

综 述

重复经颅磁刺激治疗精神分裂症阴性症状的研究进展

李 哲 综述 杜向东 审校

【关键词】 经颅磁刺激; 精神分裂症; 阴性症状

中图分类号: R749.3

文献标识码: B

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2015.01.031

精神分裂症在一般人群中患病率约 1%, 是慢性、高致残性精神障碍^[1]。人类对其病理生理机制仍缺乏实质性理解, 仍无根本性防治手段^[2]。临床表现上对以情感平淡、言语贫乏、意志缺乏等阴性症状为主要表现的精神分裂症患者的治疗难度更大, 也是患者出现精神残疾的重要原因之一^[3]。这对新型抗精神病药物的研发及新型治疗方法的开发提出了更大的挑战^[4]。近年来, 精神分裂症的非药物辅助治疗手段已崭露头角。越来越多的研究表明, 重复经颅磁刺激 (Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS) 对于精神分裂症的阳性及阴性症状均有效^[4-5]。本文就 rTMS 在精神分裂症阴性症状治疗中的现状做回顾性分析。

1 经颅磁刺激的概况

1.1 发展简史 经颅磁刺激 (Transcranial Magnetic Stimulation, TMS) 是根据法拉第 (Faraday) 的电磁感应原理而发明的。1896 年 D'Arsonvals 首先报道了将头部置于强电磁圈中 (110V、30A、42Hz) 可以使其产生幻视、眩晕甚至晕厥^[4]。1902 年 精神科医生 Adrian Pollacsek 等^[6] 申请了一项用于电磁设备治疗抑郁症和神经症的专利, 仪器与当今的 TMS 设备相似。当代的 TMS 始于 1985 年, 由 Baker 等^[7-8] 首先创立, 他们发现 TMS 可以直接且非创伤性的刺激人类大脑, 渐用于基础神经科学研究和神经精神疾病的治疗, 也曾作为一种神经心理学测量方法^[9]。

1.2 TMS 操作与分类 TMS 是一种在受试者保持清醒的情况下, 通过不同电磁强度对其大脑进行无损伤性刺激, 同时观察其精神活动变化的一种方法^[9]。具体操作是将一个绝缘线圈放在头颅表面,

通以电流, 线圈中的电流改变就会产生磁场, 这个磁场可以穿过头皮、颅骨等组织, 当迅速改变磁场时, 会在神经组织中产生电场梯度, 继发产生感应电流, 而干扰或促进神经细胞的功能。

根据电磁脉冲的刺激模式, TMS 分为: 单脉冲经颅磁刺激、双脉冲经颅磁刺激及重复经颅磁刺激 (rTMS)。rTMS 是每秒多次脉冲刺激, 且对于其刺激频率、刺激串的数量及间隔时间都有一定的设置, 即脉冲被有节律的连续应用^[10], 该刺激模式被广泛应用于精神疾病的治疗。

深部经颅磁刺激 (Deep Transcranial Magnetic Stimulation, DTMS) 是标准 TMS 的一种改进模式, 该模式包含三种不同的线圈: H 线圈 (H-coil)、核心-C 线圈 (C-core Coil)、和圆形冠状线圈 (Circular Crown Coil)^[11]。上述三种线圈中仅 H 线圈被证实安全有效并允许应用于临床。TMS 标准模式常用 8 字线圈, 其可调节头皮下 1.5~2.5cm 的皮质兴奋性, 而 DTMS 的 H 线圈能够调节头皮下 3cm^[12] 甚至是 6cm^[11] 的皮质兴奋性, 近几年 DTMS 已经用于精神疾病的治疗, 耐受性较 rTMS 稍差^[13]。

1.3 TMS 治疗参数

1.3.1 运动阈值 (Motor Threshold, MT) 当 TMS 线圈放置在运动皮质上时, 突触前和突触后皮质脊髓神经元可被激活。这些神经元直接投射到运动神经元, 下行投射的结果可能会导致特定的肌肉抽动。这种明显的抽动与复合肌肉动作电位或运动诱发电位 (MEP) 有关。MT 是指可以产生一次 MEP 的最小 TMS 强度。临床应用中, 大多数设定为 80%~120% MT。过去, MT 一般被定义为产生至少 50 μ V 峰 MEP 所需的最小 TMS 强度。现在 MT 的测量已经步入自动化程序, 这一程序的数据处理来自于体表肌电描绘记录, 它即时计算出在 TMS 后期的潜伏期内是否存在峰间肌电活动, 其振幅是否足以使机体做出反应^[5]。

