

· 临床研究 ·

# 高频与低频重复经颅磁刺激对脑梗死患者认知功能的影响

廖亮华 黄东 江兴妹 邓晓青 周冰峰

**【摘要】 目的** 观察高频 3 Hz 与低频 0.5 Hz 重复经颅磁刺激(rTMS)对脑梗死后认知障碍患者认知功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 90 例脑梗死后认知功能障碍患者分为低频(0.5 Hz) rTMS 组、高频(3 Hz) rTMS 组及对照组,每组 30 例。3 组患者均给予常规药物治疗及认知功能训练,低频 rTMS 组、高频 rTMS 组在此基础上分别给予相应频率 rTMS 治疗,对照组则给予 rTMS 假刺激治疗,均持续治疗 4 周。于治疗前、治疗 4 周后分别采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)及改良 Barthel 指数(MBI)对各组患者认知功能及日常生活活动(ADL)能力进行评定,同时检测入选患者事件相关电位 P300 潜伏期及波幅改善情况。**结果** 治疗前 3 组患者 MoCA、MBI 评分、P300 潜伏期及波幅组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后 3 组患者 MoCA、MBI 评分及 P300 潜伏期、波幅均较治疗前明显改善( $P<0.05$ );并且治疗后高频 rTMS 组、低频 rTMS 组 MoCA 评分[分别为(29.6±6.6)分、(28.2±6.7)分]、MBI 评分[分别为(55.7±6.1)分、(54.3±6.3)分]、P300 潜伏期[分别为(346.4±18.5)ms、(348.7±18.4)ms]及 P300 波幅[分别为(9.8±3.5)μV、(9.1±3.6)μV]均显著优于对照组水平,组间差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ );治疗后高频 rTMS 组与低频 rTMS 组上述指标组间差异仍无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 0.5 Hz 及 3 Hz rTMS 均能显著改善脑梗死患者认知功能,提高其 ADL 能力,该疗法值得临床推广、应用。

**【关键词】** 重复经颅磁刺激; 脑梗死; 认知功能; 事件相关电位

**基金项目:** 惠州市科技局课题(20150809)

**Fund program:** Research Project of Huizhou City Technology Bureau(20150809)

认知障碍是脑卒中后常见并发症之一<sup>[1]</sup>,严重影响患者全面康复及预后<sup>[2]</sup>。目前临床针对认知障碍的干预方法主要有药物、高压氧、认知功能训练及针刺治疗等。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)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,目前在神经康复领域中的应用日趋广泛。已有大量研究证实,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对改善脑卒中患者执行功能及记忆功能具有显著疗效<sup>[3]</sup>。基于上述背景,本研究在常规干预基础上辅以不同频率 rTMS 治疗脑卒中后认知障碍患者,发现治疗后患者认知功能及日常生活活动能力均获得明显改善。

蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)<sup>[5]</sup>评分 $<26$ 分;⑤患者或其家属对本研究知情同意并签署相关文件,本研究同时获得我院医学伦理委员会批准。患者剔除标准包括:①病情恶化,出现新的脑梗死灶或大面积脑梗死灶;②既往有癫痫、癫痫家族史、脑出血病史或严重的心、肺等重要脏器功能衰竭者;③有严重视力、认知或交流障碍而不能配合治疗者;④体内有心脏支架、起搏器等金属植入物或有颅骨缺损而无法进行 rTMS 治疗等。采用随机数字表法将上述患者分为对照组、低频 rTMS 组和高频 rTMS 组,每组 30 例。3 组患者性别、年龄、病程、病变部位等一般资料情况详见表 1,表中数据经统计学比较,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 3 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别		脑梗死侧别(例)		
		男	女	左侧	右侧	双侧
对照组	30	18	12	11	9	10
高频 rTMS 组	30	17	13	10	11	9
低频 rTMS 组	30	16	14	12	10	8

  

组别	例数	病程 (d, $\bar{x}\pm s$ )	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	MoCA 评分 (分, $\bar{x}\pm s$ )
对照组	30	45.8±4.6	60.5±6.6	17.3±3.5
高频 rTMS 组	30	44.9±5.7	59.9±6.7	17.6±3.6
低频 rTMS 组	30	45.7±5.3	60.2±6.5	17.4±3.7

