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

马喆喆[1a],巩尊科[1a,b],温炜婷[1a],姚睿[2],王聪[3],苏彩霞[4],陈姣姣[4],王世雁[4]

【摘要】 **目的**:探究高频重复经颅磁刺激(rTMS)对脑卒中后注意障碍患者的注意功能和事件相关电位的影响。**方法**:将60例卒中后注意障碍患者随机分为观察组和对照组各30例。2组患者均予以药物及常规康复治疗,在上述干预基础上观察组采用高频(10Hz)rTMS刺激,对照组予以rTMS假刺激。于治疗前及治疗4周后进行蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、符号数字模式测试(SDMT)、数字广度测试(DST)、字母删除试验、事件相关电位P300的评定。**结果**:治疗后2组患者MoCA、SDMT、DST、正确删除数等评分均较治疗前提高($P<0.05$),P300潜伏期缩短、波幅增高($P<0.05$),观察组MoCA、SDMT、DST、字母正确删除数等评分较对照组提高更明显($P<0.05$),P300潜伏期、波幅较对照组变化明显($P<0.05$)。**结论**:高频rTMS可改善脑卒中后注意障碍患者的注意功能,P300可作为反映其注意功能受损的神经电生理指标。

【关键词】 脑卒中;注意障碍;重复经颅磁刺激;事件相关电位P300;认知训练

【中图分类号】 R49;R473.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2020.04.002

Clinical study of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with attention impairment after stroke *Ma Zhezhe, Gong Zunke, Wen Weiting, et al. Graduate Student of Rehabilitation Medicine and Physiotherapy, Second Clinical Medical College, Xuzhou Medical University*, Xuzhou 221004, China

【Abstract】 **Objective**: To investigate the effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on attention function and event-related potentials in patients with cognitive impairment after stroke. **Methods**: Sixty patients with attention impairment after stroke were randomly divided into an observation group and a control group, each of 30. Both groups were treated with drugs and routine rehabilitation training. The observation group was given high frequency (10 Hz) rTMS and the control group received sham rTMS stimulation. Both two groups were assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Symbol-Digit Modalities Test (SDMT), Digital span test (DST), Alphabet Deletion Test, Event-Related Potential P300 before and 4 weeks after the treatment. **Results**: After the treatment, the MoCA, SDMT, DST, and correct deletions scores of two groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), P300 latency was decreased, and amplitude was increased ($P<0.05$). The scores of MoCA, SDMT, DST and correct deletions in the observation group were increased significantly as compared with those in the control group ($P<0.05$) and the changes of P300 latency and amplitude were more obvious in the observation group ($P<0.05$). **Conclusion**: High frequency rTMS can improve the attention function of patients after stroke. P300 can be used as a neuroelectrophysiological index to reflect attention function.

【Key words】 stroke; attention impairment; repetitive transcranial magnetic stimulation; event-related potential P300; cognitive training

脑卒中是世界上常见的脑血管疾病,中国每年新发病例超过200万[1]。患者常遗留有不同程度的言语、运动、吞咽及感觉障碍,3个月内认知障碍发生率高达56.6%[2]。注意是完成认知加工的基础[3],卒中后注意障碍患者往往难以集中注意力或转移目标,不能有效处理康复治疗中的指令信息,因此延缓了整体康复进程。目前常用的认知训练有常规注意力训练、计算机辅助训练、虚拟情景及音乐疗法等[3]。重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)是一种无痛、无创的皮质神经元刺激方法,低频(≤1Hz)rTMS导致局部区域神经元放电的抑制,高频(>1Hz)rTMS可导致刺激线圈下的神经元去极化,使大脑皮质兴奋性增加[4]。rTMS已用于脑损伤后认知障碍、帕金森痴呆、注意缺陷多动障碍

