

不同频率重复经颅磁刺激对卒中后认知障碍的影响

王世雁 巩尊科 陈伟 王蜜 毕迎立
徐州市中心医院康复医学科,徐州市康复医院,徐州 221009
通信作者:巩尊科,Email:gongzunke@163.com

【摘要】 目的 探讨不同频率重复经颅磁刺激(rTMS)对脑卒中后认知障碍(PSCI)患者认知功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 45 例 PSCI 患者分为低频组、高频组及伪刺激组,每组 15 例。3 组患者均给予常规药物治疗及认知康复训练,在此基础上低频组、高频组患者分别辅以 1 Hz、10 Hz rTMS 治疗,伪刺激组患者则辅以假磁刺激治疗。上述 rTMS 治疗每日 1 次,每次 20 min,每周治疗 5 次。于治疗前、治疗 8 周后分别采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、洛文斯顿作业疗法认知评定量表(LOTCA)对 3 组患者认知功能进行评定。**结果** 治疗后低频组、高频组和伪刺激组 MoCA 评分[分别为(20.40±3.18)分、(21.67±4.13)分和(17.27±4.01)分]及 LOTCA 评分[分别为(95.73±8.09)分、(96.53±15.08)分和(85.53±12.81)分]均较治疗前明显提高($P<0.05$);治疗后低频组及高频组 MoCA、LOTCA 评分亦显著高于伪刺激组水平($P<0.05$),并且高频组 MoCA、LOTCA 评分均较低频组有进一步改善趋势,但组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 低频及高频 rTMS 均能有效改善 PSCI 患者认知功能,且二者疗效相当,故在临床治疗中可根据患者情况合理选择 rTMS 刺激参数。

【关键词】 脑卒中; 认知障碍; 重复经颅磁刺激; 刺激频率
基金项目:江苏省卫生健康委重点项目(K2019012);徐州市重点研发科技计划项目(KC19156)
Funding:Key Program of Jiangsu Province health and Health Committee(K2019012); Key Science and Technology Planning Program of Xuzhou(KC19156)
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.08.012

脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment,PSCI)的发病率、致残率均较高,不利于患者功能恢复,给其家庭及社会带来沉重负担,故如何治疗 PSCI 具有重要意义。近年来兴起的重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)技术逐渐应用于认知障碍治疗领域,但目前关于 rTMS 治疗认知障碍的推荐参数还未明确,且鲜见涉及不同频率 rTMS 治疗 PSCI 患者的疗效对比报道。基于此,本研究在常规认知干预基础上采用不同频率 rTMS 治疗 PSCI 患者,并观察对其认知功能的影响,为临床科学制订个体化治疗方案提供参考资料。

对象与方法

一、研究对象

选取 2018 年 6 月至 2019 年 12 月期间在徐州市中心医院及徐州市康复医院住院治疗的 PSCI 患者 45 例,年龄 40~80 岁。患者入选标准包括:①均符合《卒中后认知障碍管理专家共识》中关于 PSCI 的诊断标准^[1],有明确的脑卒中病史且经头颅 CT 或 MRI 检查证实;②患者病情稳定,为首次发病,病程不超过 6 个月;③患者和/或家属对本研究知晓并签署知情同意

书;④经简易精神状态检查(mini-mental status examination,MMSE)量表评估,符合认知障碍评分标准^[2]。患者排除标准包括:①因脑卒中以外因素导致认知功能障碍,如脑外伤、脑肿瘤、颅内感染、帕金森病等;②有心、肝、肺、肾等重要脏器功能障碍;③有严重视听功能障碍,不能完成量表检查;④颅内金属异物、磁片或体内有心脏起搏器等电子植入物等;⑤有癫痫病史、精神疾病史、恶性肿瘤等;⑥孕妇或处于哺乳期等。本研究同时经徐州市中心医院伦理委员会审批(XZXY-LI-20200602-019)。采用随机数字表法将上述患者分为低频组、高频组及伪刺激组,每组 15 例,3 组患者一般资料情况(详见表 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。

