

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激联合镜像神经元训练系统 对非痴呆性血管性认知障碍的影响

陈卓 张英 王海燕 郑俊 廖维靖

【摘要】 目的 观察高频重复经颅磁刺激(rTMS)联合镜像神经元训练系统(MNS)对非痴呆性血管性认知障碍(VCIND)患者认知功能的影响。**方法** 将33例VCIND患者随机分为rTMS+MNS组($n=17$)和rTMS组($n=16$),两组患者均给予常规康复治疗,rTMS+MNS组在此基础上叠加MNS治疗。rTMS治疗采用经颅磁刺激仪,刺激左侧前额叶背外侧区(DLPFC),刺激频率10 Hz,刺激强度为90%静息运动阈值,治疗时间为每日1次/d,每周5 d,连续治疗4周。治疗前及治疗4周后(治疗后),分别采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易精神状态量表(MMSE)及改良 Barthel 指数(MBI)量表评定两组患者认知功能及日常生活活动能力改善情况,并记录两组患者事件相关诱发电位P300潜伏期及波幅。**结果** 治疗后,2组患者MoCA、MMSE及MBI评分均较治疗前有所改善($P<0.05$)。治疗后,rTMS+MNS组MoCA评分[(25.06±1.43)分]、MMSE评分[(25.71±1.69)分]及MBI评分[(74.71±5.44)分]亦优于rTMS组($P<0.05$)。两组患者P300潜伏期均较治疗前缩短,波幅均较治疗前增加($P<0.05$),且rTMS+MNS组P300潜伏期[(346.94±14.00)ms]短于rTMS组($P<0.05$),波幅[(7.65±0.85) μ V]则高于rTMS组($P<0.05$)。**结论** rTMS联合MNS治疗能有效地改善VCIND患者认知功能,提高日常生活活动能力,可作为认知障碍的治疗策略之一。

【关键词】 非痴呆性血管性认知障碍; 重复性经颅磁刺激; 镜像神经元

Mirror neuron training improves the effectiveness of transcranial magnetic stimulation in treating vascular cognitive impairment Chen Zhuo, Zhang Ying, Wang Haiyan, Zheng Jun, Liao Weijing. Department of Rehabilitation, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

Corresponding author: Liao Weijing, Email: weijingliao@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of high-frequency, repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) together with mirror neuron training on the cognition of persons with vascular cognitive impairment but without dementia (VCIND). **Methods** Thirty-three persons with VCIND were randomly divided into an rTMS+MNS group ($n=17$) and an rTMS group ($n=16$) using a random number table. Both groups were given conventional rehabilitation training and rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex at 10 Hz, 2000 pulses per day at their individual motor thresholds on weekdays for 4 weeks using a CCY-I stimulator. The rTMS+MNS group was additionally given mirror neuron training. The Montreal cognitive assessment (MoCA), the mini-mental state examination (MMSE) and the modified Barthel Index (MBI) were administered before and after the treatment. The P300 latency and amplitude of both groups were also measured. **Results** Before the treatment, no significant differences were found in any of the measurements. After the treatment, the average MoCA, MMSE and MBI scores had increased significantly in both groups, with those of the rTMS+MNS group increasing significantly more than those of the rTMS group. After the treatment, the average P300 latency and amplitude of both groups were also significantly better than before the treatment. Compared with the rTMS group, the average P300 latency of the rTMS+MNS group was significantly shorter, while the average amplitude was significantly greater. **Conclusion** Mirror neuron training combined with rTMS is more effective than rTMS alone in improving the cognition and ADL performance of VCIND patients. It is worth applying in clinical practice.

