

## 综述

## 重复经颅磁刺激在强迫症治疗中的应用

李璞玉, 王 振

上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030

**[摘要]** 目前, 有相当比例的强迫症患者通过药物治疗和心理治疗仍无法获得有效缓解, 研究者们把目光转向新的物理治疗方向, 特别是将重复经颅磁刺激作为难治性强迫症的辅助治疗手段。重复经颅磁刺激是一种非侵入性神经刺激技术, 目前已经有不少研究结果证明其治疗强迫症有效, 但在刺激靶点、参数设置等的选择上学界也存在争议。该文系统梳理了重复经颅磁刺激在治疗强迫症中的应用, 并讨论了目前治疗中存在的不足, 由此提出下一步的发展方向, 以期推进临床治疗相关进展。

**[关键词]** 重复经颅磁刺激; 强迫症; 辅助运动区; 背外侧前额叶皮质; 眶额回

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.12.023 **[中图分类号]** R749.059; R749.7 **[文献标志码]** A

## Application of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder

LI Pu-yu, WANG Zhen

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

**[Abstract]** At present, a considerable proportion of patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) cannot be effectively relieved by standard drug and psychotherapy, so researchers have turned their attention to new directions of physiotherapy. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), as an adjuvant therapy for refractory OCD, is a non-invasive nerve stimulation technique. Many studies have shown that rTMS is effective in the treatment of OCD. However, there were also disputes in the selection of stimulation targets, parameter settings and so on. This article systematically combs the setting and application of standard rTMS in the treatment of OCD, and comprehensive therapeutic effect of rTMS, and then discusses the deficiency of treatment so far, in order to put forward the future development direction and promote clinical treatment progress.

**[Key words]** repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS); obsessive-compulsive disorder (OCD); accessory motor area (SMA); dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC); orbital frontal cortex (OFC)

强迫症 (obsessive-compulsive disorder, OCD) 是一种以反复持久出现的强迫观念或强迫行为为主要特征的精神障碍, 中国人群中其终身患病率为 2.4%, 12 个月的患病率为 1.6%<sup>[1]</sup>; 患者的社会功能普遍受损, 生活质量大幅下降, 严重者丧失工作能力。

OCD 的临床治疗一直是精神科的难题, 其一线治疗包括选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs) 和认知行为疗法 (cognitive behavior therapy, CBT)。然而, 即使通过充分的治疗, 仍有 40% ~ 60% 的患者服用药物后没有显著效果, 或无法忍受药物不良反应; 而 25% 的 OCD 患者不依从 CBT 治疗方案, 且 CBT 一般与药物联用, 费用较高, 多数患者不能坚

持接受完整的 CBT 治疗<sup>[2-3]</sup>。因此, 研究者开始尝试将物理干预法用于 OCD 的治疗, 其中最被关注的是重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。

## 1 rTMS 概述

1985 年, Barker 等<sup>[4]</sup>创立经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)。经过十余年的探索, TMS 的刺激模式从单脉冲 TMS、双脉冲 TMS 逐步发展到 rTMS。1997 年, Greenberg 等<sup>[5]</sup>首次将 rTMS 应用于 OCD 的治疗研究。rTMS 是一种非侵入性的皮质调节工具, 通过电磁作用刺激皮质神经元。影响其调节作用的参数可分为 2 大

**[基金项目]** 上海市级医院新兴前沿技术联合攻关项目 (SHDC12018115), 上海市卫生计生系统优秀学科带头人培养计划 (2017BR058) (Emerging Advanced Technology Joint Research Project Conducted by Municipal Hospitals in Shanghai, SHDC2018115; Shanghai Municipal Human Resources Development Program for Outstanding Leaders in Medical Disciplines, 2017BR058)。

**[作者简介]** 李璞玉 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: Lipy81@163.com。

**[通信作者]** 王 振, 电子信箱: wangzhen@smhc.org.cn。

类:几何因素(线圈形状、方向等)和定时因素(刺激频率、持续时间等)<sup>[6]</sup>。其中,刺激频率是决定 rTMS 诱发兴奋性调节极性的主要因素,特定频率的 rTMS 脉冲序列能够诱导大脑皮质兴奋性,长期治疗可以改变神经细胞的突触可塑性<sup>[7-8]</sup>,从而持续调节生理、代谢和行为,改善患者症状。

