

# 经颅直流电刺激联合计算机辅助认知康复训练改善帕金森病认知障碍的临床疗效观察

孙莉, 王舒, 叶维, 莫丹

**【摘要】** 目的:研究经颅直流电刺激(tDCS)联合计算机辅助认知康复训练改善帕金森病(PD)患者认知功能障碍的临床疗效。方法:将我院帕金森合并认知障碍患者22例随机分为对照组和tDCS组各11例。2组患者均延续正规抗帕金森药物治疗方案,同时加以计算机辅助认知康复训练,tDCS组在此基础上增加tDCS治疗,对照组予以假性刺激。治疗前及治疗4周后,采用简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、洛文斯顿认知功能评定测验(LOTCA)和D2注意力测验量表对2组患者进行评定。结果:治疗4周后,2组MMSE、MoCA、LOTCA的6个方面及D2注意力测验量表评分较治疗前均明显提高(均 $P<0.05$ ),且tDCS组以上评分较对照组均明显提高(均 $P<0.05$ )。结论:经颅直流电刺激联合计算机辅助认知康复训练可改善帕金森病患者认知功能。

**【关键词】** 帕金森病;经颅直流电刺激;认知障碍;注意力

**【中图分类号】** R49;R742.5 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2020.06.007

**Clinical efficacy of transcranial direct current stimulation combined with cognitive training in the improvement of cognitive impairment in Parkinson disease** Sun Li, Wang Shu, Ye Wei, et al. General Hospital of the Yangtze River Shipping, Wuhan 430010, China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with cognitive training in the improvement of cognitive impairment in Parkinson disease (PD). **Methods:** Twenty-two patients with Parkinson disease combined with cognitive impairment in our hospital were randomly divided into a control group and tDCS group,  $n=11$  each. The patients in both groups were given the regular anti-Parkinson drug treatment program, and at the same time received computer-aided cognitive rehabilitation training. The tDCS group was treated by tDCS treatment additionally, and the control group was subjected to false stimulation. Before and 4 weeks after treatment, the patients were assessed by the Mini Mental State Scale (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Lowenston Cognitive Function Assessment Test (LOTCA) and D2 Attention Scale. **Results:** After 4 weeks of treatment, the scores of the MMSE, MoCA, LOTCA and D2 attention test scales in the two groups were significantly higher than those before treatment (all  $P<0.05$ ), and the scores above after treatment in the tDCS group were significantly higher than those in the control group (all  $P<0.05$ ). **Conclusion:** The tDCS combined with cognitive training can significantly improve cognitive impairment of patients with PD.

**【Key words】** Parkinson disease; transcranial direct current stimulation; cognition disorders; attention

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以中脑黑质致密部多巴胺能神经元减少为主要特点的常见神经退行性疾病,可导致运动症状如运动迟缓、肌肉僵硬、静止性震颤、姿势步态障碍等,以及认知障碍、睡眠障碍、嗅觉减退、感觉异常等非运动症状<sup>[1]</sup>。其发病仅次于阿尔茨海默病,严重影响患者的日常生活能力和生活质量,增加患者家庭及社会经济负担。

目前帕金森病的主要治疗方式是使用多巴胺类药物,早期可明显控制患者症状,然而随着病程的延长,

副作用的出现明显限制了治疗的有效性和耐受性。近年来随着人们对非侵入性电刺激临床应用的不断探索,经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)和经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)在改善PD患者运动症状,如步态及运动迟缓等方面的作用不断被专家学者们证实<sup>[2-3]</sup>,随着研究深入也证实tDCS在改善PD患者睡眠障碍、抑郁症等非运动症状也具有临床作用<sup>[4-5]</sup>。同时学者们发现将tDCS阳极至于左侧背外侧额叶,可以改善健康受试者或神经系统疾病患者的认知功能<sup>[6]</sup>。为进一步研究tDCS对PD患者认知功能的改善作用,本研究运用tDCS阳极作用于左背外侧额叶联合计算机辅助认知康复训练,观察治疗4周后PD患者认知功能改善情况。

基金项目:武汉市卫生健康科研基金资助(WX19D58)

