

重复经颅磁刺激治疗青少年抑郁症 认知功能损害的研究进展

曲伊平, 梁慧杰, 陈允恩

(华北理工大学 心理与精神卫生学院, 河北 唐山 063210)

摘要: 青少年抑郁症不仅存在情绪调节障碍, 还存在认知功能的改变, 影响患者的生活质量和社会功能。传统的治疗方法, 如药物治疗和心理治疗, 改善认知功能的周期长、效果差。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 作为一种新兴的非侵入治疗方法, 已被广泛运用于青少年认知功能损害的治疗中。本文就 rTMS 治疗青少年抑郁症认知功能损害的研究进展进行综述, 旨在为临床提供依据。

关键词: 抑郁症; 认知功能障碍; 重复经颅磁刺激; 青少年

中图分类号: R749.41 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2022)10-0957-04

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2022.10.016

抑郁症是青少年最常见的心理疾病, 患病率为 1.8%~7.8%^[1], 早期症状不典型, 诊断较为困难。抑郁症可导致青少年人际交往困难、学习成绩下降以及认知功能损害, 甚至可能引起自伤、自杀等行为^[2]。认知功能损害是青少年抑郁症患者的核心症状, 是独立于抑郁症状单独存在的, 即使抑郁症状缓解, 认知损害仍然存在。此外, 认知功能影响着患者的心理社会功能, 是青少年抑郁症患者预后的决定性因素^[3]。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是近年来出现的一种利用脉冲磁场作用于中枢神经系统, 改善大脑皮层的新陈代谢和血流量, 通过不同刺激频率对大脑局部神经元进行放电刺激的一种物理治疗方法。目前, rTMS 已被广泛运用于青少年抑郁症的治疗当中, 是恢复青少年抑郁症患者认知功能的一种治疗模式。本文就 rTMS 治疗青少年抑郁症认知功能损害的研究进展进行综述, 旨在为临床提供依据。

1 青少年抑郁症概况

青少年抑郁症是指发生在青少年时期, 以显著而持续的情绪失落、兴趣缺失为主要表现的一类精神疾病。青少年抑郁症增加了成年后患抑郁症的风险, 并且很多成人抑郁症患者都是在青少年期出现的首次抑郁发作, 所以早期发现并治疗青少年抑郁症十分必要。根据美国儿童和青少年精神病学学会

的定义, 青少年抑郁症的标准治疗为药物疗法和心理疗法^[4]。然而, 许多青少年抑郁症患者仍未得到最佳治疗, 迫切需要开发新的、安全有效的治疗方式。研究表明, rTMS 在青少年抑郁症治疗中取得了良好的效果, 且操作简单、安全性高, 容易被患者及家属所接受, 可以进一步作为青少年抑郁症的治疗手段^[5]。

2 青少年抑郁症患者的认知功能损害

2.1 青少年抑郁症患者认知功能损害的机制 影像学研究表明, 海马区可分为海马角 (cornu ammonis, CA)、齿状回 (dentate gyrus, DG) 和海马下托 3 个亚区, 而海马各亚区功能异常是抑郁症患者认知功能损害的重要机制^[6]。此机制同样适用于青少年抑郁症患者, 由于青少年抑郁症患者正处于大脑发育时期, 所以海马各亚区功能更容易受到损伤, 进而造成严重的认知功能损害。Hao 等^[7]采用磁共振成像的方法对比了抑郁症患者和健康对照组的海马各亚区静息状态指标, 发现 3 个亚区脑功能异常与抑郁症状密切相关, 并且 CA、DG 和海马下托分别与抑郁症患者信息整合能力、工作记忆能力和负性情绪调节能力有关。此研究结果表明, 海马各亚区参与情绪和认知调节, 这些功能回路的破坏影响认知、记忆和情绪, 并且不同亚区受损分别代表了不同的认知功能损害。脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 参与神经可塑性的调节过程, 对认知和行为产生影响, 被认为是影响青少年抑郁症患者认知功能的重要因素。Ferrer 等^[8]研究发现, 不同 BDNF 的特定位点影响着不同的认知领域 (学习记忆、执行能力、注意力), BDNF 基因影响海马体和前额叶皮层介导的认知任务。另

基金项目: 河北省社会科学基金项目——巴林特小组心理干预对家校协同视域下青少年心理健康问题预防及干涉机制研究 (HB21JY043); 河北省卫生健康委医学科学研究课题计划项目——电针联合 rTMS 治疗焦虑抑郁障碍临床研究 (20181457)

