

高频 rTMS 对出血性脑卒中患者认知功能障碍疗效的 rs-fMRI 研究

王晓^a, 刘金岭^a, 王栋^b

【摘要】 目的:通过静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)技术分析高频重复经颅磁刺激(rTMS)对出血性脑卒中患者认知功能障碍疗效的研究。**方法:**120例出血性脑卒中患者,随机分为研究组与对照组各60例。2组均给予常规药物治疗、认知功能康复训练,研究组加用高频 rTMS 刺激左额叶背外侧区域。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易智能精神状态检查量表(MMSE)评估患者的认知功能,并进行 rs-fMRI 扫描。**结果:**治疗4周后,2组患者 MoCA 及 MMSE 评分均较治疗前升高(均 $P<0.01$),且研究组患者明显高于对照组($P<0.01$)。与对照组患者相比,研究组患者与背外侧左额叶功能连接增强的脑区包括额中回及下回、楔前叶、颞下回等,分数低频振幅值升高的脑区包括额下回、海马旁回、颞上回等,局部一致性值升高的脑区包括:扣带回、缘上回、楔前叶等。治疗4周后,2组患者分数低频振幅值、局部一致性值较前升高,且研究组患者明显高于对照组($P<0.05$)。**结论:**高频 rTMS 能够有效改善出血性脑卒中患者的认知功能,rs-fMRI 分析得出的认知观察区域(左额叶背外侧)功能连接变化及相关脑区代偿变化证实了患者认知功能的改善。

【关键词】 出血性脑卒中;认知功能障碍;重复经颅磁刺激;静息态 fMRI

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2021.08.001

Resting state fMRI study on therapeutic effect of rTMS for cognitive dysfunction in patients with hemorrhagic stroke

Wang Xiao, Liu Jinling, Wang Dong. Department of Radiology, the Affiliated Nanyang Second General Hospital, Xinxiang Medical University, Nanyang 473012, China

【Abstract】 Objective: To analyze the efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive dysfunction in patients with hemorrhagic stroke through resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) technology. **Methods:** A total of 120 patients with hemorrhagic stroke were randomly divided into study group and control group. In the control group, 60 patients received conventional medical treatment, cognitive function rehabilitation training and high-frequency rTMS false stimulation, and in the study group, 60 patients received conventional medical treatment, cognitive function rehabilitation training and high-frequency rTMS stimulation of the left frontal dorsolateral area. The cognitive function was assessed by Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and mini mental state examination (MMSE), and RS fMRI was performed. **Results:** After 4 weeks of treatment, MOCA score and MMSE score in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the study group were significantly higher than in the control group ($P<0.01$). The brain areas with enhanced functional connectivity of dorsolateral left frontal lobe in the study group included the middle frontal gyrus and inferior gyrus, precuneus lobe, inferior temporal gyrus, etc.; The brain regions with higher fractional low frequency amplitude value included inferior frontal gyrus, parahippocampal gyrus, superior temporal gyrus, and the brain regions with increased local consistency value included cingulate gyrus, superior marginal gyrus, and precuneus. After 4 weeks of treatment, the fractional low frequency amplitude and local consistency in the two groups were significantly higher than those before treatment, and those in the study group were significantly

ly higher than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** High-frequency rTMS can effectively improve the cognitive function of patients with hemorrhagic stroke. The functional connectivity changes in the cognitive observation area (the left dorsolateral frontal lobe) and the compensatory changes in related brain regions obta-

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC0111900);河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20191469)

收稿日期:2020-09-12

作者单位:新乡医学院附属南阳市第二人民医院 a.影像科,b.神经外科,河南南阳 473012

作者简介:王晓(1986-),女,主治医师,主要从事神经系统方面的研究。

通讯作者:刘金岭,46583667@qq.com

ined by the resting state fMRI analysis confirm the patient's recognition.

