

重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症患者认知功能及血清C反应蛋白的影响

杨媛 郭新宇 田丽

【摘要】 目的 探索重复经颅磁刺激(rTMS)治疗对住院慢性精神分裂症患者认知功能的改善作用以及对患者血清C反应蛋白(CRP)水平的影响,初步探索rTMS影响患者认知功能的潜在机制。方法 选取2013年1月~2016年1月在天津市精神卫生中心住院治疗的精神分裂症患者60例,按照病情、性别、年龄等因素进行配对,随机分配每对患者接受rTMS真刺激治疗(治疗组)和伪刺激治疗(对照组)4周,应用阳性与阴性症状量表(PANSS)和可重复的成套神经心理状态测量(RBANS)在治疗前后评估患者的精神症状及认知功能。所有患者治疗前后均检测血清CRP水平。结果 (1)治疗后,治疗组患者的血清CRP水平明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组无变化;(2)治疗组治疗后PANSS总分及阴性症状因子分较治疗前均有下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组无变化;(3)治疗后,治疗组RBANS总分、视觉广度分、注意分、延时记忆分较前均有升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),对照组RBANS总分及各因子分较治疗前差异均无统计学意义;(4)治疗组患者治疗前后PANSS总分差值与即刻记忆分差值、阴性量表分差值与RBANS总分差值及延时记忆分差值均呈负相关($P < 0.05$);(5)治疗组患者的血清CRP变化值与RBANS总分差值、即刻记忆、注意和延时记忆各因子差值均呈负相关($P < 0.05$)。结论 rTMS可以有效改善慢性精神分裂症患者的认知功能,其机制可能与rTMS治疗缓解炎症反应有关。

【关键词】 C反应蛋白; 重复经颅磁刺激; 慢性精神分裂症; 认知功能

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.02.011

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and serum C reactive protein of patients with chronic schizophrenia YANG Yuan, GUO Xin-yu, TIAN Li. Tianjin Mental Health Center, Tianjin 300222, China

【Abstract】 Objective To explore the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the improvement of cognitive function and serum C-reactive protein (CRP) of inpatients with chronic schizophrenia, in order to probe the possible mechanism of rTMS on the cognitive function. **Methods** Totals of 60 participants were selected from the inpatients of Tianjin Mental Health Center from January, 2013 to January, 2016. They were paired by the severity of the disease, gender and age. Either patient was treated by real rTMS or sham rTMS for 4 weeks by random in each pair. Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) and Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) were assessed twice (before and after treatment) in all participants. Serum CRP was determined simultaneously. **Results** (1) Level of CRP was declined significantly in treatment group ($P < 0.05$), but not in control group; (2) Compared to the baseline, the total score and Negative factor score of PANSS in treatment group were statistically decreased ($P < 0.05$), while there was no change in control group; (3) The total score and the scores of visual span, attention and prolonged memory in RBANS were significantly improved in treatment group ($P < 0.05$), no changes were found in control group; (4) In treatment group, there was the negative correlation between “ Δ total score of PANSS” and “ Δ immediate memory”, “ Δ negative factor score of PANSS” and “ Δ total score of RBANS”, “ Δ negative factor score of PANSS” and “ Δ prolonged memory” respectively ($P < 0.05$); (5) There was negative correlation between “ Δ total score of RBANS”, “ Δ score of immediate memory”, “ Δ score of attention” and “ Δ score of prolonged memory” and “ Δ CRP” ($P < 0.05$) separately. **Conclusions** rTMS could improve cognitive function of patients with chronic schizophrenia, and the possible mechanism may be the remission of inflammatory reaction.

