

· 学术交流 ·

高精度经颅直流电刺激对慢性精神分裂症患者精神症状及脑功能活动的影响

赵延震 钟璐莲 刘霞 成官迅

515041 汕头大学医学院(赵延震); 518000 深圳市康宁医院 深圳市精神卫生中心放射科(赵延震、刘霞), 药剂科(钟璐莲); 518000 北京大学深圳医院医学影像科(成官迅)

通信作者: 成官迅, Email: chengguanxun@outlook.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.08.006

【摘要】目的 研究高精度经颅直流电刺激(HD-tDCS)对慢性精神分裂症患者的精神症状及脑功能活动的影响。**方法** 本研究采用随机、伪刺激对照、双盲设计,选取2021年1—6月佛山市第三人民医院收治的65例慢性精神分裂症患者,利用计算机以1:1比例随机分配至HD-tDCS刺激组($n=32$)和伪刺激组($n=33$)。经过10 d干预,且排除脱落($n=9$)或图像质量不佳($n=11$)者后,最终完成试验并纳入分析的受试者为刺激组24例、伪刺激组21例。刺激组接受2 mA、持续20 min的HD-tDCS,伪刺激组则仅接受30 s的假刺激。采用阳性与阴性症状量表(PANSS)评估患者精神症状,静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)评估其脑功能活动[即低频振幅(ALFF)和功能连接(FC)]。比较各组干预前后PANSS评分及影像学指标,并比较两组干预前后PANSS评分、影像学指标差值。采用偏相关分析评估干预后精神症状变化率与ALFF/FC变化率的相关性。**结果** HD-tDCS刺激组干预后的阳性症状评分 $[(13.50 \pm 6.44)$ 分比 (16.04 ± 7.51) 分]、一般精神病症状评分 $[(31.04 \pm 9.09)$ 分比 (35.04 ± 10.88) 分]和总症状评分 $[(59.96 \pm 16.07)$ 分比 (68.79 ± 23.51) 分]较干预前降低($t=2.25, 3.30, 3.13$, 均 $P < 0.05$); HD-tDCS刺激组干预后,左侧小脑后叶(CPL)的ALFF增加 $[(-0.22 \pm 0.21)$ 比 $(-0.37 \pm 0.14)]$,同时左侧CPL与左侧CPL $[0.42(0.37, 0.50)$ 比 $0.21(0.17, 0.27)]$ 、左侧后扣带回(PCC) $[0.23(0.19, 0.27)$ 比 $0.08(0.05, 0.10)]$ 及左侧海马 $[0.21(0.17, 0.25)$ 比 $0.06(0.05, 0.08)]$ 的FC增强($t=-5.27, -4.29, -4.29, -4.29$, 均 $P < 0.05$)。相关性分析显示,HD-tDCS刺激组中,干预前后左侧CPL与左侧PCC之间FC的变化率与一般精神症状量表评分和总症状评分的变化率呈正相关($r=0.46, 0.48$, 均 $P < 0.05$)。**结论** HD-tDCS可显著改善慢性精神分裂症患者的精神症状及与小脑相关的神经网络活动。

【关键词】 精神分裂症; 静息态功能磁共振成像; 低频振幅; 功能连接; 高精度经颅直流电刺激

基金项目: 深圳市科技计划项目(JCYJ20210324135610029); 广东省高水平临床重点专科建设专项资金项目(SZGSP013)

临床试验注册: 中国临床试验注册中心(ChiCTR2000038436)

Effects of high-definition transcranial direct current stimulation on psychiatric symptoms and brain functional activity in patients with chronic schizophrenia Zhao Yanzhen, Zhong Lulian, Liu Xia, Cheng Guanxun

Medical College, Shantou University, Shantou 515041, China (Zhao YZ); Department of Radiology, Shenzhen Kangning Hospital & Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen 518000, China (Zhao YZ, Liu X); Department of Pharmacy, Shenzhen Kangning Hospital & Shenzhen Mental Health Center, Shenzhen 518000, China (Zhong LL); Department of Medical Imaging, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, China (Cheng GX)

Corresponding author: Cheng Guanxun, Email: chengguanxun@outlook.com

【Abstract】Objective To investigate the effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on psychiatric symptoms and brain functional activity in patients with chronic schizophrenia. **Methods** This study used a randomized, sham-controlled, double-blind design. A total of

