

· 综述 ·

重复经颅磁刺激与脑卒中后抑郁的研究进展*

严婷婷¹ 顾正天²

近 20 多年来, 经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 及以后的重复经颅磁刺激 (rTMS) 在治疗情感障碍性疾病, 特别是抑郁症方面是一种新的、非侵入性的、无痛的、安全的治疗工具。脑卒中后抑郁 (post stroke depression, PSD) 是脑卒中患者最常见的一种并发症^[1], 对卒中后康复和死亡率有着重要的影响。随着医学模式逐渐转变为生物-心理-社会模式, 对 PSD 的治疗方法的探讨已经成为研究的热点, rTMS 作为一种新的治疗方法正日益受到重视。本文将对 PSD 的发病机制、PSD 治疗方法及进展、rTMS 对 PSD 的治疗作用与机制进行了综述。

1 PSD 的发病机制

PSD 的发病率各家报道不一, Lenzi 等^[1]统计表明 PSD 的患病率为 20%—60%, 集中在 30%—35% 之间, 卒中伴 PSD 患者较不伴 PSD 患者的死亡率高、功能康复缓慢、生存质量差。是否发生 PSD 及 PSD 的发病率高低受多种因素影响, 如卒中部位、年龄与性别、康复治疗、个性、家庭支持、控制并发症及经济状况等^[2]。

1.1 原发性内源性学说

该学说认为发病机制包括脑卒中后神经解剖学及生物化学等方面的改变。脑内的 5-HT 和 NE 是影响心理活动的重要神经递质, 5-HT 能和 NE 能神经元胞体位于脑干, 其轴突通过丘脑下部、基底核到达放射冠区, 终止于大脑皮质。病灶累及以上任何部位均可影响 5-HT 和 NE 的神经通路, 导致两者在脑内的浓度下降而发生抑郁。Gao 等^[3]测量 30 个 PSD 患者和 30 个对照者脑卒中后 15 天和 30 天时血清和脑脊液中的 5-HT 的浓度, 发现 PSD 患者血清和脑脊液 5-HT 水平均下降, 认为 5-HT 不足可能是导致 PSD 的原因之一。Ramasubbu R 等^[4]进行的一项包括 26 个 PSD 患者及 25 个非 PSD 卒中患者的临床研究, 结果强烈支持 5-HT 转运体基因结合的启动子区等位基因的低表达与 PSD 密切相关。Dam H 等^[5]用大鼠制作特定部位损伤的 PSD 模型, 发现在鼠脑的一些前额区域 5-HT 转运体浓度下降, 而在右中央脊髓的 5-HT 转运体浓度升高, 5-HT_{2A} 受体则无明显变化。

1.2 反应性机制学说

该学说认为家庭、社会、生理等多因素综合作用导致卒中后生理和心理平衡失调而产生反应性抑郁^[6]。脑卒中后常遗留不同程度的功能障碍, 及此带来的工作及生活能力丧失、社会及家庭地位的改变对抑郁症起着催化剂作用。Levada OA 等^[7]指出, PSD 的发生是多因的, 并且在生物-心理-社会因素的影响下发展。Gaete JM 等^[8]认为抑郁和卒中之间的相互关系是非常复杂的, 并指出尽管这种解剖的与精神心理因素之间的相互作用对 PSD 的发展非常重要, 但具体的病理生理机制还没有被充分阐明。总之, PSD 的发生发展可能是多因素参与的结果, 单一机制难以全面解释。“内源性抑

