

重复经颅磁刺激联合多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的临床对照研究

过婷,袁周玲,武曙燕,吴越

【摘要】 目的:探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联合多奈哌齐对轻、中度阿尔茨海默病(AD)患者的疗效及安全性。方法:52例轻、中度AD患者随机分为研究组和对照组各26例,研究组采用rTMS联合多奈哌齐治疗,对照组单用多奈哌齐治疗。2组患者分别在治疗前及治疗4周、8周、12周后进行阿尔茨海默病评定量表认知分量表(ADAS-Cog)、简易精神状态检查量表(MMSE)、日常生活能力量表(ADL)评定,于治疗前及治疗12周后进行事件相关电位P300检测。通过实验室检查和临床观察评定不良反应。结果:治疗4周后,研究组ADAS-Cog、MMSE、ADL评分与治疗前比较差异无统计学意义,治疗8及12周后,研究组ADAS-Cog及ADL评分较治疗前呈持续下降($P<0.05$),MMSE评分较治疗前持续增高($P<0.05$);对照组治疗4及8周后ADAS-Cog、MMSE、ADL评分与治疗前比较均差异无统计学意义,治疗12周后ADAS-Cog评分、ADL评分较治疗前明显下降($P<0.05$)、MMSE评分较治疗前明显增高($P<0.05$)。组间比较,治疗4周、8周后2组各量表评分差异均无统计学意义,治疗12周后研究组ADAS-Cog评分、ADL评分明显低于对照组($P<0.05$)、MMSE评分明显高于对照组($P<0.05$)。治疗12周后,2组P300潜伏期均较治疗前明显缩短($P<0.05$)、波幅明显升高($P<0.05$);组间比较,研究组P300潜伏期明显低于对照组($P<0.05$)、波幅明显高于对照组($P<0.05$)。结论:rTMS辅助多奈哌齐治疗AD,能有效改善患者的认知功能和日常生活能力,延缓大脑功能衰退,安全性高,且疗效优于单用多奈哌齐。

【关键词】 重复经颅磁刺激;多奈哌齐;阿尔茨海默病;认知功能

【中图分类号】 R49;R749.16 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2016.01.016

Control study of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with donepezil in treating patients with Alzheimer's disease Guo Ting, Yuan Zhouling, Wu Shuyan, et al. Department of Psychiatry, Wuxi Mental Health Center, Wuxi 214151, China

【Abstract】 Objective: To explore the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with donepezil in treating patients with mild or moderate Alzheimer's disease(AD) and its safety. **Methods:** Five-two patients with mild or moderate AD were randomly divided into the study group (26 cases) and the control group (26 cases). Patients in control group received donepezil treatment alone and those in study group underwent high-rTMS combined with donepezil treatment. The Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-Cog), Mini-mental State Examination(MMSE) and Activities of Daily Living (ADL) were performed before and 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks after treatment. Event-related potentials (ERP) P300 was performed before and 12 weeks after treatment. **Results:** As compared with the condition before treatment, the study group at 8th week, 12th week after treatment, the control group at 8th week after treatment, the scores of both ADAS-Cog and ADL were declined significantly, while the MMSE were increased significantly. At 12th week after treatment, P300 latency period of the two groups was reduced significantly, and the amplitude increased significantly. The evaluation indexes in study group were improved better than those in control group. **Conclusion:** rTMS assisted donepezil could effectively improve the patient's cognitive function and daily living skills, and delay the process of brain function. The combination of rTMS with donepezil is superior to the single use of donepezil with a high safety.

