

重复经颅磁刺激对惊恐障碍及广泛性焦虑障碍治疗机制的研究进展

李南曦 罗昕 李春波 张宾

510370 广州医科大学附属脑科医院 精神心理脑功能实验室(李南曦、罗昕、张宾);

201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心 上海市重性精神病重点实验室(李春波)

通信作者:张宾, Email: zhang.bin845@foxmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.10.010

【摘要】 惊恐障碍和广泛性焦虑障碍(GAD)是焦虑障碍的两种主要类型,两种疾病的发病机制复杂且常共病。研究表明脑部特定区位异常活化或代谢作用对两者发病有重要影响。目前对于两者的治疗手段主要为药物治疗和心理干预,以上疗法虽有一定疗效但不够明显。近年来,重复经颅磁刺激(rTMS)作为新型的神经调控技术,其有效性、安全性等特性显著,被推荐用于焦虑障碍治疗中。rTMS对于上述两种疾病的治疗机制复杂且存在差异。现总结并分析关于rTMS治疗惊恐障碍和GAD的相关机制,明确两者之间的异同,为精准地治疗惊恐障碍和GAD提供相关线索。

【关键词】 经颅磁刺激; 惊恐障碍; 广泛性焦虑障碍; 磁共振成像; 综述

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81801345); 广东省科技计划项目(2019B030316001)

Research progress of the therapeutic mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation on panic disorder and generalized anxiety disorder

Li Nanxi, Luo Xin, Li Chunbo, Zhang Bin

Mental Psychological and Brain Function Laboratory, the Affiliated Brain Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510370, China (Li NX, Luo X, Zhang B); Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China (Li CB)

Corresponding author: Zhang Bin, Email: zhang.bin845@foxmail.com

【Abstract】 Panic disorder (PD) and generalized anxiety disorder (GAD) are two main types of anxiety disorders. The pathogenesis of these two diseases is complex and often comorbid. Studies have shown that abnormal activation or metabolism in specific location of the brain plays an important role in the pathogenesis of these two diseases. At present, drug therapy and psychological intervention are the main treatment methods for both of them. Although these therapies have certain effects, their efficacy is not obvious enough. In recent years, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), as a new neuromodulation technique, has been recommended for the treatment of anxiety disorders due to its significant efficacy and safety. The therapeutic mechanisms of rTMS for these two diseases are complex and different. This article aims to summarize and analyze the relevant mechanisms of rTMS in the treatment of PD and GAD, and clarify the similarities and differences between them, in order to provide relevant clues for the precision treatment of PD and GAD in the future.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Panic disorder; General anxiety disorder; Magnetic resonance imaging; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81801345); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province of China (2019B030316001)

焦虑障碍(anxiety disorder)是一种以反复出现强烈担忧、恐惧焦虑为主要体验的精神疾病。我国最新精神卫生调查显示焦虑障碍发病率高达4.98%^[1]。惊恐障碍(panic disorder)和广泛性焦虑障碍(general

anxiety disorder, GAD)为其两种主要类型。惊恐障碍患者常有惊恐害怕、回避刺激的表现及濒死或失控的高度紧张精神状态,病情较急^[2];而GAD表现为一种慢性焦虑和担心日常事务的状态,常有紧张

害怕的情绪出现,病情较缓^[3]。两种焦虑障碍发病机制复杂,关系密切且常共病。有研究发现,GAD发病时有62%患者同时表现出惊恐障碍症状^[4],这可能与两者发病涉及脑部区位和代谢调节等多方面因素有关。两者同时研究可能更有助于临床诊疗工作。目前,焦虑障碍的治疗方法主要为药物治疗和心理治疗。前者主要是5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂等抗焦虑药物,其具有明确的疗效但存在一定不良反应;后者如认知行为治疗等虽得到了临床广泛认可^[5],但耗费人力物力财力较多,因此亟待一种辅助诊疗方法来减轻焦虑障碍治疗的各方面负担。近来,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为新型物理治疗手段,因其安全有效无创等优点越来越受到关注^[6]。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)通过磁场在相应脑区产生局部电流,刺激神经元,从而调节脑内神经电活动。而rTMS则是通过重复施加TMS,产生足够大且稳定的电流,使大脑皮层细胞兴奋性发生改变,从而达到调节脑部神经元功能的作用^[7],在惊恐障碍和GAD的治疗中也进行了应用探索。现旨在总结rTMS治疗惊恐障碍和GAD的机制,探究其异同点及有效性,对惊恐障碍和GAD患者应用rTMS治疗的可行性进行分析。

