

物理治疗在难治性精神分裂症中的应用进展

许珮玮 刘登堂

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心早期精神病性障碍科

通信作者: 刘登堂, Email: erliu110@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.01.017

【摘要】 难治性精神分裂症的物理治疗包括电休克疗法、重复经颅磁刺激、磁痉挛治疗及深部脑刺激等神经调控技术, 现概述这些物理治疗方法的定义、疗效及不良反应, 为今后进一步优化难治性精神分裂症的物理联合治疗策略提供支持。

【关键词】 精神分裂症; 电惊厥疗法; 经颅磁刺激; 深部脑刺激法; 磁痉挛治疗; 综述

基金项目: 上海市科委引导类项目(15411964400)

Application of physical therapy in refractory schizophrenia Xu Peiwei, Liu Dengtang
First-episode Schizophrenia and Early Psychosis Program, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China
Corresponding author: Liu Dengtang, Email: erliu110@126.com

【Abstract】 Physical therapy for refractory schizophrenia includes electroshock therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation, magnetic spasm therapy and deep brain stimulation. This article summarizes the definition, efficacy and adverse reactions of these physical therapies, and provides support for further optimization of physical combination therapy strategies for refractory schizophrenia in the future.

-
- [22] 王晓东, 司天梅. 抗精神病药慢性给药对大鼠海马 neuregulin 1 与 ErbB4 表达的影响 [J]. 中国新药杂志, 2007, 16(21): 1751-1753, 1765. DOI: 10.3321/j.issn: 1003-3734.2007.21.007. Wang XD, Si TM. Effects of chronic antipsychotic drug administration on the expression of neuregulin 1 and ErbB4 in rat hippocampus [J]. Chinese Journal of New Drugs, 2007, 16(21): 1751-1753, 1765.
- [23] 林晔喆, 崔东红. 精神分裂症认知损害动物模型的研究进展 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2015, 35(10): 1569-1574. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2015.10.028. Lin YZ, Cui DH. Research progresses of animal models of cognitive impairment of patients with schizophrenia [J]. Journal of Shanghai Jiao Tong University Medical Science, 2015, 35(10): 1569-1574.
- [24] Lima-Ojeda JM, Mallien AS, Brandwein C, et al. Altered prepulse inhibition of the acoustic startle response in BDNF-deficient mice in a model of early postnatal hypoxia: implications for schizophrenia [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2018. DOI: 10.1007/s00406-018-0882-6.
- [25] 李楠欣, 平俊丽, 吴玺宏, 等. 精神分裂症神经发育动物模型的研究进展 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(22): 154-157. DOI: 10.3321/j.issn: 1673-8225.2006.22.062. Li NX, Ping JL, Wu XH, et al. Progress in the research of neurodevelopmental animal models of schizophrenia [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2006, 10(22): 154-157.
- [26] 朱永栋, 张英博, 王宁宁, 等. 母婴早期分离对成年大鼠学习记忆的影响及其神经生物学机制实验研究 [J]. 河北中医, 2015, (5): 717-720. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2015.05.028. Zhu YD, Zhang YB, Wang NN, et al. Experimental study of the effects and neurobiological mechanisms of early maternal separation on the learning and memory in rats [J]. Hebei J TCM, 2015, (5): 717-720.
- [27] Glausier JR. Mapping pathologic circuitry in schizophrenia [J]. Handb Clin Neurol, 2018, 150: 389-417. DOI: 10.1016/B978-0-444-63639-3.00025-6.
- [28] Del Pino I, Rico B. Neural circuit dysfunction in mouse models of neurodevelopmental disorders [J]. Curr Opin Neurobiol, 2018, 48: 174-182. DOI: 10.1016/j.conb.2017.12.013.
- [29] Tagliabue E, Pouvreau T, Eybrard S, et al. Dopaminergic responses in the core part of the nucleus accumbens to subcutaneous MK801 administration are increased following postnatal transient blockade of the prefrontal cortex [J]. Behav Brain Res, 2017, 335: 191-198. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.08.021.
- [30] Larson MK, Walker EF. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders [J]. Expert Rev Neurother, 2010, 10(8): 1347-1359. DOI: 10.1586/ern.10.93.

