

## · 精神分裂症专题 ·

## 不同模式经颅磁刺激对精神分裂症患者阴性症状 及认知功能的影响

刘世鑫 牛伟盼 邬素萍

150000 哈尔滨精神专科白渔泡医院(刘世鑫、牛伟盼); 150000 哈尔滨医科大学(刘世鑫、邬素萍)

通信作者: 邬素萍, Email: wsping01@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.07.002

**【摘要】目的** 探讨左侧前额叶背外侧皮质(L-DLPFC)的间断 $\theta$ 短阵快速脉冲(iTBS)模式重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和传统模式rTMS对精神分裂症患者阴性症状及认知功能的影响。**方法** 选取2018年9月至2020年3月哈尔滨精神专科白渔泡医院收治的80例精神分裂症患者作为研究对象,按随机数字表法分为iTBS组( $n=40$ )和rTMS组( $n=40$ )。iTBS组接受iTBS刺激联合药物治疗, rTMS组给予传统模式重复经颅磁刺激联合药物治疗。两组均刺激L-DLPFC, 5次/周,治疗4周,共20次。治疗前后,采用阳性与阴性症状量表(PANSS)比较两组患者的阴性症状,采用威斯康星卡片分类测验(WCST)测评两组患者的认知功能。**结果** 与治疗前相比,治疗后两组患者的PANSS阴性量表分数[ iTBS组:  $(29.81 \pm 4.02)$  分比  $(26.22 \pm 3.88)$  分,  $t=10.540$ ; rTMS组:  $(30.91 \pm 5.53)$  分比  $(27.35 \pm 4.99)$  分,  $t=9.786$  ]、总分[ iTBS组:  $(78.14 \pm 7.59)$  分比  $(73.65 \pm 5.43)$  分,  $t=6.219$ ; rTMS组:  $(78.88 \pm 10.00)$  分比  $(75.21 \pm 9.14)$  分,  $t=9.297$  ]、反应缺乏分数[ iTBS组:  $(15.70 \pm 1.71)$  分比  $(14.76 \pm 1.75)$  分,  $t=3.641$ ; rTMS组:  $(15.56 \pm 2.44)$  分比  $(14.12 \pm 2.03)$  分,  $t=7.792$  ]、思维障碍分数[ iTBS组:  $(7.68 \pm 1.53)$  分比  $(7.32 \pm 1.18)$  分,  $t=2.837$ ; rTMS组:  $(7.85 \pm 1.84)$  分比  $(7.21 \pm 1.72)$  分,  $t=4.875$  ]、WCST中完成第一个分类所需应答数[ iTBS组: 128.00(50.50, 128.00) 比 106.00(42.00, 128.00),  $Z=-4.92$ ; rTMS组: 128.00(98.25, 128) 比 106.50(36.75, 128.00),  $Z=-4.86$  ]、非持续性错误[ iTBS组: 87.00(62.50, 95.00) 比 74.00(42.00, 91.00),  $Z=-4.55$ ; rTMS组: 89.50(80.75, 96.50) 比 68.00(53.00, 82.75),  $Z=-4.33$  ]均显著降低( $P < 0.05$ ); 与治疗前相比,两组治疗后的WCST中正确应答数[ iTBS组: 40.00(33.50, 57.50) 比 59.00(53.50, 79.50),  $Z=-4.92$ ; rTMS组: 39.50(32.75, 46.00) 比 58.00(46.79, 75.50),  $t=-4.86$  ]、概念化水平百分数[ iTBS组: 0.09(0.05, 0.23) 比 0.18(0.14, 0.34),  $Z=-5.30$ ; rTMS组: 0.08(0.05, 0.16) 比 0.19(0.15, 0.24),  $Z=-5.09$  ]均显著升高( $P < 0.05$ )。两组治疗后的PANSS、WCST各项目评分及评分差值比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 在总刺激数一定的条件下, iTBS及传统模式10 Hz rTMS均能改善精神分裂症患者的阴性症状及认知功能,且疗效相当,但iTBS模式耗时更少。

**【关键词】** 精神分裂症; 阴性症状; 认知功能; 间断 $\theta$ 短阵快速脉冲刺激; 重复经颅磁刺激

### The effect of different paradigms of transcranial magnetic stimulation on negative symptoms and cognitive function of patients with schizophrenia

Liu Shixin, Niu Weipan, Wu Suping

Baiyupao Psychiatric Hospital of Harbin, Harbin 150000, China (Liu SX, Niu WP); Harbin Medical University, Harbin 150000, China (Liu SX, Wu SP)

