

[文章编号] 1007-0893(2023)21-0012-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.21.004

经颅直流电刺激治疗对卒中后认知障碍患者的影响

苏清岩^{1,2} 孙情^{1,2} 戴清月¹ 高燕玲^{1,2} 卢金华^{1,2} 陈晓枫¹ 陈星¹ 程熙¹

(1. 福建中医药大学附属康复医院, 福建 福州 350003; 2. 福建省康复技术重点实验室, 福建 福州 350003)

[摘要] **目的:** 探讨经颅直流电刺激(tDCS)治疗对卒中后认知障碍(PSCI)患者的临床效果和对血清神经损伤标志物水平的影响。**方法:** 选取2021年6月至2023年3月福建中医药大学附属康复医院收治的62例PSCI患者, 随机分为观察组和对照组, 各31例。观察组接受基础治疗同步tDCS刺激, 对照组接受基础治疗同步tDCS假刺激, 共持续治疗4周。比较两组患者临床疗效、认知功能、日常生活能力、神经损伤标志物及炎症指标水平。**结果:** 观察组患者临床总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者简易智力状态检查量表(MMSE)评分、蒙特利尔认知量表(MoCA)评分、改良Barthel指数(MBI)评分高于治疗前, 且观察组高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者S100 β 蛋白、白细胞介素-6(IL-6)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:** tDCS可明显改善PSCI患者的认知功能和日常生活活动能力, 提高临床疗效, 这可能与调节神经损伤标志物水平相关, 从而促进神经损伤的恢复。

[关键词] 经颅直流电刺激; 卒中后认知障碍; 神经损伤标志物; 认知功能

[中图分类号] R 743.3 **[文献标识码]** B

The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation Therapy on Post-stroke Cognitive Impairment Patients

SU Qingyan^{1,2}, SUN Qing^{1,2}, DAI Qingyue¹, GAO Yanling^{1,2}, LU Jinhua^{1,2}, CHEN Xiaofeng¹, CHEN Xing¹, CHENG Xi¹

(1. Affiliated Rehabilitation Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian Fuzhou 350003;

2. Fujian Provincial Key Laboratory of Rehabilitation Technology, Fujian Fuzhou 350003)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of post-stroke cognitive impairment (PSCI) patients and its impact on the levels of serum nerve injury markers. **Methods** A total of 62 PSCI patients admitted to Affiliated Rehabilitation Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine from June 2021 to March 2023 were randomly divided into an observation group and a control group, with 31 cases in each group. The observation group received basic treatment synchronized with tDCS stimulation, while the control group received basic treatment synchronized with tDCS false stimulation, for a total of 4 weeks of continuous treatment. Two groups of patients were compared in terms of clinical efficacy, cognitive function, daily living ability, nerve injury markers, and inflammatory index levels. **Results** The total clinical efficiency of the observation group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the scores of the mini-mental state examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA) and modified Barthel index (MBI) of the two groups of patients were higher than those before treatment, and these indexes in the observation group were higher than those in the control group, with statistical significances ($P < 0.05$). After treatment, the two groups patients levels of S100 β protein, interleukin-6 (IL-6), and neurone specific enolase (NSE) were lower than those before treatment, and these indexes in the observation group was lower than those in the control group, with statistical significances ($P < 0.05$). **Conclusion** TDCS can significantly improve the cognitive function and daily living activities of PSCI patients, enhance clinical efficacy, which may be related to regulating the level of nerve injury markers, thereby promoting the recovery of nerve injury.

