

# 高低频率重复经颅磁刺激对脑外伤后认知功能影响的随机对照研究

赵春梅<sup>a</sup>,倪莹莹<sup>a</sup>,邱承尧<sup>a</sup>,赖喜新<sup>a</sup>,马梦良<sup>a</sup>,陈中捷<sup>b</sup>,赵平息<sup>c</sup>

**【摘要】** 目的:观察高低频率重复经颅磁刺激(rTMS)对脑外伤(TBI)患者认知功能的影响。方法:60例脑外伤后认知功能下降的患者随机分成高频刺激组、低频刺激组及对照组各20例,3组均进行常规治疗,并分别给予高频rTMS(10Hz)、低频率rTMS(1Hz)、伪刺激,共治疗4周。治疗前后分别采用蒙特利尔认知量表(MoCA)、洛文斯顿认知成套测验(LOTCA)及事件相关电位P300的潜伏期和波幅对患者进行评定。结果:治疗4周后,3组MoCA和LOTCA评分较治疗前均明显提高(均 $P<0.05$ ),高、低频磁刺激组2项评分均高于对照组(均 $P<0.05$ ),且高频磁刺激组2项评分高于低频磁刺激组(均 $P<0.05$ )。3组与治疗前比较,P300潜伏期均明显缩短(均 $P<0.05$ ),波幅均明显升高(均 $P<0.05$ );高、低频磁刺激组与对照组比较,P300潜伏期均明显缩短(均 $P<0.05$ ),波幅均明显升高(均 $P<0.05$ );高频磁刺激组P300潜伏期较低频磁刺激明显缩短( $P<0.05$ )。结论:高频和低频重复经颅磁刺激均能改善脑外伤后患者的认知功能,且高频重复经颅磁刺激效果优于低频重复经颅磁刺激。

**【关键词】** 重复经颅磁刺激;认知功能;脑外伤

**【中图分类号】** R49;R651.15 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2020.06.002

**Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation with high and low frequency on cognition after traumatic brain injury** Zhao Chunmei, Ni Yingying, Qiu Chengyao, et al. Department of Neurological Rehabilitation Medicine, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with high and low frequency on cognitive impairment in patients with traumatic brain injury. **Methods:** Sixty patients with cognitive impairments after traumatic brain injury were randomly divided into high frequency rTMS group, low frequency rTMS group and control group, 20 cases in each group. All 3 groups received routine treatment. On this basis, high frequency rTMS group, low frequency rTMS group and control group were given high frequency rTMS (10 Hz), low frequency rTMS (1 Hz) and sham stimulation respectively for 4 weeks. Patients were assessed by Montreal cognitive scale (MoCA), Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment (LOTCA) and the latency and amplitude of event-related potential P300 before and 4 weeks after treatment. **Results:** The scores of MoCA, and LOTCA were significantly increased after treatment for 4 weeks in each group (all  $P<0.05$ ), and significantly higher in high frequency rTMS group, low frequency rTMS group than in control group (all  $P<0.05$ ). The scores of MoCA and LOTCA were significantly increased in high frequency rTMS group than in low frequency rTMS group (both  $P<0.05$ ). The latency of P300 was significantly shortened (all  $P<0.05$ ), and the amplitude was obviously increased (all  $P<0.05$ ) in three groups after treatment as compared with those before treatment. The latency of P300 was significantly shorter and the amplitude was significantly larger after treatment in the high and low frequency rTMS groups than those in the control group (both  $P<0.05$ ). The latency of P300 after treatment in high frequency rTMS group was significantly shorter than that in low frequency rTMS group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** High frequency rTMS and low frequency rTMS can significantly improve the cognitive functions in patients with traumatic brain injury, and the effect of high frequency stimulation is superior to that of low frequency stimulation.