郁”对药物治疗较敏感, 而对“反应性抑郁”则多采用心理治疗、认知行为治疗等康复治疗手段。

2 PSD 的治疗方法

2.1 药物治疗

抗抑郁药包括传统的三环类 (如阿米替林、多律平)、四环类 (如马普替林) 及单胺氧化酶抑制剂 (如苯乙胺), 还包括新型抗抑郁药: 选择性 5-HT 再摄取抑制剂 (SSRIs, 如氟西汀、舍曲林等)、5-HT 和 NE 再摄取抑制剂 (SNRIs, 如文拉法辛)、选择性 NE 再摄取抑制剂 (NARIs, 如瑞波西汀)、NE 能和特异性 5-HT 能抗抑郁药 (NaSSA, 如米氮平) 及选择性 5-HT_{1A} 受体激动剂。其作用机制主要是通过抑制 NE 和 5-HT 的再摄取、阻止其降解等方法增加突触间隙 NE 和 5-HT 的浓度而达到治疗 PSD 目的。Chen Y 等^[9]对 1984—2006 年公布的关于抗抑郁药治疗 PSD 的随机安慰剂对照试验进行 Meta 分析, 结果发现, 抗抑郁药可明显改善 PSD 患者抑郁症状, 具有良好耐受性的药物治疗更可以降低抑郁程度。也有试验证明, 文拉法辛^[10]、舍曲林、西酞普兰、去甲替林对 PSD 有效^[11]。

2.2 非药物治疗

PSD 的非药物治疗主要包括认知-行为治疗、电休克疗法、高压氧疗法、中医药复方等。治疗机制目前尚未完全阐明, 可能与改变生物、心理、社会因素相互作用及改善脑血流代谢等有关。

3 rTMS 的生物学效应

TMS 是 Barker 于 1985 年创立的运动诱发电位的检测方法, 具有安全有效、无痛无创、操作简单等优点。出现于 1992 年的 rTMS 不仅可以导致刺激局部及功能相关的远隔部位的生理生化和功能改变, 而且其产生的生物学效应可持续到刺激停止后一段时间, 近年来 rTMS 在神经心理疾病、肌张力异常、癫痫、帕金森病、脑血管病等方面逐渐得到临床应用。

3.1 rTMS 对神经递质的影响

rTMS 可引起多种神经递质变化, 如多巴胺 (DA)、5-HT、谷氨酸、脑源性神经营养因子 (BDNF) 等, 这可能是 rTMS 治疗情感障碍类疾患或帕金森病机制之一。Pogarell 等^[12]用 SPECT 检查发现, 经前额皮质的 rTMS 可以诱导内源性多巴胺释放。同一研究组还发现 rTMS 对提升纹状体多巴胺浓度的作用与服用安非他明的作用相当, 而后者可以提高突触的多巴胺浓度^[13]。Sibon 等^[14]发现经左背外侧前额皮质 (left dorsolateral prefrontal cortex, LDLPFC) 的 rTMS 可以调节 5-

* 审校: 何明利 (徐州医学院)

1 徐州医学院连云港临床学院神经内科, 222002

2 江苏大学

作者简介: 严婷婷, 女, 在读研究生

收稿日期: 2009-01-19

HT/色氨酸的在局部脑区的代谢作用。rTMS对神经递质的影响与药物治疗PSD所致的神经递质改变相似,这可能是rTMS对PSD可能有效的机制之一。

3.2 对立早基因表达的影响

立早基因是细胞活化的一个有用的标记物,它已成功地被广泛应用于精神药理学。研究发现rTMS可以增加大脑皮质较广泛的c-fos基因表达,近中线结构(纹体、丘脑、扣带回、室旁核等)尤为显著。Selcen Aydin-Abidin等^[15]研究发现,1Hz及10Hz rTMS刺激组在检测的所有脑区均发现有c-fos(一种立早基因蛋白)表达增加;同时,间断 θ 频波刺激(intermittent theta-burst stimulation, iTBS)在所检测脑区均有zif268(另一种立早基因蛋白)表达的增加,而10Hz刺激仅在初级运动区及感觉区有效,而1Hz刺激对zif268表达没有影响。不同参数的rTMS对不同部位、不同基因表达的效应不同。

