

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激对自身免疫性脑炎患者认知功能的影响

秦灵芝 王晓娟 蒋珣姝 张弥兰 李玮 张杰文
河南省人民医院(郑州大学人民医院)神经内科,郑州 450003
通信作者:李玮,Email:liwei71@126.com

【摘要】 目的 观察重复经颅磁刺激(rTMS)对自身免疫性脑炎(AE)患者认知功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 68 例 AE 合并认知功能障碍患者分为观察组及对照组,每组 34 例。2 组患者均常规给予改善认知、活血化癥等处理,同时静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠注射液,观察组患者在此基础上辅以高频(10 Hz)rTMS 治疗,刺激部位选择左侧前额叶背外侧皮质区(DLPFC),每天治疗 1 次,每周治疗 5~6 d。于治疗前、治疗 4 周后分别采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、事件相关电位 P300 测试对 2 组患者认知功能进行评定,并对比 2 组患者不良事件发生率。**结果** 治疗后,观察组患者 MoCA 语言流畅性评分[(2.10±0.90)分]、计算能力评分[(3.60±1.73)分]、命名能力评分[(4.51±1.78)分]和注意力评分[(4.10±1.38)分]均显著高于组内治疗前及对照组水平($P<0.05$);同时事件相关电位 P300 潜伏期[(351.78±33.25)ms]较组内治疗前及对照组明显缩短,波幅[(7.28±2.74)μV]较组内治疗前及对照组明显增加($P<0.05$),且观察组患者不良反应发生率(14.7%)亦显著低于对照组水平(50.0%)。**结论** 在常规干预基础上采用高频 rTMS 治疗 AE 合并认知功能障碍患者具有协同作用,能显著改善患者认知功能,且副作用较少。

【关键词】 自身免疫性脑炎; 重复经颅磁刺激; 认知功能; 高频; 前额叶背外侧皮质区
DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.09.014

自身免疫性脑炎(autoimmune encephalitis, AE)是由自身免疫机制介导的脑实质炎症性疾病,通常可累及白质、脑膜、脊髓皮质或深部灰质等^[1]。参照自身抗体分类标准,AE 可分为抗 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR)脑炎、抗谷氨酸脱羧酶(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)脑炎、边缘性脑炎及其他类型脑炎等^[2]。AE 多由肿瘤或感染诱发,患者临床表现多样,包括精神行为异常、癫痫发作、从相对轻微或隐匿的认知障碍到更为复杂的难治性脑病等^[3]。有研究发现,认知功能受损是 AE 患者的突出表现之一,且合并认知功能障碍的 AE 患者其预后通常较差^[4]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种安全、无痛的非侵入性脑刺激技术,对多种精神、神经疾病(如帕金森病、脑卒中、头痛、抑郁症及运动障碍等)具有治疗作用^[5]。基于此,本研究主要观察 rTMS 对 AE 合并认知障碍患者认知功能的影响,以期为临床治疗 AE 合并认知障碍患者提供参考资料。

对象与方法

一、研究对象

选取 2020 年 4 月至 2022 年 4 月期间在我院神经内科就诊的 68 例 AE 合并认知障碍患者作为研究对象,患者纳入标准包括:①均符合 AE 诊断标准^[1],且合并有认知功能障碍;②患者

颅脑无损伤史或手术史,无医疗器械植入物等;③患者对本研究知晓并能积极配合治疗。患者排除标准包括:①患有其他类型(非 AE)脑炎;②AE 合并细菌、病毒感染等;③因其它原因(如阿尔兹海默症、创伤、药物等)导致认知功能障碍;④合并心、肝、肺、肾等重要器官功能不全;⑤合并癫痫或有磁刺激禁忌证;⑥因各种原因无法配合治疗等。本研究同时经河南省人民医院医学伦理委员会审批[(2021)伦审第(78)号]。采用随机数字表法将上述患者分为观察组与对照组,每组 34 例。2 组患者一般资料(表 1)经统计学分析,组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

入组后 2 组患者均常规给予改善认知、活血化癥等处理,同时静脉滴注甲泼尼龙琥珀酸钠注射液(商品名甲强龙,重庆华邦制药有限公司出品,国药准字:H20143136,制剂规格包括 500 mg/支和 40 mg/支),初始剂量 1 g/d,后逐渐减量至 120 mg/d,再调整为每天顿服 60 mg 强的松片,后逐渐减量,维持治疗 6 个月。观察组患者在此基础上辅以经颅磁刺激治疗,选用深圳英智科技公司产 S 系列经颅磁刺激仪及“8”字形磁刺激线圈,首先检测患者静息运动阈值(resting motor threshold, RMT),检测时患者保持舒适靠坐位,肌肉尽量放松,将磁刺激线圈对准患者大脑 M1 区,预设 80%刺激强度并不断调整刺激强度及刺激部位,寻找诱发对侧拇短展肌最大运动诱发电位