(收稿日期: 2018-10-23)

(本文编辑: 赵金鑫)

【Key words】 Schizophrenia; Electroconvulsive therapy; Transcranial magnetic stimulation; Deep brain stimulation; Magnetic seizure therapy

Fund Program: Medical Guidance Foundation of Shanghai Science and Technology committee (15411964400)

一、难治性精神分裂症的概念

精神分裂症的治疗基石是抗精神病药物治疗,然而,有部分患者被发现对除外氯氮平的多种抗精神病药物应答欠佳,被称为难治性精神分裂症。尽管以难治性精神分裂症患者为目标对象的研究数量不少,但是目前国际上尚未有统一的定义。2016年,Howes等^[1]回顾相关文献,发表了难治性精神分裂症定义的共识指导意见,给出诊断的最低要求和最佳要求。以最低要求为基准,难治性精神分裂症被定义为:接受不少于2种抗精神病药物,以 ≥ 600 mg/d 氯丙嗪当量(基于等价剂量)的治疗剂量治疗6周及以上,使用标准化评定量表[如阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)、简明精神病评定量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)、阴性症状量表(The Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS)、阳性症状量表(The Scale for Assessment of Positive Symptoms, SAPS)]评定症状严重程度为中度及以上,有效量表[如社会及职业功能评定量表(Social and Occupational Functioning Assessment Scale, SOFAS)]提示功能损害为中度及以上,症状持续时长 ≥ 12 周。

二、难治性精神分裂症的治疗进展

氯氮平是难治性精神分裂症治疗中唯一获得许可的药物,大量临床研究证实氯氮平在对其他抗精神病药物无应答的患者中具有较强的临床相关疗效^[2]。然而,仍有部分患者对氯氮平反应欠佳,可以考虑药物增效治疗,包括与非氯氮平抗精神病药物、抗抑郁药物、心境稳定剂及一些实验性药物等的组合^[3]。电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)作为经典的物理治疗,与氯氮平联合治疗难治性精神分裂症显示不错的疗效^[4]。目前,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、磁痉挛治疗(magnetic seizure therapy, MST)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)等均已开展相应的临床研究。

三、物理治疗在难治性精神分裂症中的应用

1. ECT: 1938年,ECT作为精神分裂症的治疗方法被引入精神科的实践,目的是使用小电流诱发全

身性脑性癫痫发作。20世纪50年代麻醉技术的进步,全身麻醉和肌肉松弛的应用又极大增加了它的安全性。

ECT的作用机制存在以下假说:单胺递质理论认为ECT通过影响中枢神经系统的相关靶点重建神经调节系统,如5-羟色胺能系统,肾上腺能系统及多巴胺能系统;神经内分泌理论认为ECT通过释放下丘脑激素或垂体激素来修复失调的下丘脑-垂体-肾上腺轴,这些激素包括催乳素、促甲状腺激素、促肾上腺皮质激素及内啡肽等;抗惊厥理论认为ECT的疗效是抗惊厥的结果;神经营养理论认为ECT通过诱导神经新生和增加神经营养因子来重整神经网络并支持细胞生长^[5]。

ECT的电极放置有3种方式:双额部指的是两电极分别放置在左右眼外眦的正上方4~5 cm处;双颞部的刺激中心则是双侧眼外眦和外耳道连线的中点上方2~3 cm处;右单侧指一个电极放置位置相当于双颞部的右侧电极,另一个电极位于颅骨顶部右侧2~3 cm处^[6]。不同电极放置方式建议的刺激剂量不同。双额部或双颞部ECT的建议刺激剂量(电量)为癫痫发作阈值的1.5~2倍,而右单侧ECT建议2.5~6倍^[7]。临床实践中,ECT的治疗频率一般为每周2~3次。针对精神分裂症患者,6次以内的治疗即可对急性症状起效,慢性病程可延长至6~12次,也有人认为对难治性精神分裂症患者行20次ECT能增加获得阳性结果的机会^[8]。

