



重复经颅磁刺激对卒中后抑郁的 治疗效果及机制*

郭 蕾¹⁾ 朱焯明¹⁾ 汪英杰¹⁾ 杨春璞^{2)**}

(¹⁾ 宁波大学医学部, 宁波 315211; (²⁾ 宁波大学附属第一医院神经内科, 宁波 315010)

摘要 卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是并发于脑血管病的一种情感障碍疾病, 发病率高, 预后差。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是通过磁场变化在大脑中产生感应电流来刺激皮层的非创伤性脑刺激技术, 是临床上治疗 PSD 的一种重要非药物治疗方法, 可以显著改善 PSD 患者的抑郁症状。但目前 rTMS 的作用机制不明确。本文总结了 PSD 治疗中有效的 rTMS 刺激方案, 并结合 PSD 的单胺类神经递质相关致病假说及 PSD 的临床治疗手段, 探索了 rTMS 通过对单胺类神经递质的调控参与 PSD 治疗的可能机制。rTMS 刺激诱导的皮层单胺类递质释放增加、葡萄糖代谢上升、皮层兴奋性增加, 提高了单胺类神经递质和脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平, 进而引发前额叶抑制功能上升、与下游脑区连接改变、脑网络功能的调整, 可能是 rTMS 治疗 PSD 的重要机制之一。

关键词 重复经颅磁刺激, 卒中后抑郁, 单胺类神经递质, 脑源性神经营养因子

中图分类号 R4, R74, Q189

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0308

卒中后抑郁 (post-stroke depression, PSD) 是并发于脑血管病的一种情感障碍疾病, 可在卒中发生后数天、数周、数月内出现不同程度的抑郁状态。据统计, PSD 的患病率可高达 40.2%^[1], 中风后第一年抑郁发生率约为 29%~33%^[2]。PSD 患者的康复速度慢, 生活质量较差, 且具有较高的自杀风险。同时, PSD 患者易遗留严重的运动、情感及认知障碍, 治疗依从性低^[3]。因此, PSD 为卒中的临床治疗带来很大挑战。

PSD 的病理生理机制复杂, 与大脑损伤继发的功能缺陷和神经化学变化有关。但目前仍不清楚 PSD 的具体发病机制, 这为 PSD 的临床治疗带来很大挑战。有研究认为, 脑卒中的神经元损伤导致单胺类神经递质合成和释放减少是 PSD 的一项重要原因。相应的, 5-羟色胺 (serotonin, 5-HT) 再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitor, SSRI) 等抗抑郁药被认为是治疗 PSD 的首选药物。同时, PSD 治疗也存在多种非药物手段^[4]。其中,

重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 具有显著的抗抑郁作用, 对 PSD 患者有较好的疗效^[5-6]。同时, 相比于其他非侵入性脑刺激 (noninvasive brainstimulation, NIBS) 技术, rTMS 对刺激频率和靶点的控制更精确, 也为 PSD 的机制探索提供了新的手段、开辟了新的可能性。

已有研究显示, rTMS 可以通过改变大脑皮层的兴奋性、减轻炎症反应、保护神经、影响神经可塑性、干预皮层网络改善 PSD 患者的抑郁情绪^[7]。5-HT_{1A} 基因多态性、5-HT 转运体多态性连接区 (serotonin-transporter-linked polymorphic region, 5-HT_{1A} 基因的 LL 基因型, 以及脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)

* 浙江省自然科学基金 (LQ22H090004) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 0574-87035152, E-mail: nbyangchunying@sina.com

收稿日期: 2023-08-04, 接受日期: 2023-09-15

基因的 Val/Val 同型基因型均可预测 rTMS 治疗效果^[8]。因此, 5-HT 及 BDNF 可能参与是 PSD 发病的重要分子, 也是重要的治疗靶点。同时, 5-HT 可以调节 BDNF 水平^[9]。基于此推测, 5-HT 可能是 rTMS 治疗 PSD 的重要作用位点。本综述聚焦于以 5-HT 为代表的单胺类神经递质, 探索与单胺类神经递质调控相关的 rTMS 治疗 PSD 机制, 以期为 PSD 的发病及治疗提供更清晰的证据。

1 PSD的发病机制假说及治疗

1.1 PSD的症状及诊断

PSD 为脑卒中常见并发症, 可表现为情绪低落、兴趣缺失、语言减少等。具体来讲, PSD 的临床表现与内源性抑郁或抑郁发作表现基本相同, 区别在于 PSD 有明确的卒中发病史和临床症状表现, 例如认知障碍、躯体感觉运动障碍或语言障碍等。PSD 的诊断目前还没有统一客观的标准和评定指标, 一般需要结合脑卒中史和抑郁症的诊断标准判断, 并辅以多种诊断量表诊断, 例如汉密尔顿抑郁量表、蒙哥马利-阿斯伯格抑郁量表、简易智能精神状态检查量表、美国国立卫生院卒中量表、日常生活活动能力表、高级中枢损伤严重程度评定等^[10]。

1.2 PSD的发病机制假说

一般认为, 导致 PSD 的因素有多种, 例如遗传因素、神经损伤与神经炎症、社会心理变化等^[11-13]。然而, PSD 的临床研究较多, 缺乏深入的机制研究, 具体发病机制还不是很清楚。单胺假说是临床上 PSD 药物治疗主要依据的假说, 认为中枢单胺类神经递质系统 (例如 5-HT 系统和去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 系统) 的功能失调是 PSD 发病的主要因素^[14], 这与抑郁症的发病机制的单胺假说相吻合。单胺类神经递质主要包括 5-HT、NE 和多巴胺 (dopamine, DA)。其中, 5-HT 可以由色氨酸羟化生成, DA 则由酪氨酸羟化生成, 并且 DA 可以通过多巴胺 β 羟化酶生成 NE。这三类神经递质联系紧密, 可以互相调节。PSD 的单胺假说认为缺血引发的由脑干上行至大脑皮层的单胺类神经元轴突释放降低, 进而导致额叶、颞叶、基底神经节等边缘系统的 5-HT 和 NE 水平减少, 引发抑郁情绪^[15], 是导致 PSD 的重要原因。PSD 大鼠中可以观察到海马和额叶皮层的 5-HT、NE 和 DA 神经递质水平显著降低^[16]。同时, SSRI 和 5-HT-NE 再摄取抑制剂 (serotonin and

norepinephrine reuptake inhibitor, SNRI) 治疗 PSD 的显著疗效也支持了这一假设^[17]。

单胺类神经递质在 PSD 中的致病作用也将多种 PSD 发病假说联系起来。PSD 的细胞因子假说支持 5-HT 的水平降低与 PSD 相关。细胞因子假说认为, PSD 患者中由于长期免疫系统过度活跃导致补体水平下降, 细胞因子上调编码吲哚胺 2,3-双加氧酶基因的表达进而引发色氨酸代谢异常并导致 5-HT 合成减少^[18]。另外, 5-HT 水平的降低也与下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴活性相关。HPA 假说认为, 卒中患者中促肾上腺皮质激素释放激素、皮质醇水平上升, 反应了 HPA 活性上升, 引发的应激系统的过度激活导致了抑郁症状的产生。HPA 的激活可以提高糖皮质激素水平, 调节 5-HT 及 5-HT 转运体连接基因区域结合作用^[19]。