[Keywords] Transcranial direct current stimulation; Post-stroke cognitive impairment; Neurological injury markers; Cognitive

脑卒中是世界上导致成人残疾和死亡的第二大原因。障碍为特征的临床综合征, 主要发生在计算力、记忆力其中, 约 1/3 的卒中患者合并卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI), PSCI 是一种以认知和执行功能等认知领域, 其生存质量受到严重影响, 成为卒中后负担的主要原因之一, 是当前国际卒中的研究

[收稿日期] 2023 - 09 - 23

[基金项目] 福建中医药大学校管课题临床专项(XB2023058)

[作者简介] 苏清岩, 男, 主治医师, 主要研究方向是认知与神经康复科学。

热点和临床干预重点^[1]。目前, PSCI 治疗方法主要包括药物治疗、认知康复训练等, 但临床疗效一般, 且治疗周期较长, 对 PSCI 的整体功能恢复存在一定的局限性。经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 是一种针对中枢神经系统进行干预的无创性脑刺激的方法, 其理论是基于“中枢-外周-中枢”闭环康复理论。近年来, tDCS 对卒中后记忆力、执行功能及注意力障碍的作用研究越来越多, 多项研究证实 tDCS 治疗可以改善 PSCI, 但对其具体的作用机制尚未完全阐述明确。基于以上, 本研究选取 62 例 PSCI 患者运用 tDCS 治疗 PSCI, 结合对相关神经心理学量表和血清神经损

伤标志物水平的分析, 探究其临床疗效和可能的作用机制, 为今后的临床应用提供新的理论基础, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 6 月至 2023 年 3 月福建中医药大学附属康复医院收治的 62 例 PSCI 患者, 随机分为观察组和对照组, 各 31 例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (2023KS-039-01)。

表 1 两组患者一般资料比较 (n = 31)

组别	性别 / 例		年龄 $\bar{x} \pm s$, 岁	教育程度 $\bar{x} \pm s$, 年	病程 $\bar{x} \pm s$, d	卒中类型 / 例		偏瘫侧 / 例	
	男	女				脑出血	脑梗死	左侧	右侧
对照组	17	14	57.25 ± 14.87	9.13 ± 4.15	88.39 ± 53.73	11	20	17	14
观察组	19	12	61.06 ± 11.86	8.65 ± 3.65	94.42 ± 57.75	9	22	13	18

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 患者均经颅脑计算机断层扫描 (computer tomography, CT) 或核磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 证实为脑卒中, PSCI 符合《中国各类主要脑血管病诊断要点 2019》^[2] 中的相关诊断标准; (2) 首次发病, 年龄 35 ~ 80 岁, 右利手, 单侧肢体瘫痪, 病程 1 ~ 6 个月; (3) 生命体征平稳, 神志清楚, 可完成量表评定, 且蒙特利尔认知量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 评分小于 26 分; (4) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 心脏和 (或) 颅内曾植入器件者; (2) 刺激部位局部皮肤痛觉过敏或皮肤破损; (3) 难治性癫痫, 或合并有严重心、肺、肾等脏器衰竭者。

1.3 方法

两组常规治疗均遵循《中国脑血管病临床管理指南》^[3], 对脑出血患者进行降血压、减轻脑水肿治疗, 脑梗死予以抗血小板、他汀调脂稳定斑块等对症治疗; 患者均进行常规康复治疗 and 认知康复训练。认知训练方案由专业的康复治疗师根据患者简易智力状态检查量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分及对应的各个维度的损害情况制定, 主要包括记忆力、执行力、注意力、视空间结构能力等训练, 治疗时间及频率: 1 次 · d⁻¹, 30 min · 次⁻¹, 5 d · 周⁻¹, 持续治疗 4 周。

1.3.1 观察组 在基础治疗的基础上同步 tDCS 治疗。tDCS 治疗采用 tDCS 仪 (江西华恒京兴医疗科技有限公司, 型号: MBM-I100) 输出恒定的直流电, 并连接一对直径为 5 cm 的圆形理疗用体表电极 (江西华恒京兴医疗科技有限公司)。先用 0.9% 氯化钠注射液在刺激部位打湿, 使用弹力带将两电极紧密牢靠在颅骨上 (刺激部位)。选取左侧前额叶背外侧皮质区 (dorsolateral

prefrontal cortex, DLPFC) 作为阳极刺激部位, 阴极置于对侧肩部; 电流刺激强度为 2 mA, 1 次 · d⁻¹, 30 min · 次⁻¹, 5 d · 周⁻¹, 持续治疗 4 周。

