

Research Progress of rTMS Treatment on Negative Emotional Attention Bias and Serum Inflammatory Factors in Patients with Depression

Wang Xiying* Sui Yuxiu Dai Zhiping

Brain Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing

Abstract: In patients with depression, negative information attention bias exists not only in the prodrome and the onset of the disease, but also in the remission stage. Cognitive impairment with negative information attention bias as the core may be an important residual symptom of depression in remission and may play a key role in the recurrence of depression. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has a clear effect on the improvement of negative cognition of depression, which needs to be further explored to provide a scientific basis for the etiology and treatment of depression.

Key words: rTMS; Depression; Negative emotional attention bias; Research progress

Received: 2020-12-24; Accepted: 2020-12-21; Published: 2020-12-30

rTMS 治疗对抑郁症患者负性情绪注意偏向及血清炎性因子影响的研究进展

汪西莹* 隋毓秀 戴志萍

南京医科大学附属脑科医院, 南京

邮箱: zjtno5@163.com

摘 要: 抑郁症患者负性信息注意偏向不仅存在于疾病的前驱期、发作期, 同时还持续存在于其缓解期。

文章引用: 汪西莹, 隋毓秀, 戴志萍. rTMS 治疗对抑郁症患者负性情绪注意偏向及血清炎性因子影响的研究进展 [J]. 中国心理学前沿, 2020, 2 (12): 1307-1312.

<https://doi.org/10.35534/pc.0212102>

以负性信息注意偏向为核心的认知功能损害可能是抑郁症缓解期的重要残余症状，其在抑郁症复发中可能起到非常关键的作用。重复经颅磁刺激治疗（rTMS 治疗）对抑郁症负性认知改善具有明确的效果，有待进一步深入探究，为抑郁症的病因和治疗研究提供科学依据。

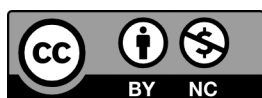
关键词：rTMS；抑郁症；负性情绪注意偏向；研究进展

收稿日期：2020-12-24；录用日期：2020-12-21；发表日期：2020-12-30

Copyright © 2020 by author (s) and SciScan Publishing Limited

This article is licensed under a [Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



抑郁症是一组反复发作、严重危害身心健康的情感性精神障碍，主要临床表现是情绪低落，快感、愉悦感消失。现患病率为 11.3%，终身患病率为 17.1%，是世界第四大疾患。目前全球疾病负担率上升到第二位。缺乏及时有效的治疗，抑郁症可呈进行性加重表现。因此，针对抑郁症的病因与治疗的研究具有较强的科学价值和社会价值。

1 抑郁症的认知理论模型

抑郁症病因复杂，至今发病机制未明，现有研究认为抑郁症是在生物—社会—心理多种因素及多个机制的共同作用下所产生^[1]。20 世纪 60 年代早期，美国精神病学家贝克提出认知理论模型，该模型认为抑郁症患者在情绪模式主导下进行相关的信息处理，其所使用的图式是消极的，患者在认知过程中自动过滤、去除了积极信息，只保存负性信息，并对该负性信息产生固着。使得患者在情绪的自我调节方面存在困难^[2]。另一方面，当抑郁症图式存储保留在长时记忆中，该系统一旦被激活就会引导认知加工过程朝着“情绪一致”的刺激方向发展，并将消极信念保存在自动思维中，导致了认知偏向产生，即负性情绪信息注意偏向的产生^[3]。该模型解释了抑郁症的易感性、发病原因以及复发原因。

2 抑郁症的注意偏向障碍

关于情绪是如何影响到注意的，有关理论解释为多个“偏向”存在竞争的结果，在心境障碍的研究中情绪和注意偏向特别重要。注意偏向指个体在面对多种刺激时，只注意到其中一些特定刺激的现象^[4]。注意资源的分配以及效率的改变是众多心理障碍的普遍机制^[5]。不同的心理疾病通常会表现出不同的注意模式，抑郁症患者常常出现对消极信息的注意解除困难的情况。Leppnen 发现^[6]，抑郁症与情绪面孔处理中的负性偏向有关，与远离开心面部表情和减少知觉快乐面部表情敏感度有关。Duque^[7]让抑郁症患者和正常被试完成眼动追踪任务，以评估在情绪面孔的处理过程中视觉注意的不同成分（注意定位

