

重复经颅磁刺激在治疗精神分裂症阴性症状中的应用

孙蕴怡,孟雅婧,邱昌建,阳雨露,李青,郑耀宗,肖洪奇

【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.2023.09.014

精神分裂症阴性症状包括思维贫乏、情感淡漠、意志行为退缩等,在精神分裂症患者中普遍存在,近60%的患者在整个疾病过程中都出现阴性症状。阴性症状往往持续时间较长,并且随时间的推移而加重,可能导致精神分裂症患者的不良社会功能和沉重的家庭经济负担^[1],对阴性症状的治疗是实现精神分裂症患者康复的主要挑战^[2]。目前,精神分裂症的治疗主要以使用抗精神病药物为主,抗精神病药物对阳性症状的疗效已被许多临床研究所证实,但对阴性症状的疗效仍欠佳,且会导致较多不良反应^[3]。近年来,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)已被尝试用于治疗精神分裂症患者的阴性症状。

1 rTMS 概述

rTMS是一种安全、无痛并且副作用小的无创神经调控技术,已广泛应用于重度抑郁症、焦虑障碍、精神分裂症、强迫症和睡眠障碍等精神障碍的临床治疗。rTMS的原理是应用快速变化的磁场在大脑皮层的局部区域产生电流,改变神经元的放电,从而达到调节大脑皮层兴奋性的目的。高频 rTMS (high-frequency rTMS, HF-rTMS)能够增加皮层兴奋性,而低频 rTMS (low-frequency rTMS, LF-rTMS)则能够抑制皮层兴奋性。临床治疗当中较多使用的是 rTMS 模式,除此之外还会使用 θ 短阵快速脉冲(theta burst stimulation, TBS)模式。TBS模式包括兴奋大脑皮层的间歇性 TBS(intermittent TBS, iTBS)和抑制大脑皮层连

续性 TBS(continuous TBS, cTBS)。与 rTMS 模式不同的是, TBS 模式能够缩短临床治疗时间,目前已有研究证实它的治疗起效速度越快^[4-5]。rTMS 可以改变大脑的代谢活动、神经元的可塑性、局部大脑功能以及不同大脑区域之间的功能连接。rTMS 可能是治疗精神分裂症某些症状的有效方法,如幻听、阴性症状和认知障碍^[5]。目前的研究集中在抗精神病药难以有效控制治疗的难治性症状,包括阴性症状和认知功能损伤。国际临床神经生理学联合会发表的 rTMS 治疗指南建议, rTMS 可作为治疗阴性症状的 B 类推荐,治疗幻听症状的 C 类推荐。多项研究表明,高频 rTMS 是改善精神分裂症阴性症状的有效治疗选择^[5-7]。

2 rTMS 治疗阴性症状的常用靶点

2.1 背外侧前额叶皮层 有结构影像学研究显示前额区域的体积,包括眶额、内侧和外侧前额叶皮质,与阴性症状的严重程度呈负相关^[8],使用正电子发射扫描(positron emission tomography, PET)和单光子发射计算机断层显像(single photon emission computed tomography, SPECT)扫描后功能影像学研究发现,精神分裂症的阴性症状与静止或激活期间的额叶和前额叶代谢减少相关^[9],尤其是背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)^[10-11]。目前,通过高频刺激左侧 DLPFC 来改善精神分裂症患者的阴性症状的研究较多。任燕萍等^[12]使用抗精神病药联合 80% 静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)的共 10 次 20 Hz 高频经颅磁刺激,发现可以有效且安全地治疗精神分裂症难治性阴性症状。研究表明,使用 10~20 Hz 的高频脉冲刺激和 100~110% RMT 的刺激强度,治疗时长大于 3 周,治疗对象年龄小于 39 岁且病程小于 13 年可能会取得更好的疗效^[13]。相较于其它频率的高频刺激,10 Hz 的高频

基金项目:国家自然科学基金青年项目(81601172);四川大学华西医院临床研究孵化项目(2022HXFH029)

