

· 临床研究 ·

基于静息态 fMRI 技术观察高频重复经颅磁刺激对出血性脑卒中认知功能的影响

罗红^{1,2} 余茜²

¹西南医科大学, 泸州 646000; ²四川省人民医院康复医学科, 成都 610072

通信作者: 余茜; Email: yqswc11@163.com; 电话: 18981838959

【摘要】 目的 通过静息态功能核磁共振成像技术观察高频重复经颅磁刺激(rTMS)对出血性脑卒中患者认知功能的改善作用,明确高频 rTMS 对出血性脑卒中患者认知障碍的治疗效果。**方法** 采用随机数字表法将 30 例出血性脑卒中认知障碍患者分为观察组及对照组,每组 15 例。2 组患者均给予常规药物治疗、肢体物理治疗和针对性认知康复干预,观察组患者在此基础上辅以高频 rTMS 刺激左额叶背外侧区,治疗时间为 3 周。于治疗前、后采用中文版蒙特利尔认知评估量表(MoCA)及简易智能精神状态检查量表(MMSE)对 2 组患者认知功能进行评估,同时采用 Siemens Tim Trio 3.0T 全身磁共振成像系统进行常规 T1W1、T2W1、FLAIR、3D 解剖像及静息态 fMRI(rs-fMRI)扫描,观察治疗后 2 组患者认知功能改善情况及静息态下认知观察区域(即左额叶背外侧)功能连接变化和其他脑区改变状况,并对其静息态 fMRI 数据进行处理、分析。**结果** 经 3 周治疗后发现观察组患者认知功能改善情况明显优于对照组。与对照组比较,治疗后观察组患者与认知观察区域(即左额叶背外侧)功能连接增强脑区主要有楔前叶、颞下回、额中回、额下回等;分数低频振幅值(fALFF)增高脑区主要有颞上回、额下回、海马旁回等;局部一致性(ReHo)增高脑区主要有缘上回、楔前叶、扣带回等。**结论** 高频 rTMS 治疗能有效改善出血性脑卒中认知障碍患者认知功能,静息态下认知观察区域(即左额叶背外侧)功能连接模式转变及相关脑区代偿均印证了该变化。

【关键词】 脑卒中; 认知; 重复经颅磁刺激; 静息态; 功能磁共振成像

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.04.010

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种新型神经电生理技术^[1],是在经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)基础上发展而来,它通过增强或抑制大脑局部皮质兴奋性,影响皮质代谢及脑血液循环以达到治疗神经系统疾病目的,并可进一步改善患者脑组织可塑性、促进脑功能康复。rTMS 因操作简单、副作用少等特点,目前已广泛应用于脑卒中后认知功能障碍的康复治疗中,并取得不错效果;但低频 rTMS 与高频 rTMS 对卒中后认知功能障碍的治疗效果是否一致、rTMS 对缺血性脑卒中和出血性脑卒中后认知功能障碍的改善效果是否一致等问题目前尚无定论,且目前涉及 rTMS 治疗出血性脑卒中后认知障碍的临床研究相对少见。

静息态功能核磁共振成像(resting-state fMRI, rs-fMRI)无需进行复杂的任务设计^[2],不会因被试者执行任务时的认知理解能力不同而产生扫描结果差异,同时具有高时空分辨率特点,能实时显示全脑网络功能连接情况,是目前脑功能研究最常用的方法之一。本研究利用 rs-fMRI 观察高频 rTMS 对出血性脑卒中患者认知功能障碍的治疗效果,并对该结果进行分析,以期对出血性脑卒中认知障碍患者提供有效治疗手段。

对象与方法

一、研究对象

选取 2016 年 3 月至 2017 年 3 月期间在四川省人民医院康复科住院治疗的出血性脑卒中后认知障碍患者 30 例作为研究对象,患者纳入标准包括:①均符合第 4 次全国脑血管病学术会议修订的脑卒中诊断标准^[3],并经颅脑 CT 或 MRI 检查证实,

