

# 重复经颅磁刺激对精神分裂症患者认知功能的影响

甘景梨 段惠峰 程正祥 史振娟 高存友 祝希泉 梁学军 赵兰民

**【摘要】目的** 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)治疗不同时间对精神分裂症患者认知功能的影响。**方法** 搜集 2012 年 9 月至 2013 年 5 月首次住院的精神分裂症患者 71 例,按随机数字表法分为 rTMS 组(35 例,给予 10 Hz rTMS 真刺激联合利培酮治疗)和伪刺激组(36 例,给予 10 Hz rTMS 伪刺激联合利培酮治疗),共治疗 4 周,刺激部位为左侧前额叶背外侧。最终完成本研究的患者为 68 例,其中 rTMS 组 33 例,伪刺激组 35 例。分别于治疗前和治疗 4 周末(治疗后),采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评估 2 组患者的精神症状;且分别于治疗前、治疗 2 周末(治疗 2 周)、治疗 4 周末(治疗后),采用事件相关电位  $P_{300}$  (分析指标为 Cz 点靶刺激的  $N_1$ 、 $P_2$ 、 $N_2$ 、 $P_3$  潜伏期及  $P_2$ 、 $P_3$  波幅)和威斯康星卡片分类测验(WCST)对 2 组患者的认知功能进行评估,并对患者完成分类数(Cc)、正确应答数(Rc)、错误应答数(Re)、持续性错误数(Rpe)和非持续性错误数(nRpe)进行计数统计。**结果** ①治疗 4 周后,rTMS 组阴性症状量表评分明显低于伪刺激组( $11.3 \pm 2.6$  vs  $14.9 \pm 3.4$ ,  $t = 4.88, P < 0.01$ );rTMS 组和伪刺激组治疗后的 PANSS 总分及各项评分均明显低于组内治疗前( $P < 0.01$ )。②利培酮平均治疗剂量、最大剂量比较,rTMS 组分别为( $3.0 \pm 0.9$ )mg/d 和( $3.9 \pm 0.6$ )mg/d,伪刺激组分别为( $3.8 \pm 1.0$ )mg/d 和( $4.7 \pm 0.7$ )mg/d,差异均有统计学意义( $t = 3.46, P < 0.01$ ;  $t = 5.04, P < 0.01$ )。③与治疗前比较,rTMS 组治疗 4 周末的  $P_2$  ( $155.4 \pm 24.2$  vs  $171.7 \pm 28.5$ )、 $N_2$  ( $205.4 \pm 19.4$  vs  $228.3 \pm 23.4$ )、 $P_3$  ( $295.1 \pm 24.4$  vs  $317.5 \pm 25.5$ )潜伏期缩短, $P_2$  ( $4.1 \pm 1.6$  vs  $3.1 \pm 1.2$ )和  $P_3$  ( $6.9 \pm 2.1$  vs  $4.9 \pm 1.8$ )波幅升高,Cc( $4.4 \pm 2.4$  vs  $3.1 \pm 2.0$ )和 Rc( $31.0 \pm 10.5$  vs  $24.1 \pm 11.2$ )增加,Re( $18.4 \pm 8.9$  vs  $24.8 \pm 10.8$ )、Rpe ( $5.7 \pm 2.7$  vs  $8.2 \pm 4.3$ )和 nRpe( $12.2 \pm 6.5$  vs  $16.6 \pm 7.8$ )减少,伪刺激组的  $P_3$  潜伏期缩短( $299.5 \pm 27.3$  vs  $320.3 \pm 29.4$ )、 $P_3$  波幅升高( $6.0 \pm 2.2$  vs  $4.8 \pm 1.9$ )、Cc 增加( $28.7 \pm 9.6$  vs  $23.2 \pm 10.7$ )、Re( $20.4 \pm 8.1$  vs  $25.1 \pm 9.7$ )和 nRpe( $13.1 \pm 6.2$  vs  $16.3 \pm 7.0$ )减少,且差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗 4 周后,rTMS 组  $P_2$ 、 $N_2$  潜伏期和  $P_3$  波幅及 Cc、Rc、Re、Rpe、nRpe 的改善与伪刺激组相比,组间差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。**结论** rTMS(10 Hz)联合利培酮治疗可以改善精神分裂症患者的认知功能和降低药物的使用剂量。

