

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.016

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200317.1711.005.html\(2020-03-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20200317.1711.005.html(2020-03-18))

高、低频 rTMS 治疗卒中后偏瘫的疗效及机制差异研究*

秦琳梓^{1,2}, 郭志伟², 杨昌霞³, 母其文^{1,2△}, 杜泳荟²

(1. 西南医科大学临床医学院, 四川泸州 646000; 2. 四川省南充市中心医院影像科 637900; 3. 西南医科大学附属成都三六三医院放射科, 成都 610041)

[摘要] **目的** 研究不同频率重复经颅磁刺激(rTMS)对卒中后偏瘫患者运动康复的效果及机制差异。**方法** 选取 21 例缺血性卒中偏瘫患者为研究对象,分为高频组(10 Hz, $n=11$)和低频组(1 Hz, $n=10$)。两组分别给予患侧、健侧大脑半球初级运动皮层(M1 区)为期 10 d 的 rTMS 治疗。采集两组治疗前后的静息态功能磁共振成像技术(rs-fMRI)图像、Fugl-Meyer 运动功能评分(FMA)、日常生活能力表(BI)评分和美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS),并比较其变化及差异。**结果** rTMS 治疗后,两组临床评估量表均有明显改善($P<0.05$),且高频组 FMA、BI 评分、NIHSS 改变更明显。rTMS 治疗后,高频组运动功能网络在患侧中央前、后回、辅助运动皮层(SMA)及右侧中央后回明显增强,低频组在健侧中央前回、额中回及双侧 SMA 明显增强,差异有统计学意义($P<0.05$)。与低频组比较,高频组大脑功能网络连通性在健侧中央后回、双侧中央前回、双侧 SMA 和患侧额中回更强,健侧额中回区运动网络的功能连接更弱($P<0.05$)。**结论** 高频 rTMS 更能影响患侧功能网络,改善卒中后偏瘫。

[关键词] 卒中;偏瘫;经颅磁刺激;磁共振成像;运动功能网络**[中图法分类号]** R445.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)15-2481-06

Study on the therapeutic effects and mechanism between high and low frequency rTMS to hemiplegia after stroke*

QIN Linzi^{1,2}, GUO Zhiwei², YANG Changxia³, MU Qirwen^{1,2△}, DU Yonghui²

(1. School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Radiology, Nanchong Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637900, China; 3. Department of Radiology, the Affiliated 363 Hospital of Southwest Medical University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

[Abstract] **Objective** To study the effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with different frequencies on the rehabilitation of post-stroke hemiplegia patients. **Methods** A total of 21 patients with ischemic stroke and hemiplegia were selected, they were divided into the high frequency group (10 Hz, $n=11$) and the low frequency group (1 Hz, $n=10$). Both of the groups respectively received rTMS at the ipsilesional or contralesional primary motor cortex (M1) for 10 days. The resting-state functional magnetic resonance (rs-fMRI) images and the scales of Fugl-Meyer (FMA), daily living ability score (BI), and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) were collected and compared. **Results** After rTMS treatment, the clinical assessment scales in both groups significantly improved ($P<0.05$), while FMA, BI, and NIHSS scores in the high frequency group changed more. After rTMS treatment, the functional connectivity significantly increased in the ipsilesional precentral gyrus, supplementary motor area (SMA) and bilateral postcentral gyrus in the high frequency group. The contralesional precentral gyrus, middle frontal cortex and bilateral SMA were significantly enhanced in the low frequency group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the low frequency group, the functional connectivity in the high frequency

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81271559);四川省医学会医学科研青年创新课题(Q16047, Q17049)。 作者简介:秦琳梓(1992-),在读硕士研究生,主要从事卒中后遗症、认知功能障碍恢复等脑功能影像学研究。 △ 通信作者, E-mail: muqirwen99@yahoo.com。

group was stronger in the postcentral gyrus, bilateral precentral gyrus, bilateral SMA, and the affected middle frontal gyrus, while the functional connectivity in the contralesional middle frontal cortex was weaker ($P < 0.05$). **Conclusion** High-frequency rTMS has more influence on the ipsilesional motor network to improve dyskinesia after ischemic stroke.