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)			病程(年)		受教育年限(年, $\bar{x}\pm s$)
		男	女	最小	最大	平均($\bar{x}\pm s$)	最短	最长	
观察组	34	19	15	22	78	44.9±5.1	2	7	4.2±1.0
对照组	34	16	18	21	76	45.2±4.8	1	8	3.9±0.9

(motor evoked potential, MEP) 的刺激靶点, 确定位置后逐渐减小刺激强度, 以 10 次刺激中至少有 5 次使 MEP 波幅 $>50\ \mu\text{V}$ 的最小磁刺激强度即为该侧大脑的 RMT。确定 RMT 后嘱患者保持半卧位、身体放松, 调整磁刺激线圈与患者颅骨表面相切并对准左侧前额叶背外侧皮质区 (dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC), 设置磁刺激频率为 10 Hz, 磁刺激强度为 130% RMT 水平, 每刺激 3 s 则间歇 25 s 为 1 个序列, 每天刺激 30 个序列, 每次治疗持续 14 min, 每天治疗 1 次, 每周治疗 5~6 d, 连续治疗 4 周^[6]。

三、疗效观察指标

于治疗前、治疗 4 周后对 2 组患者进行疗效评定, 采用蒙特利尔认知评估量表 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 评定患者认知功能情况, 该量表评定内容包括视空间与执行功能、语言流畅性、抽象思维、计算能力、延迟记忆、定向力、命名、注意力等, 总分 30 分, 得分 ≥ 26 分表示认知功能正常, 得分越低表示患者认知功能越差^[7]。本研究同时于上述时间点采用事件相关电位 (event-related potential, ERP) 技术对 2 组患者的认知功能进行评定, 选用德国产 Schwarzer 型肌电/诱发电位仪, 整个检测过程在安静的屏蔽室内完成, 检测时要求患者保持清醒状态且精神集中, 全身肌肉放松, 参照国际脑电 10/20 系统放置法, 将记录电极置于中央中线部位, 参考电极置于耳垂部, 接地电极置于前额处, 采用 Oddball 短音刺激模式, 非靶刺激 (频率为 1000 Hz, 85 dB) 出现概率为 80%, 规律出现, 靶刺激 (频率为 2000 Hz, 95 dB) 出现概率为 20%, 随机出现, 穿插于非靶刺激中, 要求患者对靶刺激作出按键反应, 仪器会自动记录反应时间及命中率, 主要分析指标包括 P300 潜伏期及波幅, 每例患者均检测 2 次, 取平均值纳入分析^[8]。

四、统计学方法

采用 SPSS 25.0 版统计学软件包进行数据分析, 所得计量资料 [以 ($\bar{x}\pm s$) 表示] 均符合正态分布且方差齐性, 计量资料组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前、后 2 组患者 MoCA 评分比较

治疗前, 2 组患者 MoCA 量表各分项评分及总分组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 经 4 周治疗后, 观察组视空间执行功能、语言流畅性、抽象思维、计算能力、延迟记忆、命名能力、注意力评分及总分均较组内治疗前明显增加 ($P<0.05$), 对照组治疗后仅发现语言流畅性、计算能力、注意力评分及总分较组

内治疗前明显增加 ($P<0.05$)。治疗后, 观察组语言流畅性、计算能力、命名、注意力评分均显著高于对照组水平, 组间差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。具体数据见表 2。

二、治疗前、后 2 组患者 P300 比较

治疗前, 2 组患者 P300 潜伏期、波幅组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后, 2 组患者 P300 潜伏期均较治疗前明显缩短 ($P<0.05$), 波幅均较治疗前明显增加 ($P<0.05$), 并且观察组 P300 潜伏期亦较对照组明显缩短, 波幅则较对照组明显增加, 组间差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。具体数据见表 3。

三、治疗后 2 组患者不良反应情况比较

观察组患者经 rTMS 治疗后分别有 3 例、1 例、2 例出现恶心、头痛或睡眠障碍, 对照组患者分别有 1 例、5 例、4 例、7 例出现恶心、头晕、头痛或睡眠障碍, 经统计学分析, 观察组不良反应发生率 (14.7%) 明显低于对照组水平 (50.0%), 组间差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

讨 论

本研究结果显示, 治疗后观察组患者 MoCA 量表各分项评分、事件相关电位 P300 潜伏期、波幅均较治疗前及对照组明显改善, 表明 rTMS 治疗能显著改善 AE 患者认知功能, 有助于其功能恢复及生活质量提高。

