

经颅磁刺激治疗抑郁症和精神分裂症快感缺失的疗效及安全性 Meta 分析

秦玮琪 李平 魏思懿 李善聪 李博 冷佳慧

161006 齐齐哈尔医学院附属第四医院精神科(秦玮琪、李善聪、李博、冷佳慧); 161006 齐齐哈尔医学院精神卫生学院(李平、魏思懿); 161006 齐齐哈尔, 黑龙江省精神疾病精准诊断与神经心理调控重点实验室(秦玮琪、李平、魏思懿、李善聪、李博、冷佳慧)

通信作者: 李平, Email: lipingchxyy@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.09.002

【摘要】目的 通过 Meta 分析总结经颅磁刺激(TMS)干预抑郁症和精神分裂症患者快感缺失的疗效和安全性及相关的影响因素。**方法** 计算机检索 PubMed、Web of Science、Embase、PsycINFO、CINAHL、The Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库中有关 TMS 治疗抑郁症和精神分裂症患者快感缺失的文献; 检索时限自建库至 2024 年 12 月。2 名研究者独立提取被纳入文献的相关数据, 采用 RevMan 5.4.1 和 Stata 16.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 18 篇文献, 共计 1 175 例患者(抑郁症 782 例, 精神分裂症 393 例)。Meta 分析结果显示, TMS 可以改善抑郁症和精神分裂症快感缺失, 差异有统计学意义($SMD=0.55$, $95\%CI$: $0.16 \sim 0.94$, $Z=2.74$, $P=0.006$); 亚组分析结果显示, 采用 TMS 刺激左侧背外侧前额叶皮层(DLPFC)干预快感缺失的疗效优于其他刺激部位, 差异有统计学意义($SMD=0.67$, $95\%CI$: $0.21 \sim 1.13$, $Z=2.86$, $P=0.004$); 采用大于 1 Hz 的高频 TMS 干预快感缺失的疗效优于其他刺激频率, 差异有统计学意义($SMD=0.53$, $95\%CI$: $0.15 \sim 0.90$, $Z=2.74$, $P=0.006$); TMS 干预时间 ≥ 4 周的疗效优于其他干预时间, 差异达到了统计学中的临界标准($SMD=0.58$, $95\%CI$: $0.01 \sim 1.16$, $Z=1.98$, $P=0.05$); 采用阴性症状量表进行评估时, 干预组快感缺失水平的改善优于对照组, 差异有统计学意义($SMD=0.53$, $95\%CI$: $0.24 \sim 0.83$, $Z=3.54$, $P=0.000 4$); TMS 相对于其他干预措施无明显的不良反应($RR=0.83$, $95\%CI$: $0.52 \sim 1.33$, $Z=0.78$, $P=0.44$)。**结论** 长时高频左侧 DLPFC 的 TMS 可以明显改善抑郁症和精神分裂症患者快感缺失, 且无明显的不良反应。

【关键词】 抑郁症; 精神分裂症; 快感缺失; 经颅磁刺激; Meta 分析

基金项目: 黑龙江省自然科学基金联合引导项目(LH2023H099)

Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation for anhedonia in patients with depressive disorder and schizophrenia: a Meta-analysis Qin Weiqi, Li Ping, Wei Siyi, Li Shancong, Li Bo, Leng Jiahui

Department of Psychiatry, the Fourth Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China (Qin WQ, Li SC, Li B, Leng JH); School of Mental Health, Qiqihar Medical University, Qiqihar 161006, China (Li P, Wei SY); Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Precision Diagnosis of Mental Diseases and Neuropsychological Regulation, Qiqihar 161006, China (Qin WQ, Li P, Wei SY, Li SC, Li B, Leng JH)
Corresponding author: Li Ping, Email: lipingchxyy@163.com

【Abstract】Objective To summarize the efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation (TMS) for anhedonia in patients with depressive disorder and schizophrenia and related influencing factors by meta-analysis. **Methods** The literature on TMS for anhedonia in patients with depressive disorder and schizophrenia was electronically searched in PubMed, Web of Science, Embase, PsycINFO, CINAHL, The Cochrane Library, China National Knowledge Infrastructure, China Biomedical Database, and WanFang Database. The search period was from database establishment to December 2024. Two researchers independently extracted data from the included literature and performed meta-analysis using RevMan 5.4.1 and Stata 16.0. **Results** A total of 18 papers with a total of 1 175 patients (782 with depressive disorder and 393 with schizophrenia) were

included. Meta-analysis showed that TMS improved anhedonia in depressive disorder and schizophrenia with a statistically significant difference [$SMD=0.55$, $95\%CI$ (0.16, 0.94), $Z=2.74$, $P=0.006$]. Subgroup analysis showed that the efficacy in anhedonia using TMS in the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) was superior to that in other stimulation sites, and the difference was statistically significant [$SMD=0.67$, $95\%CI$ (0.21, 1.13), $Z=2.86$, $P=0.004$]. The efficacy of using high-frequency TMS greater than 1 Hz to intervene in anhedonia was superior to other stimulation frequencies, and the difference was statistically significant [$SMD=0.53$, $95\%CI$ (0.15, 0.90), $Z=2.74$, $P=0.006$]. The efficacy of the TMS intervention duration of ≥ 4 weeks was superior to the other intervention durations, and the difference met the statistical threshold criterion [$SMD=0.58$, $95\%CI$ (0.01, 1.16), $Z=1.98$, $P=0.05$]. When assessed using the Negative Symptoms Scale, the improvement in anhedonia was better in intervention group than that in control group, and the difference was statistically significant [$SMD=0.53$, $95\%CI$ (0.24, 0.83), $Z=3.54$, $P=0.0004$]. TMS had no significant adverse effects relative to other interventions [$RR=0.83$, $95\%CI$ (0.52, 1.33), $Z=0.78$, $P=0.44$]. **Conclusions** Long-duration, high-frequency and left DLPFC TMS can significantly improve anhedonia in patients with depressive disorder and schizophrenia without significant adverse effects.

