

本文引用: 欧阳华, 李学晋, 张清清, 等. 重复经颅磁刺激治疗精神分裂症疗效观察[J]. 新乡医学院学报, 2015, 32(4): 356-358.

【临床研究】

重复经颅磁刺激治疗精神分裂症疗效观察

欧阳华¹, 李学晋², 张清清¹, 王章元¹, 耿彩虹¹, 李 强¹

(1. 新乡医学院第二附属医院心身疾病二科, 河南 新乡 453002; 2 新乡市第一人民医院心血管内科, 河南 新乡 453000)

摘要: **目的** 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)治疗精神分裂症的疗效。**方法** 140例精神分裂症患者分为观察组和对照组, 每组70例。2组患者均给予奥氮平口服治疗, 每日10~20 mg, 观察组患者在此基础上给予rTMS治疗。治疗前后应用阳性和阴性症状量表(PANSS)评估疗效并测定血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平。**结果** 治疗后2组患者PANSS阴性、阳性评分及总分均较治疗前降低($P < 0.05$); 且观察组患者PANSS阴性、阳性评分及总分均较对照组低($P < 0.05$)。对照组患者治疗6周后血清BDNF水平较治疗前升高($P < 0.05$); 观察组患者治疗2、6周后血清BDNF水平均较治疗前升高($P < 0.05$)。治疗6周后, 观察组患者血清BDNF水平高于对照组($P < 0.05$)。**结论** rTMS治疗精神分裂症疗效显著。

关键词: 重复经颅磁刺激; 奥氮平; 精神分裂症; 脑源性神经营养因子

中图分类号: R749.4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)04-0356-03

Clinical effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with schizophrenia

OU-YANG Hua¹, LI Xue-jin², ZHANG Qing-qing¹, WANG Zhang-yuan¹, GENG Cai-hong¹, LI Qiang¹

(1. Section Two of Psychosoma, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453002, Henan Province, China; 2. Department of Vasculocardiology, the First People's Hospital of Xinxiang City, Xinxiang 453000, Henan Province, China)

Abstract: **Objective** To explore the curative effect of repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) on patients with schizophrenia. **Methods** One hundred and forty patients with schizophrenia were divided into observation group and control group, with 70 cases in each group. Both of the two groups were treated with olanzapine 10-20 mg per day orally. Bases on this, the patients in observation group were treated by rTMS. The curative effect was evaluated by the positive and negative symptoms scale(PANSS) and the level of serum brain derived neurotrophic factor(BDNF) was determined before and after treatment. **Results** The negative scores, positive scores and total scores of PANSS of the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment($P < 0.05$); and the negative scores, positive scores and total scores of PANSS of the patients in observation group were lower than those in control group($P < 0.05$). The level of serum BDNF in control group after treatment for six weeks was higher than that before treatment($P < 0.05$). The level of serum BDNF in observation group after treatment for two and six weeks was higher than that before treatment($P < 0.05$). After treatment for six weeks, the level of serum BDNF in observation group was higher than that in control group($P < 0.05$). **Conclusion** The therapy of rTMS in treating schizophrenia is effective.

Key words: repetitive transcranial magnetic stimulation; olanzapine; schizophrenia; brain derived neurotrophic factor

精神分裂症是精神科常见的精神疾病, 其临床主要表现为感知觉、思维、情感和行为等多方面障碍, 患者病程一般迁延多变, 反复发作, 逐渐加重, 部分患者最终发展为精神残疾及认知功能障碍。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimula-

tion, rTMS)是目前精神科临床常用的无创物理治疗方法, 并且已经有文献报道rTMS对精神分裂症症状有一定的改善作用^[1]。作者应用rTMS联合奥氮平治疗精神分裂症患者, 效果满意, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年6月至2014年6月新乡医学院第二附属医院门诊和住院精神分裂症患者140例为研究对象, 分为观察组和对照组, 每组70例。观察组男40例, 女30例, 平均年龄($29.3 \pm$

DOI: 10.7683/xyxyxb.2015.04.019

收稿日期: 2014-12-01

作者简介: 欧阳华(1982-), 女, 河南郑州人, 学士, 住院医师, 研究方向: 精神病学。

通信作者: 李 强(1973-), 男, 河南新乡人, 学士, 副主任医师, 研究方向: 精神病学; E-mail: wuweierzhi@163.com。

6.5)岁,平均病程(3.2 ± 1.6)a;对照组男39例,女31例,平均年龄(27.9 ± 6.2)岁,平均病程(2.9 ± 1.6)a。2组患者性别、年龄、病程等比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 入选标准 入选患者均符合美国《精神疾病诊断与统计手册》对于精神分裂症的诊断标准;阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrom scale,PANSS)评分 ≥ 60 ,年龄18~60岁;男女不限;患者治疗前常规体格检查及实验室检查(包括心电图、血常规、脑电图、肝肾功能)均无异常;所有被试者家属均同意参与本研究,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 精神发育迟滞、人格障碍或其他精神障碍者;应用其他抗精神病药者;具有明显锥体外系不良反应者;有严重躯体疾病和脑器质性疾病不能停药者;有癫痫发作史或脑电图异常者;既往有酗酒史或其他精神活性物质滥用者;妊娠期妇女;有体内植入器者;入组前6个月内做过无抽搐电休克者。

