

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.07.011

· 临床研究 ·

奥氮平联合重复经颅磁刺激或改良电休克治疗精神分裂症的疗效分析*

乔昱婷 郭力 孙润珠 王化宁 张瑞国 彭正午[△]

(第四军医大学西京医院心身科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:比较抗精神病药物奥氮平联合重复经颅磁刺激(rTMS)或改良电休克(MECT)治疗精神分裂症的疗效。方法:将84例精神分裂症患者随机分为rTMS组(42例)与MECT组(42例),两组分别在奥氮平的基础上联合MECT或rTMS进行治疗。在治疗2、4、8周末后,采用阳性症状和阴性症状量表PANSS、治疗时出现症状量表TESS评估临床治疗效果及不良反应,同时采用修订韦氏记忆量表(WMS-RC)和威斯康星卡片分类测验(WCST)评定认知功能。结果:治疗后,两组总有效率比较无统计学差异($P>0.05$)。两组治疗后PANSS总分、阳性症状、阴性症状和一般病理分值均显著低于治疗前($P<0.05$, $P<0.01$),但组间比较无统计学差异($P>0.05$)。两组TESS评分及不良反应的发生情况比较无统计学差异($P>0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后认知功能均显著改善($P<0.05$, $P<0.01$),且rTMS联合组在改善患者记忆功能、执行能力方面效果优于MECT组($P<0.05$)。结论:奥氮平联合MECT或rTMS对精神分裂症的疗效相当,但联合rTMS可更显著改善患者的认知功能。

关键词:奥氮平;改良电休克治疗;重复经颅磁刺激;精神分裂症;临床疗效

中图分类号:R749.4 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)07-1247-04

Effects of Olanzapine Combined with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation or Modified Electric Convulsive Therapy on Schizophrenia*

QIAO Yu-ting, GUO Li, SUN Run-zhu, WANG Hua-ning, ZHANG Rui-guo, PENG Zheng-wu¹

(Department of Psychiatry, Xijing Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To compare the effects of olanzapine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) or modified electric convulsive (MECT) therapy on schizophrenia. **Methods:** A total of 84 cases of patients with schizophrenia were collected and divided into the olanzapine plus MECT (n=42) and the olanzapine plus rTMS group (n=42). The positive and negative symptom scale (PANSS) was used to evaluate the efficacy at the end of 2nd, 4th and 8th week after treatment. The adverse reactions Scale (TESS) was introduced to evaluate the adverse reactions. The cognitive function was evaluated with Weschler Memory Scale (WMS) and Wisconsin Card Test (WCST). **Results:** There was no significant difference in the total effective rate, total score of PANSS, positive symptoms, negative symptoms and general pathological symptoms between MECT and rTMS group ($P>0.05$). But the total score of PANSS, positive symptoms, negative symptoms and general pathological symptoms were significantly decreased ($P<0.05$, $P<0.01$) after treatment. There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between rTMS and MECT group ($P>0.05$). However, the cognition was obviously ameliorated following treatment with olanzapine plus rTMS or MECT ($P<0.05$, $P<0.01$), and higher improvement in memory and execution capacity was observed in olanzapine plus rTMS groups, when compared with olanzapine plus MECT group ($P<0.05$). **Conclusions:** The combined application of olanzapine with rTMS or MECT had the similar efficacy in the treatment of schizophrenia, but the former exhibited the higher therapeutic effect on the improvement of cognitive function.

Key words: Olanzapine; MECT; rTMS; Schizophrenia; Clinical efficacy

Chinese Library Classification(CLC): R749.4 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)07-1247-04

前言

精神分裂症是一种常见且严重的精神疾病,常伴随有感知、情感、行为及思维等方面的障碍,主要以精神活动和环境不协调为主要特征,目前病因尚不清楚。奥氮平(olanzapine)是已知的噻吩苯并二嗪的衍生物,属非经典抗精神病药物,目前已被广泛用于治疗精神分裂症^[1,2]。但是,奥氮平具有一定的不

良反应,尤其是引起明显的体重增加,导致患者服药依从性较差^[3,4]。近年来,运用联合疗法治疗精神分裂症取得了较好的疗效^[5,6]。本研究比较分析了奥氮平分别联合改良电休克治疗(modified electric convulsive therapy, MECT)和重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗精神分裂症的临床疗效,现报道如下:

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81571309;81401109)

作者简介:乔昱婷(1980-),女,医学硕士,主治医师,主要研究方向:精神疾病的治疗及机制研究, E-mail: qiaoyuting1230@126.com

△通讯作者:彭正午, E-mail: pengzhengwu1446@163.com

(收稿日期:2016-09-06 接受日期:2016-09-27)

1 资料和方法

1.1 临床资料

收集 2010 年 9 月~2013 年 3 月来我院精神科住院治疗精神分裂患者 84 例,纳入标准为:(1)符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版(CCMD-3)精神分裂症诊断标准;(2)阳性症状与阴性症状量表(PANSS)总分 ≥ 60 分;(3)年龄在 19~50 岁之间;(4)愿意接受上述治疗方案,并能承受相应的治疗费用;(5)家属及监护人知情并同意;(6)入院前至少 1 个月未服用抗精神病药物;(7)入院时血、尿常规及血生化全套检查均正常。排除标准:(1)脑器质性疾病;(2)情感性精神障碍;(3)癫痫、精神发育迟滞及精神活性物质依赖者;(4)严重躯体性疾病;(5)妊娠或哺乳期女性。

所有参与本次研究的患者实验前均已详细知晓自己的权利,并签订了知情同意书。本研究共观察 84 例患者,采用随机数字表法将患者随机分为奥氮平联合 MECT 组和奥氮平联合 rTMS 组,其中奥氮平联合 MECT 组 42 例,男性 25 例,女性 17 例,平均年龄 31.53 ± 6.78 岁,平均病程 16.1 ± 10.6 月,平均受教育 12.1 ± 4.5 年;奥氮平联合 rTMS 组 42 例,男性 27 例,女性 15 例,平均年龄 30.48 ± 7.18 岁,平均病程 15.9 ± 11.2 月,平均受教育 12.9 ± 3.8 年。两组在性别、年龄、教育背景、病情等基线资料方面没有显著统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均采用口服奥氮平(片剂,美国礼来)联合 MECT 或 rTMS 治疗,用药剂量按照病情缓慢增加,奥氮平的起始剂量为 5 mg/d,治疗剂量范围 10~20 mg/d,两组观察疗程均为 8 周。在治疗期间出现严重的焦虑、失眠或锥体外系反应时,可根据病情给予苯二氮卓类或抗胆碱能药物配合使用,心动过速者可配合普萘洛尔或倍他乐克使用。

MECT 组采用 MECT 常规治疗,治疗前禁食 6 h,患者平卧静脉推注 1 mg 阿托品,再按照患者体质量静脉推注适量的依托咪酯脂肪乳,待睫毛反射消失以后,再按照患者体质量静脉推注适量的氯化琥珀胆碱肌肉松弛剂。然后加压面罩供氧,呼吸采用手控,等到肌束收缩消失以后,插入保护口腔、牙齿的仪器。最后,根据不同患者的实际情况应用电休克治疗仪以相应的参数予以治疗^[7]。MECT 治疗隔日进行,每例每周治疗 3

次,2 周共治疗 6 次。MECT 采用美国公司生产的思倍通多功能点痉挛治疗监测仪。

rTMS 组治疗参数如下:左侧前额叶背外侧,1Hz,80%的运动阈值,10 min;右侧前额叶背外侧,20 Hz,80%的运动阈值,10 min,每次治疗共 20 min,治疗 5 次/周,连续治疗 2 周,共 10 次。治疗仪为丹麦 Dantec 公司生产的 MagProX100 型磁刺激器。

1.3 测评方法

(1)采用 PANSS 评定精神症状:主要包括对 7 个阳性症状量表(妄想、幻觉行为、兴奋、概念紊乱、猜疑、夸大、敌对性)、7 个阴性症状量表(情绪退缩、交流障碍、情感迟钝、社交退缩、淡漠、交谈障碍、思维刻板及抽象思维困难)和 16 项精神病理量表(包括焦虑、紧张、装腔作态、抑郁、动作迟缓等)。主要采用 1~7 级评分,分值越高表示精神症状越严重。

