

·临床研究·

高频及低频重复经颅磁刺激对急性期脑梗死患者运动功能恢复的临床研究

薛 慧¹ 王宝军¹ 刘国荣^{1,2} 李月春¹ 项文平¹ 张 军¹ 徐 颖¹

摘要

目的:观察高频(10Hz)、低频(1Hz)及高低频相结合的重复经颅磁刺激(rTMS)对急性期脑梗死患者运动功能恢复的疗效。

方法:选取60例急性期脑梗死后偏瘫患者,采用单盲法完全随机设计分为4组(各15例):低频组、高频组、高低频结合组、对照组。四组均接受药物治疗及肢体康复为常规治疗。所有患者接受rTMS,治疗前和治疗后进行Fugl-Meyer(FMA)评分、美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS评分)、Barthel指数(BI)。每组各随机挑选6例患者于治疗前后进行神经电生理检查,记录运动诱发电位(MEP)潜伏期。

结果:①rTMS治疗后四组FMA、NIHSS、BI均较治疗前改善($P < 0.05$);②rTMS治疗后高频组、低频组以及高低频结合组较对照组的FMA、BI、NIHSS评分改善($P < 0.05$)。且高低频结合组较高频及低频组FMA、BI评分的改善更明显($P < 0.05$)。③rTMS治疗后高频组和高低频结合组较本组治疗前MEP潜伏期降低($P < 0.05$)。且高频组较高低频结合组MEP潜伏期降低更明显($P < 0.05$)。

结论:高频(10Hz)、低频(1Hz)、高频(10Hz)与低频(1Hz)相结合的rTMS较对照组患者运动功能的恢复更有效。其中高低频结合组的效果更为明显。另外高频(10Hz)、高频(10Hz)与低频(1Hz)相结合的rTMS能够更有效的增强患侧大脑M1区的兴奋性,促进肢体运动功能的恢复。

关键词 重复经颅磁刺激;脑梗死;运动功能恢复;运动诱发电位

中图分类号:R743.3, R454.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2013)-11-1030-05

The clinical study of high and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery in patients with acute ischemic stroke/XUE Hui, WANG Baojun, LIU Guorong, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(11): 1030—1034

Abstract

Objective: To observe the clinical therapeutic effects of three types of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with high frequency, low frequency and combined low and high frequency on motor function recovery in patients with acute ischemic stroke.

Method: Sixty patients were randomly assigned to four groups: low frequency group, high frequency group, combined low and high frequency group and control group. All patients were also treated with conventional medical treatment and rehabilitation training. Fugl-Meyer motor assessment (FMA), National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) and Barthel index (BI) were evaluated at pre- and post-treatment. At pre- and post-treatment, 6 patients picked from each group were assessed with cortical latency of motor evoked potential (MEP) in the affected brain areas.

Result: ①Scores of FMA, NIHSS and BI improved significantly ($P < 0.05$) in all 4 groups after treatment. ②Compared with the control group, all 3 treatment groups improved significantly in scores of FMA, BI, NIHSS

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.11.010

1 包头市中心医院,014040; 2 通讯作者

作者简介:薛慧,女,医师,硕士;收稿日期:2013-01-15

($P < 0.05$) after treatment. Combined low and high frequency group showed more improvement in FMA and BI scores than those of high frequency group and low frequency group($P < 0.05$). ③The cortical latency of MEP in affected brain areas reduced significantly in both high frequency group and combined low and high frequency group after treatment ($P < 0.05$) and more remarkably in the high frequency group ($P < 0.05$).

Conclusion: There were significant motor function improvements in 3 treatment groups compared with the control group. Additionally, combined low and high frequency group had the most significant effect. High frequency group and combined low and high frequency group could improve the excitability of motor cortex of affected hemisphere and promote the motor function recovery.

