

重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑障碍的新进展

杨硕¹ 吴一波¹ 刘晓明²

1 华北理工大学研究生院 2 唐山市工人医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i2.4991

[摘要] 广泛性焦虑障碍(Generalized Anxiety Disorder,GAD)是以焦虑症为主要临床表现的的精神障碍。其标志是过度、失控的担忧,会对患者的心理及生活产生负面影响。目前GAD的一线疗法还有药物和心理疗法,但药物治疗不良反应大、依从性差,且仍有部分患者治疗无效。因此,针对广泛性焦虑障碍的替代疗法显得尤为必要。目前相关研究已经指出,重复经颅磁刺激可能成为GAD的一种医疗新选择。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)是一项使用经脉冲磁场作用于人脑,以直接影响脑内代谢过程与神经电活动,进而诱发各种生理生化反应的电磁脉冲技术。它具有三大技术优点:无痛、无创、无损。现就rTMS对GAD的临床和基础研究最新动态进行综述。

[关键词] 广泛性焦虑障碍; 重复经颅磁刺激; 研究进展

中图分类号: R749.7+2 **文献标识码:** A

New Development of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Treating Generalized Anxiety Disorder

Shuo Yang¹ Yibo Wu¹ Xiaoming Liu²

1 Graduate School of North China University of technology 2 Tangshan workers' Hospital

[Abstract] Generalized Anxiety Disorder (GAD) is a mental disorder with anxiety as the main clinical manifestation. It is marked by excessive and out-of-control worry, which will have a negative impact on the patients' psychology and life. At present, the first-line therapy for GAD includes drugs and psychotherapy, but the drug treatment has many adverse reactions, poor compliance, and some patients are still ineffective. Therefore, alternative therapy for generalized anxiety disorder is particularly necessary. Relevant studies have pointed out that repetitive transcranial magnetic stimulation may become a new medical option for GAD. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is an electromagnetic pulse technology that uses a pulsed magnetic field to act on the human brain to directly affect the metabolic process and neural electrical activity in the brain, thereby inducing various physiological and biochemical reactions. It has three technical advantages: painless, non-invasive, and non-destructive. This article reviews the latest developments in clinical and basic research on GAD by rTMS.

[Key words] generalized anxiety disorder; repetitive transcranial magnetic stimulation; research progress

引言

广泛性焦虑障碍(GAD)病人经常出现莫名的不安、焦虑心情,还有明显的自主神经功能失调、肌肉紧张等。在中国,GAD的每年发病率约为0.8%且每人终生患病率约为1.2%。虽然焦虑症的主要治疗手段还有药物治疗、心理治疗以及认识行为的治疗,但其临床疗效仍不理想。药物治疗中会出现不良反应、认知功能受损和患者依从性差。因此,广泛性焦虑障碍的替代疗法尤为必要。rTMS是一种采用电磁感应原理与电磁转换机理的创新技术,该技术通过使用由刺激线圈瞬变电流所形成的磁场穿过头颅,形成大量TMS脉冲,并不断地作用于人脑局部,进而激活周围

神经元引起各种生理生化反应,从而达到治愈目的。为了掌握rTMS治疗GAD实验研究的最新动向,本文综述了rTMS治疗GAD的研究进展。

1 rTMS治疗GAD可能的神经生物学机制

目前,关于rTMS治疗GAD具有多种理论假设,有研究表明在前额叶皮层、杏仁核、丘脑这些大脑解剖结构与焦虑情绪产生有关^[1]。因此其主要可能的作用机理于以下几方面有关,研究人员^[2]通过人脑皮层左前额叶背外侧区参与愉快等积极情感的形成或调控,右前额叶背外侧区(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)则参与担忧恐惧等负性情感的形成或调控。GAD