【Key words】 Hemorrhagic stroke; Cognitive impairment; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Resting-state fMRI

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种新型无痛、无创的绿色治疗方法^[1]。磁信号能够无衰减地透过颅骨刺激脑神经,影响局部大脑皮质的兴奋性,促进皮质代谢和颅内血液循环,改善神经系统疾病症状,促进脑功能康复^[2]。rTMS因操作简单、安全、副作用少等优点被广泛用于卒中后认知功能障碍患者的康复治疗^[3]。但高频与低频 rTMS 的疗效,以及 rTMS 对出血性和缺血性脑卒中的改善效果是否一致等问题目前仍未明确。静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance, rs-fMRI)具有任务设计简单,结果不受研究对象理解能力影响,高时空分辨率等优点,是目前脑功能研究领域最常用的方法之一^[4]。本研究分别采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)、简易智能精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分、静息态 fMRI 分析高频 rTMS 对出血性脑卒中患者认知功能障碍的治疗效果,旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月~2019 年 6 月本院收治的单侧出血性脑卒中认知功能障碍患者 120 例。入选标准:经头部 CT 或 MRI 确诊为单侧基底节区出血性脑卒中;初次发病,血肿量 $<30\text{ml}$,发病时间在一个月以内;经常规保守治疗后患者病情稳定,意识清醒;MoCA 评分 <26 分,诊断为认知功能障碍;患者及其家属自愿参与签署知情同意书。排除标准:多发出血灶者;经手术治疗者;此次发病以前有颅脑损伤史、脑卒中史、癫痫、认知功能障碍等神经系统疾病患者;伴有心肝肾等重要器官功能衰竭、恶性肿瘤、其他出血性疾病等影响认知评定者;有 MRI 检查禁忌症者。根据随机数字法分为 2 组各 60 例,①研究组,男 28 例,女 32 例;年龄 55~74 岁,平均年龄 (64.91 ± 4.15) 岁;左侧病变 40 例,右侧 20 例。②对照组,男 36 例,女 24 例;年龄 54~74 岁,平均年龄 (65.30 ± 4.81) 岁;左侧病变 36 例,右侧 24 例。2 组患者性别、年龄、病变侧别之间比较差异无统计学意义。本研究经医院伦理委员会审核批准(2018011201),患者及其家属自愿参与本研究并签署知情同意书。

1.2 方法 2 组患者均在接受认知康复和 rTMS 治疗前进行首次 MoCA 及 MMSE 评分后进行认知功能

康复训练,包括定向力、记忆力、注意力、执行力、推理判断能力等,训练方法参照廖亮华等^[5]研究报道进行,每次 40min,1 次/d,每周治疗 5 次,连续 4 周。研究组患者加用高频 rTMS 治疗,使用 YS600 型经颅磁刺激仪和多层偏心 8 字形线圈。患者安静平卧于治疗床,线圈与患者颅骨表面相切,中心置于标记处,即认知观察区域(左额叶背外侧),刺激强度 80%~120%运动阈值,频率 5Hz,持续时间 6s/次,间隔 28s,刺激剂量为 1050 个脉冲,时间为 20min,1 次/d,5 次/周,连续 4 周。治疗 4 周后 2 组再次进行 MoCA 及 MMSE 评分。

1.3 评定标准 ①MoCA 评分:包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视空间技能、抽象思维、计算和定向力。本量表总分 30 分,划界分 ≥ 26 分。②MMSE 评分:该量表包括时间定向力、地点定向力、即刻记忆、注意力及计算力、延迟记忆、语言、视空间。共 30 项题目,每项回答正确得 1 分,回答错误或答不知道评 0 分,量表总分范围为 0~30 分。测验成绩与文化水平密切相关,正常界值划分标准为:文盲 >17 分,小学 >20 分,初中及以上 >24 分。③静息态 fMRI 检测:使用 MAGNETOM Skyra 3.0T 全身 MRI 系统,扫描时用极化线圈固定受试者头部,检测过程中叮嘱受试者闭眼、平静放松,尽量避免进行各种思维活动,并避免在扫描过程中入睡。分析方法采用局部脑区活动分析(局部一致性和分数低频振幅)和功能连接分析。MRI 检测数据在 Matlab 6.5 环境下,使用 SPM5 分析法进行预处理和后处理。首先去除开始扫描前 5 个时间点数据,对余下的 155 个时相进行头部校正、时间校正、空间标准化等预处理。之后在 Matlab 6.5 环境下使用基础 SPM5 软件包进行数据后处理,以前额叶背外侧皮质为种子点 $(-37, 46, 36)$,以 6mm 为半径的圆形区域为感兴趣区(ROI),分析 ROI 的时间序列与全脑各体素时间序列的 Pearson 相关系数,对患者脑功能图像进行相关系数的 Fisher-Z 变换。