## 对象与方法

### 一、研究对象

选取 2014 年 12 月至 2016 年 5 月期间在惠州市中心人民医院康复医学科或神经内科治疗的 90 例脑梗死后认知障碍患者作为研究对象,患者入选标准包括:①均符合 1995 年中华医学会第 4 次全国脑血管疾病会议制订的脑梗死标准<sup>[4]</sup>,均为首次发病,并经头颅 MRI 或 CT 检查证实为单侧或双侧皮质下梗死;②年龄 50~75 岁;③血压能控制在 150/90 mmHg 以下;④神志清楚,查体合作,发病前均无明显认知障碍,北京修订版蒙特

### 二、治疗方法

3 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、视知觉、空间知觉训练、判断推理能力训练、执行能力训练等,具体训练方法参见文献[6],上述训练每日 1 次,每次持续训练

30 min,每周训练 5 d。

低频及高频 rTMS 组患者在此基础上辅以 rTMS 治疗,选用依瑞德产 CYY-1 型磁刺激治疗仪,最大磁刺激强度可达 3 T,磁刺激线圈直径为 12.5 cm,将刺激线圈水平放置于左侧额叶背外侧区,磁刺激强度为 80% 运动阈值 (motor threshold, MT) 水平。低频 rTMS 组磁刺激频率设定为 0.5 Hz,每刺激 2 s 则间隔 8 s,每次治疗 20 min,每天治疗 1 次,每周治疗 5 d;高频 rTMS 组磁刺激频率设定为 3 Hz,每刺激 2 s 则间隔 8 s,每次治疗 20 min,每天治疗 1 次,每周治疗 5 d。对照组患者给予假磁刺激治疗,其 rTMS 治疗参数与低频 rTMS 组相同,治疗时磁刺激线圈与头皮呈 90° 角,每次治疗 20 min,每天治疗 1 次,每周治疗 5 d。

### 三、疗效评定方法

于治疗前、治疗 4 周后由对分组不知情的专业康复医师对各组患者进行疗效评定。采用 MoCA 量表评定各组患者认知功能,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,如被试者受教育年限  $\leq 12$  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<sup>[5]</sup>;采用改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI) 评定各组患者日常生活活动(activities of daily living, ADL) 能力,该量表共包含 10 个评定项目,包括修饰、洗澡、进食、穿衣、控制大便、控制小便、用厕、上下楼梯、床椅转移、平地行走,满分为 100 分,分值越高表示受试者独立能力越好<sup>[7]</sup>;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,首先告知患者检测目的及要求,嘱其默数靶刺激出现次数,检测时患者坐在软椅上,全身放松、闭目,保持清醒状态、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。在整个治疗过程中密切观察并记录各组患者不良反应情况。

### 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,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,计量资料比较采用  $t$  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、MBI 评分及 P300 潜伏期、波幅组间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后发现 3 组患者 MoCA 评分、MBI 评分均较治疗前显著升高 ( $P < 0.05$ ), P300 潜伏期较治疗前明显缩短 ( $P < 0.05$ ), 波幅则较治疗前明显增加 ( $P < 0.05$ ); 进一步比较发现,治疗后低频 rTMS 组和高频 rTMS 组 MoCA 评分、MBI 评分均显著高于对照组 ( $P < 0.05$ ), P300 潜伏期较对照组缩短,波幅则较对照组增大 ( $P < 0.05$ ); 治疗后高频 rTMS 组 MoCA 评分、MBI 评分及 P300 潜伏期、波幅虽然较低频 rTMS 组有进一步改善趋势,但经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具体数据见表 2。

