

· 论 著 ·

经颅磁刺激对精神分裂症患者催乳素水平的影响

余海鹰, 高志勤, 金 梅, 孙 剑, 丁松柏, 赵 彬, 邱旭萍, 仲爱芳, 王焕林

[摘要] 目的 探讨经颅磁刺激(rTMS)治疗抗精神病药所致高催乳素血症的疗效及安全性。方法 将 61 例利培酮所致高催乳素血症的慢性精神分裂症随机分为两组, 研究组(31 例)予以低频 rTMS 刺激, 对照组(30 例)以假 rTMS 刺激治疗; 并观察血清催乳素、PANSS 表、17 项汉密尔顿抑郁量表的情况。结果 ①研究组 rTMS 刺激后 PRL 水平 $[(27.9 \pm 7.1) \mu\text{g/L}]$ 较治疗前 $[(101.5 \pm 41.2) \mu\text{g/L}]$ 下降, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 对照组差异无统计学意义($P > 0.05$); 研究组治疗 1 个月后复测 PRL $[(96.7 \pm 38.3) \mu\text{g/L}]$, 已恢复至治疗前水平($P > 0.05$)。②治疗前后两组患者 PANSS 及 HAMD17 评分变化均无统计学意义(P 均 > 0.05)。结论 低频 rTMS 治疗可使慢性精神分裂症患者血清高催乳素短期下降。

[关键词] 精神分裂症; 高催乳素血症; 低频重复经颅磁刺激; 利哌立酮

中图分类号: R749.3 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)06-0512-03

Effect of transcranial magnetic stimulation on level of luteotropin in patients with schizophrenia

YU Hai-ying, GAO Zhi-qin, JIN Mei, SUN Jian, DING Song-bai, ZHAO Bin, QIU Xu-ping, ZHONG Ai-fang, WANG Huan-lin. The Mental Department, 102 Hospital of PLA, Changzhou, Jiangsu 213003, China

[Abstract] **Objective** To explore the efficacy and tolerability of slow repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the treatment of hyperprolactinemia by antipsychotic. **Methods** Sixty-one chronic schizophrenia patients with hyperprolactinemia by risperidone were randomly assigned to active slow rTMS group (31 cases) and control group (30 cases). All the patients were examined with serum prolactin (PRL), Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HAMD17) before and after rTMS. **Results** The serum PRL was lower after the treatment ($27.9 \pm 7.1 \mu\text{g/L}$) than before ($101.5 \pm 41.2 \mu\text{g/L}$) in rTMS group ($P < 0.01$) while there was no significant difference in control group ($P > 0.05$). After 1 month follow-up, the PRL in rTMS group recuperated to baseline levels ($P > 0.05$). The PANSS and the HAMD17 score were not significantly different after rTMS between two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The results indicated that short-term slow rTMS is effective and safe in the treatment of hyperprolactinemia by risperidone.

[Key words] schizophrenia; hyperprolactinemia; slow repetitive transcranial magnetic stimulation; risperidone

药源性高催乳素血症是抗精神病药治疗中常见的副作用, 影响药物治疗的依从性^[1]。为了提高治疗的依从性, 降低药物的副作用, 在预试验获得成功的前提下, 以低频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗利培酮所致高催乳素血症, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 均为 2008 年 1 月至 2009 年 5 月

作者简介: 余海鹰(1964-), 男, 上海奉贤人, 本科, 主任医师, 从事精神医学专业工作

作者单位: 213003 江苏常州, 解放军 102 医院精神科

在我院住院的现为缓解期的慢性精神分裂症患者, 均为右利手。本研究为随机双盲对照研究, 用随机数字表法随机分为研究组和对照组。研究组(31 例), 男 23 例, 女 8 例; 年龄 18~41(28 ± 8) 岁; 受教育年限 4~16 年, 平均(11 ± 5) 年; 病程 2~22 年, 中位数 7 年。对照组(30 例), 男 23 例, 女 7 例; 年龄 18~39 岁, 平均(27 ± 8) 岁; 受教育年限 5~17 年, 平均(11 ± 4) 年; 病程 2~21 年, 中位数 7 年。两组患者均单一给予利培酮($2 \sim 6 \text{ mg/d}$) 治疗。试验期间利培酮剂量稳定不变, 禁止合用其他抗精神病药、抗抑郁剂和心境稳定剂, 允许使用镇静催眠药治疗

