重复经颅磁刺激对脑卒中患者平衡功能影响的研究*

黄长耀^{1,2} 窦佳鸣¹ 王丽婷¹ 苏敏^{1,3}

摘要

目的:观察重复经颅磁刺激(rTMS)对后循环卒中患者平衡功能障碍的评估及治疗效果。

方法:将30例后循环卒中患者随机分成治疗组和假刺激组各15例,两组均进行常规药物治疗及康复训练,治疗组增加健侧初级运动皮质区(M1)1Hz的rTMS刺激,在治疗前、治疗后即时及治疗后2周3个时间点分别采用日本东京大学平衡量表(UTBS),Tetrax平衡测试仪SI及WDI指数以及TMS的MEP阈值对患者平衡功能进行评定。

结果:治疗后即时与治疗前相比,两组患者平衡功能评分均明显高于治疗前($P < 0.05$),治疗组闭眼状态下Tetrax平衡指数优于假刺激组($P < 0.05$),同时两组运动皮质MEP阈值有显著性差异($P < 0.01$);治疗后2周,两组患者平衡功能评分均较治疗前进一步提高($P < 0.01$),其中治疗组明显高于假刺激组($P < 0.05$),同时治疗组Tetrax平衡指数显著优于假刺激组($P < 0.01$),两组MEP阈值有明显差异($P < 0.01$)。

结论:低频rTMS可抑制大脑皮质中央前回运动区的异常兴奋,提高后循环卒中患者的平衡功能,有康复临床应用价值。

关键词 重复经颅磁刺激;后循环卒中;平衡功能障碍;评估;治疗

中图分类号:R743.3, R454.1 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2018)-02-0165-05

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on balance function in stroke patients/HUANG Changyao, DOU Jiaming, WANG Liting, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(2): 165—169

Abstract

Objective: To observe and evaluate the therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the balance dysfunction in patients with posterior circulation stroke.

Method: Thirty patients with posterior circulation stroke were randomly divided into treatment group and sham stimulation group (15 cases each group). Both groups were given routine drug treatment and rehabilitation training, and additional 1Hz rTMS was applied on the precentral gyrus motor cortex of treatment group. At three time points(before treatment, immediately after treatment and two weeks after treatment), the University of Tokyo balance scale, SI and WDI index of Tetrax balance test, MEP threshold of TMS were used to evaluate the balance function of patients, respectively.

Result: Immediately after treatment compared with before treatment, the balance function scores for both groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the Tetrax balance index of treatment group with eyes closed was better than that of sham stimulation group ($P < 0.05$). At the same time, there was a significant difference between the two groups in motor cortex MEP threshold ($P < 0.01$). Two weeks after the treatment, the balance function scores of the two groups were improved gradually compared with those before treatment ($P < 0.01$), and the treatment group was significantly higher than sham stimulation group ($P < 0.05$).The Tetrax balance index of the treatment group was significantly better than that of the sham

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.02.008

*基金项目:国家自然科学基金青年项目(81301059);国家自然科学基金面上项目(81672244)

1 苏州大学附属第一医院康复医学科,苏州,215006; 2 无锡市同仁康复医院老年康复科; 3 通讯作者

作者简介:黄长耀,主治医师; 收稿日期:2016-10-31

stimulation group ($P < 0.01$), and the MEP threshold of the treatment group was significantly higher than that of the sham stimulation group ($P < 0.01$).

Conclusion: Low frequency rTMS can inhibit the abnormal excitability of precentral gyrus motor area, and improve the balance function of patients with posterior circulation stroke, which has clinical value in rehabilitation.

