

不同频率重复经颅磁刺激治疗精神分裂症患者疗效及对事件相关电位P300的影响研究

李杭平 倪立 李乐华

[摘要] 目的 探讨不同频率重复经颅磁刺激(rTMS)治疗精神分裂症患者疗效及对事件相关电位P3波(P300)的影响。方法 选取112例精神分裂症患者,按照随机数字表法分为三组:5 Hz组($n=38$)、10 Hz组($n=37$)、15 Hz组($n=37$)。所有患者均维持原用抗精神病药物治疗剂量不变,在此基础上对应给予频率为5 Hz、10 Hz、15 Hz的rTMS治疗,持续治疗5周。治疗后,比较三组患者的疗效、P300潜伏期和波幅、认知功能以及不良反应的差异。结果 治疗后,10 Hz组患者的治疗有效率均高于5 Hz组和15 Hz组,P300水平中的波幅和认知功能评分均高于5 Hz组和15 Hz组,差异均有统计学意义(χ^2 分别=4.82、6.19, t 分别=3.57、9.01、2.07、5.46, P 均 <0.05),且10 Hz组患者的副反应量表(TESS)总分均低于5 Hz组和15 Hz组,差异均有统计学意义(t 分别=5.50、6.45, P 均 <0.05)。5 Hz组和15 Hz组间的治疗有效率、P300波幅、认知功能评分和TESS总分比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.11$, t 分别=1.78、1.93、1.38, P 均 >0.05)。结论 与5 Hz、15 Hz的rTMS相比,频率为10 Hz的rTMS疗效更好,能显著改善精神分裂症患者主要症状、P300水平、认知功能,且安全性更高。

[关键词] 重复经颅磁刺激; 精神分裂症; 疗效; 事件相关电位P300

Effect of different frequencies of rTMS in patients with schizophrenia and its influences on event-related potential P300 LI Hangping, NI Li, LI Lehua. the Third Department of Psychiatry, Fuyang District Third People's Hospital, Hangzhou 311403, China.

[Abstract] **Objective** To explore the effect of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with schizophrenia and its influences on event-related potential P3 wave (P300). **Methods** A total of 112 patients with schizophrenia were enrolled and divided into 5 Hz group ($n=38$), 10 Hz group ($n=37$) and 15 Hz group ($n=37$) according to random number table method. On basis of original dose of antipsychotics, the three groups were treated with different frequencies of rTMS (5 Hz, 10 Hz, 15 Hz) for 5 weeks. After treatment, The difference of efficacy, P300 level, cognitive function and adverse reactions among the three groups was compared. **Results** After treatment, the treatment effective rate of patients in the 10 Hz group was higher than that in the 5 Hz and 15 Hz groups, amplitude of P300 and score of cognitive function were higher than those in the 5 Hz and 15 Hz groups, with statistical significance ($\chi^2=4.82, 6.19, t=3.57, 9.01, 2.07, 5.46, P<0.05$). The total scores of TESS in the 10 Hz group were lower than those in the 5 Hz and 15 Hz groups, with statistical significance ($t=5.50, 6.45, P<0.05$). There were no significant differences in treatment response rate, amplitude of P300, cognitive function score and TESS total score between the 5 Hz and 15 Hz groups ($\chi^2=0.11, t=1.78, 1.93, 1.38, P>0.05$). **Conclusion** Compared with 5 Hz and 15 Hz rTMS, 10 Hz rTMS has better curative effect, which can significantly improve main symptoms, P300 level and cognitive function in schizophrenia patients, with higher safety.

[Key words] repetitive transcranial magnetic stimulation; schizophrenia; curative effect; event-related potential

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.010.007

作者单位: 311403 浙江杭州, 杭州市富阳区第三人民医院精神三科(李杭平、倪立); 中南大学湘雅二医院精神科(李乐华)

