

· 学术交流 ·

重复经颅磁刺激联合齐拉西酮对康复期精神分裂症患者认知功能的疗效

崔翠翠 陈珍利 李翠鸾 韩丽 吴雪飞 李晓靖

250014 济南, 山东省精神卫生中心精神六科(崔翠翠、李晓靖), 临床心理科(陈珍利), 日间诊疗科(李翠鸾), 老年科(韩丽), 睡眠医学科(吴雪飞)

通信作者: 陈珍利, Email: czl12345678902023@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.10.006

【摘要】目的 分析重复经颅磁刺激(rTMS)联合齐拉西酮治疗康复期精神分裂症患者认知功能的效果。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 12 月山东省精神卫生中心门诊收治的 210 例康复期精神分裂症患者为研究对象, 采用随机数字表法随机分为对照组与观察组, 每组 105 例。对照组服用齐拉西酮, 观察组在对照组的基础上给予 rTMS 治疗, 每组治疗 12 周。比较两组患者治疗前后的阳性与阴性症状量表(PANSS)评分、精神分裂症认知功能评测量表(SCoRS)评分以及药物不良反应量表(TESS)评分。**结果** 治疗 12 周后, 观察组的治疗总有效率为 89.52%(94/105), 高于对照组的 79.05%(83/105), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者治疗后的 PANSS 各分量表评分、SCoRS 评分低于治疗前, 且观察组的 PANSS 各分量表评分、SCoRS 评分低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** rTMS 联合齐拉西酮治疗康复期精神分裂症患者的效果较好, 可有效改善患者的认知功能。

【关键词】 精神分裂症; 重复经颅磁刺激; 齐拉西酮; 认知功能

Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with ziprasidone on cognitive function in patients with convalescent schizophrenia Cui Cuicui, Chen Zhenli, Li Cuiluan, Han Li, Wu Xuefei, Li Xiaojing

Sixth Department of Psychiatry, Shandong Mental Health Center, Jinan 250014, China (Cui CC, Li XJ); Department of Clinical Psychology, Shandong Mental Health Center, Jinan 250014, China (Chen ZL); Day Diagnosis and Treatment Department, Shandong Mental Health Center, Jinan 250014, China (Li CL); Department of Geriatrics, Shandong Mental Health Center, Jinan 250014, China (Han L); Sleep Medicine Department, Shandong Mental Health Center, Jinan 250014, China (Wu XF)

Corresponding author: Chen Zhenli, Email: czl12345678902023@163.com

【Abstract】Objective To explore the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with ziprasidone on cognitive function in patients with convalescent schizophrenia. **Methods** A total of 210 patients with convalescent schizophrenia admitted to the Outpatient Department of Shandong Mental Health

[23] Pihlaja R, Uimonen J, Mustanoja S, et al. Post-stroke fatigue is associated with impaired processing speed and memory functions in first-ever stroke patients[J]. J Psychosom Res, 2014, 77(5): 380-384. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.08.011.

[24] Ulrichsen KM, Alnaes D, Kolskär KK, et al. Dissecting the cognitive phenotype of post-stroke fatigue using computerized assessment and computational modeling of sustained attention[J]. Eur J Neurosci, 2020, 52(7): 3828-3845. DOI: 10.1111/ejn.14861.

[25] De Doncker W, Brown KE, Kuppaswamy A. Influence of post-stroke fatigue on reaction times and corticospinal excitability

during movement preparation[J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(1): 191-199. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.11.012.

[26] 曹金娟. 缺血性脑卒中患者的认知功能障碍与其血清 Hey、SAA、Tau 蛋白的关系[J]. 国际精神病学杂志, 2023, 50(2): 280-283. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2023.02.043.

Cao JJ. The relationship between cognitive dysfunction in ischemic stroke patients and their serum Hey, SAA and Tau proteins[J]. J International Psychiatry, 2023, 50(2): 280-283.

(收稿日期: 2023-06-19)

(本文编辑: 赵金鑫)

Center from January 2019 to December 2021 were selected as the research subjects. The patients were randomly divided into a control group and an observation group by the random number table method, with 105 cases in each group. The patients of control group were treated with ziprasidone, while the patients of observation group were given rTMS on the basis of the control group, with each group receiving treatment for 12 weeks. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) scores and the Schizophrenia Cognition Rating Scale (SCoRS) scores before and after treatment, and the Treatment Emergent Symptom Scale (TESS) scores during treatment were compared between the two groups. **Results** After 12 weeks of treatment, the total effective rate of the observation group was 89.52% (94/105), higher than the control group's 79.05% (83/105), with a statistically significant difference ($P < 0.05$). The PANSS subscale scores and SCoRS scores of the two groups of patients after treatment were lower than those before treatment, and the PANSS subscale scores and SCoRS scores of the observation group after treatment were lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** The combination of rTMS and ziprasidone has a significant efficacy in patients with convalescent schizophrenia, which can effectively improve their cognitive function.

