

. 论 著 .

立体定向辅助下双侧内囊前肢毁损术治疗难治性精神分裂症伴发的攻击行为的疗效

何伟斌 王惠玲 邵灵敏 李宸辉 黄 欢 刘 莹 张淑娣 王高华 刘仁忠 易 伟

【摘要】目的 探讨立体定向辅助下双侧内囊前肢毁损术(ALIC-RSF)治疗难治性精神分裂症(SCZ)伴发的攻击行为的疗效。**方法** 回顾性分析 2019 年 6 月至 2021 年 1 月立体定向辅助下 ALIC-RSF 治疗的 35 例伴攻击行为的难治性 SCZ 的临床资料。术前、术后 3 个月、术后 1 年,使用外显攻击量表(MOAS)、阳性及阴性症状量表(PANSS)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、社会功能缺陷筛选量表(SDSS)评估疗效。使用 R 软件,采用 LASSO 回归分析检验 PANSS 评分与术后 12 个月 MOAS 评分的相关性。**结果** 术后 3、12 个月,MOAS 评分、PANSS 评分、SDSS 评分均显著改善($P<0.05$),而 MoCA 评分无明显变化($P>0.05$)。手术相关并发症大多在术后 2 周恢复,2 例术后 1 年表现轻度行为懒散、兴趣缺乏的症状。术后 12 个月 MOAS 评分改善率与 PANSS 阳性评分改善率、术前 PANSS 子项被害评分呈明显正相关($P<0.05$),而与 PANSS 子项交谈缺乏自发性和流畅性评分、不合作评分以及年龄呈明显负相关($P<0.05$)。**结论** ALIC-RSF 对难治性 SCZ 的攻击行为有确切疗效,可明显提高病人的社会功能和生活质量。

【关键词】 精神分裂症;攻击行为;内囊前肢毁损术;立体定向;疗效

【文章编号】 1009-153X(2022)03-0145-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 749.3; R 651.1[†]

Clinical efficacy of stereotactic capsulotomy for impulsive aggressive behavior of patients with refractory schizophrenia

HE Wei-bin¹, WANG Hui-ling², SHAO Ling-min¹, LI Chen-hui¹, HUANG Huan², LIU Ying², ZHANG Shu-di¹, WANG Gao-hua², LIU Ren-zhong¹, YI Wei¹. 1. Department of Neurosurgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; 2. Department of Psychiatry, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

【Abstract】Objective To investigate the clinical efficacy of stereotactic bilateral capsulotomy (SBC) for the impulsive aggressive behaviors of patients with refractory schizophrenia (SCZ). **Methods** The clinical data of 35 patients with SCZ associated with aggressive behavior who were treated with SBC from June 2019 to January 2021 were retrospectively analyzed. The clinical efficacy were assessed by modified overt aggression scales (MOAS), positive and negative symptom scale (PANSS), Montreal cognitive assessment scale (MoCA) and social disability screening scale (SDSS). R software and LASSO regression analysis were used to analyze the correlation between PANSS score and MOAS score 12 months after the surgery. **Results** Three and 12 months after the operation, the MOAS, PANSS and SDSS scores were significantly improved ($P<0.05$), but the MoCA score had no significant change ($P>0.05$). Most of the surgery-related complications recovered within 2 weeks after the surgery. Mild laziness and lack of interest occurred in 2 patients 1 year after the surgery. The improvement rate of MOAS score 12 months after the surgery was significantly positively correlated with the improvement rate of the PANSS positive score and the pre-operative victimization score of PANSS ($P<0.05$), and was significantly negatively correlated with the patients' age and the pre-operative scores of conversation lacking spontaneity and fluency and uncooperative of PANSS ($P<0.05$). **Conclusions** SBC has significant curative effect on the aggressive behavior of patients with refractory SCZ, and can significantly improve the patients' social function and quality of life.