收稿日期:2022-09-05

作者单位:四川大学华西医院心理卫生中心,成都 610044

作者简介:孙蕴怡(1995-)女,技师,主要从事精神医学领域脑功能检测与调控技术方面的研究。

通讯作者:孟雅婧, yajingmeng218@163.com

刺激用于治疗阴性症状更为普遍且治疗效果更佳,土文珍等^[13]研究发现与 5 Hz 和 15 Hz 的 rTMS 高频治疗相比,10 Hz 的高频治疗能够更有效地改善阴性症状和认知功能,该研究也发现如果患者的年龄越大、病程越长,那么 rTMS 治疗其阴性症状的效果越弱。高频刺激左侧 DLPFC 还能够改善精神分裂症患者的认知功能,Na 等^[14]使用 110% RMT 强度的为期 2 周共 10 次的 10 Hz 左侧 DLPFC 高频经颅磁刺激来治疗慢性精神分裂症患者的阴性症状,发现除阴性症状外,被试的即时记忆和延迟记忆也有改善,该研究强调了 rTMS 治疗在改善阴性症状的同时可以在一定程度上促进认知康复。有研究发现左侧背外侧前额叶区与精神分裂症的阴性症状和认知功能的相关性最高,通过高频 rTMS 治疗,可以提高该部位的脑血流量,增强其皮层兴奋性,从而使相应的阴性症状及认知损伤得到改善^[15-18]。为提高 rTMS 的治疗效果,有研究尝试通过增加刺激强度、脉冲总量或延长治疗时间来对现有刺激方案增强优化^[19]。李松华等^[20]研究使用刺激强度为 120% RMT 的 10 Hz 高频治疗,刺激量为每日 6000 脉冲,发现治疗 2 周后真刺激组的阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PAN-SS)总分、阴性症状评分和阴性症状量表(scale for assessment of negative symptoms, SANS)总分均比基线期显著降低,尤其是情感淡漠、思维贫乏和兴趣减退等维度的评分。该研究显示高刺激强度、高脉冲总量的加速 rTMS 能迅速改善精神分裂症患者阴性症状,且在治疗过程中未发生严重不良反应。Singh 等^[21]研究发现对左侧 DLPFC 进行 20 次强度为 100% RMT、单次脉冲刺激为 2000 的 20 Hz 刺激频率的经颅磁治疗可以改善阴性症状,但需要注意的是,使用 100% RMT 和共计 40000 脉冲的大剂量经颅磁治疗中,应该在基线期行脑电检查以避免诱发癫痫。陆晶晶等^[22]维持患者原有用药并使用强度为 85% MT 的为期 5 周、每周 5 次的 10 Hz 高频刺激,发现此种联合治疗可以改善患者的阴性症状、认知功能和调节患者脑内的炎症反应。既往研究发现 iTBS 治疗较常规 rTMS 治疗起效更快^[23-24]。Bation 等^[24]研究显示经颅磁治疗可以恢复患者涉及愉悦和自我表征的功能以及与中脑皮质多巴胺传递相关区域的连通性。毛静宇等^[25]研究发现使用 80% RMT 的 iTBS 模式在 4 周内对以阴性症状为主的精神分裂症患者进行每周 5 次共 20 次的左侧 DLPFC 治疗,不仅能够改善患者的阴性症状,还能够改善其社会功能。

2.2 小脑蚓部 有研究表明,小脑,尤其是蚓部及其结构和功能的异常与认知、情绪和阳性症状密切相

关^[26]。精神分裂症的小脑蚓部的灰白质比例发生改变^[27]。Rusch 等^[28]研究发现精神分裂症小脑-丘脑-大脑皮层神经网络功能受损与 N-乙酰天冬氨酸水平低下和小脑萎缩有关,这一神经网络受损会引起认知和情感障碍等症状。小脑与右侧前额叶皮层的功能连接和阴性症状的严重程度呈负相关,有研究表明使用 iTBS 调节小脑可改善精神分裂症的阴性症状并逆转这种功能连接的受损^[29]。2012 年 Demirtas 等^[30]首次在一项开放式研究中使用 8 字型线圈对 8 名难治性精神分裂症患者的小脑蚓部进行 10 次磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)导航下的 iTBS 治疗,研究结果显示,此方法可以调节患者的阴性症状、情绪和认知症状,并且是安全且耐受性良好的。神经导航技术是在 MRI 成像技术指导下,获取患者的头部特定序列的影像信息后,再结合具体的定位方法进行定位,该技术可以立体定位所需刺激的靶点,达到精准刺激的目的。Garg 等^[31]招募了 40 名被试,真刺激组和伪刺激组各 20 人,该实验使用双锥形线圈对小脑蚓部进行强度为 100% RMT 的为期两周的共 10 次 iTBS 治疗,结果显示这种治疗方式能够作为一种有效的辅助治疗以缓解精神分裂症患者的阴性和抑郁症状。双锥形线圈是由两个圆形线圈呈 95 度角所构成,此种角度设计和较大的线圈尺寸使得它能够穿透颅骨 3~4 cm,在临床中适用于小脑的干预。Lina 等^[32]在一项真伪刺激组各 32 人的多中心双盲随机对照研究中发现使用每天 1 次,每次 600 个脉冲的 80% RMT 的 iTBS 对小脑蚓部进行为期两周的治疗,可以改善患者的阴性症状,且在随访中发现在第 24 周时阴性症状的改善最为明显。然而 Preeti 等^[33]却得出相反结论,该研究使用 8 字型线圈进行了持续 5 d 强度为 80% RMT 的每天 2 次的小脑加速 iTBS 治疗,发现尽管此种干预是安全且耐受的但对临床症状改善无明显效果,这可能是研究被试数较少、治疗持续时间较短、脑区定位方法不够精准和使用的非双锥形线圈等原因导致。