[Key words] stroke; hemiplegia; transcranial magnetic stimulation; magnetic resonance imaging; motor functional network

卒中为脑内血管堵塞或破裂引起的局部脑神经元功能受损和致残^[1]。卒中后幸存者最常见后遗症即单侧肢体运动功能障碍^[2], 给患者及其家庭带来巨大的负担。高、低频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)均可在一定程度上促进大脑皮层神经元的康复, 但两者优劣性存在争议。因此, 本研究通过静息态功能磁共振成像技术(resting state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)评估、比较缺血性卒中偏瘫患者分别接受高频或低频 rTMS 的治疗效果及运动功能网络的变化和差异, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

招募南充市中心医院神经内科就诊入院的 21 例缺血性卒中偏瘫患者为研究对象。纳入标准:(1)首次卒中后 1 个月内, 经影像学检查确诊为卒中单侧脑梗死;(2)卒中后单侧肢体肌力 2~4 级;(3)年龄 50~80 岁;(4)右利手。排除标准:(1)安装有心脏起搏器或患幽闭恐惧症等磁共振成像(MRI)检查禁忌证者;(2)酗酒或服用影响皮层兴奋性的药物者;(3)癫痫病史者;(4)非卒中原因导致偏瘫者。研究取得医院伦理委员会批准, 所有入组患者自愿签署试验知情同意书。21 例患者分高频 rTMS 组 11 例, 其中男 5 例, 女 6 例, 平均年龄(65.7±6.5)岁, 平均发病时长(7.2±5.4)d; 低频 rTMS 组 10 例, 其中男 3 例, 女 7 例, 平均年龄(60.7±9.5)岁, 平均发病时长(5.8±2.1)d。两组性别、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 试验方法

本试验采用单盲平行对照设计, 运动功能量表评估医师与 rTMS 治疗师了解患者分组情况, 研究对象不清楚具体的 rTMS 治疗方案。所有入组患者均给予为期 10 d 的 rTMS 治疗, 治疗前后立即进行运动量表评分与 rs-fMRI 图像采集。

1.2.2 rTMS 治疗方案

低频 rTMS 组: 刺激健侧主运动皮层(M1)区, 刺激频率 1 Hz, 30 个刺激串, 刺激串间隔 1 s, 每串 30 个刺激脉冲, 共 900 个脉冲, 时长 14 min 59 s。高频 rTMS 组: 刺激患侧半球 M1 区, 刺激频率 10 Hz, 30

个刺激串, 刺激串间隔 25 s, 每串 50 个脉冲, 总共 1 500 个脉冲, 时长 14 min 32 s。所有研究对象进行 10 d 的 rTMS 治疗, 刺激强度设定为 90% 静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)。RMT 为患者静止放松状态下检测到的引起对侧肢体拇短展肌收缩的最小皮层刺激强度。此外, 患者同时接受相同的临床常规用药及传统康复治疗。

1.2.3 MRI 检查参数

采用美国 GE 1.5T MRI 扫描仪, 对所有患者进行 MRI 图像扫描, 采集序列如下: 常规 T1、T2 加权成像、T2 Flair 图像、rs-fMRI。其中 rs-fMRI 图像采集参数: 共扫描 140 个时间点, 体素 3.75 mm×3.75 mm×5.0 mm, TR=2 000 ms, TE=40 ms, 32 层, 层厚/层间距 5.0/0.0 mm。

1.2.4 运动量表评估

(1)爱丁堡利手量表: >+40 为右利手。(2)Fugl-Meyer 运动功能评分(FMA): 分值越高, 研究对象的偏瘫越严重。(3)日常生活能力表(BI): 分数越低, 研究对象生活功能受损越严重。(4)美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS): 分值越高, 研究对象神经损伤越重。

1.2.5 rs-fMRI 图像预处理

采用 SPM8 软件包(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)对 rs-fMRI 图像进行预处理:(1)时间校正;(2)头动校正;(3)空间标准化, 即将个体研究对象图像统一到加拿大蒙特利尔神经病学研究所(montreal neurological institute, MNI)空间坐标系对脑区进行统一描述;(4)空间平滑。预处理前去除前 5 个时间点的 rs-fMRI 图像, 排除采集初期磁场不稳定带来的干扰。