失眠,并予以记录。经检验,两组在性别、年龄、受教育年限和利培酮剂量的差异均无统计学意义。

1.1.1 纳入标准 本研究得到本院伦理委员会的批准,入组时患者或监护人签署知情同意书。符合精神分裂症诊断标准,病程 2 年以上;年龄 18~41 岁,性别不限;接受单一利培酮(2~6) mg/d 治疗 3 月以上,试验前利培酮剂量稳定 4 周以上;评定阳性及阴性症状量表(PANSS),总分达到稳定标准(PANSS < 60 分);服用利培酮后患者血清催乳素(PRL)基线水平 > 60 $\mu\text{g/L}$ 。

1.1.2 排除标准 内分泌疾病、营养性疾病、严重肝肾功能不全者、癫痫及其他精神障碍者;既往颅脑手术史(头颅内有金属物)、佩戴生物医用设备(如心脏起搏器);妊娠或哺乳期女性患者。

1.2 治疗方法

1.2.1 rTMS 刺激方法 研究组采用真性 rTMS 治疗,对照组为假刺激组。磁刺激器采用 Mdetronic 公司生产的 MAGPRO-R30 型经颅磁刺激器,MC-B70 “8”字形刺激线圈。通过在理想头皮位置单次刺激引起右侧第一骨间外侧肌运动来判断运动阈值(MT)。刺激点存在个体差异,平均为侧面距离头顶 6 cm、前面距离耳根连线 1 cm 处。个体的运动阈值(MT)强度以最低刺激强度定义,从最大输出强度的 25% 开始逐渐增加,每次增加 1%,直到 10 次刺激中至少有 5 次引起右侧第一骨间外侧肌运动,则此时的经颅磁刺激器输出强度值即为 MT 值。在 rTMS 过程中,受试者和检查者均配戴耳塞,以防止由于线圈的响声诱发短暂的阈值波动。rTMS 的治疗位点位于左前额叶背外侧区,为 MT 测定点前移 5 cm。每天接受连续 5 个序列刺激,每序列持续 200 s,间隔 10 s,频率 1 Hz,强度 100% MT,每天共接受 1000 次刺激。真性刺激时,线圈与头部相切,线圈轴朝向鼻梁。假刺激组的线圈平面与头皮呈 90° 角,线圈的边缘与头皮贴近,刺激感觉与真性刺激相近而效果为无效刺激。疗程均为 10 天。

1.2.2 观察项目 治疗前后观察临床症状的变化,并填写不良反应调查表;治疗前后评定阳性及阴性症状量表(PANSS)及 17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD17);检查脑电图(EEG)的变化。

1.2.3 血清催乳素(PRL)测定 所有受试对象均于 rTMS 治疗前 1 天、第 11 天及治疗结束 1 月后三次检测血清 PRL。患者于晨 7 时抽取空腹静脉血 5 ml,离心分离血清后置于 -40℃ 冰箱待测。采用放射免疫方法进行测定,仪器采用西安 262 厂的 AFJ-2008PS 型免疫计数仪。PRL 检测试剂盒由北京科

美东雅公司提供。

1.2.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS13.0 统计软件包进行统计处理。正态分布资料组内各参数比较采用配对样本 t 检验,组间各参数比较采用独立样本 t 检验;2 组对 PRL 疗效的比较采用重复测量的方差分析;对不良反应的发生率采用 χ^2 检验。检验采用双侧 0.05 为界值。

