

- China: Epidemiology, etiology, and prevention[J]. *Cancer Biol Med*, 2022, 19(8): 1121-1138.
- [12] SHEN L H, DANG J F, LIU S F, et al. CircRNA VPRBP inhibits tumorigenicity of cervical cancer via miR-93-5p/FRMD6 axis[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(8): 2251-2264.
- [13] ZHU W J, HUANG H H, FENG Y F, et al. Hypoxia-induced miR-9 expression promotes ovarian cancer progression via activating PI3K/AKT/mTOR/GSK3 β signaling pathway[J]. *Neoplasma*, 2023, 70(2): 216-228.
- [14] KE J, WANG Q H, ZHANG W, et al. LncRNA MIR4435-2HG promotes proliferation, migration, invasion and epithelial mesenchymal transition via targeting miR-22-3p/TMEM9B in breast cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(8): 5441-5454.
- [15] LI T, LI X, CHEN H, et al. Higher red blood cell distribution width is a poor prognostic factor for patients with chronic myeloid leukemia[J]. *Cancer Manag Res*, 2021, 13: 1233-1243.
- [16] 叶鉴南,孙超,李建勇,等. 红细胞分布宽度在肿瘤中的预后价值[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2019, 46(8): 485-488.
- [17] XUE R D, ZHANG Q M, CAO Q, et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity[J]. *Nature*, 2022, 612(7938): 141-147.
- [18] LIN F R, ZHANG C S, LI Y P, et al. Human serum albumin gradient in serous ovarian cancer cryosections measured by fluorescence lifetime[J]. *Biomed Opt Express*, 2021, 12(3): 1195-1204.

收稿日期: 2024-07-03

(本文编辑: 吴迪汉)

重复经颅磁刺激对迟发性运动障碍患者失匹配性负变的改变观测

龚东华, 张瑞英, 杜新忠, 陈飞祥, 孙复林, 陈兴时

【关键词】 运动障碍, 迟发性; 精神分裂症; 重复经颅磁刺激; 失匹配性负变

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.11.025

【中图分类号】 R749 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)11-1490-03

迟发性运动障碍(tardive dyskinesia, TD)是指在长期使用多巴胺受体阻滞剂后的一种锥体外系症状^[1-2], 每年发病率为2%~3%^[1]。有研究报道, 慢性精神分裂症住院患者TD发生率为22%, 年龄大于50岁的女性患者TD发生率高达48%^[1-3]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无创的物理治疗新技术, 被认为是治疗多种运动功能障碍的诊疗新技术^[4]。失匹配性负变(MMN)和rTMS是神经生理领域的两个新技术^[5]。本研究分析rTMS治疗精神分裂症患者TD的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2022年10月至2024年2月

基金项目: 金华市科技计划项目(2024-4-181)

作者单位: 321000 浙江省金华, 金华市强制隔离戒毒所(龚东华、张瑞英、杜新忠、陈飞祥); 上海市静安区精神卫生中心(孙复林); 上海交通大学附属精神卫生中心(陈兴时)

通信作者: 张瑞英, Email: 865741932@qq.com

在金华市强制隔离戒毒所就诊的精神分裂症患者150例, 纳入标准: 病程超过3年, 服用精神药物>6个月药量不变; 符合ICD-10精神分裂症诊断标准^[3], 符合迟发性运动障碍评分(AIMS \geq 2分)标准^[6], 患者不自主运动均非精神分裂症的刻板运动等。排除标准: 脑器质性疾病等。按随机数字法将患者分为研究组和对照组, 各75例。研究组男36例, 女39例; 年龄55~77岁, 平均(63.0 \pm 9.1)岁; 受教育年限(9.4 \pm 2.7)年; 病程0.8~230个月, 平均(4.9 \pm 2.1)年。对照组男35例, 女40例; 年龄57~77岁, 平均(64.1 \pm 10.2)岁; 受教育年限(8.7 \pm 2.4)年; 病程1.2~205个月, 平均(4.8 \pm 1.9)年。两组上述资料差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。本研究获得金华市强制隔离戒毒所伦理委员会批准, 所有研究对象均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 方法 所有患者在原有精神药物治疗方案基础上, 接受rTMS治疗。研究组使用国产MF-130圆形磁头, 治疗部位为左侧背侧前额叶皮质, 频率10 Hz,

强度 110% MT 值,每次治疗共计 1 500 次刺激,约 20 min,每日干预 1 次,5 次/周。对照组给予伪刺激,即将 rTMS 治疗仪的刺激磁头 180°翻转,治疗参数与真刺激组一致。两组均干预 6 周。