1.2.6 静息态运动功能网络分析

本研究通过 GIFT 软件包(<http://icatb.sourceforge.net/>)对经过预处理后的 rs-fMRI 图像进行分析:(1)采用主成分分析降低 rs-fMRI 时间维数;(2)选取组独立成分分析(independent component analysis, ICA)方法分解^[3];(3)重构时间过程和空间坐标。随后将提取出的静息态运动功能网络在 SPM8 软件中分别对组内治疗前后及两组间的运动网络进行对比分析。所有 P 值进行 AlphaSim 校正。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件进行数据分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 比较采用 t 检验; 计数资料以频数或百分率表示, 比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

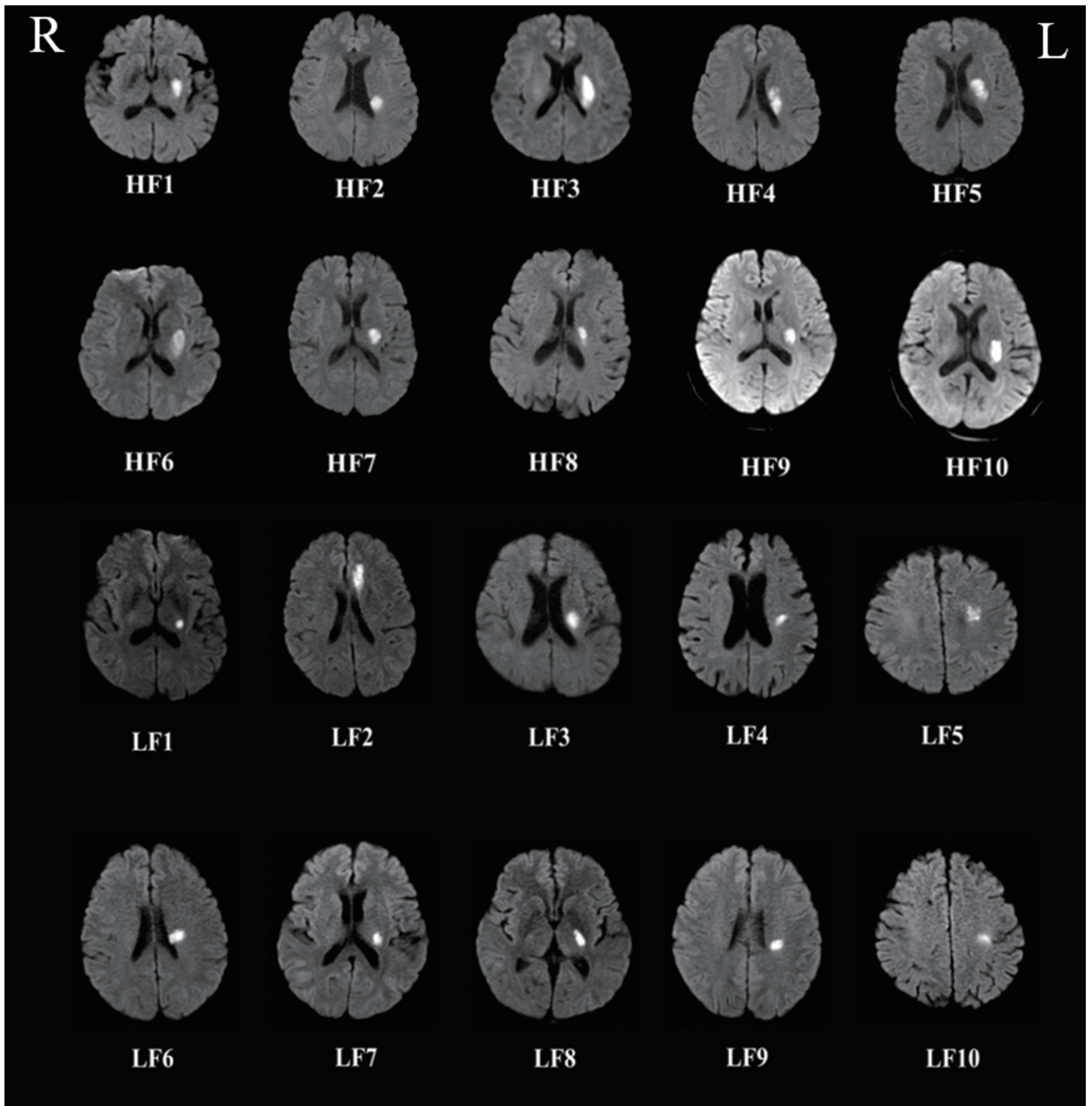
2.1 病灶部位

所有入组患者的病灶均发生于左侧基底节区或

侧脑室旁, 见图 1。

2.2 高、低频 rTMS 治疗缺血性卒中前后运动量表评分

两组治疗前 FMA、BI 及 NIHSS 评分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组治疗后 FMA、BI、NIHSS 评分均明显好转 ($P < 0.05$), 且高频组比低频组评分改变更明显, 见表 1。



HF: 高频组, LF: 低频组; R: 右; L: 左。

图 1 纳入研究对象病灶部位的 DWI 图像

表 1 rTMS 治疗前后各量表评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	FMA ($\bar{x} \pm s$)		BI ($\bar{x} \pm s$)		NIHSS ($\bar{x} \pm s$)	
		前	后	前	后	前	后
高频组	11	38.8 ± 23.6	59.7 ± 23.2 ^a	41.8 ± 22.2	67.3 ± 17.8 ^a	7.6 ± 2.7	3.7 ± 2.5 ^a
低频组	10	57.6 ± 21.9	73.9 ± 21.2 ^a	56.0 ± 23.1	76.0 ± 18.5 ^a	5.2 ± 2.9	2.1 ± 2.0 ^a

