

引用本文:张利娟,王欣,刘信东.电刺激小脑顶核对缺血性脑白质病病人认知及执行功能的影响[J].安徽医药, 2021, 25(6):1216-1219.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2021.06.038.

◇临床医学◇



电刺激小脑顶核对缺血性脑白质病病人认知及执行功能的影响

张利娟,王欣,刘信东

作者单位:核工业四一六医院神经内科,四川 成都 610000

通信作者:刘信东,男,主任医师,研究方向为脑血管病,Email:lx416@163.com

摘要: **目的** 探讨电刺激小脑顶核(FNS)对缺血性脑白质病(WMIL)病人认知功能及执行功能的影响。**方法** 选取核工业四一六医院2018年2月至2019年2月66例WMIL病人,随机数字表法分为基础组和研究组,均给予降低颅压、平衡体内水电解质、服用降脂降压、脑蛋白水解物类脑保护剂等常规治疗,研究组另施予FNS 1日1次,持续电刺激治疗。均持续治疗3个月。分别对比两组病人治疗前后简易精神状态量表(MMSE)、蒙特利尔认识评量表(MoCA)、斯特鲁色词测试C部分(SCET-C)、画钟测验(CDT)以及执行功能相关脑区白质部分各向异性分数(FA)值测算。**结果** 治疗前两组病人MMSE和MoCA评分、SCWT-C和CDT测验结果以及FA值均差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后3个月研究组MMSE和MoCA评分均有所增加,SCWT-C正确率提高,耗时间缩短以及CDT评分增加,脑部各区FA均有不同程度增加,研究组上述指标本组内比较均差异有统计学意义($P<0.05$),而基础组上述指标本组内比较均差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后3个月研究组病人MMSE评分[(17.86±2.79)分]、MoCA评分[(18.52±3.86)分]、SCWT-C测验结果[正确率(66.92±5.29)%]、CDT测验结果[(2.89±0.26)分]以及FA值均高于基础组[MMSE(14.58±3.52)分、MoCA(14.81±4.37)分、SCWT-C正确率(49.42±6.35)%、CDT(1.99±0.41)分],两组间比较均差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** FNS疗法能够提高WMIL病人的认知功能和执行功能,近期疗效确切。

关键词: 脑白质病; 缺血缺血,脑; 小脑顶核; 电刺激; 认知功能; 执行功能

Effect of fastigial nucleus electrical stimulation on cognition and executive function in patients with ischemic leukoencephalopathy

ZHANG Lijuan, WANG Xin, LIU Xindong

Author Affiliation: Department of Neurology, Nuclear Industry 416 Hospital, Chengdu, Sichuan 610000, China

Abstract: **Objective** To explore the effect of fastigial nucleus stimulation (FNS) on cognitive and executive functions in patients with white matter ischemic lesions (WMIL). **Methods** Sixty-six patients with WMIL in Nuclear Industry 416 Hospital from February 2018 to February 2019 were selected and assigned into the basic group and the study group by the random digital table method. All patients were given conventional treatment such as reducing intracranial pressure, balancing water and electrolyte in the body, taking lipid-lowering and antihypertensive drugs, brain protein hydrolysate brain protective agents and so on, and the study group was additionally given FNS once a day for continuous electrical stimulation. The treatment lasted for 3 months. Mini-mental state examination Scale (MMSE), Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA), Stroop Color-Word Test C (SCET-C), Clock Drawing Test (CDT) and Fractional Anisotropy (FA) in executive function-related brain areas were compared before and after treatment. **Results** There were no significant differences in MMSE and MoCA scores, SCWT-C and CDT test results and FA values between the two groups before treatment ($P>0.05$). Three months after treatment, the MMSE and MOCA scores of the study group were increased, the SCWT-C accuracy rate was increased, the time-consuming was shortened, the CDT score was increased, and the FA of each brain area was increased in varying degrees, with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no significant difference in the basic group ($P>0.05$). Three months after treatment, the MMSE scores [(17.86 ± 2.79) points], MOCA scores [(18.52 ± 3.86) points], SCWT-C accuracy rate results [correct rate (66.92 ± 5.29)%], CDT test results [(2.89 ± 0.26) points] and FA values of the study group were higher than those of the basic group [MMSE (14.58 ± 3.52) points, MOCA (14.81 ± 4.37) points, SCWT-C correct rate (49.42 ± 6.35)%, CDT (1.99 ± 0.41) points], with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** FNS therapy can improve the cognitive and executive functions of WMIL patients, and the short-term effect is definite.

