

· 临床研究 ·

高压氧治疗联合重复经颅磁刺激对脑梗死后
认知功能障碍的疗效

任芸 顾旭东 姚云海 傅建明 尹汉逵 李亮 吴彩虹 王中莉 沈芳

【摘要】 目的 研究高压氧治疗联合重复经颅磁刺激(rTMS)对脑梗死后认知功能障碍的影响。**方法** 将纳入的 81 例脑梗死后认知功能障碍患者经知情同意并签署知情同意后按随机数字表法分为对照组、高压氧组和联合治疗组,每组 27 例,各组均接受基本药物和常规康复训练,高压氧组增加高压氧治疗,联合治疗组增加高压氧和 rTMS 治疗,分别于治疗前和治疗 4 周后(治疗后),采用简易精神状态(MMSE)量表和蒙特利尔认知评估(MoCA)量表对各组患者进行认知功能评定,并进行统计学分析比较。**结果** 治疗后,高压氧组和联合治疗组的 MMSE 评分分别为(22.65±5.79)和(24.84±5.88)分,均明显高于对照组[(18.84±4.11)分],差异有统计学意义($P<0.05$),且联合治疗组的 MMSE 评分较高压氧组有明显改善($P<0.05$);治疗后,高压氧组和联合治疗组的 MoCA 评分分别为(21.31±6.25)和(23.17±7.51)分,均明显高于对照组(18.31±4.81),且差异有统计学意义($P<0.05$),而联合治疗组的 MoCA 评分较高压氧组亦有明显改善($P<0.05$)。**结论** 高压氧治疗联合 rTMS 能更有效地改善脑梗死后认知障碍患者的认知功能。

【关键词】 高压氧; 重复经颅磁刺激; 脑梗死; 认知功能障碍

基金项目:浙江嘉兴市科技局计划项目(2014AY21031-3);浙江省科技厅公益性技术应用研究项目(LGF18H170006)

The effect of hyperbaric oxygen therapy combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with cognitive dysfunction after cerebral infarction Ren Yun, Gu Xudong, Yao Yunhai, Fu Jianming, Yin Hankui, Li Liang, Wu Caihong, Wang Zhongli, Shen Fang. Rehabilitation Medical Center, The Second Affiliated Hospital of Jiaxing Medical College, Jiaxing 314000, China

Corresponding author: Gu Xudong, Email: jxgxd@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of hyperbaric oxygen (HBO) therapy combined with repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) on patients with cognitive dysfunction after cerebral infarction. **Methods** A total of 81 patients with cognitive dysfunction after cerebral infarction were randomly divided into a control group, an HBO group and a combined treatment group, each of 27. In addition to basic medication and traditional rehabilitation therapy, the HBO group was also treated with hyperbaric oxygen, while the combined treatment group received both HBO and rTMS. The mini-mental state examination (MMSE) and the Montreal cognitive assessment (MoCA) were administered before and after the four weeks of treatment. **Results** The average MMSE scores of the HBO and combined treatment groups were both significantly higher than that of the control group, with the former significantly higher than the latter. Moreover, the average MoCA score of the HBO group was also significantly higher than that of the combined treatment group, and both were significantly higher than that of the control group. **Conclusion** Hyperbaric oxygen therapy can more effectively improve the cognitive function of patients with cognitive dysfunction after the cerebral infarction when it is combined with repeated transcranial magnetic stimulation.

【Key words】 Hyperbaric oxygen; Transcranial magnetic stimulation; Cerebral infarction; Cognitive dysfunction

Fund program: A Jiaxing City Technology Office Program (2014AY21031-3); a Public Welfare Technology Application Research Project of Zhejiang's Science and Technology Department (LGF18H170006)

脑梗死是中老年人的常见病和多发病,认知功能

障碍是脑梗死患者最常见的临床表现之一,据统计 50%~70% 的脑梗死患者存在不同程度的认知功能障碍^[1]。已有研究^[2-4]证实,高压氧和重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可改善脑梗死后患者的认知功能,但临床应用中两者联合

