

· 定性系统综述 ·

重复经颅磁刺激对广泛性焦虑障碍患者 认知功能影响的研究进展

曾淑妃, 杜适序, 王佳佳, 唐 翀, 张 斌*

(南方医科大学南方医院, 广东 广州 510515)

*通信作者: 张 斌, E-mail: zhang73bin@hotmail.com)

【摘要】 本文目的是对重复经颅磁刺激(rTMS)对广泛性焦虑障碍(GAD)患者认知功能影响的研究进展进行综述,以期
为临床应用提供参考。GAD作为一种常见的慢性精神疾病,影响患者的认知功能、生活质量及社会功能。一线治疗虽对大部
分患者安全有效,但对认知功能的改善效果并不明确。rTMS作为一项无创安全的辅助物理治疗技术,有望能为GAD的临床治
疗提供新思路。本综述从GAD的认知功能、一线治疗以及rTMS治疗方面进行阐述。

【关键词】 广泛性焦虑障碍; 认知功能; 重复经颅磁刺激

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20210803001

Research progress on the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function in generalized anxiety disorder

Zeng Shufei, Du Shixu, Wang Jiajia, Tang Chong, Zhang Bin*

(Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

*Corresponding author: Zhang Bin, E-mail: zhang73bin@hotmail.com)

【Abstract】 This study aims to review the research progress on the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive function in generalized anxiety disorder (GAD) with the view of providing references for clinical application. As a common chronic mental disorder, GAD affects the cognitive function, the quality of life and social function of patients. Although first-line treatment is safe and effective for the majority of patients, its effect of improving cognitive function is unclear. As a non-invasive and safe physiotherapy technology, rTMS is expected to provide a new option for the clinical treatment of GAD patients. This review focuses on the characteristics of cognitive function of GAD, the current status of first-line therapy and the treatment of rTMS.

【Keywords】 General anxiety disorder; Cognitive function; Repetitive transcranial magnetic stimulation

广泛性焦虑障碍(general anxiety disorder, GAD)作为焦虑障碍的一个亚型,是一种常见的慢性精神疾病,其基本特征是难以控制的、过度的、持续的担忧,这种担忧与现实可能性或预期事件的冲击不成比例,且常伴有自主神经功能紊乱表现,给患者带来显著痛苦或损害^[1]。国内一项于2013年至2015年开展的横断面流行病学调查研究显示,焦虑障碍是最常见的精神障碍之一,年患病率为5.0%,终生患病率为7.6%^[2]。GAD慢性化的病程及反复波动的病情,不仅导致高昂的治疗费用,还可导致患者出现严重的功能损害,影响患者的生活质量,增加患者自杀风险及社会经济负担^[3]。研究表明,焦虑障碍患者存在认知功能损害^[4],可导致其注意力障碍、记忆

受损及执行功能受损。最明显的认知障碍是痴呆和失忆,这些疾病存在直接的器质性病因。一线心理治疗和药物治疗虽能改善GAD患者的焦虑症状,但仍存在部分患者无应答的情况。此外,目前针对认知障碍的药物治疗研究证据等级不一^[5]。近年来,重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)在治疗难治性重度抑郁症等精神疾病上取得了良好的效果^[6],研究显示, rTMS可减轻GAD患者的焦虑症状,但是否也可改善患者的认知功能,目前尚不清楚^[7]。因此,本综述通过总结相关资料,对GAD患者认知功能的特点、一线治疗现状以及rTMS治疗进行系统归纳,为进一步寻找安全和快速起效的GAD辅助治疗方法提供新思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

于2021年5月在中国知网、万方数据知识服务平台、维普中文期刊服务平台和PubMed数据库进行计算机检索,检索时限为建库至2021年5月。

1.1.2 检索策略

检索主题词:广泛性焦虑障碍(general anxiety disorder or GAD)、认知功能(cognitive function)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation or rTMS);中文检索式:广泛性焦虑障碍 and 认知功能,广泛性焦虑障碍 and 重复经颅磁刺激;英文检索式:((general anxiety disorder)OR(GAD))AND ((cognition)OR(cognitive function)),((general anxiety disorder) OR (GAD)) AND ((repetitive Transcranial Magnetic Stimulation)OR(rTMS))。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究对象为符合《精神障碍诊断与统计手册(第5版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5)广泛性焦虑障碍诊断标准的患者,研究内容涉及GAD患者认知功能与重复经颅磁刺激治疗的文献;②文献观点准确详实,具有科学性、前瞻性、创新性;③公开发表的中英文文献。排除标准:①重复发表或重复检出的文献;②无法获得全文的文献。

