

依达拉奉右莰醇辅助高频 rTMS 对轻度认知功能障碍患者神经元保护、氧化应激及认知功能的改善作用[△]

穆胜军^{1*}, 徐正虎², 杨 辉² (1. 河北省沧州中西医结合医院神经内科, 河北 沧州 061000; 2. 河北医科大学第一医院神经内科, 石家庄 050030)

中图分类号 R971

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2024)09-1071-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2024.09.011



摘要 目的:探讨依达拉奉右莰醇辅助高频重复经颅磁刺激(rTMS)对轻度认知功能障碍(MCI)患者神经元保护、氧化应激及认知功能的改善作用。方法:选取2022年3月至2023年4月河北省沧州中西医结合医院收治的MCI患者100例,采取抽签法分为观察组和对照组,各50例。对照组患者接受高频rTMS治疗,观察组患者在对照组基础上加用依达拉奉右莰醇辅助治疗。观察两组患者的疗效、不良反应,比较治疗前后美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)、简易精神状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评测量表(MoCA)评分,血清丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)、超氧化物歧化酶(SOD)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血浆脑钠肽(BNP)和C反应蛋白(CRP)水平。结果:观察组患者治疗总有效率为94.00%(47/50),显著高于对照组的78.00%(39/50),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者的MMSE评分、MoCA评分均升高,且观察组患者高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者的NIHSS评分均降低,且观察组患者低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者的MDA、NSE、BNP、CRP和MPO水平低于对照组及治疗前,SOD水平高于对照组及治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。观察组、对照组患者在治疗期间的不良反应发生率分别为10.00%(5/50)、4.00%(2/50),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:依达拉奉右莰醇辅助rTMS治疗MCI患者,能明显改善其认知功能,促进神经元修复,减轻氧化应激反应,提高临床疗效。

关键词 依达拉奉右莰醇; 重复经颅磁刺激; 认知功能障碍; 神经元; 氧化应激

Effects of High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Assisted by Edaravone and Camphor on Neuronal Protection, Oxidative Stress and Cognitive Function Improvement in Patients with Mild Cognitive Impairment[△]

MU Shengjun¹, XU Zhenghu², YANG Hui² (1. Dept. of Neurology, Hebei Cangzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Hebei Cangzhou 061000, China; 2. Dept. of Neurology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050030, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) assisted by edaravone and camphor on neuronal protection, oxidative stress and cognitive function improvement in patients with mild cognitive impairment (MCI). **METHODS:** Totally 100 patients with MCI admitted into Hebei Cangzhou Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine from Mar. 2022 to Apr. 2023 were extracted to be divided into the observation group and control group via the lottery method, with 50 cases in each group. The control group received high-frequency rTMS treatment, while the observation group was given adjuvant treatment with edaravone and camphor on the basis of the control group. The therapeutic efficacy and adverse drug reactions of two groups were observed, and the Neurological Function Scale (NIHSS), Simplified Mental State Evaluation Scale (MMSE), and Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) scores and serum levels of malondialdehyde (MDA), myeloperoxidase (MPO), superoxide dismutase (SOD), neuron specific enolase (NSE), plasma brain natriuretic peptide (BNP), and C-reactive protein (CRP) of two groups were compared. **RESULTS:** The total effective rate of observation group was 94.00% (47/50), significantly higher than that 78.00% (39/50) of control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the MMSE and MoCA scores of both groups increased, and the observation group was higher than the control group, with statistically significant

[△] 基金项目:河北省重点研发计划项目(No. 21370689D)

* 主治医师,硕士。研究方向:脑血管病。E-mail: eivr955@163.com

differences ($P<0.05$). After treatment, the NIHSS scores of both groups decreased, and the observation group was lower than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, MDA, NSE, BNP, CRP, MPO in the observation group were lower than those in the control group and before treatment, while SOD was higher than those in the control group and before treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in observation group and control group was respectively 10.00% (5/50) and 4.00% (2/50), with no statistically significant difference ($P>0.05$). CONCLUSIONS: rTMS assisted by edaravone and camphor in the treatment of patients with MCI can significantly improve cognitive function, promote neuronal repair, alleviate oxidative stress response, and improve clinical efficacy.