治疗并不多,本研究通过对脑梗死后认知功能障碍患者分别采用高压氧治疗及联合治疗,探讨高压氧联合 rTMS 刺激治疗脑梗死后认知功能障碍的临床疗效。

资料与方法

一、一般资料及分组

入选标准:①符合 1995 年全国第 4 届脑血管疾病学术会议制订的脑卒中诊断标准^[5];②首次发病,经头颅 CT 或 MRI 检查证实;③均未行溶栓治疗;④病情稳定,意识清楚,病前无精神疾病,社交行为正常;⑤右利手,检查合作,有明确的认知功能障碍;⑥符合伦理要求,患者或其家属自愿接受治疗方式,并签署知情同意书。

排除标准:①有高压氧治疗及 rTMS 禁忌证;②有意识障碍;③有心脏起搏器、植入性除颤器等体内金属植入;④有脑出血或癫痫史;⑤有严重心肺疾病、感染性疾病、精神疾病;⑥孕妇、婴幼儿及不能配合完成高压氧治疗及 rTMS 患者。

选取 2015 年 1 月至 2016 年 10 月本院康复中心收治且符合上述标准的脑梗死后认知功能障碍患者 81 例,按随机数字表法分为对照组、高压氧组和联合治疗组,每组 27 例。3 组患者的性别、年龄、病程、受教育程度等一般资料经统计学分析,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 3 组患者一般资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均病程 (d, $\bar{x}\pm s$)	受教育程度 (年, $\bar{x}\pm s$)
		男	女			
对照组	27	15	12	59.1 $\pm$ 7.3	45 $\pm$ 13.3	6.1 $\pm$ 1.1
高压氧组	27	13	14	58.6 $\pm$ 7.8	48 $\pm$ 10.7	6.3 $\pm$ 0.9
联合治疗组	27	14	13	59.4 $\pm$ 7.1	50 $\pm$ 8.4	6.5 $\pm$ 0.6

二、治疗方法

3 组患者均接受基本药物和常规康复训练,高压氧组在对照组治疗基础上进行高压氧治疗,联合治疗组给予高压氧治疗和 rTMS 治疗。治疗过程中,81 例脑梗死患者均未出现明显异常。具体治疗方法如下。

1. 药物治疗:针对患者的基础疾病进行药物治疗(如控制血压、血糖、调脂等)及抗血小板聚集治疗。

2. 常规康复训练:主要针对其肢体功能障碍进行偏瘫肢体综合训练、关节松动训练、运动疗法及作业治疗。

3. 高压氧治疗:采用烟台宏远氧业有限公司制造空气加压氧舱,治疗压力为 0.2 MPa(2 ATA),加压 20 min,减压 20 min,稳压吸氧 60 min,中间吸舱内空气 10 min,共 110 min,每天治疗 1 次,10 次为 1 个疗程,连续治疗 4 个疗程。

4. rTMS 治疗:采用英国 MagStim 公司生产的 RAP-

ID II 型磁刺激仪,刺激线圈为“8”字形,刺激线圈直径 70 mm,按 10-20 国际脑电记录系统放置于 F3 点,刺激部位为左侧前额叶背外侧皮质^[6],患者取坐位或卧位,频率为 3.0 Hz,刺激强度为 80%运动阈值水平,连续刺激 20 min,每次予以 6000 个脉冲刺激,每日 1 次,5 d 为 1 个疗程,每个疗程间隔 2 d,共治疗 4 个疗程。

三、临床疗效评定标准

分别于治疗前和治疗 4 周后(治疗后),对 3 组患者进行疗效评定,每项评估均由同一康复治疗师于双盲状态下进行,具体评定内容如下。

1. 简易精神状态(mini-mental state examination, MMSE)量表:该量表评定患者认知功能^[7],评定内容包括定向能力、注意能力、记忆能力、计算能力、语言能力等五项能力评分,满分 30 分,分数越高表示认知功能越好。

2. 蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)量表:该量表评定患者认知功能^[7],评定内容包括视空间与执行能力、命名、注意、语言流畅、抽象概括、延迟记忆、定向力等 7 项,满分 30 分,评分 <26 分为有认知障碍,分数越高表示认知功能越好。

四、统计学方法

使用 SPSS 19.0 版统计软件包对所得数据进行统计学分析处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、3 组患者治疗前、后 MMSE 各项评分比较

治疗前,3 组患者的定向能力、注意能力、记忆能力、计算能力、语言能力评分组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3 组患者 MMSE 各项能力评分均较组内治疗前有明显提高,且差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后组间比较,高压氧组的各项能力评分均优于对照组($P<0.05$),联合治疗组的各项能力评分均优于高压氧组($P<0.05$)。详见表 2。

