

重复经颅磁刺激治疗老年性痴呆的效果及安全性

李如玉, 赵希武, 杨海波, 孟宪春, 孙洪敏, 王继阳

(大庆市第三医院, 黑龙江 大庆 163712)

【摘要】 目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)对老年性痴呆(AD)患者认知功能的效果及安全性。方法 以2015年1月-2016年10月在黑龙江省大庆市第三医院和大庆市龙南医院神经内科就诊,符合《国际疾病分类(第10版)》(ICD-10)诊断标准的60例AD患者为研究对象,采用最小不平衡指数法分为研究组和对照组各30例;研究组给予20 Hz rTMS治疗;对照组给予rTMS假刺激治疗。每周5次,共8周。治疗前后分别进行简易精神状态评价量表(MMSE)、蒙特利尔认知评价量表(MoCA)、阿尔茨海默病评定量表认知分量表(ADAS-cog)评定。结果 治疗前两组一般资料和MMSE、MoCA、ADAS-cog评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗8周后,两组MMSE、MoCA、ADAS-cog评分比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 高频(20 Hz) rTMS可能有助于改善AD患者认知功能,且安全性较好。

【关键词】 重复经颅磁刺激;老年性痴呆;疗效;安全性

中图分类号:R749

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2017.02.011

Efficacy and safety of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of Alzheimer disease

Li Ruyu, Zhao Xiwu, Yang Haibo, Meng Xianchun, Sun Hongmin, Wang Jiyang

(The Third Hospital of Daqing, Daqing 163712, China)

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive function for Alzheimer disease(AD) patients. **Methods** A total of 60 AD patients were enrolled in two hospitals from January 2015 to October 2016, they met the diagnostic criteria of International Classification of Diseases, tenth edition(ICD-10). 60 patients were divided into the study group and control group by minimum unbalance index method. The study group received 20 Hz rTMS treatment, and the control group received rTMS fake stimulation treatment. Treatment was performed 5 times a week for 8 weeks. Mini-Mental State Examination(MMSE), Montreal Cognitive Assessment(MoCA) and Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale (ADAS-cog) were evaluated before and after treatment. **Results** There was no significant difference among the scores of those scales before treatment between two groups(all $P > 0.05$). There was statistical difference of the scores of those scales after treatment for 8 weeks between two groups($P < 0.05$). **Conclusion** High frequency (20 Hz) rTMS may help to improve the cognitive function of AD patients, and the safety is better.

【Keywords】 rTMS; Alzheimer disease; Efficacy; Safety

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)称为老年性痴呆。中国正处于快速老龄化阶段,AD的患病率逐年提升,目前患病人数已超过600万,是发生于老年前期、以记忆力减退为核心症状的神经退行性疾病,随着病程的发展,患者认知功能全面受损,生活自理能力丧失,给患者家庭及社会带来沉重的负担,已成为严重的社会和公共健康问题。AD的药物疗法以乙酰胆碱酯酶抑制剂—盐酸多奈哌齐等为主,虽然对部分患者有一定效果,但总体疗效不满意,因此安全有效的非药物治疗手段近年来受到广泛关注^[1]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种相对无痛、无创伤、安全性高的物理治疗,作为新技术应用到神经精神领域基础和临床研究中,可以改善神经精神疾病

患者的认知功能,但对于rTMS治疗认知功能障碍的具体参数报道不一^[2-3]。本研究选择高频(20 Hz)、刺激强度为运动阈值的100%、刺激时间4 s、间歇时间56 s、总串数1 500串的参数设置,对照组假性刺激,频率、强度、刺激时间、间歇时间、总串数等刺激参数同研究组,观察rTMS治疗AD的效果及安全性。

1 对象与方法

1.1 对象

以2015年1月-2016年10月在黑龙江省大庆市第三医院门诊及大庆市龙南医院神经内科就诊的AD患者为研究对象。入组标准:①符合《国际疾病分类(第10版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10) AD诊断标准;②简