基金项目:课题受徐州市科技计划项目基金资助(KC16SW176)
收稿日期:2019-08-09
作者单位:1.徐州医科大学 a.第二临床医学院;b.徐州临床学院,江苏徐州 221004;2.江苏省中西医结合医院针刀科,南京 210028;3.徐州市第一人民医院康复科,江苏 徐州 221000;4.徐州市康复医院康复科,江苏 徐州 221000
作者简介:马喆喆(1992-),女,在读研究生,主要从事神经康复方面的研究。
通讯作者:巩尊科,gongzunke@163.com

等疾病的康复治疗[5]，但对卒中后注意障碍的临床研究较少。本研究拟探讨高频rTMS治疗卒中后注意障碍的疗效，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月～2019年7月期间在我院康复科治疗的60例脑卒中注意障碍患者作为研究对象。纳入标准：符合2017年《卒中后认知障碍管理专家共识》中PSCI的诊断标准[6]。首次卒中后2周以上，6个月以内，蒙特利尔认知评估量表（Montreal cognitive assessment，MoCA）得分＜26分，且数字正背≤5个和/或数字倒背≤4个[7]；年龄40～80岁，头部CT或MRI显示脑卒中；无精神科疾病以及视觉、听觉障碍，有能力且愿意接受神经心理学测试；本研究通过徐州医科大学徐州临床学院伦理委员会的批准。排除标准：有脑血管病以外的脑部疾病史，如脑外伤、慢性硬膜下血肿、脑部感染等；有意识障碍、神经系统变性疾病、重度神经功能缺损者；因AD、帕金森病、路易体痴呆等造成的认知功能损害者；因听力、视力、语言能力损害不能完成量表测试者；有颅内金属植入物、心脏起搏器或颅骨缺损者；有个人或家族癫痫病史、精神病史者；未签署知情同意书。患者随机分为2组各30例，2组患者在性别、年龄、教育程度、损伤类型及病程等方面比较差异无统计学意义，具有可比性。见表1。

1.2 方法 2组患者均遵医嘱行降压降糖等药物治疗，常规康复治疗主要包括：①偏瘫肢体运动训练，如良肢位摆放、主被动关节活动等；②作业治疗如日常生活活动训练；③物理疗法；④认知功能训练包括注意力、执行功能、计算力、定向障碍、思维障碍、记忆力、知觉障碍训练。以上4项康复治疗每日各治疗1次，每次40min，每周5次，持续4周。观察组采用高频rTMS治疗：采用英国Magstim公司的Rapid2经颅磁刺激器，“8”字形线圈，线圈与头皮成切面，刺激线圈的中央部位紧贴头皮，刺激部位为患侧前额叶区，依据国际EEG10/20系统定位为F3或F4点。首次治疗时测定患者的皮质静息运动阈值。刺激频率为10Hz，刺激强度为80%运动阈值，刺激时间为3s，间歇期27s，每次总时20min，每天1次，每周5次，共治疗4周。对照组采用rTMS假刺激，线圈与颅骨成90°，且刺激器在开始刺激15s后自动中断，其余参数设置同实验组，这使患者可以听到机器的声音，但线圈不会在大脑皮质产生有效的磁场。单盲设计：不告知患者接受何种刺激，2组患者均不知道刺激器15s后是否停止。