**【关键词】** 精神分裂症; 经颅磁刺激; 认知障碍

**Repetitive transcranial magnetic stimulation and cognitive function in schizophrenia: A randomized, controlled study** Gan Jingli, Duan Hui Feng, Cheng Zhengxiang, Shi Zhenjuan, Gao Cunyou, Zhu Xiquan, Liang Xuejun, Zhao Lanmin. Department of Psychiatry, Mental Diseases Prevention and Treatment Institute, The 91st Central Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Jiaozuo 454003, China

Corresponding author: Duan Hui Feng, Email: lixiang1110@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the influence of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the cognitive function of patients with schizophrenia. **Methods** Sixty-eight patients diagnosed as schizophrenic according to the 4th edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders were randomly assigned to either a real rTMS group ( $n = 33$ ) or a sham rTMS group ( $n = 35$ ). Both groups were given risperidone for 4 weeks, in addition to real or sham rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex at 10 Hz. The psychiatric symptoms of both groups were assessed using a Positive and Negative Syndrome scale (PANSS) before and after the 4 weeks of treatment. At the outset and at weeks 2 and 4 their cognition was evaluated using event-related potential  $P_{300}$  and the Wisconsin card sorting test (WCST). **Results** After 4 weeks of treatment the average negative symptoms score was significantly lower in rTMS group than in the sham group. The total score on the PANSS and the score of each factor were all significantly lower than before treatment in both groups. Both the average dose and the maximum dose of risperidone in the rTMS group were significantly higher than those in the sham group. Compared with before treatment,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.03.018

基金项目:全军医学科研计划(CWS12J071)

作者单位:454003 焦作,解放军第九十一中心医院精神科,全军精神疾病防治研究所

通信作者:段惠峰,Email:lixiang1110@163.com

there were no significant differences in latency,  $P_{300}$  amplitude, completed categories (Cc), responses correct (Rc), response errors (Re), perseverative errors (Rpe) or non-perseverative errors (nRpe) in either group after 2 weeks of treatment. After 4 weeks, however, significantly shortened latency of  $P_2$ ,  $N_2$  and  $P_3$ , significantly heightened amplitude of  $P_2$  and  $P_3$ , significantly increased Cc and Rc, and significantly decreased Re, Rpe and nRpe were all observed in the rTMS group. In the sham group, significantly shortened  $P_3$  latency, significantly heightened  $P_3$  amplitude, significantly increased Cc, and significantly decreased Re and nRp were observed. The rTMS group showed significantly better improvement in  $P_2$  and  $N_2$  latency, more improved  $P_3$  amplitude, and better Cc, Rc, Re, Rpe and nRpe results than the sham group after 4 weeks of treatment. **Conclusion** 10 Hz rTMS may have a therapeutic effect on the cognitive dysfunctions of schizophrenia with a treatment duration of more than 2 weeks. It can reduce the dosage of antipsychotic drugs required.

**【Key words】** Schizophrenia; Transcranial magnetic stimulation; Cognition; Risperidone

精神分裂症患者存在明显认知功能损害的发生率为 40% ~ 60%<sup>[1]</sup>, 认知功能损害的程度与其社会和职业功能关系密切, 精神分裂症患者经过各种抗精神病药物治疗后, 依然有 10% ~ 30% 患者的阴性症状、认知功能等没有明显改善, 认知功能损害症状持续存在。因此, 改善精神分裂症患者的认知功能尤为重要。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种无创、安全的物理治疗方法, 近年来在精神科临床研究中得到广泛应用。Meta 分析发现, 10 Hz 的 rTMS 治疗精神分裂症患者左侧前额叶背外侧皮质 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC) 可以改善阴性症状<sup>[2]</sup>, 治疗 2 周言语学习功能得到改善<sup>[3,4]</sup>; 也有研究发现, 治疗 2 周患者的连线测验 A 和 B、威斯康星卡片分类测验 (Wisconsin card sorting test, WCST)、一般智力测验均无明显变化<sup>[5]</sup>。目前, rTMS 对精神分裂症患者认知功能影响的研究结果尚不一致, 认知功能的评估指标和研究周期也不尽相同。本研究通过随机对照研究, 探讨不同时间的 rTMS 治疗对精神分裂症患者事件相关电位  $P_{300}$  和 WCST 等认知功能的影响。

