

论著 · 临床研究

小脑蚓部的θ短阵快速脉冲模式重复经颅磁刺激对精神分裂症患者认知功能的影响

朱丽娜¹, 张琼², 蔡军¹, 张伟波¹, 朱红霞¹

1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心, 上海 200030; 2. 同济大学附属同济医院, 上海 200065

[摘要] 目的 · 探索小脑蚓部的θ短阵快速脉冲 (theta burst stimulation, TBS) 模式重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 对精神分裂症患者认知功能的疗效。方法 · 根据随机数字表法将 31 例精神分裂症患者随机分为研究组与对照组, 研究组 14 例接受真刺激干预联合药物治疗, 对照组 17 例接受伪刺激干预联合药物治疗, 为期 2 周, 共 10 次。采用 MATRICS 公认认知成套测验 (MATRICS consensus cognitive battery, MCCB) 在基线期、干预结束后、干预结束后 12 周及干预结束后 24 周进行评估。结果 · 基线期, 研究组和对照组在 MCCB 的各个因子得分及总体综合分数上差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。干预后, 经重复测量方差分析, 社会认知因子得分的时间主效应具有统计学意义 ($F=3.901, P<0.05$), 但组别主效应、时间与组别的交互效应无统计学意义 ($P>0.05$)；信息处理速度、注意/警觉性、工作记忆、词语学习、视觉学习、推理和问题解决因子得分及总体综合分数的组别主效应、时间主效应、时间与组别的交互效应均不具有统计学意义 ($P>0.05$)。结论 · 小脑蚓部的 TBS 模式 rTMS 干预未能改善精神分裂症患者的信息处理速度、注意/警觉性、工作记忆、词语学习、视觉学习、推理和问题解决以及社会认知能力。

[关键词] 重复经颅磁刺激; θ 短阵快速脉冲模式; 精神分裂症; 认知功能

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.03.011 **[中图分类号]** R749.3 **[文献标志码]** A

Effect of cerebellar vermal repetitive transcranial magnetic stimulation with theta burst stimulation paradigm on cognitive functions of patients with schizophrenia

ZHU Li-na¹, ZHANG Qiong², CAI Jun¹, ZHANG Wei-bo¹, ZHU Hong-xia¹

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; Tongji Hospital, Tongji University, Shanghai 200065, China

[Abstract] Objective · To explore the effect of cerebellar vermal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with theta burst stimulation (TBS) paradigm on cognitive functions of patients with schizophrenia. Methods · Thirty-one schizophrenia patients were randomly assigned into study group ($n=14$) and control group ($n=17$). Patients in the study group received a combination of rTMS and drug therapy, and patients in the control group received a combination of sham rTMS and drug therapy. The intervention lasted for 2 weeks, a total of 10 times. To evaluate the effect of rTMS on cognitive functions, MATRICS consensus cognitive battery (MCCB) was used to assess at baseline, after the intervention, 12 weeks and 24 weeks after the end of the intervention. Results · At baseline, there were no significant differences between two groups in the scores of each factor and the overall composite scores ($P>0.05$). After the intervention, repeated measures analysis of variance showed that the main effect of time was statistically significant in the scores of social cognitive ($F=3.901, P<0.05$). However, the main effect of group and the interaction between time and group showed no significance in the scores of the factor ($P>0.05$). Moreover, in the scores of speed of processing, attention/vigilance, working memory, verbal learning, visual learning, reasoning and problem solving and the overall composite scores, the main effect of group/time and the interaction between time and group were not significant ($P>0.05$). Conclusion · Application of TBS rTMS to cerebellar vermal is not superior compared with sham rTMS in improving the above seven cognitive domains.

[Key words] repetitive transcranial magnetic stimulation; theta burst stimulation; schizophrenia; cognitive function

精神分裂症是一种以思维、情感、感知和行为严重紊乱为特征的重性精神障碍。一般人群中, 有 0.14% ~ 0.46% 隆患精神分裂症^[1], 且致残率高达 93.8%^[2], 给社会及家庭造成沉重负担。在精神分裂症的五维症状中, 认知功能障

碍是影响患者社会功能和生活质量的核心症状^[3]。目前, 抗精神病药物对于患者认知损害的治疗效果欠佳^[4], 因此探寻新的治疗方法和技术具有重要的临床意义。

近年来, 重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic

[基金项目] 第四轮上海市公共卫生体系建设三年行动计划项目 (GWIV-6); 上海卫生计生系统重要薄弱学科建设项目 (2015ZB0405); 上海市卫生和计划生育委员会科研课题青年项目 (20164Y0100) (The Fourth Round Public Health 3-Year Action Plan in Shanghai, GWIV-6; Key Developing Disciplines of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 2015ZB0405; Research Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning, 20164Y0100)。