【Key words】 Depressive disorder; Schizophrenia; Anhedonia; Transcranial magnetic stimulation; Meta-analysis

Fund program: Joint Guidance Project of Natural Science Foundation of Heilongjiang Province of China (LH2023H099)

快感缺失是指个体丧失体验和寻求快乐的能力,即个体无法在日常活动中体验到快乐,缺乏动力或能力去体验快乐,显著影响患者的生活质量和社会功能^[1]。快感缺失是抑郁症和精神分裂症的核心症状之一^[1]。在抑郁症中,快感缺失表现为对日常活动失去兴趣和愉悦感;在精神分裂症中,尤其是阴性症状为主的患者,快感缺失则更多地表现为情感平淡和社交退缩。既往研究发现抑郁症和精神分裂症患者快感缺失在奖赏系统、在额叶-纹状体和中脑皮质-边缘环路中有相似的神经生物学改变^[2-3]。快感缺失显著损害患者的社会功能与生活质量,是疾病慢性化、复发的重要预测因子^[4]。因此,尽管抑郁症与精神分裂症存在临床差异,但两者的快感缺失症状在奖赏系统神经机制和功能损害上具有显著共性。

伴快感缺失的患者常预示治疗反应不佳、自杀风险增加^[5]。非典型抗精神病药物和新型抗抑郁药在改善快感缺失中有一定优势,但有相当一部分患者在接受药物治疗后仍存在明显残留的快感缺失^[6]。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种非侵入性脑刺激技术,通过磁场脉冲刺激特定脑区,调节神经回路功能,从而改善奖赏系统的异常活动^[7]。既往研究发现作用于前额叶皮层的TMS能调节多巴胺能神经传递和奖赏回路功能,提高患者的动机水平和愉悦感体验,能明显改善患者的快感缺失症状^[8-10]。但有些研究报道TMS并不能改善抑郁症和精神分裂症患者快感缺失症状^[9, 11-16]。本研究旨在通过系统的定性和

定量分析,总结TMS干预抑郁症和精神分裂症患者快感缺失的疗效和安全性及相关的影响因素,为快感缺失的治疗提供循证医学依据。本研究已在PROSPERO(<https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>)进行预先注册,注册号为CRD42024629122。

资料与方法

1. 文献检索策略: 计算机检索PubMed、Web of Science、Embase、PsycINFO、CINAHL、The Cochrane Library 6个英文数据库和中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库3个中文数据库;检索时限自建库至2024年12月。采用主题词和自由词相结合的检索方式。检索词为“Transcranial Magnetic Stimulation”“Magnetic Stimulation, Transcranial”“Magnetic Stimulation, Transcranial”“Stimulations, Transcranial Magnetic”“Stimulation, Transcranial Magnetic”“Transcranial Magnetic Stimulation, Paired Pulse”“Transcranial Magnetic Stimulation, Repetitive”“Transcranial Magnetic Stimulation, Single Pulse”“重复经颅磁刺激”“单脉冲经颅磁刺激”“成对脉冲经颅磁刺激”“经颅磁刺激”和“Anhedonia”“Anhedonias”“Social Anhedonia”“Anhedonia, Social”“Anhedonias, Social”“Social Anhedonias”“Physical Anhedonia”“Anhedonia, Physical”“Anhedonias, Physical”“Physical Anhedonias”“快感缺失”“生理快感缺失”“社交快感缺失”。英文数据库以The Cochrane Library为例,检索式

为 ‘Magnetic Stimulation, Transcranial’ OR ‘Magnetic Stimulation, Transcranial’ OR ‘Stimulations, Transcranial Magnetic’ OR ‘Stimulation, Transcranial Magnetic’ OR ‘Transcranial Magnetic Simulations’ OR ‘Transcranial Magnetic Stimulation, Paired Pulse’ OR ‘Transcranial Magnetic Stimulation, Repetitive’ OR ‘Transcranial Magnetic Stimulation, Single Pulse’ AND ‘Anhedonias’ OR ‘Social Anhedonia’ OR ‘Anhedonia, Social’ OR ‘Anhedonias, Social’ OR ‘Social Anhedonias’ OR ‘Physical Anhedonia’ OR ‘Anhedonia, Physical’ OR ‘Anhedonias, Physical’ OR ‘Physical Anhedonias’。

2. 文献纳入及排除标准: (1) 纳入标准。①研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT); ②研究对象为诊断为抑郁症或精神分裂症的患者; ③干预措施: 干预组采用 TMS 治疗, 包括 rTMS 和间歇性 θ 爆发式刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS), 对照组采用伪刺激或其他干预措施治疗; ④主要结局指标: 快感缺失评分的改善; ⑤次要结局指标: 不良反应的发生率。(2) 排除标准。①非中英文文献; ②不能获取全文的文献; ③重复发表文献。

3. 文献筛选及资料提取方法: 由 2 名研究员根据文献的纳入及排除标准独立进行文献检索、文献筛选和数据提取, 此过程若出现分歧则请第 3 名研究员共同商议解决。数据提取内容包括作者、发表年份、研究类型、纳入研究的样本基线资料(样本量、年龄、性别、受教育程度、病程、诊疗经过)、试验设计(干预措施及对照措施、刺激部位、刺激参数及疗程)、结局指标测量(快感缺失相关量表, 如: 斯奈思-汉密尔顿快感量表、时间体验愉悦量表、阴性症状评估量表等)、不良反应等。如果文献没有足够的数据和信息来估计效应量, 研究人员会通过电子邮件联系作者。

4. 文献质量评价方法: 2 名研究员使用 Cochrane 协作软件 Review Manager (RevMan) 5.4.1 评估 RCT 研究的方法学质量, 从选择(包括随机序列产生和分配隐藏)、实施(包括对研究者和受试者施盲)、测量(研究结局盲法评价)、随访(结局数据的完整性)、报告(选择性报告研究结果)及其他(其他偏倚来源)6 个方面对偏倚风险进行评价。对每个条目依据偏倚风险评估准则做出“低风险偏倚”“高风险偏倚”和“不清楚”的判定结果^[17]。根据 Cochrane 手册的建议, 2 名研究员对证据的确定性和发现的总结进行独立评估。

