

高频 rTMS 对慢性精神分裂症阴性症状的远期康复作用

徐清, 张玉琦, 程灶火

【摘要】 目的:探讨高频重复经颅磁刺激(rTMS)对慢性精神分裂症阴性症状的远期康复作用及安全性研究。方法:慢性精神分裂症患者60例随机分为2组各30例。2组在维持原有抗精神病药物种类及剂量不变的基础上,观察组给予经左侧前额叶背外侧皮质高频 rTMS 刺激(10Hz);对照组给予假刺激,刺激部位均选择左侧前额叶背外侧皮质区,刺激强度为80%运动阈值。治疗前、治疗2周后及随访14周后采用阳性与阴性症状量表(PANSS)和阴性症状量表(SANS)量表评定疗效。结果:治疗2周后及随访14周时,观察组 PANSS 总分及阴性因子分、SANS 总分均较治疗前及对照组明显降低(均 $P < 0.01$),观察组治疗前后各时间点 PANSS 阳性因子分及一般精神病理因子分差异无统计学意义;对照组治疗前后各时间点 PANSS 总分及各因子分、SANS 评分差异无统计学意义。结论:10Hz rTMS 模式能改善慢性精神分裂症患者阴性症状,有一定的远期疗效,安全性较好。

【关键词】 重复经颅磁刺激;精神分裂症;阴性症状

【中图分类号】 R49;R749 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2016.03.024

Long-term efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treating negative symptoms of chronic schizophrenia Xu Qing, Zhang Yuqi, Cheng Zaohuo. Wuxi Mental Health Center Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214151, China

【Abstract】 Objective: To investigate the long-term efficacy and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating the negative symptoms of chronic schizophrenia. **Methods:** Sixty cases of chronic schizophrenia were randomly assigned to 10 Hz rTMS group (the study group), and sham rTMS group (the control group). In the study group, patients were stimulated with 10 Hz rTMS in the left dorsolateral prefrontal cortex, 5 times every week for 2 weeks. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and the Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) were used to assess the improvement of negative symptoms before and 2 weeks after rTMS, and during a follow-up period of 14 weeks. **Results:** Two weeks after rTMS and during a follow-up period of 14 weeks, the total and the negative symptoms scores of the PANSS and the scores of SANS in the study group were significantly decreased after the treatment ($P < 0.01$) and significantly less than those in the control group ($P < 0.01$). However, the study group had no notable change in positive symptoms and general factors scores of PANSS among different time points. In the control group, the total and each symptom scores of the PANSS and the scores of SANS had no obvious change. **Conclusion:** 10 Hz rTMS has a long-term effectively and safety therapeutic potential on the negative symptoms of chronic schizophrenia.

【Key words】 repetitive transcranial magnetic stimulation; schizophrenia; negative symptoms

精神分裂症患者很多迁延不愈,最后发展为慢性精神分裂症,主要以阴性症状为主,抗精神病药治疗阴性症状的疗效欠佳^[1],研究发现重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)能改善精神分裂症患者阴性症状^[2-5],其中较多研究采用高频10Hz rTMS模式^[2-4],但观察时间较短,一般仅观察4周即结束,鲜有报道10Hz rTMS模式的远

期疗效。本研究随访14周来研究高频10Hz rTMS模式对慢性精神分裂症阴性症状的康复作用,探讨其远期疗效及安全性,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2014年2月~2014年10月在无锡市精神卫生中心住院的慢性精神分裂症患者60例。均符合中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)精神分裂症诊断标准^[6];年龄18~65周岁,性别不限;病程至少持续2年;近1月病情及用药相对稳定;阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)的阳性症状因子总分 < 24 分,

基金项目:无锡市医院管理中心医学科研项目(YGZXQ1307),南京医科大学科技发展面上基金项目(2013NJMU206)

收稿日期:2015-07-11

作者单位:南京医科大学附属无锡精神卫生中心,江苏 无锡 214151

作者简介:徐清(1979-),男,硕士在读,主要从事精神卫生与精神疾病的研究。

通讯作者:程灶火,4510777@qq.com

阴性症状因子总分 ≥ 20 分,其中N1-N7中至少有一项 ≥ 4 分(代表中度或重度)或者阴性症状评定量表(Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) ≥ 35 分^[7];受试者或监护人签署知情同意书。排除体内有金属物品的;做过导管支架介入手术者、耳蜗植入物者;合并其他严重精神疾病;1个月内有脑卒中者;有脑外伤史、有癫痫病史;患有严重或不稳定的躯体疾病;入组前一个月内进行过改良电抽搐治疗;试验开始前30天内酗酒或者试验前6个月内存在酒精或药物依赖者。本研究通过无锡市精神卫生中心伦理委员会审查批准。60例随机分为2组各30例。①观察组,男15例,女15例;年龄(46.81 \pm 6.67)岁;病程(11.62 \pm 3.71)年;药物治疗剂量(折合氯丙嗪等价剂量)平均(277.52 \pm 14.15)mg/d。②对照组,男17例,女13例;年龄(44.70 \pm 6.43)岁;病程(12.82 \pm 3.48)年;药物治疗剂量(折合氯丙嗪等价剂量)平均(275.19 \pm 15.50)mg/d。2组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 2组患者使用原有抗精神病药物种类和剂量不变,采用丹麦Tonica Elektvonik A/S公司生产的MagPro R30型经颅磁刺激器,线圈为蝶形线圈MCF-B65,线圈表面产生1.2T的磁场。线圈正面放在左侧前额叶皮质区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)部位并与治疗部位头皮相切。观察组刺激频率为10Hz,每个序列连续刺激50次,每个序列刺激时间4.9s,使用50个治疗序列,序列间隔10s,每次治疗共计2500次刺激,刺激强度为80%运动阈值(motor threshold, MT);对照组采用假刺激,即反转刺激磁头,与头皮成180°,其他参数的设置方法和观察组一致。以上治疗均每天1次,每周5次,共2周。

