

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180946

重复经颅磁刺激联合帕利哌酮治疗青少年精神分裂症的随机对照研究

武文珺, 王莹, 蔡敏, 吴迪, 王化宁*

空军军医大学附属西京医院心身科, 西安 710032

[摘要] **目的:**探讨重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)联合帕利哌酮治疗青少年精神分裂症患者的疗效和安全性。**方法:**选择2014年3月至2017年5月于空军军医大学附属西京医院诊断为精神分裂症的青少年患者共80例,采用随机数字表法分为研究组与对照组,完成4周治疗及随访者为70例。研究组给予帕利哌酮及rTMS治疗,对照组给予帕利哌酮及伪刺激治疗,疗程均为4周。于治疗前(基线)、治疗2周、治疗4周给予阳性与阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评定患者疗效,记录患者不良反应。**结果:**研究组治疗有效率为79.41%,对照组治疗有效率为55.56%,两组差异有统计学意义($P < 0.05$);在治疗2周末、4周末时两组PANSS阴性症状评分及一般症状评分比较差异均无统计学意义,两组总分及阳性症状评分比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组不良反应比较差异无统计学意义。**结论:**rTMS可增强帕利哌酮对青少年精神分裂症患者的治疗效果,缩短起效时间,尤其在改善阳性症状中有更大作用,而不良反应无明显增加。

[关键词] 重复经颅磁刺激;青少年;精神分裂症;帕利哌酮

[中图分类号] R 749.3 **[文献标志码]** A

Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paliperidone in the treatment of schizophrenia in adolescents: a randomized controlled study

WU Wen-jun, WANG Ying, CAI Min, WU Di, WANG Hua-ning*

Department of Psychiatry, Xijing Hospital, Air Force Military Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy and safety of paliperidone combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of adolescents with schizophrenia. **Methods:** A total of 80 adolescent patients diagnosed with schizophrenia in Xijing Hospital, Air Force Military Medical University from March 2014 to May 2017 were selected. The patients were divided into study group and control group by random number table method, and 70 patients completed 4 weeks of treatment and follow-up. Patients in the study group received paliperidone and rTMS, and patients in the control group received paliperidone and sham stimulation. The duration of treatment was 4 weeks. Positive and negative syndrome scale (PANSS) analyses were performed before the treatment and after 2 and 4 weeks of the treatment. **Results:** The effective rate was 79.41% in the study group and 55.56% in the control group ($P < 0.05$). The difference was statistically significant. There was no significant difference between the two groups in the PANSS scores of negative symptoms and general pathological symptoms after 2 and 4 weeks of the treatment. Statistically significant differences were found between the positive symptoms and total scores after 2 and 4 weeks of the treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in the adverse reactions between the two groups. **Conclusions:** The rTMS could enhance the therapeutic effect of paliperidone in adolescents with schizophrenia, shorten the onset time, and improve the positive symptoms, without increasing adverse reactions.

[Key Words] repetitive transcranial magnetic stimulation; adolescents; schizophrenia; paliperidone

精神分裂症是一种以思维、情感、意志改变为特征的精神疾病,常起病于青壮年。相较于成人,自青少年期起病的精神分裂症患者常表现为更严重的临床症状,社会功能受损也更加严重,如学习

成绩下降、药物滥用、自杀风险增加等,为患者家庭及社会带来巨大的负担^[1-2]。精神分裂症的主要治疗方式为非典型抗精神病药物治疗,但常带来代谢异常、体质量增加、过度镇静等不良反应,从而影响

[收稿日期] 2018-08-28 **[接受日期]** 2019-01-17

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81571309)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81571309).

