

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.05.022

## 重复经颅磁刺激治疗血管性痴呆对患者血清 NSE 水平及认知功能的影响

李 航,曹秀丽,钟小明,郑文旭<sup>△</sup>

辽宁省大连市友谊医院神经内科,辽宁大连 116001

**摘要:**目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)治疗血管性痴呆(VaD)对患者血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平及认知功能的影响。方法 将该院 2017 年 4 月至 2019 年 3 月收治的 96 例 VaD 患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组,每组 48 例。对照组进行基础治疗的同时应用丁苯酞治疗,治疗组在对照组基础上应用 rTMS 治疗。比较两组患者的临床疗效、认知功能、智力、日常生活自理能力及血清 NSE、血管紧张素 II(Ang-II)水平。结果 治疗后,两组患者简易智能精神状态量表(MMSE)、改良谷川简易智能修订量表(HDS-R)及 Barthel 指数评定量表(BI)评分均高于治疗前( $P < 0.05$ ),且治疗组均高于对照组( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者血清 NSE、Ang-II 水平与治疗前比较均下降( $P < 0.05$ ),且治疗组水平低于对照组( $P < 0.05$ )。结论 对 VaD 患者实施 rTMS 治疗,临床疗效显著,可明显改善患者认知功能及智力,提高患者生活自理能力,并有效降低血清 NSE、Ang-II 水平。

**关键词:**重复经颅磁刺激; 血管性痴呆; 神经元特异性烯醇化酶; 认知功能

中图分类号:R454.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)05-0647-04

**Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum NSE level and cognitive function in vascular dementia patients**LI Hang, CAO Xiuli, ZHONG Xiaoming, ZHENG Wenxu<sup>△</sup>

Department of Neurology, Dalian Friendship Hospital, Dalian, Liaoning 116001, China

**Abstract: Objective** To investigate the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on serum neuron-specific enolase (NSE) level and cognitive function in patients with vascular dementia (VaD). **Methods** A total of 96 patients with VaD admitted to the hospital from April 2017 to March 2019 were divided into control group and treatment group according to random number table method, 48 cases in each group. The control group was treated with butylphthalide at the same time of basic treatment, and the treatment group was treated with rTMS on the basis of the control group. The clinical efficacy, cognitive function, intelligence, self-care ability of daily life, serum NSE and angiotensin II (Ang-II) levels were compared between the two groups. **Results** After treatment, the scores of mini-mental state examination (MMSE), improved hasse-gawa dementia scale-revised (HDS-R) and barthel index (BI) in both groups were higher than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the treatment group were higher than the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum NSE and Ang-II in the two groups were lower than those before treatment ( $P < 0.05$ ), and the treatment group were lower than the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** rTMS treatment for VaD patients has significant clinical effect, it can significantly improve the cognitive function and intelligence of patients, improve the self-care ability of patients, and effectively reduce the levels of serum NSE and Ang-II.

**Key words:** repetitive transcranial magnetic stimulation; vascular dementia; neuron-specific enolase; cognitive function

血管性痴呆(VaD)为脑血管病变所导致的智能障碍,是患病率仅次于阿尔茨海默病的第二大痴呆类型。该疾病主要临床表现为认知功能进行性下降,且伴有记忆力、定向力等方面的障碍,可使患者生活自理能力明显减退甚至完全丧失,为患者及其家庭带来沉重的负担<sup>[1]</sup>。目前,使用治疗原发性脑血管疾病的药物为 VaD 的常规治疗方法,但单一应用此方法的

疗效并不理想<sup>[2]</sup>。近年来,重复经颅磁刺激(rTMS)这一新型的脑皮质刺激方法被应用于各种神经和精神疾病的治疗。已有研究表明,rTMS 对 VaD 患者认知功能具有显著的改善作用<sup>[3]</sup>。有研究显示,神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血管紧张素 II(Ang-II)均是反映 VaD 患者脑神经损伤程度的重要血清标志物<sup>[4-5]</sup>。然而,当前有关 rTMS 对 VaD 患者血清

