

·临床研究·

## 持续短阵快速脉冲刺激前额叶皮质对视空间注意功能的调控机制\*

徐光青<sup>1</sup> 兰月<sup>2</sup> 赵江莉<sup>1</sup> 陈正宏<sup>1</sup> 黄东锋<sup>1</sup>

### 摘要

**目的:**探讨持续短阵快速脉冲刺激背外侧前额叶皮质对视空间注意功能的调控机制。

**方法:**选取志愿受试者40人参加本实验,男女各半,全部为右利手。采用持续短阵快速脉冲经颅磁刺激(cTBS,TMS)背外侧前额叶皮质(DLPFC)后进行注意网络测试(ANT),所有受试者均按照随机顺序进行真/假刺激左/右侧背外侧前额叶脑区。

**结果:**持续短阵快速脉冲经颅磁刺激施加于前额叶时,不同提示和刺激类型的平均反应时均无明显改变。右侧额叶抑制,警觉和执行功能受损( $P < 0.05$ );左侧额叶抑制,反而出现警觉和执行功能增强( $P < 0.05$ )。

**结论:**背外侧前额叶皮质主要与警觉和执行功能有关,具有明显的右侧半球优势。在双侧大脑半球同源脑区间,视空间注意认知过程存在竞争性抑制。

**关键词** 视空间注意;前额叶;短阵快速脉冲刺激;经颅磁刺激

中图分类号:R741 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2013)-09-0806-05

**Modulatory effects of continuous theta burst stimulation over dorsolateral prefrontal cortex on visuospatial attention/XU Guangqing, LAN Yue, ZHAO Jiangli, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(9): 806—810**

### Abstract

**Objective:** To probe the modulatory effects of continuous theta burst stimulation (cTBS) over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) on visuospatial attention using attention network test (ANT) paradigm in healthy human subjects.

**Method:** ANT was used to test forty healthy subjects after cTBS on the left or right DLPFC. The ANT provided measures for three different components of visual attention: alerting, orienting and executive control.

**Result:** During this task, subjects with real left-DLPFC cTBS showed significant improvement in network effect indices compared with the shams on alerting and conflict, and significant deficit on orienting ( $P < 0.05$ ). Moreover, compared with the sham cTBS condition, the real right-DLPFC cTBS resulted in significant decreases in efficiency of alerting and conflict, and significant increase in orienting index ( $P < 0.05$ ). Furthermore, there were significant differences in alerting, orienting and conflict effect indices between in the real left-DLPFC and in the right-DLPFC.

**Conclusion:** These results suggest that right DLPFC plays a pivotal role in alerting and executive control process. In addition, the present study supports the model of inter-hemispheric rivalry for visuospatial attention.

**Author's address** Dept. of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510080

**Key word** visuospatial attention; prefrontal cortex; theta burst stimulation; transcranial magnetic stimulation

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.09.004

\*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071608)

1 中山大学附属第一医院康复医学科,广州,510080; 2 中山大学附属第三医院康复医学科

作者简介:徐光青,男,副教授,医学博士;收稿日期:2013-03-10

视空间注意(visuospatial attention)作为额顶环路一项重要的神经功能<sup>[1-2]</sup>,包括警觉、定向和执行控制三个功能相对独立的认知成分,但又相互关联,完成对空间位置信息的指向和集中。利用注意网络测试(attention network test, ANT)任务可以快速、有效地测验和评价这三个注意网络成分的功能和效率<sup>[3]</sup>。人类脑功能成像研究发现,作为Where通路的额顶环路主要与确定物体的空间位置关系有关,相关任务激活脑区主要位于背外侧额叶皮质(特别是额眼区)、前扣带回皮质及后顶叶皮质(如顶上小叶)等部位<sup>[4-6]</sup>。然而,这些在正常人群中,采用空间定向任务与神经影像相结合所检测到的脑区激活与视空间注意过程相关,而不能推定这些激活脑区是否是视空间注意活动的必要神经网络节点。如果要探索局部大脑皮质与视空间注意功能的关联性,最好是利用局灶性脑损害模型作为研究对象,然而临床上很难有损害部位、体积和性质等一致性非常好的患者。持续 $\theta$ 爆发式刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS)作为一种新的抑制性重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)模式,可以提供非常有价值的实验性“虚拟损害”模型<sup>[7]</sup>。因此,本研究采用cTBS诱导背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)“虚拟损害”后进行注意网络测试,探讨DLPFC与视空间注意功能的关联性及其调控机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

