

· 精神分裂症专题 ·

重复经颅磁刺激技术应用于精神分裂症患者烟草依赖的疗效分析

曹文韬 刘忠纯

430060 武汉大学人民医院精神科

通信作者: 刘忠纯, Email: zcliu6@whu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.01.006

【摘要】目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)技术对降低住院精神分裂症患者烟草依赖程度的有效性与安全性。**方法** 采用随机、双盲对照研究,前瞻性连续纳入2018年10月至2019年5月武汉大学人民医院精神科封闭病区住院的男性精神分裂症合并吸烟患者82例,所有患者符合精神分裂症与烟草依赖诊断标准。按随机数字表将所有患者随机分为治疗组(41例)与对照组(41例),治疗组给予高频rTMS(10 Hz, 110%运动阈值),刺激左侧前额叶背外侧皮质,5次/周,治疗4周,共观察8周;对照组接受rTMS伪刺激治疗。比较两组患者治疗前后的日均吸烟数、尼古丁依赖检验量表(FTND)、吸烟渴求量表(TCQ)及阳性与阴性症状量表(PANSS)评分,评价两组患者的疗效及精神状况;比较两组患者不良反应发生率,评价其安全性。**结果** 治疗组41例患者脱落3例,对照组41例脱落5例。脱落原因:4例为提前出院,2例为不依从,2例为精神症状复发不适宜继续试验。最终入组患者治疗组38例,对照组36例。两组患者治疗前后日均吸烟量、FTND、TCQ自评量表评分差异均有统计学意义(交互效应 F 值分别为61.398、43.117、77.144,均 $P < 0.01$),治疗组治疗第2、4和8周日均吸烟量、FTND、TCQ自评量表评分均显著低于对照组[日均吸烟量治疗第2、4和8周:(20.37 ± 4.82)、(16.71 ± 4.05)、(17.21 ± 4.07)支比(27.72 ± 7.21)、(27.17 ± 7.11)、(26.06 ± 5.86)支;FTND评分治疗第2、4和8周:(5.53 ± 1.13)、(4.21 ± 1.02)、(4.34 ± 0.84)分比(7.11 ± 1.47)、(7.06 ± 1.43)、(7.06 ± 1.53)分;TCQ评分治疗第2、4和8周:(62.74 ± 4.20)、(55.26 ± 4.92)、(54.97 ± 5.03)分比(68.14 ± 6.57)、(66.94 ± 6.01)、(66.31 ± 5.87)分],差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。两组治疗4周后PANSS总分、分量表评分及前后评分差值差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗组发生不良反应7例(18.4%),其中头痛4例,失眠2例,坐立不安1例;对照组4例(11.1%),其中恶心2例,失眠1例,坐立不安1例,两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.781, P > 0.05$)。不良反应均未经过处理,患者自行缓解。**结论** 高频rTMS治疗可以降低精神分裂症患者日吸烟量和对烟草渴求程度,且安全性较好。

【关键词】 精神分裂症; 重复经颅磁刺激; 烟草依赖; 尼古丁

Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on tobacco dependence in schizophrenics

Cao Wentao, Liu Zhongchun

Department of Psychology, Wuhan University People's Hospital, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Liu Zhongchun, Email: zcliu6@whu.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in reducing tobacco dependence in schizophrenic inpatients. **Methods** A total of 82 male schizophrenic patients with smoking in the closed psychiatric ward of Wuhan University People's Hospital from October 2018 to May 2019 were enrolled in the randomized, double-blind control study. All patients met the diagnostic criteria for schizophrenia and tobacco dependence. The patients were randomly divided into treatment group (41 cases) and control group (41 cases) by random number table. The treatment group was given high frequency rTMS stimulation (10 Hz, 110% motor threshold), left prefrontal dorsolateral cortex stimulation, 5 times per week, for 4 weeks of treatment and 8 weeks of observation, while the control group received rTMS pseudo stimulation treatment. The average number of daily smoking before and after treatment, Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND), Tobacco Craving Questionnaire (TCQ) and positive and negative symptoms scale (PANSS) were compared between the two groups to evaluate the efficacy and mental status of the two groups. The incidence of adverse reactions was compared between the two groups to evaluate the safety. **Results** Among

