

经颅直流电刺激对精神分裂症患者 认知功能改善效果的系统评价

李亚菊¹, 邓吉宝¹, 王永杰^{1,2}, 霍小宁^{1,2*}, 杨小龙²

(1. 甘肃中医药大学第一临床学院, 甘肃 兰州 730000;

2. 兰州市第三人民医院, 甘肃 兰州 730050

*通信作者: 霍小宁, E-mail: lzsyhxn@163.com)

【摘要】 背景 认知功能下降是精神分裂症患者的标志性症状, 经颅直流电刺激(tDCS)可改善患者的认知功能。目的 对tDCS改善精神分裂症患者认知功能的效果进行系统评价, 为精神分裂症患者认知功能的临床干预提供参考。方法 于2023年9月12日, 计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、CINAHL和PsycINFO数据库, 系统收集有关tDCS改善精神分裂症患者认知功能的随机对照试验。采用Cochrane偏倚风险评估工具2.0版本(RoB 2.0)对纳入文献的偏倚风险进行评价。结果 共纳入17篇文献, 包含953例精神分裂症患者。tDCS对精神分裂症患者的信息处理速度、注意力、工作记忆、执行功能、学习能力等认知功能均有改善作用。结论 tDCS可能对精神分裂症患者的认知功能具有改善作用。

【关键词】 经颅直流电刺激; 精神分裂症; 认知功能

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20231210001

Systematic evaluation of the therapeutic effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in patients with schizophrenia

Li Yaju¹, Deng Jibao¹, Wang Yongjie^{1,2}, Huo Xiaoning^{1,2*}, Yang Xiaolong²

(1. The First School of Clinical Medical of Gansu University of Chinese Medicine, Gansu 730000, China;

2. The Third People's Hospital of Lanzhou, Lanzhou 730050, China

*Corresponding author: Huo Xiaoning, E-mail: lzsyhxn@163.com)

【Abstract】 **Background** Decline in cognitive function is considered a hallmark of schizophrenia, and transcranial direct current stimulation (tDCS) has developed as a promising tool for cognitive enhancement. **Objective** To systematically evaluate the effect of tDCS on improving cognitive functioning in patients with schizophrenia, so as to provide references for clinical intervention of cognitive function in patients with schizophrenia. **Methods** A computer-based systematic search was conducted on September 12, 2023 through CNKI, Wanfang, VIP, PubMed, CINAHL and PsycINFO databases, and randomized controlled trials relevant to the efficacy of tDCS for management of cognitive function in patients with schizophrenia were collected. The risk of bias was assessed using the Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2.0). **Results** A total of 17 articles were included, including 953 patients with schizophrenia. TDCS has an improvement effect on cognitive functions such as information processing speed, attention, working memory, executive function and learning ability in patients with schizophrenia. **Conclusion** tDCS may have an effect on improving cognitive deficits in patients with schizophrenia. [Funded by Lanzhou Health Science and Technology Development Project (number, 2021024)]

【Keywords】 Transcranial direct current stimulation; Schizophrenia; Cognitive function

精神分裂症是临床较为常见的精神障碍, 患者常出现情感、行为和感知异常, 85%的精神分裂症患者存在认知功能障碍, 严重影响患者的生活能力、职业功能及社会功能^[1-2]。患者认知功能受损相

比精神分裂症其他症状早7~9年出现, 并随着疾病的发展日益恶化^[3-5]。认知功能(如加工速度、注意力和警觉性、工作记忆、词语学习和记忆、视觉学习和记忆、推理和解决问题、社会认知等)受损是精神分裂症患者的典型症状, 认知功能的恢复对精神分裂症患者社会功能和生活质量的改善有直接影响^[6-8]。目前, 抗精神病药物对精神分裂症患者的阳

基金项目: 兰州市卫生健康科技发展项目(项目名称: 电针对不同病程精神分裂症患者的工作记忆改善研究, 项目编号: 2021024)

性症状及部分阴性症状的改善效果较好,但对认知功能的改善作用有限^[6]。既往研究表明,经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种耐受性好且安全无创的大脑物理刺激方法,已广泛用于治疗某些常见精神障碍并取得了一定的临床效果,且对精神分裂症患者的认知功能有改善作用^[7-9]。本文通过对 tDCS 改善精神分裂症患者认知功能的效果进行系统评价,以期对精神分裂症患者认知功能的临床干预提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

1.1.1 资料来源

于 2023 年 9 月 12 日,计算机检索中国知网、万方、维普、PubMed、CINAHL 和 PsycINFO 数据库,收集 tDCS 改善精神分裂症患者认知功能的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。检索时限为建库至 2023 年 9 月 12 日。

