

超低频经颅磁刺激对精神分裂症阴性症状的影响

吴江

(武汉市优抚医院, 武汉 430023)

【摘要】 目的:探讨超低频经颅磁刺激(ILF-TMS)对慢性精神分裂症患者阴性症状的影响及安全性。方法:慢性精神分裂症阴性症状住院患者50例,对照组(25例)接受ILF-TMS的伪刺激并继续使用临床常规药物(奥氮平)治疗,观察组(25例)在原治疗方案上联合超低频经颅磁刺激治疗(ILF-TMS)2周,比较两组患者治疗效果及不良反应情况。结果:观察组在治疗结束后第4、8、12周末PANSS总分、阴性因子分、一般精神病理症状总分较治疗前均明显降低($P<0.05$),且阴性因子分在治疗后第8、12周末时较对照组明显下降($P<0.05$);对照组阴性因子分仅在治疗后第4周末时一过性降低($P<0.05$);观察组治疗后第4、8、12周末社会功能评定量表总分明显低于对照组($P<0.05$);两组患者均未发生严重不良反应。结论:ILF-TMS联合常规药物治疗可显著改善精神分裂症的阴性症状及社会功能,安全性好。

【关键词】 超低频经颅磁刺激; 阴性症状; 安全性

中图分类号: R395.2

DOI: 10.16128/j.cnki.1005-3611.2018.01.021

Effect of Infra-low Frequency Transcranial Magnetic Stimulation on Negative Symptoms of Schizophrenia

WU Jiang

Department of Psychiatry, Youfu Hospital, Wuhan 430023, China

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy and safety of Infra-Low Frequency Transcranial Magnetic Stimulation (ILF-TMS) in the treatment of negative symptoms of schizophrenia. Methods: 50 chronic schizophrenia inpatients with negative symptoms were divided into observation group and control group, 25 patients in each group. Patients in the control group received conventional drug therapy, meanwhile, patients in the observation group combined with infra low frequency transcranial magnetic stimulation. After continuous treatment for 14 days, data of the two groups of patients with therapeutic effect and adverse reactions or complications occurrence was analyzed. Results: At the ends of the 4th, 8th and 12th weeks after the treatment, the total score of PANSS, the positive factor score, negative factor score, general psychopathology score and PSP score decreased significantly($P<0.05$) in two groups. The positive factor score between the two groups have no difference($P<0.05$). Compared with the control group, total score of PANSS, negative factor score, general psychopathology score were significantly lower in the observation group($P<0.05$) at the end of the 12th weeks after the treatment. And compared with the control group, the PSP score was significantly lower in the observation group($P<0.05$) at the ends of the 4th, 8th and 12th weeks after the treatment. No serious adverse reaction occurred in both groups. Conclusion: The ILF-TMS can significantly improve negative symptoms of schizophrenia. The medical treatment combined with ILF-TMS also can help to improve the social function of schizophrenia with negative symptoms.

【Key words】 Infra-Low Frequency Transcranial Magnetic Stimulation; Negative symptoms; Safety

阴性症状是精神分裂症的核心症状,常常表现为漠不关心、表情呆板、情感平淡、表达减弱、行为活动减少、动机缺乏、愉悦感缺乏等,其临床治疗难度大,患者社会功能严重受损,影响其生活质量,增加功能性疾病,预后往往更差^[1],甚至导致高度精神残疾^[2]。精神分裂症患者长期住院不能回归社会的重要原因之一就是阴性症状^[3],但针对精神分裂症阴性症状的特异性药物尚缺乏,目前重复经颅磁刺激技术(rTMS)在精神科领域已广泛应用,以往rTMS治疗精神分裂症阴性症状的参数多采用高频,疗效不一致。本研究采用超低频经颅磁刺激(Infra-Low