[作者简介] 武文珺,硕士,主治医师。E-mail: wenjun104@126.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 029-84771141; E-mail: 13609161341@163.com

患者的依从性及疗效^[3]。因此,寻找更有效、安全的非药物治疗方法极为重要。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种非侵入性脑刺激技术,对成人精神障碍具有广泛的适应证,如头痛、卒中、精神分裂样障碍、抑郁障碍等^[4],但对青少年精神分裂症的疗效及安全性仍缺乏进一步研究。本研究通过对比药物联合使用 rTMS 治疗及单用药物治疗青少年精神分裂症的临床疗效,探讨 rTMS 对青少年精神分裂症的确切效果,为后续研究奠定基础。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2014年3月至2017年5月空军军医大学附属西京医院心身科门诊及住院患者共80例,采用随机数字表法分为研究组和对照组各40例,其中完成4周治疗及随访者为70例。研究组($n=34$)中,男性17例,女性17例,年龄13~17岁,平均(15.59 ± 1.33)岁;对照组($n=36$)中,男性16例,女性20例,年龄13~17岁,平均(15.61 ± 1.42)岁。入选标准:(1)年龄12~17岁,性别不限;(2)符合《国际疾病分类(International Classification of Diseases, ICD)-10》中精神分裂症的诊断标准^[5];(3)未经过任何治疗。排除标准:(1)严重躯体疾病;(2)物质依赖;(3)癫痫;(4)严重自杀倾向。本研究获得医院伦理委员会批准,所有患者或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 治疗方法 两组患者均给予帕利哌酮治疗,起始剂量为3 mg/d,根据治疗效果逐渐加量,最大剂量为12 mg/d。研究组联合 rTMS 治疗,在患者左、右两侧前额叶背外侧,采用丹麦 MagproX 100 经颅磁刺激仪,频率1 Hz,强度为患者静息运动阈值的80%,每侧10 min,共20 min。每日1次,每周5次,共20次。对照组给予伪刺激治疗,针对患者相同部位,治疗时将磁头旋转180°,治疗时间、频次与研究组相同。

1.3 疗效评估 由心身科2名经验丰富的主治医师经过系统培训后于治疗前(基线)、治疗2周、治疗4周对患者进行阳性与阴性症状量表(positive and

negative syndrome scale, PANSS)评定疗效,并记录药物的不良反应。疗效评定标准: PANSS 减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,50%~74%为显著进步,25%~49%为进步, $< 25\%$ 为无效。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以率(%)表示。基线期组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。组内比较使用单因素方差分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 研究组帕利哌酮剂量平均为(8.91 ± 1.88) mg/d,对照组为(8.41 ± 2.25) mg/d,两组剂量比较差异无统计学意义。结果(表1)显示:研究组患者临床有效率比对照组更高,差异有统计学意义($\chi^2=6.35, P<0.05$)。

表1 两组患者临床疗效比较

组别	痊愈	显著进步	进步	无效	有效率/%
研究组($N=34$)	0	7	20	7	79.41
对照组($N=36$)	0	2	18	16	55.56

2.2 两组 PANSS 评分比较 结果(图1)显示:相比治疗前,两组治疗2周、治疗4周 PANSS 总分逐渐降低,阳性症状、阴性症状、一般症状均得以改善,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组的基线 PANSS 总分、阳性症状、阴性症状、一般症状评分差异均无统计学意义;治疗2周后两组 PANSS 总分、阳性症状比较差异有统计学意义(t 值分别为2.96、5.60,均 $P<0.05$),而阴性症状、一般症状比较差异无统计学意义。治疗4周后两组 PANSS 总分、阳性症状比较差异有统计学意义(t 值分别为2.22、2.93,均 $P<0.05$),而阴性症状、一般症状比较差异无统计学意义。

