

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-02-027

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

高频重复经颅磁刺激配合抗凝在脑梗死治疗中的应用

陈晨, 田萌

(南阳医学高等专科学校第一附属医院神经内科, 南阳 473000)

摘要 **目的** 观察高频重复经颅磁刺激(rTMS)配合抗凝治疗对改善脑梗死患者神经、认知功能的应用效果。**方法** 选取 132 例脑梗死患者,随机分为观察组和对照组,每组 66 例。对照组接受药物抗凝治疗,观察组在此基础上联合应用 rTMS 治疗,比较两组治疗前后的脑神经功能、认知功能改善情况及不良事件发生情况。**结果** 治疗后,观察组 NIHSS、NSE、S100- β 的评分均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$); UA 高于对照组, Hcy、NF-L 均低于对照组($P<0.05$)。观察组 MMSE、MoCA 的评分均高于对照组($P<0.05$),不良事件发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 在予以脑梗死常规药物抗凝治疗同时联合应用 rTMS 可促进患者脑神经功能及认知功能改善,还可降低脑血管不良事件发生风险。

关键词: 脑梗死; 抗凝治疗; 高频重复经颅磁刺激; 神经功能; 认知功能

中图分类号: R743

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)02-0179-05

Application of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with anticoagulant therapy in the treatment of cerebral infarction

CHEN Chen, TIAN Meng

(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Nanyang Medical College, Nanyang 473000, China)

Abstract **Objective** To observe the application effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with anticoagulant therapy on improving neurological and cognitive function in patients with cerebral infarction. **Methods** 132 patients with cerebral infarction were selected and randomly divided into the observation group and control group, with 66 cases in each group. The control group were received anticoagulant therapy, while the observation group were received rTMS treatment in combination. The brain nerve function, cognitive function, and incidence of adverse events before and after treatment were compared between the two groups of patients. **Results** After treatment, the scores of NIHSS, NSE, and S100- β in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$); in the observation group, UA was higher than that in the control group, while Hcy and NF-L were lower than that in the control group($P<$

基金项目: 河南省医学科技攻关项目(LHGJ2021003321)。

第一作者: 陈晨, 本科, 护师, 研究方向为脑梗死的治疗, chenchencc87@126.com。

0.05). The MMSE and MoCA scores of the observation group were higher than those of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse events in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion The combination of conventional anticoagulant therapy with rTMS for cerebral infarction can promote the improvement of patients' neurological and cognitive functions, and reduce the risk of cerebrovascular adverse events.

Keywords: cerebral infarction; anticoagulant therapy; high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; nerve function; cognitive function

脑梗死为一种十分常见的脑血管疾病,多见于40岁以上中老年群体,此病起病急、病情进展迅猛,除可导致患者脑神经功能缺损外,还可能引发一系列功能障碍症状,从而对患者生活质量产生严重影响^[1]。此前临床在治疗脑梗死时,常会在明确症状并予以积极对症治疗后采用相应药物进行抗凝治疗,现阶段常用的抗凝药物主要包括阿司匹林、阿托伐他汀等,相关指南^[2-3]也已将以上药物作为脑梗死抗凝治疗的推荐药物。但有学者^[4-5]表示,脑梗死患者的病程较长,病情易反复,单独依赖药物治疗的效果并不理想,且长期用药还可能引发一系列药物不良反应,可对患者预后产生不利影响。高频经颅磁刺激 (high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 为一种可用于治疗脑血管病的非药物疗法,通过设定相应频率,于大脑特定区域实施磁刺激治疗,可有效改善患者的脑神经功能^[6]。本研究主要探讨 rTMS 配合抗凝治疗对改善脑梗死患者神经、认知功能的应用效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年1月至2022年6月南阳医学高等专科学校第一附属医院收治的132例脑梗死患者作为研究对象,采用随机数字表法将患者分为观察组和对照组,每组66例。观察组男35例,女31例;年龄41~79岁,平均(60.3±5.2)岁;脑梗死病程1~5年,平均(3.2±0.1)年;脑梗死部位:基底动脉16例、中央动脉25例、颈内动脉25例。对照组男36例,女30例;年龄40~80岁,平均(61.1±5.4)岁;脑梗死病程2~4年,平均(3.2±0.5)年;脑梗死部位:基底动脉18例、中央动脉26例、颈内动脉22例。两组一般资料无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本次