(2)采用治疗时出现症状量表(TESS)评定不良反应:主要包括行为毒性、化检异常、自主神经及神经系统正在、心血管症状和其他症状。主要采用 0~4 级评分,分值越高表示不良反应越严重。

(3)采用修订韦氏记忆量表(WMS-RC)评定记忆功能,威斯康星卡片分类测验(WCST)评定执行功能^[8]。

上述测评均有经过专业培训的主治医师在治疗前和治疗后 2 周、4 周、8 周进行评定。

1.4 疗效评定标准

按照 PANSS 减分率评定标准进行:(1)痊愈:减分率 $\geq 75\%$;(2)显著进步:减分率 74~50%;(3)进步,减分率 49%~25%;(4)无效,减分率 $<25\%$;(5)总有效率=(痊愈数+显著进步+进步例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 统计学分析

本研究所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件进行处理,结果以平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效的比较

治疗结束后,奥氮平联合 MECT 或 rTMS 的有效率分别为 90.48%和 88.10%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)(见表 1)。

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison of the therapeutic effect between two groups

Groups	n	Recovery	Remarkable improved	Improved	Invalid	Effective rate(%)
MECT	42	7	13	18	4	90.48
rTMS	42	8	12	17	5	88.10

2.2 两组治疗前后 PANSS 评分的比较

与治疗前相比,两组患者治疗 2、4 和 8 周后 PANSS 总分、阳性症状、阴性症状和一般病例分值均显著或非常显著降低($P<0.05$, $P<0.01$),但两组 PANSS 总分、阳性症状、阴性症状和一般病例分值比较无显著差异($P>0.05$)(见表 2)。

2.3 两组不良反应及 TESS 评分比较

MECT 发生不良反应 25 例,发生率为 59.52%,主要不良

反应为口干、恶心、头晕、嗜睡、便秘、心动过速、头疼、肝功能异常等。rTMS 组发生不良反应 23 例,发生率为 54.76%,不良反应主要为口干、嗜睡、头疼、恶心、便秘、震颤、肝功能异常等。两组不良反应发生率之间差异不显著($P>0.05$),TESS 评分之间无显著差异($P>0.05$)(见表 3)。

2.4 两组认知功能的变化比较

与治疗前相比,两组患者治疗 8 周后记忆商数均明显提高

($P < 0.01$), MTCT 联合治疗后总测验次数、随机错误数和持续错误数均明显下降($P < 0.05$, $P < 0.01$), 而正确数和分类完成数治疗前后不明显。rTMS 组在记忆商数提高上显著高于与 MECT 组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 同时总测验次数及随机错误数之间也具有显著差异($P < 0.05$)(见表 4)。

表 2 两组治疗前后 PANSS 评分的比较

Table 2 Comparison of the PANSS scores between two groups before and after treatment

Items	Time	MECT group (n=42)	rTMS group (n=42)
total score	pre-treatment	97.54± 10.31	98.17± 10.08
	2 w after treatment	83.78± 9.81*	82.68± 10.01*
	4 w after treatment	72.95± 8.91**	71.53± 9.56**
	8 w after treatment	62.85± 10.1**	62.32± 8.87**
positive symptom score	pre-treatment	27.04± 6.28	26.98± 5.98
	2 w after treatment	20.72± 5.61*	20.14± 5.12*
	4 w after treatment	18.95± 6.57**	17.95± 6.86**
	8 w after treatment	15.01± 7.86**	14.92± 8.01**
negative symptom score	pre-treatment	25.31± 5.69	25.98± 6.23
	2 w after treatment	23.12± 6.81	23.42± 6.88
	4 w after treatment	20.85± 7.12*	20.56± 7.55*
	8 w after treatment	16.82± 8.91*	16.51± 9.23*
General pathological symptom score	pre-treatment	45.19± 8.69	45.21± 6.23
	2 w after treatment	39.94± 9.11*	39.12± 8.99*
	4 w after treatment	33.15± 9.57**	33.02± 10.20**
	8 w after treatment	31.02± 10.86**	30.89± 10.98**

注:与本组治疗前相比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

表 3 两组治疗前后 TESS 评分比较

Table 3 Comparison of the TESS scores between two groups before and after treatment

