·临床研究·

氯氮平联合重复经颅磁刺激治疗难治性精神分裂症的临床疗效*

成 军[1] 李 红[1] 石玉中[1]

摘要

目的:探讨氯氮平联合重复经颅磁刺激(rTMS)治疗难治性精神分裂症的临床疗效,并观察其安全性及不良反应。

方法:40例难治性精神分裂症患者被随机分为研究组和对照组,研究组:氯氮平联合rTMS真刺激,对照组:氯氮平联合rTMS假刺激干预。分别于治疗前、治疗2周、6周应用阳性和阴性症状量表(PANSS)评定临床疗效,采用不良反应量表(TESS)、体格检查、实验室检查、心电图、脑电图评价安全性。

结果:研究组和对照组PANSS总分及各因子分在治疗2周及6周均显著下降($P < 0.05$);研究组PANSS总分、一般精神症状分在治疗6周时低于对照组,差异有显著性意义($P < 0.05$)。研究组和对照组在治疗中均无严重不良反应发生,两组不良反应差异无显著性意义。

结论:重复经颅磁刺激具有很好的安全性,联合氯氮平使用可以提高治疗难治性精神分裂症的疗效,尤其有助于改善焦虑、自知力症状。

关键词 经颅磁刺激;难治性精神分裂症;氯氮平;阴性症状量表;不良反应量表

中图分类号:R749.3, R454.1 **文献标识码**:B **文章编号**:1001-1242(2013)-08-0754-04

精神分裂症是一种复杂的异质性精神疾病。在疾病的治疗中,大约30%的患者药物治疗无效,国际精神药理学定义这类精神分裂症难治性患者,指那些经过两种不同第二代抗精神病药物持续治疗4—6周无效的患者。并建议这些患者,换用氯氮平治疗。然而,1/3的既往药物治疗无效的患者使用氯氮平治疗后症状并无缓解[1]。因此,新的治疗手段的发展显得非常必要。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种非侵入性、安全的物理治疗手段,主要利用磁场作用于大脑皮质产生感应电流,从而影响脑内代谢和神经电活动的生物刺激技术[2]。作为一个相对较新的治疗精神分裂症的工具,应用始于20世纪90年代后期[3—4]。此后许多的研究已经显示出其对阳性症状(尤其幻听)、阴性症状的治疗效果[5—11],而其对难治性精神分裂症治疗的报道甚少。有报道称颞叶和顶叶皮质解剖连接区域的功能异常,可能形成了精神分裂症的神经基础,导致如幻觉,妄想和意志减退等症状[12]。神经生理学的实验数据表明,经颅磁刺激的刺激频率控制皮质兴奋性增加或减少,低频(≤1Hz)经颅磁刺激产生的皮质兴奋性降低。并且,Vercammen等[7]将38例精神分裂症患者分为左颞顶皮质(left temporoparietal cortex, LTPC)刺激组、双侧TPC刺激组和假刺激组,发现rTMS刺激LTPC治疗组疗效优于其他两组,提出1Hz的rTMS刺激LTPC联合药物治疗可改善难治性精神分裂症患者幻听和一般精神症状。

因此,本研究选择LTPC作为治疗部位,治疗频率选用1Hz,探讨低频rTMS对难治性精神分裂症患者的疗效以及治疗的安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

研究对象为2011年8月—2012年8月在新乡医学院第二附属医院就诊的门诊或住院患者,由两名经验丰富的主治医师共同诊断确诊。①符合美国精神障碍诊断与统计手册第4版(DSM-IV)的精神分裂症诊断标准;②入院时PANSS评分≥60分;③曾用两种以上非典型抗精神病药物规范治疗,每次治疗6周以上;④从疾病治疗开始症状无明显缓解(精神检查);⑤从未应用氯氮平治疗;⑥既往6月内未接受过MECT治疗;⑦排除其他精神障碍、酒精或药物滥用以及其他重要脏器严重疾病者。