1.3 文献筛选与质量评估

严格按照文献纳入和排除标准进行文献检索和筛选。排除重复文献后,通过阅读文献题目和摘要进行初步筛选,再通过阅读全文进行二次筛选,找出与本综述相关的内容进行归纳总结。对于存在争议的文献,征求指导老师的意见,研究内容相似则取证据等级较高的文献。文献整体质量较好,目的明确,方法与结论清楚,但同质性较差,不适合用于Meta分析,故作定性描述。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

初步检索共获取文献8382篇,其中英文文献8239篇,中文文献143篇,其中最早的文献发表于1969年,最新的发表于2021年。通过排除重复文

献,对标题、摘要及全文进行阅读,最终纳入文献34篇。文献筛选流程见图1。

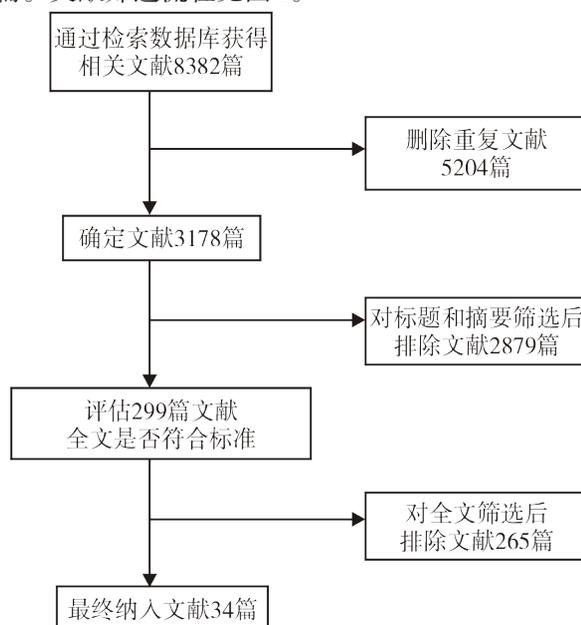


图1 文献筛选流程图

2.2 认知功能损害

认知功能受遗传、环境和发育等多种因素的影响,大多数精神障碍与认知功能损害存在联系。Beaudreau等^[8]研究显示,焦虑症状可导致患者的信息处理速度、注意转移和抑制能力下降。既往研究表明,无论何种亚型的焦虑障碍,如惊恐障碍、强迫症、社交恐惧症和创伤后应激障碍都会对认知功能产生不利影响^[9]。研究显示,认知功能损害的特点似乎取决于焦虑障碍的亚型,而不同年龄的GAD患者存在不同程度的认知功能受损,执行功能和视觉记忆损伤在年轻的成年强迫症患者中表现得非常明显,且即使患者的临床症状得到改善,某些认知缺陷仍可能持续存在^[10]。Gulpers等^[11]研究显示,老年GAD患者存在记忆力受损的情况,Bashford-largo等^[12]研究则显示,青年GAD患者在注意控制反应任务上的表现比健康对照组的表现更差。

焦虑症状会影响患者的认知功能,同时认知功能损害也会对患者的日常工作和生活产生不利影响。Moran^[13]对既往焦虑和认知功能相关性的研究进行概括,结果表明,在搜索任务中,焦虑症状与干扰物的增加有关;焦虑障碍患者在阅读理解和解决数学问题方面表现较差,在智力和一般资质/成就的标准化测试中评分较低。被诊断为焦虑障碍的个体在高中辍学的可能性是其他人的1.4倍,亚临床焦虑对学业表现产生了负面影响^[13]。此外,GAD患者的工作和社会功能受到较大影响,生活质量较

低,尤其是在自尊、目标、价值观、工作、娱乐、学习、创造力及亲友关系方面^[14]。一项9年的随访研究推测认知功能损害可能是GAD患者焦虑水平升高的远期危险因素,并提出认知功能的改善可能有助于防止GAD病情恶化^[4]。因此,改善GAD患者认知功能对恢复其社会功能、提高生活质量具有重要意义。