2013年,Pompili等^[9]对使用ECT治疗精神分裂症的文献进行了系统回顾,认为ECT联合药物治疗是精神分裂症可行的治疗选择之一,尤其针对药物难治性患者,伴随紧张症、攻击性和自杀行为的患者,以及需要迅速改善整体状态和减轻急性症状的患者。对于难治性精神分裂症患者,ECT可能提供协同的抗精神病效应。有学者对ECT合并非氯氮平抗精神病药物治疗应用于难治性精神分裂症患者做了荟萃分析,共纳入11项随机对照试验(包括818例患者),发现相较于单药治疗,联合治疗末次观察终点症状改善^[10]。同样的,为评估难治性精神分裂症患者对氯氮平合并ECT治疗的有效性,Lally等^[11]检索了1980年—2015年7月的主要电子数据库,进

行系统评价,发现联合治疗的应答率约为54%,与ECT或氯氮平单药治疗相比都显示有利结果。大多数研究中患者一般精神病理症状和阳性症状改善较为明显,阴性症状也有改善^[12]。

现代ECT是一项安全的治疗手段,大部分患者都能很好地耐受。ECT相关的死亡率估计为2.1/10万,死亡主要与心肺事件相关,因为癫痫发作会增加心脏工作负荷和需氧量^[13]。头痛和肌痛是常见的非严重性躯体不良反应,大多数情况下不需要常规预防性治疗^[14]。更受关注的是认知相关不良反应,比较常报道的是记忆丧失,包括顺行性遗忘和逆行性遗忘。抑郁症患者中的研究显示,顺时性遗忘可能是ECT的暂时效应,可在疗程后4周内恢复^[15]。而逆行性遗忘是最持久的认知不良反应,有研究发现患者对公共事件的遗忘相较自身相关记忆更明显而持久,且双侧ECT比右单侧ECT的记忆丧失不良反应更严重^[16]。工作记忆、执行功能和注意力等其他认知功能也受到关注,目前研究结果尚不统一,Pawelczyk等^[17]对接受ECT合并抗精神病药物治疗的难治性精神分裂症患者进行评估,没有发现明确的损害。

2. rTMS: 作为一项无创中枢神经刺激技术,经颅磁刺激(TMS)自1985年开始进入人们的视线。TMS通过磁场变化诱导电流使大脑皮质局部区域的神经元去极化而发挥作用,无需全身麻醉和诱发癫痫发作,耐受性更好。近20年来,尤其是rTMS发展之后,许多研究表明其可能是重度抑郁和其他精神病性障碍的有效治疗手段,一些国家更是已将抑郁症批准为rTMS的适应证^[18]。随着TMS在抑郁症中的研究广泛而深入,它在听幻觉的突出疗效也引起精神分裂症领域学者的注意,其参与难治患者管理的可行性值得被探讨。

rTMS的作用机制仍在探讨中。它对于神经递质和突触可塑性的影响,对神经元及神经胶质细胞遗传装置的影响,对树突生长及神经营养因子的营养作用,以及磁场生物物理效应等,都可能是治疗有效性的原因^[19]。

TMS的实施尚未标准化。rTMS分为高频(5~20 Hz)或低频(≤ 1 Hz),目前认为前者可兴奋目标神经元,而后者可抑制皮质活动。左侧颞顶叶皮层是针对幻听最有效而常见的刺激部位,左背外侧前额叶皮质是阴性症状最常见的刺激部位,右背外侧前额叶皮质以及双侧刺激也有在使用。rTMS治疗阳性症状的运动阈值为80%~100%,阴性症状则在

80%~110%,每次治疗的脉冲为120~2 000次。通常来说,高频治疗更常用于阴性症状的治疗,并且持续时间也更长^[20]。

1999年,Hoffman等^[21]研究认为TMS通过减少大脑皮质言语感知区域的激活来减少幻听,可以提高我们对幻听机制和治疗的认知。之后许多重要的研究报道中大多数研究证实了左颞顶部经典部位的rTMS对幻听的疗效,而右颞顶部rTMS似乎未见明确疗效^[22]。基于一些小样本临床试验的荟萃分析提示rTMS对于精神分裂症阴性症状的疗效,但一项持续4年的多中心随机试验显示10 Hz频率刺激左侧背外侧前额叶皮质的rTMS改善阴性症状的效果不明显^[23]。与ECT不同,TMS对患者认知功能的促进作用越来越多地被提及^[24]。然而,Martin等^[25]对接受TMS治疗的患者在执行功能、注意力和言语记忆方面的认知功能进行荟萃研究,认为大部分患者的TMS认知促进作用不明显,仅在某些精神分裂症患者研究中发现工作记忆的小幅度改善。顽固性幻听、阴性症状及认知功能损害均是难治性精神分裂症的治疗难题,TMS对这些症状的临床潜力具有极大价值,需要进一步的临床研究补充支持证据。