除了 5-HT 等单胺类神经递质, 神经元可塑性假说认为 BDNF 是 PSD 发病机制中的重要分子, 主要表现为低水平的 BDNF 是卒中患者发生 PSD 的预测指标^[20]。PSD 患者比非 PSD 的卒中患者在入院时 BDNF 水平更低, 且 BDNF < 10.2 mg/L 时, 3 个月发生 PSD 风险将增大 11.5 倍。另外, 单纯针对抑郁症状而言, 升高 BDNF 可以改善应激诱导的抑郁模型小鼠的抑郁症状, 海马 BDNF 水平也与抗抑郁治疗后的情绪改善相关^[13, 21]。BDNF 能有效调节神经元的再生和凋亡, 介导神经细胞的生长和增殖, 保护神经组织免受缺血或抑郁导致的神经元死亡造成的损害^[22]。同样涉及 BDNF 的假说还有 PSD 血管源性假说, 认为慢性脑部低灌注可以通过增强 HPA 活性诱导血管性抑郁症, HPA 活性增强引发的血清 BDNF 水平降低与 PSD 相关^[13]。

另外, PSD 的遗传学研究也显示了 5-HT 和 PSD 的相关性^[23]。*SLC6A4* 是一种 5-HT 转运体基因, 可将 5-HT 从突触间隙重新摄取到囊泡中。5-HT 转运体连接基因区域 (5HTLPR) 的 s/s 多态性 (短等位基因多态性) 和 *SLC6A4* 基因的变数串联重复 (VNTR) 与 PSD 呈现高相关性。此外, *SLC6A4* 基因的甲基化可能会妨碍突触前神经元对 5-HT 的调节, 成为导致 PSD 发病的原因之一^[24]。

1.3 PSD的治疗方法

1.3.1 药物治疗

目前 PSD 的药物治疗包括选择性 SSRI、SNRIs、单胺氧化酶抑制剂、三环类抗抑郁药和 NE-5-HT 特异性抗抑郁药几类药物, 主要针对 PSD

患者单胺类神经递质的失衡且普遍有效^[7], 也常被应用于抑郁症的治疗。NE-5-HT 特异性抗抑郁药物 Mirtazapine 可以通过拮抗突触后 5-HT_{2A} 受体和 α_2 肾上腺素能自身受体进而增强 NE 和 5-HT 神经传递。SSRI 类药物 (例如 Fluoxetine、Escitalopram 和 Citalopram) 可以抑制 5-HT 的再摄取而提高突触间隙 5-HT 水平, 通过 5-HT_{1A} 受体提高下游反应。SNRI 类药物可以通过增加神经元突触的 NE 释放, 进而改善抑郁症状, 尤其是改善慢性疼痛等躯体症状。除了传统的抗抑郁药物之外, 抗细胞因子治疗单独或与抗风湿类药物 (甲氨蝶呤) 等联用也对 PSD 有良好的疗效。但这种抗免疫治疗也产生了一些相关问题, 例如穿透血脑屏障的效率低、可能引起神经退行性病变等。因此, PSD 的药物治疗主要通过改善 5-HT 和 NE 相关通路改善 PSD 症状。

1.3.2 非药物治疗

认知行为疗法和 NIBS 等非药物治疗方法也是 PSD 治疗的重要手段。NIBS 利用电流、磁场等非侵入性技术, 调节大脑相关功能区的兴奋性, 改善神经连接, 对脑卒中后运动、感觉、认知、言语、吞咽、抑郁等功能障碍均有积极的治疗作用。它是 PSD 常用的非药物治疗方法, 但类型多样, 且尚缺乏标准化的刺激方案^[25]。20 世纪初, 电休克疗法首先被发现和引入抑郁症的治疗^[26]。电休克疗法用少量电流通过大脑以引起短暂的癫痫发作, 可以改善抑郁的神经生物学指标, 但可能损伤患者记忆力。近年来, 经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激、经颅交流电刺激、脑深部电刺激、经颅聚焦超声、无创迷走神经刺激等非侵入性刺激技术被相继发明和运用在治疗中, 改善抑郁情绪、认知障碍和运动活动^[27-28]。在所有类型的 NIBS 中, TMS, 特别是 rTMS 在控制刺激频率和刺激位置方面最精准, 且副作用相对较低。rTMS 是非侵入性重复磁脉冲在特定脑区诱导电场的技术^[29], 已经成为治疗抑郁的主要手段之一^[30]。PSD 早期采用 rTMS 治疗可以有效减轻抑郁状态, 改善日常生活能力^[4]。然而, rTMS 的确切作用机制尚不清楚。

2 TMS

TMS 是一种无创、且不良反应相对较低的一种治疗工具, 并通过了美国食品药品监督管理局 (FDA) 认证^[31], 被允许用于抑郁症、PSD 等疾病的治疗^[32]。2019 年的 TMS 治疗指南中推荐采用低

频刺激右侧背外侧前额叶 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、或低频刺激右侧 DLPFC 联合高频刺激左侧 DLPFC 来改善抑郁症状^[33]。

TMS 的装置主要由通电线圈组成, 通过磁场变化在大脑中感应出一个与线圈平面正交的短暂磁场, 进入大脑的磁脉冲可在刺激部位正下方的皮层引起瞬时电流, 引发神经元去极化, 进而促进递质释放, 调节相关神经环路^[34]。但 TMS 所能到达的脑组织深度有限, 电场的快速衰减导致 TMS 的作用很大程度上被限制在浅层皮层^[35]。因此, 大多数精神疾病的 TMS 治疗和研究中都选择皮层作为刺激区域, 例如上文中提到的 DLPFC。TMS 刺激不仅可以激活大脑皮层神经元引起皮层兴奋性的持久变化, 还可以通过神经投射连接激活深部脑区活动^[36]。TMS 对 PSD 患者安全有效, 治疗后 PSD 患者的汉密尔顿评分显著改善^[37], 生活质量显著提高。

2.1 TMS 方案及抗抑郁效果

临床上存在多种 TMS 刺激方案, 例如单脉冲 TMS、双脉冲 TMS 以及 rTMS, 其中 rTMS 应用最广泛。rTMS 是在一个治疗周期内进行一系列连续的 TMS 刺激。一般认为, rTMS 的效果与刺激强度、刺激频率相关。相应的, rTMS 常分为高频刺激 (high frequency rTMS, HF-rTMS, 一般为 5~20 Hz) 与低频刺激 (low frequency rTMS, LF-rTMS, 一般为 1 Hz 或以下)、间歇刺激与连续刺激。高频和低频的刺激效果可能有差异。例如, Bai 等^[38] 针对卒中后病人运动皮层的研究显示, HF-rTMS 可以增强患侧 M1 的皮层兴奋性, LF-rTMS 可以有效降低未受刺激 M1 皮层 (受影响的 M1 皮层) 的静息运动阈值, 增加运动诱发电位, 而受刺激的 M1 皮层则出现相反的效应。同样的, PSD 治疗的 rTMS 方案也主要分为 LF-rTMS 和 HF-rTMS 两类。有的研究质疑 LF-rTMS 对抑郁症状的疗效, 但 HF-rTMS 对抑郁的疗效是公认的。可能的原因是, 在刺激参数上, 同类型的不同研究之间有所不同, 得出的结论也有差异。Gao 等^[7] 对 PSD 的 rTMS 治疗进行了 Meta 分析, 总结了多组在研究中显示有效的 LF-rTMS 及 HF-rTMS 治疗方案。首先, LF-rTMS 的频率为 0.5 或 1 Hz, 强度为 60%~120% 静息运动阈值 (resting motor threshold, RMT), 而 HF-rTMS 的频率多为 3、5、10 或 20 Hz, 强度为 60%~120% RMT。rTMS 的治疗周期为 7 d 至 3 月不等。其次, rTMS 与 SSRI 等药物

