

高频重复经颅磁刺激联合认知训练治疗卒中后执行功能障碍的疗效

王璐,朱永刚,朱秀华,曹雪丽,臧琳,陈志天

【摘要】目的:探讨高频重复经颅磁刺激(rTMS)联合认知训练治疗卒中后执行功能障碍的疗效。**方法:**选取60例脑卒中后执行功能障碍患者,随机分成对照组和观察组各30例。对照组采用认知训练,同时给予假刺激治疗,观察组采用高频(10Hz)rTMS联合认知训练治疗,共治疗6周。2组患者于治疗前后采用额叶功能评定量表(FAB)、汉诺塔测试(TOH)、连线测验A(TMT-A)评定患者执行功能,同时评估事件相关电位P300潜伏期和波幅。**结果:**2组患者治疗前FAB评分、TOH评分、TMT-A评分、P300潜伏期及波幅的比较差异无统计学意义。治疗6周后,2组患者的FAB评分高于治疗前($P<0.05$),TOH评分及TMT-A评分低于治疗前($P<0.05$),P300潜伏期较治疗前缩短($P<0.05$),波幅较治疗前增高($P<0.05$);治疗后,观察组FAB评分较对照组升高($P<0.05$),TOH及TMT-A评分较对照组降低($P<0.05$),P300潜伏期较对照组缩短($P<0.05$),P300波幅较对照组升高($P<0.05$)。**结论:**高频rTMS联合认知训练可以有效改善脑卒中患者的执行功能,P300可从神经电生理角度评估脑卒中患者的执行功能。

【关键词】脑卒中;重复经颅磁刺激;执行功能障碍;事件相关电位P300

【中图分类号】R49;R743.3 **【DOI】**10.3870/zgkf.2023.09.001

Efficacy of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training in the treatment of executive dysfunction after stroke Wang Lu, Zhu Yonggang, Zhu Xiuhua, et al. The First People's Hospital of Lianyungang City, Lianyungang 222000, China

【Abstract】**Objective:** To explore the efficacy of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training in the treatment of executive dysfunction after stroke. **Methods:** Totally, 60 patients with executive dysfunction after stroke were randomly divided into control group ($n=30$) and observation group ($n=30$). The control group was treated with cognitive training and sham stimulation, and the observation group was treated with high frequency (10 Hz) rTMS combined with cognitive training for 6 weeks. The executive function was assessed by frontal lobe function rating scale (FAB), Tower of Hanoi Test (TOH) and wiring Test A (TMT-A) before and after treatment, and the latency and amplitude of event-related potential P300 were evaluated at the same time. **Results:** There was no significant difference in FAB score, TOH score, TMT-A score, P300 latency and amplitude between the two groups before treatment. At 6th week after treatment, the FAB score of the two groups was higher, the TOH score and TMT-A score were lower, the latency of P300 was shorter, and the amplitude was higher than those before treatment. After treatment, the FAB score was higher, the TOH score and TMT-A score were lower in the observation group than those in the control group. The latency of P300 was shorter and the amplitude of P300 was higher in the observation group than those in the control group. **Conclusion:** High frequency rTMS combined with cognitive training can effectively improve the executive function of stroke patients. P300 can evaluate the executive function of stroke patients from the point of view of neuroelectrophysiology.

【Key words】stroke; repetitive transcranial magnetic stimulation; executive dysfunction; event-related potential P300

基金项目:连云港市卫生健康面上科技项目(202103)

收稿日期:2023-03-29

作者单位:连云港市第一人民医院神经康复科,江苏 连云港 222000

作者简介:王璐(1993-),女,医师,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:朱永刚,lygzhuyg@163.com