根据刺激频率的不同,一般分为低频 rTMS (LF-rTMS) 和高频 rTMS (HF-rTMS)。低频脉冲 ( $\leq 1$  Hz) 可以降低局部代谢水平,抑制皮质活动;高频脉冲 ( $\geq 5$  Hz) 则导致局部代谢水平增高,加强皮质活动<sup>[9]</sup>。已有研究<sup>[10]</sup>提示 LF-rTMS 能有效抑制 OCD 患者过度激活的眶额-纹状体回路,提高其对无关信息和反应的有效控制能力。同时,LF-rTMS 在改善不同认知领域的执行功能和记忆方面都有显著作用<sup>[11]</sup>,故目前大部分研究都选择 LF-rTMS。rTMS 技术安全性高,不良反应少,目前在精神科已经得到了广泛的应用,如在抑郁症、精神分裂症和神经性厌食症等疾病的治疗中都进行了广泛探索<sup>[12]</sup>。其在 OCD 中也进行了较多的研究,但因研究参数设置、临床变量控制、测量范式等的差异,导致研究结论并不一致<sup>[13-14]</sup>。

## 2 rTMS 治疗 OCD 的常用刺激靶点

神经影像学研究提示 OCD 与皮质-纹状体-丘脑-皮质 (cortico-striato-thalamo-cortical, CSTC) 环路异常有关。CSTC 环路即大脑皮质将信号投射至纹状体,并通过苍白球将信号传递给丘脑,最终反馈回大脑皮质的神经环路<sup>[15]</sup>,涉及认知、情感、动机、运动等信息的处理,是执行个体行为控制功能的重要结构<sup>[16]</sup>。同时,一些临床试验发现 rTMS 与多个认知领域的改善有关<sup>[12]</sup>。神经生理学研究<sup>[17]</sup>表明,在 OCD 患者的大脑中,辅助运动区 (supplementary motor area, SMA)、背外侧前额叶皮质 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 和眶额回 (orbital-frontal cortex, OFC) 均处于过度激活状态。综合神经解剖、影像等多方证据,目前研究多以 SMA、DLPFC 和 OFC 这 3 个脑区作为刺激靶点。

### 2.1 SMA

SMA 位于额上回,包括 2 个解剖学和功能不同的分区:前辅助运动区 (pre-supplementary motor area, pre-SMA) 和 SMA 本身<sup>[18]</sup>。SMA 功能广泛,涉及运动、时间和空间处理,数字认知,音乐和语言处理及工作记忆等多个方面<sup>[19]</sup>。SMA 直接投射到初级运动皮质、背侧运动前

皮质和脊髓,并与基底节相连<sup>[20]</sup>。SMA 也与参与反应控制的皮质下纹状体区有广泛的联系,其活跃可能是 OCD 患者出现行为抑制控制不足的原因<sup>[21]</sup>。

2.1.1 pre-SMA 影像学研究发现, OCD 患者的 SMA 和背侧前扣带回的体积明显增大,pre-SMA 增大最为显著。但现有试验对 pre-SMA 的研究较局限,且不同研究的结论差异性很大。如 Mantovani 等<sup>[23]</sup>第 1 阶段随机双盲干预、第 2 阶段开放观察的研究中,纳入 18 名一线治疗无效的 OCD 患者;在第 1 阶段将其随机分入 rTMS 组及伪刺激组,采取 100% 的静息运动阈值 (resting motor threshold, RMT) 作为刺激强度进行 4 周 LF-rTMS,刺激靶点为双侧 pre-SMA,以耶鲁布朗强迫症状量表 (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS) 减分率  $\geq 25\%$  作为有效标准,rTMS 组和伪刺激组的治疗有效率分别为 67% 和 22%;12 名进入第 2 阶段的被试均接受与第 1 阶段相同参数的 rTMS,结果显示 2 个阶段均接受 rTMS 的患者平均 Y-BOCS 减分率达到 49%,且 3 个月后随访结果 Y-BOCS 减分率达 51%。该研究说明连续使用 rTMS 较不连续使用的患者临床症状改善更大,rTMS 对难治性 OCD 患者的治疗效果明显,并且在治疗结束后这种改善能在一段时间内不衰减。Gomes 等<sup>[24]</sup>也得出相似的结论,他将 22 名药物抵抗的 OCD 患者随机分为 rTMS 组和伪刺激组,经 2 周 100% RMT 的 LF-rTMS 干预后,rTMS 组患者的 Y-BOCS 减分率为 42%,伪刺激组为 12%,14 周随访时 2 组间的 Y-BOCS 减分率差异仍具有统计学意义。2 项研究均支持定位于 pre-SMA 的 LF-rTMS 对患者病情缓解有明显的促进作用,且这种改善具有持续性。

