

经颅直流电刺激联合认知康复训练对脑卒中后认知障碍的疗效观察及分析

宋梦涵, 朱其秀*, 高呈飞, 张红, 刘艳林

青岛大学附属医院康复医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年4月25日; 录用日期: 2023年5月19日; 发布日期: 2023年5月25日

摘要

目的: 观察经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)联合认知康复训练对脑卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)患者的认知功能和日常生活活动能力的临床疗效, 并对其机制进行分析。方法: 本研究选取符合纳入标准的36名PSCI患者, 根据SPSS预先确定的随机方案, 按照被选入的先后顺序分为真刺激组和假刺激组, 2组患者均给予基础药物治疗(包括降压、降糖等药物)及常规康复训练(包括物理治疗、作业治疗及认知功能训练), 真刺激组在此基础上给予tDCS治疗, 假刺激组给予tDCS假刺激。于治疗前和治疗3周后, 利用简易智力状态检查(mini mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估(montreal cognitive assessment, MoCA)观察患者认知功能的变化, 采用改良Barthel指数(modified barthel index, MBI)评价患者的日常生活活动能力。结果: 治疗3周后, 2组患者的认知功能均有所改善, MMSE、MoCA、MBI评分较组内治疗前显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 且真刺激组治疗3周后的MMSE、MoCA、MBI评分均显著优于假刺激组治疗3周后的MMSE、MoCA、MBI评分, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论: tDCS联合认知康复训练可以有效改善PSCI患者的认知功能, 提高日常生活活动能力, 可以作为治疗PSCI的一种安全、有效的临床方法。

关键词

脑卒中, 卒中后认知障碍, 经颅直流电刺激

Effect and Analysis of Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Cognitive Rehabilitation Training on Post-Stroke Cognitive Impairment

Menghan Song, Qixiu Zhu*, Chengfei Gao, Hong Zhang, Yanlin Liu

*通讯作者 Email: smhtracy@163.com

文章引用: 宋梦涵, 朱其秀, 高呈飞, 张红, 刘艳林. 经颅直流电刺激联合认知康复训练对脑卒中后认知障碍的疗效观察及分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(5): 8379-8385. DOI: 10.12677/acm.2023.1351172

Abstract

Objective: To observe the clinical effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with cognitive rehabilitation training on cognitive function and activities of daily living in patients with post-stroke cognitive impairment (PSCI), and analyze its mechanism. **Methods:** 36 patients with PSCI who met the inclusion criteria were randomly divided into the real stimulation group and the sham stimulation group according to the SPSS protocol, the patients in both groups were treated with basic drug therapy (including antihypertensive and hypoglycemic drugs) and routine rehabilitation training (including physical therapy, occupational therapy and cognitive function training), while the patients in the true stimulation group were treated with tDCS on the basis of the above treatment, sham stimulation group was given tDCS sham stimulation. Mini mental state examination (MMSE) and Montreal cognitive assessment (MOCA) were used to observe the change of cognitive function before and 3 weeks after treatment, modified barthel index (MBI) was used to evaluate the activities of daily living of the patients. **Results:** After 3 weeks of treatment, the cognitive function was improved in both groups. The scores of MMSE, MOCA and MBI in both groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), the scores of MMSE, MoCA and MBI in the real stimulation group were significantly higher than those in the sham stimulation group after 3 weeks of treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** tDCS combined with cognitive rehabilitation training can effectively improve the cognitive function and activities of daily living in patients with PSCI, and it can be used as a safe and effective method in the clinical treatment of PSCI.

Keywords

Stroke, Post-Stroke Cognitive Impairment, Transcranial Direct Current Stimulation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)是在脑卒中发生后最常出现的功能障碍之一,它会导致患者自我照顾、社会参与和工作技能能力严重不足或丧失,给他们的家庭和社会带来沉重的生活和经济负担。随着我国脑卒中的发病率升高, PSCI 的患病率也在升高[1], 研究表明, 药物治疗如乙酰胆碱酯酶抑制剂可以改善 PSCI, 但这些药物存在不同程度的副作用[2], 导致患者依从性差; 认知康复训练通过反复训练可以延缓认知功能减退, 但这在一定程度上取决于患者的投入和配合程度[3] [4], 其疗效因人而异。因此, 越来越多的研究开始探索更安全有效的非侵入性脑刺激, 以确保更好的临床效果。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是指通过在头皮上放置电极来影响静息膜电位并改变皮层的兴奋性, 以调节大脑的特定功能区域[5], 其中阳极 tDCS 可使刺激脑区的膜电位去极化, 增加神经元的放电频率, 产生持久的后效应。尽管目前 tDCS 在治疗阿尔茨海默病和帕金森病所致认知障碍中的应用已经引起了一些关注[6] [7], 但很少有研究表明 tDCS 对 PSCI 患者认知功能的影响及其机