**【Key words】** repetitive transcranial magnetic stimulation; cognition; traumatic brain injury

基金项目:广东省医学科学技术研究基金项目(A2017361)

收稿日期:2019-08-13

作者单位:广东三九脑科医院 a. 神经康复科, b. 电生理科, c. 心理测量室, 广州 510510

作者简介:赵春梅(1982-),女,主治医师,主要从事神经康复与认知功能障碍方面的研究。

通讯作者:倪莹莹, lxhnylyjy@163.com

创伤性颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)即脑外伤是指外界直接或间接的暴力作用于人体引起的脑损伤,是导致永久性残疾的重要原因。TBI患者常存在注意力、记忆力、情感、行为和执行功能等方面的

持续性认知障碍,严重影响患者及其家人的生活质量<sup>[1]</sup>,认知功能康复在脑外伤患者康复中显得尤为重要。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是非侵入性神经电生理刺激技术,已广泛应用于神经及精神疾病,在治疗抑郁症、脑卒中、帕金森病、精神分裂症、偏头痛等方面有较好的疗效<sup>[2]</sup>。rTMS治疗认知功能障碍的研究多集中在脑卒中、阿尔茨海默病及精神疾病中,且治疗效果不尽相同。本课题观察了高低频 rTMS 对 TBI 患者认知功能的影响及安全性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月~2019 年 5 月我科收治的有明确脑外伤病史,经 CT/MRI 检查确定存在颅内损伤的患者 60 例,其功能障碍以智力减退为主,或伴随运动功能障碍。本研究通过本院伦理委员会批准,所有患者及其家属均知情同意。纳入标准:意识清晰,能配合测试;言语功能筛查听理解为二步指令以上,复述功能保留;蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)总分 < 26 分;年龄 18~40 岁;病程 > 1 个月;发病前认知功能正常。排除标准:近 1 个月服用抗精神病药物;并发严重躯体疾病及严重运动功能障碍;明显抑郁或躁动;有癫痫或脑电图提示癫痫波;CT/MR 检查确定存在背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)损伤者;体内有金属异物或有植体内电子装置;颅骨缺损;有开颅手术史的脑外伤患者。3 组患者中脑损伤的部位包括:额叶(DLPFC 除外)、颞叶、顶叶、枕叶、基底节区。将 60 例患者随机分成高频刺激组、低频刺激组及对照组,每组各 20 例。3 组一般资料比较差异无统计学意义,见表 1。

表 1 3 组一般资料比较

组别	n	性别 (男/女,例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程 (d, $\bar{x} \pm s$ )	教育年限 ≥12 年(例)
对照组	20	15/5	28.9 ± 6.7	63.3 ± 21.3	15
低频刺激组	20	12/8	29.1 ± 5.6	62.7 ± 22.8	9
高频刺激组	20	14/6	31.8 ± 6.2	59.5 ± 18.9	10
$\chi^2/F$		1.078	1.280	0.177	4.208
P		0.583	0.286	0.838	0.122

1.2 方法 3 组患者均给予改善循环、促进脑代谢药物及认知训练等常规治疗。认知训练包括注意力、计算力、记忆力、语言、执行和解决问题能力的训练,以及综合分析能力训练,2 次/d,每次 30min,5d/周,共 4 周。rTMS 治疗<sup>[3]</sup>:使用丹麦 Tonic 公司生产的 MagPro-25 经颅磁刺激治疗仪,“8”字形线圈,按 10~20 国际脑电记录系统放置于 F3 点,按照先左侧后右

侧顺序刺激双侧 DLPFC,磁刺激强度为 80% 静息运动阈值。治疗时患者取仰卧位,全身放松,避免活动头部。低频刺激组:刺激频率 1Hz,每个序列 10 个脉冲,总共 750 个脉冲,序列间隔时间为 2 s,每侧治疗 15min。高频刺激组:刺激频率 10Hz,每个序列 15 个脉冲,共 50 个序列,序列间隔 10 s,共 1125 个脉冲,每侧治疗 15min。对照组:磁刺激线圈与患者颅骨表面垂直,刺激频率参照低频磁刺激组,使患者能听见机器声,但不会产生治疗效应。1 次/d,每次 30min,5d/周,共 4 周。详细观察治疗过程中有无不良反应,如头痛、头晕、局部皮肤异常感觉。如出现癫痫等严重的不良反应及时停止治疗,并予以处理。