2.3 一线治疗及其对认知功能的影响

目前,GAD的一线治疗包括认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)和药物治疗[5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)或选择性5-羟色胺/去甲肾上腺素重吸收抑制剂(selective serotonin/norepinephrine reabsorption inhibitors, SNRIs)]以及CBT联用SSRIs或SNRIs^[15]。

CBT是通过及时发现和消除患者的不合理信念和错误的认知评价,帮助患者建立健康的认知系统和行为应对方式。CBT通常包括16周的疗程,CBT对一半以上的患者有效,可减轻焦虑症状并改善患者日常功能^[15]。然而,在治疗初期,部分GAD患者缺乏心理动力并抵触心理治疗,加之CBT治疗费用昂贵、耗时长,且各地资源配置差距悬殊,可能导致患者不容易获得长期的稳定治疗^[15]。CBT作为一项主要的非药物治疗方法,其改善GAD患者认知功能的损害机制可能是增强神经可塑性及修复受损的神经进程。研究显示,CBT虽能显著改善患者病情,但相关研究会受限于患者的年龄及理解力,且并非以认知功能作为主要转归指标^[16]。

SSRIs和SNRIs治疗GAD的应答率为30%~50%^[15]。在治疗GAD方面,虽然SSRIs或SNRIs被证明优于其他药物^[15],但是SSRIs和SNRIs类药物起效相对较慢,通常需服用2~3周甚至数月才逐渐起效,且使用初期不良反应发生率高,常导致患者出现不耐受及治疗依从性差的情况^[15]。抗抑郁药使单胺类神经递质系统产生变化可能是认知功能与情绪二者均得到改善的原因^[17]。国外的一项Meta分析结果显示,抗抑郁药对抑郁患者的某些认知功能具有适度而积极的作用,新一代抗抑郁药如SSRIs不会对非抑郁患者的认知功能产生增强或减弱的效应^[17]。但目前关于抗抑郁药对认知功能改善的效应研究相对有限,高质量研究较缺乏,不同研究的结论存在冲突或不确定性,仍需要更多的证据^[5]。

在GAD患者中,苯二氮草类药物常用于在SSRIs

或SNRIs类药物起效前急性治疗焦虑和担心。短期使用苯二氮草类药物,患者的情绪及躯体症状可在数分钟到数小时内得到明显缓解。一旦患者对SSRIs或SNRIs类药物产生反应,可逐渐减少苯二氮草类药物至停药。然而长期使用苯二氮草类药物可能使患者产生依赖及耐受情况,而且这类药物比抗抑郁药更有可能导致长期处方的要求,因此,其应用受到了限制^[18]。此外,长期服用苯二氮草类药物会使工作记忆、短期记忆、处理速度和言语表达等认知功能受损,且停药后这些功能受损可能仍会持续存在^[18]。

近年来,rTMS作为一项非侵入性物理治疗方法被逐渐应用于神经和精神疾病等临床医学及实验研究领域,已在美国等多个国家/地区获得批准使用,且于2008年被美国食品药品监督管理局批准作为难治性重度抑郁症的辅助治疗手段。有研究显示,rTMS对共病焦虑症状的抑郁症患者有效,推测rTMS亦可能有助于减轻GAD患者的焦虑症状^[19]。

2.4 rTMS对GAD的治疗及其对患者认知功能的影响

rTMS是一种基于电磁感应原理,利用磁场穿透头皮和颅骨作用于中枢神经系统,通过改变皮层神经细胞的膜电位,使之产生感应电流,从而引起一系列生理生化反应,影响脑内代谢和神经电活动,改变脑可塑性的非侵入性技术^[6]。

与药物相比,rTMS具有调节特定神经回路的理论优势,为研究人员实时研究人类大脑活动提供了可能。神经调节作用取决于刺激参数(例如皮质靶标、频率、强度、持续时间、疗程数)和患者因素(例如疾病状态、个体状态和药物治疗状态)。经颅磁刺激仪发出的刺激频率不同,对大脑皮层的刺激效果也不同。高频率的刺激(5~20 Hz)可以兴奋局部神经元活动,提高大脑皮质兴奋性,而低频率的刺激(≤ 1 Hz)可以抑制局部神经元活动,降低大脑皮质的兴奋性^[6]。值得注意的是,在认知方面,高频rTMS增加了氨基丁酸介导的皮层抑制和沉默期持续时间^[20]。这种神经生理效应被认为是rTMS认知促进效应的基础,因为心理表现和认知功能与皮层抑制过程和神经活动的同步有关,而这很大程度上依赖于氨基丁酸能中间神经元。Moser等^[21]进行了一项专门关注认知功能的随机对照试验,该试验利用神经导航对平均年龄为60岁的老年患者定位中额回的前部,随后接受5次20 Hz rTMS,结果显示,不管