KEYWORDS Edaravone and camphor; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Cognitive impairment; Neurons; Oxidative stress

轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常老年化与痴呆之间的认知功能缺损状态,主要表现为年龄不相称的记忆力减退^[1]。MCI患者发展为老年痴呆的危险率高于正常老年人^[2]。有研究发现,对MCI患者进行有效的干预治疗,能降低老年痴呆发展率^[3]。重复经颅磁刺激(rTMS)作为一种非侵入性、无创性神经刺激技术,可通过感应电流使神经细胞兴奋,调节神经活性,调控神经递质合成与释放,从而调整脑功能和神经系统^[4]。但由于rTMS仅能控制症状,延迟疾病进展,无法根治MCI,因此,寻找阻止疾病进程的新型治疗方案成为研究热点。依达拉奉右莰醇为新型神经保护药物,由依达拉奉和右莰醇组成,具有保护神经的作用^[5]。本研究探讨了依达拉奉右莰醇辅助高频rTMS对MCI治疗的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取2022年3月至2023年4月河北省沧州中西医结合医院收治的MCI患者100例进行研究。纳入标准:符合MCI相关诊断标准^[6];有记忆力下降的客观依据;获得医院伦理委员会审核批准[院科伦审:(2021)伦审第(0095)号],患者自愿配合本研究;日常生活不受影响。排除标准:具有磁共振成像检查和rTMS治疗的禁忌证者;存在听力障碍者;长期吸烟、酗酒者;存在焦虑、抑郁等精神类疾病者;严重心、肺、肝和肾功能障碍者。

采用抽签法将患者随机分为观察组和对照组,各50例。观察组患者中,男性28例,女性22例;年龄为32~78岁,平均年龄为(66.41±7.29)岁;受教育程度:初中及以下21例,初中以上29例;病程为1~3年,平均病程为(2.01±0.36)年。对照组患者中,男性30例,女性20例;年龄为32~78岁,平均年龄为(67.59±7.56)岁;受教育程度:初中及以下23例,初中以上27例;病程为1~3年,平均病程为(2.05±0.41)年。两组患者年龄、病程、性别和受教育程度等资料具有可比性。

1.2 方法

两组患者均给予认知功能训练,包括记忆力、执行力和知觉训练等,每日约训练40 min。在此基础上,对照组患者采用高频rTMS治疗,刺激部位选择左前额叶后外侧,刺激频率设置为10 Hz,刺激强度为静息运动阈值的100%,每次刺激

40个序列,刺激量设置为800个脉冲,1日1次,5 d为1个疗程,间隔2周进行下一个疗程,连续治疗4个疗程。观察组患者在对照组的基础上加用15 ml依达拉奉右莰醇注射用浓溶液(规格:5 mL:依达拉奉10 mg与右莰醇2.5 mg)+0.9%氯化钠注射液100 mL,静脉滴注,1日2次,治疗4周。

1.3 观察指标

(1)比较两组患者治疗前后神经功能及认知功能评分:①采用美国国立卫生院卒中神经功能缺损评分量表(NIHSS)评估神经功能,满分45分,神经功能缺损程度与评分呈正比^[7];②采用简易精神状态检查量表(MMSE)评估认知功能,满分30分,分值与认知功能呈正比^[8];③采用蒙特利尔认知评测量表(MoCA)评估认知功能,总分30分,分值与认知功能呈正比^[9]。(2)比较两组患者治疗前后氧化应激指标水平:抽取患者空腹静脉血5 mL,采用黄嘌呤氧化酶法检验丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)和超氧化物歧化酶(SOD)水平,试剂盒购自北京晶美生物科技有限公司。(3)比较两组患者治疗前后神经及炎症指标水平:采用免疫吸附法检测神经元特异性烯醇化酶(NSE)、血浆脑钠肽(BNP)和C反应蛋白(CRP)水平。(4)记录两组患者的不良反应发生情况,如心慌、失眠、恶心和头晕等。

1.4 疗效评定标准

显效:患者治疗后临床症状改善明显,NIHSS评分改善率>90%;有效:患者治疗后临床症状明显好转,NIHSS评分改善率为45%~90%;无效:患者治疗后临床症状无任何改善,甚至加重,NIHSS评分改善率<45%。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0统计学软件对数据进行处理,计量资料如NIHSS评分、MMSE评分和MoCA评分等以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,同组内比较采取配对样本 t 检验;计数资料如临床疗效、不良反应等以率(%)表示,组间比较行 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效

