

精神分裂症脑成像专题

精神分裂症物理治疗机制及其神经成像研究进展

罗 程 尧德中

【摘要】 近年来,脑影像成像技术飞速发展,极大地推动了临床神经精神疾病的研究进展。多模态脑成像技术已经发现精神分裂症患者存在广泛的功能连接异常。包括电抽搐治疗、经颅磁刺激治疗在内的物理治疗已经应用于临床,特别是对难治性精神分裂症的治疗。但是这些物理治疗的作用机制尚不明确。本文就精神分裂症物理治疗机制及脑成像研究方面进行了文献综述。综合多种无创的神经成像方法可以纵向研究物理治疗对难治性精神分裂症起效机制,对于指导临床治疗方案的制定及疗效评价均有重要的科学意义及临床价值。

【关键词】 精神分裂症;电抽搐治疗;经颅磁刺激;神经成像

中图分类号:R749.3

文献标识码:B

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.06.001

Review of mechanism and neuroimaging researches of physical therapy in schizophrenia

LUO Cheng^{1,2}, YAO De-zhong^{1,2}

¹Key Laboratory for NeuroInformation of Ministry of Education, School of Life Science and Technology, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China

²Center for Information in Medicine, International Joint Research Center for neuroInformation (Ministry of Science and Technology of China), University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610054, China

【Abstract】 Recently, the clinical psychiatric researches have been deeply developed in accompany with the increasing neuroimaging techniques. Many of functional disconnections of brain were observed in the patients with schizophrenia. The physical therapy, including electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation, has been used in the clinical practice of psychosis, especially in the treatment of refractory schizophrenia. The mechanism of these approaches is unclear till now. In this review, the mechanism of the electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in refractory schizophrenia, as well as their neuroimaging investigation were summarized based on the references. In conclusion, the multi-model neuroimaging provided an effective tools to investigate the longitudinal effects of the physical therapy on the refractory schizophrenia, moreover, the in-depth observation would be helpful to define the therapy protocols and evaluate the curative effect in refractory schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Electroconvulsive therapy; Transcranial magnetic stimulation; Neuroimaging

精神分裂症脑成像专题——罗程副教授简介



罗程,工学博士,电子科技大学副教授,现任高场磁共振脑成像四川省重点实验室(电子科技大学)副主任,国际脑图谱组织(OH-BM)会员。2012-2013年在加拿大麦吉尔大学(McGill

University)蒙特利尔神经研究所做博士后。

目前主要研究方向为多模态磁共振成像方法学研究,及其在临床神经精神疾病。已在国外重要学术期刊发表SCI收录论文40余篇(其中影响因子>5的论文12篇),参编国外英文专著1部。这些著作已被引用900余次(Google Scholar)。目前正在主持国家自然科学基金面上项目2项。

精神分裂症(Schizophrenia)是一种病因未明的高致残性重性精神障碍,患病率约占总人口的1%,占住院精神病患者的50%左右^[1]。精神分裂症的临床症状复杂多样,主要表现为感知、思维、情感、行为等多方面的障碍和精神活动与环境的不协调,也有包括注意、记忆和执行功能障碍等在内的认知功能缺陷。精神分裂症的临床治疗首选氯氮平、利培酮等药物治疗方案。70%左右的患者经持续正规的药物治疗后,症状能得到有效控制,但仍有约30%的患者由于对药物的耐受性较差或副作用严重等原因,最终发展为难治性精神分裂症^[2]。如何有效治疗难治性精神分裂症是临床精神科医师面临的挑战。

物理治疗包括电抽搐治疗(electroconvulsive therapy, ECT)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)和迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)等,也是治疗精神疾病的主要方法。特别是ECT和TMS对严重的难治性精神分裂症具有较好的疗效,目前是临床治疗的一个重要手段。因此,这里主要针对电抽搐治疗和经颅磁刺激两类常用的物理治疗方法,从其治疗难治性精神分裂症的潜在机制和脑影像研究文献进行综述。

1 ECT治疗精神分裂症的机制

ECT主要通过短暂、适量的电流刺激大脑,诱发患者大脑皮层广泛性自发放电,引起全身性痫样大发作,从而达到控制精神症状的效果^[3]。为降低传统ECT常见的骨折、脑损害、甚至死亡等副作用,临床上通常使用改良型电抽搐治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT),即在ECT的基础上引入麻醉剂与肌松剂,同时确保临床疗效。MECT具有起效快、疗效好等优点^[4-6]。国内临床精神科于80年代中期开始推广MECT技术,并逐渐成为标准治疗方案。据文献估计,我国住院精神疾病患者中,约6%需接受MECT治疗,每年进行MECT的精神疾病患者约15万;其中精神分裂症占70%左右^[7-8]。由此可见,MECT仍然是难治性精神分裂症等严重