rTMS通常安全且耐受性好,患者常见的不良反应有治疗后轻度的自限性头痛以及刺激部位的头皮疼痛,治疗过程中的噪音可能导致听力损失,可通过耳塞做一定预防保护。最严重的不良反应是全面强直阵挛性癫痫发作,但极其罕见^[26]。既往有癫痫发作病史的患者不应接受TMS治疗。

3. MST: MST在2001年被首次用于治疗抑郁症患者,结合ECT和TMS的特点,是一种使用经颅磁刺激装置诱发全身性脑性癫痫发作的治疗手段^[27]。相对ECT,由于产生的刺激场更为局限,且不受头皮和头骨阻抗的影响,被认为能更好地控制脑内电流强度,减少不良反应;相对于TMS,MST使用了相对较高的强度和频率,被认为可能具有更好的临床效应。正因如此,MST在难治性精神分裂症的诊疗中具有相当的潜力。目前,有限的经验大部分来自抑郁症患者的相关研究。

MST的治疗过程通常包括3~4周内的8~12次疗程。早期由于设备限制,一般刺激频率为40~50 Hz,刺激强度为100%运动阈值,近20年出现刺激频率为100 Hz的高剂量MST,能更可靠地诱发癫痫发作^[5]。

大量证据证实TMS对难治性抑郁症以及不能耐受药物治疗的抑郁症患者的疗效及安全性^[28]。相比ECT,接受MST治疗的患者主观报告的不良反应

更少,更快地恢复定向力,在注意力、逆行性遗忘和分类流畅性等方面表现更优^[29]。近期一项小型预试验纳入4例难治性精神分裂症患者,发现MST治疗后均获临床显著进步及生活质量的明显提高,其中3例达到缓解标准(BPRS总分 ≤ 25 分),1例符合应答标准(BPRS减分率 $\geq 25\%$),且未见明显认知不良影响,证实了MST可能是难治性精神分裂症的一种有效治疗方案^[30]。同样的,一项国内研究证实了MST在精神分裂症患者治疗方案中的可行性和可接受性^[31],为进一步系统评价MST与对照治疗(伪刺激、标准治疗或其他)对精神分裂症患者的作用,Wu等^[32]已开展相关工作。

4. DBS: DBS是将电极植入大脑深部,通过调控其发射的电脉冲影响相关脑区的功能及神经网络传导以改善症状的手段,在精神障碍领域主要见于强迫症和抑郁症的治疗。DBS通过多模式机制达到治疗效果,不仅限于抑制和激发基底神经节回路,而是包括直接神经调节、突触可塑性和长期神经元重组在内的一系列电神经调节过程^[33]。

目前DBS治疗精神分裂症的有效性证据不足。刺激膝下前扣带回皮层和伏隔核区域被认为能够改善精神分裂症的阳性症状^[34],也有个案报道DBS用于治疗难治性精神分裂症核心症状,可见阳性症状和阴性症状均有显著改善^[35]。DBS作为有创手段,治疗应答的不确定性、治疗靶点或其他临床决策指导工具的缺乏均限制其应用,因而MST用于DBS个性化定位或指导治疗的相关研究也在探索中^[36]。

四、总结

难治性精神分裂症是一类高度致残性疾病,给社会造成极大负担。患者对抗精神病药物的抵抗使学界将目光转向非药物治疗。目前,神经调控技术在临床研究工作中已被证实有一些可靠的治疗成果,尤其是ECT作为抗精神病药物的合并治疗已得到广泛使用。但考虑到认知相关不良反应,以及全身麻醉和诱导癫痫发作,ECT的患者依从性可能受到影响。相对的,TMS引起的躯体不良反应可能更少,并且存在潜在的认知促进作用,耐受性更好。对于症状主要为幻听的患者,建议rTMS治疗。如听幻觉外其他症状很明显,或rTMS无效,ECT是一种合理的方案。MST作为一种新兴的治疗方式,治疗难治性精神分裂症的安全性和有效性尚未获得足够临床证据,需要大量的研究来了解刺激的最佳条件,与包括ECT在内的已建立的治疗进行比较。如果在更大的临床试验中验证疗效和安全性,MST可能是