1.3.2 对照组 在基础治疗的基础上同步 tDCS 假刺激, 其他方法步骤与观察组相同, 刺激参数与真刺激参数相同, 但刺激时间仅持续 30 s, 随后停止电流刺激, 旨在提供没有神经调节作用的感知, 1 次 · d⁻¹, 5 d · 周⁻¹, 持续治疗 4 周。

1.4 观察指标

由 2 名受过统一培训的治疗师对治疗前和治疗 4 周后的患者进行量表评估, 且在不知分组的情况下进行。

(1) 临床疗效。患者在治疗 4 周后, 根据《2016 中国血管性认知障碍诊疗指南》^[4] 进行疗效评价。显著: 患者认知障碍基本好转, 治疗前后 MMSE 评分增加 > 20%; 有效: 认知障碍部分好转, MMSE 评分增加 12% ~ 20%; 无效: 认知障碍未见好转甚至加重, MMSE 评分增加 < 12%。总有效率 = (显著 + 有效) / 总例数 × 100%。(2) 认知功能。治疗前后采用 MMSE 和 MoCA 进行评估。① MMSE 内容包括定向力、记忆力、计算力等, 总分为 30 分, 分数小于 27 分认为认知受损, 评分越高, 代表认知功能越好^[5]。② MoCA 内容包括视空间 / 执行功能、命名、注意力和计算力等项目, 总分为 30 分, 受教育年限 ≤ 12 年则加 1 分, 评分 < 26 分视为存在认知障碍, 评分越高, 代表认知功能越好^[6]。(3) 日常生活能力。治疗前后采用改良 Barthel 指数 (modified Barthel index, MBI) 进行评估^[7], 包括二便、进食、上下楼梯等 10 项内容, 总分 100 分, 评分越高, 代表日常生活能力越好。(4) 神经损伤标志物及炎症指标。治疗前后, 于清晨采集患者的空腹肘部静脉 4 mL, 离心后取血清应用酶联免疫吸附法检测, 根据试

剂盒操作说明书,检测血清 S100β 蛋白、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、神经元特异性烯醇化酶 (neurone specific enolase, NSE) 的水平。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

观察组患者临床总有效率高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较 ($n = 31$, 例)

组别	显著	有效	无效	总有效 / <i>n</i> (%)
对照组	7	14	10	21(67.74)
观察组	11	17	3	28(90.32) ^a

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后认知功能、日常生活能力比较

治疗后,两组患者 MMSE 评分、MoCA 评分、MBI 评分高于治疗前,且观察组高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 3 两组患者治疗前后认知功能、日常生活能力比较 ($n = 31$, $\bar{x} \pm s$, 分)

组别	时间	MMSE 评分	MoCA 评分	MBI 评分
对照组	治疗前	20.10 ± 4.44	16.13 ± 4.65	39.65 ± 15.58
	治疗后	24.77 ± 3.67 ^b	19.26 ± 4.43 ^b	63.23 ± 17.76 ^b
观察组	治疗前	19.87 ± 3.67	15.65 ± 4.55	42.68 ± 14.95
	治疗后	27.13 ± 3.51 ^{bc}	21.81 ± 3.60 ^{bc}	69.03 ± 20.82 ^{bc}

注:MMSE—简易智力状态检查量表;MoCA—蒙特利尔认知量表;MBI—改良 Barthel 指数。

与同组治疗前比较,^b $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗前后神经损伤标志物及炎症指标水平比较

治疗后,两组患者 S100β 蛋白、IL-6、NSE 水平低于治疗前,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表 4 两组患者治疗前后神经损伤标志物及炎症指标水平比较 ($n = 31$, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	S100β 蛋白 /ng · mL ⁻¹	IL-6 /pg · mL ⁻¹	NSE /ng · mL ⁻¹
对照组	治疗前	0.20 ± 0.47	10.84 ± 5.45	16.49 ± 3.44
	治疗后	0.15 ± 0.24 ^d	7.61 ± 3.95 ^d	12.38 ± 3.37 ^d
观察组	治疗前	0.19 ± 0.38	11.44 ± 5.31	15.51 ± 3.84
	治疗后	0.13 ± 0.19 ^{dc}	5.74 ± 3.29 ^{dc}	10.86 ± 2.36 ^{dc}