^a: $P < 0.05$, 与治疗前比较。

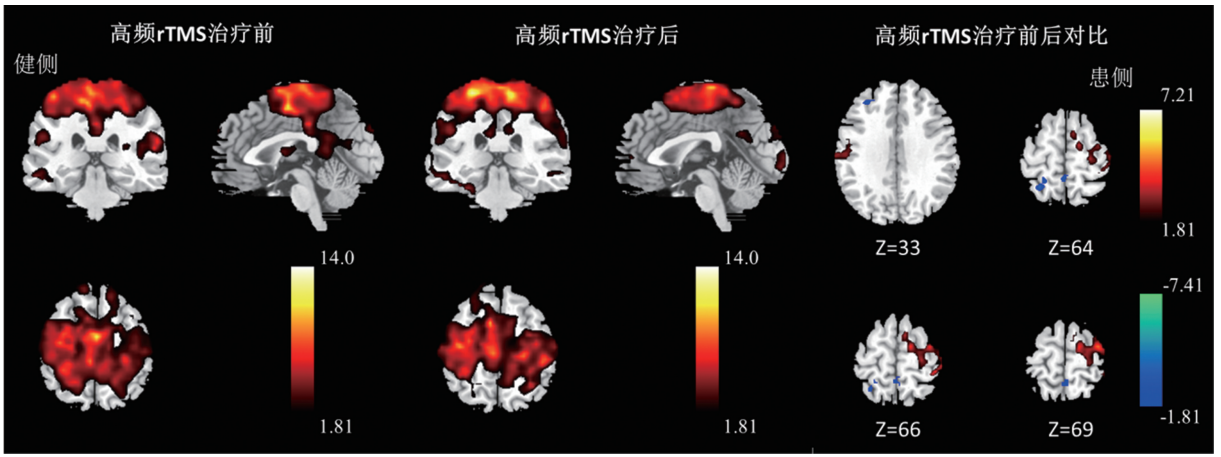


图 2 高频组治疗前后的运动网络连接性

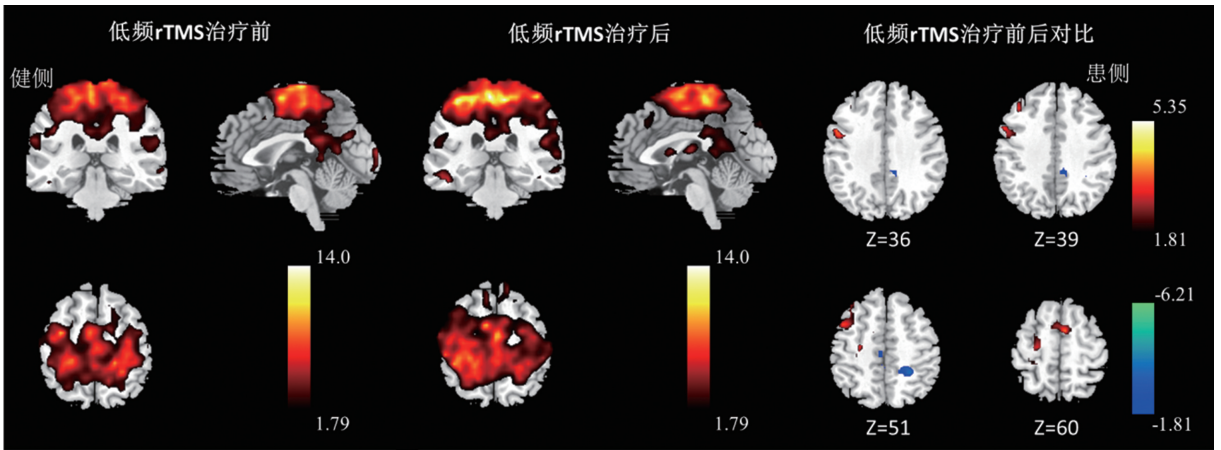


图 3 低频组治疗前后的运动网络连接性

2.3 运动功能网络结果

2.3.1 高频组治疗前后对比

治疗后,高频组左侧中央前、后回,辅助运动皮层(SMA)及右侧中央后回区域的静息态运动功能网络连接明显增高($P < 0.05$),见图 2、表 2。

表 2 高频组治疗前后的功能连接明显改变的脑区

脑区	体素	T	坐标
L-PG	141	5.41	-33, -7, 70
L-PCG	83	4.20	-42, -37, 64
L-SMA	41	4.20	-15, -10, 64
R-PCG	54	3.20	54, -16, 28

L-PG:左侧中央前回;L-PCG:左侧中央后回;L-SMA:左侧辅助运动皮层;R-PCG:右侧中央后回。

2.3.2 低频组治疗前后对比

治疗后,低频组运动功能网络连接性在健侧中央前回、额中回及双侧 SMA 区域增高($P < 0.05$),见图 3、表 3。

2.3.3 治疗后组间运动网络

治疗后,高频组在双侧中央前回、SMA、患侧额中回及健侧中央后回区域功能网络连接性的增加更明显;健侧额中回区的连接弱于低频组,见图 4、表 4。

表 3 低频组治疗前后的功能连接明显改变的脑区

脑区	体素	T	坐标
R-PG	72	4.03	51, 2, 31
R-SMA	25	2.49	9, 2, 55
R-MFG	98	3.49	40, 10, 54
L-SMA	75	3.84	-6, -1, 58