通信作者: 陈允恩, Email: chenyunen@163.com

外也有证据表明,青少年抑郁症认知功能损害与神经递质和炎症因子的异常密切相关。正是由于复杂的神经生物学机制,认知功能损害成为了青少年抑郁症的重要症状及转归指标。

2.2 青少年抑郁症患者认知功能损害的表现 青少年抑郁症患者认知功能损害可出现于发病的各个阶段,主要表现在执行功能、注意功能和记忆功能等方面^[9]。

2.2.1 注意功能 注意功能是指个体在特定或非特定的情境下,以清晰和生动的形式对可能同时呈现的多种事件中的特殊对象进行关注的心理过程^[10]。青少年抑郁症患者与正常人相比存在明显的注意力下降。国外的一项研究通过观察分析受试者的面部表情,进而发现注意功能的偏差可能与抑郁症的严重程度有关^[11]。

2.2.2 执行功能 执行功能是人类认知的基础,当我们需要控制自己的思想和行为时,特别是当我们试图做一些与我们的习惯、冲动和欲望相竞争的事情时,执行功能的作用就会显现出来^[12]。执行功能的损害程度与病情严重程度成正比,研究中3个最常受损的执行功能是反应的抑制、工作记忆的更新和设置的转换^[13]。当青少年抑郁症患者的执行功能出现损害时,面对突发情况无法迅速地作出反应,从而无法协调学习和工作。

2.2.3 记忆功能 记忆是高级心理活动的基础之一,是指大脑对于所经历过的事物加以理解、保持,在需要时对事物进行再认的过程。青少年抑郁症患者的记忆功能障碍主要包括语言延迟记忆、视觉空间记忆、语言和长程记忆、工作记忆、语言学习记忆等^[14]。研究证实,近期记忆能力主要与大脑海马体功能有关,当海马体受到损伤时,青少年抑郁症患者的记忆功能会受到不同程度的损害。

3 rTMS在青少年抑郁症患者认知功能损害治疗中的应用

国外研究表明,rTMS能够显著改善青少年患者的抑郁症状,并且广泛应用于青少年难治性抑郁症的治疗^[15]。Croarkin等^[16]的一项随机对照实验结果表明,rTMS可以有效改善难治性青少年抑郁症患者的抑郁症状。国内外学者通过治疗前后认知功能测试的对比发现,rTMS也可以显著改善青少年抑郁症患者的认知功能。Zhang等^[17]通过威斯康星卡片分类测试(Wisconsin card sorting test, WCST)对rTMS治疗前后青少年抑郁症患者进行认知功能评估,测试变量包括完成分类数、持续性错误数、不能维持完整分类数,结果显示不能维持完整分类数与

患者抑郁症状密切相关,表明患者认知功能受损可以预测抑郁的严重程度。Mayer等^[18]发现,rTMS可以有效改善难治性青少年抑郁症患者的执行功能障碍,并且在接下来3年的随访中,这部分患者的执行功能并无明显恶化,表明rTMS对青少年抑郁症患者执行功能的改善是持续的。Zhang等^[19]进行了1项针对青少年急性抑郁症患者的研究,经过1个周期的rTMS治疗后,患者的注意功能得到了明显的改善。近年来研究表明,高频rTMS与低频相比具有更好的临床疗效,能够明显地改善患者的认知功能和抑郁症状^[20]。Wall等^[21]对10名患有难治性抑郁症的青少年进行了高频rTMS治疗的开放试验,参与者在6~8周内接受了30次rTMS治疗(10 Hz,120%运动阈值),在试验结束后采用儿童听觉语言学测试和执行功能系统轨迹生成测试进行认知功能评估,发现高频rTMS对言语记忆功能有显著改善作用。但也有研究报道,低频和高频rTMS治疗青少年抑郁症患者认知功能临床疗效的差异无统计学意义^[22]。因此,在治疗中根据患者病情变化选择合适的rTMS参数是今后研究的重点。

随着国内外临床治疗的日渐成熟,抗抑郁药物联合rTMS治疗在青少年抑郁症中逐渐得到应用,Boggio等^[23]发现,氟西汀和rTMS对青少年抑郁症患者认知功能的影响相同,都具有改善抑郁症患者认知功能的作用。路光辉等^[24]设计了一项对青少年抑郁症患者进行为期4周舍曲林联合rTMS治疗的研究,于治疗前后采用汉密尔顿抑郁量表、WCST及连线测试对患者进行评估,结果表明rTMS不仅可以改善青少年首发抑郁症患者的抑郁症状,并且在一定程度上有利于患者认知功能的恢复。rTMS可以在改善青少年抑郁症患者抑郁症状的基础上促进其认知功能的恢复,并且是长效的。