2.3 两组不良反应比较 结果(表2)显示:两组不良反应比较差异无统计学意义。不良反应均在治疗2周及调整药物使用时间后逐渐减轻或消失。

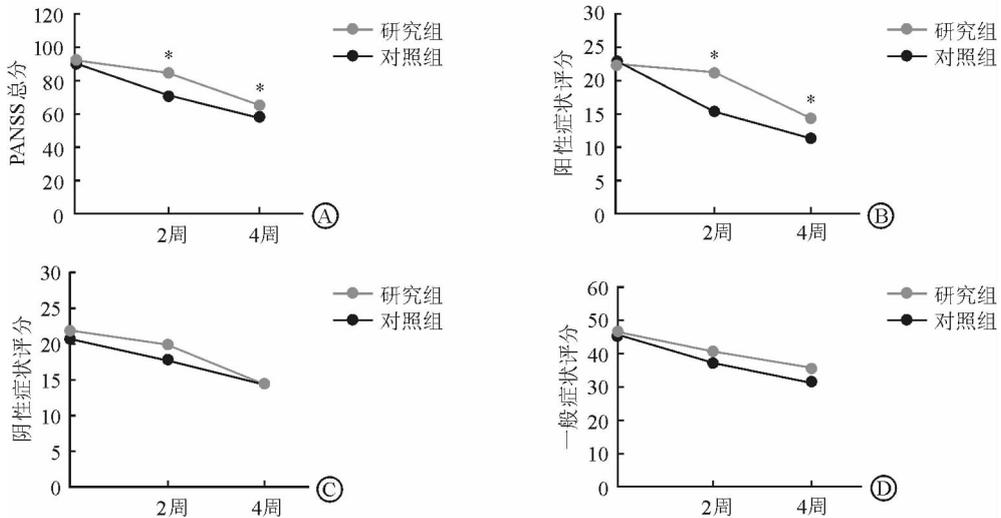


图1 两组患者治疗前后 PANSS 评分比较

A: PANSS 总分; B: PANSS 阳性症状评分; C: PANSS 阴性症状评分; D: PANSS 一般症状评分. PANSS: 阳性与阴性症状量表. * $P < 0.05$ 与对照组相比

表2 两组患者不良反应比较

组别	嗜睡	震颤	肌张力增高	静坐不能	口干	恶心	心慌	头晕	心电图改变
研究组 (N = 34)	4	3	5	6	2	2	4	6	2
对照组 (N = 36)	3	5	5	6	4	2	4	7	2

3 讨论

起病于18岁前的早发性精神分裂症发病率为0.01%~0.50%。与成年起病患者相比,青少年时期起病的精神分裂症患者症状更严重,精神障碍发病率更高,预后更差^[1-2]。研究^[6]显示,青少年患者的治疗需要更高的单一抗精神病药物剂量甚至联合两种抗精神病药物治疗才能达到较好的疗效。帕利哌酮是一种非典型抗精神病药物,其推荐治疗剂量为6~12 mg/d。有研究^[7-8]结果表明,帕利哌酮治疗青少年精神分裂症中等剂量疗效最佳,常见不良反应为静坐不能、嗜睡、震颤、体质量增加等,程度轻微并可耐受。本研究中多数患者的帕利哌酮治疗剂量均为9 mg/d以上,不良反应较轻微,经过适应及调整治疗时间后可消失,与上述研究结果一致。

rTMS是一种非侵入性的脑刺激技术,近年来广泛应用于精神疾病的治疗。rTMS治疗原理为快速的磁场变化产生微弱电流对大脑皮质神经元进行刺激,从而引起皮质抑制/兴奋性平衡的改变及精神活动改变。rTMS也可以作为青少年儿童精神分裂障碍的治疗工具,近年来对青少年儿童rTMS治疗

的研究主要集中于抑郁症、孤独症及注意缺陷多动障碍,对青少年儿童精神分裂症的治疗缺乏相应研究^[9-11]。对前额叶进行1 Hz的rTMS被证实对精神分裂症的阳性症状及阴性症状,尤其是幻听等阳性症状具有良好作用^[12-13]。Chibbaro等^[13]使用1 Hz rTMS治疗伴有幻听的精神分裂症患者,患者幻听频率或强度降低。Schulz等^[14]研究表明,低频rTMS治疗对精神分裂症的幻觉及幻觉导致的自残行为有显著疗效。而高频rTMS(10 Hz或20 Hz)则可能对阴性症状有效^[4,15]。

本研究中,研究组在治疗2周、4周的阴性症状、一般症状评分与对照组相比无显著差异,而治疗2周、治疗4周后的总分及阳性症状评分与对照组相比均有显著差异,提示低频rTMS联合帕利哌酮治疗青少年精神分裂症,对阳性症状的改善更有效,并可加速起效时间。这可能与本研究采用的刺激频率相关,因低频rTMS对阳性症状相对疗效更佳^[14-15]。且两组患者治疗前后PANSS总分差值比较差异无统计学意义,而两组临床疗效的比较有显著差异。相比PANSS总分差值,疗效可能更能反映患者治疗前后的变化,更能反映个体病情。