责任病灶为单侧基底核和/或放射冠区;②年龄 50~75 岁;③初次发病,病程在 3 个月以内;④中文版蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)得分<26 分;⑤无 MRI 检查禁忌证;⑥患者意识清醒,生命体征平稳;⑦根据患者认知程度,知情同意书由其本人或法定监护人签署。患者排除标准包括:①经历过脑出血手术治疗;②有多处脑出血病灶;③既往有癫痫、明显智力减退、痴呆病史等,不能配合疗效评定及 MRI 检查;④合并重要脏器严重功能衰竭或伴有出血性疾病、恶性肿瘤等严重影响认知评定。采用随机数字表法将上述患者分为观察组及对照组,每组 15 例,2 组患者一般资料情况(见表 1)经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程 (d, $\bar{x}\pm s$)	病变侧别(例)	
		男	女			左侧	右侧
对照组	15	9	6	64.3 $\pm$ 5.1	32.9 $\pm$ 4.4	9	6
观察组	15	7	8	65.8 $\pm$ 3.3	30.5 $\pm$ 7.8	10	5

二、治疗方法

2 组患者均给予常规药物治疗(如营养神经、改善认知功能、改善脑循环及稳定血压等)、肢体物理治疗和针对性认知康复训练,根据每例患者初次 MoCA、简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分结果,有针对性进行记忆力训练、定向力训练、判断推理能力训练、注意力训练、执行能力训练等,具体训练方法参考文献[4]。每次治疗 30 min,

每天治疗 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 3 周。

观察组患者在此基础上辅以高频 rTMS 治疗,选用武汉依瑞德公司产 CCY-II 型经颅磁刺激仪及“8”字型线圈。治疗期间患者保持安静卧床,将磁刺激线圈与颅骨表面相切,线圈中心置于目标刺激点部位,即认知观察区——左侧额叶背外侧区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),磁刺激强度为 80%~120%运动阈值(连续 10 次磁刺激运动皮质,至少 5 次引起目标肌肉拇短展肌出现收缩的最小磁刺激强度即为运动阈值),磁刺激频率 5 Hz,每次刺激持续 6 s,间隔 28 s,刺激量为 1050 个脉冲,磁刺激时间为 20 min,每天治疗 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 3 周。

三、认知功能评估

于治疗前、治疗 3 周后采用 MoCA、中文版 MMSE 量表对所有患者进行认知功能评估。MoCA 评估包括视结构技能、记忆、注意、语音、抽象思维、运算、定向、执行等方面,满分为 30 分,若患者受教育年限少于 12 年,则其测试结果加 1 分,评分 ≥ 26 分为正常^[5]。MMSE 是常用痴呆筛选工具,该量表评定内容包括时间定向力、空间定向力、即刻记忆、注意力及计算力等 7 个方面,共 30 项测试,每项 1 分,满分为 30 分,文盲患者评分 >17 分,小学文化患者评分 >20 分,初中文化及以上患者评分 >24 分为正常^[6]。所有参与治疗项目的治疗师均不参与评估,于评定前对参加评估的治疗师进行培训,统一评分标准,避免因评分标准不同而产生差异。

四、静息态 fMRI 检测

采用 GET3.0T 磁共振扫描仪对本研究患者进行静息态功能像扫描,在横轴位采用梯度回波-单次激发快速回波平面成像(gradient echo-echo planar imaging, GRE-EPI)技术扫描静息态下功能成像,观察大脑在静息状态下自发功能活动以及各脑区之间功能连接情况。扫描时患者取平躺仰卧位,头部与线圈之间空隙用海绵垫填塞以固定头部,从而减少扫描过程中头部移动影响,检测过程中嘱患者闭目、安静放松休息。