然而 Pelissolo 等<sup>[25]</sup>却得出截然相反的结论;该研究招募了 40 名药物抵抗的 OCD 患者,经过 4 周定位于 pre-SMA 强度为 100% RMT 的 LF-rTMS 治疗后,评估结果显示 rTMS 组和伪刺激组的 4 周随访的 Y-BOCS 评分和 Y-BOCS 减分率差异均无统计学意义 ( $P=0.630$ )。同样,在 Hegde 等<sup>[26]</sup>的研究中,对药物抵抗的 17 名 OCD 患者的双侧 pre-SMA 进行了 3 周强度为 100% RMT 的 LF-rTMS,治疗后与 1 个月后的随访显示患者 Y-BOCS 评分均无显著降低。二者的研究结果认为双侧 pre-SMA 的 LF-rTMS 对 OCD 患者的临床症状改善无明显促进作用。这可能是研究数量不够多、治疗设置不一致、脑区定位方法不一致等原因导致,需要重复尝试不同的刺激频率与刺激时间后作统一设置,并可以进一步细分脑区进行随机对照试验。

2.1.2 SMA 相比于 pre-SMA,更多研究者选择 SMA 作为靶点进行刺激,且多数研究获得了明显的临床疗效。

Hawken 等<sup>[27]</sup>的一项多中心随机对照试验包含了 22 名难治性 OCD 患者, rTMS 组给予 6 周定位于双侧 SMA 的强度为 110% RMT 的 LF-rTMS, 80% 的患者的平均 Y-BOCS 减分率达到 40%, 其强迫行为量表和强迫思维分量表得分也明显下降。6 周随访时, rTMS 组患者的 Y-BOCS 评分持续性下降, 与伪刺激组患者的 Y-BOCS 评分差异存在统计学意义。在强迫思维、强迫行为和总体情况的改善方面, LF-rTMS 治疗均展示了良好的效果, 且该效果持续性存在。Lee 等<sup>[28]</sup>的一项开放性研究也将 OCD 的临床症状从思维和行为的角度分别评估, 9 名患者接受 90% ~ 100% RMT, 经过 4 周的治疗后, rTMS 组患者的 Y-BOCS 评分和强迫行为量表评分较基线相比显著下降, 但强迫思维量表评分没有明显改变。这 2 项研究较其他研究不同的地方在于细化了 OCD 临床症状, 尽管二者在强迫思维和强迫行为的改善效果上有一些出入, 但均肯定了以 SMA 为靶点采用 LF-rTMS 治疗 OCD 的临床效果。一项纳入 10 名 OCD 患者的开放性试验中, 研究者采取强度为 100% RMT 的 LF-rTMS, 给予 2 周治疗后, 60% 的患者的 Y-BOCS 减分率 >40%; 这些患者的临床症状的改善非常明显, 极大地肯定了 rTMS 在 OCD 临床治疗中的作用; 且基线水平患者右脑和左脑 RMT 的差值 (右 RMT < 左 RMT,  $P=0.006$ ) 经过治疗后明显缩小 ( $P=0.172$ ), 即右脑 RMT 相比于治疗前明显提高, 而左脑 RMT 并未发现明显变化<sup>[29]</sup>。患者 RMT 的变化表明 rTMS 已经改变了初级运动皮质功能, 使 OCD 患者左右脑不一致的兴奋度趋于正常一致化, 符合目前神经生理学的研究结论, 即 OCD 患者的 pre-SMA 和 SMA 均处于过度兴奋状态。OCD 患者 SMA 的过度激活可能导致其缺乏对行为的控制力, 而经过 LF-rTMS 后运动通路兴奋性较基线水平增加, 具体表现为皮质下抑制增加<sup>[23]</sup>, 体现为患者控制能力增强, 该临床疗效支持皮质和皮质下结构在病理生理上的共同作用机制。因此, 以 SMA 为靶点的 LF-rTMS 可能有助于 OCD 患者抑制重复行为, 并通过恢复皮质抑制改善 OCD 症状。