41 cases, 3 cases fell off in the treatment group and 5 cases in the control group. The reasons of falling off were 4 cases discharged in advance, 2 cases disobedience and 2 cases with relapse of mental symptoms who were not suitable to continue the trial. Finally, there were 38 cases in the treatment group and 36 cases in the control group. There were statistically significant differences between the two groups in the number of daily smoking, the scores of FTND and TCQ self-assessment scale before and after treatment (F value of interaction effect was 61.398, 43.117 and 77.144, respectively, $P < 0.01$). The number of daily smoking, the scores of FTND and TCQ self-assessment scale after treatment of the treatment group were significantly lower than those of the control group at the 2nd treatment week, the 4th treatment week and the 8th week [the number of daily smoking at the 2nd treatment week, the 4th treatment week and the 8th week of the treatment group and the control group: (20.37 ± 4.82), (16.71 ± 4.05) (17.21 ± 4.07) vs. (27.72 ± 7.21), (27.17 ± 7.11), (26.06 ± 5.86); the score of FTND: (5.53 ± 1.13), (4.21 ± 1.02), (4.34 ± 0.84) vs. (7.11 ± 1.47), (7.06 ± 1.43), (7.06 ± 1.53); the score of TCQ: (62.74 ± 4.20), (55.26 ± 4.92), (54.97 ± 5.03) vs. (68.14 ± 6.57), (66.94 ± 6.01), (66.31 ± 5.87)], with statistical significance ($P < 0.01$). There was no significant difference in PANSS score (including total score, positive scale score, negative scale score and general scale score) between the two groups after 4 weeks of treatment ($P > 0.05$). There were 7 cases (18.4%) of adverse reactions in the treatment group, including 4 cases of headache, 2 cases of insomnia and 1 case of restlessness. There were 4 cases (11.1%) of adverse reactions in the control group, including 2 cases of nausea, 1 case of insomnia and 1 case of restlessness. There was no significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($\chi^2=0.781$, $P > 0.05$). All the adverse reactions were not treated and self-relieved. **Conclusions** High frequency rTMS treatment can reduce the amount of daily smoking and the level of tobacco craving in schizophrenic patients, with good safety.

【Key words】 Schizophrenia; Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS); Tobacco dependence; Nicotine

精神分裂症是一种慢性且严重的精神疾患,在全世界影响着超过2 000万人^[1],而精神分裂症患者合并烟草依赖比例高,国内研究报告中国男性精神分裂症患者中合并吸烟者约59.1%^[2]。烟草依赖无疑带给精神分裂症患者更多的疾病风险及经济负担。目前,越来越多的精神科医师开始重视并着力解决精神分裂症与烟草依赖共病的问题,但此类患者往往缺乏主观戒烟意愿,戒烟成功率较一般人低50%~90%^[3]。因此,寻找适合精神分裂症患者的戒烟方法十分重要。重复经颅磁刺激(rTMS)技术是目前神经精神疾病广泛应用的治疗方式,其对抑郁、精神分裂症、帕金森病及局部肌张力障碍均有确切疗效^[4],但其在治疗烟草成瘾方面的观察研究较少。有国外研究表明,通过高频rTMS刺激左侧前额叶背外侧皮质能减少受试者对烟草的渴求^[5],但短期(3 d)的治疗不足以改变精神分裂症患者吸烟行为与认知^[6],而长期高频rTMS的治疗效果尚不明确。因此,本研究使用rTMS技术治疗住院精神分裂症患者的烟草依赖症状,通过8周的烟草渴求评估、日吸烟量与不良反应的观察,旨在探索长期rTMS治疗的疗效与安全性。