精神疾病的重要治疗手段^[9]。

经过近60年的临床实践证实,MECT对难治性精神分裂症是一种有效的治疗手段,但其起效机制至今仍未明确^[3-10]。而且,MECT疗效也与多种因素相关,如电刺激的部位、波形、能量、频度、麻醉剂的选择、是否与药物合并治疗、MECT的持续治疗及维持治疗等^[11-12]。最近的一项大样本临床研究发现,在对精神分裂症患者进行MECT治疗一周后的疗效评估中,双侧额叶电极刺激对临床表现的改善要优于双侧颞叶电极的刺激^[13]。另外,MECT疗效的个体差异较大,且可能对患者产生短期的认知功能损害^[14]。如何根据患者的个体特征制定最佳MECT治疗方案是目前困扰临床决策的关键。因此,研究MECT的作用机理,不仅有助于改善MECT的临床治疗方案,更有助于深入理解精神分裂症的病理机制,对难治性精神分裂症的治疗及干预具有重要的临床意义。

很多研究从电刺激直接作用的关键脑区、电刺激后痫样发作及发作间期的作用以及神经递质神经内分泌等不同的角度对MECT的作用机制进行了研究,提出不同的理论假设。目前盛行的主要有3种理论:泛化发作理论、神经内分泌理论和神经营养因子作用理论。

泛化发作理论认为ECT的疗效主要依赖于刺激电流是否成功诱发病样泛化发作。痫样放电泛化特征可通过心率和脑电(EEG)特征,如痫样棘波的幅度、相干性、发作后抑制等参数进行评估^[15]。Ottosson^[16]首先报道泛化发作对ECT的疗效很关键,并指出没有成功诱导显著的泛化发作即亚抽搐刺激治疗的抗抑郁效果很弱甚至无效,与伪治疗无明显区别。Abrams等^[17]发现双侧比单侧电极放置可诱发更明显的癫痫泛化,其疗效更好。癫痫泛化程度越大,脑干的激活越强。有研究采用单光子发射计算机断层成像(single photon emission computed tomography, SPECT)技术探测ECT治疗期间的脑代谢情况,发现由治疗引起的皮层-丘脑环路的激活程度与ECT的疗效相关^[18]。在广泛皮层脑区间,有研究从生物物理的角度,发现脑白质纤维上的各向异性的电导性影响ECT的电场分布,从而影响不同纤维连接的脑区,导致不同的临床效果^[19]。这些研究提示ECT作用于皮层-丘脑环路导致了癫痫样泛化发作,而整个环路受到的影响越显著疗效越好。

神经内分泌理论认为ECT通过恢复神经内分

项目基金:国家自然科学基金(81471638);国家重大科学仪器设备开发专项项目(2013YQ490859)

作者单位:610054 成都,电子科技大学生命科学与技术学院,神经信息教育部重点实验室;610054 成都,电子科技大学信息医学研究中心,神经信息国际联合研究中心(科技部)

通信作者:罗程, E-mail: chengluo@uestc.edu.cn

泌失调而起效。在精神分裂症患者中皮质醇和其他几个激素的过量或缺乏会诱发躁狂或抑郁状态。Abrams 等^[17]提出间脑刺激是 ECT 治疗重度抑郁起效的先决条件。Fink 等^[20]认为 ECT 导致下丘脑多肽类物质的持续释放,从而调节患者的睡眠、食欲、情绪等向正常转换。ECT 还可以诱发多种激素释放,如催乳素、促肾上腺皮质激素、精氨酸抗利尿激素等。这些神经内分泌涉及的脑区较为广泛。Jansson 等^[21]发现室旁核、视上核、腹内侧核等区域的神经激活增加与内皮细胞增殖增加相关。室旁核和视上核的神经元产生神经肽催产素及精氨酸抗利尿激素,前者具有抗焦虑特性,后者与促肾上腺皮质激素协作,调节神经内分泌。神经内分泌系统涉及诸多脑区,阐明这些脑区之间的相互关系,尤其是癫痫样泛化发作诱导的大脑内生化改变的时间动力学过程,对 ECT 作用机制的神经生物理论极为重要。