【Key words】 C-reactive protein; rTMS; Chronic schizophrenia; Cognitive function

精神分裂症是一种慢性、迁延性、致残性疾病,目前我国约有重性精神分裂症患者1 600万,其中慢性患者约900万,占我国住院精神分裂症患者的

50%^[1]。慢性精神分裂症患者存在不同程度的认知功能损害,这不仅影响患者的社会功能康复,也降低了患者的生活质量。研究表明,精神分裂症的病因可能与始于胎儿期或新生儿期的神经系统炎症反应

作者单位: 300222 天津市精神卫生中心

有关,它可以持续到成人期,这种炎性反应可以导致包括多巴胺能和谷氨酸能神经元受损等多种病理生理学改变^[2]。精神分裂症的免疫发育假说(Immune Developmental Hypothesis)已经得到了很多研究的证实,包括患者血清中炎症反应的标记物C反应蛋白(CRP)增高^[3],因此出现了精神分裂症的神经发育模型(Neurodevelopmental Model)。该模型认为,精神分裂症的发病过程经历了两次免疫炎性途径(Immuno-inflammatory Pathway),第一次是产前病毒或细菌感染,激活小胶质细胞和免疫炎性通路^[4];第二次是发生在青春期的自身免疫反应,通过细胞因子(Cytokine)水平的变化导致各种神经精神症状,其中就包括认知功能损害^[5]。既然精神分裂症患者的认知功能损害很有可能是由其神经系统的免疫反应所介导的炎性反应所引起的,那么认知功能改善以后,患者的炎性反应有没有变化呢?由于精神分裂症患者的细胞因子水平受到药物治疗的影响,因此研究本问题时需要尽量避免抗精神病药物的干扰。而重复经颅磁刺激(rTMS)无疑是一种比较理想的干预认知功能的方式。本研究的目的是通过rTMS治疗,观察患者认知功能改善程度与其炎性反应程度(血清CRP)水平之间的关系,为进一步研究精神分裂症的免疫发育假说提供线索。

1 对象与方法

1.1 研究对象 所有研究对象均来自2013年1月~2016年1月在天津市精神卫生中心住院治疗的精神分裂症患者。纳入标准:(1)符合中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)中精神分裂症的诊断标准;(2)病程≥5年,并且在rTMS治疗期间抗精神病药物治疗剂量稳定;(3)年龄18~70岁,性别不限^[6];家属同意进行本研究。排除标准:(1)伴有严重器质性疾病的患者;(2)体内有金属植入物的患者;(3)近1个月来服用氯氮平,近1个月来行无痉挛电休克(MECT)治疗^[6];(4)伴颅脑外伤或有抽搐史的患者。本研究已通过我院伦理委员会批准。

按照患者的疾病严重程度[阳性与阴性症状量表(PANSS)评分]、病程、年龄和性别进行配对,最终选出60例患者(30对)。其中男38例,女22例,平均年龄(48.25±6.74)岁;总病程14~35年,平均(27.45±9.28)年。随机分配每对中的患者进入治疗组(接受rTMS治疗)和对照组(接受伪刺激),两组患者服用抗精神病药物情况见表1,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 血清CRP检测 清晨空腹抽取静脉血6 ml用于血清CRP检测,采用免疫比浊法检测CRP,正常值为0~6 mg/L。

表1 治疗组和对照组换患者服用抗精神病药物情况比较

药物剂量(mg/d)	治疗组(例)	对照组(例)
奥氮平(10~20)	20	18
利培酮(3~7)	17	16
阿立哌唑(10~15)	13	15
喹硫平(400~800)	10	11

注: $\chi^2=0.326, P=0.955$

1.2.2 临床症状评估 采用PANSS^[7]进行评估。该量表分为阳性量表(7项)、阴性量表(7项)和一般精神病理量表(16项),共30项,此外还具有补充项目(3项),用于评定攻击危险性。主要评定患者有无精神症状及各症状的严重程度,按1~7级评分,得分越高,精神症状越严重。所有患者在治疗前1 d进行1次PANSS评定,治疗结束1 d内再次进行PANSS评定。评定者由具有5年以上临床经验的精神科医师完成,测评医师之间的一致性检验相关系数为0.90。

1.2.3 认知功能评定 采用可重复的成套神经心理状态测量(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)。该量表共有12个测试条目,可分为5组神经心理状态,分别为:即刻记忆(词汇学习,故事复述)、视觉广度因子(图形临摹,线条定位)、言语功能因子(图画命名,语义流畅性)、注意因子(数字广度和编码测验)和延时记忆(词汇回忆、词汇再识、故事回忆和图形回忆)^[8]。每个因子分由所包含条目的原始分通过查表所得,量表总分由5个因子分之和查表而得^[9]。

