

基于静息态 fMRI 重复经颅磁刺激对低甲状腺激素水平脑卒中后认知障碍患者康复治疗效果分析

梅浩男 马将 史万英 李红 张俊 陶晓琳 赵青青 刘煜 李亚永 霍建星

【摘要】 **目的** 采用静息态 fMRI(rs-fMRI)评价大脑可塑性,探讨重复经颅磁刺激(rTMS)改善低甲状腺激素水平脑卒中后认知障碍患者的潜在神经内分泌机制。**方法** 选择 2020 年 8 月至 2021 年 12 月在河北省石家庄市人民医院进行康复治疗的低甲状腺激素水平脑卒中后认知障碍患者共 28 例,随机分为 rTMS 组(15 例)和对照组(13 例),重复经颅磁刺激干预前及干预 4 周后,采用蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评价认知功能,双抗体夹心法检测血清三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)和促甲状腺激素(TSH)水平,通过 rs-fMRI 计算分数低频振幅(fALFF)并观察刺激后激活脑区,Pearson 相关分析获得两组激活脑区基于下丘脑的全脑功能连接强度与血清甲状腺激素水平同步变化的分布图。**结果** 干预 4 周后,与对照组相比,rTMS 组患者 MoCA 评分增加($F = 1163.054, P = 0.000$),血清 T_3 ($F = 1111.685, P = 0.000$)、 T_4 ($F = 847.333, P = 0.000$)、TSH($F = 251.316, P = 0.000$)水平升高;rTMS 组 fALFF 值增高脑区主要分布于小脑后叶($t = 4.699, P < 0.05$)、额中回($t = 4.356, P < 0.05$)和额上回($t = 5.675, P < 0.05$),fALFF 值降低脑区以颞上回($t = -7.874, P < 0.05$)和颞中回($t = -5.776, P < 0.05$)为主。以双侧下丘脑为兴趣区的全脑功能连接增强与血清 T_3 和 TSH 水平同步升高存在相关性的脑区主要集中于小脑、额叶及海马旁回。**结论** 重复经颅磁刺激可以通过大脑皮质间接影响下丘脑功能,提高脑卒中认知障碍患者血清甲状腺激素水平,继而改善认知功能。

【关键词】 卒中; 认知障碍; 经颅磁刺激; 甲状腺激素类; 神经康复; 磁共振成像

Analysis of rehabilitation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation based on resting-state fMRI in post-stroke cognitive impairment patients with low thyroid hormone levels

MEI Hao-nan¹, MA Jiang¹, SHI Wan-ying², LI Hong¹, ZHANG Jun³, TAO Xiao-lin¹, ZHAO Qing-qing⁴, LIU Yu¹, LI Ya-yong¹, HUO Jian-xing⁵

¹Department of Rehabilitation Medicine, ²Department of Neurology, ⁵Department of Health Management Center, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050030, Hebei, China

³Grade 2018, ⁴Grade 2019, School of Nursing and Rehabilitation, North China University of Science and Technology, Tangshan 063210, Hebei, China

Corresponding author: MA Jiang (Email: 17603119315@163.com)

【Abstract】 Objective To evaluate brain plasticity by resting-state fMRI (rs-fMRI), and to explore the potential neuroendocrine mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in improving post-stroke cognitive impairment (PSCI) in patients with low thyroid hormone (TH) level. **Methods** A total of 28 patients with PSCI with low TH level who received rehabilitation treatment in Shijiazhuang People's Hospital from August 2020 to December 2021 were randomly divided into rTMS group (n = 15) and control group (n = 13). Cognitive function was assessed by Montreal Cognitive Scale (MoCA) before and 4 weeks after rTMS, and serum levels of tri-iodothyronine (T_3), thyroxine (T_4) and thyroid stimulating hormone (TSH) were measured by double antibody sandwich method. rs-fMRI was used to calculate the fractional

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.11.004

基金项目:河北省“三三三人才工程”资助项目(项目编号:A202002023);河北省科学技术厅重点研发计划项目(项目编号:2037727D);河北省医学科学研究重点课题计划(项目编号:20201399)

作者单位:050030 河北省石家庄市人民医院康复医学科(梅浩男、马将、李红、陶晓琳、刘煜、李亚永),神经内科(史万英),健康管理中心(霍建星);063210 唐山,华北理工大学护理与康复学院 2018 级(张俊),2019 级(赵青青)

通讯作者:马将,Email:17603119315@163.com

amplitude of low-frequency fluctuation (fALFF) and observe the activated brain regions after stimulation. Pearson correlation analysis was used to obtain the distribution of synchronous changes of activated brain areas based on whole-brain functional connection strength of hypothalamus and serum TH level in 2 groups.

Results After 4 weeks of intervention, compared with control group, MoCA score ($F = 1163.054, P = 0.000$), and serum T_3 ($F = 1111.685, P = 0.000$), T_4 ($F = 847.333, P = 0.000$), TSH ($F = 251.316, P = 0.000$) in rTMS group was increased. In rTMS group, fALFF value increased mainly in posterior cerebellar lobe ($t = 4.699, P < 0.05$), middle frontal gyrus ($t = 4.356, P < 0.05$) and superior frontal gyrus ($t = 5.675, P < 0.05$), while fALFF value decreased in superior temporal gyrus ($t = -7.874, P < 0.05$) and middle temporal gyrus ($t = -5.776, P < 0.05$). The enhanced functional connectivity of the whole brain with bilateral hypothalamus as the region of interest (ROI) and the simultaneous increase of serum T_3 and TSH levels were mainly concentrated in the cerebellum, frontal lobe and parahippocampal gyrus. **Conclusions** rTMS can indirectly affect hypothalamic function through cerebral cortex, increase serum TH level and improve cognitive function in PSCI patients.

