

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.014
文章编号: 1005-8982(2020)12-0083-05

不同频率重复经颅磁刺激对精神分裂症患者 性激素水平及认知功能的影响*

吕伟, 李美花

(温州医科大学附属康宁医院 精神科, 浙江 温州 325000)

摘要: 目的 探讨不同频率重复经颅磁刺激对精神分裂症患者血清泌乳素(PRL)水平及认知功能的影响, 为临床精神分裂症的治疗提供依据。**方法** 选取2017年11月—2019年9月在温州医科大学附属康宁医院就诊的精神分裂症患者200例作为实验组, 并根据随机数字表法分为A组和B组, 每组100例。A组给予低频重复经颅磁刺激, B组给予高频重复经颅磁刺激。选取同期健康体检者100例作为对照组。采用放射免疫法测定PRL水平; 采用阳性和阴性症状量表(PANSS)评估精神症状; 采用重复性成套神经心理状态量表(RBANS)评估认知功能。**结果** 与对照组比较, 实验组血清PRL水平和PANSS阳性症状分、阴性症状分及总分较高($P < 0.05$); 而RBANS评分较低($P < 0.05$)。精神分裂症患者血清PRL水平与RBANS评分呈正相关($r = 0.514, P = 0.000$); 而与PANSS阳性症状分、阴性症状分及总分呈负相关($r = -0.462, -0.501$ 和 -0.487 , 均 $P = 0.000$)。与A组比较, B组治疗前后血清PRL、PANSS及PANSS阴性症状分的差值较高; 而PANSS阳性症状分的差值较低($P < 0.05$)。**结论** 高频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症降低血清PRL水平, 改善RBANS评分和PANSS阴性症状分的效果优于低频重复经颅磁刺激; 但改善PANSS阳性症状分的效果不如低频重复经颅磁刺激。

关键词: 精神分裂症; 精神分裂症和具有精神病特征的障碍; 经颅磁刺激; 认知障碍

中图分类号: R749.3

文献标识码: A

Effects of transcranial magnetic stimulation with different frequencies on sex hormone level and cognitive function in patients with schizophrenia*

Wei Lü, Mei-hua Li

(Department of Psychiatry, Kangning Hospital, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of repeated transcranial magnetic stimulation on serum prolactin (PRL) level and cognitive function in patients with schizophrenia in order to provide evidence for the treatment of clinical schizophrenia. **Methods** Totally 200 cases of schizophrenia in Kangning Hospital, Wenzhou Medical University were selected as schizophrenia group (test group), and were divided into A group and B group accorded to random number method, 100 cases in each group. Patients in A group were given low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. Patients in B group were given high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. At the same time, 100 healthy subjects were selected as control group. The PRL level was determined by radioimmunoassay. Psychiatric symptoms were assessed using the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS). Cognitive functions were assessed using a repetitive set of neuropsychological status tests (RBANS). **Results** Compared with control group, serum PRL levels in test group were increased ($P < 0.05$),

收稿日期: 2019-12-20

* 基金项目: 温州市2017年公益性科技计划项目(No: Y20170374)

RBANS scores were decreased ($P < 0.05$), PANSS positive symptoms scores, negative symptom scores and total scores were increased ($P < 0.05$). Serum PRL levels in patients with schizophrenia were positively correlated with RBANS scores ($r = 0.514, P = 0.000$), and negatively correlated with PANSS positive symptoms, negative symptom scores and total scores ($r = -0.462, -0.501$ and 0.487 , all $P = 0.000$). Compared with group A, the difference of serum PRL level, the difference of PANSS score and the difference of PANSS negative symptoms before and after treatment in group B were increased ($P < 0.05$), and the difference of PANSS positive symptoms in group B was decreased ($P < 0.05$). **Conclusions** Compared with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, the effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia reduces serum PRL levels, improves RBANS scores and PANSS-negative symptom scores more significantly, but the improvements of PANSS-positive symptom scores were not as effective as low-frequency repeats.

