

重复经颅磁刺激对脑梗死患者下肢运动功能的影响

李亚梅 黄林 张晶 田金艳 余茜

【摘要】 目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)对脑梗死患者下肢运动功能的影响。**方法** 纳入脑梗死后下肢功能障碍患者 60 例,按照随机数字表法将其分为 rTMS 治疗组和对照组,每组 30 例。2 组均给予常规药物和康复治疗,rTMS 治疗组在此基础上加用健侧 M1 区 rTMS 治疗,疗程 4 周。2 组分别于治疗前、治疗 4 周后(治疗后)及治疗完成后 2 周(治疗后 2 周)进行下肢简式 Fugl-Meyer 运动功能(FMA)和 10 m 最大步行速度(10 m MWS)测定,观察并记录治疗过程中及治疗后 2 周内有无明显不良反应。**结果** 2 组患者治疗前 FMA、10 m MWS 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后和治疗后 2 周,2 组患者 FMA、10 m MWS 均较组内治疗前有所改善($P<0.05$),且 rTMS 治疗组治疗后 FMA[(28.2±2.8)分]、10 m MWS[(56.78±20.15)m/min]及治疗后 2 周 FMA[(27.8±2.9)分]、10 m MWS[(55.89±21.06)m/min]均较对照组改善更明显($P<0.05$)。2 组均未出现明显不良反应。**结论** rTMS 治疗可提高脑梗死后患者的下肢运动功能,安全性较好,值得临床应用。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑血管病; 脑梗死; 下肢运动功能; 康复

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the lower limb motor function of cerebral infarction patients Li Yamei, Huang Lin, Zhang Jing, Tian Jinyan, Yu Qian. Department of Rehabilitation, The Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Yu Qian, Email: yqswc11@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the motor function of lower limbs of patients with cerebral infarction. **Methods** Sixty stroke survivors with lower limb dysfunction were randomly assigned to an rTMS treatment group or a control group, each of 30. Both groups were given routine medication and rehabilitation treatment, while the treatment group was additionally provided with 4 weeks of rTMS treatment of the contra-lesional M1 at 1 Hz and 90% motor threshold. The Fugl-Meyer motor assessment (FMA) and maximum walking speed (MWS) were used to assess both groups before and after the treatment and 2 weeks later. Adverse reactions were also recorded. **Results** Before the intervention, no differences were found between the two groups. After the treatment and two weeks after that, significant improvement was observed in the average FMA and 10 m MWS of both groups, with significantly more improvement in the treatment group than among the controls. No obvious adverse reactions were observed in either group. **Conclusions** rTMS can improve the motor function of the affected lower limbs of stroke patients safely.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Cerebrovascular diseases; Cerebral infarction; Motor function; Lower limbs; Rehabilitation

脑血管病具有极高的死亡率和致残率,是当今世界危害人类生命健康的疾病之一^[1],其中运动功能障碍是脑血管病致残的主要因素。目前,如何提高脑梗死后患者的运动功能已成为康复医学中临床和基础研究的热点。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是在经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)基础上发展起来的新型神经电生理刺激技术,可诱导中枢神经系

统发生可塑性变化,对刺激局部或远隔区域神经功能有干预或调控作用^[2]。目前 rTMS 在神经、精神、康复等领域内的运用已十分广泛^[3-4]。前期一些研究对 rTMS 治疗脑血管病患者运动功能障碍的疗效存在争议,大部分研究支持对脑卒中患者行健侧运动皮质低频 rTMS 治疗,用以改善偏瘫侧手功能^[5-9]。而 Seniów 对脑卒中患者行健侧运动皮质(M1 区)低频 rTMS 治疗 3 周后,与对照组运动功能比较,差异无统计学意义^[10]。本文观察健侧 M1 区 rTMS 对脑梗死患者下肢运动功能康复的影响,旨在进一步探讨其治疗价值及安全性。

资料与方法

一、一般资料

纳入标准:①符合 1995 年中华医学会第 4 届全国脑血管疾病会议制订的脑梗死诊断标准^[11];②首次发病,经头颅 MRI 或 CT 证实,且为单侧颈内动脉系统的脑梗死;③病程>3 月;④年龄在 18~75 岁之间;⑤偏瘫侧下肢 Brunnstrom 分期为 3 级或 4 级,在不使用拐杖和矫形器情况下可独立步行 10 m 以上;⑥神志清楚,合作;⑦患者及家属签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

排除标准:①病情不平稳,进展型脑梗死或脑梗死后继发脑出血者;②既往有脑出血、癫痫、精神病史和严重智能损害;③合并严重心、肺、肝、肾功能障碍或其他严重躯体疾病;④体内有金属异物或有其它植入体内电子装置;⑤有颅骨缺损者。