情绪如何变化,治疗组在接受真实的 rTMS 刺激后,其执行功能得到了显著的改善。而目前,关于 rTMS 对认知功能影响的研究结果并不一致。虽然有研究表明,高频 rTMS 对改善认知功能有显著的影响^[22],然而另一项关于低频 rTMS 是否可改善认知功能的系统回顾并未得出明确的结论^[7]。

近年来 rTMS 在治疗精神类疾病如抑郁症、精神分裂症等取得了良好的效果^[6,23]。Bystritsky 等^[24]在 fMRI 引导下采用低频 rTMS 对 GAD 患者进行治疗,取得了满意的效果。功能影像学研究显示,焦虑障碍可能与右侧前额叶皮质的功能异常亢进有关^[25]。以此为理论基础,rTMS 用于治疗焦虑症的策略为通过低频 rTMS 刺激右侧背外侧前额叶皮层(Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC)直接抑制右侧前额叶皮质的兴奋性或者通过高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 间接抑制右侧前额叶皮质的兴奋性而减轻焦虑^[26-27]。Mantovani 等^[28]和 Diefenbach 等^[29]的研究表明,右侧 DLPFC 1 Hz rTMS 可使患者焦虑症状缓解。然而 Prasko 等^[30]在使用低频 rTMS 刺激右侧 DLPFC 治疗惊恐障碍时,与假刺激对照组相比,试验组并未观察到明显的疗效。Meta 分析指出,关于 rTMS 的随机临床试验数量少且样本量小,无法明确 rTMS 治疗惊恐障碍的疗效^[31]。另外,Pallanti 等^[32]和 Balconi 等^[33]的研究亦显示,使用高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 治疗焦虑症有积极的结果。国内一项 Meta 分析表明,在高频促进兴奋性刺激和低频促进抑制性刺激方面,rTMS 都有很好的效果;但与低频 rTMS 相比,高频 rTMS 改善 GAD 患者的焦虑症状的效果更好,高频干预较单纯药物治疗导致患者出现的不良反应更多^[34]。目前,关于 rTMS 治疗 GAD 有效的研究不多,取得最佳治疗效果的治疗参数仍需进一步研究确定,但可以观察到 DLPFC 是研究者首选的刺激部位。

3 小结与展望

本文对 GAD 患者认知功能、一线治疗现状及 rTMS 治疗 GAD 的研究进行了梳理与总结。认知功能受损作为焦虑障碍的核心症状之一,也是患者无法恢复正常社会功能的主要原因之一,因此,改善 GAD 患者的认知功能尤为重要。心理治疗和药物治疗虽有助于改善 GAD 患者的焦虑症状,但仍存在部分患者无应答的情况,且针对认知功能障碍的药物治疗研究证据等级不一。而 rTMS 作为一项无创、安全系数高的技术,已被广泛应用于实验研究及临

床医学领域。rTMS 被应用于焦虑障碍的治疗近年逐渐增多,但与抑郁症不同,目前较少有高质量的研究验证 rTMS 改善 GAD 患者的焦虑症状和认知功能,未来的研究设计在探索 GAD 最佳治疗参数的同时,可深入研究 rTMS 对 GAD 患者认知功能的改善效果。