1.4 治疗方法 观察组患者给予奥氮平(江苏豪森药业股份有限公司生产,批准文号:H20010799)10~20 mg·d⁻¹,每日1次,口服,并给予rTMS治疗。采用英国Magstim公司RAPID2型磁刺激仪,线圈为“8”字形。每天固定时间给予1次rTMS治疗,2周工作日内共10次,6周工作日内共30次。治疗参数:刺激强度为80%运动阈值;每日治疗20 min,刺激10 s,间歇5 s,刺激频率为1 Hz,刺激期发出刺激10次,20 min共800次,10 d共刺激8 000次;具体刺激位点为左侧颞顶区^[2],刺激线圈放置与头皮平行。运动阈值的测量为肌电仪描记的8次刺激运动皮质之中有4次可以引起左手小鱼际肌抽动的最小强度磁场^[2]。对照组患者仅给予奥氮平10~20 mg·d⁻¹,每日1次,口服。2组患者均治疗6周。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。

1.5 临床症状测评 临床疗效评估由2名专业精神科主治医师以上职称者负责评定,在开始评定前进行一致性训练,一致性测验Kappa值大于0.75后才能正式工作。2名医师分别在受试者治疗前、治疗6周后采用PANSS评定疗效。

1.6 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic fator,BDNF)水平检测 所有受试者在治疗前、治疗2、6周末禁食、水12 h后采集早晨空腹肘静脉血2 mL,采集时间一致固定于上午7~8点,放置时间为30~60 min,3 000 r·min⁻¹离心6 min,取上清液置于-20℃冰箱保存待测。采用

双抗体夹心酶联免疫吸附测定法检测血清BDNF水平。双抗体夹心酶联免疫吸附测定试剂盒为美国DR公司产品,操作步骤严格按说明书进行。

1.7 统计学处理 应用SPSS 13.0统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。同组患者治疗前后比较采用配对资料 t 检验,2组间比较采用独立样本 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组患者治疗前、治疗6周后PANSS评分比较 结果见表1。治疗前2组患者PANSS评分比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗6周后2组患者PANSS阴性、阳性评分及总分均较治疗前降低($P < 0.05$);且观察组患者PANSS阴性、阳性评分及总分均较对照组低($P < 0.05$)。

表1 2组患者治疗前、治疗6周后PANSS评分比较
Tab. 1 Comparison of PANSS score between the two groups before and six weeks after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	总分	阴性评分	阳性评分
对照组	70			
治疗前		44.3 ± 1.6	21.4 ± 1.8	22.6 ± 2.5
治疗6周后		33.5 ± 1.8 ^a	15.2 ± 2.4 ^a	16.8 ± 2.3 ^a
观察组	70			
治疗前		40.2 ± 2.1	19.5 ± 1.4	20.1 ± 1.9
治疗6周后		21.6 ± 1.9 ^{ab}	9.4 ± 2.1 ^{ab}	11.2 ± 2.4 ^{ab}

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

2.2 2组患者治疗前后血清BDNF水平测定 结果见表2。治疗前2组患者血清BDNF水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。对照组患者治疗6周后血清BDNF水平较治疗前升高($P < 0.05$);观察组患者治疗2、6周后血清BDNF水平均较治疗前升高($P < 0.05$)。治疗6周后,观察组患者血清BDNF水平较对照组升高($P < 0.05$)。

表2 2组患者治疗前后血清BDNF水平比较
Tab. 2 Comparison of serum BDNF level between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BDNF/(ng·L ⁻¹)
对照组	70	
治疗前		3 621.8 ± 101.7
治疗2周后		3 814.1 ± 124.4
治疗6周后		4 115.1 ± 108.6 ^a
观察组	70	
治疗前		3 211.5 ± 111.3
治疗2周后		4 262.4 ± 122.1 ^a
治疗6周后		5 015.1 ± 102.7 ^{ab}