共纳入 2013 年 1 月至 2014 年 9 月在我科住院的脑梗死患者 60 例,按照随机数字表法将其分为 rTMS 治疗组和对照组,每组 30 例。rTMS 治疗组男 16 例,女 14 例;左侧偏瘫 14 例,右侧偏瘫 16 例;平均年龄(56.7±6.0)岁;平均病程(4.7±1.2)月;Fugl-Meyer 量表评分(Fugl-Meyer assessment, FMA)为(21.6±3.7)分;10 m 最大步行速度(10 m maximum walking speed, 10 m MWS)为(33.56±19.85) m/min。对照组男 15 例,女 15 例;左侧偏瘫 16 例,右侧偏瘫 14 例;平均年龄(58.0±6.5)岁;平均病程(4.5±1.3)月;FMA(20.8±4.1)分,10 m MWS(32.68±18.88) m/min。2 组间性别、病侧、年龄、病程、偏瘫侧下肢运动功能评分等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、研究方法

1. 常规药物和康复治疗:2 组均给予常规药物和康复治疗。常规药物包括营养神经、改善循环、抗聚、调脂类药物,所有患者治疗前后药物不变。康复治疗包括:①良肢位摆放;②患肢各关节的被动和主动训练;③翻身训练;④搭桥训练;⑤坐位和站位平衡训练;⑥肌力训练;⑦步行训练;⑧日常生活活动训练。每次 1 h,每日 1 次,每周 5 d,共治疗 4 周。其余时间指导陪护人员及家属对患者进行训练。

2. rTMS 治疗:rTMS 治疗组在上述常规药物和康复治疗基础上加用健侧 M1 区 rTMS 治疗。使用英国 Magstim 公司生产的 Super Rapid 经颅磁刺激器,刺激线圈为直径 70 mm 的“8”字形线圈。治疗时患者取舒适半卧位,全身放松,治疗过程中尽量避免活动头部。治疗参数:频率 1 Hz,强度为诱发拇短展肌运动阈值的 90%、部位为健侧初级运动皮质(primary motor cortex, M1),连续刺激 20 min,每日 1 次,每周 5 d,共治疗 4

周。由康复科医师负责监控治疗过程中及治疗后 2 周内有无不良反应。

三、评定指标

评定者评定前接受专业培训,并经考核合格,采用盲法评定。2 组分别于治疗前、治疗 4 周后(治疗后)及治疗完成后 2 周(治疗后 2 周)进行 FMA 和 MWS 测定,观察并记录治疗过程中及治疗后 2 周内有无明显不良反应。

四、统计学方法

采用 SPSS 19.0 版统计学软件包进行分析,所得数据采用($\bar{x}\pm s$)形式表示,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者治疗前后不同时间点偏瘫侧下肢运动功能比较

2 组患者治疗前 FMA、10 m MWS 比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后和治疗后 2 周,2 组患者 FMA、10 m MWS 均较组内治疗前有所改善($P<0.05$),且 rTMS 治疗组 FMA、10 m MWS 较对照组改善更明显($P<0.05$)。2 组患者治疗后 2 周各项指标与组内治疗后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。详见表 1。

表 1 2 组患者治疗前后不同时间点 FMA、10 m MWS 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FMA(分)	10 m MWS(m/min)
rTMS 治疗组			
治疗前	30	21.6±3.7	33.56±19.85
治疗后	30	28.2±2.8 ^{ab}	56.78±20.15 ^{ab}
治疗后 2 周	30	27.8±2.9 ^{ab}	55.89±21.06 ^{ab}
对照组			
治疗前	30	20.8±4.1	32.68±18.88
治疗后	30	25.4±3.3 ^a	42.46±17.91 ^a
治疗后 2 周	30	25.0±3.5 ^a	41.05±17.67 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后同时间点比较,^b $P<0.05$

二、安全性评估

本研究中,接受 rTMS 治疗的 30 例患者在观察期内未出现明显的不良反应,仅有少数患者曾诉轻微头晕、头痛及恶心等不适,未特殊处理,自行消失,无癫痫发作病例。

讨 论

脑血管病导致的运动功能障碍主要表现为偏瘫侧肢体活动不便及患者日常生活能力下降,严重影响患者的生存质量。近年来,常规康复治疗技术和方法虽有了很大进步,但运动功能障碍仍然是康复治疗领域

