

重复经颅磁刺激对脑卒中患者下肢痉挛和运动功能的影响研究*

陈奕杰

(四川省医学科学院/四川省人民医院康复科,成都 610072)

[摘要] **目的** 探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)对慢性脑卒中患者下肢痉挛状态、运动能力及运动神经元兴奋性的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2017 年 8 月在该院住院的脑卒中患者 140 例为研究对象,分为组 1 和组 2,每组 70 例。分别给予连续 5 d rTMS 真刺激和假刺激治疗,其中 134 例患者(每组 67 例)在经过 1 个月的平衡期后,交叉进行真、假刺激。分别在治疗前、治疗后和随访 1 周时,对患者进行改良 Ashworth 痉挛量表(MAS)、H 反射、Fugl-meyer 平衡评估量表(FMA)的下肢部分及步态评估(TUG)测试。**结果** 只有在接受 rTMS 真刺激后,MAS 评分才有明显改善($P<0.05$),这种改善在接受 rTMS 真刺激后持续 1 周。时间与组别在 FMA 评分方差分析模型中存在明显交互作用($P<0.05$)。两组在 MAS 评分和 FMA 评分比较差异有统计学意义($P<0.05$)。两组的 Hmax/Mmax 和 TUG 测试无明显变化($P>0.05$)。**结论** 低频 rTMS 治疗有助于减少脑卒中患者的下肢痉挛状态,并改善运动功能。

[关键词] 低频;运动功能;重复经颅磁刺激;痉挛;脑卒中;交叉试验

[中图分类号] R49

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)25-3292-04

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on spasm and motor function of lower limbs in patients with stroke*

CHEN Yijie

(Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences/Department of Rehabilitation, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610072, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) on spasm, motor function and motor neuron excitability of lower limbs in the patients with stroke. **Methods** This study was a randomized sham-cross trial with 1-week follow up. A total of 140 post-stroke patients from January 2016 to August 2017 were randomly divided into the group 1 ($n=70$) and group 2 ($n=70$), and received continuous 5 d rTMS true and sham stimulation therapy. Among them, 134 cases (67 cases in each group) alternately conducted the true and sham stimulation. The below indicator detections before treatment, after the treatment and 1 week of follow up were performed; the Modified Ashworth Scale (MAS), the H-reflex, lower extremity section of Fugl-Mayer assessment (FMA) and timed UP and GO (TUG) test. **Results** The Friedman test results showed that the MAS scores had significant improvement only after receiving true rTMS stimulation ($P<0.05$). This improvement lasted for 1 week after receiving rTMS true stimulation. There was significant interaction between time and group in the FMA score ANOVA model ($P<0.05$). There was significant difference between the two groups in MAS and FMA scores ($P>0.05$). No significant change was found in Hmax/Mmax ratio and TUG test between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Low-frequency rTMS therapy helps to reduce the spasm status of lower limbs and improves the motor function in stroke patients.

[Key words] low frequency; motor function; repetitive transcranial magnetic stimulation; spasm; stroke; cross trial

痉挛是一种常见的疾病,也是引起卒中后长期致残的原因之一^[1]。据报道,卒中后慢性期痉挛的患病率约为 20%^[2]。下肢痉挛可能会导致步态障碍,肌腱单位僵硬和卒中后依赖性活动^[3]。除了物理治疗,许多口服药物、介入和手术已被用于痉挛的治疗中。然而,对于改善痉挛效果上述疗法均存在诸多不足,难

以达到令人满意的疗效。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种非侵入性技术,可诱导刺激部位皮层兴奋性的变化,并在远处区域通过突触完成信号转换。以往对健康人的研究表明, rTMS 对皮层兴奋性的调节通过改变上下肢皮质脊髓投射降低了脊髓节段(α 运动神经元)的兴