收稿日期:2019-10-29

作者单位:长江航运总医院(武汉脑科医院),武汉 430010

作者简介:孙莉(1978-),女,副主任医师,主要从事神经系统疾病的临床康复及研究。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究选取2016年7月~2018年7月在我院神经内科及康复医学科就诊的帕金森病伴有不同程度认知功能障碍患者26例,纳入标准:所有患者均符合《帕金森病的诊断标准与治疗指南》中诊断标准;Hoehn-Yahr分级标准 $\leq 3$ 分;有明确认知障碍,13分 $\leq$ 简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE) $\leq 20$ 分;既往无精神病史,近2周内未服用任何抗精神病类药物;无颅脑外伤、脑血管性疾病、颅内占位等中枢神经系统疾病;患者及家属签署知情同意书。排除标准:有交流障碍,听力下降,及其他严重身体疾病无法配合完成训练者;颅内支架、心脏起搏器等经颅直流电刺激禁忌症者;近期计划调整药物治疗患者;教育年限 $\leq 5$ 年。其中男性15例,女性11例,年龄在45~78岁;采用随机数字表法将患者分为对照组和tDCS组各13例。本研究持续4周,对照组脱落2例,剩余11例,失访率15.4%,2例患者回当地自行康复;tDCS组脱落2例,剩余11例,失访率15.4%,其中1例患者回家自行康复,1例因合并重症肺部感染转至其他医疗机构。最后2组患者各纳入11例,所有入组患者均已接受合适(稳定)的左旋多巴和(或)多巴胺激动剂治疗至少2周,且在整个研究期间稳定、规律服药治疗。2组患者一般资料比较差异无统计学意义,见表1。

表1 2组一般基本资料比较

组别	n	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	病程 (年, $\bar{x} \pm s$ )	教育程度 (年, $\bar{x} \pm s$ )
		男	女			
对照组	11	9	2	65.00 $\pm$ 12.67	7.60 $\pm$ 3.20	8.70 $\pm$ 2.30
tDCS组	11	4	7	62.00 $\pm$ 14.73	8.20 $\pm$ 3.80	9.00 $\pm$ 4.30

1.2 方法 2组患者均延续正规抗帕金森药物治疗方案,同时加以计算机辅助认知康复训练。采用计算机辅助认知功能评估训练系统(北京鑫联盛科技有限公司,型号:XLS-rzv6.0),由专业认知康复治疗师制定康复训练方案,指导患者训练。具体方法包括:视觉空间结构能力训练、执行与解决问题能力训练、注意力训练、记忆训练、计算力训练等。计算机辅助认知康复训练1次/d,40min/次,5d/周,共4周。tDCS组在此基础上加用tDCS治疗,经颅直流电刺激仪采用微电流刺激仪EM8060(武汉亿迈医疗科技有限公司),电极采用5cm $\times$ 7cm等渗盐水明胶海绵电极,刺激电极(阳极)置于左背外侧额叶皮质,参考电极(阴极)置于对侧眼眶上部。tDCS治疗电流强度为2mA,1次/d,20min/次,5d/周,共4周。对照组仅在治疗开始30s内给予tDCS假性刺激,随后停止电流刺激。

1.3 评定标准 治疗前及治疗4周后对患者进行以

下评定:MMSE量表包含5项检查项目,即定向力、记忆力、计算力、回忆力及语言功能,总30分,分值越低,提示患者认知功能越差。蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA):包括视空间与执行能力、命名、延迟回忆、定向等11个检查项目,共30分,分数越高,提示患者认知功能越好。洛文斯顿认知功能评定测验(Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment, LOTCA):包括6个项目,即定向、视知觉、空间知觉、动作运用、视运动组织和思维运作,共115分,以及2个附加项(注意力和专注力),分数为4分。为进一步评估患者注意力,我们剔除LOTCA量表附加项,采用d2注意力测验进行注意力测评,得分越高,提示患者认知功能越好<sup>[7]</sup>。d2注意力测验量表:测验材料由字母(d,p)及1~4条短线组成。短线在上述字母的上部或下部以单个或成对的形式出现。要求患者仔细观察每一行字符,划掉所有带有两条短线的字母“d”,每一行要求患者在20s内完成,共14行,每行47个字符,共658个字符。集中程度指患者正确删除目标刺激数减去删除干扰刺激数<sup>[8]</sup>。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件包进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间组内均数比较采用 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组治疗前后MMSE评分比较 治疗前2组MMSE评分比较差异无统计学意义。治疗4周后,2组MMSE评分较治疗前均明显提高(均 $P < 0.05$ ),且tDCS组MMSE评分较对照组明显提高( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 2组治疗前后MMSE评分比较 分,  $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	11	15.44 $\pm$ 1.33	17.67 $\pm$ 1.73 <sup>a</sup>
tDCS组	11	16.33 $\pm$ 1.01	19.44 $\pm$ 1.67 <sup>ab</sup>

