

重复经颅磁刺激辅助治疗精神分裂症的双盲对照研究

王丹逢 郭建雄 刘恩益 张春平 卢想云

【摘要】目的 探讨重复经颅磁刺激治疗(rTMS)对精神分裂症阳性症状及阴性症状的效果。**方法** 采用随机数字表法将 64 例符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(DSM-IV)诊断标准的精神分裂症患者分为研究组(真刺激)和对照组(伪刺激)各 32 例,在原有抗精神病药物剂量保持不变基础上,分别予 2 周 10 次的 1Hz 左侧颞顶叶 rTMS 真性刺激和假性刺激治疗。治疗开始前和治疗结束后均采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评定临床疗效。**结果** 两组在治疗后阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理学评分、PANSS 总评分差异无统计学差异($P>0.05$);治疗后研究组的幻觉性行为(P3)的减分率与对照组相比,差异有统计学差异($P<0.05$)。**结论** 重复经颅磁刺激治疗可能有利于改善精神分裂症的幻觉性行为。

【关键词】 重复经颅磁刺激治疗;精神分裂症;幻觉性行为;左侧颞顶叶

中图分类号:R749.3

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2015.01.013

Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia: a double-blind study

WANG Dan-feng, GUO Jian-xiong, LIU En-yi, ZHANG Chun-ping, LU Xiang-yun
Guangzhou Huiai Hospital, Guangzhou 510370, China

【Abstract】Objective To explore the therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) on positive symptoms and negative symptoms of schizophrenia. **Methods** 64 patients met the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition DSM-IV diagnostic criteria for schizophrenia patients were randomly divided into the study group (32 cases treated real rTMS) and the control group (32 cases treated with sham rTMS). All patients were treated with 1Hz rTMS at the left temporoparietal cortex for 2 weeks, 10 times. The type and dose of original antipsychotic drugs were unchanged during the treatment period. Efficacy was evaluated by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) at baseline and 2 weeks. **Results** There was no statistically difference between the two groups on positive, negative and general psychopathological symptoms and the total score of PANSS after treatment ($P>0.05$). However, we do found that the hallucinatory behavior (P3) of the study group was significantly lower than it in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve the hallucinatory behavior (P3) of schizophrenia.

【Key words】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Schizophrenia; Hallucinatory behavior; Left temporal and parietal

精神分裂症是一种慢性迁延性疾病,临床症状复杂多样,但均具有特征性思维、情感、行为的不协调和脱离现实环境的特点,严重影响了患者的社会功能和生活质量。对于大多数罹患患者而言,精神分裂症似乎是一种伴随其终生的精神障碍,虽然目前有多种抗精神病药问世并有一定的疗效,但是仍然有 1/5 ~ 1/3 患者的症状难以缓解^[1],这给患者及其家属带来巨大痛苦和经济负担。因此,精神卫生领域工作者一直在积极探索新的有效的治疗方法,近年来,许多研究者及临床医生尝试采用无创伤、副反

应小的重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对精神分裂症患者进行治疗,文献显示其有效或对部分疑难症状有效^[2],但 de Jesus DR 等^[3]提出疗效不显著或阴性结论。为此,本研究系统探讨 rTMS 对精神分裂症患者阳性症状(尤其是幻觉)、阴性症状等的疗效。

1 对象与方法

1.1 对象 为 2013 年 2 月 - 2014 年 9 月在广州市慧爱医院住院的精神分裂症患者。入组标准: ①符合《精神障碍诊断与统计手册(第 4 版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition, DSM-IV)精神分裂症临床诊断标准; ②年龄

项目基金: 广州市精神病医院重点专科建设项目。

作者单位: 510370 广州市慧爱医院

通信作者: 郭建雄, E-mail: jxguonet@126.com

18~60 岁,男女均可,右利手;③阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 总评分 ≥ 65 分,且阳性症状或者阴性症状评分分别 ≥ 20 分;④rTMS 治疗前 2 周,患者抗精神病药物(药物种类和剂量) 必须稳定,无任何其他辅助治疗,如心境稳定剂、抗焦虑药等;⑤入组前 3 月内未进行过电抽搐治疗;⑥由本人和法定监护人签署书面知情同意书。排除标准:①伴有严重的躯体疾病者;②伴传染病者;③合并 SCID 中其他严重精神疾病者;④合并有其它物质滥用者;⑤既往有癫痫、严重颅内感染、颅内创伤者;⑥rTMS 治疗禁忌症者;⑦有冲动或自伤或自杀或伤人想法、计划或行为者、不配合者。符合入组排除标准共 64 例,本研究获得广州市伦理委员会批准。采用随机数字表法分为研究组(rTMS 真性刺激组) 和对照组(rTMS 假性刺激组) 各 32 例。研究组脱落 7 例,主要因为 rTMS 治疗 2 次后家属要求出院和家属过分担心治疗安全性要求结束治疗。对照组脱落 5 例,其中 2 例病情变化,1 例家属要求出院,2 例因一过性头痛患者拒绝继续 rTMS 治疗。最后完成本研究的患者为 52 例。研究组 25 例,平均年龄(37.04 ± 9.56) 岁;平均受教育年限(11.04 ± 3.36) 年, PANSS 总评分(91.16 ± 13.84) 分。对照组共 27 例,平均年龄(35.81 ± 11.67) 岁;平均受教育年限(11.04 ± 2.78) 年, PANSS 总评分(92.81 ± 16.02) 分。两组的幻觉性行为(P3) 评分 ≥ 3 分(轻度以上) 的各有 21 例,研究组(4.48 ± 1.08) 分,对照组(4.97 ± 1.12) 分。两组年龄、受教育年限、PANSS 评分、幻觉性行为(P3) 评分差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 研究设计 采用随机双盲对照研究,分为研究组和对照组,除 rTMS 操作人员外,其他人员均不知道真伪分组情况。

