

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.13.020

5 Hz 重复经颅磁刺激对轻、中度阿尔茨海默病患者的精神行为症状及认知功能的影响

金俊花, 胡 静[△]

陕西省安康市人民医院神经内科, 陕西安康 725000

摘 要:目的 探讨 5 Hz 重复经颅磁刺激对轻、中度阿尔茨海默病患者的精神行为症状及认知功能的影响。方法 选择该院 2017 年 6 月至 2019 年 6 月收治的轻、中度阿尔茨海默病患者 86 例为研究对象, 依据随机数字表法将其分为对照组 43 例与观察组 43 例。对照组患者给予盐酸美金刚治疗, 观察组在对照组基础上结合 5 Hz 重复经颅磁刺激治疗。两组疗程均为 4 周。比较两组治疗疗效, 治疗前后阿尔茨海默病评估量表认知次量表(ADAS-Cog)和阿尔茨海默病行为病理评定量表(BEHAVE-AD)评分、简易智能状态量表(MMSE)评分和日常生活活动能力(ADL)评分、血清炎症因子变化。结果 观察组总有效率(93.02%)高于对照组(72.09%), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗后 ADAS-Cog 评分和 BEHAVE-AD 评分低于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后 ADAS-Cog 评分和 BEHAVE-AD 评分低于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后 MMSE 评分和 ADL 评分高于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后 MMSE 评分和 ADL 评分高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗后血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平低于治疗前($P < 0.05$); 观察组治疗后血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平低于对照组($P < 0.05$)。结论 5 Hz 重复经颅磁刺激对轻、中度阿尔茨海默病患者疗效显著, 且可改善患者精神行为症状和认知功能, 减轻炎症反应, 值得临床推广。

关键词:重复经颅磁刺激; 阿尔茨海默病; 精神行为症状; 认知功能

中图分类号:R741.05

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)13-1867-03

Effects of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on psycho-behavioral symptoms and cognitive function in patients with mild to moderate Alzheimer's disease

JIN Junhua, HU Jing[△]

Department of Neurology, People's Hospital of Ankang, Ankang, Shaanxi 725000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on psycho-behavioral symptoms and cognitive function in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. **Methods** The 86 patients with mild to moderate Alzheimer's disease admitted to our hospital from June 2017 to June 2019 were randomly divided into control group (43 cases) and observation group (43 cases) according to random number table method. The patients in the control group were treated with Memantine Hydrochloride and the patients in the observation group were treated with 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on the basis of the control group. Both groups were treated for 4 weeks. The therapeutic effects of the two groups were compared, including cognitive subscale of Alzheimer's disease assessment scale (ADAS-Cog), behavioral pathology assessment scale of Alzheimer's disease (BEHAVE-AD), mini-mental state examination (MMSE), ability of daily life activities (ADL) and serum inflammatory factors before and after treatment. **Results** The total effective rate of the observation group (93.02%) was higher than that of the control group (72.09%), difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, ADAS-Cog score and BEHAVE-AD score in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, ADAS-Cog score and BEHAVE-AD score in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the MMSE score and ADL score of the two groups were higher than those before treatment ($P < 0.05$), while the MMSE score and ADL score of the observation group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum interleukin (IL)-1 β and tumor necrosis factor (TNF)- α in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), while those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation is effective for mild to moderate Alzheimer's disease patients, and can improve their psycho-behavioral symptoms and cognitive function, which is worthy of clinical promotion.

Key words: repetitive transcranial magnetic stimulation; Alzheimer's disease; psycho-behavioral symptoms; cognitive function

阿尔茨海默病是一种常见的获得性脑变性疾病,调查显示,该病患者占全部痴呆患者的 60%~70%,好发于老年人^[1]。阿尔茨海默病临床特征主要表现为日常生活能力受损、认知功能下降及记忆力隐匿性减退,不仅危害患者生活质量和身心健康,同时给社会和家庭造成沉重的负担^[2]。因此,采取有效的治疗方法尤为重要。重复经颅磁刺激是一种安全性高且非侵入性的物理治疗方法,作为一种新型技术逐渐应用于神经精神领域的研究^[3]。本研究旨在探讨 5 Hz 重复经颅磁刺激对轻、中度阿尔茨海默病患者的精神行为症状及认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2017 年 6 月至 2019 年 6 月收治的轻、中度阿尔茨海默病患者 86 例为研究对象,疾病的诊断依据美国国立老龄研究组与阿尔茨海默病学会联合发布的最新阿尔茨海默病诊断标准^[4]。采用随机数字表法,将患者分为对照组 43 例与观察组 43 例。对照组中男 23 例,女 20 例;年龄 53~76 岁,平均(67.27±4.53)岁;病程 9 个月至 8 年,平均(3.87±1.26)年;轻度 18 例,中度 25 例。观察组中男 24 例,女 19 例;年龄 56~75 岁,平均(66.71±3.56)岁;病程 7 个月至 9 年,平均(4.01±1.34)年;轻度 20 例,中度 23 例。两组年龄、性别构成、病程等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)符合阿尔茨海默病诊断标准,且病情为轻、中度;(2)表现为逐步进展的记忆力下降;(3)患者临床资料完整;(4)患者或其家属签订知情同意书。**排除标准:**(2)患者有药物滥用史、酗酒史或者精神疾病史者;(2)合并严重心、肺、肝、肾功能异常者;(3)并发急、慢性感染者;(4)合并颅脑创伤或严重脑血管疾病者;(5)过敏体质者。

