

# 基于脑电非线性分析观察高频重复经颅磁刺激对卒中后认知功能的影响

张晶晶, 吴伶俐, 程单单, 任洁歆, 刘 靓, 李 艳  
(上海交通大学医学院附属同仁医院康复科, 上海 200336)

**【摘要】目的:**结合脑电非线性分析技术,探讨高频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)患者的临床效果。**方法:**将 40 例 PSCI 患者随机分为 rTMS 组和对照组,每组 20 例。2 组均给予基础药物及常规康复训练,rTMS 组予以 5 Hz rTMS,刺激靶点为左侧前额叶背外侧(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),每日 1 次,每次 20 min,共 4 周。于治疗前、治疗 4 周后采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、Stroop 色词测验(Stroop color-word test, SCWT)、连线测验 A-B(trail making test, TMT)、P300 检测评估患者认知功能,同时于安静闭眼状态下采集脑电信号,通过非线性参数关联维数(correlation dimension, D2)、近似熵(approximate entropy, ApEn)观察区域功能连接变化和其他脑区改变情况。**结果:**与对照组相比,治疗 4 周后,rTMS 组患者 MoCA 评分明显增高( $P<0.05$ ); SCWT 中卡片 A 耗时、卡片 B 耗时、干扰量耗时、干扰量正确数均明显下降( $P<0.05$ ); TMT 中卡片 A 耗时、卡片 B 耗时、干扰量耗时明显下降( $P<0.05$ ); rTMS 组 P300 潜伏期明显缩短( $P<0.05$ ); rTMS 组 D2 值、ApEn 值明显增加( $P<0.05$ ); rTMS 组 D2 值在 F4、O1、F8 导联与对照组相比无统计学差异( $P=0.074, 0.179, 0.120$ ),其余导联均有统计学差异( $P<0.05$ ), ApEn 值在 FP1、FP2、F3、C4、P4、O2、F7、T3 导联与对照组相比有统计学差异( $P<0.05$ )。**结论:**高频 rTMS 治疗可有效改善 PSCI 患者认知功能,并影响局部神经环路,代偿认知功能。

**【关键词】**卒中后认知功能障碍;重复经颅磁刺激;脑电图;非线性分析

**【中图分类号】**R49

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2022-04-18

## The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function after stroke based on electroencephalogram nonlinear analysis

Zhang Jingjing, Wu Lingli, Cheng Dandan, Ren Jiexin, Liu Liang, Li Yan

(Department of Rehabilitation, Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive function in patients with post-stroke cognitive impairment (PSCI) based on electroencephalogram (EEG) nonlinear analysis technology. **Methods:** Forty patients with PSCI were randomly divided into the rTMS group and the control group, with 20 cases in each group. Both groups were given routine drugs and cognitive rehabilitation training. On this basis, the rTMS group were stimulated with 5 Hz rTMS to the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) once a day for 20 min each time for 4 weeks. Before and 4 weeks after treatment, the cognitive function of the patients was assessed by Montreal cognitive assessment (MoCA), Stroop color-word test (SCWT), trail making test (TMT) and P300. At the same time, EEG signals were collected in the quiet state of closed eyes. The changes of functional connection in cognitive areas and other brain areas were observed through nonlinear analysis indexes including correlation dimension (D2) value and approximate entropy (ApEn) value. **Results:** Compared with the control group, the MoCA score of rTMS group was significantly higher after 4 weeks of treatment ( $P<0.05$ ); in SCWT, the time consumption of card A, card B, the time consumption of interference and the correct number of interference decreased significantly ( $P<0.05$ ); in TMT, the time consumption of card A, card B and the amount of interference decreased significantly ( $P<0.05$ ); P300 latency was significantly shortened in rTMS group ( $P<0.05$ ); in rTMS group, D2 value and ApEn value increased significantly ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in D2 value between rTMS group and control group in F4, O1 and F8 leads ( $P=0.074, 0.179, 0.120$ ), there were significant differences in other leads ( $P<0.05$ ), and there were significant differences in ApEn value between rTMS group and control group in FP1, FP2, F3, C4, P4, O2, F7 and T3 leads ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** High frequency rTMS treatment can effectively improve the cognitive function of patients with PSCI, affect the local neural circuit and compensate the cognitive function.

**【Key words】**post-stroke cognitive impairment; repetitive transcranial magnetic stimulation; electroencephalogram; nonlinear analysis

**作者介绍:**张晶晶, Email: ZJJ3577@shtrhospital.com,

研究方向:卒中后认知障碍的康复。

**通信作者:**李 艳, Email: LY3523@shtrhospital.com。

**基金项目:**上海市长宁区卫计委课题资助项目(编号:20214Y005);

上海市同仁医院院级课题资助项目(编号:TRGG202112)。

**优先出版:** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20220704.1340.002.html>

(2022-07-05)

卒中后认知功能障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是脑卒中后发生的一种主要的功能障碍,其发生率为 20%~80%<sup>[1]</sup>,严重影响患者恢复进度,阻碍其回归家庭和社会<sup>[2]</sup>。PSCI 的治疗方式有早期预防相关危险因素、促智药物和认知康复训练<sup>[3]</sup>。近期,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种无创的神经调控技术逐渐应用于临床<sup>[4]</sup>。其中,高频刺激模式可以调节突触可塑性,提高大脑皮质兴奋性,从而影响局部及远隔区域神经功能<sup>[5-6]</sup>。目前关于高频 rTMS 治疗 PSCI 的治疗参数、疗效及机制等仍不明确,故需开展进一步研究<sup>[6-10]</sup>。