的难题之一。TMS 是由英国 Barker 教授等于 1985 年首先创立的一种非侵入性的皮质刺激方法^[12]。TMS 是利用颅骨表面线圈中的时变电流,产生与其相垂直的磁场,该磁场通过头皮、颅骨作用于脑部,感生电场在导电介质中产生电流,造成神经元去极化,引起神经网络激活、神经递质释放、代谢改变及基因表达,从而产生生理效应^[13]。早期主要应用于疾病诊断、预测及评价预后^[12]。rTMS 是 1992 年在 TMS 基础上发展而来的新型神经电生理技术,是在同一部位给予连续可调重复刺激,从而调节大脑皮质的兴奋性,影响局部和远隔皮质功能,实现皮质功能区域性重建^[2]。rTMS 具有无痛、无创、不衰减、局部作用、操作简便、安全有效等优点,目前 TMS 的应用已从临床诊断及预后评价扩展到治疗领域,近几年已作为一种新的治疗手段应用于脑血管病的康复研究中。

神经功能康复的核心机制是大脑的重组理论和脑的可塑性。正常状态下大脑双侧半球皮质存在一种程度相似的经胼胝体的相互抑制,即半球间抑制(inter-hemispheric inhibition, IHI),表现为一侧半球 M1 区对另一侧半球 M1 区的抑制^[14]。生理情况下处于平衡状态,脑血管病后,这条抑制通路的平衡被打破,表现为患侧半球由于病灶本身使其兴奋性降低,健侧半球的不对称抑制进一步降低其兴奋性;而患侧半球对健侧半球的抑制作用减弱,健侧半球运动皮质兴奋性增高^[15]。导致双侧皮质内抑制和兴奋的不对称,该不对称与皮质可塑性和功能的恢复程度存在相关性^[16-17]。rTMS 用于治疗脑血管病的基本原理之一就是其可调节由脑血管病导致的运动皮质之间的兴奋性失衡,低频(≤ 1 Hz)可抑制大脑皮质的兴奋性^[18],高频则产生易化作用^[19]。Takeuchi 等^[8]对脑血管病患者健侧 M1 区进行 1 Hz rTMS 治疗,结果显示刺激侧的运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅和经胼胝体抑制时间较对照组减低,患手运动功能提高,且运动功能的提高与经胼胝体抑制间期时间呈正相关。Kim 等^[20]使用高频(10 Hz) rTMS 刺激受累大脑半球 M1 区,发现患手的运动功能改善,且与 MEP 波幅的增大呈正相关。rTMS 对脑血流量也可产生短期的影响,表现为低频刺激的同侧脑血流量减少,对侧增加^[21]。高频刺激使急性脑梗死刺激侧和对侧大脑中动脉血流速度增加^[22]。此外, rTMS 对皮质功能及代谢、脑内神经递质及传递、不同脑区内多种受体及调节神经元兴奋性的基因表达也有明显影响^[23-24]。rTMS 可能通过这些机制促进偏瘫肢体运动功能的恢复。

国内外关于 rTMS 用于脑血管病后运动功能康复的操作方法、参数选择等尚缺乏明确的规范及统一的标准^[25]。国内外前期研究结果中, rTMS 对脑血管病

患者运动功能康复的效果、持续时间、安全性等并不一致^[5-10],相关报道主要与改善偏瘫侧上肢功能有关^[7-8,25]。目前临床研究中大多选择 1 Hz 的低频刺激健侧半球^[26],或 ≥ 5 Hz 的高频刺激患侧半球^[15]。大多数研究表明,健侧低频率的 rTMS 对于改善运动功能更有效^[27]。而且健侧低频率的 rTMS 风险低,患者耐受性好^[15]。

本研究在常规药物及康复训练的基础上加以健侧低频 rTMS 治疗,以观察其对脑梗死后下肢运动功能障碍康复的影响。研究结果显示,2 组患者 FMA、10 m WWS 较组内治疗前均有明显改善($P < 0.05$),且 rTMS 治疗组较对照组改善更明显($P < 0.05$)。2 组患者治疗后 2 周各指标与组内治疗后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。说明低频 rTMS 可以提高患者脑梗死偏瘫下肢的运动功能,且该效应至少可持续到治疗完成后 2 周。

rTMS 作为脑卒中康复的一种新手段,改善脑功能的同时其安全性仍倍受关注。很多学者在临床应用研究中对此进行了统计分析,并提出在 rTMS 安全指导所推荐的治疗参数范围内操作基本是安全的^[28]。其主要不良反应为在采用高频率、高强度、长时程刺激时,个别患者出现痫性发作,或一过性晕厥、听力改变、头痛、颈痛、牙痛和感觉异常等^[29-30]。目前尚未发现该治疗在神经学方面、认知方面的后遗症^[31]。本研究中采用低频(1 Hz)、低强度(90%)刺激,且在病情稳定后(病程 > 3 月)进行,所有患者均未出现明显的不良反应,证实本实验中所应用的 rTMS 参数是比较安全的,但由于样本量较小,仍需进一步研究,临床应用也需谨慎。