参考文献

- [1] American Psychiatric Association DSM- Task Force Arlington VA US. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5™ (5th ed.)[J]. Codas, 2013, 25(2): 191.
- [2] 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.
- [3] Yu W, Singh SS, Calhoun S, et al. Generalized anxiety disorder in urban China: prevalence, awareness, and disease burden[J]. J Affect Disord, 2018, 234: 89-96.
- [4] Zainal NH, Newman MG. Executive function and other cognitive deficits are distal risk factors of generalized anxiety disorder 9 years later[J]. Psychol Med, 2018, 48(12): 2045-2053.
- [5] Blumberg MJ, Vaccarino SR, Mcinerney SJ. Pro-cognitive effects of antidepressants and other therapeutic agents in major depressive disorder: a systematic review[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(4): 19r13200.
- [6] McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, et al. Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of depression[J]. J Clin Psychiatry, 2018, 79(1): 16cs10905.
- [7] Lage C, Wiles K, Shergill SS, 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.
- [8] Beaudreau SA, O'harra R. The association of anxiety and depressive symptoms with cognitive performance in community-dwelling older adults[J]. Psychol Aging, 2009, 24(2): 507-512.
- [9] Tempesta D, Mazza M, Serroni N, et al. Neuropsychological functioning in young subjects with generalized anxiety disorder with and without pharmacotherapy[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 45: 236-241.
- [10] Castaneda AE, Tuulio-henriksson A, Marttunen M, et al. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults [J]. J Affect Disord, 2008, 106(1-2): 1-27.
- [11] Gulpers BJA, Oude Voshaar RC, van Boxtel MPJ, et al. Anxiety as a risk factor for cognitive decline: a 12-year follow-up cohort study[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2019, 27(1): 42-52.
- [12] Bashford-largo J, Aloï J, Lukoff J, et al. Reduced top-down attentional control in adolescents with generalized anxiety disorder[J]. Brain Behav, 2021, 11(2): e1994.
- [13] Moran TP. Anxiety and working memory capacity: a meta-analysis and narrative review[J]. Psychol Bull, 2016, 142(8):

- 831-864.
- [14] Henning ER, Turk CL, Mennin DS, et al. Impairment and quality of life in individuals with generalized anxiety disorder[J]. *Depress Anxiety*, 2007, 24(5): 342-349.
- [15] DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized anxiety disorder [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(7): ITC49-ITC64.
- [16] Stefan S, Cristea IA, Szentagotai Tatar A, et al. Cognitive-behavioral therapy (CBT) for generalized anxiety disorder: contrasting various CBT approaches in a randomized clinical trial [J]. *J Clin Psychol*, 2019, 75(7): 1188-1202.
- [17] Prado CE, Watt S, Crowe SF. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples[J]. *Neuropsychol Rev*, 2018, 28(1): 32-72.
- [18] Crowe SF, Stranks EK. The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: an updated meta-analysis[J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2018, 33(7): 901-911.
- [19] Clarke E, Clarke P, Gill S, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression with comorbid anxiety disorders[J]. *J Affect Disord*, 2019, 252: 435-439.
- [20] Demirtas-tatlidede A, Vahabzadeh-hagh AM, Pascual-leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders?[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 64: 566-578.
- [21] Moser DJ, Jorge RE, Manes F, et al. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Neurology*, 2002, 58(8): 1288-1290.
- [22] Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2010, 117(1): 105-122.
- [23] Osoegawa C, Gomes J S, Grigolon RB, et al. Non-invasive brain stimulation for negative symptoms in schizophrenia: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *Schizophr Res*, 2018, 197: 34-44.
- [24] Bystritsky A, Kaplan JT, Feusner JD, et al. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder[J]. *J Clin Psychiatry*, 2008, 69(7): 1092-1098.
- [25] Kim N, Kim MJ. Altered task-evoked corticolimbic responsivity in generalized anxiety disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(7): 3630.
- [26] Paes F, Machado S, Arias-Carrión O, et al. The value of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of anxiety disorders: an integrative review [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2011, 10(5): 610-620.
- [27] Machado S, Paes F, Velasques B, et al. Is rTMS an effective therapeutic strategy that can be used to treat anxiety disorders? [J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(1): 125-134.
- [28] Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the treatment of panic disorder (PD) with comorbid major depression[J]. *J Affect Disord*, 2007, 102(1-3): 277-280.
- [29] Diefenbach GJ, Bragdon LB, Zertuche L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial[J]. *Br J Psychiatry*, 2016, 209(3): 222-228.
- [30] Prasko J, Zóleský R, Bares M, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2007, 28(1): 33-38.
- [31] Li H, Wang J, Li C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014(9): D9083.
- [32] Pallanti S, Bernardi S. Neurobiology of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety: a critical review [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2009, 24(4): 163-173.
- [33] Balconi M, Ferrari C. Repeated transcranial magnetic stimulation on dorsolateral prefrontal cortex improves performance in emotional memory retrieval as a function of level of anxiety and stimulus valence [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2013, 67(4): 210-218.
- [34] 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(7): 662-666.

(收稿日期:2021-08-03)

(本文编辑:戴浩然)