一、发病机制

从整体上来看,神经生物学因素、心理病理因素及遗传因素共同影响着惊恐障碍和GAD发病,使机体多个环节出现问题。两者发病共有的机制是由不确定危险因素引起的困扰和唤醒状态导致了机体的衰弱^[8]。

1. 惊恐障碍: 惊恐障碍的发病机制复杂,其神经生物学发病机制可能与控制焦虑的脑区部位、机体代谢等的相关改变有关。在脑区方面,惊恐障碍患者在面对刺激时,杏仁核会异常活化,激动脑内神经环路,刺激海马、脑岛、前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)及枕叶皮层等部位的活化,在海马体内释放出与惊恐刺激有关的信息,从而引起惊恐回避、呼吸困难、心率增加、血压升高、交感神经兴奋症状等躯体反应^[9]。在机体代谢方面,多种代谢过程共同参与了惊恐障碍发病,如5-HT、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、多巴胺(DA)、谷氨酸(Glu)等神经递质及促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、催产素、乙醛酸酯、胆囊收

缩素-4(CCK-4)等代谢产物,它们通过复杂的内分泌网络机制从基因及分子生物学水平作用于各自受体或靶位点发挥着抗焦虑或致焦虑作用,从而影响惊恐障碍发病^[10-13]。另一方面,心理病理过程也起着重要作用,社会环境特定场景下形成惊恐心理和记忆,回忆时会诱导惊恐障碍发生^[2]。此外,惊恐障碍发病还与13号染色体基因^[14]等有关。

2. GAD: GAD的发病机制同样复杂。与惊恐障碍相似,其神经生物学发病机制也可能与脑区、机体代谢等有关。GAD患者发病时会出现PFC、右后顶叶和边缘区[包括前扣带皮质(anterior cingulate cortex, ACC)、前岛叶(anterior insula, AI)和杏仁核]的异常神经活动及PFC-PFC或PFC-杏仁核的功能连接活化,使机体产生一系列的焦虑反应^[15]。同时,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、5-HT等多种神经递质诱发GAD与惊恐障碍的作用机制相似^[16]。另一方面,GAD患者常有高度紧张的心理状态,影响着机体包括自主神经系统在内的多方面功能。当人长期处于焦虑状态时易引起交感肾上腺系统兴奋及免疫力降低,负面情绪增加,拒绝与人交往,从而导致患病风险增加,加重机体负担^[17]。

二、rTMS治疗惊恐障碍及GAD的机制

rTMS因其安全无创得到了多方面关注,被推荐于多种精神疾病的治疗探索,目前已有临床基础和循证依据的只有抑郁障碍和顽固性幻听^[18-19],其对于惊恐障碍和GAD的安全性和有效性仍处于探索阶段。总体来说,rTMS可能从神经系统结构水平(特定脑区、功能连接等)和生物因子递质水平(神经递质、基因受体等)来影响着各种精神疾病^[20-21]。

1. rTMS治疗惊恐障碍: 惊恐障碍患者存在高皮层兴奋性,rTMS可降低皮层兴奋性,通过减低膝下前扣带回(subgenual ACC, sgACC)到默认模式网络(default mode network, DMN)/内侧前额叶(medial PFC, MPFC)及海马到黑质致密部(SN)的功能连接程度来减轻症状^[22]。此外,背外侧前额皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)与纹状体之间的功能连接在rTMS治疗过程中也出现了反应^[23],上述过程共同缓解惊恐障碍发病。