联用是这些有效方案中经常采用的方式。Gao等^[7]通过Meta分析认为rTMS可以加强药物的抗抑郁效果。再次,这些有效rTMS治疗方案中,经常采用的方案是HF-rTMS刺激左侧DLPFC,用LF-rTMS刺激右侧DLPFC或双侧前额叶,二者联用或交替使用。总体上看,LF-rTMS和HF-rTMS均在PSD患者中均显示了抗抑郁效果。

2.2 其他rTMS方案

rTMS也可以与经颅直流电刺激、经颅交流电刺激或经颅随机噪声刺激等其他刺激方式结合起来增强疗效。但这些研究较少,所研究的样本量也小^[39]。随着rTMS技术的逐渐成熟和广泛应用,新的rTMS方案或技术也不断被提出。 θ 爆发刺激(theta burst stimulation, TBS)是一种独特的rTMS形式,通常在短时间内以阈下强度发放刺激^[36, 40]。Huang等^[36]提出了两种不同的TMS方案:间歇性 θ 爆发刺激(iTBS, 10 Hz)和连续 θ 爆发刺激(cTBS, 1 Hz)^[36, 41]。在健康人中, iTBS可使皮层兴奋性增强,增强时间甚至延续到刺激完成后30 min左右,而cTBS则表现出相反的效果^[42]。因此, Huang等提出的cTBS方案被认为能降低大脑皮层的兴奋性, iTBS方案则能提高大脑皮层的兴奋性。在抑郁症治疗方面,已经有多研究在患者右侧DLPFC用cTBS来取代LF-rTMS,或在左侧DLPFC用iTBS来取代HF-rTMS^[43]。与传统的HF-/LF-TMS方案相比, TBS对大脑皮层的兴奋性和可塑性改变更大,但疗程更短(例如, iTBS方案为3 min,而标准TMS疗程超过20 min)^[33]。iTBS和cTBS比TMS的治疗效果更稳定、更持久。但遗憾的是,目前还没有看到cTBS和iTBS应用于PSD治疗的研究。但由于二者是基于传统rTMS方法改进的,临床上已经被用于抑郁症的治疗且效果良好。由此可以预见, cTBS和iTBS对于PSD的治疗应用前景广且效果值得期待。

TMS的一个问题是所能到达的脑组织深度有限。为了解决这一问题,研究者开发了H线圈,可以刺激更深层的大脑结构,但精准度更低^[44-45]。目前已有多种不同类型针对不同脑区的H型线圈被用于神经精神疾病的研究。结果显示,双侧靶向背内侧前额叶皮层或背侧前扣带回皮层(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)的深部HF-rTMS对重度抑郁患者、尤其是难治性抑郁患者的抑郁情绪有改善。但目前还没有与传统rTMS方案的疗效比较研究,也没有针对PSD的治疗研究^[33]。

3 TMS治疗PSD的机制探索

目前rTMS治疗PSD的机理在临床上还不十分清楚,相关机制的研究主要集中在以下几个方面:a.改善脑环境,减轻炎症反应,保护神经;b.调节与抑郁症相关的大脑化学变化;c.皮层网络重建干预;d.影响神经可塑性^[7]。DLPFC是许多涉及认知和行为功能的神经网络核心组成部分,是rTMS的一个重要刺激靶点。rTMS对DLPFC神经元及皮层的分子表达、神经元功能及皮层活性都有显著影响。尽管详细的机制尚未被完全研究和证实,但前人已经根据实验现象提出了rTMS治疗PSD机制的理论,例如增加BDNF水平、调节单胺类神经递质、调节局部血流量、减轻炎症反应、提高皮层葡萄糖代谢、增加神经可塑性、调节脑功能网络连接^[4]。在前文PSD的发病机制研究及临床药物治疗现状中,已经讨论了单胺类神经递质可能起到关键作用,接下来将rTMS治疗PSD的机制探索的重点聚焦在对单胺类神经递质的调控上。由于rTMS对局部刺激皮层最直接的变化是增加递质释放、增加皮层神经元及皮层兴奋性、引发葡萄糖代谢上升。基于此,本文将针对这3个方面探讨rTMS对局部刺激皮层中单胺类神经递质及其下游的调控如何参与PSD治疗。

3.1 rTMS引发单胺类神经递质的释放增加,增强前额叶的抑制功能

rTMS通过短暂的磁脉冲引发电流,导致神经元快速放电,使大脑皮层的轴突去极化^[46-47]。由于激活阈值较低,轴突先于神经元胞体去极化。因此rTMS最直接的影响即为引发了神经递质的释放,以及神经元皮层下通路的激活,进而导致皮层或次级和更深层结构发生局部变化^[48-49]。前额叶中的单胺类神经递质信号参与了PSD的发病,是PSD的重要治疗靶点,也是抑郁治疗效果的生物学标志物^[50]。rTMS引发的局部单胺类递质释放增加可能是治疗PSD的重要途径之一。研究显示,经过8周rTMS治疗的PSD患者,显示血清中的DA、NE、5-HT水平均明显升高,伴随抑郁症状的改善;动物研究显示了脑内5-HT水平的升高^[32]。

来源于蓝斑(locus coeruleus, LC)和中脑的NE能、5-HT能和DA能神经元在DLPFC中有着丰富的投射。投射到前脑功能区的DA能神经元对奖励性和厌恶性事件时神经放电模式不同^[51-52]。投射到前额叶的NE能神经元活动也会对生活压力事件

做出反应: 正常情况下, 它们的强直性发射较少, 但在应激状态下, 它们的强直性放电较高^[53]。因此NE的释放可在应激与否的条件下不同程度地增强DLPFC的生理和功能^[54]。NE和DA可以通过协同调节DLPFC活性从而参与的情绪调节^[55-56]。它们在非压力条件下增强了DLPFC与其他脑区的连通性, 但在不可控制的压力条件下, DLPFC相关网络会迅速断开连接^[57], 表现为PSD中前额叶对全脑的去抑制作用^[58-59]。即使是相对温和的慢性应激也能降低DLPFC的功能连接^[60]。正常情况下, DLPFC通过皮层第3层神经元广泛的递归兴奋回路自上而下地控制思维、行动和情感等的心理表征。抑郁情绪发生时, 包括DLPFC在内的前额叶功能降低、对全脑产生去抑制效应^[58]。另一方面, γ 氨基丁酸(GABA)是皮层中一种主要的抑制性神经递质, 也参与前额叶的同步网络活动建立与信息处理和学习相关的功能振荡^[61-62]。前额叶向其他脑区的长程GABA能投射参与了前额叶对全脑的抑制性作用^[63], GABA降低导致去抑制是抑郁症发病过程中的重要环节^[59]。因此, 抑郁情绪发生时, 前额叶的去抑制不仅与NE和DA紊乱有关, 也与低水平GABA相关。