1.2.2 药物治疗方法 所有患者均采用非典型抗精神病药物常规治疗,均从小剂量开始单一治疗,进

入 rTMS 治疗后抗精神病药物保持剂量不变。统计分析时所有抗精神病药物折合成利培酮日剂量计算,研究组为(5.76 ± 0.93) mg/d,对照组(5.93 ± 1.14) mg/d。两组药物剂量比较差异无统计学意义($P < 0.05$)。

1.2.3 rTMS 治疗方法 rTMS 治疗仪为英国 Magstim 公司生产的 rapid2 经颅磁刺激仪,“8”字刺激线圈;对照组刺激线圈同为英国 Magstim 公司生产的伪线圈。刺激强度为 90% 的运动阈值(MT),运动阈值为通过刺激运动皮质引起对侧拇指抽动的最小值。治疗部位选择左侧额顶叶皮质。研究组将真性线圈紧贴头皮,刺激频率为 1Hz,刺激时间为 15 秒,间隔 5 秒,串刺激总数为 900;1 次/日,5 次/周,治疗 2 周。对照组在刺激位置、频率、强度、刺激串数、治疗次数与观察组相同,刺激线圈换为伪线圈。

1.2.4 临床评定 分别于治疗前及治疗后进行 PANSS 评定。PANSS 减分率 $> 75\%$ 为治愈,50%~74% 为显效,25%~49% 为有效, $< 25\%$ 为无效。幻觉的评定:(P3) 评分 ≥ 3 分的 42 例患者中,以治疗后 P3 < 3 分为有效。量表评定均由两名经过一致性培训的医师进行。患者在治疗前和治疗后均接受血压、心率监测、血常规、血生化、心电图检查。

1.3 统计方法 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$) 表示,比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后 PANSS 评分比较 两组治疗前后 PANSS 总评分、阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 PANSS 阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理评分及 PANSS 总评分低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组幻觉性行为(P3) 评分比较差异有统计学意义 [1.84 ± 1.0] 分 vs. [2.59 ± 1.48] 分, ($P < 0.05$)]。见表 1。

表 1 两组治疗前后 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组 别		PANSS 评分				
		幻觉性行为(P3)	阳性症状评分	阴性症状评分	一般精神病理分	PANSS 总评分
研究组	治疗前	4.00 ± 1.50	22.92 ± 6.48	23.48 ± 7.55	44.76 ± 6.722	91.16 ± 13.84
	治疗后	1.84 ± 1.07^a	13.00 ± 6.04	17.84 ± 6.05	31.92 ± 7.41	62.76 ± 16.74
对照组	治疗前	4.22 ± 1.72	24.56 ± 6.08	23.70 ± 7.25	44.56 ± 9.65	92.81 ± 16.02
	治疗后	2.59 ± 1.48	15.07 ± 5.61	18.04 ± 6.57	31.63 ± 7.20	64.74 ± 15.14

注:与对照组同期比较,^a $P < 0.05$ 。

2.1.2 幻觉及其评分比较 幻觉性行为(P3) 评分 ≥ 3 分的两组患者,治疗后研究组和对照组 P3 评分

差异有统计学差异 [1.95 ± 1.12] 分 vs. [2.90 ± 1.51] 分, $P < 0.05$]。

2.2 两组疗效比较 以 PANSS 总评分减分率比较两组间有效率差异无统计学($P > 0.05$)。但治疗后研究组和对照组 P3 评分 < 3 分者分别为 14 例(66.7%)、7 例(33.3%)，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 不良反应比较 对照组有 2 例出现一过性头痛而中途脱落，可能与患者既往曾有偏头痛可疑相关；1 例出现胸闷、心悸，予护心药物处理后未再诉不适。研究组虽然脱落更多，但是均未见不良反应报告。

