

·临床研究·

高压氧联合重复经颅磁刺激治疗脑梗死患者认知功能的疗效观察*

段小东¹ 胥方元¹ 胥泽华¹ 杨仕彬¹ 黄娟¹ 李涛¹

摘要

目的:观察高压氧(HBO)联合重复经颅磁刺激(rTMS)治疗对脑梗死后患者认知功能的改善情况。

方法:采用随机数字表法随机将90例脑梗死患者分为治疗组和对照组,每组45例。两组患者均给予常规治疗(常规药物治疗及认知功能训练),对照组患者在常规治疗基础上给予rTMS治疗,治疗组患者在常规治疗基础上给予HBO和rTMS联合治疗。两组患者均于治疗前和治疗4周后分别采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)进行认知功能评估,同时检测事件相关电位(P300)潜伏期及波幅改善情况。

结果:治疗前两组患者的MoCA评分及P300潜伏期及波幅组间差异均无显著性意义($P>0.05$);治疗后,两组患者MoCA评分较组内治疗前均明显改善($P<0.05$),除语言项目外,治疗组的MoCA评分显著高于对照组,差异具有显著性意义($P<0.05$)。两组治疗后P300潜伏期及波幅均显著优于对照组水平,差异均具有显著性意义($P<0.05$)。

结论:HBO联合rTMS治疗比单独rTMS治疗脑梗死患者的认知障碍效果更显著,该疗法值得临床推广。

关键词 高压氧;重复经颅磁刺激;脑梗死;认知障碍

中图分类号:R743.3, R459.6 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2018)-10-1168-05

Effects of hyperbaric oxygen combine with repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on the cognitive ability in patients with cognitive impairment after ischemic stroke/DUAN Xiaodong, XU Fang-yuan, XU Zehua, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(10): 1168—1172

Abstract

Objective: To explore the effects of hyperbaric oxygen (HBO) combine with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment on the cognitive ability in patients with cognitive impairment after ischemic stroke.

Method: Ninety patients with cerebral infarction were randomly divided into treatment group (45 cases) and control group (45 cases). Both groups were given conventional treatment (drug therapy and cognitive function training). Control group was treated by TMS on the basis of conventional therapy, while treatment group was treated by HBO combined with TMS on the basis of conventional therapy. All treatment lasted for 4 weeks. Pre-treatment and post-treatment Montreal Cognitive Assessment (MoCA) scores and auditory P300 were compared between the two groups.

Result: There was no significant difference in MOCA score, P300 latency and wave amplitude between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the MoCA scores of the two groups were significantly improved compared with those before treatment($P<0.05$). Except language items, MoCA score of treatment group was significantly higher than that of the control group with statistically significant difference($P<0.05$). After treatment, the P300 latency and amplitude in the treatment group were significantly higher than those in the control group($P<$

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.10.007

*基金项目:四川省卫生计生委科研课题(2016PJ564)

1 西南医科大学附属医院康复医学科,泸州,646000

作者简介:段小东,女,硕士,主治医师;收稿日期:2017-12-08

0.05)。

Conclusion: The HBO combined with rTMS therapy has better curative effect than the rTMS alone when treat patients with cerebral infarction. This therapy is worthy of clinical application.

Author's address Department of Rehabilitation, The Affiliated Hospital to Southwest Medical University, Lu-zhou, 646000

Key word hyperbaric oxygen; repetitive transcranial magnetic stimulation; cerebral infarction; cognitive disorder

认知功能障碍是脑卒中后常见并发症之一^[1],严重影响患者全面康复和预后^[2]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无创电生理技术,通过刺激大脑皮质可引起局部或远隔部位神经元兴奋性改变,达到兴奋或抑制局部大脑皮质功能等目的,目前在神经康复领域中的应用日趋广泛^[3]。高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗能增加血氧浓度及氧分压,缓解缺血、缺氧后脑功能损伤及代谢障碍程度,使濒死脑组织得以存活,对神经细胞功能恢复具有显著作用。近年来HBO在脑梗死中应用及疗效逐渐引起关注^[4],但目前对脑梗死认知功能方面的研究很少。基于上述背景,本研究采用HBO联合rTMS治疗脑梗死后存在认知功能的患者,并对患者进行蒙特利尔认知评价量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)和P300检测,观察脑梗死患者的认知功能恢复情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年6月—2017年9月,在我院康复医学科住院的脑梗死患者90例作为研究对象。纳入标准:①首次发病,符合2010年《中国急性缺血性脑卒中诊疗指南》中“脑梗死”的诊断标准^[5],并经头颅MRI或CT检查证实;②病情稳定,神志清楚,查体合作,发病前均无明显认知障碍,采用MoCA评分<26分;③病程在1—3个月;④年龄为45—75岁;⑤血压控制在150/90mmHg以下;⑥患者或其家属对本研究知情同意并签署相关文件,本研究同时获