神经营养因子作用理论认为,边缘系统的癫痫样放电诱发类神经营养因子效应是 ECT 起效的关键。在 ECT 刺激正常大鼠后,发现海马齿状回表现出神经再生,该效应可以持续 3 个月^[22];而且在成年非人灵长类动物上 ECT 刺激也发现相同结果^[23]。Chen 等^[24]发现大鼠在电休克之后,海马 CA1 区的突触浓度及突触数量增加,表明电休克会导致海马突触再生。由于高浓度皮质醇抑制海马神经再生,Hellstern 等^[25]给大鼠注入完全能达到阻止齿状回的神经再生的高剂量皮质脂酮后进行重复的 ECT 刺激,结果海马神经再生恢复至正常水平,这一现象也得到临床证实。ECT 刺激后,边缘结构(海马、内嗅皮层)的神经营养因子 BDNF 的表达显著高于其它脑区^[26]。最近一项基于 MRI 的研究发现 ECT 治疗后双侧海马体积显著增加,但是双侧前额叶皮层体积显著降低,推测更多的脑区参与了 ECT 效果^[27]。这些研究结果都支持 ECT 诱发类神经营养因子效应,而且可能涉及到一些特定的脑结构,如海马等。

泛化发作假设强调了抽搐发作的重要性及其对广泛脑区的功能影响。神经内分泌假设关注到抽搐发作导致神经激素的释放,通过对大量效应脑区的影响,改善神经内分泌失调,从而调节患者的睡眠、食欲、情绪等向正常转换。第三个假设则关注神经再生,即新神经元及神经胶质的增生;ECT 可使边缘系统(海马)的神经再生能力恢复至正常水平,这可能提示 ECT 存在一些重要的使治疗起效的效应区。

但是,这些机制假设多数是来源于动物实验研究,而临床数据仅有少数几个患者组的报告,并不能有效表征精神分裂症或重度抑郁等人类精神疾病的疗效机制。在患者中进行无创的机制研究对探索 ECT 的治疗价值具有重要意义。

2 TMS 的治疗机制

TMS 通过将弱的电流诱导如大脑皮层,使神经元去极化,从而使神经元的活动发生改变,是一种新型的、无创的对脑皮质进行直接刺激的治疗手段^[28]。通常所说的重复经颅磁刺激(repeated TMS, rTMS)就是指定位于同一脑区部位给予重复的磁刺激。rTMS 可以通过兴奋或一种局部神经环路从而易化或抑制与认知功能相关的网络^[29],因此对药物治疗效果不佳的精神分裂症患者的认知功能损害可能是一种具有重要作用的治疗干预措施。

早在 1985 年,Barke 等^[30]通过在人头颅特定部位给予磁刺激,测量大脑运动皮层连接和兴奋性。这种刺激基于电磁感应原理,利用交变电磁场产生感应电流作用于大脑皮层,引起突触末端神经活动,从而引起一系列脑内代谢、神经电位活动等生理功能反应。作为一种非药物治疗手段,rTMS 已被广泛应用于癫痫、帕金森、抑郁症、精神分裂症等多种神经精神疾病的治疗或研究^[31]。2008 年已被美国 FDA 正式批准为药物抵抗型抑郁症的治疗措施^[32-33]。

目前尽管精神分裂症的发病机制并不十分明确,越来越多的研究表明,rTMS 对精神分裂症幻听、阴性症状以及认知功能均有改善作用^[34]。幻听是精神分裂症的常见症状之一。目前一些研究发现低频(1Hz) rTMS 可能降低语言加工环路皮层的兴奋性,对精神分裂症幻听有较好的治疗效果。早期研究发现,采用低频 rTMS 对颞顶区域进行刺激治疗后,大部分患者的幻听症状明显减轻^[35-37]。2009 年,Vercaemmen 等^[38]采用低频(1Hz),90% MT 的 rTMS 参数将 38 例患者随机分为左侧颞顶叶区刺激组、双侧颞顶叶区刺激组和假刺激组,治疗时间超过 6 天,结果显示只有左侧 rTMS 治疗组幻觉频率明显减少。双侧 rTMS 组及左侧组阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评分均降低,而假刺激组无明显变化。2010 年一项荟萃分析^[39]对 7 个随机双盲对照临床实验进行分析,在 189 例患者中,105 例接受 rTMS 治疗,治疗参数均为 1Hz,左侧颞顶区(根据脑电图显示:T3P3, Wer-

