

中图分类号: R969.4; R971⁺.4 文献标志码: A 文章编号: 1006-4931(2024)13-0111-04
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.13.027



重复经颅磁刺激联合多奈哌齐治疗卒中后轻度认知障碍疗效观察^{*}

彭 斌, 彭 红, 许世政[△], 唐 捷, 卓衍华

(四川省南充市中心医院·北京安贞医院南充医院, 四川 南充 637000)

摘要:目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联合多奈哌齐治疗卒中后轻度认知障碍的临床疗效,以及对患者脑神经代谢物和炎症因子水平的影响。方法 选取医院2020年1月至2023年10月收治的卒中后轻度认知障碍患者145例,根据治疗方案的不同分为对照组(70例)和观察组(75例)。两组患者均予多奈哌齐治疗,观察组患者加用rTMS,均治疗4周。结果 观察组总有效率为84.00%,显著高于对照组的64.29%($P < 0.05$)。治疗后,两组患者的脑神经代谢物[乙酰胆碱(ACh)、血清去甲肾上腺素(NE)、脑组织N-乙酰天门冬氨酸(NAA)与对侧NAA的比值]水平,认知功能[简易智力状态检查量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、Rivermead行为记忆量表(RBMT)]评分,日常生活能力[改良Barthel指数(MBI)、功能独立性评定量表(FIM)]评分均显著升高($P < 0.05$),患侧乳酸/对侧肌酸复合物(Lac/Cr)、炎症因子[血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、同型半胱氨酸(Hcy)、C反应蛋白(CRP)]水平均显著降低($P < 0.05$),且观察组上述指标改善均更显著($P < 0.05$)。观察组的不良反应发生率为8.00%,显著低于对照组的20.00%($P < 0.05$)。结论 rTMS刺激联合多奈哌齐治疗卒中后轻度认知障碍的临床疗效良好,可改善患者的认知功能,提高脑神经代谢物水平和日常生活能力,降低炎症因子水平,促进预后,且安全性较好。

关键词:重复经颅磁刺激;多奈哌齐;卒中后轻度认知障碍;脑神经代谢物;炎症因子;临床疗效

Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Donepezil in the Treatment of Mild Post - Stroke Cognitive Impairment

PENG Bin, PENG Hong, XU Shizheng, TANG Jie, ZHUO Yanhua

(Nanchong Central Hospital · Beijing Anzhen Hospital Nanchong Hospital, Nanchong, Sichuan, China 637000)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with donepezil in the treatment of patients with mild post - stroke cognitive impairment (PSCI), and its effect on brain nerve metabolites and inflammatory factors. **Methods** A total of 145 patients with PSCI admitted to the hospital from January 2020 to October 2023 were selected and divided into the control group (70 cases) and the observation group (75 cases) according to different treatment plans. The patients in the two groups were treated with donepezil, on this basis, the patients in the observation group were treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. Both groups were treated for 4 weeks. **Results** The total effective rate in the observation group was 84.00%, which was significantly higher than 64.29% in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of brain nerve metabolites [acetylcholine (ACh), serum norepinephrine (NE), ratio of N - acetylaspartate (NAA) to contralateral NAA in brain tissue], cognitive function [Mini - Mental State Examination Scale (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT)] scores, and ability of daily living [Modified Barthel Index (MBI), Functional Independence Measure (FIM)] in the two groups significantly increased ($P < 0.05$), while the affected side lactate / contralateral creatine complex (Lac / Cr), inflammatory factors [serum tumor necrosis factor - α (TNF - α), interleukin - 6 (IL - 6), blood homocysteine (Hcy), and C - reactive protein (CRP)] levels in the two groups significantly decreased ($P < 0.05$), and the above indexes in the observation group were significantly better than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was 8.00%, which was significantly lower than 20.00% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Repeated transcranial magnetic stimulation combined with donepezil has good clinical efficacy and safety in the treatment of mild PSCI, which can improve cognitive function, increase brain nerve metabolite levels and ability of daily living, reduce inflammatory factor levels, and promote prognosis.