患者在长期焦虑过程中,右前额叶背外侧区功能可能加强^[3]。所以,利用rTMS治疗GAD的神经生物学机理很可能就是作用于上述GAD相关神经环路的运动皮质下结构,低频刺激会抑制该部位,从而减少对右侧额叶背外侧区兴奋性,进而使大脑半球间的失衡正常化^[4]。rTMS治疗GAD亦能通过提高纹状体和边缘系统多巴胺的释放,以及提高血清中脑源性神经营养因子的表达等多种递质减轻紧张症状。Lu R等^[5]采用低频rTMS对35例GAD患者的双侧前额叶背外侧进行刺激,结果与治疗前比较,治疗后患者的HARS评分明显下降,血清BDNF(血清脑源性神经生长因子)、5-HT(五羟色胺)水平明显升高。该结果表明rTMS缓解广泛性焦虑症可能与脑内BDNF水平升高、5-HT释放有关。陆如蓝等^[6]则通过rTMS激发的双侧前额叶背外侧区证明rTMS可以提高脑源性神经营养因子和五羟色胺分泌,从而缓解了病人的紧张症状。陈琪^[7]等实验表明其神经生物学机制是通过促进脑内BDNF释放,进而提升脑内GABA(抑制性神经递质 γ -氨基丁酸)水平来实现rTMS治疗GAD症状。rTMS还可影响局部脑血流水平、调节神经细胞突触可塑性等多种机制综合治疗GAD症状。

2 rTMS治疗GAD的参数选择

rTMS的作用与治疗参数密切相关,其参数方案由刺激时间、刺激区域、刺激频率、刺激持续和间隔时间等构成。对于rTMS,刺激方案中的刺激区域、刺激频率具有相当关键的意义,因为不同的刺激参数所产生的疗效不同。较高频rTMS(10-20 Hz)能够促进皮质的代谢,提高皮质神经细胞活跃度,而低频率刺激(1-5Hz)则能够降低皮质的代谢,抑制皮质神经细胞活跃度^[8-9]。李丽君等^[10]的研究通过了一项Meta分析表明:对于rTMS治疗GAD,高频重复经颅磁刺激疗法效果更佳,而低频rTMS产生的不良反应则更少。表明高低频对于患者可能起到不同的疗效,安全性低频可能高于高频。另外刺激部位的效果也非常关键,如前所述,GAD病人可能出现DLPFC兴奋性增高^[3]。由此依据,大部分临床研究采用了低频rTMS刺激DLPFC,表明该部位可能是药物的靶点^[11-13]。一项^[3]关于低频rTMS刺激GAD患者的右顶叶,与假刺激组比较,刺激组在焦虑评分、抑郁评分和对睡眠质量评分上存在着统计学意义。该研究证实采用rTMS低频刺激广泛性焦虑症病人的右侧顶叶,能改变病人的焦虑、抑郁、失眠等表现。而Huang Z等^[11]用高频1Hz刺激右顶叶皮层,对36例GAD合并失眠的病人进行了10天的疗效试验,与伪刺激组比较,实验组病人的焦虑和失眠症状显著降低。以上两项研究表明右侧顶叶皮质是潜在治疗作用的靶点。少数研究表明作用的刺激位点亦可能是:右侧顶叶、左侧前额叶背外侧区、左侧顶叶等。目前,大多数临床研究没有解释选择rTMS刺激频率和位置的理论基础,或者仅仅停留在理论假设的水平上,也没有对多个部分和参数进行比较研究。因此,目前仍难以确定治疗中的最佳刺激频率和位置,需要进一步研究和讨论。

3 rTMS治疗GAD的临床疗效

3.1 rTMS单独治疗GAD

目前,rTMS治疗GAD的临床研究已经表明单独应用rTMS治疗

GAD确实有效,并发现疗效具有一定持续性。上述研究成果,从单独的临床实践到随机、双盲、增加伪刺激对比的临床实践,从疗程较短到加强远期效果试验等,都在逐步完善。孙雪等^[12]研究将100例GAD患者随机分为试验组(低频rTMS刺激52例)、对照组(常规药物治疗48例),经6周治疗后,发现低频rTMS较药物治疗更为有效,且不良反应更少。然而此次研究中并未设置临床对照,但表明重复经颅磁刺激可单独成为用于治疗广泛性焦虑的一个有效手段。翟晓艳等^[13]对GAD病人分成二组,每组100例,研究组应用丁螺环酮+假性rTMS,观察组采用安慰剂+真性rTMS,得出rTMS单独治疗GAD安全性强,有效率高,可全面改善病患焦虑程度。目前有关rTMS+药物与单用药物治疗GAD的治愈效果比较研究中证明,rTMS能够单独治疗GAD,且其不良反应较小、安全系数高、耐受性较好。但目前有关研究人员仍然面临着样本量较小、观测持续时间太短,且无法跟踪rTMS的持续效果,只研究了其中的一些治疗GAD的药物与rTMS的比较,研究结果缺乏普遍性等问题。故尚需对更大样本、同时设计多个药物比较实验方法进行进一步研究探索。

