

低频重复经颅磁刺激治疗脑卒中患者 上肢痉挛的临床研究

孙玮, 赵晨光, 牟翔, 刘卫, 袁华

【摘要】 目的:观察低频重复经颅磁刺激(rTMS)对脑卒中患者上肢痉挛状态、运动功能的治疗效果。**方法:**将卒中恢复期上肢痉挛的患者 40 例随机分为真刺激组及假刺激组各 20 例。所有患者给予常规物理治疗,真刺激组给予低频重复经颅磁刺激(1Hz),作用于非患侧大脑 M1 区上肢投射区。假刺激组给予假刺激,作用部位与真刺激组相同。于治疗开始前,治疗 4 周结束时及治疗结束后 2 周随访时进行评估。评估内容包括改良 Ashworth 痉挛评定(MAS)、上肢 Fugl-Meyer 运动功能评定(ULFMA)、Barthel 指数(BI)、运动诱发电位(MEP)和上肢 F 波潜伏时及波幅。**结果:**治疗后及随访时,真刺激组腕屈及肘屈 MAS 评分均较治疗前及同时时间点假刺激组显著降低(均 $P<0.05$),真刺激组 ULFMA 及 BI 评分较治疗前及同时时间点假刺激组显著提高(均 $P<0.05$),假刺激组 MAS、ULFMA 及 BI 评分治疗前后差异均无统计学意义。治疗后及随访时,真刺激组 MEP 潜伏时较治疗前及假刺激组显著缩短,波幅提高(均 $P<0.05$),假刺激组治疗前后比较差异无统计学意义。治疗前后,F 波在所有受试者均被引出,出波率 100%。2 组患者 F 波潜伏时、波幅组内及组间比较均无显著性差异。**结论:**低频重复经颅磁刺激可减轻脑卒中患者上肢痉挛,其作用机制可能与其提高了患侧大脑 M1 区上肢投射区的皮层兴奋性有关。

【关键词】 重复经颅磁刺激;脑卒中;上肢;痉挛;皮层兴奋性

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2017.02.004

Clinical study of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of upper limb spasm in patients with stroke Sun Wei, Zhao Chenguang, Mou Xiang, et al. Department of Rehabilitation Medicine, Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China

【Abstract】 Objective: To observe the effects of the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on spasticity and motor function of the patients with stroke. **Methods:** A total of 40 inpatients with stroke were randomly divided into treatment group and sham group. All patients received conventional rehabilitation intervention. In the treatment group, 20 patients received 1 Hz rTMS over the contralesional motor cortex (unaffected side), and 20 patients in sham group received sham stimulation. Two groups were treated once a day, 6 times a week, a total of 4 weeks of treatment. All outcomes were assessed at the beginning of the treatment (T0), at the end of the 4th-week treatment (T1) and at the end of the 2nd-week follow-up (T2). Both groups were assessed with Modified Ashworth Scale (MAS), Upper Limb Fugl-Meyer Assessment (ULFMA), Barthel Index (BI), Motor Evoked Potential (MEP) and upper limb F wave. **Results:** After treatment for 4 weeks, MAS scores were significantly decreased, and BI and ULFMA scores were significantly increased in the treatment group ($P<0.05$). Moreover, the effects lasted for more than 2 weeks after the end of the final intervention. The amplitude of MEP in treatment group was significantly higher than that in the sham group ($P<0.05$). But no significant difference was found in MEP at T2. There was no significant difference between the two groups in F wave amplitude and latency. **Conclusion:** Low frequency rTMS can decrease the upper limb spasticity of patients with stroke. The possible mechanisms might be related to the positive changes of the cortical excitability in affected hemisphere.

【Key words】 rTMS; stroke; spasticity; upper limb; cortical excitability

我国目前新发脑卒中患者约 200 万人/年,其中 70%~80% 的患者因不同程度的功能障碍导致日常生

活活动能力下降^[1],并给患者、家庭及社会带来巨大的经济压力及心理负担^[2]。上肢功能受限极大地影响了脑卒中患者参与日常生活活动,并且成为影响生活质量最重要的原因^[3]。痉挛是脑卒中后最常见的临床表现之一^[4],约有近 1/2 的脑卒中患者存在中到重度痉挛,其中最影响生活质量的是上肢痉挛^[5]。目前急需一种非侵入性治疗方法减轻脑卒中患者肢体痉挛状态。重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Mag-

基金项目:国家国际合作项目(2013DFA32610);陕西省国际科技合作与交流计划项目(2015KW-035)