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

2.2 2组治疗前后MoCA评分比较 治疗前2组MoCA评分比较差异无统计学意义。治疗4周后,2组MoCA评分较治疗前均明显提高(均 $P < 0.05$ ),且tDCS组MoCA评分较对照组明显提高( $P < 0.05$ ),见表3。

表3 2组治疗前后MoCA评分比较 分,  $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	11	13.44 $\pm$ 1.23	15.40 $\pm$ 1.25 <sup>a</sup>
tDCS组	11	13.89 $\pm$ 1.36	16.90 $\pm$ 1.27 <sup>ab</sup>

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

2.3 2组治疗前后LOTCA评分比较 治疗前2组

LOTCA 评分比较差异无统计学意义。治疗 4 周后, 2 组 LOTCA 评分在定向能力、视知觉、空间知觉、动作运用、视运动组织和思维操作这 6 个方面较治疗前均明显提高(均  $P < 0.05$ ), 且 tDCS 组 LOTCA 评分的 6 个方面较对照组均明显提高(均  $P < 0.05$ ), 见表 4。

表 4 2 组治疗前后 LOTCA 评分比较 分,  $\bar{x} \pm s$

项目	对照组( $n=11$ )		tDCS 组( $n=11$ )	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
定向能力	7.11±0.93	9.44±1.24 <sup>a</sup>	7.22±1.09	10.78±1.20 <sup>ab</sup>
视知觉	9.56±2.56	12.33±2.50 <sup>a</sup>	9.67±2.45	13.22±2.54 <sup>ab</sup>
空间知觉	6.44±0.88	8.11±0.93 <sup>a</sup>	6.23±0.97	9.09±0.71 <sup>ab</sup>
动作运用	6.89±0.78	8.44±0.88 <sup>a</sup>	6.56±0.73	9.45±0.89 <sup>ab</sup>
视运动组织	12.44±1.94	15.67±1.32 <sup>a</sup>	12.22±1.72	17.33±1.67 <sup>ab</sup>
思维操作	14.56±0.88	16.22±0.83 <sup>a</sup>	14.78±1.20	17.44±1.33 <sup>ab</sup>

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

2.4 2 组治疗前后 D2 注意力测验量表评分比较 治疗前 2 组 D2 注意力测验量表评分比较差异无统计学意义。治疗 4 周后, 2 组 D2 注意力测验量表评分较治疗前均明显提高(均  $P < 0.05$ ), 且 tDCS 组 D2 注意力测验量表评分较对照组明显提高( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 5 2 组治疗前后 D2 注意力测验量表评分比较

分,  $\bar{x} \pm s$

组别	$n$	治疗前	治疗后
对照组	11	71.22±2.68	76.67±2.01 <sup>a</sup>
tDCS 组	11	71.78±4.55	79.89±2.71 <sup>ab</sup>

