

醒脑开窍针刺法联合重复经颅磁刺激 治疗卒中后认知障碍的疗效分析

苏菁菁¹, 范 磊¹, 李旻璐¹, 仇倩倩², 刘元标^{*}

(1. 南京医科大学第二附属医院, 江苏 南京 210011; 2. 南京师范大学, 江苏 南京 2100462)

【摘要】目的 探究醒脑开窍针刺法与重复经颅磁刺激(rTMS)联合应用对改善卒中后认知障碍(PSCI)患者认知功能和日常生活活动能力的临床疗效, 提高中西医结合治疗 PSCI 的可重复性及可推广性。**方法** 选取符合脾肾两虚型卒中后认知障碍患者共 60 例, 按照随机化原则分为 rTMS 组(对照组, 30 例)和 rTMS 联合针刺组(观察组, 30 例)。治疗前后比较两组组患者的疗效、P300 潜伏期和波幅、认知功能及生活能力评分的差异。**结果** 两组患者治疗后的 P300 水平、认知功能及生活能力评分均有明显改善, 且观察组的疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 醒脑开窍针刺法联合重复经颅磁刺激的中西医结合治疗, 可以显著提高 PSCI 患者认知功能及生活质量, 改善其总体预后, 使 PSCI 患者尽可能重新获得独立生活、甚至重返工作的能力。

【关键词】 醒脑开窍针刺; 重复经颅磁刺激; 卒中后认知障碍; 事件相关电位 P300

DOI 标识: doi:10.3969/j.issn.1008-0805.2024.15.18

【中图分类号】R259 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-0805(2024)15-3421-03

卒中后认知障碍(Post Stroke Cognitive Impairment, PSCI)是指在脑卒中发生后的 6 个月内, 出现一个或多个认知领域的功能损害或认知能力较之前明显下降的临床综合征, 常表现为注意力、语言、执行功能、记忆力等不同程度的损伤^[1], 是导致老年人失能、失智的重要原因之一。一项主要针对轻度中风的多中心前瞻性队列研究发现^[2], 在 3 个月和 18 个月时, 分别有 59% 和 51% 的中风患者出现了 PSCI, 这不仅加重了患者的负担和护理成本, 还增加了再次发生中风和死亡的风险。PSCI 与其他神经系统退行性疾病所引起的痴呆相比, 具有可预防和可治疗性^[3], 因此在临床技术上探究新型、无副作用且疗效显著的 PSCI 的治疗方式是当前临床急需解决的问题。

目前临床治疗手段主要包括药物、康复、传统医药及针刺等, 近年来不少研究对针刺、经颅磁刺激、经颅直流电刺激等非药物治疗手段的单独使用或联合应用进行了积极探索, 初步显示了较好的临床效果。本项目旨在利用醒脑开窍针刺法联合重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)治疗 PSCI, 以期研究者深入探索 PSCI 的机制内涵提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取南京医科大学第二附属医院康复医学科 2024 年

1 月至 2024 年 10 月的住院 PSCI 患者 60 例, 根据随机数字表将患者分为 rTMS 组(对照组)30 例和 rTMS 联合针刺组(观察组)30 例, 两组患者一般资料经统计学比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。本研究经南京医科大学第二附属医院伦理委员会批准(2024-KY-032-01), 所有受试者和/或其法定代理人签署书面知情同意。

表 1 两组患者一般资料

组别	n	病例数		年龄/岁	病程/月	病灶侧别	
		男	女			左	右
观察组	30	13	17	64.10 ± 13.08	5.67 ± 3.14	25	5
对照组	30	14	16	64.17 ± 10.42	5.70 ± 3.23	26	4
统计值		0.067		0.22	0.41	0.131	
P 值		0.795		0.983	0.968	0.781	

1.2 诊断标准

符合《卒中后认知障碍管理专家共识 2021》中 PSCI 的相关诊断标准^[1]。

1.3 纳入标准

①首发卒中; ②病程 > 14 d 且生命体征稳定, 神经症状无进展表现; ③符合《中医内科学》痴呆中脾肾两虚证型; ④无严重言语功能障碍、视力障碍或听力障碍, 能完成研究方案; ⑤无精神类疾病及卒中后抑郁; ⑥自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准

①卒中之前存在认知障碍(MMSE < 2 SD 或矫正后

收稿日期: 2024-06-29; 修订日期: 2024-11-29

基金项目: 南京医科大学第二附属医院“789”卓越人才培养计划(789ZYRC202070314)