### 对象和方法

#### 一、研究对象

入选标准: 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, fourth edition, DSM-IV) 精神分裂症的诊断标准<sup>[6]</sup>; ②年龄 18 ~ 45 岁, 右利手; ③阳性与阴性症状量表 (positive and negative syndrome scale, PANSS) 评分  $\geq 60$  分; ④体格检查及实验室检查 (血常规、血生化、心电图、脑电图等) 均无异常。

排除标准: ①rTMS 治疗禁忌证, 如颅内置有金属异物、带心脏起搏器、有耳蜗植入物等; ②与轴 I 其它重性精神障碍共病, 如情感障碍、焦虑障碍、进食障碍等; ③有癫痫发作史、严重躯体疾病、脑器质性疾病、精神发育迟滞; ④有酒精、尼古丁、苯丙胺、阿片及大麻等物质滥用史; ⑤妊娠期妇女; ⑥具有冲动、暴力、消极自

杀行为及无法进行有效交流者; ⑦入组前 1 个月内进行过改良电抽搐治疗或 rTMS 治疗者。

选取 2012 年 9 月至 2013 年 5 月解放军第九十一中心医院全军精神疾病防治研究所首次住院的精神分裂症患者。采用随机对照研究设计, 由经颅磁刺激治疗师 (其他研究参与者不知晓分组情况) 根据随机数字表将符合上述标准的 71 例精神分裂症患者分为 rTMS 组和伪刺激组, 分别给予利培酮联合 rTMS 刺激治疗 (rTMS 组, 35 例) 和利培酮联合 rTMS 伪刺激治疗 (伪刺激组, 36 例)。rTMS 组因提前出院脱落 1 例, 因更改治疗方案脱落 1 例, 伪刺激组因药物不良反应退出研究脱落 1 例, 最终完成本研究的患者为 68 例, rTMS 组 33 例, 年龄 18 ~ 45 岁, 受教育年限 9 ~ 14 年, 病程 7 ~ 45 个月, 中位数为 14 个月; 伪刺激组 35 例, 年龄 18 ~ 44 岁, 受教育年限 9 ~ 15 年, 病程 7 ~ 40 个月, 中位数为 17 个月。2 组患者的性别构成 ( $\chi^2 = 0.11, P = 0.74$ )、年龄 ( $t = 0.18, P = 0.85$ )、受教育年限 ( $t = 0.60, P = 0.55$ )、病程 ( $Z = 1.72, P = 0.08$ ) 等一般资料经统计学分析比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性。详见表 1。

表 1 2 组患者一般临床资料比较

组别	例数	性别 (例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	受教育年限 (年, $\bar{x} \pm s$ )	平均病程 (月, 中位数)
		男	女			
rTMS 组	33	22	11	25.3 ± 4.6	11.8 ± 2.6	14
伪刺激组	35	22	13	25.1 ± 4.4	12.2 ± 2.9	17

本研究获得解放军第九十一中心医院医学伦理委员会批准, 所有受检者和 (或) 其监护人均对本研究知情, 并签署知情同意书。

#### 二、治疗方法

1. 药物治疗: 入院后所有入组患者均单一使用利培酮片 (维思通片剂, 西安杨森制药有限公司生产, 每片 1 mg), 起始剂量 1 mg/d, 逐渐增至最大治疗剂量 4 ~ 6 mg/d。以最大疗效和最小不良反应为用药原则, 由经治医师依据患者的症状及对治疗的反应调整药物剂量, 2 周内加至治疗剂量。研究期间出现不良反应