有研究发现,惊恐障碍患者大脑两侧DLPFC存在异常活化。针对DLPFC进行rTMS具有缓解焦虑的作用^[24]。DLPFC和杏仁核/边缘系统等多个区位呈上下级联关系,当DLPFC异常活化时,上下控制

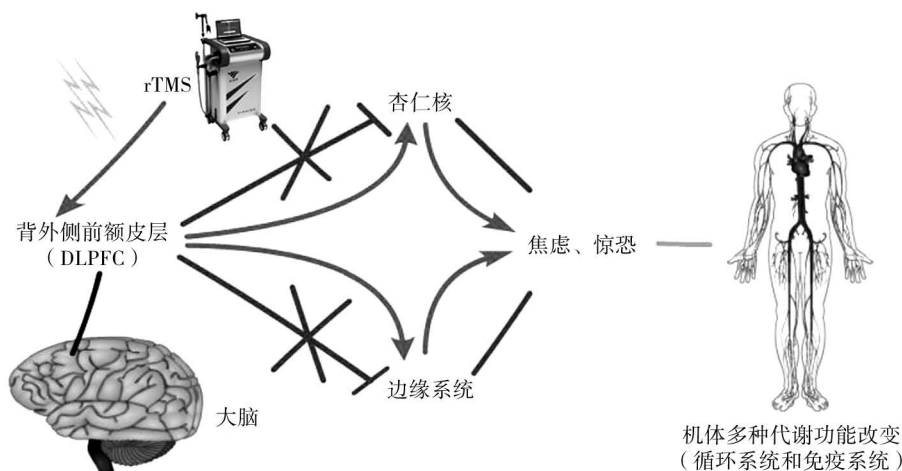
能力受损,导致杏仁核/边缘系统失去直接抑制作用,焦虑惊恐等情绪心理出现,进而导致包括循环系统和免疫系统在内的多种机体代谢功能改变。而rTMS可能通过作用于DLPFC使PFC的控制能力恢复,改变皮质和边缘网络的异常功能连接,以此来抑制杏仁核/边缘系统而缓解惊恐障碍患者的焦虑症状(图1)。从更具体的层面去分析,其治疗机制可根据刺激频率及作用部位细化。有研究指出,惊恐障碍患者的DLPFC异常活化具有不对称性,即惊恐障碍患者大脑两侧DLPFC的异常活化状态不一样,通常为右侧DLPFC活化程度高于左侧。低频rTMS对右侧DLPFC的刺激显示出良好治疗效果,同时也有高频rTMS对左侧DLPFC的刺激表现为疗效积极^[25-27]。其具体机制尚未阐明。有学者认为,低频rTMS对于皮层兴奋性主要起抑制作用^[28],而高频rTMS主要起兴奋作用^[29],与右侧DLPFC活化程度高于左侧的情况一致。这可能是上述现象的合理解释。

2. rTMS治疗GAD: 有研究者用rTMS对GAD患者右侧DLPFC进行低频刺激,之后在左侧DLPFC进行高频刺激,焦虑明显缓解^[30],这说明DLPFC是rTMS治疗GAD的一个重要部位。rTMS可通过刺激此部位调节脑电活动使之趋于稳定,从而发挥稳定的抗焦虑作用。另外,GAD患者右后顶叶功能表现异常,有研究利用低频rTMS作用于右后顶叶出现抗焦虑作用,rTMS可能通过调节右后顶叶自上而下的注意力与情绪处理之间的相互作用而实现^[31]。此外,有研究表明,GAD患者与健康对照组同在不确定的环境下做决策任务时,在反馈结果为错误决策

