

经颅直流电刺激左侧背外侧前额叶改善卒中后血管性认知功能障碍的临床观察*

曾雅琴¹ 张利¹ 梁丰¹ 程瑞动¹ 田亮¹ 朱根应¹ 叶祥明^{1,2}

摘要

目的:探究经颅直流电刺激(tDCS)左侧背外侧前额叶改善卒中后患者认知功能的影响,并进一步分析tDCS改善认知功能的可能机制。

方法:将30例卒中后血管性认知功能障碍患者,随机分为试验组(n=15)和对照组(n=15),2组患者均接受常规康复治疗,试验组同步行tDCS真刺激,对照组行tDCS假刺激,治疗时间为4周。在治疗前后对患者统一进行认知神经量表评估(包括MoCA、MMSE及LOTCA量表),比较两组之间认知功能。

结果:治疗前两组患者各项观察指标均无显著性差异($P>0.05$),试验组患者的MoCA、MMSE、LOTCA认知评定量表评分较治疗前增加($P<0.05$),对照组患者的MMSE、LOTCA认知评定量表评分较治疗前增加($P<0.05$)。治疗后试验组和对照组组间相比,MoCA、MMSE、LOTCA认知评定量表差异均有显著性意义($P<0.05$)。

结论:tDCS阳极刺激左侧背外侧前额叶有助于改善脑卒中后血管性认知功能障碍患者的认知功能。

关键词 经颅直流电刺激;背外侧前额叶;脑卒中;血管性认知功能障碍;认知功能

中图分类号:R743.3,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2019)-04-0417-05

The clinical observation of transcranial direct current stimulation(tDCS) over the left dorsolateral prefrontal cortex in improving the cognitive function in vascular cognitive impairment patients after stroke/
ZENG Yaqin, ZHANG Li, LIANG Feng, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2019, 34(4):
417—421

Abstract

Objective: To investigate the efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the left dorsolateral prefrontal cortex in improving the cognitive function in vascular cognitive impairment patients after stroke, and further analyse the possible mechanism of tDCS in improving cognitive function.

Method: Thirty patients with vascular cognitive impairment after stroke were randomly divided into experimental group (n=15) and the control group (n=15). The patients in both groups received routine rehabilitation therapy, and the test group received tDCS therapy synchronously, while the control group received the sham tDCS stimulation. The treatment lasted for 4 weeks. Before and after treatment, cognitive function was compared between the two groups by unified cognitive neurology scale assessment (including MoCA, MMSE, LOTCA scale).

Result: There was no significant difference in the observation indices before treatment between the two groups ($P>0.05$). MoCA, MMSE, LOTCA cognitive rating scale score were improved after treatment in the experimental group ($P<0.05$). MMSE, LOTCA cognitive rating scale score were improved after treatment in the control group ($P<0.05$). After treatment, the MoCA, MMSE, LOTCA cognitive rating scale in the experimental group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$).

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.04.009

*基金项目:国家重点研发计划(2017YFC1308500);浙江省医学重点学科资助项目;浙江省中医药(中西医结合)重点学科资助项目

1 浙江省人民医院,杭州医学院附属人民医院康复医学科,浙江省杭州市,310014; 2 通讯作者

作者简介:曾雅琴,女,硕士,住院医师;收稿日期:2018-08-12

Conclusion:Anodal tDCS over the left dorsolateral prefrontal cortex can improve the cognitive function in vascular cognitive impairment patients after stroke.

Author's address Zhejiang Provincial People's Hospital, People's Hospital of Hangzhou Medical College, Hangzhou, 310014

Key word transcranial direct current stimulation; dorsolateral prefrontal cortex; stroke; vascular cognitive impairment; cognitive function

脑卒中发病率逐年升高且呈年轻化趋势,而脑卒中是血管性认知障碍(vascular cognitive impairment, VCI)的重要危险因素,在中国卒中后认知功能障碍发生率达80.97%^[1],严重影响患者的全面康复。研究表明,康复的主要目的是通过提升认知功能优化神经可塑性^[2],因此改善脑卒中后认知障碍显得尤为重要与紧迫。近年来经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)被广泛应用于卒中后患者认知和运动能力的研究,并取得一定的成果^[3],本研究通过随机对照单盲试验,观察经颅直流电刺激左侧背外侧前额叶对卒中后VCI的疗效,进一步探讨tDCS改善认知功能的可能机制,为研究血管性认知功能障碍恢复的机制提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《各类脑血管病诊断标准》(1995年全国第四届脑血管病学术会议制定),并经过头颅CT或MRI检查明确的,且符合下列标准:①病情

