

# 高频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍的影响\*

尹明宇<sup>1</sup> 罗 婧<sup>1</sup> 胡昔权<sup>1,3</sup> 冼庆林<sup>2</sup> 黄 丽<sup>1</sup> 张淑娴<sup>1</sup> 艾一楠<sup>1</sup>

## 摘要

**目的:**观察高频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)患者认知功能及日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)的影响。

**方法:**将25例PSCI患者随机分为刺激组(12例)和安慰刺激组(13例)。两组患者均予常规药物治疗及康复训练,刺激组在此基础上予左前额叶背外侧区10Hz rTMS治疗,安慰刺激组予假刺激,共治疗4周。治疗前、治疗2、4周后采用蒙特利尔认知评估量表、维多利亚版Stroop测试、Rivermead行为记忆测验评估患者认知功能,予改良Barthel指数量表评估患者ADL。

**结果:**刺激组患者执行、记忆及整体认知功能在治疗2周及4周后均显著改善( $P<0.05$ ),安慰刺激组患者上述功能在治疗4周后显著改善( $P<0.05$ ),刺激组患者执行功能及总体认知功能提高的幅度显著高于安慰刺激组患者( $P<0.05$ )。两组患者ADL在治疗2周及4周后均显著提高( $P<0.05$ ),刺激组患者提高的幅度显著高于安慰刺激组患者( $P<0.05$ )。

**结论:**高频rTMS治疗可有效改善PSCI患者认知功能及ADL。

**关键词** 高频重复经颅磁刺激;脑卒中;认知障碍;日常生活活动能力

中图分类号:R743.3,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2018)-07-0763-07

Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke cognitive impairment/  
YIN Mingyu, LUO Jing, HU Xiquan, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(7):  
763—769

## Abstract

**Objective:** To explore effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive function and activities of daily living (ADL) of patients with post-stroke cognitive impairment (PSCI).

**Method:** Twenty-five patients with PSCI were randomly divided into rTMS group ( $n=12$ ) and sham rTMS group ( $n=13$ ). Both groups received conventional medicine treatment and rehabilitation training. For rTMS group, 10Hz rTMS was given at the left side of the dorsolateral prefrontal cortex for 4 weeks and for the sham rTMS group, a sham treatment was given. Before treatments, after 2 weeks and 4 weeks of treatments, patients were assessed with Montreal cognitive assessment scale, the Victoria version of the Stroop test and Rivermead behavioral memory test for cognitive function and modified Barthel index rating scale for ADL.

**Result:** The executive function, memory and the general cognitive function were significantly improved after 2 and 4 weeks of treatments( $P<0.05$ ) in the rTMS group and were significantly improved after 4 weeks of treatments in the sham rTMS group ( $P<0.05$ ). The improvement of executive function and the general cognitive function of the rTMS group was significantly higher than that of the sham rTMS group ( $P<0.05$ ). The abilities

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.07.003

\*基金项目:国家自然科学基金项目(81702232);广东省医学科学技术研究基金项目(A2016251)

1 中山大学附属第三医院康复医学科,广州,510630; 2 广东省工伤康复医院颅脑损伤康复科; 3 通讯作者

作者简介:尹明宇,女,硕士研究生; 收稿日期:2018-05-08

of daily living of both groups were significantly increased after 2 and 4 weeks of treatments ( $P<0.05$ ). The improvement of rTMS group was significantly higher than that of the sham rTMS group ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** High frequency rTMS is effective in promoting the cognitive function and the ADL of patients with PSCI.