【Key words】 Schizophrenia; Aggressive behavior; Stereotactic capsulotomy; Clinical efficacy

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)是一种病因不明的重症精神障碍,临床表现为感知觉、思维、情感、行为等多方面障碍及精神活动不协调。约 1/3 的

SCZ 有威胁、冲动和攻击行为^[1]。攻击行为会降低 SCZ 病人及其照料者的生活质量,严重时威胁到病人、照料者甚至社会人员的生命安全。药物、心理疗法、物理治疗等方法可用于治疗精神病性症状及伴发的攻击行为,30%~40%的 SCZ 对这些方法反应不佳或无效而转为难治性 SCZ^[1]。常义等^[2]在 1999 年首次报道内囊前肢毁损术(anterior limb of internal capsule-raiofrequency lesion surgery, ALIC-RFS)治疗难治性 SCZ。研究表明,74%的 SCZ 病人 ALIC-RFS

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2022.03.001
作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(何伟斌、邵灵敏、李宸辉、张淑娣、刘仁忠、易 伟),精神科(王惠玲、黄 欢、刘莹、王高华)
通讯作者:易 伟, E-mail: weiyi.renmin@whu.edu.cn

后 2 年精神病性症状明显改善^[3]。2019 年 6 月至 2021 年 1 月采用立体定向 ALIC-RFS 治疗 35 例伴冲动攻击行为的难治性 SCZ,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 35 例中,男 24 例,女 11 例;年龄 18~48 岁,平均(29.49+7.46)岁;病程 3~25 年,平均(10.6±5.5)年。除攻击行为外,还具有妄想、幻觉、敌意、意志力缺乏等 SCZ 的典型精神病性症状。

入组标准:①所有病人经过 2 名精神科医师根据《美国精神障碍诊断与统计手册第五版》确诊为难治性 SCZ;②术前修改版外显行为攻击量表(modified overt aggression scales,MOAS)加权总分≥5 分,且“体力攻击”项≥1 分;③年龄 18~60 岁;④均经系统性药物和心理、行为治疗 3 年以上无效,疾病已严重影响病人的生活、学习、工作及其他社会活动;⑤病人及家属强烈要求手术治疗。术前排除脑部器质性病变及其他手术禁忌症。根据医院医学伦理委员会关于精神外科手术规范的相关内容,详细告知手术疗效及并发症风险,病人及家属均认同告知内容并签字。本次研究经武汉大学人民医院专家委员会和伦理委员会审核通过。

1.2 手术方法 手术当天进行头颅 MRI(3.0 T)扫描,局麻下安装 Leksell 立体定向头架,平行于前联合-后联合平面,扫描层厚为 1.0 mm。在 MRI 手术定位系统确认内囊前肢靶点坐标及进针角度。根据计算出来的头架坐标及进针角度局麻下在额部作 2 cm 直切口,颅骨钻孔。在定向仪引导下将非绝缘末端的射频电极置入靶点并记录电极进入脑脊液、灰质、白质及内囊的电阻抗,确认靶点位于内囊前肢。利用射频仪予以 75 ℃/60 s 射频毁损。首次毁损位于靶点,毁损期间进行电生理监测以确保无运动或感

觉功能损害,适当冷却后电极撤退 3、3、4 mm,总共重复毁损 4 次,以确保完全毁损靶点。最终形成长度 10 mm、直径 4 mm 的毁损灶。

1.3 疗效评估 术前、术后 3 个月、术后 1 年,由两名精神科医生使用 MOAS、阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale,PANSS)、社会功能缺陷筛选量表(social disability screening schedule,SDSS)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale,MoCA)评估疗效。

1.4 统计学分析 使用 SPSS 22.0 软件分析;定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验;使用 R 软件,采用 LASSO 回归分析检验 PANSS 评分与术后 12 个月 MOAS 评分的相关性;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效 ①MOAS 评定结果:术后 3 个月 MOAS 评分改善率为 75.4%,术后 12 个月 MOAS 评分改善率为 79.7%。②PANSS 评定结果:术后阳性量表分、阴性量表分及一般病性症状评分均明显降低(*P*<0.01)。③SDSS 评定结果:术后总分明显降低(*P*<0.05),5 例术后 1 年恢复工作或学业。④MoCA 评定结果:术后 MoCA 评分无明显变化(*P*>0.05)。见表 1。

2.2 药物治疗变化 术后 1 年,14 例服用与术前相同的剂量药物,18 例减药,2 例停用抗精神病药(1 例怀孕停药,1 例服药副作用太大),1 例增加服药剂量。