1.3 评定标准 采用PANSS量表和SANS量表评定疗效^[8],由不参加治疗且有经验的2名主治医师在治疗前1天、治疗后2周、治疗后14周各评定1次。一致性检验kappa值为PANSS 0.86、SANS 0.91。PANSS总分包括阳性因子分、阴性因子分和一般精神病理因子分,每个条目均从无症状到极严重,按1~7级评分。SANS量表共24项,每项按0~5级评分。上述两个量表分数越低,表示效果越好。入组患者治疗前后分别检查血常规、肝肾功能、心电图、脑电图各1次。每次治疗前及治疗结束时测心率、血压。

1.4 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗2周后及随访14周后,观察组PANSS总分

及阴性因子分、SANS总分均较治疗前及对照组明显降低(均 $P < 0.01$),观察组治疗前后各时间点PANSS阳性因子分及一般精神病理因子分差异无统计学意义;对照组治疗前后各时间点PANSS总分及各因子分、SANS评分差异无统计学意义。见表1。

在治疗过程中,2组脑电图较治疗前无明显变化,未发现明显棘波、慢波等,未有癫痫发作发生,偶有短期一过性头部不适(观察组1例,对照组1例)外,未见有其他不适反应。2组每次治疗前后血压、心率均无明显异常。

表1 2组PANSS、SANS量表评分治疗前后比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	项目	治疗前	治疗后2周	随访14周
观察组 (n=30)	PANSS总分	68.23 \pm 3.39	63.47 \pm 3.36 ^a	63.43 \pm 3.43 ^a
	阳性因子分	15.23 \pm 1.31	14.87 \pm 1.43	14.97 \pm 1.33
	阴性因子分	25.33 \pm 2.59	19.97 \pm 3.12 ^a	21.08 \pm 3.21 ^a
	一般精神病理因子分	23.27 \pm 1.84	23.90 \pm 1.90	24.03 \pm 1.99
	SANS总分	43.00 \pm 3.45	35.70 \pm 4.39 ^a	35.67 \pm 4.35 ^a
对照组 (n=30)	PANSS总分	68.57 \pm 4.07	69.03 \pm 3.56	68.97 \pm 4.24
	阳性因子分	15.10 \pm 1.32	14.87 \pm 1.48	14.63 \pm 1.45
	阴性因子分	25.20 \pm 2.67	25.93 \pm 2.52	26.03 \pm 3.15
	一般精神病理因子分	23.90 \pm 1.81	24.03 \pm 1.99	23.80 \pm 1.94
	SANS总分	44.13 \pm 3.80	43.33 \pm 4.01	42.90 \pm 4.16

与治疗前及对照组比较,^a $P < 0.01$

3 讨论

精神分裂症患者严重的阴性症状导致患者社会功能减退,给家庭及社会带来沉重的负担。rTMS是在经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)基础上发展起来的新的神经电生理治疗技术。将rTMS作用于特定的大脑皮层区域,能改善局部脑血流,进而改善脑代谢。目前认为大脑前额叶区的多巴胺代谢功能低下与精神分裂症患者的阴性症状有关。有研究显示TMS能够调节大脑的多种生化递质、酶的代谢及递质受体结合力等,如多巴胺、多巴胺受体、 γ -氨基丁酸(γ -GABA)及5-羟色胺(5-HT)^[9-10]。Zangen等^[11]发现TMS可以增加大鼠额叶区多巴胺和谷氨酸的释放,但不会影响乙酰胆碱的释放。rTMS还可以改变个体大脑的兴奋/抑制性递质水平,例如能直接调节GABA类神经元相关运动中枢的兴奋性^[9]。当个体谷氨酸浓度含量很低时,短期和长期rTMS都可以明显增加谷氨酸的浓度^[12]。这些研究就在一定程度上解释了为什么rTMS能改善精神分裂症患者阴性症状。