本研究静息态 fMRI 分析方法主要包括局部脑区活动分析和功能连接分析,其中局部脑区活动分析方法包括局部一致性(regional homogeneity, ReHo)^[7]和分数低频波幅分析(fractional amplitude of frequency fluctuate, fALFF)^[8]。数据预处理采用 Matlab 2011b 平台,使用 SPM8(statistical parametric mapping)及 DPARSF(data processing assistant for resting-state fMRI analysis toolkit)软件对静息态数据进行预处理。先将扫描前 5 个时间点数据剔除,以去除机器不稳定带来的影响,对剩下 155 个时相进行如下预处理:时间校正、头动校正、空间标准化、空间平滑、去除线性漂移以及低频滤波等。在 Matlab 2011b 平台上使用基于 SPM8 的 DPARSFV 2.2 版软件包进行数据后处理,以坐标点(-37,46,36)作为左额叶背外侧种子点,以 6 mm 为半径画圆区域作为感兴趣区(regions of interest, ROI),通过分析 ROI 与全脑各体素时间序列 Pearson 相关系数,并对得到的每位患者脑功能相关图像进行 Fisher's z 变换。

五、统计学分析

本研究各组患者治疗前后比较采用配对 *t* 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义;先采用配对 *t* 检验比较每组治疗前、后功能连接改变情况,最后再进行组间双样本 *t* 检验,功能连接差异显著阈值均设定为 $P<0.05$,采用 AlphaSim 进行多重比较校正,

将激活体素范围 ≥ 82 的连续激活区考虑为具有显著性意义区。

结 果

一、治疗前后 2 组患者认知功能评估比较

治疗前 2 组患者 MoCA、MMSE 评分组间差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 2 组患者 MoCA、MMSE 评分均较治疗前有所提高($P<0.05$),并且上述指标均以观察组患者改善幅度较显著,与对照组间差异均具有统计学意义($P<0.05$),具体数据见表 2。

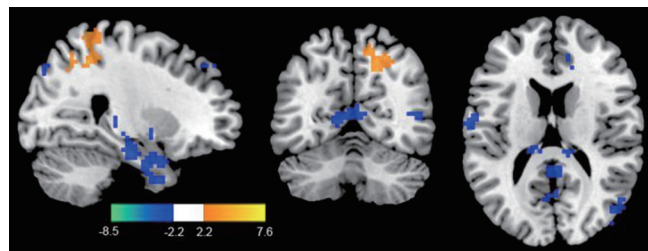
表 2 治疗前、后 2 组患者 MoCA、MMSE 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MoCA 评分	MMSE 评分
对照组			
治疗前	15	20.40 $\pm$ 2.98	22.70 $\pm$ 2.58
治疗后	15	22.80 $\pm$ 2.52 ^a	25.40 $\pm$ 2.22 ^a
观察组			
治疗前	15	20.38 $\pm$ 3.40	22.40 $\pm$ 2.71
治疗后	15	26.30 $\pm$ 2.79 ^{ab}	27.90 $\pm$ 1.52 ^{ab}

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

二、治疗后 2 组患者静息态 fMRI 结果比较

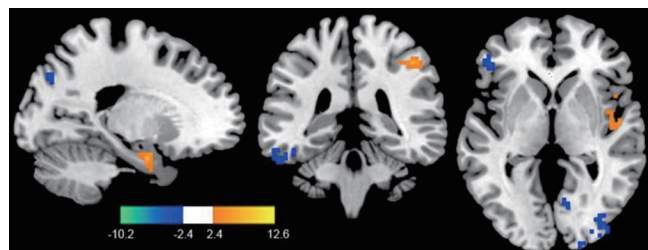
1.全脑功能连接分析:与对照组比较,治疗后观察组患者与左额叶背外侧功能连接增强的脑区主要包括楔前叶、颞下回、额中回、额下回等;功能性连接显著降低的脑区主要包括颞中回、丘脑等,具体情况见图 1。



注:黄色为治疗后功能连接增强脑区,蓝色为治疗后功能连接减弱脑区

图 1 观察组全脑功能连接分析

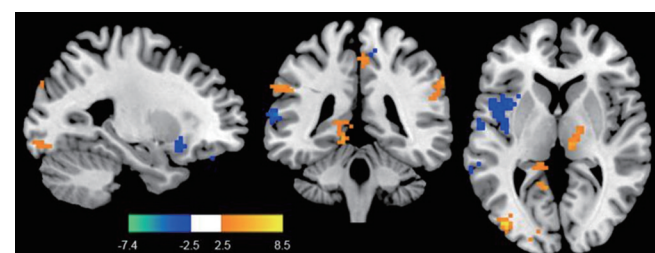
2.分数低频波幅(fALFF)分析:与对照组比较,治疗后观察组患者 fALFF 值增高的脑区主要包括颞上回、额下回、海马旁回等;降低的脑区主要包括颞中回、额中回、梭状回等,具体情况见图 2。