Keywords: schizophrenia, schizophrenia and insanity disorders; transcranial magnetic stimulation; cognitive dysfunction

精神分裂症为精神疾病之一, 对患者的生活质量和社会功能造成严重影响, 尤其是认知功能损害和阴性症状对患者的影响更为显著^[1]。有研究发现, 前额叶多巴胺功能下降与患者认知功能缺陷关系密切, 多巴胺水平和下丘脑-垂体-性腺轴的关系密切, 影响性激素水平变化^[2]。目前, 抗精神分裂症的治疗以药物治疗为主, 但即使服用药物治疗, 仍有一部分患者认知功能无明显改善并存在认知功能障碍持续存在的现象。重复经颅磁刺激作为一种安全无创的物理治疗方法, 在精神分裂症的治疗中应用广泛, 并取得较好的效果^[3-4]。但不同频率重复经颅磁刺激是否可通过影响精神分裂症患者性激素水平而发挥治疗作用尚需进行研究。本文对不同频率重复经颅磁刺激对精神分裂症患者性激素水平、精神症状及认知功能改善情况进行研究, 探讨不同频率重复经颅磁刺激是否通过影响性激素水平而发挥对精神分裂症的治疗作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 11 月—2019 年 9 月在温州医科大学附属康宁医院就诊的精神分裂症患者 200 例作为实验组, 并根据随机数字表法分为 A 组和 B 组, 每组 100 例。A 组给予低频重复经颅磁刺激, B 组给予高频重复经颅磁刺激。选取同期健康体检者 100 例作为对照组。A 组男性 48 例, 女性 52 例; 年龄 (35.46 ± 3.17) 岁。B 组男性 46 例, 女性 54 例; 年龄 (35.87 ± 3.22) 岁。对照组男性 51 例, 女性 49 例; 年龄 (35.71 ± 3.42) 岁。纳入标准: ①实验组为首发精神分裂症; ②对照组身体健康, 无精神分裂症家族史; ③两组 1 个月内无重大创伤事件、无输血史。排除标准: ①神经系统疾病;

②其他精神疾病、脑外伤等疾病; ③酗酒或药物滥用史; ④严重贫血、内分泌疾病及血液系统疾病; ⑤入组前 3 个月用过电休克治疗; ⑥妊娠期或哺乳期女性。本研究通过医院伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。3 组年龄、性别比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 药物治疗 实验组入院后给予阿立哌唑口崩片 (商品名: 博思清, 成都康弘药业集团股份有限公司, 规格: $5 \text{ mg} \times 20$ 粒, 批号: 171015、171114、180204、180307、160801) 单一药物治疗。起始剂量 10 mg/d , 根据治疗情况, 2 周内逐渐增加到稳定剂量 $10 \sim 30 \text{ mg/d}$ 。研究期间不得使用其他抗精神病药物治疗。如患者有睡眠障碍, 酌情给予右佐匹克隆片 (商品名: 文飞, 江苏天士力帝益药业有限公司, 规格: $3 \text{ mg} \times 7$ 粒, 批号: 20170822、20171010、201712261、201802242、201805111) $1 \sim 3 \text{ mg/d}$, 口服。

1.2.2 重复经颅磁刺激治疗 采用 YRDCCY-I 型经颅磁刺激仪 (武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司), 8 字形线圈, 进行重复经颅磁刺激治疗。A 组进行低频重复经颅磁刺激治疗: 选择右侧前额叶为刺激部位, 线圈与颅骨平行放置, 刺激频率为 1 Hz , 刺激强度为 100% 运动阈值, 每串刺激 1 s , 间歇 3 s , 治疗 20 min ; B 组进行高频重复经颅磁刺激治疗: 选择左侧前额叶为刺激部位, 线圈与颅骨平行放置, 刺激频率为 10 Hz , 刺激强度为 100% 运动阈值, 每串刺激 1 s , 间歇 11 s , 治疗 20 min 。治疗 5 次/周, 连续治疗 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 血清泌乳素 (Prolactin, PRL) 水平测定 采集实验组治疗前后、对照组体检当天外周静脉血,