1.2 方法 对照组口服盐酸美金刚(生产企业:丹麦灵北公司;生产批号:363911),初始剂量 5 mg/d,第 2 周后增加至 10 mg/d,第 3 周后增加至 15 mg/d,第 4 周后增加至 20 mg/d。观察组在对照组基础上结合 5 Hz 重复经颅磁刺激治疗,具体操作如下:患者平躺于治疗床,全身放松,采用运动诱发电位阈值的 100%为磁刺激,刺激频率 5 Hz,刺激时间 5 s,间隔 25 s,每序列 50 次脉冲,每日 30 个序列。选择左侧背外侧额叶皮质为刺激位点,线圈与患者颅骨表面相切,治疗中注意监护,保证线圈固定于标记位置,每周治疗 5 次。两组疗程均为 4 周。

1.3 观察指标 (1)观察两组治疗前后阿尔茨海默病评估量表认知次量表(ADAS-Cog)和阿尔茨海默病行为病理评定量表(BEHAVE-AD)评分,其中 ADAS-Cog 评分越高患者认知受损越严重;BEHAVE-AD 评

分总分 25 分,评分越高说明患者精神行为越差。(2)观察两组治疗前后简易智能状态量表(MMSE)评分和日常生活活动能力(ADL)评分,其中 MMSE 最高分为 30 分,评分低于 27 分为认知功能障碍;ADL 评分最高分为 100 分,评分越高日常生活活动能力越好。(3)观察两组血清炎性因子水平变化,包括白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),于治疗前后分别采集患者外周静脉血 3 mL,分离血清,采用酶联免疫吸附法测定 IL-1 β 和 TNF- α 水平。同时,观察治疗效果:(1)显效,患者治疗 4 周后意识清醒,定向健全,患者主要症状、体征和精神症状等消失;(2)有效:患者治疗 4 周后意识改善,回答问题基本正确,患者主要症状、体征和精神症状等改善;(3)无效:患者治疗 4 周后主要症状、体征和精神症状等均无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times$ 100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析。等级资料采用百分数表示,组间比较采用秩和检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 观察组总有效率为 93.02%(40/43),高于对照组的 72.09%(31/43),差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组疗效比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效
观察组	43	26(60.46)	14(32.56)	3(6.98)
对照组	43	17(39.53)	14(32.56)	12(27.91)

2.2 两组治疗前后 ADAS-Cog 评分和 BEHAVE-AD 评分比较 两组治疗前 ADAS-Cog 评分和 BEHAVE-AD 评分差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后 ADAS-Cog 评分和 BEHAVE-AD 评分均低于治疗前($P<0.05$);观察组治疗后 ADAS-Cog 评分和 BEHAVE-AD 评分低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组治疗前后 ADAS-Cog 评分和 BEHAVE-AD 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	ADAS-Cog 评分		BEHAVE-AD 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	25.76±1.27	19.84±0.89*	14.52±1.25	6.74±0.59*
对照组	43	26.09±1.41	23.12±1.58*	14.67±1.59	10.24±0.87*
<i>t</i>		1.140	11.861	0.486	21.833
<i>P</i>		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后 MMSE 评分和 ADL 评分比较 两组治疗前 MMSE 评分和 ADL 评分差异无统计学

意义($P>0.05$);两组治疗后 MMSE 评分和 ADL 评分均高于治疗前($P<0.05$);观察组治疗后 MMSE 评分和 ADL 评分高于对照组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 两组治疗前后 MMSE 评分和 ADL 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	MMSE 评分		ADL 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	15.36±3.24	22.34±2.76*	56.32±5.46	69.83±4.23*
对照组	43	15.72±3.51	19.23±2.14*	55.72±5.10	63.24±3.46*
t		0.494	5.839	0.527	7.908
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.4 两组治疗前后血清炎性因子比较 两组治疗前血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平低于治疗前($P<0.05$);观察组治疗后血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组治疗前后血清炎性因子比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-1 β		TNF- α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	43	0.69±0.13	0.32±0.10*	4.32±0.82	1.29±0.45*
对照组	43	0.67±0.18	0.49±0.13*	4.45±0.65	2.79±0.74*
t		0.591	6.797	0.815	11.357
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

