

# 氨磺必利联合重复经颅磁刺激治疗 首发精神分裂症的随机对照研究

焦 金 金毅琼 马素杰 成艳红

**【摘要】目的** 探讨氨磺必利合并重复经颅磁刺激(rTMS)治疗精神分裂症的效果。**方法** 采用随机数字表法将符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)精神分裂症诊断标准的88例首发精神分裂症患者分为研究组和对照组各44例。研究组采用氨磺必利联合重复经颅磁刺激(rTMS)治疗,对照组单用氨磺必利治疗。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)于治疗前及治疗后第2、4、6、8周评定疗效。采用副反应量表(TESS)评定不良反应。结果 经8周治疗,两组PANSS总评分均较治疗前低( $P$ 均 $<0.01$ )。研究组与对照组有效率分别为88.6%和81.8%,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。但研究组阴性症状评分减分与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗结束时两组TESS评分差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 氨磺必利合并rTMS对首发精神分裂症阳性症状的疗效与单用氨磺必利相当,而对首发精神分裂症的阴性症状的疗效优于单用氨磺必利,两组不良反应相当。

**【关键词】** 首发精神分裂症;重复经颅磁刺激;氨磺必利

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.05.012

## Clinical controlled study on amisulpride combined with repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of first - episode schizophrenia

JIAO Jin JIN Yi - qiong MA Su - jie CHENG Yan - hong

The Third Hospital of Tianshui, Tianshui 741000, China

**【Abstract】Objective** To investigate the clinical efficacy of amisulpride combined with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation(rTMS) for patients with first - episode schizophrenia. **Methods** Using random number table, 88 patients of first - episode schizophrenia were randomly assigned to study group (44 cases) and control group (44 cases), the study group was treated with amisulpride combined with rTMS, and the control group was treated with amisulpride. The efficacy were assessed by Positive and Negative Syndrome Scale(PANSS) before and after treatment for 2, 4, 6, 8 weeks, and the adverse reactions were evaluated with Treatment Emergent Symptom Scale(TESS). **Results** After 8 weeks treatment, the scores of PANSS in both groups decreased significantly compared to the baseline( $P<0.01$ ). The effective rate of study group and control group were 88.6% and 81.8%, no significant difference was found in effective rate between the two groups( $P>0.05$ ). The scores of negative symptom in study group decreased significantly compared to the control group, and there was statistically significant difference( $P<0.05$ ). By the end of the treatment, no statistically significant difference was found in TESS score between the two groups( $P>0.05$ ). **Conclusion** Amisulpride combined with rTMS is as effective as amisulpride for the treatment of positive symptoms of first - episode schizophrenia patients, but it is more effective than amisulpride in the treatment of the negative symptoms.

**【Key words】** First - episode schizophrenia; Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; Amisulpride

精神分裂症是一种常见的精神障碍,其主要特征为认知功能损害<sup>[1]</sup>,可出现妄想并产生慢性认知、行为和情绪障碍,从而影响生活的多个方面<sup>[2]</sup>。首发精神分裂症的诊断和治疗对预后有直接影响,目前治疗的主要方法有药物治疗、心理治疗、电休克治疗等<sup>[3]</sup>。虽然临床采用多种方法进行治疗,但仍会有部分阴性症状残留<sup>[4]</sup>。有研究<sup>[5]</sup>认为重复经颅磁刺激(rTMS)对精神分裂症的阴性症状的疗效

并不显著,而谷士军等<sup>[6]</sup>研究表明rTMS对改善精神分裂症的阴性症状具有重要意义。为验证氨磺必利合并rTMS改善首发精神分裂症阴性症状的效果,本研究以单用氨磺必利治疗为对照进行临床随机对照研究。