Key words: Leukoencephalopathies; Hypoxia-ischemia, brain; Fastigial nucleus of cerebellum; Electrical stimulation; Cognitive function; Performing function

缺血性脑白质病(white matter ischemic lesions, WMIL)是最常见的脑白质疾病,WMIL的发病情况与年龄密切相关,64岁发病率大致为18%,而82岁发病率高达94%,年龄越大,发病率越高^[1]。发病后常造成认知功能障碍,研究发现,随着病情发展,对认知功能的损伤愈严重,主要表现为记忆力下降、注意涣散、言语表达不顺畅等^[2]。WMIL病发多伴随执行功能的损伤,表现为任务管理能力降低、工作记忆力受损、注意力和抑制力降低等,还包括行走步态不稳、排尿障碍延髓性假性麻痹等,严重影响病人预后的生活质量^[3]。目前临床应用方面主要是给予营养药物保护脑组织、降低病人血压血脂及颅内压等常规手段,尚未找到有效的治疗手段^[4]。研究发现电刺激小脑顶核(fastigial nucleus of cerebellum, FNS)疗法通过改善脑部血流等作用用于一些脑血管疾病,但FNS在WMIL治疗中的作用,尚不明确^[5]。因此,为了探讨FNS对WMIL认知功能和执行功能的影响,本研究特进行如下试验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取核工业四一六医院自2018年2月至2019年2月收治的66例WMIL病人,以随机数字表法分为基础组和研究组。两组各33例,年龄范围均为51~76岁,受教育年限范围均为3~18年,病情分级均为轻度WMIL病人,病程范围均为1~6年。组间临床资料对比均差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

纳入标准:①均符合《全国第五届脑血管病学学术会议纪要》^[6]中WMIL的诊断标准;②有受教育背景,可自主完成评分;③均签署知情同意书。排除标准:①合并脑积水、恶性肿瘤、严重脏器及精神方面等疾病;②既往存在痴呆、帕金森等神经退行性疾病;③由脑卒中、脑炎或药物引起的认知功能下降者;④体内植入金属具有视听障碍者;⑤由感染、中毒、遗传或代谢和血管异常等引发脑白质病者。

1.2 治疗方法 所有病人均进行降低颅压、平衡体内水电解质等常规治疗,并给予降脂降压、脑蛋白水解物类脑保护剂等常规内科药物治疗,1日1次,持续治疗3个月。基础组无其它附加疗法。

研究组以此为基础施以FNS疗法,采用脑电仿生电刺激治疗仪设置通电时间(0.5 h)、电流(1 mA)、频率(120~190 Hz)贴于病人耳后乳突处,1日1次,持续电刺激治疗,持续治疗3个月。

1.3 观察指标 (1)对两组治疗前和治疗后3个月认知功能进行评价,采用简易精神状态量表(Minimental State Examination, MMSE)评分(评分范围0~30分,主要包括定向力、记忆力、注意力、语言能力等)和蒙特利尔认识评量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评分(评分范围0~30分,主要包括视空间与执行功能、命名、抽象、延迟回忆等)分别于治疗前和治疗后3个月对两组病人进行评价,评分值越高,表示病人认知功能越良好。

(2)对两组治疗前和治疗后3个月执行功能进行评价,包括斯特鲁色词测试C部分(Stroop Color-Word Test, SCET-C)、画钟测验(Clock Drawing Test, CDT),其中①SCWT-C测验(评分标准:0~50个/时间,回答出字体的颜色的个数和时间),回答时间越短、正确率越高,表明病人执行功能越良好;②CDT(评分范围0~4分,绘制钟的表盘),分值越高,病人执行功能越良好。

(3)分别对治疗前和治疗后3个月的两组病人进行核磁共振成像(MRI)常规头颅部检测及MRI扩散张量成像(Diffusion Tensor Imaging, DTI),设置参数参照文献^[7]。分别扫描与执行功能相关右顶叶白质、左顶叶白质、右额叶白质、左额叶白质、右扣带束及左扣带束区测算与执行功能相关脑区白质部分各向异性分数(Fraction Anisotropy, FA)值。