为主的情况下,GAD患者的情绪反应性增强,情绪和认知调节降低,这与GAD的核心症状(即过度担心)有关。GAD子样本中的后续随机对照试验表明,rTMS可调节这些异常表现,从而使关键情绪调节区域sgACC和dACC之间的功能连接正常化,焦虑症状得到改善^[32]。此外,rTMS可通过增强脑中BDNF的表达水平来发挥重要的神经保护作用,减少脑内氧化及应激反应带来的损伤。有研究表明,BDNF的表达与信号转导受5-HT调控,两者之间存在相互作用。在局部5-HT浓度增加的同时,BDNF表达水平也会增加,从而起到抗焦虑及保护神经元的作用^[32](图2)。最近的一项临床研究表明,GAD患者常出现平均皮质内促进(ICF)的减少。ICF缺乏与出现的焦虑症状显著相关。谷氨酸能神经传递被认为在ICF中起关键作用,但尚未阐明^[33]。作为一种神经递质,其具体机制可能与5-HT和BDNF相似,谷氨酸可促进运动皮质活化,增加ICF。rTMS刺激时可增加谷氨酶分泌,受体敏感性增强,从而调节焦虑症状。

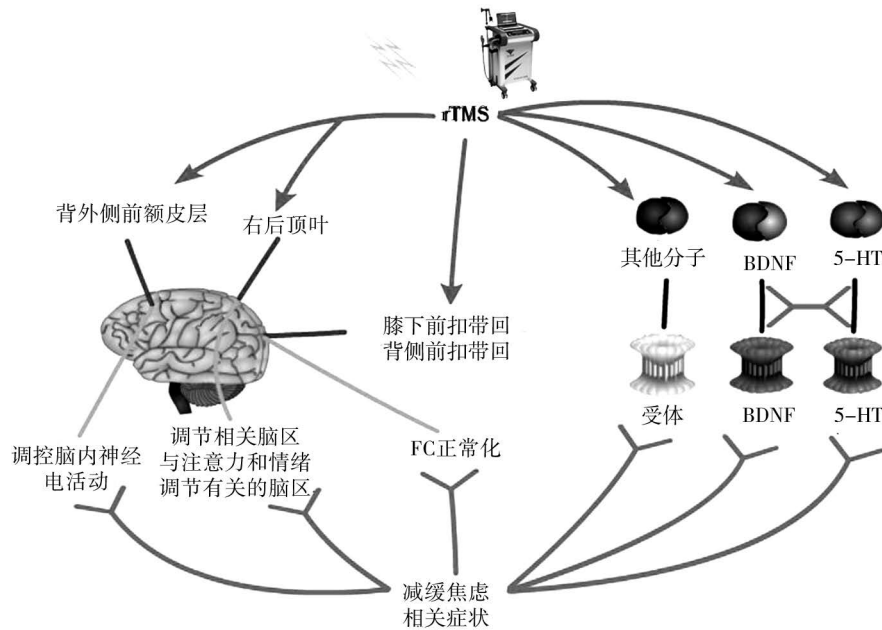
综上所述,rTMS治疗惊恐障碍和GAD存在差异,其差异见表1。根据潜在治疗机制的不同进行有针对性刺激,对于rTMS应用于惊恐障碍和GAD的治疗探索十分重要。

此外,有研究者在果蝇上对rTMS影响脑功能的作用进行探索,并发现无论是高频或低频rTMS均可使脑内微小兴奋性突触后电流显著下降^[34]。微小兴奋性突触后电流是神经元最重要的特征之一,可反映神经元突触的可塑性。rTMS潜在的治疗机制之一还可能为影响神经元突触的可塑性,促进神经元功能正常化。这可能也是治疗惊恐障碍和GAD



注: DLPFC抑制杏仁核/边缘系统,“X”标记代表失去抑制,从而引起焦虑惊恐

图1 重复经颅磁刺激(rTMS)治疗惊恐障碍机制示意图^[25]