nicke's area); 84 例患者接受假刺激作为对照。结果显示,对假刺激组而言,rTMS 的平均加权效应值为 0.54 ($P < 0.01$),总体治疗为中度有效。以上研究分析表明,rTMS 刺激部位多为左颞叶皮层,利用低频率刺激可以减少刺激脑区血流量,降低刺激脑区皮层的兴奋性,从而达到治疗幻听的目的。精神分裂症的阴性症状是思维贫乏、情感淡漠、意志缺乏等。患者的具体表现为生活懒散、行为退缩、对任何人和任何事物都缺乏兴趣爱好。目前研究结果表明高频 rTMS 治疗对精神分裂症阴性症状有一定改善。多个研究均报道对精神分裂症患者采用高频 rTMS 治疗后,治疗组阴性症状显著减少^[40-42]。2013 年,Prikryl 等^[43]对 MEDLINE 和 ISI Web of science 1998-2011 年的文献进行回顾,结果提示高频(10Hz)刺激对精神分裂症阴性症状有中度疗效($d = 0.43 \sim 0.68$)。以上研究结果表明,rTMS 对精神分裂症阴性症状有一定疗效,并且刺激部位多为前额叶,高频刺激可以提高刺激部位的代谢水平,增强刺激脑区兴奋性,从而改善阴性症状。认知功能障碍是精神分裂症的核心症状。长久以来,大部分精神分裂症患者在执行功能、言语记忆、注意力等方面存在认知损害。该损害可能是药物治疗的副作用,或继发的结果。2002 年 Yu 等^[44]对长期服用典型神经阻滞剂的慢性精神分裂症患者给予左侧前额叶高频(10Hz) rTMS 连续 5 天治疗,结果发现患者的认知功能得到了明显的改善。刘锐等^[45]对精神分裂症患者采用注意网络测验(Attention Network Test, ANT)和威斯康星卡片分类测试(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)评估 rTMS 真刺激和假刺激组的注意力和执行能力,结果发现 ANT 评分无明显差异,而 WCST 评分有变化,真刺激对患者执行功能有改善。然而目前就 rTMS 对精神分裂症认知损害的治疗缺少大样本分析,并且部分研究取得与之相反的结果,使得 rTMS 治疗认知损害存在争议。但是 rTMS 作为一种新的技术,应用时间不长,这个问题会随着样本量的增大,以而得到解决。

3 难治性精神分裂症的神经成像

精神分裂症具有较为广泛的临床精神症状,脑成像研究显示广泛的脑区受累及,也被认为是一种脑网络疾病^[46]。难治性精神分裂症作为一种特殊类型,也有脑成像研究尝试探索其特征性改变,由此判断治疗是否有效^[47]。下面从结构和功能两个方

面阐述神经成像的现状。

在精神分裂症的成像研究中,最一致的发现是精神分裂症患者存在前额叶皮层区的异常^[48-50]。最新研究发现难治性精神分裂症还存在着包括双侧额叶、顶叶等在内的广泛皮层厚度的降低,对比非难治性精神分裂症患者,发现左侧前额叶背外侧皮层厚度显著降低,推测这个改变可能是是否难治的一个指标^[47]。从结构网络上,也在精神分裂症患者中发现连接异常。基于形态学分析,Zhang 等^[51]在精神分裂症患者中发现了皮层-丘脑网络的失连接现象,而且改变涉及到的皮质区主要位于双侧额下回左颞叶和右侧顶枕叶区,推测皮层-丘脑网络可能是精神分裂症多种症状的结构基础,并支持精神分裂症是脑网络失连接疾病。脑白质连接的改变可以用弥散张量成像(DTI)进行测量,在精神分裂症中,比较一致的发现是额颞叶之间的白质连接减少是显著的结果^[52]。最近有 DTI 研究特别关注精神分裂症患者额叶的白质纤维特征,发现额中回和额下回与纹状体的白质纤维束连接异常^[53]。最近,Zhang 等^[54]利用 DTI 成像在首发未治疗的精神分裂症中构建了全脑的白质纤维网络,发现网络属性有显著的改变,且在额叶、顶叶及皮下结构中的白质连接降低,推测这些发现是精神分裂症的早期改变。这些研究显示精神分裂症存在广泛的结构以及结构连接的改变,也为用网络分析方法研究精神分裂症提供了证据支持。