### 1 对象和方法

1.1 对象 选取2014年3月-2015年4月在水市第三人民医院住院的患者。入组标准:①符合

作者单位:741000 天水市第三人民医院

《国际疾病分类(第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10) 精神分裂症的诊断标准; ②首次发病, 年龄 18~55 岁, 病程 ≤60 月; ③阳性和阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 评分 ≥60 分; ④颅脑 CT、血常规、肝功能、肾脏功能、甲状腺功能、心电图、脑电地形图及胸部拍片检查均正常。排除标准: ①对氨磺必利有过敏史; ②既往有类癫痫发作史者; ③孕妇及哺乳期; ④曾患严重脑部、心脏及肝肾等躯体疾病; ⑤曾安装过心脏起搏器、人工瓣膜及体内有金属物质植入物的患者。符合入组排除标准共 88 例, 采用随机数字表法分为氨磺必利合并 rTMS 组(研究组)和氨磺必利组(对照组)各 44 例。研究组男性 27 例, 女性 17 例, 年龄 18~55 岁(28.09 ± 5.80) 岁, 病程 1~60 月(15.20 ± 7.82) 月; 对照组男性 29 例, 女性 15 例, 年龄 18~55 岁(27.18 ± 6.04) 岁, 病程 1~60 月(16.77 ± 6.87) 月。两组年龄、性别、病程及治疗前 PANSS 总评分差异均无统计学意义( $P$  均 > 0.05)。本研究所有入组患者均签署知情同意书, 并获得天水市第三人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法 两组均给予氨磺必利(帕可, H20113230, 50mg/片, 齐鲁药业有限公司)治疗, 初始剂量 100mg/d, 分两次服, 根据病情医生在 1~2 周内可加至治疗量, 最大剂量 600mg/d, 其中研究组剂量(307.95 ± 62.82) mg/d, 对照组(319.32 ± 69.23) mg/d, 治疗 8 周。研究组在此基础上加用重复经颅磁刺激治疗, 部位在左侧前额叶背外侧皮质处, 频率选择 10Hz, 强度选择 80% 的运动阈值, 刺激间隔 35s, 刺激时间 3s, 治疗时间为每次 15min, 每周治疗 5 次, 休息 2 天, 连续治疗 5 周, 共治疗 25 次。在治疗过程中, 有失眠者可根据情况给予苯二氮草类药物,

出现锥体外系副反应者可根据情况给予盐酸苯海索片; 禁用其他抗精神病药、抗抑郁药及电休克等治疗。

1.3 疗效评定 由经过统一培训的 3 名医师采用 PANSS 于治疗前及治疗后第 2、4、6、8 周末各评定 1 次, 一致性检验 Kappa 值 = 0.86。以 PANSS 评分减分率评定疗效, PANSS 评分减分率 = (治疗前 PANSS 评分 - 治疗后 PANSS 评分) / 治疗前 PANSS 评分 × 100%。减分率 ≥ 75% 为痊愈, 50% ≤ 减分率 < 75% 为显著进步, 25% ≤ 减分率 < 50% 为进步, < 25% 为无效。在治疗第 4 周及治疗结束时各进行血、尿常规、心电图、肝肾功检查。采用副反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)评定安全性。

1.4 统计方法 采用 SPSS11.0 进行分析, 临床疗效比较采用 Ridit 分析, PANSS 评分比较采用具有一个重复测量的两因素设计一元定量资料协方差分析, TESS 评分比较采用成组  $t$  检验, 两组不良反应检出率比较采用 Fisher 精确检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 研究组痊愈 18 例, 显著进步 14 例, 进步 7 例, 无效 5 例, 显效率为 72.7%, 有效率为 88.6%; 对照组分别为 15 例, 16 例, 5 例, 8 例, 显效率为 70.5%, 有效率为 81.8%。两组有效率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2 两组 PANSS 评分比较 治疗后两组 PANSS 总评分及各因子评分与治疗前比较差异均有统计学意义( $P$  均 < 0.01); 治疗第 4、6、8 周末, 研究组阴性症状量表(Scale for Assessment of Negative Symptoms, SANS)评分低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 两组 PANSS 评分比较( $\bar{x} \pm s$ , 分)

