

超低频经颅磁刺激联合利培酮对 女性精神分裂症的疗效

姚 静,刘从敏,吴林林,赵思柔,雷兴旺,雷 蕾
(四川省精神卫生中心,四川 绵阳 621000)

【摘要】 目的 探讨超低频经颅磁刺激联合利培酮对女性精神分裂症患者的疗效。**方法** 将 2012 年 8 月 - 2014 年 4 月在某省精神卫生中心就诊的符合研究标准的 60 例女性精神分裂症患者按随机数字表法分为研究组(超低频经颅磁刺激联合利培酮治疗, $n=30$)和对照组(单用利培酮治疗, $n=30$)。于治疗前、治疗第 11 天、治疗 1 月时采用阳性和阴性症状量表(PANSS)对所有患者进行评定。**结果** 两组治疗第 11 天、1 月时的 PANSS 总评分及各分量表评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。治疗第 11 天时,研究组的阳性症状量表和幻觉评分均低于对照组($t=2.09, P=0.04; t=2.36, P=0.02$);治疗 1 月时,两组 PANSS 总评分及各分量表评分差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。**结论** 超低频经颅磁刺激联合利培酮对女性精神分裂症患者症状的改善在短期内优于单用利培酮,但其优势并不持久。

【关键词】 超低频经颅磁刺激;精神分裂症;阳性和阴性症状量表

中图分类号:R749.3 文献标识码:A doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.03.013

Efficacy of ultra - low frequency transcranial magnetic stimulation combined with risperidone on female schizophrenia

Yao Jing, Liu Congmin, Wu Linlin, Zhao Sirou, Lei Xingwang, Lei Lei
(Sichuan Mental Health Center, Mianyang 621000, China)

【Abstract】 Objective To explore the efficacy of ultra - low frequency transcranial magnetic stimulation combined with risperidone on the patients with schizophrenia. **Methods** A total of 60 female patients with schizophrenia who met the study standards from a center of mental health in August 2012 - April 2014 were included in the study. All patients were randomly divided into study group (ultra - low frequency transcranial magnetic stimulation combined with risperidone treatment, $n=30$) and control group (single risperidone treatment, $n=30$). All patients were assessed by Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) before treatment, 11 days and 1 month after treatment. **Results** After treatment for 11 days and 1 month, the PANSS total score and each subscale score were lower than those before treatment, the differences were statistical significance (all $P<0.01$). After treatment 11 days, the scores of positive symptom scale and hallucination in the study group were lower than those in the control group ($t=2.09, P=0.04; t=2.36, P=0.02$). After treatment 1 month, the PANSS total score and each subscale score were not statistical difference between two groups (all $P>0.05$). **Conclusion** Risperidone combined with ultra - low frequency transcranial magnetic stimulation is more effective than single risperidone treatment for the female schizophrenia in a short term, but the advantage is not in a long time.

【Keywords】 Ultra - low frequency transcranial magnetic stimulation; Schizophrenia; Positive and Negative Syndrome Scale

目前使用的抗精神病药物大多对精神分裂症患者的血脂、血糖、催乳素、体重有不同程度的影响,尤其在女性患者中,这些药物副反应极大地影响了她们对药物治疗的依从性。寻找新的治疗方式以增强抗精神病药物的疗效并有效地减少药物副反应已被越来越多的研究者所关注。经颅磁刺激具有无痛、无损伤和对人体安全等优点,在精神学科的科研和临床领域得到较多应用。超低频经颅磁刺激被认为有可能成为替代传统经颅脉冲磁刺激的更为安全的经颅磁刺激方式^[1-2]。超低频经颅磁刺激通过产生超低频的非脉冲磁场,使脑中产生超低频的感生电流,对慢突触后电位进行调节,从而调节突触的功效,达到调节大脑功能的目的^[2]。王丹等^[3]采用超低频经颅磁刺激治疗抑郁症,发现药物联合超低频

万方数据

经颅磁刺激对抑郁症的疗效劣于单纯药物治疗。目前有关于重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)治疗精神分裂症的研究,但尚无超低频经颅磁刺激治疗精神分裂症的研究报道。利培酮是治疗精神分裂症的常用药物,疗效较好,但其对女性患者体重、激素水平等的影响也较明显。本研究探讨利培酮联合超低频经颅磁刺激对女性精神分裂症患者的临床疗效及安全性,为精神分裂症的治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

以 2012 年 8 月 - 2014 年 4 月于某省精神卫生中心门诊或住院的精神分裂症患者为研究对象。纳

入标准:①符合美国精神病学学会《精神障碍诊断与统计手册(第4版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, DSM-IV)精神分裂症诊断标准;②女性,年龄18~45岁;③未服用抗精神病药物或停用抗精神病药物至少3个月;④自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:①患严重躯体疾病者;②无法配合治疗者。符合入组标准且不符合排除标准共60例,采用随机数字表法分为研究组和对照组各30例。所有入组患者及其家属均签署知情同意书,本研究经该单位伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

