· 临床研究 ·

高频与低频重复经颅磁刺激对脑外伤患者认知功能的影响

黄步哲 廖亮华 高丽君 肖熠斐 邓晓青 周冰峰

广东省惠州市中心人民医院康复科, 惠州 516001

通信作者: 廖亮华, Email: liaohua66@126.com; 电话: 13669525366

【摘要】 目的 观察高频及低频重复经颅磁刺激(rTMS)对脑外伤(TBI)后认知功能障碍的影响。**方法** 采用随机数字表法将 60 例 TBI 后认知障碍患者分为低频组、高频组及对照组, 每组 20 例。3 组患者均给予常规药物治疗及康复干预(包括运动治疗、作业治疗、认知功能训练及高压氧治疗等), 低频组、高频组患者在上述干预基础上分别给予低频(1 Hz)、高频(5 Hz)rTMS 治疗, 对照组患者则给予 rTMS 假刺激治疗, 3 组患者均持续治疗 8 周。于治疗前、治疗 8 周后分别采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、改良 Barthel 指数(MBI)对 3 组患者进行疗效评定。**结果** 治疗前 3 组患者 MoCA、MBI 评分组间差异均无统计学意义($P>0.05$); 治疗 8 周后发现 3 组患者 MoCA、MBI 评分均较入组时显著提高($P<0.05$), 并且治疗后低频组、高频组 MoCA 评分[分别为(28.3±4.2)分、(27.8±4.5)分]、MBI 评分[分别为(58.2±5.2)分、(57.8±5.5)分]亦显著优于对照组水平[分别为(23.3±4.6)分、(51.6±5.3)分], 组间差异均具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后低频组、高频组上述指标评分组间差异仍无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 1 Hz 及 5 Hz rTMS 干预均能有效改善 TBI 患者认知功能。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑外伤; 认知功能障碍**基金项目:** 惠州市科技局课题(20180409)**Fund program:** Research Project of Huizhou City Technology Bureau(20180409)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.05.003

认知功能障碍是脑外伤(trumatic brain injuries, TBI)后最常见功能障碍之一, 对患者整体功能的负面作用大于运动功能障碍, 不仅对患者社会适应能力造成影响, 而且不利于患者日常康复治疗, 已成为制约患者功能康复的重要不利因素。目前许多研究^[1]表明重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可改善阿尔茨海默病及血管性认知功能障碍患者病情, 但涉及不同频率 rTMS 对 TBI 患者认知功能的影响的报道目前较少。基于此, 本研究在常规康复治疗 TBI 患者基础上分别辅以高频、低频 rTMS 干预, 并观察不同频率 rTMS 对 TBI 患者认知功能的影响。

对象与方法

一、研究对象

选取 2017 年 4 月至 2018 年 8 月期间在我院神经外科、康复科住院治疗的 60 例脑外伤患者作为研究对象, 患者纳入标准包括: ①有明确头颅外伤病史, 经 CT 或 MRI 检查确诊有颅内血肿或脑挫裂伤, 临床诊断为脑外伤; ②病程小于半年, 闭合性脑外伤及具备简单理解能力, 病情稳定; ③患者神志清楚, 能自主配合完成治疗及测评; ④简易智力评分量表(mini-mental state examination, MMSE)^[2]评分 10~26 分, 存在轻、中度认知功

能障碍, 经详细讲解病情后家属或患者对本研究知情同意并签字。患者排除标准包括: ①患者病情恶化, 出现新的脑梗死、出血病灶; ②有癫痫、严重心脏疾病、失语和理解能力障碍、严重躯体疾病、血液病、精神病史等; ③患者体内有金属植入物; ④孕妇、哺乳期患者; ⑤头皮有瘢痕、肿瘤、严重感染、溃疡或创伤等。采用随机数字表法将上述患者分为低频组、高频组及对照组, 每组 20 例患者。3 组患者性别、年龄、损伤类型、损伤部位及文化程度等经统计学比较, 发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

二、治疗方法

3 组患者均在常规药物治疗基础上辅以康复干预, 包括运动治疗、作业治疗及认知功能训练(包括定向障碍功能训练、知觉障碍功能训练、注意障碍功能训练、思维障碍功能训练等)、高压氧治疗等, 每天治疗 1 次, 每次 45 min, 每周治疗 5 d, 持续治疗 8 周。