【Key words】 Vascular cognitive impairment; Transcranial magnetic stimulation; Mirror neuron training

随着我国人口老龄化加剧,每年新发脑卒中近200万人,高达64%的脑卒中患者存在不同程度的认

知功能障碍^[1],其中早期轻度认知功能障碍被普遍认为是非痴呆性血管性认知障碍^[2](vascular cognitive impairment without dementia, VCIND),由于认知损害一旦发展为痴呆后便很难逆转,因此对VCIND进行早期诊断及干预尤为重要。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种

无创电生理技术,通过刺激大脑皮质可引起局部或远隔部位神经元兴奋性改变,达到兴奋或抑制局部大脑皮质功能等目的^[3]。镜像神经元训练系统(mirror neurons system, MNS)是基于虚拟现实技术实现的多种康复治疗方式,是近年来认知神经科学研究的热点。本研究首次将 rTMS 与 MNS 结合起来,以探讨两种康复治疗方法结合对 VCIND 患者认知功能的影响及可能机制。

对象与方法

一、研究对象

纳入 2017 年 2 月至 2018 年 2 月在武汉大学中南医院脑科中心神经康复病区住院、符合本研究纳入标准的 33 例 VCIND 患者为研究对象。纳入标准:①通过影像学(CT 或 MRI)以及临床查体确诊为脑卒中,符合第 4 次全国脑血管病学术会议修订的脑卒中诊断标准^[4],符合 VCIND 诊断标准^[5];不符合痴呆标准;认知受损是由血管性因素引起,有突然起病、阶梯样病程、斑片状认知损害等证据;有动脉粥样硬化证据、局灶体征和影像学证据;有血管性危险因素,但不含仅有血管性危险因素而无梗死或缺血体征者;②患者为首发脑卒中,或认知障碍源于本次脑卒中;③文盲(未受教育)患者简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 ≤ 20 分,小学文化(教育年限 ≤ 6 年)患者 MMSE 评分 ≤ 23 分,初中及以上文化(教育年限 >6 年)患者 MMSE 评分 ≤ 27 分;中文版蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA) < 26 分^[6];④年龄 30~75 岁,男女不限;⑤患者自愿参加并签署知情同意书。排除标准:①生命体征不平稳;②开颅手术后或颅骨缺损;③严重心肺疾患及多脏器功能衰竭、恶性肿瘤、严重精神疾患、癫痫发作等;④体内有金属植入物或心脏起搏器;⑤明显的失语或 MMSE < 17 分,不能理解或配合评定及治疗指令。

采用随机数字表法将所有符合纳入标准的受试者随机分为 rTMS 联合 MNS 组(rTMS+MNS 组)和 rTMS 组。rTMS+MNS 组:男 10 例,女 7 例;平均年龄(57.4 ± 12.3)岁;受教育年限(9.5 ± 2.4)年。rTMS 组:男 9 例,女 7 例;平均年龄(56.2 ± 11.2)岁;受教育年限(9.2 ± 3.1)年。两组患者性别、年龄、受教育年限等一般资料组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	文化程度 (年, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
rTMS+MNS 组	17	10	7	57.4 ± 12.3	9.5 ± 2.4	44.8 ± 5.4
rTMS 组	16	9	7	56.2 ± 11.2	9.2 ± 3.1	45.3 ± 4.9

二、治疗方法

两组患者均接受常规康复治疗,并均接受为期 4 周的 rTMS 治疗, rTMS+MNS 组在此基础上叠加 MNS 治疗。

1. 常规康复治疗:两组患者均给予常规药物治疗(如营养脑神经、改善脑循环、改善认知功能及抗血小板聚集等),同时根据患者入组时 MoCA 评分辅以针对性记忆训练、注意力训练、定向力训练、空间知觉训练、执行能力训练等,由专业的物理治疗师和作业治疗师设计实施,常规康复治疗包括每日 1 次、每次 30 min 的物理治疗及每日 1 次、每次 45 min 的作业治疗,治疗 5 d 为 1 个疗程,每个疗程间隔 2 d,共治疗 4 个疗程。

2. rTMS 治疗:采用武汉产 CCY-I 型经颅磁刺激仪,选择圆形磁刺激线圈,磁刺激线圈直径 125 mm,磁刺激强度为 90% 静息运动阈值,刺激部位为左侧额叶背外侧区(the left dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),磁刺激频率为 10 Hz,每日给予 2000 个脉冲刺激,治疗 5 d 为 1 个疗程,每个疗程间隔 2 d,共治疗 4 个疗程。