1.3 评定标准 ①蒙特利尔认知评估量表（Montreal Cognitive Assessment，MoCA）[8]：共30分，≥26分为正常。受教育年限≤12年者，总分增加1分。分值越高表明患者认知功能越好。②数字广度测试（Digital Span Test，DST）[9]：检查者说出一组数字，让被检者正向和逆向复述，能正确复述出的数字最高位数为该被检者的复述数字距。测验从2位数开始，检查者以1位数/秒的速度说出一串数字，每一水平最多允许2次检测，通过可晋级下一水平测试，2次测试均没通过则结束测试。评估注意的广度。③字母删除测验[10]：每行有18个需划销的字母，随机地分散在每行52个字母中，共6行，要求被试者尽快地把“B”和“D”划掉。统计正确删除数、错误删除数和总用时。评估注意的持久性。④符号－数字模式测验（Symbol－Digit Modalities Test，SDMT）[11]：要求被试将印刷好的符号转化为数字，可书写或口头回答。共有110个符号，观察90s内被试者能填出或说出多少个数字，每个正确的数字得1分。测试分别注意和注意的转移能力。⑤事件相关电位P300（Event Related Potential－P300）[12]：采用上海诺诚电气有限公司生产的脑电生理仪，刺激采用纯音“Oddball”诱发模式。中央区放置记录电极，前额中央接地线，参考电极置于两耳垂，电极与皮肤之间的电阻＜5Ω。刺激为两种声调，其中75%为非靶刺激，25%为靶刺激，无规律交替出现。靶刺激声频为2000Hz，强度为100dB，叠加50次。测试时患者需在安静、黑暗的环境中通过耳机收听声音，保持头脑清醒及集中注意力。测试前向患者说明目的及要求，要求其心算出高赫兹但数目较少的声音，记录P300的潜伏期及波幅。

1.4 统计学方法 采用SPSS 24.0软件进行统计处理，正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间计量资料的比较采用独立样本t检验，组内计量数据比较采用配对样本t检验。当数据非正态分布时，使用非参数检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

表1 2组患者一般资料情况比较

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，$\bar{x}\pm s$)	卒中类型(例)		MoCA(分，$\bar{x}\pm s$)
		男	女				脑梗塞	脑出血	
观察组	30	18	12	58.53±13.63	9.40±3.29	2.47±0.88	18	12	10.60±4.93
对照组	30	17	13	59.20±13.06	9.20±3.34	2.38±0.86	21	9	10.87±6.14

2 结果

2.1 神经心理学量表指标比较 治疗后，2组患者MoCA、SDMT、DST、正确删除数评分均较治疗前明显提高，差异均具有统计学意义（$P<0.01$）；观察组上述评分比对照组提高明显（$P<0.05$），见表2～4。

2.2 P300的比较 治疗4周后，2组P300潜伏期较前明显缩短，P300波幅明显增高，差异均有统计学意义（$P<0.01$）；观察组比对照组P300潜伏期缩短明显，波幅增高明显，差异均具有统计学意义（$P<0.05$），见表5。2组患者在治疗中及治疗后均未出现明显的不良反应。

表2 2组治疗前后MoCA、SDMT评分比较 分，$\bar{x}\pm s$

组别	MoCA		SDMT	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=30)	10.60±4.93	17.33±6.40[ab]	8.80±5.60	20.80±7.94[ab]
对照组(n=30)	10.87±6.14	14.80±7.12[a]	10.90±7.84	16.23±8.67[a]

与治疗前比较，[a]$P<0.01$；与对照组比较，[b]$P<0.05$

表3 2组治疗前后数字广度比较 分，$\bar{x}\pm s$

组别	正向DST		逆向DST	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=30)	3.17±1.05	6.17±0.91[ab]	2.43±0.50	3.97±0.85[ab]
对照组(n=30)	3.47±1.07	4.47±1.22[a]	2.47±0.63	3.27±0.94[a]

与治疗前比较，[a]$P<0.01$；与对照组比较，[b]$P<0.05$

表4 2组治疗前后字母删除试验比较 $\bar{x}\pm s$

组别	时间(分)	正确删除数(个)	错误删除数(个)	总用时(s)
观察组(n=30)	治疗前	74.60±16.86	19.17±10.99	345.60±54.20
	治疗后	99.80±6.32[ab]	5.97±6.09[ab]	303.76±57.15[a]
对照组(n=30)	治疗前	82.33±18.64	18.67±14.78	331.41±51.72
	治疗后	90.83±15.55[a]	11.33±13.01[a]	313.71±55.28[a]