招募健康受试者40人(年龄:19—23岁;教育时间:14—16年),男女各20人。所招募的受试者均为中山大学本科2—4年级的在校学生,所修专业均为医学,但排除心理学专业。全部受试者均为右利手,视力正常或矫正后正常。

排除标准:有色盲或色弱,有器质性或功能性神经系统疾病,有服用抗精神药物及滥用药物史,以及曾接触过类似的相关实验者。每次试验前均告知受试者并得到很好的休息,能够集中、认真完成各项测试。研究通过了中山大学附属第一医院临床研究伦理委员会的批准,所有受试者在研究前均签署知情同意书。

### 1.2 重复经颅磁刺激干预

**1.2.1 实验仪器:**采用中国武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产的CCY-I型磁刺激器,峰值刺激强度为3T。使用聚焦型“8”字线圈,双线圈最大直径14cm。

**1.2.2 测量运动阈值:**受试者自然放松,坐在舒适的手扶椅上。将刺激线圈置于头顶左侧方约4cm处,肌电记录电极放置在右侧拇短展肌肌腹处记录运动诱发电位。在肌肉休息状态下,由较小强度开始皮质刺激,并逐渐增加刺激强度,直至诱导右侧拇指出现明显的外展活动。然后以每次约0.5—1cm的距离逐渐移动刺激线圈,找出连续5次刺激能够诱发拇短展肌最大运动诱发电位波幅和最短潜伏期的刺激部位(M1区),然后逐渐减小输出强度进行刺激,直到找出连续10次刺激中有至少5次能引发右侧拇短展肌运动,诱发电位至少50 $\mu$ V的最小刺激强度即为运动阈值(motor threshold, MT)。

**1.2.3 刺激方案:**采用刺激强度80%MT的cTBS刺激方案<sup>[7]</sup>,每200ms重复一次,每重复一次连续刺激3个脉冲(刺激频率50Hz),每秒15个脉冲,共600个脉冲,约40s完成刺激。采用国际10/20EEG标准的F3/F4点作为DLPFC刺激位点。线圈采取无框支架固定,受试者取仰卧位,线圈手柄朝向后。真刺激时,刺激线圈与头皮平行(相切)摆放;假刺激时,刺激线圈与头皮垂直(成90°角)摆放。

### 1.3 神经行为学评价

rTMS刺激前和每次刺激后,进行Likert行为学问卷测试<sup>[8]</sup>,评价内容包括:舒适感、疲劳感、焦虑感、心情、刺激感和疼痛感,共6项。每一项均依照Likert评分标准从-3—3分共7个级别,-3分表示不良感觉最强烈,3分表示该项感觉最良好。

### 1.4 注意网络测试

采用ANT范式<sup>[9]</sup>,注视点为屏幕中心处有一个“+”;暗示信号为“-”,按出现的位置以及有无区分4种条件,双重暗示或空间暗示时,暗示信号出现的位置垂直视角为5°;靶刺激为中间位置的箭头,按照靶刺激周围箭头方向一致与否分为3种条件,靶刺激出现的位置垂直视角为1.06°,靶刺激箭头水平长度视角为0.58°,箭头间距视角为0.06°,靶刺激与周围箭头总的水平长度视角为3.27°。每一次试验程

