

高频重复经颅磁刺激对认知障碍合并失语症脑卒中患者定向、视知觉及日常生活活动能力的影响

高亚茹, 关晨霞, 李哲, 郭钢花, 乐琳, 郝道剑

【摘要】 目的:探讨高频(10Hz)重复经颅磁刺激(rTMS)对同时伴有认知障碍、失语症的脑卒中患者定向、视知觉及日常生活活动能力(ADL)的疗效。**方法:**50例脑卒中患者随机分成观察组和对照组各25例,2组患者均接受常规药物治疗及康复训练(认知、言语功能训练等),观察组于左侧前额叶背外侧皮质加以10Hz的rTMS治疗,对照组接受空白rTMS。治疗前和治疗4周后选用洛文斯顿作业疗法认知量表(Lotca)中定向和视知觉,改良 Barthel 指数(MBI)及事件相关电位 P300 对2组患者进行评定。**结果:**治疗4周后,2组 Lotca 定向、视知觉及 MBI 评分较治疗前均显著增加(均 $P < 0.01$),且观察组以上评分均明显高于对照组(均 $P < 0.05$);2组 P300 的潜伏期均较治疗前显著缩短(均 $P < 0.01$),波幅较治疗前均显著增大(均 $P < 0.01$),且观察组 P300 的潜伏期较对照组更短($P < 0.01$),波幅较对照组更高($P < 0.01$)。**结论:**高频 rTMS 治疗能有效促进认知障碍合并失语症脑卒中患者定向、视知觉及 ADL 能力的恢复。

【关键词】 重复经颅磁刺激;脑卒中;认知功能障碍;失语症;定向及视知觉;日常生活活动能力

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2021.09.002

Effects of High-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Orientation, Visual Perception and ADL of Stroke Patients with Cognitive Impairment and Aphasia Gao Yaru, Guan Chenxia, Li Zhe, et al. Department of Rehabilitation Medicine, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China

【Abstract】 Objective: To explore the effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the rehabilitation of orientation, visual perception and ability of daily living (ADL) in stroke patients with cognitive impairment and aphasia. **Methods:** Totally, 50 stroke patients were divided into treatment group ($n=25$) and control group ($n=25$) according to the random principle. Both groups were given conventional medication and cognitive and speech rehabilitation training. The treatment group accepted 10 Hz rTMS. The control group received sham stimulation. Before and after treatment for 4 weeks, orientation and visual perception in the Lowenston Occupational Therapy Cognitive Scale (Lotca), modified Barthel index (MBI), and event-related potential P300 were used to evaluate the two groups. **Results:** After 4 weeks of treatment, orientation and visual perception in Lotca scale and MBI scores of the two groups were significantly higher than those before treatment (all $P < 0.01$), and the scores of the treatment group were significantly higher than those of the control group (all $P < 0.05$). The latency of P300 in both groups was significantly shortened (all $P < 0.01$) and the amplitude of P300 in both groups was significantly increased (all $P < 0.01$). The latency of P300 was shorter ($P < 0.01$) and the amplitude was higher in treatment group than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** High-frequency rTMS treatment can effectively promote the recovery of orientation and visual perception and ADL in patients with cognitive impairment and aphasia.

【Key words】 repetitive transcranial magnetic stimulation; stroke; cognitive impairment; aphasia; orientation and visual perception; ability of daily living

脑卒中患者多伴有记忆、注意力、单侧忽略空间障碍等不同方面的认知功能受损^[1]。流行病学显示,脑卒中后3个月~20年会有6%~32%的患者出现认知功能障碍^[2]。它给患者自身及其家庭、社会均带来严

重的影响,如生活质量水平及适应社会能力下降^[1]。因此脑卒中患者认知功能的治疗对社会及家庭都具有深远的意义。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)因非侵入、无创、无痛的优点被广泛应用于临床,其高频模式通过调节突触可塑性产生长期增强,提高大脑皮质兴奋性,从而影响局部及远隔区域神经功能,成为治疗血管性认知障碍的焦点^[3]。据国内研究报告,卒中后失语症患者发生认知功能障碍的概率为84%^[4],这些患者的功能独立

基金项目:河南省科技发展计划项目基金资助(192102310313)

