

低频重复经颅磁刺激联合镜像疗法对脑卒中偏瘫患者下肢运动功能及平衡能力的影响*

陶 峰¹ 王传杰^{1,2} 陈本梅¹ 仇慕磊¹ 蒋理想¹

摘要

目的:探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联合镜像疗法(MT)对脑卒中偏瘫患者下肢运动功能及平衡能力的影响。

方法:符合标准的60例脑卒中偏瘫患者随机分入对照组(n=20)、磁刺激组(n=20)和联合组(n=20)。对照组仅接受常规康复治疗,磁刺激组在常规康复治疗基础上增加健侧1Hz 重复经颅磁刺激治疗;联合组在常规康复训练基础上增加健侧1Hz 重复经颅磁刺激治疗联合镜像疗法。在治疗前、治疗4周后分别以Fugl-Meyer下肢运动功能评定量表(FMA-LE)评估患者下肢运动功能,Berg平衡量表(BBS)评估患者平衡功能。

结果:治疗前,3组患者的下肢FMA-LE评分、BBS评分均无显著性差异($P>0.05$)。治疗4周后,3组患者的下肢FMA-LE评分、BBS评分均较治疗前提高,差异有显著性意义($P<0.001$);其中磁刺激组和联合组FMA-LE评分、BBS评分改善均较对照组显著($P<0.05$),且联合组各项指标改善最为显著($P<0.05$)。

结论:低频重复经颅磁刺激联合镜像疗法可有效改善脑卒中偏瘫患者下肢运动功能和平衡功能,可以在临床上推广应用。

关键词 脑卒中;经颅磁刺激;镜像疗法;下肢;运动功能;平衡

中图分类号:R743.3,R493,R681.8 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2022)-05-0611-05

Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with mirror therapy on lower limb motor function and balance in stroke patients with hemiplegia/TAO Feng, WANG Chuanjie, CHEN Benmei, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2022, 37(5): 611—615

Abstract

Objective: To evaluate the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with mirror therapy (MT) on lower limb motor function and balance ability in stroke patients with hemiplegia.

Method: Sixty stroke patients with hemiplegia were randomly divided into control group (n=20), magnetic stimulation group (n=20) and the combination group (n=20). The control group only received conventional rehabilitation training (CRT), while the magnetic stimulation group received CRT+rTMS, and the combination group received CRT+rTMS+MT. Before and 4 weeks after treatment, the lower extremity motor function and balance ability were separately evaluated by the Fugl-Meyer assessment of lower extremity scale (FMA-LE) and Berg balance scale (BBS).

Result: Before treatment, there was no significant difference in FMA-LE and BBS scores among the three groups ($P>0.05$). After four weeks treatment, the FMA-LE and BBS scores of the three groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.001$). Moreover, the improvement of FMA-LE score and BBS score in the magnetic stimulation group and the combination group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), and the improvement of various indexes in the combination group was the most significant ($P<0.05$).

Conclusion: Low frequency repeated transcranial magnetic stimulation combined with mirror therapy can effectively improve the lower limb motor function and balance ability in stroke patients with hemiplegia. It can be

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.05.007

*基金项目:上海市金山区科技创新资金项目(2020-3-21)

1 复旦大学附属金山医院康复医学科,上海市,201508; 2 通讯作者

第一作者简介:陶峰,男,硕士,主治医师; 收稿日期:2021-01-17

popularized and applied in the clinic.

Author's address Jinshan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai, 201508

Key word stroke; transcranial magnetic stimulation; mirror therapy; lower limb; motor function; balance

偏瘫是脑卒中患者最常见和严重的并发症,是卒中后的临床康复重点。近年来许多新兴治疗技术被应用于脑卒中康复领域,包括重复经颅磁刺激治疗(repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激疗法、镜像疗法(mirror therapy, MT)和强制性运动疗法等^[1]。其中重复经颅磁刺激治疗和镜像疗法在临床中均可通过调控脑神经网络,促进大脑双侧半球平衡,改善卒中后偏瘫肢体运动功能障碍^[2-3],该两种疗法的联用是否存在协同效应值得关注。下肢运动功能和平衡能力显著影响卒中幸存者的日常生活活动能力和社会活动参与能力,同时还和老年人跌倒风险高度相关^[4]。已有的证据表明,不同频率rTMS在神经性疾病的治疗上各有优势^[5]。Lin等^[6]研究发现,1Hz rTMS可改善亚急性脑卒中偏瘫患者下肢运动能力。因此,本研究采用1Hz低频重复经颅磁刺激联合镜像疗法治疗脑卒中偏瘫患者,探讨其对下肢运动功能及平衡能力恢复的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年6—10月在我院确诊为脑卒中,存在下肢偏瘫并进行康复治疗的患者。选择 $\alpha=0.05$, $\beta=80\%$,根据Koch等^[7]研究BBS所需最低样本量为 $n=12$,根据Chang等^[8]研究, $n=12$ 亦可得出FMA显著性差异,考虑样本脱落等情况,本研究设计每组样本量20例,共计60例。