因此, rTMS引发的DLPFC中神经元兴奋性增强, 进而引起的NE、DA和GABA的释放增加可以协同调节DLPFC的兴奋性, 增强对全脑的去抑制效应, 从而实现对生活事件中压力的对抗、调节情绪, 进而起到抗抑郁作用。研究显示, 单脉冲TMS可以增加GABA水平, 介导皮层第五层锥体神经元树突的抑制^[64], 以及增加前额叶对其他脑区的抑制性投射, 增强自上而下的控制功能, 进而达到抗抑郁效果。一项对皮质-边缘网络的研究发现, 轻度脑外伤患者的左侧DLPFC的HF-rTMS(10 Hz)治疗后, 外在连接中兴奋性连接的强度下降, 而抑制性连接的强度上升^[65]。左侧额叶激活可以增加DLPFC对杏仁核的自上而下的抑制性投射, 达到抗抑郁效果^[66-67]。因此, rTMS可以通过增加递质释放、改变前额叶活性来调节前额叶对全脑的抑制功能, 改善抑郁情绪^[68]。

另一方面, 前额叶中的5-HT释放是氯胺酮等药物抗抑郁活性的关键过程^[69-70]。DLPFC中的5-HT不仅参与了对情绪的调节, 也参与了认知的调控^[71]和对冲动控制的调控^[72], 尤其与冲动性中涉及情绪显著奖励或反馈的方面有关。因此, rTMS引发的5-HT释放增加也可以通过对情绪和认

知的调控起到抗抑郁的作用。

3.2 rTMS增加皮层葡萄糖代谢减少单胺类神经递质代谢

研究认为, TMS可以提高局部糖代谢水平, 改善抑郁患者额叶低水平糖代谢^[7]。一项在重度抑郁障碍(MDD)患者中的研究表明, 额叶的葡萄糖摄取水平可以成为rTMS治疗抗抑郁作用的预测指标^[73]。Sirtuin 1(Sirt1)是第三类组蛋白去乙酰化酶, 是响应热量限制效应的关键, 受到葡萄糖代谢的调控^[73]。Sirt1的去乙酰化作用需要NAD⁺作为辅助因子, 其活性与NAD⁺浓度直接相关。有研究表明, HF-rTMS可以使DLPFC中Sirt1/NHLH2/MAO-A通路的活性降低^[74], 但还没有LF-rTMS的相关研究。HF-rTMS引发皮层葡萄糖代谢上升, 改变能量代谢, 使皮层神经元中NADH/NAD⁺比例上升, 即影响了NAD⁺的浓度, 导致Sirt1的去乙酰化作用的降低。也有研究认为, 葡萄糖可以结合并修饰Sirt1, 最终降低Sirt1的水平。因此, rTMS引发的皮层葡萄糖代谢上升可以引发Sirt1受到抑制。正常情况下, Sirt1可以通过去乙酰化作用激活转录因子NHLH2, 而后者是调节单胺氧化酶A(monoamine oxidase A, MAO-A)表达的转录因子。MAO-A可以氧化5-HT、NE和DA, 因此通过Sirt1抑制MAO-A可以产生抗抑郁作用。而临床上, MAO抑制剂(MAOIs)正是常用的抗抑郁药物^[75-76]。此外, MAO-A降解神经递质的过程可能会导致活性氧的产生, 从而诱发细胞损伤^[77-78]。因此, 通过Sirt1降低MAO-A的水平也可以通过保护神经损伤从而达到抗抑郁的效果。在动物模型研究中, Sirt1参与抗抑郁的作用已经受到证实: 腹腔注射白藜芦醇(一种Sirt1的药理激活剂)可以改善脂多糖(LPS)诱导的抑郁样行为^[79]。因此, HF-rTMS引发的皮层葡萄糖代谢上升可以通过抑制Sirt1抑制MAO-A, 从而减少单胺类神经递质的代谢, 增加了局部的递质浓度、增强了对神经损伤的保护。另一方面, Sirt1也可以表达在星形胶质细胞中, 5/10 Hz和0.84/1.26 T的HF-rTMS可减少星形胶质细胞中Sirt1和MAO-A的表达, 并降低Sirt1的主要调节因子AMPK α 的磷酸化^[74]。星形胶质细胞的能量代谢在控制神经元活性和兴奋性方面发挥了重要作用^[80], 因此, Sirt1参与的星形胶质细胞能量代谢也影响了皮层神经元中的功能活动, 成为PSD的治疗的可能通路之一。

3.3 rTMS通过改变皮层兴奋性调节神经可塑性和脑功能网络连接

rTMS既能激活大脑皮层神经元,也能通过跨突触连接激活更远的细胞,造成神经元皮层下通路的激活,以及更深层结构的变化。rTMS产生的抗抑郁功能可能持续到非治疗时间,也可能与皮层下通路的激活及深层脑结构活性的变化相关。首先,疗效的持久性可能与rTMS改变大脑皮层的可塑性相关^[28, 81]。例如,体内和体外实验显示,LF-rTMS可诱导轴突生长和突触后电位变化,从而影响神经可塑性^[41],短时间的HF-rTMS可以诱导长时程增强(long-term potentiation, LTP),而长时间的LF-rTMS可以诱导长时程抑制(long-term depression, LTD)^[82-83]。LTP和LTD可以通过NMDA受体和AMPA受体介导,导致下游神经元的长时间激活或抑制^[84],从而改变突触可塑性。其次,NMDA受体拮抗剂可以阻断HF-rTMS刺激导致的DLPFC递归兴奋回路的神经传递,且rTMS对DLPFC的持续激活作用也可以被NMDA受体阻断剂阻断。因为DLPFC的突触缺失程度和抑郁症状有非常强的相关性^[85],rTMS可以通过对突触可塑性的调控改善PSD患者的抑郁症状。

另一方面,rTMS治疗后,皮层的下游脑区,例如前脑岛和纹状体等,对皮层的反馈性调控进一步维持了皮层的活性,实现持久的激活效果^[86-87]。因此,DLPFC激活导致的相关脑区活性的改变也是维持rTMS治疗效果的重要因素。这一点也得到了PSD及抑郁症患者的脑功能网络研究的支持。研究显示,rTMS可以导致大脑的默认网络(default mode network)等功能网络的连接模式改变,更接近健康人群^[88-91]。其中,一些变化节点,例如dACC等,在rTMS后的网络连接变化与服用5-HT和NE再摄取抑制剂之后的网络连接变化相重合,推测rTMS改变脑网络功能可能也与单胺类神经递质投射有关^[92]。

3.4 5-HT对BDNF的调节

rTMS对神经可塑性的调节也可以通过BDNF进行。BDNF是一种重要的神经营养因子,广泛分布于中枢神经系统,参与神经元再生、突触可塑性和情绪调节。BDNF对控制情绪和认知的神经元的存活、生长和维持至关重要^[93]。Kotłęga等^[94]报道BDNF的等位基因与卒中后不良后果和预后相