**Author's address** Department of Rehabilitation, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510630

**Key word** rTMS; stroke; cognitive impairment; ADL

认知障碍是脑卒中后主要的功能障碍之一,其发生率为20%—80%<sup>[1]</sup>。脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)不仅增加患者病死率,影响患者康复进程,亦严重影响患者独立生活及回归社会的能力<sup>[2]</sup>。目前临床上针对PSCI的治疗手段主要包括对已知危险因素的干预和预防、药物治疗和认知功能训练。然而,应用于PSCI的药物主要来源于针对阿尔兹海默病类型的认知障碍,其在PSCI中的疗效及安全性尚未得到确切的证实,而认知功能训练尽管已被多数研究证明其有效性,但存在费时费力、认知障碍患者配合度较差等问题。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种新型无创性的神经电生理刺激技术逐渐应用于临床,其高频模式通过调节突触可塑性产生生长时程增强,提高大脑皮质兴奋性,从而影响局部及远隔区域神经功能,可成为治疗PSCI的新方法<sup>[3-4]</sup>。然而,目前国内外关于高频rTMS治疗PSCI的研究结论各不相同,且其治疗参数、疗效及机制等尚无定论,仍需深入研究<sup>[5-8]</sup>。本文将观察高频rTMS对PSCI患者认知功能及日常生活活动能力(activities of daily living, ADL)的影响,为rTMS治疗PSCI的深入研究和临床应用提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选取2016年10月—2017年12月在中山大学附属第三医院康复科及广东省工伤康复医院颅脑损伤科住院的脑卒中患者25例。符合入选标准的患者统一按照同一随机数字表随机分成刺激组和安慰刺激组。所有入组患者均签署知情同意书。

**1.1.1 入选标准:**①符合1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准的脑卒中患者,均经头颅CT或MRI扫描证实;②首次脑卒中,病程为1—

6个月;③右利手;④年龄30—75岁;⑤存在认知障碍,蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分 $<26$ 分;⑥无严重失语并且能完成认知测试;⑦生命体征稳定,无进展的神经症状;⑧自愿参加并签署知情同意书。

**1.1.2 排除标准:**①非首次卒中;②左额叶完全损伤;③体内有金属植入物、心脏起搏器或颅骨缺损不能进行rTMS治疗等;④既往有脑肿瘤、脑外伤、癫痫病史及癫痫发作风险;⑤卒中前存在认知功能减退;⑥任何神经精神疾病及明显的情感障碍可影响测试结果;⑦任何影响评估及治疗的其他因素。

### 1.2 治疗方法

**1.2.1 基础治疗:**两组患者均给予常规药物治疗(如脑卒中二级预防、营养神经、改善循环及改善认知功能等)及常规康复训练(包括相应的常规认知功能训练)。治疗师根据患者认知功能评估结果,对患者进行针对性的认知功能训练,包括电脑辅助认知功能训练(computer-assisted cognitive rehabilitation, CACR)如使用“六六脑”软件等,具体包括下列部分:注意力训练、执行功能训练、记忆力训练、计算与推理能力训练、视空间结构能力训练、阅读及书写能力训练等,每日1次,每次30min,5d/周,共治疗4周。

**1.2.2 rTMS治疗:**刺激组患者在上述基础上予以rTMS治疗,采用丹麦产经颅磁刺激仪器(Dantec Magpro X100),配套75mm的“8”字形线圈。患者取舒适半卧位,头部尽量避免活动。刺激部位为左侧前额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),按10-20国际脑电记录系统将线圈置于F3点,线圈中心点与患者头皮表面相切,刺激频率为10Hz,刺激强度为80%静息运动阈值(relaxed motor threshold, rMT),刺激时间5s,间隔时间25s,每日刺激20min,共2000脉冲,每日1次,5d/周,共刺激4周<sup>[9]</sup>。

安慰刺激组患者给予假刺激治疗,其方法是刺激时将磁刺激线圈与头皮表面垂直呈 $90^{\circ}$ <sup>[4,10]</sup>,余rTMS参数及治疗时间均与刺激组相同。

测定运动阈值时,将记录电极和参考电极分别贴置于患者健侧第一骨间背侧肌肌腹、肌腱,地线置于同侧手腕部,将磁刺激线圈轻置于患者第一骨间背侧肌对应的大脑运动区并进行单脉冲刺激,观察运动诱发电位同时调节刺激强度,将10次刺激中至少有5次诱发的电位波幅大于 $50\mu\text{V}$ 时的最小刺激强度定为静息运动阈值<sup>[7,9]</sup>。

### 1.3 评估方法

治疗前、治疗2周后及治疗4周后,由1名进行专业培训及考核合格的康复医师分别评估每组患者的认知功能及日常生活活动能力,采用盲法评估。

#### 1.3.1 认知功能评估。

①MoCA量表是临床上用于筛查认知障碍最常用的量表之一,共计30分,受教育年限 $\leq 12$ 年时总分加1分,分数 $\geq 26$ 分认知功能正常。②维多利亚版Stroop测验(Victoria Stroop test, VST)用于评估患者执行功能,是Stroop测试中较为简洁的版本,适合脑部受损不宜做长时间评估的患者。患者要求尽快而正确的读出卡片上印刷内容的颜色,并记录读完每张卡片所需的时间和错误的数目。③Rivermead行为记忆测验(Rivermead behavior memory test, RBMT)用于评估患者日常记忆能力,22—24分为正常,17—21分为轻度损害,10—16分为中度损害,0—9分为重度损害。

