

高频重复经颅磁刺激结合外周磁刺激 治疗脑卒中后肌痉挛的临床研究

夏菁,郝又国,陈缪存,邵印麟

摘要 目的:观察高频重复经颅磁刺激(HF-rTMS)结合外周磁刺激治疗脑卒中后肌痉挛的临床效果。**方法:**卒中患者120例随机分为联合组、rTMS组和对照组,每组40例。在脑卒中后二级预防用药治疗及常规康复训练治疗基础上,联合组加用HF-rTMS和外周磁刺激,rTMS仅加用HF-rTMS,对照组不给予磁刺激。于治疗前、治疗4周后检测患者患侧拇短展肌运动诱发电位(MEP)潜伏期及脑皮质到脊髓 α 前角运动神经元的传导时间(CMCT);采用改良Ashworth痉挛量表(MAS)和下肢痉挛指数(CSI)评定肢体痉挛情况,采用上肢Fugl-Meyer运动量表(FMA)和改良Barthel指数(MBI)评定肢体运动功能。**结果:**3组治疗前的屈腕MAS、CSI指数、上肢FMA评分、MBI评分、MEP潜伏期和CMCT差异无统计学意义($P>0.05$)。经4周治疗后,各组患者上肢FMA评分、MBI评分均较治疗前明显升高($P<0.05$),屈腕MAS、CSI指数均较治疗前明显降低($P<0.05$);rTMS组和联合组MEP潜伏期和CMCT均较治疗前缩短($P<0.05$)。联合组对以上指标的改善作用最强,治疗效果最佳,rTMS次之,均明显优于对照组($P<0.05$)。治疗期间无诱发癫痫病例发生。**结论:**HF-rTMS结合外周磁刺激比单用HF-rTMS治疗脑卒中后肌痉挛的效果更好,可减轻上肢屈肘肌和下肢痉挛指数,改善患者运动功能及活动能力,缩短MEP潜伏期和CMCT,且安全性高。

关键词 重复经颅磁刺激;脑卒中;肌痉挛;运动诱发电位

中图分类号 R741;R741.05;R743 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210054

作者单位

上海市普陀区人民医院
康复医学科

上海 200060

基金项目

江苏大学临床医学
科技发展基金项目
(No. 2019jd013)

收稿日期

2021-10-20

通讯作者

邵印麟

13012828025@

163.com

肌痉挛是脑卒中后的常见并发症,约见于30%的患者^[1]。其机制主要是由于上运动神经元受损,上位中枢对脊髓的抑制作用减弱,运动环路的兴奋性增强,紧张性牵张反射亢进^[2,3]。肌痉挛可导致患者肌肉运动功能障碍,引起疼痛及姿势异常,严重者可极大地影响肢体活动能力和生活质量。目前,临床降低患者肌痉挛程度的方法主要有康复治疗、电刺激、药物治疗、肉毒素注射及外科手术等,但在疗效和安全性方面均存在一定缺陷^[4-6]。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种基于电磁感应原理的非侵入性的干预措施,通过脉冲磁场诱发感应电场作用于局部脑组织,从而改变脑电活动及脑内代谢,调节大脑皮质的兴奋性。rTMS可以诱发可塑性,是研究大脑功能的重要方法;在临床广泛用于神经和精神性疾病的治疗^[7-9]。研究发现,脑卒中时皮质兴奋性改变、半球间的抑制平衡被打破,可能是影响脑卒中后运动功能恢复的关键原因^[10,11]。而rTMS可通过作用于不同部位皮质,改变其兴奋性,重新恢复半球间的抑制平衡,改善肌痉挛状态,促进运动机能的恢复。

目前,rTMS和外周磁刺激在改善脑卒中后运动功能上均有应用,前者可通过激活中枢神经网络、重建中枢控制来降低肌肉痉挛程度;后者则可兴奋外周本体感觉传入神经,改善受损神经系统的可塑性,重建正常的反射和控制。但rTMS和外周磁刺激联合用于脑卒中后肌痉挛的治疗,报道不多。rTMS治疗分为健侧低频(Low-frequency,