4 rTMS改善青少年抑郁症患者认知功能损害的机制

rTMS的作用原理是通过变化的磁场将电信号转换为磁信号进而改变大脑神经回路的活动。背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)是大脑回路中的一个重要中枢,参与广泛的认知过程,包括计划、组织、定势转移、注意、反应抑制、工作记忆等。因此,当目标是调节这些通路来改善患者的认知功能时,DLPFC是rTMS治疗的理想部位。神经影像学研究表明,rTMS治疗后,活跃的脑区不仅包括DLPFC,还包括海马体部分亚区、膝下扣带回和基底神经节区,通过刺激神经突触连接,促进脑功能恢复进而改善患者的认知功能^[25]。BDNF在青少年抑郁症患者的大脑发育和神经突触

调控中发挥了重要作用。Li 等^[26]研究发现, rTMS 能够增加 BDNF 第 4 外显子的磷酸化过程, 进而改善神经功能缺损。这一结论也在认知功能损害的小鼠模型中得到进一步证实, 表明 rTMS 可以通过改变 BDNF 的含量, 促进神经细胞的再生, 对青少年抑郁症患者认知功能恢复产生长期的影响。高频或低频 rTMS 均通过调节氨基丁酸介导的皮质抑制/兴奋平衡以支持神经可塑性, 在氨基丁酸能中间神经元功能障碍的恢复中发挥作用^[27]。这一神经调控机制也被认为是 rTMS 改善认知功能的基础。近年通过 rTMS 与药物治疗的对比研究发现, 二者在治疗机制上有相似之处, 均能改变大脑神经递质和炎症因子的含量, 但 rTMS 能够激活大脑特定定位点, 进而对认知功能恢复产生长效的作用^[28]。rTMS 能够从改善神经递质受体、神经可塑性和脑血流量多个方面促进青少年抑郁症患者认知功能恢复, 并且治疗效果良好, 起效快。

5 rTMS 治疗青少年抑郁症的安全性

大量临床证据认为 rTMS 治疗青少年抑郁症安全性较高。在对 rTMS 不良反应的观察中, 有少部分患者会出现刺激部位的头痛和不适。然而, 头痛和局部不适通常可以很快缓解, 几乎不需要停止治疗和服用止痛药物。但是不同的青少年抑郁症患者可能对 rTMS 的耐受性不同。王珊珊^[29]对 1 例 15 岁女性抑郁症患者在第 1 次基于抗抑郁药物的 rTMS 治疗期间发生癫痫的情况进行了报道。另一份报告显示, 1 例患有抑郁症的 16 岁女性患者在进行第 12 次 rTMS 治疗时出现了癫痫发作^[30]。上述 2 例患者均无外伤和癫痫病史, 并且在之后的治疗中未出现类似症状。国外一项纳入 50 万次治疗的调查结果显示, rTMS 诱发癫痫的风险极低^[31]。此外, 在 rTMS 治疗中还会出现其他一些不良反应, 如幻视、躁狂, 但发病率极低。目前未见关于 rTMS 致死性不良反应的报道。上述研究表明 rTMS 是相对安全的, 可作为青少年抑郁症的治疗手段, 但在临床中需要根据青少年抑郁症患者的病情需要, 选择合适的刺激参数, 进行个体化治疗。

6 小结

综上, rTMS 是一种治疗青少年抑郁症患者认知功能损害切实可行且反应较好的治疗方式。与药物治疗相比, rTMS 具有调节特定神经回路的理论优势, 为研究人员实时研究人类大脑活动提供了可能。但目前为止 rTMS 治疗青少年认知功能的研究多为临床开放性实验, 样本量少、治疗周期较短且随访困难, 未来仍需大量研究来验证。针对青少年抑郁症

患者症状选择合适参数, 制定个体化的 rTMS 治疗方案是未来研究需要深入的方向。

参考文献:

- [1] Méndez J, Sánchez-Hernández Ó, Garber J, et al. Psychological treatments for depression in adolescents: More than three decades later[J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 26;18(9):4600.
- [2] Wasserman D, Carli V, Iosue M, et al. Suicide prevention in childhood and adolescence: A narrative review of current knowledge on risk and protective factors and effectiveness of interventions[J]. Asia Pac Psychiatry, 2021, 13(3):e12452.
- [3] Corlier J, Burnette E, Wilson AC, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment of major depressive disorder (MDD) on cognitive control[J]. J Affect Disord, 2020, 265:272-277.
- [4] Krause K, Midgley N, Edbrooke-Childs J, et al. A comprehensive mapping of outcomes following psychotherapy for adolescent depression: The perspectives of young people, their parents and therapists[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2021, 30(11):1779-1791.
- [5] Croarkin PE, MacMaster FP. Transcranial magnetic stimulation for adolescent depression [J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2019, 28(1):33-43.
- [6] Nowacki J, Wingenfeld K, Kaczmarczyk M, et al. Cognitive and emotional empathy after stimulation of brain mineralocorticoid and NMDA receptors in patients with major depression and healthy controls [J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 45(13):2155-2161.
- [7] Hao ZY, Zhong Y, Ma ZJ, et al. Abnormal resting-state functional connectivity of hippocampal subfields in patients with major depressive disorder[J]. BMC Psychiatry, 2020, 20(1):71.
- [8] Ferrer A, Labad J, Salvat-Pujol N, et al. BDNF genetic variants and methylation: Effects on cognition in major depressive disorder[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1):265.
- [9] 唐佑臣, 杨通飞. 抑郁症患者认知功能障碍干预研究进展[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(15):2572-2574.
- [10] 刘虹宏. 抑郁症认知功能损害研究进展[D]. 重庆:重庆医科大学, 2021.
- [11] Duque A, Vazquez C. Double attention bias for positive and negative emotional faces in clinical depression: Evidence from an eye-tracking study [J]. J Behav Ther Exp Psychiatry, 2015, 46:107-114.
- [12] Doebel S. Rethinking executive function and its development [J]. Perspect Psychol Sci, 2020, 15(4):942-956.
- [13] Jagger-Rickels A, Stumps A, Rothlein D, et al. Impaired executive function exacerbates neural markers of posttraumatic stress disorder[J]. Psychol Med, 2021:1-14.
- [14] Giglia G, Gambino G, Cuffaro L, et al. Modulating long term memory at late-encoding phase: An rTMS study. [J]. Brain Topogr, 2021, 34(6):834-839.
- [15] Sigrist C, Vockel J, MacMaster FP, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of adolescent

depression: A systematic review and meta-analysis of aggregated and individual-patient data from uncontrolled studies[J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2022.

[16] Croarkin PE, Elmaadawi AZ, Aaronson ST, et al. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: A double-blind, randomized, sham-controlled trial [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(2):462-469.

[17] Zhang Y, Lai S, Wu W, et al. Associations between executive function impairment and biochemical abnormalities in depressed adolescents with non-suicidal self-injury[J]. *J Affect Disord*, 2022, 298(Pt A):492-499.

[18] Mayer G, Aviram S, Walter G, et al. Long-term follow-up of adolescents with resistant depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *J ECT*, 2012, 28(2):84-86.

[19] Zhang T, Zhu J, Xu L, et al. Add-on rTMS for the acute treatment of depressive symptoms is probably more effective in adolescents than in adults: Evidence from real-world clinical practice[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(1):103-109.

[20] 刘春辉. 不同频率重复经颅磁刺激对抑郁症认知功能障碍的疗效分析[J]. *心理月刊*, 2021, 16(3):28-29.

[21] Wall CA, Croarkin PE, Maroney-Smith MJ, et al. Magnetic resonance imaging-guided, open-label, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for adolescents with major depressive disorder [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(7):582-589.

[22] Crewther BT, Kasprzycka W, Cook CJ, et al. Impact of one HF-rTMS session over the DLPFC and motor cortex on acute hormone dynamics and emotional state in healthy adults: A sham-controlled pilot study[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(1):651-659.

[23] Boggio PS, Fregni F, Bermanpohl F, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression[J]. *Mov Disord*, 2005, 20(9):1178-1184.

[24] 路光辉, 高丽红. 舍曲林联合高频重复经颅磁刺激对首发青少年抑郁症患者疗效及认知功能的影响[J]. *中国健康心理学杂志*, 2020, 28(5):663-668.

[25] Westwood SJ, Radua J, Rubia K. Noninvasive brain stimulation in children and adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2021, 46(1):E14-E33.

[26] Li H, Shang J, Zhang C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation alleviates neurological deficits after cerebral ischemia through interaction between RACK1 and BDNF exon IV by the phosphorylation-dependent factor MeCP2[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(2):651-663.

[27] Tsai PY, Lin WS, Tsai KT, et al. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45(4):262-270.

[28] Aceves SL, Neva JL, Doudet DJ. Insight into the effects of clinical repetitive transcranial magnetic stimulation on the brain from positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies: A narrative review [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16:787403.

[29] 王珊珊. 一例重复经颅磁刺激诱发青少年抑郁症患者癫痫发作的个案报道及相关文献综述[D]. 杭州:浙江大学, 2011.

[30] Marcelo C, Nina L, Erkki I, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced seizures in an adolescent patient with major depression: A case report[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(5):830-1.

[31] Taylor JJ, Newberger NG, Stern AP, et al. Seizure risk with repetitive TMS: Survey results from over a half-million treatment sessions[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(4):965-973.

收稿日期:2022-04-08 编辑:王晶璇