[作者简介] 朱丽娜 (1994—), 女, 硕士生; 电子信箱: zhulinapsy@163.com。

[通信作者] 蔡军, 电子信箱: caijun533@163.com。



stimulation, rTMS) 作为一种新兴的物理治疗技术, 已被用于精神分裂症等多种神经精神疾病的治疗中, 具有一定效果^[5]。既往研究^[6-8]中, 针对认知功能障碍的干预常采用高频 rTMS 刺激患者左侧或双侧背外侧前额叶 (DLPFC) 区域, 但研究结果存在争议。有研究^[9]开始尝试新兴的刺激靶点——小脑蚓部。早期研究^[10]发现, 小脑蚓部和顶核与情绪、情感的调节有关, 且蚓部萎缩也与认知功能密切相关。Demirtas-Tatlidede 等^[11]首次通过研究验证了精神分裂症患者小脑蚓部 θ 短阵快速脉冲 (theta burst stimulation, TBS) 模式 rTMS 干预的疗效及安全性。研究结果显示, 连续 5 d, 每日 2 次的干预对患者的阴性症状、抑郁情绪有明显的改善作用, 随访期认知功能也有所提高; 但该研究的样本量较少, 缺乏伪刺激对照组, 且随访仅 1 周。本研究在此基础上采用随机双盲对照设计, 探讨小脑蚓部的间断 TBS 模式 rTMS 对精神分裂症认知功能的疗效, 并进行为期 24 周的随访, 以关注疗效的维持作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以 2017 年 7 月—2018 年 3 月在上海市精神卫生中心和 4 所区级精神卫生中心 (长宁区、杨浦区、闵行区、松江区) 住院的精神分裂症患者为研究对象。入组标准: ①符合国际疾病分类第 10 版 (International Classification of Diseases-10, ICD-10) 中精神分裂症的诊断标准。②年龄 18~45 周岁, 性别不限。③目前病情稳定, 抗精神病药物种类及剂量不变。④阳性与阴性症状量表 (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) 中, P1 妄想、P3 幻觉行为、P5 夸大、P6 猜疑 / 被害、G9 不寻常思维内容评分 ≤ 5 分, P2 概念紊乱 ≤ 4 分^[12]。⑤初中及以上文化程度。⑥右利手使用者。⑦受试者或其家属签署知情同意书。排除标准: ①除精神分裂症外, 伴有其他精神疾病的患者。②带有心脏起搏器或耳蜗植入者。③既往有头颅外伤史或癫痫发作史。④入组前 1 个月内接受过改良电抽搐治疗。⑤伴有严重躯体疾病、酒精或药物依赖者、精神发育迟滞以及不能完成检查者。⑥妊娠或哺乳期妇女。脱落标准: ①治疗期间对 rTMS 有严重不良反应, 并无法耐受者。②患者或其家属强烈要求退出。③治疗结束后未完成随访的患者。本研究通过上海市精神卫生中心伦理委员会审查批准 (批件号: 2017-31)。

1.2 方法

1.2.1 研究设计

本研究采用多中心、随机双盲对照设

计。入组的精神分裂症患者根据随机数字表法分为研究组与对照组, 研究组接受 rTMS 真刺激干预, 对照组接受 rTMS 伪刺激干预。除 rTMS 操作人员外, 患者本人及量表评估人员均不知晓患者的分组情况。

1.2.2 治疗方法 rTMS 干预期间, 患者原有抗精神病药物的使用种类及剂量保持不变。采用丹麦 Medtronic 公司生产的 Magpro X100 经颅磁刺激仪或依瑞德公司 CCY-I 型经颅磁刺激仪, 刺激部位为小脑蚓部 (枕骨隆突下 1 cm), 刺激强度为 100% 运动阈值, 每周干预 5 次, 持续 2 周, 共 10 次。TBS 模式的基本频率为 5 Hz, 每 200 ms 给予 1 个短阵刺激; 在每个短阵中埋藏有 3 个频率为 50 Hz 的单个脉冲, 每 10 个短阵刺激间隔 8 s, 共 200 个短阵刺激。每日的刺激脉冲总数为 600。单次治疗时长为 200 s。对照组采用伪刺激, 伪刺激方法为翻转刺激磁头, 与头皮成 180° (Magpro 型) 或 90° (CCY-I 型), 其他干预参数与研究组一致。