通讯作者: 李乐华, Email: 2584664999@qq.com

P300

精神分裂症是一种慢性精神障碍,多发于青年时期,患者多为间歇性发作,并逐渐发展至慢

性精神分裂症,致使多项功能出现衰退,严重影响患者生活质量^[1,2]。精神分裂症患者除了阳性与阴性症状还普遍存在认知功能障碍^[3]。药物治疗是临床针对精神分裂症患者治疗的主要手段,但在既往临床应用中发现仍有部分患者不能得到有效缓解^[4,5]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种新型物理疗法^[6]。Sciortino等^[7]学者研究表明,rTMS作为一种新型无创疗法,可以有效促进精神分裂症患者大脑皮层功能区重建,对阴性症状及认知功能效果显著。但目前对于rTMS治疗精神分裂症患者的最佳频率鲜少有研究报道,基于此,本次研究探讨了不同频率rTMS治疗精神分裂症患者疗效及对事件相关电位P300波(P300 wave, P300)的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2021年6月至2023年6月浙

江省杭州市富阳区第三人民医院收治的112例精神分裂症患者为研究对象。纳入标准包括:①符合《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》^[8]中精神分裂症诊断标准;②年龄 ≥ 18 岁;③病程 ≥ 2 年;④阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)^[9]量表总分 ≥ 60 分,阳性症状因子评分 < 24 分,阴性症状因子 ≥ 20 分;⑤患者或其监护人自愿参与本次研究并签署同意书。排除标准包括:①合并其他精神类疾病;②有严重内分泌、免疫系统疾病;③酗酒或有药物依赖史;④有严重肢体残疾;⑤体内植入金属器;⑥有颅脑外伤史或抽搐史。本次研究经由医院医学伦理会审核批准。按照随机数字表法分为三组:5 Hz组($n=38$)、10 Hz组($n=37$)、15 Hz组($n=37$)。三组患者一般资料比较见表1。三组比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

表1 三组患者一般资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄/岁	受教育年限/年	住院次数/次	药物治疗剂量(折合氯丙嗪等价剂量)/mg/d
5 Hz组	38	23/15	31.58 \pm 4.18	10.16 \pm 2.37	3.11 \pm 1.16	274.18 \pm 23.91
10 Hz组	37	21/16	30.62 \pm 4.03	10.54 \pm 2.47	3.35 \pm 1.21	269.35 \pm 22.76
15 Hz组	37	22/15	30.78 \pm 4.12	10.43 \pm 2.51	3.11 \pm 1.26	278.35 \pm 24.57

1.2 方法 三组患者均维持原用抗精神病药物治疗剂量不变,在此基础上对应给予频率为5 Hz、10 Hz、15 Hz的rTMS治疗,每日1次,一周5次,持续治疗5周。rTMS治疗选用MagproR30型经颅磁刺激治疗仪(由丹麦Tonica公司生产),刺激磁头选用8形线圈,通过鼠标和眼罩观测85%刺激强度的运动阈值,刺激部位选择左侧背外侧额叶皮质,每次给予30个刺激序列,每个序列50个刺激,所有操作过程严格按照相关规定进行。

1.3 观察指标 ①临床疗效:于治疗前后采用PANSS评估患者的临床疗效,该量表共33个条目,其中30个条目为阳性症状因子、阴性症状因子、一般精神病理量表,剩余3个条目为攻击危险性补充条目,不计入总分,每个条目按照7级评分法评分,代表症状从无到极严重。治愈:同治疗前比较PANSS总分下降70%及以上;好转:同治疗前比较PANSS总分下降31%~69%;无效:同治疗前比较PANSS总分下降30%及以下。治疗有效率=(治愈+好转)/总人数 $\times 100\%$ 。②P300水平:采用NSM3型医用事件相关电位仪(由博睿康科技公司生产)进

行分析,使用听觉Oddball实验范式进行刺激,标准刺激为500 Hz、80分贝纯音,出现概率80%;偏差刺激为2 000 Hz、80分贝纯音,出现概率20%,两种刺激共200次。在屏蔽室中以微弱光为背景,让患者头戴仪器,身体端坐,记录靶刺激过程中P300潜伏期和振幅。③认知功能:于治疗前后采用神经心理状态评定量表评估患者的认知功能,该量表包含5个维度(视觉空间结构、即时记忆、语言功能、延迟记忆、注意力),共12个条目,分值与患者认知功能呈正相关^[10]。④不良反应:治疗后采用副反应量表(treatment emergent symptom scale, TESS)评估患者的不良反应情况,该量表共计35个条目,分值与患者不良反应程度呈正相关^[11]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的临床疗效比较见表2

表2 三组患者的临床疗效比较/例(%)