观察组患者治疗总有效率为94.00%(47/50),显著高于对照组的78.00%(39/50),差异有统计学意义($\chi^2=5.316, P=$

0.021),见表1。

表 1 两组患者治疗后临床疗效比较[例(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(<i>n</i> =50)	26 (52.00)	21 (42.00)	3 (6.00)	47 (94.00)
对照组(<i>n</i> =50)	21 (42.00)	18 (36.00)	11 (22.00)	39 (78.00)

2.2 神经功能及认知功能评分

治疗前,两组患者 NIHSS、MMSE 和 MoCA 评分的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的 MMSE、MoCA 评分高于对照组及治疗前,NIHSS 评分低于对照组及治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表 2 两组患者治疗前后神经功能及认知功能评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	NIHSS 评分		MMSE 评分		MoCA 评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> =50)	21.59±3.51	11.51±2.85 *	20.30±2.73	26.39±3.51 *	21.41±2.51	27.43±2.16 *
对照组(<i>n</i> =50)	21.79±2.61	15.81±2.98 *	19.41±2.71	23.61±2.52 *	22.27±2.36	25.52±1.59 *
<i>t</i>	0.323	7.374	1.636	4.549	1.817	5.184
<i>P</i>	0.747	<0.001	0.105	<0.001	0.072	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组患者治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	MDA/($\mu\text{mol/L}$)		MPO/(U/L)		SOD/(U/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> =50)	8.20±1.29	4.45±1.31 *	319.43±28.57	249.49±30.46 *	64.36±8.19	95.38±15.37 *
对照组(<i>n</i> =50)	8.46±1.59	6.01±1.29 *	322.54±29.51	275.47±33.59 *	65.53±8.46	88.43±15.58 *
<i>t</i>	0.898	6.000	0.535	4.051	0.703	2.246
<i>P</i>	0.371	<0.001	0.594	<0.001	0.484	0.027

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 4 两组患者治疗前后 NSE、BNP 和 CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	NSE/(ng/mL)		BNP/(pg/mL)		CRP/(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(<i>n</i> =50)	34.59±4.86	14.53±2.39 *	332.67±25.69	151.48±31.58 *	12.43±2.20	4.58±1.20 *
对照组(<i>n</i> =50)	35.61±3.52	16.58±2.21 *	336.68±26.57	171.56±28.47 *	12.18±1.29	6.36±1.39 *
<i>t</i>	1.202	4.453	0.767	3.339	0.693	6.854
<i>P</i>	0.232	<0.001	0.445	0.001	0.490	<0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 治疗期间不良反应发生情况

治疗期间,两组患者不良反应发生率的差异无统计学意义($\chi^2=1.382,P=0.240$),见表5。

表 5 两组患者治疗期间不良反应发生情况比较[例(%)]

组别	心慌	失眠	恶心	头晕	合计
观察组(<i>n</i> =50)	1 (2.00)	1 (2.00)	2 (4.00)	1 (2.00)	5 (10.00)
对照组(<i>n</i> =50)	1 (2.00)	0 (0)	0 (0)	1 (2.00)	2 (4.00)

3 讨论

MCI 主要表现为记忆容量减少、记忆保持和巩固能力降低,但对患者日常生活不造成影响^[10]。近年来有研究显示,痴呆发病逐渐年轻化,而关注痴呆的临床前期,实现早诊断、早治疗和延缓进展是临床研究的重点^[11]。rTMS 是无创的神经电生理刺激技术,可刺激 MCI 患者左前额叶后外侧,从而改善 MCI 记忆损害的进程^[12]。依达拉奉右莰醇是 2020 年上市的复方制剂,能抑制过氧化反应程度,减轻脑组织的氧化损伤^[13]。但目前临床将 rTMS 和依达拉奉右莰醇共同用于 MCI 的报道较少,本研究将 rTMS 联合依达拉奉右莰醇用于 MCI 患者,并观察该治疗方案对患者神经元保护、氧化应激及认知功能的改善作用。

本研究中,观察组患者治疗总有效率明显高于对照组;治

2.3 氧化应激指标

治疗前,两组患者 MDA、MPO 和 SOD 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的 MDA、MPO 水平低于对照组及治疗前,SOD 水平高于对照组及治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 NSE、BNP 和 CRP 水平

治疗前,两组患者 NSE、BNP 和 CRP 水平的差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,观察组患者的 NSE、BNP 和 CRP 水平低于对照组及治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