二、3 组患者治疗前、后 MoCA 各项评分比较

治疗前,3 组患者的视空间、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向等七项评分组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,3 组患者 7 项评分均比组内治疗前有明显提高($P<0.05$)。治疗后组间比较,高压氧组 7 项评分均优于对照组($P<0.05$),联合治疗组 7 项评分亦均优于高压氧组($P<0.05$)。详见表 3。

讨 论

本研究结果显示,高压氧组和联合治疗组治疗后的 MMSE 和 MoCA 评分均明显高于对照组($P<0.05$),

表 2 3 组患者治疗前、后 MMSE 各项评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	定向能力	注意能力	记忆能力	计算能力	语言能力	总分
对照组							
治疗前	27	2.51±1.31	3.83±1.34	2.61±0.99	2.72±1.29	3.31±1.34	17.12±4.36
治疗后	27	3.28±1.07 ^a	4.98±0.98 ^a	2.85±1.65 ^a	2.99±1.86 ^a	3.86±1.92 ^a	18.84±4.11 ^a
高压氧组							
治疗前	27	2.63±1.67	3.93±1.28	2.53±1.22	2.66±1.57	3.44±1.32	16.78±4.72
治疗后	27	5.76±1.78 ^{ab}	5.88±1.91 ^{ab}	3.72±1.89 ^{ab}	3.95±1.96 ^{ab}	5.89±1.35 ^{ab}	22.65±5.79 ^{ab}
联合治疗组							
治疗前	27	2.75±1.54	3.80±1.42	2.60±1.01	2.70±1.39	3.41±1.28	17.11±4.68
治疗后	27	7.65±1.35 ^{abc}	8.07±1.12 ^{abc}	6.69±1.31 ^{abc}	7.19±0.78 ^{abc}	7.24±1.95 ^{abc}	24.84±5.88 ^{abc}

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$;与高压氧组治疗后比较,^c $P<0.05$

表 3 3 组患者治疗前、后 MoCA 各项评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	视空间	命名	注意	语言	抽象	延迟回忆	定向	总分
对照组									
治疗前	27	2.13±0.92	1.78±1.41	2.06±1.35	1.55±0.86	1.16±0.91	2.21±1.23	3.18±1.01	16.12±5.36
治疗后	27	2.71±0.95 ^a	2.06±1.45 ^a	2.82±1.12 ^a	1.95±1.32 ^a	1.33±1.54 ^a	2.64±1.28 ^a	3.65±1.03 ^a	18.31±4.81 ^a
高压氧组									
治疗前	27	2.36±0.85	1.69±1.51	1.98±1.62	1.24±1.12	0.96±1.25	2.15±1.32	3.10±1.14	15.55±6.05
治疗后	27	2.98±1.57 ^{ab}	2.57±1.86 ^{ab}	3.28±2.24 ^{ab}	2.85±1.75 ^{ab}	2.52±1.13 ^{ab}	3.71±1.24 ^{ab}	4.09±1.58 ^{ab}	21.31±6.25 ^{ab}
联合治疗组									
治疗前	27	2.58±0.79	1.93±1.09	2.52±0.88	1.84±0.64	1.03±1.22	2.17±1.32	2.96±1.33	16.76±4.85
治疗后	27	3.92±1.85 ^{abc}	3.83±1.95 ^{abc}	4.82±1.89 ^{abc}	3.84±1.97 ^{abc}	3.88±1.83 ^{abc}	3.96±1.72 ^{abc}	4.69±1.92 ^{abc}	23.17±7.51 ^{abc}

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$;与高压氧组治疗后比较,^c $P<0.05$

其中联合治疗组 MMSE 和 MoCA 评分均较高压氧组有明显改善 ($P<0.05$),提示高压氧治疗联合 rTMS 能更有效地改善脑梗死后认知障碍患者的认知功能。