关。BDNF水平降低被认为是PSD的发病机制之一;同时,BDNF水平也被认为是评估PSD治疗效果的重要生物标记物^[95-96]。Yulug等^[97]研究显示,TMS可通过减少氧化损伤和应激反应提高BDNF在大脑中的表达水平,从而发挥显著的神经保护作用^[97-98]。人类和大鼠中的研究都表明,大鼠和人类接受rTMS后大脑或血清中的BDNF水平上升,并伴随着抑郁情绪的改善^[99-100]。然而Brunoni等^[101]通过Meta分析则认为,抑郁症状的改善与血清BDNF浓度的变化之间没有关联。他们认为血清BDNF水平主要取决于外周血小板的释放,可能不适合作为NIBS治疗干预的指标。

对于抑郁及PSD的研究显示,脑内BDNF水平的升高经常伴随着5-HT的释放增加。人类rTMS研究显示,焦虑评分的变化与血清BDNF和5-HT的变化呈负相关,而血清5-HT的升高与血清BDNF的升高呈正相关^[81]。Silverstein等^[8]研究揭示了BDNF和5-HT紧密关联。HF-rTMS可以导致DLPFC中5-HT释放增加,通过与5HT2A受体的结合,调控BDNF水平,进而影响突触可塑性。其他研究也映证了BDNF与5-HT之间存在互相调控的关系。BDNF的表达和信号传导受5-HT的调控;同时,BDNF可促进5-HT能神经元的发育、成熟和生长^[9]。因此,至少在DLPFC,rTMS可以通过引发5-HT释放增加来提高BDNF水平,进而参与后续对神经保护作用及突触可塑性的调节过程。升高的BDNF也可以反向诱导5-HT神经元的发育、成熟和生长,进一步正向调控5-HT,维持更长时间的抗抑郁功能。

4 结 语

rTMS是PSD治疗中一种重要的非药物治疗手段。rTMS的精准控制刺激频率和位置的优点,为探索和治疗PSD提供了可能。单胺类神经递质在PSD的发病机制中扮演着重要角色,是PSD的生物学指标,也是PSD治疗的重要靶点。在rTMS的刺激下,皮层递质释放增加、葡萄糖代谢上升、皮层兴奋性增加,通过提高单胺类神经递质水平引发前额叶功能以及与下游脑区连接的改变,并通过提高BDNF水平提高神经保护作用,可能是rTMS治疗PSD的重要机制之一(图1)。

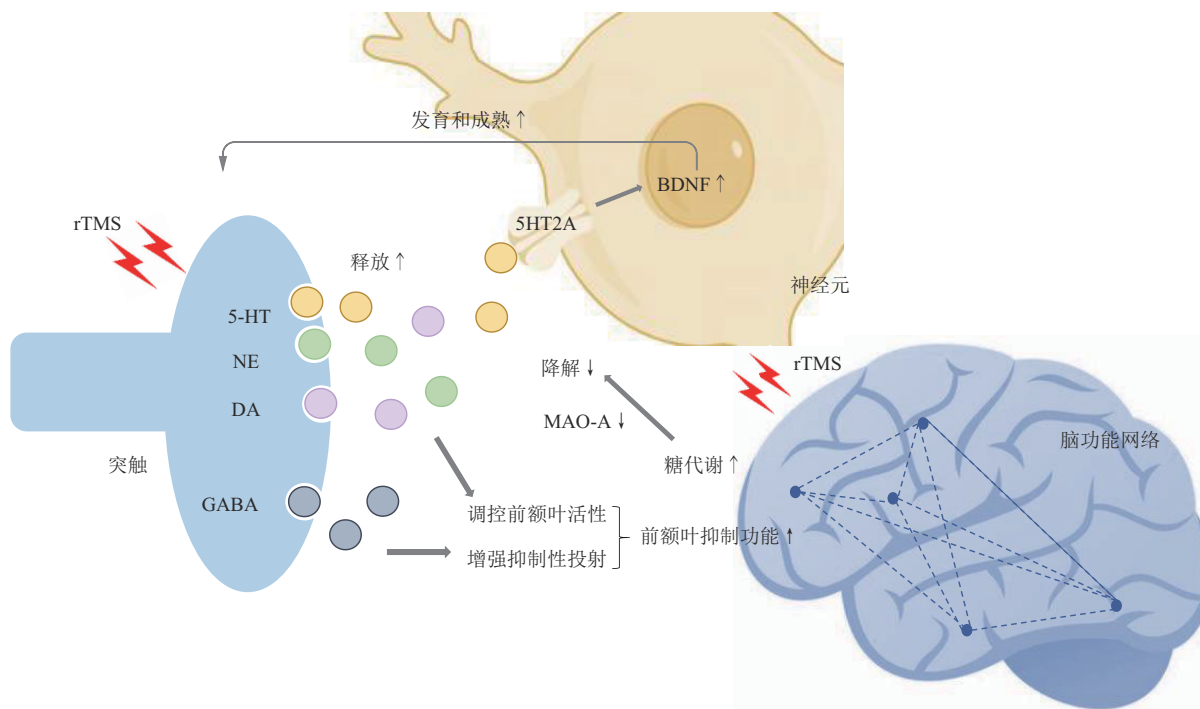


Fig. 1 Monoamine involved mechanisms of post-stroke depression treatment using repetitive transcranial magnetic stimulation

图1 rTMS治疗PSD的机制图

BDNF: 脑源性神经营养因子, DA: 多巴胺, GABA: γ 氨基丁酸, NE: 去甲肾上腺素, rTMS: 重复经颅磁刺激, 5-HT: 5-羟色胺。

参 考 文 献

- [1] Loh A Z, Tan J S, Zhang M W, *et al.* The global prevalence of anxiety and depressive symptoms among caregivers of stroke survivors. *J Am Med Dir Assoc*, 2017, **18**(2): 111-116
- [2] Ayerbe L, Ayis S, Wolfe C D, *et al.* Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*, 2013, **202**(1): 14-21
- [3] Dong L, Mezuk B, Williams L S, *et al.* Trends in outpatient treatment for depression in survivors of stroke in the united states, 2004-2017. *Neurology*, 2022, **98**(22): e2258-e2267
- [4] Duan X, Yao G, Liu Z, *et al.* Mechanisms of transcranial magnetic stimulation treating on post-stroke depression. *Front Hum Neurosci*, 2018, **12**: 215
- [5] Shen X, Liu M, Cheng Y, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Affect Disord*, 2017, **211**: 65-74
- [6] Xie J, Geng X, Fan F, *et al.* The efficacy of therapies for post-stroke depression in aging: an umbrella review. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 993250
- [7] Gao W, Xue F, Yu B, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke depression: an overview of systematic reviews. *Front Neurol*, 2023, **14**: 930558
- [8] Silverstein W K, Noda Y, Barr M S, *et al.* Neurobiological predictors of response to dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: a systematic review. *Depress Anxiety*, 2015, **32**(12): 871-891
- [9] Martinowich K, Lu B. Interaction between BDNF and serotonin: role in mood disorders. *Neuropsychopharmacology*, 2008, **33**(1): 73-83
- [10] Medeiros G C, Roy D, Kontos N, *et al.* Post-stroke depression: a 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*, 2020, **66**: 70-80
- [11] Chen H, Liu F, Sun D, *et al.* The potential risk factors of early-onset post-stroke depression from immuno-inflammatory perspective. *Front Immunol*, 2022, **13**: 1000631
- [12] Zhao F, Yue Y, Jiang H, *et al.* Shared genetic risk factors for depression and stroke. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, **93**: 55-70
- [13] Sarkar A, Sarmah D, Datta A, *et al.* Post-stroke depression: chaos to exposition. *Brain Res Bull*, 2021, **168**: 74-88
- [14] Villa R F, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther*, 2018, **184**: 131-144
- [15] Whyte E M, Mulsant B H. Post stroke depression: epidemiology, pathophysiology, and biological treatment. *Biol Psychiatry*, 2002, **52**(3): 253-264
- [16] Robinson R G, Jorge R E. Post-stroke depression: a review. *Am J Psychiatry*, 2016, **173**(3): 221-231