注: FC 功能连接; BDNF 脑源性神经营养因子; 5-HT 5-羟色胺

图2 重复经颅磁刺激(rTMS)治疗广泛性焦虑障碍机制示意图

表1 rTMS治疗惊恐障碍和GAD潜在机制比较

| rTMS治疗机制 | 惊恐障碍 | 广泛性焦虑障碍(GAD) |
|----------|---|--|
| 神经系统结构水平 | (1)rTMS刺激DLPFC使之脱离异常活化状态,功能连接恢复正常,重新抑制上下行传导系统杏仁核/边缘系统,减缓焦虑状态和惊恐情绪 (2)rTMS通过减少sgACC与DMN/SN功能连接缓解惊恐障碍的抑郁症状 | (1)rTMS刺激DLPFC调控脑内神经生物电活动,其机制与治疗惊恐障碍相似 (2)rTMS刺激右后顶叶,调节与注意力和情绪处理有关的脑区,减缓患者焦虑情绪 (3)rTMS通过刺激sgACC及dACC使两者之间FC正常化,认知系统、情绪调节系统及决策系统恢复正常 (4)rTMS通过减少sgACC与DMN/SN功能连接缓解GAD的抑郁症状 |
| 生物因子递质水平 | rTMS治疗惊恐障碍尚无文献支持其在生物因子递质水平的作用 | (1)rTMS可增强BDNF表达保护神经元 (2)5-HT的表达与BDNF有关,两者呈正相关关系,而5-HT同时还有抗焦虑作用,利用rTMS针对GAD可同时发挥抗焦虑及保护神经元的作用 |

注:rTMS 重复经颅磁刺激; DLPFC 背外侧前额叶皮层; sgACC 膝下前扣带回; DMN 默认模式网络; SN 黑质致密部; dACC 背侧前扣带回; FC 功能连接; BDNF 脑源性神经营养因子; 5-HT 5-羟色胺

的共同点之一,但尚无足够证据支持。总的来说, rTMS针对多种精神疾病的潜在机制不同,具有病种差异性,未来仍需大样本量临床研究和微观生物学分子研究来探索其潜在治疗机制。

三、小结与展望

综上所述, rTMS对惊恐障碍和GAD具有一定积极效应,多种潜在治疗机制将是其未来研究热点。需要注意的是, rTMS易受到多方面因素的干扰。其一,虽有研究发现其对焦虑障碍具有疗效,但由于样本量不足导致证据质量较低,可信度不高^[31, 35]。其二,有研究者尝试在rTMS的基础上探索更有效的治疗方法,如采取双位点配对刺激、药物结合治疗

等新模式,但仍需大样本证据继续支持证明^[36]。因此总体来说,目前利用rTMS治疗惊恐障碍和GAD的有效性和安全性尚未明确,难以作为药物干预和心理干预的辅助治疗手段用于临床治疗中。

目前rTMS治疗惊恐障碍和GAD主要存在的问题在于无法精准定位。一方面, rTMS需作用于特定脑区才能发挥较好的疗效,而脑部空间结构复杂,其定位十分艰难;另一方面,惊恐障碍和GAD的患者个体差异大,这里的差异主要有两层含义。其一,每个个体的脑部结构区位存在差异,进一步加重定位的困难性;其二,每个个体对于rTMS治疗的敏感性不同,有些个体敏感性强,治疗效果显著,有些个

体敏感性弱,表现为无效。上述两个方面共同导致了rTMS疗效不佳。但目前来说rTMS的安全无创等方面凸显出良好的优势,因此,可以试图找寻一种辅助手段帮助rTMS完成精准化治疗。

磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术的发展,尤其是功能MRI技术的进步,未来有可能辅助rTMS完成精准医疗。一方面,MRI在脑区定位或捕捉功能连接中均表现出良好的作用^[21, 23-24, 37];另一方面,功能性MRI可应用于rTMS治疗前的疗效预测,提前筛选出对rTMS治疗敏感性高的患者,避免无效治疗的发生,这样有助于减少个体差异化所带来的影响。功能性MRI可以为rTMS治疗惊恐障碍和GAD提供精确的辅助判断,有利于完成个体化精准医疗,但目前其应用于rTMS辅助诊疗仍属于初始阶段,尚无大量样本的证据提供支持。

