本文引用:王丽娜,张景丹,潘飞,等. 阿立哌唑联合重复经颅磁刺激治疗以阴性症状为主的精神分裂症患者的疗效[J]. 新乡医学院学报,2014,31(7):546-548.

【临床研究】

阿立哌唑联合重复经颅磁刺激治疗以阴性症状为主的精神分裂症患者的疗效

王丽娜, 张景丹, 潘 飞, 王长虹
(新乡医学院第二附属医院早期干预二科,河南 新乡 453002)

摘要: **目的** 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)对以阴性症状为主的精神分裂症患者的临床疗效、安全性及认知功能的影响。**方法** 将60例以阴性症状为主的精神分裂症患者分为研究组和对照组,2组患者均给予阿立哌唑片口服治疗,每日10~20 mg;研究组患者在此基础上给予rTMS真刺激治疗,对照组给予rTMS伪刺激治疗,疗程8周。于治疗前及治疗8周末分别采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评定临床疗效和不良反应症状量表(TESS)评定药物不良反应,采用STROOP色词干扰试验评定患者认知功能。**结果** 治疗8周末2组患者PANSS总分、阴性因子分均较治疗前显著降低($P<0.05$);研究组患者PANSS总分、阴性因子分显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);STROOP色词干扰试验评定结果显示,研究组患者较对照组STROOP干扰命名成绩高,差异有统计学意义($P<0.05$)。2组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** rTMS对以阴性症状为主的精神分裂症患者的治疗有明显的增效作用,安全性高,且能够改善患者的认知功能。

关键词: 重复经颅磁刺激;精神分裂症;阴性症状;阿立哌唑
中图分类号: R749.3 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2014)07-0546-03

Effect of aripiprazole combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on the schizophrenia patients with prominent negative symptoms

WANG Li-na, ZHANG Jing-dan, PAN Fei, WANG Chang-hong
(*Department of Early Itervention No. 2, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang* 453002, *Henan Province, China*)

Abstract: **Objective** To evaluate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the curative effect, safety and cognitive function of schizophrenia patients with prominent negative symptoms. **Methods** Sixty patients with negative symptoms of schizophrenia were rolled in the study. Patients were divided into study group and control group. Both of the two groups were treated with aripiprazole tablets. The therapeutic dose was 10 – 20 mg per day. In addition, the study group was given real versus rTMS, while the control group was given sham rTMS for 8 weeks. The positive and negative symptom scale (PANSS), adverse reaction symptoms scale (TESS) and STROOP color word interference test were used to assess the clinical efficacy, side effects of drugs and cognitive function before and after 8-week treatment respectively. **Results** The total scores and negative sub-scores of PANSS of the two groups after 8-week treatment were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$). The total PANSS score and negative sub-score of study group after 8-week treatment were significantly lower than those of control group, there were statistical significant differences ($P<0.05$). The STROOP interference named score of study group was significantly higher than that of control group, there was statistical significant difference ($P<0.05$). There was no statistical significant difference in the adverse event between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** rTMS has obvious synergistic effect and high safety on the treatment, and can improve cognitive function in negative symptoms of schizophrenia patients.

Key words: repetitive transcranial magnetic stimulation; schizophrenia; negative symptoms; aripiprazole

近年来以阴性症状为主的精神分裂症受到人们越来越多的关注,患者主要表现为思维贫乏、情感淡漠、意志减退及认知功能减退等,大多愈后不良。目前,单一用药对阴性症状为主的精神分裂症患者的疗效欠佳[1],因此,迫切需要更多安全有效的治疗方法。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一项新的神经生理技术,越来越多地被应用于抑郁症、精神分裂症等多种神经精神疾病的研究和治疗,被称为是21世纪神经精神科领域一项重要的研究和治疗工具[2]。近年来,国内外关于rTMS治疗精神分裂症阴性症状的报道

DOI:10.7683/xxyxyxb.2014.07.014
收稿日期:2014-03-17
作者简介:王丽娜(1979-),女,河南鹤壁人,学士,主治医师,研究方向:精神病学。

日渐增多[3-5]。本研究采用 rTMS 治疗阴性症状为主的精神分裂症患者,疗效满意,现报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选择 2011 年 6 月至 2013 年 6 月在新乡医学院第二附属医院住院治疗的精神分裂症患者 60 例。入组标准:(1)符合美国精神障碍诊断与统计手册第 4 版(diagnostic and statistical manual of mental disorders Ⅳ,DSM-Ⅳ)中精神分裂症诊断标准;(2)男女不限,年龄 18 ~ 55 岁;(3)阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale,PANSS)总分≥60,且阴性症状因子分 > 36。排除标准:(1)伴有严重躯体疾病者、脑器质性疾病和智能障碍者;(2)药物过敏、乙醇和药物滥用者及妊娠期妇女;(3)有癫痫发作史者;(4)色盲、色弱者。将 60 例入组对象采用随机数字表法分为 2 组,每组 30 例。研究组男 13 例,女 17 例,平均年龄(28.2 ± 6.1)岁,平均病程(7.8 ± 5.1)a,平均教育年限(8.5 ± 3.2)a;对照组男 15 例,女 15 例,平均年龄(27.9 ± 5.9)岁,平均病程(8.2 ± 5.3)a,平均教育年限(8.3 ± 3.8)a。2 组患者性别、年龄、病程、受教育年限比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得新乡医学院第二附属医院伦理委员会的批准,所有研究对象均知情并签署知情同意书。