注:IL-6—白细胞介素-6;NSE—神经元特异性烯醇化酶。

与同组治疗前比较,^d $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^c $P < 0.05$ 。

3 讨论

认知障碍是脑卒中后最常见的并发症之一,全球发病率为 20%~80%,一部分脑卒中患者进展为中重度痴呆,且已有研究表明认知障碍可直接增加脑卒中复发率和死亡率^[8]。另外,认知功能障碍可直接影响患者治疗依从性和治疗效果,导致运动、言语、吞咽功能等其他脑卒中功能恢复较差。其结果是,住院时间延长,成为了家庭和社会沉重的负担。因此,研究一种新的 PSCI 治疗方法具有重要的临床意义。tDCS 的出现为 PSCI 的康复开辟了新的治疗途径,是一种新型的神经调控技术,其原理是通过输出恒定的电流调节大脑皮质的兴奋性,可改善 PSCI 等多种功能障碍,且具有无创、费用低、不良反应少等优点。

本研究旨在探讨 tDCS 改善脑卒中患者认知功能障碍的疗效。两组患者结合认知训练等综合康复治疗,观察组采用 tDCS 治疗,而对照组接受假性 tDCS 治疗。结果显示,观察组患者临床总有效率高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后,两组患者 MMSE 评分、MoCA 评分、MBI 评分高于治疗前,且观察组高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。由于认知功能受损,患者的执行能力、注意力等方面受损,导致日常生活能力下降。而 tDCS 治疗可有效地改善 PSCI 患者的认知功能和日常生活能力,对提高 PSCI 患者的生存质量具有重要的作用,该结果与当前多项研究结果相一致^[9-10]。SHAKER H A 等^[11] 研究结果表明 tDCS 是一种安全有效的神经康复方式,可改善 PSCI 的认知功能和日常生活能力。与本项研究结果一致,亦未见明显不良反应。

在本研究中,刺激部位选取阳极在左侧 DLPFC。相关研究认为,DLPFC 是执行功能行使过程中所必需的协调和整合不同认知过程的中心^[12]。当前,已有 Meta 分析认为使用 tDCS 可促进 DLPFC 活动,从而改善工作记忆,为 tDCS 在 PSCI 的临床应用提供证据支持^[13]。FILECCIA E 等^[14] 将阳极置于左侧 DLPFC,电流强度 2 mA,治疗 20 d 后,结果显示 tDCS 真刺激的认知功能较假刺激患者显著改善。以上是本研究选取 DLPFC 作为刺激部位的主要原因。

目前,关于 tDCS 治疗 PSCI 的具体作用机制研究还较匮乏。现阶段研究表明 tDCS 治疗可调节神经细胞膜电位和产生动作电位,同时具有产生长效作用的潜力,调控多种神经递质水平,改善局部脑血流,激活相关脑区代偿,增强脑区可塑性,从而改善认知功能。因此,tDCS 对神经功能的调控是多种因素,多种机制相互作用的结果。