序包括5个事件,第一步屏幕中心呈现注视点“+”(400—1600ms),第二步呈现暗示(100ms),第三步呈现中心的注视点(400ms),第四步靶刺激呈现,当被试者按键反应后靶刺激立即消失,但这段的时间不超过2700ms,第五步屏幕中心呈现注视点,每一个试验程序总时间约4000ms。

实验在安静、暗光的环境中完成,应用E-prime实验软件呈现刺激,包括中心注视点、提示及靶刺激。受试者舒适地坐在刺激屏幕前约65cm。整个实验总计312轮试验,共约30min,包括练习24次,每次对刺激反应后均有是否正确的反馈;正式实验288次,分为3个阶段进行,中间休息5min,对刺激反应后没有反馈,每个模块的刺激为96次(4暗示类型×2靶刺激位置×2靶刺激方向×3箭头类型×2次重复)。

### 1.5 数据分析

对靶刺激反应错误超过20%的实验模块不计入分析,每次错误反应和反应时(reaction time, RT)超过1500ms或少于200ms的数据删除<sup>[9]</sup>。注意网络效率计算:警觉网络效率=无提示条件的RT - 双重提示条件的RT;定向网络效率=中心提示条件的RT - 空间提示条件的RT;执行控制网络效率=方向不一致的靶刺激条件的RT - 方向一致的靶刺激条件的RT。视空间注意网络各成分效率比率=网络效率值/个体总平均RT。通过个体总平均RT的加权处理,网络效率比率更加稳定,能够更好地反映受试者的功能状态。

### 1.6 统计学分析

采用SPSS 17.0进行统计分析,双侧检验。不同提示和靶刺激状态的平均RT和不同注意网络效率及其比率,采用2(刺激位置:左侧DLPFC,右侧DLPFC)×2(刺激类型:真刺激,假刺激)两因素重复测量方差分析(two-way repeated-measure ANOVA)和简单效应分析检验。

## 2 结果

### 2.1 神经行为学评价

没有进行cTBS刺激前和每次刺激后(包括假刺激)的行为学评价结果采用重复测量方差分析,在刺激前和不同刺激状态刺激后之间比较,各项行为学评价均没有显著性差异( $P > 0.05$ )。见表1。

### 2.2 不同提示状态和靶刺激类型平均反应时比较

对于不同提示状态和靶刺激类型下平均反应时,分别进行了2(左侧DLPFC,右侧DLPFC)×2(刺激类型:真刺激,假刺激)重复测量方差分析,显示每一种提示状态(无提示: $F=2.857, P > 0.05$ ;中心提示: $F=0.149, P > 0.05$ ;双重提示: $F=0.00008, P > 0.05$ ;空间提示: $F=1.986, P > 0.05$ )和靶刺激类型(单个靶: $F=0.56, P > 0.05$ ;方向一致靶: $F=1.189, P > 0.05$ ;方向不一致靶: $F=0.004, P > 0.05$ )平均反应时在以上各因素间的交互作用均不显著;每一种提示状态和靶刺激类型的平均反应时,刺激位置和刺激类型主效应均无显著性差异( $P > 0.05$ )。见表2。

### 2.3 注意网络效率及其比率比较

对于注意网络效率及其比率,分别进行了2(左侧DLPFC,右侧DLPFC)×2(刺激类型:真刺激,假刺激)重复测量方差分析,显示各个网络效率(警觉效率: $F=21.121, P < 0.01$ ;定向效率: $F=19.924, P < 0.01$ ;执行控制效率: $F=8.802, P < 0.01$ )及其比率(警觉效率比率: $F=19.983, P < 0.01$ ;定向效率比率: $F=19.122, P < 0.01$ ;执行控制效率比率: $F=9.863, P < 0.01$ )在刺激位置和刺激类型之间存在交互作用。