作者简介: 苏菁菁(1984-), 女(汉族), 江苏南京人, 南京医科大学第二附属医院副主任医师, 硕士研究生, 主要从事神经系统疾病治疗与康复等临床研究工作。

*通讯作者简介: 刘元标(1972-), 男(汉族), 浙江浦江人, 南京医科大学第二附属医院主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事神经康复、运动康复等临床研究工作。

MMSE <24 分),或运动功能障碍($m-Rankin >4$ 分);②非首次卒中;③罹患其他重大疾病;④有精神或听力语言残疾者;⑤经颅磁刺激治疗的禁忌症。

1.5 方法

1.5.1 针刺方案

选取的脑穴组成及具体针刺顺序、体位、进针方向、针刺深度、行针手法、是否得气等均按照操作标准(SCM69-2021),采用 0.3 mm × 40 mm 一次性毫针进行针刺。针刺脑穴组成:主穴I:水沟、双侧内关、患侧三阴交;主穴II:印堂、上星、双侧内关及患侧三阴交;辅穴I:风池、完骨、天柱;辅穴II:下极泉、尺泽、委中。

1.5.2 rTMS 治疗参数

应用经颅磁刺激仪(南京锐诗得医疗科技有限公司, RSDK10)进行治疗,患者处于仰卧位状态,线圈选用聚焦性更强的八字形线圈 MTSMB001F,初次治疗测定患者治疗运动阈值(motion threshold, MT),刺激部位选择患者的左侧背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),刺激强度 100% MT,刺激频率 20Hz,每串 20 个脉冲,共 50 串,每串间隔时间 30 s,共 1000 个刺激脉冲。两组患者均进行为期 14 d 的治疗。

1.6 评价指标

1.6.1 临床量表评估

在治疗前后,对所有研究对象进行简易精神状态检查表(MMSE)、蒙特利尔认知评估(MoCA)、洛文斯

顿作业疗法认知量表(LOTCA)以及日常生活活动能力(改良 Barthel 指数)的评定。

1.6.2 神经电生理指标

本研究的脑电数据采集使用博睿康(Neuracle)公司的事件相关电位仪,记录电极安装参照国际 10-20 系统的 32 导脑电帽,参考电极放置于双侧耳后乳突位置。在实验开始前,所有记录电极阻抗均降至 5 K Ω 以下。采用双耳听觉 odd-ball 范式,刺激序列包括标准刺激和偏差刺激,其中纯音刺激(即标准刺激)的发声频率是 1 KHz,共 600 个试次,占 80%;人名刺激(即靶刺激),共 150 个试次,占 20%。所有刺激试次均随机呈现。每位受试者实验前被告知认真听播放的声音即可,无需做按键反应。

1.7 统计学方法

利用 SPSS 23.0 统计软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布采用独立样本 t 检验进行组间比较,组内治疗前后采用配对 t 检验进行比较,计数资料以频数或百分数表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后认知功能比较

治疗后两组患者的认知功能评定量表和日常生活活动能力评分均显著高于治疗前($P < 0.001$),且观察组改善情况明显优于对照组($P < 0.001$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后认知功能与日常生活活动能力比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	MMSE 评分	MoCA 总分	LOTCA 总分	改良 Barthel 指数评分
对照组	治疗前	7.83 $\pm$ 2.95	4.37 $\pm$ 3.67	46.87 $\pm$ 4.11	16.80 $\pm$ 12.93
	治疗后	11.53 $\pm$ 2.94 ^①	7.47 $\pm$ 3.27 ^①	61.30 $\pm$ 5.52 ^①	26.43 $\pm$ 14.15 ^①
观察组	治疗前	7.87 $\pm$ 2.46	4.43 $\pm$ 3.50	46.90 $\pm$ 4.48	16.90 $\pm$ 10.98
	治疗后	15.93 $\pm$ 3.11 ^{①②}	12.70 $\pm$ 3.87 ^{①②}	77.40 $\pm$ 3.79 ^{①②}	40.67 $\pm$ 12.99 ^{①②}

与同组治疗前比较,^① $P < 0.001$;与对照组治疗后比较,^② $P < 0.001$; $n = 30$

2.2 两组患者治疗前后事件相关电位 P300 比较

两组患者 P300 电位潜伏期在治疗后均有明显下降($P < 0.001$),波幅有明显提升($P < 0.001$)。观察组改善情况较对照组更明显($P < 0.001$)。如表 2 所示,

