

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.27.020

文章编号: 1005-8982(2017)27-0105-05

## 小脑顶核电刺激对脑微出血患者认知功能的影响

魏佳军, 曾非

(武汉大学人民医院 神经内科, 湖北 武汉 430060)

**摘要:目的** 观察小脑顶核电刺激(FNS)对脑微出血(CMB)患者认知功能的影响。**方法** 35例 CMB 患者随机分为观察组及对照组。两组都给予内科常规药物治疗,观察组还接受 FNS 治疗。采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)于治疗前、治疗 15 d 后对两组患者进行认知功能测评,并用 MRI 磁敏感加权成像对 CMB 病灶进行检查。**结果** ①FNS 治疗后与治疗前观察组 CMB 病灶数目的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组治疗后 CMB 病灶数目与对照组治疗后的数目比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );②药物治疗前、后对照组 MoCA 8 个分项认知功能评分及总评分的比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。观察组 FNS 治疗后 MoCA 8 个分项认知功能评分及总评分比治疗前的评分有提高( $P<0.05$ )。观察组治疗后 MoCA 8 个分项认知功能评分及总评分比对照组治疗后的评分有提高( $P<0.05$ )。**结论** FNS 可改善 CMB 患者的认知功能,且安全,其有可能为 CMB 认知功能障碍患者提供 1 种辅助治疗手段。

**关键词:** 顶核电刺激;脑微出血;磁敏感加权成像

**中图分类号:** R741.05

**文献标识码:** A

## Effect of cerebellar fastigial nucleus stimulation on cognitive function of patients with cerebral microbleeds

Jia-jun Wei, Fei Zeng

(Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University,  
Wuhan, Hubei 430060, China)

**Abstract: Objective** To observe the effect of cerebellar fastigial nucleus stimulation (FNS) on the cognitive function of patients with cerebral microbleeds (CMB). **Methods** A total of 35 CMB cases were randomly divided into observation group and control group. All the patients were given routine medical treatment, and the observation group was further treated with FNS. Montreal cognitive assessment (MoCA) scale was used to evaluate cognitive function of all the patients before and after 15 days' treatment, and MRI susceptibility-weighted imaging was used to detect CMB lesions. **Results** Before and after FNS treatment, there was no significant difference in the amount of CMB lesions in the observation group ( $P>0.05$ ). After the treatment, there was no significant difference in the amount of CMB lesions between the observation group and the control group ( $P>0.05$ ); there were no significant differences in the scores of 8 cognitive sub-items in MoCA scale and the total score in the control group before and after medical treatment ( $P>0.05$ ). The scores of 8 cognitive sub-items in MoCA scale and the total score in the observation group after FNS treatment were significantly higher than those before FNS treatment ( $P<0.05$ ). Meanwhile, the scores of 8 cognitive sub-items in MoCA scale and the total score in the observation group after the treatment were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** FNS can improve the cognitive function in patients with CMB as a safe treatment, which may provide an auxiliary one for patients with CMB cognitive impairment.

**Keywords:** fastigial nucleus stimulation; cerebral microbleeds; susceptibility-weighted imaging

收稿日期: 2017-05-15

[通信作者] 曾非, E-mail: [fwf197923@163.com](mailto:fwf197923@163.com)