65 patients with chronic schizophrenia were recruited at the Third People's Hospital of Foshan between January and June 2021 and were randomly assigned to the HD-tDCS group ($n=32$) and the sham group ($n=33$) in a 1 : 1 ratio using computer-generated randomization. After 10 days of intervention and the exclusion of those with detachment ($n=9$) or poor image quality ($n=11$), the subjects who finally completed the trial and were included in the analysis were 24 in HD-tDCS group and 21 in sham group. HD-tDCS group received HD-tDCS at 2 mA for 20 minutes, while sham group received only 30 seconds of sham stimulation. The patients' psychiatric symptoms were assessed by the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS), and their brain functional activity [amplitude of low frequency fluctuations (ALFF) and functional connectivity (FC)] was evaluated using resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). PANSS scores and imaging indicators were compared before and after intervention in each group, and the difference in PANSS scores and imaging indicators between the two groups before and after the intervention was compared. Partial correlation analysis was used to assess the correlation between post-intervention changes in psychiatric symptoms and changes in ALFF/FC. **Results** The positive symptom score [(13.5 ± 6.44) vs. (16.04 ± 7.51)], general psychiatric symptom score [(31.04 ± 9.09) vs. (35.04 ± 10.88)], and total symptom score [(59.96 ± 16.07) vs. (68.79 ± 23.51)] in HD-tDCS group decreased after intervention, and the differences were statistical ($t=2.25, 3.30, 3.13$; all $P < 0.05$). After intervention in HD-tDCS group, ALFF increased in the left posterior cerebellar lobe (CPL) [(-0.22 ± 0.21) vs. (-0.37 ± 0.14)], while FC enhancement was observed in the left CPL compared to itself [$0.42(0.37, 0.50)$ vs. $0.21(0.17, 0.27)$], left posterior cingulate cortex (PCC) [$0.23(0.19, 0.27)$ vs. $0.08(0.05, 0.10)$], and left hippocampus [$0.21(0.17, 0.25)$ vs. $0.06(0.05, 0.08)$], and the differences were statistical ($t=-5.27, -4.29, -4.29, -4.29$; all $P < 0.05$). Correlation analysis showed that in HD-tDCS group, the rate of change in FC between left CPL and left PCC before and after the intervention was positively correlated with the rate of change in general psychiatric symptom scores and total symptom scores, and the difference was statistically significant ($r=0.46, 0.48$; all $P < 0.05$). **Conclusions** HD-tDCS significantly improves psychiatric symptoms and cerebellar-related neural network activity in patients with chronic schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Resting-state functional magnetic resonance imaging; Amplitude of low frequency fluctuations; Functional connectivity; High-definition transcranial direct current stimulation

Fund programs: Science and Technology Plan Project of Shenzhen City (JCYJ20210324135610029); High-level Clinical Key Specialties Construction Fund Project of Guangdong Province (SZGSP013)

Trial registration: Chinese Clinical Trail Registry (ChiCTR2000038436)

精神分裂症是一种以幻觉、妄想为主要临床表现的慢性精神疾病,其症状的持续存在可对患者生活质量、社会交往及日常功能造成系统性损害^[1-3]。尽管传统的药物治疗在缓解精神病性症状方面具有一定疗效,但部分患者对治疗反应不佳,且疗效有限^[4-5],凸显了探索创新治疗手段的重要性。

高精度经颅直流电刺激(high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)作为一种新兴的非侵入性神经调控技术在减轻精神病性症状方面展现出潜在的疗效^[6-7]。HD-tDCS通过对特定脑区施加低强度电流来调节神经元活动并增强可塑性,与传统tDCS相比,其技术改进主要体现在电极布局的精确性上^[8-9]。HD-tDCS采用高密度小电极阵列,可精准刺激目标脑区,减少非靶区干扰,从而提高治疗的有效性和特异性^[8-9]。研究表明,HD-tDCS在治疗抑郁症等神经精神障碍方面具有一定的疗效^[10-11]。然而,目前针对HD-tDCS对慢性精神分裂症患者精神症状及脑活动的具体作用和潜在机制的研究仍较为有限,亟须进一步探索。本研究采用随机对照试验设计,使用PANSS评估精神症

状和静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI),重点评估HD-tDCS干预前后患者的精神症状、低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF)以及功能连接(functional connectivity, FC)变化,以揭示HD-tDCS潜在的神经调控机制。

一、对象与方法

1. 研究对象:本研究采用随机、伪刺激对照、双盲试验设计,并严格遵循CONSORT指南进行。选取2021年1—6月佛山市第三人民医院收治的65例慢性精神分裂症患者为研究对象,由2名不知晓研究方案的资深精神科医师分别独立完成诊断。纳入标准:年龄18~60岁;简易智力状态检查评分^[12]≥10分,右利手;符合DSM-5^[13]中慢性精神分裂症诊断标准的患者,且已连续使用稳定剂量的抗精神病药物至少2周。排除标准:伴有DSM-5诊断的其他精神疾病患者;患有神经系统疾病或严重躯体疾病;有颅脑外伤史;携带金属植入物;存在MRI或HD-tDCS禁忌证;头皮病变者;妊娠;无法提供干预前MRI扫描者以及存在严重头动者。本研究方案