ECT的潜在替代方案。TMS疗效不够稳定或持久时,TMS应答者也可考虑DBS治疗,从非侵入性治疗到侵入性治疗的阶梯治疗方式对特定患者的特定症状可能有益。

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 文献收集及综述撰写为许珮玮,修订及校对为刘登堂

参 考 文 献

- [1] Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology [J]. *Am J Psychiatry*, 2016, 174(3): 216-229. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503.
- [2] Samara MT, Dold M, Gianatsi M, et al. Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Antipsychotics in Treatment-Resistant Schizophrenia: A Network Meta-Analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(3): 199-210. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.2955.
- [3] Muscatello MRA, Bruno A, De Fazio P, et al. Augmentation strategies in partial responder and/or treatment-resistant schizophrenia patients treated with clozapine [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(16): 2329-2345. DOI: 10.1517/14656566.2014.956082.
- [4] Petrides G, Malur C, Braga RJ, et al. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: a prospective, randomized study [J]. *Am J Psychiatry*, 2014, 172(1): 52-58. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.13060787.
- [5] Engel A, Kayser S. An overview on clinical aspects in magnetic seizure therapy [J]. *J Neural Transm*, 2016, 123(10): 1139-1146. DOI: 10.1007/s00702-016-1583-9.
- [6] Kellner CH, Knapp R, Husain MM, et al. Bifrontal, bitemporal and right unilateral electrode placement in ECT: randomised trial [J]. *Br J Psychiatry*, 2010, 196(3): 226-234. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.066183.
- [7] Mankad MV, Beyer JL, Weiner RD, et al. Clinical manual of electroconvulsive therapy [M]. Arlington: American Psychiatric Pub, 2010.
- [8] Zervas IM, Theleritis C, Soldatos CR. Using ECT in schizophrenia: a review from a clinical perspective [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2012, 13(2): 96-105. DOI: 10.3109/15622975.2011.564653.
- [9] Pompili M, Lester D, Dominici G, et al. Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review [J]. *Schizophr Res*, 2013, 146(1): 1-9. DOI: 10.1016/j.schres.2013.02.005.
- [10] Zheng W, Cao XL, Ungvari GS, et al. Electroconvulsive therapy added to non-clozapine antipsychotic medication for treatment resistant schizophrenia: meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156510. DOI: 10.1371/journal.pone.0156510.
- [11] Lally J, Tully J, Robertson D, et al. Augmentation of clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Schizophr Res*, 2016, 171(1): 215-224. DOI: 10.1016/j.schres.2016.01.024.
- [12] Pawełczyk T, Kołodziej-Kowalska E, Pawełczyk A, et al. Effectiveness and clinical predictors of response to combined ECT and antipsychotic therapy in patients with treatment-