脑微出血(cerebral microbleeds, CMB)是指脑微血管脂质透明变性或淀粉样变导致以血液渗漏、含铁血黄素沉积为主要特征的 1 种亚临床损害<sup>[1]</sup>。流行病学调查报告既往否认脑血管病史的老年人 CMB 发生率为 5%~6%,而脑梗死及脑出血患者 CMB 的发生率分别为 35%和 60%<sup>[2-3]</sup>。CMB 是血管性痴呆重要的危险因素之一,高达 84.9%血管性痴呆患者存在 CMB<sup>[4]</sup>,故临床医师应高度重视 CMB 导致认知功能障碍的问题。目前,临床上药物治疗 CMB 引起的认知功能障碍并不理想,本实验国内外首次尝试用小脑顶核电刺激(fastigial nucleus stimulation, FNS)治疗 CMB,观察其是否对认知功能有改善作用,以期寻找 1 种非药物性治疗其认知功能障碍的辅助方法。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月-2017 年 4 月武汉大学人民医院神经内科住院 CMB 患者 35 例。所有患者 36 排头 CT 未发现高密度出血灶,而经头 MRI 磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)检查确诊为 CMB。CMB 纳入标准: MRI T<sub>1</sub> 及 T<sub>2</sub> Flair 序列无高信号,而 SWI 显示直径 >5 mm 圆形或类圆形均匀低信号病灶,病灶周边无水肿带<sup>[4]</sup>。排除标准: ①脑组织钙化或脑血管流空影而影响 CMB 诊断; ②脑占位性病变; ③脑血管畸形; ④脑外伤; ⑤精神分裂症或听及视力疾患而影响神经心理学测试; ⑥幽闭症或颅脑心脏等体内金属植入而不适合 MRI 检查者; ⑦合并严重心肝肾肺等脏器疾患。其中,男性 19 例,女性 16 例;年龄(52~72)岁,平均(62.4±8.3)岁;受教育年限 15~5 年,平均(10.2±3.5)年。患者随机分入观察组(18 例)及对照组(17 例)。两组患者性别、年龄、基础疾患、受教育年限等基线资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有患者自愿参加实验并签署知情同意书知情同意,本研究通过武汉大学人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 FNS 治疗** 每组患者均给予相同内科常规药物治疗(如处理高血压、糖尿病等基础疾病及脑蛋白水解物护脑治疗等),观察组还接受 FNS 治疗。于患者的双耳后乳突处贴置(CVFT-010M 型)脑电仿生电刺激仪(上海仁和有限公司)电极对小脑顶核行电刺激治疗,选择 M3 工作模式,设置参数:电流 1 mA、

强度(无量纲数)60~90 及频率(无量纲数)120~180。每天治疗 1 次,每次通电 30 min,连续治疗 15 d。

**1.2.2 认知功能测试** 在 FNS 治疗开始前及治疗 15 d 后由 1 位神经心理专业医师采用蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)对两组患者进行综合认知功能测试。该量表包含执行功能、记忆、语言、计算、命名、注意、定向及抽象概括 8 个方面能力的评估。为消除因文化程度不同而可能出现评分偏差,对受教育年限 <12 年者,其 MoCA 评分加 1 分。

**1.2.3 MRI 检查** 在 FNS 治疗前进行 GE 3.0T MRI 检查。检查序列包括 T<sub>1</sub>、T<sub>2</sub> Flair 及 SWI。SWI 扫描参数为:重复时间 29 ms、回波时间 21 ms、翻转角 10°、视野 240 mm×170 mm、矩阵 320×218、激励 1 次、层厚 1.5 mm、层数 92 个。原始数据传至 MRI 后台工作站后,由 1 位有经验的 MRI 专业医师采用后处理软件处理后获得 SWI 图像。对每位患者全脑 CMB 病灶进行计数。在治疗 15 d 后再对两组患者进行头颅 SWI 复查,并重新对 CMB 病灶进行计数。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}±s$ )表示,服从正态分布并用 Levene 检验方差是否齐性。各组治疗前、后的组内比较采用配对  $t$  检验。两组间的比较,如方差齐则采用两独立样本  $t$  检验,如方差不齐则采用校正  $t$  检验, $P<0.05$  差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 治疗前后两组患者 CMB 病灶数目的比较

治疗前两组患者 CMB 病灶数目的组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。内科药物治疗前后对照组 CMB 病灶数目的组内比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。FNS 治疗后与治疗前观察组 CMB 病灶数目的组内比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),且观察组治疗后 CMB 病灶数目与对照组治疗后的数目比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),该数据说明 FNS 治疗并不会新增加患者 CMB 病灶数目,其治疗安全。见表 1。

### 2.2 两组患者治疗前后认知功能评分的比较

两组 CMB 患者治疗前的 MoCA 8 个分项认知功能评分及总评分的比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),说明两组患者在治疗前不存在显著认知功能差异,具有可比性。内科常规药物治疗前后对照组 MoCA

表 1 两组患者治疗前后 CMB 病灶数目的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	CMB 病灶数 / 个	组别	CMB 病灶数 / 个
观察组( $n=18$ )		$P_1$ 值	0.637
治疗前	16.6 ± 3.5	$t_2$ 值	0.185
治疗后	16.4 ± 2.9	$P_2$ 值	0.821
对照组( $n=17$ )		$t_3$ 值	-0.174
治疗前	16.1 ± 3.0	$P_3$ 值	0.833
治疗后	16.3 ± 3.3	$t_4$ 值	0.096
$t_1$ 值	0.453	$P_4$ 值	0.927