Key words: repetitive transcranial magnetic stimulation; donepezil; mild post - stroke cognitive impairment; brain nerve metabolites; inflammatory factors; clinical efficacy

卒中后认知障碍(PSCI)临床表现为注意力、语言、记忆、执行能力等核心认知域的损害,早期会出现轻度认知损害,可进一步发展为痴呆^[1-2]。PSCI致残风险较高,发病率为53.1%,严重影响患者预后的生活质量及

^{*}基金项目:四川省基层卫生事业发展研究中心项目[SWFZ22-Y-37]。

第一作者:彭斌,女,大学本科,副主任护师,研究方向为康复医学,(电子信箱)962857295@qq.com。

[△]通信作者:许世政,男,硕士研究生,住院医师,研究方向为康复医学,(电子信箱)84352348@qq.com。

生存时间^[3]。早期治疗可有效延缓PSCI患者的认知障碍进程,甚至逆转认知结局。多奈哌齐属胆碱酯酶抑制剂,能加强胆碱能神经功能的影响作用,从而发挥治疗作用。PSCI患者早期使用多奈哌齐干预有一定疗效,但单纯药物治疗改善认知障碍的效果欠佳^[4]。重复经颅磁刺激(rTMS)主要通过刺激大脑特定的功能区而发挥作用,是一种非侵入性神经调控技术,能精准改善脑卒中患者的认知、言语、运动、精神等单个独立的功能障碍,治疗效果显著^[5]。为此,本研究中探讨了rTMS联合多奈哌齐治疗PSCI的临床疗效,以及对患者的脑神经代谢物和炎性因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《卒中后认知障碍管理专家共识》诊断标准^[6],且经CT、MRI等影像学检查确诊为PSCI;轻度认知功能障碍^[7];年龄39~71岁,病程超过1个月;病情稳定,生命体征平稳。本研究方案经医院医学伦理委员会批准(伦理批号为2020-L-07)。

排除标准:出现脑卒中前已有认知功能障碍;痴呆、癫痫、精神障碍病史;严重心、脑等脏器损害;对本研究中所用药物过敏;rTMS禁忌证;依从性差。

病例选择与分组:选取我院2020年1月至2023年10月收治的卒中后轻度认知障碍(PSCI)患者145例,根据治疗方案的不同分为对照组(70例)和观察组(75例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

组别	性别	年龄	病程	脑卒中类型(例)	
	(男/女,例)	($\bar{X}\pm s$,岁)	($\bar{X}\pm s$,月)	脑梗死	脑出血
观察组($n=75$)	36/39	61.20 $\pm$ 4.95	2.48 $\pm$ 0.35	39	36
对照组($n=70$)	40/30	60.55 $\pm$ 5.77	2.50 $\pm$ 0.47	41	29
χ^2/t 值	1.214	0.730	0.292	0.632	
P 值	0.271	0.467	0.771	0.427	

1.2 方法

两组患者均予营养神经、改善微循环、抗凝等常规基础治疗;同时予注意力、定向力、记忆、知觉、判断推理能力、执行能力等康复训练,每天1次,每次30 min。每周连续训练5 d,连续4周。对照组患者在此基础上加用盐酸多奈哌齐片(植恩生物技术股份有限公司,国药准字H20010723,规格为每片5 mg),睡前口服,每天1次,每次5 mg。观察组患者在对照组基础上加用rTMS。具体实施如下:患者取仰卧位,治疗线圈的状态以“8”字形为主,频率为10 Hz,以静息运动阈值的80%~90%

为参考标准,主要以初级运动皮质部位为治疗目标靶点实施刺激。靶点刺激时间以1.0~1.5 s为1个序列,间歇28 s后进行下1个序列,持续刺激31个序列,共20个脉冲^[8]。每周连续刺激5次,每日1次,间隔2 d,再进行下1个周期的治疗。两组均治疗4周。

1.3 观察指标与疗效判定标准

观察指标:1)脑神经代谢物。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定乙酰胆碱(ACh)、血清去甲肾上腺素(NE)水平,试剂盒购自上海威生物科技有限公司。利用搭配头颅线圈的超导型磁共振成像系统实施磁共振波谱,采用功能神经影像分析软件2.56e版对梗死病灶侧的磁共振波谱进行智能检查,计算肌酸复合物(Cr)、乳酸(Lac)、脑组织N-乙酰天门冬氨酸(NAA)水平,估算患侧Lac与对侧Cr的比值(Lac/Cr)、NAA与对侧NAA的比值(rNAA)。rNAA下降、Lac/Cr上升均表示神经元细胞恢复差,梗死中心区部位的脑神经细胞代谢异常。2)炎性因子。采用ELISA法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素6(IL-6)、同型半胱氨酸(Hcy)、C反应蛋白(CRP)水平,试剂盒购自上海酶联免疫生物科技有限公司。3)认知功能。采用简易智力状态检查量表(MMSE)评估智力状态,评分范围为0~30分,评分越高表明智力越好。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估认知功能,评分越高表明认知功能越好。满分为30分,低于26分为认知功能异常。采用Rivermead行为记忆量表(RBMT)评估记忆水平,评分越高表明记忆功能越好,评分大于22分为正常。4)日常生活能力。利用改良Barthel指数(MBI)评估日常生活能力,评分越高表明日常生活能力越好。采用功能独立性评定量表(FIM)评估预后的日常生活质量,评分范围为0~126分,其中认知功能得分为35分,运动功能得分为91分。5)安全性。记录患者治疗期间乏力、恶心呕吐、视力模糊、失眠等不良反应发生情况。