注:黄色为治疗后分数低频波幅增高脑区,蓝色为治疗后分数低频波幅降低脑区

图 2 观察组分数低频波幅分析

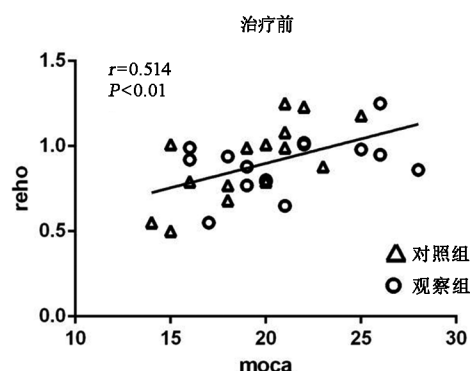
3.局部一致性(ReHo)分析:与对照组比较,治疗后观察组患者 ReHo 值增高的脑区主要包括缘上回、楔前叶、扣带回等;降低的脑区主要包括脑岛、颞上回、额眶区(Brodmann11 区)等,具体情况见图 3。



注:黄色为治疗后局部一致性增高脑区,蓝色为治疗后局部一致性降低脑区

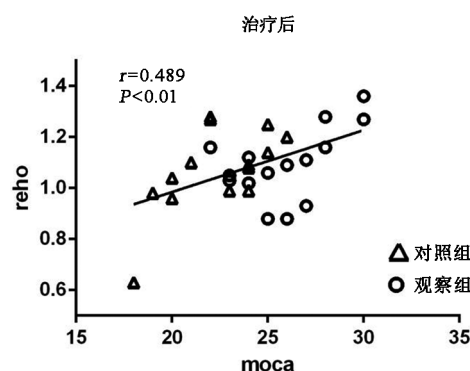
图 3 观察组局部一致性分析

4.MoCA 评分与 ReHo 值相关性分析:如图 4 所示,ReHo 值与 MoCA 评分具有正相关性。通过对比图 4a 与图 4b 可知,治疗前、后 ReHo 值与 MoCA 评分相关关系总体不变,治疗后评分点整体向后移动,患者 MoCA 评分相对增加,ReHo 值整体向上移动,均较治疗前增高,但仍保持正相关关系。



注:Pearson 相关分析,取 $P<0.05$

图 4a 治疗前 2 组患者 ReHo 值与 MoCa 评分相关性分析结果



注:Pearson 相关分析,取 $P<0.05$

图 4b 治疗后 2 组患者 ReHo 值与 MoCa 评分相关性分析结果

讨 论

rTMS 作为一种安全、无创、非侵入性治疗手段,目前已广泛应用于临床各种疾病治疗中。不同频率 rTMS 具有不同治疗效果,临床通常将频率 >1 Hz 定为高频,高频 rTMS 主要具有兴奋

作用;将频率 ≤ 1 Hz 定为低频,低频 rTMS 主要具有抑制作用。高频 rTMS 能通过提高大脑局部代谢水平及皮质兴奋性,增强脑血流量,抑制细胞凋亡,促进神经连接形成而改善大脑认知功能^[9]。由于机体大脑前额叶区域参与复杂认知及行为过程,包括记忆、语言、智力、人格等,目前比较公认的治疗有效刺激部位多集中在左、右侧前额叶背外侧区^[10]。有研究证实,使用高频 rTMS 刺激脑卒中后认知障碍患者左前额皮质背外侧区,能显著改善患者认知功能,并且高频 rTMS 对认知功能的改善效果优于低频 rTMS^[11]。因此本研究以左侧 DLPFC 为治疗关键脑区,同时作为 rs-fMRI 观察的感兴趣区,并选用高频 rTMS 进行治疗,结果显示高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 可明显改善出血性脑卒中患者认知功能,这与黄辉等^[12]运用高频 rTMS 治疗脑卒中后轻度认知障碍的报道结果基本一致。