**1.3.2 ADL能力评估:**改良Barthel指数(modified Barthel index, MBI)用于评估患者日常生活活动能力,100分为正常, $\geq 60$ 分为生活基本自理,41—59分为中度功能障碍,生活需要帮助,21—40分为重度功能障碍,生活依赖明显, $\leq 20$ 分为生活完全依赖。

#### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计软件包对数据进行统计分析。分别采用 $\chi^2$ 检验和 $t$ 检验进行定性资料和定量

资料的比较,采用两因素重复测量的方差分析进行MoCA、VST、RBMT和MBI量表评分的比较。两因素重复测量的方差分析若满足“球形”检验(Mauchly's test of sphericity),则采用未校正的 $F$ 界值,如果不满足“球形”检验,则采用Greenhouse-Geisser法进行校正。当交互效应具有显著性意义时,进行单独效应分析,采用LSD法进行两两比较,采用Bonferroni校正。 $P<0.05$ ,差值有显著性意义,采用双侧检验。计算Cohen's  $d$ 值表示效应量, $d=0.2$ 、 $d=0.5$ 和 $d=0.8$ 分别对应于小、中、大的效应量<sup>[11]</sup>。具体公式如下,其中刺激组与安慰刺激组样本容量分别为 $n_1, n_2$ ,样本均数分别为 $\bar{x}_1, \bar{x}_2$ ,样本标准差分别为 $s_1, s_2$ , $\sigma_{pooled}$ 为联合标准差。

$$Cohen' d = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sigma_{pooled}}$$

$$\sigma_{pooled} = \left[ \frac{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}{n_1 + n_2} \right]^{1/2}$$

## 2 结果

### 2.1 一般情况

两组患者在治疗期间,均未出现明显的不良反应,仅3位患者在刺激过程诉头皮疼痛,但可以忍受。患者入组期间均未出现因磁刺激而诱发的癫痫、脑出血等症状。

两组患者年龄、性别、病程、受教育程度及卒中性质等数据组间评分结果均无显著性差异( $P>0.05$ ,表1),具有可比性。

### 2.2 rTMS对认知功能的影响

**2.2.1 总体认知功能:**治疗前,两组患者MoCA总分组间评分结果均无显著性差异( $P>0.05$ )。治疗后,刺激组患者MoCA总分在治疗2周后即显著提高( $P<0.05$ ),两组患者MoCA总分在治疗4周后均显著提高( $P<0.05$ ),且治疗4周较2周效果更显著( $P<0.05$ )。两组患者治疗2周及4周后组间评分差异无显著性( $P>0.05$ ,Cohen's  $d_{2w}=0.36$ ,Cohen's  $d_{4w}=0.5$ ),但刺激组患者总分改变的差值均显著大于

表1 入选时两组患者一般资料情况比较

| 组别    | 例数 | 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | 性别(例) |   | 病程( $\bar{x}\pm s$ ,天) | 教育程度( $\bar{x}\pm s$ ,年) | 损伤类型(例) |    |
|-------|----|------------------------|-------|---|------------------------|--------------------------|---------|----|
|       |    |                        | 男     | 女 |                        |                          | 梗死      | 出血 |
| 刺激组   | 12 | 58.58 $\pm$ 11.98      | 11    | 1 | 59.83 $\pm$ 30.59      | 9.54 $\pm$ 3.24          | 10      | 2  |
| 安慰刺激组 | 13 | 60.15 $\pm$ 10.29      | 12    | 1 | 56.15 $\pm$ 23.74      | 8.92 $\pm$ 3.57          | 10      | 3  |