LF)抑制及患侧高频(High-frequency, HF)刺激2种,因顾虑HF-rTMS存在诱发癫痫风险,国内患侧HF-rTMS治疗研究较少。本课题通过研究患侧HF-rTMS结合外周磁刺激治疗脑卒中后肌痉挛的临床疗效及安全性,以期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 一般资料

选择2019年1月至2020年3月在上海市普陀区人民医院康复科门诊及住院治疗的脑卒中患者120例,均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》诊断标准,并经CT或MRI确诊。

纳入标准:①年龄45~75岁;②初次有肢体运动功能障碍的发病,单侧病灶;③生命体征平稳,意识清晰,无焦虑、抑郁及严重感觉功能障碍;④患侧肢体改良Ashworth分级 ≥ 1 级;⑤病程为脑卒中后 >1 个月;⑥患者本人或家属签署知情同意书。

排除标准:①有癫痫病史,或一级亲属中有特发性癫痫病史或使用过致癫痫药物,治疗前常规脑电图见癫痫波;②心、肺、肝、肾等重要脏器功能减退或衰竭;③严重的认知和交流障碍等不能配合;④有心脏起搏器植入、颅内金属植入物及颅骨缺陷;⑤有严重颈椎病变,包括严重颈椎管狭窄、颈椎不稳定,颈内动脉完全闭塞;⑥外伤等其他原因引起肢体偏瘫及外周神经损伤;⑦主要运动皮质区的直接损伤;⑧妊娠期妇女;⑨病情恶化,不能耐受磁刺激。

脱落标准:①在治疗过程中出现加重运动功能障碍的新发脑卒中或并发其他严重疾病;②患者及家属要求终止试验。

本研究经上海市普陀区人民医院伦理委员会通过。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 采用随机数字表法将患者随机分为联合组、rTMS组和对照组,每组40例。所有患者均给予脑卒中后二级预防用药治疗及常规康复训练;常规康复训练包括偏瘫侧综合训练、关节松动及作业治疗。

在常规治疗的基础上,联合组给予HF-rTMS和外周磁刺激。①外周刺激:线圈沿患侧肢体,上肢自臂丛神经C₅-T₁颈项部起始处由近及远刺激沿神经移动刺激;下肢自L₃₋₄棘突旁起始,由近及远沿坐骨神经、股神经移动刺激,刺激需引起多个肌肉协同收缩。刺激频率8 Hz,脉冲数20个/串,串数15个,串间隔时间2 s,刺激强度+5%,重复线圈运动序列。开始串刺激时,固定点刺激引起单个肌肉收缩,沿神经移动刺激引起多个肌肉协同收缩。②中枢刺激:靶点为病灶侧皮质运动功能区,线圈中点平面与刺激靶点相切,与水平面成45°角,频率20 Hz,脉冲数7个/串,串数20个,串间隔时间6 s,刺激强度为90%单脉冲刺激运动阈值(motor threshold, MT),固定于靶点刺激3~5次,强调患者的主动参与和避免异常运动。

在常规治疗的基础上,rTMS组仅予HF-rTMS刺激,刺激靶点和刺激方案同联合组。

对照组仅给予常规治疗,不接受磁刺激治疗。

所有治疗1次/d,5 d/周,共4周。干预组每周行脑电图检查1次。

采用经颅磁治疗仪(MagVenture-Mag Pro 100,配备表面肌电检测装置)行rTMS刺激。在治疗前先常规测定静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)。

1.2.2 评估方法 所有的评估均由评定室的同一治疗师完成。

①改良 Ashworth 量表(modified Ashworth Scale, MAS):MAS分为6级,主要评价偏瘫侧屈肘屈腕肌张力情况,分级越高表明张力越高。分别将0级、I级、I+级、II级、III级、IV级记为0分、1分、1.5分、2分、3分、4分。