获得深圳市康宁医院伦理委员会批准(编号: 2020-K019-01), 所有受试者均签署了知情同意书。

2. 方法: 人口学资料(年龄、性别、受教育年限、婚姻状况)由受试者本人提供, 并通过面对面访谈方式由研究人员统一记录, 以确保信息的准确性与一致性。根据受教育年限, 将受试者分为4组: 小学(≤ 6 年, 1分)、初中($> 6 \sim 9$ 年, 2分)、高中或中专($> 9 \sim 12$ 年, 3分)、本科及以上(> 12 年, 4分)^[14]。

本研究共纳入65例患者, 通过在线生成的区组随机序列(<http://www.randomization.com>)以1:1比例随机分配至HD-tDCS刺激组($n=32$)和伪刺激组($n=33$)。其中3例自行退出, 6例未进行干预后的MRI扫描, 另有11例因头动过大而被排除。最终, 共有45例患者纳入rs-fMRI数据分析, 其中刺激组24例、伪刺激组21例。以干预期为期10 d, 每位受试者每天接受1次为期20 min的脑刺激。干预前后分别采用PANSS进行评估, 获取阳性症状、阴性症状和一般精神病症状3个分量表的评分, 并计算总症状得分。同时, 在这2个对应的时间点分别进行rs-fMRI扫描, 以采集干预前后的脑功能影像数据。

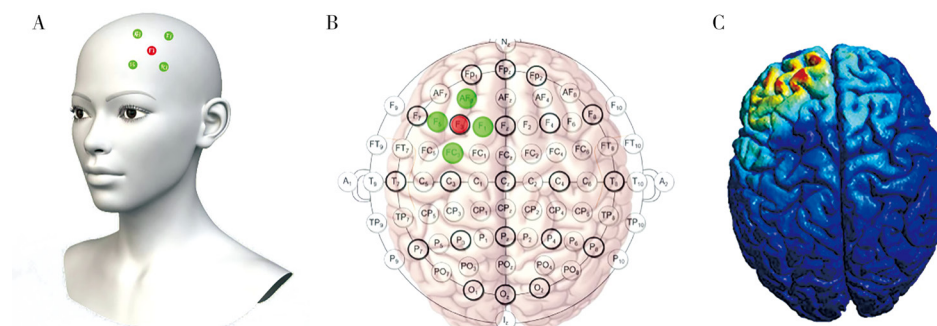
3. 脑刺激操作: 为精确定位目标脑区, 采用HD-Targets和HD-Explore™软件进行电极摆位设计与电场建模(图1)^[15]。在HD-tDCS刺激组中, 刺激电流强度设为2 mA, 持续20 min; 而伪刺激组仅接受30 s短暂刺激, 包括20 s的缓升和缓降过程, 其余时间关闭刺激。

4. 临床评估: 本研究使用PANSS评估患者精神症状^[16]。PANSS是精神分裂症领域广泛使用的临床评估工具, 主要用于衡量精神病性症状的严重程度, 涵盖阳性症状、阴性症状和一般精神病症状3个分量表, 共包含30个条目(阳性症状7项, 阴性症状7项, 一般精神病症状16项)。每个条目均采用7级评

分(1分=无症状, 7分=极重), 各分量表的得分分别为7~49分(阳性和阴性分量表)及16~112分(一般精神病症状分量表), 总分为30~210分。总症状评分即为3个分量表得分之和, 反映总体精神症状的严重程度。PANSS是目前精神分裂症研究中广泛使用的临床评估工具, 具备良好的结构效度和临床信效度。其中文版已在中国精神分裂症人群中被系统验证, 具有良好的内部一致性和重测信度^[17]。

5. 数据采集和处理: 本研究采用配备8通道相位阵列头部线圈的3.0T Signa GE MRI扫描仪(GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA)进行数据采集。rs-fMRI使用平面回波成像序列采集, 参数设置为: 重复时间=2 s, 回波时间=30 ms, 层厚=3.5 mm, 层间距=0.5 mm, 总层数为36层, 视野=240×240mm², 采集矩阵=64×64, 翻转角=90°, 共采集250个时间点的全脑数据。此外, 采集了高分辨率T₁加权结构像以供解剖学参考。本研究在MATLAB 2012b环境下, 利用DPABI工具箱对MRI数据进行预处理^[18]。进行了如下数据处理: (1)剔除前10个时间点; (2)时间层校正及头动校正; (3)空间标准化; (4)平滑; (5)去除头动参数、脑脊液信号和白质信号及线性趋势后; (6)滤波(0.01~0.08 Hz); (7)计算全脑ALFF; (8)将HD-tDCS干预后, ALFF发生显著变化的脑区作为种子点计算基于种子点的全脑FC。