NSE、Ang-Ⅱ影响的研究报道较少。本研究在常规治疗基础上联合 rTMS 对 VaD 患者进行干预,观察治疗前后血清 NSE、Ang-Ⅱ水平及认知功能的变化情况,以期为 rTMS 治疗 VaD 提供循证支持。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 研究对象为本院 2017 年 4 月到 2019 年 3 月诊治的 96 例 VaD 患者,疾病诊断参照第 7 版《神经病学》相关标准<sup>[6]</sup>。纳入标准:(1)符合上述有关 VaD 的诊断标准者;(2)经 CT/MRI 证实有缺血性脑卒中病灶者;(3)家属签署知情同意书者。排除标准:(1)其他类型的痴呆患者,如阿尔茨海默病、脑外伤所致痴呆等;(2)有严重出血倾向者;(3)出血性脑卒中者;(4)合并其他影响脑功能的疾病或有精神疾病史者;(5)过敏体质者;(6)失语、意识障碍者;(7)合并心、肝、肾等脏器的严重病变者;(8)合并感染性疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤者。所有患者按照随机数字表法分为对照组与治疗组,每组各 48 例。对照组男 26 例,女 22 例;年龄 48~82 岁,平均(65.31±7.26)岁;病程 7 个月至 3 年,平均(1.73±0.52)年;痴呆程度:轻度 15 例,中度 27 例,重度 6 例。治疗组男 25 例,女 23 例;年龄 49~81 岁,平均(65.22±7.03)岁;病程 8 个月至 3 年,平均(1.71±0.54)年;痴呆程度:轻度 14 例,中度 29 例,重度 5 例。比较两组患者性别、年龄、病程、病情严重程度等基线资料,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

**1.2 方法** 所有患者均给予抗血小板聚集、改善脑循环、营养神经、调血脂、降血压等基础治疗。同时服用丁苯酞软胶囊(石药集团恩必普药业有限公司,生产批号:20150713),每次 0.2 g,口服,每日 3 次。在此基础上治疗组采取 rTMS 治疗,具体方法:患者取坐位,使其全身肌肉处于放松状态。采用丹麦 Tonica 公司生产的 MagProR30 经颅磁刺激器及静态液冷 8 字型线圈,将双侧前额叶背外侧皮层作为刺激位点,刺激强度为 110% 的运动阈值,刺激频率为 3 Hz,每次刺激量为 6 000 个脉冲,30 次为 1 个序列,每日 1 个序列,1 周治疗 5 d。两组均治疗 4 周。

**1.3 观察指标** 比较治疗前、后两组患者以下指标。(1)认知功能:采用简易智能精神状态量表(MMSE)进行量化评定。MMSE 共 30 个项目,总分 30 分,分值达到 27 分即为认知功能正常,27 分以下表示存在认知障碍,且分值越低,患者认知障碍越严重<sup>[7]</sup>。(2)智力:采用改良谷川简易智能修订量表(HDS-R)进行量化评定。HDS-R 共 11 个项目,总分 32.5 分,分值达到 30 分即为智力正常,30 分以下表示智力低下,且分值越低,患者智力越低<sup>[8]</sup>。(3)日常生活自理能力:采用 Barthel 指数评定量表(BI)进行量化评定。BI 包括 10 项评价内容,总分为 100 分,分值越高,患者日常生活自理能力越强<sup>[9]</sup>。(4)取患者晨起空腹静脉血

5 mL,室温下静置 20 min 后 4 000 r/min 离心处理 10 min,分离出血清保存于-70 ℃冷库内待测。采用放射免疫法检测 NSE、Ang-Ⅱ水平,试剂盒购自上海恒远生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明书进行操作。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS18.0 软件对数据进行分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者 MMSE、HDS-R 评分比较** 两组患者治疗前 MMSE、HDS-R 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者 MMSE、HDS-R 评分与治疗前比较均升高( $P<0.05$ ),且治疗组高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 两组患者 MMSE、HDS-R 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	MMSE 评分		HDS-R 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	17.29±3.34	21.83±4.11*	13.64±3.62	17.51±4.84*
治疗组	48	17.41±3.57	25.06±4.75*	14.28±3.19	20.60±6.15*
t		0.170	3.563	0.919	2.735
P		0.865	0.001	0.360	0.007

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

**2.2 两组患者 BI 评分比较** 两组患者治疗前 BI 评分比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者 BI 评分均较治疗前升高( $P<0.05$ ),且治疗组高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

表 2 两组患者 BI 评分比较( $\bar{x}\pm s$ ,分)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
对照组	48	48.81±6.25	61.35±6.64	9.528	<0.001
治疗组	48	49.16±6.92	75.72±7.13	18.520	<0.001
t		0.260	10.218		
P		0.795	<0.001		