纳入标准:①符合第四届全国脑血管疾病学术会议制定的“脑卒中”诊断标准^[9],并经头颅MRI或CT检查诊断明确;②病程2周以上,生命体征稳定;③首次发生脑卒中,或既往发生过腔隙性脑梗死而

无后遗症存在;④18岁 $\leq$ 年龄 $\leq$ 80岁;⑤患侧下肢Brunnstrom分期 $\leq$ Ⅲ期,不伴有严重下肢痉挛,改良Ashworth量表评分 $\leq$ 2级,健侧下肢运动功能良好;⑥可耐受坐位30min;⑦无认知功能障碍,简易认知状态检查表(MMSE) $\geq$ 24分,能配合治疗和评估;⑧签署知情同意书。

排除标准:①戴有起搏器、颅内金属植入物及其他体内金属植入物或有颅骨缺损、癫痫患者、妊娠期、哺乳期,或没有采取可靠避孕措施的育龄妇女等;②严重全身性疾病无法参与研究:合并严重的呼吸、心、肝、肾、内分泌和造血系统等疾病者,如充血性心力衰竭者、心率失常、高血压未能控制者;③肢体有明显残缺或其他影响下肢运动的疾病:下肢严重感染、挛缩、关节手术、截肢、骨折、风湿或类风湿性关节炎;④存在严重言语、视力、听力障碍(如聋哑人)或精神障碍等影响检查及治疗者;⑤近期参加其他临床试验的患者。

将患者按随机数字表法随机分入对照组($n=20$)、磁刺激组($n=20$)和联合组($n=20$)。本研究通过复旦大学附属金山医院伦理委员会批准(金医IEC2020S43),所有患者均签署知情同意书。该方案已提交中国临床试验注册中心备案,注册号为ChiCTR200043722。3组患者的年龄、性别、病程、卒中类型、病变侧等一般情况无显著性差异($P>0.05$)。见表1。

1.2 方法

在接受内科药物治疗(如改善循环、营养神经、控制血压等)和常规护理基础上,3组患者每日均接受常规康复训练和健侧1Hz rTMS治疗;在每日rTMS治疗后,实验组增加20min镜像疗法,对照组接受同样时长的假镜像疗法。

表1 3组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	平均病程 ($\bar{x}\pm s$, d)	卒中类型(例)		病变侧(例)	
		男	女			脑梗死	脑出血	左侧	右侧
联合组	20	12	8	56.5 $\pm$ 5.9	45.4 $\pm$ 11.2	15	5	11	9
磁刺激组	20	10	10	57.5 $\pm$ 6.4	49.4 $\pm$ 14.0	17	3	8	12
对照组	20	11	9	58.2 $\pm$ 4.8	46.6 $\pm$ 12.6	13	7	9	11
χ^2/F		0.404		0.467	0.528	2.133		0.937	
P 值		0.817		0.629	0.593	0.344		0.626	

常规康复训练:康复训练每次60min,每日1次,每周5天,共4周。过程中活动量适中为宜,避免引起患者疲劳和不适。具体内容包括:①良肢位摆放指导:对患者及其家属进行良肢位摆放的指导及宣教,包括平卧位、侧卧位和坐位姿势调整等;②日常生活活动能力训练:如厕、进食、洗脸、刷牙、穿衣、轮椅操作等;③患侧肢体关节被动及主动活动训练:被动及主动的维持患侧关节活动度的训练,包括屈髋屈膝,髋内收内旋,踝关节内外翻及环转等;④下肢步行训练;⑤平衡功能训练。此外,根据患者身体状况和耐受情况适当选择其他辅助性治疗,如电动起立床、减重支持训练、经皮神经电刺激疗法等。