【Key words】 Stroke; Cognition disorders; Transcranial magnetic stimulation; Thyroid hormones; Neurological rehabilitation; Magnetic resonance imaging

This study was supported by "3, 3, 3 Talents Project" of Hebei (No. A202002023), Key Project of Science and Technology Department of Hebei (No. 20377727D), and Key Project of Medical Science Research in Hebei (No. 20201399).

Conflicts of interest: none declared

对脑卒中后认知障碍(PSCI)患者而言,及时恢复神经功能、提高代偿能力是康复的重要前提^[1]。脑血管病变(如动脉粥样硬化)、高龄、受教育程度低、反复发作或病程较长^[2]等均是脑卒中后认知障碍的重要危险因素,而与之相关的神经内分泌机制更是当前颇受关注的危险因素之一。多项研究业已证实,甲状腺功能与人类认知功能存在相关性,甲状腺激素水平越低,发生认知功能障碍的风险越高^[3-4],因此尝试通过调节甲状腺功能以改善认知功能即成为近年各项临床研究关注的焦点^[5-6]。但血清甲状腺激素水平降低与脑卒中后认知障碍是否存在同样的关联性,目前较少见诸文献报道且研究结论亦不尽一致。本研究以血清甲状腺激素水平降低但尚未达到甲状腺疾病诊断标准的脑卒中后认知障碍患者作为研究对象,观察重复经颅磁刺激(rTMS)治疗前后脑网络功能连接(FC)与血清甲状腺激素水平变化的关系,分析其神经内分泌机制,以辅助重复经颅磁刺激对不同认知域损害的卒中患者进行精准化、个体化康复治疗。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)脑卒中诊断依据《中国各类主要脑血管病诊断要点 2019》^[7],并经头部 CT 或 MRI 检查证实。(2)首次发病,病灶均位于单侧大脑半球。(3)病程 14 天至 6 个月,处于脑卒中恢复期且生

命体征平稳。(4)年龄为 45 ~ 75 岁。(5)受教育程度 ≥ 6 年。(6)存在认知功能障碍[恢复期蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分 < 26 分]。(7)血清甲状腺激素[包括三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)以及促甲状腺激素(TSH)]水平低于正常参考值(1.01 ~ 2.48 nmol/L、69.97 ~ 152.52 nmol/L 和 0.56 ~ 5.91 mU/L),但未达到甲状腺疾病诊断标准。(8)本研究经河北省石家庄市人民医院伦理委员会审核批准(审批号:2020034)。

2. 排除标准 (1)存在完全性失语、交流困难、痴呆或癫痫等疾病无法配合检查。(2)合并重度心、肺、肝、肾等重要脏器功能障碍。(3)存在重复经颅磁刺激、MRI 禁忌证(如幽闭恐惧症)或体内有金属植入物(如心脏起搏器、动脉瘤夹)。(4)MRI 扫描时头动幅度较大,影响后期数据准确性。(5)外伤或其他非血管性因素导致的认知功能障碍。(6)既往有甲状腺功能异常或认知功能受损病史。(7)酗酒或服用镇静药、抗抑郁药等改变皮质兴奋性药物。

3. 一般资料 根据上述纳入与排除标准,选择 2020 年 8 月至 2021 年 12 月在河北省石家庄市人民医院康复医学科行康复治疗且血清甲状腺激素水平低于正常参考值的 PSCI 患者共 28 例,男性 14 例,女性 14 例;年龄 45 ~ 75 岁,平均(58.96 ± 10.22)岁;受教育程度 6 ~ 16 年,平均(9.89 ± 3.28)年;病程为 14 天至 6 个月,平均(43.32 ± 1.09)d。其中,脑梗死 15 例(53.57%)、脑出血 13 例(46.43%);病灶位于左

侧 19 例 (67.86%)、右侧 9 例 (32.14%)。既往史包括高血压 (24 例次占 85.71%)、高脂血症 (10 例次占 35.71%) 和高血糖 (10 例次占 35.71%)。

二、研究方法

1. 重复经颅磁刺激 根据随机化原则, 28 例患者随机分配至常规康复训练联合重复经颅磁刺激组 (rTMS 组) 或常规康复训练并假刺激组 (对照组), 采用深圳英智科技有限公司生产的 M100-Uitimate 型经颅磁刺激仪, “8”字线圈进行干预; 选择背外侧前额皮质 (DLPFC) 为认知功能干预靶点。(1) rTMS 组: 于安静治疗室内, 按照国际脑电 10-20 系统将线圈中心置于 F3、F4 区域, 线圈位置与头皮表面相切, 刺激频率 1 Hz (1 次/s)、运动阈值 (MT) 为 90%, 刺激 20 s、间歇 3 s, 脉冲 1000 串, 共持续 20 min。(2) 对照组: 在相同时间内接受假刺激, 采用相同型号经颅磁刺激仪, 刺激参数设置相同, 而线圈位置与头皮表面相垂直, 使其置身于治疗环境, 但大脑不接受有效刺激。两组患者治疗频率均为 1 次/d、5 d/周, 共干预 4 周。

2. 认知功能评价 重复经颅磁刺激干预前和干预 4 周后, 采用 MoCA 量表 (北京版) 进行认知功能评价, 包含视空间与执行、命名、记忆、注意、语言、抽象、延迟回忆、抽象共 8 个不同认知域计 11 项检查, 总评分为 30 分, 评分越高、认知功能越佳。为校正受教育程度的影响, 高中及以下文化程度患者在最终评分基础上加 1 分, 总评分 < 26 分者为存在认知功能障碍。