认知功能障碍是老年脑卒中患者常见的并发症之一^[1]。其中执行功能是个体认知加工过程中最为突出和复杂的部分,是完成整体认知活动的基础。执行功

能参与各项日常生活活动,可辅助调节其他能力和行为等大脑加工和认知过程,如记忆力、注意力和运动能力等。执行功能障碍的患者往往对康复治疗配合力度低,成为制约患者全面康复的重要原因之一^[2-3]。有研究显示约50%的脑卒中患者可呈现执行功能、记忆力和注意功能障碍^[4],其中执行功能障碍恢复较为缓慢,影响患者日常生活活动,常规药物治疗及认知训练在一定程度上可以改善执行功能,但起效慢,疗程长,因而需探索更精准有效的治疗方案。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种新型的神经元调控技术,它通过特定线圈透过头皮和颅骨产生感应电流和磁场,调节大脑神经电活动和神经代谢产物^[5-6]。已有研究报道高频rTMS作用于背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)可改善痴呆患者的认知功能^[7],对改善卒中后认知障碍也有良好疗效^[8]。目前关于脑卒中后认知障碍的研究主要体现在记忆障碍、注意障碍等方面^[9],对于执行功能障碍的研究相对较少。本研究采用10Hz高频rTMS进行治疗,观察高频rTMS联合认知训练治疗脑卒中后执行功能障碍的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年10月~2022年10月于我院收治的脑卒中后执行功能障碍患者60例。纳入标准:均经影像学检查确诊为首发脑卒中,病程在2周~6个月;符合2021年《卒中后认知障碍管理专家共识》中认知障碍的诊断标准^[10];卒中部位多为额叶损伤。蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)得分<26分,额叶功能评定量表(frontal assessment battery, FAB)得分<12分;年龄60~78岁,病情及生命体征稳定;知情同意该研究,依从性和配合度良好。排除标准:病情不稳定者;其它疾病导致的认知障碍者;颅内植入金属、体内植入心脏起搏器以及颅骨缺损者;既往癫痫病史、精神疾病家族史者等;合并严重视力障碍或听力障碍,无法积极配合者。本研究通过我院伦理委员会批准(编号:KY-20220808002-01)。将患者随机分为观察组和对照组各30例。2组基本资料比较差异无统计学意义。见表1。

1.2 方法 2组患者均给予药物治疗与常规训练,康复训练主要包括运动疗法和作业疗法。对照组另外采用认知训练及假刺激治疗,认知训练包括注意力、记忆力、计算力、定向力、思维能力、执行力、视觉空间训练等。每项每次治疗30min,2次/d,5d/周,治疗周期为6周。观察组在认知训练的同时联合10Hz高频rTMS治疗。rTMS治疗方法及治疗参数:“8”字形线圈与刺激靶点颅骨表面成切线45°角,线圈中心置于靶点处,手柄垂直于受试者枕部,刺激靶点选择左背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),采用国际脑电图10-20法定位于F3区域。运动阈值(motor threshold, MT)为刺激10次的波幅中至少5次>50μV的最小磁刺激强度即为MT,刺激强度为100%MT,刺激频率10Hz,刺激时间5s,间歇时间25s,脉冲总数2000个,约20min/次,1次/d,5d/周,治疗周期为6周。治疗过程中密切监测患者各项生命体征,患者在治疗中未出现头晕等不良反应。对照组假刺激:反转“8”字形线圈与头皮相切45°角,治疗参数与观察组一致。

1.3 评定标准 于治疗前及治疗6周后评估2组以下评定。
①额叶功能评定量表(frontal assessment battery, FAB):FAB主要用于评定患者额叶执行功能,分为抽象概念化、智力水平、运动控制、抗干扰能力、环境适应6个方面^[11],满分为18分,得分越高则执行能力越好,评估患者得分<12分提示额叶功能障碍。
②汉诺塔测试(tower of Hanoi, TOH):TOH常用于评估额叶皮层功能,体现了与执行功能相关的空间短时记忆和整体协调能力,包括计划力、抑制力和思维空间能力,因此常应用于评定脑卒中患者的执行功能^[12]。记录完成测试所需时间。执行功能与测试时间成反比,测试时间越短,则执行功能越好。
③连线测验A(trail making test, TMT-A):TMT-A主要用于评估执行功能,可体现受试者的信息处理速度和视空间扫描等能力^[13]。将1~25的数字随机分布在纸上,要求受试者准确快速地按顺序连接数字,测定持续时间,持续时间越短,执行功能越强^[14]。
④事件相关电位P300(event related potential, ERP):检测受试者ERP P300的潜伏期及波幅。设备规格型号:Key-point EEG,电极根据国际脑电图10/20系统定位。记

表1 2组患者一般资料比较

组别	n	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	脑卒中类型(例)		病灶部位(例)	
		男	女				脑梗死	脑出血	左侧	右侧
对照组	30	18	12	66.23±3.56	7.36±2.20	2.30±0.74	18	12	16	14
观察组	30	20	10	66.33±3.01	7.36±2.42	2.48±0.59	19	11	17	13