MMN: 使用德国 ERP 仪,电极按照国际 10/20 系统置于额区(Fz)、中央区(Cz)、顶区(Pz)^[5]。标准刺激为 500 Hz、80 dB 的纯音,出现概率为 0.8;偏差刺激为 2 000 Hz、85 dB 的纯音。在屏蔽室中,患者取卧位,眼视前方,保持注意力集中。概率为 0.2,刺激间隔(ISI)固定在 1 s。试验中 2 种刺激的总数 200 次。测量指标:MMN 潜伏期和波幅。两组均于治疗前和治疗 6 周行 MMN 检测。

1.3 临床疗效评估^[3,6] 由两名心理师在不清楚分组情况下,于治疗前后采用 AIMS、阳性和阴性精神症状量表(PANSS)和 Anderson 的阴性症状量表(SANS)评估患者运动、精神及特征性症状情况。AIMS 量表评分减分率=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。(1)痊愈:减分率≥75%;(2)显效:减分率在 50%~74%;(3)有效:减分率 30%~49%;(4)无效:减分率<30%。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.4 统计方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行分析,计数资料以频数(百分比)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差表示,两组比较采用 *t* 检验,干预前后多时点比较采用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后,研究组总有效率为 86.7%,明显高于对照组的 44.0%,差异有统计学意义($\chi^2=7.27, P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组 AIMS、PANSS 及 SANS 评分比较 研究组治疗前后 AIMS、PANSS 量表的阴性症状(N)分、

一般精神病理症状(G)分和 SANS 评分差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);对照组治疗前后 AIMS、PANSS 的 G 得分差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。两组 PANSS 的 N 得分的减分率差异有统计学意义($t=4.94, P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后 MMN 检测结果比较 治疗后,研究组 MMN 的 Cz、Fz 脑区的潜伏期和波幅, Pz 脑区的波幅均改善(均 $P < 0.05$)。对照组中除 Fz 脑区的波幅外,其余指标与治疗前差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 3。

2.4 MMN 数值与治疗前 AIMS 和 PANSS 评分的相关分析 MMN Cz 脑区数值[潜伏期(150±12)ms,波幅(7.4±2.1) μ V]与 AIMS[(11±5)分]和 PANSS 的 N 分[(28±7)分]、PANSS 的 G 分[(35±8)分]及 SANS 总分[(49±15)分]均无相关性(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

rTMS 及 MMN 两项诊疗新技术均已纳入医保收费项目,并成为入院的标准检测^[1,5,7]。尽管第二代非典型抗精神病药已经较普遍使用,但对阴性症状的治疗效果并不理想^[3]。rTMS 能影响刺激局部及功

表 1 两组临床疗效比较

| 组别 | 例数 | 例(%) | | | |
|-----|----|----------|---------|----------|----------|
| | | 痊愈 | 显效 | 有效 | 无效 |
| 研究组 | 75 | 25(33.3) | 2(28.0) | 19(25.3) | 10(13.3) |
| 对照组 | 75 | 3(4.0) | 9(12.0) | 21(28.0) | 42(56.0) |

表 2 精神分裂症研究组和对照组治疗前后比较

| 组别 | 时间 | 分 | | | |
|-----|-----|------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| | | AIMS 评分 | PANSS N 评分 | PANSS G 评分 | SANS 评分 |
| 研究组 | 治疗前 | 12±4 | 29±10 | 39±11 | 50±13 |
| | 治疗后 | 8±2 ^a | 10±5 ^a | 30±6 ^a | 29±12 ^a |
| 对照组 | 治疗前 | 10±3 | 27±9 | 39±6 | 47±17 |
| | 治疗后 | 7±2 ^a | 25±8 | 28±7 ^a | 43±15 |

注:与治疗前相比,at≥3.01,均 $P < 0.05$ 。AIMS 为迟发性运动障碍评分量表,PANSS 为阳性和阴性精神症状量表,N 为阴性症状,G 为一般精神病理症状,SANS 为 Anderson 的阴性症状量表

表 3 研究组和对照组 rTMS 治疗前后 MMN 检测结果比较

| 组别 | 例数 | Cz | | Fz | | Pz | | |
|-----|-----|---------|---------------------|----------------------|---------------------|----------------------|--------------|----------------------|
| | | 潜伏期(ms) | | 潜伏期(ms) | | 潜伏期(ms) | | |
| | | 潜伏期(ms) | 波幅(μ V) | 波幅(μ V) | 波幅(μ V) | 波幅(μ V) | 波幅(μ V) | |
| 研究组 | 治疗前 | 75 | 149±13 | 7.7±3.1 | 149±13 | 7.7±3.1 | 150±12 | 7.6±3.1 |
| | 治疗后 | 75 | 163±14 ^a | 4.4±2.7 ^a | 160±11 ^a | 5.1±2.1 ^a | 153±13 | 4.4±2.1 ^a |
| 对照组 | 治疗前 | 75 | 148±13 | 7.5±3.0 | 148±13 | 7.8±3.6 | 149±13 | 7.4±3.2 |
| | 治疗后 | 75 | 150±14 | 6.7±2.9 | 151±11 | 6.6±3.1 ^a | 151±12 | 7.4±3.1 |

