

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.18.012

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220701.1906.003.html\(2022-07-04\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220701.1906.003.html(2022-07-04))

重复经颅磁间歇性 θ 节律刺激对卒中后认知功能障碍的疗效观察*

裴松^{1,2},王健²,夏家怡^{3 Δ}

(1.上海市宝山区仁和医院康复科,上海200431;2.上海中医药大学康复医学院,上海201203;
3.上海市第二康复医院康复治疗部,上海200431)

[摘要] **目的** 观察重复经颅磁刺激(rTMS)的间歇性 θ 节律刺激(iTBS)对卒中后认知功能障碍(PSCI)患者的临床疗效。**方法** 选取2020年7月1日至2021年6月30日上海市第二康复医院首次发病的60例PSCI患者为研究对象,按照随机数字表法分为iTBS组(31例)和假刺激组(29例)。两组在基础治疗和认知功能训练的基础上分组训练。iTBS组额外增加iTBS治疗,假刺激组额外增加假刺激治疗。共治疗4周,分别于治疗前后采用认知评估量表和日常生活活动能力评定表进行疗效评估,在治疗前后检测同型半胱氨酸(Hcy)、C反应蛋白(CRP)、乳酸脱氢酶(LDH)水平。**结果** 治疗前,两组简易精神状态评价量表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、额叶功能评价量表(FAB)、日常生活能力表(BI)、正序记忆、倒序记忆、延迟回忆、注意力评分和Hcy、CRP、LDH水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组上述评分高于治疗前,Hcy、CRP、LDH水平低于治疗前,且iTBS组正序记忆、倒序记忆、注意力评分高于假刺激组,LDH水平低于假刺激组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** iTBS更有助于改善PSCI,这与改善炎症反应有关。

[关键词] 重复经颅磁刺激;间歇性 θ 节律刺激;卒中;认知障碍;疗效

[中图分类号] R49

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2022)18-3120-06

Effect of repetitive transcranial magnetic intermittent θ burst stimulation on post-stroke cognitive impairment*

PEI Song^{1,2},WANG Jian²,XIA Jiayi^{3 Δ}

(1. Department of Rehabilitation, Renhe Hospital of Baoshan District, Shanghai 200431, China;
2. School of Rehabilitation Science, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,
Shanghai 201203, China; 3. Department of Rehabilitation, Shanghai
Second Rehabilitation Hospital, Shanghai 200431, China)

[Abstract] **Objective** To observe the clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) intermittent θ burst stimulation (iTBS) in patients with post-stroke cognitive impairment (PSCI). **Methods** A total of 60 PSCI patients with the first onset in Shanghai Second Rehabilitation Hospital from July 1, 2020 to June 30 were selected as the research objects. According to the random number table method, they were divided into the iTBS group (31 cases) and the sham stimulation group (29 cases). The two groups were trained on the basis of basic treatment and cognitive function training. The iTBS group received additional iTBS treatment and the sham stimulation group received additional sham stimulation treatment. A total of 4 weeks of treatment were performed, and the efficacy was evaluated by Montreal cognitive assessment (MoCA) and Barthel Index at the begin and end of treatment. The levels of homocysteine (Hcy), C-reactive protein (CRP) and lactate dehydrogenase (LDH) were detected at the begin and end of treatment. **Results** Before treatment, there were no significant differences in mini-mental status examination (MMSE), MoCA, frontal assessment battery (FAB), Barthel Index (BI), positive order memory, reverse order memory, delayed recall,

* 基金项目:2020年上海市卫生健康委员会科研课题(20204Y0369、20204Y0373)。作者简介:裴松(1989—),主管技师,硕士,主要从事中西医结合康复研究。 Δ 通信作者,E-mail:532821681@qq.com。

attention score, and Hcy, CRP and LDH levels between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, the above scores of the two groups were higher than those before treatment, the levels of Hcy, CRP and LDH were lower than those before treatment, and positive order memory, reverse order memory, attention score of the iTBS group were higher than those of the sham stimulation group, and the LDH level of the iTBS group was lower than that of the sham stimulation group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** iTBS is more helpful in improving the PSCI, which is associated with improved inflammatory response.