Frequency Transcranial Magnetic Stimulation, ILF-TMS)技术,依据脑电超慢电位与神经化学振荡之间的对应关系,在毫赫兹范围内通过磁场在脑中产生感应电流,形成“生物共振效应”,平衡脑内递质功能。旨在探讨ILF-TMS治疗精神分裂症阴性症状的疗效与安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2014年4月至2016年10月武汉市优抚医院精神科收治的慢性精神分裂症阴性症状住院患者52例,其中有2例在未分组前自动退出未纳入研究,

【基金项目】 武汉市卫生计生科基金资助项目(WX17D48)

50例作为研究对象。

入组标准为:患者为年龄在18至60周岁的住院病人,性别不限,女性患者要求已采取避孕措施,尿妊娠试验阴性;符合国际疾病分类第10版(ICD-10)精神分裂症临床诊断标准,病程>2年;入组患者的阳性症状因子总分<24分,阴性症状因子总分≥20分,阴性症状条目中至少有一项大于4分,阴性症状因子总评分在近2周内波动<10%^[4];入组前持续使用奥氮平治疗2月以上,且治疗剂量稳定,ILF-TMS治疗期间维持原药物治疗方案;经医院伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

共同排除标准:ILF-TMS治疗禁忌症者;装有心脏起搏器、金属植入或佩戴助听器者;与其他轴I重型精神障碍共病;合并有严重躯体性疾病,包括严重心脑血管疾病、肝肾功能异常、恶性肿瘤、癫痫发作史;合并有明显的自杀倾向或危及他人风险者;1个月内进行电休克治疗(ECT)或接受长效抗精神病药物治疗;ILF-TMS治疗前实验室辅助检查(包括血常规、血生化、心电图、脑电图)明显异常者。

符合入组标准并签订知情同意书患者共50例,按男女组别使用随机数字表法分成观察组和对照组各25例。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组患者继续接受非典型抗精神病药物奥氮平治疗,服用剂量与方法维持不变,伴有失眠、焦虑症状患者可加服阿普唑仑进行治疗。同时接受假性超低频经颅磁刺激(伪刺激),要求患者在接受磁刺激治疗时,设置主机治疗参数、治疗时间及方法等均与观察组一致。操作人员将治疗帽调整到合适高度后,断开连接治疗帽的主电缆线,使主机在正常工作时并不能产生实际的刺激作用于大脑。在实验过程中,除操作者所有评估人员及接受治疗者均不知晓分组情况。观察组患者药物治疗方案同对照组,并在此基础上进行真性超低频经颅磁刺激(ILF-TMS)。采用深圳康立高科技有限公司提供的KF-10型超低频经颅磁刺激仪。该仪器由磁场发生器和控制器两部分组成,磁场发生器(治疗帽)为圆筒状空仓结构,水平放置,直径约9cm,长约28cm,外周由亥姆霍兹线圈环形包裹^[5],工作时最大输出磁场强度为500GS(0.05T),可产生超低频电磁场频率低于0.2Hz。治疗时磁场发生器置于患者头顶并向全脑施加磁场,距离头皮2cm左右,刺激强度设定为500GS,刺激频率<0.2HZ。每次治疗共20min,连续治疗14天。

1.2.2 研究工具 ①阳性与阴性症状量(PANSS):主要包括阳性症状因子(POS)和阴性症状因子(NEG)分量表,还有一般精神病理症状(GPS)、附加症状量表组成。PANSS每项症状条目采用1~7级评分法,从无症状至极为严重,总分越高则表示患者的病情程度越严重^[6]。②个人与社会表现量表(PSP)^[7]:包括四个维度:社会中有用的活动、个人和社会的关系、自我照料、干扰和攻击行为。采用六级评分方法,根据严重程度对应的分为无、轻度、中度、偏重、重度、极重,满分为100分,共分为10个评分区间,根据4个领域的评定结果,确定被试者的PSP总分,总分越高提示患者社会功能就越好。③治疗副反应量表(TESS):包括34项症状归纳为6组,每项症状依据递增原则进行逐级评定,严重程度评定症状的严重水平,0分指无该症状,1分指可疑或极轻,病人稍烦恼,但不影响功能评为2分,病人感到不适,有影响但不严重则评3分,如果严重影响患者功能则按4分记录。同时记录不良反应发生后采取的措施,采取措施栏从无需处理到终止治疗分7个等级。评定后分值累加,分值越高,说明副反应越大,反之越小。④一般人口学资料表:自制的人组筛查表,包含姓名、性别、婚姻、文化程度、既往治疗史等信息。⑤辅助检查:清晨6点30分分别采集患者的空腹血标本,进行血常规、血生化检查,同时进行心电图及脑电图检查。