疗效判定:根据美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)功能恢复状况及降分率进行疗效判定。痊愈,肢体功能基本恢复和症状表现消退,MMSE评分提升30%以上;显效,肢体功能和表现明显恢复正常,MMSE评分提升20%~30%;有效,运动功能和症状有所好转,MMSE评分提升10%~<20%;无效,症状和运动功能无改善,MMSE评分提升低于10%。总有效=痊愈+显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。满足正态分布的计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 7。

表 2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab. 2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]					
组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组(<i>n</i> = 75)	15(20.00)	25(33.33)	23(30.67)	12(16.00)	63(84.00)
对照组(<i>n</i> = 70)	9(12.86)	16(22.86)	20(28.57)	25(35.71)	45(64.29)
χ^2 值					7.404
<i>P</i> 值					0.007

表 4 两组患者脑神经代谢物指标比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 4 Comparison of brain neurometabolite indexes between the two groups ($\bar{X} \pm s$)								
组别	NE($\mu\text{g/L}$)		ACh(mg/L)		Lac / Cr		rNAA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 75)	14.64 $\pm$ 3.64	24.75 $\pm$ 4.11 ^a	47.98 $\pm$ 6.51	73.44 $\pm$ 9.28 ^a	0.83 $\pm$ 0.14	0.47 $\pm$ 0.12 ^a	0.27 $\pm$ 0.11	0.73 $\pm$ 0.14 ^a
对照组(<i>n</i> = 70)	14.90 $\pm$ 4.52	20.09 $\pm$ 3.20 ^a	48.42 $\pm$ 7.46	60.12 $\pm$ 8.17 ^a	0.80 $\pm$ 0.11	0.59 $\pm$ 0.11 ^a	0.26 $\pm$ 0.10	0.56 $\pm$ 0.12 ^a
<i>t</i> 值	0.383	7.581	0.379	9.147	1.428	6.263	0.572	7.825
<i>P</i> 值	0.703	0.000	0.705	0.000	0.156	0.000	0.569	0.000

表 5 两组患者炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab. 5 Comparison of inflammatory factor levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)								
组别	TNF- α (pg/mL)		IL-6(pg/mL)		CRP(mg/mL)		Hcy($\mu\text{mol/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 75)	274.74 $\pm$ 27.81	93.20 $\pm$ 15.41 ^a	360.50 $\pm$ 9.06	128.30 $\pm$ 13.08 ^a	1.87 $\pm$ 0.14	0.74 $\pm$ 0.16 ^a	22.62 $\pm$ 4.01	8.46 $\pm$ 4.95 ^a
对照组(<i>n</i> = 70)	271.15 $\pm$ 28.73	111.35 $\pm$ 16.21 ^a	359.15 $\pm$ 8.95	175.50 $\pm$ 15.37 ^a	1.86 $\pm$ 0.12	1.17 $\pm$ 0.13 ^a	22.57 $\pm$ 3.89	10.77 $\pm$ 4.86 ^a
<i>t</i> 值	0.765	6.912	0.902	19.957	0.460	17.686	0.076	2.833
<i>P</i> 值	0.446	0.000	0.369	0.000	0.646	0.000	0.939	0.005

表 6 两组患者日常生活能力评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 6 Comparison of ability of daily living scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)				
组别	MBI评分		FIM评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 75)	51.44 $\pm$ 5.22	79.01 $\pm$ 6.23 ^a	85.45 $\pm$ 6.86	107.11 $\pm$ 5.44 ^a
对照组(<i>n</i> = 70)	51.25 $\pm$ 6.18	66.73 $\pm$ 7.37 ^a	84.52 $\pm$ 7.20	96.28 $\pm$ 6.15 ^a
<i>t</i> 值	0.201	10.860	0.797	11.248
<i>P</i> 值	0.841	0.000	0.427	0.000