符合入组标准的病例47例,随机分为研究组23例与对照组24例,因患者嫌麻烦自动放弃治疗7例,完成研究的患者40例。研究组:20例,男11例,女9例,年龄18—45岁,平

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.08.016

*基金项目:河南省医学科技攻关计划(200803078)

1 河南省精神病医院精神科,新乡,453002

作者简介:成军,男,副主任医师; 收稿日期:2012-10-25

均年龄（29.75 ± 5.47）岁，病程（4.15 ± 1.79）年，首次发病年龄（25.60 ± 5.42）岁，平均受教育程度（9.35 ± 2.91）年；对照组20例：男10例，女10例，年龄18—45岁，平均年龄（30.70 ± 6.22）岁，病程（3.93 ± 2.09）年，首次发病年龄（26.78 ± 6.18）岁，平均受教育年限（10.65 ± 3.31）年；均为右利手。

两组对象的性别、受教育年限、年龄、首次发病年龄、病程差异无显著性意义（$P > 0.05$）。本研究经新乡医学院第二附属医院伦理委员会同意，由家属代患者签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料的收集：自编一般情况问卷，内容包括姓名、性别、年龄、受教育年限等人口学资料，病程、发病年龄、精神科药物治疗史及其他需排除的情况。

1.2.2 量表评定：实验前对评定人员进行一致性培训，由相对独立并经培训合格的研究者对受试进行评估。

治疗有效性测定：采用阳性与阴性症状评定量表（positive and negative syndrome scale, PANSS）评定治疗的有效性。该量表共30项，包括阳性症状、阴性症状、一般精神症状等，每一项均采用1—7级严重度评分。由两名参加了PANSS培训的主治医师分别在治疗前和治疗第2、6周评定。评定前人员进行一致性检验Kappa=0.83。

不良反应评定：采用治疗中需要处理的不良反应症状量表（treatment emergent symptoms scale, TESS）对药物临床治疗过程中可能出现的不良反应进行评定。并于治疗前和治疗第2、6周进行体格检查、血常规、心电图、脑电图、生化等常规检查。

1.2.3 药物处理。研究组及对照组患者均在入组后给予氯氮平片（湖南洞庭制药厂）治疗，起始剂量50mg/d，分两次早晚口服，逐渐加量，目标剂量为200—500mg/d，1周内加至目标剂量。不合并使用其他抗精神病药。

1.2.4 rTMS治疗方法。两组对象在药物治疗的基础上，研究组接受真rTMS刺激治疗，线圈放置方向与颅骨平行；对照组接受伪rTMS刺激治疗，线圈放置方向与颅骨垂直，所产生的刺激无效。除操作者，其他量表评定者均不知分组情况。

TMS仪为YBD CCY-1磁场治疗仪，线圈为8字线圈。研究设计采取双盲对照研究。rTMS治疗每日1次，10d为一疗程，共两疗程，间隔2周。刺激部位为左颞顶皮质，按照10/20国际脑电图标准电极放置法，放在T3和P3中点[13]。强度为80%运动阈值，强度自50%开始，逐渐增加，运动阈值为观察到对侧上肢或手指抽动的最小值。刺激频率1Hz，每分钟刺激40次，每天治疗20min，日总刺激数为800次[14]。

1.3 统计学分析

所有数据使用SPSS 17.0统计软件包进行分析。计量资料采用均数 ± 标准差表示。根据资料特征分别选用 χ^2 检验、t 检验、重复测量数据的方差分析等。所有检验均为双侧检验。

2 结果

2.1 临床疗效

采用独立样本 t 检验对治疗前研究组与对照组两组间PANSS总分、阳性症状分、阴性症状分、一般病理分进行分析显示差异无显著性意义（$P > 0.05$）。对研究组和对照组治疗前、治疗2周、治疗6周及组间比较采用重复测量数据的方差分析，结果显示研究组与对照组治疗后2、6周PANSS总分及阳性、阴性、一般精神病理症状分均较治疗前降低，差异有显著性意义（F=171.284、P=0.000，F=54.731、P=0.000；F=47.947、P=0.000，F=31.078、P=0.000；F=50.645、P=0.000，F=28.672、P=0.000；F=68.268、P=0.000，F=45.732、P=0.000）。其中研究组治疗6周时PANSS一般病理分、PANSS总分低于对照组，一般精神症状的改善主要在焦虑和自知力方面，差异均有显著性意义（见表1），阳性症状分比较（P=0.052），余各时间点各因子分组间差异无显著性意义。