1.1.2 检索策略

中文检索词:精神分裂症、紧张型精神分裂症、青春型精神分裂症、偏执型精神分裂症、精神分裂症谱系及其他精神障碍、认知、认知功能、认知功能障碍、认知损害、神经认知障碍、tDCS、经颅直流电刺激、经颅电刺激、阳极经颅直流电刺激、重复经颅电刺激、阴极经颅直流电刺激;英文检索词: schizophrenia*、catatonic schizophrenia、hebephrenic schizophrenia、paranoid schizophrenia、schizophrenia spectrum and other psychiatric disorders、cognition、cognitive function、cognitive dysfunction*、neurocognitive disorders、transcranial direct current stimulation、tDCS*。中文检索式(以中国知网为例):SU%=(精神分裂症 or 紧张型精神分裂症 or 青春型精神分裂症 or 偏执型精神分裂症 or 精神分裂症谱系及其他精神障碍) and (认知功能障碍 or 认知障碍 or 认知损害 or 认知 or 神经认知障碍) and (tDCS or 经颅直流电刺激 or 经颅电刺激 or 阳极经颅直流电刺激 or 重复经颅电刺激 or 阴极经颅直流电刺激)。英文检索式(以 PubMed 为例):((schizophrenia*) or (catatonic schizophrenia) or (hebephrenic schizophrenia) or (paranoid schizophrenia) or (schizophrenia spectrum) or (other psychotic disorders)) and ((cognitive dysfunction) or (cognition) or (cognition disorders) or

(neurocognitive disorders)) and (transcranial direct current stimulation)。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①可获取全文的中英文文献;②研究类型为 RCT;③研究对象为认知功能受损的精神分裂症患者;④研究组接受 tDCS 治疗;⑤结果涉及患者认知功能的变化。排除标准:①重复发表的文献;②综述、会议摘要、个案报道、信件等;③整体偏倚风险为“高风险”的文献。

1.3 文献筛选和资料提取

由两名研究者严格按照文献纳入和排除标准独立筛选文献并提取相关数据,包括作者姓名、发表年份、国家、样本量、干预措施、评定工具和干预结果。两名研究者对提取的资料进行交叉核对,若有争议,则咨询专业老师的意见。

1.4 纳入文献质量评价

由两名研究者采用 Cochrane 偏倚风险评估工具 2.0 版本(RoB 2.0)对纳入文献的偏倚风险进行评价,对评价结果进行交叉核对,如遇分歧,由通信作者判定。评价内容包括随机化过程中的偏倚、偏离既定干预措施的偏倚、结局测量的偏倚、结局数据缺失的偏倚、选择性报告研究结果的偏倚。偏倚结果均用“低风险”“高风险”“有一定风险”进行评价。如果所有指标均为“低风险”,则该文献整体偏移风险为“低风险”;如果有一个或多个指标为“有一定风险”且无“高风险”指标,则该文献整体偏移风险为“有一定风险”;只要有一个指标为“高风险”,则该文献整体偏移风险为“高风险”^[10-11]。

2 结果

2.1 纳入文献基本情况

初步检索共获取文献 444 篇,其中中文文献 350 篇,英文文献 94 篇。删除重复文献 60 篇后,获得文献 384 篇,阅读文献标题、摘要及全文后,剔除文献 367 篇,最终纳入文献 17 篇^[12-28]。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献基本特征

纳入的 17 篇文献^[12-28]包含 953 例精神分裂症患者。研究组 497 例,均接受 tDCS 治疗和药物治疗;对照组 456 例,接受 tDCS 伪刺激治疗和药物治疗。微信扫码 OSID 二维码获取纳入文献基本特征信息。

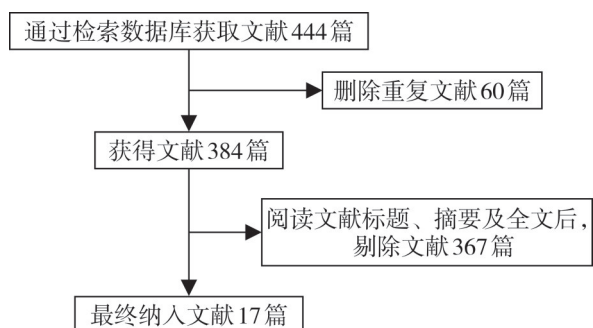


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.3 纳入文献偏倚风险评价

纳入的 17 篇文献中, 13 篇文献整体偏倚风险为“低风险”^[14-16, 18-27], 4 篇文献整体偏倚风险为“有一定风险”^[12-13, 17, 28]。见表 1。