脑电图(electroencephalogram, EEG)是大脑皮层活动的直观反映。PSCI 患者由于脑部血管堵塞或破裂导致脑部血液循环受阻而引起相应部位脑组织损伤,致使 EEG 信号发生变化<sup>[11-12]</sup>。EEG 中蕴含丰富的生理活动信息,通过信号分析技术将蕴含其中的信息进行量化,探索卒中患者治疗前后 EEG 信号的差异性特征<sup>[13]</sup>,将对卒中认知障碍患者的临床康复起到很大的促进作用。

本研究通过 PSCI 患者治疗前后行为学量表评分及 EEG 信号变化,探讨 rTMS 对 PSCI 患者预后的影响,从而为 rTMS 的临床应用提供理论支撑。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

本研究通过上海交通大学医学院附属同仁医院伦理委员会批准(批件号:2021-047-01),并注册临床试验(注册号:ChiCTR2000039625)。选取 2021 年 1 月至 12 月于上海市同仁医院康复科收治的 40 例脑卒中患者为研究对象,随机分为 rTMS 组和对照组,每组 20 例。

1.1.1 纳入标准 ①符合全国第四届脑血管病学术会议制定的诊断标准<sup>[14]</sup>,并经头颅 CT 或 MRI 检查证实;②首次发病,病程≥3 个月;③11 分<蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分<26 分,可配合评估与治疗;④无关键部位卒中病灶(海马、丘脑、大面积皮层病灶);⑤年龄<70 岁;⑥右利手。

1.1.2 排除标准 ①多次发病;②既往经颅手术史、脑外伤、癫痫、精神疾病等;③体内有金属异物或电子植入装置;④严重的脑白质变性 Fazekas 量表评分>1 分;⑤合并严重的基础

疾病;⑥由于各种原因不能配合临床检查。

### 1.2 治疗方法

基础治疗:常规药物及认知康复训练。rTMS 组:首先测定静息运动阈值(motor threshold, MT),待确定后给予程控刺激。刺激参数:部位为左侧前额叶背外侧(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),频率 5 Hz,强度 80% MT,每次持续 10 s,间隔 20 s,共 3 000 脉冲,每日 1 次,20 min/次,5 次/周,共 4 周。在治疗过程中密切观察患者有无不良反应。对照组:线圈与头皮表面垂直呈 90°放置,其余参数同 rTMS 组,构成伪刺激。

### 1.3 评价指标

1.3.1 神经心理学量表 于治疗前、治疗 4 周后进行评估。MoCA 总分 30 分。受教育年限少于 12 年者,加 1 分,评分≥26 分为正常<sup>[15]</sup>。连线测验 A-B(trail making test, TMT):分 A、B 两部分内容。记录 A 和 B 的耗时和干扰量(B 耗时减去 A 耗时)。Stroop 色词测验(stroop color-word test, SCWT):分 A、B、C 3 张卡片。记录卡片 A、B、C 耗时和正确数,以及 SCWT 干扰量(stroop interference effect, SIE)耗时和正确数<sup>[16]</sup>。SIE 耗时=C 耗时-B 耗时;SIE 正确数=B 正确数-C 正确数,SIE 耗时或正确数越大,表明抗干扰能力越低<sup>[16]</sup>。

1.3.2 事件相关电位-P300 检测 选用 Oddball 听觉刺激模式,靶刺激与非靶刺激无规律交替出现,刺激间隔 1.5 s,叠加 200 次<sup>[17]</sup>。嘱受试者按指导语识别靶刺激,并重复 2 次,最终结果取其平均值。于治疗前、治疗 4 周后,记录 P300 电位潜伏期及波幅。

1.3.3 EEG 信号的采集 按照国际 10/20 系统电极放置法,分别记录 FP1、FP2、F7、F8、F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2、T3、T4、T5、T6<sup>[18]</sup>。参考电极放置于 A1、A2,地线放置于 Fpz。依次按实验要求采集安静闭眼状态的 1 min 脑电信号。选取关联维数(correlation dimension, D2)、近似熵(approximate entropy, ApEn)进行分析。分析时,统一使用 80 Hz 高频滤波衰减肌电,取<1 Hz 的低频滤波衰减伪差。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 进行统计学分析。计量资料先进行正态性检验,符合正态分布,采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组内比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用独立 *t* 检验;计数资料用构成比表示,采用卡方检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 2 组患者一般资料比较

2 组受试者一般资料各项对比无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 2 组一般资料比较( $n; \bar{x} \pm s$ )

| 组别               | 性别    |    | 年龄/岁   | 病程/月  | 病变性质  |     | 受教育年限/年 |
|------------------|-------|----|--------|-------|-------|-----|---------|
|                  | 男     | 女  |        |       | 脑梗死   | 脑出血 |         |
| rTMS 组( $n=20$ ) | 11    | 9  | 54±7   | 6±2   | 18    | 2   | 12±3    |
| 对照组( $n=20$ )    | 8     | 12 | 57±6   | 6±2   | 17    | 3   | 11±2    |
| $\chi^2/t$ 值     | 0.902 |    | -1.476 | 0.000 | 0.098 |     | 0.624   |
| <i>P</i> 值       | 0.342 |    | 0.145  | 1.000 | 0.754 |     | 0.535   |