1.4 统计学方法 本研究数据使用 SPSS 19.0 软件分析,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,使用 REST 软件做分数低频振幅、局部一致性值分析,具体为:通过对一个频段(0.01~0.08Hz)内所有频率点的平均值的计算,再通过复杂公式计算得到的功率谱中每个频率的功率的平方根,即得到相应的分数低频振幅值。通过对在同一时间序列中,血氧水平依赖信号在空间相邻的多个脑

区体素的波动的同步性进行计算分析即为局部一致性值分析。2 组患者标准化后的分数低频振幅值、局部一致性值进行 t 检验,2 组患者 MoCA 评分、MMSE 评分亦进行 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前和治疗 4 周后 2 组患者认知功能评分比较 治疗前 MoCA 及 MMSE 评分在 2 组患者间差异无统计学意义;治疗 4 周后,与治疗前相比 2 组患者 MoCA 及 MMSE 评分均明显提升(均 $P<0.01$),且研究组患者明显高于对照组($P<0.01$)。见表 1。

2.2 2 组患者治疗 4 周后全脑功能连接情况分析 治疗 4 周后,与对照组患者相比,研究组患者与背外侧左额叶功能连接增强的脑区包括:额中回及下回、楔前叶、颞下回等;与背外侧左额叶功能连接明显降低的脑区包括:丘脑、颞中回等。见图 1.1~1.2。

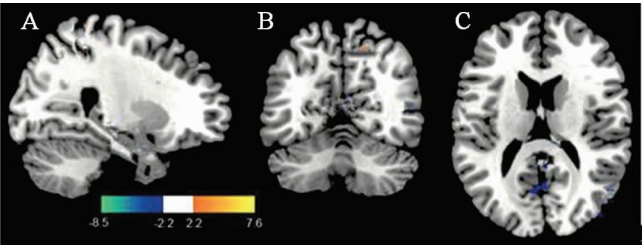


图 1.1 对照组患者与背外侧左额叶脑功能连接有差异的脑区 fMRI 图

注:A 为矢状位;B 为冠状位;C 为轴位;蓝色表示功能连接减弱的脑区;黄色表示功能连接增强的脑区;fMRI:功能磁共振

2.3 2 组患者治疗 4 周后分数低频振幅及局部一致性分析 治疗 4 周后,与对照组患者相比,研究组患者分数低频振幅值升高的脑区包括:额下回、海马旁回、

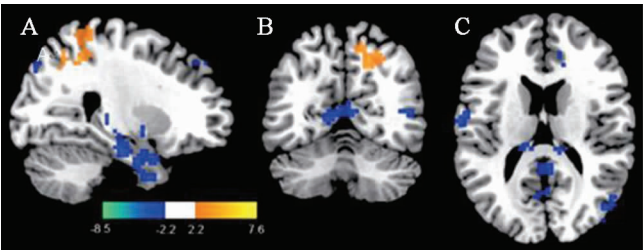


图 1.2 研究组患者与背外侧左额叶脑功能连接有差异的脑区 fMRI 图

注:A 为矢状位;B 为冠状位;C 为轴位;蓝色表示功能连接减弱的脑区;黄色表示功能连接增强的脑区;fMRI:功能磁共振

颞上回等;分数低频振幅值降低的脑区包括:额中回、梭状回、颞中回等。研究组患者局部一致性值升高的脑区包括:扣带回、缘上回、楔前叶等;局部一致性值降低的脑区包括:额眶区、脑岛、颞上回等。见图 2.1~2.2,图 3.1~3.2。治疗前分数低频振幅值、局部一致性值在 2 组患者间差异无统计学意义;治疗 4 周后,与治疗前相比 2 组患者分数低频振幅值、局部一致性值均明显提升,其中研究组患者明显高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