奋性^[4]。近十年来, rTMS 已被用于多发性硬化、脊髓损伤和脑瘫等多种神经疾病的治疗, 以控制肌肉痉挛状态^[5]。最近有研究发现, 脑卒中患者使用低频 rTMS 治疗后运动功能得到改善^[6]。然而, 目前通过对照研究探讨低频 rTMS 对卒中后痉挛状态和运动神经元兴奋性影响的报道仍然较少。因此, 本研究拟评估连续 5 次 1 Hz rTMS 对脑卒中患者下肢痉挛状态、 α 运动神经元兴奋性和运动功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 8 月在本院住院的脑卒中患者 140 例为研究对象, 分为组 1 和组 2, 每组 70 例。纳入标准: (1) 年龄大于或等于 18 岁; (2) 首次卒中导致单侧偏瘫; (3) 卒中发作后至少 6 个月; (4) 患侧至少有 1 个痉挛性肌群; (5) 具有独立行走的能力 (有或没有步行辅助工具)。排除标准: (1) 使用 rTMS 如心脏起搏器或颅内植入物的禁忌证; (2) 改良 Ashworth 痉挛量表 (MAS) 评分 4 级; (3) 使用抗痉挛药物; (4) 过去 3 个月内局部注射肉毒杆菌毒素 A。在第 1 轮干预中, 组 1 和组 2 分别接受 rTMS 真刺激和假刺激治疗。在经过 1 个月的平衡期后 6 例患者 (每组 3 例) 拒绝再次干预, 134 例患者进行第 2 轮干预, 两组交叉进行真、假刺激。本研究经医院伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。所有患者的评估和干预均由训练有素的医生完成, 患者对干预措施不知情。

1.2 方法

1.2.1 干预 所有患者均接受常规康复训练, 包括步行和步态训练、本体感觉神经肌肉促进技术、协调功能训练、平衡控制训练、运动再学习技术、日常生活活动能力训练。在早上 8:00—12:00, 对患者进行 rTMS 真刺激和假刺激治疗, 连续 5 d, 每天 1 次。rTMS 治疗采用连接 8 个线圈 (每个线圈的内径 90 mm) 的磁场刺激仪 CCY-I (武汉依瑞德公司)。干预期间患者坐在舒适的躺椅上。在 rTMS 真刺激治疗中, 采用刺激频率为 1 Hz, 刺激强度为 90% 静息运动阈值的胫骨前肌 rTMS 治疗, 每个序列刺激时间 1 s, 10 个脉冲, 间歇 10 s, 连续 1 000 个序列; 每次治疗 20 min。选择这种频率和强度是因为其对脑卒中患者的上肢痉挛和下肢运动功能所产生的有益效果在以前的研究中已得到证实^[7-8]。运动阈值被定义为在甲杓肌肉中连续 5 次试验中至少有 3 次在峰-峰幅度内引起 50 mV 运动诱发电位 (motor evoked potentials, MEP) 所需的最低刺激强度。用于运动阈值测定的部位被认为是刺激部位, 通常在顶点的侧面 0~2 cm 和顶点的后面 1~2 cm 处。刺激部位标记在头皮上, 并且在整个刺激过程中, 线圈的中心对准该位置。如果从健侧下肢记录到 MEP, 则线圈保持与头皮相切, 其中心位于顶点的侧面 1 cm 和顶点的后面 1 cm 处。对于假