1.2.3 量表评估 采用 MATRICS 公认认知成套测验 (MATRICS consensus cognitive battery, MCCB) 中文版^[13] 分别在基线期、干预结束后、干预结束后 12 周及干预结束后 24 周评定疗效。MCCB 包括 7 个因子: 信息处理速度 (由连线测验、符号编码测验和范畴流畅测验的得分构成)、注意 / 警觉性 (由持续操作测验得分构成)、工作记忆 (由空间广度测验得分构成)、词语学习 (由词语学习测验得分构成)、视觉学习 (由视觉记忆测验得分构成)、推理和问题解决 (由迷宫测验得分构成)、社会认知 (由情绪管理测验得分构成)。除持续操作测验需要在统一指导语的指导下在计算机上完成之外, 其余分测验均由经过一致性培训的评估人员在相应时点进行评定。

1.2.4 安全性评估 每次治疗结束, 均由 rTMS 操作人员详细记录患者报告的不良反应。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计软件对研究收回的数据进行统计分析。对于 2 组基线特征及 MCCB 分数的比较, 定量资料采用独立样本 *t* 检验, 样本率的比较则采用 χ^2 检验。将年龄作为协变量, 使用重复测量方差分析比较 2 组患者不同时点 MCCB 各因子得分及总体综合得分的差异。若组别与时间的交互效应存在统计学意义, 进一步作简单效应分析。*P*<0.05 表明差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料比较

本研究共入组 37 例符合标准的住院精神分裂症患者。



其中,1例患者在完成干预结束评估后因肺结核转院治疗而脱落,5例患者在干预结束后12周评估时因出院拒绝随访而脱落,共收集到31例患者的完整数据。研究组中,男性6例,女性8例,平均年龄(31.50 ± 4.86)岁;对照组中,男性7例,女性10例,平均年龄(35.82 ± 3.63)岁。

经 χ^2 检验和t检验,由表1可知,研究组与对照组患者在性别、受教育年限、婚姻状况等人口统计学变量以及发病次数、总病程、主要用药情况、家族史等疾病特征方面的差异均无统计学意义($P>0.05$),但2组患者之间的年龄差异具有统计学意义($t=-2.835$, $P=0.008$),在后续分析中会将年龄作为协变量以控制该差异对研究结果的影响。

表1 研究组与对照组基线特征比较结果

Tab 1 Comparison of baseline characteristics between study group and control group

变量	研究组 (N=14)	对照组 (N=17)	χ^2 或t值	P值
性别/n (%)			0.009	0.925
男性	6 (42.86)	7 (41.18)		
女性	8 (57.14)	10 (58.82)		
年龄/岁	31.50 ± 4.86	35.82 ± 3.63	-2.835	0.008
受教育年限/年	11.86 ± 2.71	11.24 ± 4.31	0.468	0.643
婚姻状况/n (%)			3.328	0.124
未婚	13 (92.86)	11 (64.71)		
已婚	0 (0)	1 (5.88)		
离异	1 (7.14)	5 (29.41)		
发病次数/次	2.54 ± 2.18	2.82 ± 2.24	-0.349	0.730
总病程/年	13.92 ± 6.05	16.00 ± 5.05	-1.025	0.314
主要用药/n (%)			1.610	0.607
典型抗精神病药	0 (0)	1 (5.88)		
非典型抗精神病药	13 (92.86)	13 (76.47)		
2种合用	1 (7.14)	3 (17.65)		
家族史/n (%)			0.553	0.457
阳性	1 (7.14)	4 (23.53)		
阴性	13 (92.86)	13 (76.47)		

表3 2组患者不同时点MCCB各因子得分比较($\bar{x} \pm s$)Tab 3 Comparison of MCCB scores between two groups at different time ($\bar{x} \pm s$)

因子	N	基线	干预结束	干预结束后12周	干预结束后24周	F值		
						组别主效应	时间主效应	交互效应
信息处理速度								
研究组	14	39.21 ± 10.88	41.36 ± 11.20	42.50 ± 10.13	41.29 ± 14.93	1.587	1.829	0.546
对照组	17	31.13 ± 16.51	34.24 ± 19.67	36.06 ± 20.50	33.35 ± 16.97			
注意/警觉性								
研究组	14	37.79 ± 11.88	41.79 ± 11.57	43.14 ± 13.23	44.21 ± 12.46	0.243	0.381	0.816
对照组	17	38.00 ± 10.00	40.18 ± 11.21	39.71 ± 11.93	40.82 ± 14.04			



(续表 3)

