

# 重复经颅磁刺激联合认知功能训练治疗轻度认知功能障碍的疗效观察

孙瑞,马艳

**【摘要】**目的:观察重复经颅磁刺激(rTMS)联合认知功能训练对轻度认知功能障碍(MCI)患者认知功能改善作用。方法:MCI患者80例随机分为2组各40例,观察组采用rTMS治疗联合认知功能训练,对照组采用认知功能训练治疗。2组患者分别在治疗前后进行蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评定及事件相关电位(ERP)P300检查。结果:治疗8周后,观察组MoCA量表各因子分及总分均明显高于治疗前及对照组( $P<0.05, 0.01$ );对照组MoCA量表各因子中视空间与执行、延迟回忆、语言、注意力、计算力、定向及总分均明显高于治疗前( $P<0.05$ ),命名及抽象力得分治疗前后比较差异无统计学意义。2组P300潜伏期均较治疗前明显缩短( $P<0.05$ ),且观察组P300潜伏期缩短更明显( $P<0.05$ );2组波幅均较治疗前明显增高( $P<0.05$ ),且观察组增高幅度更大( $P<0.05$ )。结论:重复经颅磁刺激联合认知功能训练对MCI患者的认知功能有明显的疗效,且明显优于单纯认知功能训练治疗。

**【关键词】**重复经颅磁刺激;认知功能训练;轻度认知功能障碍

**【中图分类号】**R49;R681.55;R749.6   **【DOI】**10.3870/zgkf.2015.05.010

**Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training on mild cognitive impairment**

Sun Rui, Ma Yan. Department of Rehabilitation Medicine, Wuhan First Hospital, Wuhan 430022, China

**【Abstract】 Objective:** To observe the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training on cognitive function in patients with mild cognitive impairment (MCI). **Methods:** Eighty patients with MCI were randomly divided into 2 groups, 40 cases in each group. The observation group was treated with rTMS therapy combined with cognitive training, and the control group was treated with cognitive training alone. The patients in the two groups were assessed by the Montreal cognitive assessment scale (MoCA) and event related potential (ERP) P300 test before and after treatment. **Results:** After 8-week treatment, MOCA factor score and total scores of observation group were significantly higher than those before treatment and those of the control group ( $P<0.05$ , or 0.01). In control group, the scores of visual space, executive, delay memory, language, attention, calculation, orientation and total scores were significantly higher than those before treatment ( $P<0.05$ ), and the scores of naming and abstract ability had no statistically significant difference before and after treatment. The latencies of P300 in two groups were significantly shorter than those before treatment ( $P<0.05$ ), and those were significantly shorter in the observation group than in the control group ( $P<0.05$ ). The amplitudes of the two groups were significantly higher than those before treatment ( $P<0.05$ ), and the increased degree of the amplitudes in observation group was significantly higher ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** rTMS combined with cognitive function training has obvious effect on cognitive function of patients with MCI, and is superior to cognitive function training used alone.

**【Key words】** repetitive transcranial magnetic stimulation; mild cognitive impairment; cognitive function training

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI),是介于正常衰老和轻度痴呆间的过渡状态。MCI发展为老年痴呆(aged dementia, AD)的危险比正常老年人高约10倍<sup>[1]</sup>。Petersen等<sup>[2]</sup>研究表明,对MCI患者进行积极干预治疗,可以降低其一年内向老年痴呆发展的概率。本研究拟观察认知功能训练联合

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)治疗MCI的疗效,报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2014年4月~2015年4月在我科就诊的MCI患者80例,均符合MCI临床治疗诊断标准<sup>[3]</sup>。同时结合选用蒙特利尔认知评估(montreal cognitive assessment, MoCA)量表测试进行诊断MCI,最终MoCA得分 $\geq 26$ 分为正常,MoCA得分 $< 26$ 分为存在认知功能障碍。80例随机分为2组各

基金项目:武汉市卫计委临床医学科研项目(WZ13C02)

收稿日期:2015-06-12

作者单位:武汉市第一医院康复医学科,武汉 430022

作者简介:孙瑞(1983-),女,医师,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:马艳,1203135093@qq.com

40例。①观察组,男23例,女17例;年龄(65.40±5.60)岁;病程(1.57±0.78)年。②对照组,男20例,女20例;年龄(63.40±8.20)岁;病程(1.83±0.47)年。2组一般资料比较差异无统计学意义。

**1.2 方法** 2组均进行认知功能训练,具体内容包括:注意力训练,计算力训练,记忆力训练,语言训练,执行和解决问题能力的训练,综合分析能力训练,每天2次,每次30min,每周治疗6d。观察组加用重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)治疗:采用丹麦丹迪Mag-Pro-25型磁刺激仪,rTMS刺激参数如下<sup>[4]</sup>:①采用KEYPOINT.NET型本脑诱发电位仪将表面电极置于拇指展肌上,引出运动诱发电位,从而确定出每位患者的静息运动阈值(resting motor threshold,RMT)。②每位患者均刺激左侧前额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex,DLPFC)及左侧前额叶皮质(prefrontal cortex,PFC),参考脑电图10-20系统电极放置法,定位经颅磁刺激线圈的刺激部位。③刺激仪器的放置采用8字形线圈与头皮呈切面,刺激线圈的中间部位紧贴头皮,手柄与正中线成45°角。④DLPFC及PFC区刺激频率均为15Hz,刺激强度为80%RMT,PFC刺激强度110%RMT。⑤串刺激时间160s,串间间歇30s,刺激重复3次。每天1次,每周治疗6d。