表 3 两组患者治疗前后 P300 电位的潜伏期和波幅比较

组别	时间	潜伏期/ms	波幅/ μV
对照组	治疗前	398.03 $\pm$ 11.41	5.04 $\pm$ 0.92
	治疗后	351.83 $\pm$ 15.54 ^①	6.61 $\pm$ 1.06 ^①
观察组	治疗前	398.03 $\pm$ 11.82	5.16 $\pm$ 0.83
	治疗后	366.80 $\pm$ 14.49 ^{①②}	8.29 $\pm$ 1.39 ^{①②}

与同组治疗前比较,^① $P < 0.001$;与对照组治疗后比较,^② $P < 0.001$

3 讨论

目前对于卒中后认知障碍的治疗普遍采用药物治疗或认知康复训练,治疗周期长,且药物副作用大,认知训练的依从性较差。近年来随着科学技术的不断发

展,研究发现 rTMS 对于改善 PSCI 具有较好的临床效果。rTMS 可以通过刺激线圈在特定脑部区域产生感应电流以刺激对应脑皮质区,通过引发突触的长时程增强(LTP)与长时程抑制(LTD)机制实现跨细胞膜,引起大脑产生特定的生理生化作用^[4]。不同卒中部位所致的认知功能障碍表现形式不太一致,但 PSCI 常表现为抽象思维能力、逻辑能力、信息处理速度及执行功能等的降低^[5]。针对 DLPFC 的 rTMS 可以改善认知相关脑区的功能连接,从而提升认知能力^[6]。

本研究在两组患者中均采用高频 rTMS 刺激 PSCI 患者左侧 DLPFC,均取得了明显的疗效。高频 rTMS 可以促进健康人的记忆存储,缩短记忆的时间,对于轻度认知功能障碍的患者也可以提高延迟记忆功能^[7],提高海马-皮质网络的功能连接^[8]。同时在基础研究发现 rTMS 可以显著改善突触超微结构^[9],也可以通过影响多巴胺能系统调节海马功能,增强突触可塑性和记忆

存储^[10]。另一方面高频 rTMS 会促进语言功能的重组,突触间的连接增强,有资料显示高频刺激额叶后左半球周围白质整合增加,在刺激额叶后会增强与海马、尾状核等大脑奖赏机制加工区域的功能连接^[11],患者情感调控与认知控制加强,可以提高患者语言学习的期待效应,进一步提高语言功能的恢复。对于 rTMS 治疗前后相关神经代谢研究显示治疗后 N-乙酰天门冬氨酸、胆碱复合物这类影响认知执行功能的生物学指标明显升高^[12],因此,高频 rTMS 可以有效调节突触可塑性,兴奋神经细胞,唤醒皮层觉醒,激活额叶的执行控制网络。

另外在 TMS 结合事件相关电位(ERP)的相关研究中进一步发现 rTMS 可以改变执行功能中错误的相关脑电波,增大 N2、N450 两个认知控制冲突监测阶段参与的重要成分的波幅^[13],同时 NoGo-N2 也是参与反应抑制的波形之一,代表了反应抑制早期所参与认知资源的多少,高频 rTMS 的特性兴奋了整个反应抑制的神经环路,对于有反应抑制功能缺陷的患者也可以达到预期的疗效^[14]。本研究中利用 ERP 的 P300 电位作为评估 PSCI 患者认知障碍的客观指标,与其他研究一致,本研究中 PSCI 患者的 P300 水平中的潜伏期明显延长且幅度降低,这其中潜伏期延长的程度与认知障碍的严重程度成正比^[15]。

但是在临床应用过程中 rTMS 治疗 PSCI 存在着需要改进的问题:作为一种非侵入性的磁刺激,如何与其他治疗手段联用,达到提高疗效,缩短病程的目标。已有少数临床研究表明针刺联合 rTMS 可产生协同效应有效改善认知功能^[16]。

PSCI 属中医“痴呆”范畴,病位于脑,为本虚标实或虚实夹杂之证^[17]。醒脑开窍针刺法是国医大师石学敏院士创立的现代针刺疗法^[18],其对卒中后遗留的各项功能障碍的临床疗效在 50 多年的不断实践中得到了较为充分的证实。有研究指出血管性认知障碍是针刺治疗确切有效的病种之一^[19],电针刺激“神庭”和“百会”可以显著增强非痴呆型血管性认知障碍患者大脑默认网络的功能连接,其中后扣带回与左额中回、后扣带回与右额上回之间的功能连接与认知功能呈正相关^[20]。研究发现针刺可以增强海马与左侧额上回之间的功能连接,且该连接强度的变化与记忆力评估量表的得分呈正相关^[21]。本研究中观察组在对照组的基础上增加了醒脑开窍针刺法,疗效明显优于对照组,明确了醒脑开窍针刺法联合 rTMS 对于改善 PSCI 及认知功能及日常生活活动能力的临床疗效。