安慰刺激组 ( $P<0.05$ , Cohen's  $d_{2w}=0.73$ , Cohen's  $d_{4w}=0.93$ )。见表2—3。

**2.2.2 执行功能:**治疗前,两组患者VST三组卡片阅读应用时和错误数组间评分结果均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。对于A卡任务,两组患者阅读应用时在治疗4周后均显著降低 ( $P<0.05$ ),错误数在治疗后无明显降低 ( $P>0.05$ );对于B卡任务,刺激组患者阅读应用时在治疗4周后显著降低 ( $P<0.05$ ),较治疗2周效果更显著 ( $P<0.05$ ),错误数在治疗后无明显改变 ( $P>0.05$ ),安慰刺激组两项评分均无明显改变 ( $P>0.05$ );对于C卡任务,刺激组患者阅读应用时及错误数在治疗2周及4周后均显著降低 ( $P<0.05$ ),且治疗4周较2周效果更显著 ( $P<0.05$ ),安慰刺激组患者在治疗4周后其阅读应用时及错误数也显著降低 ( $P<0.05$ )。

两组患者治疗后阅读应用时组间比较差异无显著性意义 ( $P>0.05$ , Cohen's  $d_{2w}$  分别为0.08、0.10、0.15, Cohen's  $d_{4w}$  分别为0.17、0.23、0.25),错误数组间比较差异无显著性意义 ( $P>0.05$ , Cohen's  $d_{2w}$  分别为0.41、0.23、0.32, Cohen's  $d_{4w}$  分别为0.49、0.40、0.55)。两组患者阅读错误数治疗前后差值组间比较差异无显著性意义 ( $P>0.05$ , Cohen's  $d_{2w}$  分别为

0.21、0.04、0.40, Cohen's  $d_{4w}$  分别为0.32、0.15、0.56),但刺激组患者治疗4周后阅读应用时降低的差值显著大于安慰刺激组 ( $P<0.05$ , Cohen's  $d_{2w}$  分别为0.29、0.24、0.38, Cohen's  $d_{4w}$  分别为0.13、0.40、0.59)。见表2、3。

**2.2.3 记忆功能:**治疗前,两组患者RBMT组间评分结果均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者RBMT评分在治疗4周后显著提高 ( $P<0.05$ ),刺激组患者RBMT评分在治疗2周后即显著提高 ( $P<0.05$ )。两组患者治疗后组间评分及评分差值差异无显著性 ( $P>0.05$ , Cohen's  $d_{2w}$  分别为0.68、0.82, Cohen's  $d_{4w}$  分别为0.58、0.69)。见表2、3。

### 2.3 rTMS对ADL的影响

治疗前,两组患者MBI组间评分结果均无显著性差异 ( $P>0.05$ )。治疗后,两组患者MBI评分在治疗2周及4周后均显著提高 ( $P<0.05$ ),且刺激组患者其评分在治疗4周后显著高于治疗2周后 ( $P<0.05$ )。两组患者治疗后组间评分差异无显著性 ( $P>0.05$ , Cohen's  $d_{2w}=0.38$ , Cohen's  $d_{4w}=0.60$ ),但刺激组患者在治疗4周后评分改变的差值显著大于安慰刺激组 ( $P<0.05$ , Cohen's  $d_{2w}=0.41$ , Cohen's  $d_{4w}=0.61$ )。见表2—3。