3. 血清甲状腺激素检测 分别于重复经颅磁刺激干预前和干预 4 周后采集两组患者晨起空腹静脉血约 10 ml、促凝真空管室温静置 1 h 后分离血清 (离心半径 3000 r/min、离心 10 min), 按照不同组别分装、置 -70 °C 冰箱待测, 双抗体夹心法检测血清 T_3 (1.01 ~ 2.48 nmol/L)、 T_4 (69.97 ~ 152.52 nmol/L) 和 TSH (0.56 ~ 5.91 mU/L) 水平。

4. 静息态 fMRI 数据采集 所有患者均于采血、量表筛查以及重复经颅磁刺激干预前和干预 4 周后接受头部 fMRI 扫描, 设备为荷兰 Philips 公司生产的 Achieva 3.0T MRI 扫描仪, 由高年资影像科技师进行双盲检查。专业降噪耳塞使患者保持安静状态, 以减少机器噪音或其他外界干扰, 增加海绵垫防止头动产生无效扫描信号。(1) 静息态图像数据采集: 回波平面成像 (EPI) 序列, 重复时间 (TR) 2000 ms、回波时间 (TE) 30 ms, 翻转角 (FA) 78°, 扫描视野

(FOV) 为 240 mm × 240 mm, 矩阵为 64 × 64, 层厚为 4 mm、层间距 1 mm, 共扫描 35 层, 体素 2.40 mm × 2.40 mm × 2.40 mm。(2) 三维磁化准备快速梯度回波 (3D-MPRAGE) 序列数据采集: 采集高分辨率矢状位 T_1 WI 图像, 重复时间 2000 ms、回波时间 2.30 ms, 翻转角 80°, 扫描视野 225 mm × 240 mm, 层厚 1 mm、层间距 1 mm, 共扫描 32 层, 体素 1 mm × 1 mm × 1 mm。

5. 静息态 fMRI 数据处理 采用 SPM8 软件包 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) 于 Matlab2012b 平台对静息态 fMRI (rs-fMRI) 图像和数据进行后处理。(1) 激活脑区的差异性分析: 通过分数低频振幅 (fALFF) 对全脑体素进行一致性分析, 以 fALFF 值变化代表两组不同脑区神经元自发性电活动变化, 即脑激活程度的差异。通过相对于全频率范围 (0.01 ~ 0.25 Hz) 的低频振幅 (ALFF, 0.01 ~ 0.08 Hz), 以 dabi 软件 (<http://pan.baidu.com/s/1i41gMnN>) 于 Matlab2012b 平台计算 fALFF 值, 然后进行标准化 (均数法)。两组 fALFF 值的比较采用两独立样本的 *t* 检验, 最终获得重复经颅磁刺激干预 4 周后 fALFF 值的变化分布图, 统计阈值设定为 $P < 0.05$ 。(2) 激活脑区全脑功能连接强度与血清甲状腺激素水平的相关分析: 以左侧下丘脑 (定为 ROI1) 和右侧下丘脑 (定为 ROI2) 作为兴趣区 (ROI), 采用 dabi 软件计算基于 ROI1 (-4, -1, -13) 和 ROI2 (5, -1, -13) 兴趣区的 FC 值。首先, 采用基于体素的形态学分析 (VBM) 获得基于上述兴趣区的两组患者全脑功能连接差异情况, 然后进行其与血清甲状腺激素水平的相关分析, 激活脑区统计阈值为 $P < 0.05$, 体素激活 > 27 [8]。鉴于血清 T_3 的人体神经生物学效应大于 T_4 [9-10], 故本研究仅探讨血清 T_3 和 TSH 变化与全脑功能连接的相关性。

6. 统计分析方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示, 采用 Fisher 确切概率法。正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验, 呈正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用两独立样本的 *t* 检验或前后测量设计的方差分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本研究 rTMS 组 (15 例) 和对照组 (13 例) 患者性别、年龄、受教育程度、病程、脑卒中类型、病灶侧别、脑血管病危险因素比较, 差异均无统计学意义

表 1 rTMS 组与对照组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data between rTMS group and control group

观察指标	对照组 (n=13)	rTMS 组 (n=15)	t 值	P 值
性别(例)			—	1.000
男性	6/13	8/15		
女性	7/13	7/15		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	61.85 ± 8.75	56.47 ± 11.01	-1.415	0.169
受教育程度($\bar{x} \pm s$, 年)	9.85 ± 3.32	9.93 ± 3.35	0.069	0.946
病程($\bar{x} \pm s$, d)	43.31 ± 21.05	43.33 ± 21.86	0.003	0.998
脑卒中类型(例)			—	1.000
脑梗死	7/13	8/15		
脑出血	6/13	7/15		
病灶侧别(例)			—	0.435
左侧	10/13	9/15		
右侧	3/13	6/15		
脑血管病危险因素(例)				
高血压	11/13	13/15	—	1.000
高脂血症	4/13	6/15	—	0.705
高血糖	6/13	4/15	—	0.433

—, Fisher's exact probability, Fisher 确切概率法。rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation, 重复经颅磁刺激

(均 $P > 0.05$, 表 1), 资料均衡可比。

前后测量设计的方差分析结果显示, 重复经颅磁刺激干预 4 周后, 与对照组相比, rTMS 组患者 MoCA 评分增加, 血清 T_3 、 T_4 和 TSH 水平升高(均 $P = 0.000$; 表 2, 3), 提示重复经颅磁刺激可改善脑卒中患者认知功能并提高血清甲状腺激素水平。

重复经颅磁刺激干预前, 两组患者不同脑区的 fALFF 值变化无差异(图 1); 干预治疗 4 周后, 与对照组比较, rTMS 组患者小脑后叶、额中回及额上回等脑区 fALFF 值增加(均 $P < 0.05$), 而颞上回和颞中回 fALFF 值降低(均 $P < 0.05$; 图 2, 表 4), 提示经重复经颅磁刺激干预 4 周后, 患者小脑后叶和额中回激活程度较高、额上回和颞中回激活程度较低。