利用功能连接分析,已经在精神分裂症患者中发现顶叶、颞叶和枕叶,包括皮层下核团等脑区连接的改变^[49,55-57]。对精神分裂症患者的全脑功能网络进行分析,发现其功能网络的聚类系数和局部效率均下降^[49],且患者脑网络中的 hub 节点数目更少,这可能导致精神分裂症患者的脑网络有更均匀的连接分布,使得患者在部分节点移除时仍能保持相应的功能^[58]。这些发现提示,精神分裂症的结构和功能网络的局部信息加工拓扑整合性均下降。Wolf 等^[59]在对难治性听觉言语幻觉的精神分裂症患者的静息态功能连接分析发现,在言语相关网络、注意执行网络中存在失连接现象。此外,在一些精神分裂症的任务态功能磁共振研究发现,在独立出任务因素后,患者仍表现出显著的激活下降,最显著的是额颞叶和额顶叶的激活^[60]。这些发现说明,在精神分裂症患者中存在普遍的、弥散性的全脑功能改变,这可能是精神分裂症广泛的认知缺陷的生理

基础。但这些功能的改变在各个组并不一致,每种功能异常可能涉及患者的某种表现。功能降低可能导致认知加工障碍,而功能的增加则可能反映了对内源性刺激的关注增加。

4 物理治疗前后的纵向神经成像研究

利用神经成像技术对精神分裂症患者进行了比较深入的研究,目前已有研究者对进行 MECT 和 TMS 治疗前后的神经影像对比研究,以探索这些物理治疗对精神疾病作用的机理。

TMS 治疗对精神分裂症中的某些难治性症状有效^[61]。从神经成像上来说,已有较多的研究者从脑结构和功能上进行研究,发现在精神分裂症患者中进行右侧前额叶背外侧的 5Hz - rTMS 治疗导致前额叶 - 海马网络的动力学改变。通过神经影像研究已经发现 MECT 治疗能在短期内减低患者额叶的弥散、代谢及其功能连接,部分脑区也出现体积的增加和神经生化代谢产物增多^[62]。从功能上来说,Perrin 等^[63]通过 fMRI 的功能连接分析发现 MECT 可以对脑功能产生较为持久的效应,能够在重度抑郁症患者中显著改变背外侧前额叶皮层的功能连接。Abbott 等^[64]也发现了 MECT 治疗后额叶网络间的功能连接显著改变。国内研究者 Gan 等^[65]用磁共振波谱(MRS)分析了难治性精神分裂症患者在 MECT 治疗前后丘脑和前额叶的生化物质代谢情况,发现丘脑和前额叶的 NAA/Cr 在治疗后显著增高,能够预测 MECT 的疗效。在脑结构上,Dukert 等^[27]分析 MECT 治疗前后脑结构形态学特征,发现 MECT 使海马和前额叶皮层的可塑性改变,推测更多的脑区参与了 MECT 治疗。大量关于抑郁症的 MECT 研究已经发现 MECT 治疗会导致灰质体积的增加,如海马杏仁核等内侧颞叶区和尾状核等,而且体积的改变在刺激同侧更为显著^[66]。治疗后灰质体积增加的神经生物学机制仍不清楚,主要的假设有^[67],一是神经可塑性:可塑性改变已经在动物模型中发现某些脑区如海马杏仁核额叶等的神经细胞轴突出芽、树枝状分支和突触再生等而得到证实^[68];另一个假设是某些脑组织对电流的反应出现了水肿^[69-70]。此外,另一个特别有意思的研究还发现在 MECT 治疗前的杏仁核的体积越大,患者 MECT 治疗的效果越好,建议杏仁核的体积可以作为 MECT 疗效的预测点。

在物理治疗的机制研究中,实验的设计,特别是

数据收集的时间节点也是一个重要指标。一般来说治疗前后的对比,采集治疗前和治疗结束后一周内为治疗前、后时间点,这样的设计能够获得治疗的短期效应,发现诸如上述的影像结果和临床指标的改变。也有研究者把观察期向后延伸,以观测中长期的治疗效应。Nordanskog 等^[71]观察了 ECT 治疗 6 个月和 12 个月的脑结构特征和临床神经心理评估指标,发现海马的体积在治疗后有显著的增高,但在 6 个月后显著的下降,几乎回到了治疗前的水平,而且体积下降的趋势持续到 12 个月后时间点。

