

·临床研究·

低频重复经颅磁刺激对脑梗死患者恢复期运动功能的影响

傅彩峰¹ 高朝² 苏天慧³ 张春艳²

摘要

目的:探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)对脑梗死患者恢复期运动功能障碍的影响。

方法:120例脑梗死恢复期患者随机分入rTMS患侧刺激组、健侧刺激组和对照组,每组各40例患者,对照组给予常规药物治疗及康复训练。在对照组治疗基础上患侧刺激组给予M₁区100%运动阈值(MT)的rTMS,健侧刺激组给予M₁区70%MT的rTMS。比较三组患者治疗前后的Fugl-Meyer评分(FMA)、Barthel指数(BI)、运动诱发电位(motion evoked potential, MEP)潜伏期并计算中枢运动传导时间(centermotion conduction time, CMCT)。

结果:治疗后与治疗前相比,三组患者的FMA评分、BI及MEP潜伏期、CMCT均改善($P < 0.05$),rTMS组治疗后优于对照组($P < 0.05$),但两治疗组间上述指标无明显差异($P > 0.05$)。

结论:低频rTMS可改善脑梗死恢复期的神经功能缺损,提高患者生活自理能力,改善生存质量。

关键词 康复;低频经颅磁刺激;脑梗死;恢复期;运动功能

中图分类号:R743.3, R454.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2016)-02-0150-04

Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for motor function in cerebral infarction recovery period/FU Caifeng, GAO Chao, SU Tianhui, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2016,31(2): 150—153

Abstract

Objective: To study the effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the recovery of motor function in cerebral infarction recovery period.

Method: One hundred and twenty patients in the recovery stage of cerebral infarction were divided into three groups randomly: rTMS affected side group (n=40), healthy side group (n=40) and control group. The control group received conventional drug treatment and rehabilitation training. On the basis of control group the affected side group was treated with the rTMS of 100% MT in M₁ region, the healthy side group was treated with the rTMS of 70% MT in M₁ region. Fugl-Meyer assessment (FMA), Barthel index (BI), motion evoked potential (MEP), centermotion conduction time(CMCT) of the three groups were compared.

Result: After treatment, FMA score, BI, and the MEP, CMCT of both groups were improved ($P < 0.05$). Compared with control group, the result of rTMS group was better, but there was no statistically significant difference between the two treatment groups each index ($P > 0.05$).

Conclusion: Low frequency rTMS can improve the recovery stage of cerebral infarction, improve patient ability of daily life, improve the quality of life.

Author's address Central Hospital of Qingdao, 266042

Key word rehabilitation; transcranial magnetic stimulation; cerebral infarction; recovery stage; motor function

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.02.005

1 青岛市中心医院康复医学科,青岛,266042; 2 青岛市中心医院中医科; 3 青岛市中心医院医务科
作者简介:傅彩峰,女,硕士研究生,主治医师; 收稿日期:2015-03-09

随着中国的老龄化进程加快及日常生活水平的提高,脑梗死已经成为了中老年人的常见病、多发病,脑梗死约2/3患者遗留有肢体运动功能障碍,严重影响患者的日常生存质量,给家庭、社会带来巨大的经济压力和沉重的心理负担^[1]。如何促进患者运动功能的恢复,越来越受到关注。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是在经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)的基础上发展起来的一种新型神经电生理技术,是诱导中枢神经系统可塑性的重要方法,对受刺激的局部或功能相关性远隔区域神经功能有干预或调控作用^[2],并且可产生持续的生物学效应^[3]。本实验使用高强度的低频重复经颅磁刺激患侧脑运动区,探讨低频重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中恢复期患者运动功能障碍的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:选取2012年1月—2014年6月,在青岛市中心医院康复医学科和中医科住院的120例脑梗死恢复期患者,①符合1995年全国第四届脑血管学术会议制定的诊断标准^[4],经颅脑CT或MRI证实脑梗死;②首次发病,发病15d以后,6个月及以内;③发生在颈内动脉系统的脑梗死;④意识清楚,查体能配合,无严重失语;⑤患侧肢体Brunnstrom评分:II—IV期;⑥rTMS治疗前与患者或家属签署知情同意书。

