

· 综述 ·

重复性经颅磁刺激对脑卒中后抑郁的作用及其机制的研究进展

任萌 单春雷

上海中医药大学康复医学院,上海 201203

通信作者:单春雷,Email:shanchunlei@163.com

【摘要】 脑卒中后抑郁在脑卒中患者约占三分之一,严重影响脑卒中患者的功能恢复。重复性经颅磁刺激在治疗脑卒中后抑郁方面疗效显著,本综述旨在对重复性经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁的方法和机制进行综述,以期对脑卒中后抑郁患者的治疗提供新的思路。

【关键词】 重复性经颅磁刺激; 脑卒中; 抑郁

基金项目:国家自然科学基金(81874035);上海市卫生健康委智慧医疗专项(2018ZHYL0216);上海市卫生健康委中西医结合康复诊疗提升项目[Z Y (2018-2020)-FWTX-8002]

Funding: National Natural Science Foundation of China (81874035); Intelligent Medical Program of Shanghai Health Commission (2018ZHYL0216); Shanghai Health Commission Accelerating the Development of Traditional Chinese Medicine Three-Year Action Plan Project[Z Y (2018-2020)-FWTX-8002]

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.04.019

脑卒中后抑郁(post-stroke depression, PSD)是脑卒中患者最为常见的并发症之一,也是限制脑卒中患者运动和认知功能恢复的主要因素之一,会对患者的康复结局和生活质量产生不良影响,并影响脑卒中的死亡率^[1]。Mitchell 等^[2]对脑卒中后情绪障碍的患病率进行 Meta 分析后得出,脑卒中后抑郁症的患病率为 33.5%。目前治疗脑卒中后抑郁主要包括药物治疗和电休克治疗两种方法,但临床上抗抑郁药物对脑卒中后抑郁的疗效并不理想,且副作用较多^[3-5];而电休克疗法亦会产生记忆力减退的不良反应。重复性经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种非侵入性脑刺激手段,具有无痛、无创伤等特点,目前已被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准作为治疗重度抑郁的可选疗法,rTMS 治疗脑卒中后功能障碍的疗效和安全性也已得到证实^[6],本文旨在对近年来 rTMS 在脑卒中后抑郁症康复中的应用及其脑机制研究进行综述,以期对脑卒中后抑郁的临床研究提供参考。

rTMS 在脑卒中后抑郁康复中的应用

一、单纯 rTMS 的干预效应

抑郁症与某些大脑皮质区神经细胞兴奋阈值的改变密切相关^[7],因此改变皮质兴奋性是治疗抑郁症的关键。背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)是调节情绪的一个主要脑区。因此临床治疗中,常以 DLPFC 作为 rTMS 的重要刺激靶点。

rTMS 改善抑郁常用的刺激强度为 80%~120% 运动阈值(motor threshold, MT),每日 1 次,每周连续干预 5~6 d,连续干预 4 周~8 周^[8-9]。rTMS 干预模式有三种:①针对左侧 DLPFC 的高频 rTMS(high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, HF-rTMS),频率通常为 5 Hz~20 Hz;②针对右侧 DLPFC 的低频 rTMS(low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS),频率通常为 1 Hz;③两者的联合作用模

式^[10]。另外,也有将 LF-rTMS(1Hz)作用于左侧 DLPFC 的报道,效果也较为明显^[11]。

临床最常用的方案是针对左侧 DLPFC 的 HF-rTMS(10Hz),该方案可有效调节和改善慢性脑卒中患者的抑郁情绪,且效应可持续 1 月以上^[10, 12]。有研究发现,HF-rTMS 刺激左侧 DLPFC,在促进神经递质释放、调节局部脑血流量、改善 PSD 和日常生活能力等方面的疗效优于右侧 DLPFC 的低频刺激^[13-14]。Berlim 等^[15-16]的研究结果却与之相反,他们的研究发现,与假性刺激后缓解率<10%相比,左 DLPFC 的 HF-rTMS 和右 DLPFC 的 LF-rTMS 对重度抑郁症的缓解率分别为 18.6%和 34.6%,该结果证明了低频干预的优势。但也有研究表明,以上治疗方法的效果无明显差异^[9, 17],这可能与刺激强度、线圈位置、刺激串的持续时间和间隔时间、每次刺激次数、每日治疗的总持续时间以及药物等因素有关。

