XJ, Hirshfeld-Becker D, Biederman J, et al. Functional and structural brain correlates of risk for major depression in children with familial depression [J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 8: 398-407. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.05.004.
- [33] Rolls ET. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory [J]. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(9): 3001-3018. DOI: 10.1007/s00429-019-01945-2.
- [34] Foland-Ross LC, Hamilton P, Sacchet MD, et al. Activation of the medial prefrontal and posterior cingulate cortex during encoding of negative material predicts symptom worsening in major depression [J]. *Neuroreport*, 2014, 25(5): 324-329. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000095.
- [35] Disner SG, Beevers CG, Haigh EAP, et al. Neural mechanisms of the cognitive model of depression [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(8): 467-477. DOI: 10.1038/nrn3027.

(收稿日期: 2021-05-18)

(本文编辑: 赵金鑫)