3.3 对脑血流和代谢的影响

通过多种检测手段(如SPECT, PET, TCD),可了解rTMS对脑的许多神经生理和病理生理方面的影响。Tzu-Ching Chiang等^[16]在健康受试者的左运动皮质进行20min 1Hz TMS,发现相对于未受刺激的右侧皮质,TMS刺激可提高氧合血红蛋白的含量,并且这种改变在刺激结束后可以持续40min。脱氧血红蛋白在刺激后轻度下降并且持续15min。Conchou F等^[17]研究表明,右侧M1区1Hz阈下强度rTMS使健康受试者及卒中患者左侧S1M1区的局部脑血流量增加。

综合以上几个方面,rTMS生物学效应可能是其通过“内源性机制”治疗PSD的机制。

3.4 对卒中功能恢复的影响

不同的研究分别发现Khedr Em等^[18]研究发现rTMS可以辅助普通疗法治疗卒中后吞咽困难,改善卒中后肢体的痉挛状态、运动功能等^[19],对卒中后疼痛综合征(post-stroke pain syndrome, PSP)产生长期的缓痛作用^[20]。这说明,rTMS可以改善卒中后遗留的多种功能障碍,经过生物-心理-社会医学的复杂作用,可以用来治疗PSD,这可能是rTMS通过“外源性机制”治疗PSD的机制,其治疗机制与认知-行为治疗相似。

4 rTMS对抑郁症的疗效及机制

4.1 疗效研究

近20年来大多数研究都证明了rTMS对抑郁症有效,由于其具有安全、有效等优点已成为治疗抑郁症的一种新型手段。Schutter DJ^[21]在PubMed及Web of Science上以关键词“depression”和“transcranial magnetic stimulation”检索文献,时间设定为1980年1月—2007年11月,共搜索到包含1164个病例的30个双盲真假对照研究,Meta分析后结果显示,经LDLPFC的高频rTMS疗效明显强于假刺激,其疗效强大,与市售抗抑郁药物疗效相当。Lam RW等^[22]对24项rTMS的随机对照研究进行了Meta分析,发现rTMS对难治性抑郁症患者明显有效。Cohen RB等^[23]对2000—2006年204位接受过rTMS治疗的重症抑郁症患者进行了回顾性研究,发现rTMS的抗抑郁作用可以持续较长时间。

4.2 机制研究

Speer AM等^[24]运用双盲对比交叉试验发现,高频(20Hz) rTMS可提高在PET表现为血流灌注不足的抑郁症患者脑组织血流量,而低频(1Hz)则否。Bajwa S等^[25]对受试者左侧初级运动皮质进行1Hz rTMS刺激后发现:对于健康受试者,该刺激可降低左侧皮质脊髓束的兴奋性、对右侧皮质脊髓束的兴奋性有提高作用;对于抑郁症患者,该刺激可降低左侧皮质脊髓束的兴奋性而对右侧皮质脊髓束的兴奋性无影响,该研究提示,rTMS可对抑郁症患者的左、右额叶皮质及运动皮质的兴奋性失衡起调节作用进而达到治疗目的。意大利研究者Bocchio-Chiavetto L^[26]研究发现,rTMS可显著改善抑郁症患者的抑郁程度,与抑郁程度改善相应的是LL型5-HT转运体(5-HTTLPR)纯合子较S型显著增多、Val型脑原性神经营养因子纯合子较Met型显著增多。综述本节研究结果,rTMS对抑郁症疗效确切,其治疗机制也逐渐深入到分子基因水平,这可能对研究rTMS治疗PSD的疗效及机制提供思路。