表2 治疗前、后两组患者认知功能及ADL评定结果比较

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

| 组别        | 例数 | MoCA<br>(分)              | VST(s)                   |                           |                           | VST(错误个数) |           |                         | RBMT<br>(分)             | MBI<br>(分)                |
|-----------|----|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------|-----------|-------------------------|-------------------------|---------------------------|
|           |    |                          | A                        | B                         | C                         | A         | B         | C                       |                         |                           |
| 刺激组       |    |                          |                          |                           |                           |           |           |                         |                         |                           |
| 治疗前       | 12 | 15.17±6.59               | 41.75±14.33              | 64.50±30.07               | 95.33±41.22               | 0.50±0.80 | 1.92±2.43 | 4.83±2.98               | 9.08±4.06               | 47.83±20.60               |
| 治疗2周      | 12 | 18.58±5.66 <sup>①</sup>  | 39.08±12.63              | 59.67±31.21               | 82.00±41.96 <sup>①</sup>  | 0.33±0.78 | 1.25±1.77 | 2.75±2.80 <sup>①</sup>  | 13.25±4.39 <sup>①</sup> | 53.58±18.53 <sup>①</sup>  |
| 治疗4周      | 12 | 20.92±5.05 <sup>①②</sup> | 35.83±10.04 <sup>①</sup> | 49.08±27.57 <sup>①②</sup> | 71.83±39.16 <sup>①②</sup> | 0.25±0.45 | 0.75±0.97 | 1.58±1.78 <sup>①②</sup> | 14.25±4.77 <sup>①</sup> | 61.92±18.46 <sup>①②</sup> |
| 安慰刺激组     |    |                          |                          |                           |                           |           |           |                         |                         |                           |
| 治疗前       | 13 | 14.85±5.39               | 45.31±21.88              | 65.62±36.91               | 96.23±45.30               | 1.23±1.36 | 2.39±2.99 | 5.00±4.36               | 8.54±4.88               | 43.08±18.61               |
| 治疗2周      | 13 | 16.46±5.47               | 40.54±22.04              | 63.31±39.68               | 89.54±42.53               | 0.85±1.57 | 1.77±2.62 | 3.77±3.47               | 10.15±4.74              | 46.92±16.31 <sup>①</sup>  |
| 治疗4周      | 13 | 18.00±5.48 <sup>①②</sup> | 38.46±19.29 <sup>①</sup> | 55.77±30.39               | 87.31±42.82 <sup>①</sup>  | 0.69±1.18 | 1.46±2.30 | 2.92±2.96 <sup>①</sup>  | 11.62±4.37 <sup>①</sup> | 51.00±16.52 <sup>①</sup>  |
| Cohen's d |    |                          |                          |                           |                           |           |           |                         |                         |                           |
| 治疗2周      |    | 0.36                     | 0.08                     | 0.10                      | 0.15                      | 0.41      | 0.23      | 0.32                    | 0.68                    | 0.38                      |
| 治疗4周      |    | 0.5                      | 0.17                     | 0.23                      | 0.25                      | 0.49      | 0.40      | 0.55                    | 0.58                    | 0.60                      |

①与同组治疗前比较,  $P<0.05$ ; ②与同组治疗后2周比较,  $P<0.05$

### 3 讨论

目前国内外观察高频rTMS对PSCI患者的疗效往往仅关注总体认知功能或某认知领域功能改变。因此,本研究较为全面地观察了10Hz rTMS对PSCI患者总体认知功能、执行功能及记忆功能的疗效,并发现上述功能均显著改善,同时我们还发现

10Hz rTMS可以改善PSCI患者ADL。

#### 3.1 高频rTMS对脑卒中患者认知功能的影响

既往研究发现,10Hz rTMS可促进阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)及血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)患者认知功能的恢复<sup>[12-13]</sup>,本实验对PSCI患者采用10Hz rTMS

表3 两组患者各评定指标治疗前、后差值比较

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

| 组别        | 例数 | MoCA<br>(分)            | VST(s)    |             |                          | VST(错误个数) |           |           | RBMT<br>(分) | MBI<br>(分)               |
|-----------|----|------------------------|-----------|-------------|--------------------------|-----------|-----------|-----------|-------------|--------------------------|
|           |    |                        | A         | B           | C                        | A         | B         | C         |             |                          |
| 刺激组       |    |                        |           |             |                          |           |           |           |             |                          |
| 治疗2周      | 12 | 3.42±2.27 <sup>①</sup> | 2.67±8.86 | 4.83±13.95  | 13.33±16.14              | 0.17±0.39 | 0.67±1.37 | 2.08±2.43 | 4.17±3.51   | 5.75±4.73                |
| 治疗4周      | 12 | 5.75±3.11 <sup>①</sup> | 5.92±7.34 | 15.42±15.05 | 23.50±15.91 <sup>①</sup> | 0.25±0.45 | 1.17±1.80 | 3.25±2.42 | 5.17±3.41   | 14.08±10.91 <sup>①</sup> |
| 安慰刺激组     |    |                        |           |             |                          |           |           |           |             |                          |
| 治疗2周      | 13 | 1.62±2.26              | 4.77±5.42 | 2.31±5.59   | 6.69±11.24               | 0.38±1.45 | 0.62±1.26 | 1.23±1.83 | 1.62±2.67   | 3.85±4.58                |
| 治疗4周      | 13 | 3.15±1.63              | 6.85±7.06 | 9.85±12.61  | 8.92±10.31               | 0.54±1.20 | 0.92±1.50 | 2.08±1.71 | 3.08±2.63   | 7.92±8.10                |
| Cohen's d |    |                        |           |             |                          |           |           |           |             |                          |
| 治疗2周      |    | 0.73                   | 0.29      | 0.24        | 0.38                     | 0.21      | 0.04      | 0.40      | 0.82        | 0.41                     |
| 治疗4周      |    | 0.93                   | 0.13      | 0.40        | 0.59                     | 0.32      | 0.15      | 0.56      | 0.69        | 0.61                     |