时以调整抗精神病药物剂量为主,若出现明显药物不良反应给予单次对症处理,不使用对认知功能有显著影响的药物,如抗精神病药、抗抑郁药、抗组胺药等。所有患者均未接受盐酸苯海索片治疗。

2. 经颅磁刺激治疗:使用英国 Magstim 公司生产的 Rapid 2 经颅磁刺激仪,“8”字型刺激线圈。运动阈值(motor threshold, MT)的测定以最低的刺激量获得 10 次中至少 5 次引出峰-峰波幅超过 50  $\mu\text{V}$  的运动诱发电位来确定。治疗部位选择左侧 DLPFC,通过 10/20 国际脑电图标准电极放置法,选取 F3 点。

rTMS 组刺激频率为 10 Hz,20 个序列,每个序列 4 s,刺激间隔 56 s,总刺激时间 20 min,刺激强度为 80% MT。伪刺激组线圈放置与头皮呈 90°,其它参数的设置与研究组一致。治疗期间治疗师对每例患者实施 rTMS 操作并做安全性评估记录,每次 20 min,每日 1 次,每周连续 5 d 治疗 5 次、间隔 2 d,连续治疗 4 周,共 20 次。

### 三、评价指标

1. 临床症状评估:由 2 位经过量表使用培训的精神科主治医师完成,组内相关系数 ICC 值为 0.86,研究数据采用 2 人评分的平均值。分别于患者治疗前和治疗 4 周后,采用 PANSS 评分对临床症状进行评估,记录 PANSS 总分、阴性症状分、阳性症状分及一般精神病理分。评估者完全不知晓患者的分组及治疗情况。所有患者治疗前后均接受血常规、血糖、肝肾功能、心电图和脑电图检查。

2. 认知功能测评:分别于治疗前、治疗 2 周后和治疗 4 周后,采用事件相关电位 P<sub>300</sub> 和 WCST 对患者认知功能进行测评,并记录分析 D1 值(治疗 2 周后与治疗前的差值)和 D2 值(治疗 4 周后与治疗前的差值)。

在隔音屏蔽室中进行 P<sub>300</sub> 检测,应用美国 Nicolet Bravo 脑诱发电位仪收集数据。受试者配合,保持清醒并集中注意力。记录电极参照国际电极 10/20 系统标准置于头皮 Cz、Pz 部位,前额正中接地,双耳乳突置参考电极。声音刺激频率为 1.0 次/秒,叠加 200 次。由靶刺激(target, T)和非靶刺激(non-target, NT)组成纯音“oddball”诱发模式。NT 强度为 60 dB,规律出现,3 ms 刺激 1 次,占 80%;T 的强度为 95 dB,随机出现,穿插在 NT 中,占 20%。根据检测认知心理过程的特点和对事件相关电位(event-related potential, ERP)的观察基本要求,采用 2 套触发和刺激系统,2 个完全独立的分析时间窗口进行 ERP 的检测,主要观察刺激后 50~600 ms 的晚成分。分析指标为 Cz 点靶刺激的 N<sub>1</sub>、P<sub>2</sub>、N<sub>2</sub>、P<sub>3</sub> 潜伏期及 P<sub>2</sub>、P<sub>3</sub> 波幅。

在安静的环境及统一指导语的指导下由患者在计算机上完成 WCST。WCST 由 4 张模板和 48 张卡片组

成,对完成分类数(completed categories, Cc)、正确应答数(responses correct, Rc)、错误应答数(responses errors, Re)、持续性错误数(perseverative errors, Rpe)和非持续性错误数(non-perseverative errors, nRpe)进行计数统计。

### 四、统计学方法

使用 SPSS 16.0 版统计软件进行数据统计学分析。均衡性检验采用  $\chi^2$  检验和 *t* 检验;rTMS 组和伪刺激组的临床症状及认知功能治疗前后变化采用重复测量数据方差分析,组内治疗前后比较应用配对 *t* 检验,组间比较应用独立样本 *t* 检验。 $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、2 组患者 PANSS 评分比较