排除标准:①病情不稳定,进展性卒中或出现继发性脑出血;②严重认知功能障碍;③既往有严重的心、肺等脏器功能衰竭;④体内有金属异物植入者;⑤有癫痫病史;⑥有颅骨缺陷。

剔除及脱落标准:①治疗过程中并发其他严重疾病;②患者治疗依从性差,未完成治疗自动终止者。

中止观察标准:①出现病情严重加重的应立即中止观察;②患者自行退出研究。

将符合纳入标准的120例患者随机分为rTMS组(健侧刺激组40例,患侧刺激组40例)和对照组(40例),所有患者均完成此次研究,治疗期间未出现明显不适而终止治疗。三组患者在性别、年龄及

病程(表1)、神经功能评分(Fugl-Meyer score, FMA)和日常生活能力评分(Barthel index, BI)(表2)方面差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

表1 研究对象的一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(d)
		男	女		
健侧组	40	25	15	52.0±5.8	43.7±40.3
患侧组	40	20	20	52.5±4.9	48.7±45.0
对照组	40	19	21	53.1±5.1	52.1±36.3

1.2 治疗方法

对照组:给予常规药物治疗及康复训练。rTMS组选用HX-C2经颅磁刺激仪,圆形线圈直径12cm,频率1Hz。健侧治疗组:在对照组治疗的基础上采用70%运动阈值(motor threshold, MT)的低频低强度连续刺激健侧大脑皮质运动区(M₁区)^[5],每次20min,每天1次,连续2周,每周治疗5天,共治10次。患侧治疗组:选用同一磁治疗仪,在对照组治疗的基础上采用100% MT的低频高强度连续刺激患侧大脑皮质运动区(M₁区),每次20min,每天1次,连续2周,每周治疗5天,共治10次。

1.3 疗效评价

治疗前及治疗2周后,使用神经量表评定及神经电生理检测,评定患者神经系统功能和患侧脑区电生理功能。所有患者治疗前及治疗10次结束时由医师进行Fugl-Meyer评分(FMA)(满分100分)及Barthel指数(BI)评分。三组患者在治疗前及治疗10次后由神经电生理室人员用肌电图诱发电位仪测量运动诱发电位(motion evoked potential, MEP)的潜伏期以及计算中枢运动传导时间(center-motion conduction time, CMCT)。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件处理实验数据。计量资料数据以均数±标准差表示,组内比较采用 t 检验。组间比较采用方差分析。

2 结果

2.1 三组患者治疗前后FMA、BI比较

三组患者治疗前FMA、BI评分比较,差异均无显著性意义($P > 0.05$)。治疗后三组患者FMA、BI评分均有提高($P < 0.05$),rTMS组较对照组改善更明显($P < 0.05$);两治疗组间差异无显著性($P >$

0.05)。见表2。

2.2 三组患者治疗前后 MEP、CMCT 参数值比较

三组患者治疗前 MEP 的潜伏期、CMCT 比较, 差异均无显著性意义 ($P > 0.05$), 治疗后三组 MEP 潜伏期、CMCT 缩短, rTMS 组更加显著, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。见表3。

表2 三组治疗前后 FAM、BI 比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	FAM		BI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
健侧组	32.28±7.58	43.26±7.02 ^{①②}	40.79±8.32	54.51±9.33 ^{①②}
患侧组	31.79±6.75	42.54±8.89 ^{①②}	41.98±8.74	53.98±9.38 ^{①②}
对照组	33.02±7.62	39.89±7.43 ^①	40.76±7.98	48.35±9.02 ^①

与治疗前比较: ① $P < 0.05$; 与对照组比较: ② $P < 0.05$

表3 三组治疗前后 MEP、CMCT 参数比较 ($\bar{x} \pm s, n=40$)

组别	MEP潜伏期(ms)		CMCT(mV)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
健侧组	23.36±1.34	21.79±1.32 ^{①②}	11.57±1.75	10.02±1.63 ^{①②}
患侧组	23.23±1.42	21.95±1.58 ^{①②}	11.48±1.92	10.15±1.70 ^{①②}
对照组	23.12±1.19	22.89±1.72 ^①	11.96±1.86	11.05±1.81 ^①