【Key words】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Donepezil; Alzheimer's disease; Cognitive function

收稿日期:2015-07-06

基金项目:无锡市科技发展资金项目(CSE31N1323)

作者单位:南京医科大学附属无锡精神卫生中心,南京医科大学附属无锡同仁国际康复医院,江苏无锡 214151

作者简介:过婷(1980-),女,主治医师,主要从事精神康复方面的研究。

通讯作者:吴越, wuxiwuyue@163.com

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以记忆力减退为核心症状的神经系统退行性疾病,随着病程的发展,患者认知功能全面受损,生活自理能力丧失,给患者家庭及社会带来沉重的负担。虽然多奈哌齐治疗轻、中度AD的疗效已得到临床验证^[1-2],但

AD 总体结局预后不良,因此寻找更多有效的治疗方法以延缓 AD 进程越来越受到关注。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)近年来在被广泛应用于神经精神领域的基础和临床研究中,发现其能改善 AD 患者的认知功能^[3]。本研究是应用 rTMS 联合多奈哌齐治疗轻、中度 AD 的前瞻性研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 8 月~2014 年 8 月在无锡市精神卫生中心老年科门诊或住院的轻、中度 AD 患者 52 例,均符合美国神经病学、语言障碍和卒中-老年性痴呆和相关疾病学会工作组制定的很可能 AD 标准^[4],临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)评分为 1~2 分^[5],简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评分 ≤ 26 ^[6]。52 例随机分为 2 组各 26 例,①研究组,男 10 例,女 16 例;年龄(66.5 ± 9.6)岁;病程(4.9 ± 2.7)年;受教育年限(11.1 ± 3.2)年。②对照组,男 12 例,女 14 例;年龄(68.6 ± 8.9)岁;病程(5.0 ± 2.3)年;受教育年限(11.4 ± 3.4)年。2 组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 2 组患者均常规服用多奈哌齐,起始剂量 5mg/d,每日 1 次,睡前服用;4 周后加至 10mg/d,每日 1 次,睡前服用,持续 12 周。研究组在此基础上联合 rTMS 治疗,仪器设备使用丹麦 Medtronic 公司生产的 Magpro R30 型经颅磁刺激仪,标准“ ∞ ”字型线圈。患者安静卧床,将刺激线圈与患者颅骨表面相切,线圈两圆相交处的中心置于刺激点,刺激部位均为左、右前额叶背外侧 2 个脑区,频率 15Hz,刺激强度 80% 运动阈值,每个脑区 30 个序列,刺激量 600 脉冲,刺激时间 2s,间歇 28s,先左侧后右侧,每侧各 15min,共 30 min。第 1~4 周隔天 1 次,每周 3 次,第 5~12 周,每周 1 次,共治疗 20 次。

1.3 评定标准 ①认知功能:采用阿尔茨海默病中文版量表(Alzheimer's Disease assessment Scale-cognitive subscale, ADAS-Cog)及 MMSE 评定。ADAS-Cog 总分 75 分,得分越高认知受损越严重;MMSE 总分 30 分,分数越低,认知损害越严重。②日常生活能力:采用日常生活能力(activities of daily living, ADL)评定^[6],总分 64 分,分数越高,日常生活功能障碍越严重。③脑功能:采用加拿大产脑电图(electroencephalography-EEG)ERP 64 导联系统完成听觉 P300 检测,测试指标:P300 波幅、潜伏期。P300 潜伏期越长、波幅越低,认知能力越差。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗 4 周后,研究组 ADAS-Cog、MMSE、ADL 评分与治疗前比较差异无统计学意义,治疗 8 及 12 周后,研究组 ADAS-Cog 及 ADL 评分较治疗前呈持续下降($P < 0.05$),MMSE 评分较治疗前持续增高($P < 0.05$);对照组治疗 4 及 8 周后 ADAS-Cog、MMSE、ADL 评分与治疗前比较均差异无统计学意义,治疗 12 周后 ADAS-Cog 评分、ADL 评分较治疗前明显下降($P < 0.05$)、MMSE 评分较治疗前明显增高($P < 0.05$)。组间比较,治疗 4 周、8 周后 2 组各量表评分差异均无统计学意义,治疗 12 周后研究组 ADAS-Cog 评分、ADL 评分明显低于对照组($P < 0.05$)、MMSE 评分明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 1。

治疗 12 周后,2 组 P300 潜伏期均较治疗前明显缩短($P < 0.05$)、波幅明显升高($P < 0.05$);组间比较,研究组 P300 潜伏期明显低于对照组($P < 0.05$)、波幅明显高于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2 组主要不良反应为胃肠道不适和头晕头痛。研究组 1 例恶心、呕吐,4 例头痛头晕,对照组 1 例轻微腹泻、3 例轻度头痛头晕,所有不良反应严重性均为轻度,都能自行缓解。2 组各项不良反应的发生率差异无统计学意义。

