

非侵入性神经调控技术在焦虑障碍患者中应用效果的Meta分析

张晓东 杨祥云 杨丽娟 李占江

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室(张晓东、杨祥云、杨丽娟、李占江); 100069 北京, 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心(张晓东、杨祥云、杨丽娟、李占江); 455000 安阳市第七人民医院精神科(张晓东)

通信作者: 杨祥云, Email: wysun828@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.04.008

【摘要】 目的 评价非侵入性神经调控技术在焦虑障碍治疗中的效果。方法 在PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、维普中文科技期刊数据库和万方数据库中检索关于经颅直流电刺激(tDCS)、重复经颅磁刺激(rTMS)、经颅交流电刺激(tACS)等非侵入性神经调控技术在焦虑障碍患者中应用疗效的随机对照研究, 检索时限为建库至2022年9月。由2名研究人员独立筛选文献、提取资料、进行质量评价。采用RevMan 5.4和Stata 14软件进行Meta分析。结果 最终纳入22项随机对照研究, 5项应用tDCS, 17项应用rTMS, 无应用tACS的研究。纳入患者共1 216例, 其中对照组611例, 试验组605例。Meta分析结果显示, 试验组应用非侵入性神经调控技术(tDCS及rTMS)缓解焦虑症状的效果优于对照组, 差异有统计学意义($SMD=0.87$, $95\%CI: 0.54 \sim 1.21$, $P < 0.05$)。对不同神经调控模式进行亚组分析, 结果显示试验组应用rTMS缓解焦虑症状的效果优于对照组, 差异有统计学意义($SMD=0.90$, $95\%CI: 0.52 \sim 1.28$, $P < 0.05$); 而试验组应用tDCS缓解焦虑症状的效果与对照组比较, 差异无统计学意义($SMD=0.76$, $95\%CI: -0.00 \sim 1.53$, $P=0.05$)。结论 非侵入性神经调控技术能有效改善焦虑障碍患者的焦虑症状, 值得进一步临床验证和推广。

【关键词】 焦虑障碍; 非侵入性神经调控技术; 经颅磁刺激; 经颅电刺激; Meta分析

基金项目: 科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0202004); 北京市自然科学基金项目(7222084); 北京市科学技术委员会首都特色临床应用项目(Z181100001718077)

Efficacy of non-invasive neuroregulatory techniques on patients with anxiety disorders: a Meta-analysis

Zhang Xiaodong, Yang Xiangyun, Yang Lijuan, Li Zhanjiang

The National Clinical Research Center for Mental Disorders & Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, Beijing An Ding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100080, China (Zhang XD, Yang XY, Yang LJ, Li ZJ); Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China (Zhang XD, Yang XY, Yang LJ, Li ZJ); Department of Psychiatry, the Seventh People's Hospital of Anyang City, Anyang 455000, China (Zhang XD)

Corresponding author: Yang Xiangyun, Email: wysun828@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of non-invasive neuroregulatory techniques in the treatment of anxiety disorders. **Methods** Randomized controlled trials(RCT) on the efficacy of non-invasive neuroregulatory techniques such as transcranial direct current stimulation (tDCS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), and transcranial alternating current stimulation (tACS) in patients with anxiety disorders was searched in PubMed, Embase, Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, VIP Chinese Science and Technology Journal Database, and Wanfang Database. The searching time limitation is from database establishment to September 2022. Two researchers independently screen literature, extract data, and conduct quality evaluation. RevMan 5.4 and Stata 14 software were applied in the Meta-analysis. **Results** A total of 22 RCTs were included, 5 of which applied tDCS, 17 of which applied rTMS, and none of which applied tACS. A total of 1 216 patients were enrolled, including 611 in the control

group and 605 in the experimental group. The results of Meta-analysis showed that the improvement of anxiety symptoms in experimental group treated with non-invasive neuroregulatory techniques (tDCS and rTMS) was better than that in the control group ($SMD=0.87$, $95\%CI=0.54-1.21$, $P < 0.05$). Subgroup analysis of different neuromodulation modes showed that rTMS was better in the experimental group than in the control group ($SMD=0.90$, $95\%CI: 0.52-1.28$, $P < 0.05$). However, there was no significant difference in the effect of tDCS on anxiety symptoms between the experimental group and the control group ($SMD=0.76$, $95\%CI: -0.00-1.53$, $P=0.05$). **Conclusions** Non-invasive neuromodulation techniques can effectively improve anxiety symptoms in patients with anxiety disorders. It is worthy of further clinical verification and promotion.

【Key words】 Anxiety disorders; Non-invasive neuromodulation techniques; Transcranial electrical stimulation; Transcranial direct current stimulation; Meta analysis

Fund programs: "Brain Science and Brain Like Research" Major Project of Technological Innovation 2030 (2021ZD0202004); General Project of Beijing Natural Science Foundation (7222084); Capital Characteristic Clinical Application Project of Beijing Municipal Commission of Science and Technology (Z181100001718077)

焦虑障碍是一类常见的精神障碍,给患者及社会带来了沉重的经济负担^[1-2]。据调查,焦虑障碍的全球患病率为7.3%左右^[3]。即使采用指南推荐的药物及心理治疗,仍有部分患者的症状不能完全缓解或病情多次反复^[4-5],因此,需要寻找新的、有效的治疗方法。

研究表明,焦虑障碍与神经兴奋性失衡有关,而非侵入性神经调控技术对神经兴奋性有直接影响,可能是改善焦虑症状的有效方法^[6],常见的技术包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)及经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)。目前,美国食品药品监督管理局已经批准rTMS在抑郁症中应用^[7],一项荟萃分析证明tDCS能有效改善抑郁症患者的症状^[8]。非侵入性神经调控技术在焦虑障碍患者中的应用尚处于起步阶段,其疗效尚存在争议。国外一项研究对相关的英文文献进行荟萃分析,结果表明,与对照组比较,非侵入性神经调控技术可以缓解焦虑障碍患者的焦虑症状^[9]。目前,国内研究者也越来越关注焦虑障碍的物理治疗,但纳入国内外研究的荟萃分析较少,非侵入性神经调控技术在我国焦虑障碍人群中应用的疗效和安全性仍缺乏足够多的循证证据。因此,本研究对应用TMS、tDCS及tACS治疗广泛性焦虑障碍(generalized anxiety disorder, GAD)、惊恐障碍(Panic disorder, PD)及社交焦虑障碍(social anxiety disorder, SAD)患者的中英文随机对照研究(randomized controlled trials, RCT)进行全面检索和荟萃分析,以提供更多的循证医学依据。

一、资料与方法

1. 文献纳入及排除标准: (1) 纳入标准。①研究类型: RCT; ②研究对象: 年龄 ≥ 18 岁,符合DSM-

IV/5或ICD-10或CCMD-3中焦虑障碍的诊断标准; ③干预措施: 试验组为单一的TMS、tDCS或tACS治疗或在常规药物/心理治疗的基础上加用TMS、tDCS或tACS治疗,对照组为单一的伪刺激治疗或常规药物或心理治疗或上述治疗的组合; ④结局指标: 主要结局指标为焦虑症状的变化。(2)排除标准。①非中英文文献; ②病例报告、系统和叙述性评论、荟萃分析; ③会议记录和摘要等未经过同行评审的文章; ④体外及非人类研究; ⑤研究有明显缺陷,如数据前后矛盾或与实际情况不符; ⑥重复发表的文献。