## 2.2 神经心理学量表评分及 P300

治疗前 2 组患者 MoCA 评分、P300 潜伏期对比无明显差异 ( $P>0.05$ ); 治疗 4 周后 MoCA 评分、P300 潜伏期均值较治疗前改善且有统计学差异 ( $P<0.05$ )。与对照组相比, rTMS 组 MoCA 评分上升、P300 潜伏期下降更明显 ( $P=0.017$ 、 $0.011$ )。见表 2。

TMT 测验耗时: 治疗前 2 组受试者 TMT-A、TMT-B 耗时、干扰量无明显差异 ( $P>0.05$ ); 治疗 4 周后, 2 组 TMT-A、TMT-B 耗时、干扰量较治疗前下降, 且有统计学差异 ( $P<0.05$ ); 与对照组相比, rTMS 组 TMT-A、TMT-B 耗时、干扰量下降更明显 ( $P=0.000$ 、 $0.000$ 、 $0.029$ )。见表 3。

SCWT 卡片耗时及正确数: 治疗 4 周后, rTMS 组卡片 A、B、C、SIE 耗时数较治疗前有明显下降 ( $P<0.05$ ), 卡片 A、B、C、SIE 正确数较治疗前未见明显提高 ( $P>0.05$ ); 对照组卡片 A、B、C 耗时数较治疗前有明显下降 ( $P<0.05$ ), 但 SIE 耗时数未见明显改变 ( $P>0.05$ ), 卡片 A、B、C、SIE 正确数较治疗前无明显改变 ( $P>0.05$ )。与对照组相比, 治疗 4 周后, rTMS 组卡片 A、B、SIE 耗时数有明显差异 ( $P<0.05$ ), 卡片 C 耗时数未见明显差异 ( $P>0.05$ )。rTMS 组卡片 A、B、C 正确数与对照组相比未见明显差异 ( $P>0.05$ ), 但 SIE 正确数明显降低 ( $P=0.001$ )。见表 4、表 5。

表 2 2 组受试者 MoCA 评分、P300 潜伏期对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                | MoCA 评分          |                               | P300 潜伏期            |                                 |
|-------------------|------------------|-------------------------------|---------------------|---------------------------------|
|                   | 治疗前              | 4 周后                          | 治疗前                 | 4 周后                            |
| rTMS 组 ( $n=20$ ) | 17.40 $\pm$ 3.42 | 21.25 $\pm$ 2.82 <sup>a</sup> | 503.40 $\pm$ 110.65 | 367.40 $\pm$ 42.50 <sup>c</sup> |
| 对照组 ( $n=20$ )    | 15.80 $\pm$ 2.82 | 19.30 $\pm$ 2.05 <sup>b</sup> | 494.10 $\pm$ 100.04 | 416.20 $\pm$ 69.40 <sup>d</sup> |
| <i>t</i> 值        | 1.613            | 2.496                         | 0.279               | -2.682                          |
| <i>P</i> 值        | 0.115            | 0.017                         | 0.782               | 0.011                           |

注: 各参数与训练前对比, <sup>a</sup> $t=-11.00$ , <sup>a</sup> $P=0.000$ ; <sup>b</sup> $t=-9.747$ , <sup>b</sup> $P=0.000$ ; <sup>c</sup> $t=7.024$ , <sup>c</sup> $P=0.000$ ; <sup>d</sup> $t=5.719$ , <sup>d</sup> $P=0.000$

表 3 治疗前后 2 组受试者 TMT 耗时对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                | TMT-A              |                                 | TMT-B               |                                 | (TMT-B)-(TMT-A)     |                                 |
|-------------------|--------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------|---------------------------------|
|                   | 治疗前                | 4 周后                            | 治疗前                 | 4 周后                            | 治疗前                 | 4 周后                            |
| rTMS 组 ( $n=20$ ) | 158.00 $\pm$ 36.46 | 64.05 $\pm$ 18.69 <sup>a</sup>  | 517.75 $\pm$ 104.17 | 253.90 $\pm$ 78.36 <sup>c</sup> | 358.85 $\pm$ 107.59 | 189.85 $\pm$ 69.99 <sup>e</sup> |
| 对照组 ( $n=20$ )    | 172.00 $\pm$ 53.80 | 108.90 $\pm$ 27.46 <sup>b</sup> | 512.10 $\pm$ 123.74 | 360.05 $\pm$ 85.78 <sup>d</sup> | 340.05 $\pm$ 159.11 | 251.15 $\pm$ 97.79 <sup>f</sup> |
| <i>t</i> 值        | -0.905             | -6.037                          | 0.156               | -4.086                          | 0.438               | -2.280                          |
| <i>P</i> 值        | 0.372              | 0.000                           | 0.877               | 0.000                           | 0.664               | 0.029                           |

注: 各参数与训练前对比, <sup>a</sup> $t=-12.701$ , <sup>a</sup> $P=0.000$ ; <sup>b</sup> $t=10.799$ , <sup>b</sup> $P=0.000$ ; <sup>c</sup> $t=6.808$ , <sup>c</sup> $P=0.000$ ; <sup>d</sup> $t=6.210$ , <sup>d</sup> $P=0.000$ ; <sup>e</sup> $t=7.151$ , <sup>e</sup> $P=0.000$ ; <sup>f</sup> $t=3.590$ , <sup>f</sup> $P=0.002$