有研究^[16-18]发现rTMS治疗可能诱发癫痫,因

此 rTMS 在儿童、青少年患者的应用中受到限制。本研究中给予 rTMS 治疗的患者均未出现癫痫,两组患者不良反应无显著差异,由此可见,在青少年患者中使用 rTMS 治疗相对安全可行, rTMS 治疗不增加不良反应。

本研究仍有不足之处,首先,对疗效的观察时间较短, rTMS 治疗的持续效应尚不明确;其次,本研究样本量偏少,后续研究中应继续扩大样本量;最后,应进一步探讨 rTMS 不同的治疗参数对患者疗效的影响。

综上所述, rTMS 可增强帕利哌酮对青少年精神分裂症患者的治疗效果,缩短起效时间,尤其在改善阳性症状中有更大作用。

参考文献

[1] MASI G, LIBONI F. Management of schizophrenia in children and adolescents: focus on pharmacotherapy [J]. *Drugs*, 2011, 71(2):179-208.

[2] KEMP D E, CORRELL C U, TOHEN M, et al. Associations among obesity, acute weight gain, and response to treatment with olanzapine in adolescent schizophrenia[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2013, 23(8):522-530.

[3] FREITAS C, FREGNI F, PASCUAL-LEONE A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2009, 108(1-3):11-24.

[4] SHI C, YU X, CHEUNG E F, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 215(3):505-513.

[5] 范肖东. ICD-10 精神与行为障碍分类:临床描述与诊断要点 [M]. 北京:人民卫生出版社,1993: 72-78.

[6] LYSENG-WILLIAMSON K A. Paliperidone extended release: a guide to its use in schizophrenia in adolescents aged ≥ 15 years [J]. *Drugs Ther Perspect*, 2014, 30(11): 380-385.

[7] SINGH J, ROBB A, VIJAPURKAR U, et al. A randomized, double-blind study of paliperidone extended-release in treatment of acute schizophrenia in adolescents[J]. *Biol Psychiatry*, 2011, 70(12):1179-1187.

[8] SAVITZ A J, LANE R, NUAMAH I, et al. Efficacy and safety of paliperidone extended release in adolescents with

schizophrenia: a randomized, double-blind study[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2015, 54(2):126-137.

[9] CROARKIN P E, WALL C A, LEE J. Applications of transcranial magnetic stimulation (TMS) in child and adolescent psychiatry[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2011, 23(5): 445-453.

[10] YUVAL B, JESSICA S, AVIV S. rTMS in the treatment of adolescent depression[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(2): 341.

[11] AMEIS S H, DASKALAKIS Z J, BLUMBERGER D M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of executive function deficits in autism spectrum disorder: clinical trial approach [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2017, 27(5):413-421.

[12] ROLLNIK J D, HUBER T J, MOGK H, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients[J]. *Neuroreport*, 2000, 11(18):4013-4015.

[13] CHIBBARO G, DANIELE M, ALAGONA G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenic patients reporting auditory hallucinations[J]. *Neurosci Lett*, 2005, 383(1-2):54-57.

[14] SCHULZ T, BERGER C, KRECKLOW B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in schizophrenia with treatment-refractory auditory hallucinations and major self-mutilation[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122 Suppl 1: S19-S23.

[15] SCHNEIDER A L, SCHNEIDER T L, STARK H. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as an augmentation treatment for the negative symptoms of schizophrenia: a 4-week randomized placebo controlled study [J]. *Brain Stimul*, 2008, 1(2):106-111.

[16] MORALES O G, HENRY M E, NOBLER M S, et al. Electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation in children and adolescents: a review and report of two cases of epilepsy partialis continua[J]. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*, 2005, 14(1):193-210.

[17] HU S H, WANG S S, ZHANG M M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced seizure of a patient with adolescent-onset depression: a case report and literature review[J]. *J Int Med Res*, 2011, 39(5): 2039-2044.

[18] D'AGATI D, BLOCH Y, LEVKOVITZ Y, et al. rTMS for adolescents: safety and efficacy considerations[J]. *Psychiatry Res*, 2010, 177(3):280-285.