[Key words] repetitive transcranial magnetic stimulation; intermittent θ burst stimulation; stroke; cognitive impairment; efficacy

卒中后认知功能障碍 (post-stroke cognitive impairment, PSCI) 是卒中所致功能障碍的一种^[1], 常常影响正常生活和工作, 增加了康护成本和难度, 也影响其他功能的恢复^[2]。目前, PSCI 的机制尚不十分清楚, 且缺乏特异性的药物。而重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 作为非药物治疗 PSCI 的方式之一, 其效果也被研究证实^[3-4]。间歇性 θ 节律刺激 (intermittent theta burst stimulation, iTBS) 是 rTMS 的一种最新治疗策略, 其优势在于刺激时间更短、刺激脉冲数更少、刺激强度更低等, 并能更持久地诱导大脑兴奋性的改变^[5], 但改善 PSCI 的证据目前尚不明确。多项研究表明, 一些炎症反应相关的血清生化指标异常出现在 PSCI 的临床表征中^[6-7], 如 C 反应蛋白 (C-reaction protein, CRP)、乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH) 等与认知障碍有一定相关性。类似的研究报道, 通过调节炎症反应可改善认知功能^[8-9]。但目前关于 iTBS 对 PSCI 患者炎症反应影响的相关研究较少。基于此, 本研究旨在探讨 iTBS 对 PSCI 患者认知功能和炎症反应相关指标的影响, 为临床治疗 PSCI 提供新的治疗策略, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 7 月 1 日至 2021 年 6 月 30 日上海市第二康复医院康复医学科、神经内科、老年医学科收治的首次发病的 60 例 PSCI 患者为研究对象。纳入标准: (1) 符合《卒中后认知障碍管理专家共识》2019 年^[10]修订的 PSCI 诊断标准; (2) 发病时间在 6 个月以内, 年龄 45~80 岁, 简易精神状态评价量表 (mini-mental state examination, MMSE) 得分 ≤ 24 分; (3) 患者为首次发病, 身体状况稳定, 并能配合完成治疗; (4) 自愿参加, 受试者能充分理解、配合本研究并愿意签署同意书, 若因受试者身体或功能受限等原因无法完成签字, 可委托家属代签。排除标准: (1) 存在卒中以外的其他颅内病变; (2) 存在颅内金属、心脏起搏器, 或有癫痫病史, 或 iTBS 不耐受者; (3) 存在严重的视听障碍或精神疾病影响训练者; (4) 存在卒中后严重的并发症影响治疗者; (5) 存在严重的内科

疾病; (6) 正在参加其他临床试验者。脱落标准: 中途因个人原因, 如病情加重、转院等, 或其他不可抗力需要终止试验。按照随机数字表法将 60 例研究对象分为 iTBS 组 (31 例) 和假刺激组 (29 例)。两组一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究已通过医院伦理审查。

表 1 两组一般资料比较

项目	iTBS 组 (n=31)	假刺激组 (n=29)	$\chi^2/t/Z$	P
男/女(n/n)	18/13	22/7	2.136	0.177
卒中类型(n)			0.208	0.745
梗死	26	23		
出血	5	6		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	64.90 \pm 5.46	66.93 \pm 6.55	1.306	0.197
病程[M(Q1, Q3), 月]	3(2, 4)	2(2, 4)	0.662	0.508
受教育年限[M(Q1, Q3), 年]	9(6, 12)	9(6, 9)	1.548	0.122
MMSE 评分[M(Q1, Q3), 分]	16(7, 23)	14(9, 21)	0.770	0.441

1.2 方法

1.2.1 干预方式

两组在基础治疗和认知功能训练的基础上分组训练, iTBS 组额外增加 iTBS 治疗, 假刺激组额外增加假刺激治疗。训练采取一对一的方式, 在每天 30 min 认知功能训练后, 按分组情况进行相应试验治疗。试验治疗每天 1 次, 每周 5 次, 持续 4 周。评估在治疗前后进行。

基础治疗包括药物治疗和常规康复治疗, 常规康复治疗包括针对患者认知功能障碍的物理治疗、物理因子治疗、作业治疗等康复功能训练。认知功能训练体现生活性和趣味性, 即为日常生活常用物的识别、指认、使用等。素材包括认知拼板、卡片记忆、数字计算等日常认知康复用具。同时采用计算机辅助认知训练, 如“六六脑”脑功能信息管理平台软件系统, 根据患者情况选择不同难易程度的素材, 循序渐进康复。

iTBS 组治疗: 仪器设备采用 YRD CCY-1 型经颅磁刺激仪 (武汉依瑞德公司生产), 所用线圈为“8”字型线圈。模式选用脉冲串模式: iTBS, 3 个 50 Hz 的