①与安慰刺激组比较,  $P < 0.05$ ;  $d = 0.2$ 、 $d = 0.5$ 和 $d = 0.8$ 分别对应于小、中、大的效应量。

治疗后,发现患者总体认知功能、执行功能及记忆功能均得到一定程度的改善,且较常规认知功能训练其效果更快、更明显。

一些学者对PSCI患者左侧DLPFC予10Hz rTMS治疗后,发现患者总体认知功能明显改善<sup>[14-15]</sup>,与本研究结果相符。但也有研究认为rTMS对PSCI的改善效果并不突出。Park等<sup>[6]</sup>对20例左侧偏瘫的PSCI患者分别予10Hz rTMS作用于左侧DLPFC和CACR后,发现CACR较rTMS在PSCI的改善中作用更明显。但此研究结论仅针对左侧偏瘫的患者,左侧DLPFC刺激对于治疗右侧大脑损伤未必是最佳的刺激部位,仍需后续研究进行更多参数的选择及验证。还有研究结果提示10Hz rTMS仅对情绪产生调控作用。Kim等<sup>[7]</sup>对18例PSCI患者左侧DLPFC分别予10Hz、1Hz及假刺激之后,发现三组患者认知功能均未见显著提高,仅高频刺激组患者贝克抑郁量表评分结果得到显著改善。此研究结论可能与以下因素有关:研究样本量偏小,无法保证结果的准确性;认知评估量表选择的是首尔电脑版神经心理测试,并不是经典的认知评估量表,其信度、效度均不明确;rTMS刺激的脉冲数及总作用时间偏少,导致其作用效果不明显。综上所述,尽管10Hz作用于左侧DLPFC已成为治疗认知障碍的常用治疗参数,但对PSCI患者总体认知功能的改善作用不尽相同。

执行功能是大脑最高级的认知活动,是控制、整合、组织和维持其他认知功能,实现特定目标的高级认知过程<sup>[16]</sup>。因此,本研究对执行功能进行了专项评估,发现rTMS可促进PSCI患者执行功能的恢复,且VST量表中C任务的改善情况最为明显。这

可能是由于相对于A任务仅需单纯的进行颜色识别以及B任务排除不相关文字对颜色的干扰,执行C任务难度明显增大,排除相关文字对其颜色的干扰,最能体现执行功能中抑制性控制及定势转换的能力<sup>[17]</sup>。Rektorova等<sup>[5]</sup>通过对7例脑血管病存在认知障碍的患者左侧DLPFC予10Hz rTMS刺激后,也发现其Stroop测试、数字符号分测试结果明显提升,执行功能得到改善,与我们的结论相符。但他们的研究仅纳入了7例受试者,且未对整体认知水平进行评估,其执行功能的改善是否影响整体认知水平不得而知。国内学者刘远文等<sup>[18]</sup>通过评定其他几种常见的执行功能评定量表,即威斯康星卡片分类测验、数字符号测验和数字广度测验,也验证了10Hz rTMS作用于左侧DLPFC对PSCI患者执行功能的改善作用。综上所述,10Hz rTMS作用于左侧DLPFC对PSCI患者执行功能改善的作用是较为肯定的,其可能与DLPFC是执行控制网络中最为重要的节点有关<sup>[19]</sup>,因此,此位点的兴奋可能通过调节其执行控制网络的功能增强从而促进患者认知功能的恢复。

记忆障碍也是卒中后较为常见的功能障碍,一项5年的研究显示,记忆功能障碍是非痴呆型血管性认知障碍发展为痴呆的一项重要指标<sup>[20]</sup>。因此本研究也对患者较为重视的行为记忆功能进行了专项评估,结果显示rTMS对PSCI患者行为记忆改善效果的效应量均处于中、上等水平,对实际临床价值有一定的指导意义。何予工等<sup>[21]</sup>予PSCI患者10Hz rTMS治疗后,发现MoCA量表中延迟回忆部分评分显著提高,支持我们的观点,但他们未进行记忆功能的专项评定,内容不够具体全面。同样使用RB-