3. MNS:采用苏州产 MNS,给予鼠标、键盘和触摸屏等现实外设的交互模式和立体眼镜等虚拟外设的交互模式,分别运用这两种模式进行治疗,并提供多种治疗场景和刺激,治疗 5 d 为 1 个疗程,每个疗程间隔 2 d,共治疗 4 个疗程。

三、疗效评价方法

主要疗效指标包括采用 MMSE、MoCA 量表进行认知功能的评定;次要疗效指标包括 MBI 评定。MMSE 量表评定内容包括时间、地点定向力、记忆力、注意力、计算力、语言和视空间能力等,总分范围为 0~30 分,分值越高表明患者认知功能越好。MoCA 量表包含视空间与执行功能测试、注意力测试、命名、语言测试、抽象概括、延迟记忆及定向测试,共计 30 分,如受教育年限 ≤ 12 年,则在测试结果上加 1 分,得分越高表明患者认知功能越好,26 分或以上为正常^[6]。MBI 评分由 10 项基础性日常生活活动构成,用于评定患者 ADL 能力改善情况,最高分为 100 分,表示日常生活活动完全自理;最低分为 0 分,表示患者日常生活活动完全依赖^[7]。

采用丹麦产 Keypoint 诱发电位仪进行 P300 检测,该检测在安静封闭环境下进行,首先向患者说明检测目的及要求,嘱其默记靶刺激出现次数。检测时患者取坐位、全身放松,保持清醒并注意力集中,参照国际脑电图学会 10/20 系统电极配位法,将记录电极置于中央中线点部位(Cz 区),双耳后乳突下缘处放置参考电极,前额正中央接地,电极与皮肤间阻抗 $< 5 \text{ k}\Omega$,选用 Oddball 听觉刺激模式,靶刺激声音与非靶刺激声音两者无规律交替出现,其中靶刺激为高频短音,出现

概率为 20%,非靶刺激为低频短音,出现概率为 80%,总叠加次数为 200 次,记录分析靶刺激引出的 P300 潜伏期及波幅。以上疗效评定分别在治疗开始前、疗程全部结束后即刻进行,由不知晓患者分组情况且经过专门培训的硕士研究生完成。

四、统计学方法

采用 SPSS 21.0 版统计学软件包进行数据分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用($\bar{x}\pm s$)形式表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、治疗前、后两组患者 MMSE、MoCA 及 MBI 评分比较

治疗前,两组患者 MoCA、MMSE、MBI 评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 MoCA、MMSE、MBI 评分均较组内治疗前有所改善($P<0.05$)。治疗后,rTMS+MNS 组患者 MoCA、MMSE 及 MBI 评分均优于 rTMS 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前、治疗 4 周后(治疗后)两组患者 MoCA、MMSE 及 MBI 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MoCA 评分	MMSE 评分	MBI 评分
rTMS+MNS 组				
治疗前	17	18.94 $\pm$ 1.64	20.29 $\pm$ 1.45	65.00 $\pm$ 3.53
治疗后	17	25.06 $\pm$ 1.43 ^{ab}	25.71 $\pm$ 1.69 ^{ab}	74.71 $\pm$ 5.44 ^{ab}
rTMS 组				
治疗前	16	19.18 $\pm$ 1.64	20.25 $\pm$ 1.53	64.38 $\pm$ 3.59
治疗后	16	23.81 $\pm$ 1.42 ^a	23.69 $\pm$ 1.89 ^a	70.94 $\pm$ 3.75 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与 rTMS 组治疗后比较,^b $P<0.05$

二、治疗前、后两组患者 P300 潜伏期及波幅比较

治疗前,两组患者 P300 潜伏期、波幅比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者 P300 潜伏期均较组内治疗前显著缩短($P<0.05$),波幅明显增高($P<0.05$)。rTMS+MNS 组 P300 潜伏期较 rTMS 组明显缩短,波幅则较 rTMS 组明显增高,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前、治疗 4 周后(治疗后)两组患者 P300 潜伏期及波幅比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	潜伏期(ms)	波幅(μv)
rTMS+MNS 组			
治疗前	17	380.69 $\pm$ 15.70	5.04 $\pm$ 0.79
治疗后	17	346.94 $\pm$ 14.00 ^{ab}	7.65 $\pm$ 0.85 ^{ab}
rTMS 组			
治疗前	16	380.29 $\pm$ 15.09	5.08 $\pm$ 0.92
治疗后	16	358.73 $\pm$ 11.39 ^a	7.02 $\pm$ 0.53 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与 rTMS 组治疗后比较,^b $P<0.05$