2.3 并发症 术后 1 周内出现睡眠增多或疲乏 9 例,主动性降低(行为懒散,兴趣缺乏)6 例,尿失禁 5 例,情感淡漠 4 例,乱语 3 例,一过性轻度记忆障碍 3 例,手术靶点小出血 2 例,行为幼稚 1 例,癫痫 1 例,食欲下降 1 例。术后 3 个月,2 例存行为懒散,1 例情感淡漠。术后 1 年,2 例表现轻度主动性降低的症状。

表 1 本文 35 例伴攻击行为的难治性精神分裂症内囊前肢毁损术前后量表评分比较(分)

评估量表	术前	术后 3 个月	术后 12 个月
MOAS	12.71±4.46	2.91±2.05**	2.51±2.16**
MoCA	20.37±4.73	20.49±4.37	20.51±4.41
SDSS	11.31±2.68	8.57±2.96**	8.63±3.07**
PANSS			
PANSS 阳性	25.83±5.07	18.46±2.83**	18.09±4.00**
PANSS 阴性	22.23±4.51	19.69±4.35**	18.91±4.18**
PANSS 一般病性	41.00±6.87	35.77±5.86**	34.66±5.93**
PANSS 总分	89.06±12.67	73.91±10.11**	72.66±11.94**

注:与术前相应值比较,** *P*<0.01;MOAS. 修改版外显行为攻击量表;;MoCA. 蒙特利尔认知评估量表;SDSS. 社会功能缺陷筛选量表;PANSS. 阳性和阴性症状量表

2.4 术后 12 个月 MOAS 评分改善率与 PANSS 评分的相关性 术后 12 个月 MOAS 评分改善率与 PANSS 阳性评分改善率、术前 PANSS 子项被害评分呈明显正相关($P<0.05$),而与 PANSS 子项交谈缺乏自发性和流畅性评分、不合作评分以及年龄与呈明显负相关($P<0.05$)。详见图 1。

3 讨论

3.1 疗效分析 本文结果表明双侧 ALIC-RFS 可用于治疗难治性 SCZ 伴发的攻击行为。①有效性:术后 3 个月 MOAS 评分改善率为 75.4%,术后 12 个月进一步提高到 79.7%;术后 PANSS 评分也明显改善;病人的社会功能显著进步,5 例恢复学业或工作。本文 2 例术后停用抗精神病药,但病人的症状没有恶化,表

明手术可以改善精神疾病症状。然而,本文 6 例术后 1 年复发,可能与突然的停药和生活变化(如离婚和家庭变故)有关,而且,SCZ 发病机制不明且复杂,所以,我们不建议术后停用抗精神病药,以便获得长期的疗效。②安全性:术后 1 周,部分病人出现主动性降低(行为懒散、兴趣缺乏)、尿失禁、乱语等,这些并发症一般在术后 2 周内恢复。术后早期出现的并发症可能与毁损灶周围脑组织水肿或少量出血有关,随着水肿的消退和血肿的吸收,这些表现也随之消失。术后 12 个月,2 例存在懒散行为,但是病人整体严重程度显著减轻,通过术后家庭康复,促进病人融入家庭及社会,这些症状有望得到改善。本文病人手术前后 MoCA 评分无明显变化,表明手术并不损害病人的基本认知功能。我们还注意到,本文病人术后疗效与其他研究报道类似,但并发症较轻。这可能与本文使用直径相对较小的射频电极(1.6 mm)有关。本文术后 9 例还有攻击行为,6 例术后 1 年复发,因此,我们认为 ALIC-RFS 只能是 SCZ 伴攻击行为病人综合治疗的一种补充。此外,该手术虽然微创,但仍属于侵入性治疗方式,因此术前要与精神科医师、伦理学家密切配合,制定严格的入组标准。相较于毁损手术,脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)因具体可逆性、可调节性等优势,广泛运用于治疗难治性强迫症、帕金森病等疾病。目前已有伏隔核、前扣带回、缰核和黑质网状部 DBS 治疗 SCZ 的报道^[4],提示 DBS 可能对 SCZ 也有效,但必须认识到 DBS 治疗 SCZ 仍然缺乏经验,且 SCZ 的症状表现和神经环路紊乱模式比强迫症、帕金森病等神经精神疾病更为复杂。