Author's address The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, 215006

Key word repetitive transcranial magnetic stimulation; posterior circulation stroke; balance dysfunction; evaluation; curation

我国脑卒中呈现高发病率和致残率的特点,存活的脑卒中患者大约70%—80%遗留运动功能障碍,而平衡功能障碍是其中较常见的问题,严重影响了患者的日常生活能力。平衡功能障碍的康复是一个难点,也被看作是脑卒中功能恢复中重要的指标之一^[1]。后循环卒中患者肢体运动功能往往受累相对较轻,但多存在明显的平衡问题,即使短暂性脑缺血发作及腔隙性脑梗死也存在步态和平衡异常^[2]。临床上脑卒中患者在平衡康复训练过程中大脑皮质活性变化情况目前尚不清楚。近年来,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术被广泛应用于神经系统疾病中脑功能障碍的评估和治疗^[3],本研究主要探讨低频重复经颅磁刺激对后循环脑卒中患者平衡功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择苏州大学附属第一人民医院康复医学科2014年06月—2015年06月期间住院的后循环卒中患者30例,采用随机数字表法分为治疗组和假刺激组,每组患者15例。

纳入标准:①符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2010版)诊断标准;②经颅脑CT或MRI证实为首次发病,且病灶部位明确在后循环;③生命体征稳定,意识清晰,可配合检查;④病程为发病1个月以内;⑤站立平衡达到1级或以上,日本东京大学平衡量表评分提示存在不同程度的平衡障碍;⑥纳入者可自己本人或委托家属签署知情同意书。

排除标准:①既往有癫痫病史或正在服用抗癫痫药物预防癫痫发作;②心、肺、肝、肾等重要脏器功能减退或衰竭;③严重认知及交流障碍而不能配合;④戴有起搏器、颅内有金属植入物及其他体内金属植入物,或有颅骨缺陷;⑤患者病情恶化,出现新的

梗死灶或脑出血量增加。

1.2 研究方法

两组均进行抗血小板聚集、改善脑循环、保护脑细胞、促进神经细胞代谢等常规药物治疗及康复训练,治疗组增加重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)阳性干预。

1.2.1 康复训练:包括每天各1h的物理治疗和作业治疗,物理治疗目的是提高肌肉力量、平衡、步态控制,作业治疗目的是改善患者肢体运动协调能力。

1.2.2 rTMS治疗:选用丹麦丹迪公司生产的磁刺激器MagPro R30, MCF-B65型号水冷却8字型线圈,单个线圈内径为7.5cm,选择位于健侧大脑皮质C3或C4点(EEG 10/20系统)前2cm处的健侧初级运动皮质区(primary motor cortex area, M1)作为靶刺激点,将线圈中心紧贴于颅骨表面,磁刺激参数:1Hz、80%RMT、重复1200个序列,序列无间隔;每次治疗20min,每天1次,10天为一疗程。假刺激组将磁头与头皮垂直放置,其余参数均与治疗组相同。

1.3 评价方法

在治疗前、治疗后即时及治疗后2周分别采用日本东京大学平衡量表、Tetrax平衡测试的稳定性指数及WDI指数、TMS对患者平衡功能进行评定。

1.3.1 日本东京大学平衡量表:包括翻身、坐位、手膝位、跪立位、站位等姿势进行全面的平衡功能评估,总分22分,分值相加后,分数越低表示平衡障碍越严重。

1.3.2 Tetrax平衡仪测试方法:采用以色列阳光医疗有限公司生产的Tetrax平衡仪,患者以两种状态(睁眼、闭眼)站立在Tetrax平衡仪的平台上,测量主要观察指标:①稳定性指数(stability index, SI),该值由测量两侧平板上的所有摆动数据得到,该参数值越高,说明患者的稳定性越差。②体重分布指数(weight distribution index, WDI):该指标可以观察

体重在左右脚、同一只脚的脚跟与脚趾部分之间分配的不对称,以及对角线上的异常,WDI低提示维持平衡稳定性越好。

1.3.3 运动诱发电位阈值:刺激健侧大脑皮质C3或C4区,在相应患侧拇短展肌记录肌肉运动复合电位,即运动诱发电位(motor evoked potential, MEP),在连续10个刺激下至少5次能记录到大于50uV MEP输出时的最小刺激强度作为MEP的阈值,即静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)。我们以磁刺激器Magpro30最大输出量百分比的形式来记录MEP阈值。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计学软件对数据进行分析,数据使用平均数±标准差表示,应用重复测量方差分析进行整体比较,不同时间点组内两两比较采用配对样本t检验,同一时间点组间差异采用独立样本t检验。

