

## · 临床研究 ·

# 重复经颅磁刺激对脑梗死后轻度认知功能障碍的影响

李亚梅 徐丽 杨艳 田金艳 余茜

**【摘要】目的** 观察重复经颅磁刺激(rTMS)对脑梗死后轻度认知障碍患者认知功能的影响。**方法** 选取脑梗死后认知功能损害但未达痴呆诊断标准的患者 45 例,按随机数字表法分为观察组(32 例)和对照组(30 例),2 组均给予常规药物治疗和认知功能训练,观察组在此基础上增加 rTMS 治疗(刺激左侧前额叶背外侧皮质,5 Hz,80% 运动阈值)。2 组患者均于治疗前和治疗 4 周后(治疗后)进行神经心理评分和听觉事件相关电位检测。**结果** 治疗后,2 组患者的蒙特利尔认知评估表(MoCA)评分较组内治疗前均显著升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),且治疗组治疗后的 MoCA 评分亦显著高于对照组治疗后,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,2 组患者的 P300 潜伏期均较组内治疗前缩短,波幅均较组内治疗前升高( $P < 0.05$ ),且观察组治疗后的潜伏期和波幅分别为( $355.67 \pm 16.43$ ) ms 和( $8.69 \pm 1.65$ )  $\mu$ V,与对照组治疗后的( $372.76 \pm 23.35$ ) ms 和( $7.03 \pm 3.04$ )  $\mu$ V 比较,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** rTMS 可显著改善脑梗死后轻度认知功能障碍患者的认知功能,且相对安全。

**【关键词】** 重复经颅磁刺激; 脑梗死; 认知功能障碍; 事件相关电位

**The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the cognitive ability in patients with mild cognitive impairment after ischemic stroke** Li Yamei, Xu Li, Yang Yan, Tian Jinyan, Yu Qian. Department of Rehabilitation, The Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China Corresponding author: Yu Qian, Email: yqswc11@163.com

**【Abstract】Objective** To explore the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cognitive ability in patients suffering from mild cognitive impairment (MCI) after ischemic stroke. **Methods** Forty five ischemic stroke survivors with MCI but not meeting the criterion for diagnosis as dementia were recruited, and were randomly assigned into an rTMS group (32 patients) and a control group (30 patients) according to a random number table. Both groups received the routine drug therapy of medicine and cognitive function training, and the rTMS group was additionally given rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex at 5 Hz and 80% motor threshold. The treatments lasted for 4 weeks. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and auditory event related potential (ERP) were tested for both group before and after the treatment. **Results** After the treatment, two groups showed significant improvements in the average score of MoCA compared to that before the treatment, and that of the rTMS group was significantly higher than that of the control group. For both groups, the P300 latency shortened and the amplitude increased after the treatment. Moreover, the latency and amplitude of the rTMS group increased to  $355.67 \pm 16.43$  ms and  $8.69 \pm 1.65$   $\mu$ V, respectively, after the treatment, significantly shortened and lengthened than that of the control group [ $372.76 \pm 23.35$  ms and  $7.03 \pm 3.04$   $\mu$ V], respectively]. **Conclusions** rTMS can significantly improve the cognitive ability of ischemic stroke survivors in a relatively safe way.

**【Key words】** Repetitive transcranial magnetic stimulation; Ischemic stroke; Mild cognitive impairment; Event related potential

脑卒中后认知功能障碍(poststroke cognitive impairment, PSCI)是脑卒中后较为常见的并发症之一<sup>[1-2]</sup>,其中早期轻度认知功能损害被认为是非痴呆型血管性认知障碍(vascular cognitive impairment no dementia, VCIND),即有认知功能损害但不符合痴呆诊

断标准。而脑梗死后 VCIND 在康复治疗中往往不被重视,有较高进展为血管性痴呆的风险,严重影响脑梗死患者的全面康复及预后<sup>[3-4]</sup>。

目前,临床上 PSCI 的主要治疗方法为药物治疗及针对精神行为症状采取的非药物治疗,包括音乐治疗、行为治疗、周围环境调整等<sup>[5]</sup>。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是 Barker 于 1985 年创立的运动诱发电位的检测方法,重复经颅磁刺激