收稿日期:2016-10-06

作者单位:第四军医大学西京医院康复理疗科,西安 710032

作者简介:孙玮(1988-),女,住院医师,主要从事神经康复与电生理研究。

通讯作者:袁华, iamahappyfish@qq.com

netic Stimulation, rTMS)是一种无痛、非侵入性的干预措施,可在刺激的局部调节大脑皮质的兴奋性,并可产生突触间作用使其在远端同样产生治疗作用^[6]。已有报道显示 rTMS 可减轻脊髓损伤^[7]、多发性硬化^[8]、脑瘫等患者肢体痉挛程度^[9]。也有文献报道 rTMS 治疗脑卒中患侧肢体肌张力异常增高的研究^[10-11]。目前国内有报道 rTMS 治疗脑卒中恢复期患者肢体运动功能的研究^[12]。但目前临床研究使用 rTMS 的治疗方案不尽相同。本文旨在观察低频重复经颅磁刺激作用于非患侧大脑 M1 区上肢投射区对脑卒中患者患侧上肢痉挛状态的治疗效果的影响,并初步探讨其产生作用的机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2014 年 1 月~2015 年 12 月在第四军医大学西京医院康复理疗科住院治疗的脑卒中恢复期上肢痉挛的患者共 40 例。纳入标准:首次发病,符合脑梗死和脑出血的诊断和分类标准^[13];经头颅 CT 或 MRI 检查确诊为脑出血或脑梗死,病灶位于一侧大脑半球(大脑中动脉系统);生命体征平稳,意识清楚,查体配合,无认知功能受限,无严重失语;发病后 2 周~6 个月;年龄 30~75 周岁;患侧肢体 Brunnstrom 分期 II 期~IV 期;改良 Ashworth 痉挛评定 ≥ 1 级;与患者和(或)获授权家属签署知情同意书。排除标准:病情不稳定,进展性脑卒中或继发性脑卒中;既往存在脑血管病变、颅脑损伤或周围神经病变;严重认知功能障碍;因其它病因导致肢体运动功能障碍,包括神经、肌肉、骨骼损伤的;体内存在金属异物植入或医疗设备置入;既往有严重的心、肺等重要脏器功能障碍;参与本研究前 6 个月之内服用抗痉挛药物、行局部 A 型肉毒素注射、接受 rTMS 治疗;有癫痫病史,有颅骨缺陷。将 40 例患者随机分为 2 组各 20 例,①真刺激组:男 17 例,女 3 例;平均年龄(55.1 ± 8.5)岁;平均病程(2.0 ± 1.5)个月;脑梗死 12 例,脑出血 8 例;左侧偏瘫 15 例,右侧 5 例。②假刺激组:男 15 例,女 5 例;平均年龄(53.5 ± 7.9)岁;平均病程(1.8 ± 1.1)个月;脑梗死 10 例,脑出血 10 例;左侧偏瘫 13 例,右侧 7 例。2 组一般资料比较差异无统计学意义。

1.2 方法 2 组均给予药物及常规物理康复治疗。药物治疗均给予控制原发病、营养神经及对症支持治疗为主。常规物理治疗包括:电脑脉冲中频电治疗仪,肢体加压,穿戴式上肢功能训练仪,偏瘫肢体综合训练等。每日 1 次,每周 6 次,共 4 周。真刺激组在常规治疗的基础上,加用 rTMS 治疗(依瑞德,型号:CCY-I)。治疗处方:患者取仰卧位,采用圆形线圈,线圈对

准非患侧大脑皮质运动区(M1 区)的上肢投射区,频率 1Hz,80% 静息运动阈值(Resting Motor Threshold, RMT),每次治疗总脉冲数为 1200 个,每天 1 次,每周 6 次,共治疗 4 周。观察患者有无不适反应。假刺激组在常规治疗的基础上,给予假刺激,无输出的线圈放置在真刺激组相同的脑区,只给予相同频率声音的提示。