稳定,意识清楚,有明确的认知功能障碍(MoCA评分<22分^[4]);②有肢体功能障碍;③初发脑梗死,且病程在半年内;④无明显精神及痴呆病史;⑤文化程度:小学及小学以上;⑥无行MRI检查的禁忌症;⑦本人或法定监护人同意并已签署知情同意书。

排除标准:①存在意识障碍,严重视力或听力障碍,精神心理障碍,严重失语等影响认知检查者;②失语(存在严重听理解或表达障碍无法配合检查者);③发病前有明显智力减退、痴呆病史;④合并恶性肿瘤,严重的心肺功能及肝肾功能不全及其他疾病等影响认知评定者;⑤不能或不愿配合认知训练者;⑥文盲。

共选取2018年3—8月在浙江省人民医院康复医学科住院且符合上述纳入标准的脑卒中后VCI患者30例,采用随机数字表分为tDCS组(15例)和对照组(15例),干预期间tDCS组因复查CT提示出血性脑梗死而终止治疗1例,对照组1例不配合,自动退出。两组患者一般资料比较,差异均无显著性意义($P>0.05$)。见表1。本研究方案通过浙江大学、浙江省人民医院伦理委员会审核批准。

表1 患者一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(d)	教育程度(年)
		男	女			
试验组	15	9	6	56.21±9.11	41.29±10.37	11.87±3.11
对照组	15	11	4	53.14±7.12	43.36±12.17	10.93±2.74

1.2 研究方法

常规康复方案:两组患者均遵医嘱行常规康复治疗,包括降压、营养神经、改善脑代谢等药物治疗,以及认知训练、运动治疗、作业治疗、针刺治疗、物理因子等综合康复训练。

tDCS方案:在接受常规康复训练同时,试验组与对照组均进行tDCS治疗。tDCS采用美国SOTERIX MEDICAL研发的tES(1x1)型智能电刺激器,刺激电极为(4.7×6.7)cm²等渗盐水明胶海绵电

极,刺激部位为左侧背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),根据国际脑电图10—20系统电极放置法,体表定位于F3;参考电极置于对侧肩部。刺激强度为2.0mA, 20min/次, 1次/d, 5次/周,持续治疗4周。tDCS真刺激(试验组):刺激强度为2.0mA,刺激时间为20min。

tDCS假刺激(对照组):刺激器输出2.0mA电流15s后自动中断,其他同真刺激。治疗采用单盲设计:患者均不知道接受何种刺激,以及刺激后是否停止。

1.3 评定指标

所有入选患者均在清醒安静状态下,由经过专业、统一培训的人员按照操作标准进行以下认知功能评估:

MoCA 评定量表(Montreal Cognitive Assessment):记录各单项得分和总分。包括视空间执行能力、命名、记忆、注意、语言流畅、抽象思维、延迟记忆、定向力,共计30分,得分越高认知功能越好。评分时参照文化程度,MoCA量表对受教育年限小于12年者在得分的基础上加1分,矫正教育程度的偏差^[5]。

MMSE量表(Minimum Mental State Examination):包括定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆和语言能力5个方向、30个项目,每项正确得1分,共30分。量表分值与认知能力呈正相关。

LOTCA认知功能评定量表(第2版)(Loewenstein occupational therapy cognitive assessment, LOTCA):包括定向、视知觉、空间知觉、动作运用、视运动组织、思维操作、注意力及专注力7项,其不仅包括MMSE所评定内容,还包含空间知觉、视运动组织和思维操作等,比MMSE更能全面地反映认知功能^[6]。

1.4 统计学分析

采用SPSS23.0统计软件进行统计分析,用均值±标准差表示所有计量资料,计量资料组间进行比较时,先作正态性检验,呈正态分布且方差齐时,用两样本 t 检验,方差不齐时,用成组秩和检验;组内前后对比时,根据正态性检验结果采用配对 t 检验或配对秩和检验;性别分布等两分类资料采用 χ^2 检验;均以 $P<0.05$ 作为显著性差异水平。