(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 则是 1992 年在 TMS 基础上发展起来的神经电生理刺激技术,可诱导中枢神经系统发生可塑性变化,对刺激局部或远隔区域神经功能有干预和调控作用<sup>[6]</sup>。有研究报道,rTMS 治疗作为一种无创性治疗方法,对 PSCI 有一定的疗效<sup>[7-9]</sup>,但也有报道得出相反的结论<sup>[10]</sup>。事件相关电位 P300 作为一种客观、量化的电生理指标,可有效、准确、及时地反映早期血管性认知功能障碍,可用于早期发现脑卒中患者的认知障碍并评估康复效果<sup>[11]</sup>。本研究采用随机对照研究观察脑梗死后 VCIND 患者事件相关电位 P300 和蒙特利尔认知评估表(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)评分的变化,旨在探讨 rTMS 对脑梗死后 VCIND 的疗效及安全性,以期 PSCI 提供新的治疗手段。

## 资料与方法

### 一、病例资料及分组

入选标准:①符合 1995 年中华医学会第四届全国脑血管疾病会议制定脑梗死诊断标准<sup>[12]</sup>及 VCIND 诊断标准<sup>[5]</sup>,且均为首次发病,并经头颅 MRI 或 CT 证实为单侧或双侧皮质下梗死;②病程 > 3 个月;③年龄 18~75 岁;④右利手;⑤发病前均无明显认知障碍,MoCA(北京修订版本)<sup>[13]</sup>评分 < 26 分;⑥神志清楚,能配合完成治疗及检查者;⑦本研究获本院医学伦理委员会批准,并由患者或其家属签署知情同意书。

排除标准:①病情不平稳,进展型脑梗死或脑梗死后继发脑出血者;②既往有脑出血、癫痫、认知障碍和精神病史;③合并严重心、肺、肝、肾功能障碍或其他严重躯体疾病;④其他原因(如大量饮酒、滥用药物等)所致的认知障碍;⑤存在严重视力、听力障碍或语言障碍,无法合作者;⑥体内有金属异物或有其它植入体内电子装置或有颅骨缺损,不能接受 rTMS 治疗的患者。

选取 2013 年 1 月至 2014 年 9 月在四川省医学科学院四川省人民医院康复医学科住院,且符合上述标准的脑梗死患者 62 例,按随机数字表法分为观察组(32 例)和对照组(30 例)。2 组患者的性别、平均年龄、平均病程、平均受教育年限、MoCA 评分、偏瘫侧肢体简式 Fugl-Meyer 运动功能评定量表(Fugl-Meyer assessment, FMA)评分以及改良的 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)等临床资料经统计学分析比较,差

异无统计学意义( $P > 0.05$ )(见表 1)。

### 二、干预方法

2 组患者均给予相同的常规药物和认知功能训练,观察组在此基础上增加 rTMS 治疗。

1. 常规药物治疗:包括营养神经、改善循环、改善认知功能、抗血小板聚集等。

2. 认知功能训练:①记忆训练——包括照片辨认、图片序列回忆、看视频复述内容等;②注意力训练——包括视觉追踪和电脑游戏训练;③定向力训练——参观简易房间后提问屋内摆设的相关位置;④视知觉、空间知觉训练——包括拼图游戏、“走迷宫”游戏、识别物件等;⑤判断推理能力训练——电脑游戏训练,如“大家来找碴”;⑥执行能力训练——包括折纸、手工制作、解绳结,以及设置日常活动让患者独立完成等。上述训练每日 1 次,每次共 30 min,每周训练 5 d,连续治疗 4 周。

3. rTMS 治疗:采用英国 Magstim 公司生产的 Super Rapid 经颅磁刺激器,刺激线圈为“8”字形,直径 70 mm,按 10-20 国际脑电记录系统放置于 F3 点,刺激部位为前额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)<sup>[14]</sup>。患者取舒适半卧位,全身放松,治疗过程中尽量避免活动头部。磁刺激脉冲频率为 5 Hz,磁场强度为诱发拇短展肌运动阈值的 80%,连续刺激 20 min,每日 1 次,每周治疗 5 d,共治疗 4 周。治疗时由康复科医师负责监控治疗过程中有无不良反应。

### 三、评定指标

2 组患者均于治疗前和治疗 4 周后(治疗后)由经专业培训并考核通过的康复医师采用盲法进行神经心理评分和听觉事件相关点检测。

1. 神经心理学检查:采用 MoCA 评分<sup>[13]</sup>,总分为 30 分,受教育年限 ≤ 12 年者总分加 1 分,≥ 26 分为认知功能正常。

