

· 临床论著 ·

重复经颅磁刺激结合电针干预遗忘型
轻度认知障碍的临床研究温秀云¹ 谢旻君² 陈尚杰³ 窦祖林⁴

摘要 **目的** 观察重复经颅磁刺激(rTMS)结合电针双向调节对遗忘型轻度认知障碍(aMCI)的影响。**方法** 将 68 例患者随机分为 3 组:rTMS 结合电针组 22 例,采用 rTMS 和电针联合治疗;rTMS 组 23 例,采用单纯 rTMS 治疗;电针组 23 例,采用单纯电针治疗。三组每周均治疗 5 次,共治疗 4 周。分别于治疗前、治疗后及治疗后 1 个月进行蒙特利尔认知评估(MoCA)、Rivermead 行为记忆能力测验(RBMT)。**结果** MoCA、RBMT 评分 rTMS 结合电针组治疗结束时、随访一个月与本组治疗前比较均升高($P<0.05$),与 rTMS 组、电针组同期比较均升高($P<0.05$);rTMS 组治疗结束时、随访一个月与治疗前比较 MoCA、RBMT 评分均升高($P<0.05$),随访一个月较电针组同期 MoCA 评分升高($P<0.05$);电针组 MoCA、RBMT 评分治疗结束时与治疗前比较均升高($P<0.05$)。**结论** 3 种治疗方法均能在一定程度上改善 aMCI 患者的记忆和认知功能,其中 rTMS 疗效较电针要好,两者联合应用的疗效更佳。

关键词 电针;重复经颅磁刺激;双向调节;遗忘型轻度认知障碍

Effect of Combined rTMS with Electroacupuncture on Amnesic Mild Cognitive Impairment WEN

Xiu-yun¹, XIE Min-jun², CHEN Shang-jie³, and DOU Zu-lin⁴ 1 School of Health, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou (510006); 2 Department of Urology, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou (510120); 3 Department of Rehabilitation, Shenzhen Bao'an District People's Hospital, Guangdong (510060); 4 Department of Rehabilitation, Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou (510630)

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with electro-acupuncture (EA) on amnesic mild cognitive impairment (aMCI). **Methods** Totally 68 aMCI patients were randomly assigned to combined group (22 cases, rTMS combined electro-acupuncture treatment), rTMS group (23 cases, only rTMS treatment), and EA group (23 cases electro-acupuncture treatment). The treatment was five times a week for 4 weeks. Montreal cognitive assessment (MoCA) and the Rivermead behavioural memory test (RBMT) were performed before treatment, after treatment, at month 1 after treatment, respectively. **Results** MoCA and RBMT scores increased in the combined group after treatment and at month 1 after treatment respectively, with significant differences as compared with before treatment in the same group ($P<0.05$). They were higher as compared with rTMS group and EA group at the same time points ($P<0.05$). MoCA and RBMT scores increased in rTMS group after treatment and at month 1 after treatment respectively, with significant differences as compared with before treatment in the same group ($P<0.05$). MoCA score increased more in rTMS group than in EA group at month 1 after treatment ($P<0.05$). MoCA and RBMT scores in EA group increased more after treatment than before treatment ($P<0.05$). **Conclusions** All of the three methods were effective in improving the memory and cognitive function of aMCI patients. Of them, the curative effect of rTMS was better than that of EA, and the effect of combined therapy was better.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.8167090604)

作者简介:1. 广东药科大学健康学院(广州 510006); 2. 广东省中医院泌尿外科(广州 510120); 3. 深圳市宝安区人民医院康复科(广东 510060); 4. 中山大学附属第三医院康复科(广州 510630)

通讯作者:窦祖林, Tel: 020-85253333, E-mail: 13825038813@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200331. 318

KEYWORDS electro-acupuncture; repetitive transcranial magnetic stimulation; dual-stream stimulation; amnestic mild cognitive impairment