表1 行为学评价结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

	刺激前	假刺激	左侧额叶刺激	右侧额叶刺激	P值
舒适感	0.98 ± 1.330	0.72 ± 1.485	1.03 ± 1.330	0.75 ± 1.515	0.340
疲劳感	0.63 ± 1.409	0.55 ± 1.518	0.57 ± 1.662	0.70 ± 1.588	0.902
焦虑感	0.55 ± 1.319	0.33 ± 1.457	0.30 ± 1.604	0.50 ± 1.468	0.688
心情	1.10 ± 1.297	0.72 ± 1.396	0.40 ± 1.722	0.88 ± 1.522	0.095
刺激感	0.12 ± 1.436	0.48 ± 1.432	-0.13 ± 1.539	0.18 ± 1.615	0.059
疼痛	-0.10 ± 1.482	0.23 ± 1.441	-0.30 ± 1.667	0.00 ± 1.601	0.364

表2 不同提示状态和靶刺激类型平均反应时比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	无提示	中心提示	双重提示	空间提示	单个靶	方向一致靶	方向不一致靶
左侧假刺激	40	501.50 ± 79.7	460.9 ± 63.4	453.30 ± 72.4	416.80 ± 72.0	434.2 ± 62.2	490.20 ± 71.0	548.1 ± 72.0
右侧假刺激	40	500.63 ± 65.7	452.6 ± 57.6	453.38 ± 62.8	413.35 ± 67.4	431.9 ± 54.4	489.73 ± 67.9	547.9 ± 74.8
左侧真刺激	40	514.60 ± 66.0	464.3 ± 55.0	451.50 ± 48.6	436.60 ± 48.4	445.0 ± 47.7	499.20 ± 62.2	550.8 ± 65.3
右侧真刺激	40	485.70 ± 49.0	450.2 ± 42.3	451.40 ± 49.5	408.30 ± 50.0	431.8 ± 38.3	478.70 ± 54.9	551.8 ± 60.7

进一步简单效应分析表明:①警觉网络:右侧DLPFC-cTBS真刺激后警觉网络效率( $t=3.861, P < 0.01$ )及其比率( $t=3.297, P < 0.01$ )明显降低,而左侧DLPFC-cTBS真刺激后警觉网络效率( $t=3.068, P < 0.01$ )及其比率( $t=3.3, P < 0.01$ )明显增强,并且左侧与右侧真刺激警觉网络效率( $t=4.583, P < 0.01$ )及其比率( $t=4.42, P < 0.01$ )比较,差异也具有显著性意义;②定向网络:右侧DLPFC-cTBS真刺激后定向网络效率( $t=2.484, P < 0.05$ )及其比率( $t=2.73, P < 0.01$ )明显升高,而左侧DLPFC-cTBS真刺激后定向网络效

率( $t=2.676, P < 0.01$ )及其比率( $t=2.742, P < 0.01$ )明显降低,左侧与右侧真刺激后定向网络效率( $t=5.151, P < 0.01$ )及其比率( $t=5.494, P < 0.01$ )比较,差异也具有显著性意义;③执行控制网络:右侧DLPFC-cTBS真刺激后执行功能受损,与假刺激比较,执行网络效率( $t=2.956, P < 0.05$ )及其比率( $t=3.835, P < 0.01$ )差异具有显著性意义;左侧与右侧真刺激后执行网络效率( $t=4.403, P < 0.01$ )及其比率( $t=4.422, P < 0.01$ )比较,差异也具有显著性意义。见表3。