1.4 统计学方法 将SPSS 23.0作为统计学工具,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 描述,完全随机设计的定量资料采用成组 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;定性资料采用“%”描述,采用 χ^2 检验,若有单元格的理论频数 ≥ 1 但 < 5 时则采用校正 χ^2 检验。 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗前后两组病人MMSE和MoCA评分 治疗前两组MMSE和MoCA评分均差异无统计学意义($P>0.05$),与治疗前相比,治疗后3个月研究组MMSE和MoCA评分均有所增加($P<0.05$),而基础组均差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后3个月研

表1 两组缺血性脑白质病临床资料对比

组别	例数	性别/例(%)		年龄/ (岁, $\bar{x} \pm s$)	受教育年限/ (年, $\bar{x} \pm s$)	病程/ (年, $\bar{x} \pm s$)	合并高血压/ 例(%)	合并高血脂/ 症/例(%)	合并糖尿病/ 病/例(%)
		男	女						
基础组	33	13(39.39)	20(60.61)	64.30 $\pm$ 7.03	7.36 $\pm$ 2.17	3.76 $\pm$ 0.83	10(30.30)	7(21.21)	5(15.15)
研究组	33	14(42.42)	19(57.58)	65.03 $\pm$ 6.86	7.12 $\pm$ 2.80	3.58 $\pm$ 0.69	11(33.33)	7(21.21)	4(12.12)
$t(\chi^2)$ 值		(0.063)		0.427	0.389	0.958	(0.070)	(0.000)	(0.000)
P 值		0.802		0.671	0.698	0.342	0.792	1.000	1.000

究组 MMSE 和 MoCA 评分均高于基础组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组缺血性脑白质病治疗前后 MMSE 和 MoCA 评分/ (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE		MoCA	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
基础组	33	14.32±3.48	14.46±3.39	14.73±4.68	14.96±3.96
研究组	33	14.58±3.52	17.86±2.79 ^①	14.81±4.37	18.52±3.86 ^①
<i>t</i> 值		0.302	4.449	0.072	3.698
<i>P</i> 值		0.764	<0.001	0.943	<0.001

注: MMSE 为简易精神状态量表, MoCA 为蒙特利尔认识评量表。

①与治疗前相比, $P<0.05$ 。

2.2 治疗前后两组病人 SCWT-C 和 CDT 测验 治疗前两组 SCWT-C 和 CDT 测验结果均差异无统计学意义 ($P>0.05$), 与治疗前相比, 治疗后 3 个月研究组 SCWT-C 正确率提高, 耗时间缩短, CDT 评分增加 (均 $P<0.05$), 而基础组均差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 3 个月研究组 SCWT-C 正确率高于基础组, SCWT-C 耗时短于基础组, CDT 评分高于基础组 (均 $P<0.05$)。见表 3。

2.3 治疗前后两组病人 FA 值差异 治疗前两组病人 FA 值均差异无统计学意义 ($P>0.05$), 与治疗前相比, 治疗后 3 个月研究组脑部各区 FA 均有不同程度增加 (均 $P<0.05$), 而基础组均差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后 3 个月研究组各区 FA 值均高于基础

组 ($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

WMIL 的发病人群多为中老年人, 年龄增长所伴随的高血压、高血脂、颈动脉病变以及脑血液灌注量不足等因素, 都极易引发缺血性脑组织损伤^[8], WMIL 的发病很大程度与脑白质区血供特点有关, 脑白质区主要分布于动脉血供的分叉处, 极易因脑供血受阻引起缺血性病变, 引起病发, 局部激活的炎性因子可能导致脑部代谢改变和神经轴突脱髓鞘等病理改变^[9], 另外, 血脑屏障损坏致使血液中有毒有害物质侵入脑组织, 损害神经元, 也是 WMIL 病发的潜在诱因^[10]。WMIL 病情隐匿, 发病快, 一旦病发, 往往导致不可逆性的脑组织损伤, 尤其是造成认知功能和执行功能障碍, 很难通过医疗手段再恢复, 严重影响病人预后的生活质量^[11]。研究发现降压降脂型药物、抗血小板聚集药物、他汀类药物及 Rho 激酶抑制剂等对 WMIL 存在一定的防御和治疗功效, 但治疗效果不甚理想, 具有极大地副作用, 因此目前临床上并没有有效地治疗手段, 只能合理调整生活习惯, 对糖尿病、高血压、高血脂等危险合并症进行积极控制^[12]。