表 1 2 组 ADAS-Cog、MMSE 及 ADL 评分治疗前后各时间点比较 $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 12 周
研究组	26				
ADAS-Cog		27.9 $\pm$ 9.9	26.5 $\pm$ 6.7	24.7 $\pm$ 6.5 ^a	21.6 $\pm$ 5.4 ^{bc}
MMSE		17.6 $\pm$ 5.9	19.9 $\pm$ 4.8	20.2 $\pm$ 4.5 ^a	22.7 $\pm$ 4.2 ^{bc}
ADL		36.5 $\pm$ 6.5	34.8 $\pm$ 5.9	32.6 $\pm$ 5.4 ^a	29.9 $\pm$ 4.1 ^{bc}
对照组	26				
ADAS-Cog		27.8 $\pm$ 10.8	27.5 $\pm$ 7.4	26.3 $\pm$ 6.2	24.7 $\pm$ 5.2 ^a
MMSE		17.1 $\pm$ 6.2	18.4 $\pm$ 5.7	19.0 $\pm$ 4.9	20.3 $\pm$ 4.3 ^a
ADL		36.1 $\pm$ 6.2	35.5 $\pm$ 6.1	33.9 $\pm$ 5.7	32.8 $\pm$ 4.3 ^a

与治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组比较,^c $P < 0.05$

表 2 2 组 P300 潜伏期和波幅治疗前后比较 $\bar{x} \pm s$

组别	n	潜伏期(ms)		波幅(μ V)	
		治疗前	治疗 12 周	治疗前	治疗 12 周
研究组	26	396.3 $\pm$ 38.1	348.7 $\pm$ 26.5 ^a	19.1 $\pm$ 5.9	22.5 $\pm$ 4.2 ^{bc}
对照组	26	398.1 $\pm$ 50.4	362.4 $\pm$ 28.9 ^a	18.6 $\pm$ 6.2	20.7 $\pm$ 4.3 ^a

与治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组比较,^c $P < 0.05$

3 讨论

研究表明^[7-8],AD 患者大脑皮层、Meynert 基底核、海马和边缘系统等区域胆碱能神经元缺失,乙酰胆

碱(acetylcholine, Ach)水平下降,可能是造成记忆、学习等认知障碍的重要原因之一。多奈哌齐作为第二代特异的可逆性胆碱酯酶抑制剂(cholinesterase inhibitors, ChEIs),能增加脑内神经突触间 Ach 的含量,改善患者的认知能力、日常生活自理能力,是目前治疗 AD 的一线用药^[9]。虽然长期服用多奈哌齐可有效减缓 AD 的进程,但仍无法根本逆转痴呆病情^[10],因此尽早采用多种安全有效的方法,最大限度保留和改善患者现有认知功能显得尤为重要。国外研究发现^[11-13],应用高频 rTMS 技术,有效刺激 AD 患者两侧前额叶或前额叶背外侧,能不同程度地改善痴呆患者各项认知功能(记忆、注意力、执行功能及视空间觉能力等),提高患者的日常生活能力和行为能力等。研究认为^[14],高频 rTMS 治疗 AD 的作用机制可能通过重塑大脑皮质局部或整体神经网络,代偿性参与了记忆编码的过程而改善 AD 患者记忆功能;同时,rTMS 能影响皮层脑血流、改善脑组织能量代谢障碍,减少脑细胞凋亡,促进脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)及其相关基因 c-fos 等的表达,增加 N-甲基-D-天冬氨酸受体 1(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)通道的开放频率,改变突触的传递效能等机制促进 AD 患者认知功能的改善。

本研究结果显示,研究组认知功能和行为能力改善程度显著优于对照组,说明多奈哌齐对 AD 患者认知功能及日常生活能力有明显的改善作用,但联合应用高频 rTMS 效果更显著。