2.4 tDCS 改善认知功能的可能机制

精神分裂症患者的认知功能受损从发病早期开始。既往研究显示, tDCS 可通过阳极刺激大脑皮质, 改变神经元膜内外电位差, 促使神经细胞兴奋和放电, 进而调节大脑皮质活动, 改善患者的认知功能^[29]。相比正常人群, 精神分裂症患者血清脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和胶质源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF) 表达降低, tDCS 能提高 BDNF、GDNF 水平, 从而有助于促进神经功能恢复, 改善认知功能^[30]。

2.5 tDCS 对信息处理速度及注意力的影响

tDCS 可改善精神分裂症患者的信息处理速度和注意力。tDCS 可改变神经纤维上的膜静息电位, 提高皮质兴奋性, 激活受抑制脑区, 从而改善精神分裂症患者的注意力或警觉性^[13, 15]、提高信息加工或处理速度^[13, 15, 17-18]。

2.6 tDCS 对工作记忆的影响

Sun 等^[4] Meta 分析表明, 多疗程 tDCS 有助于改善精神分裂症患者的工作记忆。工作记忆与背外侧前额叶脑区有关, tDCS 通过刺激精神分裂症患者左侧背外侧前额叶脑区提高了患者的工作记忆^[12]。研究表明, 多疗程、2 mA 的 tDCS 对精神分裂症患者的工作记忆有改善作用^[19, 25]。

2.7 tDCS 对执行功能的影响

执行功能是指大脑中负责管理和调控其他认知过程的一组复杂的认知功能, 主要包括冲动控制、灵活性思维、规划和解决问题等^[31]。tDCS 能改善精神分裂症患者的执行功能^[27]。既往研究表明, tDCS 刺激左侧背外侧前额叶脑区能促进缺血区域脑代谢, 导致缺血区域脑源性神经营养物质释放增加以及突触神经递质释放和传递增加, 最终恢复额叶纹状体环路的完整性, 促进执行功能的恢复^[32]。

表 1 纳入文献的质量评价

Table 1 Evaluation of the quality of the included literature

纳入文献	随机化过程中的偏倚	偏离既定干预的偏倚	结局测量的偏倚	结局数据缺失的偏倚	结果选择性报告的偏倚	整体偏倚
许飞飞 ^[12] 2020年	低风险	有一定风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险
何孔亮等 ^[13] 2020年	低风险	低风险	低风险	有一定风险	低风险	有一定风险
王鑫 ^[14] 等2022年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
王怡然等 ^[15] 2018年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
宋祺峰 ^[16] 2022年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
宋安妮 ^[17] 2022年	有一定风险	有一定风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险
Jeon 等 ^[18] 2018年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Schwippel 等 ^[19] 2018年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Bulubas 等 ^[20] 2021年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Xu 等 ^[21] 2023年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Smith 等 ^[22] 2015年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Liu 等 ^[23] 2022年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Chang 等 ^[24] 2019年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Papazova 等 ^[25] 2018年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Meiron 等 ^[26] 2021年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Klein 等 ^[27] 2021年	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险	低风险
Boudewyn 等 ^[28] 2020年	有一定风险	低风险	低风险	低风险	低风险	有一定风险

2.8 tDCS对学习能力和其他认知功能的影响

tDCS可增强精神分裂症患者的语言学习能力^[17-18]、视觉学习能力^[18]、推理和解决问题能力^[13,15,18]。Jeon等^[18]研究表明,tDCS的效果可维持至治疗结束后12周。此外,tDCS可增强精神分裂症患者的主动认知控制的行为和相关的神经振荡活动^[28]。

3 小结及展望

综上所述,tDCS可能对精神分裂症患者认知功能具有改善作用,且部分改善效果在治疗结束后能继续维持。本研究局限性:①因认知功能受损的具体表现不同,故本研究未对纳入的文献进行定量分析;②纳入的文献样本量较少,追踪时间短,难以分析tDCS的远期效果;③研究组同时使用了抗精神病药物,可能对研究结果产生影响;④纳入的文献异质性较高,因此未进行Meta分析。未来研究需纳入更多的、追踪时间更长的文献,并对认知功能的不同方面进行定量分析,进一步探索tDCS对改善精神分裂症患者认知功能的效果。