在基于 rs-fMRI 的局部脑区活动分析中,fALFF 及 ReHo 是研究脑内神经元自发活动特征的两种常用指标;其中 fALFF 是直接显示脑部血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)信号相对于基线的变化幅度,从而反映脑内神经元自发活动强度,fALFF 值增高提示神经元自发活动增强,反之则提示减弱;ReHo 多用来检测给定体素与相邻体素间的相似性,并以此量化反映给定体素之间功能同步性,ReHo 值增高表明局部神经元在时间序列上一致性增强,反之则提示一致性降低。本研究结果显示,与对照组患者比较,观察组 fALFF 值增高(即自发活动增强)区域主要为颞上回、额下回、海马旁回等;ReHo 值明显增高(即局部一致性增强)区域主要为楔前叶、扣带回、缘上回等。以往研究发现,fALFF 及 ReHo 值改变与认知功能具有相关性^[13-14],即 fALFF 及 ReHo 值增高提示认知功能改善,本研究结果也显示 2 组患者 MoCA 评分与 ReHo 值呈正相关关系,因此上述相关脑区 ReHo 值改变提示该区域局部神经元一致性增强,而这些局部脑区变化与患者认知功能改善相关。陆彬等^[15]对血管性认知障碍患者在接受血管内治疗后其认知功能变化进行观察,指出部分脑区 ReHo 值升高可能提示局部有功能代偿反应,由此推测高频 rTMS 治疗能进一步促进这种代偿,从而改善患者认知功能。

大脑功能连接是指不同脑区在空间距离较远情况下相互之间 BOLD 信号在时间上的同步性,即 BOLD 低频振荡信号在同一时间点具有同步性的不同空间位置脑区在功能上也存在一致性^[16],具有一定功能的脑网络由此构成。本研究采用高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 后,发现观察组患者楔前叶、颞下回、额中回、额下回等脑区与左侧 DLPFC 的功能连接增强幅度明显大于对照组,功能连接增强脑区在功能上出现一致性,既出现协同工作,能改善脑认知网络。陈博宇等^[17]在一项对认知功能障碍患者静息态下脑功能连接模式变化的研究中指出,患者功能连接受损程度与 MoCa 评分具有正相关性,提示静息态功能连接分析技术可作为一种研究认知变化情况的有效手段,即功能连接变化可间接反映机体认知功能变化,与本研究结果基本一致。

综上所述,本研究得到的 rs-fMRI 数据变化区域大部分位于脑默认网络(default mode network, DMN)^[18]的核心脑区,他们之间有很强相关性,能通过转变功能连接方式连接至未受影响的脑区以代偿受损脑功能。当患者脑区出现损伤时,高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 后可使这种连接增强,并通过局部脑区变化代偿共同改善脑认知功能,提示高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 能有效促进出血性脑卒中后认知障碍患者认知功能恢

复,对改善患者整体康复进程具有重要意义。需要指出的是,本研究纳入病例数较少,且未与低频 rTMS 治疗进行疗效对比,需在后续研究中进一步探讨高频 rTMS 治疗出血性脑卒中后认知障碍的最佳治疗参数及确切作用机制。

参 考 文 献

- [1] Pennisi G, Ferri R, Cantone M, et al. A Review of transcranial magnetic stimulation in vascular dementia [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31(1): 71-80. DOI: 10.1159/000322798.
- [2] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI [J]. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4): 537-541.
- [3] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点 [J]. *中华神经内科学杂志*, 1996, 29(6): 379.
- [4] 廖亮华, 江兴妹, 滕新, 等. 眼针联合认知训练治疗脑卒中后认知功能障碍的疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38(2): 118-121. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.02.009.
- [5] 王慕秋, 任明山. 蒙特利尔认知评估量表在缺血性脑卒中人群中的应用价值探讨 [J]. *中国临床神经科学*, 2012, 20(2): 199-204. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2012.02.014.
- [6] 严春梅, 李燕. 急性脑梗死后认知功能障碍的临床研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33(5): 350-353. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.05.008.
- [7] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1): 394-400. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.030.
- [8] Huang X, Li SH, Zhou FQ, et al. Altered intrinsic regional brain spontaneous activity in patients with comitant strabismus: a resting-state functional MRI study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 1303-1308. DOI: 10.2147/NDT.S105478.
- [9] 赵静, 易正辉, 王继军. 重复经颅磁刺激治疗认知功能障碍的研究

