

高频经颅磁刺激对精神分裂症阴性症状患者的治疗效果*

张雪梅¹, 姜启栋², 雷 静¹

(1. 泸州市精神病医院 精神科, 四川 泸州 646000; 2. 西南医科大学附属医院 ICU, 四川 泸州 646000)

[摘要] 目的: 观察高频经颅磁刺激(rTMS)对精神分裂症阴性症状患者的治疗效果。方法: 160 例精神分裂症阴性症状患者随机双盲均分为观察组和对照组, 观察组给予高频 rTMS 联合常规抗精神病药物治疗, 对照组给予伪 rTMS 联合常规抗精神病药物治疗; 比较 2 组患者治疗前后阳性和阴性综合征量表(PANSS)评分、阴性症状量表(SANS)评分、威斯康星卡片分类测验(WSCCT)评估认知功能, 于治疗前和治疗结束 1 周时, 检测 2 组患者血清脑源性神经营养因子(BDNF)、多巴胺(DA)水平, 记录不良反应。结果: 治疗前 2 组患者 PANSS 总分及各因子评分、WSCCT 测试的概念化水平百分数、总时间及错误思考时间及血清 BDNF 和 DA 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 观察组 PANSS 总分、SANS 评分下降, 且低于对照组($P < 0.05$); 观察组 WSCCT 测试的概念化水平百分数高于对照组, 总时间及错误思考时间较对照组短($P < 0.05$); 观察组血清 BDNF、DA 水平明显高于对照组($P < 0.05$); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 高频 rTMS 可能通过上调 BDNF、DA 水平改善精神分裂症阴性症状患者总体症状、阴性症状及认知功能。

[关键词] 精神分裂症; 抑郁; 高频经颅磁刺激; 脑源性神经营养因子; 多巴胺; 阴性症状; 临床疗效

[中图分类号] R749.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)05-0608-05

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.05.024

Clinical Effect of High Frequency Transcranial Magnetic Stimulation in Treatment of Negative Symptoms of Schizophrenia

ZHANG Xuemei¹, JIANG Qidong², LEI Jing¹

(1. Department of Psychiatry in Luzhou Psychiatric Hospital, Luzhou 646000, Sichuan, China;

2. ICU of Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China)

[Abstract] Objective: To study the clinical effects of high frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. **Methods:** 160 patients with negative symptoms of schizophrenia were randomly divided into two groups: the observation group and the control group. The observation group was treated with high-frequency rTMS combined with conventional antipsychotics, while the control group was treated with pseudo-rTMS combined with conventional antipsychotics. The scores of positive and negative syndrome scale (PANSS), negative symptom scale (SANS) and Wisconsin card sorting test (WSCCT) were compared before and after treatment. Before treatment and 1 week after treatment, the serum level of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and dopamine (DA) were measured and adverse reactions were recorded. **Results:** PANSS total score and each factor score, percentage of conceptualized level of WSCCT test, total time, time of wrong thinking and the levels of serum BDNF as well as DA were compared in the two groups of patients before treatment, and there was no significant difference ($P > 0.05$). After treatment, the total scores of PANSS and sans in the observation group decreased and were lower than those in the control group

*[基金项目] 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(1504122)

网络出版时间: 2018-05-17 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180517.1756.013.html>

($P < 0.05$)。The percentage of conceptualized level of WSCT test in the observation group was higher than that in the control group, and the total time and the time of wrong thinking were shorter than those in the control group ($P < 0.05$)。The level of serum BDNF and DA in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$)。There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$)。 **Conclusions:** High frequency rTMS can improve the overall symptoms, negative symptoms and cognitive function of schizophrenic patients with negative symptoms by upregulating the level of BDNF and DA。

[**Key words**] schizophrenia; depression; high frequency transcranial magnetic stimulation; Brain-derived neurotrophic factor; dopamine; negative symptoms; clinical efficacy