1.3 评估方法

治疗前(基线)、治疗结束后4、8、12周末,评定PANSS评分和PSP评分变化及辅助检查结果。TESS评定ILF-TMS两组患者治疗过程中及治疗后12周内的不良反应或并发症发生情况。

1.4 统计学处理

应用SPSS 19.0中文版进行相关统计学分析。一般数据采用描述性统计,计量资料组间采用 t 检验,应用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料组间采用 χ^2 检验。

2 结 果

观察组、对照组各25例,两组患者年龄、性别、病程及治疗前PANSS评分等临床基线资料比较无显著差异($P>0.05$),见表1。

2.1 两组患者治疗前后PANSS总分比较结果

两组患者治疗后第4、8、12周末时PANSS总分较治疗前(基线)均明显降低, $P<0.05$,差异具有统计学意义。结果见表2。

组间比较结果显示,两组患者在治疗前PANSS总分比较无显著差异, $P>0.05$, 治疗后第4、8周末两组PANSS总分无显著性差异, 12周末时观察组患者PANSS总分明显低于对照组。结果见表2。

表1 两组患者人口学统计资料、基线评分的比较[$(\bar{x}\pm s)$ 或例(%)]

	观察组(n=25)	对照组(n=25)	P值
性别(男/女)	13/12	12/13	0.823
年龄	39.65±11.12	40.20±10.64	0.487
首次发病年龄	22.45±5.34	24.01±3.97	0.505
病程(月)	189.01±25.56	201.89±26.21	0.772
阳性家族史	4(16)	5(20)	0.323
婚姻状态			0.825
未婚	5(20)	7(28)	
已婚	8(32)	7(28)	
离异	10(40)	8(32)	
丧偶	2(8)	3(12)	
文化程度			0.438
小学	6(24)	5(20)	
初中	11(44)	12(48)	
高中	6(24)	4(16)	
大专及以上	2(8)	4(16)	
PSP总分	30.02±7.94	32.21±7.45	0.997
PANSS总分	70.36±11.92	68.56±12.59	0.176
阳性量表分	13.56±6.34	12.46±7.21	0.154
阴性量表分	26.39±8.67	25.38±8.87	0.159
一般精神病理量表分	30.95±5.05	29.36±5.73	0.497

表2 两组患者治疗前后PANSS总分比较结果

	观察组	对照组	t	P
治疗前	70.36±11.92	68.56±12.59	0.952	>0.05
治疗后4周	65.71±13.30*	64.79±10.55*	0.356	>0.05
治疗后8周	63.15±12.29*	64.32±11.25*	-0.314	>0.05
治疗后12周	60.30±9.52*	65.12±7.98*	2.899	<0.05

注: *与治疗前比较, $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后阳性因子评分结果

两组患者治疗后第4、8、12周末时PANSS阳性因子评分均较治疗前无明显改善。见表3。

组间比较结果显示, 两组患者治疗后第4、8、12周末时PANSS阳性因子评分无显著差异, $P>0.05$, 见表3。

表3 两组患者治疗前后PANSS阳性因子(POS)评分比较结果

	观察组	对照组	t	P
治疗前	13.56±6.34	12.46±7.21	0.998	>0.05
治疗后4周	12.59±6.13	12.04±6.12	0.453	>0.05
治疗后8周	12.76±5.29	12.91±4.92	0.196	>0.05
治疗后12周	12.42±4.79	12.69±5.74	0.105	>0.05