项目基金: 苏州市科技计划项目 (SYS201261)。

作者单位: 215008 苏州大学附属广济医院 (苏州市广济医院)

通信作者: 杜向东, E-mail: xiangdong-du@163.com

1.3.2 刺激频率 当前国际上一般认为,刺激频率低于 1Hz 为低频经颅磁刺激,能够抑制大脑皮层的兴奋性;刺激频率高于 1Hz 为高频经颅磁刺激,可以提高大脑皮层的兴奋性^[14]。

2 TMS 治疗精神分裂症的可能机制

TMS 是通过电磁脉冲诱导皮层组织产生电活动造成局部神经元去极化,继而干扰或促进神经细胞的功能,从而发挥治疗作用的一种非侵入性治疗手段^[13]。

TMS 治疗精神分裂症的确切机制,目前并未完全清楚。近几年,随着神经解剖和功能影像学研究的发展,进一步揭开了 TMS 治疗精神疾病的神秘面纱。功能影像学的研究发现,精神分裂症患者的阴性症状与前额叶功能下降有关。多项研究显示,精神分裂症患者的多巴胺(DA)神经递质存在紊乱。DA 神经元的活性是通过前额叶皮质(PFC)中的激活和抑制通道调节的^[15-17]。

有研究报道颞叶皮质的活性与精神分裂症的幻觉症状存在相关性。高频经颅磁刺激左侧前额叶皮质治疗精神分裂症阴性症状,低频经颅磁刺激刺激左侧颞叶皮层治疗难治的幻觉妄想症状^[9]。有研究发现前额叶皮质的激活可以调节多巴胺的释放,这点成为治疗精神分裂症阴性症状的基础^[18]。

3 rTMS 治疗精神分裂症阴性症状的研究进展

作为精神疾病非药物性躯体治疗的一种治疗方法,rTMS 由于其临床耐受性佳已越来越多地应用于精神分裂症阴性症状的临床治疗^[18]。

3.1 rTMS 治疗精神分裂症阴性症状的效果研究

3.1.1 开放性临床研究 有关 rTMS 治疗精神分裂症的早期研究大多为开放性临床研究,且样本量较小。Feinsod 等^[19]使用低频 rTMS 治疗 10 例精神分裂症患者,发现 7 例患者的焦虑症状及坐立不安有所改善。Cohen 等^[20]对 6 例平均年龄为 39 岁的男性住院患者,使用 rTMS(10Hz,80% MT),5 次/周,持续两周治疗,结果显示:所有患者的阴性症状都有所改善,患者的社会功能也有所改善,但临床效果却较轻微。

Jandl 等^[21]使用 rTMS(10Hz)对 10 例精神分裂症患者进行为期 5 天的治疗,基线时阴性症状评定量表(Scales for the Assessment of negative symptoms, SANS)评分为(49.0±10.7)分,rTMS 治疗后,全部患者的 SANS 评分均下降,阴性症状改善,SANS 评分为(44.7±11.8)分,差异有统计学意义($P < 0.001$)。

Sachdev 等^[22]使用 rTMS(15Hz,90% MT)对 4 例精神分裂症患者进行为期 4 周的开放式研究,结果发现:治疗后全部患者的阴性症状均有所缓解,PANSS 中阴性症状分值较基线期下降 33.3%,且随访一月,疗效仍稍有进一步的改善;治疗后患者社会功能也有明显改善,社会与职业功能评定量表(Social Occupational Functioning Assessment Scale, SOFAS)评分提高约 31%。

3.1.2 假刺激随机对照研究 随着 rTMS 在精神疾病治疗中的广泛应用,有关 rTMS 对精神分裂症阴性症状疗效的研究,国内外出现了越来越多的设计更科学的双盲假刺激随机对照试验(Randomized Control Trial, RCT)。