经 Pearson 相关分析获得两组患者激活脑区基于下丘脑的全脑功能连接强度与血清甲状腺激素水平同步变化分布图。基于 ROI1 的全脑功能连接分析显示, 重复经颅磁刺激干预 4 周后, 与对照组相比, rTMS 组右侧小脑后叶、左侧额上回、边缘系统、海马旁回、颞中回、扣带回、顶下小叶等激活脑区的全脑功能连接强度(FC 值)与血清 T_3 水平变化存在相关性(图 3); 而右侧小脑后叶、右侧前额叶上回、左侧额叶内侧回、丘脑、中央前回等激活脑区 FC 值

则与血清 TSH 水平变化存在相关性(图 4)。基于 ROI2 的全脑功能连接分析显示, 重复经颅磁刺激干预 4 周后, 与对照组相比, rTMS 组被激活的脑区包括右侧小脑、左侧颞叶、海马旁回、右侧枕中回、左侧额下回、左侧顶叶, 且其 FC 值与血清 T_3 水平变化存在相关性(图 5); 右侧小脑后叶、右侧枕中回、左侧边缘系统、左侧海马旁回、右侧额上回等激活脑区 FC 值则与血清 TSH 水平变化存在相关性(图 6)。结合上述结果, 可知与全脑功能连接增强且血清 T_3 和 TSH 水平同步升高存在相关性的脑区主要集中于小脑、颞叶及海马旁回。

讨 论

重复经颅磁刺激可直接作用于膜电位和离子通道, 使神经元静息电位发生改变, 从而调节皮质兴奋性, 发挥调控神经元活动的作用。该项技术通过调节脑神经传导信号, 增强突触间神经递质的表达传递, 调节大脑可塑性, 使脑网络重塑, 促进神经功能恢复, 是中枢神经系统调控较好的干预手段, 目前广泛应用于脑卒中患者的辅助康复治疗。动物实验结果显示, 脑卒中模型大鼠建模后即可出现血清甲状腺激素水平降低的现象, 而且 Morris 水迷宫实验和工作记忆时间延长, 补充甲状腺激素后其脑组织促甲状腺激素释放激素(TRH)分泌即逐渐恢复至正常水平, 认知功能测验成绩和时间亦有所提高^[11], 提示脑卒中后认知障碍与血清甲状腺激素水平有关。临床研究显示, 采用重复经颅磁刺激对低甲状腺激素水平的 PSCI 患者进行为期 4 周的干预后, 患者认知功能和血清甲状腺激素水平均有所提高^[12]。本研究通过为期 4 周的重复经颅磁刺激干预发现, 脑卒中患者不仅认知功能有所改善且血清甲状腺激素水平亦相应提高, 与上述研究结果相一致。但重复经颅磁刺激的刺激深度通常为 2~3 cm, 有效刺激深度主要作用于大脑皮质, 而非直接作用于皮质下区域, 而甲状腺激素的分泌是受下丘脑-垂体-甲状腺轴(HPT)的调节, 推测重复经颅磁刺激可能通过中枢神经系统调控以外的途径提高血清甲状腺激素水平, 从而改善患者认知功能^[12]。

无论脑卒中损伤区域大小, 均有可能导致全脑网络破坏, 然而既往基于认知功能测验量表的评估和解剖结构的观察难以反映脑功能损害程度^[13-14]。rs-fMRI 作为一种无创性检查方法, 通过分析血氧水平依赖(BOLD)信号获取大脑信息, 可以更直观、精

表 2 rTMS 组与对照组干预前后 MoCA 评分和血清甲状腺激素水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of MoCA score and serum TH level between rTMS group and control group before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	干预前	干预 4 周后	组别	例数	干预前	干预 4 周后
MoCA(评分)				T ₄ (nmol/L)			
对照组	13	12.54 ± 4.54	15.46 ± 4.07	对照组	13	124.92 ± 31.24	129.86 ± 30.12
rTMS 组	15	13.40 ± 3.60	19.20 ± 3.29	rTMS 组	15	115.92 ± 29.52	121.29 ± 23.04
T ₃ (nmol/L)				TSH(mU/L)			
对照组	13	0.95 ± 0.19	1.09 ± 0.21	对照组	13	1.74 ± 1.50	1.55 ± 0.54
rTMS 组	15	0.96 ± 0.19	1.29 ± 0.16	rTMS 组	15	1.78 ± 1.17	2.27 ± 1.15

MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation, 重复经颅磁刺激; T₃, tri-iodothyronine, 三碘甲状腺原氨酸; T₄, thyroxine, 甲状腺素; TSH, thyroid stimulating hormone, 促甲状腺激素

表 3 rTMS 组与对照组干预前后 MoCA 评分和血清甲状腺激素水平前后测量设计的方差分析表

Table 3. ANOVA for pretest-posttest measurement design of MoCA score and TH between rTMS group and control group