**2.3 两组患者血清 Ang-Ⅱ、NSE 水平比较** 两组患者治疗前血清 Ang-Ⅱ、NSE 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗后两组患者血清 Ang-Ⅱ、NSE 水平均较治疗前下降( $P<0.05$ ),且治疗组低于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 3。

表 3 两组患者血清 Ang-Ⅱ、NSE 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	Ang-Ⅱ(ng/L)		NSE( $\mu$ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	48	95.29±21.47	64.51±16.33*	16.75±5.83	8.17±2.29*
治疗组	48	95.61±20.86	50.18±13.07*	17.16±6.02	3.24±0.81*
t		0.074	4.747	0.339	14.062
P		0.941	<0.001	0.735	<0.001

注:与同组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。

### 3 讨 论

VaD 是一种多见于中老年人群的慢性进行性疾病,其发病机制目前尚不完全明确,可能与兴奋性氨基酸受体过度激活、氧化应激、突触病理性改变、细胞凋亡等有关。VaD 以神经功能、认知功能缺损为主要特征,虽然患者智力、记忆力显著性降低,但其判断力、理解力等在较长时间内仍可处于相对较好的状态,也能保持自身人格的完整,故该疾病又被称为局限性痴呆<sup>[10]</sup>。早期积极采取有效的措施对 VaD 患者进行治疗,可延缓病程进展,并显著降低其认知功能及神经功能损害,甚至有望逆转病情。

目前,临床多采用抗血小板聚集、降血压、营养神经等方法对 VaD 进行治疗,通过增加脑局部血流量,改善微循环来尽力挽救受损的脑神经细胞。此外,丁苯酞也常被用于 VaD 的治疗。此药物是一种经人工合成的消旋体,可促进侧支循环建立,改善脑缺血区血液供应及能量代谢,减少脑神经细胞凋亡,且可对血小板聚集及脑血栓形成起到抑制作用,从而使脑缺血梗死范围缩小<sup>[11]</sup>;其还可通过减少机体内花生四烯酸的含量,使谷氨酸的释放受到抑制,抗氧化酶活性增强,自由基生成量降低,以及炎症反应程度减轻,从而在一定程度上缓解患者痴呆症状<sup>[12]</sup>。但经长期研究发现,单一应用治疗原发病的药物对 VaD 患者认知功能的改善作用有限<sup>[13]</sup>。rTMS 是一种安全、无创的新型物理治疗方法,基于物理学电磁相互转换原理发展而来,主要通过给予大脑神经一定频率的磁信号刺激来实现对大脑兴奋和抑制的双向调节,从而发挥治疗作用<sup>[14]</sup>。rTMS 的应用为神经和精神疾病的治疗提供了新的方法。本研究在常规治疗基础上应用 rTMS 对 VaD 患者进行治疗,结果显示,治疗后治疗组 MMSE、HDS-R 及 BI 评分均高于对照组 ( $P < 0.05$ ),提示采取此种治疗方法可取得显著的治疗效果,使 VaD 患者认知功能、智力明显改善,日常生活能力显著提高。分析其原因如下:应用 rTMS 以 3 Hz 的频率对前额叶背外侧皮层进行有效刺激,可激活额叶神经元,调节神经元兴奋性,并减低突触传导阈值,使原本处于休眠状态的突触逐渐变得活跃,可促进新的突触联系形成,使神经元回路得以重建,从而有利于改善患者记忆、认知功能<sup>[15]</sup>;rTMS 还可提高脑额叶皮层的血流量,降低胆碱能神经元的损害,同时增加三磷酸腺苷等供能物质含量,提高受损脑组织对葡萄糖的利用率,促进神经细胞修复、再生,从而全面改善脑功能,使患者生活自理能力明显增强<sup>[16-17]</sup>。

NSE 是一种烯醇化酶,特异性分布于神经组织与神经内分泌细胞中。在神经细胞发生缺血性损伤时,神经细胞膜通透性改变,NSE 可从细胞内释放进入外周血液循环,故血清 NSE 水平是判定 VaD 患者脑神经损伤程度的敏感性生化指标,对 VaD 病情严重程度及预后可起到有效的预测作用<sup>[18-19]</sup>。Ang-Ⅱ 是血