总体上,rTMS 治疗精神分裂症阴性症状的循证证据越来越多,且逐渐发现低频经颅磁刺激(0.3~1.0Hz)能够抑制大脑皮层的兴奋性,高频经颅磁刺激(>1.0Hz)可以提高大脑皮层的兴奋性^[14]。rTMS 治疗精神分裂症阴性症状假刺激随机对照研究的参数、评定工具及结果见表 1。

第一项有关 rTMS 治疗精神分裂症的双盲随机对照研究,是 Klein 等^[23]于 1999 年完成的,假设低频经颅磁刺激不仅能够改善情绪症状,而且能够改善精神病性症状,但却得到了阴性的结果,研究发现真刺激组与假刺激组无明显差异。Rollnik 等^[24]研究发现,高频经颅磁刺激能够改善精神分裂症患者的阴性症状,经过两周的治疗,实验组患者的 BPRS 评分由治疗前的(48.9±10.2)分下降至(33.3±6.4)分($P = 0.002$),而对照组则由(42.4±14.0)分下降至(40.4±9.6)分($P = 0.57$),且研究组认知功能也有改善趋势,由于样本量小,研究时间仅 4 周,与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。Hajak 等^[14]研究也发现研究组 PANSS 阴性症状评分有下降($P = 0.03$)。

2004 年以后 rTMS 在精神分裂症阴性症状治疗中效果的相关研究越来越多,多数学者将 rTMS 治疗部位选择在左侧背外侧额叶皮质(DLPFC)^[14,25-40],少数为双侧 DLPFC^[41-42]。

总体来说,已有的 RCT 显示,高频经颅磁刺激对于精神分裂症阴性症状的疗效尚可,多数为轻度有效,部分达到中等效果^[33]。既往所谓的>1Hz 为高频刺激的方式随着刺激频率增加,其对于阴性症状的改善有所增加,但几项 20Hz 的高频经颅磁刺激的研究则又出现了阴性结果,且不良反应较前有所增加^[26,32-38]。

通过深入分析附表文献中 rTMS 治疗参数及安

全性指标发现,采用 10Hz、110% MT 的 rTMS,进行为期 4 周、每周 5 次的治疗,对精神分裂症阴性症状有较好的阳性结果,耐受性也较好。同时也发现精神分裂症阴性症状与脑电图的 α 活动度相关,且部分学者将 EEG 作为评估临床疗效的指标^[21, 26, 43]。

近年来对于 TMS 的不同治疗模式及参数开展了越来越多的研究,Rabany 等^[44]发表的首个使用 DTMS 治疗精神分裂症阴性症状的双盲随机假刺激对照研究,结果显示:28 例患者随机分为真刺激组和假刺激组,其中 25 例患者完成了治疗研究,19 例完成了随访研究。真刺激组治疗前及治疗后 SANS

减分具有统计学意义,治疗反应率(SANS 减分大于 20%)为 62.5%,而对照组仅为 33.3%。

rTMS 对精神分裂症阴性症状疗效的 RCT 研究结论,阴性结果也较多,目前认为主要与两个因素有关。其一,评定工具的选用,因为 SANS 中所包含的阴性症状条目更多,对症状改善的敏感性更高,故使用 SANS 比 PANSS 更容易产生阳性结果^[45]。其二,精神分裂症阴性症状在临床评估中本来改善就较轻微且较缓慢,而一般研究时间仅 4~6 周,故容易出现阴性结果。

