

重复经颅磁刺激对精神分裂症患者认知功能的影响

蒋晓春 黄婉立[▲] 陈燕娣 翁秋琴

浙江省立同德医院精神科,浙江杭州 311122

[摘要] 目的 探讨重复经颅磁刺激对精神分裂症患者认知功能的影响。方法 选择 2019 年 7 月至 2020 年 5 月在本院治疗的 60 例精神分裂症患者进行研究。所有患者随机分组,观察组 30 例,对照组 30 例。对照组给予氯氮平治疗,观察组给予氯氮平与 rTMS 治疗。比较两组治疗前后 PANSS 评分,智力状况(MMSE)以及认知功能水平(MMSE, BACS SC, HVLt-R, BVMT-R, WMS-III SST, Stroop 色-词测验, WCST)。结果 (1)治疗后,两组 PANSS 评分较治疗前显著下降,MMSE 评分较治疗前高,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 PANSS 评分显著低于对照组,MMSE 评分显著较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)两组治疗后 BACS SC、HVLt-R、BVET-R、WMS-III SST、Stroop-词、Stroop-色、Stroop-色词、WCST 总正确数、完成分类数较治疗前均较治疗前显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 WCST 总错误数、持续错误数、持续应答数治疗后低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后观察组 BACS SC、HVLt-R、BVET-R、WMS-III SST、Stroop-词、Stroop-色、Stroop-色词、WCST 总正确数、完成分类数显著高于对照组,WCST 总错误数、持续错误数、持续应答数较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 在药物治疗基础上给予重复经颅磁刺激治疗,可显著改善患者精神分裂症评分以及认知功能。

[关键词] 重复经颅磁刺激;精神分裂症;认知功能;氯氮平

[中图分类号] R749.3

[文献标识码] B

[文章编号] 1673-9701(2021)19-0022-04

Effect of repeated transcranial magnetic stimulation on the cognitive function of patients with schizophrenia

JIANG Xiaochun HUANG Wanli CHEN Yandi WENG Qiuqin

Department of Psychiatry, Zhejiang Provincial Tongde Hospital, Hangzhou 311122, China

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of repeated transcranial magnetic stimulation on the cognitive function of patients with schizophrenia. **Methods** A total of 60 patients with schizophrenia who were treated in our hospital from July 2019 to May 2020 were selected for research. All patients were randomly divided into 30 cases in the observation group and 30 cases in the control group. The control group was given clozapine, and the observation group was given clozapine and rTMS for treatment. The PANSS score, mental status (MMSE) and cognitive function level (MMSE, BACS SC, HVLt-R, BVMT-R, WMS-III SST, Stroop color-word test, WCST) were compared before and after treatment between the two groups. **Results** (1) After treatment, the PANSS score in both groups was significantly lower than that before treatment, and the MMSE score was higher than that before treatment, with significant difference ($P<0.05$); after treatment, the PANSS score in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the MMSE score was significantly higher than that in the control group, with significant difference ($P<0.05$). (2) After treatment, BACS SC, HVLt-R, BVET-R, WMS-III SST, Stroop-word, Stroop-color, Stroop-color word, WCST total correct number, and the number of completed classifications were higher than those before treatment in both groups, and the differences were statistically significant ($P<0.05$); the total number of WCST errors, the number of repeated errors, and the number of repeated responses after treatment were lower than those before treatment, and the differences were significant ($P<0.05$). After treatment, BACS SC, HVLt-R, BVET-R, WMS-III SST, Stroop-word, Stroop-color, Stroop-color word, WCST total correct number and the number of completed classifications were significantly higher than those in the control group. The total number of WCST errors, the number of repeated errors, and the number of repeated responses were lower than those in the control group, with significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy based on drug therapy can significantly improve the schizophrenia score and cognitive function of patients.