精神分裂症为临床常见精神疾病,多数发展为慢性精神分裂症,主要以阴性症状为主,需在早期采取措施及时控制病情^[1]。常规抗抑郁药、抗精神病药物对精神分裂症患者有较好抗抑郁、抗精神病作用,但对于阴性症状患者长期疗效不佳,且不良反应较多。高频经颅磁刺激(rTMS)作为一种新兴的无创技术,其工作原理为磁感应定律,rTMS可通过建立磁场脉冲,作用于特定大脑皮层区域而引起局灶脑区电活动,改善局部脑血流及脑代谢,现已用于缺血性脑卒中等脑部疾病的治疗,但rTMS对精神分裂症的疗效仍处于初步研究阶段,尚缺乏大样本研究^[2-3]。本研究选取80例精神分裂症阴性症状患者,观察在常规抗精神病药物基础上应用rTMS治疗的临床疗效及安全性,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年1月~2016年1月确诊为精神分裂症阴性症状患者160例为研究对象,符合《国际疾病分类第10版(ICD-10)》中精神分裂症诊断标准^[4]。纳入标准:(1)服用利培酮、奥氮平治疗精神症状平稳2个月以上,2个月内阳性和阴性综合量表评分(PANSS)总分波动在10%以下;(2)临床症状以阴性症状为主,PANSS评分中阴性症状量表(SANS)评分 ≥ 19 分,且阴性症状持续存在超过6周;(3)知情同意本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)入组前1个月内行无抽搐电休克治疗或rTMS治疗,(2)伴严重躯体疾病、脑器质性病变、精神发育迟缓、经颅磁刺激禁忌症者,(3)有冲动、暴力、消极自杀行为、无法进行有效交流者。按就诊顺序编号后随机双盲均分为观察组和对照组,观察组患者男44例、女36例,19~43岁、

平均(31.29 ± 3.54)岁,病程1~20年、平均(11.23 ± 1.54)年,均服用非典型抗精神病药物,单一用药21例、联合用药59例;对照组患者男42例、女38例,20~41岁、平均(31.25 ± 3.58)岁,病程1~19年、平均(11.25 ± 1.51)年,均服用非典型抗精神病药物,单一用药23例、联合用药57例。2组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准通过。

1.2 治疗方法

采用随机对照研究,由rTMS治疗师根据随机分组情况给予其治疗,其他研究参与者不知晓分组情况。观察组在原药物治疗基础上,给予rTMS治疗:使用英国Magstim公司生产的Rapid²经颅磁刺激仪,“8”字型刺激线圈,运动阈值(motor threshold, MT)的测定以最低刺激量获得10次中至少5次引出峰-峰波幅超过50 μV 的运动诱发电位来确定;治疗部位选择左侧背外侧前额叶皮层(DLPFC),采用10/20国际脑电图标准电极放置法,选取F3点。参数设置:刺激强度100% MT,刺激频率10 Hz,刺激持续时间5 s,刺激间隔10 s,总刺激时间20 min(4 000脉冲),2周,2次/d,分别为8:00~10:00、16:00~18:00,每周连续治疗5 d,休息2 d,共20次。对照组线圈放置与头皮呈90°,其余参数设置同观察组,行伪rTMS治疗。治疗期间治疗师对患者rTMS治疗并做安全性评估。2组患者均连续治疗8周。

1.3 观察指标

(1)总体症状、阴性症状比较:于治疗前、治疗结束后1周应用PANSS和SANS评估2组患者的整体症状及阴性症状,PANSS量表包括SANS(N1~N7)、SAPS(P1~P7)和一般精神病理学症状量表(G1~G16)内容,PANSS量表总计30个条目,每个条目从无至严重计1~7分,满分30~210分,

得分越高,症状越严重。(2) 认知功能比较:应用威斯康星卡片分类测验(WSC T)评估认知功能,WSC T 卡片共 128 张,由计算机网络系统自动生成每次测试结果的分析报告,本次研究主要分析概念化水平百分数、总时间及错误思考时间 3 项,于治疗前、治疗结束后 1 周进行评估。(3) 血清脑源性神经营养因子(BDNF)和多巴胺(DA)水平比较:分别于治疗前、治疗后 1 周取空腹静脉血 4 mL,离心分离血清后,采用酶联免疫吸附试验测定 BDNF 水平,以荧光光度法测定 DA 水平。(4) 记录两组患者治疗期间不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件处理数据,计数资料以%表示,采取 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内

计量资料比较采用配对样本 t 检验,组间计量资料比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PANSS 总分及 SANS、SAPS 及一般精神病理评分

治疗前 2 组患者 PANSS 总分及各因子评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,观察组 PANSS 总分、SANS 评分下降,且低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。对照组治疗前后 PANSS 各因子评分、总分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组精神分裂症阴性症状患者治疗前后 PANSS、SANS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab.1 Comparison of PANSS and SANS score in two groups before and after treatment