除 DLPFC 外,最近一些研究提出了一系列新的刺激靶点,如背内侧前额叶(dorsomedial prefrontal cortex, DMPFC),前扣带回皮质膝下部(subgenual anterior cingulate cortex, sgACC),内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)和背侧前扣带回皮质(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)等^[18-19]。Sasaki 等^[20]使用双锥线圈治疗 PSD,对两侧前额叶的中上部(根据 MRI,为外耳道与眼眶连线上 30°,该部位横跨 dACC 和 mPFC)连续 5 d 施加 10 Hz 的高频刺激,与假刺激组相比,治疗组症状有明显改善。有研究发现,PSD 患者的小脑体积减小、代谢改变,小脑代谢程度与 PSD 的严重程度有关,这意味着当患者对边缘系统-皮质-纹状体-苍白球-丘脑(limbic-cortical-striatal-pallidal-thalamic, LCSPT)环路的高频 rTMS 无反应时,可能需要对小脑或其他局部脑区进行刺激^[21]。另有研究认为,眶额皮质是治疗精神疾病的有效治疗靶点,未来也可考虑作为 rTMS 治疗 PSD 的作用靶点^[22]。

还有研究发现,特殊模式的 rTMS 即 θ 节律刺激(theta burst stimulation, TBS)对抑郁症的疗效优于常规 rTMS,且副作用

小^[23]。Daniel 等^[24]进行了一个“THREE-D”试验,比较了左 DLPFC 的间断性 TBS (intermittent TBS, iTBS) 和 10 Hz 的 rTMS 对抑郁症患者 400 例的有效性,结果证实,对抑郁症患者进行 iTBS 治疗可以达到与高频治疗相似的抗抑郁效果,但治疗时间更短。也有研究表明,双侧 DLPFC 的连续性 TBS (continuous TBS, cTBS) 和左侧 DLPFC 的 iTBS 是最有效的治疗重度抑郁的 TBS 方法^[25]。

二、rTMS 联合抗抑郁药物治疗

抗抑郁药物是目前治疗抑郁症的主要方法,临床常用的抗抑郁药有单胺氧化酶抑制剂、三环类或四环类抗抑郁药、选择性 5-HT 再摄取抑制剂等。常规抗抑郁药物能够在某种程度上缓解抑郁症状,但治疗效果并不理想^[26-27],临床上常出现起效慢,容易耐受等问题,且不良反应较大,停药后易复发。

张朝辉等^[28]的研究表明,在持续药物的基础上联合 rTMS,可能提升抗抑郁药物的疗效,该研究认为,这可能是抗抑郁药物与 rTMS 产生了协同作用,促进了神经系统的修复。有 Meta 分析报告也指出,rTMS 与抗抑郁药的联合使用与单纯使用抗抑郁药相比疗效相当,但起效更快^[29]。这些结果的差异可能与所使用的抗抑郁药的类型和 rTMS 的刺激频率不同有关。

除抗抑郁药物以外,中药对脑卒中后抑郁的治疗也有较好的疗效^[30]。中医学将 PSD 划分为“郁证”,PSD 患者的基本病机为情志失调、肝郁气滞,血瘀、痰浊等为其重要病理产物。因此,在临床治疗中应注重舒肝理气解郁,同时辅以活血化瘀、化痰开窍等治疗。临床研究发现,rTMS 联合解郁安神片治疗脑卒中后抑郁的疗效明显优于单纯的 rTMS 治疗^[31]。另外,柴胡舒肝散在治疗抑郁症方面也有一定优势,尤其是脑卒中后抑郁^[32],未来的研究可以尝试将类似治疗抑郁的中药与 rTMS 结合。