5 结 语

总的来说,物理治疗作为一种治疗手段已经越来越多地应用于临床精神疾病的治疗中,特别是对难治性精神分裂症具有较好的疗效。但包括 MECT、TMS 在内的物理治疗机制仍不清楚。近年来发展起来的多模态的神经成像技术为研究这些治疗手段的神经生物学机制提供重要的手段。融合多种无创的神经成像方法,综合研究难治性精神分裂症及其物理治疗的机制,对指导临床治疗方案的制定及疗效评估均具有重要的科学意义及临床价值。

参 考 文 献

- [1] Beck AT, Rector NA, Stolar N, et al. Schizophrenia: cognitive theory, research and therapy[M]. Cambridge Univ Press.
- [2] Bustillo JR, Lauriello J, Horan WP, et al. The psychosocial treatment of schizophrenia: an update[J]. Am J Psychiatry 2001, 158(2): 163-175.
- [3] Bolwig TG. How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism[J]. Can J Psychiatry 2011, 56(1): 13-18.
- [4] Eranti S, Mogg A, Pluck G, et al. A randomized, controlled trial with 6-month follow-up of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy for severe depression[J]. Am J Psychiatry 2007, 164(1): 73-81.
- [5] George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial[J]. Arch Gen Psychiatry 2010, 67(5): 507-516.
- [6] Bajbouj M, Merkl A, Schlaepfer TE, et al. Two-year outcome of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression[J]. J Clin Psychopharmacol, 2010, 30(3): 273-281.
- [7] Tang YL, Jiang W, Ren YP, et al. Electroconvulsive therapy in China: clinical practice and research on efficacy[J]. J ECT, 2012, 28(4): 206-212.
- [8] Ren YP, Jiang W, Cotes RO, et al. Electroconvulsive therapy in China (II): research on the technical parameters and mechanism of action[J]. J ECT, 2012, 28(4): 213-218.

