

论 著

个体化经颅磁治疗产后抑郁的脑影像研究*

李 想¹ 王洋涛² 孙传铸²
齐 顺^{2,3} 饶 阳² 刘 欢⁴
田 萌⁵ 穆允凤^{6,*}

1.陕西省西安交通大学生命科学与技术学院, 生物医学信息工程教育部重点实验室 (陕西 西安 710048)

2.陕西脑控脑科学研究中心 (陕西 西安 710043)

3.陕西省西安交通大学生命科学与技术学院 (陕西 西安 710048)

4.陕西省西安交通大学数学与统计学院 (陕西 西安 710048)

5.陕西省中医医院米氏内科 (陕西 西安 710003)

6.陕西省肿瘤医院妇瘤病院 (陕西 西安 710065)

【摘要】目的 产后抑郁症(postpartum depression, PPD)属于抑郁症的一种亚型,不但严重影响家庭及工作的正常运行,甚至会产生自杀意念。随着神经成像技术的发展让我们更深入了解PPD脑损伤的机制,即前额叶-脑岛-杏仁核环路的异常代谢活动可能介导了PPD的发病。最近斯坦福加速智能神经调节疗法对耐药性抑郁症具有较高的缓解率,可能是临床快速治疗PPD的有效疗法。本研究拟明确个体化靶向(transcranial magnetic stimulation, TMS)治疗PPD的临床疗效与脑影响变化的关系。方法 收集32例个体化经颅磁治疗前后的PPD患者(functional magnetic resonance imaging, fMRI)数据,并与32名健康对照的脑影响进行比较,并基于体素的镜像同伦连接性分析(voxel-mirrored homotopic connectivity, VMHC)治疗前后患者大脑半球功能连接的变化。结果 发现经过TMS治疗后患者的汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale, HAMD-17)、爱丁堡产后抑郁量表(edinburgh postnatal depression scale, EPDS)等与大脑半球间/内的功能连接均发生变化,特别是PPD患者在经过rTMS治疗后额叶、脑岛、杏仁核等脑区减少的镜像同伦连接性在治疗后表现出重组。此外,在rTMS治疗后左右脑岛之间连接性的增加与EPDS得分的降低显著相关。结论 我们的结果揭示了人类大脑半球间/内的功能连接异常可能是导致PPD的关键因素,并为rTMS高效缓解PPD的病理机制和临床应用提供了证据。

【关键词】产后抑郁障碍; 镜像同伦连接性; 经颅磁刺激; 静息态核磁共振成像

【中图分类号】R445.3

【文献标识码】A

【基金项目】陕西省自然科学基金基础研究计划 (S2020-JC-QN-0788)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.09.007

Individualized Transcranial Magnetic Therapy Postpartum Depression Base on fMRI*

Li Xiang¹, WANG Yang-tao², SUN Chuan-zhu², Qi Shun^{2,3}, RAO Yang², LIU Huan⁴, TIAN Meng⁵, MU Yun-feng^{6,*}.

1.The Key Laboratory of Biomedical Information Engineering of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710043, Shaanxi Province, China

2.Brain Modulation and Scientific Research Center, Xi'an 710043, Shaanxi Province, China

3.School of Life Science and Technology, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710048, Shaanxi Province, China

4.School of Mathematics and Statistics, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710048, Shaanxi Province, China

5.Internal Medicine of Mi Shi, Shaanxi Provincial Hospital of Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi Province, China