脉冲为1从,每从以5 Hz的频率(θ 节律)重复刺激,刺激强度为80%的健侧肢体运动诱发电位阈值(resting motor threshold, RMT)作用于左侧背外侧前额叶区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),持续刺激2 s,停8 s,总时长383.68 s,总脉冲数1 200个,线圈与颅骨相切。运动阈值测定:受试者取坐位,左手掌向上,呈自然放松状态,置于左腿上,刺激线圈放置于右侧手“运动热点”处(依据功能区结合解剖学定位,即初级运动皮层M1区),以单脉冲刺激模式刺激“运动热点”。记录电极置于拇短展肌肌腹;参考电极置于拇短展肌肌腱,记录运动诱发电位。取10次中有5次能采集到约50 μ V波幅时的最小强度,即为患者M1静息RMT。

假刺激组治疗:假iTBS治疗,治疗时线圈旋转90°与颅骨切面垂直,其余参数不变。分组训练每天1次,在常规认知功能训练后进行。在治疗过程中需告知受试者保持放松,避免发生头部和刺激线圈之间的移动,并标记刺激位置,保证治疗的精准性。

1.2.2 评定标准

(1)MMSE:包括9项认知功能相关分项的检查,共30题,每题1分,评分标准同前。(2)蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA):为主要结局指标,包括8个认知领域,总分30分,若受教育年限在高中及以下,则总分加1分。若得分 <26 分,按评分标准可评定为认知功能障碍。

(3)额叶功能评价量表(frontal assessment battery, FAB):包括额叶相关的功能亚分项6项:类似性、词汇流畅性、运动序列测试等。每项3分,总分18分。

(4)日常生活能力表(barthel index, BI):包括日常生活能力相关分项10项,总分100分,达60分为生活基本自理。

(5)正序记忆:电脑随机编一串5位数,若受试者能正确复述,则电脑随机增加位数再进行测试;若受试者不能正确复述,则电脑随机减少位数再进行测试,并记录最大位数。正常人正序记忆位数为(9 \pm 2)位。

(6)倒序记忆:电脑随机编一串3位数,若受试者能正确从后往前倒着复述,则电脑随机增加位数再进行测试;若受试者不能正确从后往前倒着复述,则电脑随机减少位数再进行测试,并记录最大位数。正常人倒序记忆位数为(7 \pm 2)位。

(7)延迟回忆:取MoCA中的延迟回忆分项得分。(8)注意力:取MoCA中的注意力分项得分。(9)血清生化指标:同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、CRP和LDH,以上指标在治疗前后进行检查。

1.3 统计学处理

采用SPSS22.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q1, Q3)$ 表

示,组间比较采用Mann-Whitney检验,组内比较采用Wilcoxon检验;计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后认知功能和日常生活能力评分比较

治疗前,两组MMSE、MoCA、FAB、BI评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组以上评分高于治疗前,且iTBS组高于假刺激组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 两组治疗前后认知功能和日常生活能力评分比较[$M(Q1, Q3)$,分]

项目	iTBS组 ($n=31$)	假刺激组 ($n=29$)	Z	P
MMSE评分				
治疗前	16(7,23)	14(9,21)	0.770	0.441
治疗后	23(18,27) ^a	16(12,21) ^a	3.037	0.002
MoCA评分				
治疗前	12(6,17)	9(4,15)	1.246	0.213
治疗后	20(15,23) ^a	13(10,20) ^a	2.528	0.011
FAB评分				
治疗前	8(4,12)	5(3,9)	1.920	0.055
治疗后	13(10,16) ^a	8(6,13) ^a	3.226	0.001
BI评分				
治疗前	45(25,55)	40(30,48)	0.595	0.552
治疗后	65(50,85) ^a	50(40,65) ^a	2.627	0.009

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

2.2 两组治疗前后记忆力和注意力评分比较

治疗前,两组正序记忆、倒序记忆、延迟回忆、注意力评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组以上评分高于治疗前,且iTBS组正序记忆、倒序记忆、注意力评分高于假刺激组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组治疗前后记忆力和注意力评分比较[$M(Q1, Q3)$,分]