制, 因此本研究旨在观察 tDCS 联合认知康复训练对 PSCI 的疗效, 并对其机制进行分析。

2. 对象与方法

2.1. 研究对象

本研究通过了青岛大学附属医院伦理委员会的审查, 且所有受试者均自愿签署知情同意书。于 2021 年 7 月至 2022 年 2 月在青岛大学附属医院市南院区康复医学科选取符合纳入标准的 PSCI 患者 36 例。

纳入标准: 1) 经颅脑 CT 或 MRI 检查证实符合脑出血及脑梗死诊断标准[8] [9]的脑卒中患者; 2) 2 周 \leq 病程 \leq 6 个月, 病情稳定, 意识清楚, 具有口语表达和理解能力, 持续注意力 \geq 15 min; 3) PSCI 符合《卒中后认知障碍管理专家共识 2021》中的神经心理评估标准, 简易精神状态检查表(Minimum Mental State Examination, MMSE)评分 $<$ 27 分[10]和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分 $<$ 26 分[11]; 4) 文化程度: 小学及小学以上。

排除标准: 1) 汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)评分 \geq 7 分[12]、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评分 \geq 7 分[13], 可能存在抑郁、焦虑等精神问题者; 2) 前额叶严重受损者, 存在意识障碍、失语、注意力维持时间 $<$ 15 min 等影响认知功能评定者; 3) 颅内金属植入器件、进行去颅骨减压等手术未进行颅骨修补的患者; 4) 此次脑卒中发作前有明显智力减退、痴呆病史的患者。

将患者根据 SPSS 预先确定的随机方案, 按照被选入的先后顺序分为真刺激组和假刺激组, 各 18 例。对 2 组患者的年龄、性别、病程、受教育年限、脑卒中类别等一般资料进行组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

Table 1. Comparison of general data between two groups of patients

表 1.2 组患者一般资料的比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	性别(例)		病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	受教育年限 (年, $\bar{x} \pm s$)	脑卒中类别(例)	
			男	女			脑梗死	脑出血
真刺激组	18	58.94 \pm 12.48	13	5	23.44 \pm 14.11	10.50 \pm 4.02	14	4
假刺激组	18	59.06 \pm 11.15	12	6	22.62 \pm 11.63	10.39 \pm 3.53	13	5

2.2. 研究方法

2 组患者均给予基础药物治疗(包括降压、降糖等药物)及常规康复训练(包括物理治疗、作业治疗及认知功能康复训练), 真刺激组在此基础上给予 tDCS 治疗, 假刺激组给予 tDCS 假刺激。

2.2.1. 认知功能康复训练

根据患者认知功能评定结果, 治疗师对患者进行认知功能康复训练, 包括: 定向能力、专注能力、结构能力、计算能力、记忆能力、推理能力、语言能力等, 30 分钟/次, 1 次/日, 5 日/周, 连续治疗 3 周。

2.2.2. tDCS 治疗

采用哈尔滨奥博医疗器械有限公司生产的经颅电脑功能康复治疗仪 TES-02, 治疗仪的两个电极为直径 4.5 cm 的等渗盐水明胶海绵电极, 将阳极电极置于患侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)区域, 阴极电极置于对侧肩部, 因患者对 tDCS 的耐受程度不同, 本研究选取适宜强度, 强度范围为 1.44 mA~1.98 mA (闭目时眼前有闪光感或电极点皮肤有轻微刺激感为适宜强度), 20 分钟/次, 1 次/日, 5 日/周, 连续治疗 3 周。tDCS 假刺激是在刺激器输出电流 10 s 后中断电流, 其余与真刺激组相同。