以PANSS减分率≥25%作为治疗有效的标准，治疗6周末，研究组和对照组治疗有效率分别为：85.0%（17／20）和55.0%（11／20），研究组有效率显著高于对照组（χ^2=4.286，$P < 0.038$）。

2.2 药物剂量及不良反应

采用TESS量表评定药物不良反应严重程度均为2，医生评价为影响不大；两组比较差异无显著性意义。其中出现心动过速者心电图检查未发现其他异常，两组患者体格检查、血常规和心电图、脑电图检查、生化等检查均未见其他明显

表1 研究组对照组治疗前后临床资料比较 （$\bar{x} \pm s$）

项目	研究组（20例）			对照组（20例）			F值	P值
	治疗前	治疗2周	治疗6周	治疗前	治疗2周	治疗6周		
PP	22.95 ± 7.01	20.75 ± 5.95	15.90 ± 4.82	24.20 ± 5.61	23.05 ± 5.31	19.20 ± 5.55	2.136	0.149
PN	23.80 ± 4.51	22.55 ± 4.48	18.70 ± 4.53	23.65 ± 4.37	22.60 ± 3.94	20.20 ± 3.79	3.262	0.073
PG	29.20 ± 5.93	26.40 ± 4.94	21.10 ± 2.63	28.35 ± 5.97	26.50 ± 4.86	23.75 ± 4.83	8.974	0.002
PT	78.95 ± 10.03	72.75 ± 8.23	58.90 ± 9.14	79.20 ± 9.83	75.25 ± 8.60	66.15 ± 10.36	8.909	0.003
G1	2.30 ± 1.45	1.60 ± 0.68	1.35 ± 0.49	2.20 ± 1.61	2.10 ± 1.41	1.95 ± 1.19	4.603	0.031
G2	4.35 ± 1.69	4.15 ± 1.69	3.15 ± 1.69	4.40 ± 1.57	4.30 ± 1.45	4.20 ± 1.58	6.333	0.010

注：①PP：PANSS阳性分；PN：PANSS阴性分；PG：PANSS一般精神病理分；PT：PANSS总分；G1：焦虑分；G2：自知力分；②F值是时间和组别交互作用的方差分析值。

异常。两组氯氮平平均剂量比较差异无显著性意义。合并普萘洛尔者均为20mg/d;两组比较差异无显著性(表2)。

研究组中有1例患者在rTMS开始治疗后出现2次短暂性头痛,严重程度为2,休息后缓解,每次不超过10min,后未再出现。随访2个月未发现其他异常。余患者无不适主诉。

表2 研究组与对照组不良反应及合并用药比较 ($\bar{x}\pm s$,例)

组别	氯氮平剂量(mg/d)	心动过速	口干	体重增加	嗜睡	合并普萘洛尔
研究组	380.00 ± 51.04	4	6	5	2	4
对照组	377.50 ± 58.99	3	7	6	3	3
t或χ^2	0.143	0.000	0.114	0.125	0.000	0.000
P	0.887	1.000	0.736	0.723	1.000	1.000