2. 文献检索策略: 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、中国知网、维普中文科技期刊数据库和万方数据库中关于TMS、tDCS和tACS在焦虑障碍患者中应用疗效的RCT,检索时限为建库至2022年9月。英文数据库以“nerve regulation”“transcranial magnetic stimulation”“transcranial direct current stimulation”“transcranial alternating current stimulation”“anxiety disorders”“generalized anxiety disorder”“panic disorder”“phobia, social”“controlled”为检索词,中文数据库以“神经调控”“经颅磁刺激”“经颅直流电刺激”“经颅交流电刺激”“焦虑障碍”“焦虑症”“广泛性焦虑”“惊恐障碍”“社交焦虑”“对照”为检索词。

3. 文献筛选及资料提取: 2名研究人员利用Endnote X7软件独立对文献进行整理分类,确定文献后,利用Excel表格提取数据,包括文献的基本资料、不良反应指标和结局指标的统计数值等,其中结局指标包括治疗前后焦虑症状量表评分的差异。当无法从文章中获取相应的统计数值时,联系作者获取。

4. 文献质量评价: 根据Cochrane的偏倚风险评估工具从随机序列生成的方法、分配方案隐藏、盲法的设定、结果数据完整性、选择性结果报告和其他偏倚来源6个方面对纳入的研究进行质量评估,

结果分为高偏倚风险、低偏倚风险、偏倚风险不明3种^[10]。使用改良Jadad量表从随机方案及其隐匿、盲法、退出与失访病例的原因及例数这3个方面进行评价,1~3分为低质量,4~7分为高质量^[11]。

5. 定量分析: 主要测量结果为试验组和对照组治疗前后量表均值(*Mean*)和标准差(*standard difference, SD*)的平均差异, $Mean_{差值} = Mean_{基线} - Mean_{终点}$, $SD_{差值} = \sqrt{SD_{基线}^2 + SD_{终点}^2 - (2 \times corr \times SD_{基线} \times SD_{终点})}$ (其中 $corr=0.5$)。

6. 统计学方法: 采用软件RevMan 5.4和Stata 14软件进行Meta分析。采用随机效应模型计算非侵入性神经调控技术在减轻焦虑症状的总体效应,效应值计量资料采用标准化均数差(*standard mean difference, SMD*),并报告其95%置信区间。使用 χ^2 检验对纳入研究进行异质性检验,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$,则认为研究间无异质性,采用固定效应模型进行分析。使用漏斗图检测发表偏倚, Egger法检验漏斗图的对称性。对每项研究进行敏感性分析,同时进行亚组分析,以探索导致异质性的潜在因素。根据非侵入性神经调控技术的不同,分为rTMS治疗组和tDCS治疗组,分析不同非侵入性神经调控技术对焦虑症状改善的程度;根据焦虑症状评估工具的评估方式不同,分为焦虑他评量表组和焦虑自评量表组,分析不同焦虑评估工具对焦虑症状改善的影响;根据受试者所属国家不同,分为中国人群和国外人群,分析非侵入性神经调控技术对不同国家人群焦虑症

状改善的影响。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 文献检索结果: 共检索到2 230项研究,利用EndNote X7软件,通过去重、阅读文章标题、摘要及全文后共纳入22项RCT^[12-33],包括10篇中文文献和12篇英文文献。文献筛选流程及结果见图1。

2. 纳入文献的基本特征: 纳入的22篇文献中,总样本量为1 216例,对照组611例,试验组605例;试验组中rTMS真刺激543例,tDCS真刺激62例。17项^[14, 16, 24-33]为与rTMS相关的研究中,14项^[24-31, 33]为低频刺激,2项^[16, 32]为高频刺激,1项^[14]为间歇性 θ 脉冲刺激iTBS治疗。多数研究刺激部位为背外侧前额叶皮质(*dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC*),刺激时间为15~30 min,刺激次数为7~40次。5项^[12-13, 18, 21-22]为与tDCS相关的研究,刺激强度均为2 mA,刺激部位为阳极刺激左侧DLPFC或阴极刺激右侧DLPFC,刺激时间为20或30 min,刺激次数为5或10次。未检索到符合纳入标准的tACS研究。所有研究都测量了干预前后的焦虑症状变化,对于焦虑症状的评估,19项研究^[12-17, 19-21, 23-27, 29-33]使用了他评量表(HAMA),3项研究^[18, 22, 28]使用了自评量表,包括焦虑自评量表(*Self-Rating Anxiety Scale, SAS*)、Liebowitz社交焦虑量表(*Liebowitz Social Anxiety Scale, LSAS*)和贝克焦虑量表(*Beck Anxiety Inventory, BAI*)。见表1。

