

·临床研究·

经颅和外周磁刺激治疗脑卒中后上肢运动功能障碍的随机对照研究*

俞风云^{1,2} 朱玉连^{1,2,3} 梁思捷¹ 王卫宁¹ 胡瑞萍¹ 田 闪¹ 吴 毅¹

摘要

目的:观察对比外周磁刺激(peripheral magnetic stimulation, PMS)和中枢磁刺激对脑卒中后中重度上肢运动功能障碍的影响。

方法:共42例符合纳入标准的脑卒中患者参加试验,将所有受试者随机分为对照组(14例)、PMS组(13例)和中枢组(15例)。对照组接受常规康复治疗,PMS组在常规康复治疗的基础上接受患侧上肢Erb点的磁刺激干预,中枢组在常规康复治疗的基础上接受患侧初级运动皮层间歇性Theta节律性刺激(iTBS)。每天1次干预,每周5天,共2周。在干预前、干预结束后对受试者进行上肢Fugl-Meyer评分(UL-FMA)、改良Barthel指数(BI)、改良Ashworth量表(MAS)、简易智力状态检查量表(MMSE)的评估和双侧皮质静息运动阈值(RMT)测定。

结果:42例患者均完成了10天的干预,未出现任何不良反应。磁刺激干预对脑卒中患者UL-FMA和BI的改善效果优于对照组,中枢组与对照组之间存在显著差异($P<0.05$)。MAS和MMSE评分在干预前后的组间和组内比较均不存在显著性差异。多数患者患侧不能诱发MEP,能诱发MEP的患者其患侧RMT远高于健侧,组间RMT在干预前、干预后都不存在显著变化($P>0.05$)。

结论:与常规治疗相比,磁刺激能够促进脑卒中后中重度上肢运动功能障碍患者上肢功能的恢复和日常生活活动能力的提高,中枢磁刺激效果优于外周磁刺激。

关键词 脑卒中;外周磁刺激;经颅磁刺激;上肢运动功能障碍

中图分类号:R493,R454.1,R681.7 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2021)-05-0538-08

A randomized controlled study of transcranial and peripheral magnetic stimulation for upper limb motor dysfunction after stroke/YU Fengyun, ZHU Yulian, LIANG Sijie, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2021, 36(5): 538—545

Abstract

Objective: To observe and compare the efficacy of peripheral magnetic stimulation(PMS) and transcranial magnetic stimulation (TMS) in treating moderate to severe upper limb motor dysfunction and activities of daily living after stroke

Method: A total of 42 stroke patients participated in the experiment. All subjects were randomly divided into control group (n=14), PMS group (n=13) and iTBS group (n=15). The control group received conventional rehabilitation treatment, the PMS group was given additional magnetic stimulation intervention on the Erb point of the affected upper limb on the basis of conventional rehabilitation treatment, and the iTBS group received iTBS in the primary motor cortex (M1) of the affected hemisphere. The intervention was performed once a day, 5 days a week and total 2 weeks. Before and after intervention, the subjects were evaluated for upper limb Fugl-Meyer score (UL-FMA), modified Barthel index (BI), modified Ashworth scale (MAS), and minimal men-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.05.006

*基金项目:上海市科学技术委员会项目(18411962300)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200040; 2 上海体育学院运动科学学院,上海市,200438; 3 通讯作者

第一作者简介:俞风云,女,硕士研究生; 收稿日期:2020-12-18

tal state examination (MMSE) and using TMS to evaluated the bilateral cortical rest motor threshold (RMT).

Result: All 42 patients completed the 10-day intervention without any adverse reactions. Magnetic stimulation intervention improved UL-FMA and BI better than the control group. However, only the iTBS group and control group showed significant differences ($P<0.05$). There was no difference in MAS and MMSE between the three groups before and after intervention. Most of the patients could not induce MEP in the affected hemisphere, and the RMT in the affected hemisphere was much higher than in the unaffected hemisphere, and there was no significant change in RMT before and after the intervention.