研究已获得南阳医学高等专科学校第一附属医院医学伦理委员会批准(P0021)。

纳入标准:①符合脑梗死临床诊断标准^[7];②经CT、MRI等影像学检查确认存在梗死病灶;③患者及家属已知悉此次研究试验内容,同意参与本研究。

排除标准:①发病后存在意识、认知障碍或昏迷症状;②近一个月内有其他外科手术治疗史;③存在肝肾及心肺功能障碍;④有恶性肿瘤。

1.2 方法

对照组予以吸氧、呼吸支持、心脏检测、血压控制等基础治疗,对发病4.5 h以内患者予以积极溶栓治疗,之后参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[8]进行抗凝治疗,予以皮下注射低分子肝素(江苏江山制药有限公司,国药准字:H20030351),以200 IU/kg的剂量注射,每日1次;并予以口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字:J20130078),每次服用100 mg,每日3次;同时服用阿托伐他汀(辉瑞制药有限公司,国药准字:H20051407),每次服用10 mg,每日3次,共治疗14 d。

观察组在对照组药物治疗基础上,联合应用rTMS治疗。治疗设备为浙江纽若思医疗科技有限公司提供的N-800型rTMS治疗仪。治疗参数:选择“8”字线圈,并将其置于右侧、外端前额叶下的头皮后启动治疗仪,频率选择10 Hz,阈值选择100%,输出电流选择1 mA,频次为每分钟40次,每次20 min,每周5次,共治疗两周。

1.3 观察指标

1.3.1 脑神经功能 于治疗前、治疗后分别采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)^[9]评估两组的脑神经缺损情况,量表分值0~42分,分值越高,提示脑神经缺损越严重。同时,采集外周静脉血作抗凝、离心

后,经酶联免疫法检测并对比两组治疗前后的神经元特异性烯醇化酶(NSE)以及中枢神经特异蛋白(S100- β)变化情况。

1.3.2 认知功能 ①于治疗前、治疗后分别检测并对比两组患者的认知功能生化指标,检测方法为实时荧光定量 PCR 法,检测指标包括血清样本中的尿酸(UA)、同型半胱氨酸(Hcy)及脑脊液中的神经丝轻链蛋白(NF-L)。②于治疗前、治疗后分别采用简易智力状态检查量表(MMSE)^[10]、蒙特利尔认知评估表(MoCA)^[11]评估两组患者的认知功能。MMSE 量表满分 30 分,<27 分认为存在认知异常;MoCA 量表满分 30 分,<26 分认为存在认知障碍。

1.3.3 不良事件统计 对比两组患者治疗后的不良事件发生情况,主要包括认知障碍、肢体功能障碍、

语言障碍等并发症,以及病情复发。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 22.0 统计软件处理,计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 脑神经功能

治疗前,两组脑神经功能的各项指标比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,观察组的 NIHSS 评分, NSE、S100- β 的水平均低于对照组($P < 0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 两组脑神经功能比较

组别	n/例	NIHSS 评分/分		NSE/($\mu\text{g/mL}$)		S100- β /(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	66	18.45 \pm 5.23	5.44 \pm 1.41	35.25 \pm 5.41	20.45 \pm 5.33	2.33 \pm 0.25	0.35 \pm 0.15
对照组	66	19.33 \pm 5.16	6.25 \pm 1.32	35.16 \pm 5.28	23.18 \pm 5.28	2.47 \pm 0.82	0.51 \pm 0.22
t		0.973	3.407	0.097	2.956	1.327	4.882
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.2 认知功能生化指标

治疗前,两组患者的认知功能生化指标比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,观察组的 UA 水平高

于对照组,Hcy、NF-L 的水平均低于对照组($P < 0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 两组认知功能生化指标比较

组别	n/例	UA/($\mu\text{mol/L}$)		Hcy/($\mu\text{mol/L}$)		NF-L/(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	66	211.46 \pm 10.25	311.45 \pm 50.26	20.75 \pm 5.36	9.26 \pm 2.15	102.35 \pm 10.46	80.32 \pm 10.77
对照组	66	212.36 \pm 10.33	288.25 \pm 50.64	21.33 \pm 5.28	12.33 \pm 2.71	103.39 \pm 10.33	87.25 \pm 10.36
t		0.502	2.642	0.626	7.210	0.575	3.767
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 认知功能评分