6.Department of Gynecological Oncology, Shaanxi Province Cancer Hospital, Xi'an 710065, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective Postpartum depression disorder (PPD) is a subtype of depression, which not only seriously affects the normal operation of family and work, but even leading to suicidal ideation. With the development of neuroimaging technology, we have discovered the brain mechanism of PPD, and find that abnormal metabolic activity of the prefrontal-insula-amygdala circuit may mediate the pathogenesis of PPD. Recently, Stanford accelerated intelligent neuromodulation therapy has a high responses rate for drug-resistant depression and it perhaps was an effective protocol for rapid remission PPD. This study tries to clarify the relationship between clinical efficacy of individualized targeted TMS treatment of PPD and the connectivity changes in brain. **Methods** The functional magnetic resonance imaging (fMRI) data of 32 patients with PPD before and after individualized transcranial magnetic therapy (transcranial magnetic stimulation, TMS) were collected, compared with the brain effects of 32 healthy controls, and the changes of cerebral hemisphere functional connectivity before and after treatment were analyzed based on Voxel Mirror Homotopic Connectivity. **Results** The result of this research showed that the functional connections between Hamilton Depression Scale (HAMD-17), the Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS) and cerebral hemispheres changed after TMS treatment, especially the Mirror Homotopic connectivity of the frontal, insula and amygdala were decreased in PPD, which showed recombination after rTMS therapy. In addition, increased connectivity between left and right insulas after rTMS therapy was significantly associated with the decrease of EPDS score. **Conclusion** Our results reveal that the abnormal lateral hemisphere functional connectivity was the biomarker of PPD, meanwhile provide evidence for pathological mechanism and clinical application of using rTMS therapy PPD.

Keywords: Postpartum Depression Disorder; Voxel Mirror Homotopic Connectivity; Transcranial Magnetic Stimulation; Functional Magnetic Resonance Imaging

产后抑郁障碍(postpartum depression disorder, PPD)是女性在分娩后出现明显的抑郁症状或抑郁发作现象,严重时甚至可能造成自杀行为^[1]。据统计有13%的刚分娩妇女会患有产后抑郁,但目前临床主要是以心理治疗、精神药物和电休克疗法为主,这不仅会影响产妇认知、降低记忆力,而且可能会对母乳喂养的婴儿产生副作用^[2-3]。因此临床迫切需要副作用小、高效缓解而且二次复发率低的治疗PPD新疗法。重复经颅磁刺激(repeat transcranial magnetic stimulation, rTMS)是FDA批准的用于重度抑郁症治疗的方法,也是可能高效缓解PPD的新疗法^[4]。另外,前人研究表明PPD患者的多个脑区活动及功能连接异常,主要包括了背外侧前额叶、扣带回、脑岛、杏仁核等情绪调控脑区,其中背外侧前额叶是TMS缓解抑郁的常用靶区^[5-6]。本研究利用核磁共振影像的功能连接度计算能高效调控深部损伤核团的个体化靶点,然后开展个体化导航经颅磁精准治疗,最后基于体素的镜像同伦连接性分析治疗前后大脑半球间功能连接变化及其与临床缓解效率之间的相关性,以期PPD的诊断及精准高效治疗提供理论依据。以下是具体的研究方法及其结果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 在医院发布产后抑郁患者的招募信息,共收治了32名PPD患者。并且在社区招募与患者人口学信息较高匹配度的32名健康志愿者(healthy controls, HCs)作为对照组。

产后抑郁纳入标准:由两名副主任医师根据《精神疾病诊断与统计手册》(The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV)明确诊断为PPD;入组患者需为右利手且每位患者前期均未开展心理、药物等其他抑郁治疗;排除标准:若患者既往被诊断为双相情感障碍、创伤后应激障碍或其他精神病;MRI扫描的禁忌事项,如幽闭恐惧症、金属植入物和心脏起搏器等需排除。健康对照纳入标准:右利手;无重大神经系统或器质性损伤疾病;体重指数(BMI)≥30;无酗酒、吸毒及吸烟史;无3T MRI扫描的禁忌症。

1.2 研究方法

1.2.1 本研究的临床严重程度主要采用HAMD、EPDS进行评估,招募的患者由两位副主任医师进行评估,需要满足HAMD-24≥17分且EPDS≥13分即可诊断为产后抑郁。

【第一作者】李 想,男,工程师,主要研究方向:生物信息工程。E-mail: 66988388@qq.com

【通讯作者】穆允凤,女,主治医师,主要研究方向:妇科肿瘤放化疗综合治疗。E-mail: 837358473@qq.com

1.2.2入组患者及健康对照的T1核磁扫描参数：切片数192，回波时间3.10ms，重复时间7.24，层厚度 0.5mm，层间隙0mm，分辨率512×512，反转时间750mm，反转角10°，视野256×256 mm。静息态扫描参数：切片数8400，回波时间30ms，重复时间2000ms，层厚4mm，反转时间1100ms，分辨率64×64，视野224×224mm，反转角=90°。所有患者及健康对照需在扫描核磁过程中保持清醒且不做任何意向性思考。