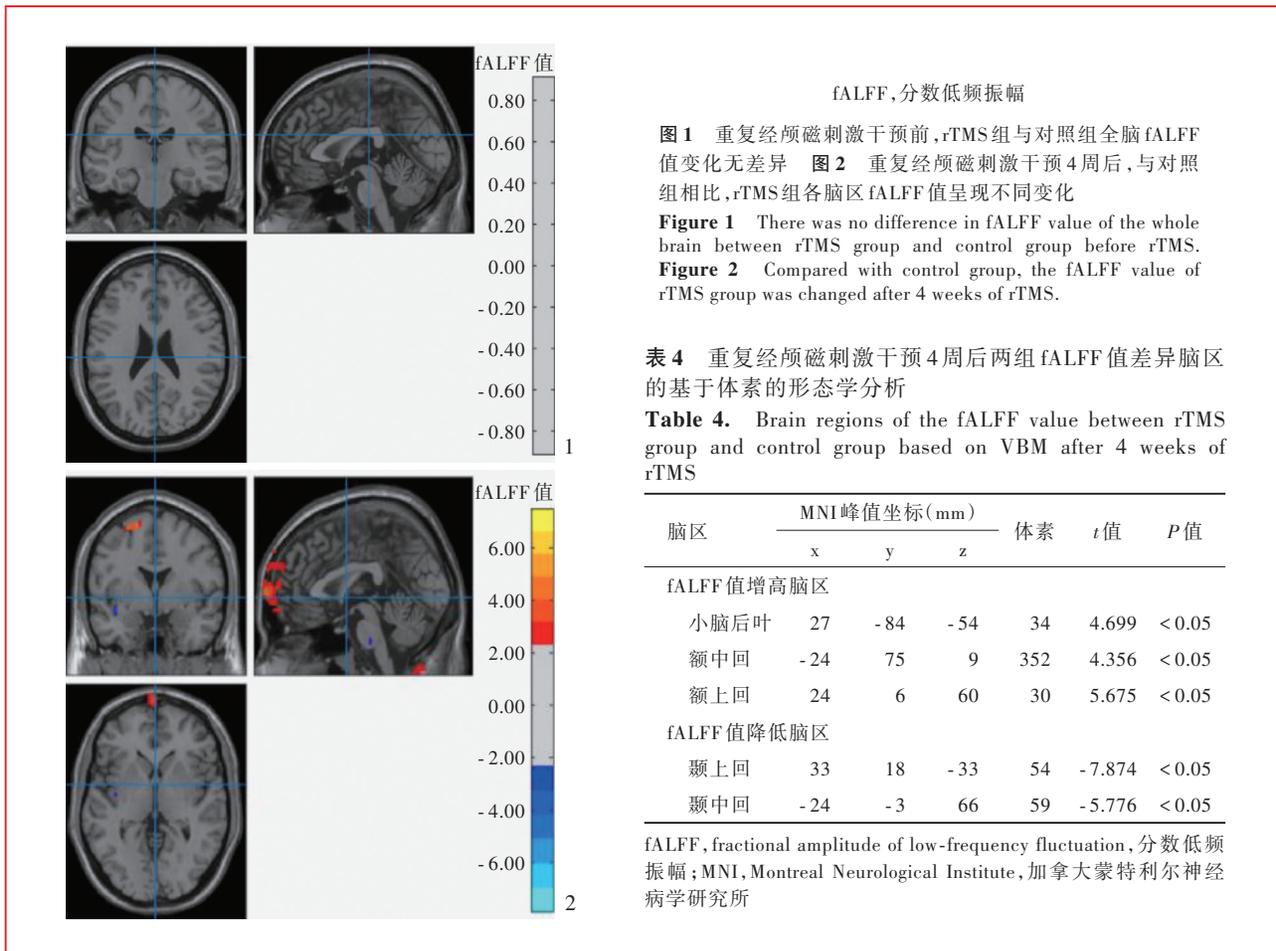
变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值	变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
MoCA						T ₄					
处理因素	11 850.480	1	11 850.480	1163.054	0.000	处理因素	788 879.200	1	788 879.200	847.333	0.000
测量时间	290.942	1	290.942	87.704	0.000	测量时间	925.868	1	925.868	1.023	0.332
处理 × 测量时间	1.558	1	1.558	0.516	0.486	处理 × 测量时间	421.345	1	421.345	0.430	0.524
组间误差	122.269	12	10.189			组间误差	11 172.170	12	931.041		
组内误差	484.808	12	40.401			组内误差	8 376.039	12	698.003		
T ₃						TSH					
处理因素	62.503	1	62.503	1111.685	0.000	处理因素	241.623	1	241.623	251.316	0.000
测量时间	1.067	1	1.067	45.643	0.000	测量时间	6.818	1	6.818	11.616	0.005
处理 × 测量时间	0.008	1	0.008	0.143	0.712	处理 × 测量时间	9.849	1	9.849	19.982	0.001
组间误差	0.675	12	0.056			组间误差	11.537	12	0.961		
组内误差	0.281	12	0.023			组内误差	7.044	12	0.587		

MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; T₃, tri-iodothyronine, 三碘甲状腺原氨酸; T₄, thyroxine, 甲状腺素; TSH, thyroid stimulating hormone, 促甲状腺激素

确地发现静息态脑网络功能连接变化,是近年认知功能评价常用的功能影像学研究方法。小脑后叶主要参与人体精细活动的调节,该区域受损除可导致肌张力增高、运动计划和控制协调能力障碍外,还可出现视空间与执行功能障碍、交流障碍和心理障碍^[15]。rs-fMRI 研究显示,急性小脑梗死后认知障碍患者 fALFF 值降低,所涉及的脑区包括扣带回、海马、小脑后叶和额叶^[16]。上述研究提示,小脑激活程度与认知功能存在相关性。本研究 rs-fMRI 分析结果显示,重复经颅磁刺激后 fALFF 值增高的脑区主要位于小脑后叶、额中回和额上回,说明重复经颅磁刺激干预后小脑后叶静息态自发性神经电活动提高,可使认知功能得到改善。此外,王晓等^[17]采用高频(5 Hz)重复经颅磁刺激治疗急性出血性卒中患者,所有患者左侧背外侧前额皮质

fALFF 值均增高。目前认为,通过重复经颅磁刺激干预后 fALFF 值增高明显的脑区主要位于脑默认网络(DMN),如后扣带回皮质、楔前叶、内侧前额皮质、顶下小叶及双侧颞叶皮质,且这些脑区 fALFF 值与 MoCA 评分呈正相关($r = 0.555, P < 0.01$)^[18],表明重复经颅磁刺激可增强脑默认网络活动,从而改善脑卒中患者认知功能。上述认知相关脑区的激活进一步验证,重复经颅磁刺激干预对认知功能改善有效,与本研究成果基本一致。