三、rTMS 联合其他治疗方式

在临床研究中,rTMS 常常与其他治疗方法联合,段好阳等^[33]采用综合康复训练联合低频 rTMS,结果发现,与单纯的康复训练相比,联合干预可更显著地改善老年 PSD 患者的抑郁程度和日常生活活动能力。

Hendrikse 等^[34]探讨了 rTMS 和有氧训练 (aerobic exercise, AE) 相结合对脑功能的作用,并证实了这些技术的联合使用可能对神经机制产生协同影响。AE 可能会促进更有利于诱导脑可塑性环境的产生,促进大脑对 rTMS 的反应,为 rTMS 结合有氧运动治疗 PSD 提供可能。

有学者采用针刺治疗抑郁,结果发现,针刺联合右侧背外侧前额叶低频 rTMS 治疗 PSD 较单纯针刺治疗疗效更好。该研究结合头皮针和体针,选取百会、印堂、神庭、神门、内关等穴,达到调理神明、平肝益气、疏通经络的治疗效果^[35]。

Man 等^[36]的研究发现,密集颅电针刺激 (dense cranial electroacupuncture stimulation, DCEAS) 可有效减少中风患者的抑郁症状。而 Li 等^[37]的研究发现,电针 (electro-acupuncture, EA) 与抗抑郁药在缓解抑郁症严重程度方面差异无统计学意义 ($P < 0.05$),但 EA 引起的不良事件少于抗抑郁药。此外,有研究还发现,认知行为疗法、音乐疗法对 PSD 的治疗亦有积极影响^[38-39]。因此,之后的研究中可考虑在将这些方法与 rTMS 结合,观察是否有更好的疗效。

rTMS 治疗脑卒中后抑郁的可能机制

脑卒中后抑郁是抑郁与脑卒中共同作用的结果直接影响疾病的整体转归。然而,PSD 的病理机制仍然未知。基础和临床研究均表明,抑郁症与相关大脑区域体积减小、神经元萎缩以及突触减少有关^[40]。目前,rTMS 治疗 PSD 的深层机制尚未明确,需要更多的研究去证实。

一、增加脑源性神经营养因子的浓度

研究表明,与健康对照组相比,抑郁患者血清中脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的水平明显降低^[41]。BDNF 是在神经环路的形成和可塑性中发挥关键作用的生长因子,重度抑郁症 (major depressive disorder, MDD) 患者在 BDNF 水平和功能方面可表现出区域特异性的改变,如在 MDD 患者的杏仁核和伏隔核中会出现 BDNF 上调,而在海马和 mPFC 会发生 BDNF 下调,这些 BDNF 的异常可导致抑郁症患者神经环路中星形胶质细胞和小胶质细胞功能出现异常^[40]。已有研究表明,PSD 与 BDNF 表达的下降低密切相关^[42],而高频 rTMS 可增加 BDNF 的表达并增强突触可塑性^[43],且可能是 rTMS 改善 PSD 的机制之一。

二、增加皮质和特定神经环路中的葡萄糖代谢

有研究采用¹⁸F-FDG 正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 评估抑郁症患者的脑内葡萄糖代谢,结果表明,MDD 患者在扣带回、额颞部、楔叶区域中的¹⁸F-FDG 葡萄糖代谢较低,而岛叶、海马、杏仁核和颞中回的葡萄糖代谢升高^[44-46],这些研究提示,大脑皮质左侧 DLPFC 参与了正性情绪的产生和调节,右侧 DLPFC 则参与了负性情绪的产生和调节。还有研究显示,MDD 患者左侧 DLPFC 脑血流量减少,代谢减慢,皮质活动性减退;而右侧 DLPFC 代谢亢进,皮质活动性增强^[7]。