2 结果

2.1 一般资料

两组之间在性别、年龄、病程等方面差异无显著性意义($P > 0.05$),见表1。

表1 两组患者一般资料 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(d)	脑卒中类型(例)		脑卒中侧别(例)	
		男	女			脑出血	脑梗死	左侧	右侧
治疗组	15	9	6	60.67±10.95	31.87±15.14	5	10	7	8
假刺激组	15	10	5	59.13±14.41	37.80±17.23	6	9	9	6
χ^2/t		0.144		0.330	1.001	0.144		0.536	
P值		0.705		0.745	0.325	0.705		0.464	

2.2 日本东京大学平衡量表变化

两组患者治疗后即时与治疗前相比,平衡功能评分均明显高于治疗前($P < 0.05$),但治疗后即时两组平衡量表评分比较无显著性差异($P > 0.05$);治疗后2周,两组患者量表评分提高($P < 0.01$),治疗组评分相对于假刺激组提高显著($P < 0.05$)。见表2。

2.3 Tetrax平衡测试结果

两组患者治疗前SI及WDI指数分值比较无显著性差异($P > 0.05$);治疗后即时两组患者平衡指数均有一定改善($P < 0.05$),其中治疗组闭眼状态平衡指数改善优于假刺激组($P < 0.05$);治疗后2周两组患者SI及WDI分值均较治疗前明显下降($P < 0.01$),治疗组平衡指数明显优于假刺激组($P < 0.01$)。见表3。

2.4 MEP阈值

两组患者治疗前大脑皮质运动区MEP阈值比较,差异无显著意义($P > 0.05$);治疗后即时两组MEP阈值均有提高($P < 0.05$),且两组差异显著($P < 0.01$);治疗后2周两组MEP阈值较治疗前明显提高($P < 0.01$),而治疗组MEP阈值更接近正常人($P < 0.01$)。

2.5 安全性分析

治疗组中1例患者rTMS治疗初始出现轻微头

痛,未予处理后患者头痛自行好转,无癫痫发作者及
其余不良反应。

3 讨论

很多研究将rTMS应用到脑卒中后功能障碍的治疗中,其中包括言语功能的恢复^[5],上肢功能的恢复^[6],而且这些研究证明1Hz rTMS能有效地改善脑

表2 日本东京大学平衡量表评分对比 ($\bar{x} \pm s, n=15$)

组别	治疗前	治疗后即时	治疗后2周	F	P
治疗组	4.56±1.75	8.73±1.97 ^①	15.77±2.87 ^②	15.478	0.000
假刺激组	5.13±2.26	7.33±2.50 ^①	10.97±5.42 ^②	11.483	0.000
t	0.772	7.704	3.031		
P	0.446	0.100	0.005		

与治疗前对比:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$

表3 Tetrax平衡测试的稳定性指数分值对比($\bar{x} \pm s, n=15$)

组别	治疗前	治疗后即时	治疗后2周	F	P
睁眼					
治疗组	43.58±5.22	35.42±5.67 ^①	20.63±4.04 ^②	17.814	0.000
假刺激组	43.05±6.41	38.67±5.38 ^①	31.58±12.39 ^②	14.746	0.000
t	0.248	1.610	3.254		
P	0.806	0.119	0.003		
闭眼					
治疗组	66.24±9.50	50.47±11.10 ^①	28.42±5.92 ^②	21.489	0.000
假刺激组	65.98±10.04	60.45±10.64 ^①	45.18±18.67 ^②	17.124	0.000
t	0.073	2.514	3.314		
P	0.942	0.018	0.003		

与治疗前对比:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$

表4 TetraX平衡测试的体重分布指数分值对比($\bar{x}\pm s, n=15$)

组别	治疗前	治疗后即时	治疗后2周	F	P
睁眼					
治疗组	6.06±0.83	4.53±0.95 ^①	2.71±0.80 ^②	7.745	0.000
假刺激组	5.94±1.43	5.15±0.83 ^①	4.11±1.39 ^②	4.837	0.010
t	0.281	1.903	3.381		
P	0.778	0.067	0.002		
闭眼					
治疗组	9.12±1.63	6.16±1.98 ^①	3.70±0.98 ^②	6.477	0.000
假刺激组	8.34±1.67	7.80±1.67 ^①	5.63±2.46 ^②	5.394	0.006
t	1.295	2.452	2.823		
P	0.206	0.021	0.009		