两组患者均于入组次日接受利培酮治疗,初始剂量1 mg/d,第4天加至2 mg/d,第11天增至3 mg/d,此后根据病情调整为3~6 mg/d。两组均治疗1个月。治疗过程中若患者出现睡眠差,可加用阿普唑仑0.4~0.8 mg/d;若出现锥体外系副反应则加用苯海索2~6 mg/d。研究组在此基础上联合超低频经颅磁刺激治疗,采用KF-10超低频(0.2 Hz)经颅磁刺激仪(深圳康立公司),给予参数设置为 γ -氨基丁酸治疗刺激500Gs,30 min/次,每天1次,共10次。

1.3 研究工具

采用阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)评定患者精神症状严重程度。该量表包括阳性症状量表、阴性症状量表和一般精神病理量表,共30项。其中阳性症状量表包含妄想、联想散漫、幻觉、兴奋、夸大、猜疑/被害、敌对性7项;阴性症状量表包含情感迟钝、情绪退缩、情感交流障碍、被动/淡漠(社交退缩)、抽象思维困难、交谈缺乏自发性和流畅性、刻板思维7项;一般精神病理量表包含关注身体健康、焦虑、自罪感、紧张、装相和作态、抑郁、动作迟缓、不合作、不寻常思维内容、定向障碍、注意障碍、判断和自知力缺乏、意志障碍、冲动控制障碍、先占观念、主动回避社交16项。各条目均采用7级评分法:1分为无,2分为很轻,3分为轻度,4分为中度,5分为偏重,6分为重度,7分为极重度。总评分为30个项目评分总和,总评分越高,症状越严重。用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定治疗的不良反应,该量表共34项症状,根据症状严重程度评分,0分为无,1分为可疑或极轻,2分为轻度,3分为中

万方数据

度,4分为重度,评分 ≥ 2 分的项目视为不良反应。

1.4 测评方法

由4名具有5年以上精神科执业经验的医师在门诊和住院病房按入组和排除标准筛查患者。入组当天、治疗第11天及1月时对两组进行PANSS评定,每次耗时约30 min;治疗1月时进行TESS评定。所有患者均在统一的安静检查室由经过统一培训的精神科医师进行评定,量表评定的一致性检验组内相关系数ICC(Intraclass Correlation Coefficient) >0.85 。

1.5 统计方法

采用SPSS 19.0进行统计分析。两组年龄、病程、药物剂量、PANSS评分比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较用连续性校正的 χ^2 检验,两组不同时点PANSS评分比较采用重复测量方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

研究组共26例完成所有治疗及评估,3例因疗效不佳、1例因头晕退出;对照组共28例完成所有治疗及评估,2例因疗效不佳退出。研究组与对照组退出率差异无统计学意义($P>0.05$)。两组年龄、病程和治疗1月时的药物剂量差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表1。

2.2 两组 PANSS 评分比较

两组治疗第11天、1月时的PANSS总评分及各分量表评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。治疗第11天,研究组阳性症状量表评分低于对照组($t=2.09, P=0.04$),PANSS总评分及其他分量表评分两组差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表2。两组治疗第11天、1月时的阳性症状量表各条目评分均低于治疗前,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。治疗第11天,研究组阳性症状量表中的幻觉评分低于对照组($t=2.36, P=0.02$),该分量表其他项目评分两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.3 两组不良反应比较

两组不良反应构成及各不良反应发生率比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。见表4。

表 1 两组一般资料比较

组 别	年龄(岁)	病程(年)	药物剂量(mg/d)	退出率
研究组(<i>n</i> = 26)	32.05 ± 13.58	6.31 ± 3.79	4.10 ± 1.62	13.33%
对照组(<i>n</i> = 28)	31.22 ± 14.03	5.74 ± 4.25	4.53 ± 1.78	6.67%
<i>t</i> / χ^2	0.22	0.52	0.93	0.19
<i>P</i>	0.82	0.61	0.36	0.67