R-PG:右侧中央前回;R-SMA:右侧辅助运动皮层;R-MFG:右侧额中回;L-SMA:左侧辅助运动皮层。

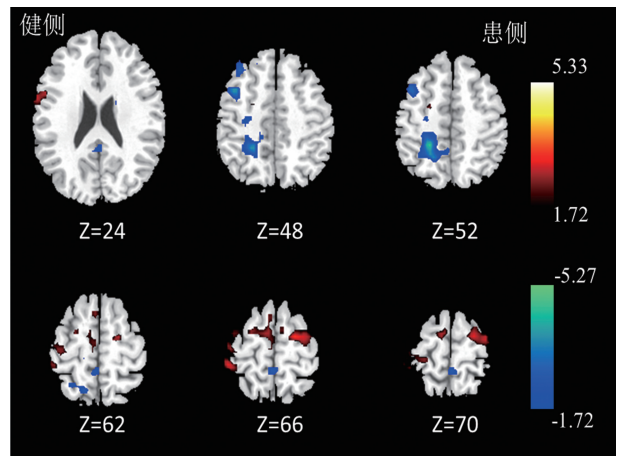


图 4 rTMS 治疗后运动功能网络连接性变化

表 4 治疗后运动功能网络连接差异明显的脑区

脑区	体素	T	坐标
R-PG	66	2.66	39,-25,58
L-PG	67	2.93	-36,-13,67
L-MFG	49	3.31	-20,-10,64
R-PCG	95	2.97	48,-37,64
R-SMA	147	2.81	-5,-4,68
L-SMA	26	2.17	10,-3,68
R-FMG	164	-3.56	-37,11,51

R-PG:右侧中央前回;L-PG:左侧中央前回;L-MFG:左侧额中回;R-PCG:右侧中央后回;R-SMA:右侧辅助运动皮层;L-SMA:左侧辅助运动皮层;R-FMG:右侧额中回。

3 讨 论

本研究对比探讨了高频、低频 rTMS 对改善卒中后偏瘫患者疗效的差异,以及对静息态功能网络产生的不同影响,结果发现两种刺激参数均能够明显促进卒中后偏瘫患者的恢复,且高频疗效更佳。两组网络连接的明显变化主要表现在双侧中央前回、中央后回、SMA 及额中回区域,尤其是双侧 SMA 连接性明显增强;此外,高频 rTMS 更能明显改善患侧半球的运动网络连接,而低频 rTMS 对健侧半球功能网络的连接性提高更多。

与大部分研究一致,高、低频 rTMS 均能改善运动功能网络的连通性^[4-5]。基于双侧大脑半球间的交互作用,rTMS 通过刺激局部皮层,影响远部相关区域的神经元活性和功能网络连接^[6],从而改善卒中后偏瘫的严重程度。患侧半球的皮层兴奋性可被高频 rTMS 直接增强,低频 rTMS 则抑制健侧半球的皮质兴奋性,间接兴奋患侧大脑皮质。既往研究认为,经过高频 rTMS 刺激患侧 M1 区的患者,双侧 M1 的连接增加的同时,患者肢体运动功能逐渐恢复^[7]。且研究表明,双侧 M1、辅助运动皮层神经元活动的增高参与了卒中后运动恢复^[8],其增高程度与偏瘫恢复有密切关系^[9]。因此,本研究中 rTMS 刺激后 SMA、中央前回功能连接性的增加,或许是促进卒中后运动功能恢复的影像证据^[10]。

既往研究认为,卒中后感觉障碍与偏瘫恢复呈负相关^[11],中央后回属于初级躯体感觉皮层,另外健侧代偿使卒中后患者出现患侧中央后回功能连接增强,可促进脑功能重塑,是卒中后康复的重要机制。因此,经过 rTMS 刺激,双侧中央后回功能连接性增强,提示运动的恢复。另外,其他学者发现卒中自然恢复过程中,左侧 M1 区与右侧 SMA、额中回连通增加^[12-13]。而本研究中 rTMS 增强了这种功能连接,证明 rTMS 通过额中回的神经可塑性可以促进卒中后

运动功能的恢复,且额中回解剖部位接近运动前区,低频 rTMS 治疗后健侧额中回功能连接强度的增加也说明运动功能有一定的改善。

关于高、低频 rTMS 疗效的差别,SASAKI 等^[14]认为在高低频组平行对照试验中,相较于低频 rTMS,高频刺激患侧运动皮层可更明显地促进运动恢复,与本研究一致。由于大脑左侧运动皮层为运动优势皮层^[15],本研究纳入研究对象均为左侧半球缺血性脑梗死患者,高频 rTMS 直接刺激患侧 M1 区(左侧 M1 区),而低频 rTMS 刺激健侧(右侧非优势皮层区域)。本研究还发现低频 rTMS 刺激健侧 M1 区后对健侧额中回功能连接性的改变较高频 rTMS 弱,因此高频 rTMS 疗效优于低频 rTMS 可能与卒中后运动功能恢复依赖于运动优势半球有关。