国内外研究都证明,高压氧治疗能提高损伤后脑组织氧分压、降低颅内压、减轻损伤后炎症反应、抑制损伤后氧自由基生成、抑制损伤处兴奋氨基酸的产生、抑制损伤后细胞凋亡、促进内源性神经干细胞增殖、分化,有助于建立侧支循环,促进神经细胞恢复功能。Veltkamp 等^[8]研究证实,高压氧能抑制脑缺血后的炎症反应和细胞凋亡,可调节细胞内一氧化氮的生成,提高抗氧化酶活性,清除自由基,减少再灌注对脑组织的损伤,从而起到神经保护作用。也有研究发现高压氧治疗可以通过促进微管相关蛋白-2、神经胶质原纤维酸性蛋白、脑红蛋白的表达,增加细胞树突修复能力,从而增加脑梗死灶周围神经组织的可塑性^[9]。还有学者认为,高压氧可通过热休克蛋白 70、硫氧还原蛋白还原酶的超表达来改善脑损伤的认知功能障碍^[10-11]。本研究也证实高压氧治疗有利于改善其认知功能。

经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 是引起一系列生理生化反应的磁技术, rTMS 是 1992 年在 TMS 基础上发展起来的新的神经电生理技术,可诱导中枢神经系统发生可塑性变化,对刺激局部或远隔区域神经功能有干预和调控作用,实现皮质功能区域性重建,影响多种神经递质和基因表达水平等^[12]。rTMS 无创无痛,操作简单,安全可靠,近年来

已应用于改善脑卒中后运动障碍、失语、抑郁等方面,取得较好的临床疗效^[13-15]。有研究报道 rTMS 对脑卒中后认知功能障碍有一定的疗效^[16];作为脑卒中康复的一种新的治疗手段,通过设定不同刺激参数, rTMS 能对刺激位点或皮质兴奋性产生抑制或易化作用,如低频 (≤ 1.0 Hz) 抑制局部神经元活动,降低大脑皮质兴奋性,高频 (>1.0 Hz) 易化局部神经元,提高大脑皮质兴奋性^[17]。有研究已证实 rTMS 采用 3 Hz 刺激大脑皮质,引出长时程增强样改变,促进血流量增加、突触功能增强及神经营养因子的合成,促进神经功能恢复^[18-20]。rTMS 改善认知功能的机制包括改善脑代谢, rTMS 可显著提高局部 ATP 水平,减轻卒中后缺血、再灌注脑损伤,促进神经功能修复。有研究表明脑卒中后,病灶本身及“缺血半暗带”脑组织血流量的下降是导致认知功能障碍的重要原因^[21]。Pecuch 等^[22-24]发现高频刺激左侧大脑可提高大脑中动脉的平均血流量。提高神经组织的缺血耐受能力, rTMS 可提高海马等神经组织对缺血引起的功能损害的耐受能力,从而提高患者的认知能力,特别是记忆功能。Kozel^[25]和赵秀秀等^[26]的研究指出高频 rTMS 能改善脑缺血后学习记忆功能并促进海马神经元存活、抑制细胞凋亡,调控局部脑皮质及远隔脑皮质兴奋性,从而实现皮质功能区重建,促进大脑损伤区域白质生长及修复。

综上所述,高压氧联合 rTMS 更有利于脑梗死后患者认知功能恢复,但还需要指出的是目前 rTMS 治

疗认知障碍的相关参数(刺激部位、强度、频率、时间、总刺激数量等)无统一标准,还需在今后的研究中进一步探索;由于本研究样本量偏小及条件限制,关于联合疗法的确切治疗机制尚需进一步精准化、标准化、大样本研究。