AE 是一种异质性疾病, 由机体针对中枢神经系统自身抗原的错误定向免疫反应诱发, 患者临床表现包括高度独特的认知、精神、癫痫和运动障碍表型, 部分患者合并周围神经过度兴奋综合征, 严重影响其生活质量^[9]。AE 患者占脑炎患者总量的 20% 以上, 许多 AE 急性期患者 (如 NMDAR 脑炎患者) 表现出认知功能障碍, 若 AE 早期诊断与治疗及时, 患者通常预后较好^[10]。

研究表明, 不同频率、不同强度 TMS 能调控大脑皮质神经元兴奋性, 进而影响脑内代谢、突触传递及递质释放等, 能改善多种脑部疾病所致的认知功能障碍, 促进脑部受损功能恢复, 并且 TMS 还具有副作用小、患者耐受性好等优点, 目前已在神经康复领域获得广泛应用^[11]。有学者证实, 机体大脑前额叶区域参与复杂的认知及行为过程, 如针对 DLPFC 区给予适量高频磁刺激, 通过广泛的大脑皮质间以及皮质下通路与边缘系统发生联系, 可显著增强其兴奋性, 从而提高机体 positivity 情绪及认知功能^[12]; 另外本研究考虑右利手人群左侧额叶可能与认知功能的关系更紧密, 故选择性刺激观察组患者左侧 DLPFC 区。经 4 周治疗后发现该组患者 MoCA 量表各分项评分、总分均显著

表 2 治疗前、后 2 组患者 MoCA 量表各分项评分及总分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	视空间 执行功能	语言流畅性	抽象思维	计算能力	延迟记忆	定向力	命名	注意力	总分
观察组										
治疗前	34	3.23 $\pm$ 0.98	1.20 $\pm$ 0.63	1.88 $\pm$ 0.73	2.73 $\pm$ 0.75	2.76 $\pm$ 0.88	5.57 $\pm$ 1.34	3.78 $\pm$ 1.03	3.12 $\pm$ 0.64	20.05 $\pm$ 3.15
治疗后	34	3.97 $\pm$ 1.19 ^a	2.10 $\pm$ 0.90 ^{ab}	2.58 $\pm$ 1.27 ^a	3.60 $\pm$ 1.73 ^{ab}	3.52 $\pm$ 1.83 ^a	6.03 $\pm$ 2.36	4.51 $\pm$ 1.78 ^{ab}	4.10 $\pm$ 1.38 ^{ab}	25.22 $\pm$ 3.96 ^a
对照组										
治疗前	34	3.19 $\pm$ 1.01	1.22 $\pm$ 0.58	1.86 $\pm$ 0.66	2.69 $\pm$ 0.97	2.78 $\pm$ 0.79	5.54 $\pm$ 1.28	3.77 $\pm$ 1.22	3.09 $\pm$ 0.78	20.19 $\pm$ 3.07
治疗后	34	3.58 $\pm$ 1.28	1.73 $\pm$ 0.57 ^a	2.12 $\pm$ 1.03	3.18 $\pm$ 1.28 ^a	3.10 $\pm$ 1.44	5.81 $\pm$ 2.02	4.04 $\pm$ 1.69	3.52 $\pm$ 1.00 ^a	23.18 $\pm$ 3.47 ^a

注: 与组内治疗前比较, ^a $P<0.05$; 与对照组相同时间点比较, ^b $P<0.05$

表 3 治疗前、后 2 组患者 P300 潜伏期及波幅比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	潜伏期(ms)		波幅(μV)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	34	420.53 $\pm$ 40.12	351.78 $\pm$ 33.25 ^{ab}	5.19 $\pm$ 1.86	7.28 $\pm$ 2.74 ^{ab}
对照组	34	415.65 $\pm$ 41.43	382.37 $\pm$ 36.65 ^a	5.26 $\pm$ 1.31	6.53 $\pm$ 2.11 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组相同时间点比较,^b $P<0.05$

优于治疗前及对照组水平。关于高频 rTMS 改善 AE 患者认知功能的可能机制包括:认知功能受损患者通常伴有局部脑葡萄糖代谢下降,而高频 rTMS 能激活局部神经元,提高大脑皮质兴奋性,同时还能促使局部脑血流量增加,提高脑葡萄糖代谢率,有助于神经细胞生长及受损脑区功能恢复^[13];另外高频 rTMS 能降低神经突触传导阈值,提高突触传导效率,从而改变小脑-丘脑-皮质网络及边缘系统兴奋性,并通过影响乙酰胆碱、多巴胺、突触素等递质水平改善神经元兴奋性,加速大脑神经功能重塑^[14];rTMS 还能增强脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、突触体素(synaptophysin, SYN) mRNA 及蛋白表达,有助于提高海马 CA1 区突触可塑性^[15];rTMS 能调控局部脑皮质及远隔脑皮质兴奋性,从而实现皮质功能区重建,加速受损神经功能及认知功能恢复^[16]。

