

重复经颅磁刺激对脑卒中后工作记忆障碍的影响

王聪¹, 巩尊科^{1,2}, 王蜜², 王世雁², 陈姣姣²

作者单位
1. 徐州医科大学第二临床学院
江苏 徐州 221004
2. 徐州市中心医院康复科
江苏 徐州 221009
基金项目
徐州市科技局科技创新项目(No. KC16SW176)
收稿日期
2018-12-26
通讯作者
巩尊科
gongzunke@163.com

摘要 目的:观察重复经颅磁刺激(rTMS)对脑卒中后工作记忆(WM)障碍的影响。方法:脑卒中后 WM 障碍患者 60 例,随机分为观察组和对照组各 30 例。2 组均予常规康复治疗,观察组另予 rTMS 治疗,2 组患者治疗前后分别进行数字顺背/倒背、n-back 测试及 MRS 代谢物测定。结果:治疗前观察组与对照组的数字正背/倒背、n-back 及 MRS 检测神经代谢物的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组除数字正背成绩外,数字倒背、1-back、2-back 及 NAA/Cr、Cho/Cr 结果较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$);观察组的数字正背、数字倒背、1-back、2-back 测试成绩分别为 6(5,6)、4(3,4)、18(17,19)、16(16,18)分,治疗前后差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组的 NAA/Cr 结果为 1.40(1.28,1.49),较治疗前差异具有统计学意义($P<0.05$),Cho/Cr 结果为 1.34(1.28,1.37),较治疗前差异无统计学意义($P>0.05$);观察组的数字倒背、1-back、2-back 测试成绩及 NAA/Cr 与对照组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),2 组的数字正背及 Cho/Cr 差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:rTMS 可改善脑卒中后 WM 功能。
关键词 脑卒中;工作记忆;磁共振波谱;重复经颅磁刺激
中图分类号 R741;R741.05;R743.3 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181401
本文引用格式:王聪, 巩尊科, 王蜜, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后工作记忆障碍的影响[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15(5): 298-299, 302.

工作记忆(Working Memory, WM)是一种对信息进行暂时存储和加工的容量有限的记忆系统^[1,2],在问题解决^[3]、智力活动^[4]和阅读理解^[5]等高级认知活动中起重要作用。部分脑卒中患者会出现 WM 障碍^[6,7]。在康复治疗过程中,患者需记忆及理解训练要领,WM 受损在一定程度上会影响患者认知、言语等功能的康复疗效^[8,9],不利于患者整体功能的恢复。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)能改善脑卒中后言语、记忆及执行功能^[10-14]。本研究采用低频 rTMS 对脑卒中后 WM 障碍患者进行治疗,同时观察脑卒中后 WM 障碍患者磁共振波谱(magnetic resonance spectrum, MRS)的变化,旨在探讨 rTMS 对脑卒中后 WM 障碍的疗效及作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 9 月至 2018 年 10 月我院康复科收治的额叶卒中患者。纳入标准:年龄 40~75 岁,头颅或 MRI 检查确诊为额叶区脑卒中;病程>3 月;首次发病,无脑损伤病史;蒙特利尔认知评定量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分>15 分,且提示有记忆障碍;数字顺背≤5 个和/或数字倒背≤4 个;入组前未进行 WM 康复训练,未服用改善记忆药物;小学以上学历,能识记常见汉字;愿意配合完成实验任务,并签署知情同意书。排除标准:有精神疾病史;正使用有损害记忆作用的药物;伴视听觉障碍、失语、失认症、失用症等无法配合完成测试;存在磁共振检查禁忌。共入组 60 例,按随机数字表法分为 2 组各 30 例:①对照组,男 21 例,女 9

例;年龄(57.37±12.78)岁;受教育 5~11 年,平均 6.5 年;病程 2~3 d,平均 2 d;脑梗死 18 例,脑出血 12 例;左侧病灶 18 例,右侧病灶 12 例;②观察组,男 19 例,女 11 例;年龄(54.6±11.83)岁;受教育 5~11 年,平均 6.5 年;病程 2~3 d,平均 2 d;脑梗死 21 例,脑出血 9 例;左侧病灶 18 例,右侧病灶 12 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