3 讨 论

阿尔茨海默病具体发病机制尚不十分明确,目前尚无有效的治疗药物。阿尔茨海默病的病理改变主要为皮质弥散性萎缩,脑室扩大,沟回增宽,神经原纤维结等病变,神经元大量减少,以及乙酰胆碱和胆碱乙酰化酶水平降低^[5]。由于阿尔茨海默病发病时间相对较晚,且无特异性指标进行检测,早期易被忽略,因此临床上选择有效的治疗方法尤为重要。

经颅磁刺激技术是近年来用于治疗阿尔茨海默的一种辅助方法,能够延缓病情的恶化以及改善患者认知功能和精神行为症状^[6]。经颅磁刺激技术主要包括 3 种模式,分别为单脉冲磁刺激、重复经颅磁刺激以及双脉冲磁刺激。其中重复经颅磁刺激为重复序列规律的一种经颅磁刺激脉冲刺激,可持续激活特定的神经元,从而调控大脑皮质的兴奋性。目前,临床上常用 5 Hz 和 10 Hz 重复经颅磁刺激治疗,其中低频率主要产生抑制性电位,从而抑制皮层的功能,进一步促使运动诱发电位的阈值增加且波幅减少。阿尔茨海默患者大脑皮质神经元存在功能与结构的改变,其中 5 Hz 重复经颅磁刺激可抑制神经元的兴奋性,从而影响刺激部位与协同作用的远端皮层功能,进一步刺激大脑皮层数据网络功能区的重建,临

床上有助于阿尔茨海默病的治疗^[7]。本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组,由此提示 5 Hz 重复经颅磁刺激可获得更好的疗效;观察组治疗后 ADAS-Cog 评分和 BEHAVE-AD 评分低于对照组,MMSE 评分和 ADL 评分高于对照组,由此提示 5 Hz 重复经颅磁刺激可更好地改善患者认知功能和精神行为症状,且可更好地改善患者日常生活活动能力。

近年来研究发现,老年斑周围不仅发生明显神经退行性病变,并且伴星形胶质细胞和小胶质细胞的激活,由此说明阿尔茨海默病患者脑内存在炎症反应^[8]。当脑组织出现损伤或者退行性变时,则会使小胶质细胞激活,小胶质细胞过度活化后,会产生大量炎性介质将其引起细胞的死亡,起主要作用的炎性介质主要包括 IL-1 β 和 TNF- α ,其中 IL-1 β 主要通过调节胆碱酯酶表达以及活性影响阿尔茨海默病的病程,有学者认为其作用机制可能是通过激活星形胶质细胞、上调 TNF- α 表达发挥作用^[4-5]。本研究结果显示,观察组治疗后血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平低于对照组,由此提示 5 Hz 重复经颅磁刺激可减轻炎症反应。

综上所述,5 Hz 重复经颅磁刺激对轻、中度阿尔茨海默病患者疗效明显,且可改善患者精神行为症状和认知功能,减轻炎症反应,值得临床推广使用。

参考文献

[1] SONG L,LI X P,BAI X X,et al. Calycosin improves cognitive function in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by activating the protein kinase C pathway[J]. Neural Regener Res,2017,12(11):1870-1876.

[2] ESPUNYCAMACHO I,ARRANZ A M,FIERS M,et al. Hallmarks of alzheimer's disease in Stem-Cell-Derived human neurons transplanted into mouse brain[J]. Neuron,2017,93(5):1066-1081.

[3] 方璟,邹成林,张海锋,等. 重复经颅磁刺激联合加兰他敏治疗阿尔茨海默病的疗效观察[J]. 蚌埠医学院学报,2017,42(8):1025-1028.

[4] KNOPMAN D,JACKC,WISTE H,et al. Clinical outcomes for stages of NIAAA preclinical Alzheimer's disease[J]. Alzheimer's Dementia,2012,8(4):102-104.

[5] ITZHAKI R F. Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: possible mechanisms and signposts[J]. FASEB J,2017,31(8):3216-3226.

[6] 陈思宇,刘可智,张辉,等. 经颅磁刺激治疗对阿尔茨海默病人前瞻性记忆的影响[J]. 实用老年医学,2018,32(7):28-31.

[7] 易春艳,刘可智,陈思宇,等. 经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病患者记忆障碍的疗效观察[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2018,17(4):272-276.

[8] 张晓明,王运良,陈月娥,等. 阿托伐他汀钙对阿尔茨海默病患者血清 IL-1 β 、MMP-9、hs-CRP 的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2018,21(11):1207-1211.