在应用 rTMS 治疗 OCD 的研究中, 有 20% 以上的研究将 SMA 作为刺激靶点。关于对不同皮质区应用 rTMS 进行 OCD 治疗的报道<sup>[30-31]</sup>中, 发现以 SMA 为靶点的 rTMS 较针对其他脑区的 rTMS 对 OCD 的症状改善作用更明显, 故在 rTMS 治疗 OCD 的靶点选择上, 可将 SMA 作为首选的刺激位点之一。

## 2.2 DLPFC

DLPFC 与控制空间信息以及整合情感的认知过程有

关, 其执行功能包括对认知和行为的调整<sup>[32]</sup>, 其异常会导致患者工作记忆能力下降、反应性降低、计划能力受损, 导致患者焦虑、怀疑情绪和大量重复行为的产生<sup>[33]</sup>。因此, 刺激 DLPFC 也许会缓解强迫症状。

DLPFC 是最早开始应用于探索 rTMS 与 OCD 治疗间关系的脑区。meta 分析<sup>[13, 30, 34]</sup>显示, 约 70% 的研究者选择 DLPFC 进行试验; 约 60% 的研究结果表明, OCD 患者经过以 DLPFC 为靶点的 rTMS 治疗后症状有所改善。汇总 3 篇包含 DLPFC 的 meta 分析<sup>[34-36]</sup>可以得出, 定位于右侧 DLPFC 的研究约占 45%, 定位于左侧 DLPFC 的研究占 18%, 定位于双侧 DLPFC 的研究占 37%。对于右侧 DLPFC, Alonso 等<sup>[34]</sup>纳入了 18 名难治性 OCD 患者进行随机对照研究, 经过 6 周强度为 110% RMT 的 LF-rTMS 后, 发现 rTMS 组和伪刺激组治疗后 10 周的随访 Y-BOCS 减分率差异无统计学意义 ( $P=0.081$ ); 该研究认为 rTMS 和伪刺激在改善 OCD 患者的临床症状上没有差别。Seo 等<sup>[35]</sup>对 27 名药物抵抗的 OCD 患者的右侧 DLPFC 进行 3 周强度为 100% RMT 的 LF-rTMS 后发现, rTMS 组和伪刺激组的有效率分别为 50.0% 和 23.1%, 且 2 组患者治疗后 Y-BOCS 评分与基线评分差值的差异有统计学意义 ( $P=0.008$ ), 结果表明 rTMS 治疗显著改善了患者的强迫症状和认知功能。对于左侧 DLPFC, Prasko 等<sup>[37]</sup>的一项随机对照研究包含了 30 名难治性 OCD 患者, rTMS 组患者接受 2 周强度为 110% RMT 的 LF-rTMS, 治疗后 rTMS 组和伪刺激组的 Y-BOCS 评分差异无统计学意义; 该研究否认了使用 rTMS 和伪刺激的差异性, 不支持临床上对左侧 DLPFC 进行刺激治疗。上述研究得出的结论不尽相同, 可能原因有纳入的样本量不够大, 线圈规格使用不一致, 个别研究非随机对照试验或是未进行双盲试验, 人工定位脑区的准确度不一致, 治疗有效率的标准不一致, 刺激周期、强度设定不统一等。但总体来说, 选择右侧 DLPFC 作为靶点进行的研究得出的阳性结论较多, 在临床治疗上可以将右侧 DLPFC 作为首选的刺激靶点之一。