参考文献

- [1] 林永雄,谭华辉,陈美兰.首发精神分裂症患者血清HMGB1与IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平相关性研究[J].临床心身疾病杂志,2022,28(3):19-22.
Li YX, Tan HH, Chen ML. Correlation between serum HMGB1 and IL-1 β , IL-6, TNF- α levels in first-episode schizophrenia patients [J]. Journal of Clinical Psychosomatic Diseases, 2022, 28(3): 19-22.
- [2] Correll CU, Schooler NR. Negative symptoms in schizophrenia: a review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2020, 16: 519-534.
- [3] Mihaljević-Peješ A, Bajš Janović M, Šagud M, et al. Cognitive deficit in schizophrenia: an overview [J]. Psychiatr Danub, 2019, 31(Suppl 2): 139-142.
- [4] Sun CH, Jiang WL, Cai DB, et al. Adjunctive multi-session transcranial direct current stimulation for neurocognitive dysfunction in schizophrenia: a meta-analysis [J]. Asian J Psychiatr, 2021, 66: 102887.
- [5] Pollak TA, Vincent A, Iyegbe C, et al. Relationship between serum NMDA receptor antibodies and response to antipsychotic treatment in first-episode psychosis [J]. Biol Psychiatry, 2021, 90(1): 9-15.
- [6] Zhao Y, Li Y, Du J, et al. Modulation of hemispheric asymmetry in executive control of attention in schizophrenia with atypical antipsychotic treatment: potential benefits of olanzapine [J]. Schizophr Res Cogn, 2024, 36: 100306.
- [7] Fathi Azar E, Hosseinzadeh S, Nosrat Abadi M, et al. Impact of psychosocial occupational therapy combined with anodal transcranial direct current stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex on the cognitive performance of patients with schizophrenia: a randomized controlled trial [J]. Hong Kong J Occup Ther, 2021, 34(2): 121-131.
- [8] Valiengo LDCL, Goerigk S, Gordon PC, et al. Efficacy and safety of transcranial direct current stimulation for treating negative symptoms in schizophrenia: a randomized clinical trial [J]. JAMA Psychiatry, 2020, 77(2): 121-129.
- [9] 唐睿,宋洪文,孔卓,等.经颅直流电刺激治疗常见神经精神疾病的临床应用专家共识[J].中华精神科杂志,2022,55(5):327-382.
Tang R, Song HW, Kong Z, et al. Chinese experts' consensus on clinical application of transcranial direct current stimulation in the treatment of common neurological diseases and mental disorders [J]. Chinese Journal of Psychiatry, 2022, 55(5): 327-382.
- [10] 朱涛,刘津池,刘畅,等.整群随机试验和交叉试验偏倚风险评估工具RoB2.0(2021修订版)解读[J].中国循证医学杂志,2022,22(7):842-852.
Zhu T, Liu JC, Liu C, et al. Risk of bias assessment tool 2.0 for cluster-randomized trials and crossover trials (revised version 2021): an interpretation [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2017, 38(9): 1285-1291.
- [11] 李佳璐,李玲玲,马新萍,等. Cochrane 偏倚风险评估工具 (RoB 2.0) 的介绍及示范性应用 [J]. 中华现代护理杂志, 2023, 29(22): 2951-2956.
Li JL, Li LL, Ma XP, et al. Introduction and demonstration application of Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2.0) [J]. Chinese Journal of Modern Nursing, 2023, 29(22): 2951-2956.
- [12] 许飞飞.高精度经颅直流电刺激对精神分裂症患者工作记忆的影响[D].合肥:安徽医科大学,2020.
Xu FF. The effect of high-definition transcranial direct current stimulation on working memory in patients with schizophrenia [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2020.
- [13] 何孔亮,梁丹丹,李智勇,等.高精度经颅直流电刺激对精神分裂症患者认知及社会功能的影响[J].安徽医科大学学报,2020,55(11):1787-1791.
He KL, Liang DD, Li ZY, et al. Effects of high definition transcranial direct current stimulation on cognitive and social functions in convalescent schizophrenics [J]. Acta Universitatis Medicinalis Anhui, 2020, 55(11): 1787-1791.
- [14] 王鑫,李盛延,赵顺程,等.经颅直流电刺激对精神分裂症患者认知功能、社会功能及神经营养因子的影响[J].临床与病理杂志,2022,42(6):1403-1409.
Wang X, Li SY, Zhao SC, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on cognitive function, social function and neurotrophic factors in patients with schizophrenia [J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(6): 1403-1409.
- [15] 王怡然,李伟,蒋江灵,等.经颅直流电刺激对精神分裂症认知功能的影响:一项双盲随机对照试验的4周随访[J].神经疾病与精神卫生,2018,18(4):229-234.
Wang YR, Li W, Jiang JL, et al. Effects of tDCS on cognitive