**1.3 疗效标准** ①MoCA量表测试:包括视空间与执行、计算力、延迟回忆、命名、语言、抽象、思维、定向力8大项,共30个小项,每个小项1分,共30分。②事件相关电位(event-related potentials,ERP)P300检测:采用KEYPOINT.NET型脑诱发电位仪进行P300潜伏期与波幅检测,记录电极参照国际标准10-20系统电极配位法,用一次性针电极,安置Pz,左耳垂为参考电极(A1、A2)。采用听觉OB刺激序列(odd-ball paradigm),通过耳机给予声刺激,强度为80dB。靶刺激随机穿插于非靶刺激中,靶刺激与非靶刺激的概率比为0.2/0.8,共叠加100次,分析时间为刺激后1000ms内。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 15.0软件进行统计学处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

治疗8周后,观察组MoCA量表各因子分及总分均明显高于治疗前及对照组( $P<0.05,0.01$ );对照组MoCA量表各因子中视空间与执行、延迟回忆、语言、注意力、计算力、定向及总分均明显高于治疗前( $P<0.05$ ),命名及抽象力得分治疗前后比较差异无统计学

意义。见表1。

治疗后,2组P300潜伏期均较治疗前明显缩短( $P<0.05$ ),且观察组P300潜伏期缩短更明显( $P<0.05$ );2组波幅均较治疗前明显增高( $P<0.05$ ),且观察组增高幅度更大( $P<0.05$ )。见表2。

观察组患者在rTMS治疗第3天时出现头昏、头痛、耳鸣各1例,未予特殊处理,休息1~2h后自行缓解;1例因刺激处头皮疼痛,放弃治疗;其他均未出现任何不良反应。

表1 MoCA量表各因子分及总分2组治疗前后比较 分,  $\bar{x}\pm s$

项目	观察组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
视空间与执行	3.25±0.71	4.06±0.84 <sup>ac</sup>	3.26±0.70	3.47±0.89 <sup>b</sup>
延迟回忆	2.73±0.09	3.71±0.72 <sup>ac</sup>	2.73±0.09	3.09±0.14 <sup>b</sup>
命名	2.54±0.06	3.02±0.13 <sup>ac</sup>	2.54±0.08	2.55±0.29
语言	2.47±0.13	3.12±0.19 <sup>ac</sup>	2.47±0.18	2.91±0.12 <sup>b</sup>
抽象	1.87±0.15	2.89±0.16 <sup>ac</sup>	1.87±0.12	1.91±0.17
注意力	4.35±0.81	5.71±0.61 <sup>ac</sup>	4.35±0.87	5.04±0.93 <sup>b</sup>
计算力	3.26±0.21	4.38±0.27 <sup>ac</sup>	3.37±0.14	4.05±0.11 <sup>b</sup>
定向	5.43±0.13	6.18±0.19 <sup>ac</sup>	5.43±0.16	5.67±0.15 <sup>b</sup>
总分	21.64±2.16	27.42±2.03 <sup>ac</sup>	20.09±2.34	25.39±1.65 <sup>b</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup>  $P<0.01$ ,<sup>b</sup>  $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>c</sup>  $P<0.05$

表2 2组治疗前后P300潜伏期及波幅比较  $\bar{x}\pm s$

组别	n	治疗前		治疗后	
		潜伏期(ms)	波幅(μV)	潜伏期(ms)	波幅(μV)
观察组	39	378.2±16.0	8.4±0.4	338.6±13.6 <sup>ab</sup>	12.5±1.3 <sup>ab</sup>
对照组	40	362.7±19.3	7.8±0.5	345.1±19.2 <sup>a</sup>	10.4±1.5 <sup>a</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup>  $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup>  $P<0.05$

## 3 讨论

对于AD,尚没有确切、疗效显著的治疗方法。从而使早期治疗MCI成为研究的热点及重点。而TMS治疗认知功能障碍,主要涉及AD及脑卒中后认知功能障碍,对于MCI的治疗研究尚少<sup>[5-6]</sup>。目前国际上尚没有针对rTMS治疗MCI统一的处方及相关的指南,本文结果显示,观察组MoCA量表各项评分均有改善,而对照组抽象及命名较前改善不明显,考虑与认知功能训练时间较短及患者损伤程度较轻有关。虽然2组在治疗后P300潜伏期及波幅、MoCA量表总分均有改善,但观察组改善更明显。说明rTMS配合同认知功能训练能够显著改善MCI患者认知功能。P300是公认的检测MCI的方法,具有可靠性、准确性的特点<sup>[7]</sup>。

rTMS能够改善认知功能已证实其有效。可能的机制为增加突触联系、促进突触的可塑性,提高神经系统功能,修复网状结构<sup>[8-11]</sup>。故能够改善记忆、注意力、执行、学习等相关认知功能。这与本研究得出的结论一致。目前公认的,认知功能训练的机制在于提高