易精神状态评价量表(Mini - Mental State Examination, MMSE)评分 ≤ 26 分;③入组前一周未使用乙酰胆碱酯酶抑制剂;④监护人签署知情同意书。排除标准:①血管性痴呆、脑外伤所致的痴呆;②有严重心脏病及植入心脏起搏器、心脏血管放置支架术等情况;③有癫痫发作史及磁过敏史。符合入组标准且不符合排除标准共 60 例,采用最小不平衡指数法分为研究组和对照组各 30 例。研究组男性 16 例,女性 14 例;年龄(68.5 ± 4.8)岁;病程(1.5 ± 0.6)年;平均受教育年限(12.5 ± 2.3)年。对照组男性 16 例,女性 14 例,年龄(68.7 ± 4.8);病程(1.6 ± 0.3)年;平均受教育年限(11.1 ± 2.8)年。两组一般资料比较差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

1.2 方法

两组分别给予抗胆碱酯酶药 - 盐酸多奈哌齐 [卫材(中国)药业有限公司, H20050978] 治疗,每晚 5 mg 口服,连续服用 8 周。研究组加用 rTMS 治疗,采用英国 Magstim 公司生产的 RAPID 型 rTMS 治疗仪,8 字型线圈,平行放置于患者左右前额叶背外侧皮质(DPFC)即刺激位点,交替治疗,根据 AD 症状特点选用刺激频率在 20 Hz、刺激强度为运动阈值的 100%、刺激时间 4 s、刺激间歇时间 56 s、总刺激数 1 500 串等治疗参数,每周 5 次,共 8 周为一个疗程;对照组给予假刺激治疗(8 字型线圈垂直放于患者 DPFC 部位),刺激频率、刺激强度、刺激间歇时间、刺激数等刺激参数同研究组,每周 5 次,共 8 周。

1.3 评定方法

(1)MMSE:主要包括定向、记忆、计算、语言及视空间能力等因子,每回答正确 1 项得 1 分,错误及不知道为零分,总评分为 30 分,分数越低,提示患者认知功能越差,测评耗时 5 ~ 10 min。(2)蒙特利尔认知评价量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA):是用来对轻度认知功能异常进行快速筛查的评定工具,它评定多个不同的认知领域,包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视空间技能、抽象思维、计算和定向力。MoCA 评定耗时约 10 min。量表总评分 30 分,若患者受教育年限 ≤ 12 年,则其评分加 1 分,MoCA 评分 ≥ 26 分为正常,评分越高表示认知功能越好。(3)阿尔茨海默病评定量表认知分量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale -

cognitive subscale, ADAS - cog):从记忆、语言、操作能力和注意力 4 个方面测评认知能力。评分范围为 0 ~ 75 分,评分越高,认知受损越严重。(4)词语流畅性测验:患者在 1 min 内说出规定范围内的物品名称,鼓励患者尽可能多说,按照正确的个数计分。(5)数字符号测验:要求患者对照模板,时间为 90 s,将与不同数字配对的符号选出并填入空格内,按正确符号的数量计分。(6)连线测验 A:要求患者将一张纸上分散排列的 25 个阿拉伯数字,以最快的速度按升序连接,完成后记录时间。(7)联想学习测验:读出 12 个词,要求记住哪两个词是一对,共念 3 遍,念每对词中的前面一个,要求患者答出和它一对的词。(8)情景记忆测验:患者记住曾在某个时间、地点的特定事件。情景记忆测验可作为早期 AD 的敏感指标。(9)相似性测验:给患者 13 组词语,让其概括出这些词语的相似性。(10)算数测验:测量数学计算的推理能力以及主动注意的能力。(11)临摹测验:给患者 4 张难易不等的图片,让其画出与图片上完全相同的图形,根据图片的难易程度给分。所有量表评定均由经过统一培训、对患者分组不知情的两名医师完成,每名患者在治疗前后均由同一名医生在安静的房间进行测评。

1.4 统计方法

采用 SPSS 17.0 进行统计分析,各组量表评分前后比较采用配对 t 检验;同期两组量表评分比较采用独立样本 t 检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组认知功能评分比较