1.3 评定标准 治疗前及治疗 4 周后让患者在安静环境中进行以下评定,测试由同一研究人员完成。① MoCA 量表评估<sup>[4]</sup>:包括注意与集中、执行功能、记忆、语言等 8 大项,共 30 个小项,每个小项回答正确计 1 分,回答错误或者不知道计 0 分,总计 30 分(受教育年限 ≤ 12 年则加 1 分),评分 ≥ 26 分为正常。② 洛文斯顿认知成套测验(Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment Battery, LOTCA)<sup>[5]</sup>:包括定向、知觉、视运动组织和思维等 4 个方面。采用第 2 版 LOTCA 中文版,评定分 7 个方面,包括定向力(16 分)、视知觉(16 分)、空间知觉(12 分)、动作运用(12 分)、视运动组织(28 分)、思维操作(31 分)、注意力及专注力(4 分),共 119 分,得分越高功能越好。③ 事件相关电位 P300 检测<sup>[6]</sup>:所有患者均行听觉刺激 P300 检查。受试者平卧位,全身放松、闭目,保持清醒状态和注意力集中。采用日本光电公司产肌电/诱发电位仪(MEB-9200),电极按 10~20 国际脑电记录系统放置,将记录电极置于 Fz、Cz、Pz 点,地线置于 Fpz 和 Fz 连线的中点,参考电极为双耳垂,各电极与皮肤阻抗均小于 5 kΩ。采用 Oddball 模式,随机出现的靶刺激为强度 90dB 的短音,占刺激总数的 20%;非靶刺激为强度 60dB 的短音,占总刺激数的 80%,刺激系统自动记录反应时间以及反应按键的正误。测试过程中对波形进行 30 次的叠加,并取平均值,时间为 1000ms,带通范围为 10Hz~3000Hz,灵敏度为 10μV/D,分析指标为 Cz 点靶刺激的 P300 潜伏期和波幅。每人重复 2 次以上,结果取平均值。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组内均数比较采用配对 t 检验,组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK 法,以 P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 3 组治疗前后 MoCA 和 LOTCA 评分比较 治

疗前3组MoCA和LOTCA评分比较差异无统计学意义。治疗4周后,3组MoCA和LOTCA评分较治疗前均明显提高(均 $P<0.05$ ),高、低频磁刺激组2项评分均高于对照组(均 $P<0.05$ ),且高频磁刺激组2项评分均高于低频磁刺激组(均 $P<0.05$ ),见表2。

表2 3组治疗前后MoCA和LOTCA评分比较分,  $\bar{x}\pm s$

组别	n	MoCA		LOTCA	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	17.10±1.92	20.05±2.01 <sup>a</sup>	81.60±5.59	92.9±4.66 <sup>a</sup>
低频刺激组	20	16.75±1.25	21.60±1.90 <sup>ab</sup>	81.90±4.34	96.75±3.73 <sup>ab</sup>
高频刺激组	20	16.30±1.22	23.00±2.12 <sup>abc</sup>	82.10±4.66	100.70±2.13 <sup>abc</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与低频刺激组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

2.2 3组治疗前后P300潜伏期及波幅比较 治疗前3组P300潜伏期及波幅比较差异无统计学意义。治疗4周后,3组与治疗前比较,P300潜伏期均明显缩短(均 $P<0.05$ ),波幅均明显升高(均 $P<0.05$ );高、低频磁刺激组与对照组比较,P300潜伏期均明显缩短(均 $P<0.05$ ),波幅均明显升高(均 $P<0.05$ );高频磁刺激组P300潜伏期较低频磁刺激明显缩短( $P<0.05$ ),但波幅比较差异无统计学意义,见表3。

表3 3组治疗前后P300潜伏期及波幅比较  $\bar{x}\pm s$

组别	n	潜伏期(ms)		波幅( $\mu V$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	417.15±18.23	402.90±17.50 <sup>a</sup>	9.05±3.03	10.25±1.30 <sup>a</sup>
低频刺激组	20	412.65±20.75	382.45±22.19 <sup>ab</sup>	8.90±3.08	11.60±1.89 <sup>ab</sup>
高频刺激组	20	415.35±21.18	365.95±26.26 <sup>abc</sup>	9.00±2.78	11.75±1.94 <sup>ab</sup>