另外 3 组患者还同时辅以 rTMS 治疗, 选用武汉依瑞德公司产 YRD CCY-I 型磁场治疗仪, 该治疗仪输出脉冲频率 0~100 Hz 连续可调, 刺激强度 1.5~6.0 T 连续可调。治疗时患者取仰卧位, 全身放松, 双手平放, 高频组患者磁刺激部位为患侧背外侧前额叶皮质区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), 低

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别		年龄(例)		病程 (d, $\bar{x}\pm s$)	文化程度(例)			损伤侧别(例)		损伤类型(例)		
		男	女	<35 岁	>35 岁		小学	初中	高中以上	左侧	右侧	脑挫伤	脑挫伤 并出血	硬膜外 血肿
低频组	20	11	9	7	13	52.8±3.6	2	7	11	9	11	7	7	6
高频组	20	12	8	6	14	53.9±2.5	3	6	11	10	10	9	6	5
对照组	20	10	10	7	13	54.6±4.2	3	5	12	11	9	8	5	7

频组磁刺激部位为健侧 DLPFC,磁刺激线圈与颅骨表面相切。对照组患者 rTMS 治疗参数与低频组相同,但治疗时磁刺激线圈与颅骨表面垂直,患者能听到机器工作时噪声^[3]。低频组磁刺激频率为 1 Hz,磁刺激强度根据患者年龄、病情及耐受程度在 30%~50%运动阈值(motol threshold, MT)范围内调整,共刺激 70 个序列,每个序列一次性连续刺激 10 次,每个序列结束后间歇 10 s。

MT 检测方法如下:患者全身放松躺于治疗床上,将圆型磁刺激线圈中心置于大脑皮质拇指对应运动区头皮投影部位,手动调节磁场治疗仪输出强度,刺激强度从 20%水平开始逐步增加,直到 10 次刺激中至少有 5 次能引起对侧拇指运动,该刺激强度值即为 MT。

高频组磁刺激频率为 5 Hz,共刺激 60 个序列,每个序列一次性连续刺激 5 次,每个序列结束后间隔 10 s,磁刺激强度根据患者年龄、病情及耐受程度在 30%~50% MT 范围内调整。上述 rTMS 治疗每日 1 次,每次治疗 20 min,每周治疗 5 次,连续治疗 8 周。

三、疗效评定方法

于治疗前、治疗 8 周后由同一位对分组不知情医师对 3 组患者进行疗效评定,采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评定患者认知功能情况,该量表评定内容包括视空间与执行功能测试、注意力测试、语言测试、命名、延迟记忆及定向测试、抽象概括,共计 30 分,如受试者教育年限 ≤ 12 年则得分加 1 分,得分越高表明患者认知功能越好,26 分或以上为正常^[4];采用改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)评定患者日常生活活动(activity of daily living, ADL)能力,该量表共有 10 个评定项目,包括修饰、进食、洗澡、穿衣、控制小便、控制大便、如厕、上下楼梯、床椅转移、平地行走,满分为 100 分,得分越高表明患者 ADL 能力越好^[5]。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析,计量资料比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

治疗前 3 组患者 MoCA 评分及 MBI 评分组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 8 周后发现 3 组患者上述指标评分均较治疗前明显改善($P<0.05$);进一步比较发现,治疗后低频组、高频组 MoCA 评分及 MBI 评分均显著优于对照组水平,组间差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗后低频组与高频组上述指标评分组间差异仍无统计学意义($P>0.05$)。具体数据见表 2。另外本研究 3 组患者在治疗过程中均未出现癫痫等不良反应。

表 2 治疗前、后 3 组患者 MoCA 评分及 MBI 评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MoCA 评分		MBI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高频组	20	15.9 $\pm$ 3.6	27.8 $\pm$ 1.5 ^{ab}	40.2 $\pm$ 1.7	57.8 $\pm$ 2.5 ^{ab}
低频组	20	16.4 $\pm$ 1.4	28.3 $\pm$ 4.2 ^{ab}	40.8 $\pm$ 6.5	58.2 $\pm$ 5.2 ^{ab}
对照组	20	16.1 $\pm$ 2.2	23.3 $\pm$ 6.6 ^a	39.9 $\pm$ 4.3	51.6 $\pm$ 4.3 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组相同时间点比较,^b $P<0.05$