为进一步确保结果的可靠性, 进行评分者间信度测试, 结果显示一致性系数为 0.984 ($P < 0.01$)。偏倚风险、不一致性、间断性、不精确性和发表偏倚用来判断证据的确定性^[18]。

5. 统计学方法: 使用 RevMan 5.4.1 和 Stata 16.0 软件进行统计分析, 若纳入文献的结果测量指标为二分类变量, 采用相对风险率(relative risk, *RR*)作为疗效分析的统计量; 若纳入文献的结果测量指标为连续性变量且使用同一测量工具, 采用加权均数差(weighted mean difference, *WMD*)进行分析; 若试验使用测量工具不同, 采用标准化均数差(standardized mean difference, *SMD*)进行分析。所有数据计算 95% 可信区间(credibility interval, *CI*), 通过 χ^2 检验确定异质性。当 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$ 时认为各研究间异质性差异无统计学意义, 选取固定效应模型进行 Meta 分析; 如果 $P \leq 0.1$, $I^2 \geq 50\%$ 时认为各研究间异质性差异有统计学意义, 则选取随机效应模型进行 Meta 分析。通过漏斗图评估发表偏倚, Egger's Test 对漏斗图的对称性进行检验, 若 $P > 0.05$ 说明漏斗图对称, 纳入研究间不存在发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 文献检索结果: 初步检索获得文献 536 篇, 手动查找获得文献 4 篇, 去除重复后获得文献 359 篇, 阅读文章题目和摘要初步剔除文献 144 篇, 阅读全文排除与研究类型、研究对象、结局指标不符的文献及数据内容描述不清的文献共 194 篇, 排除非中英文文献 3 篇, 最终纳入 18 篇文献, 共计 1 175 例患者(抑郁症 782 例, 精神分裂症 393 例)。文献筛选流程及结果见图 1。

2. 纳入文献的基本特征和质量评价: 纳入的 18 篇 RCT 研究中, 包括 13 篇英文文献^[9-10, 13, 16, 19-27]和 5 篇中文文献^[8, 28-31], 其中有 1 项研究^[31]由于有 2 个干预措施和 1 个对照措施, 所以分为 2 项进行分析。所有纳入的研究均采用 Cochrane 风险评价工具进行质量评价, 纳入文献的基本特征及偏倚风险评估分别见表 1 和图 2。

3. Meta 分析结果: (1) TMS 改善抑郁症和精神分裂症快感缺失 Meta 分析结果。有 11 项研究^[8, 10, 16, 19, 21, 24-25, 28-31]报道了 TMS 干预抑郁症和精神分裂症快感缺失的具体数据, 排除其中 1 项^[10]反向计分。异质性检验结果显示各研究间异质性较大($I^2=83\%$, $P < 0.000 01$), 因此采用随机效应模型进行 Meta 分析; 由于各项研

