

10 Hz 重复经颅磁刺激对中青年男性慢性精神分裂症性激素的影响

胡 伟,梁学军,徐 玲,闫 君,范梦影,任小静,段惠峰

【关键词】 10 Hz 重复经颅磁刺激;中青年男性;精神分裂症;性激素

【中图分类号】 R 749.3

【文献标识码】 B

doi: 10.13730/j.issn.2097-2148.2023.05.016

精神分裂症是最常见的重型精神疾病之一,目前主要治疗方法是应用非典型抗精神药物,尽管非典型抗精神药较典型抗精神病药副作用大大减少,但对患者阴性症状的改善仍不理想^[1],且部分药物对泌乳素(prolactin, PRL)、雌二醇(estradiol, E₂)、睾酮(testosterone, T)等性激素的负面影响反而更大^[2]。性激素水平异常变化可导致多种疾患,而中青年男性对性激素异常导致的问题更为突出,如男性 PRL 升高可导致乳腺发育、泌乳、性功能障碍、不育等, T 水平下降会引起男子女性化,性腺萎缩,无精/少精等^[3],增加患者的病耻感,降低患者的服药依从性。研究发现,10 Hz 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对老年精神分裂症临床症状及抗精神药物导致的 PRL 等性激素异常有一定的改善作用^[4]。本研究选取中青年男性慢性精神分裂症患者作为研究对象,通过随机对照设计,探讨 10 Hz rTMS 联合利培酮口腔崩解片对临床症状及性激素水平的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2021-01/2022-02 月期间于作者医院全军精神疾病防治研究所住院的患者为研究对象。本研究入组患者 70 例,按随机数字表法简单随机分组,分为研究组和对照组,研究组 37 例,对照组 33 例。其中研究组因病情波动联用其他抗精神药物脱落 2 例,因经 2 次 rTMS 治疗后排斥 rTMS 治疗脱落 1 例,最终纳入

34 例;对照组因提前出院脱落 1 例,最终纳入 32 例。两组间年龄、病程、受教育年限、利培酮口腔崩片应用剂量等一般临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究得到作者医院伦理委员会批准(988YY2021057LLSP),患者和(或)法定监护人签署知情同意书。

表 1 两组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组 ($n=34$)	对照组 ($n=32$)	t 值	P 值
年龄(岁)	35.2 ± 3.8	34.8 ± 3.5	0.44	0.66
病程(年)	7.1 ± 1.2	6.8 ± 0.9	1.14	0.26
教育年限(年)	12.5 ± 2.9	13.1 ± 3.2	0.80	0.43
利培酮口腔崩片剂量(mg)	4.4 ± 0.7	4.6 ± 0.9	1.01	0.31

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①诊断符合国际精神疾病分类第 10 版(International Classification of Disease-10, ICD-10)精神与行为障碍中精神分裂症诊断标准者;②男性,病史大于 5 年^[5]者;③年龄 18~45 岁,受教育年限 9 年以上者;④右利手者;⑤阳性与阴性量表(positive and negative symptoms scale, PANSS)分值大于 60 分者^[6];⑥入组前 1 个月内未接受过改良电休克、rTMS、经颅直流电刺激等物理治疗者;⑦入组前 1 个月内未服用过抗精神病药物者。排除标准:①伴有癫痫发作、智能障碍或严重躯体疾病者;②精神活性物质滥用或依赖者;③伴有内分泌系统疾病及生殖系统疾病者;④有严重冲动、暴力行为或倾向等不能完成量表检查或不能配合 rTMS 治疗者;⑤佩带心脏起搏器或耳蜗植入等影响 rTMS 治疗者。

1.3 方法

1.3.1 研究方法 本研究采取随机对照设计。入组患者由 rTMS 治疗者根据随机数字表法分为研究组和对照组,其他研究人员均不知晓分组情况。选取作者医院体检中心同期健康体检的中青年男性 40 例作

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划科研项目(LHGJ20200791; LHGJ20210816);全军重点专科建设项目(91);联勤保障部队医学重点学科建设项目(104)

【作者单位】 454003 河南焦作,联勤保障部队 988 医院全军精神疾病防治研究所(胡 伟、梁学军、闫 君、范梦影、段惠峰),生殖中心(徐玲),体检中心(任小静)