得我院医学伦理委员会批准。

排除标准:①病情恶化,出现新的脑梗死灶或大面积脑梗死灶;②既往有癫痫、癫痫家族史、脑出病史或严重的心、肺等重要脏器功能衰竭者;③体内有心脏支架、起搏器等金属植入物;④有严重视力、认知或交流障碍而不能配合检查及治疗者;⑤长期服用精神类药物的患者。

采用随机数字表法分为治疗组45例和对照组45例,两组患者性别、年龄、病程等一般资料情况见表1,表中数据经统计学分析,组间比较采用两独立样本 t 检验,治疗前组间差异均无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者均给予常规治疗,包括药物治疗+认知训练(两组治疗相同)。对照组在此基础上加rTMS治疗,治疗组在此基础上加rTMS治疗和HBO联合治疗。

1.2.1 常规药物治疗:针对患者的基础疾病,分别行营养神经、改善循环、降压、控糖、调脂、抗血小板聚集等药物治疗。

1.2.2 认知功能训练:①记忆训练:包括照片辨认、图片序列回忆、看视频复述内容等;②注意力训练:包括视觉追踪和电脑游戏训练;③定向力训练:参观简易房间后提问屋内摆设的相关位置;④视知觉、空间知觉训练:包括拼图游戏、“走迷宫”游戏、识别物件等;⑤判断推理能力训练:电脑游戏训练;⑥执行能力训练:包括折纸、手工制作、解绳结,以及设置日常活动让患者独立完成等。上述训练每次共30min,1次/d,每周训练5d,共治疗4周。治疗有专

表1 两组患者一般资料情况比较

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

组别	例数	性别(例)		脑梗死侧别(例)			平均病程(d)	平均年龄(年)	受教育程度(年)	MoCA评分(分)
		男	女	左侧	右侧	双侧				
对照组	45	26	19	28	12	5	42.3±4.6	55.8±6.7	9.1±3.6	17.43±2.97
治疗组	45	23	22	29	9	7	44.6±5.8	58.3±6.2	8.8±4.1	17.16±3.12

门的康复作业治疗师完成。

1.2.3 rTMS治疗:采用丹麦维迪公司生产的Mag-ProR30型TMS机器,该磁刺激仪器输出的最大刺激功率为4.2T,最大刺激频率60Hz,选用MCF-B65静态液冷8字蝶型线圈。患者取舒适半卧位,全身放松,治疗过程中尽量避免活动头部,将8字蝶型线圈拍与患者颅骨表面相切给予rTMs刺激,刺激部位为左侧前额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)^[6],刺激频率5Hz,刺激强度为80%运动阈值,刺激时间2s,间隔时间25s,每次连续治疗20min,每日1次,每周治疗5d,共治疗4周。治疗时由康复科医师负责监控治疗过程中有无不良反应。

1.2.4 高压氧治疗:采用国产烟台冰轮生产的全电脑控制三舱七门式大型35人医用高压氧空气舱群,治疗压力为0.2MPa,加压及减压时间均为20min,待舱内压力稳定后患者戴面罩吸纯氧60min,中间休息10min改吸舱内空气,每次高压氧治疗共持续110min,每日1次,每周治疗5d,共治疗4周。

1.3 观察指标

两组患者均于治疗前和治疗4周后由经专业培训并考核通过的康复医师采用盲法进行神经心理评定和听觉事件相关电位P300检测。

神经心理学检查:采用蒙特利尔认知评价量表来进行评定,记录视空间/执行、命名、记忆、注意力、语言、抽象能力和定向力的得分和总分。神经心理评定:MOCA总分为30分,评定分7个方面:视空间/执行(5分)、命名(3分)、记忆(5分)、注意力(6分)、语言(3分)、抽象能力(2分)和定向力(6分),共计30分,正常值为 ≥ 26 分,如果受教育年限 ≤ 12 年则在测试结果上加1分,用于校正受教育程度所引起的偏倚,得分越高表明患者认知功能越好。