表 1 rTMS 治疗精神分裂症阴性症状的 RCT 汇总表

研究者及时间	样本量	研究设计 是否盲法	是否 随机	治疗参数	刺激部位	时间(天)	评定量表	结论
Klein 等 ^[23] (1999)	35	是	是	1Hz 110% MT	右 PFC	10	PANSS	真 = 假
Rollnik 等 ^[24] (2000)	12	是	是	20Hz80% MT	左 PFC	10	BPRS	真 > 假
Hajak 等 ^[14] (2004)	20	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	10	PANSS	真 > 假
Holi 等 ^[25] (2004)	22	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	10	PANSS	真 = 假
Yi Jin 等 ^[43] (2006)	27	是	是	3Hz80% MT Or 20Hz	前额中间	10	PANSS MADRS	真 > 假
Novak 等 ^[26] (2006)	16	是	是	20Hz90% MT	左 DLPFC	10	PANSS	真 = 假
Goyal 等 ^[27] (2007)	10	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	10	PANSS	真 > 假
Mogg 等 ^[28] (2007)	17	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	10	PANSS	真 = 假
Prikryl 等 ^[29] (2007)	22	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	15	PANSS SANS	真 > 假
Fitzgerald 等 ^[41] (2008)	20	是	是	10Hz110% MT	双 DLPFC	15	PANSS SANS	真 = 假
刘锐等 ^[30] (2008)	25	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	20	ANT	真 = 假
柳颢等 ^[31] (2008)	25	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	20	PANSS SANS	真 > 假
Schneider ^[32] (2008)	51	是	是	1Hz110% MT 10Hz110% MT	左 DLPFC	20	SANS	真 = 假 真 > 假
高志勤等 ^[33] (2009)	42	是	是	10Hz90% MT	左 DLPFC	20	PANSS HAMD	真 > 假 真 = 假
Cordes ^[34] (2009)	70	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	15	PANSS	真 > 假
Cordes ^[35] (2010)	35	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	10	PANSS	真 > 假
张志娟等 ^[36] (2010)	30	是	是	TBS 80% MT	左 DLPFC	20	PANSS	真 > 假
陈海莹等 ^[37] (2011)	46	是	是	iTBS	左 DLPFC	20	PANSS	真 > 假
任艳萍等 ^[42] (2011)	23	是	是	20Hz80% MT	双 DLPFC	10	PANSS	真 > 假
Barr ^[38] (2012)	31	是	是	20Hz90% MT	左 DLPFC	10	PANSS SANS	真 = 假
Guse ^[39] (2012)	25	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	15	PANSS	真 = 假
Prikryl ^[40] (2013)	86	是	是	10Hz110% MT	左 DLPFC	15	SANS	真 > 假

MT: motor threshold; DLPFC: indicates dorsolateral prefrontal cortex; PANSS: Positive and negative syndrome scale

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; MADRS: Montgomery - Asbeg Depression Rating Scale; SANS: Scale for Assessment negative syndromes; ANT: Attention Net - work Test; WSCT: Wisconsin Card Test; HAMD: Hamilton Depression Scale; iTBS: intermittent Theta Burst Stimulation

4 rTMS 治疗的安全性评价

4.1 单脉冲经颅刺激和双脉冲经颅刺激 研究显示单脉冲经颅刺激和双脉冲经颅刺激在人类神经生理学研究的各个方面都是安全有效的^[46],但这种方式只能作为神经生理研究检测的一种手段,因其效果是一过性的。

4.2 rTMS 与单脉冲刺激和双脉冲刺激不同的是 rTMS 可以引起神经元的持续性改变,其不良反应也就较前者更为多见^[47],但 rTMS 为一种非侵入性治疗手段,安全性还是较高的。

本综述纳入的 RCT 研究共 22 项,共纳入病例 741 例,总体不良反应轻微,有部分研究仅描述为不良反应轻微或轻微头痛多见。有报告的不良反应为轻度头痛 17 例,中重度头痛 7 例,阳性症状加重 4 例,抑郁 4 例,静坐不能加重 2 例,强迫症状加重 2 例,严重睡眠障碍 1 例。23 项 RCT 研究中,因不良反应脱落 5 例。总体来说,rTMS 在精神分裂症阴性症状的治疗中比较安全,不良反应较轻。

Mulle 等^[48]纳入 1815 例患者的 Meta 分析发现 rTMS 的不良反应为轻度,常见的不良反应为头痛(1.82%~30.19%)、颈部疼痛(0.96%~11.32%)、精神症状恶化(1.02%~2.42%)、癫痫发作为最严重的不良反应,发生率为 0.11%~0.46%,共 3 例患者出现癫痫。