2.3 背内侧前额叶皮层 除左侧 DLPFC 外,有研究表明背内侧前额叶皮层(dorsomedial prefrontal cortex, DMPFC)也与精神分裂症的阴性症状密切相关^[34],DMPFC 是中脑-边缘多巴胺能系统的重要环节,被称为奖赏回路^[35],可能影响精神分裂症患者快感缺失和动机缺乏等症状^[36]。Gan 等^[37]研究发现使用双锥形线圈对 DMPFC 进行 10 Hz 高频干预后精神分裂症患者的阴性症状明显减少,尤其是情感淡漠和快感缺失等症状有所缓解。此外,该研究显示阴性症状的改善至少可以维持 4 周,该治疗方案未导致认知障碍或 rTMS 的严重不良反应。也有研究得出了相

反结论,在一项随机双盲对照试验中^[38],发现使用8字型线圈,选择iTBS模式对DMPFC进行每天2次,每次1200个脉冲的干预,研究最终显示被试的阴性症状没有得到改善,其结果可能受到被试过少的影响。

3 深部经颅磁刺激

近年来兴起的深部经颅磁刺激技术是基于普通rTMS发展和改进而来的,其不仅能调节皮层兴奋性,还能调控更深的神经回路活动^[39]。精神科的rTMS治疗普遍使用8字型线圈,刺激深度为穿透颅骨2~4cm,无法刺激到许多较深的脑区,因此有研究者发明了刺激深度可达颅骨下6cm的深部经颅磁刺激(deep transcranial magnetic stimulation, dTMS)^[40],dTMS使用的H型线圈能够在不提高电场强度的同时有效地刺激深部脑区,并且不会产生不适感^[41]。目前,dTMS在治疗药物抵抗的抑郁症和强迫症上已被证实有良好的效果^[42]。深部高频经颅磁刺激也被证明可以一定程度地减少精神分裂症患者过度的额叶 γ 振荡活动^[43],从而改善其阴性症状。Rabany等^[44]研究发现使用H1线圈进行每天20次刺激强度为120%RMT、刺激频率为20Hz的dTMS治疗,与基线期相比,患者的阴性症状显著降低,真假刺激组之间无显著差异。Sergio等^[45]研究发现使用H2线圈在双侧前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)进行18Hz的dTMS治疗能够改善阴性症状,该研究排除了患者的抑郁症状对研究结果的影响。

4 小结

rTMS是近十几年来发展迅速的一种无创神经调控技术,在传统治疗方式中,高频刺激左侧背外侧前额叶靶点是干预精神分裂症的阴性症状的主要选择。然而近年来,小脑蚓部、左侧背外侧前额叶和背内侧前额叶的iTBS模式治疗等相关研究增多。相较于常规的rTMS,对iTBS模式的研究较少,它带来的临床症状的改变如何,值得进一步的研究与探讨^[46]。

需要指出的是,目前缺少大样本的随机对照研究,现有研究的刺激强度通常为80%~120%RMT,刺激频率通常为5~20Hz,其中10Hz和20Hz较为常见,治疗持续时间通常为5~25d,刺激脉冲总数通常为单次600~2000个脉冲,此外,加速疗法每次治疗的刺激总数可能高达6000个脉冲。未来还需要对新的靶点和新的刺激模式进行大规模长期研究,规范治疗设置,精准治疗靶点。针对高频率、大剂量的经颅磁治疗方案,研究者更应注意研究的安全性,应该在基线期进行脑电检查以避免诱发癫痫,同时密切关注使用药物后