【通信作者】 段惠峰, E-mail: daoying1984@163.com

为健康组。

1.3.2 治疗方法 研究组和对照组患者均应用利培酮口崩片(常州四药国药准字 H20080286, 1 mg×20 片)治疗,起始量 1 mg 2 次/d,1 周内加至 4~6 mg/d,治疗周期为 4 周。研究组在利培酮口崩片治疗的基础上给予 10 Hz rTMS 治疗,治疗仪器采用英国 Magstim 公司的 Rapid² 经颅磁刺激仪,刺激部位选取左侧前额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),刺激强度为 100% 运动阈值(motor threshold, MT),每周连续治疗 5 天,治疗周期为 4 周。对照组在利培酮口崩片治疗的基础上给予伪刺激,操作步骤和参数设置均与研究组相同,但“治疗”时磁刺激线圈平面与治疗区头皮呈 90°,刺激为无效刺激。两组患者的治疗均由经过专业培训的 TMS 专职人员进行,治疗前给予相同的指导语。

1.3.3 临床疗效评估 对研究组和对照组患者在治疗前、治疗第 4 周末进行临床症状评估,同时评估治疗后有效率。应用 PANSS 量表从阳性症状分、阴性症状分、一般精神病理分 3 个方面评估临床症状。以治疗前后 PANSS 减分率评估有效率:①PANSS 减分率≥75%为治愈,②PANSS 减分率 50%~74%为显效;③PANSS 减分率为 25%~49%为进步;④PANSS 减分率<25%为无效,有效率=(治愈数+显效数+进步数)/总研究数×100%^[7]。为减少评估偏差,由经过量表一致性专业培训且不参与本研究的两名主治医师分别进行 PANSS 量表评估,组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)一致性≥0.8,结果取两位评估者的平均值。

1.3.4 性激素水平测定 研究组和对照组患者在治疗前和治疗第 4 周末进行 PRL、E₂ 及 T 水平检测。晨起 7:00 抽取受检患者空腹静脉血 5 ml,将血清分离后,放置于 -20℃ 保温箱中待检。检验设备应用德国罗氏公司(ROCHE)生产的 Cobas e601 全自动电化学发光分析仪与试剂盒,采用电化学发光免疫分析法对受检人员血清中性激素水平值进行测定。

1.3.5 安全性评估 研究组和对照组患者在治疗的第 1 周末、第 2 周末和第 4 周末采用治疗时出现的症状量表(treatment emergent symptom scale, TESS)进行常规评估,有主诉不适的患者即时进行评估。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两组间及组内比较采用 *t* 检验,计数资料以例数和百分比[*n*(%)]表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05 表

示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PANSS 量表评分和治疗有效率的比较

治疗第 4 周末,研究组有效 29 例(治愈 9 例、显效 13 例、进步 7 例),无效 5 例,有效率 85.2%;对照组有效 21 例(治愈 5 例、显效 10 例、进步 6 例),无效 11 例,有效率 65.6%。两组有效率比较差异有统计学意义($\chi^2 = 3.95, P = 0.04$)。

治疗前,研究组和对照组 PANSS 总分和各因子分比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗 4 周末,两组的 PANSS 量表总分和各因子分较治疗前降低,差异均有统计学意义(*P*均<0.05),且研究组总分、阴性症状分低于对照组(*t* 值依次为 3.92、8.29, *P* 均<0.05),见表 2。

表 2 两组患者治疗前、治疗 4 周末 PANSS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	总分	阳性症状	阴性症状	一般精神病理
研究组(<i>n</i> = 34)				
治疗前	80.1 ± 9.2	23.4 ± 3.1	24.0 ± 3.3	32.7 ± 4.6
治疗 4 周末	52.7 ± 5.5 ^{ab}	15.4 ± 1.5 ^a	14.8 ± 1.7 ^{ab}	22.5 ± 3.5 ^a
<i>t</i> 值	14.89	13.54	14.44	10.28
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
对照组(<i>n</i> = 32)				
治疗前	79.7 ± 8.5	23.1 ± 3.4	23.6 ± 3.4	33.1 ± 4.4
治疗 4 周末	58.2 ± 5.9 ^a	15.6 ± 1.7 ^a	18.8 ± 2.2 ^a	23.9 ± 3.4 ^a
<i>t</i> 值	11.73	11.14	6.71	9.37
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与治疗前比较,^a*P*<0.05,与对照组治疗 4 周末比较,^b*P*<0.05

2.2 性激素水平比较

治疗前,3 组 PRL、E₂、T 水平比较差异有统计学意义(*F* = 50.23、19.27、73.80, *P* 均<0.05)。研究组和对照组 PRL、E₂ 水平高于健康组, T 水平低于健康组(*P* 均<0.05);研究组与对照组 PRL、E₂、T 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