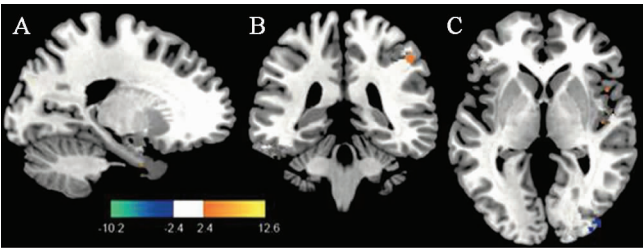


图 2.1 对照组患者分数低频振幅 fMRI 图

注:A 为矢状位;B 为冠状位;C 为轴位;蓝色表示分数低频振幅降低的脑区;黄色表示分数低频振幅升高的脑区;fMRI:功能磁共振

表 1 2 组患者治疗前后认知功能评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	n	时间	MoCA	t	P	MMSE	t	P
对照组	60	治疗前	19.37±3.15	10.394	0.010	21.95±3.60	12.821	0.006
		治疗后	23.05±2.72			26.21±3.93		
研究组	60	治疗前	19.24±2.89	17.306	0.000	21.63±3.82	14.795	0.001
		治疗后	27.16±3.60			28.09±4.40		
t			13.282			11.035		
P			0.003			0.009		

表 2 2 组患者治疗 4 周后分数低频振幅及局部一致性值比较 $\bar{x} \pm s$

组别	n	时间	分数低频振幅值	t	P	局部一致性值	t	P
对照组	60	治疗前	0.62±0.21	5.301	0.039	0.85±0.29	4.815	0.041
		治疗后	0.86±0.36			1.19±0.41		
研究组	60	治疗前	0.64±0.25	17.306	0.000	0.87±0.34	18.331	0.000
		治疗后	1.50±0.48			1.93±0.50		
t			8.382			9.169		
P			0.023			0.019		