和维持), 结果发现抑郁症患者对悲伤面孔第一次注视时间和总共注视时间均长于正常被试, 并指出注意偏向可能与抑郁症状的严重程度有关。谢思思^[8]用情绪 Stroop 试验对首发型抑郁症患者进行注意偏向研究, 结果发现, 与正常组相比患者对负性词存在明显的注意偏向。刘明矾^[9]通过分析复发性抑郁缓解期个体对悲伤和高兴两种情绪面孔的眼动指标发现, 抑郁缓解期的个体最初对高兴面孔产生注意偏向, 对悲伤面孔则表现出注意逃避。李雯^[10]使用情绪词识别 GO/NO-GO 测验发现, 抑郁症患者存在心境一致性偏向, 即被试一直存在负性注意偏向。

3 抑郁症注意偏向的遗传学研究

基因遗传学研究发现, 负性信息注意偏向与抑郁症患者遗传候选基因 5-羟色胺转运体启动子区 (Serotonin Transporter Genepromoter Region, 5-HTTLPR) 基因多态性显著相关^[11-12]。近期的神经影像学研究发现 Almeida 等人^[13]采用正性图片刺激发现 MDD 患者杏仁核与内侧眶额皮质的功能连接异常增强; Perlman 等人^[14]发现 MDD 患者在负性情绪刺激时, 杏仁核与岛叶的功能连接显著下降。在给予被试负性图片/文字刺激时, MDD 患者的杏仁核、喙侧扣带回、岛叶前侧以及腹侧纹状体的脑活动相较正常被试显著增强, 而背侧前额叶及背侧纹状体的活动则显著减弱; 而在给予被试正性刺激时, MDD 患者的背侧前额叶与纹状体的活动显著减弱^[15]。另外, 其他有神经影像学研究表明, 患有抑郁症的个体应对悲伤面孔时表现为左壳核、左海马旁回/杏仁核和右梭状回活动的线性增加, 应对开心面孔时杏仁核等区域的活动则会显著降低^[16]。这些研究结果提示, 负性情绪信息注意偏向可能是 MDD 的一种特质性特征 (Trait Characteristic), 而非状态性特征 (State Characteristic)。

4 抑郁症的细胞因子研究

近年来研究发现细胞因子作为神经、内分泌和免疫三大系统之间信息交流的重要物质, 在抑郁症发病中起重要作用^[17]。IL-1 β 是抑郁症中起关键作用的炎症因子, IL-1 β 增高能促使肾上腺皮质激素释放激素活性增高, 导致下丘脑—垂体—肾上腺轴活动过度及脑内 5-HT、NE、乙酰胆碱代谢障碍, 产生抑郁、焦虑症状^[18]。IL-18 结构与 IL-1 相同, 可诱导 IL-1 β 及 TNF- α 等致炎细胞因子生成, 与抑郁行为和认知功能损害密切相关。IL-4、IL-10 主要由 Th2 淋巴细胞分泌产生的抗炎细胞因子, 在抵抗免疫应答抗体产生和前炎症细胞因子的释放, 在维持细胞因子网络平衡中起重要作用^[19]。研究发现抑郁症患者血浆促炎性细胞因子水平较正常者明显升高, 而经抗抑郁药物治疗后, 其抑郁症状改善, 这些血浆细胞因子水平也明显降低^[20]。调节血清细胞因子浓度变化可作为抑郁症诊断和判断疾病严重程度及疗效评估指标。

5 rTMS 治疗与抑郁症认知改善

负性注意偏向影响抑郁患者处理信息的各个方面^[21]。负性信息认知加工偏向是抑郁发生、发展与维持的核心认知因素, 其主要假设是抑郁患者总是偏向于注意和加工与其心境一致 (Mood-congruent) 的负性情绪信息, 从而导致各种临床症状, 如抑郁心境、快乐丧失、价值感低下等^[22], 对积极信息缺

少注意,这意味着抑郁个体缺少对作为一种战略或者防护缓冲的积极信息的注意偏向^[23]。早期的临床研究主要关注于认知加工偏向在抑郁发生过程中的作用,而近期的临床证据一致性地表明,抑郁症患者负性信息注意偏向不仅存在于疾病的前驱期、发作期,同时还持续存在于其缓解期^[24]。综合上述研究结果,以负性信息注意偏向为核心的认知功能损害可能是抑郁症缓解期的重要残余症状,其在抑郁症复发中可能起到非常关键的作用。因此如果能矫正抑郁症患者的负性认知偏向,那么将对抑郁症的治疗起到很好的治疗效果。