Corresponding author: Wu Suping, Email: wsping01@126.com

**【Abstract】Objective** To explore the effects of left prefrontal dorsolateral cortex (L-DLPFC) transcranial magnetic stimulation (rTMS) with intermittent theta burst stimulation (iTBS) paradigm and traditional rTMS on the negative symptoms and cognitive function of patients with schizophrenia. **Methods** A total of 80 cases were selected from 1 183 schizophrenics of Harbin Baiyupao Psychiatric Hospital from September 2018 to March 2020 as objects of study. The 80 schizophrenia patients were randomly divided into iTBS group (40 cases) and rTMS group (40 cases) by random number table. Patients in the iTBS group was given a combination of iTBS and drug therapy, while patients in the rTMS group received a combination of rTMS and drug therapy. The

L-DLPFC stimulation was selected as the stimulation site, 5 times per week, for 4 weeks of treatment, a total of 20 times. Before and after treatment, Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) was used to assess negative symptoms of schizophrenic patients, and Wisconsin Card Sorting Test (WCST) was applied to evaluate the cognitive function of patients with schizophrenia. **Results** After the treatment, PANSS the negative scale score [ iTBS: (29.81 ± 4.02) vs (26.22 ± 3.88),  $t=10.540$ ; rTMS: (30.91 ± 5.53) vs (27.35 ± 4.99),  $t=9.786$  ], total score [ iTBS: (78.14 ± 7.59) vs (73.65 ± 5.43),  $t=6.219$ ; rTMS: (78.88 ± 10.00) vs (75.21 ± 9.14),  $t=9.297$  ], lack of response score [ iTBS: (15.70 ± 1.71) vs (14.76 ± 1.75),  $t=3.641$ ; rTMS: (15.56 ± 2.44) vs (14.12 ± 2.03),  $t=7.792$  ], thinking disorder score [ iTBS: (7.68 ± 1.53) vs (7.32 ± 1.18),  $t=2.837$ ; rTMS: (7.85 ± 1.84) vs (7.21 ± 1.72),  $t=4.875$  ] and WCST scores of RF [ iTBS: 128.00 (50.50, 128.00) vs 106.00 (42.00, 128.00),  $Z=-4.92$ ; rTMS: 128.00 (98.25, 128) vs 106.50 (36.75, 128.00),  $Z=-4.86$  ], NRPE [ iTBS: 87.00 (62.50, 95.00) vs 74.00 (42.00, 91.00),  $Z=-4.55$ ; rTMS: 89.50 (80.75, 96.50) vs 68.00 (53.00, 82.75),  $Z=-4.33$  ] in iTBS group and rTMS group were significantly lower than those before the treatment ( $P < 0.05$ ). WCST scores of RC [ iTBS: 40.00 (33.50, 57.50) vs 59.00 (53.50, 79.50),  $Z=-4.92$ ; rTMS: 39.50 (32.75, 46.00) vs 58.00 (46.79, 75.50),  $t=-4.86$  ] and RFP [ iTBS: 0.09 (0.05, 0.23) vs 0.18 (0.14, 0.34),  $Z=-5.30$ ; rTMS: 0.08 (0.05, 0.16) vs 0.19 (0.15, 0.24),  $Z=-5.09$  ] were significantly higher than those before the treatment ( $P < 0.05$ ). After treatment, there were no statistical differences in scores or score difference of PANSS and WCST between iTBS group and rTMS group ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** When the total number of stimuli is fixed, both iTBS and rTMS can improve the negative symptoms and cognitive function of schizophrenia, and the therapeutic effect is equivalent, but the time of iTBS paradigm is less.

**【Key words】** Schizophrenia; Negative symptoms; Cognitive function; Intermittent theta burst stimulation; Repetitive transcranial magnetic stimulation