2 结果

治疗前,试验组与对照组间的各项评分,差异均无显著性意义($P>0.05$);治疗后,试验组患者的MoCA、MMSE和LOTCA认知评定量表各项指标评分较治疗前评分相比,差异均有显著性意义($P<0.05$);对照组患者的MMSE、LOTCA认知评定量表评分(包括定向、视知觉、空间知觉、视运动组织、思维操作)与治疗前评分相比,差异均有显著性意义($P<0.05$),其中动作运用、注意力及专注力,差异无显著

性意义($P>0.05$);治疗后,试验组与对照组评分相比,MoCA、MMSE、LOTCA认知评定量表(包括定向、动作运用、思维操作、注意力及专注力)差异有显著性意义($P<0.05$);其中视知觉、空间知觉、视运动组织,差异无显著性意义($P>0.05$)。见表2—3。

表2 两组患者MoCA、MMSE评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	治疗前	治疗后
MoCA评分		
试验组	11.42±3.80	16.29±2.70 ^①
对照组	13.36±2.8	13.57±2.2 ^②
MMSE评分		
试验组	13.21±2.58	19.71±3.65 ^①
对照组	13.50±2.3	15.07±1.6 ^{①②}

注:试验组为tDCS真刺激+常规康复治疗,对照组为tDCS假刺激+常规康复治疗;①与治疗前相比较 $P<0.05$;②与试验组治疗后比较 $P<0.05$

表3 两组患者LOTCA评分比较 ($\bar{x}\pm s$)

LOTCA 认知功能量表	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
定向	7.50±2.50	11.07±2.53 ^①	8.14±2.51	9.29±1.27 ^{②③}
视知觉	12.79±1.97	13.85±1.79 ^①	11.29±1.27	13.00±1.84 ^②
空间知觉	8.21±2.39	10.29±1.73 ^①	8.14±2.03	9.36±1.86 ^②
动作运用	10.50±1.51	11.79±0.43 ^①	10.64±0.93	10.86±0.95 ^③
视运动组织	12.86±2.85	16.79±3.45 ^①	15.36±4.25	19.07±3.99 ^②
思维操作	15.71±2.27	23.57±5.85 ^①	16.57±3.84	19.29±2.97 ^{②③}
注意力及专注力	1.86±0.77	3.36±0.63 ^①	2.21±0.97	2.57±0.65 ^③

①与试验组治疗前相比较, $P<0.05$;②与对照组治疗前相比较, $P<0.05$;③与试验组治疗后相比较, $P<0.05$;且试验组优于对照组

3 讨论

VCI是指由脑血管病危险因素和(或)脑血管病引起的从轻度认知损害到痴呆的一大类综合征^[7]。Loewenstein等研究表明^[8],大多数VCI患者存在记忆功能的下降,同时神经心理学量表检查是识别和诊断VCI的重要手段,MoCA量表作为综合认知功能筛查工具,具有高敏感度和特异度,易于临床操作,对于早期发现VCI患者具有重要的临床意义^[9]。LOTCA能够全面、细致的综合评定VCI患者的认知水平及判定其预后,值得临床推广使用^[10]。因此,本研究采用MMSE、MoCA、LOTCA认知评定量表作为VCI患者的评价指标。

tDCS是一种非侵入性、低强度、利用1—2mA恒定微电流来调节大脑皮质神经细胞活动的技术,持续时间一般为20—40min。tDCS可通过阳极刺激大脑皮质,改变神经元膜内外电位差,促使神经细

胞兴奋和放电,进而调节大脑皮质活动,影响相应的感知觉、运动和认知行为^[11-12]。Meinzer等^[13]对18位轻度认知功能障碍的研究结果表明,tDCS阳极刺激DLPFC,受试者的言语流畅度、辨别能力、学习能力均得到有效改善。Boggio等^[14]观察tDCS刺激左额颞叶可以改善阿尔茨海默患者的记忆功能。最近几项试验数据表明^[15-18],应用阳极tDCS刺激左边的DLPFC,能够提升患者在不同认知任务中的学习能力,包括反应时间、工作记忆及语义的编码等,表明左侧DLPFC在大脑皮质中具有重要的联络作用,因此,研究一般将左侧DLPFC作为研究的目标区域^[19]。

