论著

文章编号:1000-5404(2012)09-0896-03

低频重复经颅磁刺激对脑梗死患者运动功能恢复的影响

林 苛,秦新月 (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院神经内科)

[摘要] **目的** 探讨低频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对急性脑梗死患者运动功能恢复的影响。**方法** 选取44例急性脑梗死伴偏瘫的住院患者,随机分为低频刺激组和对照组。低频治疗组接受10次1 Hz rTMS治疗,患者在rTMS治疗后均进行运动功能训练。在治疗前、第10天、第40天对所有患者进行临床功能NIHSS评分、Barthel指数(BI)、Fugl-Meyer评分(FMA)。**结果** 治疗前两组间NIHSS、BI、FMA比较差异不具有统计学意义($P>0.05$)。经过治疗,两组的临床功能评分(NIHSS、BI、FMA)在治疗后第10天和40天时均较治疗前改善($P<0.01$)。治疗后第10天和第40天时两组间的NIHSS、BI、FMA比较差异有统计学意义($P<0.01$),其中,低频刺激组的运动功能恢复明显优于对照组。**结论** 低频rTMS对急性期脑梗死后运动功能的恢复有促进作用,其效果在治疗结束后1个月仍然存在。

[关键词] 重复经颅磁刺激;脑梗死;运动功能
[中图法分类号] R451.1; R734.33; R682.22 [文献标志码] A

Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery of motor function in patients with cerebral infarction

Lin Ke, Qin Xinyue (Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the recovery of motor function in the patients with acute cerebral infarction. **Methods** A total of forty-four hospitalized patients with acute cerebral infarction combined with hemiparalysis were divided into a low-frequency rTMS group ($n=22$) and a sham rTMS group ($n=22$). The patients of the low-frequency rTMS group were given 10 daily sessions of 1 Hz rTMS over contralesional primary motor cortices. All the patients underwent motor function training after the rTMS treatment. The NIHSS, Barthel index (BI) and Fugl-Meyer assessment (FMA) were performed before and in 10 and 40 d after low-frequency rTMS treatment. **Results** No significant difference was found in basal rating scales between the two groups ($P>0.05$). The clinical function scores (NIHSS, BI and FMA) of the two groups improved significantly at days 10 and 40 after treatment ($P<0.01$). The patients of the low-frequency rTMS group showed more significant improvement in the NIHSS, BI and FMA scores as compared with the patients of the sham rTMS group ($P<0.05$). **Conclusion** Low-frequency rTMS can improve the motor function recovery of patients with acute cerebral infarction, with effects lasting for at least one month after treatment.

[**Key words**] repetitive transcranial magnetic stimulation; cerebral infarction; motor function

Corresponding author: Qin Xinyue, Tel: 86-23-89012478, E-mail: qinxinyue@yahoo.com

脑梗死是临床常见病、多发病,具有高死亡率和致残率,如何有效改善脑梗死患者的运动功能一直是卒中康复基础和临床研究关注的焦点。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)是一种非侵入性、无痛、无创的治疗方法,可以影响大脑皮层的兴奋性,改变突触可塑性,从而达到神经康复作用[1]。本研究以急性期脑梗死患者为对象,利用1 Hz低频rTMS对患者进行治疗,通过临床神经功能评分,探讨低频rTMS对脑梗死患者运动功能恢复的影响。

[通信作者] 秦新月,电话:(023)89012478,E-mail:qinxinyue@yahoo.com

1 对象与方法

1.1 对象

1.1.1 纳入及排除标准 纳入标准:①经过临床症状、体征、头颅CT或MRI确诊的脑梗死患者;②颈内动脉系统的脑梗死,累及单侧大脑半球,存在单侧肢体功能障碍;③首次卒中,发病7 d之内,病程天数以发病时间到入院时间计算;④年龄