疗后,两组患者的 MMSE、MoCA 评分均升高,且观察组患者高于对照组,两组患者的 NIHSS 评分均降低,且观察组患者低于对照组。提示依达拉奉右莰醇辅助 rTMS 治疗 MCI 患者,能明显改善其神经功能和认知功能,提高临床治疗效果。分析原因,MCI 患者多因脑组织损伤导致认知功能减退和神经功能受损^[14];而 rTMS 的作用原理是应用特殊的仪器经脉冲磁场中的磁型信号以重复的信号传递到脑组织,可暂时性改变被刺激组织的兴奋性而发挥治疗作用,从而改善患者认知功能障碍^[15];使用依达拉奉右莰醇辅助治疗,可通过清除氧自由基,减轻自由基对神经细胞的刺激,从而发挥保护神经元的作用,进一步提高临床治疗效果^[16]。

有研究发现,神经损害与自由基生成、炎症反应密切相关,氧自由基可导致脂质过氧化,对神经细胞膜和血管造成损伤,促进神经细胞凋亡,最终导致神经功能障碍^[17]。因此,清除自由基和减轻氧化应激反应对提高患者的认知功能尤为重要。MDA 水平可作为评估细胞氧化应激严重程度的指标之一^[18]。MPO 是血红素过氧化物酶超家族的成员,也是髓系细胞的特异性标志物,其会导致内皮细胞损伤,也会损伤神经细胞^[19]。SOD 是反映人体内自由基代谢状况的重要指标之一,对氧化与抗氧化活性的平衡起着至关重要的作用,其水平可以间接反

映身体清除自由基的能力^[20]。NSE 是广泛分布于神经元和神经内分泌细胞中的烯醇化酶同工酶,当其异常表达时,说明神经元存在损伤^[21]。BNP 是由心脏和脑分泌的循环激素,可广泛分布于中枢神经系统,对中枢神经系统的发展具有重要影响^[22]。CRP 是炎症因子,其水平升高,说明机体炎症反应程度加重,会导致神经元凋亡^[23]。本研究中,治疗后,观察组患者的NSE、BNP、CRP、MDA 和 MPO 水平低于对照组及治疗前,SOD 水平高于对照组及治疗前。提示依达拉奉右苧醇辅助 rTMS 治疗 MCI 患者,能减轻其氧化应激反应和炎症反应。依达拉奉右苧醇由依达拉奉、右苧醇组成,其中依达拉奉具有抗氧化作用,通过与自由基结合,对氧自由基、羟自由基起到良好的清除作用,并通过抑制细胞膜脂质过氧化损伤,保护神经元结构和功能;右苧醇是双环单萜类化合物,能抑制炎症继发反应,减轻再灌注损伤,同样对神经元起到一定的保护作用^[24]。同时,高频 rTMS 能提高患者认知功能区域血流量,减轻应激反应,促进神经元修复。本研究还比较了两组患者治疗期间的不良反应发生率,组间差异无统计学意义($P>0.05$),说明依达拉奉右苧醇辅助 rTMS 治疗 MCI 具有较高的安全性。

综上所述,依达拉奉右苧醇辅助 rTMS 治疗 MCI 患者,能明显改善其神经功能和认知功能,减轻氧化应激反应,提高临床效果,具有较高的临床应用价值。

参考文献

[1] CHOU Y H, TON THAT V, SUNDMAN M. A systematic review and meta-analysis of rTMS effects on cognitive enhancement in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. Neurobiol Aging, 2020, 86: 1-10.

[2] 张凤晓,郭春杰,解博,等. 嗅觉功能检测在阿尔茨海默病早期诊断中的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2021,38(2): 175-177.

[3] 陈娟,何昊,杨丹丹,等. 重复经颅磁刺激对轻度认知障碍的干预效果[J]. 心理科学进展,2021,29(11):2002-2012.

[4] ESPOSITO S, TROJSI F, CIRILLO G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of dorsolateral prefrontal cortex may influence semantic fluency and functional connectivity in Fronto-parietal network in mild cognitive impairment (MCI) [J]. Biomedicines, 2022, 10(5): 994.

[5] 梁新,王亚丽. 依达拉奉右苧醇神经保护作用机制及临床应用进展[J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(2): 249-252, 封3.