收稿日期:2020-11-16

作者单位:郑州大学第五附属医院康复医学科,郑州 450000

作者简介:高亚茹(1993-),女,硕士研究生,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:关晨霞,gcxgzj2005@163.com

性量表(functional independence measurement, FIM)得分较低、日常生活能力较差以及住院时间延长,同时住院并发症、整体神经功能障碍、死亡率会相应增加^[5]。研究显示,卒中后失语患者发生的认知功能障碍中,定向、视知觉功能减退的发生率很高^[6]。基于此背景,本研究在常规药物治疗及康复干预下,对患者增加高频 rTMS 治疗,观察对认知障碍合并失语症患者的定向、视知觉及日常生活活动能力(activity of daily living, ADL)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月~2020 年 10 月在我院康复医学科就诊的 50 例脑卒中患者,经 2019 年版《中国各类主要脑血管病诊断要点》证实为脑卒中^[7]。纳入标准:年龄 18~75 岁,病程>2 周,病情平稳;完善头颅 CT 或 MRI 后,确定病灶在大脑左半球;右利手,经中国康复研究中心汉语标准失语症检查量表(China rehabilitation research center aphasia examination, CRRCAE)评估后诊断为运动性失语,经洛文斯顿作业疗法认知量表(Loewenstein occupational therapy cognition assessment, Lotca)评估后有定向、视知觉功能受损(1 分≤定向分值<16 分,1 分≤视知觉分值<16 分;定向、视知觉满分均为 16 分);既往无帕金森病、脑肿瘤、癫痫等神经系统病史,颅内无金属、体内无支架,小学以上文化。排除标准:病情起伏,生命体征不稳定,意识不清晰,不配合者;非首次脑卒中或病灶位于右半球;此次脑卒中前存在认知障碍,经 Lotca 量表评估后定向、视知觉功能正常(定向分值=16 分,视知觉分值=16 分);体内有支架、颅内有金属或颅骨缺损而无法进行 rTMS 治疗。脱落标准:出现不良反应立即暂停本研究;因各种突发状况无法继续本治疗。本研究符合河南省郑州大学第五附属医院伦理委员会要求,给予批准(2020006),并签署相关知情同意书。50 例患者随机分为观察组和对照组各 25 例,2 组均脱落 1 人,共 48 名受试者完成本研究。2 组患者的一般资料比较无显著性差异,见表 1。

1.2 方法 对照组接受常规的营养神经和改善认知

的药物(胞磷胆碱、艾地苯醌)及脑卒中二级预防,康复治疗(语言和认知功能训练等),1 次/d,每次 20min,每周 6d,持续 4 周。观察组在上述治疗基础上加以 rTMS 治疗,仪器厂家:武汉依瑞德;型号:CCY-II 型磁场刺激仪,线圈为“8”字形,直径为 70mm。嘱患者放松坐于椅子上,选取左侧的前额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)为刺激靶点,调整线圈位置,直至中心点对准靶点且与颅骨相切,头部尽量避免活动。应用频率 10Hz、强度 120%运动阈值(motor threshold, MT)的磁刺激,每刺激 4s,间隔 26s,治疗 20min,1 次/d,每周 6d,持续 4 周。对照组在左侧 DLPFC 接受假磁刺激治疗,调整线圈直至垂直于颅骨,其余治疗参数、时间与观察组均一致。