本研究有一定局限:(1)研究纳入样本量较小,导致 rs-fMRI 结果无法通过校正,所以本文中研究结果仍需通过大样本量数据进一步验证;(2)未做长期随访,无法探究 rTMS 对神经的长期效应;(3)未采用双盲设计,行为学量表评估医师掌握患者分组情况,可能对结果产生偏倚。

综上所述,高频、低频 rTMS 均可以明显改善卒中患者的运动功能,且高频 rTMS 疗效更好。这种差异可能是由于高、低频两种刺激模式对卒中患者运动功能网络的影响机制不同。高频 rTMS 可能通过改善患侧半球运动网络连接的连接强度实现功能重塑,达到康复目的;而低频 rTMS 更多地改善健侧半球运动网络的功能连接,可能通过补偿机制实现对患侧半球功能的恢复,且双侧辅助运动皮层在两种治疗模式下均发挥着重要作用。

参考文献

- [1] GUZIK A, BUSHNELL C. Stroke epidemiology and risk factor management [J]. Continuum (Minneapolis), 2017, 23(1): 15-39.
- [2] HIRAKAWA Y, TAKEDA K, TANABE S, et al. Effect of intensive motor training with repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb motor function in chronic post-stroke patients with severe upper limb motor impairment [J]. Top Stroke Rehabil, 2018, 25(5): 321-325.
- [3] MIDDLEBROOKS E H, FROST C J, TUNA I S, et al. Reduction of motion artifacts and noise using independent component analysis in task-based functional MRI for preoperative planning

- in patients with brain tumor[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38(2):336-342.
- [4] LEON RUIZ M, RODRIGUEZ SARASA M L, SANJUAN RODRIGUEZ L, et al. Current evidence on transcranial magnetic stimulation and its potential usefulness in post-stroke neurorehabilitation: opening new doors to the treatment of cerebrovascular disease[J]. *Neurologia*, 2018, 33(7):459-472.
- [5] 秦茵, 刘阅, 郭小平, 等. 高低频重复经颅磁刺激治疗卒中后上肢痉挛的对照研究[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(6):550-555.
- [6] NGUYEN J P, SUAREZ A, LE SAOUT E, et al. Combining cognitive training and multi-site rTMS to improve cognitive functions in Alzheimer's disease[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(3):651-652.
- [7] 杜鹃. 基于多模态功能磁共振的重复经颅磁刺激促进脑卒中运动功能恢复的作用机制研究[D]. 上海:第二军医大学, 2017.
- [8] 曾繁勇, 张志强, 杨昉. 急性缺血性卒中患者运动皮质激活及功能重组的功能磁共振成像研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17(12):883-890.
- [9] CHEN Y T, LI S, DITOMMASO C, et al. Possible contributions of ipsilateral pathways from the contralesional motor cortex to the voluntary contraction of the spastic elbow flexors in stroke survivors: a TMS study[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2019, 98(7):558-565.
- [10] GREFKES C, NOWAK D A, WANG L E, et al. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling[J]. *Neuroimage*, 2010, 50(1):233-242.
- [11] MEYER S, KARTTUNEN A H, THIJS V, et al. How do somatosensory deficits in the arm and hand relate to upper limb impairment, activity, and participation problems after stroke? A systematic review[J]. *Phys Ther*, 2014, 94(9):1220-1231.
- [12] XU H, QIN W, CHEN H, et al. Contribution of the resting-state functional connectivity of the contralesional primary sensorimotor cortex to motor recovery after subcortical stroke[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e84729.
- [13] CHEN J, LIU M, SUN D, et al. Effectiveness and neural mechanisms of home-based telerehabilitation in patients with stroke based on fMRI and DTI: a study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(3):e9605.
- [14] 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.
- [15] MASCALCHI M, CIULLI S, BIANCHI A, et al. Handedness side and magnetization transfer ratio in the primary sensorimotor cortex central sulcus[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:5610849.

(收稿日期:2019-11-28 修回日期:2020-02-24)