事件相关电位是一种特殊的脑诱发电位,能反映认知过程中大脑的神经电生理变化,其中 P300 潜伏期主要反映大脑对刺激进行辨认识别、处理的速度,波幅则主要反映大脑对外界信息的感知能力及信息加工时有效动用大脑资源的程度^[17]。认知功能受损患者其 P300 潜伏期通常延长、波幅则明显下降,提示患者认知初始加工时间延长、注意力及信息加工能力减弱^[17]。本研究入选患者经 4 周治疗后,发现 2 组患者 P300 潜伏期、波幅均较治疗前明显改善,并且观察组 P300 潜伏期较对照组明显缩短,波幅较对照组显著增高,提示 2 组患者经治疗后其认知功能均有不同程度好转,并且以高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 区治疗 AE 合并认知障碍患者的疗效较显著。

综上所述,在常规干预基础上采用高频 rTMS 治疗 AE 合并认知功能障碍患者具有协同作用,能显著改善患者认知功能,且副作用较少,值得临床推广、应用。需要指出是,本研究还存在诸多不足,包括样本量较小、疗效观察指标单一、未进行长期随访等,后续研究将针对上述不足进一步完善

参 考 文 献

[1] Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis alliance clinicians network. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92 (7) : 757-768. DOI: 10. 1136/jnnp-2020-325300.

[2] Esposito S, Principi N, Calabresi P, et al. An evolving redefinition of autoimmune encephalitis[J]. Autoimmun Rev, 2019, 18 (2) : 155-163. DOI: 10. 1016/j. autrev. 2018. 08. 009.

[3] Kelley BP, Patel SC, Marin HL, et al. Autoimmune encephalitis: pathophysiology and imaging review of an overlooked diagnosis[J]. AJNR

Am J Neuroradiol, 2017, 38 (6) : 1070-1078. DOI: 10. 3174/ajnr. A5086.

[4] Blattner MS, Day GS. Sleep disturbances in patients with autoimmune encephalitis[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020, 20 (7) : 28. DOI: 10. 1007/s11910-020-01048-0.

[5] Iglesias AH. Transcranial magnetic stimulation as treatment in multiple neurologic conditions[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020, 20 (1) : 1. DOI: 10. 1007/s11910-020-1021-0.

[6] Volz MS, Finke C, Harms L, et al. Altered paired associative stimulation-induced plasticity in NMDAR encephalitis[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2016, 3 (2) : 101-113. DOI: 10. 1002/actn. 3. 277.

[7] 朱文佳, 高中宝, 杨磊, 等. 蒙特利尔认知评估量表筛查轻度认知功能障碍分界值的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2012, 14 (5) : 500-502. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-0126. 2012. 05. 016.

[8] 宋金花, 朱其秀, 李培媛, 等. 虚拟现实技术对非痴呆型血管性认知障碍患者认知功能、日常生活活动能力以及 P300 的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40 (3) : 195-197. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2018. 03. 0089.

[9] Linnoila J. Autoimmune encephalitis: new hammers in the toolbox[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92 (7) : 686. DOI: 10. 1136/jnnp-2021-326096.

[10] Uy CE, Binks S, Irani SR. Autoimmune encephalitis: clinical spectrum and management[J]. Pract Neurol, 2021, 21 (5) : 412-423. DOI: 10. 1136/practneurol-2020-002567.

[11] Begemann MJ, Brand BA, Curcio-Blake B, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2020, 50 (15) : 2465-2486. DOI: 10. 1017/S0033291720003670.

[12] 廖亮华, 黄东, 江兴妹, 等. 高频与低频重复经颅磁刺激对脑梗死患者认知功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39 (1) : 56-58. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2017. 01. 014.

[13] 关晨霞, 郭钢花, 李哲. 不同频率低频重复经颅磁刺激对有癫痫发作史的颅脑损伤患者认知功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38 (5) : 349-352. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2016. 05. 007.

[14] 陈争一, 龚秋秋, 吴越峰, 等. 重复经颅磁刺激联合认知康复训练治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41 (3) : 199-201. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2019. 03. 008.

[15] 丁巧方, 李哲, 郭钢花, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中后认知障碍患者的影响[J]. 中国康复, 2019, 34 (10) : 513-517. DOI: 10. 3870/zgkf. 2019. 010. 002.

[16] 罗红, 余茜. 基于静息态 fMRI 技术观察高频重复经颅磁刺激对出血性脑卒中认知功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41 (4) : 279-282. DOI: 10. 3760/j. issn: 0254-1424. 2019. 04. 010.

[17] 徐从英, 张晓玲, 吴华, 等. 作业疗法对急性脑梗死患者认知功能及事件相关电位的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36 (11) : 847-850. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2014. 011. 008.

(修回日期:2022-07-05)
(本文编辑:易 浩)