本研究发现, 研究组给予 FNS 治疗后 3 个月 MMSE 和 MoCA 评分均高于基础组, 且研究组治疗后 3 个月 MMSE 和 MoCA 评分均高于本组内治疗前评分, 结果表明, FNS 治疗可提高 WMIL 病人的定向

表 3 两组缺血性脑白质病治疗前后斯特鲁色词测试 C 部分 (SCWT-C) 和画钟测验 (CDT) 测验结果比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	SCWT-C 正确率/%		SCWT-C 耗时/s		CDT/分	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
基础组	33	49.24±5.52	49.72±4.31	129.89±19.12	129.56±20.02	2.03±0.32	2.11±0.27
研究组	33	49.42±6.35	66.92±5.29 ^①	130.32±18.96	80.56±16.45 ^①	1.99±0.41	2.89±0.26 ^①
<i>t</i> 值		0.123	14.480	0.092	10.863	0.442	11.954
<i>P</i> 值		0.903	<0.001	0.927	<0.001	0.660	<0.001

注: ①与治疗前相比, $P<0.05$ 。

表 4 两组缺血性脑白质病治疗前后相关脑白质区各向异性分数 (FA) 值比较/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	右顶叶白质		左顶叶白质		右额叶白质	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
基础组	33	0.298±0.045	0.301±0.032	0.309±0.051	0.311±0.048	0.229±0.032	0.223±0.035
研究组	33	0.293±0.041	0.364±0.036 ^①	0.318±0.046	0.389±0.034 ^①	0.227±0.036	0.319±0.028 ^①
<i>t</i> 值		0.472	7.514	0.828	7.618	0.239	12.304
<i>P</i> 值		0.639	<0.001	0.411	<0.001	0.812	<0.001

组别		左额叶白质		右扣带束		左扣带束	
		治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月	治疗前	治疗后 3 个月
基础组		0.235±0.037	0.230±0.032	0.404±0.043	0.402±0.039	0.411±0.036	0.413±0.039
研究组		0.237±0.039	0.299±0.026 ^①	0.401±0.046	0.459±0.038 ^①	0.409±0.042	0.466±0.034 ^①
<i>t</i> 值		0.214	9.614	0.274	6.013	0.208	5.884
<i>P</i> 值		0.831	<0.001	0.785	<0.001	0.836	<0.001

注: ①与治疗前相比, $P<0.05$ 。

力、注意力、语言表达、空间想象及延迟回忆等能力。由于WMIL属于慢性病,短时间治疗效果并不理想,而本研究电刺激小脑顶核操作难以确保病人长期治疗的依从性,并查阅既往相关资料^[13-15]发现WMIL治疗3个月后评价疗效,故本研究特选取3个月为治疗截点。缺血有研究显示小脑顶核对脑部的血流量起着重要的调节作用,在FNS模拟的生物电刺激下,能够改善缺血部位不稳定的电位,减弱电位去极化,通过扩张小脑顶核与大脑皮质之间的血管,加大脑组织区域中的血液循环量,增加体内扩血管物质的释放(血管活性肽等),以阻止脑组织局部缺血造成的中枢神经元损坏,对缺血性脑损伤起到神经保护的作用,有助于改善缺血的脑组织病变引起的功能损坏。推测与潜在的条件性中枢神经源性保护机制有关^[16-17]。另外本研究发现,研究组治疗后3个月SCWT-C测验结果正确率提高,测验耗费时间缩短、CDT评分增加,且研究组治疗后3个月SCWT-C正确率高于基础组,SCWT-C耗时短于基础组,CDT评分高于基础组,说明FNS治疗可改善WMIL病人的执行功能。推测可能与脑组织内的神经传导通路有关,电刺激可以促进神经细胞增殖和血管再生,修复神经纤维结构并抑制缺血区的炎症反应,减弱兴奋性神经递质造成的神经毒性^[18]。

本研究对两组病人治疗前后进行MRI和DTI检测分析结果显示,研究组治疗后3个月WMIL病人脑区白质(左右顶叶白质、左右额叶白质、左右扣带束)FA值均有不同程度增加,且治疗后3个月研究组上述FA值均高于基础组,由此表明,FNS治疗能够显著抑制WMIL病人脑皮层组织中神经纤维结构的破坏和损伤,从而改善WMIL病人的执行功能障碍。FNS是利用生物信息和计算机技术模拟合成仿生电波,将电极片贴于耳侧乳突以刺激脑部区域,能够扩张脑血管、提高血流量进而改善脑部微循环。研究显示FNS具有预防中风、脑供血不足及脑出血后恢复等脑血管疾病,而且FNS具有快速无创、安全高效、易操作、易普及等特点^[19]。与本研究结果具有相关性和一致性。