本研究以双侧下丘脑作为兴趣区,发现重复经颅磁刺激干预后,与全脑功能连接增强且与血清 T₃ 和 TSH 水平同步升高存在相关性的脑区主要集中在小脑、额叶及海马旁回。通常认为,小脑与大脑皮质之间存在复杂的突触纤维连接^[5],这也是小脑参与认知过程的前提。倪虹等^[6]认为,全脑功能连



接强度(FC 值)的变化进一步证实小脑在参与认知过程中的重要作用。结合本研究结果,提示重复经颅磁刺激干预后下丘脑与小脑之间的功能连接增强,并参与恢复期患者认知功能的改善和甲状腺激素水平的提高。额叶与学习记忆和决策控制有关,是大脑参与任务的核心脑区,且额叶血流量及代谢与甲状腺激素密切相关^[19-20]。通过基于兴趣区的脑功能连接分析方法探究甲状腺激素水平降低患者脑区功能连接的改变,可以发现此类患者激活降低的脑区主要集中在额叶^[21],与本研究结果相一致。海马旁回是海马向大脑皮质投射神经纤维的重要通路,同时海马旁回之前部和后部与视觉处理中枢和后扣带回共同负责记忆编码和提取,本研究 rTMS 组相较于对照组,重复经颅磁刺激干预 4 周后海马旁回激活并伴血清甲状腺激素水平升高,进一步说明该脑区与下丘脑之间的连接增强,调节甲状腺激素的分泌和释放。

Zikopoulos 和 Barbas^[22]利用恒河猴制备非人类灵长类动物模型,研究前额皮质与丘脑的关系以及相互作用,当双标记免疫荧光生物素示踪剂注入丘

脑腹前核时,通过免疫荧光技术于显微镜下可观察到前额皮质有示踪剂表达,同样,于前额皮质注入示踪剂后在丘脑也可发现其标志物的表达,提示前额皮质与丘脑之间存在神经元连接。有研究证实,额叶的投射神经元轴突与丘脑的大小突起存在联系,即前额叶与丘脑之间存在功能连接,而且前额叶-丘脑之间的功能连接对工作记忆及维持具有重要作用^[23]。结合本研究结果可以证实,重复经颅磁刺激对于背外侧前额皮质的干预能够改变脑网络功能连接,而以双侧下丘脑为兴趣区的分析发现,重复经颅磁刺激干预后下丘脑与多个脑区之间的功能连接增强,且可见血清甲状腺激素水平同步升高,说明重复经颅磁刺激可以通过大脑皮质对下丘脑进行间接调节;磁刺激使大脑神经元发生去极化,使局部脑组织兴奋性增强、脑血流量增加、代谢水平提高,并促进大脑皮质与下丘脑之间的信号传导,通过下丘脑作用于 HPT 轴,进而促进甲状腺激素的分泌和释放,使血清甲状腺激素水平提高。此外,重复经颅磁刺激并非仅对刺激局部组织产生作用,其亦可通过复杂的脑网络功能连接而改善其他

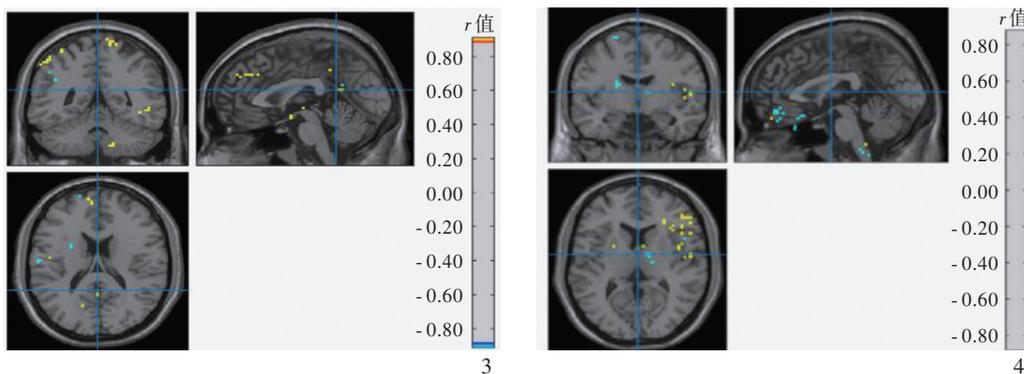


图 3 重复经颅磁刺激干预 4 周后,基于 ROI1 的全脑功能连接与血清 T₃ 水平变化具有相关性的激活脑区分别为右侧小脑后叶、左侧额上回、边缘系统、海马旁回、颞中回、扣带回、顶下小叶(黄色区域所示) **图 4** 重复经颅磁刺激干预 4 周后,基于 ROI1 的全脑功能连接与血清 TSH 水平变化具有相关性的激活脑区包括右侧小脑后叶、右侧额叶上回、左侧额叶内侧回、丘脑和中央前回(黄色区域所示)

Figure 3 After 4 weeks of rTMS, the active brain regions associated with ROI1-based global functional connectivity and serum T₃ changes were right posterior cerebellar lobe, left superior frontal gyrus, limbic lobe, parahippocampal gyrus, middle temporal gyrus, cingulate gyrus and inferior parietal lobule (yellow areas indicate). **Figure 4** After 4 weeks of rTMS, the active brain regions associated with ROI1-based global functional connectivity and serum TSH changes were right superior prefrontal gyrus, left medial frontal gyrus, thalamus and anterior central gyrus (yellow areas indicate).