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

3 讨论

BDNF 是在脑内合成的一种蛋白质,它广泛分布于中枢神经系统内,在中枢神经系统发育过程中,对神经元的存活、分化、生长发育起重要作用,并能防止神经元受损伤死亡,改善神经元的病理状态,促进受损神经元再生及分化等,而且也是成熟的中枢及周围神经系统的神经元维持生存及正常生理功能所必需的物质^[3]。大量研究表明,BDNF 与中枢神经系统神经元的生存、发育、损伤修复密切相关^[4-5],其在精神分裂症的发病过程中起到了非常重要的作用^[6]。有研究发现,精神分裂症患者中枢神经发育异常,患者下丘脑、额叶 BDNF 水平低下,提示 BDNF 可能参与了精神分裂症的发病过程^[7-8]。也有研究证实精神分裂症患者血清 BDNF 水平低于健康人,抗精神病药能明显提高精神分裂症患者大脑内 BDNF 水平,且能够明显控制精神病性症状,因此推测抗精神病药物不仅影响神经递质,而且可能影响大脑中枢 BDNF 的作用过程^[9-11]。陈大春等^[12]研究发现,BDNF 水平与精神分裂症之间存在明显相关关系,从而认为 BDNF 可能是参与精神分裂症病理生理机制的一种重要物质。rTMS 可以有效地改善精神分裂症患者的精神症状,已被广泛应用于精神科临床。本研究发现,2 组患者治疗 6 周后 PANSS 阴性、阳性评分及总分均较治疗前降低,而观察组患者 PANSS 阴性、阳性评分及总分均较对照组低,提示奥氮平可改善精神症状,奥氮平联合 rTMS 改善精神症状效果更佳,说明 rTMS 具有确切改善精神症状作用。经奥氮平联合 rTMS 治疗 2、6 周后,观察组患者血清 BDNF 水平显著升高,对照组患者治疗 6 周后血清 BDNF 水平也显著升高,观察组患者血清 BDNF 水平明显高于对照组,提示奥氮平联合 rTMS 具有显著升高精神分裂症患者血清 BDNF 水平的作用。

rTMS 干预对精神分裂症患者有显著影响,其血清 BDNF 水平显著升高,这种变化可能有预测疗效的作用。由于本研究为初步研究,分组样本较小,血清 BDNF 水平能否作为一个量化指标用以验证疗效,可靠性如何尚需进一步研究证实。总之,rTMS

联合奥氮平治疗精神分裂症患者疗效显著,值得临床应用。

参考文献:

- [1] 任艳萍,周东丰,蔡焯基,等.低频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症顽固性幻听的随机双盲对照研究[J].中国心理卫生杂志,2010,24(3):195-197.
- [2] Hoffman R E, Boutros N N, Hu S, et al. Transcranial magnetic stimulation and auditory hallucinations in schizophrenia[J]. *Lancet*, 2000, 355(4):1073-1075.
- [3] 栗延伟,张军艳,徐辉,等.脑源性营养因子在抑郁症发病与治疗中的研究进展[J].新乡医学院学报,2013,30(2):152-154.
- [4] 许全梅,胡勇,袁刚,等.未成熟新生鼠缺氧缺血损伤后大脑皮质和海马脑源性神经营养因子的变化[J].中华实用儿科临床杂志,2014,29(11):851-856.
- [5] 王小引,韩晓红,司道文,等.孕酮对缺氧缺血性脑损伤新生大鼠脑组织损伤因子和抗损伤因子表达的影响[J].中华实用儿科临床杂志,2013,28(12):920-922.
- [6] Hoffman R E, Hawkins K A, Gueorgieva R, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(1):49-56.
- [7] Toyooka K, Asama K, Watanabe Y, et al. Decreased levels of brain-derived neurotrophic factor in serum of chronic schizophrenic patients[J]. *Psychiatry Res*, 2002, 110(3):249-257.
- [8] Tan Y L, Zhou D F, Cao L Y, et al. Decreased BDNF in serum of patients with chronic schizophrenia on long-term treatment with antipsych[J]. *Neurosci Lett*, 2005, 382(1/2):27-32.
- [9] Jockers-Scheritl M C, Rentzsch J, Danker-Hopfe H, et al. Adequate antipsychotic treatment normalizes serum nerve growth factor concentrations in schizophrenia with and without cannabis or additional substance abuse[J]. *Neurosci Lett*, 2006, 400(3):262-266.
- [10] 任艳萍,周东丰,蔡焯基,等.低频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症顽固性幻听的随机双盲对照研究[J].中国心理卫生杂志,2013,24(3):195-197.
- [11] Angelucci F, Brené S, Mathé A A. BDNF in schizophrenia, depression and corresponding animal models[J]. *Mol Psychiatry*, 2005, 10(4):345-352.
- [12] 陈大春,修红梅,谭云龙,等.精神分裂症患者脑源性营养因子与临床特征的关系[J].临床精神医学杂志,2010,20(2):79-81.

(本文编辑:杨 博 英文编辑:杨 博)