治疗前,rTMS 组与伪刺激组 PANSS 总分、阴性症状分、阳性症状分及一般精神病理分组间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 4 周后,rTMS 组阴性症状分明显低于伪刺激组( $t = 4.88, P < 0.001$ );rTMS 组和伪刺激组治疗后的 PANSS 总分及各项评分均明显低于组内治疗前( $P < 0.01$ )。详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后 PANSS 评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PANSS 总分	阴性症状分	阳性症状分	一般精神病理分
rTMS 组					
治疗前	33	86.1 $\pm$ 9.6	21.3 $\pm$ 4.6	20.1 $\pm$ 5.5	44.7 $\pm$ 6.4
治疗 4 周后	33	46.8 $\pm$ 6.1 <sup>a</sup>	11.3 $\pm$ 2.6 <sup>ab</sup>	13.9 $\pm$ 2.3 <sup>a</sup>	21.6 $\pm$ 4.1 <sup>a</sup>
伪刺激组					
治疗前	35	85.2 $\pm$ 10.1	21.3 $\pm$ 4.8	19.5 $\pm$ 5.2	44.4 $\pm$ 6.8
治疗 4 周后	35	50.9 $\pm$ 6.9 <sup>a</sup>	14.9 $\pm$ 3.4 <sup>a</sup>	14.6 $\pm$ 2.7 <sup>a</sup>	21.3 $\pm$ 4.7 <sup>a</sup>

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与伪刺激组治疗后比较,<sup>b</sup> $P < 0.01$

### 二、2 组患者药物治疗剂量和不良反应比较

rTMS 组利培酮平均治疗剂量为(3.0  $\pm$  0.9)mg/d,最大剂量为(3.9  $\pm$  0.6)mg/d;伪刺激组平均治疗剂量为(3.8  $\pm$  1.0)mg/d,最大剂量为(4.7  $\pm$  0.7)mg/d,2 组间平均治疗剂量和最大剂量的差异有统计学意义( $t = 3.46, P < 0.001$ ;  $t = 5.04, P < 0.001$ )。

2 组患者均无痫样发作,仅少部分患者主诉治疗后头痛,未经治疗后症状自行缓解,均未影响治疗过程,血常规、血糖、肝肾功能、心电图和脑电图检查均无临床意义的改变,2 组间比较,药物不良反应的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 三、2 组患者认知功能比较

1. 事件相关电位 P<sub>300</sub> 比较:治疗 2 周后,2 组患者的 P<sub>300</sub> 潜伏期、波幅与组内治疗前比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 4 周后,rTMS 组的 P<sub>2</sub>、N<sub>2</sub>、P<sub>3</sub>

潜伏期较组内治疗前明显缩短( $P < 0.05$ ),  $P_2$ 、 $P_3$  波幅明显升高( $P < 0.05$ ); 而伪刺激组仅  $P_3$  潜伏期较组内治疗前缩短,  $P_3$  波幅明显升高, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。组间比较, rTMS 组  $P_{300}$  潜伏期、波幅的 D1 值与伪刺激组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); rTMS 组  $P_2$ 、 $N_2$  潜伏期和  $P_3$  波幅的 D2 值与伪刺激组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。详见表 3。

2. 2 组患者 WCST 比较: 治疗 2 周后, 2 组患者 WCST 各项评价指标与组内治疗前比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 4 周后, rTMS 组的 Cc、Rc 增加, Re、Rpe 和 nRpe 减少, 伪刺激组的 Cc 增加, Re 和 nRpe 减少, 且差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); rTMS 组 Cc、Rc、Re、Rpe、nRpe 的 D1 值与伪刺激组比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 但 D2 值与伪刺激组比较, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。详见表 4。

### 讨 论

精神分裂症患者的认知功能缺陷是其核心症状之一, 与社会功能损害密切相关, 是患者致残的主要原因

素, 而抗精神病药物对认知功能的改善作用有限, 部分药物对认知功能甚至有损害作用<sup>[7-8]</sup>。TMS 是一种局部性、非痉挛性、基于神经回路通路的治疗措施, rTMS 可以通过改变大脑皮质的突触活动来调节皮质兴奋性<sup>[9]</sup>, 调节神经网络影响精神症状和认知功能的变化。