表 7 两组患者不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab. 7 Comparison of the incidence of adverse reactions between the two groups [case (%)]					
组别	乏力	恶心呕吐	视力模糊	失眠	合计
观察组(<i>n</i> = 75)	2(2.67)	2(2.67)	1(1.33)	1(1.33)	6(8.00)
对照组(<i>n</i> = 70)	4(5.71)	5(7.14)	2(2.86)	3(4.29)	14(20.00)
χ^2 值					4.385
<i>P</i> 值					0.036

3 讨论

脑卒中患者持续存在或出现连续 6 个月的认知功

表 3 两组患者认知功能评分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab. 3 Comparison of cognitive function scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)						
组别	MMSE 评分		MoCA 评分		RBMT 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> = 75)	17.26 $\pm$ 3.12	26.25 $\pm$ 2.17 ^a	16.25 $\pm$ 2.89	25.88 $\pm$ 1.96 ^a	13.20 $\pm$ 1.95	17.55 $\pm$ 2.38 ^a
对照组(<i>n</i> = 70)	17.10 $\pm$ 3.65	23.18 $\pm$ 1.96 ^a	16.50 $\pm$ 3.33	22.44 $\pm$ 2.45 ^a	14.27 $\pm$ 2.15	15.52 $\pm$ 2.34 ^a
<i>t</i> 值	0.284	8.918	0.484	9.366	3.142	5.174
<i>P</i> 值	0.777	0.000	0.629	0.000	0.002	0.000

注:与本组治疗前比较,^a*P* < 0.05。表 4 至表 6 同。

Note: Compared with those before treatment, ^a*P* < 0.05 (for Tab. 3 - 6).

能损害症状,则可判定为PSCI。有研究表明,脑卒中后出现认知功能障碍的概率超过 70%,导致生活质量严重下降^[9-10]。目前,PSCI的发病机制尚不明确,血管破坏、缺血、缺氧引起的氧化应激、细胞凋亡、炎症反应等可能是PSCI的诱因^[11]。本研究中观察组患者(予rTMS联合多奈哌齐治疗)的总有效率显著高于对照组,治疗后的MMSE,MoCA,RBMT评分均显著高于治疗前,且观察组上述指标改善均更显著。表明认知功能明显好转,可能是脑卒中后神经元损伤影响了脑电信号的产生和传递,而rTMS可在局部大脑皮质产生感应电流,激活相应皮层和皮层下神经,使突触活跃,形成新的神经传导通路^[12-14]。

本研究结果显示,观察组患者治疗后的TNF- α ,IL-6,CRP,Hcy水平均显著低于治疗前,且观察组上述指标改善均更显著。分析原因,炎症因子是影响PSCI发病的独立危险因素,脑卒中后神经炎症激活,炎症因子的聚集会加重脑组织水肿,促进神经元凋亡,同时可促进中性粒细胞的活化和募集,进一步破坏血脑屏障

和脑实质,导致PSCI患者认知功能损伤或病情加重^[15-17]。提示PSCI患者出现轻度认知障碍症状时,首要目标是改善患者的认知障碍症状,尽早调节精神状态,预防认知症状的严重化,促进预后,提升生活质量。

本研究结果显示,观察组患者治疗后的NE, ACh, Lac / Cr, rNAA均显著优于治疗前,且观察组上述指标改善均更显著。分析原因,盐酸多奈哌齐可通过提高ACh的浓度,可逆性、有效地抑制乙酰胆碱酯酶对ACh的水解程度,延缓病情发展^[18]。PSCI患者存在认知功能低下或认知功能障碍,一定程度上与胆碱能神经释放递质相关。随着病情的发展,神经细胞严重受损会导致神经递质数量减少,多奈哌齐的作用会减弱甚至无效。经颅磁刺激治疗是一种非侵入性的神经调控技术,主要通过电流磁场刺激脑外组织引起相应的感应电流信号,使大脑皮质发生去极化而产生动作电位,以至于发生兴奋后进行信号传导来调整神经细胞的相关代谢机制,延缓、改善PSCI患者认知功能障碍的效果良好^[19-20]。