因子	N	基线	干预结束	干预结束后 12 周	干预结束后 24 周	F 值		
						组别主效应	时间主效应	交互效应
工作记忆								
研究组	14	44.14±14.29	45.57±15.74	45.07±12.75	46.50±13.79	1.760	1.269	0.052
对照组	17	38.41±15.46	37.47±15.13	36.59±14.21	38.41±14.24			
词语学习								
研究组	14	38.14±11.39	34.71±11.53	41.71±9.05	35.86±8.24	0.355	0.662	1.471
对照组	17	32.41±10.83	35.71±9.82	38.76±11.22	34.18±11.91			
视觉学习								
研究组	14	37.71±10.65	43.00±13.69	44.64±13.33	41.93±12.23	1.678	0.732	0.458
对照组	17	32.65±11.90	35.82±13.88	40.71±16.39	38.53±16.28			
推理和问题解决								
研究组	14	41.86±8.80	43.00±12.78	47.36±12.93	48.86±10.93	1.678	0.368	1.385
对照组	17	39.41±12.97	38.71±10.66	40.24±12.82	41.88±11.75			
社会认知因子								
研究组	14	33.21±7.99	33.57±9.14	29.57±8.39	30.14±8.32	2.011	3.901 ^①	0.371
对照组	17	27.88±7.79	30.24±8.79	29.12±7.30	29.82±8.77			
总体综合分数								
研究组	14	33.36±10.85	35.79±13.24	38.21±12.25	36.93±13.38	1.976	1.678	0.537
对照组	17	26.06±13.09	29.24±13.92	31.12±16.29	30.29±16.14			

注: ^①P=0.012。

3 讨论

研究^[14]发现, 精神分裂症患者中, 超过 85% 的个体在言语、工作记忆、注意和执行功能等方面存在严重而持久的认知损害。本研究中用于评估患者认知功能的 MCCB 量表, 对于精神分裂症认知损害的敏感性强, 且其所涉及的认知维度与患者的功能性结局显著相关^[15]。本研究结果显示, 小脑蚓部持续 2 周的间断 TBS 模式 rTMS 干预后, 2 组患者各因子得分及总体综合分数均随着时间的变化而改变, 但组别主效应、组别与时间的交互效应并不显著, 说明干预对 MCCB 所涉及的认知域没有影响。

一项来自不同国家 14 个研究中心的研究结果显示, 小脑是精神分裂症患者与健康对照差异最大且结论最为一致的脑区。相比于健康对照, 患者小脑灰质总体积显著缩小, 其中, 与额顶叶皮质存在功能性连接的脑区灰质体积缩小最为突出^[16]。而早在 20 世纪 90 年代, Andreasen 等^[17]学者提出的有关精神分裂症患者的“认知失调模型”就指出, 小脑及其与前额叶和顶叶皮质的神经网络(通过小脑—丘脑—皮层环路)在认知和情感障碍以及其他症状中起作用。精神分裂症患者小脑病理学的临床报告也证实了小脑对于认知功能、情绪状态和精神病性症状的重要影

响^[11]。有学者^[18]指出, 小脑蚓部(尤其是蚓部—顶核—前脑通路)在精神分裂症中至关重要。Garg 等^[19]结合研究结果与既往文献, 提出了“小脑 rTMS 的差异神经调节假说”。他们认为, 蚓部高频 rTMS 刺激低阈限兴奋性的浦肯野细胞可能间接改变齿状核(深部小脑核团)的兴奋性, 并通过腹侧丘脑中的突触传递, 诱导皮质区域中间神经元的变化。这些皮质中间神经元可能通过多巴胺传递和 5-羟色胺传递进一步激活与阴性症状和情绪情感相关的额叶区域^[19]。尽管精神分裂症认知损害的生物学基础似乎与阴性症状相似, 但本研究发现, 针对小脑蚓部这一新兴的刺激靶点进行 rTMS 干预并未对精神分裂症患者的认知功能产生影响, 这与 Demirtas-Tatlidede 等^[11]缺乏伪刺激对照组的研究结果不一致。当然, 也有同类研究出现了阴性结果, 如 Hasan 等^[20]的多中心研究结果与本研究一致, 在治疗结束时及随访期均未发现患者认知功能的改善。在本研究中, 除了治疗部位和刺激参数本身可能对精神分裂症患者的认知改善无作用以外, 该结果的产生还有可能与入组患者的的文化程度、疾病总病程等因素有关。结果显示, 慢性精神分裂症患者的认知缺损与其文化程度、病程以及精神症状的严重程度等密切相关^[21]; 文化程度越低, 病程越长, 患者的认知损害越严重, 从而可能导致这方面