与治疗前比较: ① $P < 0.05$; 与对照组比较: ② $P < 0.05$

3 讨论

rTMS 利用脉冲磁场诱发感应电场作用于神经系统, 改变脑内代谢和电活动^[6], 可以调节脑皮质兴奋性, 改变其代谢及脑血流, 影响多种神经递质的传递及基因表达等, 从而达到促进神经功能恢复的作用^[7]。在脑血管病、精神障碍、帕金森病、认知功能障碍、慢性疼痛等疾病的研究和治疗方面具有巨大的价值^[8]。近几年, 随着功能影像学^[9]、分子生物学及物理因子治疗技术等相关学科的进步, 人们对卒中后脑功能及其障碍恢复的研究日益精进^[10]。rTMS 对脑梗死的治疗作用, 目前多数学者认为高频 rTMS ($\geq 5\text{Hz}$) 提高大脑皮质局部兴奋性, 低频 rTMS ($\leq 1\text{Hz}$) 作用相反^[11-12], 脑血流的改变不随皮质兴奋性增加而增加。

脑梗死后患者肢体运动功能的恢复由多种机制起作用, 功能重组、神经可塑性是神经康复的基础理论^[13-14]。大脑半球的不同作用及两者间的相互联系一直是脑科学关注的重点之一^[15], 胼胝体是大脑两半球之间交流信息的主要途径, 一侧胼胝体发出的纤维连接到对侧的相应位置^[16], 正常大脑半球间存在相互抑制, 称为经胼胝体抑制^[17], 脑卒中后, 双侧半球兴奋性失衡, 表现为患侧大脑半球兴奋性降低, 对

健侧半球抑制作用减弱, 健侧半球对患侧大脑半球的抑制作用会增强, 从而降低患侧运动皮质功能^[1]。

Takeuchi 等^[18]首次在一项随机双盲对照研究中观察到作用于脑卒中患者健侧大脑皮质 M1 的 1Hz 经颅磁刺激能达到改善患手的运动功能的作用。Ameli 等^[19]用 10Hz 的 rTMS 对 16 例卒中患者的受损侧半球 M1 区进行治疗, 观察患手的运动功能改善情况。结果有 11 例患者未受损侧的 M1 区的神经活动减少, 有 7 例患者受损半球的 M1 区神经活动增强。Talelli 等^[20]应用 TMS 的短时脉冲刺激中的间断脉冲 (13 例) 刺激慢性期卒中患者的患侧 M1 区, 或用连续性脉冲 (12 例) 刺激慢性期卒中患者的健侧, 与对照组比较, 无论是对抓握力还是运动灵巧性, TMS 没有明显改善手功能的作用。

关于刺激强度的研究为数较少, 刺激强度是指经颅磁治疗仪最大的输出量的百分比。目前低频 rTMS 在脑卒中的临床使用中多数采用小于静息运动阈值的阈下刺激, 此种强度作用于脑组织受刺激局部区域。Berger 等^[21]比较了应用 1Hz 的 rTMS 使用不同强度的阈下刺激 (40% MT, 80% MT, 100% MT) 对正常人运动皮质兴奋性的影响, 发现 40% MT 的阈下刺激可以明显降低运动皮质的兴奋性, 100% MT 的刺激强度会提高皮质兴奋性, 80% MT 的刺激强度对皮质兴奋性的改变作用不明显, 此观察说明 rTMS 对皮质兴奋性与刺激强度也有关系。Speer^[22]研究发现, 在 1Hz 的 TMS 刺激下脑血流变化呈强度依赖性。郑修元等^[23]研究发现, 使用不同强度 (50%、100%) 的 1Hz 与 5Hz 经颅磁刺激后脑血流量均增高, 强度是影响脑血流量变化的重要因素, 频率与强度相互不影响。

本研究采用低频、低强度 rTMS 在大脑健侧刺激; 低频、高强度 rTMS 刺激患侧大脑。以 FMA 评定患者运动障碍程度, BI 评定患者日常生活能力, 研究结果显示三组患者经过药物、康复治疗, FMA 及 BI 提高 ($P < 0.05$), 差异具有显著性意义, 且均优于对照组, 但患侧组与健侧组之间差异不明显 ($P > 0.05$)。提示低频、低强度 rTMS 刺激健侧大脑, 低频高强度 rTMS 刺激患侧大脑均有效, 且两者之间比较没有显著性差异。