5 rTMS用于PSD治疗的研究进展

近十多年来大量临床研究都证明了rTMS对抑郁症有效,对其机制的研究也在逐步加深,而将rTMS应用于PSD的报道并不多,其临床试验也起步不久。Jorge RE等^[27]对rTMS治疗难治性PSD的疗效及安全性进行了随机、平行、对照研究,中断抗抑郁药后,患者随机接受了经左前皮质的10次真假rTMS刺激(10Hz,110%运动阈值,5s发放20串磁波),发现rTMS真刺激组可以显著减轻症状,其效果不受患者的年龄、卒中的类型和位置、左前额脑白质缺血量、刺激部位与前额皮质距离的影响,此外,rTMS治疗PSD仅有非常少的或缓和的副作用。Jorge RE等^[28]让92例临床诊断为血管性抑郁的患者随机接受经左前背外侧皮质的真假rTMS刺激,实验一,给予总量为12000脉冲(TCD-12K)的刺激;实验二,给予总量为18000脉冲(TCD-18K)的刺激。结果显示:在实验一中,17项汉密尔顿评分(HAMD-17)分值假刺激组下降13.6%,TCD-12K组下降33.1%($P<0.05$);在实验二中,HAMD-17分值假刺激组下降17.5%,TCD-18K组下降42.4%($P<0.001$)。结果说明,rTMS治疗PSD的疗效肯定,并有刺激频率依赖性。Jans V等^[29]研究也发现电惊厥、rTMS、尼莫地平平均对血管性抑郁有效。可以看出不同治疗之间是相互联系的。

综上所述,PSD是脑卒中最常见的精神障碍性疾病,发病率较高、影响较大。rTMS具有许多优点,且经初步观察对抑郁症的治疗有效,有望成为一种新的治疗手段而显著改善PSD的预后,但rTMS治疗PSD的疗效、安全性及治疗参数有待进一步研究,其作用机制亦尚未完全阐明。

参考文献

- [1] Lenzi GL, Altieri M, Maestrini I. Post-stroke depression[J]. Rev Neurol (Paris), 2008, 164(10):837-840.
- [2] Lan Y, Xu GQ, Hu XQ, et al. Analysis of influence factors of post-stroke depression [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2007, 87(39):2768-2771.
- [3] Gao HQ, Zhu HY, Zhang YQ, et al. Reduction of cerebrospinal fluid and plasma serotonin in patients with post-stroke depression: A preliminary report [J]. Clin Invest Med, 2008, 31(6): E351-356.
- [4] Ramasubbu R, Tobias R, Bech -Hansen NT. Extended evaluation of serotonin transporter gene functional