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
PANSS 总分	71.45 ± 7.89	62.34 ± 6.85 ⁽¹⁾	70.32 ± 8.13	69.97 ± 7.54
SANS	22.43 ± 2.98	15.54 ± 1.63 ⁽¹⁾	22.45 ± 3.12	21.87 ± 2.46
SAPS	15.36 ± 1.37	14.99 ± 1.59	15.34 ± 1.47	14.97 ± 1.52
一般精神病理分	34.65 ± 3.67	33.98 ± 3.47	34.21 ± 3.87	33.87 ± 3.46

⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P < 0.05$;⁽²⁾与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

2.2 认知功能

治疗前 2 组患者 WSC T 测试的概念化水平百分数、总时间及错误思考时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后观察组患者 WSC T 测试中概念化水平百分数升高,而对照组

降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组高于对照组,2 组患者总时间及错误思考时间较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),观察组总时间及错误思考时间较对照组短,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组精神分裂症阴性症状患者治疗前后认知功能比较($\bar{x} \pm s$, $n = 80$)

Tab.2 Comparison of Cognitive function in two groups before and after treatment

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
概念化水平百分数(%)	53.44 ± 5.67	65.42 ± 6.87 ⁽¹⁾	52.97 ± 5.41	48.21 ± 5.33 ⁽¹⁾
总时间(s)	538.64 ± 54.67	429.46 ± 41.37 ⁽¹⁾	537.98 ± 53.90	446.78 ± 46.74 ⁽¹⁾
错误思考时间(s)	335.46 ± 36.87	231.87 ± 24.97 ⁽¹⁾	330.49 ± 34.18	276.48 ± 28.96 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P < 0.05$;⁽²⁾与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

2.3 血清 BDNF、DA 水平

治疗前 2 组患者血清 BDNF、DA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后 2 组患者血清 BDNF、DA 水平均升高($P < 0.05$),观察组升高更明显($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不良反应发生率

率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 4。

3 讨论

精神分裂症为一组病因未明的难治性精神障碍,临床症状主要有阳性症状(妄想、幻觉、思维紊乱、行为异常等)和阴性症状(快感缺失、冷漠、社

两组精神分裂症阴性症状患者不良反应发生

表 3 两组精神分裂症阴性症状患者治疗前后血清 BDNF、DA 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 80$)

Tab. 3 Comparison of serum levels of BDNF and DA in two groups before and after treatment

指标	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
BDNF($\mu\text{g/L}$)	6.79 \pm 0.97	11.24 \pm 1.42 ⁽¹⁾⁽²⁾	6.72 \pm 0.99	8.46 \pm 0.86 ⁽¹⁾
DA($\mu\text{g/L}$)	15.37 \pm 1.65	24.39 \pm 2.64 ⁽¹⁾⁽²⁾	15.34 \pm 1.72	20.15 \pm 2.13 ⁽¹⁾

⁽¹⁾与同组治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

表 4 两组精神分裂症阴性症状患者不良反应发生率比较 ($n, \%$)

Tab. 4 Comparison of the incidence rate of adverse reactions in two groups

不良反应	观察组	对照组
一过性头痛	3(3.75)	0(0.00)
睡眠障碍	2(2.50)	3(3.75)
心动过速	1(1.25)	0(0.00)
耳鸣	0(0.00)	1(1.25)
总不良反应	6(7.50)	4(5.00)

会退缩等), 研究认为精神分裂症的阴性症状与认知功能损害有关, 长期阴性症状存在预示着患者社会功能恢复不良及生活质量下降^[5]。血清成熟 BDNF 是精神分裂症的潜在生物标志物, 可增加体内抗氧化物质及超氧化物气酶活性, 修复受损神经, 抑制神经细胞凋亡, 此外精神分裂症阴性症状也与大脑前额叶区 DA 代谢功能低下有关^[6]。rTMS 为利用颅外磁场变化产生颅内脉冲磁场, 继而发挥治疗作用的一种非侵入性手段, 目前 rTMS 已被美国食品及药物管理局批准用于治疗重性抑郁症^[7]。