1.2.3 核磁图像是使用DPABI(<http://rfmri.org/dpabi>)软件进行预处理，具体步骤去除前10张影像；排除头动超过2毫米或最大旋转2°的受试者；将脑组织分割为白质、灰质、脑脊液并进行皮质重建；结构功能相进行配准；利用DARTEL将功能数据标准到MNI空间；最后进行6mm×6mm×6mm的高斯平滑处理，并用0.01-0.08Hz的滤波进行去除低频漂移及高频噪音。另外，在分析VMHC之前，所有预处理的功能数据均被转化为对称模板，利用VMHC计算脑区体系之间的Pearson's相关系数，并使用Fisher Z转换以提高数值的正态分布性。

1.3 个体化TMS治疗 本研究的个体化经颅磁治疗靶点是根据之前的一项研究进行分析得出的最佳调控位置^[7]，具体的分析步骤是：首先应用分层聚集聚类算法将DLPFC和膝下前扣带皮层(subgenual anterior cingulate cortex, sgACC)划分为许多功能亚核团，并确定每个功能亚核团的中值时间序列。然后，使用Pearson's相关系数计算两个脑区功能亚核团的相关性矩阵。最后，综合考虑每个功能亚核团的负相关、核团大小及空间浓度确定DLPFC高效调控sgACC的最佳靶点。本研究所用的重复经颅磁设备是黑海豚导航机器人(S-50)，PPD患者在计算出个体化最佳靶点后，接受连续5天且每天10次(每次1,800个脉冲数，每次间隔50分钟)的间歇爆发磁刺激，基于安全考虑每位患者均设置90%的静息运动阈值。

1.4 统计学方法 使用SPSS 18.0进行统计分析，分别比较了PPD和HCs两组人群的人口学特征，并且使用双样本t检验(HCs与治疗前PPD患者；HCs与治疗后PPD患者)分析大脑半球间的功能连接度变化。在分析中将平均头动(FD)与年龄添加为协变量，显著

性水平设置为P<0.05，且需经过FDR校正。最后我们统计出治疗前后存在显著功能差异脑区的平均VMHC值，并使用SPSS分析VMHC变化与临床量表变化之间的Pearson相关性。

2 结果

2.1 人口信息统计结果 本次研究入组的所有参与者均是右利手，PPD组和HCs组在年龄、体重指数、教育水平和怀孕时间方面没有显著差异，并且PPD组的EPDS分数(P<0.001)和HAMD分数(P<0.001)明显高于HCs组。在经过rTMS治疗后，所有临床量表得分均显著改变(EPDS及HAMD均为P<0.01)，详细的信息列在表1中。另外，PPD组的平均头动在治疗前和治疗后随访之间没有显著差异(P>0.05；基线平均FD=0.142±0.035，治疗后随访平均FD=0.135±0.029)，以及PPD组与HCs组之间也未发现显著差异(所有P>0.05；HCs平均FD=0.108±0.041)。

2.2 各组之间VMHC连接差异 治疗前PPD组与健康对照组之间有明显的VMHC差异，其中PPD患者在双侧脑岛、杏仁核、内侧额叶、豆状核、苍白球、前扣带回皮层和扣带回中部皮层等位置的VMHC减少。然而，在经过5天的rTMS治疗后，PPD患者在这些异常脑区及双侧颞中回显示出明显的VMHC增加。并且PPD患者在治疗后随访的数据与健康对照组之间没有发现显著差异，详细结果见表2及图1A-B。

2.3 相关性分析 为了探索TMS治疗前后VMHC值的动态变化，我们分别提分析了健康组、PPD治疗前后三组人群中大脑的VMHC值，最终的对比如图结果如2所示。这项研究结果发现PPD患者在 TMS治疗后各个异常的脑区(主要包括脑岛、杏仁核、额中回皮质、豆状核、苍白球、前扣带回、扣带回中部、颞中回灯)VMHC重新趋于正常化。

我们计算了PPD患者在TMS治疗前后的VMHC变化，并尝试分析其与P临床特征变化的相关性。结果发现在左右侧脑岛的EPDS临床量表变化与VMHC值变化之间存在显著的负相关(r=-0.47，P<0.01)，具体的相关结果如图4所示。然而在HAMD与VMHC变化之间未发现显著的相关性。