综上所述,rTMS联合多奈哌齐治疗卒中后轻度认知障碍的临床疗效良好,可改善患者的认知功能,提高脑神经代谢物水平和日常生活能力,降低炎症因子水平,促进预后,且安全性较好。

参考文献

- [1] VAN RIJSBERGEN MWA, MARK RE, KOP WJ, et al. Psychological factors and subjective cognitive complaints after stroke: Beyond depression and anxiety [J]. Neuropsychol Rehabil, 2019, 29(10): 1671 - 1684.
- [2] KIM JO, LEE SJ, PYO JS. Effect of acetylcholinesterase inhibitors on post - stroke cognitive impairment and vascular dementia: a meta analysis [J]. PLoS One, 2020, 15(2): e0227820.
- [3] DING MY, XU Y, WANG YZ, et al. Predictors of cognitive impairment after stroke: A prospective stroke cohort study [J]. J Alzheimers Dis, 2019, 71(4): 1139 - 1151.
- [4] QUINN TJ, RICHARD E, TEUSCHL Y, et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post - stroke cognitive impairment [J]. Eur J Neurol, 2021, 28(12): 3883 - 3920.
- [5] ZHENG Y, ZHONG D, HUANG Y, et al. Effectiveness and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on aphasia in cerebrovascular accident patients: Protocol of a systematic review and meta - analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(52): e18561.
- [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] 中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(五): 轻度认知障碍的诊断与治疗 [J]. 中华医学杂志, 2018, 98(17): 1294 - 1301.
- [8] LESZCZYŃSKA K, WINCEK A, FORTUNA W, et al. Treatment of patients with cervical and upper thoracic incomplete spinal cord injury using repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. Int J Artif Organs, 2020, 43(5): 323 - 331.
- [9] ZHOU M, WANG H, ZENG X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990 - 2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2019, 394(10204): 1145 - 1158.
- [10] ROST NS, BRODTMANN A, PASE MP, et al. Post - stroke cognitive impairment and dementia [J]. Circ Res, 2022, 130(8): 1252 - 1271.
- [11] LEE KP, CHANG AYW, SUNG PS. Association between blood pressure, blood pressure variability, and post - stroke cognitive impairment [J]. Biomedicine, 2021, 9(7): 773.
- [12] LIM JS, LEE JJ, WOO CW. Post - stroke cognitive impairment: pathophysiological insights into brain disconnectome from advanced neuroimaging analysis techniques [J]. J Stroke, 2021, 23(3): 297 - 311.
- [13] LI Y, LUO H, YU Q, et al. Cerebral functional manipulation of repetitive transcranial magnetic stimulation in cognitive impairment patients after stroke: an fMRI study [J]. Frontiers in Neurology, 2020, 11: 977.
- [14] YIN M, LIU Y, ZHANG L, et al. Effects of rTMS treatment on cognitive impairment and resting - state brain activity in stroke patients: a randomized clinical trial [J]. Frontiers in Neural Circuits, 2020, 14: 563777.
- [15] ZHANG XX, BI X. Post - stroke cognitive impairment: a review focusing on molecular biomarkers [J]. J Mol Neuro Sci, 2020, 70(8): 1244 - 1254.
- [16] GRIGOLASHVILI MA, MUSTAFINA RM. The role of the inflammatory process in the development of poststroke cognitive impairment [J]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova, 2021, 121(3. Vyp. 2): 16 - 21.
- [17] LIU H, ZHANG ZH, ZANG CX, et al. GJ - 4 ameliorates memory impairment in focal cerebral ischemia / reperfusion of rats via inhibiting JAK2 / STAT1 - mediated neuroinflammation [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 267: 113491.
- [18] ESKANDARY A, MOAZEDI AA, NAJAPH ZADE H, et al. Effects of donepezil hydrochloride on neuronal response of pyramidal neurons of the CA1 hippocampus in rat model of Alzheimer's disease [J]. Basic Clin Neurosci, 2019, 10(2): 109 - 117.
- [19] IGLESIAS AH. Transcranial magnetic stimulation as treatment in multiple neurologic conditions [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020, 20(1): 1.
- [20] 邓巧恩, 赵俊霞, 刘光伟, 等. 喹硫平与丙戊酸钠联合重复经颅磁刺激治疗缓解期双相障碍临床评价 [J]. 中国药业, 2020, 29(8): 138 - 141.

(收稿日期: 2023 - 12 - 04; 修回日期: 2024 - 01 - 03)