项目	iTBS组 ($n=31$)	假刺激组 ($n=29$)	Z	P
正序记忆评分				
治疗前	5(3,5)	4(3,5)	0.910	0.363
治疗后	6(5,8) ^a	5(4,6) ^a	2.789	0.005
倒序记忆评分				
治疗前	2(1,3)	2(0,3)	1.130	0.258
治疗后	4(3,4) ^a	2(0,3) ^a	3.893	<0.001
延迟回忆评分				
治疗前	0(0,1)	0(0,2)	0.074	0.941
治疗后	2(0,3) ^a	1(1,2) ^a	1.069	0.285
注意力评分				
治疗前	2(0,5)	2(0,4)	1.222	0.222
治疗后	4(3,6) ^a	3(1,5) ^a	2.334	0.020

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

2.3 两组治疗前后血清生化指标水平比较

治疗前,两组 Hcy、CRP、LDH 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组以上指标水平低

于治疗前,且 iTBS 组 LDH 水平低于假刺激组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 两组治疗前后血清生化指标水平比较[M(Q1,Q3)]

项目	iTBS 组(n=31)	假刺激组(n=29)	Z	P
Hcy($\mu\text{mol/L}$)				
治疗前	12.70(10.50,15.70)	11.70(10.20,14.80)	0.954	0.340
治疗后	9.70(8.20,12.20) ^a	10.20(9.04,11.65) ^a	0.992	0.321
CRP(mg/L)				
治疗前	2.73(1.26,6.92)	2.89(0.88,8.64)	0.288	0.773
治疗后	0.86(0.38,3.22) ^a	1.60(0.67,3.85) ^a	0.821	0.412
LDH(U/L)				
治疗前	148.00(131.00,170.00)	155.00(133.50,193.50)	0.688	0.491
治疗后	123.00(108.00,136.00) ^a	128.00(118.50,176.00) ^a	2.072	0.038

^a: $P<0.05$,与治疗前比较。

3 讨 论

近年来,对脑血管病变后引起的认知损害进行早期干预,已成为防止其进展为血管性痴呆或混合型阿尔茨海默病的关键。而 rTMS 对认知障碍的研究较为泛化,目前未见 iTBS 对于 PSCI 的临床研究。本研究结果显示,两组治疗后整体认知功能、部分血清生化指标均有改善,且 iTBS 组效果更明显,其机制可能与 iTBS 改善炎性反应相关,提示 iTBS 对认知功能的调节作用使其有可能阻碍或延缓 PSCI 的加重。本研究的创新点在于:(1)提升 rTMS 治疗精度,为 iTBS 对 PSCI 进行精准康复提供了临床研究支持;(2)客观量化评价指标,探讨了 iTBS 改善 PSCI 的炎性反应机制。

本研究证实,iTBS 有利于改善 PSCI 患者的整体认知功能。有效的认知处理可能涉及分布式网络中跨多个脑区的协调作用^[11],DLPFC 区是参与这些认知过程的主要中枢^[12]。经功能性磁共振成像和脑电图证实,认知障碍的患者在认知活动加工处理过程中,其 DLPFC 区激活降低,DLPFC 区的功能异常可能是由于该脑区异常 θ 频率活动所致^[13]。因此,本课题组进行合理的假设,恢复“正常”的 θ 频率活动可能会提高认知功能,并运用于研究中。LOWE 等^[14]比较了 rTMS 的连续性 θ 节律刺激和 rTMS 的作用,发现通过头皮递送的脉冲与神经放电有相互作用,且 iTBS 更符合大脑本身的节律放电模式。类似的 rTMS 研究已对连续性 θ 节律刺激的皮质下传递的积极作用进行了探讨,皮质下 iTBS 可能有助于增强振荡活动,并可能与患者的认知改善相关,但大多聚焦于

阿尔茨海默病引起的认知障碍,对 PSCI 的研究较少^[15-16],故本研究运用 rTMS 的 iTBS 对 PSCI 进行干预。最近一项 iTBS 的研究结果显示,iTBS 未能改善额叶执行功能和记忆力,且单个疗程的治疗是不够的^[17]。同时,脑组织的不均匀性,会引起 rTMS 脉冲传播场的改变,从而降低了该技术的精度和可预测性。而 iTBS 相较于普通的 rTMS 范式,有刺激节律更集中、刺激时间更短等优点,这是否有利于提升该技术的精度也值得深入探讨。