Conclusion: Compared with conventional rehabilitation treatment, magnetic stimulation can improve upper limb motor function and activities of daily living in patients with moderate to severe stroke, and iTBS is more effective than PMS.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040

Key word stroke; peripheral magnetic stimulation; transcranial magnetic stimulation; upper limb motor dysfunction

脑卒中是导致残疾的主要原因,约80%的幸存者残留功能性运动障碍^[1],运动障碍的恢复是一个长期的康复进程,给医疗保健带来了重大负担。物理治疗是促进脑卒中后运动功能障碍恢复的重要措施,然而,现有的治疗措施对功能恢复的效果是有限的,特别是对于慢性期患者。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种无创性神经调控技术,通过直接调节脑可塑性,改善感觉运动系统,促进脑卒中后患侧上肢功能的恢复^[2]。在众多TMS的范式中,Theta节律性刺激(theta burst stimulation, TBS)能在较短的刺激时间内产生较强的可塑性反应,且需要的刺激强度较低,保证了患者的安全性^[3],成为临床上脑卒中治疗最常使用的神经调控范式。

双相恢复平衡模型及临床研究显示,患侧中枢调节的应用策略对于脑损伤较严重的偏瘫患者效果不佳甚至无效^[4]。偏瘫侧肢体运动障碍严重时,患者往往不能使用患侧肢体的残存功能,导致患侧肢体缺少感觉输入。Struppler等^[5]提出了一种新的治疗脑卒中后上肢功能缺失的神经调节方法,即外周磁刺激(peripheral magnetic stimulation, PMS),通过将磁刺激线圈放置在外周神经或肌肉上,PMS治疗可以无痛的刺激电刺激无法达到的深层肌肉结构^[6],刺激引起偏瘫侧肌肉节律性的收缩,产生与肌肉生理上主动收缩过程相同的激活,诱导本体感觉输入到中枢神经系统,激活了中枢神经系统的重组过程。该方法的提出为颅骨修补、脑损伤严重等对中枢磁刺激无效的患者开辟了新的治疗途径,然而

目前国内外均缺少PMS对脑卒中后患者肢体运动功能恢复和改善日常生活活动能力的临床研究,目前还没有针对PMS和中枢两种磁刺激方式促进脑卒中后运动障碍恢复的随机对照研究。因此,本研究通过对比PMS、中枢磁刺激和常规康复治疗的疗效来探究PMS对脑卒中后患者运动功能和日常生活活动能力的影响,对比外周和中枢两种不同磁刺激方式的疗效差异。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究招募了2019年7月—2020年8月在复旦大学附属华山医院东院康复医学科住院治疗并符合纳入标准的脑卒中后中重度上肢功能障碍患者共42例。由试验操作人员根据随机数字表将受试者分为对照组、PMS组和中枢组。纳入标准:①经影像学检查(头颅MRI或CT)确诊为脑出血或脑梗塞;②符合2015年中国脑血管疾病分类中脑卒中的诊断准则^[7];③首次发生单侧半球脑卒中;④发病后未行头颅开窗、修补等手术;⑤发病时间15天—6个月,病情稳定;⑥存在中重度的上肢运动功能障碍,Brunnstrom分期Ⅱ—Ⅳ;⑦年龄18—80岁,男女不限;⑧患者或其家属理解并签署知情同意书。

排除标准:①病情不稳定,患有严重的心、肺、肾功能不全者;②患者存在认知障碍、失语等不能理解治疗师的指令;③有癫痫发作史,或家族癫痫史者;④既往有其他疾病导致的运动功能障碍者;⑤体内有心脏起搏器,脑内有金属植入物的患者;⑥对经颅

磁刺激恐惧,不耐受者;⑦患者性情不稳定,依从性不好。剔除标准:①患者在两周内参与次数不足8天;②患者主动提出退出;③出现不良反应。

所有患者及家属在充分告知本次试验目的、内

容、操作流程及潜在的风险后,自愿签署知情同意书。本研究已通过复旦大学附属华山医院伦理委员会批准,并在中国临床试验注册中心进行注册(ChiCTR2000033495)。患者的一般资料见表1。

表1 受试者的基线临床资料

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(天)	病灶(例)		Brunnstrom分期(例)		
		男	女			左	右	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
对照组	14	12	2	55.57±9.43	81.86±47.99	5	9	6	5	3
PMS组	13	11	2	55.85±6.71	85.08±50.41	7	6	6	4	3
中枢组	15	12	3	51.60±12.78	74.27±42.50	7	8	6	6	3
P				0.458	0.820					

1.2 研究方法

研究中,TMS操作人员、康复治疗师和康复评定均由不同治疗师分管:TMS操作人员对患者进行干预前后的TMS指标评估和每天的治疗;康复治疗师根据患者的功能障碍情况安排的常规康复治疗训练,训练内容包括物理治疗(运动疗法和物理因子治疗)、作业治疗、言语治疗、传统康复治疗等;康复评定人员对患者干预前后的临床量表进行评估。只有TMS操作人员知道患者的分组,脑卒中患者、康复治疗师和康复评定人员均不知道患者的分组。对照组只接受常规康复训练,PMS组在常规康复训练的基础上接受外周磁刺激治疗,中枢组在常规康复训练的基础上接受经颅磁刺激治疗。每天接受1次干预,共10次,持续2周。在干预前一天和干预结束后的第二天接受临床量表评估和TMS评估。