[Key words] Repeated transcranial magnetic stimulation; Schizophrenia; Cognitive function; Clozapine

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY268)

[▲]通讯作者

认知功能包括信息处理与意识水平,反映了大脑额叶和颞叶的功能。70 年代初,有学者提出精神分裂症综合征除了阳性症状与阴性症状外,还有第三个症状即认知功能障碍,患者表现为认知歪曲和认知缺损^[1]。重复经颅磁刺激(Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种安全、有效、无创、无痛的治疗方法,目前广泛应用于神经系统疾病的治疗,包括脑卒中、精神分裂症、癫痫、帕金森病、神经性疼痛、抑郁焦虑等^[2]。近年来有报道精神分裂症患者采用重复经颅磁刺激治疗,其在改善患者阴性症状、阳性症状、幻听以及认知功能等方面均具有一定的效果^[3]。本研究分析 rTMS 对精神分裂症患者认知功能的影响,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2019 年 7 月至 2020 年 5 月在本院诊断治疗的精神分裂症患者 60 例为研究对象。纳入标准^[4]: (1)精神分裂症诊断明确,病情稳定;(2)年龄 ≥ 18 周岁;(3)阳性症状、阴性症状、一般精神病理分量表各单项评分 ≤ 5 分,且评分 4 分的单项 ≤ 2 个;(4)抗精神病药物种类、剂量在近 1 个月内未调整;(5)对本次研究知情同意,并能配合完成。排除标准^[4]: (1)其他原因导致的认知功能障碍;(2)脑部器质性病变;(3)重复经颅磁刺激禁忌证;(4)脑电图中度及以上异常;(5)近 1 个月接受过电休克治疗;(6)药物滥用史;(7)其他重性精神障碍;(8)有自杀、自伤倾向;(9)妊娠期患者,哺乳期患者。所有患者随机分组,观察组 30 例,对照组 30 例,两组基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

1.2 治疗方法

两组患者均给予氯氮平口服(宁波大红鹰药业股份有限公司,国药准字:H33020574,规格:25 mg)治疗。首次剂量为每次 25 mg,一日 2~3 次,逐渐缓慢增加至常用治疗量一日 200~400 mg,高量可达一日 600 mg,维持量为一日 100~200 mg,治疗 4 周评价疗效。观察组在此基础上给予重复经颅磁刺激治疗。采用经颅刺激仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司,型号:YRD CCY-1),测定运动阈值。治疗部位为左背外侧前额叶皮质,刺激频率 10 Hz,刺激强度 80%运动阈值,每个序列 3 s,20 个序列,刺激间隔 57 s,总治疗时

间 20 min,每天 1 次,每周 5 次,间隔 2 d,一个疗程 7 d,共治疗 4 个疗程。

1.3 评价方法

治疗 1 个月后进行评价。(1)治疗前及治疗后采用阳性和阴性症状量表(PANSS 量表)^[5]对患者症状进行评价。包括阳性症状量表 7 个项目,阴性症状量表 7 个项目,一般精神病理学症状量表 16 个项目,每个项目按照从轻到重评 1~7 分,得分越高则提示症状越重。(2)分别于治疗前及治疗后采用简易智力状况检查法(Mini-mentalstateexamination, MMSE)量表^[6]评价患者智力状况。该量表 7 个维度 30 个题目,回答正确得 1 分,错误或答不知道评 0 分,总分 0~30 分。文盲 > 17 分,小学 > 20 分,初中及以上 > 24 分为正常。(3)认知功能评价:①简明精神分裂症认知评估测验-符号编码测验(Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-, BACS SC)^[7],按标准模板,统计 90 s 内配对正确的个数,反映了患者处理信息的能力。②霍普金斯词语学习测验(Hopkins vocabulary learning test revision, HVLT-R)^[8]:患者读出 12 个名词,然后回忆这些名词,回忆 3 次,计算总的正确数。③简易视觉空间记忆测验(Brief Visuospatial Memory Test Revised, BVMT-R)^[9]:给患者一张 6 个图形的卡片,观察 10 s,让患者画出图形及相应的位置,画 3 次,统计准确数,反映患者学习速度、即刻记忆、延迟回忆、再认能力。④空间广度测验(Spatial span test of Wechsler Memory Scale 3rd Edition, WMS-III SST)^[10]:给患者以有方块的测试版,让患者按正序、逆序敲击方块,统计正确数,反映患者空间记忆力。⑤Stroop 色-词测验^[11]:第一部分在 45 s 内快速读出描述颜色(红、绿、蓝)的单词;第二部分,让患者命名印有红、绿、蓝色的“XX”刺激材料上的颜色,限时 45 s;第三部分,描述颜色的词被印刷为其他颜色,读出单词的颜色,限时 45 s。⑥威斯康星卡片分类测验(Wisconsin Card Sorting Test, WCST)^[12]:统计总错误数,总正确数,持续错误数,持续应答数,完成分类数。反映患者抽象推理能力,执行能力,转换认知定势,概念形成能力等。