神经可塑性,增加神经发生、启用闲置神经网络或促进新的有效神经通路的形成,合成和释放乙酰胆碱等易化学习记忆的物质,刺激神经前体细胞增殖和分化成新的神经元等。Cotelli 等<sup>[7]</sup>研究发现刺激左顶叶提高联想记忆任务的准确性,刺激后 24 周仍有这些发现。Mogg 等<sup>[12]</sup>进行的双盲对照研究发现,在磁刺激治疗结束后 2 周的随访中,治疗组的斯楚普测验中执行功能显著提高。

对于 MCI 患者,在应用经颅磁刺激治疗的同时,结合认知功能训练,根据患者的评估结果,进行有针对性的训练,与 rTMS 配合,相得益彰,可在短时间有效地改善患者认知功能障碍,经颅磁刺激配合认知功能训练在改善 MCI 患者认知功能方面疗效显著。在本研究中我们发现,MCI 患者日常生活基本能够自理,受试者的住院日时间较短,出院后及门诊的患者每天要往返于家庭及医院之间,因我们选择的患者大部分离医院较近,在一定程度上提高了患者每天治疗的依从性。鉴于认知功能训练配合 rTMS 为一种安全的、非侵入性的、有效的治疗方式,避免了患者服用相关药物引起的副作用,可进行推广,需要加强对患者的健康宣教,以提高患者进行治疗的依从性。

## 【参考文献】

- [1] Petersen RC. Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease[J]. Neurologia, 2000, 15(3): 93-101.
- [2] Petersen RC, Smith GE, Waring BC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. Arch Neurol, 1999, 56(3): 303-308.
- [3] 王学义,陆林,郑重,等. 经颅磁刺激与神经精神疾病[M]. 北京北京大学出版社,2014,263-265.
- [4] 窦祖林,廖家华,宋为群. 经颅磁刺激技术基础与临床应用[M]. 人民卫生出版社,2012,46-51.
- [5] 唐强,赵振峰,王芳,等. 轻度认知功能障碍的康复治疗进展[J]. 中国实用医药,2011,6(16): 243-245.
- [6] 阎澍好,宋为群. 经颅磁刺激在阿尔茨海默病和轻度认知障碍中的临床研究和应用进展[J]. 中国康复医学, 2015, 30(1): 69-72.
- [7] Cotelli M, Calabria M, Manenti R, et al. Brain stimulation improves associative memory in an individual with amnesic mild cognitive impairment[J]. Neurocase, 2012, 18(3): 217-223.
- [8] 王学义,陆林,郑重,等. 经颅磁刺激与神经精神疾病[M]. 北京北京大学出版社,2014,265-269.
- [9] 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): 5-12.
- [10] 李斌彬,周东丰,管振全,等. 高频重复经颅磁刺激对健康被试者情绪词注意的影响[J]. 中国临床康复, 2006, 10(18): 1-3.
- [11] Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review[J]. Journal of Neural Transmission, 2010, 117(1): 105-122.
- [12] Mogg A, Purvis P, Eranti S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia a randomized controlled pilot study[J]. Schizophr Res, 2007, 93(1-3): 22-228.

## • 近期国外期刊文摘 •

### 脑卒中后认知运动干预对步态和平衡影响

当认知和运动任务同时完成时,会发生认知运动干预(CMI)。该技术已用于运动医学康复来增强疗效。本综述和荟萃分析研究了在脑卒中患者中,CMI 用于改善步态和平衡的疗效。

本文检索了多个数据库,筛选出了发表于 1972 年到 2014 年间的随机对照试验——包括成年脑卒中患者 CMI 治疗组和对照组。主要评价指标为步态和平衡评定,次要评价指标为日常生活能力以及功能独立性评定。

数据收集自 15 个 RCT 试验,包括 395 例患者。试验结果证明,与对照组相比,CMI 组在步速、步长和步行节律改善更明显(分别为  $P<0.003$ ,  $P<0.004$ ,  $P=0.001$ )。平衡研究显示,与对照组相比,CMI 组在压力摆动面内的重心改善和 Berg 平衡量表(Berg Balance Scale)评分改善更为明显(分别为  $P=0.01$ ,  $P=0.02$ )。

结论:本综述指出,在脑卒中患者中,认知运动疗干预能改善步态和平衡的多个方面。

Wang XQ, Pi YL, Chen BL, et al. Cognitive Motor Interference for Gait and Balance in Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Euro J Neurol, 2015, 22(3): 555-563.