2.3. 评定指标

2 组患者治疗前和治疗 3 周后(治疗后)的所有评定工作均由对分组不知情的同一治疗师进行。

2.3.1. 神经心理学量表检查

1) 简易智力状态检查量表(mini mental state examination, MMSE): 是国内外应用最广的认知筛查量表, 包括: 定向力、记忆力、注意力、回忆能力、语言能力 5 个方面和 30 项题目, 每项回答正确得 1 分, 满分 30 分。MMSE 分数 < 27 分即存在认知功能障碍[14] [15]。

2) 蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA): MoCA 对识别轻度认知障碍及痴呆的敏感性和特异性较高, 包括: 视空间与执行功能、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向 8 个方面, 满分 30 分, MoCA 分数 < 26 分即存在认知功能障碍[11]。

2.3.2. 日常生活活动能力

改良 Barthel 指数(modified barthel index, MBI)是评定日常生活能力的指标, 共有 10 个方面, 满分 100 分, 根据分数划分为 5 个等级, ≥ 60 分代表生活基本自理[16]。

2.4. 统计学分析

采用 PRISM 软件进行统计学分析, 一般资料中的计数资料均以例数表示, 采用 Fisher 确切概率法进行组间比较。所有计量资料均以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 符合正态分布且方差齐时, 采用两样本 t 检验进行组间比较、配对 t 检验进行组内比较。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 2 组患者治疗前后 MMSE、MoCA 评分比较

治疗前组间比较显示, 2 组患者的 MMSE、MoCA 评分差异无统计学意义(P > 0.05)。治疗后组内比较发现, 2 组患者的 MMSE、MoCA 评分均高于治疗前, 差异有统计学意义(P < 0.05); 治疗后组间比较发现, 真刺激组的 MMSE、MoCA 评分均较假刺激组的 MMSE、MoCA 评分明显增高, 差异有统计学意义(P < 0.05), 见表 2。

Table 2. Comparison of MMSE and MoCA scores between the two groups before and after treatment
表 2. 2 组患者治疗前后 MMSE、MoCA 评分比较

组别	治疗前	治疗后
MMSE 评分		
真刺激组	16.28 \pm 5.58	23.94 \pm 4.45 ^{ab}
假刺激组	15.94 \pm 5.24	20.44 \pm 5.59 ^a
MoCA 评分		
真刺激组	12.22 \pm 5.20	21.50 \pm 4.71 ^{ab}
假刺激组	13.00 \pm 6.08	17.06 \pm 7.47 ^a

注: 真刺激组给予 tDCS 真刺激和常规康复治疗, 假刺激组给予 tDCS 假刺激和常规康复治疗。与组内治疗前比较, ^aP < 0.05; 与假刺激组治疗后比较, ^bP < 0.05。

3.2. 2 组患者治疗前后 MBI 评分比较

治疗前组间比较显示, 2 组患者的 MBI 评分差异无统计学意义(P > 0.05)。治疗后组内比较得出, 2

组患者的 MBI 评分均高于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 且通过组间比较发现, 真刺激组治疗后 MBI 评分的增加较假刺激组显著, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

Table 3. Comparison of MBI score between the two groups before and after treatment
表 3.2 组患者治疗前后 MBI 评分比较

组别	治疗前	治疗后
真刺激组	45.56 ± 13.27	73.33 ± 12.25 ^{ab}
假刺激组	45.28 ± 17.45	61.39 ± 15.32 ^a

注: 真刺激组给予 tDCS 真刺激和常规康复治疗, 假刺激组给予 tDCS 假刺激和常规康复治疗。与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与假刺激组治疗后比较, ^b $P < 0.05$ 。

4. 讨论

脑卒中是通过脑组织缺血缺氧导致脑神经网络的结构或功能损伤, 进而影响患者的日常生活能力。有研究表示超过一半的脑卒中患者会在一个或多个认知领域出现障碍, 且核心临床症状是执行功能受损[17], 这可能会对患者的生活质量及生存时间造成影响。由此可见, 早期诊断、评估和干预 PSCI 是极为重要的。

常规认知康复治疗是在患者意识清醒时进行疾病认知、注意力、记忆力等训练来提高执行功能, 促使皮质功能代偿重组, 纠正患者错误的疾病认知, 并在一定程度上改善记忆和执行功能障碍[18][19][20], 有研究结果证实, 予以常规认知康复训练的患者治疗后的 MoCA 评分增高, 且脑神经网络间的连接显著增强[21]。本研究中, 假刺激组患者在治疗 3 周后的 MMSE、MoCA、MBI 评分较组内治疗前明显提高, 提示常规认知康复治疗能有效提高患者的认知功能和日常生活能力, 与既往研究结果一致[22]。