注:  $t_1$ 、 $P_1$ : 两组治疗前的比较;  $t_2$ 、 $P_2$ : 对照组内科药物治疗前后的比较;  $t_3$ 、 $P_3$ : 观察组 FNS 治疗前后的比较;  $t_4$ 、 $P_4$ : 两组治疗后的比较

8 个分项认知功能评分及总评分的组内比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 说明该内科常规药物治疗不能改善患者的认知功能。观察组 FNS 治疗后 MoCA 8 个分项认知功能评分及总评分较治疗前的评分有

提高( $P<0.05$ ); 且观察组治疗后 MoCA 8 个分项认知功能评分及总评分较对照组治疗后的评分均有提高( $P<0.05$ ), 该数据说明 FNS 能改善 CMB 患者的认知功能。见表 2。

表 2 两组 CMB 患者治疗前后认知功能评分的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	执行功能	记忆	语言	命名	计算	注意	定向	抽象概括	总分
观察组( $n=18$ )									
治疗前	1.8 ± 0.5	1.4 ± 0.4	1.7 ± 0.4	2.0 ± 0.2	1.8 ± 0.2	2.0 ± 0.4	3.7 ± 0.7	0.7 ± 0.2	15.3 ± 0.4
治疗后	2.6 ± 0.3	2.1 ± 0.3	2.7 ± 0.4	2.6 ± 0.3	2.6 ± 0.5	2.8 ± 0.4	4.9 ± 0.4	1.2 ± 0.3	21.4 ± 0.4
对照组( $n=17$ )									
治疗前	1.7 ± 0.5	1.4 ± 0.5	1.8 ± 0.5	1.9 ± 0.3	1.8 ± 0.3	2.1 ± 0.3	3.5 ± 0.6	0.7 ± 0.1	15.1 ± 0.4
治疗后	1.9 ± 0.4	1.5 ± 0.4	1.9 ± 0.5	2.0 ± 0.3	1.9 ± 0.2	2.1 ± 0.4	3.7 ± 0.8	0.8 ± 0.2	15.3 ± 0.5
$t_1$ 值	0.591	0.000	-0.655	1.167	0.000	-0.833	0.905	0.000	1.478
$P_1$ 值	0.552	1.000	0.516	0.323	1.000	0.411	0.389	1.000	0.162
$t_2$ 值	1.288	0.644	0.583	1.949	1.1435	0.000	0.825	1.844	1.288
$P_2$ 值	0.213	0.522	0.602	0.054	0.232	1.000	0.421	0.058	0.213
$t_3$ 值	5.822	5.940	7.500	7.060	6.304	6.000	6.316	5.884	45.750
$P_3$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
$t_4$ 值	5.879	5.039	5.242	5.914	5.377	5.174	5.663	4.611	39.969
$P_4$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:  $t_1$ 、 $P_1$ : 两组治疗前的比较;  $t_2$ 、 $P_2$ : 对照组内科药物治疗前后的比较;  $t_3$ 、 $P_3$ : 观察组 FNS 治疗前后的比较;  $t_4$ 、 $P_4$ : 两组治疗后的比较

### 3 讨论

小脑顶核是重要的调节脑血流的神经中枢, FNS 通过生物仿生电流刺激小脑顶核可使脑血流增加, 特别是大脑皮层的血流可增加 3 倍<sup>[5-6]</sup>。已有研究表明, FNS 可增加急性脑梗死缺血半暗带区的血流量, 减轻半暗带区神经元的损伤, 缩小梗死区域面积, 并可促进梗死后瘫痪肢体运动功能的康复<sup>[7-8]</sup>, 因此已成为 1 种非药物性治疗脑梗死的辅助手段之一。目前研究还发现, FNS 可能对偏头痛、血管性痴

呆等亦有治疗作用<sup>[9]</sup>。由于 FNS 具有扩张脑动脉、改善脑循环的作用, 其一般被认为禁忌用于急性脑出血。但最近几年已有关于 FNS 治疗脑出血的报道。预刺激小脑顶核能促进脑出血大鼠血肿周边缺血半暗带区应激保护蛋白 HSP70 的表达, 而抑制核转录因子 NF- $\kappa$ B 的表达以减少神经元炎症损害而促使神经功能恢复<sup>[10]</sup>。康进等<sup>[11]</sup>报道, FNS 可提高脑出血术后 2 周患者 Fugl-Meyer 运动功能评定量表和 Barthel Index 日常生活力量表的评分。李国艳