6. 统计学方法: 采用MATLAB 2012b或R软件(版本4.3)进行统计学分析。使用Shapiro-Wilk检验对计量资料进行正态性检验。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示, 组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数、百分数(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率法。



注: A、B展示了电极的4×1环形排列配置: 中心阳极电极置于左侧背外侧前额叶皮层的F3位置(基于10-20脑电系统), 4个阴极电极分别位于AF3、F5、F1及FC3位置; C展示了基于皮层三维重建模型的相应电场分布; HD-tDCS高精度经颅直流电刺激

图1 HD-tDCS的电极配置与电场建模

干预前后连续变量的比较采用配对样本 *t* 检验或 Wilcoxon 符号秩检验。HD-tDCS 干预前后精神症状变化率与 ALFF 或 FC 变化率进行偏相关分析(控制年龄和性别)。本研究中,所有干预前后指标的变化率按以下方式计算:以干预前数值为基准,变化率=(干预后数值-干预前数值)/干预前数值 × 100%。影像学分析的统计显著性进行整体错误率(family-wise error, FWE)校正并设定显著性阈值为体素水平 $P < 0.005$ 、簇水平 $P < 0.05$, 且最小簇大小为 200 个体素。双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 人口统计学特征: HD-tDCS 刺激组和伪刺激组分别纳入 24 例和 21 例受试者。两组基线年龄、性别、教育水平与婚姻状况比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。两组 PANSS 总症状评分($P=0.049$)及 FC(L.CPL-L.Hipp)、FC(L.CPL-L.PCC) 比较,差异有统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2. HD-tDCS 干预对精神病性症状的影响: 刺激组, HD-tDCS 干预后,患者阳性症状、一般精神病症状及总症状评分下降,干预前后比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。伪刺激组的阳性症状、阴性症状、一般精神病症状及总症状评分干预前后比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。

3. 干预对脑神经活动的影响: 在 HD-tDCS 刺激组中,干预后左侧小脑后叶(cerebellar posterior lobe, CPL)的 ALFF 值较干预前显著升高($P < 0.05$, FWE 校正; 见表 2、图 2)。以左侧 CPL 作为种子点的全脑功能连接的分析中发现,干预后左侧 CPL 与左侧 CPL 的 FC 显著增强,左侧 CPL 与左侧后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)以及左侧 CPL 与左侧海马之间的 FC 显著增强($P < 0.05$, FWE 校正; 见表 2、图 2)。伪刺激组中,干预前后未观察到左侧 CPL 的 ALFF 值(表 2; $P > 0.05$) 或其与左侧小脑、海马、左侧 PCC 脑区的 FC 的显著变化(表 2; 均 $P > 0.05$, FWE 校正)。

4. 相关性分析: 在刺激组中, HD-tDCS 干预前后,左侧 CPL 与左侧 PCC 之间的 FC 变化率与一般精神病症状量表评分变化率($r=0.46$, $P=0.03$)和总症状评分变化率($r=0.48$, $P=0.03$)呈显著正相关。

5. 刺激组与伪刺激组干预效果的比较: 结果显示, HD-tDCS 刺激组 PANSS 3 个分量表得分及总症状得分的差值比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); 干预前后影像指标的差值比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$), 见表 3。

