

# 重复经颅磁刺激在精神分裂症中的临床研究新进展

张琼, 蔡军, 葛聪聪, 刘洋

【关键词】 重复经颅磁刺激; 精神分裂症

【中图分类号】 R49; R749.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2017.04.024

精神分裂症是一组病因未明的难治性精神障碍, 临床症状主要表现为阳性症状(妄想、幻觉、思维紊乱、行为异常等)、阴性症状(快感缺失、冷漠、社会退缩等)及认知功能的损害等<sup>[1]</sup>。精神分裂症患者的认知功能损害主要集中在记忆、注意和执行功能等方面<sup>[2]</sup>。目前临床上对于精神分裂症的治疗多以药物治疗为主, 但药物治疗对精神分裂症患者的阴性症状和认知功能损害的效果不佳, 且药物治疗常伴随着大量的副反应, 如锥体外系反应等<sup>[3]</sup>。经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)是近年来发展十分迅速的无创性物理治疗的方法, 大量研究表明 TMS 对精神分裂症的幻听、阴性症状及认知功能损害的治疗有效。本文主要对近年来国内外关于重复经颅磁刺激对精神分裂症幻听、阴性症状、认知功能损害三个方面的临床研究进行综述。

## 1 重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)治疗技术是基于电磁转换的原理, 利用颅外磁场变化产生颅内脉冲磁场, 对大脑特定区域进行磁刺激, 进而导致皮层表层的神经组织产生感应电流, 引起神经元细胞兴奋性或抑制性的电活动, 从而发挥治疗作用的一种非侵入性治疗手段<sup>[4]</sup>。重复经颅磁刺激已经被美国食品及药物管理局批准为可用于治疗重性抑郁症, 允许使用 1 种抗抑郁药治疗无效的成年重性抑郁症患者接受 rTMS 治疗。目前, 重复经颅磁刺激在精神分裂症中的应用主要是针对其幻听、阴性症状和认知功能的改善方面。在 2014 年,

国际临床神经生理学联合会(International Federation of Clinical Neurophysiology, IFCN)发布的 rTMS 治疗指南建议, rTMS 作为治疗精神分裂症阴性症状的 B 类推荐, 治疗幻听症状的 C 类推荐<sup>[5]</sup>。

1.1 经颅磁刺激分类 根据 TMS 刺激脉冲的不同可以分为单脉冲经颅磁刺激(Single-Pulse TMS, sTMS)、双脉冲(Paired-Pulse TMS, pTMS)及 rTMS 三种类型。单脉冲 TMS 是通过刺激运动皮层在对侧肢体诱发运动诱发电位(Motor Evoked Potentials, MEP), 单脉冲 TMS 主要用于研究运动通路的功能, 可以作为检测运动系统病变的方法。临床治疗当中使用较多采用的是 rTMS 模式, 其中包括  $\theta$  短阵快速脉冲(Theta Burst Stimulation, TBS)模式。TBS 模式又分为间歇性 TBS(Intermittent TBS, iTBS)和连续性 TBS(Continuous TBS, cTBS), iTBS 模式增加皮质兴奋性, cTBS 降低皮质兴奋性。与 rTMS 模式不同的是, TBS 模式缩短了诱发皮质兴奋性改变的时间, 同时对皮层的影响作用较持久。

1.2 治疗参数设置 ①刺激位点: 目前临床上比较常用确定刺激位点的技术, 一种是基于“5cm 法则”, 该方法是先初级运动皮层, 在此基础上向前移动 5cm 左右的位置确定为外侧前额叶皮质区(Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC); 另外一种是利用脑电图(C20-10)进行的定位。该方法首先通过运动皮层诱发运动诱发电位, 确定运动阈值(Movement Threshold, MT), 根据(C10-20)电极导联定位, 大致以 F3 与 F5 位置的中间确定背外侧前额叶皮质。这两种定位方法可操作性操作较方便, 节约时间, 成本较小。但这两种方法在定位不够准确度相对较低, 有 30% 使用“5cm 法则”定位方法的案例对 DLPFC 的定位是不准确的<sup>[6]</sup>。理论上, DLPFC 的定位点是布洛德曼 9 区和 46 区。一般情况下认为, DLPFC 是在额中回的中部, 偶尔扩展到额前回, 极少情况下扩展到额前的位置。2012 年, 一项静息态 fMRI 数据分析显示, 背外