进展 [J]. *精神医学杂志*, 2011, 24(2): 145-147. DOI: 10.3969/j.issn.1009-7201.2011.02.026.

- [10] Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation [J]. *Brain Stimul*, 2008, 1(4): 326-336. DOI: 10.1016/j.brs.2008.07.002.
- [11] 李亚梅, 徐丽, 杨艳, 等. 重复经颅磁刺激对脑梗死后轻度认知功能障碍的影响及安全性研究 [J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(10): 1128-1132. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.010.004.
- [12] 黄辉. 高频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后轻度认知功能障碍的疗效 [J]. *癫痫与神经电生理杂志*, 2016, 25(3): 148-150, 153.
- [13] He Y, Wang L, Zang Y, et al. Regional coherence changes in the early stages of Alzheimer's disease: a combined structural and resting-state functional MRI study [J]. *Neuroimage*, 2007, 35(2): 488-500. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.042.
- [14] Zhang Z, Liu Y, Jiang T, et al. Altered spontaneous activity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment revealed by regional homogeneity [J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2): 1429-1440. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.049.
- [15] 陆彬. 急性大脑中动脉闭塞血管内治疗后认知功能变化的研究 [D]. 苏州大学, 2016: 1-43.
- [16] 邵辉丽, 杜小霞. 楔前叶/后扣带皮层在静息态功能网络中起关键节点作用的研究进展 [J]. *磁共振成像*, 2011, 2(3): 215-217. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2011.03.011.
- [17] 陈博宇, 范国光, 刘虎, 等. 帕金森病认知功能障碍的静息态脑功能连接模式改变 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2014, 22(12): 881-884, 890. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2014.12.001.
- [18] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: 1-38. DOI: 10.1196/annals.1440.011.

(修回日期: 2018-12-20)

(本文编辑: 易 浩)

· 外刊撷英 ·

Paired associative stimulation modulates corticomotor excitability in chronic stroke: A preliminary investigation

BACKGROUND AND OBJECTIVE Paired associative stimulation (PAS) combining repeated pairing of electrical stimulation of a peripheral nerve with transcranial magnetic stimulation (TMS) over the primary motor cortex (M1) can induce neuroplastic adaptations in the human brain and enhance motor learning in neurologically-intact individuals. However, the extent to which PAS is an effective technique for inducing associative plasticity and improving motor function in individuals post-stroke is unclear. The objective of this pilot study was to investigate the effects of a single session of PAS to modulate corticomotor excitability and motor skill performance in individuals post-stroke.

METHODS Seven individuals with chronic stroke completed two separate visits separated by at least one week. We assessed general corticomotor excitability, intracortical network activity and behavioral outcomes prior to and at three time points following PAS and compared these outcomes to those following a sham PAS condition (PASSHAM).

RESULTS Following PAS, we found increased general corticomotor excitability but no significant difference in behavioral measures between PAS conditions. There was a relationship between PAS-induced corticomotor excitability increase and enhanced motor skill performance across post-PAS testing time points.

CONCLUSION These results provide preliminary evidence for the potential of PAS to increase corticomotor excitability that could favorably impact motor skill performance in chronic individuals post-stroke and are an important first step for future studies investigating the clinical application and behavioral relevance of PAS interventions in post stroke patient populations.

【摘自: Palmer JA, Wolf SL, Borich MR. Paired associative stimulation modulates corticomotor excitability in chronic stroke: A preliminary investigation. *Restor Neurol Neurosci*, 2018, 36(2): 183-194. doi: 10.3233/RNN-170785.】