与治疗前比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与低频刺激组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$

2.3 不良反应 所有患者在接受rTMS治疗过程中均无特殊不适,其中高频治疗组中有1例患者在治疗时出现双颞部的轻微疼痛,休息后疼痛消失,第二天该患者继续治疗后未再出现类似症状。

### 3 讨论

脑外伤后认知障碍康复主要的方法有药物治疗、激素替代治疗、认知功能训练、非侵入性的脑刺激技术等<sup>[7-10]</sup>。rTMS根据其刺激频率分为高频( $>1\text{Hz}$ )刺激和低频( $\leq 1\text{Hz}$ )刺激。低频刺激对神经元有直接抑制作用,高频刺激有兴奋作用。

本研究观察了高低频率的重复经颅磁刺激在脑外伤后认知功能恢复中的作用,发现1Hz及10Hz rTMS治疗均能不同程度地改善脑外伤患者认知功能,经rTMS治疗4周后,磁刺激组MoCA、LOTCA评分均较治疗前有明显提高,患者的定向力、执行功能、记忆、抽象思维、注意力等方面均有提高。这与国内外的研究结果一致<sup>[11-13]</sup>。DLPFC是执行控制网络中的关键点<sup>[14]</sup>,在学习及记忆过程中发挥重要作用<sup>[15-16]</sup>,

rTMS作用于此位点可能通过调节其执行控制网络的功能强化及增强学习记忆能力促进认知功能康复。因此,本研究选择双侧的DLPFC作为刺激位点。

本研究还发现,治疗4周后,高频刺激组的MoCA、LOTCA评分,明显高于低频刺激组。同时高频刺激组P300的潜伏期较低频刺激组明显缩短,波幅明显升高。可见10Hz rTMS改善认知功能效果优于1Hz rTMS。我们推测:高低频rTMS均可增强突触的可塑性和刺激退化功能的恢复,从而增加突触的传递效能,但TBI后持续的认知障碍相关功能区域处于抑制状态,高频rTMS有明显的兴奋作用,诱导调节有功能的受抑制区域,增加其传递效能方面更有优势<sup>[17]</sup>;而低频rTMS虽然最终结果是促进认知功能恢复,但其对神经元直接的抑制作用,这也可能是本研究中低频刺激明显低于高频刺激效果的因素之一。

事件相关电位P300不受刺激的物理特性影响,与注意、辨认、决策、记忆等认知功能密切相关。P300潜伏期主要反映大脑对信息进行识别、处理的速度,在一定程度上反映大脑功能状态的总体水平<sup>[18]</sup>。P300波幅主要反映大脑对外界信息的感受能力及信息加工过程中大脑资源有效动员的程度<sup>[19]</sup>。研究表明,认知功能损害的程度与P300波的波幅呈负相关,与P300波的潜伏期呈正相关<sup>[6]</sup>。本研究发现1Hz及10Hz的rTMS治疗4周后,患者P300波潜伏期较治疗前明显缩短,波幅较治疗前升高。提示rTMS可更好地促进脑外伤后认知功能恢复,本研究再次证实P300可以作为脑外伤后认知功能恢复的客观指标。

大部分研究认为,rTMS能影响皮层血流、改善脑组织能量代谢障碍,减少细胞凋亡,改变突触的传递效能等机制改善认知功能<sup>[20-21]</sup>。rTMS可以上调与突触可塑性相关的重要基因的表达,如c-Fos改变突触可塑性<sup>[22]</sup>。还有研究认为,磁刺激不仅调节皮层兴奋性,还能调节内部联系神经网络的激活<sup>[23]</sup>。主要机制如下:通过某一网络的局部脑刺激增加皮层兴奋性,可改变异常适应模式,增强突触的可塑性和刺激退化功能的恢复。在邻近或连接区域受损后,由于远隔机能失联系,区域处于静止状态。磁刺激可能诱导、调节静止但有功能的受抑制区域<sup>[22]</sup>。早期干预可能通过强化被刺激网络存活神经元的突触活动,改变突触可塑性,重建损伤的神经元或部分丢失的连接,促进神经功能恢复<sup>[17]</sup>。rTMS上调海马脑源神经营养因子和N-甲基-D-天冬氨酸受体亚单位NR1的表达水平,调节突触可塑性,增加突触的传递效能,促进神经损伤修复和功能的重构,改善认知功能<sup>[24-25]</sup>。