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

### 3 讨论

当前研究表明每年新确诊的 PD 患者中约 15%~25% 伴有轻度认知障碍, 有些患者认知障碍甚至早于运动症状出现, 帕金森病伴轻度认知障碍致痴呆年发病率为 9%~15%, 帕金森病伴认知障碍的治疗方法多采用药物治疗, 其治疗效果并不理想, 同时加重患者经济负担<sup>[9-11]</sup>。tDCS 由于安全、有效、经济、易于携带等优点, 成为非侵入性电刺激研究的热点。随着 tDCS 对改善神经系统疾病如脑卒中所致的运动功能、言语功能、吞咽功能、认知功能障碍的深入探究, tDCS 是否具有改善帕金森病运动及非运动症状的作用成为国内外研究的重点。tDCS 是一种极具前景的神经调控技术, 通过利用低强度(1~2 mA)直流电刺激大脑皮层区域, 调节神经元静息膜电位, 阳极具有增加皮层活动和兴奋性的特点, 而阴极则恰恰相反, 从而达到促进或抑制神经活动<sup>[12]</sup>。前期研究证实 tDCS 阳极作用于左背外侧额叶脑区, 可提高皮层兴奋性, 改善健康受试者及脑卒中患者工作记忆、执行能力等<sup>[13]</sup>。部分研究者发现 tDCS 刺激可改善 PD 患者工作记忆、执行功能、日常生活能力<sup>[14-16]</sup>。我们将 tDCS 阳极置于 PD

患者左背外侧额叶联合计算机辅助认知康复训练, 通过对患者定向、执行功能、计算力、记忆力、视知觉、空间知觉、动作运用、注意力等功能的评定, 进一步明确 tDCS 是否具有改善 PD 患者认知功能的作用。根据评定结果可知 PD 患者接受 tDCS 联合计算机辅助认知康复训练可显著改善其认知功能, PD 患者主要表现为工作记忆与注意、视空间和执行功能等方面损害严重, 部分患者可能合并情绪障碍, 有学者研究发现情绪障碍干扰测试威斯康星卡片测试、Stroop 测试等执行功能测试表现, 因此我们选取了 MoCA 做为评估患者执行功能的评定量表<sup>[17-18]</sup>, 同时为检测患者注意力改善情况, 我们采用 D2 注意力测验评定。研究证实 tDCS 联合计算机辅助认知康复训练 4 周可显著提高患者 MOCA 评分, 改善其视空间和执行能力, 同时提高 D2 注意力测验集中程度评分, 改善患者注意力。tDCS 改善 PD 患者认知障碍的作用机制尚未明确, 其潜在机制可能与阳极刺激促使突触后膜 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)与谷氨酸结合, 引起  $Ca^{2+}$  内流, 产生长期增强(Long-lasting potentiation, LTP), 激活钙调蛋白激酶 II (CaM kinase II, CaMKII)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、受体酪氨酸激酶、cAMP 应答元件结合蛋白(cAMP response element bound protein, CREB)等, 启动下游信号分子反应, 促进学习记忆<sup>[19]</sup>。还可能与 tDCS 阳极刺激可增加脑局部血流有关, tDCS 改善 PD 患者认知功能可能与刺激后局部脑血流量增加, 改善脑功能相关<sup>[20]</sup>; tDCS 阳极刺激可促进脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)蛋白表达增加, 诱导 LTP, 改善患者的学习记忆能力<sup>[21]</sup>。

总之, tDCS 作为一种方便、安全、有效、经济的物理治疗方法, 配合计算机辅助认知康复训练可以有效改善帕金森患者的认知功能, 为帕金森病患者认知功能康复提供新思路。但是本研究只是其对帕金森合并认知障碍的临床疗效观察, 其对潜在作用机制及作用原理尚未探讨, 下一步拟结合功能影像学检查进一步探讨其原理及作用机制。

### 【参考文献】

- [1] Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. Time to redefine PD Introductory statement of the MDS Task force on the definition of Parkinson's disease[J]. Mov Disord 2014, 29(4):454-462.
- [2] Schoellmann A, Scholten M, Wasserka B, et al. Anodal tDCS modulates cortical activity and synchronization in Parkinson's disease depending on motor Processing[J]. Neuroimage Clin, 2019, 22(1):101-109.