1.2.4 rTMS治疗方法 采用丹麦进口的Medtronic公司生产的MagPro R30经颅磁刺激仪,使用MCF-B65静态液冷“8”字型线圈。刺激点存在个体差异,平均为侧面距离头顶6cm,前面距离耳根连线1 cm处^[10]。治疗位点位于左侧背外侧前额叶皮质(DLPFC),周一至周五连续每天接受刺激,周末休息,连续20个序列刺激,每序列持续5 s,间隔35 s,频率10 Hz,治疗组刺激强度100%MT,对照组强度为0%MT,每天共接受1 000次刺激。一共刺激4周。

1.3 统计学方法 应用SPSS 20.0进行统计分析,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较非正态分布资料应用配对的秩和检验;符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。以“刺激方式(0=伪刺激;1=真刺激)”作为组间因素和“刺激时间(0=治疗前;1=治疗4周)”作为组内因素,对于两组的PANSS及RBANS各项因子分进行重复测量资料的方差分析(R-M ANOVA);治疗组患者治疗前后PANSS得分差值与RBANS评分差值的相关性、RBANS评分与血清CRP的相关性采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血清CRP水平的比较 治疗前,治疗组患者血清CRP水平为8.5(4.8, 18.3)mg/L,对照组为8.3(4.6, 19.9)mg/L,两组间差异无统计学意义($Z=-0.433, P=0.665$);治疗后,治疗组患者血清CRP为6.1(3.7, 16.5)mg/L,对照组为8.1(4.4, 20.6)mg/L,两组间差异有统计学意义($Z=-2.314, P=0.021$)。

2.2 两组患者PANSS评分的比较 见表2。PANSS总分中“刺激方式”($F=8.615, P=0.002$)和“刺激时间”($F=9.760, P=0.001$)的主效应均有统计学意义,且两者之间存在交互作用($F=4.882, P=0.034$);阴性症状“刺激方式”($F=4.825, P=0.032$)和“刺激时间”($F=4.114, P=0.040$)的主效应均有统计学意义,但两者之间不存在交互作用;阳性症状和一般精神病理分的组间主效应和组内主效应均不明显。

表2 两组患者PANSS各项评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
阳性症状	9.6 ± 1.4	8.4 ± 1.5	9.4 ± 1.6	9.1 ± 1.3
阴性症状	12.4 ± 1.9	10.6 ± 1.8*	12.6 ± 1.7	11.9 ± 1.5 [△]
一般精神病理	20.3 ± 2.1	19.2 ± 2.4	20.6 ± 1.5	19.6 ± 1.8
总分	43.3 ± 5.4	38.6 ± 4.9*	43.6 ± 5.5	41.8 ± 4.8 [△]

注:组内因素两两比较* $P < 0.05$;组间因素两两比较 $\Delta P < 0.05$

2.3 两组患者RBANS评分的比较 见表3。RBANS总分中“刺激方式”($F=7.736, P=0.007$)和“刺激时间”($F=11.716, P=0.001$)的主效应均有统计学意义,

两者之间存在着交互作用($F=4.221, P=0.040$);视觉广度、注意和延时记忆三项的“刺激方式”($F=4.523, 7.785, 5.233; P < 0.05$)和“刺激时间”($F=5.761, 8.722, 6.532; P < 0.05$)的主效应均有统计学意义,注意和延时记忆两项评分中,组间效应与组内效应之间存在交互作用($F=6.315, 4.570; P < 0.05$);即刻记忆和言语功能评分的组间和组内主效应均无统计学意义。

2.4 治疗组患者认知功能与精神症状变化及CRP水平之间的相关性 见表4。结果显示治疗组患者治疗前后PANSS总分差值与即刻记忆分差值、阴性量表分差值与RBANS总分差值及延时记忆分差值均呈负相关($P < 0.05$)。治疗组患者的血清CRP变化值与RBANS总分差值、即刻记忆、注意和延时记忆各因子差值均呈负相关($P < 0.05$)。