1.4 统计学处理

所有数据应用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据处理,计数资料用 $[n(\%)]$ 表示,采用卡方检验,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用成组 t 检验或配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组基线资料比较

组别	<i>n</i>	性别(男/女)	平均年龄(岁)	发病年龄(岁)	受教育时间(年)	病程(年)	已婚
观察组	30	18/12	38.8 \pm 5.4	28.1 \pm 2.5	16.1 \pm 4.1	10.3 \pm 3.8	10
对照组	30	20/10	38.1 \pm 6.7	27.8 \pm 3.3	16.3 \pm 3.9	11.5 \pm 3.3	9
χ^2 值/ <i>t</i> 值			0.445	0.397	0.194	1.306	
<i>P</i> 值			0.658	0.693	0.847	0.197	

2 结果

2.1 两组治疗前后 PANSS 评分比较

见表 2。治疗后,两组阴性症状评分,阳性症状评分,一般精神症状评分以及总分均低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后阴性症状评分,阳性症状评分,一般精神症状评分以及总分均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 PANSS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别		阳性	阴性	一般精神症状	总分
观察组	治疗前	31.1±4.8	24.2±5.0	50.2±5.7	105.5±17.3
	治疗后	24.3±3.1	19.5±3.3	37.3±5.4	81.1±10.6
	<i>t</i> 值	6.518	4.297	8.999	6.587
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	31.5±5.0	25.0±4.8	50.5±6.1	107.0±16.9
	治疗后	27.7±4.3	22.4±3.1	42.3±5.9	92.4±11.7
	<i>t</i> 值	3.156	2.492	5.292	3.890
	<i>P</i> 值	0.003	0.016	0.000	0.000
<i>t</i> 治疗前组间比较	0.316	0.632	0.197	0.340	
<i>P</i> 治疗前组间比较	0.753	0.530	0.845	0.735	
<i>t</i> 治疗后组间比较	3.513	3.508	3.424	3.920	
<i>P</i> 治疗后组间比较	0.001	0.001	0.001	0.000	

2.2 两组治疗前后 MMSE 评分比较

见表 3。与治疗前比较,两组 MMSE 评分治疗后升高,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 MMSE 评分较对照组高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后认知功能比较

见表 4。治疗后,两组 BACS SC、HVLt-R、BVET-R、WMS-III SST、Stroop-词、Stroop-色、Stroop-色词、WCST 总正确数、完成分类数均较治疗前显著提高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组 WCST 总错误数、持续错误数、持续应答数低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组治疗后 BACS SC、HVLt-R、BVET-R、WMS-III SST、Stroop-词、Stroop-色、Stroop-色词、WCST 总正确数、完成分类数显著高于对照组,WCST

表 3 两组治疗前后 MMSE 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	30	19.5±2.4	24.8±2.1	9.103	0.000
对照组	30	19.8±2.2	23.1±1.9	6.218	0.000
<i>t</i> 值		0.505	3.288		
<i>P</i> 值		0.616	0.002		

总错误数、持续错误数、持续应答数显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

精神分裂症是最常见的精神病性障碍之一,大多数人在青少年晚期或在成人早期患病,是一种终身疾病,有时候患者思维清晰,能有效交流,对现实有准确的想法,能正常生活,有时候言语与思维混乱,失去与现实世界的联系,甚至生活不能自理。目前认为精神分裂症的发生与脑室扩大、前额叶皮层活跃度下降等结构性大脑异常有关^[13]。认知是对事物认识和知晓的过程,是知识获得、组织和应用的过程,是体现机能和行为的智力过程,是人类适应于周围环境的才智。认知功能涉及记忆、注意、思维、推理、智力等,是人类高级神经活动中最重要的过程。认知功能的功能区主要在大脑额叶与颞叶,而精神分裂症患者额叶皮层活跃度下降,这可能与其可能合并认知功能异常有关。认知功能障碍被认为是除了阳性症状与阴性症状外,精神分裂症患者的第三个症状成分^[14]。认知障碍包括认知歪曲与认知缺陷。精神分裂症患者的认知功能障碍相对于临床和行为特质,可能更接近生物学病因本质。患者可表现为注意障碍,记忆障碍,抽象思维障碍,信息整合障碍。精神分裂症认知障碍是原发的,与症状类型无关,记忆与执行功能损害出现早,后可稳定,注意障碍随着病情的加重而加重。目前认知功能障碍与患者阴性症状与阳性症状的关系尚存在分歧,有认为是独立于症状之外的,有学者研究显示与阴性症状有