基金项目: 第四轮上海市公共卫生体系建设三年行动计划项目(GWIV-6); 上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设(2015ZB0405)

收稿日期: 2016-10-24

作者单位: 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030

作者简介: 张琼(1993-), 女, 硕士研究生, 主要从事社区精神卫生方面研究。

通讯作者: 蔡军, caijun533@163.com

侧前额叶主要的功能区域是布洛德曼 46 区<sup>[7]</sup>, 神经导航技术是在 MRI 成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)技术引导下, 得到患者的头部磁共振影像信息, 再结合相关的定位法进行定位, 该技术虽然比较复杂, 但是可以直接对 DLPFC 的特定区域进行立体定位。神经导航技术包括光学定位导航和 MRI 标记导航等。光学定位导航利用 MRI 扫描图像, 结合红外线 3D 摄像技术, 检测光电管的发射与 MRI 图像的重叠, 来确定刺激位点<sup>[8]</sup>。MRI 标记导航技术利用 MRI 影像信息, 结合经颅磁刺激定位帽上的多个无电极定位标记点和刺激靶点所在的内部坐标来确定外部的刺激位点<sup>[9]</sup>。在针对难治性抑郁症的研究中发现, 基于结构性 MRI 定位 TMS 对 DLPFC 特定的区域进行刺激, 会增强 TMS 的治疗效果<sup>[6]</sup>。经导航经颅磁刺激(Navigated Transcranial Magnetic Stimulation, nTMS)还可以与脑外科相结合, 进行手术前风险评估。在术前利用 nTMS 进行 MEP 的潜伏期测定, 可以提供有关损坏的运动通路的压力的信息, 例如由肿瘤压缩。研究发现, MEP 潜伏期对在区分皮质区域方面可能有用<sup>[10]</sup>。Weiss 等<sup>[11]</sup>在对脸、手及面部映射在大脑皮层的研究中, 对比了 fMRI 与 nTMS 的重测信度, 结果表明当对指定目标肌群的皮层映射, 尤其是对手部皮层代表区的映射, 这两种方法都是高度可信; fMRI 更适合对头部区域的映射, 在 nTMS 对手和足部代表的映射更为稳定。针对精神分裂症的阴性症状和认知功能损害, 临床治疗中常用的刺激部位是左侧背外侧前额叶皮质区域。在治疗幻听时, 通常选择的刺激位点是左侧初级听觉皮质区或者左侧颞顶区。临床上大多数的研究选择刺激皮层的单侧部位, 也有少数的研究选择刺激皮层的双侧部位。除了上述的刺激部位外, 最近的报道提示小脑部位可以作为新的刺激位点。早在 2010 年, Demirtas-Tatlidede 等<sup>[12]</sup>, 首次对 8 名难治性精神分裂症患者的小脑部位进行 10 次间歇性的 TBS 治疗。研究报告显示, 此方法可以明显改善患者的阴性症状和情绪, 但该研究缺乏对照组且样本量相对较少。2016 年, Garg 等<sup>[13]</sup>进行了更深入的研究, 对 47 名患者随机分配到 rTMS 真刺激和伪刺激组, 采用双锥形线圈, 刺激位点小脑枕骨隆起下 1cm 处, 结果显示  $\theta$  范围的 rTMS 明显改善精神分裂症的阴性症状和情感症状。

②刺激频率: 在经颅磁刺激的治疗当中, 不同频率设置对大脑神经细胞所致作用不同, 低频 rTMS 对皮层细胞具有抑制性作用, 高频 rTMS 对皮层细胞具有兴奋性作用<sup>[14]</sup>。低频刺激常采用 1Hz 频率, 通常用于治疗幻听或者是耳鸣; 高频刺激常采用 1~25Hz 频率, 最常用的刺激频率为 10Hz。

③刺激强

度: 经颅磁刺激的强度常以同侧运动阈值(MT)为基数, 临床常用刺激强度范围为 80%~110% MT。但 Johnson 等<sup>[15]</sup>对左侧前额叶的多定点临床试验表明: 120% MT 对大部分的患者是可以耐受的, 并没有发现明显的不良反应。