从总体上来说,依托药物干预和心理干预为基础,大力发展rTMS和fMRI,惊恐障碍和GAD的治疗前景乐观。为提高方案可行性,获取最好效果,完成个体化精准医疗,还需后续大量临床研究作为依托。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为李南曦和罗昕,论文撰写为李南曦、罗昕和张宾,论文修订为李春波和张宾,李春波审核

参 考 文 献

- [1] Huang YQ, 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. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [2] Roy-Byrne PP, Craske MG, Stein MB. Panic disorder[J]. *Lancet*, 2006, 368(9540): 1023-1032. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69418-X.
- [3] Tyrer P, Baldwin D. Generalised anxiety disorder[J]. *Lancet*, 2006, 368(9553): 2156-2166. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)69865-6.
- [4] Showraki M, Showraki T, Brown K. Generalized Anxiety Disorder: Revisited[J]. *Psychiatr Q*, 2020, 91(3): 905-914. DOI: 10.1007/s11126-020-09747-0.
- [5] Craske MG, Stein MB. Anxiety[J]. *Lancet*, 2016, 388(10063): 3048-3059. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30381-6.
- [6] Kozel FA. Clinical Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Posttraumatic Stress Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Bipolar Disorder[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2018, 41(3): 433-446. DOI: 10.1016/j.psc.2018.04.007.
- [7] Lefaucheur JP, André-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. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- [8] Hur J, Smith JF, DeYoung KA, et al. Anxiety and the Neurobiology of Temporally Uncertain Threat Anticipation[J]. *J Neurosci*, 2020, 40(41): 7949-7964. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0704-20.2020.
- [9] Brinkmann L, Buff C, Feldker K, et al. Distinct phasic and sustained brain responses and connectivity of amygdala and bed nucleus of the stria terminalis during threat anticipation in panic disorder[J]. *Psychol Med*, 2017, 47(15): 2675-2688. DOI: 10.1017/S0033291717001192.
- [10] Sobanski T, Wagner G. Functional neuroanatomy in panic disorder: Status quo of the research[J]. *World J Psychiatry*, 2017, 7(1): 12-33. DOI: 10.5498/wjp.v7.i1.12.
- [11] Weber H, Richter J, Straube B, et al. Allelic variation in CRHR1 predisposes to panic disorder: evidence for biased fear processing[J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(6): 813-822. DOI: 10.1038/mp.2015.125.
- [12] Wang SC, Lin CC, Chen CC, et al. Effects of Oxytocin on Fear Memory and Neuroinflammation in a Rodent Model of Posttraumatic Stress Disorder[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3848. DOI: 10.3390/ijms19123848.
- [13] Martins J, Czamara D, Lange J, et al. Exposure-induced changes of plasma metabolome and gene expression in patients with panic disorder[J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36(12): 1173-1181. DOI: 10.1002/da.22946.
- [14] Talati A, Ponniah K, Strug LJ, et al. Panic disorder, social anxiety disorder, and a possible medical syndrome previously linked to chromosome 13 [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(6): 594-601. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.07.021.
- [15] Chen YY, Cui Q, Fan YS, et al. Progressive brain structural alterations assessed via causal analysis in patients with generalized anxiety disorder[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(10): 1689-1697. DOI: 10.1038/s41386-020-0704-1.
- [16] Duman RS. BDNF, 5-HT, and Anxiety: Identification of a Critical Periadolescent Developmental Period[J]. *Am J Psychiatry*, 2017, 174(12): 1137-1139. DOI: 10.1176/appi.ajp.2017.17101084.
- [17] DeMartini J, Patel G, Fancher TL. Generalized Anxiety Disorder[J]. *Ann Intern Med*, 2019, 170(7): ITC49-ITC64. DOI: 10.7326/AITC201904020.
- [18] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1683-1692. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
- [19] Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, et al. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month[J]. *Schizophr Res*, 2012, 142(1/3): 40-45. DOI: 10.1016/j.schres.2012.08.025.
- [20] Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinityn DO, et al. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
- [21] Chavanne AV, Robinson OJ. The Overlapping Neurobiology of Induced and Pathological Anxiety: A Meta-Analysis of Functional Neural Activation[J]. *Am J Psychiatry*, 2020. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.19111153.
- [22] Philip NS, Barredo J, van 't Wout-Frank M, et al. Network Mechanisms of Clinical Response to Transcranial Magnetic