本研究结果显示, 治疗 4 周后 2 组患者的阴性症状分、阳性症状分均降低, rTMS 联合利培酮治疗的精神分裂症患者的阴性症状改善的程度显著优于单用利培酮治疗的患者, 且无明显的不良反应, 这与国内外研究的结果<sup>[10-12]</sup>一致, 证实 10 Hz rTMS 对精神分裂症患者阴性症状有显著的改善作用, 而且安全性高。

有研究发现, 长期服用抗精神病药物的精神分裂症患者(平均随访 7.2 年), 脑体积缩小且脑脊液量增大的趋势伴随随访时间的推移而逐渐明显, 大剂量的抗精神病药物与灰质体积变小相关<sup>[13]</sup>。本研究发现, rTMS 治疗的精神分裂症患者药物平均治疗剂量、最大治疗剂量均显著低于单一抗精神病药物治疗的患者, 推测联合 rTMS 治疗可以减少抗精神病药物的治疗剂量。鉴于精神分裂症患者大多需要长期服药较大剂量

表 3 2 组患者治疗前、后  $P_{300}$  的 Cz 点靶刺激各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	潜伏期(ms)				波幅( $\mu V$ )	
		$N_1$	$P_2$	$N_2$	$P_3$	$P_2$	$P_3$
rTMS 组							
治疗前	33	96.3 ± 17.7	171.7 ± 28.5	228.3 ± 23.4	317.5 ± 25.5	3.1 ± 1.2	4.9 ± 1.8
治疗 2 周后	33	98.7 ± 16.5	164.8 ± 25.4	219.2 ± 24.6	310.4 ± 23.5	3.7 ± 1.3	5.9 ± 2.3
治疗 4 周后	33	102.4 ± 18.3	155.4 ± 24.2 <sup>a</sup>	205.4 ± 19.4 <sup>a</sup>	295.1 ± 24.4 <sup>a</sup>	4.1 ± 1.6 <sup>b</sup>	6.9 ± 2.1 <sup>b</sup>
D1 值	33	2.4 ± 1.2	-6.9 ± 4.2	-9.1 ± 5.3	-7.2 ± 4.9	0.6 ± 0.3	1.0 ± 0.4
D2 值	33	6.1 ± 2.3	-16.3 ± 7.2 <sup>c</sup>	-22.9 ± 9.6 <sup>c</sup>	-21.6 ± 7.6	1.0 ± 0.4	1.9 ± 0.8 <sup>c</sup>
伪刺激组							
治疗前	35	94.4 ± 18.6	174.4 ± 29.2	224.6 ± 21.5	320.3 ± 29.4	3.2 ± 1.4	4.8 ± 1.9
治疗 2 周后	35	96.5 ± 17.5	169.2 ± 28.4	217.2 ± 23.4	310.5 ± 25.4	3.7 ± 1.4	5.4 ± 1.7
治疗 4 周后	35	99.4 ± 20.6	164.4 ± 28.6	212.4 ± 19.3	299.5 ± 27.3 <sup>a</sup>	3.9 ± 1.6	6.0 ± 2.2 <sup>a</sup>
D1 值	35	2.1 ± 1.3	-5.2 ± 2.8	-7.4 ± 4.4	-9.8 ± 5.8	0.5 ± 0.2	0.6 ± 0.3
D2 值	35	5.0 ± 2.7	-10.0 ± 5.4	-12.2 ± 7.5	-20.8 ± 8.4	0.8 ± 0.5	1.2 ± 0.5

注: 与组内治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与伪刺激组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$