表 1 两组脑梗死患者的基本资料

组别	n	病程天数	高血压(有/无)	糖尿病(有/无)	冠心病(有/无)	吸烟(有/无)	饮酒(有/无)
低频刺激组	22	3.4 ± 2.3	14/8	5/17	1/21	10/12	6/16
对照组	22	2.9 ± 2.1	14/8	6/16	4/18	12/10	9/13

50 ~ 90 岁;⑤入院 NIHSS 评分≥5 分且≤20 分;⑥rTMS 治疗前征得患者及家属同意并签署知情同意书。排除标准:①带有心脏起搏器、植入性除颤仪,体内有其他植入设备;②各种类型的脑出血、蛛网膜下腔出血及短暂性脑缺血发作;③病情恶化,出现新的梗死灶或继发脑出血;④有癫痫病史;⑤心、肝、肺、肾等重要脏器功能严重减退或衰竭;⑥严重认知及交流障碍,不能配合治疗。

1.1.2 一般资料 选取 2010 年 12 月至 2011 年 10 月在重庆医科大学附属第一医院神经内科收治的脑梗死患者。共收集符合标准的脑梗死病例 44 例,采用完全随机法分为两组,低频刺激组 22 例(男性 15 例,女性 7 例),年龄(65.9 ± 10.7)岁;对照组 22 例(男性 14 例,女性 8 例),年龄(66.2 ± 10.5)岁。所有患者为右利手。两组患者的年龄、性别、病程、危险因素、共病差异均无统计学意义($P > 0.05$,表 1),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 rTMS 治疗 采用英国 Magstim 公司生产的 Magstim Rapid2 经颅磁刺激仪(Magstim Rapid2® stimulator; Magstim Ltd, UK),刺激线圈为"8"字形,线圈直径 70 mm。刺激部位、参数及运动阈值(MT)的确定均参考 Rossi 等[2]制定的 TMS 应用指南,低频刺激组进行 1 Hz 低频 rTMS,刺激强度为 90% MT,刺激部位为健侧脑初级运动皮质(M1 区),连续刺激 30 min,一共 1 800 个脉冲,每日治疗 1 次。对照组给予假刺激 30 min,将线圈与刺激部位呈 90°放置,患者能够听到磁刺激器发出的声音但未接受任何有效磁刺激。两组患者每天进行 rTMS 治疗之后均接受 30 min 的运动康复训练,连续治疗 10 d。每次治疗过程中详细观察治疗反应及不良反应。

1.2.2 疗效评价方法 两组分别于治疗前及治疗后第 10、40 天 3 个时间点进行临床神经功能评分:美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIH Stroke Scale, NIHSS)进行患者神经功能评分,Barthel 指数(Barthel index, BI)进行日常生活能力评定,Fugl-Meyer 评测法(FMA)进行肢体运动功能评价。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件,计量指标用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较行独立样本 t 检验。混合效应模型分析年龄、性别、病程、危险因素、共病等混杂因素的影响,因变量分别为 NIHSS、BI、FMA,固定效应为年龄、性别、病程、高血压、糖尿病、冠心病、吸烟、饮酒,随机效应为受试者。

2 结果

2.1 一般情况

所有患者完成了 10 d 的 rTMS 治疗,没有患者出现新的临床症状。在 rTMS 治疗前对各组患者的 NIHSS、BI、FMA 评分进行评估,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2 ~ 4)。