3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 采用放射免疫法测定 PRL 水平 (试剂和仪器购自美国罗氏 Cobas 公司), 由同 1 名检测人员检测完成。

1.3.2 采用阳性和阴性症状量表 (positive and negative symptoms scale, PANSS) 评估精神症状 实验组于治疗前后、对照组于体检当天进行 PANSS 量表测试。PANSS 量表共 30 项, 每项分值 1 ~ 7 分: 阳性量表共 7 项, 得分 7 ~ 49 分; 阴性量表共 7 项, 得分 7 ~ 49 分; 一般精神病量表共 16 项, 得分 16 ~ 112 分。总分 30 ~ 210 分, 量表评定由 2 名高年资心理学专业人员完成。

1.3.3 采用重复性成套神经心理状态量表 (repeatable battery for the assessment of neuropsychological status, RBANS) 评估认知功能 实验组于治疗前后、对照组于体检当天进行 RBANS 量表测试。RBANS 量表共有 12 个条目 5 个因子 (即刻记忆、空间结构、言语

功能、注意力及延迟记忆), 每个因子原始分均转换为标准分 100 分, 总分为 5 个因子标准分之总和。量表评定由 2 名高年资心理学专业人员完成。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 相关性分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 PRL 水平、RBANS 和 PANSS 评分比较

两组血清 PRL 水平、RBANS 和 PANSS 评分比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 实验组血清 PRL 水平和 PANSS 阳性症状分、阴性症状分及总分较高; 而 RBANS 评分较低 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 对照组和实验组血清 PRL 水平、RBANS 和 PANSS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PRL/ (ng/ml)	RBANS 评分	PANSS		
				阳性症状分	阴性症状分	总分
对照组	100	12.56 \pm 3.47	487.16 \pm 8.61	8.21 \pm 0.94	8.54 \pm 1.02	35.16 \pm 1.23
实验组	200	26.51 \pm 3.62	374.54 \pm 15.97	21.43 \pm 6.02	22.04 \pm 5.76	84.26 \pm 8.61
t 值		31.897	65.860	21.810	23.237	56.692
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 精神分裂症患者血清 PRL 水平与 RBANS 和 PANSS 评分的相关性

精神分裂症患者血清 PRL 水平与 RBANS 评分呈正相关 ($P < 0.05$); 而与 PANSS 阳性症状分、阴性症状分及总分呈负相关 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 A 组与 B 组治疗前后血清 PRL 和 PANSS 评分的差值比较

A 组与 B 组治疗前后血清 PRL 和 PANSS 评分的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组治疗前后的变化幅度更大。见表 3。

2.4 A 组与 B 组治疗前后 PANSS 评分的差值比较

A 组与 B 组治疗前后 PANSS 阳性症状分和阴性症状分的差值比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), B 组 PANSS 阳性症状分差值较低; PANSS 阴性症状分差值较高 ($P < 0.05$)。两组治疗前后 PANSS 总分的差值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 精神分裂症患者 RBANS 和 PANSS 评分与血清 PRL 水平的相关性

指标	r 值	P 值
RBANS 评分	0.514	0.000
PANSS 评分		
阳性症状分	-0.462	0.000
阴性症状分	-0.501	0.000
总分	-0.487	0.000

表 3 A 组与 B 组治疗前后血清 PRL、PANSS 评分的差值比较 ($n=100, \bar{x} \pm s$)

组别	PRL/ (ng/ml)	PANSS 评分
A 组	7.12 \pm 0.84	-78.91 \pm 6.35
B 组	8.87 \pm 0.78	-98.16 \pm 7.03
t 值	15.267	20.320
P 值	0.000	0.000

表 4 A 组与 B 组治疗前后 PANSS 评分的差值比较

(n=100, $\bar{x} \pm s$)