三、治疗过程中两组患者不良反应情况

所有患者在治疗过程中均未出现明显异常,仅 rTMS+MNS 组有 1 例患者在 rTMS 治疗过程中出现轻微头晕现象,但为一过性,自行缓解。

讨 论

本研究在认知障碍机制及治疗研究基础上,结合康复策略,选取 rTMS 联合 MNS 进行治疗。假设前额叶(prefrontal cortex,PFC)参与到多个认知过程,包括执行力与注意力^[8]、工作记忆^[9]与长期记忆形成^[10],而定位于 PFC 的 rTMS 可以影响 PFC 相关脑网络的脑功能连接、脑供血和脑代谢等达到改善认知的目的^[11]。已有研究发现,不同区域的镜像神经元可能有不同的功能,额下回后部、顶下小叶头部及颞中回的镜像神经元可能与感知、理解动作有关,躯体感觉区的镜像神经元可能与触觉感知有关,前扣带回和岛叶中后部的镜像神经元与疼痛感受及共情有关,杏仁核的镜像神经元可能与恐惧的感受相关^[12]。虚拟现实环境可以训练患者记忆、思维、空间认知等行为,一方面能促进患者对生存空间的主动关注,另一方面在一定程度上激活了镜像神经元,进而促进大脑功能重组,使得受损的认知功能恢复。有研究根据虚拟现实技术沉浸性的特点,让受试者置身于与真实世界功能接近的虚拟环境中,进行认知恢复训练,用于开发个人记忆能力^[13]。Gourlay 研究小组^[14]使用虚拟厨房帮助患者再学习重要的日常生活技能。总体结果显示在一定程度上支持本研究假设,rTMS 叠加 MNS 能显著改善 VCIND 患者的认知功能,当使用 MMSE、MoCA 评定时,rTMS+MNS 组认知障碍严重程度在治疗 4 周后显著优于 rTMS 组。

两组患者治疗后的 MBI 评分均高于治疗前水平,提示能将症状行为学的改善泛化到功能活动中去。由于认知障碍严重程度与运动及功能独立水平具有相关性^[15],因此可以肯定患者躯体功能及日常生活活动能力随认知功能的好转而受益。未来在 VCIND 患者日常生活活动能力方面,还需要考虑与针对性更强的治疗方法组合,比如 rTMS 与强制性运动疗法、机器人辅助训练等技术的配合使用。

P300 作为一种客观、量化、无创、可重复的神经电生理检测手段,可用于早期诊断脑卒中患者认知障碍并评估康复效果。P300 潜伏期是一个能全面反映认知功能的综合性指标,包括感知、注意、短时记忆、长时记忆、抽象概括能力、认知加工速度和执行功能等,其潜伏期延长,表明患者对外界信息的接受与反应速度减慢;波幅则主要反映人脑对外界信息的感知能力及信息加工时有效动用大脑资源的程度^[16-17]。本研究

结果显示,治疗后两组患者 P300 潜伏期均不同程度缩短,P300 波幅均不同程度升高,并且 rTMS+MNS 组 P300 潜伏期较对照组明显缩短,波幅则显著增高,提示两组患者经治疗后认知功能损害均有好转,并且以 rTMS 联合 MNS 治疗 VCIND 患者的疗效较显著。

虽然本研究得出了阳性结果,但研究的内部效度却受到诸多因素的影响,具体如下:①患者的临床特征(病程、受教育程度等)对研究结果存在一定的干扰,虽然本研究基线资料比较病程差异无统计学意义,但病程确实是脑卒中后认知障碍的重要影响因素,另外,患者的受教育程度可认为是 VCIND 的保护因素^[18],认知功能量表评分与受教育程度有一定关系。因此在未来的研究中,若不界定特定的病程阶段,则采用分层随机的方法将更有利于减小病程以及受教育程度对研究结果造成的干扰;②研究过程中,笔者发现个别脑卒中患者出现情绪的波动,有脑卒中后抑郁(poststroke depression, PSD)的前兆,参与治疗的积极性降低。由于认知情感障碍属于精神科领域,但患者却长期于神经科就诊,导致脑卒中相关的认知情感障碍临床诊断与治疗缺乏一致性,相关数据表明,33%的患者存在 PSD^[19],不仅增加患者再发脑卒中的风险,影响了功能恢复和预后,而且带来了巨大的社会和经济负担。因此,将来还需要大样本、多中心、内部效度更好的随机对照研究验证其有效性,同时结合神经影像学手段研究其神经网络机制,进一步优化治疗方案,量化疗效。