癫痫发作被认为是 rTMS 治疗中的最严重的不良反应。Bae 等^[47]专门研究了 rTMS 在癫痫患者中的安全性,共纳入 26 项研究的 280 名患者,结果发现 rTMS 在癫痫患者治疗中不良反应轻微,头痛最为常见,发生率为 9.6%,4 例在治疗时出现癫痫发作,发生率为 1.4%。rTMS 治疗诱发癫痫的可能机制是 rTMS 过度激活皮层的锥体细胞,激发并传播到邻近的神经元。

5 小结与展望

rTMS 是一种非侵入性的非药物辅助治疗,已被广泛运用于神经精神疾病的治疗中。现有文献表明,抗精神病药合并 rTMS 治疗,给精神分裂症阴性症状提供了一种新的治疗途径,rTMS 在精神分裂症阴性症状治疗中也具有良好的安全性和耐受性。现有文献显示为阴性结果可能与参数设置、样本量小、疗程短、评估工具敏感性不高等有关。今后需进一步探索 rTMS 在精神分裂症阴性症状治疗中更科学的治疗参数及敏感性更高的评估工具(如 SANS 及成套神经心理测定评定等),开展多中心、大样本的 RCT 研究。

参 考 文 献

[1] 张明园,舒良.精神分裂症防治指南[M].北京:北京大学医学

出版社,2007:25.

- [2] Insel TR. Rethinking schizophrenia [J]. *Nature*, 2010, 468 (7321): 187-193.
- [3] 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 [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2009, 259(Suppl 2): S189-S197.
- [4] 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.
- [5] 王学义. 经颅磁刺激在精神科的临床应用 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2011: 6.
- [6] Beer B. Über das Auftreten einer objectiven Lichtempfindung in magnetischen Felde [J]. *Klinische Wochenschrift*, 1902, 15: 108-109.
- [7] Baker AT, Jalilou R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex [J]. *Lancet* 1985, 1(8437): 1106-1107.
- [8] Baker AT, Freeston IL, Jalilou R, et al. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation [J]. *Neurosurgery*, 1987, 20(1): 100-109.
- [9] Kirkpatrick B, Fenton WS, Carpenter WT Jr, et al. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms [J]. *Schizophr Bull* 2006, 32(2): 214-219.
- [10] Stanford AD, Sharif Z, Corcoran C, et al. rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia: a review [J]. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008, 11(4): 563-576.
- [11] Bersani FS, Minichino A, Enticott PG, et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: A comprehensive review [J]. *Eur Psychiatry* 2013, 28(1): 30-39.
- [12] 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.
- [13] Minichino A, Bersani FS, Capra E, et al. ECT, rTMS, and deep TMS in pharmacoresistant drug-free patients with unipolar depression: a comparative review [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2012, 8: 55-64.
- [14] Hajak G, Marienhagen J, Langguth B, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a combined treatment and neuroimaging study [J]. *Psychol Med* 2004, 34(7): 1157-1163.
- [15] Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment [J]. *Ann N Y Acad Sci* 2003, 1003: 138-158.
- [16] Bertolino A, Breier A, Callicott JH, et al. The relationship between dorsolateral prefrontal neuronal N-acetylaspartate and evoked release of striatal dopamine in schizophrenia [J]. *Neuropsychopharmacology* 2000, 22(2): 125-132.
- [17] Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia [J]. *Nat Neurosci* 2002, 5(3): 267-271.
- [18] Prikryl R, Kucerova HP. Can repetitive transcranial magnetic stimulation be considered effective treatment option for negative symptoms of schizophrenia? [J]. *J ECT* 2013, 29(1): 67-74.
- [19] Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, et al. Preliminary evidence