【Key words】 Schizophrenia; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Ziprasidone; Cognitive function

精神分裂症(schizophrenia)属于重性精神障碍,临床表现以妄想、暴力攻击、激越行为为主,患者的认知功能和社会功能严重受损。研究表明,精神分裂症的发生与生物、心理、社会因素相关^[1-2]。目前,抗精神病药物治疗为精神分裂症的主要治疗方式之一,齐拉西酮为二环类抗精神病药物,可调节机体多巴胺D₂受体、谷氨酸、5-HT水平,缓解精神分裂症患者症状,增强其认知功能,已被广泛用于精神分裂症治疗^[3]。但精神分裂症患者的治疗过程较长,长期用药还可引起患者出现锥体外系反应、嗜睡、恶心等不良反应,且药物治疗会有部分残留症状,影响患者的康复^[4]。rTMS具有安全性能高、非入侵性等特点,常被用于精神疾病的治疗。临床实践已证实rTMS可改善精神分裂症患者精神异常行为及认知功能,弥补药物治疗的不足^[5]。但国内有关齐拉西酮联合rTMS治疗康复期精神分裂症患者的报道较少。因此,本研究分析rTMS联合齐拉西酮治疗康复期精神分裂症患者的效果,旨在为康复期精神分裂症患者的治疗提供依据。

一、对象与方法

1. 研究对象: 选取2019年1月至2021年12月山东省精神卫生中心门诊收治的210例精神分裂症康复期门诊患者为研究对象。纳入标准: (1)符合精神分裂症诊断标准^[6], 阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) ≤ 60 分^[7], 伴情感迟钝、交流障碍、淡漠等阴性症状及妄想、幻觉、夸大等阳性症状; (2)年龄18~65岁; (3)病程1~10年; (4)患者自愿参与本研究并签署知情同意书; (5)具有一定的阅读与理解能力,可完成本研究。排除标准: (1)对齐拉西酮药物过敏; (2)合并严重器官

功能障碍。剔除标准: (1)中途退出研究; (2)治疗依从性差或不配合治疗。采用随机数字表法将患者随机分为对照组与观察组,每组各105例。本研究已获得山东省精神卫生中心医学伦理委员会审核批准[批号:[2021](研)伦审第[87]号]。

2. 研究方法: 对照组服用齐拉西酮(生产单位:江苏恩华制药有限公司;批准文号:国药准字H20061142), 20 mg/次, 2次/d, 早晚餐后服用,如病情加重,可适当增加到80 mg/次^[8]。观察组服用齐拉西酮的同时接受rTMS治疗。治疗时患者取平卧位,保持放松状态,采用DK-II型经颅磁刺激治疗仪(河南省昊德康医疗器械有限责任公司)对患者前额叶背外侧进行刺激。刺激强度为80%运动阈值,刺激频率为5~50 Hz,每个序列刺激2 s(10串),间隔8 s,每次600个脉冲,4次/d。两组均治疗12周,每周5次,若患者出现失眠、坐立难安、锥体外系症状,给予适量苯海索及劳拉西泮治疗。

3. 观察指标: (1)症状严重程度及治疗效果。于治疗前、治疗12周后,采用PANSS评估两组患者的症状严重程度。PANSS包括阳性症状量表(7个条目)、阴性症状量表(7个条目)、一般精神病量表(16个条目)3个分量表,共30个条目。每个条目计1~7分,总分为30~210分,分数越高精神分裂症临床症状越严重^[9]。根据两组患者治疗前后的PANSS得分减少量判断治疗效果,减少量(%)=(治疗12周后-治疗前)/治疗前 $\times 100\%$,减少量 $\geq 70\%$ 为显效,30%~<70%为有效,<30%为无效^[10]。总有效率(%)=(显效+有效)例数/总例数 $\times 100\%$ 。(2)认知功能。于治疗前和治疗12周后,采用精神分裂症认知功能评测量表(Schizophrenia Cognition Rating Scale,