1.2.1 临床量表评估:使用上肢Fugl-Meyer评分(upper limb Fugl-Meyer assessment, UL-FMA)评估患者的上肢运动损伤程度,改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)用于评估患者的日常生活活动能力,改良 Ashworth 量表(modified Ashworth scale, MAS)评定脑卒中患者肘屈肌痉挛程度,简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评估患者的认知功能缺损程度。UL-FMA 常用于评定脑卒中患者患侧上肢的运动功能,共有33项,每项分为0、1和2分,最高分为66分,患者得分越高表示其上肢运动功能越好。BI分为吃饭、穿衣、用厕、大便、小便、修饰、洗澡、上楼梯、转移和步行等10项,总分为100分,分数越高表明患者的日常生活能力越好,大于60分时表明患者能独立生活。MAS根据患者的肌张力情况分为0、

1、1⁺、2、3和4这6个等级,每个等级分别对应0、1、1.5、2、3和4分。MMSE共11个项目,分属于定向、识记、注意力和计算、回忆和语言等五个部分,每题1分,最高分30分。UL-FMA、BI作为本研究的主要观察指标,MAS和MMSE作为本研究的次要观察指标。

1.2.2 静息运动阈值评估:本研究中的经颅磁刺激仪器使用的是武汉奥赛福医疗科技有限公司生产的OSF-pTMS,8字形线圈,最大刺激频率为50Hz,最大刺激强度为6特斯拉。患者以舒适的姿势坐在有扶手的躺椅或轮椅上,给患者佩戴国际10—20系统的脑电帽为线圈定位提供参考。以往研究表明脑卒中后皮质损伤,损伤侧半球较难诱导出运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)。因此,我们先对患者健侧第一背侧骨间肌(first dorsal interosseous, FDI)皮层区域进行静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)测定,然后将线圈放置在对侧镜像热点位置来评估患侧FDI支配区域。TMS刺激引起运动电位波幅的变化是通过表面肌电图显示,使用酒精棉球对患者健手的FDI、食指和尺骨茎突处擦拭,清除皮肤油脂、死皮等增大皮肤电阻的物质,增加电极贴片和皮肤间的导电性。待皮肤上酒精晾干后,将收集肌电信号和接地的Ag-Ag/CL电极片分别贴在FDI、食指近端和尺骨茎突处。首先将定位帽上的FDI位置作为线圈初步摆放位置,线圈的摆放方式:使8字形线圈的中心点与靶点相切,手柄朝向对侧额叶呈45°。进行单次TMS刺激,观察是否诱发食指外展动作,及显示屏是否出现运动诱发电位。如果未观察到食指动作或波幅,则将线圈中心点以5mm为单位的移动距离在周边进行探索,直至诱发出最大幅度的动作电位波幅并且手指外展

动作正常,确定该点为FDI热点,使用马克笔对该热点进行标记。RMT的测定从50%的仪器最大输出强度(maximal stimulation output, MSO)开始,若此时诱发波幅较大则调低仪器输出强度,若刺激未能诱发运动电位则继续调高仪器输出强度。当连续10次单脉冲刺激时,至少有5条动作诱发电位波幅 $>50\mu\text{V}$,且 $<200\mu\text{V}$ 的最小刺激强度,即为静息运动阈值。患者患侧半球的RMT的测定方式同健侧,当刺激强度调至仪器最大输出强度仍不能记录到波幅,即认定该患者患侧不能诱发出MEP(MEP阴性)。

1.2.3 磁刺激干预:本试验磁刺激干预使用的是武汉奥赛福医疗科技有限公司生产的OSF-pTMS,8字形线圈经颅磁刺激仪。

PMS组的刺激位点为患侧肢体Erb点,即锁骨上2—3cm约在胸锁乳突肌后一横指,臂丛神经在该处分支较为集中且位置表浅,是刺激臂丛神经的最佳位点。将线圈的中心点尽可能的贴近Erb点,刺激频率为10Hz,每刺激3s,休息8s,共1200脉冲,每次干预时间为7min20s,刺激强度根据患者耐受情况进行调整,范围为20%—35%MSO。每天干预1次,每周5天,共2周。