治疗第 4 周末,研究组 PRL 水平低于治疗前, T 水平高于治疗前(*P* 均<0.05), E₂ 水平较治疗前差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗第 4 周末,对照组 PRL、E₂ 水平高于治疗前, T 水平低于治疗前(*P* 均<0.05)。

治疗 4 周末,3 组间 PRL、E₂、T 水平比较,差异有统计学意义(*F* = 197.6、35.18、61.69, *P* 均<0.05)。研究组和对照组 PRL、E₂ 水平高于健康组, T 水平低于健康组(*P* 均<0.05);研究组 PRL、E₂ 水平低于对照组, T 水平高于对照组(*P* 均<0.05)。

表 3 3 组患者治疗前、治疗 4 周末
PRL、E₂、T 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	健康组 (n = 40)	研究组(n = 34)		对照组(n = 32)	
		治疗前	治疗 4 周末	治疗前	治疗 4 周末
PRL(ng/ml)	10.4 ± 3.2	18.8 ± 5.3 ^a	15.6 ± 4.7 ^{abc}	19.2 ± 5.5 ^a	60.1 ± 21.2 ^{ab}
E ₂ (pg/ml)	28.5 ± 8.6	41.2 ± 12.6 ^a	39.4 ± 11.5 ^{ac}	42.1 ± 13.4 ^a	50.4 ± 15.3 ^{ab}
T(ng/ml)	4.8 ± 1.2	2.4 ± 0.7 ^a	3.7 ± 1.1 ^{abc}	2.7 ± 0.9 ^a	2.1 ± 0.8 ^{ab}

注:与健康组比较,^a $P < 0.05$;与治疗前比较,^b $P < 0.05$;与对照组治疗 4 周末比较,^c $P < 0.05$

2.3 安全性评估

研究组、对照组患者在治疗过程中出现的不良反应各单项因子进行比较,研究组头痛患者高于对照组($\chi^2 = 5.87, P = 0.02$),其他不良反应两组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者出现的不良反应均为轻度,其中对研究组中 3 例、对照组 2 例静坐不能患者给予普萘洛尔,研究组中 3 例、对照组 2 例震颤患者给予盐酸苯海索对症处理。头痛症状出现较多,经适当休息后可自行缓解,其他患者仅给予健康饮食、规律作息等指导,均未影响抗精神病药物使用剂量及 rTMS 治疗。

表 4 治疗过程中两组患者不良反应情况比较 (n)

组别	头痛	静坐不能	便秘	嗜睡	体质量增加	震颤
研究组(n = 32)	9	2	2	2	2	3
对照组(n = 34)	2	1	3	3	2	2
χ^2 值	5.87	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01
P 值	0.02	0.96	1.00	1.00	1.00	0.94

3 讨论

利培酮是非典型抗精神药物的代表,和其他大部分非典型抗精神药物缺点相似,对阴性症状效果不理想,容易引起性激素水平紊乱^[8],其口崩片剂型,在口腔内 10 几秒即可崩解,也可无水(或用水)吞服,吸收快,服用方便,被广泛应用于精神分裂症的治疗^[9]。精神分裂症阴性症状和药物所致性激素水平紊乱的处理是临床难点问题。课题组既往研究发现,10 Hz rTMS 联合抗精神病药物可以改善慢性精神分裂症患者的阴性症状^[10]。Yu 等^[11]研究发现,慢性精神分裂症患者在抗精神病药物基础上联合 10 Hz rTMS 治疗 5 天,可以降低 PRL 水平。虽然该研究样本量较小,仅选取 5 例患者,研究周期较短,但为慢性精神分裂症患者性激素水平的调节提供了思路^[11]。本研究扩大样本量、延长治疗周期,增加测评 T、E₂ 水平,同时对临床疗效进行分析。