众所周知,脑卒中患者梗死半球葡萄糖代谢降低,尤其是脑卒中后抑郁的患者。研究表明,rTMS 可提高损伤半球的葡萄糖代谢并抑制细胞发生凋亡^[46]。高频 rTMS 可增加海马血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的表达^[47]。VEGF 由外周分泌并穿过血脑屏障,在脑中发挥血管生成作用,可促进内皮细胞的形态发生和新血管的产生,增加局部脑血流量和葡萄糖代谢水平;而低频 rTMS 则相反,低频 rTMS 可通过抑制 VEGF 而降低局部脑血流量和葡萄糖代谢^[10]。这也可以作为 rTMS 改善 PSD 的一种机制。

三、神经重塑与再生

有研究证实,rTMS 可增加脑白质的各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 值,并促进左额叶激活^[48]。不同频率和强度的 rTMS 可通过增加或减少皮质兴奋性来促进受损神经环路的功能重组并修复神经结构^[49]。此外,rTMS 有助于神经干细胞的增殖、分化、迁移,并抑制细胞凋亡^[50]。rTMS 可降低抑郁患者默认模式网络 (default mode network, DMN) 内的过度功能连接,选择性地调整中央执行网络 (central executive network, CEN) 和 DMN 之间的功能连接^[51],促进受损神经环路的功能重建和修复神经元结构^[52]。PSD 已被证明与基底神经节和额叶病变、白质变性以及大脑神经环路连接的中断有关^[53]。因此,上述 rTMS 促进神经重塑与再生的作用在其促进 PSD 改善过程中可能发挥一定的作用。

四、调节神经生化作用

脑卒中后活性氧物质可引起神经组织发生氧化应激、脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 损伤等一系列变化,由此产生的神经组织病理过程可被认为是诱导脑卒中后抑郁的主要机制^[54]。研究认为,5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)和去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)的降低与 PSD 相关,而神经递质(例如多巴胺,5-HT 和 NE)的降低会通过改变谷氨酸和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)信号的传导引发抑郁症状^[54]。研究认为,rTMS 会产生复杂的神经生化作用,如 rTMS 可降低每个单位大脑皮质 NE 能受体的数量,使得下丘脑突触后膜 5-HT 受体敏感性削弱,同时释放更多的纹状体及海马多巴胺递质以此来调节情绪等。而这些分子效应可以改变神经元的内在和外在电生理特性,并重新进行兴奋性和抑制性神经递质及其同源受体的表达,进而产生长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)样神经突触可塑性改变^[55]。有研究表明,高频和低频 rTMS 可产生 LTP 和 LTD 样突触重塑,从而可能在 rTMS 调控 PSD 中发挥一定的作用^[10]。

总结与展望

目前,关于 rTMS 治疗 PSD 的机制尚未明确,不同患者的 PSD 病理生理学具有异质性。尽管有许多研究证实了 rTMS 对 PSD 的疗效,但 rTMS 治疗方法和技术的差异以及各个研究中 rTMS 使用的不同变量(例如刺激频率、强度和刺激次数)的混合组合均会直接或间接影响最终的疗效。

本课题组认为,目前临床上所使用的 rTMS 刺激线圈、刺激参数以及刺激部位等应实施个性化的方案以取得更好疗效。rTMS 与其他治疗方法结合是未来治疗 PSD 的趋势,但其效应机制和远期效应还有待进一步的研究。TBS 治疗时间短且能够诱导对神经环路兴奋性的长期效应,较 rTMS 更具优势,因此可能被更广泛地用于 PSD 的治疗。此外,PSD 的深层神经机制十分复杂,只有进一步加深对 PSD 发病机制的探讨,才能有助于制订基于机制的精准的 rTMS 干预策略,从而更好地促进脑代谢、神经重塑和再生,帮助 PSD 患者获得更好的结局。