2 组均予常规康复训练,包括认知训练、作业治疗、物理疗法、理疗、针灸等,每次 30 min,每天 2 次,每周 5 天,共治疗 4 周。观察组在常规治疗基础上加用 rTMS 治疗:采用英国 Magstim 公司的 Rapid2 型经颅磁刺激器,线圈为“8”字型,刺激部位为健侧额叶区^[15],刺激频率 1 Hz,刺激强度为患者运动阈值的 80%,刺激 8 s,间歇 2 s,每次 30 min,脉冲总数 1 440 个,每周治疗 5 次,共治疗 4 周。

1.3 评估方法

1.3.1 数字工作记忆 包括顺向数字记忆广度和逆向数字记忆广度。顺向数字记忆广度测试要求被试者按听到数字顺序进行复述,逆向数字广度记忆要求被试者把听到数字顺序按相反方向进行复述。任一数字广度测试连续错 2 次,测试终止。记录正确记忆数字个数。

1.3.2 n-back 任务 通过 E-prime2.0 软件进行设计及编辑 n-back 任务。测试指标为 1-back 及 2-back,1-back 测试时将当前刺激与前一个刺激相比较,2-back 测试是将当前刺激与前面相隔一个刺激相比较。刺激材料为汉字,刺激 2 s,刺激间隔 1.5 s,两个刺激相同按 F,刺激不同按 J,记录正确个数。

1.3.3 MRS 由影像科同一位医师在双盲状态下

进行检查。应用 Philips 公司 Achieva 3.0T 超导型磁共振成像扫描仪,对所有被试者进行头部 MRI 扫描,检查采用点分辨表面线圈序列,行单体素波谱采集。定位患侧额叶,体素大小为 180 mm×162 mm×60 mm,MRSTR 2 000 ms,TE 144 ms。扫描过程中患者必须保持静止体位,避免产生伪影。PRESS 序列所采集的 N-乙酰天门冬氨酸(N-Acetyl-L-aspartic acid,NAA)、胆碱复合物(Cho)、肌酸(creatine,Cr)波峰分别为 2.02 ppm、3.03 ppm、3.2 ppm,计算各代谢物波峰曲线下面积,得到 NAA/Cr 和 Cho/Cr 比值^[16]。

1.4 统计学处理

数据分析采用 SPSS 19.0 软件。正态计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,t 检验,非正态计量资料以中位数和四分位数间距[M(P25, P75)]表示,Wilcoxon 秩和检验或符号秩和检验;计数资料以率(构成比)表示, χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组数字 WM 及 n-back 比较

2 组治疗前数字顺背、数字倒背、1-back、2-back 测试成绩比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗 4 周后,观察组的数字倒背、1-back、2-back 测试成绩均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),数字正背成绩方面与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后与治疗前相比,数字正背、数字倒背、1-back、2-back 测试成绩均有提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗后与治疗前相比,除数字正背成绩提高外($P<0.05$),其他测试成绩相比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 2 组治疗前后数字 WM 及 n-back 成绩比较[M(P25, P75)]

组别	例数	数字正背				数字倒背			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
对照组	30	5(4,6)	6(5,6)	−3.787	<0.001	3(3,4)	3(3,4)	−0.758	0.449
观察组	30	5(4,6)	6(5,6)	−3.874	<0.001	3(3,4)	4(3,4)	−2.828	0.005
Z 值		−0.008	−0.569			−0.200	−2.496		
P 值		0.994	0.569			0.842	0.013		

组别	1-back				2-back			
	治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
对照组	15(15,16)	15(15,16)	−1.303	0.193	12(11,14)	13(12,15)	−1.425	0.154
观察组	15(15,16)	18(17,19)	−4.503	<0.001	12.5(11,14)	16(16,18)	−4.325	<0.01
Z 值	−0.152	−5.015			−0.478	−4.721		
P 值	0.879	<0.01			0.633	<0.001		

表 2 2 组治疗前后 NAA/Cr、Cho/Cr 比较[M(P25, P75)]

组别	例数	NAA/Cr				Cho/Cr			
		治疗前	治疗后	Z 值	P 值	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
对照组	30	1.14(1.10,1.17)	1.15(1.11,1.21)	−1.685	0.092	1.34(1.28,1.37)	1.30(1.25,1.35)	−1.509	0.131
观察组	30	1.15(1.10,1.19)	1.40(1.28,1.49)	−4.415	<0.01	1.30(1.22,1.36)	1.34(1.28,1.37)	−1.020	0.308
Z 值		−0.378	−4.638			−1.503	−0.578		
P 值		0.705	<0.01			0.133	0.563		