本研究发现,两组患者经 4 周治疗,PANSS 量表总分及各因子分均较治疗前下降,而 10 Hz rTMS 联合利培酮口崩片治疗的患者阴性症状分下降更为明

显,且治疗有效率更高。国内外研究发现,10 Hz rTMS 刺激左侧前额叶皮质联合抗精神病药物治疗 4 周,治疗阴性症状效果要优于单独应用抗精神药物治疗^[12-14]。该研究结果支持了本研究结果,提示 10 Hz rTMS 联合利培酮口崩片治疗精神分裂症阴性症状方面,要优于单用利培酮口崩片治疗。利培酮口崩片可通过阻断多巴胺(dopamine, DA)和五羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)受体,对精神分裂症阳性症状及阴性症状发挥作用,但对慢性精神分裂症患者阴性症状治疗达不到理想的效果^[15]。而阴性症状的产生与前额叶皮质的中皮层束活性低有一定关系^[16-17],高频(频率 ≥ 5 Hz) rTMS 可通过磁场穿透颅骨,作用于大脑皮层,提高大脑皮质的可兴奋性,同时具有神经营养和神经保护作用,从而对阴性症状发挥作用^[18-19]。

性激素变化和精神症状存在密切关系,抗精神病药物常引起激素水平异常^[8,20]。本研究发现,中青年男性慢性精神分裂症患者在治疗前 PRL、E₂ 水平高于健康人群,T 水平低于健康人群。有研究发现,首发的精神分裂症患者 PRL 水平高于健康人群^[21],而本研究纳入的对象为慢性精神分裂症患者,病程较长,既往服用抗精神药物也有一定的不良影响,导致治疗前性激素水平异常。本研究发现,对照组应用利培酮口崩片治疗 4 周的患者,PRL、E₂ 水平升高,T 水平下降。纪家武等^[22]研究发现,利培酮会引起男性精神分裂症患者 PRL 和 E₂ 水平升高,T 水平下降,支持本研究结果。提示应用利培酮口崩片治疗中青年男性慢性精神分裂症患者会引起性激素水平异常。而本研究应用 10 Hz rTMS 联合利培酮口崩片的患者治疗 4 周后,PRL 水平下降,T 水平上升,E₂ 水平无明显变化。廖春平等^[23]研究发现,精神分裂症患者 10 Hz rTMS 联合抗精神药物治疗 4 周可降低 PRL 水平,支持本研究结果。提示 10 Hz rTMS 联合利培酮口崩片治疗可改善中青年男性慢性精神分裂症患者抗精神药物引起的性激素水平异常。原因可能是利培酮口崩片可阻断结节-漏斗通路中的 DA 受体,从而降低了 DA 对 PRL 分泌的抑制作用,因此提升了血清中的 PRL 水平^[17,24]。PRL 水平的升高,会通过对于下丘脑-垂体-性腺轴负反馈作用于性腺,使 T 水平下降^[25],但男性循环中的 E₂ 来自于生殖外腺,故 PRL 水平的升高对性腺的负反馈作用对男性 E₂ 影响不大。而人类和哺乳动物体内存在 T/E₂ 平衡系统,抗精神病药物会打破这种平衡,这可能是 E₂ 水平升高的原因^[26]。高频 rTMS 通过刺激大脑皮层可导致 DA 的释放增加,并能下调

5-HT 受体功能^[27-29], DA 水平上升及 5-HT 受体功能降低均能减少 PRL 的释放^[30], 从而降低 PRL 水平, 进而通过负反馈提升 T 水平。本研究中经 10 Hz rTMS 联合利培酮口崩片治疗的患者 PRL、E₂ 及 T 水平较单用利培酮口崩片治疗的患者虽有改善, 但尚未恢复到正常人群水平, 可能是入组患者均服用抗精神病药物, 因而对性激素水平持续的产生影响。

综上所述, 尽管利培酮口崩片能改善中青年男性慢性精神分裂症患者临床症状, 但容易引起 PRL 等性激素水平紊乱; 而 10 Hz rTMS 联合利培酮口崩片治疗能在一定程度上改善异常的性激素水平, 且对阴性症状效果更佳, 是一种较为安全的治疗方案。本研究周期较短, 样本量偏小, 后续有待增加治疗时间、扩大样本量开展进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 李然然, 黑钢瑞, 杨叶. 精神分裂症阴性症状及认知障碍增效治疗的研究进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2020, 45(12): 1457-1463
- [2] 张馨月, 姚晶晶, 吕一丁, 等. 精神分裂症的发病机制及治疗靶点的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(2): 201-204
- [3] 中国神经科学学会精神病学基础与临床分会精神分裂症临床研究研究联盟. 抗精神病药物所致高泌乳素血症干预对策专家共识[J]. 中华精神科杂志, 2021, 54(3): 163-169
- [4] 吕伟, 李美花, 刘春阳, 等. 不同频率重复经颅磁刺激治疗老年精神分裂症患者临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(2): 97-100
- [5] 徐园园, 贾竑晓. 精神分裂症临床分期模型的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2018, 39(2): 213-216
- [6] 李松华, 付可登, 徐莉, 等. 经颅刺激治疗慢性精神分裂症阴性症状的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(11): 983-986
- [7] Alphs L, Mao L, Lynn Starr H, *et al.* A pragmatic analysis comparing once-monthly paliperidone palmitate versus daily oral antipsychotic treatment in patients with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2016, 170(2/3): 259-264
- [8] 韩笑, 崔利军, 魏志刚, 等. 六种非典型抗精神病药物治疗精神分裂症对患者内分泌的影响[J]. 中国老年学杂志, 2019, 12(39): 2752-2753
- [9] 张馨月, 姚晶晶, 吕一丁, 等. 精神分裂症的发病机制及治疗靶点的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(2): 201-204
- [10] 段惠峰, 甘景梨, 高存友, 等. 重复经颅磁刺激对慢性精神分裂症患者康复效果的影响[J]. 华南国防医学杂志, 2017, 31(8): 509-513
- [11] Yu HC, Liao KK, Chang TJ, *et al.* Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(3): 494-495