参 考 文 献

- [1] Bonita R, Mendis S, Truelsen T, et al. The global stroke initiative [J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3 (7): 391-393. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00800-2.
- [2] Petersen C, Breteler M, Nyenhuis L. 美国国立神经疾病和卒中研究所-加拿大卒中网血管性认知障碍统一标准[J]. *国际脑血管病杂志*, 2007, 15 (1): 4-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2007.01.002.
- [3] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125 (11): 2150-2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- [4] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29 (6): 379-380.
- [5] 李焰生. 血管性认知功能损害的专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2007, 46 (12): 1052-1055. DOI: 10.3760/j.issn.0578-1426.2007.12.034.
- [6] 温洪波, 张振馨, 牛福生, 等. 北京地区蒙特利尔认知量表的应用研究 [J]. *中华内科杂志*, 2008, 47 (1): 36-39. DOI: 10.3321/j.issn:0578-1426.2008.01.012.
- [7] Leung So, Chan CC, Shah S. Development of a Chinese version of the Modified Barthel Index validity and reliability [J]. *Clin Rehabil*, 2007, 21 (10): 912-922.
- [8] Ohsugi H, Ohgi S, Shigemori K, et al. Differences in dual-task performance and prefrontal cortex activation between younger and older adults [J]. *BMC Neurosci*, 2013, 14 (1): 10. DOI: 10.1186/1471-2202-14-10.
- [9] Fried PJ, Rushmore RJ, Moss MB, et al. Causal evidence supporting functional dissociation of verbal and spatial working memory in the human dorsolateral prefrontal cortex [J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 39 (11): 1973-1981. DOI: 10.1111/ejn.12584.
- [10] Blumenfeld RS, Lee TG, D'Esposito M. The effects of lateral prefrontal transcranial magnetic stimulation on item memory encoding [J]. *Neuropsychologia*, 2014, 53 (1): 197-202. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2013.11.021.
- [11] Kozel FA, Johnson KA, Nahas Z, et al. Fractional anisotropy changes after several weeks of daily left high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex to treat major depression [J]. *J ECT*, 2011, 27 (1): 5-10.
- [12] Iacoboni M, Dapretto M. The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7 (12): 942-951.
- [13] 宋金花, 朱其秀, 李培媛, 等. 虚拟现实技术对非痴呆型血管性认知障碍患者认知功能、日常生活活动能力以及 P300 的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40 (3): 195-197. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.03.008.
- [14] Gourlay D, Lun KC, Liya G. Telemedicinal virtual reality for cognitive rehabilitation [J]. *Stud Health Technol Inform*, 2000, 77 (1): 1181-1186.
- [15] Zygouris S, Giakoumis D, Votis K, et al. Can a virtual reality cognitive training application fulfill a dual role? Using the virtual supermarket cognitive training application as a screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44 (4): 1333-1347. DOI: 10.3233/JAD-141260.
- [16] 扈罗曼, 朱其秀, 刘云霞, 等. 重复经颅磁刺激联合康复训练治疗非痴呆型血管性认知障碍患者认知功能的疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38 (4): 278-282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.04.009.
- [17] Dejanović M, Ivetić V, Nestorović V, et al. The role of P300 event-related potentials in the cognitive recovery after the stroke [J]. *Acta Neurol Belg*, 2015, 115 (4): 589-595. DOI: 10.1007/s13760-015-0428-x.
- [18] Coyle H, Traynor V, Solowij N. Computerized and virtual reality cognitive training for individuals at high risk of cognitive decline: systematic review of the literature [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2015, 23 (4): 335-359. DOI: 10.1016/j.jagp.2014.04.009.
- [19] Ayebe L, Ayis S, Wolfe CD, et al. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Psychiatry*, 2013, 202 (1): 14-21. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.107664.

(修回日期: 2018-09-23)

(本文编辑: 凌 琛)