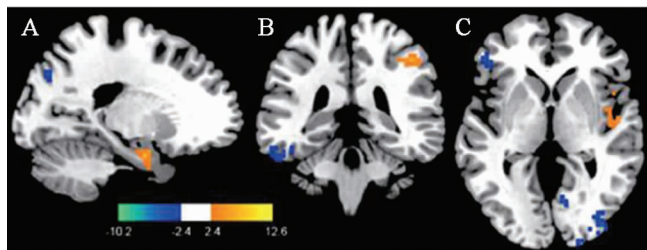


图 2.2 研究组患者分数低频振幅 fMRI 图

注:A 为矢状位;B 为冠状位;C 为轴位;蓝色表示分数低频振幅降低的脑区;黄色表示分数低频振幅升高的脑区;fMRI: 功能磁共振

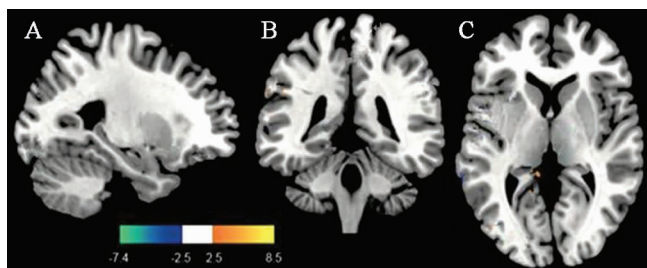


图 3.1 对照组患者局部一致性 fMRI 图

注:A 为矢状位;B 为冠状位;C 为轴位;蓝色表示局部一致性降低的脑区;黄色表示局部一致性升高的脑区;fMRI: 功能磁共振

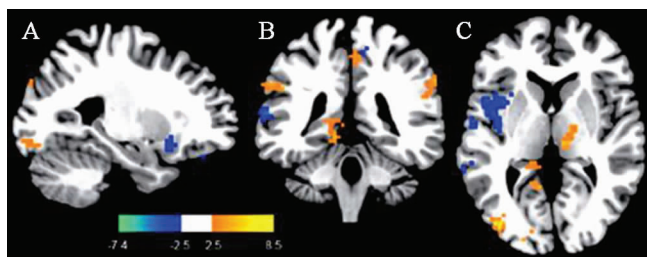


图 3.2 研究组患者局部一致性 fMRI 图

注:A 为矢状位;B 为冠状位;C 为轴位;蓝色表示局部一致性降低的脑区;黄色表示局部一致性升高的脑区;fMRI: 功能磁共振

3 讨论

rTMS 是在经颅磁刺激生物电磁学基础上发展来的一种无痛、无创、操作简便的治疗手段,目前已广泛用于神经系统疾病的治疗^[5-6]。rTMS 频率不同所对应的治疗效果也存在差异,高频($>1\text{Hz}$)rTMS 以兴奋作用为主,低频($<1\text{Hz}$)以抑制作用为主^[7-9]。高频 rTMS 可通过提升大脑局部区域的血流量和代谢水平,增强神经元细胞活性,抑制细胞凋亡,改善大脑认知功能^[10-11]。相关研究显示,大脑前额叶区域主要与语言、记忆、人格等复杂的认知行为有关^[12];目前临床治疗中刺激部位主要集中于前额叶背外侧区域^[13]。研究者发现,经高频 rTMS 刺激急性脑卒中认知功能障碍患者的左前额叶背外侧区,能够有效提升患者的

认知能力,且高频 rTMS 对认知能力的改善作用明显优于低频^[14-16]。因此,本研究将左侧前额叶背外侧区为高频 rTMS 治疗主要脑区和静息态 fMRI 观察的感兴趣区域,结果显示,高频 rTMS 刺激能够明显提升患者的 MoCA 评分、MMSE 评分,改善认知功能。

静息态 fMRI 研究中分数低频振幅及局部一致性是反映神经元自发性活动特征的常用指标。其中分数低频振幅能够直接反映出血氧水平依赖信号变化幅度,进而显示出脑神经元的自发活动强度,分数低频振幅值升高说明神经元的自发活动增强^[17]。局部一致性能够反映出给定体素与相邻体素间的相似性,量化给定体素间功能的同步性,局部一致性值升高说明神经元在时间序列上的一致性提升^[18]。本研究显示,与对照组相比,研究组患者分数低频振幅和局部一致性值均明显升高,其中分数低频振幅升高的脑区包括额下回、海马旁回、颞上回等,局部一致性值升高的脑区包括:扣带回、缘上回、楔前叶等。其中额下回主要控制个人的记忆、情绪、感知、高级智能活动,当出现额叶认知功能障碍时多表现为焦虑、情绪低落或相反的方面如情绪不稳定、易激惹。海马旁回作为海马的主要皮质输入,与情绪和认知密切相关。颞上回是听觉的皮质中枢,影响人体的信息获得能力和认知功能。扣带回具有认知控制功能已得到研究证实,在大量强化学习、冲突监测的研究中均发现了扣带回参与神经网络机制^[19]。缘上回能够延伸至扣带回和尾状核,与认知功能水平密切相关。楔前叶位于大脑半球内侧,涉及视空间、情景记忆、信息处理、元认识等多个认知过程。

本研究结果提示高频 rTMS 治疗后能够有效提升出血性脑卒中认知功能障碍患者局部神经元活性,改善认知功能。大脑功能连接为各脑区在时间和空间上是恒定的,时间序列 BOLD 信号具有同步性,构成具有生理功能的脑网络^[20]。本研究采用高频 rTMS 刺激急性出血性脑卒中认知功能障碍患者的左前额叶背外侧区后患者的认知功能得到明显改善,可能机制为:额中回及下回、楔前叶、颞下回等区域与左前额叶背外侧区的功能连接强度较对照组患者明显提升,功能连接增强的脑区功能上表现出协同作用,能够改善认知网络。视觉处理中具有重要作用的颞中回,其后部在正常脑组织中与额顶叶语言控制区密切连接,增强语言功能的执行,在认知功能康复中发挥重要作用^[21]。在机体平衡功能和肌张力调节中发挥作用的小脑与前额叶边缘系统密切相关,在高级认知和情绪调节中起到相应的作用^[22]。