本研究证实,iTBS 对改善 PSCI 有效,尤其是认知任务相关的工作记忆(正序记忆、倒序记忆)、执行功能和日常生活活动能力方面。根据大脑“半球间竞争抑制”理论模型,受损半球功能区因激活降低而失去对健侧半球的竞争抑制平衡,表现出任务态时的功能降低^[18]。iTBS 因治疗频率的不同,对脑组织局部的血液循环状态和代谢水平影响程度不同。本研究采用高频 iTBS 策略,兴奋刺激脑区,提高皮层功能,使受损大脑左右半球皮层功能重新建立平衡。最近的研究显示,大部分针对 DLPFC 脑区进行的研究中,rTMS 强度会选取 5 Hz 高频^[19],其机制可能是促进皮质间的连接和兴奋性,突触神经元启动、振荡活动及与认知任务相关的突触神经可塑性变化有关,也可能是振荡的神经元活动影响了大脑远端的其他区域,如前扣带皮层,从而提高了认知能力。也有研究显示,采用双侧额叶 0.5 Hz 低频 rTMS 也能改善 PSCI^[20]。这可能是与大脑受损程度和不同范式的选取有关。CAI 等^[21]对大鼠进行研究发现 5 Hz 高频 iTBS 治疗可明显改善高血压诱导的脑小血管病大鼠的

空间认知功能,增加其海马中 NR2B、p-CaMKIIa 和 GluR1 的表达,降低星形胶质细胞和微细胞的增殖。但低频和高频之间不同频率(如 2、6 Hz 等)的选择,至今未见量化的循证研究,这也是本课题组今后精准康复的研究方向。

iTBS 有利于改善 PSCI 患者的炎性反应。目前, PSCI 的机制尚不十分清楚。有研究发现, rTMS 联合药物治疗,可以改善 PSCI 患者的临床症状和神经功能,同时降低 CRP 水平,提示炎性反应可能与 rTMS 改善认知功能的机制有关^[22]。类似的研究,在对缺血缺氧脑损伤大鼠进行干预时,采用低频 rTMS 可提高大鼠学习记忆能力,且与神经元损伤呈正相关的 LDH 水平随之下降^[23]。多项药物研究证实,通过药物介导影响 LDH 释放,进一步影响炎性小体激活和炎性细胞因子分泌,从而发挥神经保护作用,改善认知功能障碍^[24-26]。但运用炎症指标客观量化评估 iTBS 目前未见报道,故本研究选取炎症指标(Hcy、CRP、LDH)进行对照研究,结果显示 iTBS 更有利于降低 PSCI 患者的 LDH 水平,这可能与改善 PSCI 患者血清生化指标中的炎性反应、促进神经修复有关,也进一步佐证了 iTBS 对 PSCI 的疗效。

综上所述, iTBS 对 PSCI 患者的认知功能和炎性反应的改善更有益处,更为精准。在实际中,因 iTBS 频率集中、刺激时间短、不适感低,故受试者接受度较高、脱落率较低,主观反应较常规 rTMS 治疗耐受度更佳。本研究不足之处:(1)未能从神经影像学层面提供更客观的佐证材料;(2)未从认知障碍相关的不同脑区进行不同刺激部位、靶强度、刺激频率的多样化、个体化、精准化分层研究;(3)只考虑了存在认知障碍的患者,并未对具体的认知障碍损伤,如计算能力障碍、视空间定向障碍等细化分层治疗评估,且评估的工具和手段也有一定的局限性。这些问题也将在今后进行更深入的研究,不断改进,以期更高效地促进 PSCI 患者的功能康复。