参 考 文 献

- [1] Cai W, Mueller C, Li YJ, et al. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. Ageing Res Rev, 2019, 50(3): 102-109. DOI:10.1016/j.arr.2019.01.013.
- [2] Mitchell AJ, Sheth B, Gill J, et al. Prevalence and predictors of post-stroke mood disorders: a meta-analysis and meta-regression of depression, anxiety and adjustment disorder [J]. Gen Hosp Psychiatry, 2017, 47(7): 48-60. DOI:10.1016/j.genhosppsych.2017.04.001.
- [3] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Bupropion-SR, sertraline, or venlafaxine-XR after failure of SSRIs for depression [J]. N Engl J Med, 2006, 354(12): 1231-1242. DOI: 10.1056/NEJMoA052963.
- [4] Dennis M, Mead G, Forbes J, et al. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial [J]. Lancet, 2019, 393(10168): 265-274. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32823-X.
- [5] Khawam E, Laurencie G, Malone D. Side effects of antidepressants: an overview [J]. Cleve Clin J Med, 2006, 73(4): 351-353. DOI: 356. 10.3949/ccjm.73.4.351.
- [6] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research [J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12): 2008-2039. DOI:10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [7] Grimm S, Beck J, Schuepbach D, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder [J]. Biol Psychiatry, 2008, 63(4): 369-376. DOI:10.1016/j.biopsych.2007.05.033.
- [8] Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors [J]. Pharmacopsychiatry, 2006, 39(2): 52-59. DOI: 10.1055/s-2006-931542.
- [9] 严婷婷, 何明利, 顾正天. 高频及低频重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁的疗效对比研究 [J]. 青岛医药卫生, 2010, 42(2): 81-85. DOI:10.3969/j.issn.1006-5571.2010.02.001.
- [10] Tang Y, Chen A, Zhu S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression after basal ganglia ischaemic stroke: protocol for a multicentre randomised double-blind placebo-controlled trial [J]. BMJ Open, 2018, 8(2): e018011. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018011.
- [11] 陶希, 刘佳, 邓景贵, et al. 低频重复经颅磁刺激对急性期脑梗死患者焦虑抑郁状态的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(05): 426-430. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.05.009.
- [12] Gu SY, Chang MC. The effects of 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in chronic stroke patients [J]. Brain Stimul, 2017, 10(2): 270-274. DOI:10.1016/j.brs.2016.10.010.
- [13] 杨琪, 余茜. 不同频率重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁的对照研究 [J]. 实用医院临床杂志, 2018, 15(02): 205-208. DOI: CNKI:SUN:YYLC.0.2018-02-06.
- [14] 张志慧. 不同频率重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁障碍的疗效分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(17): 102-103. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5110.2017.17.034.
- [15] Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials [J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 38(4): 543-551. DOI:10.1038/npp.2012.237.
- [16] 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.
- [17] 张婧, 赵文博, 俞志鹏. 重复经颅磁刺激治疗卒中后抑郁随机对照试验 Meta 分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(11): 30-33. DOI:10.3969/j.issn.1673-5110.2015.11.017.
- [18] Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, et al. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimu-