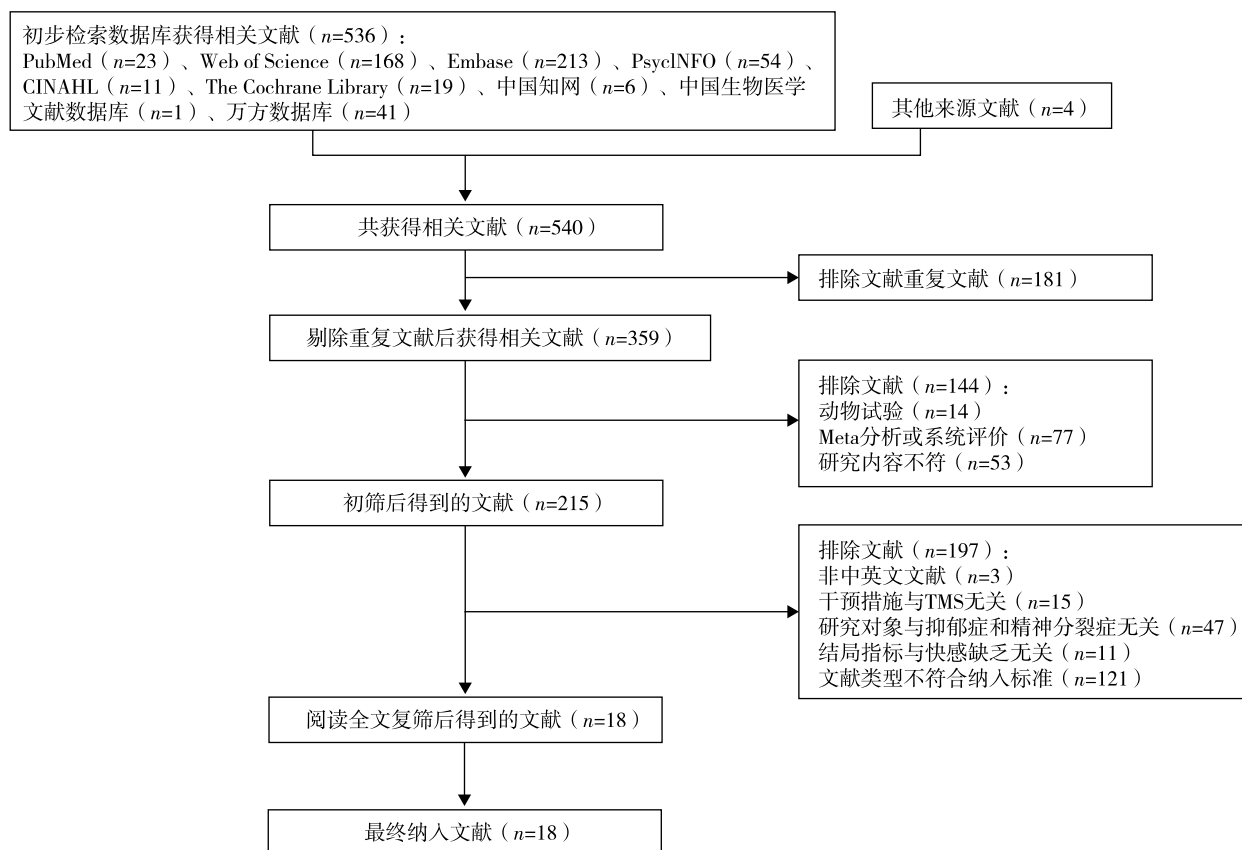


图1 文献筛选流程图

究选用的快感缺失评估量表不同,所以选用SMD进行分析。结果显示TMS可以改善抑郁症和精神分裂症患者快感缺失,差异有统计学意义($SMD=0.55$, $95\%CI: 0.16 \sim 0.94$, $Z=2.74$, $P=0.006$) (图3)。对漏斗图进行对称性检验,各研究间不存在发表偏倚(Egger's Test, $P > 0.05$) (图4)。通过逐一剔除文献法对TMS治疗抑郁症和精神分裂症患者快感缺失的Meta分析结果进行敏感性分析,结果显示,效应量未发生明显变化。例如,剔除冯虹等^[28]的研究后,异质性虽降低($I^2=76\%$, $P < 0.0001$),但是 I^2 仍然 $> 50\%$ 。因此,敏感性分析提示研究结果有较好的稳定性。(2)为了进一步对异质性产生的原因进行分析,本研究根据TMS的刺激部位、刺激频率、干预疗程、快感缺失评估量表进行亚组分析,具体结果见表2。①TMS刺激部位:排除了3项无法进行分类的研究^[19, 29-30],结果显示采用TMS刺激左侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)时,干预组快感缺失水平的改善优于对照组,差异具有统计学意义($SMD=0.67$, $95\%CI: 0.21 \sim 1.13$, $Z=2.86$, $P=0.004$)。而采用TMS刺激右侧DLPFC时,干预组和对照组之间的疗效差异无统

计学意义($SMD=1.11$, $95\%CI: -1.22 \sim 3.44$, $Z=0.93$, $P=0.35$)。②TMS刺激频率:结果显示采用大于1 Hz的高频TMS进行干预时,干预组快感缺失水平的改善优于对照组,差异有统计学意义($SMD=0.53$, $95\%CI: 0.15 \sim 0.90$, $Z=2.74$, $P=0.006$)。而采用低频TMS刺激时,干预组和对照组之间的疗效差异无统计学意义($SMD=0.66$, $95\%CI: -0.72 \sim 2.05$, $Z=0.94$, $P=0.35$)。③TMS干预疗程:结果显示TMS干预 ≥ 4 周时,干预组快感缺失水平的改善优于对照组,结果达到了统计学中的临界标准($SMD=0.58$, $95\%CI: 0.01 \sim 1.16$, $Z=1.98$, $P=0.05$)。而采用 < 4 周的TMS刺激时,干预组和对照组之间的疗效差异无统计学意义($SMD=0.52$, $95\%CI: -0.05 \sim 1.10$, $Z=1.78$, $P=0.08$)。④快感缺失的评估量表:结果显示采用阴性症状评估量表(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)进行评估时,干预组快感缺失水平的改善优于对照组,差异有统计学意义($SMD=0.53$, $95\%CI: 0.24 \sim 0.83$, $Z=3.54$, $P=0.0004$)。采用斯奈思-汉密尔顿快感量表(Snaith-Hamilton Pleasure Scale, SHAPS)进行评估时,干预组和

表 1 18 篇纳入文献的基本特征

纳入研究			试验设计							快感缺乏 评估工具
第一作者	发表 年份	样本 类型	干预措施	刺激部位	刺激频率 (Hz)	刺激强度 (%)	疗程	脉冲数	对照措施	
孙蒞 ^[8]	2024	SZ	rTMS	左侧 DLPFC	10	100	4 周	—	伪刺激	RPAS-C
Light ^[9]	2019	MDD	rTMS	左侧 DLPFC	10	120	4 周+2 周	3 000	伪刺激	SHAPS
Wang ^[10]	2021	MDD	rTMS	左侧 DLPFC-NAc	10	100	15 d	3 000	伪刺激	TEPS
Duprat ^[13]	2018	MDD	iTBS	左侧 DLPFC	50	110	4 d	1 620	伪刺激	SHAPS+TEPS
Li ^[16]	2016	SZ	rTMS	左侧 DLPFC	10	110	4 周	3 000	伪刺激	SANS
Bodén ^[19]	2021	SZ+MDD	iTBS	DMPFC	50	90	10 d	1 200	伪刺激	CAINS
Bulteau ^[20]	2022	MDD	rTMS	左侧 DLPFC	10	110	4 周	1 600	iTBS	SHAPS
Dalhuisen ^[21]	2024	MDD	rTMS+ 心理治疗	左侧 DLPFC	10	120	8 周	3 000	更换抗抑郁药 + 心理治疗	SHAPS
Diederichs ^[22]	2021	MDD	iTBS	左侧 DLPFC	50	120	4 周	600	伪刺激	SHAPS
Gan ^[23]	2021	SZ	rTMS	DMPFC	10	100 ~ 120	4 周	6 000	伪刺激	SANS
Kumar ^[24]	2020	SZ	rTMS	左侧 DLPFC	20	100	4 周	2 000	伪刺激	SANS
Prikryl ^[25]	2013	SZ	rTMS	左侧 DLPFC	10	110	15d	2 000	伪刺激	SANS
Xue ^[26]	2024	SZ	rTMS	双侧 DLPFC	20	90	4 周	1 800	伪刺激	SANS
Zapf ^[27]	2024	MDD	每日 1 次 iTBS+ 每日 2 次 iTBS	左侧 DLPFC	50	120	30 d	1 200	伪刺激	DARS
冯虹 ^[28]	2015	MDD	rTMS	右侧 DLPFC	0.5	70	10 d	1 600	伪刺激	CDI
吕润欣 ^[29]	2024	MDD	rTMS+ 药物治疗	左侧 DLPFC-NAc	10	120	15 d	3 000	伪刺激+ 药物 治疗	SHAPS
万媛 ^[30]	2016	MDD	rTMS+ 药物治疗	额极皮层	1	110	4 周	900	药物治疗	SHAPS+TEPS
王小春 ^[31]	2023	MDD	rTMS	左侧 DLPFC	10	110	2 周	2 000	药物治疗	SHAPS
王小春 ^[31]	2023	MDD	rTMS	右侧 DLPFC	1	110	2 周	2 000	药物治疗	SHAPS