与治疗前比较，[a]$P<0.05$；与对照组比较，[b]$P<0.05$

表5 2组治疗前后P300比较 $\bar{x}\pm s$

组别	潜伏期(ms)		波幅(uV)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=30)	364.60±28.97	318.76±27.87[ab]	4.91±3.49	12.33±5.26[ab]
对照组(n=30)	360.87±29.25	336.91±40.07[a]	5.99±3.12	9.49±3.02[a]

与治疗前比较，[a]$P<0.01$；与对照组比较，[b]$P<0.05$

3 讨论

卒中后认知障碍是指在脑卒中事件后6个月内出现、达到认知障碍诊断标准的一系列综合征，可出现执行、记忆、注意力、定向和思维损害。注意障碍患者对信息的输入、输出能力降低，不能排除外界刺激的干扰，进一步影响其运动、言语功能的恢复。因此采取有效的治疗手段，提高患者的注意力，可以进一步改善患者的日常生活能力，减轻家庭和社会的负担。

本研究运用高频rTMS联合常规认知康复治疗卒中后注意障碍患者，结果显示，治疗4周后2组患者的MoCA评分较治疗前明显提高，说明常规认知康复训练可以改善患者的认知功能，且观察组优于对照组，进一步说明高频rTMS可以提高卒中后认知障碍患者的认知水平，这与孙瑞等[13]、郑洁等[14]相关研究一致。治疗后2组患者SDMT、DST、字母正确删除数等测试成绩均高于治疗前，观察组成绩优于对照组，说明高频rTMS可以改善患者的转换性注意力、注意广度、集中注意力和注意的持久性。Rektorova等[15]使用高频rTMS对脑卒中后认知障碍患者进行治疗后，患者的DST评分明显提高，与我们的研究结果一致。

研究表明，在Oddball模式刺激下，呈现在250～500 ms潜伏期之间的事件相关电位P300与注意力相关[16]。相关理论认为，P300的潜伏期是评价大脑应对靶刺激时神经传导速度的指标，可反映认知功能效率，对任务加工需求和认知能力特别敏感。波幅反映了大脑感受传入刺激信息时投入资源的多少[17]。本研究中，我们采用P300评定卒中后注意障碍患者，结果发现治疗后2组患者P300的潜伏期均较前明显缩短，波幅较前增高，且观察组比对照组的P300变化更为显著，均具有统计学意义。脑卒中后，患者受损区域皮质神经元萎缩，功能网络兴奋性降低，进而导致了神经功能网络的失活，部分患者表现为注意等认知的损伤。高频rTMS将磁信号以重复的形式施加在皮质上，对大脑皮层表面区域的神经元施加刺激，可主动启动神经元中的动作电位和/或改变神经兴奋性水平，不仅影响目标皮层区域和功能相互连接部位的脑功能，还可实现皮质功能的区域重建。高频rTMS治疗后，观察组有关处理相关输入信息的中枢神经活动数目增加，参与加工的神经元激活数量增多，大脑觉察和处理信息的反应速度提高，且有效资源动员程度增加，进而改善了患者的注意能力，这可能是高频rTMS改善注意功能的神经电生理机制之一。目前临床上一般使用神经心理学量表评定注意功能，Lai等[18]研究发现P300潜伏期反映认知功能减退比神经心理测验量表更敏感，结合本研究结果表明P300可能是神经电活动的敏感标记，可作为评价注意功能的客观电生理指标。

神经影像学及解剖学证实大脑具有可塑性，通过

重组、连接机制来代偿损伤区域的功能[19]。Posner[20]曾提出了3种注意网络,警觉网络主要在脑干觉醒系统以及与持续警惕有关的右半球系统;主要分布于顶叶皮层和颞上回的定向系统和位于正中额叶/前扣带皮层的执行系统。影像学表明三大网络之间既独立又相互作用[21],是动态的控制过程。因脑前额叶与中枢及其他部位有非常广泛的神经联系,接受和综合由脑的各部位传入的、来自机体内外的各种信息,并能及时组织大脑传出冲动,保证中枢神经系统整体的协同[22],因此我们选择前额叶作为刺激位点。本研究结果表明高频rTMS对注意功能有改善作用,机制可能是高频rTMS调节了额叶与其他脑区域的功能连接,进一步影响脑注意网络,实现了皮质功能区域性重建及网络平衡,进而改善了患者的注意功能。