2.2 MRS 测定结果

治疗前,2 组的 NAA/Cr、Cho/Cr 结果比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4 周后,观察组的 NAA/Cr 值高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),Cho/Cr 值与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后与治疗前相比,NAA/Cr 结果改善,差异有统计学意义($P<0.05$),Cho/Cr 较治疗前无明显改善,差异无统计学意义($P>0.05$),对照组治疗后与治疗前相比,NAA/Cr、Cho/Cr 测试结果无明显改善,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

3 讨论

WM 在人们的学习、记忆、思维等认知活动中起重要作用,它由中央执行系统、语音环、视空间模板及情景缓冲区组成,前额叶皮质区是工作记忆的关键脑区^[17],目前主要通过 WM 训练来提高脑损伤患者的 WM,以进一步改善患者认知功能。薛翠萍等^[18]应用“工作记忆训练系统”对患者进行 WM 训练,除数字正背测试成绩外,数字顺背、视空间记忆、n-back 测试成绩训练组均高于对照组,但目前 WM 训练系统很大程度依赖于人工实施,且不同版本工作记忆训练方法有差异,在临床应用有一定局限性,故笔者试图寻找一种客观方法来提高患者 WM 水平。

rTMS 可通过磁电效应作用于大脑目标区域,诱导神经可塑性、调节突触重塑,进而影响脑功能。目前一些研究显示在脑卒中患者中大脑半球间的平衡被打破^[19]。由于低频 rTMS 能抑制大脑中神经元的兴奋性^[20],因此本研究采用低频 rTMS 作为干预手段,通过抑制健侧脑区的过度兴奋,来逐渐达到两侧大脑半球对应功能区的平衡,从而促进脑部功能重建。本研究除了应

[9] 魏鹏绪. 关于改良 Ashworth 量表的探讨[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29: 67-68.
[10] 刘永全. 中医综合治疗对急性缺血性脑卒中偏瘫患者 FMA 评分的影响[J]. 医学信息, 2016, 29: 144-145.
[11] 刘丽霞, 周盛年, 张晓, 等. 年龄老化对缺血性脑卒中发生发展和恢复的影响[J]. 中国老年学, 2012, 32: 417-420.
[12] 韩英. 舒适护理干预对脑卒中患者神经功能早期康复的效果观察

[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17: 105-106.
[13] 隋月皎, 马铁明, 卞楠, 等. 针刺结合麦粒灸治疗脑卒中上肢痉挛性偏瘫临床观察[J]. 中国针灸, 2015, 35: 423-427.
[14] 马玉强, 李斌, 徐士军, 等. 运动疗法联用按压穴位对脑卒中上肢痉挛状态临床观察[J]. 中国医刊, 2013, 48: 89-90.
[15] 张永红, 张伟, 张小丽. Bobath 神经发育疗法在脑卒中后幸存者康复训练中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2013, 48: 4323-4326.

(本文编辑:王晶)

(上接第 299 页)

用 WM 常用评估方法外, 还应用 MRS 作为客观评价方法进行评估。MRS 可无创性检测组织器官的生化代谢并对化合物进行定量分析^[21], 常用于检测 NAA、Cho 及 Cr, NAA 可反映神经元的完整度及密度, 其减少通常被认为是神经元功能异常。研究表明, 脑梗死患者中 NAA 下降程度与神经元减少程度密切相关^[22,23]。Cho 是一种胆碱化合物, 其波峰升高反映细胞膜分裂增生旺盛, 是髓鞘磷脂崩溃的标志。Cr 在脑部不同代谢条件下能保持稳定, 可作为代谢物标准化的参照物来衡量其他代谢物的含量^[24]。本研究以 NAA/Cr 和 Cho/Cr 值作为观察指标, 反映 NAA 和 Cho 的相对浓度。本研究结果显示, 经过 4 周治疗后, 观察组的数字倒背、1-back、2-back 测试成绩优于对照组 ($P < 0.05$), 而数字正背测试 2 组间差异无统计学意义, 考虑其原因为数字正背在日常生活中应用较多, 故认为数字正背对 WM 评定较其他方法欠敏感。

综上所述, 低频 rTMS 治疗可以改善脑卒中患者 WM 功能。但本研究样本量较小, 脑卒中中类型未细化分类, 笔者会进行进一步研究, 为脑卒中患者康复提供可选择的治疗方案。