二、治疗方法

3 组患者均给予基础药物治疗(如控制血压、控制血糖、改善脑功能等对症治疗)及物理治疗、作业治疗等常规康复干预,同时根据每位患者认知评估量表评估结果给予个体化认知康复训练(如针对注意障碍、定向障碍、记忆障碍、执行障碍、计算障碍、知觉障碍、思维障碍等进行相应训练),上述训练每日 1 次,每次 30 min,每周治疗 5 次,共连续治疗 8 周。

表 1 入选时 3 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, $\bar{x}\pm s$)	受教育程度 (年, $\bar{x}\pm s$)	卒中类型(例)		卒中部位(例)		
		男	女				脑梗死	脑出血	基底节区	额叶	颞叶
低频组	15	10	5	60.2±11.6	56.0±25.4	9.9±3.3	7	8	7	5	3
高频组	15	11	4	57.8±13.0	52.5±21.6	9.4±3.6	8	7	7	6	2
伪刺激组	15	10	5	58.8±9.3	57.3±18.5	8.8±3.6	6	9	8	4	3

3 组患者在上述干预基础上均辅以既定方案 rTMS 治疗,选用英国产 RAPID2 型经颅磁刺激器及“8”字形磁刺激线圈;将磁刺激线圈对准前额叶背外侧皮质区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),磁刺激强度为患者运动阈值(motor threshold, MT)的 80% 水平。MT 检测方法如下:将磁刺激线圈对准拇指对应皮质运动区,手动调节磁刺激强度从 20% 水平开始逐步增大,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。

低频组磁刺激部位为健侧 DLPFC 区,磁刺激频率为 1 Hz,每刺激 10 s 则间歇 5 s;高频组磁刺激部位为患侧 DLPFC 区,磁刺激频率为 10 Hz,每刺激 5 s 则间歇 25 s;伪刺激组磁刺激部位为患侧 DLPFC 区,但磁刺激线圈与颅骨表面垂直,磁刺激频率为 10 Hz,每刺激 5 s 则间歇 25 s,治疗期间患者能听到机器工作时噪声。各组患者 rTMS 治疗均安排在固定时间段内进行,每日治疗 1 次,每次治疗 20 min,每周治疗 5 次,共连续治疗 8 周。

三、疗效评定分析

于治疗前、治疗 8 周后由对分组不知情的资深康复医师分别采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、洛文斯顿作业疗法认知评定量表(Loewenstein occupational therapy cognitive assessment, LOTCA)对 3 组患者认知功能情况进行评定。MoCA 量表评定内容包括视空间与执行功能、命名、记忆力、注意力及计算力、语言能力、抽象思维、延迟回忆、定向力等方面,满分为 30 分,如患者受教育年限 ≤ 12 年,则其最终得分加 1 分,得分越高表明患者认知功能越好,26 分或以上为正常^[3]; LOTCA 量表(第 2 版中文版本)评定内容包括定向、视知觉、空间知觉、动作运用、视运动组织和思维运作 6 个领域(共有 26 个测试项目),总分 119 分,得分越高表明患者认知功能越好^[4]。

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,对所得计量数据进行正态性及方差齐性检验,3 组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 q 检验(Student-Newman-Keuls, SNK 法);组内治疗前、后比较采用配对样本 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、LOTCA 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、LOTCA 评分均较治疗前明显提高($P < 0.05$);经进一步组间比较发现,治疗后低频组、高频组 MoCA、LOTCA 评分均显著高于伪刺激组水平($P < 0.05$),并且高频组 MoCA、LOTCA 评分较低频组有进一步

改善趋势,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$),具体数据见表 2。

讨 论

卒中后认知障碍(PSCI)是指在卒中发生后 6 个月内出现的一系列认知障碍综合征,通过早期治疗可改善 PSCI 患者认知功能,预防痴呆发生^[1]。本研究结果显示,采用低频、高频 rTMS 刺激 PSCI 患者 DLPFC 区,均能提高患者 MoCA 及 LOTCA 评分,表明低频及高频 rTMS 均能改善 PSCI 患者认知功能,且疗效相当。

