

高频与低频重复经颅磁刺激对 脑卒中后肌痉挛的改善效果比较

夏 菁, 陈缪存, 林 敏, 郝又国

(上海市普陀区人民医院 康复医学科, 上海 200060)

摘 要: **目的** 探讨高频和低频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗脑卒中后肌痉挛的临床效果。**方法** 54 例诊断为脑卒中后肌痉挛患者随机分成 3 组(每组 18 例):高频组、低频组和对照组。所有患者均常规给予脑卒中后二级预防用药结合康复训练治疗 4 周,其中高频组给予患侧高频 rTMS 治疗,低频组给予健侧低频 rTMS 治疗,对照组不接受 rTMS。分别于治疗前后进行评定,通过比较患侧屈腕肌的运动诱发电位(MEP)潜伏期、中枢运动传导时间(CMCT)、上肢 Fugl-Meyer 运动功能量表(FMA)评分及改良 Ashworth 痉挛量表(MAS)评分、临床痉挛指数(CSI)、改良 Barthel 指数(MBI)判定治疗效果。**结果** 3 组治疗前相关指标检测差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,3 组上肢 FMA 评分、MBI 评分显著升高,而屈腕 MAS、CSI 指数、MEP 潜伏期和 CMCT 时间显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。高频组和低频组 FMA 评分、MBI 评分均高于对照组,屈腕 MAS、CSI 指数、MEP 潜伏期和 CMCT 时间均低于对照组,以高频组更为明显,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 患侧高频和健侧低频 rTMS 均可安全、有效治疗脑卒中后肌痉挛,改善上肢运动功能,且患侧高频 rTMS 治疗效果优于健侧低频 rTMS。

关键词: 重复经颅磁刺激;脑卒中;肌痉挛;频率

中图分类号: R741.04 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-583X(2022)05-0427-04

doi:10.3969/j.issn.1004-583X.2022.05.007

Effect of high frequency and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of post-stroke spasticity: A comparative study

Xia Jing, Chen Miaocun, Lin Min, Hao Youguo

Department of Rehabilitation, People's Hospital of Putuo District, Shanghai 200060, China

Corresponding author: Hao Youguo, Email: youguohao6@163.com

ABSTRACT: **Objective** To compare the clinical effect between high frequency and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of post-stroke spasticity. **Methods** Totally 54 post-stroke spasticity patients were randomly divided into the high frequency group ($n=18$), the low frequency group ($n=18$) and the control group ($n=18$). In addition of 4-week routine treatment (secondary prevention medications + rehabilitation training), the high frequency group were additionally treated with high-frequency rTMS on the affected side, the low frequency group additionally with low-frequency rTMS on the healthy side. The control group did not receive rTMS. The effect assessment was conducted before and after treatment. The therapeutic effect was determined by comparing the motor evoked potentials (MEP) latency of wrist flexor muscles on the affected side, central motor conduction time (CMCT), Fugl-Meyer assessment (FMA) of upper extremity (FMA-UE), Modified Ashworth Scale (MAS), clinical spasticity index (CSI), Modified Barthel Index (MBI). **Results** The difference was not statistically significant in the related indicators among the three groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, FMA-UE, MBI score in groups were significantly increased, while wrist flexor MAS, CSI, MEP latency, CMCT were apparently decreased ($P<0.05$). Among the three groups, FMA, MBI were remarkably increased in the frequency groups than in the control group, and wrist flexor MAS, CSI, MEP latency, CMCT were obviously decreased when compared with the control group ($P<0.05$), the high frequency group was more prevalent ($P<0.05$). **Conclusion** For post-stroke spasticity patients, both the high frequency rTMS on the affected side and the low-frequency rTMS on the healthy side can relieve post-stroke spasticity and elevate the FMA-UE score, which is safe and effective. And the high frequency rTMS on the affected side is better than low frequency rTMS on the healthy side.