②临床痉挛指数(clinic spasticity, CSI):评定踝跖屈肌的张力,包括腱反射、肌张力和阵挛3个方面,总分16分,分数越高表示痉挛越严重。

③上肢 Fugl-Meyer 运动功能评分法(Fugl-Meyer assessment, FMA):总分100分。共50项,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),分值越高,运动功能越好。

④改良 Barthel 指数(modified barthel index, MBI):MBI共10项,每项各5个级别,满分100分。主要用于评估患者日常生活活动能力,分数越高,表示患者自我照顾能力越高。

⑤磁刺激时表面肌电(经颅磁刺激仪配备)测定患侧拇短展肌运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)潜伏期及脑皮质到脊髓α前角运动神经元的传导时间(central motion conduction time, CMCT)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用析因设计资料的方差分析,两两比较采用Bonferroni法;计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本资料

3组的性别、年龄、身高、病程组间差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。入组患者均完成治疗,无病例脱落。

表1 3组基本资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	男/女	年龄/岁	身高/cm	病程/d
对照组	40	22/18	69.9±1.8	167.0±1.5	72.3±34.8
rTMS组	40	25/15	69.3±1.9	166.9±1.6	76.6±39.3
联合组	40	24/16	70.1±1.7	167.6±1.4	79.1±37.6
χ^2/F 值		0.48	2.19	2.54	0.24
P 值		0.79	0.12	0.08	0.79

2.2 痉挛参数和运动功能评分

3组治疗前的屈腕MAS、CSI指数、上肢FMA评分、MBI评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,各组患者上肢FMA评分、MBI评分均较治疗前明显升高($P<0.05$),屈腕MAS、CSI指数均较治疗前明显降低($P<0.05$);rTMS组的上肢FMA评分、MBI评分明显高于对照组($P<0.05$),屈腕MAS、CSI指数明显低于对照组($P<0.05$);联合组的上肢FMA评分、MBI评分明显高于rTMS和对照组($P<0.05$),屈腕MAS、CSI指数明显低于rTMS和对照组($P<0.05$);见表2,表3。

2.3 MEP潜伏期和CMCT

3组治疗前的MEP潜伏期和CMCT差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,rTMS组和联合组MEP潜伏期和CMCT均较治疗前缩短($P<0.05$);rTMS组的MEP潜伏期和CMCT明显低于对照组($P<0.05$);联合组的MEP潜伏期明显低于对照组($P<0.05$),CMCT明显低于rTMS和对照组($P<0.05$),见表4。

2.4 不良反应

治疗期间,3组治疗方法的安全性均较好。rTMS组有2例、联合组有3例暂时性头痛。将患者RMT调整至80%后消失,无诱发癫痫的病例发生。

3 讨论

rTMS具有无痛、无创、安全、易于被接受等优点。根据中国医师协会神经调控专业委员会治疗专家共识,rTMS在临床中广泛用于抑郁症、疼痛、运动障碍、卒中、精神分裂症等神经和精神类相关疾病^[12]。

肌痉挛是脑卒中后的常见并发症。在脑损伤后的1周即可发生痉挛,前4周内经常可出现痉挛症状,在上肢比下肢更常见^[13]。肌张力增强、感觉障碍和低Barthel指数评分、早期手臂和腿部无力、日常生活活动减少和吸烟史是脑卒中后肌痉挛

表2 3组患者痉挛参数比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	屈腕MAS		CSI指数	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	2.15±0.12	1.85±0.10 ^①	12.30±0.51	11.51±0.48 ^①
rTMS组	40	2.14±0.12	1.67±0.12 ^{①②}	12.47±0.48	10.43±0.44 ^{①②}
联合组	40	2.20±0.13	1.51±0.11 ^{①②③}	12.48±0.45	10.06±0.31 ^{①②③}
F值		2.19	95.12	1.78	131.0
P值		0.12	<0.01	0.18	<0.01