与治疗前对比:①P<0.05;②P<0.01

表5 运动诱发电位阈值对比 ($\bar{x}\pm s, n=15$)

组别	治疗前	治疗后即时	治疗后2周	F	P
治疗组	30.93±3.41	40.47±3.16 ^①	45.40±3.50 ^②	18.179	0.000
假刺激组	30.80±5.02	34.60±5.01 ^①	38.73±5.39 ^②	15.467	0.000
t	0.083	3.838	4.020		
P	0.935	0.001	0.000		

与治疗前对比:①P<0.05;②P<0.01

卒中后的功能障碍。平衡功能障碍,尤其是在后循环卒中患者中,是一种常见的损伤,严重影响患者的运动功能和康复效果^[7]。以往几乎没有rTMS应用于平衡功能障碍治疗的相关研究报告,近些年来出现了一些rTMS改善下肢功能及协调功能等平衡功能相关的试点研究^[8],但rTMS治疗有效性的证据依然有限。本研究旨在探讨rTMS针对平衡功能障碍治疗是否有效,同时探索适宜的治疗频率及部位,为今后的研究提供一定的依据。

本研究是一个随机对照双盲的前期试验,主要探讨1Hz低频rTMS对后循环卒中患者平衡功能的影响,发现应用低频rTMS治疗后患者平衡功能得到明显的改善,说明低频rTMS治疗能通过抑制健侧大脑皮质兴奋性,减轻对患侧皮质抑制,使两侧兴奋性平衡,起到提高患者平衡功能的作用。本研究中两组患者经治疗后,平衡量表评分和平衡仪SI及WDI指数与治疗前相比均得到改善,虽然在治疗后即时两组之间并没有出现明显差异,但治疗结束后2周,治疗组主客观平衡评分进一步提高,深入分析,SI和WDI指数闭眼状态改善情况优于睁眼状态,这些结果说明低频rTMS改善患者平衡功能有一定的持续作用,而且此种改善不受视觉的影响。在治疗后即时两组患者MEP阈值已经出现明显的升高,治疗后2周这个差异更显著。对于本研究中

MEP阈值变化的观察发现,经过rTMS抑制性刺激序列的治疗,患者运动皮质阈值恢复接近正常人,同时平衡功能得到显著提升。这一结果表明TMS适合早期应用于对脑卒中功能包括平衡功能预后的评估中,对RMT、MEP^[9]、体感诱发电位^[10](somatosensory evoked potential, SSEP)这些指标的观察对于rTMS疗效的评价具有一定的参考意义。

以往的rTMS研究中,一些相关研究证实了1Hz rTMS治疗可以抑制同侧大脑运动皮质、减轻半球间活动的不平衡^[11]。同时另一些研究根据临床神经生理学方面的理论——TMS可以使小脑-丘脑-皮质这一神经网络更为有效地连接^[12],对小脑病变的患者进行观察,发现这些患者同时存在运动皮质兴奋性异常,认为这一兴奋性的异常和大脑-小脑抑制作用有关,因此将rTMS治疗应用到小脑病变的患者中^[13]。Kim等^[14]利用rTMS刺激小脑后叶,刺激结束后1个月患者的10m步行测试(10-meter walk test, 10MWT)和Berg平衡量表(Berg balance scale, BBS)评分明显改善。本研究将1Hz rTMS作用于后循环卒中患者M1区,也观察到了平衡功能的显著改善。

1Hz rTMS作用于不同部位对患者平衡功能产生了类似的影响,这一结果有几种可能的解释:首先是脑血流量的变化,1Hz rTMS刺激患者健侧皮质可能引起对侧小脑半球血流增加,Okabe等^[15]应用单光子发射计算机断层(single photon emission computed tomography, SPECT)证实了这一点,小脑血流增加有助于小脑功能恢复,从而改善平衡功能;其次是神经体液方面的影响,1Hz rTMS联合康复治疗可能通过激活脑源性神经营养因子改善肢体运动功能^[16],进而影响平衡功能的恢复;最后是神经电生理方面的作用,低频rTMS治疗能抑制小脑浦肯野细胞的兴奋性,并进一步降低大脑—小脑抑制作用^[12],小脑兴奋性的下降可能增强患者在康复治疗中的运动自适应学习能力,更好地改善步行能力^[14],加快平衡功能的提高。

