

重复经颅磁刺激辅助治疗对轻中度阿尔采默氏病患者认知功能和精神行为症状的疗效

倪立 华浩水 邵建锋 汪彬 张燕

[摘要] 目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)辅助治疗对轻中度阿尔采默氏病患者认知功能和精神行为症状的疗效。方法 选择72例轻中度阿尔采默氏病患者随机分为干预组($n=36$)和对照组($n=36$),干预组在常规抗精神病药物治疗的基础上,刺激左背外侧前额叶区治疗,刺激频率为20 Hz,每次15 min,每周5次,共4周,对照组采用伪磁刺激治疗。比较两组患者治疗前和治疗4周后的阿尔采默氏病评估量表-认知分量表(ADAS-Cog)评分、阿尔采默氏病行为病理学评定量表(BEHAVE-AD)评分变化。结果 两组患者在治疗4周后 ADAS-Cog 总分、BEHAVE-AD 总分的均值均明显低于治疗前(t 分别=13.10、2.64、12.82、5.68, P 均 <0.05),干预组 ADAS-Cog 量表4个因子分(记忆、语言、结构性练习、注意力)、BEHAVE-AD 的7个因子分中的5个(行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击性、情感障碍、焦虑和恐惧)均明显低于对照组(t 分别=13.06、6.12、24.15、7.62、12.94、14.52、5.79、8.50、5.39, P 均 <0.05)。结论 高频 rTMS 辅助低剂量抗精神病药物治疗能有效改善轻中度阿尔采默氏病患者的认知功能和精神行为症状。

[关键词] 阿尔采默氏病; 重复经颅磁刺激; 精神行为症状; 认知功能; 左背外侧前额叶区

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and psychological symptoms in patients with mild to moderate Alzheimer's disease NILI, HUA Haoshui, SHAO Jianfeng, et al. Department of Geriatric, Fuyang Third People's Hospital, Hangzhou 311402, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive function and psychological symptoms in Patients with mild to moderate Alzheimer's disease. **Methods** A total of 72 patients with mild to moderate Alzheimer's disease were randomly divided into intervention group and control group with 36 cases in each. In addition to standard antipsychotic treatment, the intervention group was treated with stimulating parts of the left dorsolateral prefrontal region, the stimulus evaluation rate with 20 Hz, 15 min each time, five times a week for four week. The control group was treat with sham rTMS. The changes of behavioral pathology Alzheimer's disease rating scale (BEHAVE-AD) and the Alzheimer's disease assessment scale-cognitive (ADAS-Cog) before and 4 weeks after treatment between two groups were compared. **Results** After four weeks of treatment, the mean total ADAS-Cog scores and mean total BEHAVE-AD scores of both group were significantly lower than before treatment ($t=13.10, 2.64, 12.82, 5.68, P<0.05$). The ADAS-Cog factor scores including memory, language, constructional praxis, and attention of the intervention group were significantly lower than those of the control group as well as the BEHAVE-AD factor scores including activity disturbances, diurnal rhythm, aggressiveness, affective disturbances, anxieties and phobias ($t=13.06, 6.12, 24.15, 7.62, 12.94, 14.52, 5.79, 8.50, 5.39, P<0.05$). **Conclusion** The combination of low-dose antipsychotic medications with high frequency rTMS can effectively improve the cognitive function and psychological symptoms in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.

[Key words] Alzheimer's disease; repetitive transcranial magnetic stimulation; psychological symptoms; cognitive function; left dorsolateral prefrontal region

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.03.007

作者单位:311402 浙江杭州,杭州市富阳区第三人民医院老年科

阿尔采默氏病是老年期最常见的痴呆类型,并且70%~90%的阿尔采默氏病患者在不同阶段都伴有痴呆的认知功能和精神行为症状^[1],但现有针

对这些症状的药物疗效有限。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无创、无痛、安全且易操作的非药物治疗手段,既往的研究表明rTMS可有效地改善帕金森病等患者的临床症状^[2,3],然而,目前国内外关于rTMS辅助治疗阿尔采默氏病的研究尚无共识。本次研究探索采用高频rTMS改善轻中度阿尔采默氏病患者认知功能及精神行为症状的有效性和安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年6月至2018年6月在富阳区第三人民医院老年科住院的轻中度阿尔采默氏病患者72例,其中男性49例、女性23例;年龄67~80岁,平均(73.29±4.96)岁;符合阿尔采默氏病诊断标准^[4],临床痴呆量表(clinical dementia rat-