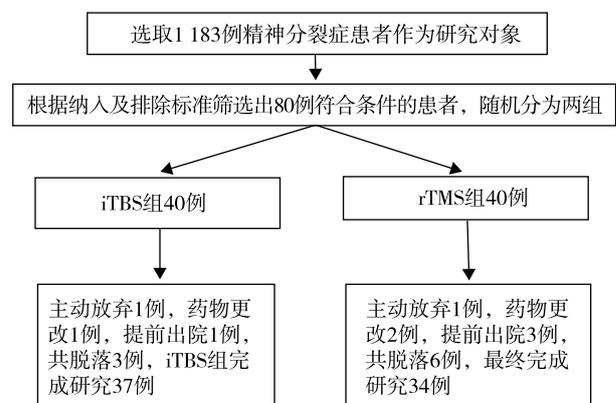
精神分裂症是一种以阳性症状、阴性症状及认知功能障碍为核心症状的重性精神疾病,约70%的慢性精神分裂症患者以阴性症状及认知障碍为主<sup>[1]</sup>。抗精神病药物对阳性症状疗效较好,但对认知功能损害及阴性症状的疗效有限<sup>[2-3]</sup>,且常导致严重的不良反应<sup>[4-5]</sup>,因此寻求药物以外的新技术及治疗方法十分必要。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种基于电磁场理论的治疗技术。既往研究提示,因刺激模式、刺激部位、刺激参数设置的不同,rTMS治疗对精神分裂症阴性症状及认知损害的改善作用也存在不同<sup>[6-13]</sup>。其中有研究显示间断θ短阵快速脉冲(iTBS)模式的经颅磁刺激更符合神经元放电的模式,对精神分裂症阴性症状甚至难治性精神分裂症有着同样甚至更显著的疗效<sup>[14-15]</sup>,且相比于传统rTMS 100%~110%的刺激强度,iTBS模式在60%~80%的刺激强度下即可完成治疗<sup>[16]</sup>,但目前国内外相关研究较少,且研究结果存在争议。本研究旨在进一步探讨不同模式/参数设置的重复经颅磁刺激(iTBS、10 Hz rTMS)对精神分裂症阴性症状及认知功能的影响,以期为推动经颅磁刺激对精神分裂症的治疗提供理论依据。

### 一、对象与方法

1. 研究对象: 随机选取2018年9月至2020年3月哈尔滨精神专科白渔泡医院收治住院的1 183例精神分裂症患者作为研究对象(经1名主治医师及副高医师以上高年资医师确诊),按纳入标准共筛选出80例。纳入标准<sup>[7]</sup>: (1)符合ICD-10精神分裂症的

诊断标准; (2)年龄18~50岁,病程<20年,右利手; (3)服用固定剂量的抗精神病药物8周以上,症状无进一步改善; (4)阳性与阴性症状量表(Positive and Negative Symptom Scale, PANSS)中的阴性量表≥20分; (5)患者及家属均签署知情同意书。排除标准: (1)经颅磁刺激治疗禁忌证者; (2)患有其他精神疾病或严重躯体疾病者; (3)酒依赖或其他物质滥用者。脱落标准: (1)因出院、转院、死亡等原因无法完成研究者; (2)出现严重不良反应者; (3)研究过程中药物更改者。入组及脱落示意图1。本研究经哈尔滨精神专科白渔泡医院伦理委员会审批通过(审批号:【2018】01号)。



注: iTBS 间断θ短阵快速脉冲; rTMS 重复经颅磁刺激

图1 入组及脱落示意图

### 2. 研究方法

(1) 磁刺激方法。采用武汉依瑞德医疗公司

生产的YRDCCY-1型经颅磁刺激治疗仪,线圈为“8”字形线圈,刺激频率在0~100 Hz连续可调,刺激强度在1.5~6 T连续可调。两组刺激部位均选取左侧前额叶背外侧皮质(left prefrontal dorsolateral cortex, L-DLPFC),采用国际10/20系统定位的F3位置,周一至周五每天治疗1次,连续治疗4周,共20次。  
 ①iTBS组:给予丛内50 Hz、丛间5 Hz的复合刺激,刺激强度为60%运动阈值,每刺激2 s间隔8 s,共1 200个脉冲刺激,每次治疗总时间约6 min 40 s;  
 ②rTMS组:给予刺激频率为10 Hz的重复刺激,刺激强度为110%运动阈值,每刺激3 s间隔27 s,共1 200个脉冲刺激,每次治疗总时间约20 min。两组患者的治疗均由经过专业培训的TMS专职工作人员进行,干预期间两组患者抗精神病药物的使用种类及剂量维持不变。

(2)评估方法。①PANSS<sup>[17]</sup>:由7项阳性症状评分项目、7项阴性症状评分项目和16项一般精神病理性症状评分项目,以及3个评定攻击危险性的补充项目组成。每个症状均采用7级评分标准,分别为:1-无;2-很轻;3-轻度;4-中度;5-偏重;6-重度;7-极重度。②威斯康星卡片分类测试<sup>[18]</sup>(Wisconsin card classification test, WCST):该测试评分项目包括正确应答数(RC)、概念化水平百分数(RFP)、持续性错误(RPE)、不能维持完整分类数(FM)等项目,这些项目可从抽象概括能力、概念形成的洞察力、概念形成(可塑性)和应用、认知转移能力等方面评估患者的认知功能水平。使用PANSS评估入组患者的阴性症状,使用WCST评估患者的认知功能<sup>[19]</sup>。