表 2 治疗前、后 3 组患者 MoCA 评分、MBI 评分及 P300 潜伏期、波幅比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	MoCA 评分 (分)	MBI 评分 (分)	P300 检查	
				潜伏期(ms)	波幅( $\mu\text{V}$ )
对照组					
治疗前	30	17.3 $\pm$ 3.5	41.4 $\pm$ 5.5	412.5 $\pm$ 25.3	4.4 $\pm$ 2.3
治疗后	30	24.2 $\pm$ 5.8 <sup>a</sup>	50.7 $\pm$ 6.5 <sup>a</sup>	378.6 $\pm$ 18.3 <sup>a</sup>	7.2 $\pm$ 3.3 <sup>a</sup>
高频 rTMS 组					
治疗前	30	17.6 $\pm$ 3.6	41.0 $\pm$ 5.7	413.7 $\pm$ 25.8	4.4 $\pm$ 2.4
治疗后	30	29.6 $\pm$ 6.6 <sup>ab</sup>	55.7 $\pm$ 6.2 <sup>ab</sup>	346.4 $\pm$ 18.5 <sup>ab</sup>	9.8 $\pm$ 3.5 <sup>ab</sup>
低频 rTMS 组					
治疗前	30	17.4 $\pm$ 3.7	41.6 $\pm$ 5.9	412.6 $\pm$ 25.8	4.6 $\pm$ 2.5
治疗后	30	28.2 $\pm$ 6.7 <sup>ab</sup>	54.3 $\pm$ 6.3 <sup>ab</sup>	348.7 $\pm$ 18.4 <sup>ab</sup>	9.1 $\pm$ 3.6 <sup>ab</sup>

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

## 讨 论

脑卒中后认知功能障碍不仅影响患者日常生活质量及社会适应能力,而且还会直接阻碍受损功能恢复,同时患者伴随的情感及行为障碍也是其致残的重要原因,给患者家庭及社会均带来沉重负担,故如何改善脑卒中患者认知功能具有重要的临床及社会意义。

rTMS 作为一种非侵入性、安全、无创性治疗手段目前已广泛应用于临床各科治疗中。相关研究发现,rTMS 主要通过改善脑血流量及脑代谢水平,调节离子平衡,抑制细胞凋亡,促使皮质兴奋性产生持久性改变,同时还能通过影响神经递质释放、激活相应基因及蛋白表达,从而加速卒中后脑皮质功能重塑<sup>[8]</sup>。有学者指出,认知障碍患者其左侧额叶纤维连接异常与认知障碍严重程度关系密切,如认知障碍患者其左侧额叶局部纤维连接增多,双侧额叶长程纤维连接减少,而长程纤维连接正是神经通路功能成熟及稳定的基础<sup>[9]</sup>。另有研究证实,采用高频 rTMS 刺激脑卒中患者左前额皮质背外侧区,对脑卒中患者认知功能具有显著改善作用,并且高频 rTMS 对患者认知功能的改善作用优于低频 rTMS 治疗<sup>[10]</sup>。

目前临床多将刺激频率  $\leq 1 \text{ Hz}$  rTMS 称为低频 rTMS,1 Hz 以上 rTMS 则称为高频 rTMS<sup>[11]</sup>。不同频率 rTMS 对机体运动皮质的调节作用不同,如高频 (高于 1 Hz) rTMS 可提高大脑局部代谢水平,使大脑皮质兴奋性增强,通过增加脑血流量从而改善脑组织能量代谢,抑制细胞凋亡,也可能促进神经连接形成而改善大脑认知功能<sup>[11]</sup>;低频 ( $\leq 1 \text{ Hz}$ ) rTMS 可改善脑缺血实验大鼠神经功能,并导致健侧突触结构参数发生改变,如突触界面曲率、突触后致密物质厚度增加、突触间隙变窄,促使健侧突触传递功能增强,提示低频 rTMS 刺激可增强健侧脑组织的代偿作用<sup>[12]</sup>。国内黄居科等<sup>[13]</sup>采用 0.5 Hz rTMS 刺激双侧额叶区域,发现能显著改善脑卒中患者认知功能。本研究分别采用 3 Hz 及 0.5 Hz rTMS 对脑卒中后认知功能障碍患者进行干预,发现 3 Hz 及 0.5 Hz rTMS 刺激均可显著提高脑梗死患者 MOCA 评分及 MBI 评分,并且高频 rTMS 组患者 MOCA 评分及 MBI 评分较低频 rTMS 组有进一步改善趋势 (但组间差异无统计学意义),提示 3 Hz 和 0.5 Hz rTMS 均有助于改善脑梗死患者认知功能及 ADL 能力,与凌琳等<sup>[8]</sup>报道结果基本一致。本研究所有患者在治疗过程中均未出现明显不良反应,证实 3 Hz 及