治疗前,两组患者的认知功能评分比较无统计

学差异($P > 0.05$);治疗后,观察组的 MMSE、MoCA 评分均高于对照组($P < 0.05$),结果如表 3 所示。

表 3 两组认知功能比较

组别	n/例	MMSE/分		MoCA/分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	66	21.33±5.22	27.45±5.33	22.45±5.36	26.44±5.22
对照组	66	22.15±5.16	24.11±5.23	21.32±5.18	23.39±5.81
χ^2		0.908	3.634	1.232	3.172
P		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.4 不良事件发生率

经不同方式治疗后,观察组的不良事件发生率

4.55%(3/66) 低于对照组的 15.15%(10/66) ($P < 0.05$), 结果如表 4 所示。

表 4 两组不良事件发生率比较

组别	n/例	并发症			病情复发/例	不良事件发生率/%
		认知障碍/例	肢体功能障碍/例	语言障碍/例		
观察组	66	0	1	2	0	4.55
对照组	66	3	2	3	2	15.15
t						6.327
P						<0.05

3 讨论

目前,临床认为,脑梗死患者的预后与发病位置及累及范围密切相关,此病病程较长,且具有较高致残、致死风险。既往临床针对发病 4.5 h 以内患者多会实施积极溶栓治疗,对于错失溶栓时机者也会采用相应药物予以积极抗凝、抗血小板治疗^[12-13]。目前,临床已将阿司匹林、阿托伐他汀及低分子肝素作为治疗脑梗死的推荐药物,并且这两种药物的应用效果也已得到相关研究^[14]证实。脑梗死多见于中老年群体,治疗周期较长,多数患者因服药周期长依从性受到影响,且长期、大量服用相关药物还可导致一系列药物不良反应发生,接受系统治疗后,患者病情复发的风险也较高,除予以药物干预外,配合其他非药物疗法也可提升治疗效果^[15-16]。目前,可用于治疗脑梗死的非药物疗法主要包括溶栓治疗及神经电生理治疗。但溶栓治疗对时间窗有着严格要求,无法充分满足患者的临床需求,导致临床应用存在一定局限。神经电生理治疗即 rTMS,作为一种无创、安全的治疗手段,已在临床得到广泛应用^[17]。

rTMS 是一种基于神经电生理调节机制的非药物疗法,通过与头皮相应部位进行连接并设定好相

应刺激频率、频次及强度后可对大脑局部神经递质产生直接作用,可通过触发神经突触重塑实现神经元修复^[18]。本研究结果显示,应用 rTMS 配合抗凝治疗后,观察组的 NIHSS 评分, NSE、S100- β 的水平均低于对照组,这提示 rTMS 在修复脑梗死患者神经损伤方面更具优势。NIHSS 量表是目前用于评估神经功能缺损的主要指标,可从主观上实现对患者神经功能的评估。而 NSE、S100- β 均与脑梗死患者的神经元及脑损伤密切相关。rTMS 是一种无创、无痛疗法,可通过改变大脑磁场调节神经兴奋来修复脑神经功能,能更好地满足患者的临床需求^[19]。基于神经电生理学角度改善脑梗死患者的神经功能后,由多种神经递质支配的认知功能也可得到相应改善。故观察组治疗后 MMSE、MoCA 的评分均高于对照组。苏丹等^[20] 研究结果表明, rTMS 可有效改善脑梗死患者的神经功能,经 rTMS 配合基础治疗后,观察组的 NIHSS 评分低于对照组,与本研究结果相似。UA 在人体氧化应激反应具有重要介导作用,高水平的 UA 可显著清除氧自由基,对脑神经元产生一定保护效果; Hcy 也可用于反应机体氧化应激情况,若 Hcy 水平过高,可能加剧氧化应激反应而破坏

神经细胞功能;NF-L为一种可反映神经传导速度的重要指标,可通过增强细胞轴突作用、调控离子通道而加快神经传导,若组织中NF-L表达缺失则可一定程度上引发大脑认知功能区域障碍。本研究中,观察组经rTMS配合抗凝后,UA的水平高于对照组,Hcy、NF-L的水平均低于对照组,通过对大脑功能区实施物理刺激,可影响神经传导、抑制脑组织过氧化反应,进而避免认知障碍发生^[21]。此外,本研究结果显示,经rTMS配合治疗后,观察组的不良事件发生率低于对照组,提示rTMS在改善患者预后方面也有重要意义。