表1 所有参与者人口学信息及治疗前量表得分统计结果

治疗前	PPD (31)	HCs (31)	P
年龄 (岁)	31.5±3.4	31.7±6.3	0.91
学历 (年)	13.7±2.5	14.1±2.9	0.65
BMI	24.3±4.5	23.9±4.2	0.55
怀孕周期 (天)	281.2±17.3	280.4±16.9	0.76
EPDS	16.7±4.6	4.75±2.2	<0.01
HAMD	32.6±5.2	8.64±3.8	<0.01
治疗后	治疗前后变化		
EPDS	7.88±2.4	—	<0.01
HAMD	12.1±4.5	—	<0.01

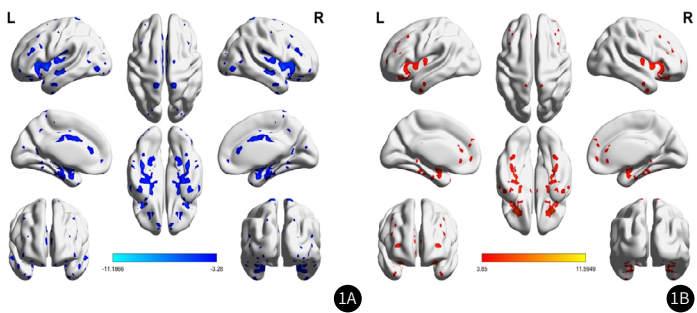


图1A-图1B PPD患者治疗前与健康对照组影像中存在显著VMHC差异的脑区图

表2 健康对照与PPD治疗前后VMHC差异分析结果

治疗前<健康组	体素大小	坐标(MNI)			t峰值	治疗后>治疗前	体素大小	坐标(MNI)			t峰值
		x	y	z				x	y	z	
右侧脑岛	202	42	9	0	-11.19	右侧脑岛	186	42	9	0	10.59
左侧脑岛	202	-42	9	0	-11.19	左侧脑岛	186	-42	9	0	10.59
右侧杏仁核	39	27	-3	-12	-7.84	右侧杏仁核	30	27	-3	-12	7.15
左侧杏仁核	39	-27	-3	-12	-7.84	左侧杏仁核	30	-27	-3	-12	7.15
右侧额中回	32	24	36	-12	-4.95	右侧额中回	43	18	48	6	3.72
左侧额中回	32	-24	36	-12	-4.95	左侧额中回	43	-18	48	6	3.72
右侧豆状核	152	21	21	3	-5.99	右侧豆状核	134	21	21	3	5.46
左侧豆状核	152	-21	21	3	-5.99	左侧豆状核	134	-21	21	3	5.46
右侧苍白球	40	24	-3	6	-6.01	右侧苍白球	23	24	-6	6	4.95
左侧苍白球	40	-24	-3	6	-6.01	左侧苍白球	23	-24	-6	6	4.95
右侧前扣带回	39	9	33	15	-4.39	右侧颞中回	25	60	-6	-24	3.65
左侧前扣带回	39	-9	33	15	-4.39	左侧颞中回	25	-60	-6	-24	3.65
右侧扣带回中部	60	3	9	30	-5.21						
左侧扣带回中部	60	-3	9	30	-5.21						