此外, OCD 与抑郁、焦虑有相似的神经生化基础, 故在研究中常联合汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、贝克抑郁量表 (Beck Depression Inventory, BDI) 对患者的精神表现进行评估<sup>[35, 38]</sup>。Seo 等<sup>[35]</sup>的研究发现, 应用于右侧 DLPFC 的 rTMS 不仅可以改善 OCD 症状, 还能改善 OCD 患者伴发的抑郁、焦虑症状, 经过治疗后患者的 HAMD 评分降低 ( $F=2.557$ ,  $P=0.009$ ), 并体现出明显的时间效应和组别 × 时间交互作用 ( $P=0.028$ ) 的改变, 表明随着治疗时间的增加,



rTMS 组患者的 HAMD 评分逐渐下降, 焦虑、抑郁症状的改善效果体现得越来越明显。故目前在共病其他症状的 OCD 患者的治疗上, 首选 DLPFC 进行 LF-rTMS 是一个行之有效的办法。

### 2.3 OFC

OFC 位于额叶的最底层, 是认知环路的皮质部分, 与 CSTC 环路的情感部分紧密相连。损害 OFC 会干扰正常决策和选择应答功能<sup>[39]</sup>, 出现对不相关信息的抑制缺陷<sup>[40]</sup>。神经影像学研究发现, OCD 患者大脑 OFC 的灰质和白质体积均明显增大<sup>[41]</sup>, 表明 OCD 患者的 OFC 过度激活, 导致出现侵入性思想和对冲动的控制不足<sup>[42]</sup>。

然而, OFC 位于头皮深处, 普通 rTMS 刺激难度较大, 探索不充分。相比于 SMA 和 DLPFC 刺激靶点, 目前定位于 OFC 进行 rTMS 的研究较少, 且得出的结论存在较大分歧。有研究<sup>[30]</sup>认为, 以 OFC 为靶点的 rTMS 组患者与伪刺激组患者的 Y-BOCS 评分改变的差异无统计学意义。但也有学者认为对 OCD 患者的 OFC 进行刺激能改善患者临床症状。Ruffini 等<sup>[43]</sup>的研究纳入了 23 名难治性 OCD 患者 (其中 7 例进行伪刺激), 定位于左侧 OFC 进行 3 周强度为 80% RMT 的 LF-rTMS; 结果显示, 治疗后 2 组患者的 Y-BOCS 减分率差异无统计学意义, 但在治疗后 10 周随访时发现 2 组患者的 Y-BOCS 减分率差异具有统计学意义, 肯定了定位于 OFC 的刺激的有效性, 但这种疗效可能需要一段时间后才能体现。Singh 等<sup>[44]</sup>的研究比较了以 SMA 为靶点与以 OFC 为靶点的刺激效果; 该研究将 79 名 OCD 患者随机分入双侧 SMA 组或左侧 OFC 组, 在进行 4 周刺激强度为 110% RMT 的 LF-rTMS 后, 39.1% 的 SMA 组患者的 Y-BOCS 减分率 >35%, 42.7% 的 OFC 组患者的 Y-BOCS 减分率 >35%; 虽然 2 个脑区的 Y-BOCS 减分率差异无统计学意义, 但 OFC 组达到完全有效的患者比例高于 SMA 组, 提示 OFC 可能是一个更有前景的刺激靶点。

虽然大多数定位于 OFC 的研究结论支持 rTMS 治疗对患者临床症状的改善有效, 但总体来说, OFC 的研究没有 SMA、DLPFC 这 2 个脑区多, 所以需要更多随机对照试验来验证其治疗效果。考虑 OFC 相比前 2 个脑区更为深入的解剖位置, 也可以尝试使用刺激更深脑区的物理手段进行治疗。