刺激患者, 线圈放在健侧下肢运动区域上作为主动刺激, 但是使用音频线圈, 没有磁刺激被传递至大脑。

1.2.2 评价指标 观察干预前、干预后、随访 1 周的以下指标: MAS 评分评估肌肉痉挛状态; Hmax/Mmax 比值作为运动神经元兴奋性的电生理指标; 步态评估 (TUG) 测试; Fugl-Mayer 平衡评估量表 (FMA) 评估下肢运动功能。MAS 评分是评估痉挛状态的常用测量方法, 根据对快速被动运动的抵抗力, 将痉挛强度分为 0 级 (没有肌张力增加) 到 4 级 (受累部位屈曲或延伸僵硬)。已经证明, MAS 评分是评估膝关节伸膝运动后痉挛和脚踝跖屈屈肌痉挛的可靠工具^[9]。电生理评估: 使用表面肌电测试仪 (北京普康科健公司) 对患者运动神经元兴奋性的电生理进行测量。患者俯卧位躺在床上, 脚悬在床尾, 头转向一侧, 双臂放在身体两侧。用双极氯化银刺激器电极电刺激胫骨神经, 刺激频率为每 5 秒递送 1 个 1 ms 的矩形脉冲。将记录电极置于腓肠肌外侧和内侧头交界 2 cm 处。参考电极放置在比目鱼肌上, 距记录电极 3 cm。接地电极在记录电极和刺激电极之间以最大程度减小伪迹。刺激强度从 M 波阈值以下逐渐增加到最大 M 波。通过将 H-反射的最大峰峰值除以 M-波的最大峰峰值来计算 Hmax/Mmax。步态评价: TUG 是一个简单而快速的功能性移动测试。它包括一系列的运动任务, 并需要控制静态和动态平衡。相关研究报道了 TUG 在慢性脑卒中患者的测试中具有可靠的可靠性^[10]。患者被指示从扶手椅上站起来, 步行 3 m, 转身, 走回来, 坐回椅子上。记录完成测试所需的时间。在这项研究中, 所有患者连续进行 3 次测量, 计算平均值。运动功能评价: FMA 被认为是评估卒中后运动功能恢复的金标准。量表由反射、共同运动和协调等项组成, 每一条目 0 (无表现) 至 2 分 (完全表现), 总分 34 分。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行分析。所有数据均符合正态性标准 (Kolmogorov-Smirnov 检验), 采用重复测量的方差分析 (ANOVA) 评估干预措施 (rTMS 真刺激与 rTMS 假刺激) 在干预前、干预后和随访 1 周的 TUG、FMA 和 Hmax/Mmax。MAS 评分采用中位数和四分位数表示, 并且因为它是一个有序的水平测量, 使用 Mann-Whitney U 检验比较两种干预之间患者的 MAS 评分。随着时间的推移, 使用 Friedman 检验来评价。Spearman 相关性分析用于检测下肢痉挛减少和运动功能改善之间的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般特征 两组患者的基线临床特征差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。整个研究中无患者报告不良事件。

2.2 MAS 评分情况 两组患者 MAS 评分比较差异

无统计学意义($P>0.05$)。患者在接受 rTMS 真刺激治疗后, MAS 评分明显改善($\chi^2=16.93, P=0.002$)。与干预前相比, 接受 rTMS 真刺激治疗患者在干预后和随访 1 周时的 MAS 评分明显降低($P=0.021, 0.026$)。而患者在接受 rTMS 假刺激治疗后, MAS 评分无明显改善($P>0.05$), 见表 2。

2.3 FMA 评分情况 rTMS 真刺激治疗在测量时间上差异有统计学意义($F=9.87, P=0.008$)。rTMS 真刺激干预前后的差异明显($P=0.011$), 并且干预前和随访 1 周期间也有明显差异($P=0.046$)。但 rTMS 真刺激治疗在干预方法上不明显($F=0.88, P=0.33$), 见表 2。

2.4 TUG 测试和 Hmax/Mmax 变化情况 随着时间的推移, rTMS 真刺激与假刺激干预对 TUG 测试结果变化类似, 差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 2。rTMS 真刺激干预后, Hmax/Mmax 较干预前下降, 但在随访 1 周中这种下降不能维持, 并且下降没有达到统计上的显著水平。假刺激干预后 Hmax/Mmax 显示出微小的变化, 但没有发现明显的时间效应($F=1.58, P=0.21$)和方法效应($F=0.58, P=0.48$), 见表 2。

2.5 相关性研究 Spearman 相关性分析结果表明, 下肢痉挛减少和运动功能改善无论在 rTMS 真刺激

组($r=0.37, P=0.213$)或 rTMS 假刺激组($r=-0.24, P=0.472$), 差异无统计学意义。

表 1 两组患者一般特征

项目	组 1($n=70$)	组 2($n=70$)	P
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	55.2 \pm 11.5	51.3 \pm 12.1	0.346
性别(男/女, n/n)	49/21	56/14	0.605
脑卒中病程($\bar{x}\pm s$, 月)	31.6 \pm 17.9	27.6 \pm 19.3	0.702
卒中类型[$n(\%)$]			0.577
缺血	51(72.9)	48(68.6)	
出血	19(27.1)	22(31.4)	
健侧[$n(\%)$]			0.499
左	38(54.3)	34(48.6)	
右	32(45.7)	36(51.4)	
脑损伤位置[$n(\%)$]			0.223
皮层	18(25.7)	15(21.4)	
皮质	46(65.7)	47(67.1)	
皮层和皮质	6(8.6)	8(11.5)	
TUG 测试($\bar{x}\pm s$, s)	24.2 \pm 20.1	28.5 \pm 15.4	0.592
FMA($\bar{x}\pm s$, 分)	25.9 \pm 5.4	24.7 \pm 4.0	0.547
Hmax/Mmax($\bar{x}\pm s$)	0.49 \pm 0.22	0.58 \pm 0.25	0.314