PSCI 作为脑卒中的常见后遗症,部分患者可能发展为痴呆进而显著提高脑卒中的复发率、致残率、死亡率,降低生活自理能力和显著增加家庭和社会负担。本研究通过中西医协同手段可提高疗效,节省医疗卫生支出,减轻家庭、医保和社会的经济负担,同时能够为卒中后认知障碍患者的早期识别和诊断、精准治疗提供可靠的基础。

参考文献:

- [1] 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(4): 376.
- [2] Aam S, Einstad MS, Munthe-Kaas R, et al. Post-stroke cognitive impairment - Impact of follow-up time and stroke subtype on severity and cognitive profile: The Nor - COAST Study [J]. Front Neurol, 2020, 11: 699.
- [3] 中国卒中学会卒中后认知障碍研究圆桌会议专家组. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2020, 15(2): 158.
- [4] Hendrikse J, Kandola A, Coxon J, et al. Combining aerobic exercise and repetitive transcranial magnetic stimulation to improve brain function in health and disease [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 83: 11.
- [5] Jaillard A, Naegle B, Trabucco - Miguel S, et al. Hidden dysfunctioning in subacute stroke [J]. Stroke, 2009, 40(7): 2473.
- [6] 陈卓, 李颖, 郝赤子, 等. 重复经颅磁刺激治疗非痴呆性血管性认知障碍的 Meta 分析 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(2): 333.
- [7] Floel A, Cohen LG. Contribution of noninvasive cortical stimulation to the study of memory functions [J]. Brain Res Rev, 2007, 53: 250.
- [8] Wang J X, Voss J L. Long-lasting enhancements of memory and hippocampal - cortical functional connectivity following multiple-day targeted noninvasive stimulation [J]. Hippocampus, 2015, 25(8): 877.
- [9] Chang, Guang-ming, Qian, et al. The Neuroprotection of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Pre-treatment in Vascular Dementia Rats [J]. Journal of Molecular Neuroscience, MN, 2015.
- [10] Koch G, Lorenzo F D, S Bonni, et al. Dopaminergic Modulation of Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease Patients [J]. Neuropsychopharmacology Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 2014, 39(11): 2654.
- [11] 胡杰辉. 语言信息加工的认知控制及其神经机制研究[D]. 电子科技大学博士学位论文, 2015.
- [12] 周婷, 巩尊科, 王世雁, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后执行功能障碍的影响 [J]. 实用医学杂志, 2017, 33(2): 108.
- [13] Rollnik J D, Sehr Der C, Rodr Guez - Fornells A, et al. Functional lesions and human action monitoring: combining repetitive transcranial magnetic stimulation and event-related brain potentials [J]. Clinical Neurophysiology, 2004, 115(1): 145.
- [14] 李艳敏. 左侧背外侧前额叶高频重复经颅磁刺激对健康青年人认知功能的影响及其神经电生理、脑代谢机制[D]. 河北医科大学博士学位论文, 2017.
- [15] Anikó Egerbúzi, Theodóra Glaub, Balla P, et al. P300 in mild cognitive impairment and in dementia [J]. Psychiatria Hungarica: A Magyar Pszichiátriai Társaság tudományos folyóirata, 2008, 23(5): 349.
- [16] 段市杨, 俞嵩晏, 韩雪等. 针刺联合重复经颅磁刺激对颈脑损伤后认知功能障碍的临床研究. 中国康复: 2023, 38(12): 729.
- [17] 周小炫, 黄俊山, 谢敏, 等. 中医治未病 - 血管性轻度认知障碍专家共识 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(3): 5.
- [18] 余亮, 樊小农. 对“醒脑开窍”针刺体系中神 - 脑 - 窍的认识 [J]. 中国针灸, 2019, 39(8): 883.
- [19] 刘炜宏, 陈超, 王芳, 等. 关于针灸优势病种的思考 [J]. 科技导报, 2019, 39(15): 55.
- [20] 林瑞珠. 基于默认网络探讨电针“神庭”、“百会”对非痴呆型血管性认知障碍患者认知功能的影响[D]. 福建中医药大学博士学位论文, 2021.
- [21] 林志诚, 杨珊珊, 薛偕华, 等. 针刺百会穴改善脑卒中患者记忆力的中枢机制 [J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(2): 184.

(责任编辑:李华成)