表 4 2 组受试者 SCWT 耗时对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                | 卡片 A 耗时           |                               | 卡片 B 耗时           |                                | 卡片 C 耗时            |                                 | SIE 耗时数           |                                |
|-------------------|-------------------|-------------------------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------|--------------------------------|
|                   | 治疗前               | 4 周后                          | 治疗前               | 4 周后                           | 治疗前                | 4 周后                            | 治疗前               | 治疗后                            |
| rTMS 组 ( $n=20$ ) | 45.75 $\pm$ 7.70  | 33.95 $\pm$ 5.29 <sup>a</sup> | 76.40 $\pm$ 10.63 | 39.60 $\pm$ 4.47 <sup>c</sup>  | 170.85 $\pm$ 38.08 | 107.85 $\pm$ 20.72 <sup>e</sup> | 94.40 $\pm$ 43.11 | 68.25 $\pm$ 22.53 <sup>g</sup> |
| 对照组 ( $n=20$ )    | 48.70 $\pm$ 11.15 | 41.35 $\pm$ 9.30 <sup>b</sup> | 82.70 $\pm$ 15.60 | 67.50 $\pm$ 18.13 <sup>d</sup> | 153.45 $\pm$ 35.94 | 116.85 $\pm$ 27.05 <sup>f</sup> | 64.20 $\pm$ 28.96 | 22.15 $\pm$ 5.83 <sup>h</sup>  |
| <i>t</i> 值        | -0.974            | -3.093                        | -1.492            | -6.684                         | 1.486              | -1.181                          | 2.605             | 8.857                          |
| <i>P</i> 值        | 0.336             | 0.004                         | 0.144             | 0.000                          | 0.146              | 0.245                           | 0.013             | 0.000                          |

注: 各参数与训练前对比, <sup>a</sup> $t=7.412$ , <sup>a</sup> $P=0.000$ ; <sup>b</sup> $t=4.104$ , <sup>b</sup> $P=0.001$ ; <sup>c</sup> $t=16.174$ , <sup>c</sup> $P=0.000$ ; <sup>d</sup> $t=8.158$ , <sup>d</sup> $P=0.000$ ; <sup>e</sup> $t=7.902$ , <sup>e</sup> $P=0.000$ ; <sup>f</sup> $t=8.328$ , <sup>f</sup> $P=0.000$ ; <sup>g</sup> $t=1.593$ , <sup>g</sup> $P=0.035$ ; <sup>h</sup> $t=2.269$ , <sup>h</sup> $P=0.128$

表 5 2 组受试者 SCWT 正确数对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别                | 卡片 A 正确数         |                               | 卡片 B 正确数         |                               | 卡片 C 正确数         |                               | SIE 正确数          |                               |
|-------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|
|                   | 治疗前              | 4 周后                          | 治疗前              | 4 周后                          | 治疗前              | 4 周后                          | 治疗前              | 治疗后                           |
| rTMS 组 ( $n=20$ ) | 49.75 $\pm$ 0.56 | 50.00 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup> | 48.55 $\pm$ 1.10 | 50.00 $\pm$ 0.00 <sup>c</sup> | 26.40 $\pm$ 5.13 | 36.85 $\pm$ 3.10 <sup>e</sup> | 21.95 $\pm$ 5.58 | 14.15 $\pm$ 3.31 <sup>g</sup> |
| 对照组 ( $n=20$ )    | 49.50 $\pm$ 0.69 | 49.82 $\pm$ 0.03 <sup>b</sup> | 48.80 $\pm$ 0.95 | 49.80 $\pm$ 0.37 <sup>d</sup> | 26.60 $\pm$ 5.38 | 35.85 $\pm$ 3.34 <sup>f</sup> | 22.15 $\pm$ 5.83 | 19.25 $\pm$ 5.62 <sup>h</sup> |
| <i>t</i> 值        | 3.249            | 3.582                         | -0.769           | 1.831                         | -0.150           | 0.981                         | -0.111           | 3.497                         |
| <i>P</i> 值        | 0.137            | 0.325                         | 0.447            | 0.075                         | 0.881            | 0.333                         | 0.912            | 0.001                         |

注: 各参数与训练前对比, <sup>a</sup> $t=-1.751$ , <sup>a</sup> $P=0.09$ ; <sup>b</sup> $t=-53.249$ , <sup>b</sup> $P=0.004$ ; <sup>c</sup> $t=-5.900$ , <sup>c</sup> $P=0.000$ ; <sup>d</sup> $t=-5.294$ , <sup>d</sup> $P=0.000$ ; <sup>e</sup> $t=-11.371$ , <sup>e</sup> $P=0.000$ ; <sup>f</sup> $t=-12.225$ , <sup>f</sup> $P=0.000$ ; <sup>g</sup> $t=1.593$ , <sup>g</sup> $P=0.128$ ; <sup>h</sup> $t=8.974$ , <sup>h</sup> $P=0.000$