通过以下方式减少研究中的失误跟偏差。①治疗前对研究对象阐明治疗目的、内容、意义,以获得其理解配合及合作;②治疗人员由经过统一专业培训的专职人员组成;③PANSS评估人员研究前接受量表一致性的专业性培训及评估,通过组内相关系数(Intraclass correlation coefficient, ICC)校验评分者一致性,>0.8为合格;④WCST为患者自评量表,通过“心理CT系统”中自带的标准化指导语为入组者进行评估指导,由患者本人自行作答。

3.统计学方法:采用SPSS 24.0统计软件进行数据分析,正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;不满足正态分布的计量资料用中位数及四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney *U*检验,组内对比采用相关样本Wilcoxon检验;对于满足正态分布的计量资料,两组比较使用独立样本*t*检验,对同组进行两次测评的数据采用配对样本*t*检验。计数资料的组间比较采用 $\chi^2$ 检验。*P*<0.05为差异有统计学意义。

二、结果

1.两组患者基线数据比较:治疗前,两组患者的性别、年龄、病程、用药种类、氯丙嗪等价剂量基线期资料比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。见表1。

2.两组治疗前后PANSS评分比较:两组治疗前PANSS各项分数比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。两组治疗后的阳性量表分数、一般精神病理性量表分数、激活性、偏执分数、抑郁分数与治疗前比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);两组治疗后的阴性量表分数、总分、反应缺乏分数及思维障碍分数均显著低于治疗前(*P*<0.05)。见表2。

3.两组治疗前后WCST评分的比较:两组治疗前的WCST各项分数比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。两组治疗后的WCST正确应答数(RC)、概念化水平百分数(RFP)评分高于治疗前(*P*<0.05),完成第一个分类所需要的应答数(RF)、非持续性错误(NRPE)评分低于治疗前,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表3。

4.两组治疗前后PANSS及WCST评分差值比较:两组治疗前后的PANSS及WCST评分差值比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表4。

讨论 iTBS模式是一种新型rTMS模式,其对精神分裂症患者认知功能及阴性症状研究较为鲜见,国内外缺乏此方面的系统研究。iTBS模式主要优势在于:(1)刺激强度较低;(2)单次治疗时间较短;(3)可诱导出人脑皮质出现更长时间的兴奋性改变,且iTBS模式rTMS刺激在健康志愿者及精神分裂症

表1 两组患者一般资料及基线期数据的比较

| 组别           | 例数 | 性别(例) |    | 年龄<br>(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 病程<br>(年, $\bar{x} \pm s$ ) | 药品(例) |    | 氯丙嗪等价剂量<br>(mg/d, $\bar{x} \pm s$ ) |
|--------------|----|-------|----|-----------------------------|-----------------------------|-------|----|-------------------------------------|
|              |    | 男     | 女  |                             |                             | 单一    | 合并 |                                     |
| iTBS组        | 37 | 19    | 18 | 37.65 ± 8.28                | 11.30 ± 4.67                | 19    | 18 | 258.92 ± 61.72                      |
| rTMS组        | 34 | 15    | 19 | 38.41 ± 8.17                | 11.09 ± 4.63                | 19    | 15 | 261.84 ± 58.48                      |
| $\chi^2/t$ 值 |    | 0.417 |    | 0.442                       | 0.017                       | 0.583 |    | 0.218                               |
| <i>P</i> 值   |    | 0.812 |    | 0.644                       | 0.984                       | 0.747 |    | 0.805                               |