2.2 低频 rTMS 对脑梗死后临床功能恢复的影响

低频刺激组及对照组的 NIHSS 评分、BI 评分、FMA 评分在第 10 天及第 40 天均较治疗前有改善,差异有统计学意义($P < 0.01$);在组间对比中,低频刺激组在第 10 天及第 40 天 NIHSS、BI、FMA 评分均优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$),见表 2 ~ 4。因变量为 NIHSS,固定效应的分析结果:年龄($F = 0.364$, $P = 0.779$)、性别($F = 0.066$, $P = 0.798$)、病程($F = 1.211$, $P = 0.314$)、高血压($F = 0.771$, $P = 0.515$)、糖尿病($F = 1.435$, $P = 0.236$)、冠心病($F = 0.837$, $P = 0.364$)、吸烟($F = 0.001$, $P = 0.977$)、饮酒($F = 1.711$, $P = 0.164$)对 NIHSS 的影响无统计学意义($P > 0.05$)。因变量为 BI,固定效应的分析结果:年龄($F = 1.248$, $P = 0.305$)、性别($F = 0.927$, $P = 0.341$)、病程($F = 1.150$, $P = 0.352$)、高血压($F = 1.531$, $P = 0.221$)、糖尿病($F = 1.002$, $P = 0.323$)、冠心病($F = 0.446$, $P = 0.508$)、吸烟($F = 0.260$, $P = 0.613$)、饮酒($F = 1.633$, $P = 0.195$)对 BI 的影响无统计学意义($P > 0.05$)。因变量为 FMA,固定效应的分析结果:年龄($F = 2.050$, $P = 0.114$)、性别($F = 0.253$, $P = 0.616$)、病程($F = 1.592$, $P = 0.162$)、高血压($F = 0.085$, $P = 0.968$)、糖尿病($F = 1.362$, $P = 0.247$)、冠心病($F = 0.587$, $P = 0.446$)、吸烟($F = 0.008$, $P = 0.929$)、饮酒($F = 3.046$, $P = 0.085$)对 FMA 的影响无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 两组脑梗死患者 NIHSS 评分的变化 ($n = 22$, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 10 天	治疗后第 40 天
低频刺激组	10.86 ± 1.80	7.09 ± 1.34^{ab}	3.68 ± 0.78^{ab}
对照组	10.55 ± 1.74	8.23 ± 1.57^{a}	5.55 ± 0.96^{a}

a: $P < 0.01$,与治疗前比较;b: $P < 0.01$,与对照组比较

表 3 两组脑梗死患者 BI 评分的变化 ($n = 22$, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 10 天	治疗后第 40 天
低频刺激组	38.86 ± 4.86	55.23 ± 4.99^{ab}	71.14 ± 5.10^{ab}
对照组	39.55 ± 4.61	50.91 ± 3.66^{a}	64.32 ± 5.41^{a}

a: $P < 0.01$,与治疗前比较; b: $P < 0.01$,与对照组比较

表 4 两组脑梗死患者 FMA 评分的变化 ($n = 22$, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后第 10 天	治疗后第 40 天
低频刺激组	30.77 ± 7.40	47.45 ± 7.89^{ab}	60.64 ± 8.85^{ac}
对照组	31.86 ± 9.71	42.23 ± 8.58^{a}	52.73 ± 7.58^{a}

a: $P < 0.01$,与治疗前比较; b: $P < 0.05$, c: $P < 0.01$,与对照组比较

2.3 不良反应

44 例脑梗死患者均未出现继发脑出血、痫性发作等严重不良反应,低频刺激组有 1 例患者出现头晕的症状,治疗结束之后症状消失。

3 讨论

大脑半球间竞争(interhemispheric competition)理论显示,脑卒中患者运动功能的缺损是由于患侧大脑

半球的输出下降和来自健侧半球过度的经胼胝体抑制(transcallosal inhibition, TCI)对患侧半球的抑制作用[3]。rTMS可以影响刺激局部和功能相关的远隔部位的功能,实现皮层功能的区域性重组,通过调节皮层兴奋性从而影响神经功能[4],刺激后所产生的效应取决于刺激频率、刺激强度和刺激形式。一般认为,低频rTMS(≤1 Hz)可以抑制皮层兴奋性[5],要达到半球间兴奋性平衡,可以通过rTMS增加患侧半球的兴奋性或降低健侧半球的兴奋性,以达到促进运动功能恢复的目的[6]。有研究应用低频和高频rTMS分别刺激脑梗死患者健侧和患侧大脑半球,结果发现两种频率的刺激方案都显著改善临床功能评分和患者的运动功能[7-8],间接证实了半球间竞争理论。