SCoRS)评估患者的认知功能^[11]。SCoRS包含神经认知功能(9个条目)、社会认知功能(5个条目)、日常生活功能(6个条目)3个维度,共20个条目,每个条目计1~4分,分数越高认知功能越差。(3)不良反应。采用药物不良反应量表(Treatment Emergent Symptom Scale, TESS)进行评估^[12]。TESS包含行为毒性、化验、神经系统、自主神经、心血管系统及其他6个维度,共33个条目,每个条目计1~4分,总分为33~132分,分数越高不良反应越严重。

4.质量控制方法:研究者已经过问卷调查及经颅磁刺激技术培训,治疗期间定期与患者及其家属保持联系,密切关注患者的用药情况及病情发展,以保证患者的治疗依从性。所有量表均由2名经过专业培训的医师进行评估,取2名医师评分结果的均值。

5.统计学方法:采用SPSS 19.0统计学软件分析数据。经Shapiro-Wilk W检验,所有计量资料均符合正态分布,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验。计数资料以频数、百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1.两组患者一般资料比较:两组均无脱落患者。对照组男57例,女48例;年龄(43.76 ± 5.82)岁;病

程 $2 \sim 9(5.47 \pm 2.36)$ 年;受教育程度:大专或大专以下49例,大专以上56例。观察组男52例,女53例;年龄(44.36 ± 5.49)岁;病程 $1 \sim 10(5.79 \pm 2.41)$ 年;受教育程度:大专或大专以下55例,大专以上50例。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.两组患者治疗效果比较:观察组患者的治疗总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组精神分裂症患者治疗效果比较[例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	105	62(59.05)	32(30.47)	11(10.48)	94(89.52)
对照组	105	38(36.19)	45(42.86)	22(20.95)	83(79.05)

注:总有效率比较, $\chi^2=4.350, P=0.037$

3.两组患者治疗前后PANSS评分比较:两组患者治疗后的PANSS各分量表评分低于治疗前,且观察组治疗后的PANSS评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

4.两组患者治疗前后功能恢复情况比较:两组患者治疗后的SCoRS评分低于治疗前,且观察组治疗后的SCoRS评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表2 两组精神分裂症患者治疗前后PANSS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	阳性症状量表					阴性症状量表				
		治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前后差值	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前后差值
观察组	105	12.04±1.18	7.21±0.56	12.414	<0.001	4.83±0.55	15.85±2.35	10.36±0.78	9.281	<0.001	5.49±0.41
对照组	105	12.11±1.23	8.07±0.59	10.875	<0.001	4.04±0.48	15.36±2.21	10.62±0.81	8.879	<0.001	4.74±0.36
t值		0.421	10.833			11.089	1.556	2.369			14.085
P值		0.674	<0.001			<0.001	0.121	0.019			<0.001

一般精神病量表

组别	例数	一般精神病量表				
		治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前后差值
观察组	105	25.48±1.84	18.07±1.05	11.467	<0.001	7.41±0.52
对照组	105	25.59±1.87	19.11±1.12	10.617	<0.001	6.28±0.49
t值		0.430	6.942			16.206
P值		0.668	<0.001			<0.001

注: PANSS 阳性与阴性症状量表

表3 两组精神分裂症患者治疗前后SCoRS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前后差值
观察组	105	31.56±3.24	18.43±1.56	56.059	<0.001	13.13±1.35
对照组	105	31.71±3.32	20.35±1.84	45.120	<0.001	11.36±1.26
t值		0.331	8.156			9.822
P值		0.741	<0.001			<0.001

注: SCoRS 精神分裂症认知功能评测量表

讨论 rTMS联合齐拉西酮治疗康复期精神分裂症患者症状严重程度的效果。精神分裂症患者常出现幻觉妄想综合征、意志减退、认知缺陷等症状^[13]。目前,临床治疗精神分裂症的方法主要是药物治疗,其中齐拉西酮为非典型抗精神病药,其作用机制尚未明确,但作为一种选择性单胺能阻断剂,齐拉西酮可抑制突触对5-HT的再摄取,通过拮抗作用发挥抗精神分裂症的作用^[14]。rTMS通过磁信号刺激大脑神经,通过磁信号对脑靶点进行反复刺激,促进神经细胞对神经递质的表达,促进神经递质的表达,现已被广泛应用于老年康复治疗、神经精神疾病等领域^[15]。李丽等^[16]的研究表明,rTMS辅助治疗可改善慢性精神分裂症患者的症状严重程度及认知功能。吴远雄等^[17]的研究结果显示,rTMS联合齐拉西酮治疗精神分裂症患者的疗效确切,可改善患者的临床症状及认知功能。本研究采用rTMS联合齐拉西酮对康复期精神分裂症患者进行治疗,结果显示,观察组患者的PANSS各分量表评分低于对照组,表明rTMS联合齐拉西酮治疗康复期精神分裂症的效果,可改善患者症状。这可能是因为rTMS高频刺激时可通过促进多巴胺释放激活局部神经元活性,提高大脑皮层兴奋性,改善患者阴性症状;而低频刺激时则通过抑制神经元、大脑皮层兴奋改善阳性症状,与齐拉西酮联合治疗的效果更佳。