注: iTBS 间断 θ 短阵快速脉冲; rTMS 重复经颅磁刺激

表2 两组治疗前后 PANSS 评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

| 项目       | iTBS组        |              | rTMS组         |              | $t_i$ 值            | $t_r$ 值           | $t_{i-r}$ 值 |       |
|----------|--------------|--------------|---------------|--------------|--------------------|-------------------|-------------|-------|
|          | 治疗前          | 治疗后          | 治疗前           | 治疗后          |                    |                   | 治疗前         | 治疗后   |
| 总分       | 78.14 ± 7.59 | 73.65 ± 5.43 | 78.88 ± 10.00 | 75.21 ± 9.14 | 6.22 <sup>a</sup>  | 9.30 <sup>a</sup> | 0.07        | -0.86 |
| 阳性量表分    | 10.73 ± 2.13 | 10.70 ± 1.79 | 10.91 ± 2.43  | 10.85 ± 2.36 | 0.21               | 0.44              | 0.93        | -0.30 |
| 阴性量表分    | 29.81 ± 4.02 | 26.22 ± 3.88 | 30.91 ± 5.53  | 27.35 ± 4.99 | 10.54 <sup>a</sup> | 9.79 <sup>a</sup> | 1.20        | -1.08 |
| 一般精神病量表分 | 37.59 ± 4.03 | 36.73 ± 2.14 | 37.06 ± 5.46  | 37.00 ± 4.95 | 1.50               | 0.35              | 0.56        | -0.30 |
| 反应缺乏     | 15.70 ± 1.71 | 14.76 ± 1.75 | 15.56 ± 2.44  | 14.12 ± 2.03 | 3.64 <sup>a</sup>  | 7.79 <sup>a</sup> | 0.48        | 1.42  |
| 思维障碍     | 7.68 ± 1.53  | 7.32 ± 1.18  | 7.85 ± 1.84   | 7.21 ± 1.72  | 2.84 <sup>a</sup>  | 4.88 <sup>a</sup> | 1.15        | 0.34  |
| 激活性      | 5.41 ± 1.21  | 5.35 ± 1.01  | 5.62 ± 1.52   | 4.00 ± 1.41  | 0.53               | 1.37              | 1.60        | 0.11  |
| 偏执       | 3.81 ± 0.88  | 3.92 ± 0.72  | 4.21 ± 1.63   | 4.09 ± 1.62  | 0.78               | 1.00              | 1.08        | -0.31 |
| 抑郁       | 4.95 ± 1.13  | 4.68 ± 0.88  | 4.85 ± 0.96   | 4.76 ± 0.92  | 1.38               | 0.53              | 0.22        | -0.42 |

注:  $t_i$  iTBS组治疗前后比较所得  $t$  值;  $t_r$  rTMS组治疗前后比较所得  $t$  值;  $t_{i-r}$  iTBS组与 rTMS组治疗前后比较所得  $t$  值; <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; PANSS 阳性与阴性症状量表; iTBS 间断  $\theta$  短阵快速脉冲; rTMS 重复经颅磁刺激

表3 两组治疗前后 WCST 评分比较 [分,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 项目                 | iTBS组                 | rTMS组                 | $Z_i$ 值            | $Z_r$ 值            | $Z_{i-r}$ 值 |       |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------------------|--------------------|-------------|-------|
|                    |                       |                       |                    |                    | 治疗前         | 治疗后   |
| 正确应答数(RC)          |                       |                       |                    |                    |             |       |
| 治疗前                | 40.00(33.50, 57.50)   | 39.50(32.75, 46.00)   |                    |                    |             |       |
| 治疗后                | 59.00(53.50, 79.50)   | 58.00(46.79, 75.50)   | -4.92 <sup>a</sup> | -4.86 <sup>a</sup> | 0.96        | -1.14 |
| 完成第一个分类所需要的应答数(RF) |                       |                       |                    |                    |             |       |
| 治疗前                | 128.00(50.50, 128.00) | 128.00(98.25, 128.00) |                    |                    |             |       |
| 治疗后                | 106.00(42.00, 128.00) | 106.50(36.75, 128.00) | -2.75 <sup>a</sup> | -3.95 <sup>a</sup> | 1.10        | -0.06 |
| 概念化水平百分数(RFP)      |                       |                       |                    |                    |             |       |
| 治疗前                | 0.09(0.05, 0.23)      | 0.08(0.05, 0.16)      |                    |                    |             |       |
| 治疗后                | 0.18(0.14, 0.34)      | 0.19(0.15, 0.24)      | -5.30 <sup>a</sup> | -5.09 <sup>a</sup> | 0.64        | -0.24 |
| 持续性错误(RPE)         |                       |                       |                    |                    |             |       |
| 治疗前                | 0(0, 7.00)            | 0(0, 3.50)            |                    |                    |             |       |
| 治疗后                | 0(0, 11.00)           | 0(0, 5.50)            | -1.45              | -1.01              | 0.78        | -0.59 |
| 非持续性错误(NRPE)       |                       |                       |                    |                    |             |       |
| 治疗前                | 87.00(62.50, 95.00)   | 89.50(80.75, 96.50)   |                    |                    |             |       |
| 治疗后                | 74.00(42.00, 91.00)   | 68.00(53.00, 82.75)   | -4.55 <sup>a</sup> | -4.33 <sup>a</sup> | 0.81        | -0.08 |

注:  $Z_i$  iTBS组治疗前后比较所得  $Z$  值;  $Z_r$  rTMS组治疗前后比较所得  $Z$  值;  $Z_{i-r}$  iTBS组与 rTMS组治疗前后比较所得  $Z$  值; <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; WCST 威斯康星卡片分类测验; iTBS 间断  $\theta$  短阵快速脉冲; rTMS 重复经颅磁刺激

患者的研究中均未发生严重的不良反应<sup>[20-25]</sup>。因此,本研究旨在分析比较 iTBS 模式 rTMS 与传统 10 Hz 的 rTMS 对精神分裂症患者阴性症状及认知功能的影响是否存在差异。