组 别	时 间	PANSS 评分			
		总评分	阳性症状	阴性症状	一般病理
研究组 ( $n=44$ )	治疗前	91.48 ± 5.63	36.20 ± 2.65	30.57 ± 1.84	24.93 ± 3.14
	治疗 2 周	81.64 ± 6.44 <sup>a</sup>	30.45 ± 1.65 <sup>a</sup>	28.45 ± 2.49 <sup>a</sup>	23.02 ± 3.14 <sup>a</sup>
	治疗 4 周	71.95 ± 8.79 <sup>a</sup>	28.66 ± 1.74 <sup>a</sup>	23.11 ± 3.79 <sup>ab</sup>	20.30 ± 3.74 <sup>a</sup>
	治疗 6 周	62.11 ± 11.49 <sup>a</sup>	26.43 ± 2.61 <sup>a</sup>	19.30 ± 4.59 <sup>ab</sup>	16.18 ± 4.67 <sup>a</sup>
	治疗 8 周	52.45 ± 14.57 <sup>a</sup>	24.61 ± 4.02 <sup>a</sup>	16.80 ± 7.09 <sup>ab</sup>	15.52 ± 6.67 <sup>a</sup>
对照组 ( $n=44$ )	治疗前	91.41 ± 6.04	35.20 ± 2.85	30.39 ± 1.99	24.16 ± 3.24
	治疗 2 周	82.50 ± 5.77 <sup>a</sup>	30.59 ± 1.83 <sup>a</sup>	28.59 ± 1.85 <sup>a</sup>	23.36 ± 2.79 <sup>a</sup>
	治疗 4 周	73.61 ± 7.34 <sup>a</sup>	28.59 ± 1.68 <sup>a</sup>	24.48 ± 2.43 <sup>a</sup>	20.36 ± 3.58 <sup>a</sup>
	治疗 6 周	64.70 ± 10.00 <sup>a</sup>	26.64 ± 2.29 <sup>a</sup>	21.52 ± 3.32 <sup>a</sup>	16.41 ± 4.55 <sup>a</sup>
	治疗 8 周	55.75 ± 13.11 <sup>a</sup>	24.32 ± 3.79 <sup>a</sup>	20.20 ± 4.95 <sup>a</sup>	16.09 ± 6.20 <sup>a</sup>

注: 与同组治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 两组同期比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

2.3 两组不良反应比较 治疗结束时,研究组和对照组 TESS 评分差异无统计学意义 [ $3.36 \pm 1.67$ ] vs. [ $3.05 \pm 1.17$ ] ( $P > 0.05$ )。研究组有 18 例(40.9%)发生不良反应,包括失眠 4 例次,头晕 2 例次,嗜睡 7 例次,静坐不能 4 例次,便秘 2 例次,肌张力障碍 3 例次,震颤 4 例次,口干 5 例次,心动过速 1 例次,头痛 5 例次;对照组有 13 例(29.5%)发生不良反应,其中失眠 5 例次,头晕 3 例次,嗜睡 9 例次,静坐不能 6 例次,便秘 4 例次,肌张力障碍 2 例次,震颤 3 例次,口干 4 例次,心动过速 4 例次。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨 论

首发精神分裂症在治疗后往往仍会存在不同程度的阴性症状,严重影响患者的社会功能康复及生活质量<sup>[7-8]</sup>,因此,既能有效治疗阳性症状,又能改善阴性症状的治疗方案,对于提高患者生活质量,改善预后尤为重要。目前研究表明,精神分裂症阴性症状与背外侧前额叶皮质、边缘系统、基底核等区域的多巴胺功能下降有关<sup>[9]</sup>。rTMS 是在 TMS 基础上发展起来的新的神经电生理技术,其原理是利用脉冲磁场穿过颅骨作用于皮层,产生感应电流改变皮层兴奋性,达到治疗目的<sup>[10]</sup>,应用高频 rTMS (10Hz 左右)刺激可以提高该区域的血流量和代谢水平,增强刺激脑区皮层的兴奋性<sup>[11]</sup>,从而恢复中枢谷氨酸及五羟色胺系统稳态<sup>[12]</sup>,改善阴性症状。