综上所述,FNS可改善WMIL病人的认知功能和执行功能,近期疗效确切。但本研究存在样本量少、观察时间较短等不足,后期应进一步加大样本量、延长观察指标以深入探讨FNS的远期疗效,并研究其机制。

参考文献

[1] JOUTEL A, CHABRIAT H. Pathogenesis of white matter changes in cerebral small vessel diseases: beyond vessel-intrinsic mechanisms [J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(8): 635-651.

[2] MENG D, HOSSEINI AA, SIMPSON RJ, et al. Lesion topography and microscopic white matter tract damage contribute to cognitive impairment in symptomatic carotid artery disease [J]. Radiology, 2017, 282(2): 502-515.

[3] NO HJ, YI HA, WON KS, et al. Association between white matter lesions and the cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment [J]. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol, 2019, 38(3): 160-166.

[4] SYKORA M, HERWEH C. The association between leukoaraiosis and poor outcome in intracerebral hemorrhage is not mediated by hematoma growth [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(6): 1328-1333.

[5] 米小昆,王娇兰,崔鹏,等.三种疗法对卒中后非痴呆认知功能障碍患者颅内血流的影响[J].中国全科医学,2018,21(21): 2566-2570.

[6] 陈伟群,王新德.全国第五届脑血管病学术会议纪要[J].中华神经科杂志,2000,33(4): 252-254.

[7] 魏佳军,曾非.小脑顶核电刺激对脑白质疏松患者执行功能的改善效果[J].山东医药,2017,57(27): 67-70.

[8] 徐敏,谢蓉,张现伟,等.缺血性脑小血管病及其亚型的相关危险因素分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(20): 3238-3240.

[9] SCHNEIDER I, HENSEL O, ZIERZ S. White matter lesions in treated late onset Pompe disease are not different to matched controls [J]. Mol Genet Metab, 2019, 127(2): 128-131.

[10] ZHANG Y, RAUSCHER A, KAMES C, et al. Quantitative analysis of punctate white matter lesions in neonates using quantitative susceptibility mapping and R2* relaxation [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2019, 40(7): 1221-1226.

[11] 秦川,樊文慧,刘倩,等.芬戈莫德在脑白质缺血损伤中的神经保护作用[J].中风与神经疾病杂志,2018,35(8): 686-689.

[12] 陈亚丽,刘红霞,王娟,等.替米沙坦联合瑞舒伐他汀对老年高血压患者脑白质损害的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(2): 145-148.

[13] 史宗杰,郑素洁,施天明,等.脑白质疏松严重程度与急性前循环大血管闭塞性卒中中机械取栓治疗预后的相关性研究[J].中华神经医学杂志,2019,18(10): 973-979.

[14] 姜桂萍,武彦斌,刘芸芸,等.自我效能干预对合并脑白质病变的急性缺血性卒中患者日常生活活动能力和转归的影响[J].国际脑血管病杂志,2019,27(1): 17-20.

[15] 丁辉燕.复方苈蓉益智胶囊联合奥拉西坦治疗脑白质疏松认知障碍疗效观察[J].陕西中医,2017,38(8): 991-992.

[16] DUFOUIL C, DUBOIS B, VELLAS B, et al. Cognitive and imaging markers in non-demented subjects attending a memory clinic: study design and baseline findings of the MEMENTO cohort [J]. Alzheimers Res Ther, 2017, 9(1): 67.

[17] 宫鑫,孙中武,周农.脑白质病变患者的生态学执行功能特征及其影响因素分析[J].安徽医科大学学报,2018,53(7): 1095-1099.

[18] LIU B, ZHANG Y, JIANG Y, et al. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus protects against cerebral ischemic injury by PPAR β upregulation [J]. Neurol Res, 2017, 39(1): 23-29.

[19] 刘四维,关敏,李宝金,等.小脑顶核电刺激治疗卒中后睡眠障碍临床研究[J].中国现代神经疾病杂志,2017,17(3): 192-196.

(收稿日期:2019-12-09,修回日期:2020-03-27)