脑卒中后大脑半球间皮质兴奋性失衡,而 rTMS 对大脑半球兴奋性具有调节作用^[5],如高频(> 1 Hz) rTMS 能增强大脑皮质兴奋性,低频(≤ 1 Hz) rTMS 能降低大脑皮质兴奋性^[6]。目前关于 rTMS 治疗 PSCI 患者的推荐刺激部位尚无定论,有文献报道低频 rTMS 和高频 rTMS 均可选取左侧 DLPFC 区作为刺激靶区,两种频率 rTMS 治疗均能有效改善脑损伤患者认知功能^[7-8];亦有研究采用低频 rTMS 刺激健侧 DLPFC 区,采用高频 rTMS 刺激患侧 DLPFC 区,也发现均能促进脑外伤患者认知功能恢复^[9]。本研究根据大脑半球间竞争理论^[10],采用低频 rTMS 刺激健侧 DLPFC 区,通过降低其对患侧大脑半球的抑制作用,能间接提高患侧大脑皮质兴奋性;而采用高频 rTMS 刺激高频组患者患侧 DLPFC 区,能直接增强其皮质兴奋性,从而改善大脑功能。

本研究采用的 MoCA 及 LOTCA 量表各有其优缺点,能相互补充,其中 MoCA 量表的敏感度优于 MMSE 量表,可用于早期筛查轻度认知障碍患者(A 级推荐)^[3,11];而 LOTCA 量表评估内容较全面,可覆盖几乎所有认知域,并且信度、效度良好^[4]。本研究采用上述量表能准确评估不同频率 rTMS 对 PSCI 患者认知功能的影响,发现 3 组患者经不同频率 rTMS 治疗 8 周后,其 MoCA、LOTCA 评分均较治疗前明显提高($P < 0.05$),并且治疗后低频组、高频组 MoCA、LOTCA 评分亦显著优于伪刺激组水平($P < 0.05$)。上述结果表明低频、高频 rTMS 治疗均可改善 PSCI 患者认知功能,与国内、外报道基本一致^[7-8,12]。本研究伪刺激组患者认知功能亦较治疗前明显改善,提示常规药物联合认知康复训练亦可改善脑卒中患者认知功能,如辅以低频或高频 rTMS 治疗则效果更优,与 Rabey、陈争一等^[6,8]报道结果基本一致。

本研究进一步比较发现,治疗后高频组 MoCA、LOTCA 评分均较低频组有进一步改善趋势,但组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);提示低频 rTMS 和高频 rTMS 治疗 PSCI 的疗效相当,故在临床治疗中可根据患者情况合理选择刺激参数,如患者有较高的癫痫发作风险,可选择低频 rTMS 进行治疗;如 PSCI 患者合并卒中后抑郁,在选用低频刺激时需考虑对患者抑郁情绪

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

组别	例数	MoCA 评分		LOTCA 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低频组	15	12.73 $\pm$ 3.86	20.40 $\pm$ 3.18 ^{ab}	78.60 $\pm$ 12.84	95.73 $\pm$ 8.09 ^{ab}
高频组	15	13.80 $\pm$ 4.92	21.67 $\pm$ 4.13 ^{ab}	77.73 $\pm$ 17.44	96.53 $\pm$ 15.08 ^{ab}
伪刺激组	15	13.07 $\pm$ 4.20	17.27 $\pm$ 4.01 ^a	75.87 $\pm$ 13.95	85.53 $\pm$ 12.81 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与伪刺激组相同指标比较,^b $P < 0.05$

的影响。目前有关低频 rTMS 或高频 rTMS 治疗脑损伤后认知障碍患者的疗效对比结果报道不一,如黄步哲等^[9]采用高频与低频 rTMS 治疗脑外伤患者,发现两种频率 rTMS 干预均能有效改善患者认知功能及日常生活活动能力,并且疗效无明显差异,与本研究结果一致;但亦有学者发现高频 rTMS 对老年痴呆患者认知功能的改善作用优于低频 rTMS^[13],还有文献报道高频与低频 rTMS 联用具有协同作用,其治疗 PSCI 患者的疗效优于单一频率 rTMS 干预^[14]。