注: SZ 精神分裂症; MDD 重度抑郁症; rTMS 重复经颅磁刺激; iTBS 间歇性 θ 爆发性刺激; DLPFC 背外侧前额叶皮层; NAc 伏隔核; DMPFC 背内侧前额叶皮层; RPAS-C 中文版修订躯体快感缺失量表; SHAPS 斯奈思-汉密尔顿快感量表; TEPS 时间体验愉悦量表; SANS 阴性症状评估量表; CAINS 临床阴性症状评估访谈; DARS 快感缺失症评定量表; CDI 儿童抑郁量表; — 无数据

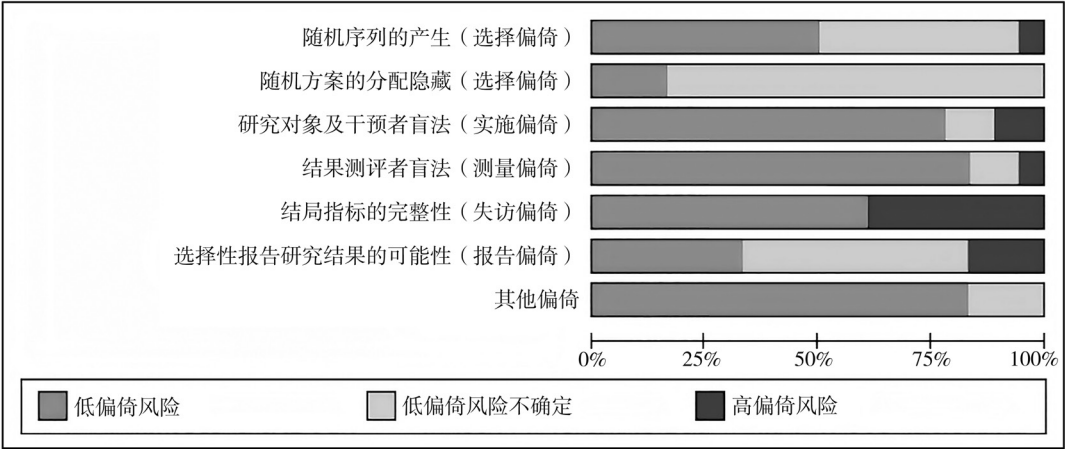


图 2 纳入文献质量评价结果

对照组之间差异无统计学意义($SMD=0.00$, $95\%CI$: $-0.27 \sim 0.27$, $Z=0.01$, $P=0.99$)。 (3) TMS 治疗不良反应的 Meta 分析结果。8 项研究^[8, 19-20, 22-24, 26, 31]报道了 TMS 干预抑郁症和精神分裂症的不良反应。经固定效应模型的 Meta 分析, 发现与其他干预措施相比, rTMS 无显著的不良反应, 干预组与对照组之间差异无统计学意义($RR=0.83$, $95\%CI$: $0.52 \sim 1.33$,

$Z=0.78$, $P=0.44$) (图 5)。通过绘制漏斗图并对漏斗图进行对称性检验, 发现本次分析的研究间不存在发表偏倚(Egger's Test, $P > 0.05$) (图 6)。

讨 论

本研究通过 Meta 分析系统总结了 TMS 干预抑郁症和精神分裂症患者快感缺失症状的疗效和安全

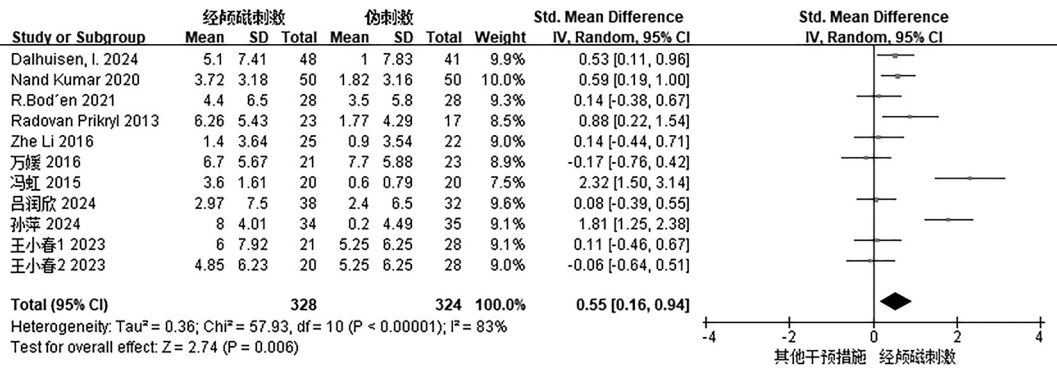


图3 经颅磁刺激干预抑郁症和精神分裂症快感缺失症状的森林图

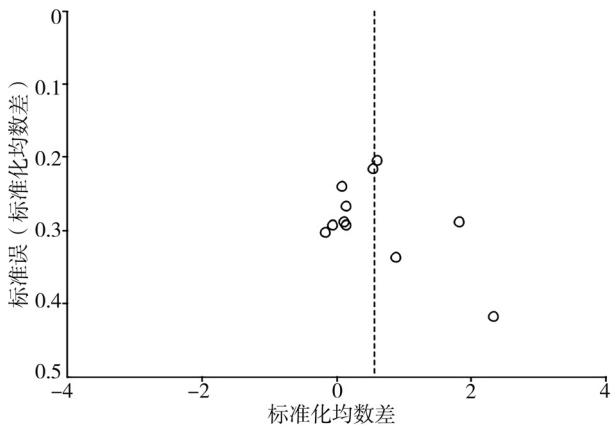


图4 经颅磁刺激干预抑郁症和精神分裂症快感缺失症状的漏斗图

性及相关的影响因素。结果显示，TMS可以改善抑郁症和精神分裂症快感缺失症状且无明显的不良反应。不同的刺激部位、刺激频率、干预疗程及评估量表可能会影响TMS干预快感缺失症状的疗效。