4 结论

rTMS配合抗凝治疗可增强脑梗死患者的治疗效果,对改善脑神经功能及认知功能、改善脑血流动力学并降低不良事件发生风险均有积极意义。

参考文献

- [1] 李盼,马冰新,郑云辉,等.急性脑梗死患者Mb、Glu及LDH水平与神经功能缺损的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(10):1815-1818.
- [2] 王薇,蔡宾,刘广志.脑梗死急性期抗凝治疗研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(3):335-336.
- [3] 刘春岗,张殿印,刘聪.不同剂量阿托伐他汀联合阿司匹林对急性脑梗死患者的影响[J].深圳中西医结合杂志,2023,33(4):72-75.
- [4] KUMAZAWA R, JO T, MATSUI H, et al. Direct oral anti-coagulants versus warfarin for secondary prevention of cerebral infarction and bleeding in older adults with atrial fibrillation[J]. J Am Geriatr Soc,2022,70(7):2029-2039.
- [5] 吕广能.阿托伐他汀与阿司匹林治疗脑梗死的效果观察[J].中国卫生标准管理,2022,13(8):120-122.
- [6] 陈丰玲.高频重复经颅磁刺激对脑梗死患者认知功能及神经电生理的影响[J].哈尔滨医药,2022,42(3):105-106.
- [7] 高长玉,吴成翰,赵建国,等.中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J].中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.
- [8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682.
- [9] 贾晶晶,王晓蕊,张强.血浆NLR联合NIHSS评分对老年急性脑梗死静脉溶栓后预后的预测价值[J].中国老年保健医学,2022,20(6):63-67.
- [10] OU C Y, LI C L, AN X L, et al. Assessment of cognitive impairment in patients with cerebral infarction by MMSE and MoCA scales[J]. J Coll Physicians Surg Pak,2020,30(3):342-343.
- [11] CHEN C, ZHU Y Y, CHEN Y, et al. Effects of cerebral artery thrombectomy on efficacy, safety, cognitive function and peripheral blood A β , IL-6 and TNF- α levels in patients with acute cerebral infarction[J]. Am J Transl Res,2021,13(12):14005-14014.
- [12] 陶丽群,黄桂红,罗有华.阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板在急性脑梗死患者抗凝治疗中的应用[J].中国当代医药,2022,29(25):122-125.
- [13] 姚玉琴,雷淇松,蒋灿.双联抗血小板聚集联合抗凝治疗急性后循环大动脉狭窄性脑梗死的临床效果[J].临床医学研究与实践,2022,7(12):66-68.
- [14] 王泮睿,程宗凯.阿司匹林片联合阿托伐他汀钙片治疗急性脑梗死的临床价值分析[J].现代诊断与治疗,2022,33(18):2724-2726.
- [15] 朱家夫,谢盼盼.针刺联合偏瘫肢体康复训练治疗脑梗死后偏瘫临床观察[J].实用中医药杂志,2023,39(3):583-585.
- [16] 陈淑娟.循阴经取患侧穴位透刺联合康复训练治疗脑梗死偏瘫临床观察[J].实用中医药杂志,2022,38(9):1605-1607.
- [17] 司亚克.不同频率重复经颅磁刺激联合镜像疗法对脑梗死患者神经电生理的影响[J].临床医学,2021,41(5):46-47.
- [18] 邓紫婷,李静,刘畅,等.重复经颅磁刺激结合针刺治疗缺血性脑梗死恢复期临床观察[J].实用中医药杂志,2022,38(12):2192-2195.
- [19] 张婷,李树强,崔永刚,等.重复经颅磁刺激联合注射用尤瑞克林对脑梗死患者运动功能及血清学指标的影响[J].河南医学研究,2022,31(24):4463-4466.
- [20] 苏丹,范卫平.高频重复经颅磁刺激对脑梗死恢复期患者神经功能及生存质量影响[J].社区医学杂志,2020,18(11):800-802.
- [21] 廖珍珍,袁良津,唐向阳,等.高频重复经颅磁刺激对早期帕金森病轻度认知功能障碍的疗效观察[J].临床神经病学杂志,2021,34(1):32-36.

[收稿日期:2023-05-26]

[责任编辑:郭海婷 英文编辑:李佳睿]