被试的阈值改变以避免引起被试头晕、头痛和面部疼痛等副作用。随着dTMS技术的发展与进步,对阴性症状治疗效果不佳的人群可以尝试使用dTMS进行进一步研究。未来的研究还可能会聚焦于rTMS治疗对神经网络的更长时间和更有效的激活,其治疗起效的时间和维持时长也将是未来的研究方向。

【参考文献】

- [1] Galderisi S, Mucci A, Buchanan RW, et al. Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research question[J]. *Lancet Psychiatry*. 2018,5(8):664-677.
- [2] McGurk SR, Mueser KT, Walling D, et al. Cognitive functioning predicts outpatient service utilization in schizophrenia[J]. *Ment Health Serv Res*. 2004,6(3):185-188.
- [3] Mehta UM, Ravishankar V, Thirthalli J, et al. Eszopiclone for persistent negative symptoms in schizophrenia - An unintended N-of-1 study[J]. *Schizophr Res*. 2018,193(5):438-440.
- [4] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*. 2018,391(10131):1683-1692.
- [5] 朱丽娜,张琼,蔡军,等.小脑蚓部的 θ 短阵快速脉冲模式重复经颅磁刺激对精神分裂症患者认知功能的影响[J].*上海交通大学学报(医学版)*,2019,39(3):282-286.
- [6] 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.
- [7] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Clin Neurophysiol*. 2014,125(11):2150-2206.
- [8] Wible CG, Anderson J, Shenton ME, et al. Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study[J]. *Psychiatry Res*. 2001,108(2):65-78.
- [9] Potkin SG, Alva G, Fleming K, et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography[J]. *Am J Psychiatry*. 2002,159(2):227-237.
- [10] Galderisi S, Merlotti E, Mucci A. Neurobiological background of negative symptoms[J]. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2015,265(7):543-558.
- [11] 李建华,钟华,杨剑虹,等.重复经颅磁刺激治疗双相抑郁的研究[J].*中国康复*,2013,28(4):292-294.
- [12] 任艳萍,周东丰,蔡焯基,等.高频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症难治性阴性症状的随机双盲对照试验[J].*中国心理卫生杂志*,2011,25(2):89-92.
- [13] 土文珍,林小东,陈策,等.重复经颅磁刺激治疗慢性精神分裂症阴性症状的疗效研究[J].*中华物理医学与康复杂志*,2019,41(3):202-205.
- [14] Wen N, Chen L, Miao X, et al. Effects of High-Frequency rTMS on Negative Symptoms and Cognitive Function in Hospitalized Patients With Chronic Schizophrenia: A Double-Blind, Sham-Controlled Pilot Trial[J]. *Front Psychiatry*. 2021,12(3):736-746.