注:与治疗前相比,at≥3.01,均 $P < 0.05$ 。Cz 为中央区,Fz 为额区,Pz 为顶区

能相关的远隔皮质的功能并实现重建。本研究将治疗时间延长至 6 周,治疗强度为 110%MT。

国外关于 MMN 用于 TD 已经有较多的报道^[8],但国内报道较少。本研究引进了新的软件从 CEP 中提取 MMN 来评价 TD 患者经 rTMS 干预后的脑区激活变化。MMN 是一种特殊的诱发电位^[5],本研究采用的不是单一刺激,是两种以上的刺激序列^[9],与国内外文献一致^[1,3,10,10-13]。

本研究结果显示:治疗后,研究组 PANSS 的 N 得分的减分率与对照组差异有统计学意义。MMN 数值与治疗前 PANSS 总分及各因子分变化值无相关性。研究组治疗后 Cz、Fz 脑区的 MMN 中潜伏期和波幅, Pz 脑区的波幅较治疗前改善;对照组除 Fz 波幅外,其他指标差异均无统计学意义。有研究报道, TD 患者认知功能障碍与其前额叶功能低下有关,且背外侧前额叶皮质代谢率与 MMN 波幅呈正相关^[1,3]。TD 患者 MMN 数值与 AIMS 和 PANSS 评分无明显相关。其原因可能是 AIMS 和 PANSS 量表作为评价精神症状严重程度的工具,对认知功能的评价特异性不够^[3,14-15]。

综上所述,rTMS 治疗慢性精神分裂症 TD 有一定的疗效,能改善患者 TD 的症状,减轻痛苦。MMN 可作为一种有效的治疗评估手段。本研究存在样本量不够大等不足,有待后续加大样本量及随访,进一步分析 MMN 对 TMS 疗效预测和指导 TMS 治疗方案中的应用价值。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

[1] 马永兴.现代痴呆学[M].2版.北京:科学技术文献出版社,2021:681-687.

[2] 李喆,孙学礼,周澈.迟发性运动障碍病因学研究治疗进展[J].中国神经精神疾病杂志,2007,33(7):447-448.

[3] 沈渔邨.精神病学[M].5版.北京:人民卫生出版社,2009:518-521.

[4] THOMAS F, BOUAZIZ N, GALLEA C, et al. Structural and functional brain biomarkers of clinical response to rTMS of medication-resistant auditory hallucinations in schizophrenia patients: Study protocol for a randomized sham-controlled double-blind clinical trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1): 229-231.

[5] 张明岛,陈兴时.脑诱发电位学[M].上海:上海科技教育出版社,1995:301-304.

[6] STACY M, SAJATOVIC M, KANE J M, et al. Abnormal involuntary movement scale in tardive dyskinesia: Minimal clinically important difference[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(8): 1203-1209.

[7] 马俊,喻丽芝,吴香云,等.重复经颅磁刺激对精神分裂症患者事件相关电位 N400 及血清脑源性神经营养因子水平的影响[J].临床精神医学杂志,2019,29(2):87-90.

[8] NANNTANEN R. MMN as a measure of central auditory processing accuracy[M]//OGURA C, ROGA Y. Recent advances in event-related brain potential research. Amsterdam: Elsevier, 2010: 1-10.

[9] LIEBERMAN J A, STROUP T S, MCEVOY J P, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(12): 1209-1223.

[10] 王绍昌,张惠芳,陈兴时,等.高频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁的疗效及其脑事件相关电位康复评价[J].中华物理医学与康复杂志,2023,42(8):705-709.

[11] 沈丽峰,李亚玲.精神分裂症患者无抽搐电休克治疗前后非配性负波及 P(300)的比较研究[J].现代实用医学,2011,23(1):35-37.

[12] 柳颢,李惠,刘锐,等.重复经颅磁刺激治疗精神分裂症阴性症状的疗效分析[J].现代电生理学杂志,2008,15(3):134-137.

[13] 甘景梨,段惠峰,程正祥,等.重复经颅磁刺激对精神分裂症难治性阴性症状及脑源性神经营养因子的影响[J].中国神经精神疾病杂志,2014(12):710-714,720.

[14] 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.

[15] SLOTEMA C W, ALEMANN A, DASKALAKIS Z J, et al. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: Update and effects after one month[J]. *Schizophr Res*, 2012, 142(1/2/3): 40-45.

收稿日期:2024-06-18
(本文编辑:孙海儿)