Author's address The Central Hospital of Baotou, 014040

Key word repetitive transcranial magnetic stimulation; cerebral infarction; motor function recovery; motor evoked potential

脑梗死后存活的患者中,有约80%的患者存在不同程度的偏瘫^[1]。因此寻找有效的促进急性脑梗死后患者运动功能恢复的方法越来越受到人们的关注。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种新型的神经电生理技术,国内外关于rTMS治疗脑梗死后运动功能恢复的研究越来越多,本研究使用三种不同频率的rTMS治疗急性脑梗死后偏瘫,取得了不同的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2010年6月—2011年12月入住我院神经内科的符合下述标准的急性脑梗死偏瘫患者60例,使用完全随机设计的随机数字表法分为4组(每组各15例),低频组,高频组,高低频结合组,对照组。各组间一般情况差异均无显著性,见表1。

表1 各组患者治疗前的一般情况

组别	例数	年龄(岁)	性别(例)		患侧(例)	
			男	女	左侧	右侧
低频组	15	58.2±8.1	8	7	7	8
高频组	15	58.4±8.6	9	6	8	7
高低频结合组	15	59.6±9.1	9	6	7	8
对照组	15	62.8±6.3	7	8	7	8
合计	60	59.8±8.1	33	27	29	31

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:①符合1995年全国第四届脑血管病会议提出的脑梗死诊断标准^[13];②首次发病,且发病在3—7d内的急性脑梗死患者;③大脑中动脉供血区的脑梗死患者;④5分≤NIHSS评分≤20分的中度脑梗死者;⑤45岁≤年龄≤75岁;⑥神志清楚,

可配合查体、评分、治疗的患者;⑦患者及家属愿意接受rTMS治疗;⑧患者均为右利手。

排除标准:①各种类型的脑出血、蛛网膜下腔出血及短暂性脑缺血发作;②病情不平稳,进展型脑梗死或脑梗死后继发脑出血者;③既往有癫痫、脑出血史,有严重的心、肺、肝、肾等重要脏器功能衰竭者及有颅高压症状者;④体内有金属异物者;⑤严重的认知及交流障碍不能配合者;⑥本次发病后使用了溶栓药物的患者。

1.3 研究方法

使用英国Magstim公司生产的Rapid 2经颅磁刺激器,最大输出强度为2.2T, Magstim 70-mm的“8”字形动态风冷线圈。治疗时嘱患者舒适、安静地坐于扶手靠背椅上,尽量在治疗过程中避免活动头部,佩戴耳塞;设置各受试者随机后所对应的参数并存储,将“8”字形线圈的两线圈相交的中点与患者受刺激半球的M1区附近的颅骨表面相切;移动线圈的位置调整倾斜角度(30°—45°较为合适),寻找可引发拇短展肌产生最大运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅的最佳位置,固定线圈倾斜角度,手柄垂直指向枕侧,然后开始治疗。

三组治疗的参数为:均以患者运动阈值的80%为输出强度,均接受总共2000个脉冲的刺激。根据频率的不同分为:①低频组:1Hz,每个序列10个脉冲,总共200个序列,每个序列的持续时间为10s,序列间隔时间为0.5s,总共治疗时间为35min,刺激部位为脑梗死对侧M1区;②高频组:10Hz,每个序列20个脉冲,总共100个序列,每个序列的持续时间为2s,序列间隔时间为19s,总共治疗时间为35min,刺

激部位为脑梗死患侧M1区;③高低频结合组:每次治疗时先使用低频组的参数刺激脑梗死未受累M1区100个序列,随后再使用高频组的参数刺激脑梗死患侧M1区50个序列,余参数不变;④对照组随机接受不同大脑半球的M1区假刺激,每次35min,进行假刺激时不打开rTMS开关。连续治疗2周为1疗程,共1个疗程。

所有患者均接受急性期脑梗死后阿司匹林、银杏叶注射液治疗2周左右的常规治疗。所有患者接受每天上午、下午各1次,相同强度、相同持续时间的肢体康复训练。

1.4 评价方法及指标

使用神经电生理及功能评分评定疗效,每组各随机挑选6例受试者在rTMS治疗前(第一次治疗之前当天)和治疗后(最后一次治疗之后当天)由肌电图室医师用肌电图诱发电位仪结合经颅磁刺激器测MEP,记录MEP潜伏期。所有患者治疗前后均评价Fugl-Meyer运动功能评分(Fugl-Meyer motor assessment, FMA)、美国国立卫生院神经功能缺损评分(national institutes of health stroke scale, NIHSS)、Barthel指数(Barthel index, BI)。

1.5 统计学分析

采用SPSS 16.0统计软件包对数据分析。计量资料用均数±标准差表示,两组之间均数的比较用独立样本的 t 检验进行分析;多组之间均数比较用单因素方差分析,如果有显著性差异,组间两两比较用Bonferroni法,非正态、方差不齐的数据用非参数检验。