本研究对比了 rTMS 刺激(观察组, 10 Hz)与 rTMS 伪刺激(对照组)对精神分裂症阴性患者的疗效, 结果显示观察组治疗 8 周后, PANSS 总分及 SANS 症状积分较对照组显著降低, 2 组 SAPS 及一般精神病理学症状改善不明显, 而对对照组治疗前后 PANSS 各因子及总分未发生明显变化, 这与甘景梨等^[8]通过研究得出的 2 次/d 10 Hz rTMS 可在 2 周改善精神分裂症患者难治性阴性症状, 尤其是情感迟钝、情绪退缩、被动等症状结论相符。本研究中观察组通过高频 TMS 可增强前额叶皮质兴奋性, 使局部神经元活动被易化, 继而改善阴性症状, 同时通过改善精神分裂症情绪间接改善其阴性症状, 而与上述研究不同的是, 本次观察组 rTMS 治疗时间为 8 周, 较上述治疗时间延长, 可能与本次纳入对象阴性症状严重有关, 本组患者 SANS 评分均 ≥ 19 分, 且阴性症状持续存在超过 6 周, 因此恢

复尚需一定时间。本研究也显示观察组治疗后 WSCT 测试中概念化水平百分数高于对照组, 而总时间及错误思考时间较对照组缩短, 这与刘晨亮等^[9]的研究结果相近, rTMS 对大脑特定区域进行磁刺激, 使皮层表层神经组织产生感应电流, 继而引起神经元细胞兴奋性或抑制性的电活动, 而发挥治疗作用, 较好改善患者认知功能。本次研究中选择 DLPFC 作为 rTMS 治疗位置, 此区为机体实施认知控制的最重要脑区之一, 与执行功能有关, 也是精神活动最主要场所, 国外有学者研究也发现精神分裂症经常伴有前额叶皮质功能障碍, 并被认为是精神分裂症阴性症状的基础, 而 rTMS 治疗双侧 DLPFC 等额叶区域 3 周会促进阴性症状为主的精神分裂症患者大脑额叶激活^[10]。在神经递质水平改善方面, 本研究结果显示观察组治疗后血清 BDNF 浓度及 DA 水平较对照组明显增加, 这与甘景梨等^[11]的研究结果相似, 可见 rTMS 可较好调节精神分裂症阴性症状患者 BDNF 浓度及 DA 水平, 而改善其阴性症状, rTMS 中金属线圈可在局部产生 1.5 ~ 2.5 T 强度的磁场, 因磁场处于不断变化中, 又产生一定强度电流, 电流进入皮质下组织后引起皮质神经元超极化和去极化, 使大脑神经元细胞结构与功能发生变化, 皮质细胞可塑性增加, 大脑内神经递质释放增多, 因此症状得以改善^[12]。rTMS 应用的最严重不良反应为诱发癫痫或类似癫痫发作, 此外伴听力丧失、一过性头痛等^[13], 而本研究中 2 组脑电图检查未发现癫痫诱发情况, 这可能与患者的选择及 rTMS 磁场相对较弱有关, 此外 2 组其他不良反应(头痛、睡眠障碍等)发生率比较差异无显著性, 因此 rTMS 可作为一种相对安全, 不良反应小, 易被患者耐受的治疗手段。

综上所述, rTMS 治疗精神分裂症阴性症状患者临床疗效较单用抗精神病药物疗效好, 可明显改善其阴性症状及整体症状, 提高认知功能, 可能与促进 BDNF、DA 释放有关, 且相对安全, 值得在临床推广应用。