rTMS联合齐拉西酮治疗康复期精神分裂症患者认知功能的效果。本研究结果显示,观察组治疗后的SCoRS评分高于对照组,表明rTMS联合齐拉西酮治疗可有效缓解康复期精神分裂症患者的认知功能。分析原因,rTMS可通过发射不同频率的磁信号重复激发大脑神经突触活性,从而调节皮质功能;低频可改善大脑神经网络系统,高频可刺激局部神经对多部位功能产生影响,对同一部位连续给予不同频率的刺激可改善患者神经功能。此外,rTMS能够提高脑内神经兴奋性及机体思维逻辑、记忆力、信息加工等能力,从而改善患者的认知功能^[18-19]。

综上所述,rTMS联合齐拉西酮治疗康复期精神分裂症患者的疗效,可有效缓解患者认知功能,在临床实践中可根据患者的实际情况参考应用。本研究存在一定的局限性,包括纳入样本量相对较少,仅对前额叶背外侧左右侧进行刺激,选取治疗及随访时间较短;研究设计仅对比单药治疗和药物联合rTMS治疗效果等。未来研究将进一步探究精神分

裂症的病理生理机制及rTMS联合齐拉西酮的作用机制,选择更有效的rTMS的刺激部位,并扩大样本量,延长研究时间,为康复期精神分裂症的治疗提供更准确、有效的参考。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 研究构思与设计为崔翠翠、陈珍利,研究实施、资料收集为崔翠翠、李翠鸾、吴雪飞、李晓靖,统计分析、论文撰写为崔翠翠,审校、提供分析工具为陈珍利、韩丽

参 考 文 献

- [1] 过婷,吴越,周振和.阿立哌唑与奥氮平改善慢性精神分裂症病人努力性认知、执行以及决策功能的效果比较[J].安徽医药,2022,26(3):617-621. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.03.046.
Guo T, Wu Y, Zhou ZH. A comparison of the effects of aripiprazole and olanzapine on improving cognitive effort, performance and decision-making of chronic schizophrenia patients[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2022, 26(3): 617-621.
- [2] Citrome L, Preskorn SH, Lauriello J, et al. Sublingual dexmedetomidine for the treatment of acute agitation in adults with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized placebo-controlled trial[J]. J Clin Psychiatry, 2022, 83(6): 22m14447. DOI: 10.4088/JCP.22m14447.
- [3] 顾卫强,张艺,陈颖,等.奥氮平与齐拉西酮对精神分裂症患者的疗效及血脂水平的影响[J].国际精神病学杂志,2022,49(2):243-245.
Gu WQ, Zhang Y, Chen Y, et al. The effect of olanzapine and zilaxidone on the mental state and blood lipid level of schizophrenic patients[J]. Journal of International Psychiatry, 2022, 49(2): 243-245.
- [4] Zhang Y, Wang Q, Reynolds GP, et al. Metabolic effects of 7 antipsychotics on patients with schizophrenia: a short-term, randomized, open-label, multicenter, pharmacologic trial[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 81(3): 19m12785. DOI: 10.4088/JCP.19m12785.
- [5] 付宇斐,李小斌,刘晓帆,等.抗精神病药联合重复经颅磁刺激对精神分裂症患者大脑表面积的影响[J].神经解剖学杂志,2022,38(1):45-50. DOI: 10.16557/j.cnki.1000-7547.2022.01.008.
Fu YF, Li XS, Liu XF, et al. The effects of antipsychotics combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on brain surface area in schizophrenia[J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 2022, 38(1): 45-50.
- [6] 戴云飞,肖泽萍.中国精神障碍分类与诊断标准第3版与国际疾病分类第10版的比较[J].临床精神医学杂志,2013,23(6):426-427.
- [7] 徐松,谢俊鹏,彭李,等.正念心理干预对康复期精神分裂症军人情绪体验和注意控制的影响[J].第三军医大学学报,2018,40(17):1527-1532. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201805012.
Xu S, Xie JP, Peng L, et al. Effect of psychological intervention of mindfulness on emotional experience and attentional control in soldiers with schizophrenia during rehabilitation[J]. Acta Acad Med Mil Tert, 2018, 40(17): 1527-1532.