管紧张素家族的重要一员,其高表达可下调凋亡相关因子 Bcl-2 的活性,从而促进神经细胞凋亡。且相关研究表明,当 VaD 发生时,Ang-Ⅱ 会受到活化,表达水平升高,进而促进病情发展<sup>[20]</sup>。由此可见,血清 Ang-Ⅱ 水平与 VaD 严重程度存在正相关关系。在本研究中,治疗后治疗组血清 Ang-Ⅱ、NSE 水平降低程度较对照组更为明显 ( $P < 0.05$ )。提示 rTMS 还可能通过下调血清 Ang-Ⅱ、NSE 水平,使 VaD 患者获得良好预后。

综上所述,rTMS 治疗 VaD 的疗效显著,可明显降低患者认知功能缺损,显著改善患者生活自理能力,且对血清 NSE、Ang-Ⅱ 水平起到有效的调节作用。但本研究样本量较少,代表性有限,故结果仍有待高质量、大样本量的随机对照研究进一步验证。

### 参考文献

- [1] 韩东亮. 奥拉西坦联合尼莫地平治疗血管性痴呆患者的疗效及安全性评价[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(2): 106-108.
- [2] 任雅芳, 付胜奇, 禹萌, 等. 丁苯酞联合 rTMS 对血管性痴呆患者临床疗效及血清 Ang-Ⅰ、MMP-9、LPO 水平的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2018, 24(6): 25-27.
- [3] 姚滔涛, 许能贵, 汪敏, 等. 靳三针及经颅磁刺激治疗血管性痴呆疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(4): 659-663.
- [4] 李凤, 谭守文. 脑苷肌肽联合奥拉西坦对卒中后血管性痴呆患者认知功能及血清 NSE、BDNF 的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(11): 685-689.
- [5] TAN M, TANG G, RUI H. Adiponectin attenuates Ang II-induced TGF $\beta$ 1 production in human mesangial cells via an AMPK-dependent pathway [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2016, 62(6): 848-854.
- [6] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 217-222.
- [7] FIORENZATO E, WEIS L, FALUP-PECURARIU C, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Mini-Mental State Examination (MMSE) performance in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy [J]. J Neural Transm, 2016, 123(12): 1435-1442.
- [8] KOUNNAVONG S, SOUNDVONG K, XAYAVONG S, et al. Lao language version of the Revised Hasegawa's Dementia Scale [J]. Nagoya J Med Sci, 2017, 79(2): 241-249.
- [9] 李小峰, 陈敏. 改良 Barthel 指数评定量表的设计与应用 [J]. 护理研究, 2015, 29(13): 1657-1658.
- [10] 韩永强, 付军. 奥拉西坦联合天智颗粒治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. 卒中与神经疾病, 2017, 24(5): 464-466.
- [11] 何浩, 杨文明, 胡建鹏, 等. 丁苯酞在血管性认知功能障碍中的作用及研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(10): 66-69.
- [12] 王建民, 周冬亮, 覃宏伟, 等. 丁苯酞对血管性痴呆患者血清中细胞因子、可溶性凋亡因子、抗氧化分子的影响[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(3): 422-424. (下转第 710 页)