参 考 文 献

- [1] Chaudhari TS, Verma R, Garg RK, et al. Clinico-radiological predictors of vascular cognitive impairment (VCI) in patients with stroke: a prospective observational study [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 340: 150-158. DOI: 10.1016/j.jns.2014.03.018.
- [2] 周苏健, 彭慧平. 高压氧对认知功能障碍影响的应用研究 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10 (4): 332-334. DOI: 10.3870/sjsscj.2015.04.019.
- [3] 宋桂芹, 王茂斌. 重复经颅磁刺激在认知功能障碍康复中的作用 [J]. *中国康复*, 2014, 29 (1): 57-60. DOI: 10.3870/zgkf.2014.01.020.
- [4] Park IS, Yoon JG. The effect of computer-assisted cognitive rehabilitation and repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function for stroke patients [J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27 (3): 773-776. DOI: 10.1589/jpts.27.773.
- [5] 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.
- [6] Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance: a TMS-EEG study [J]. *Cortex*, 2014, 64: 68-77. DOI: 10.1016/j.cortex.2014.10.003.
- [7] 廖鸿石, 朱镛连. 脑卒中的康复治疗与评定 [M]. 北京: 华夏出版社, 1996: 9-12.
- [8] Veltkamp R, Siebing DA, Heiland S, et al. Hyperbaric oxygen induces rapid protection against focal cerebral ischemia [J]. *Brain Res*, 2005, 1037 (1-2): 134-138. DOI: 10.1016/j.brainres.2005.01.006.
- [9] 王敏, 韩扬. 高压氧治疗脑梗死作用机制的研究进展 [J]. *中国现代医生*, 2010, 48 (25): 9-11. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9701.2010.25.004.
- [10] Lin H, Chang CP, Lin MT, et al. Attenuating brain edema, hippocampal oxidative stress, and cognitive dysfunction in rats using hyperbaric oxygen preconditioning during simulated high-altitude exposure [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 72 (5): 1220-1227. DOI: 10.1097/TA.0b013e318246ee70.
- [11] Peng Y, Feng SF, Wang Q, et al. Hyperbaric oxygen preconditioning ameliorates anxiety like behavior and cognitive impairments via upregulation of thioredoxin reductases in stressed rats [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2010, 34: 1018-1025. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2010.05.016.
- [12] Thickbroom GW, Byrnes ML, Edwards DJ, et al. Repetitive paired-pulse TMS at 1-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity [J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117 (1): 61-66. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.09.010.
- [13] Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, et al. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function [J]. *J Neurol*, 2012, 259 (7): 1399-1405. DOI: 10.1007/s00415-011-6364-7.
- [14] Wong IS, Tsang HW. A review on the effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke aphasia [J]. *Rev Neurosci*, 2013, 24 (1): 105-114. DOI: 10.1515/revneuro-2012-0072.
- [15] Nadeau SE, Bowers D, Jones TL, et al. Cognitive effects of treatment of depression with repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Cogn Behav Neurol*, 2014, 27 (2): 77-87. DOI: 10.1097/WNN.000000000000031.
- [16] Park IS, Yoon JG. The effect of computer-assisted cognitive rehabilitation and repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function for stroke patients [J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27 (3): 773-776. DOI: 10.1589/jpts.27.773.
- [17] Ren J, Li H, Palaniyappan L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation versus electroconvulsive therapy for major depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 51 (1): 181-189. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.02.004.
- [18] Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, et al. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16 (12): 1323-1330. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02746.x.
- [19] Banzo I, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, et al. Molecular neuroimaging in the study of cognitive impairment: contribution of the cerebral blood flow SPECT with 99mTc-HMPAO and 18F-FDG PET/CT scan [J]. *Rev Esp Med Nucl*, 2011, 30 (5): 301-306. DOI: 10.1016/j.rem.2011.03.010.
- [20] Siebner H, Peller M, Bartenstein P, et al. Activation of frontal premotor areas during suprathreshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic PET study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2001, 12 (3): 157-167.
- [21] Devanand DP, van Heertum RL, Kegeles LS, et al. (99m) Tc hexamethyl-propylene-aminoxime single-photon emission computed tomography prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18 (11): 959-972. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181ec8696.
- [22] Pecuch PW, Evers S, Folkerts HW, et al. The cerebral hemodynamics of repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2000, 250 (6): 320-324.
- [23] Ogiue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S. Acquisition of ischemic tolerance by repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat hippocampus [J]. *Brain Res*, 2005, 1037 (1-2): 7-11. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.10.063.
- [24] Duering M, Zieren N, Herve D, et al. Strategic role of frontal white matter tracts in vascular cognitive impairment: a voxel-based lesion-symptom mapping study in CADASIL [J]. *Brain*, 2011, 134 (Pt8): 2366-2375. DOI: 10.1093/brain/awr169.
- [25] 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]. *JECT*, 2011, 27 (1): 5-10. DOI: 10.1097/YCT.0b013e3181e6317d.
- [26] 赵秀秀, 韩肖华, 张靖慧, 等. 高频重复经颅磁刺激对大鼠脑梗死后学习记忆功能及 pCREB, bcl-2, bax 表达的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27 (12): 1087-1092. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2012.12.001.

(修回日期: 2018-04-12)

(本文编辑: 汪 玲)