Time	MECT group (n=42)	rTMS group (n=42)
Pre - treatment	6.38± 2.67	6.41± 2.72
2 w after treatment	7.23± 2.88	7.31± 2.98
4 w after treatment	7.46± 2.96	7.50± 3.11
8 w after treatment	6.11± 2.68	6.25± 2.89

表 4 两组治疗前后认知功能的比较

Table 4 Comparison of the cognitive function between the two groups before and after treatment

Items	MECT group (n=42)		rTMS group (n=42)	
	Pre- treatment	8 w after treatment	Pre- treatment	8 w after treatment
Memory function evaluation				
Memory quotient	80.12± 18.69	102.68± 20.15**	81.12± 17.68	111.34± 19.24**
Executive function evaluation				
Total test times	78.69± 21.26	70.12± 19.98**	77.69± 23.14	67.32± 18.95**
Correct number	23.98± 1.20	24.87± 1.11	23.81± 1.00	25.88± 0.00
Random error number	22.11± 12.15	19.85± 11.26*	22.87± 13.12	17.11± 13.25**
Persistent error number	31.17± 11.56	25.68± 13.34*	30.98± 12.26	21.51± 12.45*
Number of categories	4.99± 0.14	5.11± 0.00	4.88± 0.32	5.56± 0.01

注:与本组治疗前相比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 MECT 组相比, # $P < 0.05$ 。

Note: compared with before treatment, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with MECT group, # $P < 0.05$.

3 讨论

精神分裂症在精神疾病中发病率较高,但其病因尚不完全

明确。由于精神分裂症患者具有特征性的知觉、情感、思维及行为等方面的障碍,严重影响了患者的日常生活、人际关系、健康认知及社会成就等。尽管目前已有多种新型抗精神病药物应用

于临床,但是均因疗效不够理想或者有副作用而受到限制。

MECT 是在抽搐性电休克治疗的基础上进行改良的新方法,不良反应较传统 ECT 明显减少,可以在麻醉状态下给予肌肉松弛剂,避免治疗过程中患者发生剧烈动作而引发伤害,同时可通过适量脉冲电流刺激大脑皮层广泛性放电促使脑细胞发生一系列病理生理变化,进而能够快速有效地控制精神症状^[8,9]。重复经颅磁刺激(rTMS)是一种在体外刺激脑特定部位的技术,主要是利用时变磁场作用大脑皮层,使其产生感应电流,具有能够可逆性的影响脑功能及无痛、无创、安全等诸多特点。已有研究显示 rTMS 可作用于精神分裂症患者的左背侧前额叶皮质,明显改善患者的阴性症状、注意力^[10,11]。近年来,与单用抗精神病药物相比,多种物理疗法联合抗精神病药物在治疗精神分裂症中显示出更好的疗效,但药物联合不同物理治疗导致的疗效差异以及安全性还不清楚。因此,本研究比较分析了常见抗精神病药物奥氮平联合 MECT 或 rTMS 治疗精神病的疗效,结果显示奥氮平联合 MECT 或 rTMS 的有效率没有显著差异,表明两组在精神病治疗疗效中效果相当,而两种方法在改善 PANSS 总分、阳性症状、阴性症状和一般病理分值方面无显著差异。

精神分裂症的认知损害是继 20 世纪 70 年代提出阳性症状和阴性症状外存在的第三个症状成分,近年来被认为是精神分裂症患者的核心症状,主要涉及注意、记忆和执行力等方面的障碍,与患者生活质量的提高密切相关。目前,认知功能的测定已成为评估精神分裂症预后的重要指标^[12,13]。本研究对 84 例接受奥氮平联合 MECT 或者 rTMS 的患者进行了为期 8 周的观察,结果显示与治疗前相比,联合治疗后患者记忆商数明显提高,同时威斯康星卡片分类测验(WCST)评定证实联合治疗可显著改善患者的执行功能。更为重要的是,rTMS 联合组在改善患者记忆功能、执行能力方面优于 MTCT 组,提示奥氮平联合 rTMS 具有更好改善精神分裂症患者认知损害的效果。

综上所述,奥氮平联合 MECT 或 rTMS 对精神分裂症状的疗效相当,而且联合 rTMS 可以更好的改善患者认知功能。

参考文献(References)