根据认知功能评分结果,我们发现VCI患者在tDCS结合常规康复治疗后感知功能明显改善,对LOTCA认知评定量表子项目的分析提示患者治疗前存在多认知领域的损害,tDCS阳性刺激VCI患者左侧DLPFC后,有助于提升其定向、动作运用、思维操作、注意力及专注力,一定程度上改善认知功能。对认知功能的神经解剖学研究发现,前额叶是由丰富的皮层间和皮层下纤维交互联系组成,其参与调控许多高级认知功能,包括工作记忆、注意力、思维、逻辑推理等^[20]。tDCS阳极刺激大脑皮质,能够诱导N-甲基-D天冬氨酸受体的表达,调节突触可塑性,增强前额叶皮质与其他相关功能脑区(如顶叶、丘脑、脑干、枕叶等)的联系,提高综合处理信息的能力^[21-23]。

综上所述,tDCS阳极刺激左侧DLPFC区,有助于VCI的恢复,tDCS作为一项安全性、非侵入性、便携性的治疗技术,具有很好的应用前景。本研究采用神经心理学量表评定与单盲设计,有效排除安慰剂效应,为下一步VCI患者的康复治疗提供重要的基础。

由于受时间、经费、病例来源等客观条件的限制,纳入病例数偏少,且认知功能评定均在治疗后24h内完成,tDCS的远期效果仍是个未知数,tDCS改善认知功能障碍的作用还需要进一步大样本、长期追踪观察的临床研究数据来证实;考虑到参与者之间病情不一致,同一刺激参数,治疗效果有差异,确定和细化针对性的刺激参数将成为tDCS未来研究重点;同时tDCS对认知功能改善机制仍有很多问

题需要明确,现有治疗方案中刺激部位、刺激强度、刺激时间等参数尚不统一;还可以将神经生理学量表评定与功能性MRI、脑电图、P300等客观指标相结合,作为今后的研究方向。

参考文献

- [1] Qu, Y, Zhuo L, Li N, et al. Prevalence of post-stroke cognitive impairment in china: a community-based, cross-sectional study[J]. PLoS One, 2015, 10(4):e0122864.
- [2] 杨萍,邢凤梅,张小丽.老年脑卒中患者认知障碍的临床特征及影响因素[J].中国老年学杂志,2011,31(17):3217—3219.
- [3] 周鹏,魏晋文,孙畅,等.经颅直流电刺激调控大脑认知功能的研究进展[J].中国生物医学工程学报,2018,37(2):208—214.
- [4] 刘忠玲,李华.事件相关电位P300和蒙特利尔认知评估量表对不同部位脑卒中患者早期认知功能的评估价值研究[J].中国全科医学,2013,16(26):2338—2342.
- [5] 姜财,杨珊莉,黄佳,等.计算机辅助认知训练对脑卒中患者认知功能恢复的影响及其机制的fMRI研究[J].中国康复医学杂志,2015,30(9):911—914.
- [6] 燕铁斌,伍少玲,郭友华,等.Loewenstein认知评定量表与简易精神状态检查评定脑损伤患者认知功能的比较[J].中华物理医学与康复杂志,2004,24(7):18—21.
- [7] 贾建平.重视血管性认知障碍的早期诊断和干预[J].中华神经科杂志,2005,38(1):7—9.
- [8] Loewenstein DA, Acevedo A, Agron J, et al. Cognitive profiles in Alzheimer's disease and in mild cognitive impairment of different etiologies[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2006, 21(5-6):309—15.
- [9] 徐恩,詹丽璇.重视老年血管性认知功能障碍[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(7):673—674.
- [10] Katz N, Itzkovich M, Averbuch S, et al. Loewenstein occupational therapy cognitive assessment (LOTCA) battery for brain-injured patients: reliability and validity[J]. Am J Occup Ther, 1989, 43(3):184—92.
- [11] Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2011,14(8):1133—45.
- [12] Sandrini M., Cohen LG, Censor N. Modulating reconsolidation: a link to causal systems-level dynamics of human memories[J]. Trends Cogn Sci, 2015,19(8):475—82.
- [13] Meinzer M, Lindenberg R, Phan MT, et al. Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: Behavioral effects and neural mechanisms[J]. Alzheimers Dement, 2015, 11(9):1032—40.