表 2 rTMS 真刺激和假刺激对患者痉挛改善的影响

项目	rTMS 真刺激($n=137$)			rTMS 假刺激($n=137$)		
	干预前	干预后	随访 1 周	干预前	干预后	随访 1 周
MAS[$M(P_{25}, P_{75})$]	2(1,3)	1(0,2)	1(0,2)	2(1,3)	1(0.5,2.5)	1.5(1,2.5)
FMA($\bar{x}\pm s$, 分)	25.70 \pm 6.4	27.6 \pm 5.6	27.9 \pm 5.8	25.3 \pm 5.0	24.9 \pm 5.2	24.2 \pm 5.2
TUG 测试($\bar{x}\pm s$, s)	25.2 \pm 23.5	23.7 \pm 20.6	24.1 \pm 22.7	24.6 \pm 20.2	24.0 \pm 21.5	24.2 \pm 20.8
Hmax/Mmax($\bar{x}\pm s$)	0.53 \pm 0.41	0.45 \pm 0.44	0.50 \pm 0.40	0.53 \pm 0.43	0.55 \pm 0.38	0.57 \pm 0.41

3 讨 论

本研究结果表明, 连续 5 d 的低频(1 Hz)rTMS 治疗有助于减少脑卒中患者的下肢痉挛状态并改善运动功能, 改善效果在干预后至少持续 1 周。这一结果与其他研究检测 rTMS 对卒中后上肢痉挛^[7]和运动功能的影响是一致的^[11]。

本研究发现, 患者 MAS 评分的临床改善不伴有电生理改变(Hmax/Mmax)。正常受试者的研究表明, rTMS 干预后运动神经元的兴奋性会发生改变^[12]。目前认为, rTMS 可通过改变皮质兴奋性和皮质脊髓细胞活性来调节脊髓兴奋性^[13]。在这项研究中, 运动神经元兴奋性(Hmax/Mmax)在 rTMS 真刺激后(18%)下降, 并在 1 周的随访中恢复到基线值, 然而这个下降没有达到统计上的显著水平。这一结果与一项关于 rTMS 在脊髓损伤患者中抗痉挛作用的研究结果一致, 即痉挛的临床减少并没有伴随电生

理变化^[14], 但有别于之前多发性硬化下肢痉挛的研究得到的 rTMS 干预有助于痉挛症状减少和电生理改善^[15]。这些研究的不同结果可能由于痉挛的不同来源所致。不同的病理生理学参与不同类型的上运动神经元疾病的痉挛状态。此外, 痉挛状态的神经生理学指标无显著变化的另一个原因可能与本研究中较少次数的 rTMS 刺激有关。因此, 未来仍需通过更多治疗疗程来进一步研究。

本研究中, 下肢运动功能通过 FMA 评分和 TUG 测试进行评估。分析表明, FMA 评分仅在 rTMS 真刺激治疗后得到改善。虽然方差分析显示时间干预相互作用的效果明显, 但是 rTMS 对下肢 FMA 评分改善的效果没有达到统计上的显著水平。在这项研究中改善的下肢运动表现与以前研究结果一致, 显示了 rTMS 刺激在卒中后运动改善中的有益作用^[7]。

卒中后, 脑部两侧半球的活动平衡被打乱。半球

间竞争假设表明,健侧半球的运动皮层受到的抑制减少,并且患侧半球的运动皮层受到的抑制增加^[16]。减少半球间竞争被认为是卒中后功能改善的潜在机制。以往研究表明,1 Hz rTMS 刺激下肢运动皮层可以降低卒中患者的健侧和增加患侧半球的兴奋性^[17]。rTMS 还能够通过受刺激的神经元与其他结构的连接影响其他大脑区域。因此,推测这些机制可能是痉挛状态和运动改善的基础。