- for beneficial effect of low - frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia[J]. *Depress Anxiety* ,1998 ,7(2) : 65 - 68.
- [20] Cohen E , Bernardo M , Masana J , et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study[J]. *Neuro Neurosurg Psychiatry* ,1999 ,67(1) : 129 - 130.
- [21] Jandl M , Bettner R , Sack A , et al. Changes in negative symptoms and EEG in schizophrenic patients after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) : an open - label pilot study[J]. *J Neural Transm* 2005 ,112(7) : 955 - 967.
- [22] Sachdev P , Loo C , Mitchell P , et al. Transcranial magnetic stimulation for the deficit syndrome of schizophrenia: a pilot investigation[J]. *Psychiatry Clin Neurosci* 2005 ,59(3) : 354 - 357.
- [23] Klein E , Kolsky Y , Puyerosky M , et al. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double blind sham - controlled pilot study [J]. *Biol Psychiatry* ,1999 , 46(10) : 1451 - 1454.
- [24] Rollnik JD , Huber TJ , Mogg H , et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients[J]. *Neuroreport* 2000 ,11 (18) : 4013 - 4015.
- [25] Holi MM , Eronen M , Toivonen K , et al. Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia [J]. *Schizophr Bull* 2004 ,30(2) : 429 - 434.
- [26] Novak T , Horacek J , Mohr P , et al. The double - blind sham - controlled study of high - frequency rTMS (20 Hz) for negative symptoms in schizophrenia: Negative results[J]. *Neuro Endocrinol Lett* ,2006 ,27(1 - 2) : 209 - 213.
- [27] Goyal N , Nizamie SH , Desarkar P. Efficacy of adjuvant high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on negative and positive symptoms of schizophrenia: preliminary results of a double blind sham - controlled study[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007 ,19(4) : 464 - 467.
- [28] Mogg A , Purvis R , Eranti S , et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: a randomized controlled pilot study[J]. *Schizophr Res* ,2007 ,93(1 - 3) : 221 - 228.
- [29] 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 - 3) : 151 - 157.
- [30] 刘锐 , 王继军 , 柳颢 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.
- [31] 柳颢 , 李惠 , 刘锐. 重复经颅磁刺激治疗精神分裂症阴性症状的疗效分析[J]. *现代电生理学杂志* 2008 ,15(3) : 134 - 137.
- [32] Schneider AL , Schneider TL , Stark H , et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4 - week randomized placebo controlled study [J]. *Brain Stimul* ,2008 ,1(2) : 106 - 111.
- [33] 高志勤 , 余海鹰 , 金梅 等. 重复经颅磁刺激对军人慢性精神分裂症患者阴性症状及认知功能的疗效分析[J]. *四川精神卫生* 2009 ,22(4) : 193 - 195.
- [34] 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[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009 ,259(Suppl 2) : S189 - 197.
- [35] Cordes J , Thunker J , Agelink MW , et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on clinical global impression in chronic schizophrenia [J]. *Psychiatry Res* ,2010 , 177(1 - 2) : 32 - 36.
- [36] 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[J]. *上海精神医学* 2010 ,22(5) : 262 - 265.
- [37] 陈海莹 , 张志娟 , 王继军 等. 重复经颅磁刺激辅助治疗对精神分裂症患者探索性眼球运动和阴性症状的影响: 随机、双盲、伪刺激对照研究[J]. *上海精神医学* 2011 ,23(4) : 200 - 206.
- [38] 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 Stimul* 2012 ,5(3) : 337 - 346.
- [39] 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]. *Behav Brain Res* 2013 ,237: 300 - 307.
- [40] Prikryl R , Ustohal L , Prikrylova KH , et al. A detailed analysis of the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms of schizophrenia: a double - blind trial [J]. *Schizophr Res* 2013 ,149(1 - 3) : 167 - 173.
- [41] Fitzgerald PB , Herciny S , Hoy K , et al. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia [J]. *Brain Stimulation* , 2008 ,1(1) : 27 - 32.
- [42] 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 ,52(2) : 89 - 92.
- [43] Jin Y , Potkin SG , Kemp AS , et al. Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (alphaTMS) on the negative symptoms of schizophrenia [J]. *Schizophr Bull* 2006 ,32(3) : 556 - 561.
- [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] Shi C , Yu X , Cheung EF , et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: A meta - analysis [J]. *Psychiatry Res* 2013 ,215(3) : 505 - 513.
- [46] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation June 5 - 7 ,1996[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* ,1998 ,108(1) : 1 - 16.
- [47] Bae EH , Schrader LM , Machii K , et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature [J]. *Epilepsy Behav* 2007 ,10(4) : 521 - 528.
- [48] Mulle PA , Pascual - Leone A , Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: a review of literature [J]. *Brain Stimul* 2012 ,5(3) : 320 - 329.

(收稿日期: 2014 - 12 - 07)