中枢组根据干预前定位的靶点为患者制定专属的定位帽,如果患侧FDI皮质区域能够诱发MEP,则使用马克笔在帽子上标记该热点;如果患侧MEP阴性,则根据健侧热点的镜像位置定位患侧位置。中枢组使用iTBS方案:由3个脉冲组成一丛,丛内频率为50Hz,丛间频率为5Hz,每刺激2s间歇8s,20个循环,共600脉冲,每次干预时间为3min20s,刺激强度设定为70%健侧RMT。每天干预1次,每周5天,共2周。

1.3 统计学分析

使用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。使用Shapiro-Wilk检验法对计量资料进行正态性分布检验,并用均数 $\pm$ 标准差的方式表示。使用单因素方差分析(ANOVAs)分别比较三组间干预前UL-FMA、BI、MAS、MMSE和RMT是否存在差异。使用ANOVAs对三组干预前后数据的差值进行分析,使用LSD法进行组间两两比较,Levene检验对数据进行方差同质性检验,如方差不齐则使用Welch

法。组内干预前后各项指标是否存在差异使用配对样本 t 检验进行分析。显著性差异定义为 $P<0.05$ 。

2 结果

最终42例患者完成本次试验,其中对照组14例,PMS组13例,中枢组15例,所有患者在经受磁刺激干预过程中未出现任何不良反应。三组患者的年龄、性别分布、病程和Brunnstrom分期等不存在显著性差异($P>0.05$)。

2.1 临床量表评定结果

所有患者干预前后的临床量表评定情况见表2。干预前组间UL-FMA评分、BI评分、MAS评分和MMSE评分均不存在显著差异($P>0.05$)。经过10天的治疗后,对照组、PMS组和中枢组的UL-FMA评分均较干预前增加,且存在显著差异($P<0.01$)。将三组UL-FMA改善的评分进行ANOVA分析存在组间差异($F_{2,39}=3.30$, $P=0.047$),且中枢组改善的程度均优于对照组($P=0.02$);PMS组UL-FMA改善评分高于对照组,但是不存在显著性差异($P=0.059$);中枢和PMS组间不存在显著性差异($P=0.69$)(图1A)。

三组的BI评分较干预前均有一定程度的增加($P<0.01$),且组间干预前后差值也具有显著性差异($F_{2,39}=3.56$, $P=0.039$)。LSD法做两两间的多重比较:只有中枢组与对照组的BI评分差值存在差异($P=0.014$),PMS组和对照组及PMS和中枢组间的BI评分差值均不存在差异($P>0.05$)。

完成10次干预后,三组MAS和MMSE较干预前都不存在差异($P>0.05$),组间改善差值也不存在差异($P>0.05$)。

2.2 静息运动阈值

患侧干预前后的双侧皮质的RMT都进行了测量。干预前,中枢组中1例患者健侧皮层MEP阴性,其他患者的健侧MEP波幅都能成功诱发,并成功测得RMT值。患侧RMT:对照组中有8例患者的患侧RMT值均高于健侧RMT值(平均高16.17);PMS组中有4例患者成功测出患侧RMT值;中枢组中只在2例患者的患侧RMT值能测出。干预10天后,患者双侧皮层MEP诱发状态不发生

表2 三组干预前后的临床量表评估结果的比较 ($\bar{x} \pm s$)

	对照组	PMS组	中枢组	P值(组间)
UL-FMA 评分(分)				
干预前	24.00±11.70	26.31±16.71	25.33±16.23	0.923
干预后	27.14±13.49	31.77±19.34	31.27±17.85	
差值	3.14±2.59	5.46±3.91	5.93±2.71	0.047
干预前后P值	0.001	0.001	0.001	
BI评分(分)				
干预前	45.36±16.50	44.15±15.66	46.60±19.12	0.932
干预后	50.86±15.79	53.46±15.64	57.20±16.22	
差值	5.5±3.39	9.31±5.77	10.60±6.23	0.039
P值	0.001	0.001	0.001	
MAS评分(分)				
干预前	0.57±0.62	0.65±0.69	0.63±0.64	0.942
干预后	0.60±0.56	0.58±0.57	0.60±0.60	
差值	0.04±0.31	-0.08±0.38	-0.03±0.40	0.750
干预前后P值	0.671	0.549	0.751	
MMSE评分(分)				
干预前	24.93±5.36	25.00±4.28	23.93±6.35	0.842
干预后	26.14±4.94	26.15±3.21	25.40±6.69	
差值	1.21±2.29	1.15±2.54	1.47±2.56	0.937
干预前后P值	0.069	0.128	0.064	