3. 文献质量评价: 随机分配方案和分配隐藏是

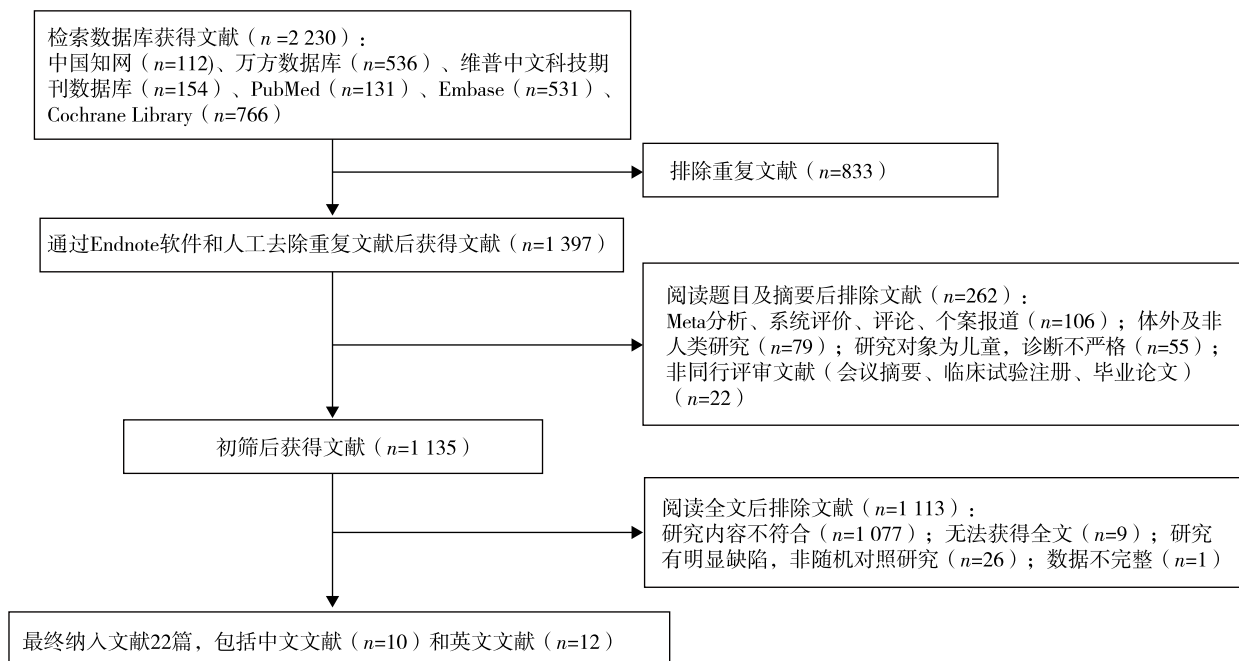


图1 文献筛选流程及结果

表 1 22篇纳入文献的基本特征

纳入文献	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)		性别(例,男/女)		完成例数 (例, 试验组/ 对照组)	诊断	试验组干预方式 及刺激部位		刺激强 度(运 动阈 值%)	治疗 次数 (次)	刺激 时间 (min/ 次)	试验组	对照组	结局 指标	改良 Jadad 量表评 分(分)
	试验组	对照组	试验组	对照组			试验组	对照组							
Aksu等, 2022 ^[12]	37.20 ± 12.81	37.33 ± 10.41	7/8	4/11	30(15/15)	DSM-5, PD 广场恐怖	iDCS, 2 mA, 阳极左侧DLPFC 上, 阴极右侧DLPFC上	-	10	20	iDCS+常规 治疗	伪刺激+常 规药物治 疗	HAMA	6	
de Lima等, 2019 ^[13]	32.07 ± 6.5	29 ± 5.05	5/10	6/9	30(15/15)	DSM-5, GAD	iDCS, 2 mA, 阳 极 左 侧 DLPFC, 阴 极 右 侧 上 区	-	5	20	iDCS+常 规治疗	伪刺激+常 规药物治 疗	HAMA	7	
Deppermann等, 2017 ^[14]	37.6	36.3	9/13(基线)	8/14(基线)	41(20/21)	DSM-IV, PD 广场恐怖	iTBS, 左侧DLPFC	80	15	-	iTBS+常 规治疗	伪刺激+常 规药物治 疗	HAMA	5	
Diefenbach等, 2016 ^[15]	44.00 ± 11.95	44.58 ± 14.75	2/11	4/8	25(13/12)	MINI, GAD	rTMS, 1 Hz, 右侧DLPFC	90	30	15	rTMS+常 规治疗	伪刺激+常 规药物治 疗	HAMA	5	
Dilkov等, 2017 ^[16]	34 ± 7	38 ± 10	9/6	12/13	40(15/25)	MINI, GAD	rTMS, 20 Hz, 右侧DLPFC	110	25	20	rTMS+常 规治疗	伪刺激+常 规药物治 疗	HAMA	7	
Huang等, 2018 ^[17]	44.94 ± 11.64	45.22 ± 10.85	9/9	9/9	36(18/18)	DSM-IV, GAD 和失眠	rTMS, 1 Hz, 右侧后顶叶皮 层	90	10	-	rTMS+常 规治疗	伪刺激+常 规药物治 疗	HAMA	5	
Jafari等, 2021 ^[18]	33.66 ± 6.19	30.58 ± 7.46	7/8(基线)	9/6(基线)	27(13/14)	DSM-IV, SAD	iDCS, 2 mA, 阳极左侧DLPFC 和阴极内侧PFC	-	10	20	iDCS+常 规治疗	伪刺激+常 规药物治 疗	LSAS	5	
Li等, 2022 ^[19]	46.0 ± 10.6	44.3 ± 11.4	14/26	13/26	79(40/39)	ICD-11, GAD	rTMS, 1 Hz, 右侧DLPFC	100	20	20	rTMS+常 规治疗	伪刺激+常 规药物治 疗	HAMA	7	
Mantovani等, 2013 ^[20]	40.2 ± 10.0	39.87 ± 13.3	4/8(基线)	8/5(基线)	21(11/10)	DSM-IV, PD MDD	rTMS, 1 Hz, 右侧DLPFC	110	20	30	rTMS+常 规治疗	伪刺激+常 规药物治 疗	HAMA	5	
Movahed等, 2018 ^[21]	-	-	-	-	12(6/6)	DSM-5, GAD	iDCS, 2 mA, 阳极对侧三 角区, 阴极右侧PFC	-	10	20	iDCS	伪刺激	HAMA	3	
Nasiri等, 2020 ^[22]	20.23 ± 2.89	21.53 ± 3.56	3/10	4/11	28(13/15)	DSM-5, GAD和MDD	iDCS, 2 mA, 阳极对侧三角 肌上, 阴极右侧DLPFC上	-	10	30	iDCS+心 理治疗	心理治疗	BAI	3	
Prasko等, 2007 ^[23]	33.7 ± 9.2	33.8 ± 12.2	1/6	3/5	15(7/8)	ICD-10, PD	rTMS, 1 Hz, 右侧DLPFC	110	10	30	rTMS+常 规治疗	伪刺激+常 规药物治 疗	HAMA	5	
侯占岭, 2015 ^[24]	34.86 ± 7.21	35.24 ± 7.39	16/14	12/18	60(30/30)	CCMD-3, GAD	rTMS, 1 Hz, 左侧DLPFC	80	30	20	rTMS+度 洛西汀治 疗	度洛西汀	HAMA	4	
黄璐和涂卫丰, 2015 ^[25]	36.74 ± 7.29	34.61 ± 7.85	18/19	19/17	73(37/36)	DSM-IV, PD	rTMS, 1 Hz, 右侧DLPFC	80	20	20	rTMS+草 酸艾司普 兰	伪刺激+草 酸艾司普 兰	HAMA	4	
刘思琴等,2020 ^[26]	43.40 ± 8.76	45.17 ± 10.30	17/23	13/27	80(40/40)	ICD-10, GAD	rTMS, 1 Hz, 右侧DLPFC	90	40	-	rTMS+坦 度螺酮	坦度螺酮	HAMA	4	
任季冬等,2016 ^[27]	34.15 ± 12.12	35.62 ± 12.33	38/52(基线)	32/58(基线)	165(84/81)	CCMD-3, GAD	rTMS, ≤ 1 Hz, 右侧DLPFC	90	15	-	rTMS+度 洛西汀	度洛西汀	HAMA	3	
孙雪等,2021 ^[28]	30.34 ± 6.89	30.55 ± 6.36	25/37	24/24	100(52/48)	CCMD-3, GAD	rTMS, 1 Hz, 右侧DLPFC	100	30	20	rTMS	常规药物治 疗	SAS	4	
唐晓楠,2020 ^[29]	51.8 ± 7.3	51.5 ± 6.6	23/22	25/20	90(45/45)	CCMD-3, 焦虑症	rTMS, < 1 Hz, 右侧DLPFC	80	7	20	rTMS	常规药物治 疗	HAMA	4	
吴迪等,2015 ^[30]	41.05 ± 10.31	42.81 ± 9.85	11/9	12/8	40(20/20)	DSM-IV, GAD	rTMS, 1 Hz, 右侧DLPFC	100	10	15	rTMS+文 拉法辛	文拉法辛治 疗	HAMA	4	
杨茂增等, 2019 ^[31]	50.78 ± 10.32	51.78 ± 11.34	45(性别 不详)	45(性别 不详)	90(45/45)	ICD-10, 焦虑 障碍	rTMS, 1 Hz 右侧DLPFC	100	30	20	rTMS+曲 唑酮	曲唑酮	HAMA	4	
朱毅平等,2011 ^[32]	45.4 ± 9.5	45.9 ± 8.7	7/28	9/26	70(35/35)	CCMD-3, GAD	rTMS, 10-15 Hz, 左侧DLPFC	80	10	30	rTMS+帕 罗西汀	帕罗西汀	HAMA	4	
朱毅平等, 2014 ^[33]	35.9 ± 9.7	34.6 ± 9.7	14/21(基线)	12/23(基线)	64(31/33)	CCMD-3, 抑郁 症, 焦虑症	rTMS, 低频, 左侧颞顶部	-	10	30	rTMS+帕 罗西汀	伪刺激+帕 罗西汀	HAMA	3	