2. 听觉事件相关电位检测:采用丹麦丹迪公司生产的 Keypoint 肌电/诱发电位仪。在安静的屏蔽室内进行测试,受试者坐在软椅上,全身放松、闭目,保持清醒状态和注意力集中。按说明书将记录电极置于顶中线点(parietal midline point, Pz),地线置于 Fpz 与 Fz 连线的中点,参考电极为双耳垂,各电极与皮肤间阻抗均 < 5 KΩ。实验采用 Oddball 模式,通过耳机以纯音“听觉靶-非靶刺激序列”刺激受试者双耳,声强 85 dB,刺

表 1 2 组患者一般资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	平均病程 (月, $\bar{x} \pm s$ )	受教育年限 (年, $\bar{x} \pm s$ )	MoCA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	FMA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	MBI 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	梗死部位(例)		
		男	女							基底核区	脑叶	丘脑
观察组	32	11	21	58.2 ± 5.4	4.1 ± 0.8	12.5 ± 3.7	19.44 ± 3.61	40.6 ± 15.8	46.53 ± 15.47	17	8	7
对照组	30	12	18	57.8 ± 6.1	4.3 ± 0.7	11.9 ± 4.0	19.70 ± 3.80	42.1 ± 13.2	45.52 ± 16.3	18	7	5

激频率 0.75 Hz, 刺激波宽 50 ms。靶刺激为 2000 Hz 的高频短音, 以 20% 的概率随机出现; 非靶刺激为 1000 Hz 的低频短音, 以 80% 的概率随机出现, 要求患者在靶刺激出现后 500 ms 的有效反应时间内作出按键反应, 刺激系统自动记录反应时间以及反应按键的正误。记录电位叠加 250 次, 分析时间 500 ms, 带通为 0.1 ~ 30.0 Hz, 灵敏度 10  $\mu$ V/D。分析 Pz 记录的 P300 的潜伏期和波幅。

#### 四、统计学方法

采用 SPSS 19.0 版统计软件包对数据进行统计学分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验, 计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用 *t* 检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 结 果

治疗前, 2 组患者的 MoCA 评分组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 2 组患者的 MoCA 评分较组内治疗前均显著升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组治疗后的 MoCA 得分亦显著高于对照组治疗后, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 1。

治疗前, 2 组患者的 P300 潜伏期和波幅组间差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后, 2 组患者的 P300 潜伏期均较组内治疗前缩短, 波幅均较组内治疗前升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组治疗后的潜伏期和波幅与对照组治疗后比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后 MoCA 评分和 P300 潜伏期、波幅的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	P300		MoCA (分)
		潜伏期 (ms)	波幅 ( $\mu$ V)	
观察组				
治疗前	32	397.38 $\pm$ 23.16	5.25 $\pm$ 2.68	19.40 $\pm$ 3.61
治疗后	32	355.67 $\pm$ 16.43 <sup>ab</sup>	8.69 $\pm$ 1.65 <sup>ab</sup>	26.10 $\pm$ 5.01 <sup>ab</sup>
对照组				
治疗前	30	395.45 $\pm$ 22.78	5.17 $\pm$ 2.82	19.70 $\pm$ 3.80
治疗后	30	372.76 $\pm$ 23.35 <sup>a</sup>	7.03 $\pm$ 3.04 <sup>a</sup>	23.34 $\pm$ 4.76 <sup>a</sup>

注: 与组内治疗前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$

## 讨 论

本研究结果显示, rTMS 治疗增加了 PSCI 患者 (观察组) 的 MoCA 评分, 且其 P300 潜伏期和波幅均优于组内治疗前和对照组治疗后, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 提示 rTMS 结合常规药物和认知功能训练, 可更好地改善脑梗死后的认知功能障碍。

本课题组认为, rTMS 对 PSCI 的治疗机制可能有: ①改善脑供血——脑卒中后, 病灶本身及“缺血半暗带”脑组织血流量的下降是导致认知功能障碍的重要原因<sup>[15-16]</sup>, 而 Pecuch 等<sup>[17]</sup> 的研究报道, 高频 rTMS 刺