## 2 重复经颅磁刺激在精神分裂症中的临床研究现状

2.1 rTMS 对精神分裂症幻听症状的疗效研究 幻听是精神分裂症常见的临床表现, 20%~30% 的精神分裂症患者具有言语性幻听的症状。Waters 等<sup>[16]</sup>对近 30 年来, 精神分裂症患者和健康对照, 有无幻听症状的精神分裂症患者之间对照研究进行荟萃分析。结果发现与没有幻听症状的患者相比, 具有幻听症状的患者的自我认知功能显著地降低, 提示精神分裂症患者的幻听症状与自我认知的功能有关。言语性幻听通常与颞顶区的过度激活有关<sup>[17]</sup>, 因此常采用低频 rTMS 对幻听症状进行治疗。Matheson 等<sup>[18]</sup>对电休克与经颅磁刺激治疗研究进行质量分析, 显示短期的 rTMS 治疗具有中等到高等的疗效, 结果提示对于药物治疗不佳的具有幻听症状的患者可以考虑 rTMS 治疗。Slotema 等<sup>[19]</sup>的系统综述表明, 低频 TMS 是治疗幻听的有效手段, 包括耐药性言语性幻听的患者。岳玲等<sup>[20]</sup>采用低频 rTMS 刺激患者左背外侧前额叶皮质, 显示 rTMS 对老年精神分裂症患者顽固性幻听及失眠症状有一定的效果。国外的研究显示, 双侧背外侧前额叶低频 rTMS 治疗对精神分裂症顽固性幻听可能有效<sup>[21]</sup>。然而, Bais 等<sup>[17]</sup>对持续性幻听的精神分裂症患者, 进行双侧 12 次的低频 rTMS 治疗, 疗效并不显著。

2.2 rTMS 对精神分裂症阴性症状的疗效研究 在精神分裂症阴性症状中, 动机缺乏和快感缺失一直是治疗的难点。精神分裂症的阴性症状与认知功能的损害有关, 长期的阴性症状存在预示着患者的社会功能恢复不良和生活质量的下降<sup>[22]</sup>。大量的病理生理学研究显示, 前额叶的代谢减退, 包括大脑内谷氨酸 N-甲基-D-天冬氨酸(N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor, NMDA)和 5-羟色胺(5-Hydroxy Tryptamine, 5-HT)受体功能的改变与精神分裂症阴性症状有关。动物实验表明, 一次 rTMS 刺激会给 NMDA 和 5-HT<sub>1A</sub> 结合位点带来持久的影响, 即使在刺激结束后的 24h, 效果仍然持续<sup>[23]</sup>, 该研究揭示了 rTMS 干预对精神分裂症阴性症状起效的生理学机制。国内大量的研究显示, rTMS 可以有效地缓解精神分裂症患者的阴性症状。甘景梨等<sup>[24]</sup>发现, 高频的 rTMS 干预可以改善难治性精神分裂症患者的阴性症状, 尤其是情

感迟钝、情绪退缩、被动、淡漠社交退缩等症状。Shi等<sup>[25]</sup>对 rTMS 治疗精神分裂症阴性症状的文献进行了元分析,发现在控制安慰剂效应之后,rTMS 对精神分裂症的阴性症状仍达中值作用;对于病程短、阴性症状比较突出的青壮年精神分裂症患者的治疗效果比较明显。在首发精神分裂症患者的治疗开始时,药物治疗联合 rTMS 治疗,可以缩短药物的起效时间,并提高药物的疗效,且安全性好<sup>[26]</sup>。马淑君等<sup>[27]</sup>对首发精神分裂症患者的随机对照研究结果显示:rTMS 治疗能够显著改善精神分裂症患者的阴性症状与认知功能。然而,国内学者与国外的研究结果并不一致。Barr 等<sup>[28]</sup>给予患者 20 次双侧高频 rTMS 治疗,结果显示 rTMS 治疗并没有改善患者的阴性症状。Wobrock 等<sup>[29]</sup>的多中心的随机假刺激对照研究,共收录 175 名患者,在 2 周的预处理阶段后,对患者进行为期 3 周共 15 次的 10Hz 的 rTMS 治疗,与对照组相比,治疗组的阴性症状改善并不显著。