- [7] WANG M, WANG S, YAO D, et al. A novel long non-coding RNA CYP4B1-PS1-001 regulates proliferation and fibrosis in diabetic nephropathy[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2016, 426: 136-145.
- [8] QIAN Y, FELDMAN E, PENNATHUR S, et al. From fibrosis to sclerosis: mechanisms of glomerulosclerosis in diabetic nephropathy[J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1439-1445.
- [9] BARUTTA F, TRICARICO M, CORBELLI A, et al. Urinary exosomal MicroRNAs in incipient diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e73798.
- [10] GUDEHITHLU K P, GARCIA-GOMEZ I, VERNIK J, et al. In diabetic kidney disease urinary exosomes better represent kidney specific protein alterations than whole urine[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 42(6): 418-424.
- [11] ABE H, SAKURAI A, ONO H, et al. Urinary exosomal mRNA of WT1 as diagnostic and prognostic biomarker for diabetic nephropathy[J]. *J Med Invest*, 2018, 65(3/4): 208-215.
- [12] SAKURAI A, ONO H, OCHI A, et al. Involvement of E1f3 on Smad3 activation-dependent injuries in podocytes and excretion of urinary exosome in diabetic nephropathy[J]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216788.
- [13] LIN C L, HSU Y C, HUANG Y T, et al. A KDM6A-KLF10 reinforcing feedback mechanism aggravates diabetic podocyte dysfunction[J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(5): e9828.
- [14] FAN Y, FEI Y, ZHENG L, et al. Expression of endothelial cell injury marker Cd146 correlates with disease severity and predicts the renal outcomes in patients with diabetic nephropathy[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(1): 63-74.
- [15] SATCHELL S C. The glomerular endothelium emerges as a key player in diabetic nephropathy[J]. *Kidney Int*, 2012, 82(9): 949-951.
- [16] WU X, GAO Y, XU L, et al. Exosomes from high glucose-treated glomerular endothelial cells trigger the epithelial-mesenchymal transition and dysfunction of podocytes[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9371-9382.
- [17] WU X M, GAO Y B, CUI F Q, et al. Exosomes from high glucose-treated glomerular endothelial cells activate mesangial cells to promote renal fibrosis[J]. *Biol Open*, 2016, 5(4): 484-491.
- [18] FU W J, XIONG S L, FANG Y G, et al. Urinary tubular biomarkers in short-term type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study[J]. *Endocrine*, 2012, 41(1): 82-88.
- [19] FU W J, LI B L, WANG S B, et al. Changes of the tubular markers in type 2 diabetes mellitus with glomerular hyperfiltration[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(1): 105-109.
- [20] LV L L, FENG Y, WU M, et al. Exosomal miRNA-19b-3p of tubular epithelial cells promotes M1 macrophage activation in kidney injury[J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(1): 210-226.
- [21] JIA Y, ZHENG Z, XUE M, et al. Extracellular vesicles from albumin-induced tubular epithelial cells promote the M1 macrophage phenotype by targeting klotho[J]. *Molecular Therapy*, 2019, 27(8): 1452-1466.
- [22] JIANG Z Z, LIU Y M, NIU X, et al. Exosomes secreted by human urine-derived stem cells could prevent kidney complications from type I diabetes in rats[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 24-36.
- [23] WANG B Y, JIA H Y, ZHANG B, et al. Pre-incubation with hucMSC-exosomes prevents cisplatin-induced nephrotoxicity by activating autophagy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 75-88.
- [24] TANG T T, LV L L, WANG B, et al. Employing macrophage-derived microvesicle for kidney-targeted delivery of dexamethasone: an efficient therapeutic strategy against renal inflammation and fibrosis[J]. *Theranostics*, 2019, 9(16): 4740-4755.

(收稿日期: 2019-06-29 修回日期: 2019-10-16)

(上接第 649 页)

- [13] 殷耀义. 高压氧联合美金刚、安理申治疗老年血管性痴呆患者血清学指标及内皮功能分析[J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(10): 999-1002.
- [14] 方旭明, 漆伟男, 张安妮, 等. 经颅电刺激对血管性痴呆大鼠认知功能的改善作用及机制探讨[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11(5): 381-384.
- [15] 王学红. 奥拉西坦联合重复经颅磁刺激治疗血管性痴呆的疗效观察[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(7): 57-58.
- [16] 王金彩, 吉四辈, 宋志秀, 等. 丁苯酞软胶囊联合重复经颅磁刺激对血管性痴呆患者血清 Ang-I、MMP-9 水平变化的影响[J]. *中国合理用药探索*, 2018, 15(6): 70-72.
- [17] 刘远文, 潘翠环, 胡楠, 等. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后执行功能障碍的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(10): 1132-1136.
- [18] 杨志刚, 张玲玲, 李巷, 等. 生长抑素、神经元特异性烯醇化酶与早期血管性痴呆的关系[J]. *心血管康复医学杂志*, 2017, 26(2): 159-162.
- [19] 刘艳丽, 李婷婷, 王艳, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶对非痴呆性血管性认知障碍患者进展至血管性痴呆的预测价值[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(4): 106-109.
- [20] 陆冰, 刘洲, 林智君, 等. 外周血内皮祖细胞及血清 Ang II、Ang1-7 与血管性痴呆的相关性研究[J]. *西部医学*, 2018, 30(8): 21-24.

(收稿日期: 2019-07-16 修回日期: 2019-10-27)