关于 rTMS 改善 PSCI 患者认知功能的具体机制,目前尚不明确。罗红等^[15]通过静息态 fMRI 检查发现高频 rTMS 干预能有效改善出血性 PSCI 患者认知功能,其作用机制可能是通过转变功能连接方式,促使正常脑区替代受损脑区实现功能重组,而高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 区能加速这种神经代偿性改变,促进受损认知功能恢复。有学者通过动物实验发现,血管性痴呆大鼠经 rTMS 干预 30 d 后,其学习及记忆功能均明显改善,还能提高乙酰胆碱酯酶、胆碱乙酰转移酶活性,增加胆碱能神经元密度,并促使脑源性神经营养因子免疫反应性细胞数量增多^[16]。本研究认为 rTMS 治疗 PSCI 患者的可能机制是 rTMS 能调控健、患侧大脑半球 DLPFC 区及功能相关脑区的兴奋性,促使脑卒中后大脑半球间兴奋性失衡状态重新恢复动态平衡,从而改善患者认知功能。

综上所述,本研究结果表明,低频及高频 rTMS 治疗均能有效改善 PSCI 患者认知功能,且二者疗效相当,同时该疗法还具有无创、不良反应少、安全性高、患者依从性好等优点,值得临床推广、应用。需要指出的是,本研究还存在诸多不足,如样本量较小、疗效指标单一、观察时间偏短等,下一步将增加样本量并观察不同频率 rTMS 对 PSCI 患者各认知域的影响,同时结合神经电生理技术、功能影像学等手段进一步探讨其作用机制。

参 考 文 献

- [1] 中国卒中学会,卒中后认知障碍管理专家委员会.卒中后认知障碍管理专家共识[J].中国卒中杂志,2017,12(6):519-531.DOI:10.3969/j.issn.1673-5765.2017.06.011.
- [2] 王玉龙.康复功能评定学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2015:91-117.
- [3] 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.
- [4] 燕铁斌,马超,郭友华,等.Loewenstein 认知评定量表(简体中文版)的效度及信度研究[J].中华物理医学与康复杂志,2004,26(2):81-84.DOI:10.3760/j.issn:0254-1424.2004.02.005.
- [5] 隆世宇,王晓明,罗成,等.重复经颅磁刺激对遗忘性轻度认知功能障碍患者认知功能及长程功能性连接的影响[J].中国老年学杂

- 志,2018,38(4):785-788.DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2018.04.008.
- [6] Rabey JM,Dobronevsky E.Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease:clinical experience[J].J Neural Transm,2016,123(12):1449-1455.DOI:10.1007/s00702-016-1606-6.
- [7] 关晨霞,郭钢花,李哲.不同频率低频重复经颅磁刺激对有癫痫发作史的颅脑损伤患者认知功能的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2016,38(5):349-352.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.05.007.
- [8] 陈争一,龚剑秋,吴越峰,等.重复经颅磁刺激联合认知康复训练治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(3):199-201.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.03.008.
- [9] 黄步哲,廖亮华,高丽君,等.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[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(5):329-331.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.05.003.
- [10] Yamaoka K,Michimata C.Spatial distribution of attention and inter-hemispheric competition[J].Cogn Process,2015,16(4):417-425.DOI:10.1007/s10339-015-0734-5.
- [11] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组,中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会.2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J].中华医学杂志,2018,98(17):1294-1301.DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.17.003.
- [12] Taylor JL,Hambro BC,Strossman ND,et al.The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in older adults with mild cognitive impairment:a protocol for a randomized,controlled three-arm trial[J].BMC Neurol,2019,19(1):326.DOI:10.1186/s12883-019-1552-7.
- [13] Ahmed MA,Darwish ES,Khedr EM,et al.Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia[J].J Neurol,2012,259(1):83-92.DOI:10.1007/s00415-011-6128-4.
- [14] 丁巧方,李哲,郭钢花,等.不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中后认知障碍患者的影响[J].中国康复,2019,34(10):513-517.DOI:10.3870/zgkf.2019.010.002.
- [15] 罗红,余茜.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[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(4):279-282.DOI:10.3760/j.issn:0254-1424.2019.04.010.
- [16] Zhang XQ,Li L,Huo JT,et al.Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cholinergic activity in the rat hippocampus after vascular dementia[J].Neural Regen Res,2018,13(8):1384-1389.DOI:10.4103/1673-5374.235251.

(修回日期:2021-03-28)

(本文编辑:易 浩)