- lation[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(2): 208-215. DOI:10.1016/j.brs.2014.11.002.
- [19] Baeken C, Marinazzo D, Everaert H, et al. The impact of accelerated HF-rTMS on the subgenual anterior cingulate cortex in refractory unipolar major depression: Insights from 18FDG PET brain imaging[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(4): 808-815. DOI: 10.1016/j.brs.2015.01.415.
- [20] Sasaki N, Hara T, Yamada N, et al. The efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for improving apathy in chronic stroke patients[J]. *Eur Neurol*, 2017, 78(1-2): 28-32. DOI:10.1159/000477440.
- [21] Zhang L, Sui R-B. Proton magnetic resonance spectroscopy study on the metabolism changes of cerebellum in patients with post-stroke depression[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41(4): 1393-1402. DOI: 10.1159/000467907.
- [22] Fettes P, Schulze L, Downar J. Cortico-striatal-thalamic loop circuits of the orbitofrontal cortex: promising therapeutic targets in psychiatric illness[J]. *Front Syst Neurosci*, 2017, 11(4): 25. DOI:10.3389/fn-sys.2017.00025.
- [23] Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression? [J]. *Depress Anxiety*, 2015, 32(3): 182-192. DOI:10.1002/da.22335.
- [24] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 361(10131): 1683 - 1692. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
- [25] Li CT, Chen MH2, Juan CH, et al. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study[J]. *Brain*, 2014, 137(7): 2088-2098. DOI: 10.1093/brain/awu109.
- [26] Anderson HD, Pace WD, Libby AM, et al. Rates of 5 common antidepressant side effects among new adult and adolescent cases of depression: a retrospective US claims study[J]. *Clin Ther*, 2012, 34(1): 113-123. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.11.024.
- [27] Rubio FJ, Ampuero E, Sandoval R, et al. Long-term fluoxetine treatment induces input-specific LTP and LTD impairment and structural plasticity in the CA1 hippocampal subfield[J]. *Front Cell Neurosci*, 2013, 7(5): 66-66. DOI:10.3389/fncel.2013.00066.
- [28] 张朝辉, 穆俊林, 耿彩虹, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁患者抑郁情绪及认知功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(3): 197-200. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.03.010.
- [29] 李丽君, 胡卫疆, 高雅坤, 等. 抗抑郁药联合重复经颅磁刺激治疗卒中后抑郁的 meta 分析[J]. *中国心理卫生杂志*, 2017, 31(4): 274-277. DOI:10.3969/j.issn.1000-6729.2017.04.004.
- [30] Zeng LF, Cao Y, Wang L, et al. Role of medicinal plants for Liver-Qi regulation adjuvant therapy in post-stroke depression: a systematic review of literature[J]. *Phytother Res*, 2017, 31(1): 40-52. DOI:10.1002/ptr.5740.
- [31] 尉建辉, 张建军, 张会平, 等. 重复经颅磁刺激联合解郁安神颗粒治疗脑卒中所致抑郁症疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(27): 3017-3019. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2016.27.019.
- [32] Sun Y, Xu X, Zhang J, et al. Treatment of depression with Chai Hu Shu Gan San: a systematic review and meta-analysis of 42 randomized controlled trials[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 66-66. DOI:10.1186/s12906-018-2130-z.
- [33] 段好阳, 陆萍, 陈晓伟, 等. 综合康复训练联合低频重复经颅磁刺激治疗老年脑卒中后抑郁的临床疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(16): 3964-3965. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.16.050.
- [34] Hendrikse J, Kandola A, Coxon J, et al. Combining aerobic exercise and repetitive transcranial magnetic stimulation to improve brain function in health and disease[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 83: 11-20. DOI:10.1016/j.neubiorev.2017.09.023.
- [35] 郝双阶, 肖文武. 针刺配合低频重复经颅磁刺激治疗脑中风后抑郁症 18 例[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2014, 31(3): 40-42.
- [36] Man SC, Hung BH, Ng RM, et al. A pilot controlled trial of a combination of dense cranial electroacupuncture stimulation and body acupuncture for post-stroke depression [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2014, 14(7): 255-255. DOI:10.1186/1472-6882-14-255.
- [37] Li XB, Wang J, Xu AD, et al. Clinical effects and safety of electroacupuncture for the treatment of post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Acupunct Med*, 2018, 36(5): 284-293. DOI:10.1136/acupmed-2016-011300.
- [38] Wang SB, Wang YY, Zhang QE, et al. Cognitive behavioral therapy for post-stroke depression: a meta-analysis[J]. *J Affect Disord*, 2018(8), 235: 589-596. DOI:10.1016/j.jad.2018.04.011.
- [39] Jun EM, Roh YH, Kim MJ. The effect of music-movement therapy on physical and psychological states of stroke patients[J]. *J Clin Nurs*, 2013, 22(1-2). DOI:10.1111/j.1365-2702.2012.04243.x
- [40] Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets[J]. *Science*, 2012, 338(6103): 68-72. DOI:10.1126/science.1222939.
- [41] Li J, Zhao YD, Zeng JW, et al. Serum Brain-derived neurotrophic factor levels in post-stroke depression[J]. *J Affect Disord*, 2014, 168(10): 373-379. DOI:10.1016/j.jad.2014.07.011.
- [42] Chen HH, Zhang N, Li WY, et al. Overexpression of brain-derived neurotrophic factor in the hippocampus protects against post-stroke depression[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(9): 1427-1432. DOI:10.4103/1673-5374.165510.
- [43] Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing Catecholamine and Brain-Derived Neurotrophic Factors [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2006, 39(2): 52-59. DOI: 10.1055/s-2006-931542.
- [44] Wei K, Xue HL, Guan YH, et al. Analysis of glucose metabolism of 18F-FDG in major depression patients using PET imaging: Correlation of salivary cortisol and α -amylase[J]. *Neurosci Lett*, 2016, 629(1): 52-57. DOI:10.1016/j.neulet.2016.06.039.
- [45] Tamura Y, Takahashi K, Takata K, et al. Noninvasive evaluation of cellular proliferative activity in brain neurogenic regions in rats under depression and treatment by enhanced [18 F]FLT-PET imaging[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(31): 8123. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0220-16.2016.
- [46] Gao F, Wang S, Guo Y, et al. Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: a microPET study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37