表 4 2 组患者治疗前、后 WCST 比较(个,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	完成分类数 (Cc)	正确应答数 (Rc)	错误应答数 (Re)	持续性错误数 (Rpe)	非持续性错误数 (nRpe)
rTMS 组						
治疗前	33	3.1 ± 2.0	24.1 ± 11.2	24.8 ± 10.8	8.2 ± 4.3	16.6 ± 7.8
治疗 2 周后	33	3.6 ± 2.0	27.1 ± 10.3	21.7 ± 9.6	7.5 ± 3.4	14.2 ± 6.0
治疗 4 周后	33	4.4 ± 2.4 <sup>a</sup>	31.0 ± 10.5 <sup>a</sup>	18.4 ± 8.9 <sup>a</sup>	5.7 ± 2.7 <sup>b</sup>	12.2 ± 6.5 <sup>a</sup>
D1 值	33	0.5 ± 0.2	3.0 ± 1.7	-3.1 ± 1.6	-0.7 ± 0.4	-2.4 ± 1.3
D2 值	33	1.3 ± 0.5 <sup>c</sup>	6.9 ± 2.4 <sup>c</sup>	-6.4 ± 3.1 <sup>c</sup>	-2.5 ± 1.2 <sup>c</sup>	-4.4 ± 1.2 <sup>c</sup>
伪刺激组						
治疗前	35	2.9 ± 1.8	23.2 ± 10.7	25.1 ± 9.7	8.8 ± 4.7	16.3 ± 7.0
治疗 2 周后	35	3.3 ± 1.8	25.6 ± 10.3	22.6 ± 9.2	8.2 ± 4.4	14.4 ± 6.8
治疗 4 周后	35	3.7 ± 1.6	28.7 ± 9.6 <sup>a</sup>	20.4 ± 8.1 <sup>a</sup>	7.3 ± 3.9	13.1 ± 6.2 <sup>a</sup>
D1 值	35	0.4 ± 0.2	2.4 ± 1.3	-2.5 ± 1.4	-0.6 ± 0.3	-1.9 ± 1.1
D2 值	35	0.8 ± 0.4	5.5 ± 1.9	-4.7 ± 2.1	-1.5 ± 0.8	-3.2 ± 1.2

注: 与组内治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与伪刺激组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$

的抗精神病药物治疗,服用较大剂量的抗精神病药物治疗发生药物不良反应的风险大于低剂量药物治疗。因此,推测精神分裂症患者联合 rTMS 治疗有可能减少长期大量服药治疗对脑体积等不良影响的发生,改善患者的预后。

Meta 分析发现,选择 10 ~ 20 Hz 的高频 rTMS 刺激,强度为 80% ~ 110% 运动阈值,对精神分裂症患者的认知功能有改善作用<sup>[14]</sup>。目前国内外应用 P<sub>300</sub>、WCST 等研究 10 Hz rTMS 治疗精神分裂症患者认知功能的文献报道较少,探讨对认知功能改善起效时间的研究更少。一般认为,P<sub>300</sub>潜伏期缩短及波幅升高提示大脑兴奋性提高,信息加工过程加快,记忆力、注意力及思维的逻辑性得到有效改善<sup>[15]</sup>,WCST 指标的变化提示执行功能提高。本研究结果显示,联合应用 rTMS 治疗的精神分裂症患者治疗 4 周后,P<sub>2</sub>、N<sub>2</sub> 潜伏期缩短和 P<sub>2</sub> 波幅升高,完成分类数增加、持续性错误数减少的程度均显著优于单一用药的患者。Guse 等<sup>[16]</sup>研究发现,rTMS 治疗 3 周后患者 2-back 测验成绩提高,提示认知功能中的工作记忆能力改善;赵静等<sup>[17]</sup>应用可重复的成套神经心理状态测量(repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, RBANS)研究发现,慢性精神分裂症患者治疗 4 周后的 RBANS 总分、即刻记忆分、视觉广度分、注意分、延时记忆分均得到改善,与本研究结果一致。提示联合应用 rTMS 治疗精神分裂症患者可以更进一步改善患者的某些认知功能。

本研究中,2 组精神分裂症患者治疗 2 周后的 P<sub>300</sub> 及 WCST 均无明显改善,到治疗 4 周后,患者 P<sub>3</sub> 潜伏期缩短、波幅升高;正确应答数、错误应答数、非持续性错误数的成绩改善。有研究发现,rTMS 治疗 5 d 后,患者视空间工作记忆测试和词汇流畅性测试总分均无明显好转<sup>[11]</sup>;Mitrach 等<sup>[5]</sup>研究发现,rTMS 治疗精神分裂症患者 2 周时 WCST 各指标均无明显变化,这些文献从不同侧面支持本研究的部分结果。提示精神分裂症患者无论是联合应用 rTMS 治疗还是单一应用利培酮治疗,对于认知功能改善的起效时间为 2 周以上。