1.3 评定标准 治疗前和治疗 4 周后由专业康复医师对患者进行评定,其对患者的训练情况及分组不知情。①Lotca 量表:适用于脑卒中后失语症患者,本研究采取量表中的定向、视知觉亚项(纳入分值标准为:1 分≤前者分值<16 分,1 分≤后者分值<16 分),它对有记忆及语言障碍的患者采用多选题的方式了解失语症患者的定向(时间、地点定向)及视知觉(物体、物体一致性、形状、图形重叠识别)功能;此两项满分为 32 分,认知功能与分值成正相关^[8-9]。②改良 Barthel 指数量表(modified Barthel index, MBI):10 项内容,总分 100 分,ADL 能力随着分值增加而提高^[10]。③听觉事件相关电位 P300 检测:该检测要求环境安静、封闭,将检查目的及要求告知患者及家属。仪器厂家:日本光电;型号:MEB-9404C 肌电诱发电位仪。记录电极位置:中央区(Cz)、额区(Fz);参考电极位置:双侧耳后乳突;地线:额头(FPz)正中央。电极与皮肤间的阻抗<5kΩ。采用 Oddball 听觉刺激模式诱发 P300,靶刺激与非靶刺激随机出现,出现概率分别为 20%、80%,叠加次数 150 次,并默数靶刺激出现次数,然后测量由靶刺激引出的 P300 潜伏期、波幅^[11]。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 26.0 版统计软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料用频数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	n	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(周, $\bar{x} \pm s$)	教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	CRRCAE(分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女				
对照组	24	14	10	48.58±6.59	6.00±1.38	9.96±1.40	60.80±10.41
观察组	24	11	13	48.79±6.61	5.96±1.46	9.88±1.45	61.38±9.43
χ^2/t		1.503		-0.109	0.102	0.202	-0.204
P		0.682		0.913	0.920	0.841	0.839

2 结果

2.1 2组Lotca定向、视知觉及MBI评分比较 治疗前2组患者Lotca定向、视知觉及MBI评分无显著性差异。治疗4周后,2组Lotca定向、视知觉及MBI评分较治疗前均显著增加(均 $P<0.01$),且观察组以上评分均明显高于对照组(均 $P<0.05$)。见表2~4。

表2 2组治疗前后Lotca定向评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	24	4.71±1.20	6.63±1.17	-10.112	0.000
观察组	24	4.25±1.29	9.71±1.33	-19.342	0.000
t		1.274	-8.503		
P		0.209	0.000		

表3 2组治疗前后Lotca视知觉评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	24	12.25±1.36	13.25±1.07	-5.874	0.000
观察组	24	12.67±1.05	14.33±1.05	-14.460	0.000
t		-1.189	-3.535		
P		0.241	0.001		

表4 2组治疗前后MBI评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	24	44.83±8.22	54.58±9.99	-13.629	0.000
观察组	24	43.21±8.64	60.50±6.97	-11.325	0.000
t		0.668	-2.379		
P		0.508	0.022		

2.2 2组治疗前后P300潜伏期和波幅比较 治疗前2组患者P300的潜伏期、波幅比较差异均无显著性。治疗4周后,2组P300的潜伏期均较治疗前均显著缩短(均 $P<0.01$),波幅较治疗前均显著增大(均 $P<0.01$),且观察组P300的潜伏期较对照组更短($P<0.01$),波幅较对照组更高($P<0.01$)。见表5,6。

表5 2组治疗前后P300潜伏期比较 ms, $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	24	389.54±3.07	382.78±3.55	14.422	0.000
观察组	24	388.41±4.46	377.93±5.32	14.519	0.000
t		1.020	3.720		
P		0.313	0.001		

表6 2组治疗前后P300波幅比较 μV , $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	24	4.80±1.10	6.41±1.12	-9.876	0.000
观察组	24	4.51±1.07	7.85±0.55	-19.020	0.000
t		0.941	-5.667		
P		0.352	0.000		

3 讨论

脑卒中后,部分患者会同时出现认知及语言功能的障碍,有报道,认知功能的改善在失语症的康复中发挥着重要作用^[12-14]。但是认知障碍合并失语症患者存在交流障碍,在认知训练过程中的配合度较低,

难以长期坚持治疗,不能取得理想效果。

经颅磁刺激目前已被广泛应用于临床治疗认知障碍、语言障碍等疾病^[15-16]。有研究证实,在DLPFC位置给予高频(1~15 Hz)磁刺激,治疗时间至少为2~4周,能够明显改善认知功能^[17-18]。Romanella等^[19]的研究也提出,在对认知障碍患者的高频rTMS刺激部位选择中,DLPFC部位是一个金标准,患者的认知功能能够得到明显的改善。本研究对患者的DLPFC部位应用10Hz的rTMS治疗4周后,观察组的定向、视知觉、MBI评分均显著高于治疗前,组间比较发现,观察组整体疗效优于对照组,提示高频rTMS能显著改善脑卒中认知障碍合并失语症患者的定向、视知觉及ADL功能。