- [9] Sienaert P. What we have learned about electroconvulsive therapy and its relevance for the practising psychiatrist [J]. *Can J Psychiatry*, 2011, 56(1): 5-12.
- [10] Pompili M, Lester D, Dominici G, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review [J]. *Schizophr Res*, 2013, 146(1-3): 1-9.
- [11] Grover S, Mattoo SK, Gupta N. Theories on mechanism of action of electroconvulsive therapy [J]. *German J Psychiatry* 2005 8(1): 70-84.
- [12] 熊辉, 刘红霞. 无抽搐电休克联合氯氮平治疗难治性精神分裂症临床观察 [J]. *四川精神卫生* 2015 28(4): 348-350.
- [13] Phutane VH, Thirthalli J, Muralidharan K, et al. Double-blind randomized controlled study showing symptomatic and cognitive superiority of bifrontal over bitemporal electrode placement during electroconvulsive therapy for schizophrenia [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(2): 210-217.
- [14] Fink M. Electroconvulsive therapy resurrected: its successes and promises after 75 years [J]. *Can J Psychiatry* 2011, 56(1): 3-4.
- [15] Abrams R. Seizure Generalization and Unilateral Electroconvulsive Therapy [J]. *Convuls Ther*, 1991, 7(3): 213-217.
- [16] Ottosson JO. Experimental studies of the mode of action of electroconvulsive therapy: introduction [J]. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1960, 35(145): 5-6.
- [17] Abrams R, Taylor MA. Diencephalic stimulation and the effects of ECT in endogenous depression [J]. *Br J Psychiatry* 1976, 129: 482-485.
- [18] McNally KA, Blumenfeld H. Focal network involvement in generalized seizures: new insights from electroconvulsive therapy [J]. *Epilepsy Behav* 2004, 5(1): 3-12.
- [19] Lee WH, Deng ZD, Kim TS, et al. Regional electric field induced by electroconvulsive therapy in a realistic finite element head model: influence of white matter anisotropic conductivity [J]. *Neuroimage* 2012, 59(3): 2110-2123.
- [20] Fink M, Ottosson JO. A theory of convulsive therapy in endogenous depression: significance of hypothalamic functions [J]. *Psychiatry Res* 1980, 2(1): 49-61.
- [21] Jansson L, Wennström M, Johanson A, et al. Glial cell activation in response to electroconvulsive seizures [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009, 33(7): 1119-1128.
- [22] Madsen TM, Treschow A, Bengzon J, et al. Increased neurogenesis in a model of electroconvulsive therapy [J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(12): 1043-1049.
- [23] Perera TD, Coplan JD, Lisanby SH, et al. Antidepressant-induced neurogenesis in the hippocampus of adult nonhuman primates [J]. *J Neurosci* 2007, 27(18): 4894-4901.
- [24] Chen F, Madsen TM, Wegener G, et al. Repeated electroconvulsive seizures increase the total number of synapses in adult male rat hippocampus [J]. *Eur Neuropsychopharmacol* 2009, 19(5): 329-338.
- [25] Hellsten J, Wennström M, Mohapel P, et al. Electroconvulsive seizures increase hippocampal neurogenesis after chronic corticosterone treatment [J]. *Eur J Neurosci* 2002, 16(2): 283-290.
- [26] Sapolsky RM. Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(22): 12320-12322.
- [27] Dukart J, Regen F, Kherif F, et al. Electroconvulsive therapy-induced brain plasticity determines therapeutic outcome in mood disorders [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014, 111(3): 1156-1161.
- [28] George MS. Rapid transcranial magnetic stimulation (rTMS) - a potential new neuropsychiatric treatment [J]. *Biol Psychiatry*, 1996, 39(7): 46-46.
- [29] Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation - Diagnostic, therapeutic, and research potential [J]. *Neurology* 2007, 68(7): 484-488.
- [30] Barker AT, Jalilovic R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. *Lancet*, 1985, 1(8437): 1106-1107.
- [31] 范思海, 孙学礼, 郝重, 等. 重复经颅磁刺激治疗抑郁症的研究进展 [J]. *华西医学* 2009, 23(1): 172-173.
- [32] Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years [J]. *Neurophysiol Clin* 2006, 36(3): 157-183.
- [33] George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(4): 356-364.
- [34] Saba G, Schurhoff F, Leboyer M. Therapeutic and neurophysiological aspects of transcranial magnetic stimulation in schizophrenia [J]. *Neurophysiol Clin*, 2006, 36(3): 185-194.
- [35] Hoffman RE, Boutros NN, Hu S, et al. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia [J]. *Lancet*, 2000, 355(9209): 1073-1075.
- [36] Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, et al. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample [J]. *Biol Psychiatry*, 2005, 58(2): 97-104.
- [37] Poulet E, Brunelin J, Bediou B, et al. Slow transcranial magnetic stimulation can rapidly reduce resistant auditory hallucinations in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry* 2005, 57(2): 188-191.
- [38] Vercammen A, Kneegting H, Bruggeman R, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment-resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial [J]. *Schizophr Res*, 2009, 114(1-3): 172-179.
- [39] Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, et al. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders [J]. *J Clin Psychiatry* 2010, 71(7): 873-884.
- [40] Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study [J]. *Psychol Med*, 2004, 34(7): 1157-1163.
- [41] Goyal N, Nizamie SH, Desarkar P. Efficacy of adjuvant high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double-blind sham-controlled study [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neu-*