参考文献

[1] Shen J, Zhang G, Yao L, et al. Real-time fMRI training-induced changes in regional connectivity mediating verbal working memory behavioral performance [J]. Neuroscience, 2015, 289: 144-152.
[2] Jonides J, Lewis RL, Nee DE, et al. The mind and brain of short-term memory [J]. Annu Rev Psychol, 2008, 59: 193-224.
[3] 赵鑫, 周仁来. 工作记忆训练: 一个很有价值的研究方向[J]. 心理学进展, 2010, 18: 711-717.
[4] Conway AR, Kane MJ, Engle RW. Working memory capacity and its relation to general intelligence [J]. Trends Cogn Sci, 2003, 7: 547-552.
[5] De Jonge P, de Jong PF. Working memory, intelligence and reading ability in children [J]. Pers Individ Differ, 1996, 21: 1007-1020.
[6] Lundqvist A, Grundstrom K, Samuelsson K. Computerized training of working memory in a group of patients suffering from acquired brain injury [J]. Brain injury, 2010, 24: 1173-1183.
[7] Nordvik JE, Schanke AK, Walhovd K, et al. Exploring the relationship between white matter microstructure and working memory functioning following stroke: A single case study of computerized cognitive training [J]. Neurocase, 2012, 18: 139-151.
[8] Björkdahl A, Akerlund E, Svensson S, et al. A randomized study of computerized working memory training and effects on functioning in

everyday life for patients with brain injury [J]. Brain Injury, 2013, 27: 1658-1665.
[9] 王奎, 邹礼梁. 重复经颅磁刺激在脑卒中康复治疗中的研究进展[J]. 中国康复, 2015, 30: 177-177.
[10] Nouhaud C, Sherrard RM, Belmin J. Repetitive transcranial magnetic stimulation: A potential therapy for cognitive disorders?[J]. Rev Med Interne, 2017, 38: 188-194.
[11] Barwood CH, Murdoch BE, Riek S, et al. Long term language recovery subsequent to low frequency rTMS in chronic non-fluent aphasia [J]. Neuro Rehabilitation, 2013, 32: 915-928.
[12] Lahr J, Peter J, Minkova L, et al. No difference in paired associative stimulation induced cortical neuroplasticity between patients with mild cognitive impairment and elderly controls [J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127: 1254-1260.
[13] 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: 108-111.
[14] 常利. 低频重复经颅磁刺激治疗急性脑梗死后运动性失语的临床观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 53-54.
[15] Mi T, Qu CQ, Wang X, et al. [Characteristics of cognitive impairment of different infarct locations among patients after acute ischemic stroke]. J. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2016, 96: 1205-1207.
[16] Guo Z, Liu X, Hou H, et al. (1)H-MRS asymmetry changes in the anterior and posterior cingulate gyrus in patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease [J]. Compr Psychiatry, 2016, 69: 179-185.
[17] 曾静, 王玉平. 经颅磁刺激技术在研究工作记忆中的应用[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39: 67-69.
[18] 薛翠萍, 恽晓平, 张一, 等. 工作记忆训练系统对脑损伤患者工作记忆障碍的疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22: 523-527.
[19] Nyffeler T, Cazzoli D, Wurtz P, et al. Interhemispheric balance of attention: A theta burst stimulation study[J]. Eur J Neurosci, 2009, 29: 1271-1276.
[20] Lage C, Wiles K, Shergill SS, et al. A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition [J]. J Neural Transm(Vienna), 2016, 123: 1479-1490.
[21] Van Der Graaf M. In vivo magnetic resonance spectroscopy: basic methodology and clinical applications [J]. Eur Biophys J, 2010, 39: 527-540.
[22] Igarashi H, Suzuki Y, Huber VJ, et al. N-acetylaspartate decrease in acute stage of ischemic stroke: a perspective from experimental and clinical studies [J]. Magn Reson Med SCI, 2015, 14: 13-24.
[23] 陈双庆, 蔡庆, 沈玉英, 等. 多域遗忘型轻度认知障碍与血管性非痴呆认知障碍的 1H-MRS 分析[J]. 临床放射学杂志, 2015, 34: 1389-1394.
[24] Fayed N, Modrego PJ, Garcia-Marti G, et al. Magnetic resonance spectroscopy and brain volumetry in mild cognitive impairment. A prospective study[J]. Magn Reson Imaging, 2016, 38: 27-32.

(本文编辑:王晶)