1.3 评定标准 所有结局指标均于治疗开始前(T0),4 周治疗结束时(T1)及治疗结束后 2 周随访(T2)时进行评估。①改良 Ashworth 痉挛评定(Modified Ashworth Scale, MAS):检查者于患侧肢体行被动活动时,感受到阻力与被动关节活动度的关系,将肌张力是否增高及增高程度分为 0 级~4 级,共 6 个等级,其中, MAS 1⁺ 级计 1.5 分。②上肢 Fugl-Meyer 运动功能评定(Upper Limb Fugl-Meyer Assessment, ULFMA):由 33 个项目组成,每个项目分为 3 个程度(0=不能完成,1=部分完成,2=全部完成),满分计 66 分,分值越高,上肢运动功能越好。③Barthel 指数(Barthel Index, BI):用来评价个人日常生活活动能力(Activities of Daily Living, ADL),共有 10 个项目,最高 100 分,最低 0 分,从不同方面反映患者独立生活的能力^[14]。④运动诱发电位(Motor Evoked Potential, MEP)测定:MEP 使用磁场刺激仪(依瑞德,CCY-I)及肌电诱发电位仪(光电 NIHON KOHDEN, KH-001A)进行测定及记录。根据国际脑电图 10~20 系统定位,刺激强度以患侧拇短展肌出现收缩为准,采用 90% 运动阈值。受试者仰卧位,记录电极先后分别置于拇短展肌的肌腹表面,阳极置远端,阴阳极距离为 2cm,信号经肌电图仪放大并记录,重复测多次,并以波幅最大、峰潜伏时最短,重复性好的电位为准。⑤上肢 F 波测定:F 波测定采用的是日本光电(NIHON KOHDEN)医用电子仪器有限公司生产的肌电诱发电位仪。型号为:KH-001A,制造编号为:01681。进行正中神经 F 波测定时,具体测定方式为:在腕部第 3 横纹处进行刺激,用表面电极在拇短展肌进行记录。共刺激 10 次,测定 F 波的出现率,记录 F 波平均潜伏时和波幅。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据统计。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布资料采用方差分析,非正态分布资料采用非参数统计,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗过程中,2 组各有 1 例患者脱落,脱落率为 5%。

治疗后及随访时,真刺激组腕屈及肘屈 MAS 评分均较治疗前及同时间点假刺激组显著降低(均 $P < 0.05$),真刺激组 ULFMA 及 BI 评分较治疗前及同时间点假刺激组显著提高(均 $P < 0.05$),假刺激组 MAS、ULFMA 及 BI 评分治疗前后差异均无统计学意义。见表 1。

治疗后及随访时,真刺激组 MEP 潜伏时较治疗前及假刺激组显著缩短,波幅提高(均 $P < 0.05$),假刺激组治疗前后比较差异无统计学意义。治疗前后,F 波在所有受试者均被引出,出波率 100%。2 组患者 F 波潜伏时、波幅组内及组间比较均无显著性差异。见表 2。

真刺激组有 1 例患者在测量运动阈值时出现 1 次一过性治疗侧头部轻度疼痛,给予患者解释说明,疼痛持续时间约 5min 后症状缓解。2 组患者在治疗期间及随访时均未出现其他不适症状及癫痫。

表 1 2 组治疗前后及随访时 MAS、ULFMA 及 BI 评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	时间	n	MAS		ULFMA	BI
			腕屈	肘屈		
真刺激组	T0	20	1.3±0.2	1.6±0.4	15.1±6.5	35.1±6.5
	T1	19	0.7±0.4 ^{ab}	0.9±0.4 ^{ab}	27.2±10.1 ^{ab}	57.2±10.1 ^{ab}
	T2	19	0.7±0.5 ^{ab}	0.8±0.5 ^{ab}	25.3±5.2 ^{ab}	58.1±5.2 ^{ab}
假刺激组	T0	20	1.4±0.2	1.5±0.3	16.1±7.2	38.1±9.2
	T1	19	1.1±0.6	1.2±0.3	19.2±9.1	45.1±6.1
	T2	19	1.3±0.6	1.4±0.4	19.3±10.4	44.7±8.2

与 T0 比较,^a $P < 0.05$;与假刺激组比较,^b $P < 0.05$

表 2 2 组治疗前后及随访时 MEP 及 F 波相关指标比较 $\bar{x} \pm s$

组别	时间	n	MEP		F 波	
			潜伏时(ms)	波幅(uV)	潜伏时(ms)	波幅(uV)
真刺激组	T0	20	21.5±5.2	2.7±1.1	31.7±6.2	450.3±54.6
	T1	19	15.1±6.1 ^{ab}	3.4±1.0 ^{ab}	30.9±8.1	461.0±62.1
	T2	19	14.0±4.7 ^{ab}	3.3±0.7 ^{ab}	31.1±7.5	458.4±59.8
假刺激组	T0	20	22.1±5.6	2.7±0.8	31.5±7.3	452.2±60.4
	T1	19	20.6±0.9	2.8±0.6	31.1±6.6	453.6±59.2
	T2	19	19.7±4.0	2.8±0.8	31.6±6.2	450.7±50.3