一、对象与方法

1. 研究对象: 前瞻性连续纳入2018年10月至2019年5月武汉大学人民医院精神科封闭病区住院的男性精神分裂症合并吸烟患者共82例,精神症状

相对稳定,能配合治疗,但无主动戒烟诉求,既往未接受过戒烟治疗。所有受试者及家属签署诊疗知情同意后入组。入组标准:(1)符合国际疾病分类第十版(ICD-10)中精神分裂症与烟草成瘾诊断标准^[7];(2)男性,年龄16~55周岁,右利手;(3)烟龄>2年,日均吸烟量超过10支;(4)使用单一抗精神病药物利培酮治疗,治疗时间>1个月,阳性与阴性症状量表(PANSS)评分总分<70分,其中,阳性症状条目评分无轻度以上,阴性症状条目评分无中度以上。排除标准:(1)严重躯体疾病或躯体状况不稳定需继续治疗者;(2)既往存在颅脑外伤、颅内存在置入物,带心脏起搏器或有耳蜗置入物者;(3)酒精或其他物质依赖者;(4)脑电图异常、有癫痫病史或癫痫病家族史;(5)因认知功能严重缺陷或精神症状导致不合作或无法合作者。终止标准:(1)出现无法耐受的不良反应;(2)精神症状恶化导致不能继续配合治疗;(3)主动提出终止。本研究方案经武汉大学人民医院医学伦理委员会审核批准(伦理号:WDRY2016-L003)。

2. 研究方法: 将研究对象按随机数字表法完全随机分为治疗组与对照组,各41例,治疗组接受高频rTMS,对照组接受rTMS伪刺激治疗,研究中患者及评定者、管床医师与香烟保管员均不清楚分组情况。本研究设备选用依瑞德YRDCCY-II型经颅磁刺激仪,治疗组参数为刺激部位:左侧前额叶背外

侧皮质。刺激强度:110%运动阈值,频率10 Hz,每次治疗15 min,10个刺激/s,串时程10 s,间歇30 s,共2000个刺激脉冲。治疗时间为周一至周五上午,治疗4周,共20次。对照组相关参数与治疗组一致,伪刺激由操作人员将“8”字线圈与头皮垂直放置,时间与过程中仪器产生的噪音与治疗组刺激一致,但不产生磁场效应。操作人员固定2人,每名受试者治疗开始前,由研究者通知线圈放置方式。试验期间,不使用其他戒烟手段及方法,治疗中不加用苯二氮草类药物辅助。

3. 治疗效果评定:采用日均吸烟量、尼古丁依赖检验量表(Fagerstrom Test for Nicotine Dependence, FTND)、吸烟渴求量表(Tobacco Craving Questionnaire, TCQ)来评定治疗疗效^[8-9],收集治疗开始前1周及开始后第1、2、4、8周数据。(1)日均吸烟量评定由科室专职物资保管员完成,保管员按患者需求发放香烟,并记录患者每日实际吸烟量,所有人员不刻意干预患者吸烟量。(2)FTND、TCQ为自评量表,管床医师每周负责收集。FTND量表分六项,总分10分,当评分超过6分时,认为该患者对尼古丁依赖度高。(3)TCQ量表共包括12个项目,每个项目采用利克特式量尺评分,自强烈不赞同“1”至强烈赞同“7”,分为7个程度,评分1~7分,量表中,4个因素内容的操作定义:①冲动性,难以控制使用香烟;②情绪性,预测吸烟行为对避免戒断症和负面情绪的可能;③期待性,期待吸烟将带来积极影响;④目的性,对吸烟报以积极的目的与计划。

4. 精神症状评定:对受试者在治疗开始前及治疗第4周后进行PANSS评定^[10],所有量表由4名主治医师独立完成评定(职称取得均>3年),研究前均接受量表的一致性培训,评估员组内相关系数>0.75。

5. 治疗安全性评定:对所有受试者主动诉说及医务人员日常观察到的不良反应予以记录,评价治疗的安全性。

6. 统计学方法:应用SPSS 21.0统计学软件分析处理数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。采用重复测量方差分析研究吸烟量、各量表评分随时间的变化。计数资料以频数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般资料:治疗组41例患者脱落3例,对照组41例脱落5例。脱落原因:其中4例为提前出院,2例为不依从,2例为精神症状复发不适宜继续试验,总脱落率9.8%。研究结束后,共记录74例患者资料,其中治疗组38例,对照组36例。两组患者的一般资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