录电极放置在受试者中央区域,接地电极连接前额中心,参考电极稳定在左右耳垂。检测选用“Oddball”刺激模式,受试者可通过耳机听到2种不同刺激声波,其中目标刺激占20%,音调较高且强度大,非目标刺激占80%,音调较低且强度低。让受试者在无干扰的条件下,集中精力捕捉高音调且出现频率较少的声音,记录并分析P300的潜伏期和波幅^[15]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行数据分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内均数比较采用配对t检验,组间均数比较采用t检验。不符合正态分布的计量资料采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者治疗前后FAB、TOH及TMT-A评分比较 治疗前,2组患者FAB、TOH及TMT-A评分比较差异均无统计学意义;治疗后2组患者的FAB评分明显高于治疗前($P < 0.05$),且观察组明显高于对照组($P < 0.05$);治疗后2组TOH及TMT-A评分均明显低于治疗前(均 $P < 0.05$),且观察组明显低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

2.2 2组患者治疗前后ERP P300潜伏期和波幅的比较 治疗前,2组患者ERP P300潜伏期和波幅组间比较差异无统计学意义。治疗后2组患者P300潜伏期较治疗前明显缩短($P < 0.05$),且观察组较对照组缩短($P < 0.05$);治疗后2组波幅较治疗前明显增高($P < 0.05$),且观察组较对照组升高($P < 0.05$)。见表3。

3 讨论

随着年龄增加,患者卒中风险也逐步增大,60岁以上患者风险尤为高,研究中发现78岁以上高龄患者对高频rTMS治疗耐受性较低,容易出现头晕等不适反应,因此患者选取在60~78岁^[16]。卒中后执行障碍

较为常见,执行功能是大脑的高级思维功能,执行功能包含拟定计划、制定目标、推理演绎、解决问题、发动和终止行动等认知加工和处理过程^[17]。有研究表明,认知障碍的关键是执行障碍,常先于记忆力障碍^[18]。早期发现并治疗执行障碍可改善认知功能,目前常见的治疗方法主要包括认知训练、高压氧疗法等,耗时长且疗效稍差,因此需探索更有针对性的治疗方案。

rTMS是一种无痛无创的生物刺激技术,利用神经生理学机制,通过改善脑卒中后执行功能可提高整体认知功能^[19]。脑卒中影响神经网状系统的完整性,破坏神经递质传导和白质通道,从而导致执行功能障碍,执行功能康复是基于中枢神经系统的可塑性^[20]。本研究采用10Hz高频rTMS作用于左侧DLPFC治疗脑卒中后执行障碍,因认知障碍患者皮层多处于抑制状态,兴奋性较低,10Hz高频可以通过神经元去极化来提高皮层兴奋性,增加神经传导速度,增加中枢系统的可塑性,从而提高患者执行功能^[21];与执行功能密切相关的区域主要有前额叶、顶叶、纹状体环路、丘脑和小脑等部位,其中背外侧前额叶皮层是大脑执行功能的主要功能区域,也是执行功能的控制和处理中心。

本研究结果显示,治疗后观察组FAB评分高于对照组,TOH评分、TMT-A评分低于对照组。P300潜伏期较对照组缩短,P300波幅较对照组升高。各项指标变化可能机制包括:高频rTMS通过脉冲磁场作用于大脑中枢,形成感应电流,增加脑血流量,改善代谢水平,刺激皮层膜电位,兴奋大脑皮层,促进神经电活动^[22];高频rTMS可增强突触兴奋性和突触传递功能,改善中枢神经系统可塑性,修复神经传导通路,促进执行网状环路的功能连接^[23];高频rTMS刺激可激活局部残存的神经元,重建大脑皮质功能和大脑皮质网状系统,促进额叶-纹状体环路再通,形成的生物学效应具有一定程度的刺激后效应,从而改善执行功能^[24]。有研究表明高频rTMS作用于左侧DLPFC可以明显改善脑卒中患者的执行功能,与刘远文^[25]、

表2 2组患者治疗前后FAB、TOH及TMT-A评分比较

组别	n	FAB		<i>t/P</i>	TOH		<i>t/P</i>	TMT-A		<i>t/P</i>
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
对照组	30	7.13±1.28	7.87±1.31	-3.717/0.001	66.20±3.19	61.80±3.68	4.936/0.000	45.83±3.24	44.30±2.62	5.590/0.000
观察组	30	7.30±1.24	8.77±1.23	-4.980/0.000	66.80±3.36	57.13±5.33	8.427/0.000	45.67±3.00	42.20±2.76	10.810/0.000
	<i>t/P</i>	0.189/0.850	2.698/0.009		0.351/0.726	3.880/0.000		1.158/0.249	2.970/0.004	