3.2 rTMS联合药物治疗GAD

目前GAD的一线治疗,仍以药物治疗为主,rTMS虽然多项研究证实对GAD患者治疗有效,但目前仍有局限性,仍难以代替药物作为首选治疗方案。就目前而言,rTMS仍作为治疗GAD的辅助治疗手段。结合rTMS治疗GAD的抗焦虑品种很多,涉及苯二氮卓类(劳拉西泮、艾司唑仑等)、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(西酞普兰、帕罗西汀、舍曲林等)、五羟色胺和去甲肾上腺素重吸收抑制剂(丁螺环酮)等。rTMS可辅助一种或两种药物治疗。刘思琴等^[14]采用坦度螺酮联合rTMS治疗,对照组予以单纯坦度螺酮治疗,观察组予以坦度螺酮联合rTMS治疗,对照组与观察组各40例,且同时治疗8周,结果表明坦度螺酮联合rTMS疗效显著并提高了患者生活质量。但该研究不足是未设计假性刺激进行阴性对照。刘志鹏等^[15]将65例GAD患者随机分为两组,分别接受假性刺激联合艾司西酞普兰和低频rTMS联合艾司西酞普兰治疗,结果提示rTMS是治疗GAD患者治疗有效的方法且不良反应少。rTMS也可联合两种抗焦虑药物抗焦虑治疗。如吴慧玲等^[16]曾给予文拉法辛与劳拉西泮结合重复经颅磁刺激疗法,结果证实多种药物与rTMS联合安全性好,能够较单纯药物治疗更有效缓解GAD患者症状。因此,rTMS可作为一种或两种抗焦虑药的辅助治疗,疗效确切。目前在临床上已进行推广。多项有关rTMS治疗GAD的研究纳入人群范围涵盖了青年人、老年人等,以期寻找对不同年龄段人群的疗效。徐彩霞等^[17]对首发GAD青年患者进行随机分组,实验组采用高频rTMS(10Hz)和度洛西汀疗法,而对照组采用伪经颅磁刺激结合度洛西汀疗法。实验结果显示,用高频rTMS和度洛西汀疗法GAD的作用较好,并可以提高病人认知能力。翟绍征等^[18]将老年GAD病人作为研究对象,在治疗后发现rTMS结合艾司西酞普兰疗法优于单用艾司西酞普兰疗法,能够更快缓解病人紧张情绪。何秀贞^[19]的实验则证明,在老年GAD患者中,予以艾司西酞普兰联用低频rTMS,可改善患者焦虑症状及疗效。

就目前研究成果表明,与rTMS联用抗焦虑药对GAD病的疗效较单一,用药作用快、效果佳、安全系数较高。但目前有关研究仍面临着许多问题,如大部分的研究病例数量很少;有些研究尚未设置对照组,因此无法客观评价安慰剂效应;观察时限太短,可能因病情尚不固定,而对结果产生负面影响;或者联合疗法的用药类型不全,无法比较不同种类用药与联合疗法的差异等。目前联合治疗还没有确定究竟是各种治疗方法协同作用的结果还是它们单独作用,其具体的作用机理尚需进一步研究探讨。