## 0.5 Hz rTMS 治疗脑梗死患者安全、有效。

事件相关电位 P300 作为一种客观、量化的电生理指标,能有效、准确、及时反映机体认知功能变化情况,可用于早期发现脑卒中患者认知障碍并评估康复效果。P300 潜伏期主要反映大脑对刺激进行辨认识别、处理的速度,波幅则主要反映大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<sup>[14-15]</sup>,如 P300 潜伏期缩短、波幅提高多提示受试者认知功能改善<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,治疗后 3 组患者 P300 波幅均较治疗前显著提高,P300 潜伏期则较治疗前明显缩短( $P<0.05$ );并且治疗后低频 rTMS 组及高频 rTMS 组 P300 潜伏期均较对照组缩短( $P<0.05$ ),波幅均较对照组提高( $P<0.05$ ),同时治疗后高频 rTMS 组 P300 潜伏期及波幅较低频 rTMS 组有改善趋势,但组间差异仍无统计学意义( $P>0.05$ );上述结果进一步表明,在常规干预基础上辅以低频或高频 rTMS 治疗,能显著改善脑梗死后认知功能障碍。

综上所述,本研究结果表明,在常规认知干预基础上辅以低频或高频 rTMS 治疗,能进一步改善脑梗死患者认知功能及 ADL 能力,该疗法值得临床推广、应用。本研究不足之处包括纳入患者数量较少、观察时间偏短、长期疗效不明确等,rTMS 推荐治疗参数也需进一步探讨。

## 参 考 文 献

- [1] Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ, et al. Underestimation of cognitive impairment by Mini- Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke; a population-based study [J]. Stroke, 2010, 41 (6): 1290-1293. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.579888.
- [2] Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, et al. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients [J]. Stroke, 2011, 42(4): 883-888. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.594671.
- [3] Anderkova L, Rektorova I. Cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with neurodegenerative diseases-clinician's perspective [J]. J Neurol Sci, 2014, 339 (1-2): 15-25. DOI: 10.1016/j.jns.2014.01.037.
- [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] 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.

- [6] 廖亮华, 滕新, 江兴妹, 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.
- [7] 闵瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Bathel 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.
- [8] 凌琳, 黄国志. 不同频率重复经颅磁刺激对脑梗死患者运动功能影响的研究 [J]. 中华神经医学杂志, 2012, 11 (2): 169-172. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2012.02.015.
- [9] 洪珊珊, 韩伯军, 王庆广, 等. 遗忘型轻度认知障碍患者额叶体积与额叶纤维结构的对照研究 [J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2012, 21 (10): 913-915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2012.10.015.
- [10] 李亚梅, 徐丽, 杨艳, 等. 重复经颅磁刺激对脑梗死后轻度认知障碍患者认知功能的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37 (10): 739-742. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.10.004.
- [11] 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
- [12] 刘传玉, 梅元武, 张小乔. 乔经颅磁刺激对脑缺血大鼠功能恢复和健侧突触结构的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27 (12): 707-710. DOI: 10.3760/j.issn:0254-1424.2005.12.002.
- [13] 黄居科, 麦荣康, 陈尚杰. 低频重复经颅磁刺激对脑外伤患者认知功能和功能独立的影响 [J]. 中华神经医学杂志, 2009, 8 (8): 854-856. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2009.08.026
- [14] Kimiskidis VK, Papaliagkas VT. Event-related potentials for the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimers disease [J]. Expert Opin Med Diagn, 2012, 6 (1): 15-26. DOI: 10.1517/17530059.2012.634795.
- [15] 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.
- [16] Chang YS, Chen HL, Hsu CY, et al. Parallel improvement of cognitive functions and P300 latency following donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease; a case-control study [J]. J Clin Neurophysiol, 2014, 31 (1): 81-85. DOI: 10.1097/01.wnp.0000436899.48243.5e.

(修回日期: 2016-07-29)

(本文编辑: 易 浩)