当脑卒中发生后,导致神经元坏死、凋亡等,脑血清学指标失调,导致机体的精神活动受到破坏,从而出

现认知障碍等。有多项研究证实, 认知障碍与血清多种指标相关, 可作为 PSCI 临床评估和预测的因子。S100 β 蛋白是一种钙结合蛋白, 可由活化的星形胶质细胞产生, 对神经系统运转有重要的作用。一旦脑组织受损后, S100 β 蛋白可开始释放到脑脊液, 再由血-脑屏障循环进入体循环, 其水平可反映脑损伤的严重程度。NSE 是一种中枢神经系统特异性标志酶, 其水平的升高, 可有效地反映神经系统的损伤程度。IL-6 是一种致炎因子, 当神经系统受损或感染时, 将会显著升高, 从而加重脑损伤。KULESH A 等^[15] 研究表明, PSCI 患者的 IL-6 高于无脑血管疾患的患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在本研究中, 经 tDCS 治疗 4 周后, 两组患者 S100 β 蛋白、IL-6、NSE 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。该结果表明, tDCS 治疗可有效降低血清神经损伤指标, 降低血清炎症因子水平, 从而减轻认知损害程度。分析原因, 可能是 tDCS 治疗通过调控大脑皮质神经元的兴奋性, 调节了 S100 β 蛋白、IL-6、NSE 的表达水平, 促进大脑局部可塑性, 进而促进中枢神经系统的恢复。

综上所述, tDCS 治疗可更有效地改善 PSCI 患者的认知功能和日常生活能力, 提高了临床整体疗效, 其作用机制可能是与调控神经损伤标志物表达水平相关, 从而促进神经损伤的恢复。本研究纳入的样本量不足, 当前关于 tDCS 治疗 PSCI 的治疗方案仍未完全统一, 下一步研究仍需大样本量、前瞻性、多中心的临床研究加以证实。

[参考文献]

[1] KERNAN W N, VIERA A J, BILLINGER S A, et al. Primary Care of Adult Patients After Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2021, 52 (9): e558-e571.

[2] 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. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019 [J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52 (9): 710-715.

[3] 张通, 赵军, 白玉龙, 等. 中国脑血管病临床管理指南 (节选版): 卒中康复管理 [J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14 (8): 86-94.

[4] 王拥军. 2016 中国血管性认知障碍诊疗指导规范 [J]. *心脑血管病防治*, 2017, 17 (1): 8-11.

[5] LEE Y C, LEE S C, CHIU E C. Practice effect and test-retest reliability of the Mini-Mental State Examination-2 in people with dementia [J]. *BMC Geriatrics*, 2022, 22 (1): 1-8.

[6] ELLIOTT E. Accuracy of the short-form Montreal Cognitive Assessment: Systematic review and validation [J]. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2019, 34 (10): 1515-1525.

[7] DAVE U S, GOYAL S K, MAMTA. Using the Modified Barthel Index to Estimate the Activity of Daily Living in Patients after Chronic Spinal Cord Injury in Northern Western Region of India [J]. *International Journal of Physiology*, 2018, 6 (3): 160.

[8] QU Y, ZHUO L, LI N, et al. Prevalence of Post-stroke Cognitive Impairment in China: A Community-based, Cross-sectional Study [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (4): e0122864.

[9] 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.

[10] LIU Y W, CHEN Z H, LUO J, et al. Effect of combined use of transcranial direct current stimulation and cognitive training on executive function and activities of daily living after stroke [J]. *Journal of rehabilitation medicine: official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2021, 53 (3): 1-7.

[11] SHAKER H A, SAWAN S A E, FAHMY E M, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in stroke patients [J]. *Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*, 2018, 54 (1): 32.

[12] CHEN T, WANG H, WANG X, et al. Transcranial direct current stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex improves response inhibition - ScienceDirect [J]. *International Journal of Psychophysiology*, 2021, 162: 34-39.

[13] BRUNONI A R, VANDERHASSELT M A. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: A systematic review and meta-analysis [J]. *Brain & Cognition*, 2014, 86 (1): 1-9.

[14] FILECCIA E, DI STASI V, PODA R, et al. Effects on cognition of 20-day anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in patients affected by mild cognitive impairment: a case-control study [J]. *Neurological sciences*, 2019, 40 (9): 1865-1872.

[15] KULESH A, DROBAKHA V, KUKLINA E, et al. Cytokine Response, Tract-Specific Fractional Anisotropy, and Brain Morphometry in Post-Stroke Cognitive Impairment [J]. *Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases the Official Journal of National Stroke Association*, 2018, 27 (7): 1752-1759.