P300潜伏期的延长、波幅的降低是认知障碍的一个主要特征^[20],我们可以通过分析P300潜伏期与波幅的变化来了解大脑认知功能。P300在检测认知方面显示出越来越多的优势,特别是对认知障碍合并失语症患者而言,能准确而客观地评价他们的认知功能,因为其对语言、文字、配合度的要求较低。研究证明,P300可以判断患者认知障碍的严重程度及其预后情况,能够早期地筛选出轻度认知障碍患者^[21]。本研究中,所有受试者治疗前后P300的潜伏期、波幅差值具有显著差异性,治疗后显著优于治疗前。进一步比较发现,观察组的P300潜伏期与波幅较对照组明显改善,进一步证明高频rTMS能够改善患者认知功能。

研究显示,高频rTMS改善患者认知功能的机制可能包括:①增加白质束完整性,激活局部神经元,提高大脑兴奋性;②增加脑血流量,调节神经细胞生长及恢复缺血半暗带区功能;③改善葡萄糖代谢,从而减轻继发性脑损伤,提高脑组织缺血耐受能力;④使神经突触的传递阈值变小,活跃性增加,边缘系统及小脑-丘脑-皮质网络兴奋性增加;⑤增加递质(乙酰胆碱、多巴胺、突触素等)水平,改善神经元兴奋性,加速打包神经功能重塑,从而提高机体认知功能^[22-23]。Yang等^[24]研究提出,rTMS能够使脑源性神经营养因子mRNA的表达和蛋白水平提高,增强神经保护作用,从而改善认知。有人提出,rTMS也能够增加解剖学上或功能上相连的大脑区域之间的连通性进而改善功能,而语言和认知功能有着共同的解剖基础(语言区位于左额叶和颞叶,认知区位于额叶、颞叶、顶叶、基底节和丘脑区)^[25-26]。有研究显示,对比脑卒中后认知障碍合并失语症患者和健康人的弥散张量成像结果显示,前者脑白质微结构的完整性受损,皮质区域(如额叶、颞叶)和白质束(如上纵束、额枕下束、钩状束和放射冠)均与患者语言功能密切相关,其中额叶主要参与语言和语

义的处理^[27]。另外,高频 rTMS 能够直接兴奋患侧额叶组织、增加白质束完整性、促进健侧神经功能重组,强化大脑执行控制网络功能^[28]。因此,本研究对脑卒中后认知障碍合并失语症患者选择患侧额叶作为刺激部位并应用高频 rTMS 具有一定的理论基础,结果显示,P300 潜伏期缩短、波幅增加,Lotca 量表中定向及视知觉亚项分值增加,均提示认知功能得到改善。

结果显示,治疗后观察组 ADL 能力较治疗前显著提高,我们猜测是患者认知及语言功能的改善,增强了患者对于康复训练如运动疗法、作业疗法等的配合度,提高了患者主动参与的积极性,进而加强了肢体功能,改善了生活质量和减轻家庭负担。

综上所述,本研究结果表明,在常规药物治疗及康复干预基础上,加以高频 rTMS 治疗能够有效地增强认知障碍合并失语症脑卒中患者的定向、视知觉功能及 ADL 能力,而且它还具有操作简单、安全性高、患者治疗依从性好等优点,值得在脑卒中患者中推广、应用。本研究不足之处在于样本量相对较小,随访时间短,没有标识病灶位置及病灶量。