与 T0 比较,^a $P < 0.05$;与假刺激组比较,^b $P < 0.05$

3 讨论

目前降低脑卒中后痉挛的治疗方法较多,包括非药物治疗,口服药物治疗,局部肉毒毒素及鞘内注射、神经阻滞等方法^[4]。非药物治疗包括良肢位摆放,局部物理因子治疗,关节活动度训练、痉挛肌肉的牵拉和伸展等,但由于其不能从根本上提高患侧大脑中枢皮层兴奋性,解决下运动神经元失上位运动神经元抑制作用等问题,故临床效果有限。药物治疗有一定的副作用,神经阻滞、鞘内注射等为有创治疗^[15],局部肉毒毒素注射方法费用较为昂贵,需要反复注射等原因,在临床应用也有各自的局限性,有必要寻找一种有效、副

作用小的非侵入性治疗方法。

rTMS 技术是通过脉冲磁场诱发感应电场作用于线圈下局部脑组织改变脑电活动及脑内代谢^[16-17],并通过广泛的脑网络活动最终影响脑的功能活动。并且磁场经过颅骨等结构时衰减量非常低,可作用于大脑深部^[18]。研究证明低频 rTMS 降低皮质兴奋性,高频 rTMS 提高皮质兴奋性。正常情况下,双侧大脑半球兴奋性活动通过胼胝体存在一定程度的相互抑制,也称半球间抑制(Interhemispheric Inhibition, IHI)。这种现象存在于运动、感觉、视空间、言语等功能。脑卒中后,患侧皮质对非患侧的抑制降低,而非患侧皮质将过度兴奋,进一步抑制患侧的恢复。低频 rTMS 降低非患侧皮层兴奋性,从而降低其对患侧皮质的抑制作用,可促进患侧皮质功能的恢复。在本研究中真刺激组接受了 4 周的 1Hz rTMS 治疗,作用部位位于非患侧的 M1 区中上肢投射区。结果显示在 4 周治疗结束及 2 周后随访时,与假刺激组相比,MAS 评分明显降低,ULFMA 和 BI 评分都显著提高,提示该低频磁刺激方案明显降低了患者偏瘫侧上肢肘屈、腕屈肌张力,同时患者上肢运动功能和日常活动能力都比假刺激组得到更明显的恢复。该治疗策略的延续性效应亦被证实。

为了探索低频 rTMS 促进肌张力降低和运动功能改善的机制,本研究还分别测量了患侧的运动诱发电位(MEP)和 F 波。结果提示该低频 rTMS 方案减少非患侧对患侧的抑制,更进一步地提高了患侧 M1 皮质的兴奋性,增加了皮质脊髓束向下的有效传导。

除了本研究以外,也有一些研究报道了低频 rTMS 对肌张力的影响,如 Etoh^[19]使用 1Hz 4min 刺激非患侧运动皮层区,结果提示患侧上肢运动功能改善,肌张力下降,但无统计学差异。Kakuda^[20]使用低频 rTMS 与作业治疗相结合治疗脑卒中患者上肢功能障碍,结果提示患侧上肢屈肌肌张力降低,运动功能提高。Rastgoo^[21]使用 1000 个脉冲,1Hz,90%胫前肌运动阈值作用于皮层下肢运动投射区,结果分析提示下肢的 MMAS 降低有统计学意义。本研究与这些报道的差别一方面是纳入受试者基本情况存在差异,同时治疗总时间延长到 4 周,这可能是本研究中肌张力显著下降,运动功能明显改善的原因之一。脑卒中后肌张力增高的机制尚不是非常明确,目前认为因上运动神经元受损,上位中枢对脊髓的抑制作用消失,致使低级中枢的原始功能释放,导致运动环路的兴奋性增强,牵张反射亢进,在脑卒中患者中上肢表现为屈肌肌群痉挛状态。Li 等^[22]研究认为脑卒中后患者网状脊髓束(Reticulospinal Tracts, RST)和前庭脊髓束(Vestib-

ulospinal Tracts, VSTs)的高兴奋性可能是造成肢体肌张力异常增高的痉挛状态主要原因之一。本研究使用低频 rTMS,降低非患侧大脑半球对患侧半球的抑制作用,提高患侧大脑半球兴奋性,提高患侧皮质对脊髓的运动通路控制,可能是患肢肌张力降低、运动功能改善的重要原因之一。