- (5): 954-961. DOI:10.1007/s00259-009-1342-3.
- [47] Zhang N, Xing M, Wang Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances spatial learning and synaptic plasticity via the VEGF and BDNF - NMDAR pathways in a rat model of vascular dementia[J]. Neuroscience, 2015, 311(12): 284-291. DOI:10.1016/j.neuroscience.2015.10.038.
- [48] Hallett M, Di Iorio R, Rossini PM, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to assessment of brain connectivity and networks [J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(11): 2125-2139. DOI:10.1016/j.clinph.2017.08.007.
- [49] Mónica AT. Transcranial magnetic stimulation reduces nociceptive threshold in rats[J]. J Neurosci Res, 2012, 5(90). DOI:10.1002/jnr.22785.
- [50] Cui M, Ge H, Zhao H, et al. Electromagnetic fields for the regulation of neural stem cells[J]. Stem Cells Int, 2017, 2017: 9898439. DOI: 10.1155/2017/9898439.
- [51] Conor L. Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression[J]. Biol Psychiatry, 2014, 7(76): 517-526. DOI:10.1016/j.biopsych.2014.01.023.
- [52] Feng HL, Yan L, Cui LY. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on adenosine triphosphate content and microtubule associated protein-2 expression after cerebral ischemia-reperfusion injury in rat brain [J]. Chin Med J, 2008, 20(14): 1307-1312. PMID: 18713553.
- [53] Vicentini JE, Weiler M, Almeida SRM, et al. Depression and anxiety symptoms are associated to disruption of default mode network in subacute ischemic stroke[J]. Brain Imaging Behav, 2017, 11(6): 1571-1580. DOI:10.1007/s11682-016-9605-7.
- [54] Seyed Fazel N. Oxidative stress and post-stroke depression: possible therapeutic role of polyphenols? [J]. Curr Med Chem, 2015, 3(22). DOI:10.2174/0929867321666141106122319.
- [55] Cirillo G, Di Pino G, Capone F, et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation[J]. Brain Stimul, 2017, 10(1): 1-18. DOI:10.1016/j.brs.2016.11.009.

(修回日期:2020-03-17)

(本文编辑:阮仕衡)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3. 请作者所在单位在来稿介绍信中注明文稿有无一稿两投问题。

4. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6. 一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社