的改善也较为困难。参与本研究的患者中,受过一些基础教育但高中未毕业的占绝大多数(48.4%),且平均总病程在15年以上,符合上述可能性。

在本研究中,仅3例患者在首次治疗时出现轻微的头部不适,持续时间较短,说明间断TBS模式rTMS刺激精神分裂症患者小脑蚓部具有较好的安全性。

迄今为止,采用小脑蚓部这一刺激位点对精神分裂症患者进行rTMS干预的临床研究仍然较少。本研究尚属于

探索性研究,样本量较小,干预时间偏短。今后的研究中,需要扩大样本量进一步验证其疗效及安全性,同时需结合神经影像技术精确定位刺激靶点,并关注治疗过程中脑内神经网络的活动变化,为推广新兴的刺激靶点在精神分裂症中的运用提供循证依据。

致谢 感谢上海市长宁区精神卫生中心、杨浦区精神卫生中心、闵行区精神卫生中心、松江区精神卫生中心帮助收集符合标准的病例,并对患者进行随访。

参·考·文·献

- [1] Janoutová J, Janácková P, Serý O, et al. Epidemiology and risk factors of schizophrenia[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2016, 37(1): 1-8.
- [2] 杨耿会.精神分裂症患者的社会危害及致残率的研究[J].医药前沿,2015,5(26):354-355.
- [3] GreenMF, Kern RS, Heaton RK. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS[J]. Schizophr Res, 2004, 72(1): 41-51.
- [4] 杨飞瀑,何洋,王震,等.抗精神分裂症药物研究进展[J].药学学报,2016,51(12):1809-1821.
- [5] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(11): 2150-2206.
- [6] Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS)[J]. Neuroimage, 2014, 85: 961-970.
- [7] Barr MS, Farzan F, Rajji TK, et al. Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial[J]. Biol Psychiatry, 2013, 73(6): 510-517.
- [8] 路亚洲,姜玮,任艳萍,等.20 Hz重复经颅磁刺激治疗改善难治性精神分裂症注意和执行功能的损害[J].中国健康心理学杂志,2014,22(10):1448-1450.
- [9] Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: a meta-analysis of neuroimaging studies[J]. Neuroimage, 2009, 44(2): 489-501.
- [10] Nopoulos PC, Ceilley JW, Gailis EA, et al. An MRI study of cerebellar vermis morphology in patients with schizophrenia: evidence in support of the cognitive dysmetria concept[J]. Biol Psychiatry, 1999, 46(5): 703-711.
- [11] Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, et al. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia[J].
- [12] 郑敏健,石川,康岚,等.稳定期精神分裂症患者情绪管理能力的相关研究[J].中华精神科杂志,2015,48(4):227-231.
- [13] 魏燕燕.首发精神分裂症认知功能及rTMS干预研究[D].上海:第二军医大学,2016.
- [14] 张纪彪,王志仁,刘思佳,等.精神分裂症认知功能障碍功能磁共振成像研究的进展[J].神经疾病与精神卫生,2017,17(3):216-218.
- [15] 彭焱,李微,杜君,等.长期住院精神分裂症患者认知功能相关研究[J].中国健康心理学杂志,2014,22(9):1301-1303.
- [16] Moberget T, Doan NT, Alnæs D, et al. Cerebellar volume and cerebellocerebral structural covariance in schizophrenia: a multisite mega-analysis of 983 patients and 1 349 healthy controls[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23 (6): 1512-1520.
- [17] Andreasen NC, Paradiso S, O'Leary DS. "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry[J]. Schizophr Bull, 1998, 24(2): 203-218.
- [18] Martin P, Albers M. Cerebellum and schizophrenia: a selective review[J]. Schizophr Bull, 1995, 21(2): 241-250.
- [19] Garg S, Sinha VK, Tikka SK, et al. The efficacy of cerebellar vermal deep high frequency(theta range) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in schizophrenia: a randomized rater blind-sham controlled study[J]. Psychiatry Res, 2016, 243: 413-420.
- [20] Hasan A, Guse B, Cordes J, et al. Cognitive effects of high-frequency rTMS in schizophrenia patients with predominant negative symptoms: results from a multicenter randomized sham-controlled trial[J]. Schizophr Bull, 2015, 42(3): 608-618.
- [21] 章惠光,徐维安,沈志琴,等.慢性精神分裂症认知功能缺损的临床研究[J].中国民政医学杂志,2000,12(3):136-138.

[收稿日期] 2018-11-07

[本文编辑] 吴 洋