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$;与rTMS组比较,^③ $P<0.05$

表3 3组患者运动功能评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	上肢FMA		MBI评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	31.33±3.14	36.07±3.00 ^①	38.57±3.62	42.35±3.81 ^①
rTMS组	40	31.24±3.15	37.65±3.71 ^{①②}	37.43±3.87	44.03±3.96 ^{①②}
联合组	40	30.57±3.41	39.33±3.45 ^{①②③}	36.96±3.04	46.43±2.92 ^{①②③}
F值		0.66	9.20	2.21	13.03
P值		0.52	0.0002	0.12	<0.01

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$;与rTMS组比较,^③ $P<0.05$

表4 3组MEP潜伏期和CMCT比较(ms, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MEP潜伏期		CMCT	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	40	35.21±2.76	34.27±2.74	15.77±1.45	15.08±1.53
rTMS组	40	35.03±2.97	31.24±3.05 ^{①②}	16.57±2.02	12.99±1.88 ^{①②}
联合组	40	35.74±3.09	30.25±2.97 ^{①②}	16.20±2.18	11.82±1.71 ^{①②③}
F值		0.63	20.54	1.76	37.19
P值		0.53	<0.01	0.18	<0.01

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$;与rTMS组比较,^③ $P<0.05$

发生的危险因素^[14,15]。恢复早期可塑性不良导致的网状脊髓过度兴奋是卒中后痉挛的机制之一,通过非侵入性脑刺激促进和调节神经可塑性,是促进运动康复的关键^[16]。目前,学界认为HF-rTMS对皮质兴奋性有易化作用,LF-rTMS对皮质有抑制作用,均可通过改变大脑皮质的兴奋性,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^[17]。本研究结果亦表明,HF-rTMS结合常规康复治疗可增加上肢FMA评分、MBI评分,减少屈腕MAS、CSI指数,改善作用优于常规康复治疗($P<0.05$)。

脑卒中后早期下肢功能损伤和运动功能恢复可通过增加感觉输入进行常规康复^[18]。而外周磁刺激则可通过兴奋本体感觉传入神经,增加本体感觉和躯体感觉的输入,兴奋丘脑皮质,改善受损运动系统的可塑性,抑制肌痉挛^[19,20]。本研究首次在常规康复治疗的基础上,联合应用HF-rTMS和外周磁刺激,治疗脑卒中后肌痉挛。结果显示,联合组患者运动功能及活动能力(上肢FMA评分、MBI评分、屈腕MAS、CSI指数)的改善作用要优于单独应用HF-rTMS。研究表明,磁刺激诱发的神经生理参数如MEP潜伏期和CMCT,一般与患者的肌痉挛状态、运动功能和生活能力相关,可用于功能评价和患者监测^[21]。在本研究中,联合组的MEP潜伏期和CMCT明显缩短,且短于rTMS组,

提示联合应用HF-rTMS和外周磁刺激能更有效提高脊髓传导功能和皮质兴奋性。

目前,rTMS在临床应用中仍存在诸多问题,如刺激部位的选择、刺激参数的规范统一以及干预时机的把握等。一项荟萃分析结果显示,在脑卒中后未受影响半球使用LF-rTMS,可增强突触可塑性,对运动功能的影响可能是持久的^[22]。也有研究发现在慢性卒中后,未受影响半球的LF-rTMS在减少痉挛方面比受影响半球的HF-rTMS更有效^[23]。本研究结果显示在病变侧半球应用HF-rTMS可有效治疗肌痉挛,且联合应用HF-rTMS和外周磁刺激治疗效果更好,同时研究期间无诱发癫痫病例发生。说明在排除癫痫高危人群及检测和控制治疗阈值的基础上,HF-rTMS治疗是安全的。但在与健侧半球LF-rTMS的应用效果对比尚有待于后续探究,这是本文的不足之一。此外,其它研究表明,6周或8周的HF-rTMS对脑卒中后肌痉挛的相关运动功能指标改善作用更好^[24,25]。因此,后续研究需延长治疗时间,并对患者进行随访,系统性评价联合应用HF-rTMS和外周磁刺激治疗脑卒中后肌痉挛的临床效果。