本研究结果表明,经 20 次 iTBS 治疗后, PANSS 中的总分、阴性量表评分、思维障碍评分及反应缺乏评分均较治疗前显著降低( $P < 0.05$ ),提示 iTBS 模式的经颅磁刺激可以改善精神分裂症的阴性症状,此结论与 2019 年毛静宇等<sup>[26]</sup>关于 iTBS 模式经颅磁刺激对精神分裂症阴性症状及社会功能的疗效研究结论一致,均可反映出 iTBS 模式的治疗对阴性症状及认知情况的改善情况差异有统计学意义。但结合 WCST 的结果显示其对认知功能的改善仅仅局限于对思维的改善方面,整体认知功能并未得到较

大改善,这与 Wang 等<sup>[27]</sup>在研究中关于 iTBS 刺激对精神分裂症认知障碍改善的结论一致,考虑是由于 L-DLPFC 对认知功能的促进功能仅限于特定的认知领域。经 20 次传统模式 10 Hz rTMS 治疗后,得到了与经 20 次 iTBS 治疗后相似的结果,提示常规 10 Hz rTMS 与 iTBS 模式对精神分裂症阴性症状改善作用相似,可能存在相同或相近的治疗机制;高频 10 Hz 的 rTMS 和 iTBS 可以增强递质效能和神经网络的修复,与精神分裂症阴性症状的病理机制一致,可能是高频 rTMS 和 iTBS 模式改善阴性症状具有共同途径<sup>[27]</sup>。本研究中, iTBS 和 10 Hz rTMS 对精神分裂症阴性症状的治疗作用与 Zhao 等<sup>[28]</sup>研究中得出的 TBS 模式对阴性症状改善程度较 10 Hz rTMS 模式更明显的结果不一致,可能的原因是本研究中 iTBS 刺

表4 两组治疗前后 PANSS 及 WCST 评分差值比较 [分,  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

| 量表                 | iTBS组                 | rTMS组                 | Z值     | P值    |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|--------|-------|
| PANSS              |                       |                       |        |       |
| 总分                 | 4.00(2.00, 10.40)     | 3.00(0.75, 5.00)      | -0.881 | 0.378 |
| 阳性量表分              | 0(-0.20, 1.00)        | 0(0, 1.00)            | -0.279 | 0.780 |
| 阴性量表分              | 3.00(1.00, 5.00)      | 3.00(1.00, 4.00)      | -0.472 | 0.636 |
| 一般精神病理量表分          | 1.00(-1.50, 3.50)     | 0(0, 1.75)            | -1.930 | 0.153 |
| 反应缺乏               | 1.00(0, 2.00)         | 1.50(0.75, 3.00)      | -1.306 | 0.191 |
| 思维障碍               | 0(0, 2.00)            | 0.50(0, 2.00)         | -2.186 | 0.128 |
| 激活性                | 0(0, 1.00)            | 0(0, 1.50)            | -1.320 | 0.186 |
| 偏执                 | 0(0, 2.25)            | 0(0, 2.00)            | -1.243 | 0.213 |
| 抑郁                 | 0(0, 2.00)            | 0(0, 1.50)            | -1.201 | 0.230 |
| WCST               |                       |                       |        |       |
| 正确应答数(RC)          | 23.00(15.00, 29.00)   | 19.00(13.75, 29.25)   | -0.415 | 0.678 |
| 完成第一个分类所需要的应答数(RF) | 0(-8.50, 0)           | 0(-14.25, 0)          | -1.264 | 0.206 |
| 概念化水平百分数(RFP)      | 0.09(0.04, 0.13)      | 0.10(0.06, 0.15)      | -1.065 | 0.287 |
| 持续性错误(RPE)         | 0(0, 2.00)            | 0(0, 2.75)            | -0.207 | 0.836 |
| 非持续性错误(NRPE)       | -18.00(-27.50, -2.00) | -19.00(-32.50, -1.50) | -0.536 | 0.592 |

注: PANSS 阳性与阴性症状量表; WCST 威斯康星卡片分类测验; iTBS 间断  $\theta$  短阵快速脉冲; rTMS 重复经颅磁刺激

激强度(60%运动阈值)不同于Zhao等<sup>[28]</sup>采用的刺激强度(80%运动阈值)所致。

本研究结果显示, 两组患者治疗后再次测评 WCST 时的 RC 和 RFP 较治疗前明显增加, RF 及 NRPE 分数较治疗前显著减少; 且治疗前后的 WCST 评分差值两组比较, 差异无统计学意义, 提示 iTBS 模式与常规 rTMS 模式的经颅磁刺激治疗对以阴性症状为主的精神分裂症患者的认知功能改善程度无显著差异, 这与既往研究中针对 L-DLPFC 的 TBS 模式的 rTMS 治疗是改善认知过程的关键的结论一致<sup>[29]</sup>。但也有研究表明, 传统 10 Hz 的 rTMS 刺激左侧 DLPFC 并不能明显改善精神分裂症患者的认知功能, 而 20 Hz 强度或 iTBS 模式 rTMS 刺激才能够提升认知功能<sup>[30-31]</sup>。