注: DSM-IV/5 《精神疾病诊断与统计手册》第4/5版; PD 惊恐障碍; GAD 广泛性焦虑障碍; MINI 简明国际神经精神访谈; MDD 重度抑郁障碍; SAD 社交焦虑障碍; ICD 国际疾病分类; CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准第3版; iDCS 经颅直流电刺激; DLPFC 背外侧前额叶皮层; iTBS 间歇性θ波脉冲刺激; rTMS 重复经颅磁刺激; PFC 前额叶皮层; HAMA 汉密尔顿焦虑量表; LSAS 社交焦虑量表; BAI 贝克焦虑量表; SAS 焦虑自评量表; - 无数据或未描述

方法偏差的主要来源, 2项研究^[12, 18]未描述随机化程序, 7项研究^[14-15, 17, 20-23]随机化程序不完全随机, 为高风险; 关于分配隐藏, 有9项研究^[22, 24, 26-32]的对照组不是伪刺激, 报告为高风险; 9项研究^[24-32]未描述盲法的设计, 2项研究^[21, 33]未设置盲法为高风险。结果数据完整性中, 2项研究^[18, 20]的脱落率 $\geq 10\%$ 为高风险。Nasiri等^[20]未报告注册方案的全部结果变量, 选择性结果报告为高风险。依据改良Jadad量表评分评估RCT, 4篇^[21-22, 27, 33]为低质量, 其他18篇^[12-20, 22-26, 28-32]均为高质量研究。见表1和图2、3。

4. Meta分析结果: 随机效应模型合并分析结果显示, 试验组应用非侵入性神经调控技术改善焦虑症状的效果优于对照组, 差异有统计学意义($SMD=0.87, 95\%CI: 0.54 \sim 1.21, P < 0.05$)。为探索导致异质性的潜在因素, 进行亚组分析: (1) 不同神经调控模式的亚组分析。5项研究^[12-13, 18, 21-22]报告了应用tDCS对焦虑障碍患者焦虑症状的影响, 结果显示试验组和对照组焦虑症状比较, 差异无统计学意义($SMD=0.76, 95\%CI: -0.00 \sim 1.53, P=0.05$)。17项研究^[14-17, 19-20, 23-33]报告了应用rTMS对焦虑障碍患者焦虑症状的影响, 结果显示试验组的焦虑症状轻于对照组, 差异有统计学意义($SMD=0.90, 95\%CI: 0.52 \sim 1.28, P < 0.05$)。见图4。(2) 不同评估工具的

亚组分析。3项研究^[18, 22, 28]采用自评量表评估两组患者的焦虑症状, 合并效应量 $SMD=1.55, 95\%CI: 0.96 \sim 2.14, P < 0.05$; 19项研究^[12-17, 19-21, 23-27, 29-33]采用自评量表评估两组患者的焦虑症状, 合并效应量 $SMD=0.77, 95\%CI: 0.42 \sim 1.12, P < 0.05$ 。见图5。(3) 不同国家人群的亚组分析。12项研究^[12-23]分析了非侵入性神经调控技术改善国外人群焦虑症状的效果, 合并效应量 $SMD=0.81, 95\%CI: 0.09 \sim 1.53, P < 0.05$ 。10项研究^[24-33]分析了非侵入性神经调控技术改善我国人群焦虑症状的效果, 合并效应量 $SMD=0.93, 95\%CI: 0.55 \sim 1.30, P < 0.05$ 。见图6。

5. 不良反应及安全性: 22项研究中有16项对不良反应及安全性进行了描述, 其中4项研究^[15, 24-25, 28]比较试验组与对照组不良反应及安全性, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中1项研究^[15]显示, 试验组出现的面部抽搐例数多于对照组(伪刺激), 差异有统计学意义($P < 0.05$); 3项研究^[24-25, 28]显示, 试验组(药物联合rTMS/rTMS单独治疗)出现的不良反应比对照组少(单独使用药物治疗), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗中最常见的不良反应是暂时性的头痛、头晕及刺痛感。