1.2　方法

1.2.1　药物治疗　2 组患者均服用阿立哌唑片(日本大冢公司生产,批准文号:H20061304),治疗剂量为每日 10 ~ 20 mg,研究组平均治疗剂量为每日 15.8 mg,对照组平均治疗剂量为每日 16.3 mg,疗程均为 8 周,均无脱落病例。在治疗过程中不合并使用其他抗精神病药物及对认知功能有影响的其他药物。

1.2.2　rTMS 治疗　采用英国 Magstim 有限公司生产的 rTMS 治疗仪,刺激部位为双背侧前额叶,刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 80% 的运动阈值,每日治疗 20 min,治疗 8 周,共 40 次。研究组患者线圈放置与头皮平行;对照组患者的刺激部位、治疗参数及次数均与研究组相同,线圈放置与头皮垂直成 90°,产生无效刺激。

1.2.3　疗效及安全性评估　2 组患者于治疗前及治疗后 8 周末分别采用 PANSS 评定临床疗效,不良反应症状量表(treatment emergent symptom scale,TESS)评定药物不良反应[6]。以上量表评定分别由 2 位受过专业培训精神科医师完成。评定者之间一致性检验 Kappa = 0.87。以 PANSS 评分系统的减分率评定疗效[7]:减分率≥75% 为治愈;50% ≤减分率 < 75% 为显效;25% ≤减分率 < 50% 为好转;减分率 < 25% 为无效。治疗过程中记录患者发生的不良反应,并在治疗前和治疗后进行血常规、尿常规、血生物化学及心电图监测。

1.2.4　神经心理学评估　采用 STROOP 色词干扰试验评定患者的认知功能。本研究采用经典的色词干扰范式:3 张分别印有 5 行(每行 20 个条目)刺激条目的纸,第 1 张(字词阅读)印有黑色的描述不同颜色的字(红、黄、蓝),要求受试者尽量多地读出这些文字。第 2 张(颜色命名)印有 3 种颜色(红、黄、蓝)的文块,要求受试者尽快读出这些文块的颜色。第 3 张(干扰命名)是印有 3 种颜色(红、黄、蓝)的文字(红、黄、蓝,可能与其印刷颜色一致,也可能不一致),要求患者尽快读出这些文字的颜色。所有受试者的测验均由经过专业训练的研究人员进行。

1.3　统计学处理　应用 SPSS 12.0 软件进行统计分析,数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验;$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2 组疗效比较　治疗 8 周后研究组治愈 4 例,显效 10 例,好转 8 例,无效 8 例,有效率 73.3%;对照组治愈 2 例,显效 6 例,好转 6 例,无效 15 例,有效率 46.7%。研究组患者的治疗有效率明显高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2　2 组患者 PANSS 评分比较　结果见表 1。2 组患者在治疗前 PANSS 总分、阳性因子分、阴性因子分及一般精神病理分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 8 周末,2 组患者 PANSS 总分及阴性因子分均较治疗前显著减少,差异有统计学意义($P < 0.05$);且研究组患者 PANSS 总分及阴性因子分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1　2 组患者治疗前后 PANSS 评分比较

Tab.1　Comparison of total score of PANSS between the two groups pre- and post-treatment　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	总分	阴性因子分	阳性因子分	一般精神病理分
对照组	30				
治疗前		83.9 ± 18.0	36.6 ± 4.7	19.9 ± 6.0	38.7 ± 8.3
治疗 8 周末		55.3 ± 12.0[a]	32.9 ± 5.9[a]	19.4 ± 4.3	37.7 ± 7.1
研究组	30				
治疗前		84.5 ± 17.7	35.3 ± 4.0	19.7 ± 4.8	39.7 ± 7.4
治疗 8 周末		45.1 ± 13.8[ab]	26.5 ± 4.1[ab]	19.1 ± 3.7	36.7 ± 6.9

注:与治疗前比较[a]$P < 0.05$;与对照组比较[b]$P < 0.05$。

2.3　2 组患者 STROOP 评分比较　结果见表 2。2 组患者治疗前字词阅读评分、颜色命名评分及干扰命名评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治

疗 8 周末,2 组患者干扰命名评分均显著升高($P<0.05$);且研究组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 2 组患者治疗前后 STROOP 评分比较