- [17] Pan J, Li H, Wang Y, *et al.* Effects of low-frequency rTMS combined with antidepressants on depression in patients with post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*, 2023, **14**: 1168333
- [18] Maes M, Leonard B E, Myint A M, *et al.* The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2, 3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, **35**(3): 702-721
- [19] Mahar I, Bambico F R, Mechawar N, *et al.* Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, **38**: 173-192
- [20] Shan D, Zheng Y, Froud K. Brain-derived neurotrophic factor as a clinical biomarker in predicting the development of post-stroke depression: a review of evidence. *Cureus*, 2021, **13**(6): e15662
- [21] Starkstein S E, Hayhow B D. Treatment of post-stroke depression. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, **21**(7): 31
- [22] Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein H C, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation. *Mol Neurobiol*, 2019, **56**(5): 3295-3312
- [23] Kim J M, Stewart R, Bae K Y, *et al.* Serotonergic and BDNF genes and risk of depression after stroke. *J Affect Disord*, 2012, **136**(3): 833-840
- [24] Kang H J, Lee E H, Kim J W, *et al.* Association of SLC6A4 methylation with long-term outcomes after stroke: focus on the interaction with suicidal ideation. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 2710
- [25] Shen Q R, Hu M T, Feng W, *et al.* Narrative review of noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *Med Sci Monit*, 2022, **28**: e938298
- [26] George M S, Nahas Z, Kozel F A, *et al.* Improvement of depression following transcranial magnetic stimulation. *Curr Psychiatry Rep*, 1999, **1**(2): 114-124
- [27] Hao W, Liu Y, Gao Y, *et al.* Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression: a systematic review. *Front Neurol*, 2022, **13**: 955209
- [28] Bucur M, Papagno C. A systematic review of noninvasive brain stimulation for post-stroke depression. *J Affect Disord*, 2018, **238**: 69-78
- [29] Wang S B, Wang Y Y, Zhang Q E, *et al.* Cognitive behavioral therapy for post-stroke depression: a meta-analysis. *J Affect Disord*, 2018, **235**: 589-596
- [30] Frey J, Najib U, Lilly C, *et al.* Novel TMS for stroke and depression (NoTSAD): accelerated repetitive transcranial magnetic stimulation as a safe and effective treatment for post-stroke depression. *Front Neurol*, 2020, **11**: 788
- [31] Mcclintock S M, Reti I M, Carpenter L L, *et al.* Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*, 2018, **79**(1): 16cs10905
- [32] Liu S, Wang X, Yu R, *et al.* Effect of transcranial magnetic stimulation on treatment effect and immune function. *Saudi J Biol Sci*, 2022, **29**(1): 379-384
- [33] Lefaucheur J P, Aleman A, Baeken C, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). *Clin Neurophysiol*, 2020, **131**(2): 474-528
- [34] Ruff C C, Blankenburg F, Bjoertomt O, *et al.* Concurrent TMS-fMRI and psychophysics reveal frontal influences on human retinotopic visual cortex. *Curr Biol*, 2006, **16**(15): 1479-1488
- [35] Deng Z D, Lisanby S H, Peterchev A V. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2014, **125**(6): 1202-1212
- [36] Huang Y Z, Edwards M J, Rouinis E, *et al.* Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 2005, **45**(2): 201-206
- [37] Adams A G, Henry J D, Molenberghs P, *et al.* The relationship between social cognitive difficulties in the acute stages of stroke and later functional outcomes. *Soc Neurosci*, 2020, **15**(2): 158-169
- [38] Bai Z, Zhang J, Fong K N K. Effects of transcranial magnetic stimulation in modulating cortical excitability in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroeng Rehabil*, 2022, **19**(1): 24
- [39] Rossi S, Antal A, Bestmann S, *et al.* Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines. *Clin Neurophysiol*, 2021, **132**(1): 269-306
- [40] Suppa A, Huang Y Z, Funke K, *et al.* Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. *Brain Stimul*, 2016, **9**(3): 323-335
- [41] Dufor T, Grehl S, Tang A D, *et al.* Neural circuit repair by low-intensity magnetic stimulation requires cellular magnetoreceptors and specific stimulation patterns. *Sci Adv*, 2019, **5**(10): eaav9847
- [42] Chung S W, Hill A T, Rogasch N C, *et al.* Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, **63**: 43-64
- [43] Chung S W, Hoy K E, Fitzgerald P B. Theta-burst stimulation: a new form of TMS treatment for depression?. *Depress Anxiety*, 2015, **32**(3): 182-192
- [44] Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol*, 2002, **19**(4): 361-370
- [45] Zangen A, Roth Y, Voller B, *et al.* Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol*, 2005, **116**(4): 775-779
- [46] Funke K, Benali A. Modulation of cortical inhibition by rTMS - findings obtained from animal models. *J Physiol*, 2011, **589**(Pt 18): 4423-4435
- [47] Trippe J, Mix A, Aydin-Abidin S, *et al.* θ Burst and conventional low-frequency rTMS differentially affect GABAergic neurotransmission in the rat cortex. *Exp Brain Res*, 2009, **199**(3-4): 411-421
- [48] Di Lazzaro V, Ziemann U, Lemon R N. State of the art: physiology