KEY WORDS: repetitive transcranial magnetic stimulation; stroke; spasticity; frequency

stimulation, rTMS)作为一种新的治疗方法,由于其不良反应小,无痛无创伤等优点而被应用于肌痉挛的治疗,受到广泛关注^[2]。rTMS 是研究大脑功能的重要方法,在临床也广泛用于神经和精神性疾病的治 疗^[3]。脑半球间抑制模型认为脑卒中后运动功能的恢复与脑半球间不对称抑制和皮质运动兴奋性的再平衡有关^[4]。这个模型使用神经调节技术抑制未受影响的运动皮层兴奋性和促进受影响的运动皮层兴奋性的基本原理^[5]。目前,学界认为高频 rTMS 对皮层兴奋性有易化作用,低频 rTMS 则表现为对皮层的抑制作用,均可通过改变大脑皮层兴奋性,调节半球间的抑制平衡,改善肌痉挛状态,促进脑卒中后的临床康复^[6]。

近年来,研究报道大脑运动皮层的患侧高频 rTMS 和健侧低频 rTMS 均可以明显改善脑卒中患者的运动功能障碍^[7]。然而,很少有研究对比这两种 rTMS 方案治疗脑卒中后肢体痉挛的疗效。本课题通过研究患侧高频 rTMS 和健侧低频 rTMS 治疗脑卒中后肌痉挛的临床疗效,为此类患者的康复治疗提供新的治疗策略和依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选取 2019 年 11 月至 2020 年 9 月就诊于上海市普陀区人民医院康复科诊断为脑卒中后肌痉挛患者 54 例,纳入标准:①年龄 45~75 岁;②脑卒中后 0.5~6 个月;③初次单侧发病或既往发病未遗留神经功能障碍;④意识清晰,无严重精神和感觉障碍;⑤改良 Ashworth 痉挛量表(MAS)评分≥1⁺级;⑥入选者签署知情同意书。排除标准:①有癫痫病史;②重要脏器功能障碍如心脏、颅脑、颈椎结构和功能缺陷;③存在其他原因导致的运动和神经损伤;④不能配合和耐受治疗的患者。按照完全随机设计分组法将符合纳入标准的患者分成 3 组,高频 rTMS 治疗组(高频组)、低频 rTMS 治疗组(低频组)和对照组,3 组间一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 3 组基本资料($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(男/女)	身高(cm)	病程(d)
高频组	18	69.1±1.9	10/8	170.2±1.6	76.5±35.7
低频组	18	70.4±2.1	11/7	169.3±1.7	78.2±37.5
对照组	18	69.6±1.7	10/8	169.2±1.6	74.1±33.9
χ^2/F 值		2.13	0.16	2.05	0.06
P 值		0.13	0.93	0.14	0.95

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案 所有患者常规给予脑卒中后二级预防用药结合康复训练,包括抗痉挛运动练习、气压治疗仪治疗以及日常生活活动能力训练等治疗。其中,高频组给予患侧脑高频(10 Hz)rTMS 刺激,低频组给予健侧脑低频(1 Hz)rTMS 刺激,对照组不接受 rTMS 刺激。所有治疗每天 1 次,每周治疗 5 天,连续治疗 4 周。每周行脑电图检查一次。

1.2.2 rTMS 刺激方案 采用美国 Magventure 公司生产的 Magpro×100 型经颅磁治疗仪(配备表面肌电检测装置)行 rTMS 刺激。治疗按照 rTMS 指南进行,强调患者的主动参与和避免异常运动,严密观察治疗过程中患者的不良反应情况。①高频组:靶点为患侧皮层运动功能 M1 区,频率 10 Hz,每串脉冲数 30 个,串数 40 个,串间隔时间 30 s,刺激强度为 90%单脉冲刺激运动阈值(MT)。②低频组:靶点为健侧皮层运动功能 M1 区,频率 1 Hz,每串脉冲数 100 个,串数 12 个,串间隔时间 5 s,刺激强度为 90%单脉冲刺激运动阈值(MT)。

1.3 评估方法 治疗前后,对患者的运动功能和运动传导功能进行评估,包括改良 Ashworth 痉挛量表(MAS)评分、临床痉挛指数(clinic spasticity index, CSI)、上肢简化 Fugl-Meyer 运动功能量表(Fugl-Meyer assessment, FMA)评分、改良 Barthel 指数(modified Barthel Index, MBI)、运动诱发电位(MEP)潜伏期和运动传导时间(CMCT)等,治疗师单盲测试。所有评定由同一治疗师完成并由同一康复医师再次评定核对。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用析因设计资料的 ANOVA 分析,治疗前后、两组间均数的比较采用 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 运动功能评估 治疗前,患者各评估项差异无统计学意义。治疗后,患者上肢 FMA 评分、MBI 评分显著升高,屈腕 MAS、CSI 指数显著降低;且高频组、低频组的上肢 FMA 评分、MBI 评分显著高于对照组,屈腕 MAS、CSI 指数显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果表明,高频组和低频组患者治疗后的运动功能和肌痉挛改善情况均优于对照组,且高频组治疗效果更明显,见表 2。