讨 论

目前临床用于改善认知功能的药物通常有胆碱酯酶抑制剂、兴奋性氨基酸受体拮抗剂、钙离子拮抗剂等;常用的康复训练方法包括一对一人工训练、小组认知训练以及计算机辅助认知康复训练等^[6]。上述治疗手段对 TBI 后认知功能障碍具有一定疗效,但尚不能让人满意。本研究结果显示,采用低频、高频 rTMS 刺激 TBI/DLPFC 区,均能改善患者 MoCA 及 MBI 评分,表明低频及高频 rTMS 均能促进 TBI 患者认知功能恢复,提高患者生活质量。

rTMS 是一项安全、无创、无痛的脑神经治疗技术,能调节大脑皮质神经元动作电位,控制脑组织新陈代谢及电生理平衡,改变脑皮质兴奋性,促进大脑皮质功能区域性重建,从而达到治疗神经系统疾病目的^[7]。有越来越多研究表明,rTMS 对认知功能障碍具有改善作用^[1]。如有动物实验发现,TMS 作用于小鼠大脑皮质能改善脑神经细胞可塑性,促进轴突生长。通过设置 TMS 频率能调控脑皮质兴奋性,并且还能通过神经网络调节刺激点远隔部位脑组织兴奋性,有助于增强小鼠认知功能^[8]。

正常情况下机体双侧大脑半球经胼胝体抑制(transcallosal inhibition, TCI)达到相互功能平衡状态;当一侧大脑半球受损时,对另一侧大脑半球的抑制作用就相对减弱;同时正常大脑半球对受损大脑半球的抑制作用也会增强,从而影响受损大脑半球功能恢复。通过 rTMS 干预能调控双侧大脑间功能平衡,如高频 rTMS 能增强局部神经细胞功能,促使脑皮质兴奋性提高;低频(≤ 1 Hz) rTMS 能抑制局部皮质神经细胞功能,从而降低脑皮质兴奋性^[9]。Shang 等^[10]通过动物实验发现,5 Hz rTMS 干预能显著增加脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、突触前成分内突触素(synaptophysin, SYP)、突触后蛋白 N-甲基-D-天冬氨酸-2B 亚基受体(NR2B)表达,提升突触可塑性及大鼠空间学习、记忆能力,故本研究选择 5 Hz 高频 rTMS 刺激 TBI 患者患侧 DLPFC 区,结果显示该组患者 MoCA、MBI 评分均较治疗前及对照组明显改善。其治疗机制可能包括:TBI 患者局部脑皮质兴奋性下降,导致功能受损^[11],而高频 rTMS 干预能显著增强脑皮质兴奋性,促使双侧脑半球皮质兴奋性达到平衡,有助于重建认知功能神经网络;此外 TMS 还可调节突触可塑性相关基因表达,提高 BDNF 因子与蛋白激酶 A-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(protein kinase A-cyclic adenosine monophosphate response element binding protein, pCREB)含量,从而改变脑神经元组织结构形态,恢复线粒体能量代谢,提高脑皮质神经元可塑性及相互关联,进而促进认知功能恢复^[12]。

有学者发现,低频 rTMS 刺激大脑半球时能降低该侧脑皮质血流量,从而促进另一侧大脑半球血流量增加及神经网络重建,有助于脑损伤恢复^[13]。廖亮华等^[14]采用 1 Hz 低频 rTMS 刺激 TBI 患者健侧 DLPFC 区,结果显示低频 rTMS 能改善脑外伤患者认知功能,提高 ADL 能力,并且认为患者 ADL 能力提高除了受运动能力改善影响外,还应与 rTMS 改善脑卒中后认知功能障碍有关。王单等^[15]研究发现,采用 1 Hz 低频 rTMS 刺激 TBI 患者健侧大脑,对患者认知功能及功能独立性均具有明显改善作用。本研究低频组患者采用 1 Hz 低频 rTMS 刺激健侧