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 以进行性认知功能障碍和行为损害为特征。轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 一直是 AD 研究的关注点, MCI 是介于正常老化和痴呆之间的一种临床状态, 处于这种状态的个体存在记忆障碍, 但仍能维持功能良好, 达不到痴呆的诊断标准, 在 50~75 岁的人群中其发病率为 20.1%^[1]。遗忘型轻度认知障碍 (amnestic mild cognitive impairment, aMCI) 是 MCI 最为常见的类型, 其转化成 AD 的风险最高, aMCI 向 AD 的年转化率是正常人群的 10 倍^[2]。MCI 的早期干预能有效地降低 AD 的发生率。

目前, 针对 aMCI 患者药物治疗临床效果欠佳, 不能降低 aMCI 转化为 AD 的风险, 因此非药物干预手段成为临床研究热点, 其主要包括: 重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、认知训练、针灸疗法、音乐疗法以及虚拟现实技术等。其中经颅磁刺激和针灸治疗为临床常用行之有效的治疗手段。经颅磁刺激可兴奋患者特定脑区, 属于中枢刺激, 而针刺属于外周刺激。两者结合可实现对患者中枢—外周的双向干预。本研究探讨经颅磁刺激和针刺两种非药物干预方法单独及联合应用对认知功能的影响, 现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 采用 1999 年发布的 MCI 诊断标准^[3]: (1) 主诉记忆障碍, 可被知情者证实; (2) 有记忆损害的客观证据 (记忆测验成绩低于年龄和文化程度匹配的正常对照 1.5 个标准差); (3) 总体认知分级量表轻度异常, 如总体衰退量表 (global deterioration scale, GDS) 2~3 级^[4] 或临床痴呆评定量表 (clinical dementia rating, CDR) 0.5 分^[5]; (4) 一般认知功能正常; (5) 日常生活能力保持正常; (6) 不够痴呆诊断标准并除外任何可以导致脑功能紊乱的躯体和精神疾患。

2 纳入标准 (1) 符合上述诊断标准; (2) 以记忆障碍为主, 其他认知领域保持相对完整, 并有知情者

证实, 患者记忆障碍的病史 ≥ 3 个月; (3) 年龄 50~75 岁; (4) 缺血指数量表 (Hachinski ischemic score, HIS) 得分 ≤ 4 分; (5) 汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 得分小于 8 分; (6) 签署知情同意书者。

3 排除标准 诊断为脑梗死或脑出血、脑外伤患者; (2) 文化程度为文盲者; (3) 过去 6 个月内确定为酒精或药物依赖者; (4) 合并患有严重心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病, 及精神疾病及视听障碍者。

4 一般资料 受试者均来自 2016 年 8 月—2018 年 5 月中山大学附属第三医院及深圳市宝安区人民医院康复科招募志愿者 68 例, 采用计算机随机数字法分为 rTMS 组 23 例、电针组 23 例和 rTMS 结合电针组 22 例。三组患者一般资料比较 (表 1), 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经过中山大学第三附属医院伦理委员会审批 (No. [2018]02-374-01)

5 样本量估算 计算公式据《临床研究样本含量估算》^[6], 选用多个样本率的比较的样本含量计算公式:

$$n = \frac{2\lambda}{(2\sin^{-1} \sqrt{P_{\max}} - \sin^{-1} \sqrt{P_{\min}})^2}$$

根据预实验可知, 电针结合 rTMS 治疗 aMCI 的临床有效率最高可达 92%, 单个疗法的有效率最高达 68%, 将其代入公式计算, 得出每组所需病例数约 40 例, 在实际操作过程, 由于时间及经费等限制, 最终完成 68 例。

6 治疗措施

6.1 rTMS 组 采用 rTMS 治疗: 经颅磁刺激仪采用 CCY-IA 型高性能磁刺激仪, 自带“8”字形线圈 (直径 70 mm), 输出频率 1~100 Hz, 线圈表面最大输出磁场强度为 3.5 T (武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司出品)。操作步骤: (1) 测量运动阈值: 在治疗前用单脉冲磁刺激测定受试者静息态运动阈值 (resting motor threshold, RMT), 按常规做法, 以右手第一背侧骨间肌肉运动阈值为参考。线圈放置在