2 结果

各组功能评分在治疗前无显著性差异($P>0.05$)。每组各随机挑选6例受试者在治疗前后检测MEP潜伏期。

24例患者中共有3例患者治疗前刺激患侧大脑M1区无法引出MEP:高频组1例,高低频结合组1例,对照组1例。这3例MEP潜伏期单独分析,功能评分与其他患者共同进行统计学分析。除以上3例患者,其余进行MEP检测的患者刺激患侧大脑引出的MEP潜伏期在治疗前无显著性差异($P>0.05$)。从总体趋势观察,本研究四组脑梗死患者功能均

有不同程度的恢复。但组间、治疗前后对比有不同的差异。

2.1 rTMS对偏瘫患者功能恢复的影响

4组患者在治疗后较治疗前FMA评分均有显著性差异($P<0.05$);治疗后rTMS的三组患者与对照组相比FMA评分改善明显,差异有显著性($P<0.05$);组间对比显示治疗后高低频结合组FMA评分优于低频组、高频组及对照组,差异有显著性($P<0.05$)。见表2。

4组患者BI指数在治疗后均较治疗前有显著性差异($P<0.05$);治疗后rTMS的三组患者较对照组BI评分改善明显,差异有显著性($P<0.05$);组间对比显示高低频rTMS结合组在治疗后BI评分优于低频组、高频组及对照组($P<0.05$)。见表3。

4组患者NIHSS指数在治疗后均较治疗前差异有显著性($P<0.05$);治疗后低频组,高频组,高低频结合组较对照组NIHSS评分改善明显($P<0.05$)。治疗后3组rTMS治疗组组间对比差异无显著性。见表4。

2.2 rTMS对偏瘫患者神经电生理指标的影响

4组患者治疗前后未受累侧MEP潜伏期差异无显著性;4组患者治疗前患侧MEP潜伏期差异无显著性;低频组及对照组治疗后较本组治疗前刺激患侧所引出的MEP潜伏期差异无显著性;高频组及高低频结合组治疗后较本组治疗前刺激患侧所引出的MEP潜伏期差异有显著性($P<0.05$);高频组较对照组治疗后患侧MEP潜伏期差异有显著性($P<0.05$)。见表5。

在治疗第一次前当天刺激患侧大脑运动区未引出MEP的3例患者在治疗后仍然不能引出MEP,但这3例患者的功能评分均较治疗前明显好转,评分与其余患者一同统计分析。

2.3 不良反应

本实验中接受rTMS治疗的45例脑梗死患者中无一例出现痫性发作及癫痫。有5例患者在开始治疗的前几天感到头痛,未特殊处理,治疗后期头痛逐渐缓解,治疗停止后症状消失,其中有3例是高频组,2例是高低频结合组。有3例患者在进行治疗时稍有局部皮肤的疼痛感及烧灼感,治疗结束后症状消失。

表2 各组患者FMA评分的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
低频组	15	68.5±15.1	81.5±9.2 ^{①②}
高频组	15	70.9±13.3	83.1±7.9 ^{①②}
高低频结合组	15	69.4±12.5	92.2±4.8 ^{①②③④}
对照组	15	65.1±12.2	73.4±9.2 ^①

与本组治疗前相比较:① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:② $P < 0.05$;与低频组治疗后比较:③ $P < 0.01$;与高频组治疗后比较:④ $P < 0.05$

表3 各组患者BI指数的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
低频组	15	69.0±15.2	81.3±9.3 ^{①②}
高频组	15	71.4±13.6	83.1±8.1 ^{①②}
高低频结合组	15	69.9±15.2	92.4±9.2 ^{①②③④}
对照组	15	64.9±12.3	73.5±9.2 ^①

与本组治疗前相比较:① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:② $P < 0.05$;与低频组治疗后比较:③ $P < 0.01$;与高频组治疗后比较:④ $P < 0.05$

表4 NIHSS评分的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
低频组	15	11.5±3.5	7.6±2.9 ^{①②}
高频组	15	10.8±3.3	7.4±3.4 ^{①②}
高低频结合组	15	11.3±3.0	4.7±2.1 ^{①②③④}
对照组	15	12.6±2.4	10.5±2.6 ^①

与本组治疗前相比较:① $P < 0.05$;与对照组治疗后比较:② $P < 0.05$

表5 MEP潜伏期的变化 ($\bar{x} \pm s$, ms)