6. 敏感性分析: 在比较试验组tDCS治疗前后焦虑症状评分时, 研究间存在一定的异质性, 逐一

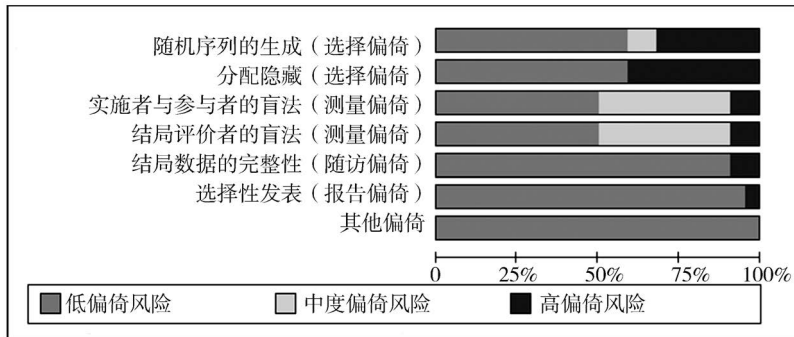


图2 22篇纳入研究的偏倚评价结果

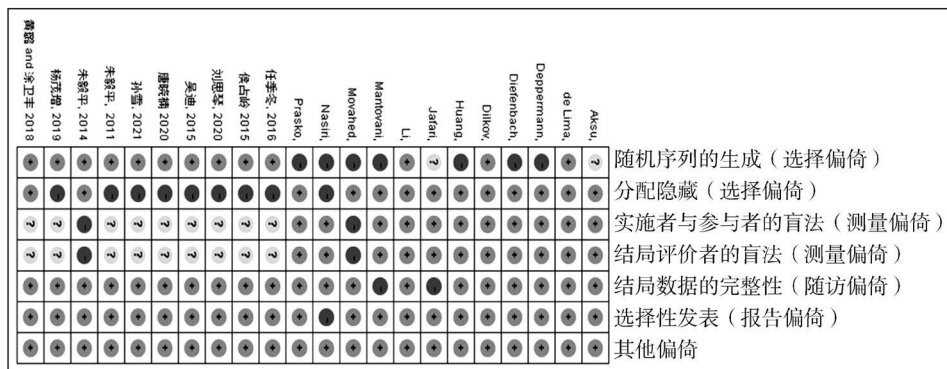
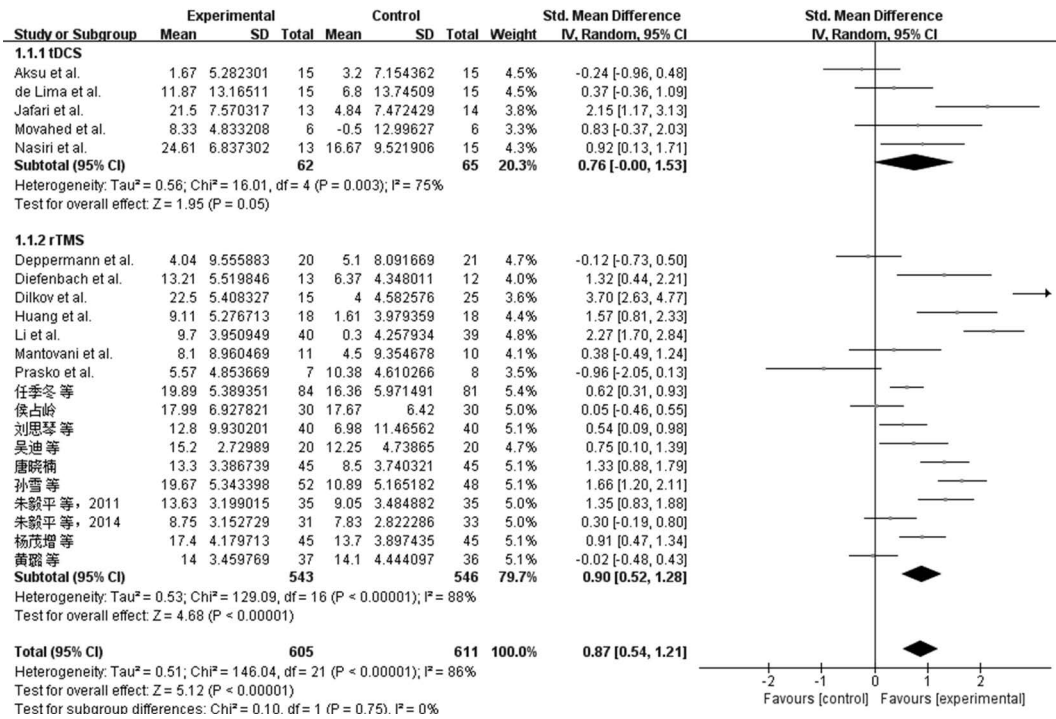


图3 22篇纳入研究的偏倚风险比例图



注: tDCS 经颅直流电刺激; rTMS 重复经颅磁刺激

图4 tDCS和rTMS对焦虑障碍患者焦虑症状影响的森林图

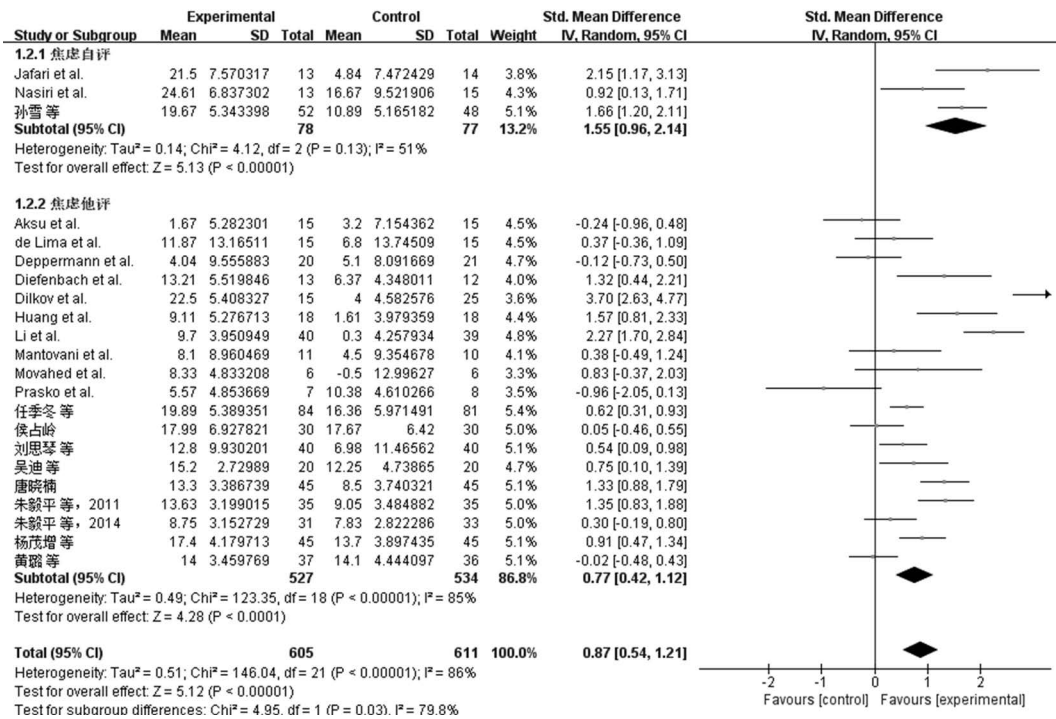


图5 焦虑自评、他评量表评估非侵入性神经调控技术对焦虑障碍患者焦虑症状影响的森林图

排除可能的异质性来源。(1)2项研究^[21-22]中, tDCS 阳极放置在对侧三角肌, 阴极放置在右侧DLPFC, 且后者的刺激时间为30 min, 与其他研究设置不同, 但剔除后研究间的异质性仍存在, 且结果仍是试验组焦虑症状量表评分低于对照组, 差异有

统计学意义(P < 0.05)。(2) 排除治疗疗程较短的1项研究^[13], 异质性仍存在。(3) 在排除Jafari等^[18]的研究后发现异质性降低(I²=42%, P > 0.05), 见图7。其他研究中, 对各个文献逐一进行敏感性分析, 未发现异质性较大的研究。