2. 两组日均吸烟量、FTND及TCQ评分:对治疗前后记录的资料以刺激与伪刺激为组间因素,以时间为重复测量变量,进行重复测量方差分析。患者日均吸烟量统计数据见表2。不同时间点患者吸烟量差异有统计学意义($F=134.889, P < 0.01$);治疗组与对照组两组间日均吸烟量差异有统计学意义($F=17.483, P < 0.01$);时间与组间存在交互效应($F=61.398, P < 0.01$)。从各时间点看,除治疗前1周及治疗第1周两组吸烟量差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)外,第2、4、8周吸烟量治疗组均低于对照组(均 $P < 0.01$)。

两组不同治疗时间FTND及TCQ评分差异均有统计学意义(FTND评分:组别效应 $F=36.323, P < 0.01$,时间效应 $F=89.433, P < 0.01$,交互效应 $F=43.117, P < 0.01$;TCQ评分:组别效应 $F=31.142, P < 0.01$,时间效应 $F=198.312, P < 0.01$,交互效应 $F=77.144, P < 0.01$)。治疗第2、4、8周,治疗组FTND及TCQ评分均明显低于对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。见表3、4。

3. 两组戒烟率比较:治疗后,两组患者中均未出现戒烟成功者,两组戒烟成功率为0。

4. 两组PANSS评分比较:两组治疗前1周以及治疗4周后PANSS评分(包括总分、阳性量表评分、阴性量表评分、一般量表评分)比较,前后评分差值比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表5。

5. 不良反应:治疗组发生不良反应7例(18.4%),其中头痛4例,失眠2例,坐立不安1例;对照组4例(11.1%),其中恶心2例,失眠1例,坐立不安1例。两组不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.781, P > 0.05$)。所有不良反应均未经过处理,患者自行缓解。

讨论 本试验采用随机、双盲,伪刺激平行对照的方法,研究结果显示治疗组中吸烟量、FTND及TCQ评分自治疗第1周末开始出现下降,治疗第2周末开始,治疗组均显著低于对照组,差异有统计

表1 两组男性精神分裂症合并吸烟患者的一般资料比较

组别	例数	年龄[岁, $M(P_{25}, P_{75})$]	精神分裂症病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	烟龄[年, $M(P_{25}, P_{75})$]	平均每日吸烟量 (支, $\bar{x} \pm s$)	受教育时间 (年, $\bar{x} \pm s$)	利培酮剂量 (mg/d, $\bar{x} \pm s$)
治疗组	38	23.00(21.00, 32.25)	6.71 ± 3.26	6(4, 15)	30.68 ± 7.95	7.88 ± 2.60	4.68 ± 0.83
对照组	36	28.50(25.25, 32.75)	7.46 ± 2.97	9.5(7, 15.75)	29.50 ± 6.58	8.03 ± 2.74	4.83 ± 0.72
Z/t值		1.865	1.017	1.946	0.696	0.232	0.814
P值		0.062	0.313	0.052	0.489	0.817	0.419

注: 治疗组接受高频重复经颅磁刺激治疗, 对照组接受伪刺激治疗

表2 两组男性精神分裂症合并吸烟患者治疗前后日均吸烟量比较(支, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前1周	治疗第1周	治疗第2周	治疗第4周	治疗第8周
治疗组	38	30.68 ± 7.95	26.03 ± 6.54	20.37 ± 4.82	16.71 ± 4.05	17.21 ± 4.07
对照组	36	29.50 ± 6.58	28.22 ± 6.33	27.72 ± 7.21	27.17 ± 7.11	26.06 ± 5.86
t值		0.696	1.466	5.130	7.713	7.508
P值		0.489	0.147	<0.01	<0.01	<0.01