讨论 本研究在慢性精神分裂症患者中观察了 HD-tDCS 干预对精神症状与大脑神经活动的影响,

表 1 慢性精神分裂症患者基线人口统计学特征

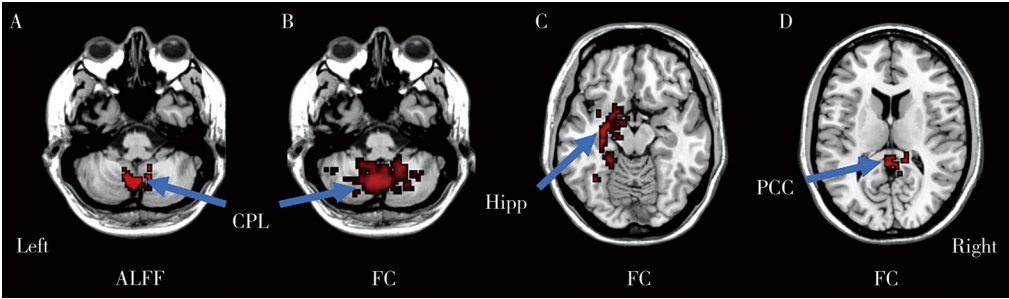
项目	刺激组($n=24$)	伪刺激组($n=21$)	$t/\chi^2/U$ 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	39.67 $\pm$ 9.99	41.67 $\pm$ 9.30	-0.70	0.49
性别[例(%)]				
男	13(54)	12(57)	0.04	0.84
女	11(46)	9(43)		
受教育年限[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	3.00(2.00, 3.00)	3.00(2.00, 3.00)	302.0	0.23
婚姻状况[例(%)]				
未婚	15(62)	13(62)	-	0.83 ^a
已婚	6(25)	4(19)		
离异	3(12)	4(19)		
PANSS(分)				
阳性症状[$M(P_{25}, P_{75})$]	14.00(12.75, 17.25)	18.00(12.00, 22.00)	195.5	0.20
阴性症状($\bar{x} \pm s$)	17.71 $\pm$ 7.48	21.86 $\pm$ 6.37	-2.01	0.05
一般精神病量表($\bar{x} \pm s$)	35.04 $\pm$ 10.88	38.05 $\pm$ 8.65	-1.03	0.31
总症状[$M(P_{25}, P_{75})$]	65.00(52.75, 77.00)	72.00(66.00, 97.00)	165.0	< 0.05
影像学指标				
ALFF(L.CPL)($\bar{x} \pm s$)	-0.37 $\pm$ 0.14	-0.28 $\pm$ 0.17	-1.86	0.07
FC(L.CPL-L.CPL) [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.21(0.17, 0.27)	0.25(0.23, 0.29)	178.0	0.10
FC(L.CPL-L.Hipp) [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.06(0.05, 0.08)	0.25(0.23, 0.29)	6.0	< 0.01
FC(L.CPL-L.PCC) [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.08(0.05, 0.10)	0.10(0.09, 0.12)	157.0	0.03

注: PANSS 阳性与阴性症状量表; ALFF 低频振幅; L 左侧; CPL 小脑后叶; FC 功能连接; Hipp 海马; PCC 后扣带回; ^a采用 Fisher 精确概率法

表2 HD-tDCS 刺激组和伪刺激组干预前后精神病性症状及影像学指标的变化

组别	例数	PANSS(分, $\bar{x} \pm s$)				影像学指标			
		阳性症状	阴性症状	一般精神病症状	总症状	ALFF(L.CPL) ($\bar{x} \pm s$)	FC(L.CPL-L. CPL) [$M(P_{25}, P_{75})$]	FC(L.CPL-L. Hipp) [$M(P_{25}, P_{75})$]	FC(L.CPL-L. PCC) [$M(P_{25}, P_{75})$]
刺激组	24								
HD-tDCS 干预前		16.04 $\pm$ 7.51	17.71 $\pm$ 7.48	35.04 $\pm$ 10.88	68.79 $\pm$ 23.51	-0.37 $\pm$ 0.14	0.21(0.17, 0.27)	0.06(0.05, 0.08)	0.08(0.05, 0.10)
HD-tDCS 干预后		13.50 $\pm$ 6.44	16.62 $\pm$ 6.43	31.04 $\pm$ 9.09	59.96 $\pm$ 16.07	-0.22 $\pm$ 0.21	0.42(0.37, 0.50)	0.21(0.17, 0.25)	0.23(0.19, 0.27)
t/Z 值		2.25	1.27	3.30	3.13	-5.27	-4.29	-4.29	-4.29
P 值		0.03	0.22	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01
伪刺激组	21								
HD-tDCS 干预前		18.29 $\pm$ 7.44	21.86 $\pm$ 6.37	38.05 $\pm$ 8.65	78.19 $\pm$ 18.18	-0.28 $\pm$ 0.17	0.26 $\pm$ 0.07	0.14 $\pm$ 0.07	0.11 $\pm$ 0.04
HD-tDCS 干预后		17.05 $\pm$ 8.05	21.76 $\pm$ 5.37	37.29 $\pm$ 10.93	76.10 $\pm$ 21.47	-0.33 $\pm$ 0.16	0.28 $\pm$ 0.11	0.18 $\pm$ 0.11	0.14 $\pm$ 0.07
t 值		1.05	0.08	0.40	0.62	1.31	-0.93	-1.76	-1.58
P 值		0.31	0.94	0.69	0.54	0.20	0.36	0.09	0.13