4 参考文献

- [1] 盛玉山,林冬梅. 首发精神分裂症患者血清白细胞介素和肿瘤坏死因子水平变化[J]. 贵州医科大学学报, 2018,43(1):1-4.
- [2] 凌会敏. 重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中患侧上肢运动障碍治疗效果的 Meta 分析[D]. 贵州医科大学, 2016.
- [3] 徐清,张玉琦,程灶火,等. 不同重复经颅磁刺激模式对慢性精神分裂症阴性症状的疗效及安全性[J]. 中国健康心理学杂志, 2015,23(8):1125-1127,1128.
- [4] HENDERSON T, SHEPHEARD J, SUNDARARAJAN V. Quality of diagnosis and procedure coding in ICD-10 administrative data[J]. Medical Care, 2006,44(11):1011-1019.
- [5] SIEGRISTK, MILLIERA, AMRII, et al. Association between social contact frequency and negative symptoms, psychosocial functioning and quality of life in patients with schizophrenia[J]. Psychiatry research, 2015, 230(3): 860-866.
- [6] NIITSU T, ISHIMA T, YOSHIDA T, et al. A positive correlation between serum levels of mature brain-derived neurotrophic factor and negative symptoms in schizophrenia [J]. Psychiatry Research, 2014,215(2):268-273.
- [7] 张琼,蔡军,葛聪聪,等. 重复经颅磁刺激在精神分裂症中的临床研究新进展[J]. 中国康复, 2017,32(4):343-346.
- [8] 甘景梨,段惠峰,程正祥,等. 高强度经颅磁刺激治疗精神分裂症难治性阴性症状的临床价值分析[J]. 中华医学杂志, 2015,95(47):3808-3812.
- [9] 刘晨亮,王惠玲,杨芳,等. 重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症患者认知功能影响的初步研究[J]. 现代生物医学进展, 2017,17(22):4372-4375.
- [10] DLABACDE L, LIEMBURG E J, BAIS L, et al. Effect of rTMS on brain activation in schizophrenia with negative symptoms: A proof-of-principle study[J]. Schizophrenia Research, 2015,168(1-2):475-482.
- [11] 甘景梨,段惠峰,程正祥,等. 重复经颅磁刺激对精神分裂症难治性阴性症状及脑源性神经营养因子的影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014,40(12):710-714,720.
- [12] 席敏,周翠红,张瑞国,等. 重复经颅磁刺激联合利培酮对首发精神分裂症患者海马白质完整性的影响[J]. 精神医学杂志, 2017,30(3):170-172.
- [13] 刘丽华,薛晓斌,陆晓姿,等. 高频重复经颅磁刺激对精神分裂症阴性症状的疗效研究[J]. 精神医学杂志, 2017,30(2):122-124.
- (2018-02-01 收稿,2018-04-28 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 乐萍
-
- (上接第 607 页)
- [10] LALWANI S K, AGARKHEDKAR S, SUNDARAM B, et al. Immunogenicity and safety of 3-dose primary vaccination with combined DTPa-HBV-IPV/Hib in Indian infants [J]. Human Vaccines & Immunotherapeutics, 2017, 13(1):120-127.
- [11] 梁冬雨,侯彦强,娄晓丽. HBV 相关肝炎、肝硬化及肝癌患者 DcR3 的表达及其与 Fas 的关系[J]. 检验医学, 2017, 32(3):178-181.
- [12] TAN W, XIA J, DAN Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-DR variants conferring risk of HBV-related acute-on-chronic liver failure[J]. Gut, 2017,14(4):44-47.
- [13] SUN L J, SHAN J P, CUI R L, et al. Combination therapy with lamivudine and angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker for hepatitis B virus-associated glomerulonephritis with mild to moderate proteinuria: a clinical review of 38 cases[J]. International Urology & Nephrology, 2017,3(3):1-8.
- [14] ALEXOPOULOU A, PAPTAEODORIDIS G V. Entecavir treatment in HBV-related decompensated cirrhosis [J]. Future Virology, 2017, 6(11):1275-1281.
- [15] 安爽,张睿,杨文轩,等. HBV 相关肾小球肾炎的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2016, 32(2):366-369.
- [16] 徐茜茜,卓莉,杨悦,等. 乙型肝炎病毒相关性肾炎不同年龄组患者的临床病理特点[J]. 中国病毒病杂志, 2016,7(3):206-211.
- [17] UCHIDA T, IMAMURA M, KAN H, et al. Usefulness of humanized cDNA-uPA/SCID mice for the study of hepatitis B virus and hepatitis C virus virology[J]. Journal of General Virology, 2017,33(5):26-27.
- [18] 陈文军,檀金川,邢晓静,等. 乙型肝炎病毒相关性肾炎中医研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(1):93-94.
- [19] LIM KH, PARK ES, KIM DH, et al. Suppression of interferon-mediated anti-HBV response by single CpG methylation in the 5'-UTR of TRIM22. [J]. Gut, 2017, 67(1):312742.
- [20] WU W, GAI X. Analysis on the correlation between interferon gamma receptor, interleukin and chronic hbv infection[J]. Journal of Beihua University, 2017,6(3): 45-47.
- (2018-02-01 收稿,2018-04-29 修回)
中文编辑: 吴昌学; 英文编辑: 乐萍