表 4 治疗前后两组认知功能比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	BACS SC	HVLt-R	BVET-R	WMS-III SST	Stroop-词	Stroop-色	Stroop-色词	WCST				
									总正确数	总错误数	持续错误数	持续应答数	完成分类数
观察组	治疗前	41.8±7.4	22.1±4.0	19.8±3.4	13.5±2.2	90.6±8.7	60.1±7.9	33.6±5.8	28.6±6.0	33.7±7.4	16.8±4.0	20.3±5.3	1.6±0.4
	治疗后	61.6±8.3	31.9±3.8	29.4±3.3	16.3±2.1	107.4±6.5	84.3±7.7	51.5±6.3	40.5±7.2	22.4±6.2	10.1±2.6	13.5±3.7	2.5±0.6
	<i>t</i> 值	9.753	9.729	11.097	5.043	8.473	12.015	11.449	6.954	6.411	7.692	5.762	6.836
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
对照组	治疗前	40.9±6.6	21.8±3.6	20.0±3.6	13.1±2.0	91.1±7.9	61.3±7.5	32.3±6.0	28.1±5.5	34.1±6.2	17.0±4.3	21.1±4.9	1.5±0.3
	治疗后	55.3±5.5	26.6±3.1	25.2±2.8	15.0±1.8	100.6±7.1	73.6±7.0	43.6±5.2	34.3±5.2	28.6±5.0	14.2±3.3	16.8±3.8	2.1±0.4
	<i>t</i> 值	9.180	5.534	7.609	3.868	4.899	6.567	7.795	4.487	3.782	2.829	3.798	6.573
	<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.006	0.000	0.000
<i>t</i> 治疗前组间比较	0.497	0.305	0.221	0.7337	0.233	0.603	0.853	0.337	0.227	0.187	0.607	1.095	
<i>P</i> 治疗前组间比较	0.621	0.761	0.826	0.464	0.817	0.549	0.397	0.738	0.821	0.853	0.546	0.278	
<i>t</i> 治疗后组间比较	3.466	5.919	3.387	2.574	3.869	5.632	5.297	3.824	4.264	5.345	3.408	3.038	
<i>P</i> 治疗后组间比较	0.001	0.000	0.001	0.013	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.004	

相关性^[15],有学者研究显示与阳性症状相关^[16]。其可能与前额叶多巴胺功能下降有关,前额叶-纹状体-丘脑-颞叶连接功能紊乱,除了多巴胺外,还有其他神经递质参与。

经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation,TMS)是一种无痛、无创的绿色治疗方法,磁信号可以无衰减地透过颅骨而刺激到大脑神经,实际应用中并不局限于头脑的刺激,外周神经肌肉同样可以刺激。TMS是应用电磁感应原理无痛兴奋神经细胞的一种治疗方法,其依赖于脑部的电场作用产生神经去极化。rMTS是以固定频率和强度连续作用某一脑部区域的经颅磁刺激治疗,根据刺激频率分为低频与高频,强度一般在80%~120%运动阈值。目前rMTS在神经内科学以及精神科均有广泛的应用,包括抑郁症、精神分裂症、睡眠障碍、焦虑障碍、孤独症、强迫症、癫痫等治疗。高频、高强度rTMS,可产生兴奋性突触后电位总和,导致刺激部位神经异常兴奋,低频刺激的作用则相反,通过双向调节大脑兴奋与抑制功能之间的平衡来治疗疾病^[17-18]。在本次研究中,我们选择的频率为10 Hz,为高频,已达到兴奋相关部位神经细胞的作用。刘佳等^[19]采用TMS治疗精神分裂症,治疗后患者阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状评分以及PANSS总分均较治疗前显著改善,患者视空间工作记忆、词汇流畅性评分也得到显著改善,提示患者认知功能也得到显著改善。吕伟等^[20]对比了低频rTMS与高频rTMS治疗精神分裂症的临床效果,结果显示,高频重复经颅磁刺激治疗老年精神分裂症患者效果优于低频重复经颅磁刺激,且改善性激素水平优于低频重复经颅磁刺激,改善患者认知功能和社会功能优于低频重复经颅磁刺激。在本次研究中,观察组在常规药物治疗基础上加用高频rTMS治疗,治疗后患者PANSS评分得到显著改善,并且认知功能也得到显著改善,在符号编码、词语学习、视觉空间记忆、空间广度、执行能力等方面均得到了较好的改善。