注: 治疗组接受高频重复经颅磁刺激治疗, 对照组接受伪刺激治疗

表3 两组男性精神分裂症合并吸烟患者治疗前后尼古丁依赖检验量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前1周	治疗第1周	治疗第2周	治疗第4周	治疗第8周
治疗组	38	7.61 ± 1.42	6.73 ± 1.48	5.53 ± 1.13	4.21 ± 1.02	4.34 ± 0.84
对照组	36	7.81 ± 1.45	7.22 ± 1.33	7.11 ± 1.47	7.06 ± 1.43	7.06 ± 1.53
t值		0.599	1.478	5.213	9.887	9.887
P值		0.551	0.144	<0.01	<0.01	<0.01

注: 治疗组接受高频重复经颅磁刺激, 对照组接受伪刺激治疗

表4 两组男性精神分裂症合并吸烟患者治疗前后吸烟渴求量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前1周	治疗第1周	治疗第2周	治疗第4周	治疗第8周
治疗组	38	71.50 ± 4.18	66.16 ± 4.27	62.74 ± 4.20	55.26 ± 4.92	54.97 ± 5.03
对照组	36	70.72 ± 5.50	68.03 ± 4.60	68.14 ± 6.57	66.94 ± 6.01	66.31 ± 5.87
t值		0.688	1.814	4.190	9.171	8.927
P值		0.494	0.074	<0.01	<0.01	<0.01

注: 治疗组接受高频重复经颅磁刺激, 对照组接受伪刺激治疗

表5 两组男性精神分裂症合并吸烟患者阳性与阴性症状量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	总分			阳性量表评分		
		治疗前1周	治疗第4周	评分差值	治疗前1周	治疗第4周	评分差值
治疗组	38	64.87 ± 3.78	63.79 ± 3.96	1.08 ± 4.38	14.92 ± 2.56	14.42 ± 2.14	0.50 ± 2.36
对照组	36	63.08 ± 4.94	61.89 ± 4.74	1.19 ± 5.03	15.86 ± 3.80	14.47 ± 2.86	1.39 ± 4.80
t值		1.751	1.876	0.105	1.240	0.087	1.002
P值		0.084	0.065	0.916	0.220	0.931	0.321
组别	例数	阴性量表评分			一般量表评分		
		治疗前1周	治疗第4周	评分差值	治疗前1周	治疗第4周	评分差值
治疗组	38	14.97 ± 2.87	14.17 ± 3.02	-0.92 ± 3.59	34.97 ± 4.82	33.47 ± 5.30	1.50 ± 6.03
对照组	36	14.17 ± 3.02	15.36 ± 2.52	-1.19 ± 4.45	34.97 ± 4.82	32.06 ± 5.85	1.00 ± 5.83
t值		1.179	0.800	0.291	1.734	1.094	0.362
P值		0.242	0.426	0.772	0.087	0.277	0.718

注: 治疗组接受高频重复经颅磁刺激, 对照组接受伪刺激治疗

学意义,说明高频rTMS治疗可有效降低精神分裂症患者的日吸烟量和对烟草的渴求程度。该结果与国内杜群丽等^[11]对住院精神分裂症患者使用rTMS治疗烟草依赖的研究结果一致。但不同的是,本试验对rTMS治疗采用了不同的参数,每日治疗时间更短(15 min),治疗时间更长(4周)。结果中无成功戒烟者,戒烟率为0,分析可能因素为治疗组给予的刺激时间仅为4周,且未加入其他戒烟手段,如未向患者提供系统的专业化戒烟干预措施,包括“5R”“5A”法来强化患者的戒烟动机并帮助戒烟^[12]。单一短期的rTMS治疗虽然能有效降低吸烟者的渴求,但不足以完全戒烟。研究中PANSS评分在治疗前后及组间对比无差异,说明针对左侧前额叶背外侧皮质的高频rTMS刺激对精神症状无明显影响。研究中部分试验患者出现头痛、失眠、坐立不安等表现,程度较轻,未经处理自行缓解,无严重不良反应发生,未影响试验进程,且失眠与坐立不安为精神分裂症患者常见症状及药物不良反应。因此,使用高频rTMS治疗精神分裂症患者合并烟草依赖是安全的。