本研究中干预组能够显著改善抑郁症和精神分裂症患者快感缺失，与既往研究结果^[21, 25]一致。此外，本研究进行亚组分析以探究TMS的最佳刺激参数及方案，结果显示TMS刺激左侧DLPFC的疗效显著优于其他干预措施，而刺激右侧DLPFC的疗效差异无统计学意义，其结果与Duprat等^[13]和Li等^[16]研究结果一致，但与冯虹等^[28]和王小春^[31]的研究结果不一致，这可能是由于纳入文献数目过少而且刺激靶区的定位不够精准，不具有代表性。抑郁症和精神分裂症快感缺失与奖赏环路异常有关，其中伏隔核异常的多巴胺能和谷氨酸能神经元与快感缺失关系最密切，是改善快感缺失症状的有效靶点^[6]。但由于其位于大脑深部，TMS难以进行精准刺激。既往研究发现左侧DLPFC对伏隔核具有正向调控作用，刺激左侧DLPFC，可以调控伏隔核的活动，进而达到改善快感缺失的目的。因此对伴有快感缺失

的抑郁症和精神分裂症患者，刺激左侧DLPFC可能是一种更为有效的治疗方法。

在本研究中，采用高频TMS干预抑郁症和精神分裂症患者快感缺失的疗效显著优于其他干预措施，差异有统计学意义；而采用低频TMS刺激时，干预组和对照组之间的疗效差异无统计学意义。通常来说，刺激的频率被划分为低频(≤ 1 Hz)和高频(> 1 Hz)，高频TMS激活局部神经元，增强大脑皮层的活性，从而产生积极的情绪反应；采用低频TMS能够减弱皮层的激活，有效地降低局部神经元的兴奋性，进而抑制消极的情感反应^[31]。动物实验研究表明，使用高频TMS可以显著改善小鼠的类快感缺失行为，并且这种治疗方法可以持续较长时间^[32]。因此，本研究推测左侧DLPFC的高频TMS刺激对抑郁症和精神分裂症患者快感缺失的疗效要优于右侧DLPFC低频TMS刺激。但是由于本研究纳入文献数目有限，无法进行其他脑区高频与低频刺激的对比，未来研究可以采用不同频率TMS刺激不同脑区，评估治疗后快感缺失的改善程度，进一步探讨刺激部位和刺激频率对改善快感缺失的影响因素。尽管本研究纳入了不同的TMS方案来评估其对抑郁症和精神分裂症患者快感缺失的改善效果，但由于样本量限制，本研究未对不同刺激方案进行亚组分析。未来，当样本量足够大时，应进一步探讨哪种TMS治疗方案(rTMS或iTBS)对抑郁症和精神分裂症患者的快感缺失改善更为显著。这将有助于优化临床治疗策略，为患者提供更精准的干预措施。

本研究结果显示TMS干预 ≥ 4 周对于抑郁症和精神分裂症患者快感缺失的疗效优于其他干预措施，结果达到了统计学中的临界标准，但需谨慎解读；而 < 4 周的TMS刺激，干预组和对照组之间的疗效差异无统计学意义，与冯虹等^[28]和Duprat等^[13]的

表2 经颅磁刺激干预抑郁症和精神分裂症快感缺失症状的亚组分析结果

亚组	文献数量(篇)	样本数(例)	异质性检验		合并效应值	
			<i>I</i> ² (%)	<i>P</i> 值	<i>SMD</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i> 值
刺激部位						
左侧DLPFC	6	394	79	0.000 30	0.67(0.21, 1.13)	0.004
右侧DLPFC	2	88	95	< 0.000 01	1.11(−1.22, 3.44)	0.350
刺激频率						
高频	8	520	77	< 0.000 1	0.53(0.15, 0.90)	0.006
低频	3	132	93	< 0.000 01	0.66(−0.72, 2.05)	0.350
干预疗程						
< 4周	6	303	83	< 0.000 1	0.52(−0.05, 1.10)	0.080
≥ 4周	5	349	85	< 0.000 01	0.58(0.01, 1.16)	0.050
评估量表						
SHAPS	4	211	0	0.900 00	0.00(−0.27, 0.27)	0.990
SANS	3	187	34	0.000 40	0.53(0.24, 0.83)	< 0.001

注: DLPFC 背外侧前额叶皮层; SHAPS 斯奈思-汉密尔顿快感量表; SANS 阴性症状量表; SMD 标准化均数差; CI 置信区间

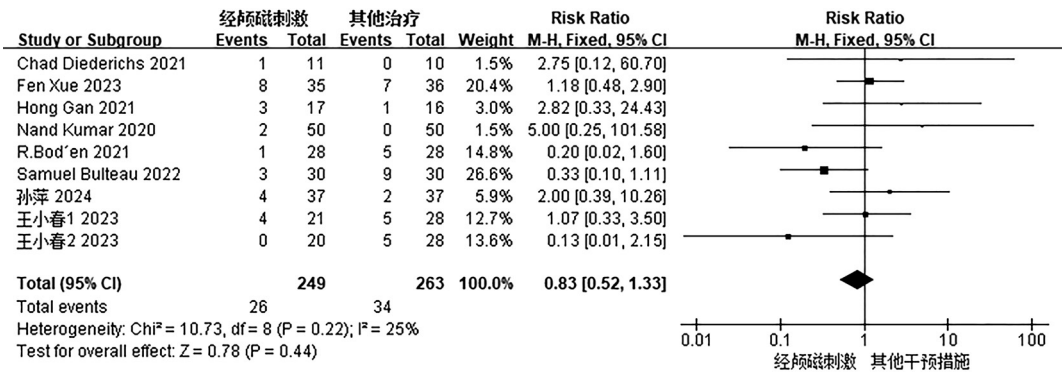


图5 经颅磁刺激治疗抑郁症和精神分裂症患者不良反应的森林图

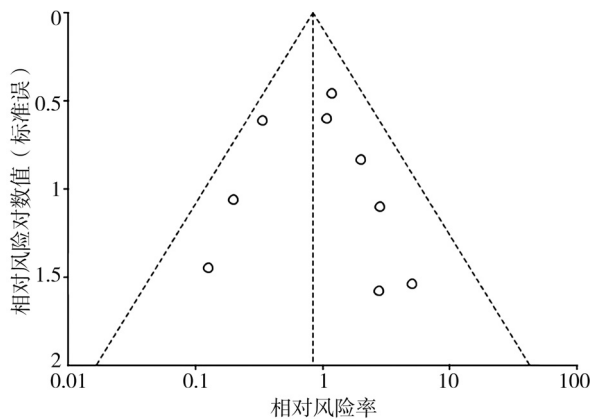


图6 经颅磁刺激治疗抑郁症和精神分裂症患者不良反应的漏斗图

研究结果不完全一致,这2项研究的疗程均未到4周(分别为10 d和4 d),但是快感缺失均有显著改善。究其原因,可能与本研究纳入文献数目少以及TMS治疗方案(频率、刺激位点等)不同有关。完整的1个疗程的rTMS治疗需要数周时间,但较长的治疗周期可明显降低患者的依从性。为了解决这一问题,