通过目前已有的研究结果, 我们了解到 tDCS 可通过改善脑血液循环[23]、调节大脑神经递质和代谢物浓度[24][25]、恢复神经纤维完整性[26], 从而促进大脑活动, 改善大脑内部相对应的功能障碍。虽然近年来针对 tDCS 的研究不断增加, 但应用于 PSCI 的研究数量仍然有限。在这项研究中, 我们应用 tDCS 在 PSCI 患者的患侧 DLPFC 区域进行刺激, 结果表明, 治疗 3 周后, 真刺激组患者的 MMSE、MoCA、MBI 评分不仅较组内治疗前的评分明显提高, 还显著高于假刺激组患者治疗后的评分, 该结果提示了与单独常规认知康复治疗相比, tDCS 联合常规认知康复治疗能更有效的提高 PSCI 患者的认知功能和日常生活能力。我们分析在二者联合治疗时, 一方面, 常规认知康复治疗通过增加患者的自我知觉、激活与认知功能相关的大脑功能区, 达到改善认知功能的目的; 另一方面, DLPFC 涉及记忆力、执行力等多个认知域[27], 将 tDCS 阳极电极放置在该区域不仅会对大脑皮层神经元产生影响, 它还会促进皮质下神经元的激活, 使对功能区域的促进作用持续时间延长[28], 二者互相协同, 达到显著改善 PSCI 患者的认知功能和日常生活能力的效果。

本研究仍存在一定的局限性, 首先, 由于住院周期、患者治疗期间病情变化等客观因素的影响, 本研究纳入病例数偏少, 这可能导致了结果的偏差; 其次, 本研究只观察了患者治疗 3 周后的认知水平, 不能确定 tDCS 对认知功能的远期治疗效果。未来需要扩大样本量、建立随访机制以探寻 tDCS 对 PSCI 患者长期疗效及其作用机制。