等<sup>[12]</sup>将 FNS 用于治疗高血压性脑出血后 1 周的 28 例患者,发现 FNS 有利于血肿的吸收,改善脑出血的预后,而未发生如血肿扩大等不良事件。研究结果提示,在脑出血 1~2 周后使用 FNS 治疗患者可能获益,且似乎比较安全。目前,国内外尚未见关于 FNS 治疗 CMB 的报道。首次进行 FNS 治疗 CMB,发现患者 CMB 病灶数目与治疗前及常规药物治疗后的比较均无显著增加,亦未发生不良事件,这提示 FNS 治疗 CMB 可能是安全的。当然,这种安全性还可能与本实验在选择病例时排除 CT 已发现高密度出血灶的患者而选择仅由 SWI 诊断出的 CMB 病例有关。

临床上,CMB 属脑实质 1 种亚临床损害,因一般不会产生严重或典型局灶性神经缺损体征而常常被忽视。随着高场强 MRI 技术尤其是 SWI 的出现,越来越多的 CMB 患者被诊断出来。多项研究发现,CMB 与认知功能障碍显著性相关,其被认为是导致血管性认知功能障碍的生物学标志<sup>[13-15]</sup>。与健康者比较,CMB 患者的执行能力、定向力、抽象能力、命名、注意力、语言、记忆力及计算力均下降<sup>[16]</sup>。CMB 在各脑区均可发生,在皮质及皮质下、基底节和丘脑相对多见<sup>[17]</sup>。不同部位的 CMB 可引起不同的认知功能损害。WERRING 等<sup>[14]</sup>研究发现,额叶和基底节 CMB 与患者执行障碍及注意障碍相关,丘脑 CMB 可影响患者对外界距离的感知及定向能力,而颞叶 CMB 可出现记忆、语言及命名障碍等。CMB 引起认知功能障碍的可能机制为:①CMB 患者脑内微小动脉脂质透明样变性,血液血管外渗漏,血管周围含铁血黄素沉积使局部脑组织退化,影响认知功能相关区域递质的运输。NARDONE 等<sup>[18]</sup>研究发现,CMB 可影响胆碱能神经元而导致注意力和计算力下降。发生在额叶和基底节的 CMB 影响与认知有关的去甲肾上腺素和 5-羟色胺的传递而导致执行功能障碍<sup>[14]</sup>;②CMB 可直接破坏皮质-皮质下白质纤维传导束,导致神经网络破坏,如累及额-顶神经网络则执行功能受损<sup>[19]</sup>;③CMB 可能引起邻近脑组织功能紊乱,干扰脑神经元正常认知功能相关的生物电活动<sup>[20]</sup>;④CMB 可引起动脉痉挛导致局灶性低灌注而参与认知功能障碍过程<sup>[20-21]</sup>。

本研究显示,一般内科药物治疗前后 CMB 患者认知功能评分的比较差异无统计学意义,说明该内科常规药物如脑蛋白水解物不能促进患者认知功能障碍的康复。而 FNS 治疗后 CMB 患者认知功能评分

比其治疗前及药物治疗后的评分均有提高,这提示 FNS 能有效改善 CMB 患者的认知功能。另外,通过 SWI 笔者观察到 FNS 治疗后的 CMB 病灶数与其治疗前及药物治疗后的病灶数差异无统计学意义,这可解释是 CMB 病灶处强顺磁性的含铁血黄素在 SWI 上残留“长久的物理性痕迹”的结果,虽然 FNS 治疗难以消除这个“物理性痕迹”,但不能否认其可改善患者的认知功能。FNS 治疗改善 CMB 患者认知功能的可能机制为:①通过下调 NF- $\kappa$ B 的表达及同时上调 HSP70 的表达以抑制 CMB 病灶的炎症反应,减轻病灶周边的炎症浸润损害;②电刺激后可能增加乙酰胆碱能神经递质的释放<sup>[22]</sup>;③FNS 使神经元 cAMP 反应区结合蛋白磷酸化程度增加,上调脑源性神经营养因子的表达,减轻神经元损伤,并促使神经轴突再生<sup>[23]</sup>;④FNS 激活机体“条件性中枢神经源性保护机制”,改善因动脉痉挛后脑局灶性低灌注而导致的认知损害<sup>[24]</sup>。

综上所述,经 FNS 治疗后 CMB 患者认知功能得到改善,且比较安全,其有可能为 CMB 认知功能障碍患者提供 1 种辅助的非药物治疗手段,具有一定的临床实践价值。当然,由于实验涉及的病例偏少且为单中心研究,还需要大样本多中性研究以进一步评估 FNS 治疗 CMB 认知功能障碍的安全性及有效性。