注: HD-tDCS 高精度经颅直流电刺激; PANSS 阳性与阴性症状量表; ALFF 低频振幅; L 左侧; CPL 小脑后叶; FC 功能连接; Hipp 海马; PCC 后扣带回



注: 红色标记的脑区表示干预后与基线比较, ALFF 或 FC 值显著升高($P < 0.05$, 经过 Family-Wise Error 校正); 图 A、B 中箭头指示小脑后叶(CPL)在 ALFF(A) 和 FC(B) 2 个指标上均表现出显著增强; 图 C 箭头指示海马(Hipp)的功能连接显著增强; 图 D 箭头指示后扣带回(PCC)的功能连接增强; HD-tDCS 高精度经颅直流电刺激; ALFF 低频振幅; FC 功能连接; Left/Right 左侧/右侧

图2 HD-tDCS 干预前后 ALFF 和 FC 的显著变化图示

表3 HD-tDCS 刺激组与伪刺激组干预前后精神病性症状得分及影像学指标差值的比较

组别	例数	PANSS(分, $\bar{x} \pm s$)				影像学指标			
		阳性症状	阴性症状	一般精神病症状	总症状	ALFF(L.CPL) ($\bar{x} \pm s$)	FC(L.CPL-L.CPL) [$M(P_{25}, P_{75})$]	FC(L.CPL-L.Hipp) ($\bar{x} \pm s$)	FC(L.CPL-L.PCC) ($\bar{x} \pm s$)
刺激组	24	-2.54 $\pm$ 5.53	-1.08 $\pm$ 4.18	-4.00 $\pm$ 5.93	-8.83 $\pm$ 13.82	-0.15 $\pm$ 0.14	-0.22(-0.27, -0.14)	-0.15 $\pm$ 0.09	-0.15 $\pm$ 0.10
伪刺激组	21	-1.24 $\pm$ 5.41	-0.10 $\pm$ 5.29	-0.76 $\pm$ 8.63	-2.10 $\pm$ 15.54	0.05 $\pm$ 0.17	-0.02(-0.11, 0.05)	-0.04 $\pm$ 0.12	-0.03 $\pm$ 0.08
t/U 值		-0.80	-0.69	-1.45	-1.53	-4.25	53.00	-3.36	-4.69
P 值		0.43	0.50	0.16	0.13	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注: HD-tDCS 高精度经颅直流电刺激; PANSS 阳性与阴性症状量表; ALFF 低频振幅; L 左侧; CPL 小脑后叶; FC 功能连接; Hipp 海马; PCC 后扣带回

主要发现如下: (1)HD-tDCS 干预可显著改善患者的精神症状; (2)HD-tDCS 干预后左侧 CPL 的 ALFF 显著升高, 小脑内部的功能连接以及左侧 CPL 与左侧 PCC 及左侧海马之间的 FC 也显著增强; 而且, CPL 与 PCC 的 FC 增强与精神症状的改善显著相关。这些结果表明, HD-tDCS 可能通过调节小脑特定区域的神经活动, 促进精神症状的改善, 为其在慢性精神分裂症的干预治疗中提供了新的证据支持。

本研究结果显示, 连续 10 d 的 HD-tDCS 干预能明显改善精神分裂症患者的临床症状, 即阳性症状、一般精神病症状及总症状评分均有下降。既往研究也发现 tDCS 可缓解精神分裂症的核心症状^[19]。这些结果提示 HD-tDCS 在改善精神病性症状方面可能具有一定干预潜力, 但考虑到干预时长较短, 相关结果仍需结合长期疗效与更大样本进一步验证, 为其在精神分裂症治疗中的应用前景提供了初步支持。

此外,本研究发现,HD-tDCS对大脑神经元活动具有明显的调控作用,尤其在小脑后部区域表现突出,即干预后该区域的ALFF值显著升高。已有研究指出,小脑中存在高表达的精神分裂症易感基因^[20]。鉴于小脑在精神分裂症中可能的关键作用,尤其体现在对非运动功能的调控^[21-22],可以推测HD-tDCS可能有助于加强精神分裂症患者对非运动功能的加工。

基于左侧CPL为种子点的FC分析显示,小脑内部的功能连接增强,同时小脑与海马、PCC等脑区之间的连接也有所提高。海马与PCC在情景记忆、情绪加工以及自我参照思维等方面发挥重要作用,而这些功能在精神分裂症患者中常受到干扰。例如,小脑与海马之间的交互有力地支持了“小脑调控可促进记忆加工”的假设,而小脑与PCC的功能连接增强则提示其可能对情绪调节产生影响^[23-25]。此外,小脑在精神分裂症的认知与精神病性症状中同样扮演关键角色^[26-27],这一观点也从侧面印证了本研究的发现。