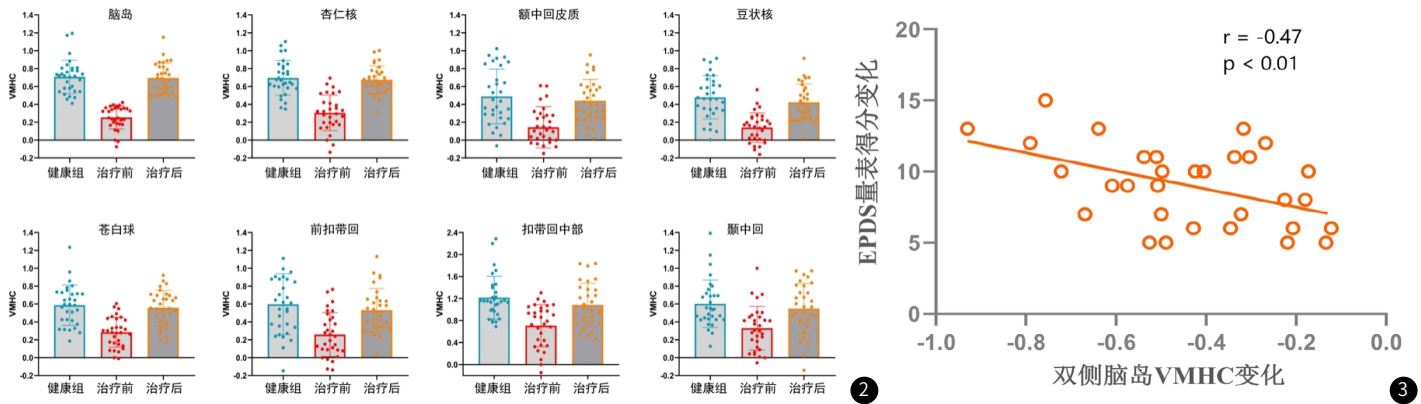


图2 PDD患者在TMS治疗前后与健康对照组的双侧脑岛、杏仁核、额中回、豆状核、苍白球、前扣带皮层、扣带回中部和颞中回等的VMHC值比较

图3 TMS治疗前后左右侧脑岛的VMHC变化与临床EPDS量表得分变化的相关性分析

3 讨论

在本研究中,我们发现利用异常脑区功能连接度分析的TMS治疗靶点,显著的降低了PPD患者的临床症状。并且在PPD患者在经过TMS治疗后脑功能连接发生了较大变化,特别是在杏仁核-脑岛-额叶皮质中发现了大脑半球间功能连接的增加趋势。此外,经过TMS治疗之后左右侧脑岛之间功能连接的增加可能与EPDS临床量表的显著改善相关。这项研究首次证明利用功能连接计算的个体化脑网络调控靶点可能是TMS缓解PPD患者临床症状的有效手段。

前期多项基于核磁共振的研究提高了我们对PPD神经机制的认识,特别是任务功能态核磁共振的研究表明,在PPD患者情绪不稳定期间多个脑区的功能活动出现明显的异常,其中主要包括杏仁核、额中回(MFG)、与额下回(IFG)等脑区的功能活动明显的减少^[8]。同时一项静息态MRI研究也明确表示PPD患者的后扣带皮层(PCC)与右侧杏仁核的功能性耦合显著中断^[9]。另外,一项使用脑功能一致性(ReHo)分析的研究发现,PPD的特点是左侧DLPFC、右侧腹部颞叶皮质、杏仁核和海马体的ReHo值显著的减少^[10]。总之,MFC、IFC和PCC等脑区是默认模式网络(DMN)的核心节点,PPD患者的该网络在静息状态下处于超活跃状态,并同时参与大脑内外环境的监测^[11],而右侧脑岛是显著性脑网络的核心区域,其主要是对突发的外部刺激和内部心理活动至关重要^[12]。我们的研究结果与之前的研究基本一致,认为PPD患者的杏仁核、默认网络和显著网络内部连接的中断是导致临床发病的重要因素。

另外,由于药物等副作用会对新生儿的产生不良影响,不建议PPD患者在临床上使用精神药物来缓解症状^[13]。副作用较小的物理类疗法,特别是TMS对PPD患者自身及胎儿/婴儿的发育几乎无副作用。如近年来的研究报道表明,rTMS治疗组的抑郁情绪及认识水平会明显的改善,特别是EPDS分数的改善明显高于对照组^[14-15]。另外,本研究中TMS产生的高效缓解效应应该是得益于个体化DLPFC靶点、治疗时最佳的间隔时间(可能对神经突触的长时程增强产生累积效应)、每次治疗用1800个脉冲(经典疗法为600脉冲)、个性化的静息态运动阈值等因素。

在本次TMS治疗之后,杏仁核、脑岛和额叶皮质的半球间连接增加,这表明TMS治疗可能是通过增加半球间有效功能连通性来发挥作用^[16]。另外,有趣的是,我们发现左右侧脑岛之间连接的增加可能与产后抑郁症状的改善有关(表现为EPDS量表评分降低)。这些发现与之前的研究结论一致,大脑的显著网络在产后抑郁发病过程中扮演重要角色,其主要参与处理突发事件及情绪的调节^[17]。而脑岛的功能异常会破坏SN、DMN等多个脑网络之间的交互效率,个体化的TMS治疗可能会调控脑网络之间的连接以缓解临床症状。