- deficits in patients with schizophrenia: results from a randomized controlled trial with 4-week follow-up [J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2018, 18(4): 229-234.
- [16] 宋祺峰. 经颅直流电刺激对慢性精神分裂症患者认知功能及阴性症状的影响[D]. 唐山: 华北理工大学, 2022.
- Song QF. Effects of transcranial direct current stimulation on cognitive function and negative symptoms in patients with chronic schizophrenia [D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2022.
- [17] 宋安妮. HD-tDCS对精神分裂症患者认知功能障碍疗效的研究[D]. 新乡: 新乡医学院, 2022.
- Song AN. Efficacy of HD-tDCS on cognitive dysfunction in patients with schizophrenia [D]. Xinxiang: Xinxiang Medical University, 2022.
- [18] Jeon DW, Jung DU, Kim SJ, et al. Adjunct transcranial direct current stimulation improves cognitive function in patients with schizophrenia: a double-blind 12-week study [J]. *Schizophr Res*, 2018, 197: 378-385.
- [19] Schwippel T, Papazova I, Strube W, et al. Beneficial effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on spatial working memory in patients with schizophrenia [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2018, 28(12): 1339-1350.
- [20] Bulubas L, Goerigk S, Gomes JS, et al. Cognitive outcomes after tDCS in schizophrenia patients with prominent negative symptoms: results from the placebo-controlled STARTS trial [J]. *Schizophr Res*, 2021, 235: 44-51.
- [21] Xu H, Zhou Y, Wang J, et al. Effect of HD-tDCS on white matter integrity and associated cognitive function in chronic schizophrenia: a double-blind, sham-controlled randomized trial [J]. *Psychiatry Res*, 2023, 324: 115183.
- [22] Smith RC, Boules S, Mattiuz S, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognition, symptoms, and smoking in schizophrenia: a randomized controlled study [J]. *Schizophr Res*, 2015, 168(1-2): 260-266.
- [23] Liu Y, Li H, Li W, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on brain changes and relation to cognition in patients with schizophrenia: a fMRI study [J]. *Brain Imaging Behav*, 2022, 16(5): 2061-2071.
- [24] Chang CC, Kao YC, Chao CY, et al. Enhancement of cognitive insight and higher-order neurocognitive function by fronto-temporal transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2019, 208: 430-438.
- [25] Papazova I, Strube W, Becker B, et al. Improving working memory in schizophrenia: effects of 1 mA and 2 mA transcranial direct current stimulation to the left DLPFC [J]. *Schizophr Res*, 2018, 202: 203-209.
- [26] Meiron O, David J, Yaniv A. Left prefrontal transcranial direct-current stimulation reduces symptom-severity and acutely enhances working memory in schizophrenia [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 755: 135912.
- [27] Klein HS, Vanneste S, Pinkham AE. The limited effect of neural stimulation on visual attention and social cognition in individuals with schizophrenia [J]. *Neuropsychologia*, 2021, 157: 107880.
- [28] Boudewyn MA, Scangos K, Ranganath C, et al. Using prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) to enhance proactive cognitive control in schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(11): 1877-1883.
- [29] Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(8): 1133-1145.
- [30] 肖文焕, 陈宽玉, 唐小伟, 等. 首发精神分裂症患者治疗前后血清BDNF和GDNF水平的变化[J]. *皖南医学院学报*, 2016, 35(5): 464-466.
- Xiao WH, Chen KY, Tang XW, et al. Level changes of serum brain-derived and glial-derived neurotrophic factors in first-episode schizophrenic patients before and after treatment [J]. *Acta Academiae Medicinae Wannan*, 2016, 35(5): 464-466.
- [31] 马宁, 赵阳, 吕少博, 等. 学龄儿童睡眠特征对情绪和行为的影响: 执行功能的角色探析[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(29): 3648-3653, 3684.
- Ma N, Zhao Y, Lyu SB, et al. The relationship between sleep characteristics and emotions and behavior in school-age children: a study on the mediating effect of executive function [J]. *Chinese General Practice*, 2024, 27(29): 3648-3653, 3684.
- [32] Chen T, Wang H, Wang X, et al. Transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex improves response inhibition [J]. *Int J Psychophysiol*, 2021, 162: 34-39.

(收稿日期: 2023-12-10)

(本文编辑: 吴俊林)