## 2.3 2组受试者脑电非线性参数对比

由于脑电信号采集稳定性问题,最终选择 20 例基底节梗死患者的脑电信号数据进行分析,rTMS 组、对照组各 10 例。与治疗前相比较:rTMS 组受试者 D2 值在 P3、O1、T3 导联对比无明显差异( $P=0.055$ 、 $0.399$ 、 $0.052$ ),其余导联对比有明显差异( $P<0.05$ );对照组受试者 D2 值 F4、F8、T4 导联对比有明显差异( $P=0.047$ 、 $0.014$ 、 $0.046$ ),其余导联对比无明显差异( $P>0.05$ )。组间比较:治疗前 2 组间各导联 D2 值相比较无明显差异( $P>0.05$ );治疗后 2 组间 D2 值在 F4、O1、F8 导联对比无明显差异( $P=0.074$ 、 $0.179$ 、 $0.120$ ),其余导联对比有明

显差异( $P<0.05$ )。见表 6。

与治疗前相比较:rTMS 组受试者 ApEn 值在 C3、P3、O1 导联对比无明显差异( $P=0.078$ 、 $0.060$ 、 $0.106$ ),其余导联对比有明显差异( $P<0.05$ );对照组受试者 ApEn 值 FP1、FP2、F4、F8、T4 导联对比有明显差异( $P=0.032$ 、 $0.045$ 、 $0.049$ 、 $0.033$ 、 $0.022$ ),其余导联对比无明显差异( $P>0.05$ )。组间比较:治疗前 2 组各导联 ApEn 值相比较无明显差异( $P>0.05$ );治疗后 2 组 ApEn 值在 FP1、FP2、F3、C4、P4、O2、F7、T3 导联对比有明显差异( $P<0.05$ ),其余导联对比无明显差异( $P>0.05$ )。见表 7。

表 6 安静闭眼状态下受试者各导联 D2 平均值( $\bar{x} \pm s$ )

| 导联     | rTMS 组      |             | 对照组         |             | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|
|        | 治疗前         | 治疗后         | 治疗前         | 治疗后         |            |            |
| FP1-A1 | 3.44 ± 0.35 | 4.06 ± 0.58 | 3.13 ± 0.40 | 3.49 ± 0.44 | 2.476      | 0.024      |
| FP2-A2 | 3.52 ± 0.24 | 4.07 ± 0.53 | 3.31 ± 0.24 | 3.55 ± 0.36 | 2.567      | 0.019      |
| F3-A1  | 3.43 ± 0.29 | 3.69 ± 0.28 | 3.11 ± 0.39 | 3.30 ± 0.19 | 3.645      | 0.001      |
| F4-A2  | 3.58 ± 0.24 | 3.94 ± 0.41 | 3.39 ± 0.22 | 3.62 ± 0.37 | 1.832      | 0.074      |
| C3-A1  | 3.53 ± 0.39 | 3.63 ± 0.29 | 3.27 ± 0.33 | 3.25 ± 0.25 | 3.138      | 0.005      |
| C4-A2  | 3.69 ± 0.16 | 3.89 ± 0.26 | 3.45 ± 0.33 | 3.46 ± 0.33 | 3.237      | 0.005      |
| P3-A1  | 3.38 ± 0.40 | 3.56 ± 0.34 | 3.14 ± 0.31 | 3.14 ± 0.32 | 2.845      | 0.010      |
| P4-A2  | 3.61 ± 0.18 | 3.87 ± 0.38 | 3.46 ± 0.22 | 3.49 ± 0.33 | 2.388      | 0.029      |
| O1-A1  | 3.42 ± 0.40 | 3.44 ± 0.37 | 3.03 ± 0.42 | 3.19 ± 0.42 | 1.412      | 0.179      |
| O2-A2  | 3.61 ± 0.18 | 3.94 ± 0.43 | 3.50 ± 0.22 | 3.61 ± 0.11 | 2.351      | 0.032      |
| F7-A1  | 3.42 ± 0.40 | 3.95 ± 0.30 | 3.35 ± 0.43 | 3.62 ± 0.17 | 3.026      | 0.008      |
| F8-A2  | 3.74 ± 0.33 | 4.14 ± 0.49 | 3.31 ± 0.59 | 3.77 ± 0.51 | 1.654      | 0.120      |
| T3-A1  | 3.57 ± 0.42 | 3.68 ± 0.25 | 3.21 ± 0.49 | 3.25 ± 0.31 | 3.414      | 0.003      |
| T4-A2  | 3.81 ± 0.50 | 4.09 ± 0.29 | 3.41 ± 0.51 | 3.68 ± 0.31 | 3.054      | 0.006      |
| T5-A1  | 3.45 ± 0.32 | 3.64 ± 0.37 | 3.10 ± 0.38 | 3.27 ± 0.33 | 2.360      | 0.031      |
| T6-A2  | 3.76 ± 0.52 | 3.96 ± 0.38 | 3.43 ± 0.22 | 3.37 ± 0.27 | 4.002      | 0.001      |