MT量表进行记忆功能测试, Lu等<sup>[8]</sup>则采用低频rTMS治疗,也得到了肯定的疗效。作者进一步分析其原因,但未能发现与认知功能改善直接相关的可能依据。近年来有学者发现,采用rTMS刺激海马区,可通过调节皮质-海马网络的功能连接从而改善患者的记忆功能<sup>[22]</sup>,为rTMS改善PSCI患者记忆功能提供了可能的理论依据及研究方法,但未来仍需对其机制进行更深入的研究。

虽然目前许多研究已证实rTMS可以改善PSCI患者认知功能,但其具体机制尚不明确。既往的研究认为,rTMS改善PSCI的可能机制有:改善刺激区域及其相互作用脑区的血流量<sup>[23]</sup>;改善脑细胞葡萄糖代谢<sup>[24]</sup>;促进脑白质修复及生长,修复认知相关环路连接<sup>[25-26]</sup>;调节钙通道,轻钙超载对细胞的损害<sup>[27]</sup>;调节N-甲基-D-天冬氨酸受体1(NMDAR1)和B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)蛋白等的表达,增强突触可塑性<sup>[28]</sup>;调节认知相关的神经网络功能连接等<sup>[22,29]</sup>。未来仍需进一步的深入研究以明确其作用机制。

### 3.2 高频rTMS对脑卒中患者ADL的影响

PSCI会导致ADL的下降<sup>[30]</sup>,早期的认知功能甚至可以作为远期功能恢复及ADL的独立预测指标<sup>[31]</sup>。McKinney等<sup>[32]</sup>指出,PSCI患者应该以降低功能活动的损害为康复目标。因此,认知功能的改善最终应体现在ADL的提高上。国外学者Oh等<sup>[33]</sup>发现42例PSCI患者经过4周认知功能训练后认知功能的改善有利于ADL的提高。国内学者<sup>[21,34]</sup>发现PSCI患者予rTMS治疗后认知功能及ADL均得到显著改善,与我们的研究结果相符。

rTMS促进PSCI患者ADL的恢复,往往与其促进认知功能的改善密切相关。脑卒中后ADL的提高往往需要进行运动再学习,涉及多项认知功能的参与,例如执行功能,包括任务完成的计划、组织、推理及整合等。认知功能好的患者其自我监控能力及参与康复训练的积极性也相对较好。此外,认知障碍患者的大脑神经网络连接往往受损,随着认知功能的改善,其网络连通性不断修复,对提高患者运动功能及ADL的康复也起着重要作用。

综上所述,高频rTMS治疗可以有效促进PSCI患者认知功能及ADL的恢复。但本研究还存在下列不足之处:①治疗后两组患者认知功能组间评分

差异不显著。通过计算Cohen's *d*值,我们发现MoCA、VST中C任务及RBMT评分的效应量处于中等及以上水平,提示相对于常规认知功能训练,rTMS治疗对认知功能产生的作用效应较大,具有实用价值,而未出现显著性差异可能与其样本量较小有关<sup>[11,35]</sup>,未来可通过增加样本量得到显著的差异;②由于不具备导航定位系统,因此rTMS定位欠精准,也可能是影响其结果的另一因素;③由于受实验条件限制,未能进行远期随访,其长期疗效需在后续研究中不断完善;④本实验未对rTMS治疗PSCI的机制进行深入探讨,未来还需采用脑功能成像等方法进行进一步的研究,为此提供理论依据。

### 参考文献

- [1] Sun JH, Tan L, Yu JT. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management [J]. *Ann Transl Med*, 2014, 2(8): 80—95.
- [2] Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, et al. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(9): 1288—1294.
- [3] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research [J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(12): 2008—2039.
- [4] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11): 2150—2206.
- [5] Rektorova I, Megova S, Bares M, et al. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients [J]. *J Neurol Sci*, 2005, 229—230: 157—161.
- [6] Park IS, Yoon JG. The effect of computer-assisted cognitive rehabilitation and repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function for stroke patients [J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27(3): 773—776.
- [7] Kim BR, Kim DY, Chun MH, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition and mood in stroke patients: a double-blind, sham-controlled trial [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89(5): 362—368.
- [8] Lu H, Zhang T, Wen M, et al. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysmnnesia and the role of BDNF Val66Met SNP [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 761—768.
- [9] Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency

- quency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review [J]. *J Neural Transm*, 2010, 117(1): 105—122.
- [10] Kirton A, Andersen J, Herrero M, et al. Brain stimulation and constraint for perinatal stroke hemiparesis: The PLASTIC CHAMPS Trial [J]. *Neurology*, 2016, 86(18): 1659—1667.
- [11] Snyder P, Lawson S. Evaluating results using corrected and uncorrected effect size estimates [J]. *J Exp Educ*, 1993, 61(4): 334—349.
- [12] Pennisi G, Ferri R, Cantone M, et al. A review of transcranial magnetic stimulation in vascular dementia [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31(1): 71—80.
- [13] Gonsalvez I, Baror R, Fried P, et al. Therapeutic noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2017, 14(4): 362—376.
- [14] 扈罗曼, 朱其秀, 刘云霞, 等. 重复经颅磁刺激联合康复训练治疗非痴呆型血管性认知障碍的疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38(4): 278—282.
- [15] 李亚梅, 徐丽, 杨艳, 等. 重复经颅磁刺激对脑梗死后轻度认知功能障碍的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2015, 37(10): 739—742.
- [16] Diamond A. Executive functions [J]. *Annu Rev Psychol*, 2013, 64: 135—168.
- [17] Bayard S, Erkes J, Moroni C. Victoria Stroop Test: normative data in a sample group of older people and the study of their clinical applications in the assessment of inhibition in Alzheimer's disease [J]. *Arch Clin Neuropsychol*, 2011, 26(7): 653—661.
- [18] 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.
- [19] Schmahmann JD, Pascual-Leone A, Chen AC, et al. Causal interactions between fronto-parietal central executive and default-mode networks in humans [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(49): 19944—19949.
- [20] Ingles JL, Boulton DC, Fisk JD, et al. Preclinical vascular cognitive impairment and Alzheimer disease: neuropsychological test performance 5 years before diagnosis [J]. *Stroke*, 2007, 38(4): 1148—1153.
- [21] 何予工, 周青. 重复经颅磁刺激对非痴呆型血管性认知功能障碍的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2017, 39(6): 464—466.
- [22] Wang JX, Voss JL. Long-lasting enhancements of memory and hippocampal-cortical functional connectivity following multiple-day targeted noninvasive stimulation [J]. *Hippocampus*, 2015, 25(8): 877—883.
- [23] Pecuch PW, Evers S, Folkerts HW, et al. The cerebral hemodynamics of repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2000, 250(6): 320—324.
- [24] Feng HL, Yan L, Cui LY. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on adenosine triphosphate content and microtubule associated protein-2 expression after cerebral ischemia-reperfusion injury in rat brain [J]. *Chin Med J*, 2008, 121(14): 1307—1312.
- [25] 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.
- [26] Lu H, Wu H, Cheng H, et al. Improvement of white matter and functional connectivity abnormalities by repetitive transcranial magnetic stimulation in crossed aphasia in dextral [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(10): 3659—3668.
- [27] Wang HL, Xian XH, Wang YY, et al. Chronic high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves age-related cognitive impairment in parallel with alterations in neuronal excitability and the voltage-dependent  $Ca^{2+}$  current in female mice [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2015, 118: 1—7.
- [28] Yang HY, Liu Y, Xie JC, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on synaptic plasticity and apoptosis in vascular dementia rats [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 281: 149—155.
- [29] Bilek E, Schafer A, Ochs E, et al. Application of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the DLPFC alters human prefrontal-hippocampal functional interaction [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(16): 7050—7056.
- [30] Hoffmann T, Bennett S, Koh CL, et al. A systematic review of cognitive interventions to improve functional ability in people who have cognitive impairment following stroke [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2010, 17(2): 99—107.
- [31] Wagle J, Farmer L, Flekkoy K, et al. Early post-stroke cognition in stroke rehabilitation patients predicts functional outcome at 13 months [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2011, 31(5): 379—387.
- [32] McKinney M, Blake H, Treece KA, et al. Evaluation of cognitive assessment in stroke rehabilitation [J]. *Clin Rehabil*, 2002, 16(2): 129—136.
- [33] Oh EY, Jung MS. Effects of a cognitive training program on cognitive function and activities of daily living in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Korean Acad Nurs*, 2017, 47(1): 1—13.
- [34] 陈慧娟, 丛双, 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.
- [35] 郑昊敏, 温忠麟, 吴艳. 心理学常用效应量的选用与分析 [J]. *心理科学进展*, 2011, 19(12): 1868—1878.