2.3 两组患者治疗前后阴性因子评分结果

观察组患者治疗后第4、8、12周末时PANSS阴

性因子均较治疗前明显降低。对照组在治疗后第4周末PANSS阴性因子分明显下降($P<0.05$), 第8、12周末时与基线比较无统计学上的差异。见表4。

组间比较结果显示, 治疗前两组PANSS阴性症状无显著性差异, 治疗后第8、12周末时观察组PANSS阴性因子明显低于对照组, 见表4。

表4 两组患者治疗前后PANSS阴性因子(NEG)比较结果

	观察组	对照组	t	P
治疗前	26.39±8.67	25.38±8.87	1.559	>0.05
治疗后4周	24.26±7.34*	24.07±7.80*	0.098	>0.05
治疗后8周	22.97±7.50*	24.85±7.99	-1.995	<0.05
治疗后12周	20.02±8.32*	25.01±8.62	-3.796	<0.05

注: *与治疗前比较, $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后一般精神病理症状比较

两组患者治疗后第4、8、12周末时一般精神病理症状总分均较治疗前明显降低, $P<0.05$, 差异具有统计学意义。结果见表5。

组间比较结果显示, 两组患者治疗前一般精神病理总分比较无显著差异, $P>0.05$, 治疗后第4、8、12周末时观察组与对照组患者一般精神病理总分(GPS)无显著性差异, $P>0.05$ 。结果见表5。

表5 两组患者治疗前后一般精神病理症状总分(GPS)比较结果

	观察组	对照组	t	P
治疗前	30.95±5.05	29.36±6.73	1.584	>0.05
治疗后4周	29.12±5.26*	28.44±6.01*	0.977	>0.05
治疗后8周	28.73±4.89*	27.84±5.95*	1.120	>0.05
治疗后12周	27.17±5.12*	26.29±6.62*	0.973	>0.05

注: *与治疗前比较, $P<0.05$

2.5 两组患者治疗前后社会功能评定量表(PSP)评分结果比较

两组患者在治疗后第4、8、12周末时社会功能评定量表评分均较治疗前明显升高, $P<0.05$, 差异具有统计学意义。结果见表6。

组间比较结果显示, 两组患者治疗前社会功能评定量表评分相比差异无统计学意义($P>0.05$), 治疗后第4、8、12周末时观察组与对照组的社會功能评定量表评分比较均有统计学意义($P<0.05$)。结果见表6。

表6 两组患者治疗前后PSP评分比较结果

	观察组	对照组	t	P
治疗前	30.02±7.94	32.21±7.45	-2.913	>0.05
治疗后4周	39.91±8.52*	35.54±9.90*	3.459	<0.05
治疗后8周	44.17±7.57*	38.32±9.59*	6.839	<0.05
治疗后12周	49.05±6.76*	39.76±8.30*	11.566	<0.05

2.6 两组患者不良反应发生率比较

本研究入组的患者未出现脱落病例,在基线期、ILF-TMS治疗后的4、8、12周末进行血常规、血生化及心电图检查未发现显著性差异改变,其中在治疗后第4周末对所有患者进行脑电图检查,未发现阳性病例(明显异常脑电波),直至随访观察到治疗后12周末未见癫痫发作者。

治疗后第12周末TESS评定显示:观察组中体重增加>1分11例,活动减退>1分7例,嗜睡>1分6例,失眠>1分0例,头昏和昏厥>1分7例,头痛>1分3例,便秘>1分2例;对照组中体重增加>1分7例,活动减退>1分10例,嗜睡>1分9例,失眠>1分0例,头昏和昏厥>1分9例,头痛>1分4例,便秘>1分6例。

观察组在治疗后1周内增加4例一过性轻度头痛头昏者,未经处理,随治疗继续自行缓解。

3 讨 论

精神分裂症是一种高致残性精神疾病,主要使用抗精神病药物治疗,而以阴性症状为主的精神分裂症患者,其精神残疾的风险明显高于单纯精神分裂症。临床上使用第二代抗精神病类药物对精神分裂症的阴性症状有一定改善,但仍会残存阴性和情感症状^[8]。