【参考文献】

- [1] 陈慧娟,从双,程国强,等. 经颅磁刺激治疗脑卒中后认知功能障碍患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2017,39(9):677-679.
- [2] 滑美焕,黄小茜,孙强,等. 重复经颅磁刺激治疗血管性认知损害[J]. 国际脑血管病杂志,2019,27(2):142-146.
- [3] 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.
- [4] 赵燕龙,闫中瑞,张作记,等. 患者及病变相关因素对卒中后失语症恢复的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志,2016,25(7):667-670.
- [5] Lazar RM, Boehme AK. Aphasia as a Predictor of Stroke Outcome [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017,17(11):83-83.
- [6] 刘鑫鑫,马艳玲,刘艳君,等. 卒中后失语患者非语言认知功能损害特点的临床研究[J]. 中国卒中杂志,2019,14(2):116-120.
- [7] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. 中华神经科杂志,2019,52(9):710-715.
- [8] 燕铁斌,伍少玲,郭友华,等. Loewenstein 认知评定量表与简易精神状态检查评定脑损伤患者认知功能的比较[J]. 中华物理医学与康复杂志,2004,26(7):400-403.
- [9] 于增志,王军,瓮长水,等. 老年患者脑卒中后失语症应用 Loewenstein 认知评定量表的临床研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2012,14(3):243-246.
- [10] 郑婵娟,夏文广,段璨,等. 重复经颅磁刺激联合多奈哌齐治疗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,2020,42(1):32-36.
- [11] 廖亮华,黄东,江兴妹,等. 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[J]. 中华物理医学与康复杂志,2017,39(1):56-58.
- [12] Schumacher R, Halai AD, Lambon RMA. Assessing and mapping language, attention and executive multidimensional deficits in stroke aphasia [J]. Brain, 2019,142(10):3202-3216.
- [13] Fonseca J, Raposo A, Martins IP. Cognitive performance and aphasia recovery [J]. Top Stroke Rehabil, 2018,25(2):131-136.
- [14] Harvey DY, Mass JA, Shah-Basak PP, et al. Continuous theta burst stimulation over right pars triangularis facilitates naming abilities in chronic post-stroke aphasia by enhancing phonological access [J]. Brain Lang, 2019,192:25-34.
- [15] Hendrikse J, Kandola A, Coxon J, et al. Combining aerobic exercise and repetitive transcranial magnetic stimulation to improve brain function in health and disease [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017,83:11-20.
- [16] 高汉雄,陈艳,潘翠环,等. 重复经颅磁刺激治疗在脑卒中后失语症康复中的应用进展[J]. 中华物理医学与康复杂志,2018,40(6):477-480.
- [17] 温秀云,曹雪丽,邱国荣,等. 重复经颅磁刺激对遗忘型轻度认知障碍的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(7):1662-1663.
- [18] Randver R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorso-lateral prefrontal cortex to alleviate depression and cognitive impairment associated with Parkinson's disease: A review and clinical implications [J]. J Neurol Sci, 2018,15(393):88-99.
- [19] Romanella SM, Roe D, Paciorek R, et al. Sleep, Noninvasive Brain Stimulation, and the Aging Brain: Challenges and Opportunities [J]. Ageing Res Rev, 2020,61:101067.
- [20] 杨慧慧,阙全娥,于璐,等. 重复经颅磁刺激联合认知功能训练治疗糖尿病合并早期认知功能障碍的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2018,40(9):666-670.
- [21] 张宪忠,张秀华,王桂兰,等. 事件相关电位 P300 在血管性痴呆早期诊断中的价值[J]. 中华医学杂志,2000,80(6):439-439.
- [22] 陈争一,龚剑秋,吴越峰,等. 重复经颅磁刺激联合认知康复训练治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2019,41(3):199-201.
- [23] Allendorfer JB, Storrs JM, Szaflarski JP. Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia [J]. Restor Neurol Neurosci, 2012,30(2):103-113.
- [24] Yang LL, Zhao D, Kong LL, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves neurocognitive function in bipolar disorder [J]. J Affect Disord, 2019,246:851-856.
- [25] Yu ZZ, Jiang SJ, Li J, et al. Clinical application of Loewenstein Occupational Therapy Cognitive Assessment Battery-Second Edition in evaluating of cognitive function of Chinese patients with post-stroke aphasia [J]. Chin Med Sci J, 2013,28(3):167-171.
- [26] Sliwinski MW, Violante IR, Wise RJS, et al. Stimulating Multiple-Demand Cortex Enhances Vocabulary Learning [J]. J Neurosci, 2017,37(32):7606-7618.
- [27] Yao J, Liu X, Lu X, et al. Changes in white matter microstructure related to non-linguistic cognitive impairment in post-stroke aphasia [J]. Neurol Res, 2020,42(8):640-648.
- [28] 赵春梅,倪莹莹,邱承尧,等. 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[J]. 中国康复,2020,35(6):287-290.