

·临床研究·

不同频率重复经颅磁刺激对卒中后癫痫患者的疗效及其对神经功能、认知功能、生活质量的影响

覃百灵,李通,胡敏婷,韦春燕,侯宇婷,苏达京

作者单位
南宁市第二人民医院
神经内科
南宁 530031
基金项目
广西区卫健委科研项目(No. Z20210233)
收稿日期
2023-02-16
通讯作者
覃百灵
qingying8261@126.com

摘要 目的:探讨卒中后癫痫患者不同频率重复经颅磁刺激(rTMS)治疗对疗效、神经功能、认知功能、生活质量的影响。**方法**:选取2020年7月至2022年6月在南宁市第二人民医院收治的卒中后癫痫患者96例,按照给予rTMS的不同分成0.5 Hz组(n=32)、0.3 Hz组(n=32)及假刺激组(n=32)。3组均给予常规基础用药,0.5 Hz组给予0.5 Hz rTMS治疗,0.3 Hz组给予0.3 Hz rTMS治疗,假刺激组给予假刺激治疗,均治疗1个月。比较3组患者治疗前后临床疗效、神经功能[采用改良Rankin量表(mRS)评定]、认知功能[采用简易精神状态评价量表(MMSE)评定]、生活质量[采用生活质量综合评定问卷-74(成人用)(GQOL-74)评定]及不良事件的发生。**结果**:0.5 Hz组治疗总有效率(96.88%)较0.3 Hz组(78.13%)、假刺激组(56.25%)更高($P<0.05$),0.3 Hz组治疗总有效率较假刺激组更高($P<0.05$)。3组治疗后mRS评分均较治疗前降低($P<0.05$),0.5 Hz组mRS评分较0.3 Hz组、假刺激组更低($P<0.05$),0.3 Hz组mRS评分较假刺激组更低($P<0.05$)。3组治疗后MMSE评分均较治疗前提高($P<0.05$),0.5 Hz组MMSE评分较0.3 Hz组、假刺激组更高($P<0.05$),0.3 Hz组MMSE评分较假刺激组更高($P<0.05$)。3组治疗后GQOL-74评分均较治疗前提高($P<0.05$),0.5 Hz组GQOL-74评分较0.3 Hz组、假刺激组更高($P<0.05$),0.3 Hz组GQOL-74评分较假刺激组更高($P<0.05$)。3组治疗过程中均无严重不良事件发生。**结论**:卒中后癫痫患者在常规用药基础上采用0.5 Hz rTMS治疗,与0.3 Hz rTMS治疗和无rTMS治疗比较,可提高临床疗效,改善神经功能、认知功能,提高生活质量。

关键词 重复经颅磁刺激;卒中;癫痫;神经功能;认知功能;生活质量

中图分类号 R741;R742.1R741.05 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20230105

本文引用格式:覃百灵,李通,胡敏婷,韦春燕,侯宇婷,苏达京.不同频率重复经颅磁刺激对卒中后癫痫患者的疗效及其对神经功能、认知功能、生活质量的影响[J].神经损伤与功能重建,2023,18(5):304-306,310.

癫痫是一种反复发作的疾病,常见于卒中后患者,主要是由于卒中后脑部急性血液循环障碍导致脑组织缺血、缺氧,损伤脑神经细胞,导致红细胞代谢产物沉积,引起脑细胞异常放电,从而诱发癫痫^[1]。癫痫发作会引发不同程度的感觉、神经、肢体等障碍,严重者可能出现身体抽搐、痉挛等问题,甚至出现昏迷^[2]。目前,卒中后癫痫患者常采用药物治疗,虽然药物治疗能够在一定程度上减少神经损伤,减少癫痫发作次数,但单纯药物治疗并不能达到理想效果^[3]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)属于一种电刺激治疗方法,主要借助时变磁场作用促进一定量感应电流产生,并在大脑皮质上发挥作用,对皮质神经细胞的动作电位产生影响,促进神经电活动改变,以达到治疗疾病的目的^[4]。但目前对于卒中后癫痫患者rTMS的治疗频率尚存在争议,因此本研究对96例卒中后癫痫患者进行分析,旨在探讨常规用药基础上不同频率rTMS对疗效、神经功能、认知功能、生活质量的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年7月至2022年6月南宁市第二人民医院收治的卒中后癫痫患者96例。纳入标准:①