2.3 rTMS 对精神分裂症认知功能的疗效研究 认知功能缺损是精神分裂症的核心特征之一,主要表现在信息处理速度、词语学习、视觉学习和执行功能等方面。认知功能缺损的核心是工作记忆的缺损,相对应的大脑功能区是背外侧前额叶皮质功能的受损<sup>[30]</sup>。神经电生理研究发现,精神分裂症患者的事件相关电位(ERP)存在 N100、P200、N200 和 P300 的潜伏期延长以及 P300 和 N100 波幅下降。国内学者赵明慧等<sup>[31]</sup>对 2 组患者分别采取高频 rTMS 真刺激和伪刺激治疗,采用事件相关电位 P300 和威斯康星卡片分类测验进行评估,结果显示 rTMS 治疗后观察组 P300 中 P3 和 N2 波幅改善优于对照组,且研究组认知功能的改善优于对照组。Guse 等<sup>[32]</sup>对 10 年间的临床研究进行荟萃分析发现,高频,80%~110%MT,10~15 次的 rTMS 治疗可以改善患者的认知功能。学者在对比常规高频和 TBS 模式的 rTMS 治疗时发现,TBS 模式可以改善患者的词汇流畅性<sup>[33]</sup>。目前,rTMS 对精神分裂症认知功能的研究结果不一。Hasan 等<sup>[34]</sup>对 156 名以阴性症状为主精神分裂症患者,采用的多中心的随机假对照研究结果显示:10Hz 的 rTMS,治疗 3 周后,并没有显著改善以阴性症状为主的精神分裂症患者的认知功能。Guse 等<sup>[35]</sup>在对精神分裂症患者的左额叶中回后部(EEG 电极位置 F3),进行 3 周的高频 rTMS 治疗同时,利用功能性磁共振成像技术比较言语激活模式治疗前后的变化,结果显示 rTMS 不会改变大脑活动在工作记忆及其认知功能。

### 3 小结

rTMS 是近几年发展十分迅速的一种无创性物理

治疗手段。rTMS 通过改变大脑皮层神经元细胞的活动性、皮质细胞的可塑性及大脑内神经递质的释放等方式,来达到治疗的效果。在传统治疗方式之中,rTMS 刺激位点为左侧背外侧前额叶皮质、左侧颞顶叶区或左侧初级听觉皮质区,近年来研究提示小脑部位也可以作为新的刺激位点。大量研究表明 rTMS 对精神分裂症患者的幻听症状、阴性症状及认知功能损害具有一定的疗效,但研究结果尚存争议。目前,在大多数的研究当中,rTMS 的治疗周期 3~4 周,长期的 rTMS 治疗很少有涉及,也很少有学者关注 rTMS 疗效的维持作用。Dollfus 等<sup>[36]</sup>提示,研究过程中应注意经颅磁刺激参数设置对研究结果的影响。安慰剂效应也应是今后研究中应注意的问题,有报告显示安慰剂效应对治疗效果评估偏倚的主要影响因素<sup>[37]</sup>。

### 【参考文献】

- [1] 梁雅慧. 重复经颅磁刺激对认知功能影响的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(9): 959-962.
- [2] 王中刚. 精神分裂症认知功能损害的神经生化机制与治疗[J]. 神经疾病与精神卫生, 2012, 12(6): 621-623.
- [3] Lindenmayer JP, Khan A. Pharmacological treatment strategies for schizophrenia[J]. Expert review of neurotherapeutics, 2004, 4(4): 705-723.
- [4] 魏燕燕, 王继军, 李自强, 等. 重复经颅磁刺激对精神分裂症的辅助治疗研究[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 20(1): 44-48.
- [5] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clinical Neurophysiology, 2014, 125(11): 2150-2206.
- [6] Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 34(5): 1255-1262.
- [7] Fox MD, Buckner RL, White MP, et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate[J]. Biological psychiatry, 2012, 72(7): 595-603.
- [8] 王学义, 陆林. 经颅磁刺激与神经精神疾病[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 45-47.
- [9] 王辉, 秋云海, 刘小武. 经颅磁刺激导航系统及经颅磁刺激线圈定位方法[P]. CN102814001A, 2012.
- [10] Kallioniemi E, Pitkänen M, Säisänen L, et al. Onset latency of motor evoked potentials in motor cortical mapping with neuronavigated transcranial magnetic stimulation[J]. The open neurology journal, 2015, (9): 62-69.
- [11] Weiss C, Nettekoven C, Rehme AK, et al. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex—retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI [J]. Neuroimage, 2013, 66: 531-542.
- [12] Demirtas-Tatlıdede A, Freitas C, Cromer JR, et al. Safety and

- proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia [J]. *Schizophrenia research*, 2010, 124(1): 91-100.
- [13] Garg S, Sinha VK, Tikka SK, et al. The efficacy of cerebellar vermal deep high frequency (theta range) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in schizophrenia; A randomized rater blind-sham controlled study[J]. *Psychiatry Research*, 2016, 243(5): 413-420.
- [14] 郑明坚, 丛伟东, 邓俊琦, 等. 帕利哌酮联合重复经颅磁刺激治疗首发精神分裂症疗效的研究[J]. *医药前沿*, 2016, 6(15): 221-222.
- [15] Johnson KA, Baig M, Ramsey D, et al. Prefrontal rTMS for treating depression: location and intensity results from the OPT-TMS multi-site clinical trial[J]. *Brain stimulation*, 2013, 6(2): 108-117.
- [16] Waters F, Woodward T, Allen P, et al. Self-recognition deficits in schizophrenia patients with auditory hallucinations: a meta-analysis of the literature[J]. *Schizophrenia Bulletin*, 2012, 38(4): 741-750.
- [17] Bais L, Vercammen A, Stewart R, et al. Short and long term effects of left and bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations: a randomized controlled trial[J]. *Plos one*, 2014, 9(10): 108-128.
- [18] Matheson SL, Green MJ, Loo C, et al. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review[J]. *Schizophrenia research*, 2010, 118(1): 201-210.
- [19] Slotema CW, Blom JD, Lutterveld R, et al. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations[J]. *Biological psychiatry*, 2014, 76(2): 101-110.
- [20] 岳玲, 李冠军, 王继军, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗老年精神分裂症患者顽固性幻听的疗效及安全性研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2013, 33(2): 177-180.
- [21] Wanderheiden W, Häfner H. Investigating the long-term course of schizophrenia by sequence analysis[J]. *Psychiatry research*, 2015, 228(3): 551-559.
- [22] Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, 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): 475-482.
- [23] Kole MHP, Fuchs E, Ziemann U, et al. Changes in 5-HT 1A and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats[J]. *Brain research*, 1999, 826(2): 309-312.
- [24] 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.
- [25] Shi C, Yu X, Cheung EFC, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Psychiatry research*, 2014, 215(3): 505-513.
- [26] 刘文明, 何宏, 孙润珠, 等. 单纯药物与药物联合重复经颅磁刺激治疗首发精神分裂症幻听症状的随机对照研究[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2016, 16(2): 138-141.
- [27] 马淑君, 吴志杰, 黄玉琴, 等. 重复经颅磁刺激治疗首发精神分裂症患者的临床疗效研究[J]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2016, 40(14): 2063-2067.
- [28] Barr MS, Farzan F, Tran LC, et al. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia[J]. *Brain stimulation*, 2012, 5(3): 337-346.
- [29] Wobrock T, Guse B, Cordes J, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial[J]. *Biological psychiatry*, 2015, 77(11): 979-988.
- [30] Lett TA, Voineskos AN, Kennedy JL, et al. Treating working memory deficits in schizophrenia: a review of the neurobiology [J]. *Biological psychiatry*, 2014, 75(5): 361-370.
- [31] 赵明慧, 甘景梨, 高存友, 等. 重复经颅磁刺激对精神分裂症患者认知功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2015, 37(3): 776-778.
- [32] Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review[J]. *Journal of neural transmission*, 2010, 117(1): 105-122.
- [33] 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.
- [34] Hasan A, Guse B, Cordes J, et al. Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial[J]. *Schizophrenia bulletin*, 2016, 42(3): 608-618.
- [35] Guse B, Falkai P, Gruber O, et al. The effect of long-term high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in schizophrenia and healthy controls-a randomized placebo-controlled, double-blind fMRI study[J]. *Behavioural brain research*, 2013, 237(4): 300-307.
- [36] Dollfus S, Lecardeur L, Morello R, et al. Placebo response in repetitive transcranial magnetic stimulation trials of treatment of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Schizophrenia bulletin*, 2016, 42(2): 301-308.
- [37] 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, 24(3): 195-197.