[6] 赵景茹,吕佩源. 2017 年 AAN 轻度认知功能障碍实践指南解读[J]. 中国全科医学, 2018, 21(12): 1387-1391.

[7] RUNDE D. Calculated decisions: NIH stroke scale/score (NIHSS) [J]. Emerg Med Pract, 2020, 22(7): CD6-CD7.

[8] FOLSTEIN M F, FOLSTEIN S E, MCHUGH P R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician[J]. J Psychiatr Res, 1975, 12(3): 189-198.

[9] ZUO L J, DONG Y H, LIAO X L, et al. Risk factors for decline in Montreal cognitive assessment (MoCA) scores in patients with acute

transient ischemic attack and minor stroke [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2022, 24(7): 851-857.

[10] KASPER S, BANCHER C, ECKERT A, et al. Management of mild cognitive impairment (MCI): the need for national and international guidelines [J]. World J Biol Psychiatry, 2020, 21(8): 579-594.

[11] PAK V M, ONEN S H, BLIWISE D L, et al. Sleep disturbances in MCI and AD: neuroinflammation as a possible mediating pathway [J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 69.

[12] LEFAUCHEUR J P, ALEMAN A, BAEKEN C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). Clin Neurophysiol, 2020, 131(2):474-528.

[13] 刘雪情,宫秀群,王侠,等. 依达拉奉右苧醇治疗血管性痴呆的作用机制研究[J]. 实用医学杂志, 2023, 39(4): 505-509.

[14] 王涛,郭志伟,杜泳荟,等. 高频 rTMS 对轻度认知障碍患者认知功能及神经活动的影响[J]. 重庆医学, 2021, 50(24): 4176-4181.

[15] XIA Y, WANG M, ZHU Y. The Effect of Cerebellar rTMS on Modulating Motor Dysfunction in Neurological Disorders: a Systematic Review[J]. Cerebellum, 2023,22(5):954-972.

[16] 陈德行,洪大伟,窦先进. 依达拉奉右苧醇联合银杏二萜内酯葡胺对卒中轻度认知障碍的效果[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023,33(3):107-109.

[17] 石燕芳,仇奕,张瑞娟. 益气聪明汤对轻度认知障碍患者NSE、ET-1、SOD 及脑血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(6): 1292-1296.

[18] 侯蕾娜,何芸,马佳琪,等. 虎杖苷对老年小鼠术后认知功能障碍及海马氧化应激和神经炎症的影响[J]. 现代生物医学进展, 2023, 23(13): 2429-2433.

[19] KARGAPOLOVA Y, GEIßEN S, ZHENG R, et al. The Enzymatic and Non-Enzymatic Function of Myeloperoxidase (MPO) in Inflammatory Communication[J]. Antioxidants (Basel), 2021,10(4):562.

[20] WEN F, TAN Z G, XIANG J. Cu-Zn SOD suppresses epilepsy in pilocarpine-treated rats and alters SCN2A/Nrf2/HO-1 expression [J]. Epileptic Disord, 2022, 24(4):647-656.

[21] SNOER A H, VOLLESEN A L H, BESKE R P, et al. S100B and NSE in Cluster Headache - Evidence for Glial Cell Activation? [J] Headache, 2020, 60(8):1569-1580.

[22] SBOLLI M,DE FILIPPI C. BNP and NT-proBNP Interpretation in the Nephrylsin Inhibitor Era[J].Curr Cardiol Rep,2020,22(11):150.

[23] STATE N. CRP and the Prognosis of Patients with Cirrhosis[J]. Maedica (Bucur), 2021, 16(3):353-361.

[24] 朱娟,陈薪旭,陈奕斌,等. 依达拉奉右苧醇联合血管内介入治疗对 MCI 患者血清 NSE、S100β、ROS、NO、MDA 及 GSH-px 水平的影响[J]. 脑与神经疾病杂志, 2023, 31(6): 363-366.

(收稿日期:2023-11-30 修回日期:2024-02-05)

(上接第 1070 页)

[17] 刘思佳,姚杰,宋雪,等. 苍术属药用植物的化学成分、药理作用、临床应用概况[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(1): 151-154.

[18] 魏雪茹,韩宝华,宋军,等. 药火针联合补阳还五汤加减治疗糖尿病痹症疗效及神经因子影响[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(12): 2318-2321.

(收稿日期:2023-12-07 修回日期:2024-05-16)