经颅磁刺激治疗:本研究使用武汉依瑞德公司出产的YRD CCY-I型经颅磁刺激治疗仪。①首先测定患者的静息运动阈值(resting motor threshold, RMT):患者取舒适坐位或卧位,佩戴定位帽并放松全身,采用“8”字型线圈,线圈与颅骨表面相切,刺激部位选择健侧初级运动皮质手功能代表区(M1区),采用单脉冲刺激模式进行RMT测定,以连续刺激10次至少5次能在对侧手背第一骨间背侧肌记录到50 μ V运动诱发电位时的最小刺激强度,即为该患者的RMT值;②刺激方案:患者取卧位,佩戴定位帽,采用“8”字型线圈,刺激部位选择健侧M1区下肢运动皮质代表区,约在头部顶点后方1—2cm至侧方0—2cm处,线圈与颅骨表面相切。选择频率1Hz,刺激强度80%RMT,每个序列脉冲持续10s,间歇时间5s,重复60个序列,持续15min,共计600个脉冲。经颅磁刺激治疗每天进行1次,每周5天,共治疗4周。

镜像疗法:在每日接受经颅磁刺激治疗后接受镜像疗法治疗,患者取坐位,于双下肢间矢状位垂直地面放置一面80cm $\times$ 60cm平面镜,镜面相对患者健侧肢体。治疗师引导患者观察健侧肢体在镜面中映像,并指导患者有意识主动活动双下肢,动作包括髋的屈曲、外展、内收,膝关节屈伸,踝关节背伸、跖屈等,每个动作重复3—5次。镜像治疗每天1次,每次20min,每周治疗5天,持续治疗4周。

1.3 评价指标

所有患者在入组时及治疗4周后分别进行康复评定,包括下肢运动功能和平衡功能的评定。康复评定采用单盲法,评定医师不参与患者的分组及治疗。

1.3.1 下肢运动功能评定:采用Fugl-Meyer下肢运动功能评定量表(Fugl-Meyer assessment lower extremity scale, FMA-LE)评定下肢运动功能,总计17项,每项分3级并依次记为0、1、2分,总分34分,得分越高反映下肢的主动运动功能及分离运动越好。

1.3.2 平衡功能评定:采用Berg平衡量表(Berg balance scale, BBS)评定平衡能力,共14个项目,每项5级,依次记为0、1、2、3、4分,总分56分,得分越高说明平衡功能越好,小于40分提示跌倒风险较高。

1.4 统计学分析

使用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计学分析处理。所得计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,经检验符合正态分布;3组间均数比较采用方差分析,进一步组间两两比较采用LSD法,同一组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

所有参与本研究的患者均完成了全部试验内容,无中途退出者。所有患者在治疗过程中未见明显不良反应。

2.1 Fugl-Meyer运动功能评分

治疗前,3组患者FMA-LE评分无显著性差异($P>0.05$);治疗4周后,3组患者FMA-LE评分均较治疗前显著改善($P<0.001$);与对照组相比较,联合组和磁刺激组治疗前后FMA-LE差值较显著($P<0.05$),且联合组治疗前后FMA-LE差值最为显著($P<0.05$)。见表2。

2.2 Berg平衡量表评分

治疗前,3组患者BBS评分无显著性差异($P>0.05$);治疗4周后,3组患者BBS评分均较治疗前改善($P<0.001$);与对照组相比较,联合组和磁刺激组治疗前后BBS差值较显著($P<0.05$),且联合组治疗前后BBS差值最为显著($P<0.05$)。见表3。

3 讨论

脑卒中后偏瘫患者运动功能的恢复有其自然规律,脑功能重塑是脑卒中后康复的生理基础。可塑性机制包括活动依赖性重联和突触强化,提高脑卒中恢复的挑战是如何最佳地修复残存的神经网络,

表2 3组患者下肢Fugl-Meyer运动功能评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值	t值	P值
联合组	20	20.85±2.46	25.70±2.58	5.25±2.15 ^{①②}	-20.856	<0.001
磁刺激组	20	20.45±2.63	23.85±2.50	3.15±1.39 ^①	-10.640	<0.001
对照组	20	20.10±2.69	22.00±2.88	2.05±0.76	-11.831	<0.001
F值		0.419	11.411	22.280		
P值		0.660	<0.001	<0.001		