表 7 安静闭眼状态下受试者各导联 ApEn 平均值( $\bar{x} \pm s$ )

| 导联     | rTMS 组      |             | 对照组         |             | <i>t</i> 值 | <i>P</i> 值 |
|--------|-------------|-------------|-------------|-------------|------------|------------|
|        | 治疗前         | 治疗后         | 治疗前         | 治疗后         |            |            |
| FP1-A1 | 0.77 ± 0.10 | 0.99 ± 0.13 | 0.78 ± 0.14 | 0.89 ± 0.06 | 2.209      | 0.047      |
| FP2-A2 | 0.75 ± 0.09 | 0.97 ± 0.08 | 0.71 ± 0.17 | 0.87 ± 0.13 | 2.072      | 0.037      |
| F3-A1  | 0.70 ± 0.09 | 0.98 ± 0.12 | 0.80 ± 0.19 | 0.86 ± 0.05 | 2.919      | 0.011      |
| F4-A2  | 0.83 ± 0.08 | 0.94 ± 0.09 | 0.82 ± 0.20 | 0.93 ± 0.05 | 0.307      | 0.855      |
| C3-A1  | 0.82 ± 0.14 | 0.90 ± 0.12 | 0.87 ± 0.19 | 0.80 ± 0.11 | 1.943      | 0.072      |
| C4-A2  | 0.81 ± 0.07 | 0.89 ± 0.10 | 0.82 ± 0.15 | 0.82 ± 0.04 | 2.055      | 0.046      |
| P3-A1  | 0.75 ± 0.12 | 0.85 ± 0.14 | 0.83 ± 0.17 | 0.75 ± 0.11 | 1.776      | 0.089      |
| P4-A2  | 0.82 ± 0.08 | 0.92 ± 0.14 | 0.81 ± 0.16 | 0.81 ± 0.07 | 2.222      | 0.040      |
| O1-A1  | 0.77 ± 0.08 | 0.83 ± 0.09 | 0.81 ± 0.14 | 0.78 ± 0.15 | 0.904      | 0.377      |
| O2-A2  | 0.86 ± 0.09 | 0.76 ± 0.13 | 0.82 ± 0.15 | 0.89 ± 0.11 | 2.414      | 0.028      |
| F7-A1  | 0.78 ± 0.14 | 0.94 ± 0.09 | 0.86 ± 0.19 | 0.86 ± 0.06 | 2.339      | 0.023      |
| F8-A2  | 0.83 ± 0.07 | 0.93 ± 0.09 | 0.77 ± 0.17 | 0.92 ± 0.10 | 0.235      | 0.909      |
| T3-A1  | 0.82 ± 0.18 | 0.94 ± 0.10 | 0.90 ± 0.19 | 0.79 ± 0.15 | 2.631      | 0.015      |
| T4-A2  | 0.90 ± 0.18 | 1.02 ± 0.08 | 0.85 ± 0.09 | 0.94 ± 0.11 | 1.860      | 0.080      |
| T5-A1  | 0.75 ± 0.13 | 0.87 ± 0.09 | 0.85 ± 0.16 | 0.81 ± 0.12 | 1.265      | 0.231      |
| T6-A2  | 0.81 ± 0.05 | 0.88 ± 0.09 | 0.86 ± 0.18 | 0.88 ± 0.14 | 0.001      | 0.908      |

### 3 讨论

PSCI 是脑卒中后常见的一种并发症,可降低患者的生活质量,缩短生存时间。由于脑卒中发生部位、程度、面积等不同,信号传导通路不同程度受损,各脑区之间的脑网络连接受损程度也不尽相同<sup>[19]</sup>,最终可表现为一个或多个认知域受损,其中记忆、执行功能受损尤为突出<sup>[20-21]</sup>。

rTMS 用于 PSCI 的治疗已经相当普遍。其作用机制主要为:局部脑区受刺激后,突触可塑性增加,进一步增加皮层兴奋性<sup>[22]</sup>,病灶周围功能得以重建或者远隔脑区被激活从而代偿损害功能;磁刺激可以激发脑内深部核团释放神经递质、神经因子等,加强与大脑皮层的双向联系<sup>[23]</sup>;通过激发多脑区的高幅度同步振荡,从而对认知功能产生正面影响<sup>[24]</sup>。本试验采用 5 Hz rTMS 刺激左侧 DLPFC 区域,发现患者 MoCA 评分得到一定程度改善,且较常规认知功能训练提高更明显。这与既往研究结果一致<sup>[25]</sup>。有学者认为,左侧 DLPFC 是执行控制网络中最为重要的节点<sup>[26]</sup>,此位点兴奋后,可调节执行控制网络的功能,从而促进认知功能的恢复。

此外,本研究使用 MoCA 反映总体的认知水平,由于受文化程度的影响,其对执行功能的敏感性和特异性有限。因此本研究加入 TMT A-B、SCWT、WCST 等测验。TMT-A 耗时反映右侧大脑半球的功能,代表直觉运动速度;TMT-B 耗时反映左半球的功能,代表认知定势转换能力<sup>[27-28]</sup>。TMT 干扰量越大,表示执行功能受损越严重。本研究发现,治疗 4 周后,2 组受试者 TMT-A、TMT-B 耗时、干扰量较治疗前明显下降;且高频 rTMS 组疗效更明显。SCWT 主要评估抗干扰能力。既往研究指出,卡片 A、B 耗时延长,提示患者为了提高正确数,需要延长竞争反应时间;同时卡片耗时 B>A,表明患者优先处理字义,再处理颜色,因此读卡片 C 时会受颜色命名干扰;卡片 C 处理速度和正确数均较差,表明患者抗干扰能力弱<sup>[16]</sup>,执行功能相对较差。SIE 耗时或正确数越大表明干扰抑制效能越低<sup>[29]</sup>。本研究发现高频 rTMS 刺激治疗后,PSCI 患者的卡片 A、B、SIE 耗时数均较对照组明显下降,SIE 正确数较对照组明显下降;而卡片 A、B、C 的正确数,卡片 C 耗时与对照组相比未见明显差异。这证明高频 rTMS 可以通过提高干扰抑制效能,从而增强 PSCI 患者的抗干扰能力,提高执行功能。