- of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul*, 2008, **1**(4): 345-362
- [49] Diana M, Raij T, Melis M, *et al.* Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. *Nat Rev Neurosci*, 2017, **18**(11): 685-693
- [50] Gu S, He Z, Xu Q, *et al.* The relationship between 5-hydroxytryptamine and its metabolite changes with post-stroke depression. *Front Psychiatry*, 2022, **13**: 871754
- [51] Bromberg-Martin E S, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*, 2010, **68**(5): 815-834
- [52] Lammel S, Ion D I, Roeper J, *et al.* Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. *Neuron*, 2011, **70**(5): 855-862
- [53] Aston-Jones G, Rajkowski J, Cohen J. Locus coeruleus and regulation of behavioral flexibility and attention. *Prog Brain Res*, 2000, **126**: 165-182
- [54] Chandler D J, Gao W J, Waterhouse B D. Heterogeneous organization of the locus coeruleus projections to prefrontal and motor cortices. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(18): 6816-6821
- [55] Wang M, Ramos B P, Paspalas C D, *et al.* Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell*, 2007, **129**(2): 397-410
- [56] Wang M, Datta D, Enwright J, *et al.* A novel dopamine D1 receptor agonist excites delay-dependent working memory-related neuronal firing in primate dorsolateral prefrontal cortex. *Neuropharmacology*, 2019, **150**: 46-58
- [57] Arnsten A F T, Datta D, Wang M. The genie in the bottle-magnified calcium signaling in dorsolateral prefrontal cortex. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(8): 3684-3700
- [58] Arnsten A F T, Joyce M K P, Roberts A C. The aversive lens: stress effects on the prefrontal-cingulate cortical pathways that regulate emotion. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, **145**: 105000
- [59] Arnsten A F, Rubia K. Neurobiological circuits regulating attention, cognitive control, motivation, and emotion: disruptions in neurodevelopmental psychiatric disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, **51**(4): 356-367
- [60] Liston C, McEwen B S, Casey B J. Psychosocial stress reversibly disrupts prefrontal processing and attentional control. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, **106**(3): 912-917
- [61] Durazzo T C, Meyerhoff D J. GABA concentrations in the anterior cingulate and dorsolateral prefrontal cortices: associations with chronic cigarette smoking, neurocognition, and decision making. *Addict Biol*, 2021, **26**(3): e12948
- [62] Duncan N W, Wiebking C, Northoff G. Associations of regional GABA and glutamate with intrinsic and extrinsic neural activity in humans—a review of multimodal imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, **47**: 36-52
- [63] Malik R, Li Y, Schamiloglu S, *et al.* Top-down control of hippocampal signal-to-noise by prefrontal long-range inhibition. *Cell*, 2022, **185**(9): 1602-1617.e1617
- [64] Murphy S C, Palmer L M, Nyffeler T, *et al.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) inhibits cortical dendrites. *Elife*, 2016, **5**: e13598
- [65] Sultana T, Hasan M A, Kang X, *et al.* Neural mechanisms of emotional health in traumatic brain injury patients undergoing rTMS treatment. *Mol Psychiatry*, 2023. doi: 10.1038/s41380-023-02159-z
- [66] Ochsner K N, Bunge S A, Gross J J, *et al.* Rethinking feelings: an fMRI study of the cognitive regulation of emotion. *J Cogn Neurosci*, 2002, **14**(8): 1215-1229
- [67] Roalf D R, Pruis T A, Stevens A A, *et al.* More is less: emotion induced prefrontal cortex activity habituates in aging. *Neurobiol Aging*, 2011, **32**(9): 1634-1650
- [68] Kim H K, Blumberger D M, Downar J, *et al.* Systematic review of biological markers of therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation in neurological and psychiatric disorders. *Clin Neurophysiol*, 2021, **132**(2): 429-448
- [69] Pham T H, Mendez-David I, Defaix C, *et al.* Ketamine treatment involves medial prefrontal cortex serotonin to induce a rapid antidepressant-like activity in BALB/cJ mice. *Neuropharmacology*, 2017, **112**(PtA): 198-209
- [70] Rahm C, Liberg B, Kristoffersen-Wiberg M, *et al.* Differential effects of single-dose escitalopram on cognitive and affective interference during stroop task. *Front Psychiatry*, 2014, **5**: 21
- [71] Janet R, Costes N, Mérida I, *et al.* Relationships between serotonin availability and frontolimbic response to fearful and threatening faces. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 1558
- [72] Bellmunt-Gil A, Majuri J, Arponen E, *et al.* Abnormal frontostriatal connectivity and serotonin function in gambling disorder: a preliminary exploratory study. *J Behav Addict*, 2023. doi: 10.1556/2006.2023.00037
- [73] Luan D, Zhao M G, Shi Y C, *et al.* Mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation for anti-depression: evidence from preclinical studies. *World J Psychiatry*, 2020, **10**(10): 223-233
- [74] Peng Z W, Xue F, Zhou C H, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation inhibits Sirt1/MAO-A signaling in the prefrontal cortex in a rat model of depression and cortex-derived astrocytes. *Mol Cell Biochem*, 2018, **442**(1-2): 59-72
- [75] Berton O, Nestler E J. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci*, 2006, **7**(2): 137-151
- [76] Wong M L, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depression. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, **3**(2): 136-151
- [77] Youdim M B, Bakhle Y S. Monoamine oxidase: isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness. *Br J Pharmacol*, 2006, **147**(S1): S287-S296
- [78] Ou X M, Stockmeier C A, Meltzer H Y, *et al.* A novel role for glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase and monoamine oxidase B cascade in ethanol-induced cellular damage. *Biol Psychiatry*, 2010, **67**(9): 855-863

- [79] Chen M, Yao S, Cao Q, *et al.* The prognostic value of Ki67 in ovarian high-grade serous carcinoma: an 11-year cohort study of Chinese patients. *Oncotarget*, 2017, **8**(64): 107877-107885
- [80] Escartin C, Valette J, Lebon V, *et al.* Neuron-astrocyte interactions in the regulation of brain energy metabolism: a focus on NMR spectroscopy. *J Neurochem*, 2006, **99**(2): 393-401
- [81] Chervyakov A V, Chernyavsky A Y, Sinitsyn D O, *et al.* Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci*, 2015, **9**: 303
- [82] Edinoff A N, Hegefeld T L, Petersen M, *et al.* Transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Front Psychiatry*, 2022, **13**: 701348
- [83] Lee S A, Oh B M, Kim S J, *et al.* The molecular evidence of neural plasticity induced by cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat brain: a preliminary report. *Neurosci Lett*, 2014, **575**: 47-52
- [84] Alkadhi K A. NMDA receptor-independent LTP in mammalian nervous system. *Prog Neurobiol*, 2021, **200**: 101986
- [85] Holmes S E, Scheinost D, Finnema S J, *et al.* Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 1529
- [86] Hanlon C A, Dowdle L T, Austelle C W, *et al.* What goes up, can come down: novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and craving-related neural circuitry in substance dependent individuals. *Brain Res*, 2015, **1628**(PtA): 199-209
- [87] Cho S S, Koshimori Y, Aminian K, *et al.* Investing in the future: stimulation of the medial prefrontal cortex reduces discounting of delayed rewards. *Neuropsychopharmacology*, 2015, **40**(3): 546-553
- [88] Vanneste S, Ost J, Langguth B, *et al.* TMS by double-cone coil prefrontal stimulation for medication resistant chronic depression: a case report. *Neurocase*, 2014, **20**(1): 61-68
- [89] Cosmo C, Zandvakili A, Petrosino N J, *et al.* Examining the neural mechanisms of rTMS: a naturalistic pilot study of acute and serial effects in pharmacoresistant depression. *Front Neural Circuits*, 2023, **17**: 1161826
- [90] Li Y, Li K, Feng R, *et al.* Mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke depression: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Brain Topogr*, 2022, **35**(3): 363-374
- [91] Liston C, Chen A C, Zebley B D, *et al.* Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biol Psychiatry*, 2014, **76**(7): 517-526
- [92] Schmidt-Wilcke T, Ichesco E, Hampson J P, *et al.* Resting state connectivity correlates with drug and placebo response in fibromyalgia patients. *Neuroimage Clin*, 2014, **6**: 252-261
- [93] Kowiański P, Lietzau G, Czuba E, *et al.* BDNF: a key factor with multipotent impact on brain signaling and synaptic plasticity. *Cell Mol Neurobiol*, 2018, **38**(3): 579-593
- [94] Kotłęga D, Peda B, Zembroń-Łacny A, *et al.* The role of brain-derived neurotrophic factor and its single nucleotide polymorphisms in stroke patients. *Neurol Neurochir Pol*, 2017, **51**(3): 240-246
- [95] Li M, Ding R, Yang X, *et al.* Study on biomarkers related to the treatment of post-stroke depression and alternative medical treatment methods. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, **18**: 1861-1873
- [96] Mojtavani H, Shaka Z, Momtazmanesh S, *et al.* Circulating brain-derived neurotrophic factor as a potential biomarker in stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med*, 2022, **20**(1): 126
- [97] Yulug B, Hanoglu L, Tavli A M, *et al.* The brain protective effect of rTMS (repetitive transcranial magnetic stimulation) in depression: a mini-review in animal studies. *Med Chem*, 2016, **12**(6): 500-505
- [98] Gaede G, Hellweg R, Zimmermann H, *et al.* Effects of deep repetitive transcranial magnetic stimulation on brain-derived neurotrophic factor serum concentration in healthy volunteers. *Neuropsychobiology*, 2014, **69**(2): 112-119
- [99] Wang H Y, Crupi D, Liu J, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J Neurosci*, 2011, **31**(30): 11044-11054
- [100] Gelle T, Samey R A, Plansont B, *et al.* BDNF and pro-BDNF in serum and exosomes in major depression: evolution after antidepressant treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, **109**: 110229
- [101] Brunoni A R, Baeken C, Machado-Vieira R, *et al.* BDNF blood levels after non-invasive brain stimulation interventions in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *World J Biol Psychiatry*, 2015, **16**(2): 114-122