Tab. 2 Comparison of total score of STROOP between the two groups pre-treatment and post-treatment ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	字词阅读	颜色命名	干扰命名
对照组	30			
治疗前		74.8±19.8	48.6±14.7	25.9±11.1
治疗 8 周末		75.5±19.2	49.9±14.9	32.9±10.7[a]
研究组	30			
治疗前		75.0±21.7	48.4±15.4	26.8±10.4
治疗 8 周末		76.3±19.5	49.5±15.1	39.1±12.2[ab]

注:与治疗前比较[a]$P<0.05$;与对照组比较[b]$P<0.05$。

2.4 不良反应比较 2 组患者治疗前后复查血常规、尿常规、血生物化学、心电图均未见明显异常。所有患者均能耐受并完成治疗,在整个研究过程中,未见有癫痫发作及类癫痫发作。研究组 4 例(13.3%)患者出现一过性头痛,对照组 2 例(6.7%)患者出现一过性头痛,经口服乙酰氨基酚后能很快缓解。2 组患者不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

rTMS 基于电磁转换的原理,在颅外对大脑特定部位进行刺激,从而影响功能相关皮层的神经细胞活动。根据频率,可将其分为高频 rTMS(频率 > 1 Hz)和低频 rTMS(频率≤1 Hz)。研究发现,rTMS 的作用与频率有关。不同频率 rTMS 对大脑神经细胞所致作用不同,低频 rTMS 减弱皮层兴奋性,产生抑制性作用,高频 rTMS 增强皮层兴奋性,产生兴奋性作用[8]。有研究显示,精神分裂症的阴性症状与额叶兴奋性降低有关,且其严重程度与额叶异常程度具有相关性[9]。

精神分裂症是一种患病率高、易复发和致残的慢性疾病,且其病因尚不清楚[10-11]。以阴性症状为主的精神分裂症,其病理过程可能与神经元细胞退化及皮层萎缩有关,其病变发展很难逆转,可造成患者的社会功能丧失及认知功能障碍。目前认为精神分裂症的认知功能障碍涉及注意力、执行功能、抽象思维、信息整合、学习及记忆等多方面,以执行功能障碍及注意缺陷尤为突出[12]。在神经心理学测验中,STROOP 色词干扰试验是检测执行功能和持续注意力的经典的测验。研究发现精神分裂症患者的 STROOP 测验成绩显著差于正常人,且患者的 STROOP 测验成绩与其阴性症状严重程度呈负相关[13]。

本研究中选用高频 rTMS(10 Hz)刺激双背侧前额叶,治疗 8 周末研究组患者的治疗有效率高于对照组。治疗 8 周末,研究组患者 PANSS 总分及阴性因子分显著低于对照组;STROOP 色词干扰试验评定结果显示,研究组患者较对照组 STROOP 干扰命名成绩高,差异有统计学意义。研究过程中,最常见的不良反应为头痛,一般为暂时性、一过性,可自然缓解或服用止痛药短时间内消除,未见癫痫发作及类癫痫发作等严重不良反应发生。

综上所述,rTMS 对阴性症状为主的精神分裂症患者的治疗有增效作用,安全性高,依从性好,且能够改善认知功能,适合临床推广应用。本研究的不足之处在于观察时间仅为 8 周,未能观察到 rTMS 的长期疗效,且样本量较小,有待扩大样本量以进一步证实研究结果。

参考文献:

[1] 王东平,尹志奎,詹合琴,等. 帕利哌酮缓释片联合米氮平治疗精神分裂症阴性症状患者及其社会功能的研究[J]. 新乡医学院学报,2013,30(12):958-961.

[2] Barker A T,Jalinous R,Freeston I L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*,1985,1(8437):1106-1107.

[3] 柳颢,李惠,刘锐,等. 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.

[4] 段惠峰,甘景梨,祝希泉,等. 重复经颅磁刺激对精神分裂症难治性阴性症状的疗效[J]. 新乡医学院学报,2013,30(11):895-897,901.

[5] 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.

[6] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1993:81-202.

[7] 何燕玲,张明园. 阳性和阴性量表(PANSS)及其应用[J]. 临床精神医学杂志,1997,15(7):353.

[8] Terao Y,Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS[J]. *J Clin Neurophysiol*,2002,19(4):322-343.

[9] Wible M S,Paderson J,Shenton M E,*et al*. Prefrontal cortex,negative symptoms and schizophrenia:an MRI study[J]. *Psychiatry Res*,2001,108(2):65-78.

[10] 杜云红,穆俊林,张朝辉,等. 不同类型抗精神病药物对精神分裂症患儿血清同型半胱氨酸水平及认知功能的影响[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(24):1877-1879.

[11] 卢爱莲,赵敏,浮艳红,等. 利培酮治疗精神分裂症致肥胖患儿血浆瘦素水平的变化[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(15):1211-1212.

[12] 田涛,张晨,江开达,等. 首发精神分裂症患者认知功能损害的研究[J]. 上海精神医学,2009,21(3):140-142.

[13] Saleem M M,Harte M K,Marshall K M,*et al*. First episode psychosis patients show impaired cognitive function:a study of a South Asian population in the UK[J]. *J Psychopharmacol*,2013,27(4):366-373.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)