注:①与对照组相比 $P<0.05$;②与对照组及磁刺激组相比 $P<0.05$ 。

表3 3组患者Berg平衡量表评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后	差值	t值	P值
联合组	20	27.55±4.27	38.35±6.66	10.80±4.19 ^{①②}	-12.928	<0.001
磁刺激组	20	26.95±4.55	33.55±5.87	6.60±2.35 ^①	-5.553	<0.001
对照组	20	25.75±4.12	30.40±3.97	4.65±1.18	-17.592	<0.001
F值		0.899	10.229	24.239		
P值		0.413	<0.001	<0.001		

注:①与对照组相比 $P<0.05$;②与对照组及磁刺激组相比 $P<0.05$ 。

提供新的反应策略,以补偿因组织损伤而丢失的功能^[10]。卒中后,双侧大脑半球间的平衡被打破,健侧皮质兴奋性高于患侧,使患侧运动皮质功能处于过度抑制状态,这种现象称为半球间抑制,而半球间抑制可能影响卒中后大脑神经网络功能重塑^[11]。作为一种非侵入性脑功能调节技术,rTMS可通过调节大脑皮质兴奋性,以改善半球平衡,促进脑功能恢复,其临床应用已日趋成熟^[12]。临床研究表明,通过高频rTMS提高患侧大脑皮质兴奋性或低频rTMS抑制健侧大脑皮质兴奋性均可有效恢复半球平衡^[13],促进卒中后偏瘫肢体功能恢复^[14-15]。

MT利用反射或投影的健侧肢体运动影像模拟形成患侧肢体运动假象,该视觉假象刺激被利用于康复治疗,其可能机制是视错觉信号激活脑内的镜像神经元系统(mirror neuron system, MNS)并产生治疗作用^[16]。MT最早应用于幻肢痛的治疗,效果良好^[17]。随后Altschuler等^[18]最早将MT应用于脑卒中偏瘫康复,取得一定的疗效。近年来,MT在脑卒中康复中多有运用,显示其对肢体运动功能改善和日常生活活动能力提高均有良好疗效^[19]。近期研究表明,MT可能通过MNS调控脑神经网络,改善脑卒中后大脑半球抑制,促进脑卒中后康复^[20]。

rTMS和MT都可能通过调控脑神经网络,改善双侧大脑半球间平衡来产生促进脑功能重塑的治疗作用,两者的联用是否会产生协同作用也引起研究者的广泛兴趣。李菁等^[21]通过使用低频rTMS联合MT治疗60例脑梗死偏瘫患者后发现,rTMS结合

MT能提高脑梗死患者的偏瘫上肢运动功能,且疗效优于rTMS结合常规作业疗法。Kim等^[22]报道高频rTMS结合任务导向性镜像疗法对脑卒中急性期患者的手功能恢复有良好疗效。这些研究证实了rTMS和MT联合使用能更好地促进卒中后偏瘫肢体的功能恢复,但关于MT联合rTMS的研究大多集中于上肢及手功能^[23-25],对于下肢的联合治疗报道较少^[26]。下肢虽在大脑初级运动皮质区代表面积较上肢少,功能也不如上肢复杂,但在患者日常生活活动能力和社会参与中起到了举足轻重的作用。特别是老年患者,下肢功能的重要性尤为明显,下肢功能和患者的平衡紧密相关,其功能障碍极易导致跌倒风险增加,引起二次损伤,严重威胁患者的生命健康^[27]。

本研究通过评估患者治疗前后下肢运动功能和平衡发现,经过4周的治疗,3组患者的FMA-LE、BBS评分较治疗前具有明显提高,差异均有显著性意义($P<0.001$),这表明rTMS或rTMS联合MT,均可有效促进下肢运动功能及平衡能力的恢复。同时我们发现,经过4周的治疗后,联合组的FMA-LE、BBS评分差值较其他两组更为显著,差异均有显著性意义($P<0.05$),这表明rTMS联合MT比单用常规康复或者常规康复结合rTMS疗效更佳,康复效率更高。我们推测rTMS和MT在促进偏瘫患者下肢运动功能恢复过程中可能产生了协同疗效,可能是rTMS通过调控双侧大脑的半球平衡,促进镜像神经元系统更有效地发挥动作观察、模仿作用,促进皮质脊髓信号通路的功能重建有关,需要进一步研究以探讨其协同效应机制。