综上所述,在药物治疗基础上给予重复经颅磁刺激治疗,可显著改善患者精神分裂症评分以及认知功能。

[参考文献]

- [1] 杨康,杨晓敏,鲍天昊,等.精神分裂症患者认知功能损伤的研究进展[J].四川精神卫生,2019,32(4):367-370.
- [2] 吴扬,王璐,陈新贵,等.经颅磁刺激治疗常见脑疾病社会认知功能障碍研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2020,46(3):172-175.
- [3] 赵玉香,李恒,刘华辉,等.高频rTMS辅助盐酸齐拉西酮片治疗老年精神分裂症患者的临床效果[J].国际精神病学杂志,2019,46(6):1009-1012.
- [4] 梅佳.短阵快速脉冲模式的重复经颅磁刺激对慢性精神

分裂症认知功能及听感觉门控P50的影响[D].苏州大学,2018:3.

- [5] Kay SR,Fiszbein A,Opler LA.The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia[J].Schizophr Bull,1987,13(2):261-276.
- [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,1998:252.
- [7] 崔界峰,邹义壮,李玥,等.简明精神分裂症认知评估测验的临床信效度[J].中国心理卫生杂志,2009,23(3):183-187.
- [8] Bailey KC,Soble JR,Bain KM,et al.Embedded Performance Validity Tests in the Hopkins Verbal Learning Test-Revised and the Brief Visuospatial Memory Test-Revised:A Replication Study[J].Arch Clin Neuropsychol,2018,33(7):895-900.
- [9] De Caneda MAG,Cuervo DLM,Marinho NE,et al.The Reliability of the Brief Visuospatial Memory Test-Revised in Brazilian multiple sclerosis patients[J].Dement Neuropsychol,2018,12(2):205-211.
- [10] 邹义壮,崔界峰,王健,等.精神分裂症认知功能成套测验中文版临床信度及效度的研究[J].中华精神科杂志,2009,42(1):29-33.
- [11] Scarpina F,Tagini S.The Stroop Color and Word Test[J].Front Psychol,2017,(8):557.
- [12] Chiu EC,Lee SC.Test-retest reliability of the Wisconsin Card Sorting Test in people with schizophrenia[J].Disabil Rehabil,2021,43(7):996-1000.
- [13] 王丹丹,张晨.精神分裂症患者认知功能的神经免疫机制及非典型抗精神病药物对其影响的研究进展[J].上海交通大学学报:医学版,2019,39(7):795-799.
- [14] 周晨辉,王志仁,刘小蕾,等.精神分裂症患者认知功能损害的机制及治疗进展[J].国际精神病学杂志,2017,44(2):204-206,210.
- [15] 杨树,王志慧,李美娟,等.阳性和阴性症状为首发精神分裂症患者血脂水平与认知功能的相关性[J].中华行为医学与脑科学杂志,2019,28(9):811-816.
- [16] 王飞,朱政仁,黄萍.精神残疾程度与精神分裂症患者认知功能和阳性症状的相关性分析[J].上海医药,2015,36(17):47-50.
- [17] 徐开营,李晶,赵宾宾.齐拉西酮联合低频rTMS治疗首发精神分裂症患者的短期随访研究[J].临床研究,2020,28(4):64-66.
- [18] 程国强,鲁金韵,谭常赞,等.高频重复经颅磁刺激联合丁螺环酮治疗对难治性精神分裂症负性心理及认知功能影响[J].中国医学创新,2019,16(9):131-134.
- [19] 刘佳,刘亚丽,董鲜苗,等.经颅磁刺激治疗精神分裂症患者的效果[J].中国当代医药,2020,27(15):63-65,69.
- [20] 吕伟,李美花,刘春阳,等.不同频率重复经颅磁刺激治疗老年精神分裂症患者临床研究[J].中国医师进修杂志,2020,43(2):97-100.

(收稿日期:2020-08-04)