表3 注意网络效率及其比率比较

( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	警觉网络效率	定向网络效率	执行网络效率	警觉网络比率	定向网络比率	执行网络比率
左侧假刺激	40	46.8 ± 28.0	44.1 ± 26.6	57.9 ± 23.0	0.089 ± 0.047	0.088 ± 0.058	0.113 ± 0.047
右侧假刺激	40	50.8 ± 21.1	39.3 ± 21.1	58.1 ± 29.2	0.098 ± 0.038	0.078 ± 0.046	0.112 ± 0.058
左侧真刺激	40	63.1 ± 30.2 <sup>②</sup>	25.1 ± 26.6 <sup>②</sup>	50.4 ± 33.8	0.124 ± 0.055 <sup>②</sup>	0.051 ± 0.053 <sup>②</sup>	0.102 ± 0.070
右侧真刺激	40	34.3 ± 28.9 <sup>②④</sup>	54.1 ± 23.1 <sup>①④</sup>	74.2 ± 27.7 <sup>②④</sup>	0.071 ± 0.058 <sup>②④</sup>	0.112 ± 0.05 <sup>②④</sup>	0.152 ± 0.056 <sup>②④</sup>

与同侧假刺激比较:① $P < 0.05$ ;② $P < 0.01$ ;左/右侧真刺激间比较:③ $P < 0.05$ ;④ $P < 0.01$

### 3 讨论

我们采用cTBS分别对健康受试者的DLPFC施加刺激,然后应用ANT任务测评其视空间注意网络的警觉、定向和执行控制网络效率的改变,发现cTBS所诱导的右侧DLPFC“虚拟损害”出现警觉和执行功能受损;相反,左侧DLPFC接受刺激后表现警觉和执行功能增强,而更有趣的是同时伴有定向功能受损。

DLPFC与视空间注意过程密切相关,临床资料证实DLPFC会造成视空间注意发动和调控障碍,也就是说DLPFC可能主要与视空间主要的执行控制有关。而ANT任务可以同时评价警觉、定向和执行控制功能及其效率,结合神经影像研究结果显示,在解决冲突和执行活动过程中前额皮质—前扣带回皮质环路是承担了非常重要的角色<sup>[6]</sup>,并且越明显的冲突任务诱导的DLPFC激活越明显<sup>[9]</sup>。Knoch等<sup>[10]</sup>在探讨DLPFC在决策任务中的角色的研究中,采用低频rTMS诱导双侧DLPFC区局部皮质“虚拟损害”,发现右侧DLPFC活动被抑制后,表现危险性决策明显增加;而左侧被抑制后与假刺激比较没有差异,提示右侧DLPFC可能是决策活动的重要神经物质基础。然而,目前对于DLPFC在视空间注意活动过程中的角色及其神经机制研究较少,前额叶的多巴胺系统被认为对注意网络中的执行控制功能起着

主导作用<sup>[11]</sup>。我们以前研究发现<sup>[12-13]</sup>,局灶性额叶损害患者执行控制网络效率受损明显,提示执行控制功能相对特定的脑功能区位于额叶。在本研究中,我们在受试者的左侧/右侧DLPFC施加cTBS刺激后进行ANT范式测试显示,cTBS诱导的右侧DLPFC“虚拟损害”出现警觉和执行功能受损,但是对定向功能没有影响;而左侧被抑制并没有出现警觉和执行功能损害,提示右侧额叶可能是执行控制功能的关键脑区,并说明视空间注意认知过程在左右半球显示出不对称性,表现明显的右侧半球(非优势半球)优势。

两侧大脑半球的脑组织结构基本相同,但是功能结构却存在差异。临床资料显示,右侧半球(非优势半球)病变发生视空间忽略比左侧半球(优势半球)病变显著多见且更为严重,提示视空间注意过程是通过两侧大脑半球的额顶网络共同实现的,但是对视空间信息的加工过程并不对称<sup>[14-15]</sup>。在正常情况下,两侧大脑半球对应的皮质功能区还处于一种相互制约的平衡状态。视空间注意过程是否也涉及半球间的相互抑制作用尚不明确,如果这种半球间竞争性抑制的假说存在,不仅可以很好的解释视空间忽略的临床表现,并且对临床康复治疗会非常有帮助。Brighina等<sup>[16]</sup>采用低频rTMS对左侧视空间忽略患者的左顶叶皮质进行干预,发现患者的忽略症