骆利群实验室的博士后Mark Wagner和Mark Schnitzer实验室的Tony Kim利用双光子钙成像(two-photon calcium imaging)方法对小鼠小脑颗粒细胞的活动进行观察,颗粒细胞的主要功能是把

信号传递给浦肯野细胞,在小鼠运动时一些颗粒细胞放电,而另一些颗粒细胞在小鼠等待奖励及奖励移除后出现了放电,这一研究结果一定程度上颠覆了目前的传统理论,认为颗粒细胞的非感觉运动编码明显丰富了传递给突触后的浦肯野细胞的信息内容,小脑的功能不仅是帮助保持平衡及呼吸,对认知加工也有重要意义^[17]。

本研究结果表明,低频rTMS对于后循环卒中患者平衡功能改善有促进作用,值得临床推广应用。这是一个前期的研究,样本量小、观察时间短等不足无法避免;本研究对大脑皮质运动区MEP阈值的观察可能对以后的研究具有参考意义,但大脑皮质运动区如何对平衡控制和恢复产生影响仍然是未知的;更多的神经生理学方法的应用可能有助于解释这一问题。

参考文献

- [1] Rocca WA, Shuster LT, Brown RD. Could estrogen protect younger menopausal women from stroke?[J]. *Expert Rev Neurother*, 2012, 12(4):363—365.
- [2] Batchelor FA, Williams SB, Wijeratne T, et al. Balance and gait impairment in transient ischemic attack and minor stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(10):2291—2297.
- [3] Málly J, Stone TW. New advances in the rehabilitation of CNS diseases applying rTMS[J]. *Expert Rev Neurother*, 2007, 7(2):165—177.
- [4] 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.
- [5] Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, et al. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia[J]. *Stroke*, 2013, 44(8):2240—2246.
- [6] Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Theilig S, et al. The Effectiveness of 1 Hz rTMS over the primary motor area of the unaffected hemisphere to improve hand function after stroke depends on hemispheric dominance[J]. *Brain Stimulation*, 2015, 8(4):823—830.
- [7] Tyson SF, Kent RM. Effects of an ankle-foot orthosis on balance and walking after stroke: a systematic review and pooled meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(7):1377—1385.
- [8] Lin YN, Hu CJ, Chi JY, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere leg motor area in patients with subacute stroke and substantial leg impairment: A pilot study[J]. *J Rehabil Med*, 2015, 47(4):305—310.
- [9] 苏敏,韩立影,张红兵,等. 经颅磁刺激在脑卒中患者上肢功能康复疗效评估中的应用[J]. *中华物理医学与康复医学杂志*, 2016, 38(3):175—179.
- [10] Lee SY, Kim BR, Han EY. Association between evoked potentials and balance recovery in subacute hemiparetic stroke patients[J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(3):451—461.
- [11] Khedr EM, Fetoh NA. Short- and long-term effect of rTMS on motor function recovery after ischemic stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2010, 28(4):545—559.
- [12] Groiss SJ, Ugawa Y. Cerebellar stimulation in ataxia[J]. *Cerebellum*, 2012, 11(2):440—442.
- [13] Koch G. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a tool for human cerebellar plasticity[J]. *Funct Neurol*, 2010, 25(3):159—163.
- [14] Kim WS, Jung SH, Oh MK, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on patients with ataxia after posterior circulation stroke: A pilot study[J]. *J Rehabil Med*, 2014, 46(5):418—423.
- [15] Okabe S, Hanajima R, Ohnishi T, et al. Functional connectivity revealed by single-photon emission computed tomography (SPECT) during repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the motor cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(3):450—457.
- [16] Niimi M, Hashimoto K, Kakuda W, et al. Role of brain-derived neurotrophic factor in beneficial effects of repetitive transcranial magnetic stimulation for upper limb hemiparesis after stroke[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0152241.
- [17] Wagner MJ, Kim TH, Savall J, et al. Cerebellar granule cells encode the expectation of reward[J]. *Nature*, 2017, 544(7648):96—100.