参考文献

- [1] LI J, YOU S, XU Y, et al. Cognitive impairment and sleep disturbances after minor ischemic stroke[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(2): 455-462.
- [2] 张俊, 马将, 李红, 等. 重复经颅磁刺激对卒中后认知障碍及脂代谢的影响[J]. *中国康复*, 2021, 36(10): 584-588.
- [3] 陈争一, 龚剑秋, 吴越峰, 等. 重复经颅磁刺激联合认知康复训练治疗卒中后认知障碍的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(3): 199-201.
- [4] 王娟, 郑婵娟, 崔晓阳, 等. 重复经颅磁刺激联合认知训练治疗卒中后认知障碍的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(1): 11-14.
- [5] SONG J, LIU D, ZHANG M, et al. Intermittent theta burst stimulation (iTBS) combined with working memory training to improve cognitive function in schizophrenia: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 683.
- [6] CHENG Y, XUE F, YUAN Y. Assessing benefit of dexmedetomidine on postoperative neurocognitive disorders[J]. *Clin J Pain*, 2020, 36(9): 723.
- [7] HASEGAWA Y, NAMKUNG H, SMITH A, et al. Causal impact of local inflammation in the nasal cavity on higher brain function and cognition[J]. *Neurosci Res*, 2021, 172: 110-115.
- [8] ZHANG Z, BAI H, MA X, et al. Blockade of the NLRP3/caspase-1 axis attenuates ketamine-induced hippocampus pyroptosis and cognitive impairment in neonatal rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 239.
- [9] SHI J, LIU H, HU T, et al. Danggui-Shaoyao-San improves cognitive impairment through inhibiting O-GlcNAc-modification of estrogen α receptor in female db/db mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 281: 114562.
- [10] 中国卒中学会卒中后认知障碍研究圆桌会议专家组. 中国卒中后认知障碍防治研究专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(2): 158-166.
- [11] HELFRICH R F, KNIGHT R T. Oscillatory dynamics of prefrontal cognitive control[J]. *Trends Cogn Sci*, 2016, 20(12): 916-930.
- [12] VOYTEK B, KNIGHT R T. Dynamic network communication as a unifying neural basis for cognition, development, aging, and disease[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 77(12): 1089-1097.
- [13] TRUJILLO P, WOUWE N C V, LIN Y C, et al. Dopamine effects on frontal cortical blood flow and motor inhibition in Parkinson's disease[J]. *Cortex*, 2019, 115(6): 99-111.

- [14] LOWE C J, MANOCCHIO F, SAFATI A B, et al. The effects of theta burst stimulation (TBS) targeting the prefrontal cortex on executive functioning: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neuropsychologia*, 2018, 111: 344-359.
- [15] KELLEY R, FLOUTY O, EMMONS E B, et al. A human prefrontal-subthalamic circuit for cognitive control [J]. *Brain*, 2018, 141(1): 205-216.
- [16] SCANGOS K W, CARTER C S, GURKOFF G, et al. A pilot study of subthalamic theta frequency deep brain stimulation for cognitive dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 456-458.
- [17] HILL A T, MCMODIE S, FUNG W, et al. Impact of prefrontal intermittent theta-burst stimulation on working memory and executive function in Parkinson's disease: a double-blind sham-controlled pilot study [J]. *Brain Res*, 2020, 1726(1): 146506.
- [18] ZHANG F, QIN Y, XIE L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training improves cognitive function and cortical metabolic ratios in Alzheimer's disease [J]. *J Neural Transm*, 2019, 126(8): 1081-1094.
- [19] TSAI P, LIN W, TSAI K, et al. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45(4): 262-270.
- [20] LEE S A, KIM M K. Effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on depression and cognition of patients with traumatic brain injury: a randomized controlled trial [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8789-8794.
- [21] CAI Y, QIU B, LIAO M, et al. Intermittent theta burst stimulation improves the spatial cognitive function of rats with chronic hypertension-induced cerebral small vessel disease [J]. *Neuroscience*, 2020, 437: 98-106.
- [22] 杨伟毅, 邹慧莉, 胡晓辉. 氟西汀联合重复经颅磁刺激对急性卒中后抑郁患者的认知功能、神经功能及血清 BDNF、CRP 的影响 [J]. *海南医学*, 2020, 31(8): 959-962.
- [23] 江山, 李娅娜, 王会会, 等. 低频经颅磁刺激对缺血缺氧脑损伤大鼠学习记忆及体外培养缺血缺氧神经元谷氨酸释放的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(12): 1397-1402.
- [24] TANG S, XING S, ZHANG X, et al. Neuroprotective effects of novel compound Tozan on cognition, neurogenesis and apoptosis in diabetes [J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(18): 1471.
- [25] KUMAR M, KUMAR A, SINDHU R K, et al. Arbutin attenuates monosodium L-glutamate induced neurotoxicity and cognitive dysfunction in rats [J]. *Neurochem Int*, 2021, 151: 105217.
- [26] WANG X, XIAO H, WU Y, et al. Active constituent of *Polygala tenuifolia* attenuates cognitive deficits by rescuing hippocampal neurogenesis in APP/PS1 transgenic mice [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1): 267.

(收稿日期: 2021-12-28 修回日期: 2022-04-18)