听觉事件相关电位检测P300:P300检测在我院神经内科神经电生理室进行。应用肌电一诱发电位仪(KeyPoint型,Dantec公司,丹麦)的听觉Oddball程序。在安静的屏蔽室内进行P300电位测定,受试者采用仰卧位,保持清醒状态及精神集中,全身肌肉放松。实验采用Oddball模式,通过耳机以纯音“听觉靶—非靶刺激序列”刺激受试者双耳,声强85dB,刺激频率0.75Hz,刺激波宽50ms。靶刺激为2000Hz的高频短音,以20%的概率随机出现;非靶

刺激为1000Hz的低频短音,以80%的概率随机出现,要求患者在靶刺激出现后500ms的有效反应时间内作出按键反应,刺激系统自动记录反应时间以及反应按键的正误。计算机自动分析记录的P300的潜伏期和波幅。

1.4 统计学分析

采用SPSS 18.0软件包进行统计分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用两独立样本 t 检验,组内前后比较采用配对 t 检验。

2 结果

2.1 两组治疗前后MoCA量表各项评分比较

两组患者治疗前MoCA量表各项评分比较,差异无显著性意义($P > 0.05$)。两组治疗后MoCA量表各项评分与同组治疗前比较,差异均具有显著性意义($P < 0.05$)。治疗组经4周治疗后MoCA量表各项评分与对照组比较,差异均具有显著性意义($P < 0.05$)。见表2。

2.2 两组治疗前后P300检测情况比较

两组治疗前P300潜伏期与波幅比较,差异均无显著性意义($P > 0.05$)。两组治疗后P300潜伏期、波幅与同组治疗前比较,差异均具有显著性意义($P < 0.01$)。治疗组治疗后P300潜伏期、波幅与对照组比较,差异均具有显著性意义($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组治疗前后MoCA量表各项评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

项目	对照组(n=45)		治疗组(n=45)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
视空间/执行能力	3.11 $\pm$ 1.51	4.51 $\pm$ 1.34 ^①	2.78 $\pm$ 1.81	4.92 $\pm$ 1.38 ^②
命名	2.05 $\pm$ 0.72	2.51 $\pm$ 0.75 ^①	1.96 $\pm$ 0.52	2.82 $\pm$ 1.18 ^②
注意力	3.62 $\pm$ 1.63	5.28 $\pm$ 1.21 ^①	3.48 $\pm$ 1.62	5.87 $\pm$ 2.12 ^②
语言	1.65 $\pm$ 0.36	1.91 $\pm$ 0.82 ^①	1.58 $\pm$ 0.71	1.97 $\pm$ 0.76 ^①
抽象能力	0.95 $\pm$ 0.52	1.68 $\pm$ 0.61 ^①	0.92 $\pm$ 0.62	1.81 $\pm$ 0.53 ^②
延迟记忆	1.84 $\pm$ 0.42	3.52 $\pm$ 1.01 ^①	2.12 $\pm$ 0.98	4.32 $\pm$ 1.18 ^②
定向力	4.31 $\pm$ 1.61	5.12 $\pm$ 1.98 ^①	4.32 $\pm$ 1.24	5.86 $\pm$ 1.71 ^②
总分	17.43 $\pm$ 2.97	24.53 $\pm$ 3.62 ^①	17.16 $\pm$ 3.12	27.52 $\pm$ 4.73 ^②

与同组治疗前比较:① $P < 0.05$;与对照组治疗4周后比较:② $P < 0.05$

表3 两组治疗前后P300检测情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	例数	潜伏期(ms)		波幅(μ V)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	45	391.67 $\pm$ 14.38	375.18 $\pm$ 11.57 ^①	5.48 $\pm$ 1.08	6.58 $\pm$ 2.12 ^①
治疗组	45	394.30 $\pm$ 11.52	355.52 $\pm$ 14.03 ^②	5.25 $\pm$ 1.25	9.28 $\pm$ 1.69 ^②