目前研究发现10Hz rTMS、20Hz rTMS、 θ 短阵快速脉冲模式均能改善精神分裂症患者阴性症状^[2-5],但远期疗效如何,未见随访报道。rTMS刺激

频率越高,刺激间隔时间越短,刺激串数越多,甚至有些研究尝试大脑双侧刺激,安全性就越差。故本研究尝试采用10Hz频率rTMS改善精神分裂症的阴性症状,观察其远期康复作用,发现其在高频10Hz rTMS治疗后14周,阴性症状未明显加重,PANSS量表阴性因子分、SANS总分较治疗前仍明显降低,提示10Hz频率rTMS改善慢性精神分裂症的阴性症状远期疗效可。在本研究中,有2例一过性头部不适,可能与头皮的肌肉紧张性收缩有关,持续时间不长,说明rTMS作为一种无创、无痛的治疗手段,有较好的安全性。

综上所述,10Hz rTMS模式能改善慢性精神分裂症患者阴性症状,有一定的远期疗效,安全性较好,但本研究的样本数量较少,随访的时间有限,今后需大样本、更长的随访进一步验证rTMS对精神分裂症患者阴性症状及远期康复作用。

【参考文献】

- [1] 王中刚. 精神分裂症阴性症状治疗的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2011, 1(1): 48-51.
- [2] 吴越, 季萍, 汤莉, 等. 重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症阴性症状的疗效[J]. 中国康复, 2012, 27(3): 227-228.
- [3] 赵素华, 孔洁华, 李淑玲, 等. 四种模式的重复经颅磁刺激治疗精神分裂症阴性症状的随机对照试验[J]. 上海精神医学, 2014, 26(1): 12-17.
- [4] 郑丽娜, 郭茜, 李惠, 等. 不同重复经颅磁刺激模式对精神分裂症认知功能和精神症状的影响[J]. 北京大学学报(医学版), 2012, 44(5): 732-736.
- [5] 甘景梨, 程正祥, 段惠峰, 等. θ 短阵快速脉冲经颅磁刺激治疗精神分裂症难治性阴性症状的随机对照[J]. 中华精神科杂志, 2014, 47(3): 191-192.
- [6] 中华医学会精神科分会. 中国精神疾病分类方案与诊断标准[M]. 第3版. 济南: 山东科学技术出版社, 2001, 75-77.
- [7] Goyal N, Nizamie SH, Desarkar P. Efficacy of adjuvant high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double-blind sham-controlled study[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2007, 19(4): 464-467.
- [8] 沈渔邨. 精神病学[M]. 第4版. 北京: 人民卫生出版社, 2002, 197-200.
- [9] Stanford AD, Sharif Z, Corcoran C, et al. rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2008, 11(4): 563-576.
- [10] Brunelin J, Szekely D, Costes N, et al. Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release. An iTBS- [^{11}C]raclopride PET case study[J]. Schizophr Res, 2011, 131(1-3): 264-265.
- [11] Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens[J]. Neuroreport, 2002, 13(18): 2401-2405.
- [12] Michael N, Gosling M, Reutemann M, et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (^1H MRS) study of the healthy brain[J]. Eur J Neurosci, 2003, 17(11): 2462-2468.

· 近期国外期刊文摘 ·

遵从康复治疗对前交叉韧带重建术后康复的改善效果

前交叉韧带重建术后的康复治疗管理是常规需要的,虽然之前的研究已经评估了康复督导在生活质量及功能预后的疗效,但没有人关注它在运动回归中的疗效。该研究检查了运动员在遵从康复训练后运动回归的效果。

研究对象为93名急性前交叉韧带撕裂后外科重建的业余运动员。术后所有患者接受了运动治疗。所有受试者被建议参加20次门诊运动治疗的预约,超过9个月时间。在6个月结束的时候,这些患者被允许参与运动。受试者门诊运动训练的次数取决于其术后9个月内的相关记录。

持续跟进的评估包括Lysholm膝关节评分、膝关节损伤及骨关节炎预后评分(KOOS)、简明36项健康量表(SF-36)、躯体健康总评(PCS)及精神健康总评(MCS)评分。患者重回运动的能力也通过自评的方式。当患者接受15次疗程以上的康复训练后就被认为完全遵从康复治疗,如果患者接受治疗次数少于6次,就认为其不遵从康复治疗。在完全遵从康复治疗组中的患者在Lysholm评分($P < 0.001$)、KOOS运动/回归($P = 0.021$)、KOOS症状量表及SF36 PCS($P = 0.012$), ADL子集等方面获得了优于非遵从康复治疗组。进一步研究还发现,完全遵从康复治疗组的患者比那些不遵从康复治疗组的患者有显著回归运动的胜算(该比率为18.5)($P = 0.013$)。

结论: 这项关于业余运动员在经历前交叉韧带重建术的研究发现, 遵从一个设计优良、循序渐进、有督导的康复治疗方案能改善其膝关节功能并有更大的机会回归运动。

Han F, Banerjee A, Shen L, et al. Increased Compliance with Supervised Rehabilitation Improves Functional Outcome and Return to Sport after Anterior Cruciate Ligament Reconstruction in Recreational Athletes. Ortho JSports Med, 2015, 3(12): 2325967115620770.