治疗前两组 MMSE、MoCA 及 ADAS - cog 评分、词语流畅等分项目评分差异均无统计学意义(P 均 >0.05);治疗 8 周后,两组 MMSE、MoCA、ADAS - cog 评分比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05),研究组 MMSE、MoCA、ADAS - cog 总评分及各因子评分与治疗前比较差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。见表 1。

2.2 两组安全性比较

在治疗过程中研究组有 3 例女性患者出现一过性头晕、头痛,有 2 例女性患者出现恶心、头部不适

等不良反应;对照组有 2 例女性患者出现一过性恶心、头晕等不良反应,两组不良反应程度较轻,患者

能够耐受,继续治疗或对症处理后症状消失,两组均无抽搐发作或退出研究病例。

表 1 两组认知功能评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	时间	MMSE	MoCA	词语流畅	数字符号	连线测验
研究组 (n=30)	治疗前	17.36 ± 3.58	22.43 ± 2.35	15.00 ± 4.41	32.40 ± 11.51	84.75 ± 38.85
	治疗后	27.36 ± 5.65 ^{ab}	26.37 ± 4.41 ^{ab}	18.80 ± 3.30 ^{ab}	39.75 ± 11.40 ^{ab}	91.10 ± 25.62 ^{ab}
对照组 (n=30)	治疗前	17.40 ± 3.54	23.36 ± 3.58	16.72 ± 3.60	36.50 ± 8.32	76.11 ± 22.17
	治疗后	17.52 ± 4.31	23.85 ± 5.65	16.17 ± 2.33	35.11 ± 6.43	74.94 ± 17.63

组别	时间	联想学习	情景记忆	相似性测验	算数测验	临摹测验
研究组 (n=30)	治疗前	7.98 ± 2.88	4.95 ± 3.20	14.70 ± 4.52	10.75 ± 3.67	8.95 ± 1.61
	治疗后	11.13 ± 3.92 ^{ab}	7.73 ± 2.45 ^{ab}	18.85 ± 2.45 ^{ab}	13.65 ± 2.70 ^{ab}	9.55 ± 1.10 ^{ab}
对照组 (n=30)	治疗前	8.94 ± 2.03	6.50 ± 2.40	13.00 ± 4.24	11.11 ± 2.40	8.28 ± 2.08
	治疗后	9.08 ± 1.73	6.28 ± 1.63	13.94 ± 3.64	11.28 ± 1.90	8.67 ± 2.03

组别	时间	ADAS - cog 评分				
		总评分	单词回忆	物体命名	服从指令	结构性练习
研究组 (n=30)	治疗前	18.56 ± 7.80	6.56 ± 1.25	0.48 ± 0.45	0.88 ± 0.62	1.00 ± 0.89
	治疗后	12.85 ± 8.70 ^{ab}	3.45 ± 1.16 ^{ab}	0.18 ± 0.06 ^{ab}	0.35 ± 0.22 ^{ab}	0.36 ± 0.42 ^{ab}
对照组 (n=30)	治疗前	18.34 ± 2.65	6.83 ± 1.32	0.50 ± 0.30	0.86 ± 0.68	1.00 ± 0.86
	治疗后	17.84 ± 3.80	6.40 ± 1.60	0.22 ± 0.08	0.78 ± 0.53	0.98 ± 0.80

组别	时间	ADAS - cog 评分				
		意向性练习	定向力	单词辨认	语言表达	找词能力
研究组 (n=30)	治疗前	1.22 ± 0.78	1.40 ± 1.29	4.38 ± 2.52	0.75 ± 0.78	0.63 ± 0.58
	治疗后	0.20 ± 0.12 ^{ab}	0.20 ± 0.03 ^{ab}	0.85 ± 0.02 ^{ab}	0.32 ± 0.24 ^{ab}	0.10 ± 0.03 ^{ab}
对照组 (n=30)	治疗前	1.25 ± 0.87	1.43 ± 1.28	4.54 ± 2.32	0.76 ± 0.73	0.63 ± 0.58
	治疗后	1.10 ± 0.79	1.35 ± 0.14	1.80 ± 0.80	0.70 ± 0.66	0.60 ± 0.57