- roschi, 2007, 19(4): 464–467.
- [42] Stanford AD, Corcoran C, Bulow P, et al. High-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for the negative symptoms of schizophrenia: a case series [J]. *J ECT*, 2011, 27(1): 11–17.
- [43] Prikryl R, Kucerova HP. Can repetitive transcranial magnetic stimulation be considered effective treatment option for negative symptoms of schizophrenia? [J]. *J ECT* 2013, 29(1): 67–74.
- [44] Yu HC, Liao KK, Chang TJ, et al. Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia [J]. *Am J Psychiatry* 2002, 159(3): 494–495.
- [45] 刘锐, 王继军, 柳颢, 等. 重复经颅磁刺激治疗对精神分裂症认知功能影响的对照研究 [J]. *上海精神医学* 2008, 20(5): 257–260.
- [46] van den Heuvel MP, Fornito A. Brain networks in schizophrenia [J]. *Neuropsychol Rev* 2014, 24(1): 32–48.
- [47] Zugman A, Gadelha A, Assunção I, et al. Reduced dorso-lateral prefrontal cortex in treatment resistant schizophrenia [J]. *Schizophr Res* 2013, 148(1–3): 81–86.
- [48] Fornito A, Yoon J, Zalesky A, et al. General and specific functional connectivity disturbances in first-episode schizophrenia during cognitive control performance [J]. *Biol Psychiatry* 2011, 70(1): 64–72.
- [49] Liu Y, Liang M, Zhou Y, et al. Disrupted small-world networks in schizophrenia [J]. *Brain*, 2008, 131(4): 945–961.
- [50] Lynall ME, Bassett DS, Kerwin R, et al. Functional connectivity and brain networks in schizophrenia [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(28): 9477–9487.
- [51] Zhang Y, Su TP, Liu B, et al. Disrupted thalamo-cortical connectivity in schizophrenia: a morphometric correlation analysis [J]. *Schizophr Res* 2014, 153(1–3): 129–135.
- [52] Walterfang M, Wood SJ, Velakoulis D, et al. Neuropathological, neurogenetic and neuroimaging evidence for white matter pathology in schizophrenia [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006, 30(7): 918–948.
- [53] Quan M, Lee SH, Kubicki M, et al. White matter tract abnormalities between rostral middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus and striatum in first-episode schizophrenia [J]. *Schizophr Res* 2013, 145(1–3): 1–10.
- [54] Zhang R, Wei Q, Kang Z, et al. Disrupted brain anatomical connectivity in medication-naïve patients with first-episode schizophrenia [J]. *Brain Struct Funct* 2015, 220(2): 1145–1159.
- [55] Baker JT, Holmes AJ, Masters GA, et al. Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder [J]. *JAMA Psychiatry* 2014, 71(2): 109–118.
- [56] Chen X, Duan M, Xie Q, et al. Functional disconnection between the visual cortex and the sensorimotor cortex suggests a potential mechanism for self-disorder in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2015, 166(1–3): 151–157.
- [57] Duan M, Chen X, He H, et al. Altered basal ganglia network integration in schizophrenia [J]. *Front Hum Neurosci* 2015, 9: 561.
- [58] van den Heuvel MP, Mandl RC, Stam CJ, et al. Aberrant frontal and temporal complex network structure in schizophrenia: a graph theoretical analysis [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(47): 15915–15926.
- [59] Wolf ND, Sambataro F, Vasic N, et al. Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2011, 36(6): 366–374.
- [60] Yoon JH, Minzenberg MJ, Ursu S, et al. Association of dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and global function [J]. *Am J Psychiatry* 2008, 165(8): 1006–1014.
- [61] 李哲, 杜向东. 重复经颅磁刺激治疗精神分裂症阴性症状的研究进展 [J]. *四川精神卫生* 2015, 28(1): 84–88.
- [62] Abbott CC, Gallegos P, Rediske N, et al. A review of longitudinal electroconvulsive therapy: neuroimaging investigations [J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2014, 27(1): 33–46.
- [63] Perrin JS, Merz S, Bennett DM, et al. Electroconvulsive therapy reduces frontal cortical connectivity in severe depressive disorder [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109(14): 5464–5468.
- [64] Abbott CC, Lemke NT, Gopal S, et al. Electroconvulsive therapy response in major depressive disorder: a pilot functional network connectivity resting state fMRI investigation [J]. *Front Psychiatry*, 2013, 4: 10.
- [65] Gan JL, Li XQ, Duan HF, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of prefrontal lobe and thalamus in schizophrenics on modified electroconvulsive therapy [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2012, 92(29): 2063–2065.
- [66] Bouckaert F, De Winter FL, Emsell L, et al. Grey matter volume increase following electroconvulsive therapy in patients with late life depression: a longitudinal MRI study [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2015, 40(5): 140322.
- [67] Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J, et al. ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity [J]. *J ECT* 2014, 30(2): 143–151.
- [68] Inta D, Lima-Ojeda JM, Lau T, et al. Electroconvulsive therapy induces neurogenesis in frontal rat brain areas [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69869.
- [69] Nordanskog P, Dahlstrand U, Larsson MR, et al. Increase in hippocampal volume after electroconvulsive therapy in patients with depression: a volumetric magnetic resonance imaging study [J]. *J ECT* 2010, 26(1): 62–67.
- [70] Andrade C, Bolwig TG. Electroconvulsive therapy, hypertensive surge, blood-brain barrier breach, and amnesia: exploring the evidence for a connection [J]. *J ECT* 2014, 30(2): 160–164.
- [71] Nordanskog P, Larsson MR, Larsson EM, et al. Hippocampal volume in relation to clinical and cognitive outcome after electroconvulsive therapy in depression [J]. *Acta Psychiatr Scand* 2014, 129(4): 303–311.

(收稿日期: 2015-12-07)