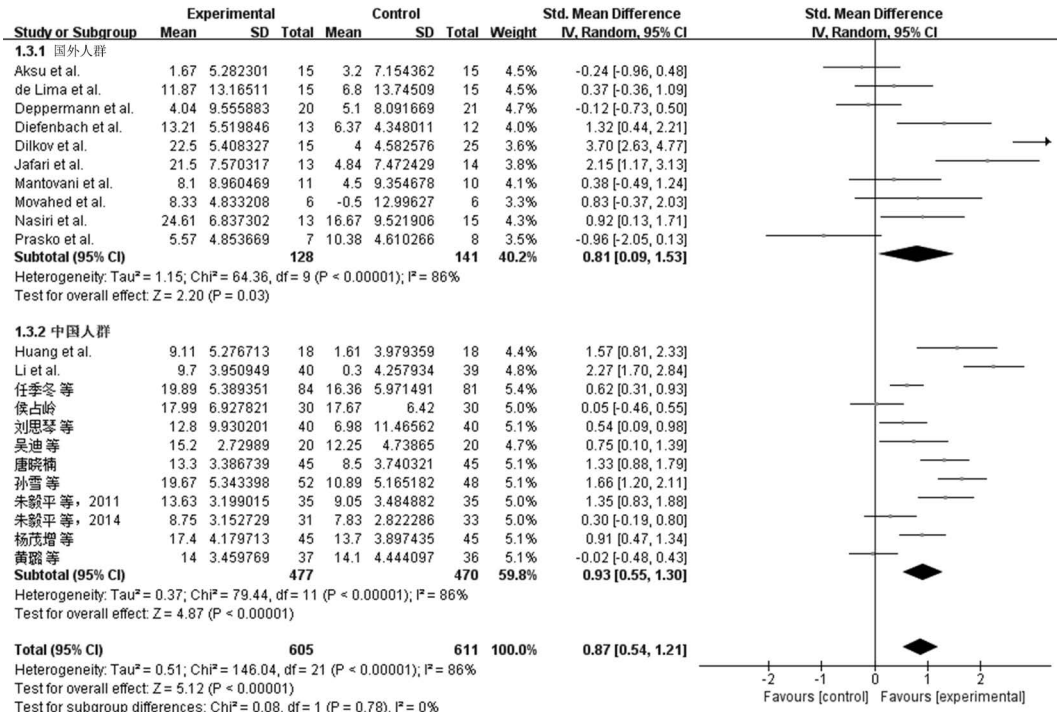
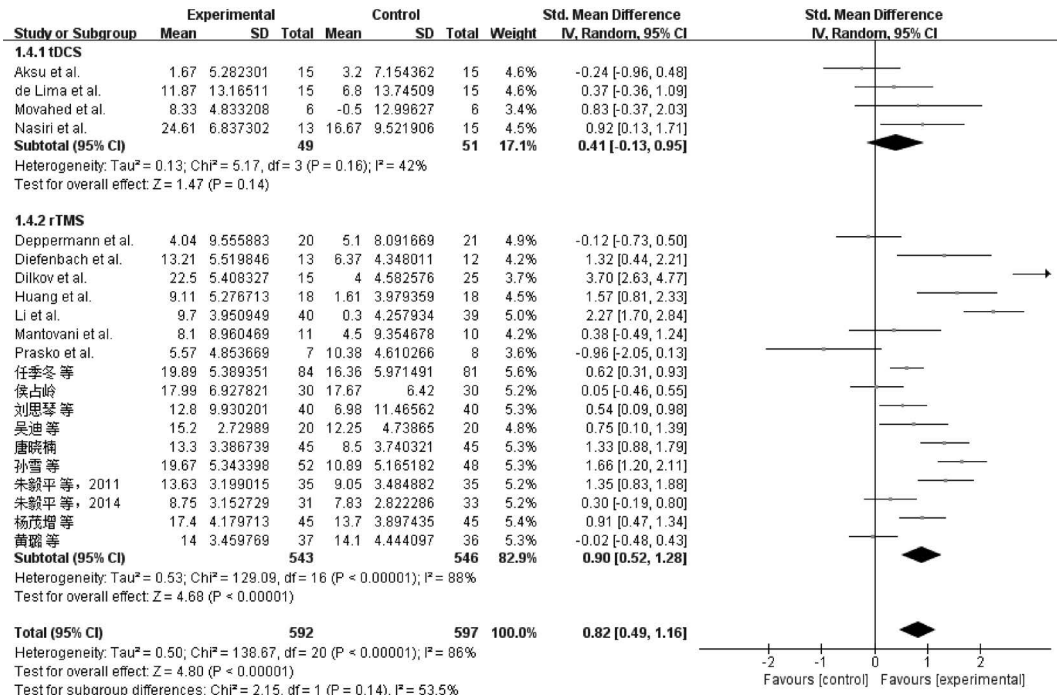


图6 非侵入性神经调控技术对国内外焦虑障碍患者焦虑症状影响的森林图



注: tDCS经颅直流电刺激; rTMS重复经颅磁刺激

图7 敏感性分析后tDCS和rTMS对焦虑障碍患者焦虑症状影响的森林图

7. 发表偏倚: 为检验发表偏倚, 绘制漏斗图, 通过直观评估漏斗图大致对称, 采用Egger法检测漏斗图的对称性, 结果显示P=0.492 > 0.05, 未检出发表偏倚, 见图8。

讨论 本研究纳入了22项中英文RCT, 共包含

1 216例焦虑障碍患者, 对非侵入性神经调控技术在改善焦虑障碍临床症状方面的有效性进行了系统的回顾和量化分析, 结果表明非侵入性神经调控技术可以有效缓解GAD、PD及SAD患者的焦虑症状, 不良反应较少。此外, 在焦虑症状改善方面, 与

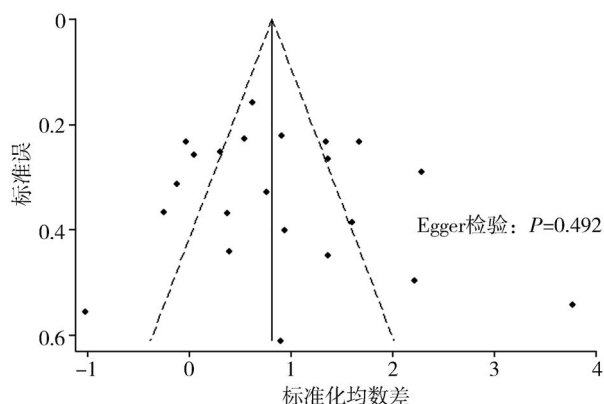


图8 非侵入性神经调控技术对焦虑患者焦虑症状影响的漏斗图

Vergallito等^[9]仅纳入英文研究的Meta分析有相同的合并效应量,表明非侵入性神经调控技术对中国焦虑障碍患者具有相似的疗效。

亚组分析结果显示,试验组应用非侵入性神经调控技术改善焦虑症状的效果优于对照组,差异有统计学意义,即非侵入性神经调控技术可用于减轻患者的焦虑症状,为患者增加了更多可选择的治疗方式。相关研究表明,焦虑障碍患者大脑左右半球的激活是不对称的,左侧DLPFC通常处于低激活状态,右侧DLPFC通常处于过度活跃状态^[34-36];而rTMS可产生瞬变磁场穿过颅骨作用于脑组织,调节局部脑区的兴奋性,平衡脑内代谢和神经电活动,进而缓解焦虑症状^[37]。17项研究中有13项使用了低频刺激右侧DLPFC抑制大脑皮质兴奋性或高频刺激左侧DLPFC提高大脑皮质兴奋性的设置,进一步验证了焦虑障碍的基础研究。一项关于rTMS治疗GAD疗效的Meta分析显示,对纳入的7项中文研究进行了亚组分析,发现高频rTMS干预早期疗效优于低频rTMS,可能的原因是高频rTMS刺激左侧DLPFC时,可同时诱导深部脑区受到刺激^[38]。2项研究结果不一致,考虑与研究设计中纳入标准有一定相关性:李丽君等^[38]仅纳入了中文关于GAD的RCT,而本研究纳入了中英文RCT,且同时纳入了GAD、PD及SAD患者,不同疾病间rTMS的效果可能存在差异。虽然多数研究结果证明了rTMS对焦虑障碍的积极效果^[9,39],但缺乏大样本对照研究,参数设置也不统一,尚不能确定增加皮质活动的最佳刺激特征。