注:MMSE,简易精神状态评价量表;MoCA,蒙特利尔认知评价量表;ADAS - cog,阿尔茨海默病评定量表认知分量表;两组同期比较,^a $P < 0.05$;同组治疗前后比较^b $P < 0.05$

3 讨 论

本研究结果显示,研究组 MMSE、MoCA 评分较治疗前高,ADAS - cog 评分较治疗前低,研究组记忆力(联想学习、情景记忆)、执行能力和注意力(连线测验、数字符号、词语流畅)均提高。提示高频刺激双侧大脑前额叶后有助于改善 AD 患者的认知功能,与国内多项研究结果一致^[3-4]。

多项研究显示^[5-6],AD 患者大脑皮层、基底节、海马和边缘系统等区域胆碱能神经元缺失,乙酰胆碱水平下降,可能是造成记忆、学习等认知功能障碍的重要原因之一。多奈哌齐作为可逆性胆碱酯酶抑制剂,能增加脑内神经突触间乙酰胆碱的含量,改善 AD 患者认知功能,提高日常生活自理能力,是目前

治疗 AD 的一线药物。但近几年临床观察长期服用多奈哌齐,副作用增加,而且无法逆转 AD 患者的病情,王学林等^[7-8]研究表明,高频 rTMS(10 ~ 20 Hz)刺激治疗 AD 对改善认知功能有效^[9-10],与本研究结果基本一致。这可能与 rTMS 可以促进神经功能再生,提高记忆力,影响大脑皮层脑血流量、改善脑组织能量代谢,减少脑细胞凋亡,改变突触间的传递效能等机制有关^[11]。但本研究组从治疗频率、刺激强度、刺激总串数、刺激时间上都较其他研究参数高。

研究组在治疗过程中出现一过性头晕、头痛、恶心等不良反应^[12],但经过适当处理或休息后逐渐恢复正常,未出现癫痫发作病例。

本研究存在一定局限性:rTMS 治疗 AD 仅为 8 周,时间较短;缺乏个体化的对照治疗研究,应进一

步了解不同频率、不同刺激部位等不同参数的治疗效果,如不同频率 5 Hz、10 Hz、15 Hz、20 Hz 及 DLPFC、顶枕区、颞顶区等不同刺激位点对 AD 患者认知功能的影响;缺乏对治疗者的跟踪随访,观察疗效持续时间。今后需进一步大样本开展临床研究。

参考文献

- [1] Freitas C, Mondragón - Llorca H, Pascual - Leone A. Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: systematic review and perspectives for the future[J]. *Exp Gerontol*, 2011, 46(8): 611 - 627.
- [2] Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia [J]. *J Neurol*, 2012, 259(1): 83 - 92.
- [3] 吴越, 徐文炜, 刘晓伟, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病患者认知功能的影响[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(10): 1624 - 1627.
- [4] 柴宁, 王凤, 王学义, 等. 重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2013, 46(2): 126 - 128.
- [5] 李立群, 陈立勇. 重复经颅磁刺激对阿尔茨海默病影响的对照研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35(7): 970 - 971.
- [6] 吴越, 顾君, 冷文娟, 等. 应用重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病患者精神和行为症状的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(7): 672 - 673.
- [7] 王学林, 陆林. 经颅磁刺激与神经精神疾病[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014: 267 - 268.
- [8] 吴越, 徐文炜, 刘晓伟, 等. 奥氮平联合重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病精神行为症状的疗效和安全性[J]. *医药导报*, 2016, 35(10): 1069 - 1072.
- [9] 王学红. 奥拉西坦联合重复经颅磁刺激治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(7): 57 - 58.
- [10] Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS) [J]. *Neuroimaga*, 2014, 85: 961 - 970.
- [11] 过婷, 袁周玲, 武曙燕, 等. 重复经颅磁刺激联合盐酸多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床对照研究[J]. *中国康复*, 2016, 31(1): 54 - 56.
- [12] 杨婵娟, 张若曦, 方雅秀, 等. rTMS 与利培酮治疗阿尔茨海默病患者精神行为症状的疗效观察[J]. *中国健康心理学杂志*, 2015, 23(6): 817 - 820.

(收稿日期: 2017 - 01 - 20)

(本文编辑: 陈霞)