组别	例数	未受累侧MEP潜伏期		患侧MEP潜伏期	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
低频组	6	20.5±1.8	20.5±1.4	21.3±1.1	19.7±1.3
高频组	5	20.7±2.1	20.7±1.8	21.2±1.9	18.9±0.8 ^{①②}
高低频结合组	5	20.2±1.7	20.5±1.5	21.2±1.4	19.4±0.9 ^①
对照组	5	20.9±1.7	20.8±1.4	22.4±1.5	21.4±1.5

与本组治疗前同侧比较:① $P < 0.05$;与对照组治疗后同侧比较:② $P < 0.05$

3 讨论

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是英国Sheffield大学Barker教授于1985年首次提出的一种神经电生理技术,早期该技术应用于诊断、预测及评价疾病的预后等^[2]。美国于1992年率先推出了第一台重复经颅磁刺激仪(rTMS),rTMS是指重复进行成串的规律性TMS脉冲刺激,研究表明rTMS能够调节大脑皮质兴奋性^[3-4],改变皮质代谢及脑血流^[5-6],通过促进突触调整影响多种神经递质的传递及基因表达水平等^[7-8],促进神经功能的恢复^[9]。rTMS对被刺激大脑皮质的局部及远隔区域神经功能有干预和调控作用^[10]。可以通过调节rTMS的参数:刺激频率、刺激间歇、刺激部位、刺激强度及持续时间等来影响中枢神经系统的

兴奋性,对神经系统疾病有治疗作用^[11-12]。但目前对于脑梗死偏瘫患者的治疗仍然没有确定的参数标准。大多数研究基于对不同刺激频率rTMS对脑梗死后偏瘫的治疗。研究表明:高频($\geq 5\text{Hz}$)rTMS刺激脑梗死后偏瘫患者的患侧大脑皮质M1区可增强患侧大脑皮质的兴奋性,低频($\leq 1\text{Hz}$)rTMS刺激未受累侧M1区可降低大脑皮质的兴奋性,从而能达到对脑梗死后偏瘫的治疗^[13-14]。但目前关于rTMS治疗急性期脑梗死的临床研究仍然较少,国内目前关于不同频率rTMS分别刺激对应大脑M1区来治疗脑梗死后偏瘫的对比性研究比较少,沈滢^[15]等比较不同频率的rTMS对脑梗死患者上肢功能的影响结果表明:0.5Hz或1Hz的重复经颅磁刺激作用于脑梗死患者优势侧半球均可明显提高患侧脑区运动皮质的兴奋性,促进患侧上肢功能的恢复,且0.5Hz的刺激频率对提高患侧运动皮质的兴奋性最有效。国内目前没有关于高频、低频相结合治疗脑梗死后偏瘫的报道。本研究目的在于观察高频(10Hz)、低频(1Hz)、以上两种频率组合的rTMS对急性脑梗死后偏瘫患者功能的恢复是否有效,并观察三种不同的治疗参数是否有差异。

从研究结果可知:四组患者治疗后神经功能评分均较治疗前好转,提示无论是rTMS还是常规治疗对脑梗死患者的恢复均有效,但效果不全相同。具体分析如下:①4组患者治疗后FMA、NIHSS、BI指数评分较治疗前均有好转($P < 0.05$)。②所有的rTMS治疗组治疗后FMA、NIHSS、BI指数评分均较对照组好转($P < 0.05$)。③高低频结合组治疗后较低频及高频组FMA、NIHSS评分好转明显($P < 0.05$),但BI评分无明显差异,有可能与本研究入组样本小、BI评分精度差及评分的主观性有关。说明:以上3种任何一种rTMS治疗均对脑梗死后患者的神经功能恢复有意义,但仍需大样本、长期对患者进行观察来加以证实。

运动诱发电位是检查运动神经系统功能的神经电生理方法。经大量研究证实MEP能客观地反映运动皮质的兴奋性,是锥体束受损严重程度的客观指标。卒中后MEP潜伏期的延长、波幅的降低与患者的运动功能恢复呈负、正相关,即MEP潜伏期越长、波幅越低则运动功能恢复越差。在研究中我们