- resistant schizophrenia and dominant negative symptoms[J]. *Psychiatry Res*, 2014, 220(1): 175-180. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.07.071.
- [13] Tørring N, Sanghani S, Petrides G, et al. The mortality rate of electroconvulsive therapy: a systematic review and pooled analysis [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2017, 135(5): 388-397. DOI: 10.1111/acps.12721.
- [14] Dinwiddie SH, Huo D, Gottlieb O. The course of myalgia and headache after electroconvulsive therapy [J]. *J ECT*, 2010, 26(2): 116-120. DOI: 10.1097/YCT.0b013e3181b07c0a.
- [15] Boere E, Kamperman AM, van't Hoog AE, et al. Anterograde amnesia during electroconvulsive therapy: A prospective pilot-study in patients with major depressive disorder [J]. *PLoS One*, 2016, 11(10): e0165392. DOI: 10.1371/journal.pone.0165392.
- [16] Lisanby SH, Maddox JH, Prudic J, et al. The effects of electroconvulsive therapy on memory of autobiographical and public events [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57(6): 581-590. DOI: 10-1001/pubs.Arch Gen Psychiatry-ISSN-0003-990x-57-6-yoa8422.
- [17] Pawelczyk A, Kolodziej-Kowalska E, Pawelczyk T, et al. Is there a decline in cognitive functions after combined electroconvulsive therapy and antipsychotic therapy in treatment-refractory schizophrenia? [J]. *J Nerv Ment Dis*, 2015, 203(3): 182-186. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000259.
- [18] 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. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- [19] Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, et al. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
- [20] Hovington CL, McGirr A, Lepage M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression and schizophrenia: a systematic review of recent meta-analyses [J]. *Ann Med*, 2013, 45(4): 308-321. DOI: 10.3109/07853890.2013.783993.
- [21] Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated "voices" [J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(1): 130-132. DOI: 10.1016/S0006-3223(98)00358-8.
- [22] Slotema CW, Blom JD, van Lutterveld R, et al. Review of the efficacy of transcranial magnetic stimulation for auditory verbal hallucinations [J]. *Biol Psychiatry*, 2014, 76(2): 101-110. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.09.038.
- [23] Wobrock T, Guse B, Cordes J, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial [J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(11): 979-988. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.10.009.
- [24] Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS) [J]. *Neuroimage*, 2014, 85: 961-970. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.007.
- [25] Martin DM, McClintock SM, Forster J, et al. Does therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation cause cognitive enhancing effects in patients with neuropsychiatric conditions? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Neuropsychol Rev*, 2016, 26(3): 295-309. DOI: 10.1007/s11065-016-9325-1.
- [26] Cole JC, Bernacki CG, Helmer A, et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of schizophrenia: a review of the literature to date [J]. *Innov Clin Neurosci*, 2015, 12(7/8): 12-19.
- [27] Lisanby SH, Schlaepfer TE, Fisch HU, et al. Magnetic seizure therapy of major depression [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58(3): 303-305. DOI: 10.1001/archpsyc.58.3.303.
- [28] Perera T, George MS, Grammer G, et al. The clinical TMS society consensus review and treatment recommendations for TMS therapy for major depressive disorder [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(3): 336-346. DOI: 10.1016/j.brs.2016.03.010.
- [29] Lisanby SH, Luber B, Schlaepfer TE, et al. Safety and feasibility of magnetic seizure therapy (MST) in major depression: randomized within-subject comparison with electroconvulsive therapy [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(10): 1852-1865. DOI: 10.1038/sj.npp.1300229.
- [30] Tang VM, Blumberger DM, McClintock SM, et al. Magnetic Seizure Therapy in Treatment Resistant Schizophrenia: A Pilot Study [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 8: 310. DOI: 10.3389/fpsyt.2017.00310.
- [31] Jiang J, Li Q, Sheng J, et al. 25 Hz Magnetic Seizure Therapy is Feasible but Not Optimal for Chinese Patients with Schizophrenia: A Case Series [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 224. DOI: 10.3389/fpsyt.2018.00224.
- [32] Wu H, Jiang J, Wang J, et al. Magnetic seizure therapy for people with schizophrenia [M]. New Jersey: John Wiley & Sons, 2017.
- [33] Ashkan K, Rogers P, Bergman H, et al. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(9): 548-554. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.105.
- [34] Roldán A, Sarró S, Rabella M, et al. Deep brain stimulation in schizophrenia: a randomized pilot study testing anterior cingulate cortex vs. nucleus accumbens targets [J]. *European Neuropsychopharmacology*, 2017, 27: S948-S949. DOI: 10.1016/S0924-977X(17)31678-4.
- [35] Corripio I, Sarró S, McKenna PJ, et al. Clinical improvement in a treatment-resistant patient with schizophrenia treated with deep brain stimulation [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(8): e69-e70. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.03.1049.
- [36] Taylor JJ, Krystal JH, D'Souza DC, et al. Targeted neural network interventions for auditory hallucinations: Can TMS inform DBS? [J]. *Schizophr Res*, 2018, 195: 455-462. DOI: 10.1016/j.schres.2017.09.020.

(收稿日期: 2018-05-24)

(本文编辑: 戚红丹)