- [15] 刘锐,王继军,柳颖,等.重复经颅磁刺激治疗对精神分裂症认知功能影响的对照研究[J].上海精神医学,2008,20(5):257-260,307.
- [16] 宋桂芹,王茂斌.重复经颅磁刺激在认知功能障碍康复中的作用[J].中国康复,2014,29(1):57-60.
- [17] 郭靖,李周,朱成萍,等.经颅磁刺激结合认知康复训练对脑卒中后认知障碍患者认知功能康复的影响研究[J].现代医学与健康研究电子杂志,2023,7(2):80-83.
- [18] 杨兰,冯玉霞,宁静,等.经颅磁刺激联合康复训练对慢性精神分裂症患者阴性症状的影响[J].西部中医药,2022,35(7):106-110.
- [19] 刘月龄,陈璐,朱春燕.经颅磁刺激治疗强迫症研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2022,48(3):178-182.
- [20] 李松华,付可登,徐莉,等.经颅磁刺激治疗慢性精神分裂症阴性症状的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2020,42(11):983-986.
- [21] Singh S, Kumar N, Verma R, et al. The safety and efficacy of adjunctive 20-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of negative symptoms in patients with schizophrenia: A double-blinded, randomized, sham-controlled study[J]. Indian J Psychiatry. 2020,62(1):21-29.
- [22] 陆晶晶,孙莲芳,张莉.重复经颅磁刺激治疗对精神分裂症患者阴性症状、认知功能、脑内神经递质及血清炎症因子的影响[J].临床与病理杂志,2022,42(8):1945-1951.
- [23] 潘惠,杨忠,魏英.不同强度高频重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症阴性症状的影响[J].现代医学,2017,45(11):1587-1590.
- [24] Bation R, Magnin C, Poulet E, et al. Intermittent theta burst stimulation for negative symptoms of schizophrenia-A double-blind, sham-controlled pilot study[J]. NPJ Schizophr. 2021,7(1):10-17.
- [25] 毛静宇,易峰,梅佳,等. θ 短阵快速脉冲模式的重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症阴性症状及社会功能的疗效研究[J].精神医学杂志,2019,32(3):183-187.
- [26] Tavano A, Grasso R, Gagliardi C, et al. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations[J]. Brain. 2007,130(10):2646-2660.
- [27] Lawyer G, Nesvåg R, Varnås K, et al. Grey and white matter proportional relationships in the cerebellar vermis altered in schizophrenia[J]. Cerebellum. 2009,8(1):52-60.
- [28] Rüsç N, Spoletini I, Wilke M, et al. Prefrontal-thalamic-cerebellar gray matter networks and executive functioning in schizophrenia[J]. Schizophr Res. 2007,93(1):79-89.
- [29] Brady RO Jr, Gonsalvez I, Lee I, et al. Cerebellar-Prefrontal Network Connectivity and Negative Symptoms in Schizophrenia[J]. Am J Psychiatry. 2019,176(7):512-520.
- [30] Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, et al. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia[J]. Schizophr Res. 2010,124(1):91-100.
- [31] 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, 2016,24(3):413-420.
- [32] Zhu L, Zhang W, Zhu Y, et al. Cerebellar theta burst stimulation for the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A multicenter, double-blind, randomized controlled trial[J]. Psychiatry Res. 2021,305(9):204-211.
- [33] Chauhan P, Garg S, Tikka SK, Khattri S. Efficacy of Intensive Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation (iCiTBS) in Treatment-Resistant Schizophrenia: a Randomized Placebo-Controlled Study. Cerebellum. 2021,20(1):116-123.
- [34] Lieberman MD, Straccia MA, Meyer ML, et al. Social, self, (situational), and affective processes in medial prefrontal cortex (MPFC): Causal, multivariate, and reverse inference evidence[J]. Neurosci Biobehav Rev. 2019,99(1):311-328.
- [35] Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Addiction: beyond dopamine reward circuitry[J]. Proc Natl Acad Sci USA. 2011,108(37):37-42.
- [36] Strauss GP, Esfahlani FZ, Galderisi S, et al. Network Analysis Reveals the Latent Structure of Negative Symptoms in Schizophrenia[J]. Schizophr Bull. 2019,45(5):1033-1041.
- [37] Gan H, Zhu J, Zhuo K, High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsomedial prefrontal cortex for negative symptoms in patients with schizophrenia: A double-blind, randomized controlled trial[J]. Psychiatry Res. 2021,299(1):76-83.
- [38] Bodén R, Bengtsson J, Thörnblom E. Dorsomedial prefrontal theta burst stimulation to treat anhedonia, avolition, and blunted affect in schizophrenia or depression - a randomized controlled trial[J]. J Affect Disord. 2021,290(1):308-315.
- [39] Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions[J]. J Clin Neurophysiol. 2002,19(4):361-70.
- [40] Gellersen HM, Kedzior KK. Antidepressant outcomes of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with F8-coil and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) with H1-coil in major depression: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Psychiatry. 2019,19(1):139-159.
- [41] 陈福谦,周军,王永波,等.经颅磁刺激线圈结构设计分析综述[J].机电工程,2014,31(4):431-436.
- [42] Voelker R. Brain Stimulation Approved for Obsessive-Compulsive Disorder[J]. JAMA. 2018,320(11):1098-1099.
- [43] Barr MS, Farzan F, Arenovich T, Chen R, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on gamma oscillatory activity in schizophrenia[J]. PLoS One. 2011,6(7):2627-2638.
- [44] Rabany L, Deutsch L, Levkovitz Y. Double-blind, randomized sham controlled study of deep-TMS add-on treatment for negative symptoms and cognitive deficits in schizophrenia[J]. J Psychopharmacol. 2014,28(7):686-690.
- [45] Linsambarth S, Jeria A, Avirame K, et al. Deep Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia: Beyond an Antidepressant Effect[J]. The journal of ECT, 2019,35(4):46-54.
- [46] 陈天意,刘登堂,介勇,等.重复经颅磁刺激应用于精神分裂症的阴性症状[J].国际精神病学杂志,2020,47(2):233-235.