表3 2组患者治疗前后ERP P300潜伏期和波幅比较

组别	n	P300潜伏期(ms)		<i>t/P</i>	P300波幅(μV)		<i>t/P</i>
		治疗前	治疗后		治疗前	治疗后	
对照组	30	365.37±10.40	360.47±8.01	4.337/0.000	4.47±0.41	5.37±0.89	-5.110/0.000
观察组	30	367.13±9.26	355.47±8.65	5.922/0.000	4.53±0.39	6.01±1.24	-5.470/0.000
	<i>t/P</i>	0.581/0.563	2.284/0.026		0.526/0.600	2.248/0.029	

Wobrock 等^[26]的研究结果相符。Wobrock 等^[26]采用 10Hz 高频 rTMS 治疗脑损伤患者,发现可以显著提高脑损伤患者执行功能,包括工作记忆、信息加工能力等,提高了患者整体认知功能。Wobrock 等的研究也进一步验证了 10Hz 高频 rTMS 对执行功能的疗效,为本研究经颅磁频率的选择提供依据。

事件相关电位 P300 是神经电生理活动变化的脑诱发电位,和认知关系密切,通过听觉、视觉和体感刺激可诱发 P300,该脑电信号反应高级思维活动。通过 P300 研究认知障碍过程中的神经电生理变化,敏感性较高,不容易受外界刺激干扰,可以客观有效地评估执行功能^[27]。主要评估指标是 P300 的潜伏期与波幅,潜伏期评估认知加工效率,反映大脑捕捉靶刺激时的神经反应效率和速度,特别是对信息处理的效率;波幅反映了接收传入信息活动时资源利用的程度。本研究通过 P300 评估脑卒中患者执行功能。P300 起源于额部及顶颞枕交界处的皮质联合区,与边缘系统密切相关,包括海马、扣带回、齿状回等,边缘系统可使中脑及间脑之间发生信息交换,受刺激后可促进神经递质传递^[28],而高频 rTMS 可以刺激皮层神经元,加快神经递质传递,这也是高频 rTMS 方案影响 P300 潜伏期和波幅的可能机制。有研究表明^[29],P300 潜伏期和波幅比神经心理学量表在评估执行功能方面更客观和敏感。结合本研究证明,P300 是评估执行功能的敏感指标,可作为判断执行功能预后的有效方法。与既往相关研究结果对比,本研究的特点在于 rTMS 治疗安全有效,针对执行功能展开;以及通过 P300 分析神经可塑性机制,客观评估执行功能。同时有助于减少并发症,提高治疗效率,减轻负担,创造良好的社会经济效益。

综上,高频 rTMS 联合认知训练可以改善脑卒中患者执行功能,事件相关电位 P300 可以更客观地评估执行功能,为执行障碍的康复治疗和评估提供新方向。本研究尚有局限性,包括纳入例数相对偏少,评估受外界环境、患者心理和个人主观评价差异的影响,对患者后期随访较少;未来需增大研究样本量,增加后期随访,以及研究卒中后认知障碍的其它层面,进一步探索 rTMS 的治疗方法和相关机制,更好地应用于康复临床。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Wu S,Wu B,Liu M,et al. Stroke in China:advances and challenges in epidemiology,prevention,and management[J]. Lancet Neurol,2019,18(4):394-405.
- [3] 王金芳,王万铭,陈红燕,等.脑室周围白质损伤患者执行功能损害与日常生活活动能力的相关性[J].中国康复理论与实践,2018,24(10):1182-1186.
- [4] Rand D, Eng JJ, Liu-Ambrose T, et al. Feasibility of a 6-month exercise and recreation program to improve executive functioning and memory in individuals with chronic stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2010, 24(8):722-729.
- [5] 赵德福,景俊,方琪,等.重复经颅磁刺激结合上肢机器人虚拟情景训练对脑卒中患者认知功能的研究[J].中国康复,2020,35(6):295-298.
- [6] 马喆喆,巩尊科,温炜婷,等.高频重复经颅磁刺激在脑卒中后注意障碍患者中的临床研究[J].中国康复,2020, 35(4):175-178.
- [7] Lee J , Oh E , Sohn E H , et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training in alzheimer's disease. [J]. Alzheimer's & Dementia, 2016, 12(7):616-622.
- [8] 王世雁,巩尊科,陈伟,等.不同频率重复经颅磁刺激对卒中后认知障碍的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(8):721-723.
- [9] Xiao-Qiao, Zhang, Li, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cholinergic activity in the rat hippocampus after vascular dementia[J]. Neural Regeneration Research, 2018,13(8):1384-1389.
- [10] 汪凯,董强.卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J].中国卒中杂志,2021,16(4):376-389.
- [11] 薛翠萍,邵淑燕,李伟,等.经颅直流电刺激联合认知训练对脑损伤患者执行功能康复疗效的研究[J].中国康复医学杂志,2021, 36(2):149-154.
- [12] Zook NA, Davalos DB, Delosh EL, et al. Working memory, inhibition, and fluid intelligence as predictors of performance on Tower of Hanoi and London tasks[J]. Brain Cogn, 2004, 56(3): 286-292.
- [13] 王琦,李文,毛礼炜,等.连线测验(中文修订版)在早期识别无痴呆型血管性认知障碍中的作用[J].中国老年学杂志,2012,32(10): 2018-2020.
- [14] Muir RT, Lam B, Honjo K, et al. Trail making test elucidates neural substrates of specific poststroke executive dysfunctions [J]. Stroke, 2015, 46(10): 2755-2761.
- [15] Dejanović M, Ivetić V, Nestorović V, et al. The role of P300 eventrelated potentials in the cognitive recovery after the stroke [J]. Acta Neurol Belg,2015,115(4):589-595.
- [16] 张黎明,高磊,薛翠萍,等.虚拟现实技术联合重复经颅磁刺激治疗帕金森病轻度认知障碍的临床疗效观察[J].中国康复,2023, 38(3):148-152.
- [17] 周婷,巩尊科,王世雁,等.重复经颅磁刺激对脑卒中后执行功能障碍的影响[J].实用医学杂志,2017,33(7):1036-1039.
- [18] Carlson MC, Xue QL, Zhou J, et al. Executive decline and dysfunction precedes declines in memory: the women's health and aging study II[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2009, 64(1): 110—117.
- [19] 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.
- [20] 张慧丽,恽晓平,郭华珍,等.脑损伤患者的执行功能损害[J].