研究者们探索出了一种时效性更高的iTBS治疗模式^[33]。但是由于本研究没有比较rTMS和iTBS治疗效果,所以本研究的结果应谨慎对待。抑郁症和精神分裂症患者快感缺失具有不同的特点,抑郁症患者以期待性快感缺失(对未来奖励的兴趣和动机减弱)为主要表现^[34],而精神分裂症患者多为消费性快感缺失(参与愉悦活动时的即时愉悦感)^[35],2种不同类型的快感缺失可能对于TMS反应时间不同;而且本研究并没有对患者的用药和病程进行统一,可能导致其对于TMS的反应时间也不同。

此外,本研究发现采用SANS进行评估时,干预组快感缺失水平的改善显著优于对照组,差异有统计学意义;而采用SHAPS进行评估时,干预组和对照组快感缺失水平的改善差异无统计学意义。由于SANS针对精神分裂症患者,所以不能说明SANS对于抑郁症快感缺失改善的评估优于SHAPS。并且本研究所纳入的研究并没有统一评估治疗后快感缺失的时间,而快感缺失的改善可能存在延迟效应^[16],

因此对本研究的结果应该谨慎对待。未来研究应该对快感缺失的评估进行统一,采用同一个量表进行基线期和治疗后1个固定期限(如治疗后2、4、8周)的对比。

除上述结果外,有8篇文献^[8, 19-20, 22-24, 26, 31]报道了TMS干预抑郁症和精神分裂症是否出现不良反应,发现与其他干预措施比较,TMS无明显不良反应。其中只有3篇文献^[19-20, 24]报道了TMS治疗后出现严重不良反应,但是发生率低,且患者合并其他疾病。

本研究存在一定局限性:本研究纳入文献中评估快感缺失的工具存在差异,包括SHAPS、TEPS、BDI和SANS,且大多数纳入的研究将快感缺失作为次要结果。因此,评估工具存在较大的异质性;本研究纳入的文献数量较少,且药物治疗、基线时的疾病严重程度和TMS刺激参数不同;纳入的文献中没有明确说明经过TMS治疗后症状显著改善的人数,因此,本研究选择以连续性变量(快感缺失评分)作为主要结局指标,没有纳入二分类变量(如改善率);本研究只总结了TMS干预抑郁症和精神分裂症患者快感缺失的疗效,未与其他神经调控方法(如深部脑刺激、经颅电刺激等)进行比较研究;最后,本研究中纳入文献的异质性较大,质量不高,因此,应谨慎对待本研究的结论。

综上所述,本研究系统回顾了TMS干预抑郁症和精神分裂症患者快感缺失的疗效和安全性及相关的影响因素,结果表明长时(4周及以上)高频左侧DLPFC的TMS可以明显改善抑郁症和精神分裂症患者的快感缺失症状,且无明显的不良反应。

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秦玮琪、李平,研究实施及资料收集为秦玮琪、魏思懿、李善聪、李博、冷佳慧,论文撰写为秦玮琪,李平审校

参 考 文 献

- [1] Battle DE. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM) [J]. *Codas*, 2013, 25(2): 191-192. DOI: 10.1590/s2317-17822013000200017.
- [2] Lambert C, Da Silva S, Ceniti AK, et al. Anhedonia in depression and schizophrenia: a transdiagnostic challenge [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(7): 615-623. DOI: 10.1111/ens.12854.
- [3] Zhang B, Lin P, Shi H, et al. Mapping anhedonia-specific dysfunction in a transdiagnostic approach: an ALE meta-analysis [J]. *Brain Imaging Behav*, 2016, 10(3): 920-939. DOI: 10.1007/s11682-015-9457-6.
- [4] 刘逸洋,舒燕萍.重复经颅磁刺激治疗青少年抑郁障碍快感缺失的研究进展 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2024, 32(3): 333-338. DOI: 10.13342/j.cnki.cjhp.2024.03.003.
Liu YY, Shu YP. Research progress of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anhedonia in depressed adolescents [J]. *China Journal of Health Psychology*, 2024, 32(3): 333-338.
- [5] 武伟丽,冀紫阳,张清清,等.首发未治疗抑郁障碍患者快感缺失与自杀意念的关系 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2024, 38(5): 383-387. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2024.05.002.
Wu WL, Ji ZY, Zhang QQ, et al. Relationship between anhedonia and suicidal ideation in patients with first-episode untreated depressive disorder [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2024, 38(5): 383-387.
- [6] Liang S, Wu Y, Hanxiaoran L, et al. Anhedonia in depression and schizophrenia: brain reward and aversion circuits [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2022, 18: 1385-1396. DOI: 10.2147/NDT.S367839.
- [7] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer [J]. *Neuron*, 2007, 55(2): 187-199. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.06.026.
- [8] 孙萍,杨慧婷,潘宇鸿,等.重复经颅磁刺激对精神分裂症患者快感缺失和吸烟的影响 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2024, 33(4): 343-347. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd.1992.2024.04.013.
Sun P, Yang HT, Pan YH, et al. The effects of repeated transcranial magnetic stimulation on anhedonia and smoking in patients with schizophrenia [J]. *Chinese Journal of Drug Dependence*, 2024, 33(4): 343-347.
- [9] Light SN, Bieliasukas LA, Taylor SF. Measuring change in anhedonia using the "Happy Faces" task pre- to post-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment to left dorsolateral prefrontal cortex in Major Depressive Disorder (MDD): relation to empathic happiness [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 217. DOI: 10.1038/s41398-019-0549-8.
- [10] Wang X, He K, Chen T, et al. Therapeutic efficacy of connectivity-directed transcranial magnetic stimulation on anticipatory anhedonia [J]. *Depress Anxiety*, 2021, 38(9): 972-984. DOI: 10.1002/da.23188.
- [11] 周标. rTMS治疗抑郁症的脑功能磁共振成像研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2021.
- [12] Downar J, Geraci J, Salomons TV, et al. Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(3): 176-185. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.10.026.
- [13] Duprat R, Wu GR, De Raedt R, et al. Accelerated iTBS treatment in depressed patients differentially modulates reward system activity based on anhedonia [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2018, 19(7): 497-508. DOI: 10.1080/15622975.2017.1355472.
- [14] Elemery M, Kiss S, Dome P, et al. Investigation of the acute effect of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in therapy resistant major depression patients [J]. *Neuropsychopharmacol Hung*, 2019, 21(4): 179-186.
- [15] Krepel N, Rush AJ, Iseger TA, et al. Can psychological features predict antidepressant response to rTMS? A Discovery-Replication approach [J]. *Psychol Med*, 2020, 50(2): 264-272. DOI: 10.1017/S0033291718004191.