ing, CDR)为2.0;剔除:①血管性痴呆、路易体痴呆、额颞叶痴呆、帕金森痴呆及中枢神经系统其他疾患所致痴呆(如脑肿瘤、多发性硬化、脑炎、癫痫、正常颅压脑积水等)患者;②代谢及营养缺乏所致痴呆(如甲状腺功能异常、持续性低血糖、维生素B₁₂缺乏、叶酸缺乏等)患者;③酗酒、药物滥用及其他已知可能导致痴呆的疾病患者;④过去3个月内有急性感染、外伤、心肌梗死等急症患者;⑤颅内金属异物或颅内手术史患者;⑥严重躯体疾病不能耐受或不能配合研究患者。本次研究经医院伦理委员会审核批准。所有患者监护人均知情同意,并签署知情同意书。随机数字表随机分成干预组 and 对照组,两组各36例,两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组一般临床资料比较

组别	n	性别 (男/女)	平均年龄/岁	病程/年	受教育年限/年	基线简易智力状态 检查量表/分	临床痴呆程度/例	
							轻度	中度
干预组	36	25/11	72.90±5.36	4.91±1.23	11.01±1.34	15.30±3.10	14	22
对照组	36	24/12	73.69±4.56	5.01±1.48	10.51±1.50	15.28±3.32	13	23

1.2 方法 两组患者均给予常规精神科护理,两组常规使用促智药物奥拉西坦胶囊(由湖南健朗药业股份有限公司生产)800 mg 口服,每日二次,并予抗精神病药物奥氮平片(由礼来公司生产)口服,起始剂量1.25 mg/d,根据病情逐渐加量,剂量范围1.25~10.0 mg/d,每日一次,治疗期间不合并使用其他抗精神病药物。待患者精神症状稳定后,干预组患者在常规治疗的基础上,采取rTMS治疗方法:选用CCY-II型磁刺激仪器,线圈直径为7 cm,形状为“8”形,实施刺激时的深度是头皮下的2 cm处,rTMS部位是左背外侧前额叶区,通过国际脑电记录系统10-20系统定位为F3点,线圈中心点与患者头皮表面相切,给予2 s刺激,刺激间歇期50 s、设置刺激频率20 Hz,磁刺激强度为80%静息运动阈值,每日刺激时间15 min,共1200脉冲,每日一次,每周进行5次rTMS,一共治疗4周。对照组患者给予伪刺激治疗,其方法是刺激时将磁刺激线圈与头皮表面垂直呈90°,治疗时长、频次、刺激部位同干预组,只有振动声,但不产生磁场效应,即无治疗作用。

1.3 评价指标 在实施干预的前1天和治疗4周末,由接受量表一致性培训专业测量师评估每组患者的认知功能和精神行为症状,用盲法评估。评估量表包括:①阿尔采默氏病行为病理学评定量表

(behavioral pathology Alzheimer's disease rating scale, BEHAVE-AD):量变包括25个项目,其中行为病理学由7个因子构成:幻觉、妄想、行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击性、情感障碍、焦虑和恐惧。总分75分,分数越低,患者精神行为症状越轻。②阿尔采默氏病评估量表-认知分量表(Alzheimer's disease assessment scale - cognitive subscale, ADAS - Cog):量表量变包括12个项目,认知功能由4个因子构成:记忆、语言、结构性练习、注意力,总分75分,分数越低,患者认知功能损害越轻。

1.4 统计学方法 采用SPSS 18.0进行统计分析。计量资料以均数标准差($\bar{x}\pm s$)表示;计量资料比较采用独立样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 两组治疗前后BEHAVE-AD评分比较见表2

由表2可见,两组患者治疗前BEHAVE-AD总分、各因子评分比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.08、0.09、0.22、0.59、0.29、0.27、0.19、0.43, P 均 >0.05)。治疗4周后,干预组BEHAVE-AD总分及BEHAVE-AD的6个因子分(幻觉、行为紊乱、攻击性、昼夜节律紊乱、情感紊乱、焦虑恐惧)均明显低于治疗前(t 分别=12.82、6.33、12.18、4.45、6.34、