总之,脑外伤后认知功能康复仍是康复治疗中的

重点及难点,本研究证实高、低频 rTMS 刺激双侧 DLPFC 结合认知功能训练对脑外伤后认知功能恢复有促进作用。rTMS 可作为脑外伤后认知功能恢复治疗的重要手段之一,安全有效,其中高频 rTMS 效果优于低频 rTMS。同时,对于不同患者的最优化治疗方案尚需探讨。

### 【参考文献】

- [1] Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Bernabeu M, et al. Noninvasive brain stimulation in traumatic brain injury[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2012, 27(4): 274-292.
- [2] 李江涛, 郑敏军, 曹辉. 经颅磁刺激技术的研究进展[J]. *高电压技术*, 2016, 42(4): 1168-1178.
- [3] 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.
- [4] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [5] 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.
- [6] Papaliagkas VT, Kimiskidis VK, Tsolaki MN, et al. Cognitive event-related potentials; longitudinal changes in mild cognitive impairment[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(7): 1322-1326.
- [7] 张小年, 张皓. 创伤性颅脑损伤后认知障碍临床治疗进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(1): 86-89.
- [8] Margulies S, Anderson G, Atif F, et al. Combination Therapies for Traumatic Brain Injury: Retrospective Considerations[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(1): 101-112.
- [9] Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, et al. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Systematic Review of the Literature From 2009 Through 2014[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2019, 100(8): 1515-1533.
- [10] 宋桂芹, 王茂斌. 重复经颅磁刺激在认知功能障碍康复中的作用[J]. *中国康复*, 2014, 29(1): 57-60.
- [11] 郑洁, 施加加, 顾丽萍, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中后非痴呆型血管性认知障碍患者的疗效观察[J]. *中国康复*, 2017, 32(6): 488-491.
- [12] 尹明宇, 罗婧, 胡昔权, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(7): 763-769.
- [13] Gonsalvez I, Baror R, Fried P, et al. Therapeutic noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(4): 362-376.
- [14] Chen AC, Oathes DJ, Chang C, et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(49): 19944-19949.
- [15] Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance: a TMS-EEG study [J]. *Cortex*, 2014, 64: 68-77.
- [16] Cho SS, Yoon EJ, Lee JM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex improves probabilistic category learning [J]. *Brain Topogr*, 2012, 25(4): 443-449.
- [17] Pinter MM, Brainin M. Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation [J]. *Front Neurol Neurosci*, 2013, 32: 112-121.
- [18] Kimiskidis VK, Papaliagkas VT. Event-related potentials for the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Expert Opin Med Diagn*, 2012, 6(1): 15-26.
- [19] van Dinteren R, Arns M, Jongsma ML, et al. P300 development across the lifespan: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87347.
- [20] Park E, Kang MJ, Lee A, et al. Real-time measurement of cerebral blood flow during and after repetitive transcranial magnetic stimulation: a near-infrared spectroscopy study [J]. *Neurosci. Lett*, 2017, 653: 78-83.
- [21] Zhang F, Qin Y, Xie L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019, 126(8): 1081-1094.
- [22] Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, et al. High and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain [J]. *Exp Brain Res*, 2008, 188(2): 249-261.
- [23] Miniussi C, Rossini PM. Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2011, 21(5): 579-601.
- [24] Wang F, Geng X, Tao HY, et al. The restoration after repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on cognitive ability of vascular dementia rats and its impacts on synaptic plasticity in hippocampal CA1 area[J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 41(1): 145-155.
- [25] Lu H, Zhang T, Wen M, et al. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysnesia and the role of BDNF Val66Met SNP [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 761-768.