事件相关电位可以客观评估认知功能。其中,P300 潜伏期是反应注意和即刻记忆的敏感指标,与认知呈负相关,认知功能越差,潜伏期越长<sup>[30]</sup>。由于 P300 波幅指标个体差异较大,故仅选择 P300 潜伏期进行分析。本研究发现,高频 rTMS 刺激后,PSCI

患者 P300 潜伏期明显缩短,且与对照组相比有明显差异,表明患者反应注意、即刻记忆均得到一定程度改善。

EEG 显示脑细胞群自发性、节律性电活动。目前,人们从非线性动力学角度出发来研究人体的脑电信号<sup>[31]</sup>。D2 描述自由度,反映动力学过程的复杂性。ApEn 描述信号规律性和复杂性<sup>[32]</sup>。D2 和 ApEn 值越高,脑电信号的复杂性就越高<sup>[33]</sup>。本研究发现高频 rTMS 刺激后,患者安静闭眼状态双侧额顶叶、右侧颞叶、右侧枕叶 D2 值增加,局部脑区复杂度增加;且相对应导联 ApEn 值增加,表示对应脑区之间动态功能连接增强。可能提示 rTMS 刺激激活局部神经环路,促进脑网络重组,代偿认知功能。

本研究证实了高频 rTMS 对 PSCI 患者的临床疗效,并结合脑电非线性分析初步探索神经调控技术对大脑皮层兴奋性及脑功能的影响,以期进一步揭示认知过程。本研究仍存在很多不足,如需增加样本量、延长随访时间及在不同认知任务状态下观察大脑功能动态变化,日后需更深入地开展相关研究。

### 参考文献

- [1] 尹明宇,罗婧,胡昔权,等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍的影响[J]. 中国康复医学杂志,2018,33(7):763-769.  
Yin MY, Luo J, Hu XQ, et al. Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke cognitive impairment[J]. Chin J Rehabil Med, 2018, 33(7):763-769.
- [2] 李雅薇,吕星,李旭晖,等. 重复经颅磁刺激结合计算机认知训练对脑卒中患者认知功能评估和日常生活能力分析[J]. 中国康复,2020,35(2):95-98.  
Li YW, Lü X, Li XH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with computer cognitive training on cognitive function and daily living ability of stroke patients[J]. Chin J Rehabil, 2020, 35(2):95-98.
- [3] 梁学军,刘立志,甘景梨,等. 高频重复经颅磁刺激对酒依赖患者认知功能的影响[J]. 临床精神医学杂志,2020,30(1):40-43.  
Liang XJ, Liu LZ, Gan JL, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function in patients with alcohol dependence[J]. J Clin Psychiatry, 2020, 30(1):40-43.
- [4] 丁巧方,李哲,郭钢花,等. 不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中后认知障碍患者的影响[J]. 中国康复,2019,34(10):513-517.  
Ding QF, Li Z, Guo GH, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with different frequencies on cognitive impairment in stroke patients[J]. Chin J Rehabil, 2019, 34(10):513-517.
- [5] 高亚茹,关晨霞,李哲,等. 高频重复经颅磁刺激对认知障碍合并失语症脑卒中患者定向、视知觉及日常生活活动能力的影响[J]. 中国康复,2021,36(9):520-523.  
Gao YR, Guan CX, Li Z, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on orientation, visual perception and ADL of stroke patients with cognitive impairment and aphasia[J]. Chin J Rehabil, 2021, 36(9):520-523.
- [6] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2):474-528.