表 1 3 组患者一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (岁, $\bar{x} \pm s$)	文化程度 [例 (%)]			性别 [例 (%)]	
				大专及以上	中学	小学	男	女
rTMS	23	65.87±4.82	4.41±2.10	3(13.0)	12(52.2)	8(34.8)	10(43.5)	13(56.5)
电针	23	65.96±4.82	4.24±1.83	1(4.3)	13(56.6)	9(39.1)	9(39.1)	14(60.9)
rTMS 结合电针	22	64.59±5.78	4.23±2.04	2(9.0)	10(45.5)	10(45.5)	11(50.0)	11(50.0)

左侧半球初级运动皮质进行刺激,运动阈值的确定以能在肌电图上记录到 $50 \mu\text{V}$ 的运动诱发电位 (motor evoke potential, MEP) 的最小刺激强度为准。(2) rTMS 刺激参数设定:刺激部位为左前额叶背外侧脑区,频率 10 Hz,刺激时间 2 s,间歇期 8 s,如此重复 20 次,共 400 个脉冲,用时 200 s,刺激强度为 80% RMT。每周 rTMS 治疗 5 次,间隔 2 天(即除外周六、日),刺激强度 80% RMT,共刺激 4 周。

6.2 电针组 采用电针治疗。取穴:百会、神庭,采用华佗牌一次性针灸针 ($0.30 \times 25 \text{ mm}$) 和电针仪 (SDZ-V 型华佗牌电子针疗仪)。操作方法:患者取仰卧位,穴位局部皮肤常规消毒,百会及神庭穴均向后平刺 $0.5 \sim 0.8$ 寸,捻转至以局部胀痛为得气,得气后接 GM101 型电针仪。电针参数:疏密波,频率为 10/50 Hz,电流强度为 $0.5 \sim 1.0 \text{ mA}$,逐渐增大电流强度以患者腹部轻微颤动为度。留针 30 min。留针时间及疗程:电针每周 5 次,间隔两天(即除外周六、日),共治疗 4 周。每次留针 30 min。

6.3 rTMS 结合电针组 采用上述 rTMS 结合电针治疗。患者每次接受重复经颅磁刺激仪治疗完后,行电针治疗。

7 神经心理学量表评分 治疗前、治疗结束时以及治疗结束后 1 个月进行神经心理学量表评分。(1) 蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assessment, MoCA)^[7]:从整体上评估患者视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向等 8 个认知域;Rivermead 行为记忆能力测验 (the Rivermead behavioural memory test, RBMT)^[8]:发现患者的日常记忆功能受损并监测患者记忆障碍的变化。

8 不良反应观察 观察各组在治疗过程中出现的不良反应。

9 统计学方法 运用 SPSS 20.0 软件进行分析。计量资料(如年龄、病程、量表测量值等)采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用方差分析[非正态分布且方差不齐采用秩和检验 (Kruskal-Wallis)],多时点测量数据采用重复测量方差分析;计数资料采用构成比、率表示,总有效率组间比较采用 χ^2 检验(或 Fisher 精确概率法)。组间构成比比较采用 $2 \times C$ 表或 $3 \times C$ 表 χ^2 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验(或 Fisher 精确概率法)。采用意向性分析方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 病例观察流程图 (图 1)。