改变。对所有患者的健侧RMT值进行分析,三组间干预前后RMT值均不存在显著差异($P>0.05$);10天后,对照组RMT略高于干预前,PMS组和中枢组的RMT均低于干预前,且PMS组RMT值降低多于中枢组,但不存在显著性差异($P>0.05$)(图1B)。

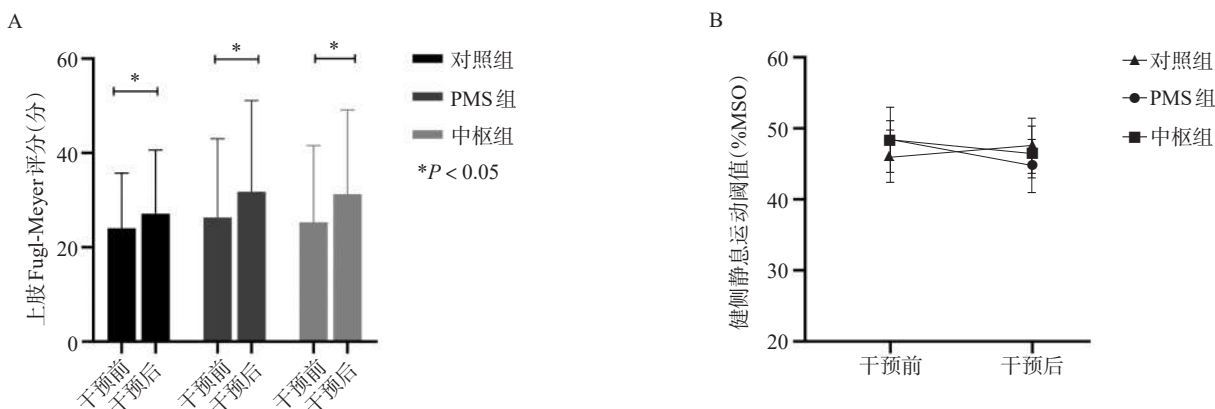
3 讨论

为优化临床治疗方案,本研究将PMS、中枢磁刺激和常规治疗进行疗效对比。本研究中,经过10天的治疗后,三组患者的UL-FMA评分和BI评分有一定程度的改善,但是MAS、MMSE和健侧RMT值

的变化不显著。与常规治疗相比,PMS和中枢磁刺激均在一定程度上促进了患者运动功能和日常生活活动能力的恢复,且中枢磁刺激效果更佳。

Dionisio等^[8]从691篇文献中最终筛选出70篇临床研究文献进行系统性回顾性分析,研究中同样使用FMA、Wolf运动功能评分等指标对脑卒中患者的运动功能进行评估,结果显示rTMS是促进脑卒中后康复有价值的治疗措施。TMS改善脑卒中患者患侧上肢运动功能的治疗价值在其他循证研究中也证实^[9]。TMS在脑卒中患者中的应用原理是调节脑受损引起的半球间运动皮层之间的活动不平衡^[10],即脑卒中后,从患侧区域到健侧半球的抑制减少了,导致健侧半球的兴奋性增加,最终导致患侧皮质兴奋性的过度抑制^[11]。根据此机制,早期研究旨在利用低频rTMS降低健侧半球的兴奋性,抑制健侧半球对患侧半球的经胼胝体抑制作用,从而使双侧半球皮质兴奋性再次达到平衡状态从而促进功能恢复;或利用高频rTMS提高患侧半球的兴奋性^[12]。高频和低频rTMS均能有效提高脑卒中后患者的上肢运动功能、日常生活活动能力和调节皮质可塑性^[13]。Sasaki等^[14]在研究中将高频(10Hz)rTMS应用于脑卒中患者患侧M1区,将低频(1Hz)rTMS应用于患者健侧M1区,经过5天的对照研究结果显示高频rTMS组和低频rTMS组均能改善患者手握力和叩击频率,但是高频rTMS在改善患者上肢运动功能方面的效果优于低频rTMS方案。Guan等^[15]的研究还证实高频rTMS对脑卒中患者运动功能改善