表 2 3 组运动功能评估比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	上肢 FMA		屈腕 MAS		CSI 指数		MBI 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高频组	18	30.24±3.01	37.98±3.79* [#] △	2.24±0.16	1.70±0.11* [#] △	12.55±0.54	10.46±0.41* [#] △	36.99±3.71	46.53±4.18* [#] △
低频组	18	29.73±3.03	36.12±3.38 [#] △	2.17±0.13	1.84±0.13 [#] △	12.44±0.49	10.89±0.48 [#] △	36.77±3.57	43.52±3.96 [#] △
对照组	18	30.67±3.31	33.41±3.24 [△]	2.23±0.15	2.01±0.14 [△]	12.52±0.59	11.67±0.51 [△]	37.28±3.91	41.69±4.01 [△]
F 值		0.41	8.96	1.19	26.78	0.20	30.85	0.09	7.33
P 值		0.67	0.0005	0.32	<0.01	0.82	<0.01	0.92	0.0016

注:与低频组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$;与治疗前比较,[△] $P<0.05$

2.2 CMCT 和 MEP 潜伏期评估 治疗前,患者运动传导功能差异无统计学意义。治疗后,患者 MEP 潜伏期和 CMCT 时间显著降低,高频组、低频组的 CMCT 时间、MEP 时间减少均显著高于对照组,且高频组效果更为明显,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 MEP 潜伏期和 CMCT 时间($\bar{x} \pm s$, ms)

组别	例数	MEP 潜伏期		CMCT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
高频组	18	34.94±2.72	29.65±2.61* [#] △	16.58±1.98	12.57±1.66* [#] △
低频组	18	35.23±2.87	31.60±3.05 [#] △	16.35±1.92	13.64±1.71 [#] △
对照组	18	35.54±2.85	33.62±2.81 [△]	16.80±1.95	15.53±1.79 [△]
F 值		0.21	8.87	0.24	14.49
P 值		0.81	0.0005	0.79	<0.01

注:与低频组比较,* $P<0.05$;与对照组比较,[#] $P<0.05$;与治疗前比较,[△] $P<0.05$

2.3 不良反应 治疗期间,高频组和低频组治疗方法的安全性均较好,高频组有 2 例、低频组有 1 例暂时性头痛,无诱发癫痫的病例发生。

3 讨论

研究表明脑卒中后的 1~4 周是痉挛较为高发的时间段^[8],与脑卒中后大脑缺血性损伤致双侧大脑半球发生兴奋性失衡有关,即患侧大脑半球的兴奋性下降可致其对健侧半球的抑制作用减弱、健侧大脑半球对患侧半球的抑制作用相对增强而诱发双侧半球间平衡状态发生的病理性改变,继而导致双侧大脑皮质兴奋及抑制的不对称性,最终影响患侧半球的运动功能^[9-10]。

研究显示 rTMS 是一种通过激活、抑制或干扰神经皮层网络活动,修改大脑功能而被广泛用于抑郁症和慢性疼痛综合征等疾病的治疗手段之一^[11];近年来随着该技术的广泛使用,不断发现 rTMS 能够调节神经系统兴奋性,反复刺激可以降低突触传导阈值而增加突触活跃性,继而形成新的传导通路,因此 rTMS 的使用利于脑卒中患者运动功能的恢复^[12-13];虽然 rTMS 对卒中后上肢痉挛减少和运动

功能的有益作用已在以往的研究中得到证实,但 rTMS 的刺激部位、刺激频率等问题尚未形成共识,需要通过大量的临床研究循证并标准化^[14-15]。本研究结果表明健侧半球低频 rTMS 和患侧半球高频 rTMS 刺激均可明显改善患者肢体运动功能评分,明显缩短 MEP 潜伏期和 CMCT;其原因与脑卒中早期低频和高频 rTMS 均可通过调节运动皮层的激活、加强或减弱中枢神经系统的代偿作用来改善运动功能有关,例如高频 rTMS 可在同侧运动区表现出显著皮质兴奋性和运动诱发 fMRI 激活,而低频 rTMS 组则在对侧运动区表现出显著皮质兴奋性和运动诱发 fMRI 激活且健侧低频 rTMS 通过增强同侧运动和前运动区域的神经元活动而利于促进急性脑卒中患者麻痹肢体功能恢复,可见低频与高频均是通过调节双侧大脑半球间的兴奋与抑制状态而发挥其作用,实现患侧运动功能的恢复。本研究进一步比较高频和低频 rTMS 治疗脑卒中后肌痉挛临床效果,结果显示患侧高频 rTMS(10 Hz)对脑卒中后肌痉挛的治疗效果优于健侧低频 rTMS(1 Hz),与 Sasaki 等^[16]学者研究认为患侧高频 rTMS 组比健侧低频 rTMS 组更有利于脑卒中早期患者上肢运动功能改善等结果具有一致性。其原因可能与患侧高频 rTMS 能够产生易化兴奋作用且能够显著提升脑卒中病灶部位三磷酸腺苷含量和微管结合蛋白 2 表达、进一步激活内源性神经干细胞(NSCs)增殖、促进神经营养因子合成等因素不无关系,最终使得患侧高频 rTMS 作用效果更优于健侧低频 rTMS。