本研究还存在一些不足:①纳入患者的样本量较局限,仅纳入单个研究中心的患者。②随访时间较短,未能评估 rTMS 更长期治疗效果。在随后研究中,将进一步比较高频 rTMS 的作用,应用功能性磁共振等技术进一步研究皮层兴奋性改变。

总之,本研究结果提示 rTMS 作用于脑卒中非患侧运动皮质 M1 区上肢投射区,具有降低患侧上肢异常增高的肌张力、促进患侧上肢运动功能恢复的作用,其机制可能与 rTMS 去除非患侧对患侧皮质的抑制,提高患侧大脑皮质 M1 区上肢投射区的皮层兴奋性有关。

【参考文献】

- [1] 赵冬. 我国人群脑卒中发病率、死亡率的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 23(3): 236-239.
- [2] Bejot Y, Daubail B, Giroud M, et al. Epidemiology of stroke and transient ischemic attacks: Current knowledge and perspectives [J]. *Revue Neurologique*, 2016, 172(1): 59-68.
- [3] Hatem SM, Geoffroy S, Margaux DF, et al. Rehabilitation of Motor Function after Stroke: A Multiple Systematic Review Focused on Techniques to Stimulate Upper Extremity Recovery[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2016, 10(88): 442. 1-22.
- [4] 张通. 中国脑卒中康复治疗指南(2011 完全版)中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18(4): 301-318.
- [5] Urban PP, Wolf TM, Marx JJ, et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(9): 2016-2020.
- [6] Galvao SCB, Santos RBCD, Santos PBD, et al. Efficacy of Coupling Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Physical Therapy to Reduce Upper-Limb Spasticity in Patients With Stroke: A Randomized Controlled Trial[J]. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2013, 95(2): 222-229.
- [7] Kumru H, Benito J, Murillo N, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor and gait improvement in incomplete spinal cord injury patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27(5): 421-429.
- [8] Korzhova YE, Chervyakov AV, Poidasheva AG, et al. The application of high-frequency and iTBS transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity in the patients presenting with secondary progressive multiple sclerosis[J]. *Voprosy Kurortologii Fizioterapii i Lechebnoi Fizicheskoi Kultury*, 2016, 93(5): 8-8.
- [9] Gupta M, Lal RB, Bhatia D, et al. Effect of rTMS over standard therapy in decreasing muscle tone of spastic cerebral palsy patients [J]. *Journal of Medical Engineering & Technology*, 2016, 40(4): 1-1.
- [10] Barros Galvao SC, Borba CdSR, Borba dSP, et al. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(2): 222-229.
- [11] Rastgoo M, Naghdi S, Ansari NN, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on lower extremity spasticity and motor function in stroke patients[J]. *Disability and Rehabilitation*, 2016, 38(19): 1-1.
- [12] 王奎, 邹礼梁, 陈健尔, 等. 重复经颅磁刺激在脑卒中康复治疗中的研究进展[J]. 中国康复, 2015, 30(3): 177-180.
- [13] 饶明俐. 《中国脑血管病防治指南》(三)[J]. 中风与神经疾病杂志, 2006, 23(3): 260-263.
- [14] 恽晓平. 康复疗法评定学[M]. 北京: 华夏出版社, 2014: 428-428.
- [15] Khalili AA, Harmel MH, Forster S, et al. Management of spasticity by selective peripheral nerve block with dilute phenol solutions in clinical rehabilitation[J]. *Archives of Physical Medicine & Rehabilitation*, 1964, 45(45): 513-519.
- [16] 窦祖林. 经颅磁刺激技术基础与临床应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 1-1.
- [17] 郭铁成. 经颅磁刺激: 前景与挑战[J]. 中国康复, 2015, 30(3): 163-163.
- [18] 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]. *Clinical Neurophysiology Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2009, 120(12): 2008-2039.
- [19] Etoh S, Noma T, Ikeda K, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on repetitive facilitation exercises of the hemiplegic hand in chronic stroke patients[J]. *Journal of Rehabilitation Medicine Official Journal of the Uems European Board of Physical & Rehabilitation Medicine*, 2013, 45(9): 843-847.
- [20] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol[J]. *International journal of rehabilitation research. Internationale Zeitschrift für Rehabilitationsforschung. Revue internationale de recherches de réadaptation*, 2010, 33(4): 339-345.
- [21] Rastgoo M, Naghdi S, Ansari NN, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on lower extremity spasticity and motor function in stroke patients[J]. *Disability & Rehabilitation*, 2016, 38(19): 1918-1926.
- [22] Li S, Francisco GE. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity [J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2015, 9(192): 1-9.