表 2 两组 PANSS 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组 别	时 间	PANSS 评分			
		阳性症状量表	阴性症状量表	一般精神病理量表	总评分
研究组 (<i>n</i> = 26)	治疗前	31.52 ± 10.13	19.90 ± 11.51	49.25 ± 18.44	99.99 ± 19.54
	治疗 11 天	19.77 ± 9.83 ^a	17.53 ± 10.64	34.56 ± 16.22	72.07 ± 15.93
	治疗 1 月	15.69 ± 9.21	13.37 ± 8.40	26.51 ± 17.69	55.06 ± 14.61
对照组 (<i>n</i> = 28)	治疗前	33.94 ± 11.15	20.02 ± 15.87	46.50 ± 20.23	101.06 ± 20.19
	治疗 11 天	25.61 ± 10.58	17.99 ± 9.46	33.47 ± 17.51	76.19 ± 16.37
	治疗 1 月	16.50 ± 8.39	14.51 ± 9.23	26.45 ± 19.25	56.91 ± 16.03
<i>F</i> ₁		18.55	11.32	9.22	47.28
<i>P</i> ₁		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>F</i> ₂		20.84	8.53	8.00	44.13
<i>P</i> ₂		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: PANSS, 阳性和阴性症状量表; *F*₁, *P*₁ 为研究组治疗前后比较; *F*₂, *P*₂ 为对照组治疗前后比较; 两组同期比较, ^a*P* < 0.05

表 3 两组 PANSS 阳性症状量表评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组 别	时 间	PANSS 阳性症状量表评分						
		妄想	联想散漫	幻觉	兴奋	夸大	猜疑/被害	敌对性
研究组 (<i>n</i> = 26)	治疗前	4.92 ± 1.13	4.88 ± 2.09	4.13 ± 2.04	4.00 ± 1.25	4.53 ± 1.82	5.22 ± 2.01	4.87 ± 2.21
	治疗 11 天	4.17 ± 1.61	3.97 ± 1.68	2.51 ± 1.82 ^a	3.61 ± 2.06	3.57 ± 1.59	4.26 ± 2.57	3.62 ± 2.05
	治疗 1 月	2.89 ± 1.21	3.05 ± 1.40	2.64 ± 2.01	2.12 ± 2.32	2.97 ± 2.00	3.47 ± 1.36	2.80 ± 1.37
对照组 (<i>n</i> = 28)	治疗前	5.14 ± 1.45	4.91 ± 1.80	4.92 ± 2.36	4.22 ± 1.73	4.96 ± 1.89	5.20 ± 1.98	4.99 ± 1.77
	治疗 11 天	4.01 ± 1.58	4.07 ± 1.33	3.59 ± 2.04	3.95 ± 1.54	3.62 ± 2.07	4.30 ± 2.01	3.91 ± 1.46
	治疗 1 月	2.59 ± 1.66	3.12 ± 1.29	3.03 ± 1.90	3.11 ± 1.58	2.89 ± 2.01	3.66 ± 2.74	3.13 ± 2.12
<i>F</i> ₁		15.41	7.14	5.49	6.86	4.91	4.79	7.73
<i>P</i> ₁		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
<i>F</i> ₂		18.65	14.93	5.93	3.58	7.89	3.25	7.51
<i>P</i> ₂		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注: PANSS, 阳性和阴性症状量表; *F*₁, *P*₁ 为研究组治疗前后比较; *F*₂, *P*₂ 为对照组治疗前后比较; 两组同期比较, ^a*P* < 0.05

表 4 两组不良反应比较(例)

组 别	嗜睡	静坐不能	震颤	恶心呕吐	视物模糊	便秘	流涎	头晕	失眠	心电图异常	血象异常	肝功异常
研究组(<i>n</i> = 26)	5	1	3	2	6	2	0	6	3	2	1	2
对照组(<i>n</i> = 28)	7	1	6	1	4	2	1	4	5	4	1	3
χ^2	0.26	0.45	0.37	0.20	0.23	0.01	0.23	0.23	0.07	0.11	0.45	0.01
<i>P</i>	0.61	0.96	0.54	0.65	0.63	0.97	0.97	0.63	0.78	0.74	0.50	0.96