3.2 ALIC-RSF 治疗 SCZ 的机制 目前,SCZ 的精神病性症状和攻击行为的病因尚不清楚。脑内神经递质紊乱假说(如 5-羟色胺、多巴胺紊乱)、遗传假说可以解释部分原因。神经影像学研究发现额叶皮质、颞叶与皮质下的神经环路功能障碍与 SCZ 的精神病性症状和冲动攻击行为有关^[5-7]。ALIC 在前额叶、前扣带皮层、海马、杏仁核、丘脑等多个脑区构成的神经环路中起着关键的连接作用,参与调节认知和情感^[8]。这些发现为外科治疗难治性 SCZ 奠定了理论基础。本文发现 ALIC-RFS 可以有效改善 SCZ 的精神病性症状和攻击行为。可能的治疗机制是:手术不是调控了单个手术区域,而是与 ALIC 相关的多个神经环路。原因如下:①ALIC 是前额叶、前扣带皮层、海马、杏仁核、丘脑等脑区之间神经环路的汇聚点。这些神经环路异常与精神疾病的认知、情感、行

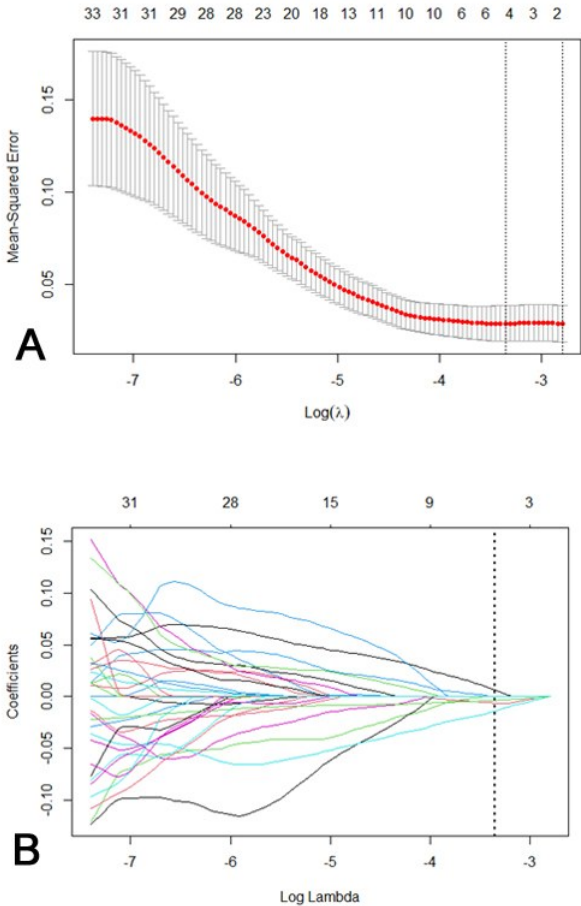


图 1 LASSO 回归分析 PANSS 评分与术后 12 个月 MOAS 评分的相关性
A. 通过 5 折交叉验证选择最佳参数(lambda),虚线代表使用最小误差准则时最优 lambda 值,右虚线代表使用最小准则的一个标准误差的最优 lambda 值;B. 垂直线绘制使用最小误差准则时,log(lambda)=-3.49,选出 4 个系数不为零的因子,4 个因子(术前 PANSS 评分子项被害、交谈缺乏自发性和流畅性、不合作和病人年龄与 MOAS 评分改善有关