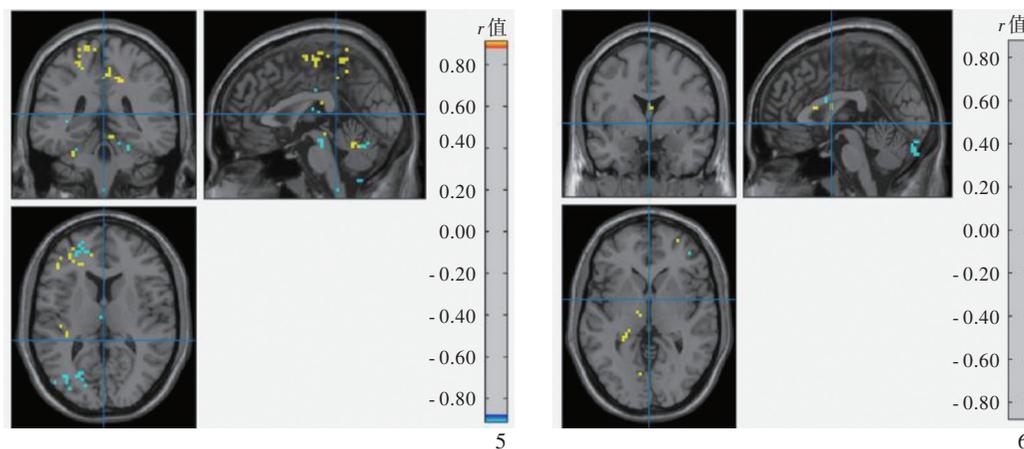


图 5 重复经颅磁刺激干预 4 周后,基于 ROI2 的全脑功能连接与血清 T₃ 水平变化具有相关性的激活脑区包括右侧小脑、左侧颞叶、海马旁回、右侧枕中回、左侧额下回、左侧顶叶(黄色区域所示) **图 6** 重复经颅磁刺激干预 4 周后,基于 ROI2 的全脑功能连接与血清 TSH 水平变化具有相关性的激活脑区包括右侧小脑后叶、右侧枕中回、左侧边缘系统、左侧海马旁回、右侧额上回(黄色区域所示)

Figure 5 After 4 weeks of rTMS, the active brain regions associated with ROI2 -based global functional connectivity and serum T₃ changes were right cerebellum, left temporal lobe, parahippocampal gyrus, right middle occipital gyrus, left inferior frontal gyrus, and left parietal lobe (yellow areas indicate). **Figure 6** After 4 weeks of rTMS, the active brain regions associated with ROI2-based global functional connectivity and serum TSH changes were right posterior cerebellar lobe, right middle occipital gyrus, left marginal lobe, left parahippocampal gyrus and right superior frontal gyrus (yellow areas indicate).

脑区功能。

本研究在重复经颅磁刺激干预后以双侧下丘脑为兴趣区观察全脑功能连接强度变化,并对其与血清甲状腺激素之间的相关性进行分析,是对PSCI相关研究的一种补充。本研究发现,重复经颅磁刺激可通过刺激大脑皮质而对下丘脑产生调节作用,进而激活HPT轴,提高低甲状腺激素水平PSCI患者循环血中甲状腺激素水平,继而改善认知功能;且

重复经颅磁刺激并非仅通过刺激靶点与下丘脑产生联系,很可能是通过长距离或短距离激活^[24]其他相关脑区对下丘脑产生作用。

利益冲突 无

参 考 文 献

[1] Vascular Cognitive Impairment Branch, Chinese Stroke Society. Expert consensus on the management of cognitive impairment after stroke 2021[J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2021, 16:376-