图1 三组患者干预前和干预后上肢Fugl-Meyer评分及健侧皮质静息运动阈值



的作用能维持1年之久。

TBS是TMS的一种特殊高频范式,模拟了皮层内theta震荡和gamma节律的耦合^[16]。其对皮质兴奋性的易化或抑制作用主要取决于刺激的时间模式对激活触发因素的浓度水平(如钙离子浓度)的影响,当刺激引起大量钙离子快速流入时,会产生短时但较强的易化作用;当刺激引起中等程度浓度的钙离子慢速的流入细胞内时,会产生较弱但时效持久的抑制作用^[17]。目前一致认为:与rTMS相比,TBS在长期增强皮质可塑性方面具有更大的生理效应,在改善脑卒中患者功能障碍、促进运动功能恢复方面具有强大的潜力^[3,18]。TBS干预在脑卒中后的恢复中起着关键作用,除改善上肢运动功能和日常生活活动能力外,TBS还能改善脑卒中患者的认知障碍、下肢运动功能和言语功能^[3]。Watanabe等^[19]将iTBS应用于脑卒中后遗留运动功能障碍者,与假刺激相比,iTBS治疗后手指功能评分和患侧皮层兴奋性均显著增加。研究中还将患侧iTBS和健侧低频rTMS对运动功能恢复的作用效果进行对比,结果显示iTBS刺激后手指功能测试评分有了显著的改善,而低频rTMS刺激组手腕和手指MAS评分的显著改善^[20]。这些结果表明iTBS和健侧低频刺激应用于脑卒中患者会产生有不同的作用效果:iTBS改善患肢的运动,而健侧低频刺激减少患肢的痉挛。本研究将iTBS应用于脑卒中患者患侧运动皮层,经过10天的短期磁刺激干预后,患者的UL-FMA和BI评分均在一定程度上得到了改善,与以往研究结果相似。并且与对照组相比,中枢组和PMS组均提高患者上肢运动功能恢复效率;我们使用MAS对患者上肢屈肌痉挛进行评估,与以往研究相似,未得到iTBS缓解上肢痉挛的证据,该结果的得出可能是因为痉挛症状的难治性与治疗周期过短。

近年来“中枢—外周—中枢”闭环康复理论^[21]的提出,避免了学者们对中枢治疗过度关注的同时,也避免了治疗过程中对外周干预措施的忽略,还促进了PMS技术在临床中的应用^[22]。PMS可通过直接激活感觉运动神经纤维和在刺激过程中肌肉有节律的收缩和松弛间接激活机械感受器两种方式将本体感觉输入到中枢神经系统^[23],从而改善脑卒中患者的感觉运动整合或调节皮质兴奋性^[24-25]。以往研究

证实通过PMS诱导的感觉传入的募集对中枢神经系统的可塑性的影响可以有效缓解脑卒中后上肢痉挛^[26]、踝背屈痉挛^[27]和脑瘫患儿痉挛状态^[28]。在本研究中,不管是中枢组还是PMS组,都未观察到患者的痉挛得到显著缓解,这和评估的方法存在很大的关系,我们使用改良Ashworth对患者的痉挛程度进行评估,这是临床上最常用、最简单的定性评估方式,分级较为粗略,且存在一定的主观因素。痉挛一直以来也是临床上难攻克、周期长、缺少有效治疗措施的症状,在我们10天的短治疗周期中较难观察到有效的改善效果,前人研究表明PMS能够有效缓解痉挛状态,由于目前相关的研究数量较少、样本量较少,PMS对痉挛的缓解作用还没有统一,还需要长干预周期和大样本的研究来进一步支持PMS缓解肌肉痉挛的作用。对于颅骨修补术后或脑损伤严重代偿潜力较小的患者,无法使用中枢磁刺激或治疗效应很差的情况下,PMS被认为是改善脑卒中后日常生活活动能力和运动功能的新调控技术。然而目前只有1篇国外研究使用BI评估PMS对脑卒中患者日常生活活动能力和FMA评估其对上肢功能的疗效^[26],研究中纳入了66例脑卒中或脑外伤后存在轻中度痉挛状态的患者,使用20Hz、5000脉冲的磁刺激前臂屈肌和伸肌,治疗2周后和随访结束的BI评分显示PMS和假刺激组的日常生活能力无显著性差异。PMS对脑卒中后上肢运动功能和日常生活活动能力的疗效尚未得到有效验证^[29],我们将PMS应用于脑卒中后亚急性期、中重度患者,并且使用UL-FMA、BI和MAS进行疗效评估,为PMS在脑卒中后临床应用效应提供了证据。除此之外,我们研究中还创新性的将PMS与中枢刺激进行了随机对照,来探究两种不同磁刺激干预方式的临床疗效和可能作用机制。在我们研究中,可观察到与对照组相比,在常规治疗的基础上增加磁刺激干预提高了FMA和BI评分改善的程度,然而PMS改善患者上肢运动功能和日常生活能力的效应不如中枢磁刺激,但对于不适合使用中枢磁刺激治疗措施的患者,PMS是一项具有潜在价值的康复措施。