MEP 潜伏期可检查运动神经从皮质至肌肉的

传递、传导通路的完整性,CMCT主要反映上运动神经元和脊髓前脚运动细胞的功能^[24]。本实验中,三组患者治疗前MEP潜伏期、CMCT均无显著性差异。治疗后,MEP潜伏期较治疗前改善较明显,CMCT较治疗前明显缩短(均 $P < 0.05$),且两治疗组均优于对照组($P < 0.05$)。说明低频rTMS可以提高运动神经兴奋性。但低频、低强度磁刺激组和低频、高强度磁刺激组之间差异无显著性意义。

可能的原因为经颅磁刺激通过低频、低强度抑制健侧皮质兴奋性,并通过胼胝体抑制改善健侧皮质兴奋性。而低频、高强度可能通过改善患侧皮层脑血流量,改善局部代谢环境,提高了患侧皮质兴奋性,这与目前关于低频降低局部皮质兴奋性结果有所出入,可能原因有:①安慰剂效应,使用经颅磁刺激后患者“预料”治疗有效,从而改善临床病情;②不同强度rTMS对患侧大脑半球引起的行为与神经学改变在皮质及皮质下的作用是不同的,可能与调节不良及作用机制不同有关^[25];③治疗周期较短,样本量较小;④关于脑血流的改善方面,频率与强度互不影响^[23];⑤入组患者Brunnstrom评分:Ⅱ—Ⅳ期,运动功能缺损程度相对较集中。

本研究以MEP潜伏期、CMCT的改善代表患者运动功能障碍康复的客观性,研究结果同时显示与FMA及BI的提高具有一致性。本实验中,采用低频低强度、高强度磁刺激治疗脑梗死恢复期患者,患者未出现任何明显不适,低频经颅磁刺激治疗脑卒中患者,不仅可以用于刺激健侧部位,也可通过刺激强度调整作用于患侧。尚需实验室、功能影像学等数据的支持,以及扩大样本量,对于远期疗效与安全性,还需进一步观察评估。

参考文献

- [1] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al. Influence of inter-hemispheric interactions on motor function in chronic stroke [J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(3):400—409.
- [2] Thickbroom GW, Byrnes ML, Edwards DJ, et al. Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 117(1):61—66.
- [3] 窦祖林,廖家华,宋为群,等.经颅磁刺激技术基础与临床应用[M].北京:人民卫生出版社,2012.21—22.
- [4] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].*中华神经科杂志*,1996,29(6):379—380.
- [5] Schulz R, Park CH, Boudrias MH, et al. Assessing the integrity of corticospinal pathways from primary and secondary cortical motor areas after stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43(8):2248—2251.
- [6] Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2005, 65(3):466—468.
- [7] Ziemann U. Improving disability in stroke with RTMS[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(8):454—455.
- [8] Lüdemann-Podubecká J, Neumann G, Ponfick M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the upper limb motor function improvement after stroke[J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2014, 82(3):135—144.
- [9] Sarfeld AS, Diekhoff S, Wang LE, et al. Convergence of human brain mapping tools: neuronavigated TMS parameters and fMRI activity in the hand motor area[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(5):1107—1123.
- [10] Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, 91(3):254—270.
- [11] Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, et al. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial[J]. *Neurology*, 2012, 78(4):256—264.
- [12] Kim BR, Chun MH, Kim DY, et al. Effect of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visuospatial neglect in patients with acute stroke: a double-blind, sham-controlled trial[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(5):803—807.
- [13] Takeuchi N, Izumi S. Noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke: mechanisms and future views[J]. *Stroke Res Treat*, 2012, 23(12):58—68.
- [14] Wang LE, Tittgemeyer M, Imperati D, et al. Degeneration of corpus callosum and recovery of motor function after stroke: a multimodal magnetic resonance imaging study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(12):2941—2956.
- [15] Vidal AC, Banca P, Pascoal AG, et al. Modulation of cortical interhemispheric interactions by motor facilitation or restraint[J]. *Neural Plast*, 2014, 111(2):1—8.
- [16] 周晓林,高定国,等.认知神经科学[M].北京:中国轻工业出版社,2013.366—391.
- [17] Florian J, Müller-Dahlhaus M, Liu Y, et al. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex: a pharmacological TMS study[J]. *J Physiol*, 2008, 586(2):495—514.

(下转第193页)