组别	阳性症状分	阴性症状分	总分
A 组	7.83 ± 0.91	6.65 ± 0.81	21.64 ± 7.15
B 组	3.75 ± 0.84	9.13 ± 0.94	23.05 ± 7.24
t 值	32.945	19.986	1.386
P 值	0.000	0.000	0.167

3 讨论

精神分裂症作为一种慢性疾病,致残率比较高。精神分裂症的发病机制复杂,其中多巴胺假说认为多巴胺通路主要与幻觉、妄想等阳性症状关系密切,多巴胺可影响性激素的合成和释放,性激素水平的变化反过来影响多巴胺水平,从而引起一系列精神症状^[5-6]。近年来越来越多的研究发现,下丘脑-垂体-性腺轴功能失调在精神分裂症患者的发病中发挥重要作用^[7]。性激素水平变化与精神分裂症患者的认知功能关系密切,BRATEK 等^[8]的一项临床研究发现,精神分裂症患者血清 RPL 水平与认知功能呈负相关。袁秀霞等^[9]研究发现,精神分裂症患者血清 PRL 水平与 PANSS 评分关系密切。本研究发现,精神分裂症患者血清 PRL 水平升高, RBANS 评分降低, PANSS 阳性症状分、阴性症状分、总分均升高;精神分裂症患者血清 PRL 水平与 PANSS 评分呈正相关,与 PANSS 阳性症状分、阴性症状分、总分呈负相关。表明精神分裂症患者存在性激素水平异常、精神状态异常和认知功能障碍。性激素水平与患者精神状态和认知功能关系密切,性激素水平在精神分裂症的发病中发挥重要作用,其机制可能为精神分裂症患者多巴胺水平异常,多巴胺水平影响性腺轴,从而影响性激素水平;导致 PRL 水平升高, PRL 水平升高反过来影响多巴胺,引起患者精神症状异常和认知功能障碍。

精神分裂症的治疗手段主要为药物治疗以及电休克治疗等。药物治疗起效慢,常需要 >2 周才可起效。虽然新型的抗精神病药物在精神分裂症的治疗中取得较大的进步,但仍有部分患者治疗无效,或者因治疗时间长、费用贵及副作用大等无法进行有效治疗^[10-11]。电休克治疗虽治疗效果较好,但其需要麻醉,操作复杂及副作用大,难以被患者接受^[12]。重复经颅磁刺激为一种新技术,根据刺激频率大小分为低频重复经颅磁刺激和高频重复经颅磁刺激^[13]。有研究发

现,低频和高频刺激对大脑皮质神经细胞的作用是完全相反的,低频重复经颅磁刺激可抑制皮质产生兴奋,而高频重复经颅磁刺激促使皮质产生兴奋^[14-15]。低频和高频重复经颅磁刺激虽作用机制不同,但对精神分裂症均有治疗效果,可改善精神分裂症患者的认知功能。桂燕等^[16]研究发现,低频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症疗效显著,可降低精神分裂症患者 PANSS 阳性症状评分、阴性症状评分和总分,提高 RBANS 评分。李朝晖等^[17]研究发现,高频重复经颅磁刺激可改善精神分裂症患者 PANSS 的阴性症状评分,改善患者认知功能。本文研究发现, B 组治疗前后血清 PRL 和 PANSS 评分的变化幅度大于 A 组。可见低频重复经颅磁刺激和高频重复经颅磁刺激均可降低精神分裂症患者血清 PRL 水平,改善患者精神症状和认知功能,但 B 组降低血清 PRL 水平、改善 PANSS 阴性症状评分和 RBANS 评分的效果优于 A 组, A 组改善 PANSS 评分阳性评分的效果优于 B 组。分析可能与下列因素有关:低频刺激具有 2 ~ 3 cm 的穿透深度和 0.5 ~ 1.0 cm 的空间分辨率,对患者局部神经元有易化作用;低频刺激可减少刺激区域的皮质兴奋性,降低脑区活动。对于其具体机制尚需做进一步的研究验证。