3 讨 论

目前普遍采用的脉冲磁场刺激方式强行引起冲
万方数据

动传导,与大脑的生理状况有较大差异,使其效果受到争议^[4]。超低频经颅磁刺激仪并不直接刺激神经细胞产生动作电位,不会打乱神经细胞本身的生

理节律,而是对神经细胞产生的动作电位效率进行调节,有目的、精细地对大脑某项功能进行调节^[1-2]。

本研究结果显示,治疗后,两组 PANSS 总评分及各分量表评分均低于治疗前(P 均 <0.01),提示超低频经颅磁刺激联合利培酮和单用利培酮治疗均能有效改善精神分裂症的精神症状;两组不良反应发生率差异无统计学意义,表明超低频经颅磁刺激不增加不良反应。治疗 11 天时,研究组的阳性症状量表及幻觉评分均低于对照组,差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。既往有研究者提出,针对精神分裂症谱系障碍的幻觉,rTMS 是一种安全有效的治疗方式^[5]。Aleman 等^[6]对 10 个应用 rTMS 辅助治疗幻觉的研究进行 Meta 分析,发现 rTMS 联合抗精神病药物可有效治疗精神分裂症的幻觉,效应值是 0.76。Fitzgerald 等^[7]的研究显示,低频 rTMS 可改善精神分裂症患者的幻听症状。Ray 等^[8]的研究结果提示,高频 rTMS 治疗后再给予低频 rTMS 和单纯 rTMS 治疗对精神分裂症患者的幻听症状均有效,但前者疗效优于后者。但也有研究者持相反意见,认为 rTMS 对难治性幻听无效^[9-10]。Kim 等^[11]研究发现,在颞顶区或 Broca 区进行双侧低频或高频经颅磁刺激均未改善精神分裂症患者的幻听症状。本研究结果显示在治疗 11 天时,研究组的幻觉评分低于对照组($t=2.36,P=0.02$),而在治疗 1 月时两组幻觉评分差异无统计学意义,提示超低频经颅磁刺激治疗可能在短期内对患者的幻觉症状有一定改善,但其作用并不持久。Prikryl 等^[12]报道了 22 例以阴性症状为主的精神分裂症患者接受 3 周的 rTMS 干预后,患者阴性症状明显改善,阴性症状量表评分较治疗前降低 50%。Dlabac-de 等^[13]的一项 Meta 分析显示,经颅磁刺激是治疗精神分裂症阴性症状一种很有潜力的方法。但本研究并未发现利培酮联用超低频经颅磁刺激治疗比单用利培酮治疗对精神分裂症患者的阴性症状更有效,这可能是因为本研究中采用的是超低频经颅磁刺激,而在经颅磁刺激治疗阴性症状有效的研究中,研究者多采用高频经颅磁刺激^[14-15]。

综上所述,利培酮联合超低频经颅磁刺激与单用利培酮治疗均可改善女性精神分裂症患者的精神症状,联合治疗对患者的阳性症状,尤其是幻觉的改善作用优于单用利培酮治疗,但作用并不持久,提示是否可适当延长超低频经颅磁刺激治疗的疗程以提高疗效。但本研究样本量偏小,物理治疗时间较短,且研究指标较为单一,今后可扩大样本量,延长超低频经颅磁刺激的治疗时间,并结合神经内分泌指标或脑影像学指标等进行深入分析。

参考文献

[1] Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation : neurophysio-
万方数据

logical applications and safety [J]. Brain Cogn, 2002, 50 (3) : 366 - 386.

[2] 徐建兰, 徐晓雪, 蔡青, 等. 连续多次 γ -氨基丁酸和多巴胺特征重复超低频经颅磁刺激对大鼠脑内神经递质功率的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25 (2) : 127 - 130.

[3] 王丹, 文红, 黄国平. 超低频经颅磁刺激对抑郁症的疗效 [J]. 四川精神卫生, 2013, 26 (4) : 297 - 299.

[4] Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder : a comprehensive summary of safety experience from acute exposure , extended exposure , and during reintroduction treatment [J]. J Clin Psychiatry, 2008, 69 (2) : 222 - 232.

[5] Zhang Y, Liang W, Yang S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for hallucination in schizophrenia spectrum disorders : a meta - analysis [J]. Neural Regen Res, 2013, 8 (28) : 2666 - 2676.

[6] Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia : a meta - analysis [J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68 (3) : 416 - 421.

[7] Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A review of repetitive transcranial magnetic stimulation use in the treatment of schizophrenia [J]. Can J Psychiatry, 2008, 53 (9) : 567 - 576.

[8] Ray P, Sinha VK, Tikka SK. Adjuvant low - frequency rTMS in treating auditory hallucinations in recent - onset schizophrenia : a randomized controlled study investigating the effect of high - frequency priming stimulation [J]. Ann Gen Psychiatry, 2015, 14 : 8.

[9] Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, et al. Can low - frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication - resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial [J]. Biol psychiatry, 2011, 69 (5) : 450 - 456.

[10] Koops S, van Dellen E, Schutte MJ, et al. Theta burst transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations : negative findings from a double - blind - randomized trial [J]. Schizophr Bull, 2016, 42 (1) : 250 - 257.

[11] Kim EJ, Yeo S, Hwang I, et al. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in patients with schizophrenia : a randomized controlled, cross - over study [J]. Clin Psychopharmacol Neurosci, 2014, 12 (3) : 222 - 228.

[12] Prikryl R, Kasperek T, Skotakova S, et al. Treatment of negative symptoms of schizophrenia using repetitive transcranial magnetic stimulation in a double - blind, randomized controlled study [J]. Schizophr Res, 2007, 95 (1) : 151 - 157.

[13] Dlabac - de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia : review and meta - analysis [J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71 (4) : 411 - 418.

[14] 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.

[15] Dlabac - de Lange JJ, Bais L, van Es FD, et al. Efficacy of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia : results of a multicenter double - blind randomized controlled trial [J]. Psychol Med, 2015, 45 (6) : 1263 - 1275.

(收稿日期:2016 - 12 - 01)
(本文编辑:唐雪莉)