可明显观察到各组脑梗死后患者的患侧MEP潜伏期较未受累侧MEP潜伏期延长,说明脑梗死后患侧M1区的兴奋性减弱。组内治疗前后对比分析显示:①低频组和对照组治疗后较治疗前刺激患侧所引出的MEP潜伏期无明显缩短($P > 0.05$);②高频组和高低频结合组治疗后较治疗前患侧MEP潜伏期有明显缩短($P < 0.05$);为了更明确说明高频及高低频结合治疗后对MEP潜伏期影响的差异,进行了统计学分析,结果显示高频组较高低频结合组治疗后患侧MEP潜伏期有显著差异($P < 0.05$)。说明:本研究所使用的高频rTMS刺激脑梗死后患侧大脑M1区,以及高低频相结合刺激相应大脑M1区均可增强患侧大脑皮质的兴奋性。并且高频组较高低频结合组能更好地改善脑梗死后患侧脑区的兴奋性。而低频rTMS刺激未受累侧大脑M1区对于患侧脑区皮质兴奋性的影响并不明显。通过MEP的测量提示rTMS对脑梗死后患侧脑区的兴奋性恢复有意义。

rTMS被认为是无创、安全性高、无痛的一项新型神经电生理技术,但其安全性仍然是研究的热点,很多学者进行了相关研究,证实适当频率、强度的rTMS是安全的。Xia等^[15]汇总分析了rTMS治疗组躁狂发生率为0.84%,假刺激组为0.73%,进行统计分析结果表明rTMS治疗引起躁狂的风险与假刺激组无显著差异。本研究中接受rTMS治疗的45例脑梗死患者中无一例出现痫性发作及癫痫,有5例患者出现头痛,未特殊处理,治疗后期头痛逐渐缓解,疗程结束后头痛症状消失。其中有3例是高频组,2例是高低频结合组。也证实了本实验中所应用的rTMS参数是比较安全的。

本研究证明高频(10Hz)、低频(1Hz)、高频(10Hz)与低频(1Hz)相结合的rTMS较对照组患者运动功能的恢复有效。其中高低频结合组的效果更为明显,同时该参数是安全的。另外高频(10Hz)、高频(10Hz)与低频(1Hz)相结合的rTMS能够更有效地增强患侧大脑M1区的兴奋性。

参考文献

- [1] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(4):355—369.
- [2] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(8437): 1106—1107.
- [3] 吴涛,李蕴琛,Martin Sommer,等.经颅重复磁刺激对人脑皮层兴奋性的影响[J].中华神经科杂志,2001,34(1):40—42.
- [4] Suzuki K, Sawada T, Murakami A, et al. High diagnostic performance of ELISA detection of antibodies to citrullinated antigens in rheumatoid arthritis[J]. Scand J Rheumatol, 2003, 32(4):197—204.
- [5] 杨德本,谢建平,王晓明.重复经颅磁刺激对正常人脑血流灌注和速度的影响[J].中国临床康复,2005,9(37):50—51.
- [6] 王晓明,谢建平,黄慧,等.正常人重复经颅磁刺激后脑血流速度的变化[J].临床神经电生理学杂志,2003,12(4):202—203.
- [7] 赵合庆,孙永安,戴永萍,等.经颅磁刺激对脑缺血大鼠皮层脑源性神经营养因子表达及梗死体积的影响[J].中华神经科杂志, 2005,38(5):330—331.
- [8] Bongioanni SM, Manetti R, Melchiorre D, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies are highly associated with severe bone lesions in rheumatoid arthritis anti-CCP and bone damage in RA[J]. Autoimmunity, 2004, 37(6—7):495—501.
- [9] Nell VP, Machold KP, Stamm TA, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis[J]. Annals of the rheumatic diseases, 2005, 64(12): 1731—1736.
- [10] Lee AN, Beck CE, Hall M. Rheumatoid factor and anti-CCP autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review[J]. Clin Lab Sci, 2008, 21(1):15—18.
- [11] Fujiki M, Kobayashi H, Abe T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for protection against delayed neuronal death induced by transient ischemia[J]. J Neurosurg, 2003, 99(6):1063—1069.
- [12] 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(1—2):7—11.
- [13] Ameli M, Grefkes C, Kemper F, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke[J]. Ann Neurol, 2009, 66(3):298—309.
- [14] Liepert J, Zittel S, Weiller C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial[J]. Restor Neurol Neurosci, 2007, 25(5—6):461—465.
- [15] 沈滢,单春雷,殷稚飞,等.不同频率重复经颅磁刺激对脑梗死患者上肢功能的影响[J].中国康复医学杂志,2012,27(11):997—1001.
- [16] Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2008, 11(1):119—130.