- 389.[中国卒中学会血管性认知障碍分会.卒中后认知障碍管理专家共识2021[J].中国卒中杂志,2021,16:376-389.]
- [2] Luo BY, Liu P, Liu XY. Vascular cognitive impairment [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2021, 54:267-271.[罗本燕,刘萍,刘晓燕.血管性认知障碍[J].中华神经科杂志,2021,54:267-271.]
- [3] Yin M, Liu Y, Zhang L, Zheng H, Peng L, Ai Y, Luo J, Hu X. Effects of rTMS treatment on cognitive impairment and resting-state brain activity in stroke patients: a randomized clinical trial [J]. Front Neural Circuits, 2020, 14:563777.
- [4] Li H, Ma J, Shi WY, Tao XL, Zhang J, Mei HN, Yang L, Guo ZR. Correlation between thyroid hormones level and cognitive function in convalescent stroke patients[J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2021, 16:482-486.[李红,马将,史万英,陶晓琳,张俊,梅浩男,杨磊,郭争荣.卒中恢复期甲状腺激素水平与认知功能的相关性研究[J].中国卒中杂志,2021,16:482-486.]
- [5] Adamaszek M, D'Agata F, Ferrucci R, Habas C, Keulen S, Kirkby KC, Leggio M, Mariën P, Molinari M, Moulton E, Orsi L, Van Overwalle F, Papadelis C, Priori A, Sacchetti B, Schutter DJ, Styliadis C, Verhoeven J. Consensus paper: cerebellum and emotion[J]. Cerebellum, 2017, 16:552-576.
- [6] Ni H, Jia XQ, Li H, Li KC. Altered functional connectivity of cerebellum in mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study[J]. Anhui Yi Xue, 2019, 40:374-380.[倪虹,贾秀琴,李晖,李坤成.轻度认知障碍小脑静息态功能连接的变化及相关因素分析[J].安徽医学,2019,40:374-380.]
- [7] Neurology Branch, Chinese Medical Association; Cerebral Vascular Disease Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Diagnostic criteria of cerebrovascular diseases in China (version 2019)[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2019, 52:710-715.[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.中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J].中华神经科杂志,2019,52:710-715.]
- [8] Ru N, Yao MR, Bai XP, Wang YM. Application of brain magnetic resonance combined with resting state fMRI in the cognitive impairment of stroke patients[J]. Ying Xiang Ke Xue Yu Guang Hua Xue, 2022, 40:188-191.[汝宁,姚明仁,白新苹,王幼萌.脑部磁共振结合静息态fMRI方法在卒中患者认知障碍中的应用[J].影像科学与光化学,2022,40:188-191.]
- [9] Jiang X, Xing H, Wu J, Du R, Liu H, Chen J, Wang J, Wang C, Wu Y. Prognostic value of thyroid hormones in acute ischemic stroke: a meta analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7:16256.
- [10] Wang Y, Zhou S, Bao J, Pan S, Zhang X. Low T₃ levels as a predictor marker predict the prognosis of patients with acute ischemic stroke[J]. Int J Neurosci, 2017, 127:559-566.
- [11] Wang Q, Li YJ. Relationship between cognitive dysfunction and thyroid hormone and its receptor in chronic ischemic rats [J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2006, 39:132.[王群,李永军.慢性缺血性大鼠认知功能障碍与甲状腺激素及其受体的关系[J].中华神经科杂志,2006,39:132.]
- [12] Ma J, Li H, Zhang J, Zhao QQ, Shi WY, Huang LP, Lü SY, Zhou S. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training on the thyroid hormone levels and cognitive function in patients with cognitive impairment after cerebral stroke [J]. Hebei Yi Yao, 2021, 43:2436-2441.[马将,李红,张俊,赵青青,史万英,黄力平,吕士英,周帅.低频重复经颅磁刺激联合认知训练对脑卒中后认知障碍患者甲状腺激素水平及认知功能的影响[J].河北医药,2021,43:2436-2441.]
- [13] Eyler LT, Elman JA, Hatton SN, Gough S, Mischel AK, Hagler DJ, Franz CE, Docherty A, Fennema NC, Gillespie N, Gustavson D, Lyons MJ, Neale MC, Panizzon MS, Dale AM, Kremen WS. Resting state abnormalities of the default mode network in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 70:107-120.
- [14] Guo JY, Zhao YR, Min GW, Xu F, Li Y. Effects of cognitive training on topological attributes of brain networks in patients with cognitive impairment[J]. Shen Jing Sun Shang Yu Gong Neng Chong Jian, 2022, 17:391-395.[郭晋瑜,赵娅蓉,闵国文,许斐,李阳.认知训练对认知障碍患者脑网络拓扑属性影响的研究进展[J].神经损伤与功能重建,2022,17:391-395.]
- [15] Liu Q, Chen Y, Liu C, Zhang YM. Advances in clinical and imaging research of cognitive dysfunction in patients with cerebellar stroke[J]. Zhongguo Zu Zhong Za Zhi, 2021, 16:298-302.[刘琪,陈宇,刘畅,张玉梅.小脑卒中患者认知域受损特点及影像学研究进展[J].中国卒中杂志,2021,16:298-302.]
- [16] Fan L, Hu J, Ma W, Wang D, Yao Q, Shi J. Altered baseline activity and connectivity associated with cognitive impairment following acute cerebellar infarction: a resting-state fMRI study [J]. Neurosci Lett, 2019, 692:199-203.
- [17] Wang X, Liu JL, Wang D. Resting state fMRI study on therapeutic effect of rTMS for cognitive dysfunction in patients with hemorrhagic stroke[J]. Zhongguo Kang Fu, 2021, 36:451-455.[王晓,刘金岭,王栋.高频rTMS对出血性脑卒中患者认知功能障碍疗效的rs-fMRI研究[J].中国康复,2021,36:451-455.]
- [18] Luo H. Repeated transcranial magnetic stimulation for cognitive dysfunction in patients with hemorrhagic stroke: an fMRI study [D]. Luzhou: Southwest Medical University, 2018.[罗红.重复经颅磁刺激治疗出血性脑卒中患者认知功能障碍的观察及其机制的fMRI研究[D].泸州:西南医科大学,2018.]
- [19] Lass P, Slawek J, Derejko M, Rubello D. Neurological and psychiatric disorders in thyroid dysfunctions: the role of nuclear medicine: SPECT and PET imaging [J]. Minerva Endocrinol, 2008, 33:75-84.
- [20] Yang XR, Li SJ, Wu P, Wu ZF, Wei H, Liu HY, Guo XS, Yu F, Qin ZX, Cheng PL. Reversible brain glucose metabolism changes in related cerebral regions following iodine treatment in hyperthyroidism with mood disorder[J]. J Nucl Med, 2014, 55: 1121.
- [21] Yang N. A fMRI study of alterations of rest brain network in patients with hypothyroidism [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2017.[杨楠.甲状腺激素减低患者静息态脑网络的fMRI研究[D].天津:天津医科大学,2017.]
- [22] Zikopoulos B, Barbas H. Parallel driving and modulatory pathways link the prefrontal cortex and thalamus[J]. PLoS One, 2007, 2:e848.
- [23] Bolkan SS, Stujenske JM, Parnaudeau S, Spellman TJ, Rauffenbart C, Abbas AI, Harris AZ, Gordon JA, Kellendonk C. Thalamic projections sustain prefrontal activity during working memory maintenance[J]. Nat Neurosci, 2017, 20:987-996.
- [24] Guan Y, Zhu LW, Wang F, Cao DN, Li XL, Tang Q. Different rs-fMRI data processing methods in the study of vascular cognitive impairment[J]. Kang Fu Xue Bao, 2019, 29:70-74.[关莹,朱路文,王丰,曹丹娜,李晓陵,唐强.不同rs-fMRI数据处理方法在血管性认知障碍中的应用[J].康复学报,2019,29:70-74.]

(收稿日期:2022-11-22)

(本文编辑:袁云)