本研究还发现左侧CPL与PCC之间的FC变化率与一般精神症状量表评分和总症状评分的改善呈正相关。已有研究表明,前额叶皮质(包括DLPFC)与小脑在解剖结构与功能上均存在关联^[28-31],这为本研究观察到的脑活动变化与临床疗效之间的联系提供了依据,也提示当DLPFC接受HD-tDCS干预后,可能会驱动与小脑相关的神经环路变化,从而改善精神症状。虽然ALFF的变化并未与症状改善直接相关,但CPL相关功能连接的改变进一步凸显了小脑在精神分裂症非运动功能调控中的作用^[27]。这些结果表明,HD-tDCS通过影响小脑回路在治疗精神分裂症方面具有一定潜力,但仍需更多研究来阐明其具体作用机制。

尽管刺激组在精神症状方面的改善(即干预前后症状评分的差值)未显著优于伪刺激组,但在干预前后脑影像学指标的变化方面,HD-tDCS组表现出明显的神经调控效应。这一现象提示,脑功能指标有助于识别对刺激更为敏感的神经回路,为优化参数设定和筛选治疗反应性个体提供参考。

本研究存在一定局限性:样本量相对较小以及缺少对更长时程的随访评估。此外,本研究中,尽管刺激组与伪刺激组在PANSS总症状评分及部分功能连接指标上存在一定的基线差异(P 值分别为0.049、 <0.01 和0.03),但这些差异幅度有限,且主要结论基于干预前后差值及变化率的比较,避免了

基线差异对结果的直接干扰。因此,这些不平衡对主要发现的影响相对有限。然而,这提示后续研究应扩大样本量及进行长期纵向随访研究,以进一步验证结论的稳健性。

综上所述,HD-tDCS干预对慢性精神分裂症患者的神经精神症状以及大脑激活模式均产生了显著影响。小脑相关神经回路,尤其是小脑后叶与后扣带回之间的功能连接变化,与精神症状的改善显著相关。这提示HD-tDCS所引发的小脑激活改变可能在上述改善中发挥关键作用,也从病理生理学角度进一步佐证了小脑功能障碍在精神分裂症中的重要作用。

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 论文撰写、成像数据分析为赵延震、钟璐莲、成官迅,图像数据分析和图形设计为赵延震、钟璐莲、刘霞,研究的概念设计、论文指导及审校为成官迅

参 考 文 献

- [1] Carpenter WT Jr, Buchanan RW. Schizophrenia[J]. N Engl J Med, 1994, 330(10): 681-690. DOI: 10.1056/nejm199403103301006.
- [2] Solmi M, Seitidis G, Mavridis D, et al. Incidence, prevalence, and global burden of schizophrenia - data, with critical appraisal, from the Global Burden of Disease (GBD) 2019 [J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(12): 5319-5327. DOI: 10.1038/s41380-023-02138-4.
- [3] Fulford D, Holt DJ. Social withdrawal, loneliness, and health in schizophrenia: psychological and neural mechanisms[J]. Schizophr Bull, 2023, 49(5): 1138-1149. DOI: 10.1093/schbul/sbad099.
- [4] Howes OD, Bukala BR, Beck K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments[J]. Nat Rev Neurol, 2024, 20(1): 22-35. DOI: 10.1038/s41582-023-00904-0.
- [5] Azargoonjahromi A. Current findings and potential mechanisms of KarXT (Xanomeline-Trospium) in schizophrenia treatment[J]. Clin Drug Investig, 2024, 44(7): 471-493. DOI: 10.1007/s40261-024-01377-9.
- [6] Müller D, Habel U, Brodtkin ES, et al. High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) for the enhancement of working memory - A systematic review and meta-analysis of healthy adults[J]. Brain Stimul, 2022, 15(6): 1475-1485. DOI: 10.1016/j.brs.2022.11.001.
- [7] Rezakhani S, Amiri M, Hassani A, et al. Anodal HD-tDCS on the dominant anterior temporal lobe and dorsolateral prefrontal cortex: clinical results in patients with mild cognitive impairment[J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1): 27. DOI: 10.1186/s13195-023-01370-y.
- [8] Masina F, Arcara G, Galletti E, et al. Neurophysiological and behavioural effects of conventional and high definition tDCS[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 7659. DOI: 10.1038/s41598-021-87371-z.