尽管 iTBS 及常规高频 rTMS 对精神分裂症的阴性症状及认知功能治疗作用及改善程度无显著差异, 但 iTBS 模式每次治疗时间(6 min 40 s)明显短于传统 rTMS 模式(20 min)。对一些躁动不安、无法长时间配合常规 rTMS 治疗的患者, iTBS 或许是更好的选择; 且 iTBS 发挥有效刺激强度仅为运动阈值的 60%, 而传统 rTMS 需要的刺激强度为 100% ~ 110% 运动阈值, 在节约治疗资源、提高治疗效率方面 iTBS 优势更明显。

综上所述, iTBS 及常规 rTMS 均能改善精神分裂症的阴性症状及认知功能。在总刺激数一定的条件下, iTBS 模式与 10 Hz rTMS 模式的经颅磁刺激治疗对精神分裂症阴性症状及认知损伤的疗效相当, 但 iTBS 模式耗时更少。

**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** 试验设计为刘世鑫、郭素萍, 研究实施、资料收集、论文撰写及论文修订为刘世鑫、牛伟盼, 牛伟盼审核

## 参 考 文 献

- [1] Pich J. Increasing antipsychotic dose versus switching antipsychotic for non response in schizophrenia[J]. Issues Ment Health Nurs, 2020, 41(4): 373-374. DOI: 10.1080/01612840.2019.1663457.
- [2] Li R, Hei G, Yang Y, et al. Research advances in add-on treatment for negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia[J]. J Cent S Univ Med Sci, 2020, 45(12): 1457-1463. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.190556.
- [3] Paolo FP, Evangelos P, Daniel S, et al. Treatments of negative symptoms in schizophrenia: Meta-analysis of 168 randomized placebo-controlled trials[J]. Schizophr Bull, 2015, 41(4): 892-899. DOI: 10.1093/schbul/sbu170.
- [4] Laursen TM, Munk-Olsen T, Vestergaard M. Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia[J]. Curr Opin Psychiatr, 2012, 25(2): 83-88. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32835035ca.
- [5] Yuan HY, Liang HX, Liang GR, et al. Effects of clozapine administration on body weight, glucose tolerance, blood glucose concentrations, plasma lipids, and insulin in male C57BL/6 mice: a parallel controlled study[J]. Curr Ther Res Clin Exp, 2008, 69(2): 142-149. DOI: 10.1016/j.curtheres.2008.04.007.
- [6] 梁雅慧. 重复经颅磁刺激对认知功能影响的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(9): 959-962. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.09.025.
- [7] 张志娟, 张新凯, 李惠, 等. 重复经颅磁刺激治疗精神分裂症阴性症状的随机双盲研究[J]. 上海精神医学, 2010, 22(5): 262-265. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2010.05.002. Zhang ZJ, Zhang XK, Li H, et al. Double-blind randomized controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia[J]. Shanghai Archives of Psychiatry, 2010, 22(5): 262-265.