激左侧大脑可提高大脑中动脉的平均血流量。②改善脑细胞代谢——脑卒中后, 病灶局部脑血流量下降所引起的脑细胞代谢障碍, 可使腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 的合成受阻, 细胞膜离子泵受损, 破坏细胞内外的离子平衡, 诱发一系列病理反应, 从而导致继发性脑缺血损害; 而 Siebner 等<sup>[18]</sup> 的研究指出, 高频 rTMS (2 Hz) 可升高刺激区、额叶中部扣带回前方等区域皮质的脑葡萄糖代谢率, 有助于减轻继发性脑缺血损害。③提高脑组织的缺血耐受能力——Ogiue-Ikeda 等<sup>[19]</sup> 的研究认为, rTMS 可增强海马神经组织对缺血引起的功能损害的耐受能力, 提高患者的认知功能 (特别是记忆功能)。④促进白质生长与修复——Duering 等<sup>[20]</sup> 研究发现, 皮质下白质损伤在脑血管病致认知功能损害中有重要作用; Kozel 等<sup>[9]</sup> 研究也发现, rTMS 可促进刺激部位白质修复生长。⑤rTMS 还具有降低突触传导阈值, 建立新的突触联系, 形成新的传导通路, 提高神经系统传导功能, 促进突触素、N-甲基-D-天冬氨酸受体 1 的表达和脑神经递质如多巴胺、乙酰胆碱的释放, 增加突触的传递效能, 调节神经递质的代谢等优点, 以此对可改善神经功能, 促进认知功能的康复<sup>[21-22]</sup>。

rTMS 作为脑卒中康复的一种新的治疗手段, 其安全性也备受研究者们关注。既往 rTMS 有关的安全性研究提示, 在 rTMS 安全指导所推荐的治疗参数范围内操作基本是安全的<sup>[23-24]</sup>。有研究认为, 适当频率、强度的 rTMS 是安全的, 其主要不良反应为在采用高频率、高强度、长程刺激时个别患者出现头部不适<sup>[25]</sup> 或痫性发作<sup>[26-27]</sup>。本研究中采用较低频率 (5 Hz)、低强度 (80%) 的刺激, 且在病情稳定后 (病程  $> 3$  个月) 进行, 所有患者均未出现明显的不良反应, 该结果证实, 本研究中所采用的 rTMS 参数是比较安全的。由于已有的研究证据尚不充分, 对于 rTMS 治疗的安全参数仍需进一步研究, 临床应用也需谨慎。

事件相关电位 (event related potentials, ERP) 则是一种特殊的脑诱发电位, 可反映认知过程中大脑的神经电生理变化, 近年来被广泛用于检测大脑的认知功能<sup>[28]</sup>。P300 是 ERP 中最受关注和研究的一种内源性成分, 为靶刺激后约 300 ms 发生的正向电位变化。认知功能障碍主要表现为 P300 潜伏期延长, 波幅降低<sup>[29-30]</sup>。Egerhazi 等<sup>[31]</sup> 指出, 轻度认知功能障碍和痴呆患者的 P300 潜伏期均明显延长, 且潜伏期延长的程度与痴呆的严重性呈正比; 另有文献报道, P300 对 VCI 早期检测的敏感度优于 MMSE<sup>[32]</sup>。因此, P300 对脑血管病后轻度认知功能障碍的早期诊断具有重要意义。