- [9] Breitling C, Zaehle T, Dannhauer M, et al. Comparison between conventional and HD-tDCS of the right inferior frontal gyrus in children and adolescents with ADHD[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(5): 1146-1154. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.12.412.
- [10] Ngan STJ, Chan LK, Chan WC, et al. High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) as augmentation therapy in late-life depression (LLD) with suboptimal response to treatment-a study protocol for a double-blinded randomized sham-controlled trial[J]. Trials, 2022, 23(1): 914. DOI: 10.1186/s13063-022-06855-z.
- [11] Andrade SM, Cecília de Araújo Silvestre M, de França EÉT, et al. Efficacy and safety of HD-tDCS and respiratory rehabilitation for critically ill patients with COVID-19 The HD-RECOVERY randomized clinical trial[J]. Brain Stimul, 2022, 15(3): 780-788. DOI: 10.1016/j.brs.2022.05.006.
- [12] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- [13] Battle DE. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM) [J]. Coda, 2013, 25(2): 191-192. DOI: 10.1590/s2317-17822013000200017.
- [14] Lu J, Wu C, Zhang X, et al. Educational inequalities in mortality and their mediators among generations across four decades: nationwide, population based, prospective cohort study based on the ChinaHEART project[J]. BMJ, 2023, 382: e073749. DOI: 10.1136/bmj-2022-073749.
- [15] Dmochowski JP, Datta A, Bikson M, et al. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target[J]. J Neural Eng, 2011, 8(4): 046011. DOI: 10.1088/1741-2560/8/4/046011.
- [16] Wallwork RS, Fortgang R, Hashimoto R, et al. Searching for a consensus five-factor model of the Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2012, 137(1/3): 246-250. DOI: 10.1016/j.schres.2012.01.031.
- [17] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS, 中文版)的信、效度研究[J]. 中国心理卫生杂志, 2004, (1): 45-47. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-6729.2004.01.016.
- [18] Yan CG, Wang XD, Zuo XN, et al. DPABI: Data processing & analysis for (resting-state) brain imaging[J]. Neuroinformatics, 2016, 14(3): 339-351. DOI: 10.1007/s12021-016-9299-4.
- [19] Cheng P, Louie L, Wong YL, et al. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on clinical symptoms in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Asian J Psychiatr, 2020, 53: 102392. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102392.
- [20] Schmitt A, Koschel J, Zink M, et al. Gene expression of NMDA receptor subunits in the cerebellum of elderly patients with schizophrenia[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2010, 260(2): 101-111. DOI: 10.1007/s00406-009-0017-1.
- [21] Martin P, Albers M. Cerebellum and schizophrenia: a selective review[J]. Schizophr Bull, 1995, 21(2): 241-250. DOI: 10.1093/schbul/21.2.241.
- [22] Picard H, Amado I, Mouchet-Mages S, et al. The role of the cerebellum in schizophrenia: an update of clinical, cognitive, and functional evidences[J]. Schizophr Bull, 2008, 34(1): 155-172. DOI: 10.1093/schbul/sbm049.
- [23] Yonelinas A, Hawkins C, Abovian A, et al. The role of recollection, familiarity, and the hippocampus in episodic and working memory[J]. Neuropsychologia, 2024, 193: 108777. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2023.108777.
- [24] Vogt BA. Submodalities of emotion in the context of cingulate subregions[J]. Cortex, 2014, 59: 197-202. DOI: 10.1016/j.cortex.2014.04.002.
- [25] Larivière S, Lavigne KM, Woodward TS, et al. Altered functional connectivity in brain networks underlying self-referential processing in delusions of reference in schizophrenia[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2017, 263: 32-43. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.03.005.
- [26] Moberget T, Ivry RB. Prediction, psychosis, and the cerebellum[J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2019, 4(9): 820-831. DOI: 10.1016/j.bpsc.2019.06.001.
- [27] Cao H, Cannon TD. Cerebellar dysfunction and schizophrenia: from "cognitive dysmetria" to a potential therapeutic target[J]. Am J Psychiatry, 2019, 176(7): 498-500. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19050480.
- [28] Watson TC, Becker N, Apps R, et al. Back to front: cerebellar connections and interactions with the prefrontal cortex[J]. Front Syst Neurosci, 2014, 8: 4. DOI: 10.3389/fnsys.2014.00004.
- [29] Krienen FM, Buckner RL. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity[J]. Cereb Cortex, 2009, 19(10): 2485-2497. DOI: 10.1093/cercor/bhp135.
- [30] Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate[J]. J Neurosci, 2001, 21(2): 700-712. DOI: 10.1523/jneurosci.21-02-00700.2001.
- [31] Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate[J]. J Neurosci, 2003, 23(23): 8432-8444. DOI: 10.1523/jneurosci.23-23-08432.2003.

(收稿日期: 2025-02-10)

(本文编辑: 王影)