MT的动作设计目前仍无统一标准,主要有基于动作的镜像疗法(movement-based mirror therapy, MMT)^[28]和基于任务的镜像疗法(task-based mirror therapy, TMT)^[29-30],亦有两者兼有的混合式动作设计^[31]。Bai等^[32]通过对比MMT和TMT对偏瘫上肢的疗效后认为,两者均有助于偏瘫肢体的功能恢复,且MMT可能更为有效。本研究综合考虑了有效性和可操作性,采用了MMT进行治疗,按照由近端到远端,由单关节运动到多关节共同运动的原则引导患者活动下肢,患者能较为容易地理解动作意图,研究过程中患者依从性良好,无不良反应。

本研究结果显示,在常规康复基础上增加低频

重复经颅磁刺激联合镜像疗法可有效改善脑卒中偏瘫患者的下肢运动功能和平衡功能,且疗效优于常规康复结合低频重复经颅磁刺激治疗,该联合疗法可作为下肢偏瘫患者常规康复基础上的有益补充。本研究的主要局限是受试者数量相对较少,需要对更多患者进行进一步的前瞻性调查,同时增加远期观察数据,以验证我们的假设。同时,本研究指标为量表定性评定,存在主观偏倚,在后续的研究中应引入如表面肌电图、功能磁共振成像等更为客观和直接的评估手段。

参考文献

- [1] Lin DJ, Finklestein SP, Cramer SC. New directions in treatments targeting stroke recovery[J]. *Stroke*, 2018, 49(12): 3107—3114.
- [2] Thieme H, Morkisch N, Mehrholz J, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 7(7):CD008449.
- [3] He Y, Li K, Chen Q, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery for patients with stroke: A PRISMA compliant systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2020, 99(2):99—108.
- [4] Handelzalts S, Kenner-Furman M, Gray G, et al. Effects of perturbation-based balance training in subacute persons with stroke: a randomized controlled trial[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2019, 33(3):213—224.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Koch G, Bonni S, Casula EP, et al. Effect of cerebellar stimulation on gait and balance recovery in patients with hemiparetic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76:170—178.
- [8] Chang MC, Kim DY, Park DH. Enhancement of cortical excitability and lower limb motor function in patients with stroke by transcranial direct current stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3):561—566.
- [9] 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996(6):60—61.
- [10] Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(12):861—872.
- [11] Boddington LJ, Reynolds J. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2):214—222.
- [12] Kubis N. Non-invasive brain stimulation to enhance post-stroke recovery[J]. *Front Neural Circuits*, 2016, 10:56.
- [13] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)[J]. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2015, 58(4):208—213.
- [14] 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.
- [15] Du J, Yang F, Hu J, et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 21:101620.
- [16] Zhang J, Fong K, Welage N, et al. The activation of the mirror neuron system during action observation and action execution with mirror visual feedback in stroke: a systematic review[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018:2321045.
- [17] Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D, Cobb S. Touching the phantom limb[J]. *Nature*, 1995, 377(6549): 489—490.
- [18] Altschuler EL, Wisdom SB, Stone L, et al. Rehabilitation of hemiparesis after stroke with a mirror[J]. *Lancet*, 1999, 353(9169):2035—2036.
- [19] Thieme H, Mehrholz J, Pohl M, et al. Mirror therapy for improving motor function after stroke[J]. *Stroke*, 2012, 44(1):e1—e2.
- [20] Zhang JJQ, Fong KNK, Welage N, et al. The activation of the mirror neuron system during action observation and action execution with mirror visual feedback in stroke: a systematic review[J]. *Neural Plasticity*, 2018, 2018:2321045.
- [21] 李菁, 黄华焄, 陈清法, 等. 低频重复经颅磁刺激联合镜像疗法对脑梗死患者上肢运动功能恢复的临床研究[J]. *中国康复*, 2019, 34(12):631—634.
- [22] Kim J, Yim J. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with task-oriented mirror therapy training on hand rehabilitation of acute stroke patients[J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24:743—750.
- [23] 杨延辉, 张洁, 董媛媛, 等. 重复经颅磁刺激联合镜像疗法对

(下转第 622 页)