综上所述, rTMS 刺激左侧 DLPFC 可改善脑梗死后轻度认知功能障碍患者的认知功能, 且较为安全。以

后的研究中,需更加重视年龄、认知障碍严重程度、病程等因素对其治疗效果的影响,且用于认知康复的最佳治疗参数、疗效持久性等也有待进一步研究的验证。

### 参 考 文 献

- [1] Pendlebury ST, Cuthbertson FC, Welch SJ, et al. Underestimation of cognitive impairment by Mini-Mental State Examination versus the Montreal Cognitive Assessment in patients with transient ischemic attack and stroke: a population-based study[J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1290-1293.
- [2] Rabadi MH, Rabadi FM, Edelstein L, et al. Cognitively impaired stroke patients do benefit from admission to an acute rehabilitation unit [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89(3): 441-448.
- [3] Narasimhalu K, Ang S, De Silva DA, et al. The prognostic effects of poststroke cognitive impairment no dementia and domain-specific cognitive impairments in nondisabled ischemic stroke patients [J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 883-888.
- [4] Tu Q, Ding B, Yang X, et al. The current situation on vascular cognitive impairment after ischemic stroke in Changsha[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2014, 58(2): 236-247.
- [5] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组写作组. 血管性认知障碍诊治指南[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(2): 142-147.
- [6] Thickbroom GW, Bymes ML, Edwards DJ, et al. Repetitive paired pulse TMS at 1-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(1): 61-66.
- [7] Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1): 88-94.
- [8] Park IS, Yoon JG. The effect of computer-assisted cognitive rehabilitation and repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function for stroke patients[J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27(3): 773-776.
- [9] Kozel FA, Johnson KA, Nahas Z, et al. Fractional anisotropy changes after several weeks of daily left high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex to treat major depression [J]. *J ECT*, 2011, 27(1): 5-10.
- [10] Miller S, Kühn D, Ptak M. Repetitive transcranial magnetic stimulation. A reasonable adjuvant therapeutic method in the treatment of post-stroke aphasia[J]. *HNO*, 2013, 61(1): 58-64.
- [11] Wentzel C, Rockwood K, MacKnight C, et al. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia [J]. *Neurology*, 2001, 57(4): 714-716.
- [12] 中华神经内科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病的诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-381.
- [13] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53(4): 695-699.
- [14] Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance: a TMS-EEG study [J]. *Cortex*, 2014, 64C: 68-77.
- [15] Banzo I, Quirce R, Martínez-Rodríguez I, et al. Molecular neuroimaging in the study of cognitive impairment: contribution of the cerebral blood flow SPECT with 99mTc-HMPAO and 18F-FDG PET/CT scan [J]. *Rev Esp Med Nucl*, 2011, 30(5): 301-306.
- [16] Devanand DP, Van Heertum RL, Kegeles LS, et al. (99m) T hexamethyl propylene-aminoxime single-photon emission computed tomography prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2010, 18(11): 959-972.
- [17] Pecuch PW, Evers S, Folkerts HW, et al. The cerebral hemodynamics of repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2000, 250(6): 320-324.
- [18] Siebner H, Peller M, Bartenstein P, et al. Activation of frontal premotor areas during suprathreshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic PET study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2001, 12(3): 157-167.
- [19] Ogiue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S. Acquisition of ischemic tolerance by repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat hippocampus [J]. *Brain Res*, 2005, 1037: 7-11.
- [20] Duering M, Zieren N, Hervé D, et al. Strategic role of frontal white matter tracts in vascular cognitive impairment: a voxel-based lesion-symptom mapping study in CADASIL[J]. *Brain*, 2011, 134: 2366-2375.
- [21] Hellmann J, Jüttner R, Roth C, et al. Repetitive magnetic stimulation of human-derived neuron-like cells activates cAMP-CREB pathway [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262(1): 87-91.
- [22] Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, et al. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain [J]. *Exp Brain Res*, 2008, 188(2): 249-261.
- [23] Hu DM, Cheng XR, Zhou WX, et al. Treatment of post stroke cognitive impairment by Rtms[J]. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, 2012, 43(6): 411-416.
- [24] Demirtas-Tatlidede A, Alonso-Alonso M, Shetty RP, et al. Long-term effects of contralesional rTMS in severe stroke: safety, cortical excitability, and relationship with transcallosal motor fibers[J]. *NeuroRehabilitation*, 2015, 36(1): 51-59.
- [25] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(12): 2008-2039.
- [26] Yozbatiran N, Alonso-Alonso M, See J, et al. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(1): 309-312.
- [27] Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2012, 43(7): 1849-1857.
- [28] Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(11): 1883-1908.
- [29] Suzuki M, Hoshiyama M. Difference in P300 response between hemifield visual stimulation[J]. *Neurol Sci*, 2011, 32(4): 603-608.
- [30] Lai CL, Lin RT, Liou LM, et al. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(2): 194-199.
- [31] Egerhazi A, Glaub T, Balla P, et al. P300 in mild cognitive impairment and in dementia[J]. *Psychiatr Hung*, 2008, 23(3): 349-357.
- [32] Kähkönen S, Komssi S, Wilenius J, et al. Prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity-dependent EEG response in humans. *Neuroimage*, 2005, 24(4): 955-960.

(修回日期:2015-09-10)

(本文编辑:阮仕衡)