临床亟需探讨疗效及安全性较高的治疗手段^[9],其中重复经颅磁刺激治疗(rTMS)作为一种物理治疗方法,在美国食品药品监督管理局已被批准应用,并主要针对药物治疗效果较差或无效的难治性抑郁患者^[10]。近年rTMS更多的被应用于精神分裂症的研究中。重复经颅磁刺激技术利用磁场作用于中枢神经系统皮层,调控脑组织代谢和电生理平衡^[11],可能会对精神分裂症的阴性症状产生影响。Schneider等^[12]采用高频rTMS(10HZ)治疗,发现阴性症状量表评分(SANS)下降;Cordes等^[13]采用运动阈值110%,刺激频率为10HZ的rTMS治疗,结果认为10HZ治疗可明显改善阴性症状。这些研究基本都集中在高频rTMS(1-20HZ)这一刺激频率对患者进行治疗,极少在超低频(<0.2HZ)范围进行研究。ILF-TMS研究领域多集中在焦虑、抑郁等患者身上。姚立萍等^[14]采用ILF-TMS对40例患者治疗2周后发现可以改善患者的焦虑症状。张焯等^[15]采用ILF-TMS治疗强度400高斯,治疗时间为2周,予以GABA/DA/NE的刺激模式对首发抑郁症患者进行治疗,结果证实了超低频磁刺激的安全性及对首发抑郁症患者的病情有改善作用,且不损害患者的认知

功能。

本研究采用超低频经颅磁刺激2周治疗精神分裂症阴性症状,研究发现对照组在进行伪刺激后第4周末阴性因子分较基线值有显著下降,随后的8周、12周末这种差异消失,表明ILF-TMS治疗过程中存在安慰剂效应,这与石川等^[16]认为rTMS治疗精神分裂症阴性症状时存在安慰剂效应的观点一致。而且PANSS总分、一般精神病理症状也较基线存在显著下降。可能与患者使用奥氮平药物的持续效应相关。

本研究随访进行了12周,较众多相关研究随访时间要长,在治疗后第8、12周末观察组在阴性因子评分上发现超低频经颅磁刺激对阴性症状改善的持续性,这可能与阴性症状患者其神经的可塑性改变更需要时间,与张志娟等^[17]人的观点一致。

本研究入组的患者在基线期、ILF-TMS治疗后的4、8、12周末进行血常规、血生化及心电图检查未发现显著改变,其中在治疗后第4周末对所有患者进行脑电图检查,未发现阳性病例(明显异常脑电波),直至随访观察到治疗后12周末未见癫痫发作者。观察组在ILF-TMS治疗后1周内增加4例一过性轻度头痛头昏者,该4例患者未经处理,随治疗继续症状自行缓解,可见ILF-TMS治疗精神分裂症患者安全系数高,不良反应少。

精神分裂症阴性症状是导致精神残疾的重要原因之一,社会功能的恢复程度是评价预后的重要指标,本研究表明ILF-TMS治疗以阴性症状为主的精神分裂症患者,能较好的促进患者社会功能的改善,具有临床推广价值。

参 考 文 献

- 1 胡琼月,张永东,田博.精神分裂症阴性症状的研究进展.神经疾病与精神卫生,2016,16(3):361
- 2 Schiffezyk Claudia, Romero Barbara, Jonas Christina, et al. Generic quality of life assessment in dementia patients: a prospective cohort study. BMC Neurology, 2010, 10(1): 1-8
- 3 Stern Peter. Early signs of dementia. Science, 2015. 350
- 4 王岳锋,吕斌军,滕军波,等.重复经颅磁刺激治疗对精神分裂症阴性症状的疗效及安全性研究.浙江中西医结合杂志,2015,25(4):331
- 5 林广勇,石海杉,刘巍,等.超低频磁场基于ERK信号通路介导促进骨髓间充质干细胞向神经元样细胞分化.中华神经医学杂志,2016,15(2):109-116
- 6 肖春玲,范振宏,崔界峰,等.阳性和阴性症状量表的新5因子模型.中国心理卫生杂志,2015,29(4):264-266
- 7 Morosini PL, Magtiano L, Brambilla L, et al. DeveloPment,