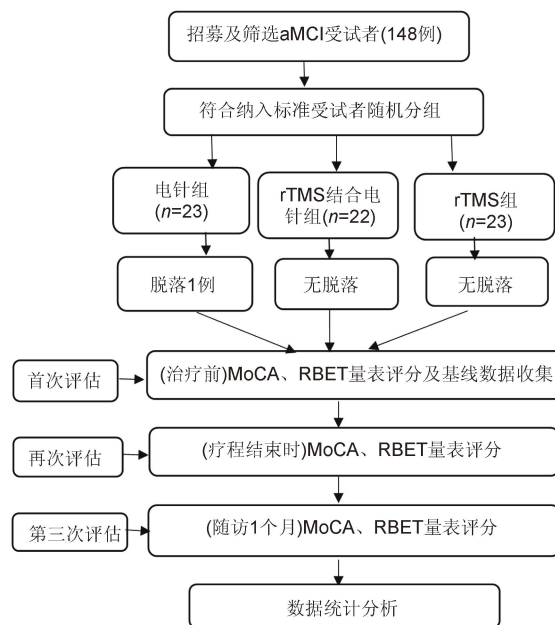


图 1 病例观察流程图

2 3 组患者治疗前后神经心理学量表评分比较 MoCA、RBMT 评分 rTMS 结合电针组治疗后、治疗后 1 个月与本组治疗前比较均升高 ($P < 0.05$),与 rTMS 组、电针组同期比较均升高 ($P < 0.05$);rTMS 组治疗后及治疗后 1 个月与治疗前比较 MoCA、RBMT 评分均升高 ($P < 0.05$),治疗结束后 1 个月,与电针组同期比较 MoCA 评分高 ($P < 0.05$);电针组 MoCA、RBMT 评分治疗后与治疗前比较均升高 ($P < 0.05$)。

表 3 3 组患者治疗前后神经心理学量表评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	MoCA	RBMT
rTMS	23	治疗前	22.35 $\pm$ 1.15	19.39 $\pm$ 1.44
		治疗后	24.22 $\pm$ 1.82*	24.22 $\pm$ 1.82*
		治疗后 1 个月	24.13 $\pm$ 1.18* Δ	24.13 $\pm$ 1.18* Δ
电针	23	治疗前	21.91 $\pm$ 1.41	19.43 $\pm$ 1.4
		治疗后	23.74 $\pm$ 1.84*	20.61 $\pm$ 1.19*
		治疗后 1 个月	22.35 $\pm$ 1.47	20.09 $\pm$ 1.47
rTMS 结合电针	22	治疗前	22.27 $\pm$ 1.39	19.18 $\pm$ 1.62
		治疗后	25.55 $\pm$ 1.34* Δ Δ	25.55 $\pm$ 1.34* Δ Δ
		治疗后 1 个月	24.91 $\pm$ 1.11* Δ Δ	24.91 $\pm$ 1.11* Δ Δ

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与 rTMS 组同期比较, $\Delta P < 0.05$;与电针组同期比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3 不良反应 本研究方案实施过程中,共 4 例患者出现轻微头痛,rTMS 结合电针组 2 例,rTMS 组 2 例,经休息后均可缓解,与患者耐心交流并给予鼓励后完成治疗。

讨 论

rTMS 作用原理是应用特殊仪器将脉冲磁场中的

磁信号以重复的形式传递到脑组织,可暂时改变被刺激组织的兴奋性而发挥治疗作用,已有报道指出,rTMS 可以改善记忆力、学习能力和执行功能,提高受试者的认知功能^[9,10]。一项随机对照临床研究表明,rTMS 可以提高患者日常记忆,疗效持续至少 1 个月^[11]。Guse B 等^[12]系统评价研究发现高频 rTMS 刺激左侧前额叶皮质(dIPFC)对 aMCI 工作记忆(working memory, WM)及短暂记忆有促进作用,并发现频率在 10~15 Hz、强度为 80%~110% MEP、10~15 个连续序列之间更能获得显著的认知改善效果。本研究应用高频 rTMS 刺激 aMCI 患者的左前额叶背外侧后,其认知和记忆功能均明显提高,在治疗结束后一个月,疗效仍可维持,与上述报道^[11,12]结果一致。