为调节异常有关^[8]。②ALIC-RFS 治疗诸多精神疾病的治疗作用与调节多个神经环路有关:ALIC-RFS 可能通过调节异常的皮质-纹状体-丘脑-皮质环路来改善强迫症状^[9];ALIC-RFS 通过调控眶额前脑皮层、背侧和内侧前额叶皮层、前扣带回膝下部、杏仁核、海马和背内侧丘脑脑区之间的异常连接来改善抑郁症^[10];ALIC-RFS 通过切断前额叶至丘脑间的腹侧纤维来改善改善焦虑症状^[11]。③SCZ 的发病也与神经环路有关^[12]。结构影像学发现伴攻击行为的 SCZ 病人脑结构异常,如海马、眶额皮质体积缩小,前额叶与杏仁核之间连接白质异常。功能磁共振则发现伴暴力和攻击行为的 SCZ 病人的双侧额叶皮层和楔前叶、额叶运动皮质和前扣带的活动比没有攻击行为的 SCZ 病人要高。正电子发射计算机断层扫描也发现伴攻击行为的 SCZ 病人的杏仁核、眶额皮质、脑前额叶皮质和海马的脑代谢与没有攻击行为的 SCZ 病人有明显差异。这些研究表明前额叶-额叶下之间的神经环路异常与 SCZ 的攻击行为有关^[5]。因此,ALIC-RFS 可能通过阻断经过 ALIC 的异常神经环路,引起相应脑组织代谢变化,改变神经递质紊乱状态,从而减轻 SCZ 病人的攻击行为及精神病性症状。

3.3 本文的不足 本文未设立对照组,因此无法对比手术效果与“安慰剂”效应。本文没有通过神经影像学等方法分析与手术疗效有关的因素或生物标志物,未来可使用扩散张量成像和静息状态功能磁共振成像研究提供更多关于 ALIC-RFS 后神经环路变化的详细信息。本文还应加大病人的样本例数,以期取得更客观更有说服力的研究证据。

综上所述,立体定向辅助下双侧 ALIC-RFS 可有效治疗难治性 SCZ 的攻击行为及精神病性症状,且术后长期并发症轻微,同时可以明显提高病人的社会功能和生活质量。但是,我们必须意识到,外科治疗只能作为难治性 SCZ 的补充疗法,必须严格执行纳入标准,术后还需注意观察病人病情并辅以药物治疗,适当的心理康复计划和家庭社会支持方案也助于病人的康复。

【参考文献】

[1] Zhou JS, Zhong BL, Xiang YT, *et al.* Prevalence of aggres-

sion in hospitalized patients with schizophrenia in China: a meta-analysis [J]. *Asia Pac Psychiatry*, 2016, 8(1): 60-69.

[2] 常 义,黄兰绮,肖安平,等.内囊前肢破坏术在精神病外科治疗中的应用[J].立体定向和功能神经外科杂志,1990,5(4):20-22,61.

[3] Liu W, Hao Q, Zhan S, *et al.* Long-term follow-up of mri-guided bilateral anterior capsulotomy in patients with refractory schizophrenia [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2014, 92(3): 145-152.

[4] Corripio I, Roldán A, McKenna P, *et al.* Target selection for deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 112: 110436.

[5] Leclerc MP, Regenbogen C, Hamilton RH, *et al.* Some neuroanatomical insights to impulsive aggression in schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2018, 201: 27-34.

[6] 李颖娜,范丰梅,冯志远,等.伴有暴力倾向的精神分裂症患者低频振幅与分数低频振幅静息态功能影像学研

[J]. *中华精神科杂志*, 2020, 53(1): 16-22.

[7] Hoptman MJ. Impulsivity and aggression in schizophrenia: a neural circuitry perspective with implications for treatment [J]. *CNS Spectr*, 2015, 20: 280-286.

[8] Mithani K, Davison B, Meng Y, *et al.* The anterior limb of the internal capsule: anatomy, function, and dysfunction [J]. *Behav Brain Res*, 2020, 387: 112588.

[9] Yin D, Zhang C, Lv Q, *et al.* Dissociable frontostriatal connectivity: mechanism and predictor of the clinical efficacy of capsulotomy in obsessive-compulsive disorder [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84(12): 926-936.

[10] Hurwitz TA, Honey CR, McLeod KR, *et al.* Hypoactivity in the paraterminal gyrus following bilateral anterior capsulotomy [J]. *Can J Psychiatry*, 2020, 65(1): 46-55.

[11] Davidson B, Suresh H, Goubran M, *et al.* Predicting response to psychiatric surgery: a systematic review of neuroimaging findings [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45 (6): 387-394.

[12] Cho W, Shin WS, An I, *et al.* Biological aspects of aggression and violence in schizophrenia [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2019, 17(4): 475-486.

(2022-01-26 收稿, 2022-03-08 修回)