目前抑郁症治疗以药物为主,常用的抗抑郁剂主要基于单胺类假说,研究表明,有相当数量的患者药物治疗效果并不理想^[25],因此非药物治疗手段受到越来越多的关注。非药物治疗除了心理治疗外,目前以无抽搐电休克治疗(MECT)与重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)为代表的物理治疗,在临床应用越来越广泛^[26]。应用最广的虽然是 MECT,但遗憾的是 MECT 在短期内对患者认知功能有着严重影响。与无抽搐电休克治疗相比,因无创无痛、操作便捷、安全可靠、病人经济负担适宜这些优点,也越来越受到重视。1993 年 Hoflich 首先采用 rTMS 治疗 2 例重度抑郁症患者,发现可以有效改善患者抑郁症状^[27]。到目前为止,rTMS 已被美国 FDA 批准和认可,广泛地应用于对抑郁症的治疗,被称为在神经精神疾病领域中,发展至 21 世纪的又一项重要的研究和治疗工具^[28]。近年来随着这一治疗技术的发展,重复经颅磁刺激对抑郁症患者认知功能的治疗的研究越来越多。国外 Conca 等报道,rTMS 可有效地改善抑郁症患者的额区的血流和脑代谢,进而对抑郁症患者的抑郁症状起到改善作用^[29]。这一研究结果,可能基于 rTMS 的治疗机制,如 rTMS 对左背侧前额叶皮质进行高频刺激,可使神经元的代谢增加,也有研究认为 rTMS 可增加纹状体及海马多巴胺递质的释放。Hansen^[30]等针对 60 名抑郁发作的患者进行了研究,实验采用 LFrTMS 与 ECT 治疗的随机、对照的研究方式,治疗周期为 3 周,研究结果显示,rTMS 与 ECT 治疗抑郁症,均具有显著抗抑郁疗效。这一研究结果也表明重复经颅磁刺激治疗抑郁症具有明确的效果,同时和 ECT 治疗相比,对抑郁症患者的认知功能的副作用较少。

既往已有不少研究发现 rTMS 可以改善抑郁症患者的认知功能^[31-32],但主要局限于记忆、执行、计算和理解判断等狭义的认知功能。张永珍等^[33]采用 rTMS 对 69 名单相抑郁症患者进行研究,发现其能有效改善威斯康辛卡片分类测验成绩,提高即刻记忆、言语总分,反应认知功能得到改善。甘景梨等人的研究^[34]也表明,rTMS 治疗首发抑郁症患者对其执行功能改善更显著。rTMS 对抑郁症患者负性情绪注意偏向的影响如何,目前少有研究报道。rTMS 治疗与抑郁症患者负性情绪注意偏向及血清炎症因子的相互关系有待进一步深入探究,为抑郁症的病因和治疗研究提供科学依据。

项目基金

南京医科大学面上项目(NMUB2018207)。

参考文献

- [1] 朱敏. 浅谈抑郁症的病因学研究进展[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(9): 158-159.
- [2] Joormann J, Stanton C H. Examining emotion regulation in depression: A review and future directions[J]. Behav Res Ther, 2016, 86: 35-49.