4.28、4.24, P 均 <0.05),妄想评分无改善($t=1.18$, $P>0.05$);对照组 BEHAVE-AD 总分及 BEHAVE-AD 中4个因子(幻觉、行为紊乱、攻击性、昼夜节律紊乱)明显低于治疗前(t 分别=5.68、4.92、3.06、3.14、2.14, P 均 <0.05),而妄想、情感紊乱、焦虑恐惧评分无改善(t 分别=1.73、0.44、1.44, P 均 >0.05)。治

疗4周后,干预组 BEHAVE-AD 总分和 BEHAVE-AD 的7个因子分中的5个因子分(行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击性、情感障碍、焦虑和恐惧)均明显低于对照组(t 分别=26.34、12.94、14.52、5.79、8.50、5.39, P 均 <0.05),而幻觉和妄想评分无改善,差异均无统计学意义(t 分别=0.00、0.04, P 均 >0.05)。

表2 两组治疗前后 BEHAVE-AD 评分比较/分

组别	BEHAVE-AD 总分	幻觉	妄想	行为紊乱	攻击性	昼夜节律紊乱	情感紊乱	焦虑和恐惧
干预组								
治疗前	14.00 ± 5.69	3.69 ± 1.46	0.23 ± 0.59	3.92 ± 1.74	2.38 ± 2.00	1.50 ± 0.51	1.12 ± 0.71	1.15 ± 0.67
治疗4周后	9.08 ± 4.27* [#]	3.08 ± 1.23*	0.12 ± 0.33	2.19 ± 1.90* [#]	1.50 ± 1.48* [#]	0.88 ± 0.65* [#]	0.68 ± 0.48* [#]	0.62 ± 0.50* [#]
对照组								
治疗前	14.12 ± 5.08	3.73 ± 1.48	0.27 ± 0.67	4.19 ± 1.55	2.23 ± 1.80	1.46 ± 0.51	1.15 ± 0.73	1.08 ± 0.63
治疗4周后	11.96 ± 4.18*	3.12 ± 1.21*	0.17 ± 0.42	3.46 ± 1.56*	1.88 ± 1.53*	1.31 ± 0.62*	1.12 ± 0.70	0.92 ± 0.56

注:*,与治疗前比较, $P<0.05$;#:与对照组治疗4周后比较, $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后 ADAS-Cog 评分比较见表3

表3 两组治疗前后 ADAS-Cog 评分比较/分

组别	ADAS-Cog 总分	记忆	语言	结构性练习	注意力
干预组					
治疗前	30.08 ± 6.07	14.39 ± 4.94	8.71 ± 3.27	3.14 ± 1.68	3.57 ± 1.70
治疗4周后	24.16 ± 5.21* [#]	10.70 ± 3.85* [#]	7.98 ± 3.19* [#]	3.22 ± 1.61* [#]	2.27 ± 1.04* [#]
对照组					
治疗前	29.32 ± 6.31	14.28 ± 4.69	8.78 ± 3.13	3.45 ± 1.66	2.81 ± 1.17
治疗4周后	27.65 ± 5.24*	12.89 ± 4.04*	8.74 ± 3.24	3.43 ± 1.64	2.57 ± 1.09*

注:*,与治疗前比较, $P<0.05$;#:与对照组治疗4周后比较, $P<0.05$ 。

由表3可见,两组患者治疗前 ADAS-Cog 评分比较,差异均无统计学意义(t 分别=0.44、0.08、0.08、0.08、1.88, P 均 >0.05)。治疗4周后,干预组 ADAS-Cog 总分以及 ADAS 量表4个因子分明显低于治疗前(t 分别=13.10、12.45、7.74、5.78、3.48, P 均 <0.05),对照组 ADAS-Cog 总分以及 ADAS 量表中记忆、注意力明显低于治疗前(t 分别=2.64、2.45、2.29, P 均 <0.05),而语言、结构性练习评分无改善(t 分别=0.12、1.18, P 均 >0.05)。治疗4周后,干预组的 ADAS-Cog 总分以及 ADAS 量表4个因子分(记忆、语言、结构性练习、注意力)均明显低于对照组(t 分别=30.06、13.06、6.12、24.15、7.62, P 均 <0.05)。