- [8] 崔航涛,周志强,樊华,等.齐拉西酮联合低频重复经颅磁刺激对老年重症精神分裂症病人 BDNF、IL-6、Hcy 水平与认知功能障碍的影响[J].蚌埠医学院学报,2020,45(11):1521-1524. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.11.019.
Cui HT, Zhou ZQ, Fan H, et al. Effect of ziprasidone combined with low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the levels of BDNF, IL-6 and Hcy and cognitive dysfunction in elderly patients with severe schizophrenia[J]. J Bengbu Med Coll, 2020, 45(11): 1521-1524.
- [9] Slaghuis WL, Bishop AM. Luminance flicker sensitivity in positive- and negative-symptom schizophrenia[J]. Exp Brain Res, 2001, 138(1): 88-99. DOI: 10.1007/s002210100683.
- [10] 陆静,诸静仪.奥氮平联合重复经颅磁刺激对精神分裂症患者认知功能及外周血补体 C3、C4 水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2021,20(24):2659-2663. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2021.24.024.
Lu J, Zhu JY. Effect of olanzapine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and levels of peripheral blood complements C3 and C4 in patients with schizophrenia[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2021, 20(24): 2659-2663.
- [11] 郝世胜,王惠玲,张静静,等.中文版精神分裂症认知功能评定量表信度与效度研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2011,20(6):564-567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2011.06.028.
Hao SS, Wang HL, Zhang JJ, et al. The reliability and validity of schizophrenia cognition rating scale (Chinese version) [J]. Chin J Behav & Med Sci, 2011, 20(6): 564-567.
- [12] 张明园.药物副反应量表(TESS) [J].上海精神医学,1984(2):77-80.
- [13] Winship IR, Dursun SM, Baker GB, et al. An overview of animal models related to schizophrenia[J]. Can J Psychiatry, 2019, 64(1): 5-17. DOI: 10.1177/0706743718773728.
- [14] Klein LR, Driver BE, Miner JR, et al. Intramuscular midazolam, olanzapine, ziprasidone, or haloperidol for treating acute agitation in the emergency department[J]. Ann Emerg Med, 2018, 72(4): 374-385. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2018.04.027.
- [15] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [16] 李丽,陈学全,费龙才.TBS模式下高频重复经颅磁刺激辅助治疗慢性精神分裂症的效果观察[J].临床和实验医学杂志,2023,22(9):938-941. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2023.09.011.
Li L, Chen XQ, Fei LC. Effect of high-frequency rTMS under TBS mode in treating chronic schizophrenia[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2023, 22(9): 938-941.
- [17] 吴远雄,闻庆云,程婷婷.高频 rTMS 联合齐拉西酮治疗精神分裂症患者的疗效及对脑源性神经营养因子、认知功能的影响[J].国际精神病学杂志,2023,50(4):651-654.
Wu YX, Wen QY, Cheng TT. Effect of high frequency rTMS combined with ziprasidone on patients with schizophrenia and its influence on their brain-derived neurotrophic factor and cognitive function[J]. Journal of International Psychiatry, 2023, 50(4): 651-654.
- [18] 丁虎,李佳,占达飞,等.抗精神病药联合重复经颅磁刺激对首发精神分裂症患者临床疗效[J].临床精神医学杂志,2023,33(3):174-178. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2023.03.002.
Ding H, Li J, Zhan DF, et al. Analysis of the clinical efficacy and health economic benefits of the treatment by antipsychotics combined with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with first-episode schizophrenia[J]. J Clin Psychiatry, 2023, 33(3): 174-178.
- [19] 陆晶晶,孙莲芳,张莉.重复经颅磁刺激治疗对精神分裂症患者阴性症状、认知功能、脑内神经递质及血清炎症因子的影响[J].临床与病理杂志,2022,42(8):1945-1951. DOI: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.08.024.
Lu JJ, Sun LF, Zhang L. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on negative symptoms, cognitive function, brain neurotransmitters and serum inflammatory factors in patients with schizophrenia[J]. J Clin Pathol Res, 2022, 42(8): 1945-1951.

(收稿日期:2023-03-08)

(本文编辑:赵金鑫)