2 结果

2.1 两组 PRL 治疗后比较 低频 rTMS 治疗前,研究组 PRL 为 $(101.5 \pm 41.2) \mu\text{g/L}$,对照组为 $(106.6 \pm 41.9) \mu\text{g/L}$,差异无统计学意义($t = 0.87, P > 0.05$);治疗后,研究组 PRL $[(27.9 \pm 7.1) \mu\text{g/L}]$ 较治疗前下降,差异有统计学意义($t = 7.81, P < 0.01$),而对照组 PRL $[(111.4 \pm 44.5) \mu\text{g/L}]$ 与治疗前比较,差异无统计学意义($t = 0.91, P > 0.05$);经重复测量的方差分析,治疗前后与不同组别存在交互作用,表明治疗组效果优于对照组,差异有统计学意义($F = 22.32, P < 0.01$)。

2.2 两组患者治疗前后 EEG 及 PANSS、HAMD17 评分结果的变化 治疗前后研究组及对照组 PANSS 总分、各因子分及 HAMD17 评分变化均无统计学意义(P 均 > 0.05)。

2.3 两组患者的不良反应 在治疗期间,没有患者因严重不良反应退出试验。真性 rTMS 刺激组有 8 例在治疗期间出现了至少 1 次的轻度或中度头痛发作,而假刺激组为 2 例,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.07, P < 0.05$),头痛经口服对乙酰氨基酚后均能迅速缓解;其余不良反应均少而轻微,两组比较差异均无统计学意义。

3 讨论

rTMS 是一项新的神经生理技术,目前正越来越多地被应用于精神分裂症等多种精神疾病的研究和治疗^[2]。我们曾经对服用利培酮的精神分裂症男性患者给予高频重复经颅磁刺激(rTMS),发现高频 rTMS 刺激后患者血清催乳素(PRL)水平显著升高^[3]。以往研究认为刺激频率是 rTMS 治疗的一个重要变量,高频 TMS(> 1 Hz)能增强皮层兴奋性,低频 TMS(≤ 1 Hz)则减弱皮层兴奋性而产生与高频 rTMS 相反的治疗效应^[4]。TMS 治疗分裂症不同症状的原理就基于以上这些理论。例如,以往研究认为分裂症患者的阴性症状与前额叶皮质活动减弱有关,因此对前额叶皮质进行高频刺激可用以改善阴性症状。相反,据认为幻觉与颞顶叶活动增强有

关,因此对颞顶叶进行低频刺激可治疗幻听^[5]。因此我们推测若对同一刺激部位(左侧前额叶)采用低频刺激的方法,则可能产生与高频刺激相反的效应,降低 PRL 水平而用于治疗 APS 引起的高催乳素血症。为验证这一假设,在预试验得出阳性结果的前提下,我们以 1 Hz 低频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗利培酮所致高催乳素血症。

PRL 增高是服用抗精神病药(APS)后常见的副作用,常导致男性性功能减退、乳腺增生及女性闭经等内分泌紊乱症状的发生,即使是作为第二代 APS 的典型代表利培酮,也有较高的高催乳素血症发生率^[6]。对 APS 引起的高催乳素血症,临床上通常采用减量或更换其他 APS。但在原有剂量 APS 治疗有效的情况下,此种方法显然有引起精神症状恶化而增加复发的风险。Yu 等^[7]对 5 例长期服用典型抗精神病药的慢性分裂症患者给予经左侧前额叶的高频 10 Hz rTMS,连续刺激 5 d 后发现患者的血清 PRL 水平下降 25%~50%。此项研究引起我们对采用无痛无创的 rTMS 治疗 APS 所致高催乳素血症的兴趣。在先前的研究中,我们采用与 Yu 等^[7]相同的治疗参数,对 43 例慢性精神分裂症患者进行 rTMS 刺激前后血清 PRL 水平变化的研究,未能重复 Yu 的研究结果,相反却发现高频 rTMS 刺激后血清 PRL 水平显著升高^[3]。本研究结果显示低频 rTMS 使 PRL 水平明显降低,并且多数患者原有的乳房女性化、自发泌乳、闭经等高催乳素血症临床症状均得到了改善。由于本研究中试验两组在研究前的基础 PRL 水平无差异,且假 rTMS 刺激后 PRL 水平无变化,因此可以认为研究组 PRL 水平的降低主要与真 rTMS 刺激这一研究因素有关,而非机体对 APS 的适应性或自身调节等产生的改变。动物实验发现,5-HT_{2A}(5-HT 为 5-羟色胺)及 5-HT_{2C}受体兴奋可引起 PRL 释放,低频 rTMS 能下调大鼠前额叶皮质的 5-HT 受体功能而减少 PRL 释放^[8];而高频 rTMS 无此作用,相反能通过提高大鼠对内源性阿片肽的反应而促进 PRL 的释放^[9]。rTMS 因刺激频率的差异,而产生对机体神经递质及神经内分泌的不同影响,可能是高频 rTMS 升高 PRL 而低频 rTMS 却能降低 PRL 的主要原因。