3 讨论

精神分裂症患者认知功能损害程度是预测疾病发展、治疗效果和功能水平的敏感指标,也是患者社会和职业康复的制约因素^[11]。慢性精神分裂症患者普遍存在认知功能受损,这也是阻碍其临床康复的因素之一。TMS技术自从应用于精神科以来,被广泛应用于改善精神分裂症患者的认知功能,而且越来越受到学界的重视^[12]。本研究发现,对患者左侧DLPFC高频刺激之后,患者的RBANS评分的各个因子分及总分均有明显改善($P < 0.05$),证明rTMS可以有效缓解慢性精神分裂症患者的认知功能障碍。赵静等^[6]研究发现,rTMS可以有效改善慢性精神

表3 两组患者RBANS各项评分的比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
即刻记忆	71.78 ± 20.84	81.29 ± 21.37	74.15 ± 22.31	75.32 ± 23.17
视觉广度	78.39 ± 15.32	89.84 ± 17.45*	80.17 ± 17.44	82.33 ± 19.21 [△]
言语功能	80.27 ± 13.94	83.36 ± 13.45	81.32 ± 15.22	80.79 ± 16.31
注意	80.27 ± 13.94	93.36 ± 13.45*	81.50 ± 15.72	85.17 ± 16.28 [△]
延时记忆	70.27 ± 19.46	85.43 ± 21.33*	68.33 ± 21.35	72.15 ± 23.51 [△]
总分	385.54 ± 43.27	440.32 ± 54.41*	388.21 ± 47.54	395.71 ± 50.48 [△]

注:组内因素两两比较* $P < 0.05$;组间因素两两比较 $\Delta P < 0.05$

表4 治疗组患者RBANS与PANSS得分及CRP水平治疗前后变化的相关性

项目	PANSS						CRP			
	总分		阳性症状		阴性症状		一般精神病理		r值	P值
	r值	P值	r值	P值	r值	P值	r值	P值		
RBANS总分	-0.385	0.065	-0.137	0.068	-0.346	0.041	-0.376	0.071	-0.263	0.035
即刻记忆	-0.463	0.023	-0.285	0.169	-0.235	0.249	-0.275	0.123	-0.132	0.043
视觉广度	-0.138	0.071	-0.059	0.879	-0.276	0.075	-0.316	0.064	-0.126	0.135
言语功能	-0.169	0.216	-0.048	0.901	-0.187	0.345	-0.108	0.651	-0.124	0.244
注意	0.084	0.676	-0.096	0.656	0.216	0.315	-0.068	0.843	-0.360	0.026
延时记忆	-0.054	0.706	0.102	0.643	-0.159	0.045	-0.133	0.060	-0.423	0.016

分裂症患者的认知功能水平,干预后, RBANS评分的各个因子分及总分均有显著改善,这与本研究结果一致。同时, rTMS在改善慢性精神分裂症患者的阴性症状方面也很突出,本研究发现,经过rTMS治疗后,患者的PANSS评分中的阴性症状评分和总分均有明显改善($P < 0.05$),国外研究显示, DLPFC与精神分裂症患者阴性症状的病理生理学基础密切相关, DLPFC的血流量灌注不足及结构性损伤会导致阴性症状的加剧^[13]。因此,对患者的DLPFC施加高频刺激后,可以改善DLPFC的活性和脑组织之间的联结,从而可以有效改善患者的阴性症状^[14]。国外一项针对rTMS对精神分裂症患者阴性症状的荟萃分析显示,应用左侧DLPFC高频刺激可以有效改善患者的阴性症状,效应量(Effect Size)可达轻度至中度(Cohen $d=0.43\sim 0.68$)^[15]。本研究对PANSS量表及各因子分的变化与患者的认知功能改善之间的关系进行了研究,结果显示, RBANS部分因子的改变与PANSS总分及阴性症状量表分值变化相关,但仅限于一两个因子,这还不能完全解释认知功能的改善程度,也就是说rTMS除了部分缓解慢性精神分裂症患者的阴性症状以外,可能还存在其他的作用途径。国外研究发现, rTMS改善患者的阴性症状以及患者的认知功能之间不同步,甚至出现脱节的现象,即患者的认知功能改善后,其阴性症状改善不明显,这也说明不能简单地把患者的认知功能改善与阴性症状改善等同起来^[16-17]。本研究发现,慢性精神分裂症患者的认知功能改善与其血清CRP变化的关系较为密切,尽管相关系数较小,但可以看到血清CRP变化与患者的即刻记忆、延时记忆和注意力之间均存在负相关,也就是说血清CRP水平会影响患者的认知功能。Johnsen等^[18]研究发现,在精神分裂症患者发病的急性期,存在血清CRP与认知功能之间的关联,并认为炎症反应可以作为精神分裂症患者急性期认知功能障碍的标记物。Hope等^[19]也认为,炎症标记物(CRP)与精神分裂症患者广泛的认知功能之间存在负相关,并认为精神分裂症患者的认知功能障碍与其大脑炎症反应有关,这也与本研究结果一致。