状明显改善,使得这一假说部分地得到了验证。国内有人选取右侧脑梗死伴有空间忽略的患者,采用低频rTMS抑制左侧后顶叶皮质活动,发现低频rTMS治疗组脑梗死患者的视空间忽略症状可以得到有效改善,与常规康复训练组有显著差异<sup>[17]</sup>。我们采用cTBS造成受试者左侧DLPFC“虚拟损害”后,出现警觉和执行功能增强,因为右侧(非优势)半球在视空间注意功能中表现更重要的角色,左侧额叶的“虚拟损害”,反而诱发出右侧额叶皮质功能增强,进一步验证双侧半球间存在竞争性抑制。然而,更让人惊奇的是,左侧DLPFC“虚拟损害”还出现定向功能受损,我们猜测左侧额叶也可能是视空间注意的重要脑区,左侧额顶网络的神经结构中,额叶较顶叶在视空间注意功能中的角色更重要;另外,这也许是TMS具有远隔效应的原因,左侧额叶区的cTBS刺激,可能会导致右侧后顶叶的抑制。

综上,DLPFC主要参与视空间注意过程的发动和调控,同以前的研究一致,右侧DLFPC是视空间注意的关键核心脑区;但是,本研究更重要的发现提示左侧DLPFC在视空间注意活动的调解方面可能承担了更重要的角色。因而,采用cTBS矫正脑损害后左侧DLPFC的异常活动应该可以改善患者的空间忽略症状,提示cTBS应该可以修复皮质—皮质间的竞争平衡而成为一种深具潜力的康复治疗技术。

## 参考文献

- [1] Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1990, 13: 25—42.
- [2] Posner MI, Rothbart MK. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science[J]. *Annu Rev Psychol*, 2007, (58):1—23.
- [3] Fan J, McCandliss BD, Sommer T, et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks[J]. *J Cogn Neurosci*, 2002, 14(3):340—347.
- [4] Sturm W, Willmes K. On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness[J]. *Neuroimage*, 2001, 14(1 Pt 2): S76—84.
- [5] Yantis S, Schwarzbach J, Serences JT, et al. Transient neural activity in human parietal cortex during spatial attention shifts[J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(10):995—1002.
- [6] Fan J, Flombaum JI, McCandliss BD, et al. Cognitive and brain consequences of conflict[J]. *Neuroimage*, 2003, 18(1): 42—57.
- [7] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201—206.
- [8] Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8):e6725.
- [9] Fan J, Fossella J, Sommer T, et al. Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(12):7406—7411.
- [10] Knoch D, Gianotti LR, Pascual-Leone A, et al. Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(24):6469—6472.
- [11] Lidow MS, Wang F, Cao Y, et al. Layer V neurons bear the majority of mRNAs encoding the five distinct dopamine receptor subtypes in the primate prefrontal cortex[J]. *Synapse*, 1998, 28(1):10—20.
- [12] Xu GQ, Lan Y, Huang DF, et al. Visuospatial attention deficit in patients with local brain lesions[J]. *Brain Res*, 2010, (1322):153—159.
- [13] 徐光青,兰月,陈少贞,等.脑额顶网络损害患者视空间注意功能障碍的研究[J].*中华物理医学与康复杂志*,2011,33(2):122—125.
- [14] Siman-Tov T, Mendelsohn A, Schonberg T, et al. Bihemispheric leftward bias in a visuospatial attention-related network[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(42):11271—11278.
- [15] Halligan PW, Fink GR, Marshall JC, et al. Spatial cognition: evidence from visual neglect[J]. *Trends in Cognitive Sciences*, 2003, 7(3):125—133.
- [16] Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, et al. 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 336(2):131—133.
- [17] 宋为群,李永忠,杜博琪,等.低频重复经颅磁刺激治疗视觉空间忽略的临床研究[J].*中国康复医学杂志*,2007,(22):483—486.