- [16] Li Z, Yin M, Lyu XL, et al. Delayed effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia: Findings from a randomized controlled trial[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 240: 333-335. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.04.046.
- [17] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2): 147-148. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.02.017.
Gu HQ, Wang Y, Li W. Application of the Cochrane risk of bias assessment tool in meta-analyses of randomized controlled trials[J]. *Chinese Circulation Journal*, 2014, 29(2): 147-148.
- [18] Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence[J]. *J Clin Epidemiol*, 2017, 87: 4-13. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006.
- [19] Bodén R, Bengtsson J, Thörnblom E, et al. Dorsomedial prefrontal theta burst stimulation to treat anhedonia, avolition, and blunted affect in schizophrenia or depression-a randomized controlled trial[J]. *J Affect Disord*, 2021, 290: 308-315. DOI: 10.1016/j.jad.2021.04.053.
- [20] Bulteau S, Laurin A, Pere M, et al. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) versus 10 Hz high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to alleviate treatment-resistant unipolar depression: a randomized controlled trial (THETA-DEP) [J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(3): 870-880. DOI: 10.1016/j.brs.2022.05.011.
- [21] Dalhuisen I, Van Oostrom I, Spijker J, et al. rTMS as a next step in antidepressant nonresponders: a randomized comparison with current antidepressant treatment approaches[J]. *Am J Psychiatry*, 2024, 181(9): 806-814. DOI: 10.1176/appi.ajp.20230556.
- [22] Diederichs C, DeMayo MM, Cole J, et al. Intermittent theta-burst stimulation transcranial magnetic stimulation increases GABA in the medial prefrontal cortex: a preliminary sham-controlled magnetic resonance spectroscopy study in acute bipolar depression[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 665402. DOI: 10.3389/fpsyt.2021.665402.
- [23] Gan H, Zhu J, Zhuo K, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsomedial prefrontal cortex for negative symptoms in patients with schizophrenia: a double-blind, randomized controlled trial[J]. *Psychiatry Res*, 2021, 299: 113876. DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113876.
- [24] Kumar N, Vishnubhatla S, Wadhawan AN, et al. A randomized, double blind, sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of negative symptoms in schizophrenia[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(3): 840-849. DOI: 10.1016/j.brs.2020.02.016.
- [25] Prikryl R, Ustohal L, Prikrylova Kucerova H, et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: a double-blind trial[J]. *Schizophr Res*, 2013, 149(1-3): 167-173. DOI: 10.1016/j.schres.2013.06.015.
- [26] Xue F, Wang XF, Kong FN, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on prospective memory in patients with schizophrenia: a double-blind randomized controlled clinical trial[J]. *Neuropsychopharmacol Rep*, 2024, 44(1): 97-108. DOI: 10.1002/npr2.12397.
- [27] Zapf L, Kaster TS, Vila-Rodriguez F, et al. The effect of once-daily vs. twice-daily intermittent theta burst stimulation on suicidal ideation in treatment-resistant depression[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2024. DOI: 10.1007/s00406-024-01929-2.
- [28] 冯虹, 秦国兴, 陈晶. 重复低频经颅磁刺激对首发未服药儿童抑郁症的早期干预[J]. *中国康复*, 2015, 30(6): 455-456. DOI: 10.3870/zgkf.2015.06.018.
- [29] 吕润欣. 个体化精准 rTMS 治疗青少年抑郁症快感缺失症状的疗效和机制研究[D]. 西安: 中国人民解放军空军军医大学, 2024.
- [30] 万媛. 重复经颅磁刺激对抑郁症快感缺失的干预研究[D]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [31] 王小春. 高低频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗抑郁症患者急性期疗效及快感缺失的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2023.
- [32] Feng SF, Shi TY, Fan-Yang, et al. Long-lasting effects of chronic rTMS to treat chronic rodent model of depression[J]. *Behav Brain Res*, 2012, 232(1): 245-251. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.04.019.
- [33] van Rooij S, Arulpragasam AR, McDonald WM, et al. Accelerated TMS-moving quickly into the future of depression treatment[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49(1): 128-137. DOI: 10.1038/s41386-023-01599-z.
- [34] Spano MC, Lorusso M, Pettorruso M, et al. Anhedonia across borders: transdiagnostic relevance of reward dysfunction for noninvasive brain stimulation endophenotypes[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(11): 1229-1236. DOI: 10.1111/cns.13230.
- [35] Strauss GP, Wilbur RC, Warren KR, et al. Anticipatory vs. consummatory pleasure: what is the nature of hedonic deficits in schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 187(1/2): 36-41. DOI: 10.1016/j.psychres.2011.01.012.

(收稿日期: 2025-04-06)

(本文编辑: 王影)