Meta分析结果显示,应用tDCS治疗后试验组与对照组的焦虑量表评分比较,差异无统计学意义,与既往研究结果一致^[13]。tDCS的参数设置、刺激部位及刺激强度相对统一,刺激次数及刺激时间略有差异。Jafari等^[18]比较了1 mA和2 mA tDCS刺

激SAD患者的疗效,发现2 mA的tDCS对焦虑症状的改善作用大于1 mA,而本研究仅纳入了2 mA的tDCS刺激。国外的一项Meta分析纳入了3项tDCS相关的研究,结果表明,与对照组相比,tDCS降低了焦虑评分,可以缓解焦虑障碍患者的临床症状^[9];而另外一项对健康参与者的研究表明,tDCS加重了健康参与者的焦虑^[40],不同研究间结果的差异可能是多种原因造成的。本研究仅纳入62例tDCS真刺激患者,样本量偏小,结论有一定的局限性,而且合并药物/认知治疗、安慰剂效应及不同的参数设置都可能造成不同的结局。总之,tDCS在焦虑障碍的应用尚处于初步阶段,未来仍需更多大样本RCT进一步探索。

研究设计中评估工具的不同可能造成研究间的异质性,对此本研究进行了亚组分析,以探索自评量表和他评量表评估焦虑症状的不同。本Meta分析结果显示,非侵入性神经调控技术治疗对两组焦虑症状均有明显的改善,焦虑症状自评量表的疗效优于他评量表,表明使用自评量表组的治疗效果可能被高估。在一项评估针灸对缓解焦虑症状有效性的Meta分析中,对不同评估工具进行的亚组分析结果显示,使用自评量表组的效果优于他评量表^[41],与本研究结果一致。不同评估方式量表的评估结果存在差异的原因可能与他评量表测试的专业性更强,结果分析相对复杂有关。在研究中,他评量表能够更严格地评价神经调控技术的有效性,而自评量表易于理解,在门诊中更易于被患者接受。一项对不同量表的一致性评价显示,自评量表的评定条目侧重点不同,专业性及全面性相对不足,还可能不存在安慰剂效应^[42]。因此,在研究中使用他评量表联合自评量表可以更好地反映患者焦虑症状的变化,精准地评价治疗效果。

本研究对国内外人群的疗效进行了亚组分析,结果显示非侵入性神经调控技术对国内外人群焦虑症状均有明显的改善,对国内人群的疗效优于国外人群,表明国内人群的治疗效果可能被高估。

本研究存在不足之处:纳入的文献中对不良反应及安全性的评价标准不一致,无法在此方面进行深入分析;大多数研究中样本量较少,而且缺乏有关长期维持效果的证据;不同文献参数设置存在差别,各研究间存在异质性。因此,对本研究的结果应结合临床谨慎解释,将来还需要更多的高质量RCT进行验证。

综上所述,本研究将目前的中英文研究进行综合Meta分析,发现非侵入性神经调控技术对GAD、

PD、SAD的焦虑症状有明显的改善作用,结果表明非侵入性神经调控技术在我国焦虑障碍人群中具有同样的疗效,值得在临床推广应用;并通过更多的临床研究提供循证证据,探索最佳的刺激参数、治疗时长等指标,建立应用规范和标准。

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 研究设计及论文修订为杨祥云、李占江,研究实施及资料收集为张晓东、杨丽娟,论文撰写为张晓东,杨丽娟审核