符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[5]中的脑卒中诊断标准;②符合《国际抗癫痫联盟2001年癫痫发作和癫痫诊断方案的建议》^[6]中的癫痫诊断标准;③生命体征稳定;④首次治疗;⑤患者知情同意。排除标准:①癫痫发作控制不佳者;②存在rTMS禁忌证者;③患有帕金森等其他神经精神疾病者;④失语者;⑤存在严重躯体障碍者;⑥存在头部外伤者。将96例患者根据给予rTMS刺激的不同分成3组:0.5 Hz组(n=32)、0.3 Hz组(n=32)及假刺激组(n=32)。其中,0.5 Hz组男17例,女15例;年龄55~75岁,平均(65.23±5.31)岁;脑出血20例,脑梗死12例;癫痫月发作次数3~9次,平均(6.21±1.34)次;癫痫发作类型:全身强直痉挛发作15例,复杂性发作10例,单纯发作7例。0.3 Hz组男18例,女14例;年龄55~76岁,平均(65.31±5.35)岁;脑出血21例、脑梗死11例;癫痫月发作次数3~8次,平均(6.18±1.25)次;癫痫发作类型:全身强直痉挛发作17例,复杂性发作9例,单纯发作6例。假刺激组男16例,女16例;年龄55~76岁,平均(65.31±5.35)岁;脑出血19例,脑梗死13例;癫痫月发作次数4~9次,平均(6.18±1.25)次;癫痫发作类型:全身强直痉挛发作13例,复杂性发作11例,单纯发作8例。3组患者上述基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经过医院医学伦理委员会批准。

1.2 方法

3组均给予常规抗癫痫药物治疗,指导患者口服左乙拉西坦片(浙江华海药业股份有限公司,国药准字:H20203042,规格:250 mg),每次1 g,每日2次。0.3 Hz组给予0.3 Hz rTMS治疗,0.5 Hz组给予0.5 Hz rTMS治疗。rTMS治疗方法:使用TMS仪(俄罗斯Neurosoft公司,型号:YD-MT500型),使用MF-125圆形磁头,通过“8”字线圈进行固定。于清晨指导患者取平卧位,确定患者致病灶,对此部位皮质进行重复刺激,刺激强度为90%静息运动阈值,总脉冲数1200/天,每周6次。治疗过程中若患者出现头晕头痛、抽搐等不良反应,则及时停止治疗。假刺激组给予0.5 Hz rTMS假刺激治疗,即将TMS仪线圈放置于患者头皮表面,使其平面与患者身体呈90°,使假刺激形成,嘱患者放松,听取固定频率的“啪嗒”声,刺激强度为90%静息运动阈值,总脉冲数1200/天,每周6次。3组均治疗1个月。

1.3 观察指标

①临床疗效:根据《临床疾病诊断与疗效判断标准》^[7]评定,显效为癫痫发作次数明显减少、发作时间明显缩短、癫痫样放电减少50%以上,有效为癫痫发作次数有所减少、发作时间有所缩短、癫痫样放电减少25%以上,无效为癫痫发作次数未减少、发作时间未缩短、癫痫样放电减少在25%以下甚至病情加重。治疗总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。②神经功能:治疗前、治疗1个月后使用改良Rankin量表(modified Rankin scale,mRS)^[8]进行评定,采用0~6分评分,0分为完全无症状,1分为有症状但没有明显功能障碍,2分为轻度残疾,3分为中度残疾,4分为重度残疾,5分为严重残疾,6分为死亡。③认知功能:治疗前、治疗1个月后使用简易精神状态评价量表(mini-mental state examination,MMSE)^[9]进行评定,包括即刻记忆、近期记忆、注意力、时间与地点的定向力、语言理解力、计算力、图像描述、语言复述力、阅读理解、语句书写、物体命名等11个项目,总分0~30分,MMSE评分越高说明患者认知功能越好。④生活质量:治疗前、治疗1个月后采用生活质量综合评定问卷-74(成人用)(generic quality of life inventory 74,GQOL-74)^[10]进行评定,Cronbach's α =0.915,包括社会功能、躯体功能、心理功能、物质功能4个维度,每个维度满分为100分,GQOL-74评分越高说明患者生活质量越高。⑤不良事件:统计治疗期间患者出现的不良事件。

1.4 统计学处理

采用SPSS25.0统计学软件处理数据。计数资料(临床疗效)以[例(%)]描述,行 χ^2 检验;计量资料(神经功能、认知功能、生活质量)以($\bar{x}\pm s$)描述,行 t 检验;多组间比较采用方差分析。 $P<$

0.05说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者临床疗效比较

0.5 Hz组治疗总有效率(96.88%)与0.3 Hz组(78.13%)、假刺激组(56.25%)比较更高($P<0.05$),0.3 Hz组治疗总有效率与假刺激组比较更高($P<0.05$),见表1。

2.2 3组患者治疗前后mRS评分比较

3组患者治疗前mRS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);3组患者治疗后mRS评分均较治疗前降低($P<0.05$),且0.5 Hz组mRS评分较0.3 Hz组、假刺激组更低($P<0.05$),0.3 Hz组mRS评分较假刺激组更低($P<0.05$),见表2。

表2 3组患者治疗前后mRS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
0.5 Hz组	32	4.15±0.42	1.38±0.25 ^①
0.3 Hz组	32	4.21±0.39	1.96±0.78 ^①
假刺激组	32	4.28±0.45	2.42±0.86 ^①
F值		0.765	18.485
P		0.468	<0.001