在试验中,抗精神病药物与烟草之间的复杂作用也是需要关注的,因为烟草中的多环芳烃会诱导CYP1A2活性,并通过CYP3A4对利培酮的代谢产生轻微的诱导作用,造成利培酮代谢产物与活性成分的降低^[13]。且理论上利培酮能拮抗多巴胺D2受体,而烟草中的尼古丁则增强中脑边缘通路的多巴胺释放,以致利培酮可能会影响精神分裂症患者的吸烟行为。甚至不同种类的抗精神病药物会对烟草依赖患者产生不同的影响作用,有研究发现,使用典型抗精神病药物治疗后患者对烟草的期望值较非典型抗精神病药物治疗者更低^[14]。因此本试验使用单一利培酮治疗,治疗组平均剂量为(4.68 ± 0.83)mg,对照组平均剂量为(4.83 ± 0.72)mg,两组数据差异无统计学意义,以尽量避免对试验结果的影响。这也是与杜群丽等^[11]研究不同之处。

目前,对精神分裂症与烟草依赖共病的机制尚无明确结论,主要存在两种假说,即“烟草是精神分裂症的危险因素”“自我治疗”^[15],前者主张两种疾病可能具有相同的病理生理基础^[16]。后者认为烟草中尼古丁对精神分裂症认知功能损害或抗精神病药物的不良反应具有改善作用^[17],无论基于何种理论,均提示精神分裂症共病烟草依赖机制复杂而且为临床治疗难点。而rTMS治疗烟草依赖的作用机制可能为高频rTMS刺激增加中脑边缘通路

多巴胺释放,并增强脑神经兴奋性,减少犒赏系统带来的吸烟动机性及使用影响^[18]。也有研究证实,rTMS刺激左侧前额叶背外侧皮质,可减少吸烟者静息状态下的大脑岛叶活动并调节前额叶皮质和眼窝前额叶异常回路的连接性,而这些部位与渴求相关^[19]。

现阶段临床最常用治疗烟草依赖的方法有尼古丁替代疗法、伐尼克兰、安非他酮等药物治疗,对普通人群而言,其疗效及安全性较好。对精神分裂症患者来说,这些药物存在焦虑、激越、恶心、失眠、异常梦境等不良反应会降低患者服药依从性^[20-22],另外,戒烟药物是否会与抗精神病药物相互作用,或恶化精神症状,目前尚无明确的结论。所以,戒烟药物的潜在风险将令精神科医师在使用时产生顾虑。而rTMS则不会产生类似作用。综上所述,高频rTMS治疗是一种有效且安全的烟草依赖的治疗或辅助治疗方法。但针对住院期间的精神分裂症患者,使用高频rTMS技术治疗烟草依赖,要达到戒烟成功并长久保持的目的,还需要合并其他有效的戒烟措施。

本研究仍然存在一些不足,如仅收集了患者每日吸烟量及吸烟渴求、尼古丁依赖自评量表分数,未监测患者呼气末CO值或尼古丁代谢产物等客观评价指标。这些可在以后的研究中加入,并且可以进一步探讨治疗组不同时间及刺激方式对烟草依赖的疗效影响,以寻求最适宜的治疗方案。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为刘忠纯、曹文韬,研究实施、资料收集、数据分析、论文撰写、修订为曹文韬,论文审校为刘忠纯

参 考 文 献

- [1] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392: 1789-1858. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
- [2] Li Y, Cao X, Zhong BL, et al. Smoking in male patients with schizophrenia in China: ameta-analysis [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2016, 162: 146-153. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.040.
- [3] Leon JD, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors [J]. *Schizophr Res*, 2005, 76(2): 135-157. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2016.02.040.
- [4] 王晓明,谢建平.重复经颅磁刺激技术及其临床应用进展[J]. *国外医学(物理医学与康复学分册)*, 2004, 24(1): 43-46. DOI: 10.3870/j.issn.1001-117X.2004.01.017.
- [5] Hauer L, Scarano GI, Brigo F, et al. Effects of repetitive