组别	n	治愈	好转	无效	治疗有效率
5 Hz组	38	4(10.53)	22(47.89)	12(31.58)	26(68.42)
10 Hz组	37	13(35.14)	20(54.05)	4(10.81)	33(89.19)*#
15 Hz组	37	5(13.51)	19(51.35)	13(35.14)	24(64.86)

注: *:与5 Hz组比较, $P < 0.05$; #:与15 Hz组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见, 治疗后, 三组间治疗有效率比较,

表3 三组治疗前后的P300潜伏期和波幅、认知功能评分比较

组别	潜伏期/ms		波幅/ μV		认知功能评分/分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
5 Hz组	345.13 \pm 61.62	341.24 \pm 65.30	5.32 \pm 1.25	5.76 \pm 1.17	121.74 \pm 13.16	138.71 \pm 8.38
10 Hz组	357.19 \pm 65.71	345.32 \pm 54.61	5.42 \pm 1.30	6.81 \pm 1.37*#	121.84 \pm 7.12	152.14 \pm 3.48*#
15 Hz组	349.24 \pm 62.34	321.86 \pm 60.73	5.51 \pm 1.22	6.22 \pm 1.06	121.65 \pm 13.14	142.78 \pm 9.83

注: *:与5 Hz组治疗后比较, $P < 0.05$; #:与15 Hz组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见, 治疗前, 三组患者P300潜伏期、波幅和认知功能评分比较, 差异均无统计学意义(F 分别=0.35、0.23、0.03, P 均 >0.05), 治疗后, 三组间波幅和和认知功能评分比较, 差异均有统计学意义(F 分别=7.13、29.65, P 均 <0.05), 三组患者潜伏期比较, 差异无统计学意义($F=1.60$, $P > 0.05$)。进一步分析显示, 10 Hz组患者的P300波幅和认知功能评分均高于5 Hz组和15 Hz组, 差异均有统计学意义(t 分别=3.57、9.01、2.07、5.46, P 均 <0.05); 5 Hz组和15 Hz组间比较, 差异均无统计学意义(t 分别=1.78、1.93, P 均 >0.05)。

2.3 三组患者不良反应比较 三组患者在治疗期间未出现癫痫等严重不良反应, 但有口渴、视线模糊、四肢乏力、嗜睡等症状, 症状较轻微, 对症处理后均得到有效缓解。5 Hz组、10 Hz组和15 Hz组患者的TESS总分分别为(4.58 \pm 0.64)分、(3.81 \pm 0.57)分和(4.80 \pm 0.74)分, 三组间比较, 差异有统计学意义($F=23.44$, $P < 0.05$)。10 Hz组患者的TESS总分均低于5 Hz组和15 Hz组, 差异均有统计学意义(t 分别=5.50、6.45, P 均 <0.05), 5 Hz组和15 Hz组间比较, 差异无统计学意义($t=1.38$, $P > 0.05$)。

3 讨论

精神分裂症患者长期受到病情折磨, 伴随着症状突出、欲望下降、认知功能衰退, 会严重影响患者正常生活, 因此改善患者精神症状, 提高患者生活质量是目前治疗的主要目标。rTMS是在经颅磁刺激技术之上衍生的新型神经电生理治疗技术, 通过电流刺激大脑皮层区来改善局部脑代谢。为进一

步探究rTMS在精神分裂症患者中的应用效果, 本次研究比较了3种不同频率rTMS治疗对精神分裂症患者的疗效及对事件相关电位P300的影响。本次研究结果显示, 10 Hz的rTMS治疗对精神分裂症患者疗效最好, 可显著改善患者症状。这一研究结果与Blumberger等^[12]学者研究结果一致。Chen等^[13]学者研究表明, rTMS可刺激患者到脑皮层区, 且刺激效果与rTMS的频率相关, 高频率rTMS更能易化大脑局部神经元活动, 提高大脑皮质区可兴奋性。同时, 亦有学者报道, rTMS治疗效果还与其刺激部位有关^[14]。本次研究还考察了事件相关电位P300水平, P300一定程度可反映患者对外部刺激的接受能力与信息处理能力, 属于认知功能范畴。除此外, 本次研究还使用神经心理状态评定量表评估患者的认知功能, 结果显示10 Hz组患者事件相关电位P300波幅以及认知功能评分均高于5 Hz与15 Hz组患者(P 均 <0.05), 表明10 Hz的rTMS治疗对精神分裂症患者效果最佳, 可有效恢复患者认知功能。同时, 本次研究三组患者均未出现癫痫等严重不良反应, 但有口渴、视线模糊、四肢乏力、嗜睡等轻微症状, 经对症处理后均得到有效缓解, 表明rTMS作为一种无创治疗方法有着较高的安全性。10 Hz组TESS总分均低于15 Hz组与5 Hz组, 差异均有统计学意义(P 均 <0.05), 表明10 Hz的rTMS治疗安全性相较于5 Hz组和15 Hz组更高。