- [12] 刘世鑫, 牛伟盼, 郭素萍. 不同模式经颅刺激对精神分裂症阴性症状及认知功能的影响[J]. 神经疾病与精神卫生, 2021, 21(7): 462-467
- [13] 甘景梨, 段惠峰, 程正祥, 等. 重复经颅磁刺激对精神分裂症患者认知功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(3): 219-223
- [14] Wang J, Zhou Y, Gan H, *et al.* Efficacy towards negative symptoms and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for patients with schizophrenia: A systematic review[J]. Shanghai Arch Psychiatry, 2017, 29(2): 61-76
- [15] Krause M, Zhu Y, Huhn M, *et al.* Antipsychotic drugs for patients with schizophrenia and predominant or prominent negative symptoms: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2018, 268(7): 625-639
- [16] 王天仁, 张巧霞, 石瑶, 等. 神经干细胞在精神分裂症患者治疗中的研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2020, 14(12): 1002-1008
- [17] 赵靖平, 孙梦夕. 多巴胺与精神活动[J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(4): 287-289
- [18] 陈奇, 陆翔云, 陆峥. 经颅磁刺激治疗在精神分裂症中的应用及其机制研究进展[J]. 精神医学杂志, 2021, 34(3): 266-270
- [19] Potkin SG, Alva G, Fleming K, *et al.* A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(2): 227-237
- [20] 孔繁晔, 王明明, 雷洋, 等. 性激素水平检测在精神分裂症中的临床应用价值[J]. 中国性科学, 2016, 25(2): 65-68
- [21] 于健瑾, 宋佳起, 赵青, 等. 首发精神分裂症性激素与精神症状及认知功能关联性研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(8): 460-465
- [22] 纪家武, 郝楷荣, 谢懋平, 等. 利培酮和奥氮平对男性精神分裂症性激素和体质量的影响[J]. 精神医学杂志, 2015, 28(5): 380-382
- [23] 廖春平, 李学武, 万凤, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗精神分裂症的对照研究[J]. 精神病学杂志, 2012, 25(6): 421-423
- [24] 王厚亮, 赵靖平, 韩洪赢, 等. 五种常用二代抗精神病药物对首发精神分裂症患者泌乳素的近期影响[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2015, 41(7): 389-394
- [25] Ajo R, Segura A, Mira L, *et al.* The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD)[J]. Aging Male, 2017, 120(1): 1-8
- [26] 余海鹰, 高志勤, 金梅, 等. 经颅刺激对精神分裂症患者催乳水平的影响[J]. 东南国防医药, 2010, 12(6): 512-514
- [27] 田芙颖, 刁瑞英, 镇万华, 等. 来曲唑治疗男性少弱精子症的临床研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(9): 606-609
- [28] 武学庆, 居云悦, 苏杭, 等. 重复经颅磁刺激治疗神经精神疾病的分子生物机制[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(3): 406-408
- [29] 肖梦然, 叶丽平, 史磊, 等. 重复经颅刺激对精神分裂症作用机制及临床应用[J]. 赣南医学院学报, 2021, 41(4): 378-381
- [30] 何丝迪, 于文娟, 余一旻, 等. 抗精神病药物所致催乳素升高的遗传学研究进展[J]. 精神医学杂志, 2019, 32(6): 458-463

(2022-07-08 收稿)