3 讨论

目前,除难治性幻听外,关于rTMS联合氯氮平治疗难治性精神分裂症的研究,国内外报道较少。Rosa等[15]进行了一个双盲对照研究,采用1Hz的rTMS真、假刺激11例服用氯氮平的患者的左颞皮层,得出经颅磁刺激与氯氮平可以安全地治疗幻听。Danilo[13]选用1Hz的rTMS刺激患者的左颞皮质联合氯氮平治疗,发现rTMS治疗对难治性精神分裂症有效,改善了患者BPRS评分中的紧张、浮夸、敌意、不合作和兴奋因子。Vercammen[7]也发现,1Hz的rTMS左颞皮质联合药物治疗对难治性精神分裂症患者幻听和一般精神症状均有效。与既往研究一致,本研究结果表明,接受真刺激治疗的患者与对照组患者相比,治疗前后一般精神症状明显改善,主要体现在焦虑和自知力方面。其他症状评分差异均无显著性意义。

可能的解释是大脑皮质抑制(cortical inhibition,CI)的改善。CI是指通过抑制性γ-氨基丁酸(GABA)神经元调节皮质的输出的机制。精神分裂症患者中存在CI缺陷[16]。氯氮平治疗后的精神分裂症患者CI改善,可能与增强的GABAB受体介导的抑制有关[17—18],同时表明CI的缺陷程度与精神症状的严重度相关。重复TMS也被证明能够增强皮质GABAB受体介导的抑制[19],从而使症状改善。因此,对进一步改善难治性精神分裂症患者GABAB的抑制,氯氮平结合经颅磁刺激治疗可能有协同作用。我们的结果与Vercammen等[7]的结果一致,支持经颅磁刺激治疗难治性精神分裂症患者有一定疗效。

研究中出现的不良反应主要为心动过速、体重增加、睡眠过多等,这些均为氯氮平常见的不良反应,且两组间差异无显著性意义。研究组中曾有1例患者在rTMS开始治疗后出现的两次短暂性头痛,考虑可能与rTMS治疗有关,这与既往rTMS研究报道的不良反应基本一致[4,8]。

总之,本研究显示rTMS对难治性精神分裂症的治疗具有增效作用且安全性好。这对增强患者的治疗信心,提高治疗依从性和改善预后具有重要意义。本研究中两组治疗6周后阳性症状分比较接近0.05,因本研究样本量偏小,rTMS对阳性症状的疗效还需扩大样本量进一步研究。另外,本研究仅在治疗前6周内进行观察,周期稍短,rTMS远期疗效的判断还需进一步的随访。

参考文献

[1] Paton C, Whittington C, Barnes TR. Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis[J]. J Clin Psychopharmacol, 2007, 27(2):198—204.

[2] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(8437): 1106—1107.

[3] Feinsod M, Kreinin B, Chistyakov A, et al. Preliminary evidence for a beneficial effect of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression and schizophrenia[J]. Depress Anxiety, 1998, 7(2):65—68.

[4] Geller V, Grisaru N, Abarbanel JM, et al. Slow magnetic stimulation of prefrontal cortex in depression and schizophrenia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 1997, 21(1): 105—110.

[5] Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis[J]. J Clin Psychiatry, 2007, 68(3):416—421.

[6] Horacek J, Brunovsky M, Novak T, et al. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations[J]. Neuropsychobiology, 2007, 55 (3—4):132—142.

[7] Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial[J]. Schizophr Res, 2009, 114(1—3):172—179.

[8] 席敏,陈云春,彭正午,等.利培酮联合重复经颅磁刺激治疗首发精神分裂症疗效的随机对照研究[J].神经疾病与精神卫生,2012,(12):14—17.

[9] 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.

[10] Jandl M, Bittner 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.

[11] 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.

[12] Andreasen NC, O'Leary DS, Flaum M, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in neuroleptic-naive patients[J]. Lancet, 1997, 349(9067):1730—1734.

[13] de Jesus DR, Gil A, Barbosa L, et al. A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine[J]. Psychiatry Research, 2011, 188(2):203—207.

[14] 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):195—205.

[15] Rosa MO, Gattaz WF, Rosa MA, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on auditory hallucinations refractory to clozapine[J]. The Journal of Clinical Psychiatry, 2007, 68(10):1528—1532.

[16] Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, et al. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation[J]. Archives of General Psychiatry, 2002, 59(4):347—354.