2.2 三组治疗前后的P300潜伏期和波幅、认知功能评分比较见表3

本次研究也存在不足之处: ①本次研究涉及的样本量太少, 研究结果可能具有偶然性; ②本次研究没有排除患者病程等因素影响, 土文珍等^[15]学者

研究认为 rTMS 治疗精神分裂症患者的效果受到患者病程影响,患者病程越长改善效果越差;③本次研究考察时间较短,仅涉及 rTMS 治疗前后的指标,未做随访,因此患者远期疗效并不明确;④本次研究探讨不同频率 rTMS 疗效,但仅包含 5 Hz、10 Hz、15 Hz 三种频率,未与这三种频率之外例如 20 Hz 进行比较,因此本次研究结果仅认为 10 Hz 是这三种频率中的最佳频率。

综上所述,与 5Hz、15Hz 的 rTMS 相比,频率为 10 Hz 的 rTMS 疗效更好,能显著改善精神分裂症患者主要症状、P300 水平、认知功能,且安全性更高。针对本次研究不足之处,后续应扩大纳入样本量,增加其他频率 rTMS 等进行研究。

参考文献

- 1 Adachi N, Ito M. Epilepsy in patients with schizophrenia: Pathophysiology and basic treatments[J]. *Epilepsy Behav*, 2022, 127: 108520.
- 2 Javitt DC. Cognitive impairment associated with schizophrenia: From pathophysiology to treatment[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2023, 63(2): 119-141.
- 3 Chand GB, Singhal P, Dwyer DB, et al. Schizophrenia imaging signatures and their associations with cognition, psychopathology, and genetics in the general population [J]. *Am J Psychiatry*, 2022, 179(9): 650-660.
- 4 Lähtenvuo M, Tiihonen J. Antipsychotic polypharmacy for the management of schizophrenia: Evidence and recommendations[J]. *Drugs*, 2021, 81(11): 1273-1284.
- 5 Wang D, Wei N, Hu F, et al. Paliperidone extended release versus olanzapine in treatment-resistant schizophrenia: A randomized, double-blind, multicenter study[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2022, 42(4): 383-390.
- 6 Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 163(1): 73-92.
- 7 Sciortino D, Pignoni A, Delvecchio G, et al. Role of rTMS in the treatment of cognitive impairments in bipolar disorder and schizophrenia: A review of randomized controlled trials[J]. *J Affect Disord*, 2021, 280 (Pt A): 148-155.
- 8 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 5版. 张道龙, 刘春宇, 张小梅, 等译. 北京: 北京大学出版社, 2015: 94-100.
- 9 Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 1987, 13(2): 261-276.
- 10 Randolph C, Tierney MC, Mohr E, et al. The Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (RBANS): Preliminary clinical validity[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1998, 20(3): 310-319.
- 11 张明园. 副反应量表 (TESS) [J]. *上海精神医学*, 1984, 4(2): 77-80.
- 12 Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): A randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1683-1692.
- 13 Chen J, Fan Y, Wei W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation modulates cortical-subcortical connectivity in sensorimotor network[J]. *Eur J Neurosci*, 2022, 55(1): 227-243.
- 14 Mori N, Hosomi K, Nishi A, et al. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation at different stimulus parameters for neuropathic pain: A randomized study[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25(4): 520-527.
- 15 土文珍, 林小东, 陈策, 等. 重复经颅磁刺激治疗慢性精神分裂症阴性症状的疗效研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(3): 202-205.

(收稿日期 2024-03-19)

(本文编辑 高金莲)