- transcranial magnetic stimulation on nicotine consumption and craving: a systematic review [J]. *Psychiatry Res*, 2019, 281: 112562. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.112562.
- [6] Kozak K, Sharif-Razi M, Morozova M, et al. Effects of short-term, high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to bilateral dorsolateral prefrontal cortex on smoking behavior and cognition in patients with schizophrenia and non-psychiatric controls [J]. *Schizophr Res*, 2018, 197: 441-443. DOI: 10.1016/j.schres.2018.02.015.
- [7] 世界卫生组织. ICD-10 精神与行为障碍分类临床描述与诊断要点 [M]. 范肖冬, 汪向东, 于欣, 等, 译. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 72-74.
- [8] Radzius A, Gallo JJ, Epstein DH, et al. A factor analysis of the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) [J]. *Nicotine Tob Res*, 2003, 5(2): 255-260. DOI: 10.1080/1462220031000073289.
- [9] Heishman SJ, Singleton EG, Moolchan ET. Tobacco Craving Questionnaire: Reliability and validity of a new multifactorial instrument [J]. *Nicotine Tob Res*, 2003, 5(5): 645-654. DOI: 10.1080/1462220031000158681.
- [10] 司天梅, 杨建中, 舒良, 等. 阳性和阴性症状量表(PANSS, 中文版)的信、效度研究 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2004, 18(1): 45-47. DOI: 10.3321/j.issn: 1000-6729.2004.01.01.
Si TM, Yang JZ, Shu L, et al. The reliability, validity of PANSS and its implication [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2004, 18(1): 45-47.
- [11] 杜群丽, 鲍成, 周云菊, 等. 高频重复经颅磁刺激干预精神分裂症患者吸烟有效性研究 [J]. *现代诊断与治疗*, 2017, 28(1): 3-7.
- [12] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 中国临床戒烟指南(2015年版) [J]. *中华健康管理学杂志*, 2016, 10(2): 88-95. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-0815.2016.02.003.
National Health and Family Planning Commission of the People's Republic of China. Guideline on China clinical smoking cessation (2015) [J]. *Chin J Health Manage*, 2016, 10(2): 88-95.
- [13] Scherf-Clavel M, Samanski L, Hommers LG, et al. Analysis of smoking behavior on the pharmacokinetics of antidepressants and antipsychotics: evidence for the role of alternative pathways apart from CYP1A2 [J]. *Int Clin Psychopharmacol*, 2019, 34(2): 93-100. DOI: 10.1097/YIC.000000000000250.
- [14] Wehring HJ, Heishman SJ, McMahon RP, et al. Antipsychotic treatment and tobacco craving in people with schizophrenia [J]. *J Dual Diagn*, 2017, 13(1): 36-42. DOI: 10.1080/15504263.2017.1288946.
- [15] 吕雪婵, 杜江, 赵敏. 精神分裂症与烟草成瘾共病的机制研究 [J]. *精神医学杂志*, 2016, 29(1): 73-76. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2016.01.022.
- [16] Wing VC, Wass CE, Soh DW, et al. A review of neurobiological vulnerability factors and treatment implications for comorbid tobacco dependence in schizophrenia [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1248: 89-106. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2011.06261.x.
- [17] Adler LE, Hoffer LD, Wiser A, et al. Normalization of auditory physiology by cigarette smoking in schizophrenic patients [J]. *Am J Psychiatry*, 1994, 150(12): 1856-1861. DOI: 10.1176/ajp.150.12.1856.
- [18] Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking [J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(8): 951-953. DOI: 10.4088/JCP.v64n0815.
- [19] Li XB, Du L, Sahlem GL, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex reduces resting-state insula activity and modulates functional connectivity of the orbitofrontal cortex in cigarette smokers [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2017, 174: 98-105. DOI: 10.1016/j.drugaldep.2017.02.002.
- [20] 喻东山. 安非他酮的不良反应 [J]. *临床精神医学杂志*, 2016, 26(6): 427-428. DOI: 10.3969/j.issn.1005-3220.2016.06.028.
- [21] Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial [J]. *Lancet*, 2016, 387(10037): 2507-2520. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30272-0.
- [22] Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, et al. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? [J]. *Am J Psychiatry*, 2002, 159(1): 103-108. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.1.103.

(收稿日期: 2019-12-06)

(本文编辑: 赵金鑫)