- Stimulation in Posttraumatic Stress Disorder and Major Depressive Disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(3): 263-272. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.07.021.
- [23] Avissar M, Powell F, Ilieva I, et al. Functional connectivity of the left DLPFC to striatum predicts treatment response of depression to TMS [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(5): 919-925. DOI: 10.1016/j.brs.2017.07.002.
- [24] Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance: a TMS-EEG study [J]. *Cortex*, 2015, 64: 68-77. DOI: 10.1016/j.cortex.2014.10.003.
- [25] Pizzagalli DA, Nitschke JB, Oakes TR, et al. Brain electrical tomography in depression: the importance of symptom severity, anxiety, and melancholic features [J]. *Biol Psychiatry*, 2002, 52(2): 73-85. DOI: 10.1016/S0006-3223(02)01313-6.
- [26] Mantovani A, Aly M, Dagan Y, et al. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression [J]. *J Affect Disord*, 2013, 144(1/2): 153-159. DOI: 10.1016/j.jad.2012.05.038.
- [27] Berkowitz RL, Coplan JD, Reddy DP, et al. The human dimension: how the prefrontal cortex modulates the subcortical fear response [J]. *Rev Neurosci*, 2007, 18(3/4): 191-207. DOI: 10.1515/revneuro.2007.18.3-4.191.
- [28] Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(34): 10867-10872. DOI: 10.1016/S0304-3940(03)01012-7.
- [29] Berardelli A, Inghilleri M, Rothwell JC, et al. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man [J]. *Exp Brain Res*, 1998, 122(1): 79-84. DOI: 10.1007/s002210050493.
- [30] Lu RL, Zhang CL, Liu YY, 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]. *Neurosci Lett*, 2018, 684: 67-71. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.07.008.
- [31] Huang ZY, Li Y, Bianchi MT, 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 Stimul*, 2018, 11(5): 1103-1109. DOI: 10.1016/j.brs.2018.05.016.
- [32] Assaf M, Rabany L, Zertuche L, et al. Neural functional architecture and modulation during decision making under uncertainty in individuals with generalized anxiety disorder [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(8): e01015. DOI: 10.1002/brb3.1015.
- [33] Li CT, Lu CF, Lin HC, et al. Cortical inhibitory and excitatory function in drug-naive generalized anxiety disorder [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(3): 604-608. DOI: 10.1016/j.brs.2016.12.007.
- [34] Luo Y, Yang JQ, Wang H, et al. Cellular Mechanism Underlying rTMS Treatment for the Neural Plasticity of Nervous System in *Drosophila* Brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4625. DOI: 10.3390/ijms20184625.
- [35] Amad A, Jardri R, Rousseau C, et al. Excess Significance Bias in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Literature for Neuropsychiatric Disorders [J]. *Psychother Psychosom*, 2019, 88(6): 363-370. DOI: 10.1159/000502805.
- [36] Lin YC, Chen PQ, Yang K, et al. Efficacy of repetitive dual-site paired associative Transcranial magnetic stimulation in the treatment of generalized anxiety disorder [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(5): 1170-1172. DOI: 10.1016/j.brs.2020.05.002.
- [37] Ge RY, Blumberger DM, Downar J, et al. Abnormal functional connectivity within resting-state networks is related to rTMS-based therapy effects of treatment resistant depression: A pilot study [J]. *J Affect Disord*, 2017, 218: 75-81. DOI: 10.1016/j.jad.2017.04.060.

(收稿日期: 2020-09-12)

(本文编辑: 戚红丹)