- polymorphisms in subjects with post-stroke depression[J]. Can J Psychiatry. 2008 Mar;53(3):197—201.
- [5] Dam H, Mellerup ET, Plenge P, et al. The serotonin transporter and 5HT2A receptor in rat brain after localized lesions[J]. Neurol Res, 2007, 29(7):717—22.
- [6] Barker-Collo SL. Depression and anxiety 3 months post stroke: prevalence and correlates[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2007, 22(4):519—531.
- [7] Levada OA, Slivko EI. Post-stroke depression [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2006, Suppl 16:73—79.
- [8] Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression [J]. Expert Rev Neurother, 2008, 8(1):75—92.
- [9] Chen Y, Guo JJ, Zhan S, et al. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis[J]. Ann Pharmacother, 2006, 40(12):2115—2122.
- [10] Kucukalic A, Bravo-Mehmedbasic A, Kulenovic AD, et al. Venlafaxine efficacy and tolerability in the treatment of post-stroke depression[J]. Psychiatr Danub, 2007, 19(1—2):56—60.
- [11] Starkstein SE, Mizrahi R, Power BD. Antidepressant therapy in post-stroke depression[J]. Expert Opin Pharmacother, 2008, 9(8):1291—1298.
- [12] Pogarell O, Koch W, Pöppel G, et al. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [123I] IBZM SPECT study [J]. J Psychiatry Res, 2006, 40(4):307—314.
- [13] Pogarell O, Koch W, Pöppel G, et al. Acute prefrontal rTMS increases striatal dopamine to a similar degree as D - amphetamine[J]. Psychiatry Res, 2007, 156(3):251—255.
- [14] Sibon I, Strafella AP, Gravel P, et al. Acute prefrontal cortex TMS in healthy volunteers: effects on brain 11C-alpha Mtp trapping[J]. Neuroimage, 2007, 34(4):1658—1664.
- [15] Selcen Aydin-Abidin, Jörn Trippe, Klaus Funke, et al. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain [J]. Experimental Brain Research, 2008, 188(2): 249—261.
- [16] Tzu-Ching Chiang, Tharshan Vaithianathan, Terence Leung, et al. Elevated haemoglobin levels in the motor cortex following 1 Hz transcranial magnetic stimulation: a preliminary study[J]. Experimental Brain Research, 2007, 181:555—560.
- [17] Conchou F, Loubinoux I, Castel-Lacanal E, et al. Neural substrates of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation during movement in healthy subjects and acute stroke patients. A PET study [J]. Hum Brain Mapp, 2008, 15. [Epub ahead of print]
- [18] Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Rothwell JC. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Acta Neurol Scand, 2009, 119(3):155—161.
- [19] Málly J, Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. Brain Res Bull, 2008, 76(4):388—395.
- [20] Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting analgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(6):833—838.
- [21] Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2009, 39(1):65—75.
- [22] 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.
- [23] Cohen RB, Boggio PS, Fregni F. Risk factors for relapse after remission with repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression[J]. Depress Anxiety, 2009 Jan 23.
- [24] Speer AM, Benson BE, Kimbrell TK, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: Relationship to baseline cerebral activity on PET[J]. J Affect Disord, 2009, 115(3):386—394.
- [25] Bajwa S, Bermppohl F, Rigonatti SP, et al. Impaired interhemispheric interactions in patients with major depression [J]. J Nerv Ment Dis, 2008, 196(9):671—677.
- [26] Bocchio-Chiavetto L, Miniussi C, Zanardini R, et al. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression [J]. Neurosci Lett, 2008, 437(2):130—134.
- [27] Jorge RE, Robinson RG, Tateno A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment of poststroke depression: a preliminary study[J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(4):398—405.
- [28] Jorge RE, Moser DJ, Acion L, et al. Treatment of vascular depression using repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Arch Gen Psychiatry, 2008, 65(3):268—276.
- [29] Jans V, Bouckaert F, Wils V, et al. Recent findings regarding the treatment of late-onset depression with vascular brain lesions. A literature review [J]. Tijdschr Psychiatr, 2006, 48(3): 223—227.

· 综述 ·

音乐治疗的现况与进展

邵 丽¹ 王庭槐¹

音乐治疗是一门新兴的边缘学科。对其概念,国内外学者有着截然不同的看法。国外学者比较认同前美国音乐治疗协会主任 Bruscia.K 对音乐治疗的定义,即音乐治疗是一个系统的干预过程。在这个过程中,音乐治疗师利用各种形式的音乐体验,以及在治疗中发展起来的、作为治疗动力的治疗关系来帮助治疗对象达到健康的目的。而我国的学者比较认同中央音乐学院张鸿懿教授对音乐治疗的定义,即音乐治疗以心理治疗的理论和方法为基础,运用音乐特有的生理、心理效应,使求治者在音乐治疗师的共同参与下,通过各种专门设计的音乐行为,经历音乐体验,达到消除心理障碍,恢复或增进身心健康的目的。

随着音乐治疗的发展,治疗方法也多种多样,总的来说

有:①聆听法:通过聆听特定的音乐以调整人的身心,达到祛病健身的目的。根据发展阶段不同包括:超觉静坐法,音乐处方,聆听讨论法,音乐想象等。②主动法:引导患者直接参加到音乐活动中去,以得到行为的改善,又称“参与式音乐治疗”,包括工娱疗法、参与性音乐疗法等。③即兴法:选择简单的打击乐器,由治疗师引导患者随心所欲地演奏,以对一些心理疾患进行治疗的一种方法,包括音乐心理剧;奥尔夫的即兴创作法和即兴创作评估等。

1 中山大学中山医学院, 广东省广州市中山二路 74 号生理生化二楼, 510080

作者简介:邵丽,女,硕士研究生

收稿日期:2009-01-05