综上所述,rTMS 联合抗精神病药物治疗 4 周能改善精神分裂症患者的认知功能,效果优于单一应用抗精神病药物;但对认知功能的起效时间可能需要至少 2 周以上;rTMS 或可降低抗精神病药物的使用剂量,这对于长期大量服用药物患者减少潜在的不良反应可能具有一定帮助。由于本研究时间较短,10 Hz rTMS 对认知功能的长期疗效及对阳性症状是否存在不良影响仍有待进一步研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Goldberg TE, Kelsoe JR, Weinberger DR, et al. Performance of schizophrenic patients on putative neuropsychological tests of frontal lobe function[J]. *Int J Neurosci*,1988,42(1-2):51-58.
- [2] Dlabac-de Lange JJ, Kneegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis[J]. *J Clin Psychiatry*,2010,71(4):411-418.
- [3] Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders[J]. *Neuropharmacology*,2013,64(1):566-578.
- [4] Mogg A, Purvis R, Eranti S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: a randomized controlled pilot study[J]. *Schizophr Res*, 2007,93(1-3):221-228.
- [5] Mitrach M, Thünker J, Winterer G, et al. The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia with respect to cognitive function[J]. *Pharmacopsychiatry*,2010,43(3):110-117.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994:273-292.
- [7] Goff DC, Hill M, Barch D. The treatment of cognitive impairment in schizophrenia[J]. *Pharmacol Biochem Behav*,2011,99(2):245-253.
- [8] Hoe M, Nakagami E, Green MF, et al. The causal relationships between neurocognition, social cognition and functional outcome over time in schizophrenia: a latent difference score approach[J]. *Psychol Med*, 2012,42(11):2287-2299.
- [9] 张朝辉,穆俊林,耿彩虹,等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁患者抑郁情绪及认知功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013,35(3):197-200.
- [10] Prikryl R, Mikl M, Prikrylova Kucerová H, et al. Does repetitive transcranial magnetic stimulation have a positive effect on working memory and neuronal activation in treatment of negative symptoms of schizophrenia[J]. *Neuro Endocrinol Lett*,2012,33(1):90-97.
- [11] Farzan F, Barr MS, Sun Y, et al. Transcranial magnetic stimulation on the modulation of gamma oscillations in schizophrenia[J]. *Ann N Y Acad Sci*,2012,1265(1):25-35.
- [12] 甘景梨,程正祥,段惠峰,等.  $\theta$  短阵快速脉冲经颅磁刺激治疗精神分裂症难治性阴性症状的随机对照研究[J]. *中华精神科杂志*, 2014,47(3):191-192.
- [13] Ho BC, Andreasen NC, Ziebell S, et al. Long-term antipsychotic treatment and brain volumes: a longitudinal study of first-episode schizophrenia[J]. *Arch Gen Psychiatry*,2011,68(2):128-137.
- [14] Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review[J]. *J Neural Transm*,2010,117(1):105-122.
- [15] Polich J, Herbst KL. P<sub>300</sub> as a clinical essay: rationale, evaluation, and findings[J]. *Int J Psychophysiol*,2000,38(1):3-19.
- [16] Guse B, Falkai P, Gruber O, et al. The effect of long-term high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in schizophrenia and healthy controls: a randomized placebo-controlled, double-blind fMRI study[J]. *Behav Brain Res*,2013,237(1):300-307.
- [17] 赵静,胡卫红,朱峰,等. 重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症认知功能的影响对照研究[J]. *精神医学杂志*,2013,26(2):103-106.

(修回日期:2015-01-13)

(本文编辑:汪 玲)

[1] Goldberg TE, Kelsoe JR, Weinberger DR, et al. Performance of schi-