4 rTMS治疗GAD的安全性

经颅磁刺激安全系数一般较高,不良反应的发生状况一般为刺激部位不适、眩晕、头疼、耳鸣、癫痫发作、面部痉挛等,不良反应的发作状况通常较轻,一般病人都能耐受,不影响临床治疗。伍晓凡^[20]等人采用中低频rTMS联合咪氮平治疗GAD患者共六周,发现由rTMS所引起的不良反应,主要是眩晕、恶心、口干等。不良反应在调整用药时间后、改变刺激强度后,会逐步消失。刘志鹏等^[21]报道了一项32例患者经rTMS治疗GAD后,引起其中6例患者出现面部抽搐。提示治疗中应积极关注患者的面部抽搐症状。癫痫是rTMS引起的最严重不良反应之一,一般可自行恢复^[22]。Alexandro M等^[23]研究表明,数千例癫痫患者中有6例患者出现癫痫发作,且治疗后患者未再次发作癫痫。且指出以下因素易引起患者治疗时出现癫痫:脑梗、脑出血、重大外伤、颅高压、过量饮酒、未治疗的癫痫发作等。总的来说,只要在规定的合理范围内,对rTMS的不良反应都可控,是种比较安全的处理方式,但也应注意其带来的不良反应并做到第一时间处理。

5 总结与展望

目前,用rTMS单独治疗GAD以及配合一种、两种抗焦虑药物等手段治疗GAD都较为理想,能缓解病人的精神紧张症状,且安全性较好。尽管许多研究受试者的焦虑症状改善了,但却仍无法有效地证明治疗组和对对照组之间的疗效差别主要是由安慰剂效果引起。且许多研究因样本量小、缺乏安慰剂对照等有一定局限性。目前对rTMS的最优刺激靶点与刺激频率研究尚无法取得一致性结果,所以有必要经过更大规模的比较研究为患者选定最合适的刺激参数。进一步探讨利用rTMS防治焦虑症的作用机理和有关的生物效应与分子水平,也可以为更深层次和广阔的临床应用提供理论依据。而rTMS作为一个新型非侵入性、安全系数比较高的治疗方式,为治疗GAD开辟了全新的诊疗思路,也有着巨大的前景。

[参考文献]

- [1] Zwanzger P, Fallgatter A J, Zavorotny M, et al. Anxiolytic effects of transcranial magnetic stimulation—an alternative treatment option in anxiety disorders? [J]. *Journal of neural transmission*, 2009, 116(6): 767–775.
- [2] Heller W, Nitschke J B, Etienne M A, et al. Patterns of regional brain activity differentiate types of anxiety [J]. *Journal of abnormal psychology*, 1997, 106(3): 376.
- [3] Machado S, Paes F, Velasques B, et al. Is rTMS an eff

ective therapeutic strategy that can be used to treat anxiety disorders? [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 125–134.

[4] 李越, 王玉平, 詹淑琴, 等. 重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑的对照研究 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2012, 20(2): 84–88.

[5] Lu R, Zhang C, Liu Y, et al. The effect of bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum brain-derived neurotrophic factor and serotonin in patients with generalized anxiety disorder [J]. *Neuroscience Letters*, 2018, 684: 67–71.

[6] 陆如蓝, 张成亮, 周先举. 重复经颅磁刺激治疗焦虑相关障碍研究进展 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44(9): 570–573.

[7] 陈琪, 徐乐平, 李宁, 等. 重复经颅磁刺激对焦虑症患者血清脑源性神经生长因子和 γ -氨基丁酸浓度的影响 [J]. *精神医学杂志*, 2018, 31(3): 185–187.

[8] Rossi S, Hallett, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research [J]. *CLINICAL NEUROPHYSIOLOGY – SHANNON –*, 2009, 120: 2008–39.

[9] Rodriguezmartin J L, Barboj J M, Schlaepfer T, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for depression [J]. John Wiley and Sons, Ltd. for The Cochrane Collaboration, 2009, 4: 34–40.

[10] 李丽君, 胡卫疆, 高雅坤, 等. 重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑障碍的疗效及不良反应的meta分析 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2016, 25(07): 662–666.

[11] Huang Z, Li Y, Bianchi M T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right parietal cortex for comorbid generalized anxiety disorder and insomnia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study [J]. *Brain stimulation*, 2018, 11(5): 1103–1109.

[12] 孙雪, 方洁, 陶晟, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑障碍及对生活质量的影响 [J]. *国际医药卫生导报*, 2021, 27(1): 53–56.

[13] 翟晓艳, 刘敬, 倪爱华. 重复经颅磁刺激在广泛性焦虑障碍治疗中的效果评价 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(91): 17907–17908.