这项研究存在几个方面的局限性。首先,这项研究的样本量小,未来需要更大的临床样本验证结论的稳定性。其次,我们只探索了大脑半球间的功能连接,没有充分考虑到结构连接、以及其他静态或动态功能连接,在未来的研究中我们应充分考虑这些局限因素将会增加结果的可靠性。最后,在本研究中并非所有PPD患者在TMS治疗后都表现临床缓解现象,未来应该进一步探索其临床异质性的基本机制。

参考文献

- [1] Deligiannidis KM, Fales CL, Kroll-Desrosiers AR, et al. Resting-state functional connectivity, cortical GABA, and neuroactive steroids in peripartum and peripartum depressed women: a functional magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*. 2019; 44: 546-54.
- [2] Yator O, John-Stewart G, Khasakhala L, et al. Preliminary Effectiveness of Group Interpersonal Psychotherapy for Young Kenyan Mothers With HIV and Depression: A Pilot Trial. *American Journal of Psychotherapy*. 2022; 75: 89-96.
- [3] Ward HB, Fromson JA, Cooper JJ, et al. Recommendations for the use of ECT in pregnancy: literature review and proposed clinical protocol. *Archives of Womens Mental Health*. 2018; 21: 715-22.
- [4] Di Iorio R, Rossi S, Rossini PM. One century of healing currents into the brain from the scalp: From electroconvulsive therapy to repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropsychiatric disorders. *Clinical Neurophysiology*. 2022; 133: 145-51.
- [5] Stickel S, Wagels L, Wudarczyk O, et al. Neural correlates of depression in women across the reproductive lifespan - An fMRI review. *Journal of Affective Disorders*. 2019; 246: 556-70.
- [6] Mao N, Che K, Xie H, et al. Abnormal information flow in postpartum depression: A resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Affective Disorders*. 2020; 277: 596-602.
- [7] Cole EJ, Phillips AL, Bentzley BS, et al. Stanford Neuromodulation Therapy (SNT): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*. 2022; 179: 132-41.
- [8] Silverman ME, Loudon H, Liu X, et al. The neural processing of negative emotion postpartum: a preliminary study of amygdala function in postpartum depression. *Archives of Womens Mental Health*. 2011; 14: 355-9.
- [9] Chase HW, Moses-Kolko EL, Zavallos C, et al. Disrupted posterior cingulate-amygdala connectivity in postpartum depressed women as measured with resting BOLD fMRI. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. 2014; 9: 1069-75.
- [10] Zheng J-X, Chen Y-C, Chen H, et al. Disrupted Spontaneous Neural Activity Related to Cognitive Impairment in Postpartum Women. *Frontiers in Psychology*. 2018; 9.
- [11] Bak Y, Nah Y, Han S, et al. Altered neural substrates within cognitive networks of postpartum women during working memory process and resting-state. *Scientific Reports*. 2020; 10.
- [12] Phillips ML, Schmithorst VJ, Banihashemi L, et al. Patterns of Infant Amygdala Connectivity Mediate the Impact of High Caregiver Affect on Reducing Infant Smiling: Discovery and Replication. *Biological Psychiatry*. 2021; 90: 342-52.
- [13] Steenland MW, Trivedi AN. Association of Medicaid Expansion With Postpartum Depression Treatment in Arkansas. *JAMA health forum*. 2023; 4: e225603-e.
- [14] Myczkowski ML, Dias AM, Luvisotto T, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on clinical, social, and cognitive performance in postpartum depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2012; 8: 491-500.
- [15] Peng L, Fu C, Xiong F, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on depression symptoms and cognitive function in treating patients with postpartum depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychiatry Research*. 2020; 290.
- [16] Pacheco F, Guiomar R, Brunoni AR, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation in decreasing depression symptoms during the peripartum period: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*. 2021; 140: 443-60.
- [17] Li B, Zhang S, Li S, et al. Aberrant resting-state regional activity in patients with postpartum depression. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2023; 16.

(收稿日期: 2023-03-07)

(校对编辑: 姚丽娜)