研究中观察到由下肢 FMA 评分改变所代表的运动改善至少部分是由于下肢痉挛状态的减少所致。在痉挛状态减轻后,可以进行较低的协同活动和更多的孤立控制运动。然而,在本研究中,痉挛减少和运动功能改善之间没有观察到显著的相关性。这一发现可能是由于本研究招募的患者样本量较少。以往的研究表明,痉挛状态的减轻改善了运动功能^[18]。因此,需要进一步扩大样本量研究痉挛状态和运动功能之间的关系,以证明痉挛状态严重程度的改善是否影响运动功能。

TUG 测试无论在 rTMS 真刺激还是假刺激干预中均显示出类似的变化。本研究结果与一项关于 rTMS 对脊髓损伤患者的下肢痉挛和步态的影响的研究结果一样。尽管下肢痉挛仅在 rTMS 真刺激后得到改善,但 TUG 测试结果无明显改善,这可能是由于所有研究患者中的少数存在步行问题,并且大多数患者可以在没有借助步行辅助器具下独立行走(其中 3 例使用助行器进行了测试)。如果参与者在步态上存在更多问题,那么 TUG 测试结果可能更为明显。

这项研究存在以下限制:(1)由于交叉研究的周期长,在第 2 个研究阶段中失去了一部分患者;(2)干预的持续时间较短,难以观察到步态方面所发生的变化;(3)脑损伤的部位不一样,可能影响患者对干预的反应;(4)患者在假刺激情况下仅通过录音来模拟 rTMS 治疗,缺少对头皮的刺激感可能会影响试验的盲法设计。但是,由于参与者对 rTMS 不敏感,他们无法区分真刺激和假刺激。

总之,低频 rTMS 治疗有助于减少脑卒中患者的下肢痉挛状态并改善运动功能,并且改善效果在干预后至少持续 1 周,但是这些改善并没有伴随着步态的改善。

参考文献

[1] MANDLIYA A, DAS A, UNNIKRIISHNAN J P, et al. Post-stroke fatigue is an independent predictor of post-stroke disability and burden of care: a path analysis study [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2016, 23(1): 1-7.

[2] PENNATI G V, PLANTIN J, BORG J, et al. Normative NeuroFlexor data for detection of spasticity after stroke: a cross-sectional study [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2016, 13(1): 30.

[3] SCHIESS M C, OH I J, STIMMING E F, et al. Prospec-

tive 12-month study of intrathecal baclofen therapy for poststroke spastic upper and lower extremity motor control and functional improvement [J]. *Neuromodulation*, 2011, 14(1): 38-45.

[4] KWON Y G, DO K H, PARK S J, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with dysarthria after subacute stroke [J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(5): 793-799.

[5] LEFAUCHEUR J P, ANDRE-OBADIA N, ANTAL A A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11): 2150-2206.

[6] 李冰洁, 李芳, 张通. 不同强度低频重复经颅磁刺激对脑卒中后上肢运动功能障碍的疗效 [J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(9): 1004-1007.

[7] BARROS S C, BORBA R, BORBA P, 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.

[8] LIN Y N, HU C J, CHI J Y, 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 Rehab Med*, 2015, 47(4): 305-310.

[9] BAUNSGAARD C B, NISSEN U V, CHRISTENSEN K B, et al. Modified ashworth scale and spasm frequency score in spinal cord injury: reliability and correlation [J]. *Spinal Cord*, 2016, 54(9): 702-708.

[10] PANG E Y, FONG S S, TSE M M, et al. Reliability and validity of the sideways step test and its correlation with motor function after stroke [J]. *J Physical Ther Sci*, 2015, 27(6): 1839-1845.

[11] 赵利娜, 张志强, 张立新, 等. 1 Hz 重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中后上肢运动功能的疗效 [J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(2): 216-219.

[12] GILIO F, CONTE A, VANACORE N, et al. Excitatory and inhibitory after-effects after repetitive magnetic transcranial stimulation (rTMS) in normal subjects [J]. *Exp Brain Res*, 2007, 176(4): 588-593.

[13] FILIPOVIC S R, ROTHWELL J C, BHATIA K. Slow (1 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces a sustained change in cortical excitability in patients with Parkinson's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(7): 1129-1137.

[14] KUMRU H, MURILLO N, SAMSO J V, et al. Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24(5): 435-441.

[15] MORI F, CODEC C, KUSAYANAGI H, et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(2): 295-300.