3 讨论

不同频率 rTMS 对大脑皮质调节不同，目前在精神分裂症治疗上主要是低频作用于颞顶叶皮质改善幻听、高频作用于前额背外侧改善阴性症状。

本研究采用 1Hz 低频作用左侧颞顶叶皮质治疗精神分裂症，结果发现，治疗前后研究组和对照组的幻觉性行为(P3)评分、PANSS 阳性症状评分、阴性症状评分、一般精神病理评分、PANSS 总评分上与治疗前相比均低，差异均有统计学意义($P < 0.05$)。研究组治疗后幻觉性行为(P3)评分与对照组相比，差异有统计学意义($P < 0.05$)，即治疗组的减分更明显，显示 rTMS 对精神分裂症幻觉治疗有效，主要对幻听症状的改善，提示 rTMS 低频抑制作用于左颞顶叶对幻听有治疗效果。本研究结果与国内外大多数研究相符^[5-9]。听觉中枢位于颞叶皮层，幻听症状的出现可能与颞叶皮层活动过强有关。Fitzgerald 等^[8]利用 fMRI 研究显示幻听时患者的前上颞叶皮层的 Heschl's 回被激活，Heschl's 是大脑听觉功能的主要部分。影像学研究也发现幻听存在时颞顶叶皮层被激活。低频 rTMS 刺激可能减少局部脑区的血流量及代谢水平，降低刺激脑区及相关功能脑区的皮质兴奋性，从而改善幻听症状。Montagne - Larmurier 等^[7]对 1998 年 - 2011 年的 4 个荟萃分析的综述显示，1Hz 低频作用于左颞顶叶对幻听治疗有效。研究结果显示，虽然选取的刺激位点不一样：国内有低频刺激左侧前额背外侧治疗顽固性幻听有效^[8]，国外 Sommer 等^[9]总结了 rTMS 刺激治疗 fMRI 下最活跃的颞顶皮质区或是刺激利用导航标准定位的 T3 - P3 区，幻听均有减轻；或是选取的治疗参数不一样：Dollfus 等^[10]用 20Hz 治疗后分裂症幻听完全消除，Sidhoumi 等^[11]用 theta - burst 刺激治疗后幻听有显著改善；但结果均显示 rTMS 治疗精神分裂症幻听是有效的，具体哪个位点或哪种参数最有效，有待进一步研究。

本研究结果显示，与对照相比，rTMS 对幻觉性行为有明显减轻，并且在治疗有效的患者中，使用 rTMS 治疗后效果会更好，而且治疗过程中均未见明显不良

反应，因此提示 rTMS 可能对某些患者尤其是幻觉明显的患者而言是一种有效、安全的治疗方式。本研究样本量不大，且治疗中药物影响，其治疗的有效性仍需要扩大样本量以及更有效的控制药物效应来进一步探讨。今后将在进一步的研究中更加关注对 rTMS 治疗有效的患者特征，以明确适宜于此治疗的患者类型，使治疗更加具有特异性和严谨性。

参考文献

- [1] Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW. New therapeutic approaches for treatment - resistant schizophrenia: a look to the future [J]. J Psychiatr Res, 2014, 58: 1 - 6.
- [2] Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, et al. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample [J]. Biol Psychiatry, 2005, 58(2): 97 - 104.
- [3] de Jesus DR, Gil A, Barbosa L, et al. A pilot double - blind sham - controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine [J]. Psychiatry Res, 2011, 188(2): 203 - 207.
- [4] 黄继伟, 周刚柱. 重复经颅磁刺激治疗精神分裂症顽固性幻听 30 例疗效分析 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2013, 27(10): 1030 - 1031.
- [5] Otani VH, Shiozawa P, Cordeiro Q, et al. A systematic review and meta - analysis of the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients [J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2014, 20: 1 - 6.
- [6] Fitzgerald PB, Sritharan A, Benitez J, et al. A preliminary fMRI study of the effects on cortical activation of the treatment of refractory auditory hallucinations with rTMS [J]. Psychiatry Res, 2007, 155(1): 83 - 88.
- [7] Montagne - Larmurier A, Etard O, Maïza O, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory hallucinations in schizophrenic patients [J]. Curr Opin Psychiatry, 2011, 24(6): 533 - 540.
- [8] 任艳萍, 周东丰, 蔡焯基, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症顽固性幻听的随机双盲对照研究 [J]. 中国心理卫生杂志, 2010, 34(3): 195 - 198.
- [9] Sommer IEC, de Weijer AD, Daalman K, et al. Can fMRI - guidance improve the efficacy of rTMS treatment for auditory verbal hallucinations? [J]. Schizophr Res, 2007, 93(1 - 3): 406 - 408.
- [10] Dollfus S, Larmurier - Montagne A, Razafimandimby A, et al. Treatment of auditory hallucinations by combining high - frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging [J]. Schizophr Res, 2008, 102(1 - 3): 348 - 351.
- [11] Sidhoumi D, Braha S, Bouaziz N, et al. Evaluation of the therapeutic effect of theta burst stimulation on drug - resistant auditory hallucinations in a schizophrenic patient and its impact on cognitive function and neuronal excitability: a case study [J]. Clin Neurophysiol, 2010, 121(1 - 3): 800 - 802.

(收稿日期: 2015 - 01 - 09)