综上所述,本研究采用了随机化、单盲、假对照的研究方法,一定程度上有安慰剂对照作用。研究表明高频rTMS可有效改善卒中后注意障碍患者的注意功能,事件相关电位P300可作为反映其注意功能受损的神经电生理指标。本研究为注意障碍的评定及治疗提供了新思路,但未对患者脑损伤部位进行细致划分,且治疗时间较短,未来应增大样本量,对高频rTMS治疗注意障碍患者的远期疗效进行观察随访。

【参考文献】

[1] 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.

[2] 曲艳吉,卓琳,詹思延. 中国脑卒中后认知障碍流行病学特征的系统评价[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2013,15(12):1294-1301.

[3] 吴毅,杨青. 认知康复治疗脑卒中患者(非空间)注意功能障碍的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019,41(3):234-237.

[4] 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.

[5] Hsu W, Ku Y, Zanto T P, et al. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurobiology of Aging, 2015,36(8):2348-2359.

[6] 董强,郭起浩,罗本燕,等. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2017,12(6):519-531.

[7] 王玉龙,高晓平,张秀花. 康复功能评定学[M]. 第2版. 北京市:人民卫生出版社, 2013: 106-107.

[8] 贾阳娟,韩凝,王美蓉. MoCA与MMSE在急性缺血性卒中后认知障碍评估中的应用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017,26(1):46-50.

[9] Tamez E, Myerson J, Morris L, et al. Assessing executive abilities following acute stroke with the trail making test and digit span[J]. Behavioural neurology, 2011,24(3):177-185.

[10] 赵迎娱,于爱文,王传杰,等. 脑梗死后轻度认知障碍患者的事件相关电位P300波及注意力变化的特点[J]. 中国医科大学学报, 2010,39(8):662-664.

[11] Jaywant A, Barredo J, Ahern D C, et al. Neuropsychological assessment without upper limb involvement: a systematic review of oral versions of the Trail Making Test and Symbol-Digit Modalities Test[J]. Neuropsychological Rehabilitation, 2018,28(7):1055-1077.

[12] Korpelainen J T, Kauhanen M L, Tolonen U, et al. Auditory P300 event related potential in minor ischemic stroke[J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2000,101(3):202-208.

[13] 孙瑞,马艳. 重复经颅磁刺激联合认知功能训练治疗轻度认知功能障碍的疗效观察[J]. 中国康复, 2015,30(5):355-357.

[14] 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.

[15] Rektorova I, Megova S, Bares M, et al. Cognitive functioning after repetitive transcranial m-agnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2005,229-230:157-161.

[16] Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b[J]. Clinical Neurophysiology, 2007,118(10):2128-2148.

[17] 尚淑怡,尤春景. 认知电位P300的应用及研究进展[J]. 中国康复, 2008(02):133-135.

[18] 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.

[19] Cazzoli D, Wurtz P, Müri R M, et al. Interhemispheric balance of overt attention: a theta burst stimulation study[J]. European Journal of Neuroscience, 2009,29(6):1271-1276.

[20] Posner M I, Fan J. Attention following stroke[J]. Neurology, 2013,81(9):782-783.

[21] Mackie M, Van Dam N T, Fan J. Cognitive control and attentional functions[J]. Brain and Cognition, 2013, 82(3):301-312.

[22] Brosnan M B, Arvaneh M, Harty S, et al. Prefrontal Modulation of Visual Processing and S-ustained Attention in Aging, a tDCS-EEG Coregistration Approach[J]. J Cogn Neurosci, 2018, 30(11):1630-1645.