本研究结果显示,经 8 周治疗后,两组 PANSS 总评分和 SAPS 评分均较治疗前低( $P < 0.01$ );组间同期比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),表明氨磺必利联合 rTMS 和单用氨磺必利对精神分裂症阳性症状的疗效相当,治疗结束时两组有效率分别为 88.6% 和 81.8% ( $P > 0.05$ );但从第 4 周末开始,研究组 SANS 减分优于对照组,表明随着治疗时间的延长, rTMS 在一定程度上能改善精神分裂症的阴性症状,与吴越等<sup>[13]</sup>报道的结果基本一致,其机理可能为高频 rTMS 选择性地激活被认为是阴性症状产生的主要部位的边缘系统,促进黑质纹状体和边缘叶系统的多巴胺的更新<sup>[14]</sup>,从而与改善阴性症状有

关。治疗结束时,两组 TESS 评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),提示两组不良反应相当。

本研究结果表明,氨磺必利合并 rTMS 对首发精神分裂症阳性症状的疗效与单用氨磺必利相当,而对其阴性症状的疗效优于单用氨磺必利。本研究的不足之处在于纳入观察的病例数较少,研究时间短,其远期疗效有待进一步随访观察。

### 参 考 文 献

- [1] 马元业,周东林,张子明,等. 哌罗匹隆与喹硫平治疗首发精神分裂症的临床研究[J]. 四川精神卫生 2012 25(3):32-34.
- [2] 胡伟东,邓文,杨宇风. 喹硫平与帕利哌酮治疗精神分裂症的对照研究[J]. 中外医学研究 2010 8(14):3-4.
- [3] 孙志刚,李素水,安荣利,等. 齐拉西酮治疗首发精神分裂症的临床疗效研究进展[J]. 中国健康心理学杂志 2014 22(1):149-151.
- [4] 蔡经宇. 重复经颅磁刺激辅助治疗精神分裂症阴性症状临床分析[J]. 河南医学研究 2013 22(2):258-259.
- [5] Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia [J]. Schizophr Res 2009 108(1-3):11-24.
- [6] 谷士军,薛秀梅,姜翥球,等. 重复经颅磁刺激联合舒必利治疗以阴性症状为主的精神分裂症疗效[J]. 中国民康医学 2013, 25(13):23-26.
- [7] 焦金,王润泽,马元业,等. 氨磺必利治疗精神分裂症阴性症状的对照研究[J]. 四川精神卫生 2014 27(6):505-507.
- [8] 刘晓. 氨磺必利与阿立哌唑口崩片治疗以阴性症状为主的精神分裂症的临床对照研究[J]. 四川精神卫生 2014 27(5):416-418.
- [9] 沈渔邨. 精神病学[M]. 4 版. 北京:人民出版社 2001:394-398.
- [10] 符巍,李大齐,李清均,等. 经颅磁刺激结合奥氮平治疗精神分裂症疗效分析[J]. 药物研究 2013 22(17):64-65.
- [11] 符巍,苏华龙. 经颅磁刺激治疗精神分裂症的疗效[J]. 国际精神病学杂志 2011 38(4):276-279.
- [12] 魏丹. 高频经颅磁刺激治疗精神分裂症阴性症状的疗效评估[J]. 江西医药 2014 49(9):904-907.
- [13] 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.
- [14] 蒲绮霞,张春萍,黄雄,等. 高频重复经颅磁刺激联合药物治疗精神分裂症阴性症状的临床疗效[J]. 实用医学杂志 2013 29(13):2133-2135.

(收稿日期:2015-07-30)