- [14] Boggio PS, Khoury LP, Martins DC, et al. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(4):444—7.
- [15] Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: influence of stimulation parameters[J]. Brain Stimul, 2016, 9(4): 501—17.
- [16] Brunoni AR, Vanderhasselt MA. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis[J]. Brain Cogn, 2014, 86: 1—9.
- [17] Kim K, Ekstrom AD, Tandon N. A network approach for modulating memory processes via direct and indirect brain stimulation: Toward a causal approach for the neural basis of memory[J]. Neurobiol Learn Mem, 2016, 134 Pt A:162—177.
- [18] Hill AT, Roqasch NC, Fitzgerald PB, et al. Effects of prefrontal bipolar and high-definition transcranial direct current stimulation on cortical reactivity and working memory in healthy adults[J]. Neuroimage, 2017, 152: 142—157.
- [19] Mansouri F, Mir-Moghtadaei A, Niranjana V, et al. Development and validation of a 3D-printed neuronavigation headset for therapeutic brain stimulation[J]. J Neural Eng, 2018, 15(4): 046034.
- [20] 赵自芳, 鲍林, 尹毅青. 前额叶皮层NMDA受体NR2B亚基与工作记忆的关系[J]. 中日友好医院学报, 2018, 32(3):168—170.
- [21] Koops S, van den Brink H, Sommer IE. Transcranial direct current stimulation as a treatment for auditory hallucinations[J]. Front Psychol, 2015, 6:244.
- [22] 陈滢, 刘虹, 佟建霞, 等. 经颅直流电刺激治疗脑卒中后注意力障碍的1例报告[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(6):713—715.
- [23] Buckholz JW, Martin JW, Treadway MT, et al. From blame to punishment: disrupting prefrontal cortex activity reveals norm enforcement mechanisms[J]. Neuron, 2015, 87(6):1369—1380.

(上接第396页)

- [12] 孙思琪. PGRN通过促进海马神经再生改善脑缺血后的焦虑情绪及学习记忆能力[D]. 西安:陕西师范大学,2018.
- [13] 科学技术部办公厅. 关于发布《关于善待实验动物的指导性意见》的通知. 国科发财字-2006-398号-S-.2006年10月.
- [14] 雷鸣. D-半乳糖致脑衰老机制的研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2008.
- [15] 马碧, 王文敏. 小脑在高级认知功能中作用的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(7):1262—1264.
- [16] 唐红梅, 董军. 小脑中的LTD在学习记忆中的作用及产生机制[J]. 陕西医学杂志, 2006, 35(12):1681—1683.
- [17] Korshunova I, Mosevitsky M. Role of the growth-associated protein GAP-43 in NCAM-mediated neurite outgrowth[J]. Adv Exp Med Biol, 2009, 663:169-182.
- [18] Emery DL, Royo NC, Fisher I, et al. Plasticity following Injury to the Adult Central Nervous System: is Recapitulation of a Developmental State Worth Promoting[J]. J Neurotrauma, 2003, 20(12):1271—1292.
- [19] 徐榛. 突触相关蛋白SYN及GAP-43在维生素D缺乏致大鼠学习记忆功能障碍的作用研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
- [20] 王富鸿, 李雪, 邓文莺, 等. 过度负荷运动对大鼠学习记忆能力及海马生长相关蛋白的影响[J]. 武汉体育学院学报, 2015, 49(2):72—77.
- [21] 田琪, 王洋, 刘正琦, 等. 慢性铅暴露对大鼠GAP-43蛋白表达和学习记忆影响[J]. 中国公共卫生, 2011, 27(1):94—95.
- [22] 金其贯, 吴尚琳, 王云峰, 等. 低氧和运动训练对大鼠学习记忆能力的影响及其与海马突触可塑性的关系[J]. 体育科学, 2015, 35(1):54—59.
- [23] 李捷, 寇现娟, 刘醒然, 等. 运动激活自噬改善D-半乳糖诱导的衰老大鼠学习记忆能力[C]. 第四届全国运动生理与生物化学学术会议, 无锡, 2016.
- [24] 黎润. 不同负荷运动对大鼠小脑GAP-43基因表达及学习记忆能力的影响[D]. 成都: 成都体育学院, 2013.
- [25] 樊振勇, 程丽娜, 徐琳峰, 等. 运动训练对血管痴呆大鼠学习记忆能力及大脑皮质区生长相关蛋白-43表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(6):514—518.
- [26] 王富鸿. 长期不同负荷运动对大鼠学习记忆能力及海马GAP-43基因表达的影响[D]. 成都: 成都体育学院, 2012.