- [7] Fisicaro F, Lanza G, Grasso AA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current evidence and pitfalls[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2019, 12: 1756286419878317.
- [8] 张帆, 邹淑怡. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中恢复期患者认知功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(22): 2479-2485.
- Zhang F, Zou SY. Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function in stroke patients in convalescent stage[J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2019, 22(22): 2479-2485.
- [9] Yin MY, Liu YW, Zhang LY, et al. Effects of rTMS treatment on cognitive impairment and resting-state brain activity in stroke patients: a randomized clinical trial[J]. Front Neural Circuits, 2020, 14: 563777.
- [10] Li YM, Luo H, Yu Q, et al. Cerebral functional manipulation of repetitive transcranial magnetic stimulation in cognitive impairment patients after stroke: an fMRI study[J]. Front Neurol, 2020, 11: 977.
- [11] Vecchio F, Tomino C, Miraglia F, et al. Cortical connectivity from EEG data in acute stroke: a study via graph theory as a potential biomarker for functional recovery[J]. Int J Psychophysiol, 2019, 146: 133-138.
- [12] Li W, Li C, Xiang Y, et al. Study of the activation in sensorimotor cortex and topological properties of functional brain network following focal vibration on healthy subjects and subacute stroke patients: an EEG study[J]. Brain Res, 2019, 1722: 146338.
- [13] 焦磊磊. 脑卒中认知障碍患者治疗前后的脑电信号研究[D]. 烟台: 烟台大学, 2020.
- Jiao LL. Study on EEG characteristics of patients with stroke and cognitive impairment before and after treatment[D]. Yantai: Yantai University, 2020.
- [14] 佚名. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- No Authors Listed. Diagnostic points of various cerebrovascular diseases[J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 379-380.
- [15] 徐菁菁, 曹忠耀, 张清华. 重复经颅磁刺激结合认知训练治疗血管性认知障碍的临床疗效观察[J]. 中国当代医药, 2017, 24(28): 51-54.
- Xu JJ, Cao ZY, Zhang QH. Clinical curative effect observation of rTMS combined with cognitive training in the treatment of vascular cognitive impairment[J]. China Mod Med, 2017, 24(28): 51-54.
- [16] 张君芳. Stroop 色词和连线测验在早期识别脑梗死后认知障碍中的作用及脑梗死部位与执行功能相关性研究[D]. 泸州: 西南医科大学, 2021.
- Zhang JF. The role of Stroop color words and connection test in early recognition of cognitive impairment after cerebral infarction and the correlation between cerebral infarction location and executive function[D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2021.
- [17] 张春华, 顾莹, 刘敏. 镜像神经元理论在脑卒中后执行功能障碍康复中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(12): 1344-1349.
- Zhang CH, Gu Y, Liu M. Instructional video modeling for stroke survivors with executive dysfunction: implication of the human mirror neuron system[J]. Chin J Rehabil Med, 2016, 31(12): 1344-1349.
- [18] 王健. 基底节脑梗塞抑郁患者的脑电非线性动力学研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2007.
- Wang J. EEG non-linear study on post-stroke depression subjects[D]. Shenyang: China Medical University, 2007.
- [19] Povroznik JM, Ozga JE, Vonder Haar C, et al. Executive (dys) function after stroke: special considerations for behavioral pharmacology[J]. Behav Pharmacol, 2018, 29(7): 638-653.
- [20] Hilal S, Baaij LGA, de Groot M, et al. Prevalence and clinical relevance of diffusion-weighted imaging lesions: the Rotterdam study[J]. Neurology, 2019, 93(11): e1058-e1067.
- [21] Mahone MC, Travis F, Gevirtz R, et al. fMRI during transcendental meditation practice[J]. Brain Cogn, 2018, 123: 30-33.
- [22] Pinter MM, Brainin M. Role of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation[J]. Front Neurol Neurosci, 2013, 32: 112-121.
- [23] 芦海涛, 孙莉, 郭华珍, 等. 低频重复经颅磁刺激对脑卒中后记忆及认知功能的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(9): 1074-1077.
- Lu HT, Sun L, Guo HZ, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on memory and cognition impairment after stroke[J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2015, 21(9): 1074-1077.
- [24] Wang F, Geng X, Tao HY, et al. The restoration after repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on cognitive ability of vascular dementia rats and its impacts on synaptic plasticity in hippocampal CA1 area[J]. J Mol Neurosci, 2010, 41(1): 145-155.
- [25] 刘远文, 方杰, 姜荣荣, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中患者执行功能的影响[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(10): 745-750.
- Liu YW, Fang J, Jiang RR, et al. Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on executive function in patients after stroke[J]. Chin J Neurol, 2017, 50(10): 745-750.
- [26] Mansouri F, Mir-Moghtadai A, Niranjana V, et al. Development and validation of a 3D-printed neuronavigation headset for therapeutic brain stimulation[J]. J Neural Eng, 2018, 15(4): 046034.
- [27] 王琦, 李文, 毛礼伟, 等. 连线测验(中文修订版)在早期识别无痴呆型血管性认知障碍中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(10): 2018-2020.
- Wang Q, Li W, Mao LW, et al. The role of connection test (Chinese revision) in early identification of vascular cognitive impairment without dementia[J]. Chin J Gerontol, 2012, 32(10): 2018-2020.
- [28] 张君芳, 姜帅, 赵晓玲, 等. Stroop 色词测验在早期识别卒中后认知障碍中的作用研究[J]. 中国全科医学, 2021, 24(15): 1896-1902.
- Zhang JF, Jiang S, Zhao XL, et al. Early detection of post-stroke cognitive impairment by stroop color word test[J]. Chin Gen Pract, 2021, 24(15): 1896-1902.
- [29] Frodl T, Hampel H, Juckel G, et al. Value of event-related P300 subcomponents in the clinical diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease[J]. Psychophysiology, 2002, 39(2): 175-181.
- [30] 林芳. 脑电近似熵分析在帕金森病认知功能障碍中的评估作用研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2011.
- Lin F. The effect of EEG approximate entropy on the assessment of cognitive impairment in Parkinson's disease[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2011.
- [31] 郝良芳. MMN、P300、ApEn 在轻度认知功能障碍诊断中的价值探讨[D]. 福州: 福建医科大学, 2012.
- Hao LF. A study of the diagnostic values of MMN, P300 and ApEn in diagnosis of mild cognitive impairment[D]. Fuzhou: Fujian Medical University, 2012.
- [32] 吴东宇, 董为伟. 脑电非线性分析在认知功能研究中的应用[J]. 中华神经科杂志, 2003, 36(5): 335-338.
- Wu DY, Dong WW. Application of EEG non-linear analysis in cognitive function research[J]. Chin J Neurol, 2003, 36(5): 335-338.
- [33] 陈雪丽, 姚斌, 吴东宇, 等. 脑卒中后脑电非线性动力学特性分析[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(5): 408-409.
- Chen XL, Yao B, Wu DY, et al. Non-linear dynamics characteristic of EEG at acute phase of cerebral infarction[J]. Chin J Rehabil Theory Pract, 2006, 12(5): 408-409.

(责任编辑: 冉明会)