5. 结论

综上所述, tDCS 联合认知康复训练可以有效改善 PSCI 患者的认知功能, 提高日常生活活动能力, 可以作为治疗 PSCI 的一种安全、有效的临床方法。

基金项目

山东省自然科学基金, 项目编号为 iZR2021QH062。

参考文献

- [1] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告 2020 (中文版) (1) [J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(5): 433-447.
- [2] Tomassoni, D., Lanari, A., Silvestrelli, G., et al. (2008) Nimodipine and Its Use in Cerebrovascular Disease: Evidence from Recent Preclinical and Controlled Clinical Studies. *Clinical and Experimental Hypertension (New York, N.Y.):* 1993), **30**, 744-766. <https://doi.org/10.1080/10641960802580232>
- [3] 尚亚茹, 李弯月, 周钰, 陈卓铭, 孙晨鸣, 李润, 颜艺凤, 卢思宇. 计算机辅助认知训练对脑卒中后认知障碍的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2022, 44(8): 700-702.
- [4] Faria, A.L. andrade, A., Soares, L., et al. (2016) Benefits of Virtual Reality Based Cognitive Rehabilitation through Simulated Activities of Daily Living: A Randomized Controlled Trial with Stroke Patients. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, **13**, Article No. 96. <https://doi.org/10.1186/s12984-016-0204-z>
- [5] Marquez, J., Van Vliet, P., Mcelduff, P., et al. (2015) Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Does It Have Merit in Stroke Rehabilitation? A Systematic Review. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, **10**, 306-316. <https://doi.org/10.1111/ijss.12169>
- [6] Im, J.J., Jeong, H., Bikson, M., et al. (2019) Effects of 6-Month At-Home Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition and Cerebral Glucose Metabolism in Alzheimer's Disease. *Brain Stimulation*, **12**, 1222-1228. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.06.003>
- [7] Manenti, R., Brambilla, M., Benussi, A., et al. (2016) Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Is Improved by Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Physical Therapy. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, **31**, 715-724. <https://doi.org/10.1002/mds.26561>
- [8] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666-682.
- [9] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑出血诊治指南(2019) [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005.
- [10] 汪凯, 董强, 郁金泰, 胡盼盼. 卒中后认知障碍管理专家共识 2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(4): 376-389.
- [11] 陈赞, 何志聪, 范燕明, 等. 简明精神状态量表联合蒙特利尔认知评估量表在血管性痴呆认知功能障碍中的初步应用[J]. 中国医学创新, 2019, 16(4): 77-81.
- [12] 王少石, 周新雨, 朱春燕. 卒中后抑郁临床实践的中国专家共识[J]. 中国卒中杂志, 2016, 11(8): 685-693.
- [13] 周炯, 王荫华. 焦虑抑郁量表评价分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2006(10): 665.
- [14] 裴芳, 孟涛, 张凯旋, 等. 简易智能状态检查量表和蒙特利尔认知评估量表在老年人认知功能障碍筛查中的比较[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(11): 1771-1774.
- [15] 唐娟娟. 蒙特利尔认知评估量表与简易精神状态量表在认知功能障碍筛查中的应用与比较[J]. 实用医院临床杂志, 2011, 8(2): 193-195.
- [16] Shah, S., Vanclay, F. and Cooper, B. (1989) Improving the Sensitivity of the Barthel Index for Stroke Rehabilitation. *Journal of Clinical Epidemiology*, **42**, 703-709. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(89\)90065-6](https://doi.org/10.1016/0895-4356(89)90065-6)
- [17] Carlson, M.C., Xue, Q.-L., Zhou, J., et al. (2009) Executive Decline and Dysfunction Precedes Declines in Memory: The Women's Health and Aging Study II. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, **64**, 110-117. <https://doi.org/10.1093/gerona/gln008>
- [18] 过秀秀, 夏思颖, 崔璨, 等. 经颅直流电刺激联合认知干预对脑梗死认知障碍患者记忆和执行功能的疗效研究[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(8): 1057-1062.
- [19] Chu, M., Zhang, Y., Chen, J., et al. (2022) Efficacy of Intermittent Theta-Burst Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation in Treatment of Post-Stroke Cognitive Impairment. *Journal of Integrative Neuroscience*, **21**, 130. <https://doi.org/10.31083/j.jin2105130>
- [20] Manenti, R., Sandrini, M., Gobbi, E., et al. (2020) Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Episodic Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment: A Pilot Study. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences*, **75**, 1403-1413. <https://doi.org/10.1093/geronb/gby134>
- [21] Tang, Y., Xing, Y., Zhu, Z., et al. (2019) The Effects of 7-Week Cognitive Training in Patients with Vascular Cogni-

- tive Impairment, No Dementia (the Cog-VACCINE Study): A Randomized Controlled Trial. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, **15**, 605-614. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.01.009>
- [22] 黄桂兰, 许明, 黎帅, 等. 认知康复训练治疗脑损伤后认知功能障碍的 Meta 分析[J]. 中国康复, 2017, 32(2): 95-98.
- [23] Stagg, C.J., Lin, R.L., Mezue, M., *et al.* (2013) Widespread Modulation of Cerebral Perfusion Induced during and after Transcranial Direct Current Stimulation Applied to the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, **33**, 11425-11431. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3887-12.2013>
- [24] 周鹏, 魏晋文, 孙畅, 等. 经颅直流电刺激调控大脑认知功能的研究进展[J]. 中国生物医学工程学报, 2018, 37(2): 208-214.
- [25] Kuo, M.-F. and Nitsche, M.A. (2012) Effects of Transcranial Electrical Stimulation on Cognition. *Clinical EEG and Neuroscience*, **43**, 192-199. <https://doi.org/10.1177/1550059412444975>
- [26] Stagg, C.J., Bachtiaar, V., O'shea, J., *et al.* (2012) Cortical Activation Changes Underlying Stimulation-Induced Behavioural Gains in Chronic Stroke. *Brain: A Journal of Neurology*, **135**, 276-284. <https://doi.org/10.1093/brain/awr313>
- [27] Patel, R., Silla, F., Pierce, S., *et al.* (2020) Cognitive Functioning before and after Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): A Quantitative Meta-Analysis in Healthy Adults. *Neuropsychologia*, **141**, Article ID: 107395. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2020.107395>
- [28] Bolzoni, F., Petterson, L.-G. and Jankowska, E. (2013) Evidence for Long-Lasting Subcortical Facilitation by Transcranial Direct Current Stimulation in the Cat. *The Journal of Physiology*, **591**, 3381-3399. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.244764>