- reliability and Acceptability of A new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scand*, 2000, 101: 323-329
- 8 Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry(WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, Part I: acute treatment of schizophrenia. *World J Biol Psychiatry*, 2005, 6: 132-191
 - 9 刘艳华, 王丽娜, 边艳辉, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对于老年痴呆患者的认知能力与精神行为症状的影响. *国际精神病学杂志*, 2017, 44(2): 264
 - 10 George MS, Lisanby D, WM McDonald, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*, 2010, 67: 507-516
 - 11 Babiloni C, Infarinato F, Aujard F, et al. Effects of pharmacological agents, sleep deprivation, hypoxia and transcranial magnetic stimulation on electroencephalographic rhythms in rodents: Towards translational challenge models for drug discovery in Alzheimer's disease *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(3): 437-451
 - 12 Schneider AL, Schneider TL, Stark H. Repetitive transcranial magnetic stimulation(TMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4-week randomized placebo controlled study. *Brain Stimul*, 2008, 1(2): 106-111
 - 13 Cordes J, Falkai P, Guse B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of negative symptoms in residual schizophrenia: rationale and design of a sham-controlled, randomized multicenter study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 259(suppl 2): S189-S197
 - 14 姚立萍, 周碧英, 赵红, 等. 超低频经颅磁刺激对焦虑症的疗效. *四川精神卫生*, 2013, 26(4): 317-319
 - 15 张焯, 黄国平, 李跃, 等. 重复超低频经颅磁刺激对首发抑郁患者的早期疗效及认知功能影响的初步分析. *四川精神卫生*, 2013, 26(1): 38-41
 - 16 Shi C, Yu X, Cheung EF, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res*, 2013, 215(3): 505-513
 - 17 张志娟, 张新凯, 李惠. 重复经颅磁刺激治疗精神分裂症阴性症状的随机双盲研究. *上海精神医学*, 2010, 22(5): 262-265

(收稿日期:2017-06-26)

(上接第62页)

参 考 文 献

- 1 Egan MF, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, 2003, 112: 257-269
- 2 张海芳. 犯罪青少年生活方式与家庭环境关系. *中国公共卫生*, 2013, 1: 28-30
- 3 Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, et al. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism is associated with sense of coherence in a non-clinical community sample of 7335 adults. *Journal of Psychiatric Research*, 2007, 41: 707-710
- 4 Bueller JA, Aftab M, Sen S, et al. BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biological Psychiatry*, 2006, 59: 812-815
- 5 Suominen S, Helenius H, Blomberg H, et al. Sense of coherence as a predictor of subjective state of health-Results of 4 years of follow-up of adults. *Journal of Psychosomatic Research*, 2001, 50: 77-86
- 6 Ebert SA, Roth DL, Tucker DC. Psychological resistance factors as predictors of general health status and physical symptom reporting *Psychology, Health & Medicine*, 2002, 7: 363-375
- 7 Lyons WE, Mamounas LA, Ricaurte GA, et al. Brain derived neurotrophic factor-deficient mice develop aggressiveness and hyperphagia in conjunction with brain serotonergic abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America*, 1999, 96: 15239-15244
- 8 Tsai SJ, Liao DL, Yu YW, et al. A study of the association of (Val66Met) polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene with alcohol dependence and extreme violence in Chinese males. *neuroscience letters*, 2005, 381: 340-343
- 9 Nilsson KW, Comasco E, Hodgins S, et al. Genotypes do not confer risk for delinquency but rather alter susceptibility to positive and negative environmental factors: gene-environment interactions of BDNF Val66Met, 5-HTTLPR, and MAOA-uVNTR. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014, 18: 1-10

(收稿日期:2017-05-31)