综上所述,低频 rTMS 刺激对脑梗死患者下肢运动功能障碍有一定的改善作用。由于 rTMS 具有无痛、无创、操作简便等优点,其对脑梗死后运动功能的康复具有积极的意义及潜在的临床应用前景。但其疗效的真实性及持久性还需进一步验证,其具体机制、最佳治疗参数及安全性等还需进一步深入研究。

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. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.
- [2] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS) [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2015, 58(4): 208-213. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
- [3] Clark C, Cole J, Winter C, et al. A review of transcranial magnetic stimulation as a treatment for post-traumatic stress disorder [J]. Curr Psychiatry Rep, 2015, 17(10): 83. DOI: 10.1007/s11920-015-

0621-x

- [4] Ren CL, Zhang GF, Xia N, et al. Effect of low-frequency rTMS on aphasia in stroke patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): 102557. DOI: 10.1371/journal.pone.0102557.
- [5] Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, et al. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function[J]. *J Neurol*, 2012, 259(7): 1399-1405. DOI: 10.1007/s00415-011-6364-7.
- [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] Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients[J]. *Stroke*, 2006, 37(8): 2115-2122.
- [8] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(12): 2681-2686.
- [9] Theilig S, Podubecka J, Bösl K, et al. Functional neuromuscular stimulation to improve severe hand dysfunction after stroke: does inhibitory rTMS enhance therapeutic efficiency[J]. *Exp Neurol*, 2011, 230(1): 149-155. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.04.010.
- [10] Seniów J, Bilik M, Leśniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(9): 1072-1079. DOI: 10.1177/1545968312445635.
- [11] 中华神经内科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病的诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 379-381.
- [12] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 1(8437): 1106-1107.
- [13] Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential[J]. *Neurology*, 2007, 68(7): 484-488.
- [14] Kirton A, Chen R, Friefeld S, et al. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 507-513. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70096-6.
- [15] 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. DOI: 10.1097/phm.0b013e318228bf0e.
- [16] Duque J, Hummel F, Celnik P, et al. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke[J]. *Neuroimage*, 2005, 28(4): 940-946.
- [17] 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. DOI: 10.3233/RNN-2010-0558.
- [18] Furukawa T, Toyokura M, Masakado Y. Suprathreshold 0.2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the prefrontal area[J]. *Tokai J Exp Clin Med*, 2010, 35(1): 29-33.
- [19] Jung SH, Shin JE, Jeong YS, et al. Changes in motor cortical excitability induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of different stimulation durations[J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(1): 71-79.
- [20] Kim YH, You SH, Ko MH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1471-1476.
- [21] Rollnik JD, Düsterhöft A, Däuper J, et al. Decrease of middle cerebral artery blood flow velocity after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113(6): 951-955.
- [22] Khaleel SH, Bayoumy IM, El-Nabil LM, et al. Differential hemodynamic response to repetitive transcranial magnetic stimulation in acute stroke patients with cortical versus subcortical infarcts[J]. *Eur Neurol*, 2010, 63(6): 337-342. DOI: 10.1159/000302708.
- [23] Hellmann J, Jüttner R, Roth C, et al. Repetitive magnetic stimulation of human-derived neuron-like cells activates cAMP-CREB pathway[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2012, 262(1): 87-91. DOI: 10.1007/s00406-011-0217-3.
- [24] Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, et al. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain[J]. *Exp Brain Res*, 2008, 188(2): 249-261. DOI: 10.1007/s00221-008-1356-2.
- [25] Le Q, Qu Y, Tao Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 93(5): 422-430. DOI: 10.1097/PHM.000000000000027.
- [26] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Combination treatment of low-frequency rTMS and occupational therapy with levodopa administration: an intensive neurorehabilitative approach for upper limb hemiparesis after stroke[J]. *Int J Neurosci*, 2011, 121(7): 373-378.
- [27] Matz K, Brainin M. Neurostimulation in ischaemic stroke-down with the healthy hemisphere[J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16(12): 1253-1254. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02785.x.
- [28] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(12): 2008-2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. Epub 2009 Oct 14.
- [29] Yozbatiran N, Alonso-Alonso M, See J, et al. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(1): 309-312. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.522144.
- [30] Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2012, 43(7): 1849-1857. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.649756.
- [31] Hadley D, Anderson BS, Borekardt JJ, et al. Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting[J]. *J ECT*, 2011, 27(1): 18-25. DOI: 10.1097/YCT.0b013e3181ce1a8c.

(修回日期:2016-10-08)

(本文编辑:凌琛)