## 3 深部经颅磁刺激

近年兴起的深部经颅磁刺激 (deep transcranial magnetic

stimulation, dTMS) 技术是基于普通 rTMS 改进而来, 其不仅能调节皮质兴奋性, 还能调节更深的神经回路的活动<sup>[42-45]</sup>。普通 rTMS 使用 8 字线圈, 刺激范围为距头皮 1.5 ~ 2.5 cm, 对许多与精神疾病有关的较深的结构无法进行刺激, 因此研究者开发了刺激深度达 6 cm 的 dTMS<sup>[45]</sup>, 可深入调节下层神经元活动。dTMS 一般采用 H 线圈, 其在颅内产生的磁场更深且强度下降更慢<sup>[46]</sup>。在进行实际操作时, 往往通过改变线圈组合、参数设置等手段, 最终也以 rTMS 的方式实现。但 dTMS 中使用的高强度刺激会过度激活皮质和面神经, 易导致癫痫发作, 故在治疗前应确定动作电位阈值, 以预防皮质脊髓过度兴奋。目前, dTMS 在治疗药物抵抗的抑郁症和精神分裂症上已经取得较为满意的效果<sup>[47]</sup>, 说明 dTMS 是一种有效的方法, 可以对一线治疗不适用的难治性精神疾病患者进行治疗。

虽然应用 dTMS 在 OCD 治疗方面的报道仍较少, 但已有研究<sup>[46-47]</sup>表明定位于 DLPFC 的 dTMS 可以有效调节认知功能。一项应用低频 dTMS (LF-dTMS) 以内侧前额叶皮质 (medial prefrontal cortex, mPFC) 为靶点治疗 OCD 的临床试验<sup>[48]</sup>中, 治疗后患者 Y-BOCS 减分率最高可达 76.5%, 最低为 23.0%, 平均 Y-BOCS 减分率为 39.4%, 且 1 个月后的随访结果显示这种下降趋势可以继续保持。这说明定位于 mPFC 的 dTMS 可以有效改善患者的临床症状, 且这种改善效果可以长期维持。Carmi 等<sup>[49]</sup>的研究同时设置了高频 dTMS (HF-dTMS) 组, 比较了 HF-dTMS、LF-dTMS 和伪刺激组的疗效, 且其设定 Y-BOCS 减分率 >30% 为治疗有效且要求纳入的 OCD 患者的基线 Y-BOCS 评分 >20; HF-dTMS 组的刺激强度为 100% 的腿部 RMT, LF-dTMS 组的刺激强度为 110% 的腿部 RMT。一般试验方案里刺激强度参考为患者手部 RMT, 而此试验在研究设计上与众不同, 是唯一使用腿部 RMT 定义刺激强度的研究。治疗 5 周后, 43.75% 的 HF-dTMS 组患者的 Y-BOCS 评分显著下降, 这种症状改善可以持续 1 个月, LF-dTMS 组和伪刺激组患者均无明显变化。该研究结果提示可能 HF 比 LF 更适合应用于 dTMS。dTMS 在 OCD 领域的研究数量较少, 参数设置不一, 且由于刺激范围的差异, 前面讨论过的三大常规刺激靶点可能已不适用于 dTMS 的研究。故在得出关于 dTMS 有效性的确切结论之前, 需要对治疗靶点和刺激参数进行更多的探索讨论。

## 4 总结与展望

综上所述, rTMS 可有效降低 OCD 患者 Y-BOCS 评



分, 提高其治疗有效率。以 SMA 为靶点的 LF-rTMS 对 OCD 症状的改善最大, 具有较好的长期疗效; 且新近发展的 dTMS 技术似乎展现出更好的疗效趋势。但需要指出的是, 目前研究中仍有大量被试对 rTMS 治疗无反应, 未来仍需针对 SMA、DLPFC 等常用脑区及新刺

激靶点开展大规模长期研究, 将治疗设置规范化, 将刺激区域细分化, 探讨不同的 OCD 亚型与不同脑区间的关系<sup>[50]</sup>。尤其随着 dTMS 技术的成熟, 对于应用普通 rTMS 疗效不佳的 OCD 可尝试应用 dTMS 进行更深入的研究。