【参考文献】

- [1] 马艳玲,陈红燕,王金芳,等.脑白质病变伴认知障碍患者弥散张量成像研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2018,27(8):688-693.
- [2] 牛万彬,刘思雨,江梅.血管性认知功能损害脑CT灌注成像与认知功能的关系[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(14):1598-1602.
- [3] 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.
- [4] 慈云龙,张晖,潘晓华.磁共振弥散张量成像在癫痫认知功能损害方面的研究进展[J].包头医学院学报,2015,31(12):136-137.
- [5] Yulug B, Cankaya S. Translational perspective: is cinnamon a suitable agent for cognitive impairment and Alzheimer's disease associated with brain trauma[J]. Neural Regeneration Research, 2019,14(8):1372-1373.
- [6] 杜静,卢东,赵薇,等.白质高信号与脑小血管病卒中后早期认知损害的关联[J].神经病学与神经康复学杂志,2018,14(4):205-211.
- [7] 吴卫文,林秉淞,顾青,等.急性缺血性脑梗死的CT灌注成像与认知功能障碍的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2012,14(3):258-260.
- [8] 侯晶晶,王春雪,张宁,等.急性缺血性脑卒中伴发抑郁障碍的静息态脑功能磁共振成像研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2011,18(4):264-268.
- [9] Mansouri N, Nasrollahi K, Shetabi H. Prevention of Cognitive Dysfunction after Cataract Surgery with Intravenous Administration of Midazolam and Dexmedetomidine in Elderly Patients Undergoing Cataract Surgery[J]. Advanced Biomedical Research, 2019,8(1):6-6.
- [10] 王金芳,陈红艳,李越秀,等.脑白质疏松患者大脑功能网络小世界属性的静息态功能磁共振研究[J].中华行为医学与脑科学杂志,2017,26(11):977-982.
- [11] 朱云倩,赵莱言,顾小春,等.多光谱光学成像在小鼠缺血性脑卒中神经血管功能评估中的应用[J].中华医学杂志,2019,99(37):2943-2946.
- [12] 匡祖颖,向姣,张新斐,等.CT灌注成像评价急性缺血性脑卒中患者远隔肢体缺血后适应的价值[J].实用医学杂志,2019,35(14):2311-2315.
- [13] 李品龙,刘筠,邹繁婕,等.双反转时间动脉自旋标记成像评估急性缺血性脑卒中梗死后高灌注的临床价值[J].实用放射学杂志,2020,36(2):184-188,193.
- [14] 胡远,陈亮,何文胜.TURP术后老年患者认知功能变化和术中局部脑氧饱和度相关性研究[J].北京大学学报(自然科学版),2020,21(2):215-218.
- [15] 杨雅馨,李颖,袁海峰,等.脑卒中后肢体运动功能障碍的生物学评估指标分析[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(10):740-744.
- [16] 李莹雪,葛义俊,孔晓艺,等.慢性失眠患者血清神经营养因子改变及其与睡眠质量和认知功能的关系[J].中华神经科杂志,2020,53(2):85-90.
- [17] Neda M, Kobra N, Hamidreza S. Prevention of Cognitive Dysfunction after Cataract Surgery with Intravenous Administration of Midazolam and Dexmedetomidine in Elderly Patients Undergoing Cataract Surgery[J]. Advanced Biomedical Research, 2019,8(1):6-6.
- [18] 余果,孙倩倩,肖阳,等.tDCS预刺激增强脑卒中认知功能障碍患者认知康复疗效的临床研究[J].中国康复,2020,35(3):131-134.
- [19] 崔东清,左瑶,刘燕霞,等.髓鞘少突胶质细胞糖蛋白抗体相关疾病的临床及影像学特点[J].中华神经科杂志,2020,53(1):19-24.
- [20] 李雅薇,吕星,李旭晖,等.重复经颅磁刺激结合计算机认知训练对脑卒中患者认知功能评估和日常生活能力分析[J].中国康复,2020,35(02):95-98.
- [21] 李海军,尚雪峰,吴瑞.CT灌注联合血管成像对急性脑梗死失语患者认知功能障碍的评估研究[J].北京医学,2020,42(2):165-168.
- [22] 张继杰,牛小莉,王贺波,等.支架植入术对认知功能障碍伴大脑中动脉狭窄患者认知功能的影响[J].中国介入影像与治疗学,2019,16(2):71-76.

作者·读者·编者

《中国康复》杂志实行网站投稿

《中国康复》杂志已经实行网上投稿系统投稿,网址 <http://www.zgkfzz.com>,欢迎广大作者投稿,并可来电咨询,本刊电话:027-69378389,E-mail:zgkf1986@163.com;kfk@tjh.tjmu.edu.cn.