与同组治疗前比较:① $P < 0.05$;与对照组治疗4周后比较:② $P < 0.05$

3 讨论

脑梗死患者常出现记忆力、空间结构、计算力、注意力、定向力等多个认知领域功能障碍,严重影响患者的日常生活能力^[7]。目前临床针对脑梗死患者认知功能恢复的治疗手段较多,如认知功能训练、针灸、经颅电刺激等,但尚缺乏特效治疗方法,本研究将两种有效的治疗结合起来进行研究,发现HBO联合rTMS治疗比单一的rTMS治疗能更好地改善脑梗死患者的认知功能。

TMS作为一种有效且无创性电生理技术,是一种安全、有效的物理治疗方法,其凭借无创、无痛等治疗优势,被广泛应用于脑梗死康复治疗中,通过诱导中枢神经系统的可塑性变化,将磁信号无衰减的刺激到大脑神经中枢,利用磁场改善血液粘度与微循环,促进血液循环,减少海马区炎症因子的释放,对血管性因素引起的认知障碍有显著的疗效^[8]。TMS在临床的治疗应用一般使用三种模式:单脉冲模式、双脉冲模式和重复性模式(rTMS),有研究证实rTMS刺激脑梗死患者左前额皮质背外侧区能明显改善患者的认知功能^[9],因此本研究采用rTMS。rTMS有关的安全性研究提示,在rTMS安全指导所推荐的治疗参数范围内操作基本是安全的^[10],研究^[11]发现高频率rTMS刺激治疗能改善受损神经功能,治疗机制可能与提高神经再生和活化BDNF/TrkB信号通路有关,也可促进突触素、N-甲基-D-天冬氨酸受体1的表达和神经递质如多巴胺、乙酰胆碱的释放,增加突触的传递效能,调节神经递质的代谢,从而改善神经功能,促进认知功能的康复^[12]。本研究采用较为安全的5Hz对脑梗死后认知功能障碍的患者进行rTMS治疗,发现治疗后患者MoCA评分、P300均较治疗前有明显改善,表明该治疗频率是安全有效的。HBO治疗是通过让患者处于高压环境中吸纯氧或高浓度氧以达到疾病治疗目的,HBO能通过多个环节对脑组织缺血性损伤发挥治疗作用,HBO能提高机体血氧张力,增加氧弥散距离,促使组织氧含量增加,能有效地缓解脑组织缺血、缺氧程度。大量基础研究发现HBO治疗能缩小局灶性或全脑缺血模型脑梗死面积,能显著增加机体对氧的摄取和利用,改善神经功能缺损程度^[13],HBO治疗能改善神经行为功能,尤其是认知功

能^[14-15]。Rahav研究发现HBO治疗能有效地改善脑卒中患者的记忆损害^[16]。近年来HBO治疗在脑梗死康复治疗中越来越受到关注,本研究通过对45例脑梗死后存在认知功能的患者进行4周的HBO治疗,治疗后发现脑梗死患者的MoCA各项评分及P300潜伏期明显缩短,P300波幅明显升高,研究表明HBO治疗能改善脑梗死患者的认知功能,但发现治疗后的MoCA评分中语言项高压氧联合rTMS治疗与rTMS单独治疗的疗效相比较没有明显的差异,其机制还待进一步研究。

MoCA认知测试范围涵盖广,弥补了简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评价执行功能、视空间和抽象推理认知域的不足,加大了注意力和延迟记忆的难度,具有重复性好,特异性强等优点,并易于临床操作,在临床上得到广泛应用。事件相关电位是近年来检测大脑认知功能的一项电生理技术,是人脑接受特定刺激后产生的电位变化,目前临床应用最多的是P300电位。P300可有效、准确、及时地反映早期血管性认知功能障碍,常用来作为脑卒中患者的认知障碍的疗效评估。P300主要起源于额部皮质联合区及颞枕交界区的皮质联合区,并受到皮质下一些重要的核团如前脑基底部的Meynert核及蓝斑核等调控^[17]。P300潜伏期主要反映大脑对刺激进行辨认识别、处理的速度,波幅则主要反映人脑对外界信息的感知能力及信息加工时有效动用大脑资源的程度^[18-19]。P300潜伏期和波幅的改变程度与认知功能的损害程度相平行,即患者的认知功能损害程度越大P300潜伏期延长,波幅降低^[20],P300潜伏期缩短、波幅提高多提示受试者认知功能改善^[21]。本研究发现经HBO和rTMS联合治疗后,治疗组的P300潜伏期明显缩短、波幅升高,患者的认知功能障碍也得到明显改善。P300与MoCA评估量表相结合对脑卒中后认知功能进行评价,能更好地提高疗效的客观性与准确性,使评价更具有可信性。