- [ 8 ] Barr MS, Farzan F, Tran LC, et al. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia[ J ]. *Brain Stimul*, 2012, 5(3): 337-346. DOI: 10.1016/j.brs.2011.06.003.
- [ 9 ] Novák T, Horáček J, Mohr P, et al. The double-blind sham-controlled study of high-frequency rTMS (20 Hz) for negative symptoms in schizophrenia: negative results[ J ]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2006, 27(1/2): 209-213. DOI: 10.1016/j.neuint.2005.09.006.
- [ 10 ] Shi C, Yu X, Cheung EF, et al. Revisiting the therapeutic effect of rTMS on negative symptoms in schizophrenia: a meta-analysis[ J ]. *Psychiatry Res*, 2014, 215(3): 505-513. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.12.019.
- [ 11 ] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[ J ]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201-206. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- [ 12 ] 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 ]. *Schizophr Res*, 2010, 124(1/3): 91-100. DOI: 10.1016/j.schres.2010.08.015.
- [ 13 ] Zhao SH, Kong JH, Li SL, et al. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia[ J ]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2014, 26(1): 15-21. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.003.
- [ 14 ] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[ J ]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201-206. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- [ 15 ] 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 ]. *Schizophr Res*, 2010, 124(1/3): 91-100. DOI: 10.1016/j.schres.2010.08.015.
- [ 16 ] Zhao S, Kong J, Li S, Tong Z, et al. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia[ J ]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2014, 26(1): 15-21. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.003.
- [ 17 ] Grehl S, Viola HM, Fuller-Carter PI, et al. Cellular and molecular changes to cortical neurons following low intensity repetitive magnetic stimulation at different frequencies[ J ]. *Brain Stimul*, 8(1): 114-123. DOI: 10.1016/j.brs.2014.09.012
- [ 18 ] 张展星, 褚庆文, 陆怡. 氨磺必利联合奥氮平改善精神分裂症患者认知功能的疗效观察[ J ]. *现代药物与临床*, 2016, 31(6): 897-900. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.039  
Zhang ZX, Chu QW, Lu Y. Clinical observation of amisulpride combined with olanzapine in improvement of cognitive function in patients with schizophrenia[ J ]. *Modern medicine and clinic*, 2016, 31(6): 897-900. DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.039.
- [ 19 ] 甄莉丽, 易峰, 赵幸福, 等.  $\theta$  短阵快速脉冲刺激模式重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症患者执行功能的影响[ J ]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(6): 689-694. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2015.06.012.  
Zhen LL, Yi F, Zhao XF, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with Theta burst stimulation paradigm on executive function in patients with chronic schizophrenia[ J ]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2015, 21(6): 689-694.
- [ 20 ] 郑丽娜, 郭茜, 李惠, 等. 不同重复经颅磁刺激模式对精神分裂症认知功能和精神症状的影响[ J ]. *北京大学学报(医学版)*, 2012, 44(5): 732-736. DOI: 1671-167X(2012)05-0732-05.
- Zheng LN, Guo Q, Li H, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with different paradigms on the cognitive function and psychotic symptoms of schizophrenia patients[ J ]. *J Peking Univ (Med Ed)*, 2012, 44(5): 732-736.
- [ 21 ] Grossheinrich N, Rau A, Pogarell O, et al. Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram[ J ]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(9): 778-784. DOI: 10.1016/j.biopsych.2008.10.029.
- [ 22 ] Chistyakov AV, Rubicsek O, Kaplan B, et al. Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression[ J ]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(3): 387-393. DOI: 10.1017/S1461145710000027.
- [ 23 ] Kindler J, Homan P, Flury R, et al. Theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of auditory verbal hallucinations: results of a randomized controlled study[ J ]. *Psychiatry Res*, 2013, 209(1): 114-117. DOI: 10.1016/j.psychres.2013.03.029.
- [ 24 ] 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 ]. *Schizophr Res*, 2010, 124(1/3): 91-100. DOI: 10.1016/j.schres.2010.08.015.
- [ 25 ] 陈天意, 刘登堂, 介勇, 等. 重复经颅磁刺激应用于精神分裂症的阴性症状[ J ]. *国际精神病学杂志*, 2020, 47(2): 45-47. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2020.02.013.
- [ 26 ] 毛静宇, 易峰, 梅佳, 等.  $\theta$  短阵快速脉冲模式的重重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症阴性症状及社会功能的疗效研究[ J ]. *精神医学杂志*, 2019, 32(3): 183-187. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2019.03.006.  
Mao JY, Yi F, Mei J, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with theta burst stimulation paradigm on negative symptoms and social functions in patients with chronic schizophrenia[ J ]. *Journal of Psychiatry*, 2019, 32(3): 183-187.
- [ 27 ] Wang L, Chen X, Wu Y, et al. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) adjustment effects of schizophrenia: results from an exploratory outcome of a randomized double-blind controlled study[ J ]. *Schizophr Res*, 2020, 216: 550-553. DOI: 10.1016/j.schres.2019.12.008.
- [ 28 ] Zhao S, Kong J, Li S, et al. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia[ J ]. *Shanghai Arch Psychiatry*, 2014, 26(1): 15-21. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.003.
- [ 29 ] 徐光青, 兰月, 赵江莉, 等. 注意网络功能与左侧额顶环路的经颅磁刺激研究[ J ]. *中国康复理论与实践*, 2013, 19(11): 1020-1023. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2013.11.006.  
Xu GQ, Lan Y, Zhao JL, et al. Involvement of left frontoparietal pathway in spatial attentional function: study with continuous Theta burst stimulation[ J ]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2013, 19(11): 1020-1023.
- [ 30 ] 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. DOI: 10.1016/j.schres.2007.03.016.
- [ 31 ] Schneider AL, Schneider TL, 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. DOI: 10.1016/j.brs.2008.01.001.

(收稿日期: 2021-02-01)

(本文编辑: 赵金鑫)