P300 反映大脑对感觉的高级加工过程,潜伏期反应刺激-认知加工过程,波幅反应大脑信息加工时中枢神经系统活动数,认知能力越差, P300 潜伏期越长、波幅越低,且变异程度基本上与认知功能的损害程度平行,因而可以用 P300 作为痴呆的疗效判断手段^[15]。Werber 等^[16]用 ChEIs 治疗 AD 患者 26 周后,患者 P300 潜伏期明显缩短,波幅降低,与 MMSE, ADAS-Cog 的测量结果一致。本研究结果显示,治疗 12 周后,研究组 P300 潜伏期较治疗前缩短、波幅升高,改善程度明显优于对照组。说明高频 rTMS 治疗对 AD 患者脑功能的改善、认知能力衰退的延缓方面起到增效作用,另一方面也证实了 P300 和神经心理测验同样客观可靠的反映了患者认知功能的变化,与国外研究结果一致。

多奈哌齐最常见的不良反应有乏力、恶心、呕吐、腹泻。rTMS 最常见的不良反应为一过性头痛或头晕,癫痫发作是最严重的副反应,当刺激频率高于 20Hz 容易诱发。本研究 rTMS 选用的频率为 15Hz,多奈哌齐为 5~10mg/d,入组患者均无严重不良事件

发生,无 1 例患者脱落,说明常规剂量 rTMS 及多奈哌齐治疗 AD 安全性高,耐受性好。

综上所述,高频 rTMS 联合多奈哌齐能明显改善 AD 患者认知功能和日常生活能力,延缓大脑衰退进程,安全性高。

【参考文献】

- [1] 彭丹涛,于普林. 阿尔茨海默病患者就诊状况及多奈哌齐治疗效果的调查[J]. 中华老年医学杂志,2010,29(8):691-693.
- [2] Homma A, Imai Y, Tago H, et al. Donepezil treatment of patients with severe Alzheimer's disease in a Japanese population: results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trial [J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2008, 25(5):399-407.
- [3] 赵静,易正辉,王继军. 重复经颅磁刺激治疗认知障碍的研究进展[J]. 精神医学杂志,2011,24(2):145-147.
- [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]. Alzheimer Dement, 2011, 7(3):263-269.
- [5] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al. A new clinical scale for the staging of dementia[J]. Br J Psychiatry, 1982, 140(6):566-572.
- [6] 张作记. 行为医学量表手册[M/CD]. 北京:中华医学电子音像出版社,2005,166-178.
- [7] Samanta MK, Wilson B, Santhi K, et al. Alzheimer disease and its management: A review[J]. Am J Ther, 2006, 13(6):516-526.
- [8] Daiello LA. Current issues in dementia pharmacotherapy[J]. Am J Manag Care, 2007, 13(8):198-202.
- [9] 陈阳,王林,赵瑾,等. 阿尔茨海默病规范化治疗的临床研究[J]. 重庆医学,2008;37(7):714-715.
- [10] 黄海华,李明秋,牟鑫,等. 多奈哌齐治疗阿尔茨海默病的远期疗效观察[J]. 中华老年医学杂志,2012,31(2):98-101.
- [11] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease M. patients at different stages of cognitive decline[J]. European Journal of Neurology, 2008, 15(12): 1286-1292.
- [12] Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study[J]. Neural Transm, 2011, 118(3): 463-471.
- [13] 宋桂芹,王茂斌. 重复经颅磁刺激在认知功能障碍康复中的作用[J]. 中国康复,2014,29(1):57-60.
- [14] 王菲,耿鑫,陶华英,等. 重复经颅磁刺激对血管性痴呆大鼠认知功能影响的机制[J]. 中华物理医学与康复杂志,2010,32(10): 730-734.
- [15] Lai CL, Lin RT, Liou LM, et al. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. Clinical Neurophysiology, 2010, 12(2): 194-199.
- [16] Werber AE, Klein C, Rabey JM. Evaluation of cholinergic treatment in demented patients by P300 evoked related potentials[J]. Neurol Neurochir Pol, 2001, 35(3):37-43.