TMS对脑卒中后RMT和MEP的测量能够反映患者皮质脊髓束和皮质内兴奋性,与皮层内的运动重组相关。一项纵向研究发现,脑卒中发病早期患

者健侧 MT 和短间隔皮质内抑制(Short-interval intracortical inhibition, SICI)较健康人减少;患侧表现为 MT 增加 SICI 减少;随着患者功能的恢复这些异常逐渐减少,并且在早期测量不能诱发 MEP 的患者预后情况更差^[30]。脑卒中患者手运动功能恢复情况与其皮质兴奋性的改变存在一定的关系^[31]。前人研究得出在脑卒中后轻度至中度初始运动障碍的功能恢复情况存在 70%(即最终 UL-FMA 评分减去初始的 UL-FMA 评分)恢复潜力的结论^[32]。并且这种成比例恢复还取决于皮质脊髓束的功能完整性,脑卒中后 2 周内能诱发出 MEPs 的患者遵循 70%恢复潜力的规则,而 MEPs 阴性和严重运动障碍(UL-FMA 评分 ≤ 10)的患者不遵循这一规则^[33]。我们在干预前使用 TMS 对患者双侧皮层进行 RMT 和 MEP 评定,本研究中患者病程已超过两周,然而大部分患者患侧仍不能成功诱发出 MEPs,提示患者的预后情况不佳,能诱发出 MEPs 的患者患侧 RMT 值远高于健侧 RMT,这与以往的研究结果一致^[34]。PMS 和 TMS 对脑卒中患者的皮质兴奋性均具有调节作用,促进功能重组以恢复正常的活动模式^[24,35]。对患者的健侧 RMT 进行分析,在干预前测得的健侧 RMT 在三组间不存在差异。经过 10 天的不同治疗后,对照组 RMT 略增加,PMS 和中枢组的 RMT 均呈降低趋势,即经过 10 天不同方式的磁刺激干预后患者健侧半球的皮质兴奋性都有一定程度的增加,然而该变化与干预前相比不存在显著性差异($P>0.05$)。PMS 治疗类似电刺激一样,将磁刺激线圈直接作用于偏瘫肢体神经支和肌肉,募集本体感觉传入,影响脊髓、脑网络和皮质脊髓束的兴奋性,从而促进患侧的感觉运动功能^[24],而 iTBS 提高患侧皮质兴奋性。本研究中观察到 PMS 和中枢磁刺激干预后健侧皮质兴奋性都出现轻微的增加,并且 PMS 对健侧皮质兴奋性的影响略大于中枢干预。该结果可能是因为患者脑损伤严重,故患侧恢复潜力较小,健侧出现代偿作用,从而出现健侧兴奋性增加;PMS 还能通过本体感觉的输入直接对同侧皮质兴奋性产生影响^[24]。健侧皮质兴奋性的变化在脑卒中患者的功能恢复中也起着一些作用,因为本研究干预周期较短,没有发现显著性的兴奋性变化,未来可增加样本量、延长干预周期并且长期对患者双侧皮质兴奋性进行

随访观察,以探究干预方式对皮质兴奋性的影响和潜在的作用机制。

参考文献

- [1] Tong Y, Pandy JT Jr, Li WA, et al. Motor imagery-based rehabilitation: potential neural correlates and clinical application for functional recovery of motor deficits after stroke[J]. Aging Dis, 2017, 8(3):364—371.
- [2] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2):474—528.
- [3] Khan F, Chevidikunann F. Theta burst stimulation a new paradigm of non-invasive brain stimulation for post-stroke upper limb motor rehabilitation[J]. Turkish Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2017, 63(2):193—196.
- [4] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(10): 597—608.
- [5] Struppler A, Havel P, Müller-Barna P. Facilitation of skilled finger movements by repetitive peripheral magnetic stimulation (RPMS) - a new approach in central paresis[J]. NeuroRehabilitation, 2003, 18(1):69—82.
- [6] Szecei J, Gleich B, Gatteringer N, et al. Functional magnetic stimulation as a supposedly 'painless' option for movement induction in plegics[J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2011, 79(12):711—719.
- [7] 吴江,杨弋,饶明俐. 中国脑血管疾病分类 2015[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(03):168—171.
- [8] Dionisio A, Duarte IC, Patricio M, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(1):1—31.
- [9] Ludemann-Podubecka J, Bosl K, Nowak DA. Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery of the upper limb after stroke[J]. Prog Brain Res, 2015, 218:281—311.
- [10] Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2014, 57(8):530—542.
- [11] Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, et al. The mechanisms of interhemispheric inhibition in the human motor cortex[J]. J Physiol, 2002, 543(Pt 1):317—326.
- [12] Long H, Wang H, Zhao C, et al. Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke[J]. Restor Neurol Neurosci, 2018, 36(1):21—30.