本研究结果表明,患侧高频和健侧低频 rTMS 均可安全、有效治疗脑卒中后肌痉挛,减轻患者上肢屈肘肌和下肢痉挛指数,改善运动功能及活动能力,缩短 MEP 潜伏期和 CMCT,且患侧高频 rTMS 治疗较健侧低频 rTMS 的治疗效果更优。但另一项研究亦表明缺血性中风患者中,健侧 1 Hz rTMS 比对侧 3 Hz rTMS 在促进上肢运动表现方面产生更深刻的影响^[17],Sasaki 等^[18]研究发现急性脑卒中偏瘫患者双侧 rTMS 更能改善患侧上肢功能评分,与本研究

存在一定差异性,其原因可能与纳入病例数量、标准等存在一定关联性,因此仍需进一步扩大样本数量、细化病灶部位等以提高结论可靠性,继而为服务临床提供更多参考依据。

参考文献:

[1] GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 439-458.

[2] Marini M, Banaji MR, Pascual-Leone A. Studying implicit social cognition with noninvasive brain stimulation[J]. Trends Cogn Sci, 2018, 22(11):1050-1066.

[3] 许毅,李达,谭立文,等.重复经颅磁刺激治疗专家共识[J].转化医学杂志,2018,7(1):4-9.

[4] 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.

[5] 邓丽娟,吴晓华,许美珍.高频重复经颅磁刺激联合任务导向性训练对脑卒中患者手功能康复的疗效[J].中国处方药,2019,17(3):132-134.

[6] 上海市医学会脑电图与临床神经生理专科分会.重复经颅磁刺激的临床应用与操作规范上海专家共识[J].上海医药,2022,45(2):65-70.

[7] 张力新,常美榕,王仲朋,等.基于经颅电、磁刺激神经调控方法的卒中康复研究进展[J].北京生物医学工程,2021,40(2):191-197.

[8] 邵迪,罗海彦.重复经颅磁刺激治疗脑梗死后偏瘫的研究进展[J].临床神经病学杂志,2019,32(5):394-397.

[9] Mazurek KA, Schieber MH. Mirror neurons precede non-mirror neurons during action execution [J]. J Neurophysiol,

2019, 122(6):2630-2635.

[10] 韩茜茜,徐宁,王秀秀,等.强制性运动疗法联合重复经颅磁刺激对脑卒中患者上肢运动功能的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2020,42(12):1067-1071.

[11] Farinelli M, Cevolani D, Gestieri L, et al. Brain and behaviour in post-acute stroke: Reduction in seeking and posterior cingulate neuronal variability [J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2020, 42(6): 584-601.

[12] 孔培培,陈颖,翟清华,等.低频 rTMS 联合作业疗法在缺血性脑卒中恢复期中的应用[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(3):238-245.

[13] 窦佳鸣,李春光,睦演祥,等.重复经颅磁刺激对脑卒中后上肢功能影响的近红外脑功能成像研究[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(6):418-423.

[14] 孙雷,张健.重复经颅刺激用于脑卒中后康复的研究进展[J].中国医疗器械信息,2020,26(5):42-43.

[15] 张英,廖维靖,郝赤子.低频重复经颅磁刺激联合作业治疗对脑卒中患者上肢运动功能恢复的临床研究[J].中国康复,2019,34(3):142-145.

[16] Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, et al. 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.

[17] 于峥,缪永娟,沈显山,等.1 Hz 重复经颅磁刺激对脑卒中偏瘫病人上肢功能的疗效研究[J].安徽医药,2020,24(12):2377-2382.

[18] Sasaki N, Kakuda W, Abo M. Bilateral high- and low-frequency rTMS in acute stroke patients with hemiparesis: A comparative study with unilateral high-frequency rTMS [J]. Brain Inj, 2014, 28(13-14):1682-1686.

收稿日期:2022-01-18 编辑:张卫国