综上所述,HF-rTMS结合外周磁刺激治疗脑卒中后肌痉挛,可减轻上肢屈肘肌和下肢痉挛指数,改善患者运动功能及活动能力,缩短MEP潜伏期和CMCT,且临床疗效要优于

HF-rTMS和常规康复治疗,安全性好。本研究为此类患者的康复治疗提供了新的治疗策略和依据。

参考文献

- [1] McIntyre A, Mirkowski M, Thompson S, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Spasticity Poststroke[J]. *PM R*, 2018, 10: 293-302.
- [2] Li S, Francisco GE. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 192.
- [3] Burke D, Wissel J, Donnan GA. Pathophysiology of spasticity in stroke[J]. *Neurology* 2013, 80: S20-26.
- [4] Bethoux F. Spasticity Management After Stroke[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2015, 26: 625-639.
- [5] 贾岑, 马淑丽. 脑卒中后肌痉挛的研究进展[J]. *山西中医学院学报*, 2018, 19: 75-79.
- [6] 梁辉, 卢英, 刘夕霞, 等. 脑卒中肌痉挛治疗的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2019, 12: 1251-1254.
- [7] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS) [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58: 208-213.
- [8] Di Lorenzo C, Tavernese E, Lepre C, et al. Influence of rTMS over the left primary motor cortex on initiation and performance of a simple movement executed with the contralateral arm in healthy volunteers[J]. *Exp Brain Res*, 2013, 224: 383-392.
- [9] Yulug B, Hanoglu L, Khanmammadov E, et al. Beyond The Therapeutic Effect of rTMS in Alzheimer's Disease: A Possible Neuroprotective Role of Hippocampal BDNF? : A Minireview[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2018, 18: 1479-1485.
- [10] Smith MC, Stinear CM. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in stroke: Ready for clinical practice[J]? *J Clin Neurosci*, 2016, 31: 10-14.
- [11] Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16: 826-836.
- [12] 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: 4-9.
- [13] Sunnerhagen KS, Opheim A, Alt Murphy M. Onset, time course and prediction of spasticity after stroke or traumatic brain injury[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62: 431-434.
- [14] Sunnerhagen KS. Predictors of Spasticity After Stroke[J]. *Curr Phys Med Rehabil Rep*, 2016, 4: 182-185.
- [15] Ward AB. A literature review of the pathophysiology and onset of post-stroke spasticity[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 21-27.
- [16] Li S. Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 120.
- [17] Fisicaro F, Lanza G, Grasso AA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current evidence and pitfalls[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419878317.
- [18] Sharififar S, Shuster JJ, Bishop MD. Adding electrical stimulation during standard rehabilitation after stroke to improve motor function. A systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2018, 61: 339-344.
- [19] Krause P, Straube A. Peripheral repetitive magnetic stimulation induces intracortical inhibition in healthy subjects[J]. *Neurol Res*, 2008, 30: 690-694.
- [20] Struppeler A, Binkofski F, Angerer B, et al. A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: A PET-H2O15 study[J]. *NeuroImage*, 2007, 36: T174-186.
- [21] Cakar E, Akyuz G, Durmus O, et al. The relationships of motor-evoked potentials to hand dexterity, motor function, and spasticity in chronic stroke patients: a transcranial magnetic stimulation study[J]. *Acta Neurol Belg*, 2016, 116: 481-487.
- [22] Sebastianelli L, Versace V, Martignago S, et al. Low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients: A systematic review[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136: 585-605.
- [23] Leo A, Naro A, Molonia F, et al. Spasticity Management: The Current State of Transcranial Neuromodulation[J]. *PM R*, 2017, 9: 1020-1029.
- [24] 肖长林, 潘翠环, 陈艳, 等. 不同频率高频重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中患者上肢功能的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25: 557-563.
- [25] 刘阅, 张长龙, 秦茵. 高频重复经颅磁刺激治疗中风后上肢痉挛的效果研究[J]. *中外医学研究*, 2019, 17: 11-13.

(本文编辑:唐颖馨)