## 参 · 考 · 文 · 献

- [1] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224.
- [2] Hirschtritt M, Bloch M, Mathews C. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment[J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 317(13): 1358-1367.
- [3] Stein D, Koen N, Fineberg N, et al. A 2012 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2012, 14(3): 211-219.
- [4] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 325(8437): 1106-1107.
- [5] Greenberg B, George M, Martin J, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study[J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(6): 867-869.
- [6] Pell G, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 93(1): 59-98.
- [7] Hoogendam J, Ramakers G, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain[J]. *Brain Stimul*, 2010, 3(2): 95-118.
- [8] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain[J]. *Nature*, 2000, 406(6792): 147-150.
- [9] Speer A, Kimbrell T, Wassermann E, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 48(12): 1133-1141.
- [10] Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E, et al. Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study[J]. *J Psychiatr Res*, 2009, 43(8): 784-791.
- [11] Martis B, Alam D, Dowd S, et al. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression[J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(6): 1125-1132.
- [12] Lage C, Wiles K, Shergill 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): 1479-1490.
- [13] Zhou D, Wang W, Wang G, et al. An updated meta-analysis: short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2017, 215: 187-196.
- [14] Lefaucheur J, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11): 2150-2206.
- [15] Koo M, Kim E, Roh D, et al. Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive-compulsive disorder[J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(2): 275-290.
- [16] Milad M, Rauch S. Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated corticostriatal pathways[J]. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16(1): 43-51.
- [17] Del Casale A, Kotzalidis G, Rapinesi C, et al. Functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder[J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 64(2): 61-85.
- [18] Lehericy S, Ducros M, Krainik A, et al. 3-D diffusion tensor axonal tracking shows distinct SMA and pre-SMA projections to the human striatum[J]. *Cereb Cortex*, 2004, 14(12): 1302-1309.
- [19] Cona G, Semenza C. Supplementary motor area as key structure for domain-general sequence processing: a unified account[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 72: 28-42.
- [20] Postuma R, Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications[J]. *Cereb Cortex*, 2006, 16(10): 1508-1521.
- [21] Yucel M, Harrison B, Wood S, et al. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2007, 64(8): 946-955.
- [22] Mantovani A, Rossi S, Bassi B, et al. Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 210(3): 1026-1032.
- [23] Mantovani A, Simpson H, Fallon B, et al. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(2): 217-227.
- [24] Gomes P, Brasil-Neto J, Allam N, et al. A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2012, 24(4): 437-443.
- [25] Pelissolo A, Harika-Germaneau G, Rachid F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: a sham-controlled trial[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19(8): 1-6.
- [26] Hegde A, Ravi M, VS S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over presupplementary motor area may not be helpful in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a case series[J]. *J ECT*, 2016, 32(2): 139-142.
- [27] Hawken E, Dilkov D, Kaludiev E, et al. Transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multi-site study[J]. *Inter J Mol Sci*, 2016, 17(3): 420.
- [28] Lee Y, Koo B, Seo W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label pilot study[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 44: 264-268.
- [29] Mantovani A, Lisanby S, Pieraccini F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS)[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2006, 9(1): 95-100.
- [30] Rehn S, Eslick G, Brakoulas V. A meta-analysis of the effectiveness of different cortical targets used in repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD)[J]. *Psychiatr Q*, 2018, 89(3): 645-665.
- [31] Jaafari N, Rachid F, Rotge J, et al. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2012, 13(3): 164-177.
- [32] Egner T, Hirsch J. Cognitive control mechanisms resolve conflict through cortical amplification of task-relevant information[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(12): 1784-1790.
- [33] Rauch S, Savage C, Alpert N, et al. The functional neuroanatomy of anxiety: a study of three disorders using positron emission tomography and symptom provocation[J]. *Biol Psychiatry*, 1997, 42(6): 446-452.
- [34] Alonso P, Pujol J, Cardoner N, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(7): 1143-1145.
- [35] Seo H, Jung Y, Lim H, et al. Adjunctive Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex in patients with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, 14(2): 153-160.
- [36] Berlim M, Neufeld N, van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials[J]. *J Psychiatr Res*, 2013, 47(8): 999-1006.
- [37] Prasko J, Paskova B, Zalesky R, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study[J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006, 27(3): 327-332.
- [38] Sachdev P, Loo C, Mitchell P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation[J]. *Psychol Med*, 2007, 37(11): 1645-1649.
- [39] Alexander G, DeLong M, Strick P. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1986, 9: 357-381.
- [40] Chamberlain S, Menzies L, Hampshire A, et al. Orbitofrontal dysfunction in



- patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives[J]. Science, 2008, 321(5887): 421-422.
- [41] 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: 25.
- [42] Saba G, Moukheiber A, Pelissolo A. Transcranial cortical stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: efficacy studies[J]. Curr Psychiatry Rep, 2015, 17(5): 36.
- [43] Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, et al. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation[J]. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2009, 11(5): 226-230.
- [44] Singh S, Kumar S, Gupta A, et al. Effectiveness and predictors of response to 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder[J]. J ECT, 2019, 35(1): 61-66.
- [45] Bersani F, Minichino A, Enticott P, et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review[J]. Eur Psychiatry, 2013, 28(1): 30-39.
- [46] Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions[J]. J Clin Neurophysiol, 2002, 19(4): 361-370.
- [47] Gellersen H, Kedzior K. Antidepressant outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with F8-coil and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) with H1-coil in major depression: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Psychiatry, 2019, 19(1): 139.
- [48] Modirrousta M, Shams E, Katz C, et al. The efficacy of deep repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial prefrontal cortex in obsessive compulsive disorder: results from an open-label study[J]. Depress Anxiety, 2015, 32(6): 445-450.
- [49] Carmi L, Alyagon U, Barnea-Ygaël N, et al. Clinical and electrophysiological outcomes of deep TMS over the medial prefrontal and anterior cingulate cortices in OCD patients[J]. Brain Stimul, 2018, 11(1): 158-165.
- [50] van den Heuvel O, Remijnse P, Mataix-Cols D, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems[J]. Brain, 2009, 132(Pt 4): 853-868.

[ 收稿日期 ] 2019-05-05

[ 本文编辑 ] 崔黎明

## 学术快讯

### 上海交通大学医学院与 WHO 国际癌症研究机构签署合作谅解备忘录

2019 年 12 月 13 日, 上海交通大学医学院和 WHO 国际癌症研究机构 (IARC) 合作谅解备忘录签约仪式在法国里昂举行。上海交通大学医学院副院长江帆和 WHO 国际癌症研究机构代表、营养与代谢部门主任马克·甘特共同签署了合作谅解备忘录。

近年来, 上海交通大学医学院与 IARC 紧密围绕科学前沿, 通过交流互访、共同举办国际肿瘤研讨会等形式, 不断深化交流合作, 逐步构建更深层次的合作机制。根据此次签署的合作备忘录, 上海交通大学医学院将进一步与 IARC 重点围绕癌症早期检测、个体化治疗和有效预防等领域开展国际联合研究, 共同攻关肿瘤相关重大科学问题。同时, 积极打造双方学术交流平台, 实现双方在科学研究、人才交流、学生培养等方面的共赢发展。

为对接国家重大战略需求, 应对人类共同挑战, 上海交通大学医学院正在牵头酝酿、布局启动“肿瘤命运机制与过程调控研究”计划。该计划将聚焦我国疑难高发和具有优势研究基础的癌种, 通过创新肿瘤研究范式, 集聚上海肿瘤的基础研究和临床诊治的优势力量, 联合国内外该领域的优势团队, 打造肿瘤研究协同创新集群, 建立肿瘤重大计划联合攻关机制, 系统解析肿瘤命运演变规律, 绘制肿瘤命运全息图谱, 攻克肿瘤相关重大科学问题。此次与 WHO 国际癌症研究机构的战略合作是推进该计划的关键一环, 意义重大。未来 WHO 国际癌症研究机构将作为重要的国际战略合作伙伴参与计划的实施, 双方将通过积极搭建学术交流机制和国际联合研究平台, 汇聚全球优势资源, 建立肿瘤研究国际合作网络, 为增强肿瘤研究创新策源能力、提升我国肿瘤研究的全球影响力和竞争力打下坚实基础, 为国家未来布局肿瘤重大研究计划、支撑上海建设有全球影响力的科创中心和国家生物医药产业转型发展做出积极贡献。