- [1] 岳莉莉,柏光泽,邓晓娟,等. 氟哌啶醇与奥氮平治疗精神分裂症的疗效对比探究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(03): 515-518
Yue Li-li, Bai Guang-ze, Deng Xiao-juan, et al. A comparative study of the curative effect of haloperidol and olanzapine in the treatment of schizophrenia [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13 (03): 515-518
- [2] 蒲绮霞,吴海波,黄雄,等. 奥氮平合并丙戊酸钠治疗难治性精神分裂症的对照分析[J]. 现代生物医学进展, 2013, 18: 3503-3506
Pu Qi-xia, Wu Hai-bo, Huang Xiong, et al. Comparative analysis of olanzapine combined with sodium valproate in the treatment of refractory schizophrenia[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 18: 3503-3506
- [3] 郝杰,柳洁. 抗精神失常药物致肥胖和糖尿病的风险 [J]. 中国药理学杂志, 2013, 11: 934-936
Hao Jie, Liu Jie. Risk of obesity and diabetes induced by antipsychotic drugs[J]. Chinese Journal of Pharmaceuticals, 2013, 11: 934-936
- [4] 刘勇,乔宇,刘冬,等. 各类抗精神分裂症药物致患者肥胖的调查[J]. 中国实用医药, 2015, 24: 199-200
Liu Yong, Qiao Yu, Liu Dong, et al. Investigation of obesity in patients with various types of schizophrenia [J]. China practical medicine, 2015, 24: 199-200
- [5] 王文政,蒲城城,蒋江灵,等. 抗精神病药物合并电抽搐治疗对难治性精神分裂症患者的疗效和安全性: 一项系统综述和 meta 分析 (英文)[J]. 上海精神医学, 2015, 04: 206-219
Wang Wen-zheng, Pu Cheng-cheng, Jiang Jiang-ling, et al. Efficacy and safety of anti psychotic drugs combined with electrical tic therapy in patients with refractory schizophrenia: a systematic review and meta analysis[J]. Shanghai psychiatric medicine, 2015, 04: 206-219
- [6] 符巍,李大齐,李清均,等. 经颅磁刺激结合奥氮平治疗精神分裂症疗效分析[J]. 中国药业, 2013, 17: 4-5
Fu Wei, Li Da-qi, Li Qing-jun, et al. The analysis of transcranial magnetic stimulation combined with olanzapine in treatment of schizophrenia[J]. China Pharmaceuticals, 2013, 17: 4-5
- [7] 朱雨亭. 改良电休克治疗重性精神病的效果观察[J]. 中国医药指南, 2012, 10(21): 571-572
Zhu Yu-ting. Effect of modified electric shock therapy on severe mental disorders[J]. Guide of China Medicine, 2012, 10(21): 571-572
- [8] 杨道良,陈玄玄,黄佩蓉,等. 无抽搐电休克对精神分裂症患者症状和执行功能的影响[J]. 中国医药导报, 2011, 8(29): 46-48
Yang Dao-liang, Chen Xuan-xuan, Huang Pei-rong, et al. Effect of modified electric shock on symptoms and executive function of schizophrenia patients[J]. China Medical Herald, 2011, 8(29): 46-48
- [9] Jiang Y, Zhang H, Wang Z, et al. Effects of modified electroconvulsive therapy on the cognitive function and blood parameters in female patients with schizophrenia [J]. Int J ClinExp Med, 2015, 8 (1): 1349-1355
- [10] Hasan A, Guse B, Cordes J, et al. Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Schizophrenia Patients With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial[J]. Schizophr Bull, 2016, 42(3): 608-618
- [11] Wölwer W, Lowe A, Brinkmeyer J, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Improves Facial Affect Recognition in Schizophrenia[J]. Brain stimulation, 2014, 7(4): 559-563
- [12] Klingberg S, Wölwer W, Engel C, et al. Negative symptoms of schizophrenia as primary target of cognitive behavioral therapy: results of the randomized clinical TONES study [J]. Schizophrenia bulletin, 2011, 37(suppl 2): 98-110
- [13] Ahmed AO, Bhat IA. Psychopharmacological Treatment of Neurocognitive Deficits in People with Schizophrenia: A Review of Old and New Targets[J]. CNS drugs, 2014, 28(4): 301-318