#### 参 考 文 献:

- [1] BOKURA H, YAMAGUCHI S. Diagnosis and treatment of brain microbleeds[J]. Brain Nerve, 2013, 65(7): 825-830.
- [2] CORDONNIER C, AL-SHAHI SALMAN R, WARDLAW J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting [J]. Brain, 2007, 130(Pt 8): 1988-2003.
- [3] SEO S W, HWA LEE B, KIM E J, et al. Clinical significance of microbleeds in subcortical vascular dementia[J]. Stroke, 2007, 38(6): 1949-1951.
- [4] GREEBERG S M, VERNOOIJ M W, CORDONNIER C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2): 165-174.
- [5] NAKAI M, IADECOLA C, RUGGIERO D A, et al. Electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus increases cerebral cortical blood flow without change in local metabolism: evidence for an intrinsic system in brain for primary vasodilation [J]. Brain Res, 1983, 260(1): 35-49.
- [6] 齐力,董为伟.电刺激小脑顶核改善缺血性脑损伤的研究进展[J].国外医学脑血管疾病分册,1996,4(1): 33-35.
- [7] 阿力木江,张润峰,胡大一.小脑顶核刺激脑保护机制研究进展[J].

- 中国康复理论与实践, 2007, 13(8): 718-720.
- [8] MACHADO A G, BAKER K B, SCHUSTER D, et al. Chronic electrical stimulation of the contralesional lateral cerebellar nucleus enhances recovery of motor function after cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Res*, 2009, 1280: 107-116.
- [9] 朱建忠. 小脑顶核电刺激治疗血管性痴呆认知功能障碍疗效观察[J]. *当代医学*, 2012, 18(22): 100-101.
- [10] 曾锦旗, 余刚, 董为伟. 预刺激小脑顶核对脑出血缺血半暗带 HSP70 表达的影响[J]. *重庆医学*, 2002, 31(5): 394-396.
- [11] 康进, 陈燕. 脑电仿生电刺激仪治疗高血压脑出血恢复期 40 例临床观察[J]. *四川医学*, 2011, 32(6): 882-883.
- [12] 李国艳, 徐忠祥, 于娜, 等. 小脑顶核电刺激治疗高血压性脑出血 28 例[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(9): 1592-1593.
- [13] CORDONNIER C, van DER FLIER W M, SLUIMER J D, et al. Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting[J]. *Neurology*, 2006, 66(9): 1356-1360.
- [14] WERRING D J, FRAZER D W, COWARD L J, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2\*-weighted gradient-echo MRI[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt10): 2265-2275.
- [15] 杨昉, 陈光辉. 脑微出血的临床研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2008, 5(2): 90-94.
- [16] 高晓嵘, 高亚军, 高慧, 等. 磁敏感加权成像对脑微出血的检测及脑微出血与认知功能障碍关系的研究 [J]. *广西医科大学学报*, 2016, 33(1): 74-76.
- [17] 薛丽霞, 张双彦. 脑微出血危险因素和影像学特点及与相关疾病的研究进展[J]. *微循环学杂志*, 2015, 25(8): 76-78.
- [18] NARDONE R, de BLASI P, SEIDL M, et al. Cognitive function and cholinergic transmission in patients with subcortical vascular dementia and microbleeds: a TMS study[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2011, 118(9): 1349-1358.
- [19] VINCENT J L, KAHN I, SNYDER A Z, et al. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity[J]. *J Neurophysiol*, 2008, 100(6): 3328-3342.
- [20] 邢立红, 翟飞, 张敬, 等. 脑微出血灶与认知功能相关性的磁共振研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2014, 16(3): 287-290.
- [21] CHARIDIMOU A, WERRING D J. Cerebral microbleeds and cognition in cerebrovascular disease: an update[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1-2): 50-55.
- [22] GOLANOV E V, REIS D J. Neuroprotective electrical stimulation of cerebellar fastigial nucleus attenuates expression of perin-farction depolarizing waves (PIDs) and inhibits cortical spreading depression[J]. *Brain Res*, 1999, 818(2): 304-315.
- [23] 韩太真, 吴馥梅. 学习与记忆的神经生物学[M]. 北京: 北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社, 1998: 243-260.
- [24] 董为伟. 电刺激小脑顶核与中枢神经源性神经保护[J]. *中国工程科学*, 2001, 11(3): 32-38.

(王荣兵 编辑)