DLPFC 区,结果显示治疗后该组患者 MoCA、MBI 评分均显著优于对照组;但与高频组间差异无统计学意义($P>0.05$)。其治疗机制可能包括:采用低频 rTMS 刺激健侧脑半球,能抑制局部皮质神经元功能,降低健侧脑皮质兴奋性,从而促使双侧大脑半球兴奋性恢复平衡状态,有助于患者认知功能及 ADL 能力恢复。

综上所述,本研究结果表明,高频及低频 rTMS 干预均能有效改善 TBI 患者认知功能及 ADL 能力,并且这两种治疗方法疗效无明显差异;从临床应用角度分析,对健侧脑皮质给予低频 rTMS 刺激更安全、方便,推荐用于 TBI 亚急性期认知障碍患者治疗。关于 rTMS 治疗 TBI 后认知障碍患者的推荐靶点、刺激参数及确切治疗机制,均有待后续进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Tatti E, Rossi S, Innocenti I, et al. Non-invasive brain stimulation of the aging brain: state of the art and future perspectives [J]. *Ageing Res Rev*, 2016, 29: 66-89. DOI: 10.1016/j.arr.2016.05.006.
- [2] 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.
- [3] Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, et al. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation [J]. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*, 2009, 11(5): 226-230. DOI: 10.4088/PCC.08m00663.
- [4] 温洪波,张振馨,牛富生,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.
- [5] 闵瑜,吴媛媛,燕铁斌.改良 Barthel 指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究[J].*中华物理医学与康复杂志*, 2008, 30(3): 185-188. DOI: 10.3321/j.issn: 0254-1424.2008.03.010.
- [6] Konigs M, Engenhorst PJ, Oosterlaan J. Intelligence after traumatic brain injury: meta-analysis of outcomes and prognosis [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(1): 21-29. DOI: 10.1111/ene.12719.
- [7] Babiloni C, Infarinato F, Aujard F, et al. Effects of pharmacological a-

gents, sleep deprivation, hypoxia and transcranial magnetic stimulation on electroencephalographic rhythms in rodents: towards translational challenge models for drug discovery in Alzheimer's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(3): 437-451. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.07.023.

- [8] Wang H, Lian K, Han B, et al. Age-related alterations in the metabolic profile in the hippocampus of the senescence-accelerated mouse prone 8; a spontaneous Alzheimer's disease mouse model [J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 39(4): 841. DOI: 10.3233/JAD-131463.
- [9] 张艳明,付伟,胡洁,等.经颅磁刺激对卒中患者单侧空间忽略和运动功能康复的作用[J].*中国脑血管病杂志*, 2013, 10(2): 74-78. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2013.02.005.
- [10] Shang Y, Wang X, Shang X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effectively facilitates spatial cognition and synaptic plasticity associated with increasing the levels of BDNF and synaptic proteins in Wistar rats [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, 134: 369-378. DOI: 10.1016/j.nlm.2016.08.016.
- [11] 芦海涛,孙莉,郭华珍,等.低频重复经颅磁刺激对脑卒中后记忆及认知功能的影响[J].*中国康复理论与实践*, 2015, 21(9): 1074-1077. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2015.09.019.
- [12] Liao X, Li G, Wang A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a Meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(2): 463-472. DOI: 10.3233/JAD-150346.
- [13] 夏文广,郑娟娟,王娟.经颅直流电刺激在脑卒中康复应用中的研究进展[J].*中华物理医学与康复杂志*, 2015, 37(8): 637-640. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.08.025.
- [14] 廖亮华,滕新,高丽君,等.重复经颅磁刺激结合眼针对脑外伤患者认知功能障碍的疗效[J].*中国康复理论与实践*, 2017, 23(1): 92-95. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2017.01.022.
- [15] 王单,黄居科,谭婷婷,等.脑外伤患者大脑健侧重复经颅磁刺激对患者认知功能和功能独立性的影响[J].*中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38(5): 353-355. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.05.008.

(修回日期:2019-04-03)

(本文编辑:易浩)