- [3] Dagan M, Herman T, Harrison R, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2018,33(4):642-646.
- [4] Hadoush H, Al-Sharman A, Khalil H, et al. Sleep Quality, Depression, and Quality of Life After Bilateral Anodal Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Parkinson's Disease [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2018,19(24):198-205.
- [5] Ishikuro K, Dougu N, Nukui T, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Frontal Polar Area on Motor and Executive Functions in Parkinson's Disease; A Pilot Study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018,30(10):231-274.
- [6] Dedoncker J, Brunoni A, Baeken C, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples; influence of stimulation parameters [J]. *Brain Stimul*, 2016,9(4):501-551.
- [7] 燕铁斌, 马超, 郭友华, 等. Loewenstein 认知评定量表(简体中文版)的效度与信度研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2004, 26(2):81-84.
- [8] Brickenkamp R, Zillmer E. The d2 test of attention [M]. Seattle, Washington: Hogrefe & Huber, 1998:21-24.
- [9] Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease The ICI-CLEPD study [J]. *Neurology*, 2014,82(4):308-316.
- [10] Cappon D, Jahanshahi M, Bisiacchi P. Value and efficacy of transcranial direct current stimulation in the cognitive rehabilitation; a critical review since 2000 [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10(180):157-160.
- [11] Biundo R, Weis L, Fiorenzato E, et al. Cognitive Rehabilitation in parkinson's Disease: Is it Feasible [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2017,32(7):840-860.
- [12] Nitsche M, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation [J]. *J Physiol*, 2000,527(3):633-639.
- [13] 汪文静, 李甲笠, 张思聪, 等. 经颅直流电刺激的作用机制及在卒中康复中的应用进展 [J]. *中国康复*, 2019,34(10):535-539.
- [14] Agarwal S, Pawlak N, Cucca A, et al. Remotely-supervised transcranial direct current stimulation paired with cognitive training in Parkinson's disease: An open-label study [J]. *J Clin Neurosci*, 2018,11(57):51-57.
- [15] Manenti R, Cotelli MS, Cobelli C, et al. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson Disease: A randomized, placebo-controlled study [J]. *Brain Stimul*, 2018,11(6):1251-1262.
- [16] Lawrence BJ, Gasson N, Johnson AR, et al. Cognitive Training and Transcranial Direct Current Stimulation for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Randomized Controlled Trial [J]. *Parkinsons Dis*, 2018,26(4):318-475.
- [17] Bernini S, Alloni A, Panzarasa S, et al. A computer-based cognitive training in Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease [J]. *NeuroRehabilitation*, 2019,44(4):555-567.
- [18] Doruk D, Gray Z, Bravo GL, et al. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2014,17(5):27-31.
- [19] Bennabi D, Pedron S, Haffen E, et al. Transcranial direct current stimulation for memory enhancement: from clinical research to animal models [J]. *Frontiers in systems neuroscience*, 2014, 8(6):159-162.
- [20] Rizzo V, Terranova C, Crupi D, et al. Increased transcranial direct current stimulation after effects during concurrent peripheral electrical nerve stimulation [J]. *Brain stimulation*, 2014, 7(1):113-121.
- [21] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning [J]. *Neuron*, 2010,66(2):198-204.

· 外刊拾粹 ·

血流量限制训练与高负荷力量训练

下肢肌肉无力与步行速度的降低、残疾风险的增加以及老年人的跌倒相关。为提高肌肉力量,美国运动医学学院建议规律地进行高负荷抗阻训练(HLT),其阻力负荷应为一次重复训练最大值的60%~90%。同样,进行一次重复训练负荷量最大值(LL-BFR)的20%至30%的血流量限制运动也可用于提高最大肌肉力量。这篇文献综述和荟萃分析比较了LL-BFR与传统HLT对健康个体最大肌肉力量的影响。文献回顾至2019年9月23日。研究的重点是最大肌肉力量在干预后是否发生变化。这篇文章共纳入了16篇论文,共有153名参与者完成了HLT,157名参与者完成了LL-BFR。比较两组之间的力量增长。两组之间最大肌肉力量的增加幅度没有显著差异。此外,两组肌肉质量的增长相似。结论:这篇荟萃分析比较了低负荷血流量限制训练与高负荷抗阻训练对肌肉力量及肌肉含量的影响,研究发现两种方式在增强肌肉力量及肌肉含量方面没有显著差异。(高琳译,于敏校)

Gronfeldt B, et al. Effect of Blood Flow Restricted Versus Heavy Load Strength Training on Muscle Strength: Systematic Review and Meta-Analysis. *Scand J Med Sci Sports*. 2020 Feb 7. doi: 10.1111/sms.13632.

中文翻译 由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织

本期由中国医科大学盛京医院 张志强教授主译编