- 中国康复理论与实践,2016,22(5):504-507.
- [21] 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.
- [22] 邹淑怡,唐志明,李鑫,等.rTMS治疗基底节区脑出血后遗症期患者执行功能障碍1例报告[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(8):905-909.
- [23] 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]. J ECT, 2011, 27(1): 5-10.
- [24] Nitsche MA, Bikson M, Bestmann S. On the Use of Meta-analysis in Neuromodulatory Non-invasive Brain Stimulation [J]. Brain Stimulation, 2015, 8(3):666-667.
- [25] 刘远文,方杰,姜荣荣,等.高频重复经颅磁刺激对脑卒中患者执行功能的影响[J].中华神经科杂志,2017,50(10):745-750.
- [26] Wobrock T, Guse B, Cordes J, et al. Left prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicenter trial [J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(11): 979-988.
- [27] 徐丙怡,巩尊科,王翔,等.高低频重复经颅磁刺激交替治疗卒中后注意障碍的疗效[J].神经疾病与精神卫生,2022,22(4):275-280.
- [28] Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b [J]. Clinical Neurophysiology, 2007, 118(10):2128-2148.
- [29] Lai C, Lin R, Liou L, et al. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. Clinical Neurophysiology, 2010, 121(2):194-199.

• 外刊拾粹 •

全膝关节置换术后的居家运动

全膝关节置换术(TKR)后,康复方案已被证明可使手术的个体获益最大化。本研究评估了居家运动和定制运动对老年人TKA术后康复的效果。研究对象为60~75岁的膝关节炎患者,每例患者均计划接受全膝关节置换术。这些患者被随机分配到标准方案对照组(CG)或基于运动游戏的家庭干预组(IG)。评估包括牛津膝关节评分(OKS)、起立行走计时(TUG)和疼痛视觉模拟评分(VAS)。CG遵循常规的TKA后治疗。IG参加了11场居家运动游戏,通过改变每周的活动数量、持续时间和强度来逐步进阶。研究人员要求受试者每天完成几次居家运动。在2个月($P=0.019$)和4个月($P<0.04$)时,TUG测量的运动能力改善在IG组比CG组更明显。对照组OKS改善9.8分,IG组改善12.1分($P<0.27$)。4个月时VAS疼痛评分在对照组改善了26.7分,在IG组改善了36.3分($P<0.18$)。结论:这项对60~75岁接受全膝关节置换术的患者进行的研究发现,在家进行定制运动训练比标准运动方案更有效地改善了活动度和满意度。

(段文秀译)

Janhunen M, et al. Effects of a Home-Based Exergaming Intervention on Physical Function and Pain after Total Knee Replacement in Older Adults: A Randomized, Controlled Trial. BMJ Open Sport Exerc Med. 2023; 9(1): e001416

中文翻译由WHO康复培训与研究合作中心(武汉)组织

本期由中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)倪朝民教授主译编