[14] 刘思琴, 李春阳, 杨子民, 等. 坦度螺酮联合重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑障碍疗效及对患者生活质量的影响 [J]. *临床心身疾病杂志*, 2020, 26(03): 82–85.

[15] 刘志鹏, 伍海林, 胡茂荣, 等. 重复经颅磁刺激联合艾司西酞普兰治疗广泛性焦虑障碍的随机对照研究 [J]. *江西医药*, 2019, 54(3): 212–214.

[16] 吴慧玲, 胡茂荣, 余斌, 等. 重复经颅磁刺激联合文拉法辛及劳拉西泮治疗广泛性焦虑 [J]. *上海精神医学*, 2016, 28(4): 212–217.

[17] 徐彩霞, 汤超华, 俞洋, 等. 高频rTMS联合度洛西汀对青年首发广泛性焦虑障碍的疗效及认知功能的影响 [J]. *四川精神卫*

生,2020,33(4):326-329.

[18]翟绍征,易国萍,廖波,等.重复经颅磁刺激联合艾司西酞普兰治疗老年广泛性焦虑障碍的疗效[J].当代医学,2017,23(19):119-120.

[19]何秀贞,夏韵妍,邓淑芳,等.低频重复经颅磁刺激合并艾司西酞普兰治疗老年广泛性焦虑障碍的对照研究[J].黑龙江中医药,2019,48(03):27-29.

[20]伍晓凡,刘立志,梁学军.低频重复经颅磁刺激联合咪氮平治疗广泛性焦虑障碍的临床对照研究[J].实用医药杂志,2016,33(12):1064-1066.

[21]刘志鹏,伍海林,胡茂荣,等.重复经颅磁刺激联合艾司西酞普兰治疗广泛性焦虑障碍的随机对照研究[J].江西医

药,2019,54(03):212-214.

[22]李旭娟,蔡巍.经颅磁刺激在精神疾病治疗中的应用[J].中华行为医学与脑科学杂志,2007,16(9):861-862.

[23]AlexandroM,Rosa,Marina,et al. Transcranial magnetic stimulation:review of accidental seizures.[J].Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil:1999),2004,26(2):131-134.

作者简介:

杨硕(1995--),男,汉族,河北省廊坊市人,在读硕士研究生,研究方向:广泛性焦虑障碍。

通讯作者:

刘晓明(1973--),女,汉族,河北省唐山市人,硕士,研究方向:广泛性焦虑障碍。

中国知网数据库简介:

CNKI介绍

国家知识基础设施(National Knowledge Infrastructure, NKI)的概念由世界银行《1998年度世界发展报告》提出。1999年3月,以全面打通知识生产、传播、扩散与利用各环节信息通道,打造支持全国各行业知识创新、学习和应用的交流合作平台为总目标,王明亮提出建设中国知识基础设施工程(China National Knowledge Infrastructure, CNKI),并被列为清华大学重点项目。

CNKI 1.0

CNKI 1.0是在建成《中国知识资源总库》基础工程后,从文献信息服务转向知识服务的一个重要转型。CNKI 1.0目标是面向特定行业领域知识需求进行系统化和定制化知识组织,构建基于内容内在关联的“知网节”、并进行基于知识发现的知识元及其关联关系挖掘,代表了中国知网服务知识创新与知识学习、支持科学决策的产业战略发展方向。

CNKI 2.0

在CNKI 1.0基本建成以后,中国知网充分总结近五年行业知识服务的经验教训,以全面应用大数据与人工智能技术打造知识创新服务业为新起点,CNKI工程跨入了2.0时代。CNKI 2.0目标是将CNKI 1.0基于公共知识整合提供的知识服务,深化到与各行业机构知识创新的过程与结果相结合,通过更为精准、系统、完备的显性管理,以及嵌入工作与学习具体过程的隐性知识管理,提供面向问题的知识服务和激发群体智慧的协同研究平台。其重要标志是建成“世界知识大数据(WKBD)”、建成各单位充分利用“世界知识大数据”进行内外脑协同创新、协同学习的知识基础设施(NKI)、启动“百行知识创新服务工程”、全方位服务中国世界一流科技期刊建设及共建“双一流数字图书馆”。