本研究中,除 rTMS 治疗外,还采用了电针疗法。本研究选取了神庭和百会穴。神庭穴属督脉,位置在头前部入发际五分处,为足太阳、阳明之会,具有宁神醒脑、降逆平喘,对神经系统疾病有治疗作用。尤其是对于神智方面的疾病,非神庭莫能治,正是由于它的作用主要在于调控神经系统。百会,督脉穴,别名三阳五会、天满、巅上,属督脉,督脉、足太阳之会。为各经脉气会聚之处。穴性属阳,又于阳中寓阴,能通达阴阳脉络,连贯周身经穴,对于调节机体的阴阳平衡起着重要的作用。百会为调节大脑功能的要穴,具有益心安神、生髓养脑的功效。相关研究结果表明,针灸调神益智法可以通过增强大脑认知区域的功能连接从而调整大脑网络,以提高患者的认知和记忆能力^[13]。本研究提示,电针亦能在一定程度上改善患者认知和记忆功能,其疗效稍逊于 rTMS 治疗。

本研究结果表明,rTMS 结合电针治疗,在治疗结束时、治疗结束后 1 个月,疗效均优于单纯 rTMS 或电针治疗。rTMS 属于中枢性刺激,而电针属于外周刺激,将两者联合使用,具有中枢-外周双向干预调节的特点,因此临床疗效更为显著。

本研究对 rTMS 结合电针治疗 aMCI 进行了初步探索,为 rTMS 或(和)电针治疗 aMCI 提供依据;本研究仍存在不足之处,其一,本研究样本量少、治疗与观察周期不长,今后需要开展大样本的、多中心的对照的临床研究;其二,rTMS 结合电针治疗以及增效的脑网络机制尚未明了,期待今后进行更深入完善的研究,以更好地服务于临床。

利益冲突:无。

参 考 文 献

[1] Ferman TJ, Smith GE, Kantarci K, et al. Nonam-

nestic mild cognitive impairment progresses to dementia with Lewy bodies[J]. *Neurology*, 2013, 81(23): 2032-2038.

- [2] Drago V, Babiloni C, Bartres-Faz D, et al. Disease tracking markers for Alzheimer's disease at the prodromal (MCI) stage[J]. *J Alzheimer's Dis*, 2011, 26(3): 159-199.
- [3] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(3): 303-308.
- [4] Choi YJ, Won CW, Kim S, et al. Five items differentiate mild to severe dementia from normal to minimal cognitive impairment—Using the Global Deterioration Scale[J]. *J Clin Gerontol Geriatr*, 2015, 7(1): 1-5.
- [5] 杨渊韩, 贾建军, Morris J. 临床痴呆评估量表的应用[J]. *中华老年医学杂志*, 2018, 37(4): 365-366.
- [6] 吴圣贤, 王成祥主编. 临床样本量估算[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 139-150.
- [7] Ziad S Nasreddine, Natalie A Phillips, Valérie Bédirian, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [8] Yassuda MS, Flaks MK, Viola Luciane Fátima, et al. Psychometric characteristics of the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) as an early detection instrument for dementia and mild cognitive impairment in Brazil[J]. *Int Psychogeriatr*, 2010, 22(08): 1003-1011.
- [9] Nardone R, Bergmann J, Christova M, et al. Effect of transcranial brain stimulation for the treatment of Alzheimer's disease: a review[J]. *Int J Alzheimer's Dis*, 2012, 26(8): 1-12.
- [10] Elder GJ, Taylor JP. Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation: treatments for cognitive and neuropsychiatric symptoms in the neurodegenerative dementias? [J]. *Alzheimer's Res Therapy*, 2014, 6(9): 74.
- [11] Drumond MH, Myczkowski ML, Maia MC, et al. Transcranial magnetic stimulation to address mild cognitive impairment in the elderly: A randomized controlled study [J]. *Behav Neuro*, 2015, 8(4): 1-13.
- [12] Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2010, 117(1): 105-122.
- [13] Tan TT, Wang D, Huang JK, et al. Modulatory effects of acupuncture on brain networks in mild cognitive impairment patients [J]. *Neural Regen Res*, 2017, 12(2): 250-258.

(收稿: 2019-12-25 在线: 2020-04-17)

责任编辑: 李焕荣

英文责编: 张晶晶