综上所述,本研究发现HBO联合rTMS治疗脑梗死后存在认知功能的患者比单独rTMS治疗更能改善脑梗死患者的认知功能障碍,该疗法值得临床推广和应用,但高压氧与rTMS治疗的最佳时机及rTMS最佳频率选择等方面,还需要进一步探讨研究。

参考文献

- [1] Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ, et al. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study[J]. *Stroke*, 2010, 41(6):1290—1293.
- [2] Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, et al. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients[J]. *Stroke*, 2011, 42(4):883—888.
- [3] 廖亮华,黄东,江兴妹,等.高频与低频重复经颅电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*,2017,1(39):3956—3958.
- [4] Chen D, Huang X, Gan H, et al. Efficacy of alogliptin combined with motor imagery under hyperbaric oxygen in diabetic nephropathy with silent cerebral infarction[J]. *Biomed Rep*, 2017, 7(5):407—415.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊疗指南2010[J]. *中华神经科杂志*,2010,43(12):146—153.
- [6] Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance: a TMS-EEG study[J]. *Cortex*, 2015, 64(1):68—77.
- [7] Tu Q, Ding B, Yang X, et al. The current situation on vascular cognitive impairment after ischemic stroke in Changsha [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2014, 58(2):236—247.
- [8] 方旭明,漆伟男,张安妮,等.经颅电刺激对血管性痴呆大鼠认知功能的改善作用及机制探讨[J]. *神经损伤与功能重建*,2016,11(5):381—384.
- [9] 李亚梅,徐丽,杨艳,等.重复经颅电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.
- [10] Demirtas-Tatlidede A, Alonso-Alonso M, Shetty RP, et al. Long-term effects of contralesional rTMS in severe stroke: safety, cortical excitability, and relationship with transcallosal motor fibers[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2015, 36(1):51—59.
- [11] Luo J, Zheng H, Zhang L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):E455.
- [12] Hellmann J, Jüttner R, Roth C, et al. Repetitive magnetic stimulation of human-derived neuron-like cells activates cAMP-CREB pathway[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262(1):87—91.
- [13] Sun L, Marti HH, Veltkamp R. Hyperbaric oxygen reduces tissue hypoxia and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in focal cerebral ischemia[J]. *Stroke*, 2008, 39(3):1000—1006.
- [14] Liu XH, Yan H, Xu M, et al. Hyperbaric oxygenation reduces long-term brain injury and ameliorates behavioral function by suppression of apoptosis in a rat model of neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Neurochem Int*, 2013, 62(7):922—930.
- [15] 刘颖,张淑珍,朱晓红,等.高压氧治疗对创伤性脑损伤大鼠认知功能的影响[J]. *中国康复医学杂志*,2017,32(11):1214—1219.
- [16] Boussi-Gross R, Golan H, Volkov O, et al. Improvement of memory impairments in poststroke patients by hyperbaric oxygen therapy[J]. *Neuropsychology*, 2014, 29(4):610—621.
- [17] Sabeti M, Moradi E, Katebi S. Analysis of neural sources of p300 event-related potential in normal and schizophrenic participants[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2011, (696):589—597.
- [18] Kimiskidis VK, Papaliagkas VT. Event-related potentials for the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Expert Opin Med Diagn*, 2012, 6(1):15—26.
- [19] Xie DL, Zhu LF, Liu HY, et al. Application of P300 in scalp acupuncture for cognitive disorder due to cerebral infarction[J]. *Acupunct Tuina Sci*,2012,10(1):26—28.
- [20] Suzuki M, Hoshiyama M. Difference in P300 response between hemi-field visual stimulation[J]. *Neurol Sci*, 2011, 32(4):603—608.
- [21] Chang YS, Chen HL, Hsu CY, et al. Parallel improvement of cognitive functions and P300 latency following donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease: a case-control study[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2014, 31(1):81—85.