本研究初步探索了慢性精神分裂症患者经rTMS干预后的精神症状、认知功能状况以及血清CRP之间的关系,受限于研究经费和时间,样本量较小,今后会继续积累病例,扩大样本量来进一步验证精神分裂症患者认知功能障碍的机制,同时本研究在选取炎症标记物时仅选取了CRP,今后会扩大免疫因子的检测,进一步阐明慢性精神分裂症患者认知功能障碍的病理生理机制,为有效干预和治疗提供依据。

参 考 文 献

[1] 徐奇,姚志珍,吴留发,等.社区日间康复训练对慢性精神分裂症患者的康复效果评价[J].中国全科医学,2014,17(19):

- 2287-2290.
- [2] Wu JQ, Chen da C, Tan YL, et al. Altered interleukin-18 levels are associated with cognitive impairment in chronic schizophrenia [J]. J Psychiatr Res, 2016, 76:9-15.
- [3] Miller BJ, Culpepper N, Rapaport MH. C-reactive protein levels in schizophrenia: a review and meta-analysis [J]. Clin Schizophr Relat Psychoses, 2014, 7(4):223-230.
- [4] Altamura AC, Pozzoli S, Fiorentini A, et al. Neurodevelopment and inflammatory patterns in schizophrenia in relation to Pathophysiology [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 42:63-70.
- [5] Fillman SG, Cloonan N, Miller LC, et al. Markers of inflammation in the prefrontal cortex of individuals with schizophrenia [J]. Mol Psychiatry, 2013, 18(2):133-142.
- [6] 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.
- [7] 何燕玲,张明园.阳性和阴性症状量表的中国常模和因子分析[J].中国临床心理学杂志,2000,8(2):65-69.
- [8] 成燕,李春波,吴文源.可重复的成套神经心理状态测验的应用评价[J].中华精神科杂志,2010,43(1):57-60.
- [9] 刘霞.神经心理及神经电生理对首发抑郁症患者认知功能的研究[D].太原:山西医科大学,2012.
- [10] 高志勤.经颅磁刺激(TMS)在精神分裂症研究及治疗中的应用[D].上海:第二军医大学,2008.
- [11] 杜向东,殷铭,李哲,等.高频重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症患者认知功能的影响[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(4):414-417.
- [12] Kedzior KK, Gierke L, Gellersen HM, et al. Cognitive functioning and deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in major psychiatric disorders: A systematic review [J]. J Psychiatr Res, 2016, 75(4):107-115.
- [13] Quan WX, Zhu XL, Qiao H, et al. The effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative symptoms of schizophrenia and the follow-up study [J]. Neurosci Lett, 2015, 584(1):197-201.
- [14] Dlabac-de Lange JJ, Knegeting 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.
- [15] Prikryl R, Kucerova HP. Can repetitive transcranial magnetic stimulation be considered effective treatment option for negative symptoms of schizophrenia [J]. J ECT, 2013, 29(1):67-74.
- [16] 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.
- [17] 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, 2016, 42(3):608-618.
- [18] Johnsen E, Fathian F, Kroken RA, et al. The serum level of C-reactive protein (CRP) is associated with cognitive performance in acute phase psychosis [J]. BMC Psychiatry, 2016, 16(1):60.
- [19] Hope S, Hoseth E, Dieset I, et al. Inflammatory markers are associated with general cognitive abilities in schizophrenia and bipolar disorder patients and healthy controls [J]. Schizophr Res, 2015, 165(2/3):188-194.

(收稿日期:2016-12-28)