低频rTMS刺激健侧半球除了可以降低皮层兴奋性,还可以增强运动训练效果,因此rTMS联合各种运动训练可能会对脑梗死患者运动康复产生更好效果。Kakuda等[9]将低频rTMS(1 Hz,22个序列)联合作业治疗(occupational therapy,OT)对卒中后伴痉挛性上肢偏瘫患者进行15 d治疗,结果发现rTMS联合OT可以促进运动恢复,还能改善患肢痉挛状态。本研究应用低频1 Hz,90% MT,共1 800个脉冲的rTMS治疗方案刺激健侧大脑半球初级运动皮质,随后进行30 min的运动康复训练,结果发现第10天时低频刺激组的各项神经功能评分均较治疗前明显改善,与单用运动训练的对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$),表明rTMS联合运动训练可以更好地改善患者瘫痪侧肢体的运动康复。但也有研究报道,rTMS并不能加强运动疗法的治疗效果[10],可能是由于选择的患者伴严重运动障碍,短期的联合治疗尚不足以明显改善其运动功能。

一些学者认为,rTMS虽可以促进脑梗死患者运动功能恢复,但其持续时间短暂,仅在接受刺激当时或刺激停止后数分钟有效[11]。推测可能的原因在于rTMS治疗效果的持续时间与刺激剂量及是否连续有关。然而,近来越来越多的研究发现,rTMS不仅在治疗结束时具有显著效应,其长期疗效依然显著[12-13]。Khedr等[14]研究了两种不同频率的rTMS对脑卒中运动康复的长期效应,结果发现rTMS刺激能够显著改善运动功能,疗效甚至可以持续1年。本研究中低频刺激组在治疗停止后1个月随访患者的NIHSS、BI、FMA评分,结果发现rTMS的疗效依然存在,与单纯应用运动训练和药物治疗的对照组比较差异具有统计学意义($P<0.01$),进一步证实了rTMS的长期疗效。另外,我们还发现对照组在第40天时NIHSS、BI、FMA评分与第1天比较也具有明显统计学差异($P<0.01$),可能与同时予以常规药物治疗及运动训练以及运动功能的自我恢复有关。

总之,低频rTMS是一种具有潜在优势的磁刺激模式,具有无痛无创、使用安全、操作简便等特点,有利于脑卒中患者运动功能的康复,还可以应用于治疗帕金森病、神经病理性疼痛、癫痫等。

参考文献:

[1] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. Neuron, 2007, 55(2): 187-199.

[2] Rossi S, Hallett M, Rossini P M, *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.

[3] Ward N S, Cohen L G. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke[J]. Arch Neurol, 2004, 61(12): 1844-1848.

[4] Lefaucheur J P. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Neurophysiol Clin, 2006, 36(3): 105-115.

[5] Siebner H R, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity[J]. Exp Brain Res, 2003, 148(1): 1-16.

[6] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, *et al*. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke[J]. Ann Neurol, 2004, 55(3): 400-409.

[7] Khedr E M, Abdel-Fadeil M R, Farghali A, *et al*. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke[J]. Eur J Neurol, 2009, 16(12): 1323-1330.

[8] Emara T H, Moustafa R R, Elnahas N M, *et al*. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(9): 1203-1209.

[9] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, *et al*. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis[J]. Brain Inj, 2011, 25(5): 496-502.

[10] Theilig S, Podubecka J, Bosl 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.

[11] 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.

[12] Koganemaru S, Mima T, Thabit M N, *et al*. Recovery of upper-limb function due to enhanced use-dependent plasticity in chronic stroke patients[J]. Brain, 2010, 133(11): 3373-3384.

[13] Chang W H, Kim Y H, Bang O Y, *et al*. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke[J]. J Rehabil Med, 2010, 42(8): 758-764.

[14] Khedr E M, Etraby A E, Hemeda M, *et al*. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke[J]. Acta Neurol Scand, 2010, 121(1): 30-37.

(**收稿**:2012-01-17;**修回**:2012-03-08)

(编辑 王小寒)