- [13] Xiang HF, Sun J, Tang X, et al. The effect and optimal parameters of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in stroke patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clinical Rehabilitation*, 2019, 33(5):847—864.
- [14] Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 413—418.
- [15] Guan YZ, Li J, Zhang XW. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke: a one-year longitudinal randomized trial[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2017, 23(12):940—946.
- [16] Rachid F. Safety and efficacy of theta-burst stimulation in the treatment of psychiatric disorders: a review of the literature[J]. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 2017, 205(11):823—839.
- [17] Rounis E, Huang YZ. Theta burst stimulation in humans: a need for better understanding effects of brain stimulation in health and disease[J]. *Exp Brain Res*, 2020, 238(7—8): 1707—1714.
- [18] He W, Leung T, Leung H, et al. Intermittent theta burst stimulation plus external counterpulsation for upper limb motor recovery after ischemic stroke[J]. *Brain Stimulation*, 2019, 12(2):387.
- [19] Watanabe K, Kudo Y, Sugawara E, et al. Comparative study of ipsilesional and contralesional repetitive transcranial magnetic stimulations for acute infarction[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 384:10—14.
- [20] Meng Y, Zhang D, Hai H, et al. Efficacy of coupling intermittent theta-burst stimulation and 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance upper limb motor recovery in subacute stroke patients: a randomized controlled trial[J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2020, 38(1):109—118.
- [21] 贾杰. “中枢—外周—中枢”闭环康复——脑卒中后手功能康复新理念[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(11):1180—1182.
- [22] Sakai K, Yasufuku Y, Kamo T, et al. Repetitive peripheral magnetic stimulation for patients after stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(6):e105—e106.
- [23] Struppler A, Angerer B, Gündisch C, et al. Modulatory effect of repetitive peripheral magnetic stimulation on skeletal muscle tone in healthy subjects: stabilization of the elbow joint[J]. *Exp Brain Res*, 2004, 157(1): 59—66.
- [24] Sato A, Torii T, Iwahashi M, et al. Alterations in motor cortical excitability induced by peripheral stimulation with magnetic stimulation[J]. *IEEE Transactions on Magnetism*, 2018, 54(11): 1—4.
- [25] Asao A, Ikeda H, Nomura T, et al. Short-term session of repetitive peripheral magnetic stimulation combined with motor imagery facilitates corticospinal excitability in healthy human participants[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(8): 562—566.
- [26] Krewer C, Hartl S, Müller F, et al. Effects of repetitive peripheral magnetic stimulation on upper-limb spasticity and impairment in patients with spastic hemiparesis: a randomized, double-blind, sham-controlled study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(6): 1039—1047.
- [27] Beaulieu LD, Massé-Alarie H, Brouwer B, et al. Noninvasive neurostimulation in chronic stroke: a double-blind randomized sham-controlled testing of clinical and corticomotor effects[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2015, 22(1):8—17.
- [28] Flamand VH, Beaulieu LD, Nadeau L, et al. Peripheral magnetic stimulation to decrease spasticity in cerebral palsy[J]. *Pediatr Neurol*, 2012, 47(5): 345—348.
- [29] Sakai K, Yasufuku Y, Kamo T, et al. Repetitive peripheral magnetic stimulation for impairment and disability in people after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 11(11): CD011968.
- [30] Takechi U, Matsunaga K, Nakanishi R, et al. Longitudinal changes of motor cortical excitability and transcallosal inhibition after subcortical stroke[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(10): 2055—2069.
- [31] Veldema J, Bosl K, Nowak DA. Cortico-spinal excitability and hand motor recovery in stroke: a longitudinal study[J]. *J Neurol*, 2018, 265(5):1071—1078.
- [32] Birchenall J, Teremetz M, Roca P, et al. Individual recovery profiles of manual dexterity, and relation to corticospinal lesion load and excitability after stroke - a longitudinal pilot study[J]. *Neurophysiol Clin*, 2019, 49(2):149—164.
- [33] Doughty C, Wang J, Feng W, et al. Detection and predictive value of fractional anisotropy changes of the corticospinal tract in the acute phase of a stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): 1520—1526.
- [34] Stinear CM, Petoe MA, Byblow WD. Primary motor cortex excitability during recovery after stroke: implications for neuromodulation[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(6): 1183—1190.
- [35] McDonnell MN, Stinear CM. TMS measures of motor cortex function after stroke: a meta-analysis[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(4):721—734.