2.3 不良反应 干预组治疗过程中出现头皮不适、耳鸣各1例,头痛2例等不良反应,对照组治疗过程

中出现乏力1例,恶心2例,口干、耳鸣各1例,两组不良反应比较,差异无统计学意义($\chi^2=8.26$, $P>0.05$)。

3 讨论

阿尔采默氏病患者精神行为症状的成因尚不明确,推测可能与脑内多种神经递质的异常有关。目前临床常用抗精神病药物长时间服用会导致代谢紊乱等副作用,同时也会损害认知功能。Rabey 等^[5]一项 RCT 研究采用认知训练联合 10Hz rTMS 刺激6个不同的皮质区域,疗程共6周,结果显示, rTMS 治疗组与假刺激组相比,神经精神病量表得分有所下降,但差异无统计学意义,然而,在学习和记忆等认知方面发现有显著性的改善;Becker 等^[6]研究认为幻觉是阿尔采默氏病患者精神病理学的重要标

志。本次研究结果显示,采用rTMS辅助治疗阿尔采默氏病4周后,患者的BEHAVE-AD总分及5项因子评分行为紊乱、昼夜节律紊乱、攻击性、情感紊乱、焦虑和恐惧均明显下降(P 均 <0.05),而两组中幻觉评分均无改善。表明20 Hz频率刺激左背外侧前额叶区治疗能明显改善阿尔采默氏病患者的精神行为症状,对幻觉的治疗不敏感。

Cpw等^[7]研究对阿尔采默氏病患者用简易智力状况检查进行临床评分,结果证实高频的rTMS仅仅对轻度阿尔茨海默病患者具有明显的改善作用。然而,本次研究表明高频rTMS刺激轻中度阿尔采默氏病患者的左背外侧前额叶区域,患者的总体的认知功能均得到了明显的改善(P 均 <0.05)。rTMS对重度阿尔采默氏病患者认知功能的改善作用仍有待进一步深入地研究。Hollingworth等^[8]研究认为阿尔采默氏病患者的精神行为症状源于原发性认知损害,但Shinno等^[9]研究显示精神行为症状和认知损害是不同的病理症状群。阿尔采默氏病患者的精神行为症状形成,通常有多种心理、社会及生物因素等相互作用的结果。

综上所述,高频rTMS刺激左背外侧前额叶区治疗可以有效改善轻中度阿尔采默氏病患者的认知功能和精神行为症状,具有广泛的应用前景。但本次研究局限性在于:研究样本量较小,干预周期相对较短,治疗结束后没有长期随访;干预期间两组均使用促智药及抗精神病症状药,药物的使用或可能成为混杂因素;另外,本次研究未对rTMS治疗阿尔采默氏病的机制进行深入研究,将来还需与脑功能影像学等方法相结合进行进一步的研究,为rTMS治疗阿尔采默氏病的临床应用提供充分的可靠性理论依据。

参考文献

- 1 Seitz D, Purandare N, Conn D. Prevalence of psychiatric disorder among older adults in long-term care homes: a systematic review[J]. *Int Psychogeriatr*, 2015, 22(7): 1025-1039.
- 2 吴卓华, 崔立谦, 许启锋, 等. 低频重复经颅磁刺激在帕金森病康复治疗中的应用价值[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(7): 601-605.
- 3 Sasaki N, Hara T, Yamada N. The efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for improving apathy in chronic stroke patients[J]. *Eur Neurol*, 2017, 78(1-2): 28-32.
- 4 Mckhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the national institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269.
- 5 Rabey JM, Dobronevsky E, Aichenbanm S. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training is safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: a randomized, double-blind study[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2013, 120(5): 813-819.
- 6 Becker D, Hershkowitz M, Maaidlier N. Psychopathology and cognitive decline in dementia[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2010, 102(12): 701-703.
- 7 Cpw C, Csm W, Lee KK. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Geriatr Psych*, 2017, 10(2): 506-507.
- 8 Hollingworth P, Hamshere ML, Moskvina V, et al. Four components describe behavioral symptoms in 1120 individuals with late-onset Alzheimer disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2009, 54(9): 1348-1354.
- 9 Shinno H, Inagaki T, Miyaoka T, et al. A decrease in N-acetylaspartate and an increase in myoinositol in the anterior cingulate gyrus are associated with behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease[J]. *J Neural Sci*, 2007, 260(1-2): 132-138.

(收稿日期 2018-09-07)

(本文编辑 蔡华波)