参 考 文 献

- [1] Kessler RC, Ruscio AM, Shear K, et al. Epidemiology of anxiety disorders[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2010, 2: 21-35. DOI: 10.1007/7854_2009_9.
- [2] Yang X, Fang Y, Chen H, et al. Global, regional and national burden of anxiety disorders from 1990 to 2019: results from the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2021, 30: e36. DOI: 10.1017/S2045796021000275.
- [3] Baxter AJ, Scott KM, Vos T, et al. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression[J]. *Psychol Med*, 2013, 43(5): 897-910. DOI: 10.1017/S003329171200147X.
- [4] Caldirola D, Alciati A, Riva A, et al. Are there advances in pharmacotherapy for panic disorder? A systematic review of the past five years[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(12): 1357-1368. DOI: 10.1080/14656566.2018.1504921.
- [5] Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, et al. Anxiety disorders[J]. *Lancet*, 2021, 397(10277): 914-927. DOI: 10.1016/s0140-6736(21)00359-7.
- [6] Hyde J, Carr H, Kelley N, et al. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials[J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(6): 2709-2719. DOI: 10.1038/s41380-022-01524-8.
- [7] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [8] Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-based guidelines and secondary Meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(4): 256-313. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa051.
- [9] Vergallito A, Gallucci A, Pisoni A, et al. Effectiveness of noninvasive brain stimulation in the treatment of anxiety disorders: a meta-analysis of sham or behaviour-controlled studies[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2021, 46(6): E592-E614. DOI: 10.1503/jpn.210050.
- [10] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928. DOI: 10.1136/bmj.d5928.
- [11] Sarris J, Byrne GJ. A systematic review of insomnia and complementary medicine[J]. *Sleep Med Rev*, 2011, 15(2): 99-106. DOI: 10.1016/j.smrv.2010.04.001.
- [12] Aksu S, Soyata AZ, Mursalova Z, et al. Transcranial direct current stimulation does not improve clinical and neurophysiological outcomes in panic disorder: a randomized sham-controlled trial[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2022, 76(8): 384-392. DOI: 10.1111/pcn.13378.
- [13] de Lima AL, Braga F, da Costa R, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized clinical trial[J]. *J Affect Disord*, 2019, 259: 31-37. DOI: 10.1016/j.jad.2019.08.020.
- [14] Deppermann S, Vennewald N, Diemer J, et al. Neurobiological and clinical effects of fNIRS-controlled rTMS in patients with panic disorder/agoraphobia during cognitive-behavioural therapy[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 16: 668-677. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.09.013.
- [15] 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. DOI: 10.1192/bjp.bp.115.168203.
- [16] Dilkov D, Hawken ER, Kaludiev E, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind sham controlled clinical trial[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 78: 61-65. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.05.018.
- [17] Huang Z, 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.
- [18] Jafari E, Alizadehgoradel J, Pourmohseni Koluri F, et al. Intensified electrical stimulation targeting lateral and medial prefrontal cortices for the treatment of social anxiety disorder: a randomized, double-blind, parallel-group, dose-comparison study[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(4): 974-986. DOI: 10.1016/j.brs.2021.06.005.
- [19] Li X, Zhang C, Tan J, et al. Clinical effects of continuous theta burst stimulation for generalized anxiety disorder and a mechanism involving α oscillations: a randomized controlled trial[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2022, 47(2): E123-E133. DOI: 10.1503/jpn.210134.
- [20] 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.
- [21] Movahed FS, Goradel JA, Pouresmali A, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation on worry, anxiety, and depression in generalized anxiety disorder: a randomized, single-blind pharmacotherapy and sham-controlled clinical trial[J]. *Iran J Psychiatry Behav Sci*, 2018, 12(2): e11071. DOI: 10.5812/ijpbs.11071.
- [22] Nasiri F, Mashhadi A, Bigdeli I, et al. Augmenting the unified protocol for transdiagnostic treatment of emotional disorders with transcranial direct current stimulation in individuals with generalized anxiety disorder and comorbid depression: a randomized controlled trial[J]. *J Affect Disord*, 2020, 262: 405-413. DOI: 10.1016/j.jad.2019.11.064.
- [23] Prasko J, Záleský 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.
- [24] 侯占岭. 度洛西汀单用与联合重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑障碍的疗效比较 [J]. *中国基层医药*, 2015, 22(21): 3308-3310. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2015.21.034.
Hou ZL. The effect of duloxetine alone comparison with the united repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of generalized anxiety disorder [J]. *Chin J Prim Med Pharm*, 2015, 22(21): 3308-3310.
- [25] 黄璐, 涂卫丰. 草酸艾司西酞普兰联合重复经颅磁刺激治疗惊恐障碍 [J]. *实用医药杂志*, 2018, 35(2): 158-160. DOI: 10.14172/j.issn1671-4008.2018.02.026.
Huang L, Tu WF. Clinical controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with escitalopram in the treatment of panic disorder [J]. *Prac J Med & Pharm*, 2018, 35(2): 158-160.
- [26] 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(3): 82-85. DOI: 10.3969/j.issn.1672-187X.2020.03.021.
Liu SQ, Li CY, Yang ZM, et al. Efficacy of tandospirone combined with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of generalized anxiety disorder and its effect on the quality of life [J]. *J Clin Psychosom Dis*, 2020, 26(3): 82-85.
- [27] 任季冬, 阮洪梅, 胡宇. 重复经颅磁刺激联合度洛西汀治疗广泛性焦虑障碍患者的临床价值 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(5): 477-480. DOI: 10.13210/j.cnki.jhmu.20151218.023.
Ren JD, Ruan HM, Hu Y. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with duloxetine on patients with generalized anxiety disorder [J]. *Journal of Hainan Medical University*, 2016, 22(5): 477-480.
- [28] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-1245.2021.01.013.
Sun X, Fang J, Tao S, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with generalized anxiety disorder and its effect on their quality of life [J]. *International Medicine and Health Guidance News*, 2021, 27(1): 53-56.
- [29] 唐晓楠. 重复经颅磁刺激对焦虑状态患者睡眠改善及焦虑情绪的影响 [J]. *中国医疗器械信息*, 2020, 26(20): 56-57. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6586.2020.20.029.
Tang XN. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep improvement and anxiety in patients with anxiety [J]. *Journal of China Medical Information*, 2020, 26(20): 56-57.
- [30] 吴迪, 李锐, 何珊珊, 等. 低频重复经颅磁刺激联合文拉法辛治疗广泛性焦虑障碍的早期疗效 [J]. *精神医学杂志*, 2015, 28(5): 351-353. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2015.05.010.
Wu D, Li R, He SS, et al. Early effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with venlafaxine in treatment of patients with generalized anxiety disorder [J]. *Journal of Psychiatry*, 2015, 28(5): 351-353.
- [31] 杨茂增, 何秀贞, 梁光辉, 等. 重复经颅磁刺激联合曲唑酮治疗伴有睡眠问题的焦虑障碍患者疗效研究 [J]. *中外医疗*, 2019, 38(25): 118-120. DOI: 10.16662/j.cnki.1674-0742.2019.25.118.
Yang MZ, He XZ, Liang GH, et al. Efficacy of repeated transcranial magnetic stimulation combined with trazodone in the treatment of anxiety disorders with sleep problems [J]. *China & Foreign Medical Treatment*, 2019, 38(25): 118-120.
- [32] 朱毅平, 蔡敏, 林敏, 等. 经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗广泛性焦虑的疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33(2): 125-127. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.02.015.
Zhu YP, Cai M, Lin M, et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine in the treatment of generalized anxiety disorder [J]. *Chin J Phys Med Rehabil*, 2011, 33(2): 125-127.
- [33] 朱毅平, 郭萍, 金学敏, 等. 重复经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗抑郁和焦虑共病患者的疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36(11): 885-887. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.011.020.
Zhu YP, Guo P, Jin XM, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paroxetine in the treatment of depression and anxiety comorbidity [J]. *Chin J Phys Med Rehabil*, 2014, 36(11): 885-887.
- [34] Nitschke JB, Heller W. Distinguishing neural substrates of heterogeneity among anxiety disorders [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2005, 67: 1-42. DOI: 10.1016/S0074-7742(05)67001-8.
- [35] Li J, Zhong Y, Ma Z, et al. Emotion reactivity-related brain network analysis in generalized anxiety disorder: a task fMRI study [J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 429. DOI: 10.1186/s12888-020-02831-6.
- [36] Wang HY, Xu GQ, Ni MF, et al. Neural basis of implicit cognitive reappraisal in panic disorder: an event-related fMRI study [J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 304. DOI: 10.1186/s12967-021-02968-2.
- [37] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS) [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58(4): 208-213. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
- [38] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2016.07.019.
Li LJ, Hu WJ, Gao YK, et al. Efficacy and adverse reactions of repetitive transcranial magnetic stimulation on general anxiety disorder: a meta-analysis [J]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2016, 25(7): 662-666.
- [39] Hyde J, Carr H, Kelley N, et al. Efficacy of neurostimulation across mental disorders: systematic review and meta-analysis of 208 randomized controlled trials [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(6): 2709-2719. DOI: 10.1038/s41380-022-01524-8.
- [40] Garcia S, Nalven M, Ault A, et al. tDCS as a treatment for anxiety and related cognitive deficits [J]. *Int J Psychophysiol*, 2020, 158: 172-177. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2020.10.006.
- [41] Yang XY, Yang NB, Huang FF, et al. Effectiveness of acupuncture on anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2021, 20(1): 9. DOI: 10.1186/s12991-021-00327-5.
- [42] 叶瑞繁, 耿庆山, 陈剑, 等. 3种焦虑评定量表在综合医院门诊患者中的应用比较 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2013, 22(3): 271-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2013.03.027.
Ye FR, Geng QS, Chen J, et al. Comparison of three scales to detect anxiety in general hospital outpatients: HADS, SAS and HAMA [J]. *Chin J Behav Med & Brain Sci*, 2013, 22(3): 271-273.
- [43] 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. DOI: 10.1016/j.jad.2019.03.085.

(收稿日期: 2022-11-17)

(本文编辑: 赵金鑫)