在治疗过程中,研究组对 EEG 无明显影响,除可逆性头痛较多见外,其他不良反应与对照组接近,提示此参数设置下的 rTMS 刺激安全性较好。rTMS 刺激前后 PANSS 总分及各因子分均无变化,表明此

参数的 rTMS 对患者的精神病性症状无明显影响。情感障碍现被认为是精神分裂症的自有症状之一,大约 30% 的分裂症病例伴有抑郁或消极意图。我们以往的研究发现,高频 rTMS 能改善精神分裂症患者的抑郁症状^[2]。本研究结果显示,低频 rTMS 刺激后,研究组 HAM-D17 评分无变化,提示此参数的 rTMS 对精神分裂症患者伴发的抑郁症状亦无影响。

由于本研究样本量较少,研究对象以男性为主,所选 APS 仅利培酮一种,结果有一定的局限性。随访研究发现,治疗 1 个月后研究组 PRL 已恢复至治疗前水平。故短程的低频 rTMS 刺激对 PRL 水平的影响目前还只能认为是一种短期效应,仍需进一步的 rTMS 维持治疗以巩固疗效。

【参考文献】

- [1] 嵇利亚,谢世平,宋波,等.利培酮与舒必利对精神分裂症男性老年患者血清催乳素水平影响的对照研究[J].中华精神科杂志,2007,40(3):169-171.
- [2] Freitas C, Frequi F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2009, 108(1-3):11-24.
- [3] 高志勤,余海鹰,孙剑,等.重复经颅磁刺激对催乳素及事件相关电位 P300 的影响[J].临床精神医学杂志,2009,19(2):84-87.
- [4] 高志勤,余海鹰,孙剑,等.经颅磁刺激在精神分裂症研究中的应用[J].国际精神病学杂志,2007,34(4):205-208.
- [5] Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, et al. Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review [J]. Schizophrenia Research, 2004, 71(1):1-16.
- [6] 陈海文,钮富荣,钱敏才,等.加用阿立哌唑对利培酮所致精神分裂症男性患者高催乳素血症的影响[J].中华精神科杂志,2009,42(4):224-227.
- [7] Yu HC, Liao KK, Chang TJ, et al. Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. Am J Psychiatry, 2002, 159(8):494-495.
- [8] Ben-Shachar D, Gazawi H, Riboyad-Levin J, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT₂ receptor characteristics in rat brain [J]. Brain Res, 1999, 816(1):78-83.
- [9] Zyss T, Mamczarz J, Roman A, et al. Comparison of effectiveness of two schedules of rapid transcranial magnetic stimulation on enhancement of responsiveness to apomorphine [J]. Pol J Pharmacol, 1999, 51(5):363-366.

(收稿日期:2010-04-16;修回日期:2010-07-15)

(本文编辑:潘雪飞;英文编辑:王建东)