- [3] Gotlib I H, Krasnoperova E, Yue D N, et al. Attentional biases for negative interpersonal stimuli in clinical depression [J]. *J Abnorm Psychol*, 2004, 113 (1): 127-135.
- [4] Mingtian Z, Xiongzhao Z, Jinyao Y, et al. Do the early attentional components of ERP reflect attentional bias in depression? It depends on the stimulus presentation time [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122 (7): 1371-1381.
- [5] Columbus A X. *Advances in Psychology Research* [M]. New York: Nova Science Publishers, 2017: 85-158.
- [6] Leppnen J M. Emotional information processing in mood disorders: A review of behavioral and neuroimaging findings [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2006, 19 (1): 3.
- [7] Duque A, Vázquez 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.
- [8] 谢思思, 程丽. 首发抑郁患者对情绪词注意偏向相关研究 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23 (1): 40-42.
- [9] 刘明矾, 徐西良. 复发性抑郁缓解期个体对情绪面孔注意偏向的眼动研究 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24 (9): 824-827.
- [10] 李雯. 抑郁症患者情绪词识别对照研究 [J]. *临床精神医学杂志*, 2007, 17 (4): 237-238.
- [11] Beevers C G, Ellis A J, Wells T T, et al. Serotonin transporter gene promoter region polymorphism and selective processing of emotional images [J]. *Biol Psychol*, 2010, 83 (3): 260-265.
- [12] Gibb B E, Benas J S, Grassia M, et al. Children's attentional biases and 5-HTTLPR genotype: potential mechanisms linking mother and child depression [J]. *J Clin Child Adolesc Psychol*, 2009, 38 (3): 415-426.
- [13] Almeida JR, Versace A, Mechelli A, et al. Abnormal amygdala prefrontal effective connectivity to happy faces differentiates bipolar from major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 66 (5): 451-459.
- [14] Perlman G, Simmons A N, Wu J, et al. Amygdala response and functional connectivity during emotion regulation: a study of 14 depressed adolescents [J]. *J Affect Disord*, 2012, 139 (1): 75-84.
- [15] Hamilton J P, Etkin A, Furman D J, et al. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of baseline activation and neural response data [J]. *Am J Psychiatry*, 2012, 169 (7): 693-703.
- [16] Thomas E, Elliott R, McKie S, et al. Interaction between a history of depression and rumination on neural response to emotional faces [J]. *Psychol Med*, 2011, 41 (9): 1845-1855.
- [17] Irwin M R, Miller A H. Depressive disorders and immunity: 20 years of progress and discovery [J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21 (4): 374-383.
- [18] 文佑芳, 邱堂威, 彭红星, 等. MECT 对抑郁患者血浆白细胞介素的影响 [J]. *现代预防医学*, 2013, 40 (1): 179-180, 183.
- [19] Henry C J, Huang Y, Wynne A, et al. Minocycline attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced neuroinflammation, sickness behavior, and anhedonia [J]. *J Neuroinflammation*, 2008, 5 (15): 1-14.
- [20] 田博, 刘彬. 抗抑郁药物对抑郁患者血清细胞因子的影响 [J]. *精神医学杂志*, 2012, 25 (6): 430-431.
- [21] Clark D A, Beck A T. Cognitive theory and therapy of anxiety and depression: convergences with neurobiological findings [J]. *Trends Cogn Sci*, 2010, 141: 418-424.

- [22] Rj B, Mb K. Course and outcome of depression, In Handbook of Depression [Z] . New York: Guilford: 2009, 23–43.
- [23] 王曼, 陶嵘, 胡妹靖, 等. 注意偏向训练一起源—效果与机制 [J] . 心理科学进展, 2011, 19 (3) : 390–397.
- [24] Browning M, Holmes E A, Charles M, et al. Using Attentional Bias Modification as a cognitive Vaccines Against Depression [J] . Biological Psychiatry, 2012, 72 (7) : 572–5.
- [25] McIntyre R S, Filteau M J, Martin L, et al. Treatment –resistant depression: Definitions, review of the evidence, and algorithmic approach [J] . J Affect Disord, 2014, 156 (5) : 1–7.
- [26] Eizenman M, Lawrence H Y, Grupp L, et al. A naturalistic visual scanning approach to assess selective attention in major depressive disorder [J] . Psychiatry Res, 2003, 118 (2) : 117–128.
- [27] Holtzheimer P E, Avery D, Schlaepfer T E. Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation [J] . Br J Psychiatry, 2004, 184 (6) : 541–542.
- [28] 廖力维, 王继军. 重复经颅磁刺激治疗精神障碍作用机制 [J] . 中国神经精神疾病杂志, 2013, 39 (9) : 573–577.
- [29] 彭红军, 李凌江, 郑会蓉. 反复经颅磁刺激治疗对难治性抑郁症白质微结构整合水平的影响 [J] . 中国临床心理学杂志, 2013, 21 (4) : 528–531.
- [30] 白冰, 张朝辉. rTMS 治疗抑郁症认知功能障碍的研究进展 [J] . 临床心身疾病杂志, 2014, 20 (1) : 65–67.
- [31] Lage C, Wiles K, Shergill S S, et al. A systematic review of the effects of low –frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition [J] . J Neural Transm (Vienna) , 2016, 123 (12) : 1–12.