综上所述,低频重复经颅磁刺激和高频重复经颅磁刺激均可改善精神分裂症患者精神症状和认知功能,其机制可能与降低血清 PRL 水平有关。高频重复经颅磁刺激降低改善 PANSS 阴性症状评分和 RBANS 评分的效果更显著,低频组改善 RBANS 评分阳性评分的效果更显著,临床可根据患者情况选择个体化的重复经颅磁刺激方法。

参 考 文 献:

- [1] VITA A, BARLATI S. Recovery from schizophrenia: is it possible[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2018, 31(3): 246-255.
- [2] JIANG X J, WU F X, ZHANG J P, et al. Effects of risperidone and aripiprazole on serum levels of prolactin, testosterone and estradiol in female patients with schizophrenia[J]. *Drug Res (Stuttg)*, 2018, 68(7): 410-414.
- [3] LIN X D, CHEN X S, CHEN C, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on event-related potentials in schizophrenia[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131(3): 301-306.
- [4] KOUTSOULERIS N, WOBROCK T, GUSE B, et al. Predicting response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia using structural magnetic resonance imaging:

- a multisite machine learning analysis[J]. *Schizophr Bull*, 2018, 44(5): 1021-1034.
- [5] MARTÍN J C, ACUÑA M J, LABRADOR J, et al. Sexual dysfunction factors in patients with schizophrenia treated with second generation antipsychotics: not only prolactin[J]. *Actas Esp Psiquiatr*, 2018, 46(6): 217-225.
- [6] LALLY J, SAHL A B, MURPHY K C, et al. Serum prolactin and bone mineral density in schizophrenia: a systematic review[J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2019, 17(3): 333-342.
- [7] PAI N, VELLA S L. Prolactin monitoring in schizophrenia should be indicated by symptomatology not time[J]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2017, 51(11): 1152-1153.
- [8] BRATEK A, KOŽMINBURZYŃSKA A, KRYSTA K, et al. Effects of hormones on cognition in schizophrenic male patients—preliminary results[J]. *Psychiatria Danubina*, 2015, 27(1): 261-265.
- [9] 袁秀霞, 朱琦玥, 梁怀斌, 等. 首发未用药精神分裂症患者血清性激素与精神症状及认知功能的关系 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(27): 2155-2160.
- [10] ŠIMUNOVIĆ FILIPČIĆ I, FILIPČIĆ I. Schizophrenia and physical comorbidity[J]. *Psychiatr Danub*, 2018, 30(4): 152-157.
- [11] ROSENQUIST P B, YOUSSEF N A, SURYA S, et al. When all else fails: the use of electroconvulsive therapy for conditions other than major depressive episode[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2018, 41(3): 355-371.
- [12] KIM J H, YOUNG T, CHOI J G, et al. Combination of electroconvulsive therapy and clozapine in treatment-resistant schizophrenia[J]. *Psychiatry Investig*, 2018, 15(8): 829-835.
- [13] HE H R, LU J, YANG L H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the symptoms of schizophrenia: a PRISMA compliant meta-analysis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(5): 716-724.
- [14] 田海佳, 李娜, 朱程, 等. 高、低频重复经颅磁刺激对抑郁症患者认知功能的影响 [J]. *现代实用医学*, 2018, 30(12): 1596-1598.
- [15] TIKKA S K, NIZAMIE S H, VENKATESH-BABU G M, et al. Safety and efficacy of adjunctive θ burst repetitive transcranial magnetic stimulation to right inferior parietal lobule in schizophrenia patients with first-rank symptoms: a pilot, exploratory study[J]. *J ECT*, 2017, 33(1): 43-51.
- [16] 桂燕, 邢葆平, 黄婉立, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症的效果及对患者认知功能的影响 [J]. *中国现代医生*, 2019, 57(13): 10-13.
- [17] 李朝晖, 王江, 蔡广超, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗慢性精神分裂症阴性症状的疗效及安全性分析 [J]. *河北医药*, 2017, 39(15): 2326-2328.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 吕伟, 李美花. 不同频率重复经颅磁刺激对精神分裂症患者性激素水平及认知功能的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12): 83-87.