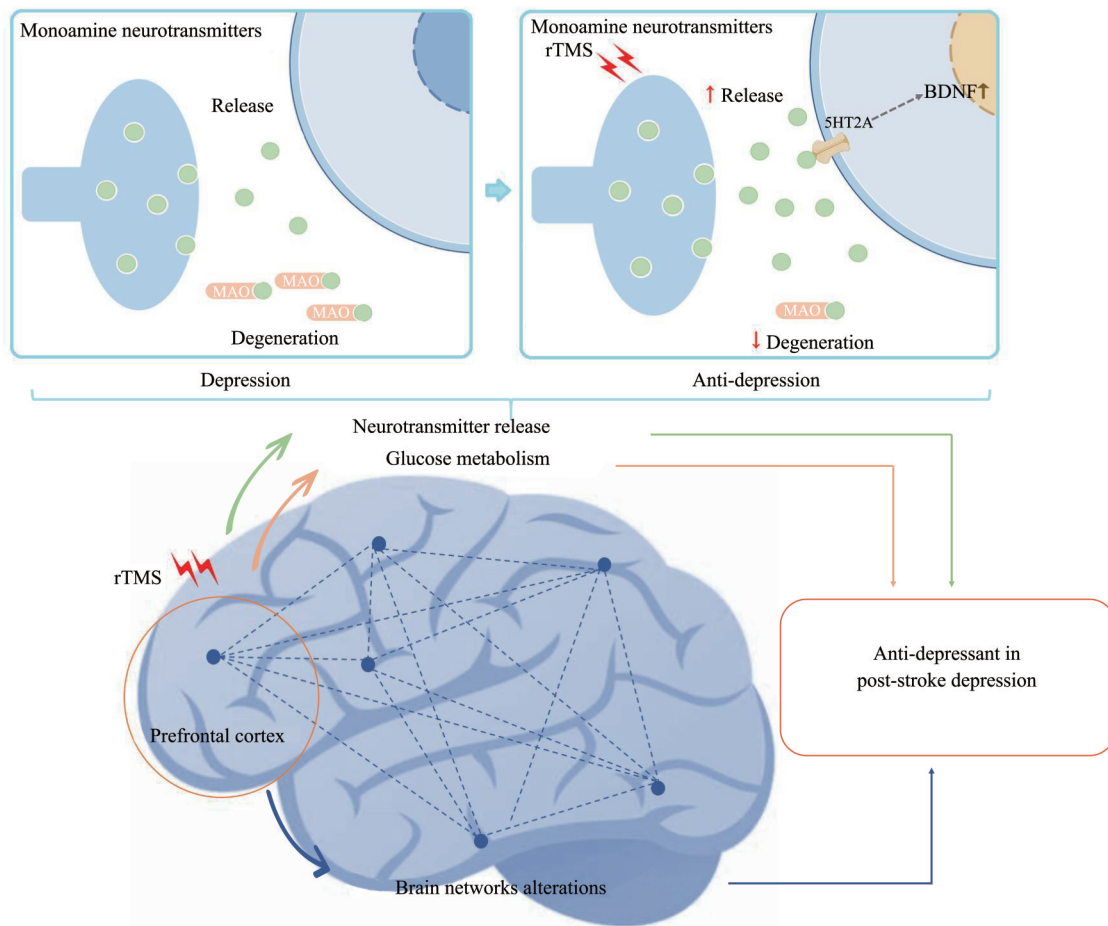
Mechanisms of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Post-stroke Depression Treatment*

GUO Lei¹⁾, ZHU Ye-Ming¹⁾, WANG Ying-Jie¹⁾, YANG Chun-Ying^{2)**}

¹⁾Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

²⁾Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315010, China)

Graphical abstract



Abstract Stroke has severe neuropsychological outcomes, the major one is post-stroke depression (PSD). Stroke survivors begin to show symptoms of depression within a few months of the incidence that overtime

* This work was supported by a grant from Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (LQ22H090004).

** Corresponding author.

Tel: 86-574-87035152, E-mail: nbyangchunying@sina.com

Received: August 4, 2023, Accepted: September 15, 2023

progresses to become a long-term ailment. As the pathophysiology for the progression of PSD is multifactorial and complex, it limits the understanding of the disease mechanism completely. Monoamine neurotransmitters have been suggested as one of the key factors in the development of depression in stroke patients. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been considered as an efficient treatment for PSD, and is known for its non-invasiveness and minimal side effects. Meta-analyses and randomized clinical trials show that both high and low frequency rTMS significantly improved depressive symptoms in PSD patients, but the underlying mechanism is still unclear. The present review provides a general overview of rTMS stimulation protocols in PSD treatment, and highlights the role of monoamine neurotransmitters, such as serotonin, norepinephrine and dopamine, in the pathology, as well as in the treatment of PSD. By activating local monoamine neurotransmitters release, rTMS enhances the top-down control of prefrontal cortex and alters functional connections of multiple brain areas, which are associated with improvement of depression in the stroke patients. Moreover, rTMS has been shown to enhance glucose metabolism levels, and inhibit monoamine oxidase (MAO)-A activity through the Sirt1/MAO-A pathway. The decreased MAO-A leads to less degeneration of monoamine neurotransmitter, and provides neuroprotection. rTMS could also induce long-term potentiation or long-term depression, which leads to alterations in synaptic plasticity. As the result, brain networks connections become similar to those of normal individuals, and the long-term therapeutic effects of rTMS are maintained. In addition, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is also shown increased after rTMS in PSD patients, associated with serotonin elevation. The BDNF increase, which is regulated by serotonin, improves neuronal maintenance, survival and plasticity, and further positively regulating serotonergic neuron in PSD patients.

Key words repetitive transcranial magnetic stimulation, post-stroke depression, monoamine neurotransmitters, brain-derived neurotrophic factor

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0308