[17] Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, et al. Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine[J]. Journal of Psychopharmacology, 2008, 22(2):203—209.

[18] Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, et al. The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment, and the symptoms of schizophrenia[J]. Biological Psychiatry, 2009, 65(6):503—509.

[19] Daskalakis ZJ, Möller B, Christensen BK, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects[J]. Experimental Brain Research, 2006, 174(3):403—412.

(上接第742页)

in poststroke patients: a videofluoroscopic study[J]. J Am Geriatr Soc, 2005, 53(6):1083—1084.

[5] 陈爽白.互动式针刺法再探[J].针刺研究,2002,27(2):159—160.

[6] 全国第四届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379—380.

[7] 史玉泉.神经病学新理论与新技术[M].上海:上海科技教育出版社,1998.235—237.

[8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002.99—104.

[9] 大西幸子,孙启良.摄食、吞咽障碍康复实用技术[M].北京:中国医药科技出版社,2000.43.

[10] Smithard DG, O'Neill PA, Parks C, et al. Complications and outcome after acute stroke. Does dysphagia matter?[J]. Stroke, 1996, 27(7):1200—1204.

[11] Hila A, Castell JA, Castell D0. Pharyngeal and upper esophageal sphincter manometry in the evaluation of dysphagia[J]. J Clin Gastroenterol, 2001, 33(5):355—361.

[12] 张婧,王拥军.脑卒中吞咽困难异常表现与影像学表现的相关性分析[J].中华物理医学与康复杂志,2006,28(3):172—175.

[13] O'Neill PA. Swallowing and prevention of complications[J]. Br Med Bull, 2000, 56(2):457—465.

[14] Martin RE. Neuroplasticity and swallowing[J]. Dysphagia, 2009, 24(2):218—229.

[15] Barritt AW, Smithard DG. Role of cerebral cortex plasticity in the recovery of swallowing function following dysphagic stroke[J]. Dysphagia, 2009, 24(1):83—90.

[16] 袁梦郎,杨拯,闵金海,等.针刺结合康复功能训练治疗脑卒中后吞咽障碍临床疗效的Meta分析[J].中国康复医学杂志,2011,26(5):467—470.

[17] 方文兵,杨敏,王丹,等.运动想象疗法联合神经肌肉电刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2011,33(12):919—921.

[18] 魏智钧,李华,欧阳颀,等.综合康复疗法及功能性电刺激改善脑卒中吞咽障碍的观察[J].中国康复医学杂志,2008,23(8):739—741.

[19] Seki T, Kurusu M, Tanji H, et al. Acupuncture and swallowing reflex in poststroke patients[J]. J Am Geriatr Soc, 2003, 51(5):726—727.

[20] 李砚青.针刺合并综合疗法治疗假性球麻痹54例疗效观察[J].针刺研究,2006,31(6):359—361.

[21] 郭钢花,李哲,熊华春,等.脑卒中后吞咽障碍伴节律性咽肌痉挛的临床治疗研究[J].中华物理医学与康复杂志,2007,29(3):168—170.

[22] Fontanarosa JB, Lasky RE, Lee HC, et al. Localization of brainstem auditory evoked potentials in primates: a comparison of localization techniques applied to deep brain sources [J]. Brain Topogr, 2004, 17(2):99—108.

[23] 楚佳梅,高维滨.针对假性延髓麻痹病人BAEP的影响[J].中医药学刊,2006,24(11):2150—2151.

[24] 魏鹏旭,鲍瑞雪,张通,等.刺激下肢穴位对吞咽中枢-岛叶皮质的激活效应:功能性磁共振成像的研究[J]. 中华物理医学与康复杂志,2011,33(12):898—901.

[25] Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, et al. The poststroke hemiplegic patient.1.amethod for evaluation of physical performance[J]. Scand J Rehabil Med, 1975, 7(1):13—31.

[26] 尚克中,程英升.吞咽障碍诊疗学[M].北京:人民卫生出版社,2005.129—132.