注:与本组治疗前比较,^① $P<0.05$

2.3 3组患者治疗前后MMSE评分比较

3组患者治疗前MMSE评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);3组患者治疗后MMSE评分均较治疗前提高($P<0.05$),且0.5 Hz组MMSE评分较0.3 Hz组、假刺激组更高($P<0.05$),0.3 Hz组MMSE评分较假刺激组更高($P<0.05$),见表3。

2.4 3组患者治疗前后GQOL-74评分比较

3组患者治疗前GQOL-74评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);3组患者治疗后GQOL-74评分均较治疗前提高($P<0.05$),且0.5 Hz组GQOL-74评分较0.3 Hz组、假刺激组更高($P<0.05$),0.3 Hz组GQOL-74评分较假刺激组更高($P<0.05$),见表4。

2.5 3组患者治疗过程中发生不良事件比较

3组患者治疗过程中均无严重不良事件发生,0.5 Hz组中7例清醒患者在初次治疗时存在轻微头痛,停止30 min后继续治疗,头痛症状消失,后期治疗无再诉此类不适症状。

3 讨论

脑卒中是一种发病率较高的脑功能障碍性疾病,发病后脑组织长时间处在缺氧、缺血状态,不仅会导致神经递质及细胞内

表1 3组患者临床疗效比较

组别	例数	显效[例(%)]	有效[例(%)]	无效[例(%)]	总有效率/%
0.5 Hz组	32	19(59.38)	12(37.50)	1(3.13)	96.88
0.3 Hz组	32	15(46.88)	10(31.25)	6(18.75)	78.13
假刺激组	32	11(34.38)	7(21.88)	14(43.75)	56.25
χ^2 值					15.538
P					<0.001

表3 3组患者治疗前后MMSE 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
0.5 Hz组	32	18.45±3.12	26.44±3.55 ^①
0.3 Hz组	32	18.31±3.28	23.95±3.23 ^①
假刺激组	32	18.38±3.25	20.41±3.36 ^①
F值		0.015	25.681
P		0.985	<0.001

注:与本组治疗前比较,^①P<0.05

离子外流,还会使神经细胞膜稳定性降低,引起细胞膜功能缺失,出现过度除极化问题,导致痫样放电发生^[11]。此外,血肿的产生会影响大脑皮质运动区,逐渐出现脑脊液循环障碍,导致颅内压不断升高,引起脑组织代谢紊乱,不断刺激神经元,导致过度放电现象加重,最终诱发癫痫^[12]。癫痫的发生会对神经元造成不可逆损伤,使脑组织代谢率不断降低,导致神经功能及认知功能障碍,严重影响患者生活质量。

目前,药物治疗是改善卒中后癫痫患者病情的常用方法。左乙拉西坦是临床常用抗癫痫药物,能够与SV2A亚基发生反应,抑制神经元异常放电,还可有效激活钙离子通道,从而发挥较强的抗癫痫作用^[13]。但单纯药物治疗周期较长,长时间用药容易导致患者出现恶心呕吐、头晕乏力等不良反应,影响患者病情恢复。rTMS属于神经治疗的常用方法,具有高效性、无创的特点,刺激过程中不会产生疼痛感,具有较高的安全性,能够迅速穿过颅骨刺激脑神经、脑细胞、脑血管等中枢神经系统且刺激作用具有持续性优势、不会出现衰减问题,能够有效修复受损的神经细胞,促进脑组织血液循环,抑制异常脑电的发作与传达,加快脑神经细胞功能改善^[14]。

不同频率rTMS对患者的治疗效果存在一定差异,但目前对频率的设定尚存在一定争议。王世雁等^[15]研究发现,高频率rTMS会使刺激间歇时间缩短,容易增加患者癫痫发作风险。因此本研究分别使用0.5 Hz、0.3 Hz、假刺激进行rTMS治疗,结果显示,0.5 Hz组治疗总有效率(96.88%)较0.3 Hz组(78.13%)、

假刺激组(56.25%)更高,0.3 Hz组治疗总有效率较假刺激组更高。究其原因可能是,在常规用药基础上采用0.5 Hz频率治疗能够有效影响皮质神经组织膜电位,使脑部神经元产生电流感应现象,促进大脑抑制与兴奋状态保持平衡,减弱脑内代谢及神经电活动度,从而有效控制癫痫发作频率,提高临床疗效^[16]。本研究结果中,0.5 Hz组治疗后mRS评分较0.3 Hz组、假刺激组更低,0.3 Hz组mRS评分较假刺激组更低。其原因可能是,在常规用药基础上采用0.5 Hz rTMS治疗能够促进脑血流量增加,加快脑细胞代谢,有效抑制脑细胞程序性死亡,减弱神经元损害,有效抑制神经元兴奋性,减轻神经继发性损害,有效调节神经递质,促进神经功能恢复^[17]。

脑卒中会损伤神经网络组织结构,导致大量神经胶质细胞、神经元等死亡,使神经递质系统发生改变,导致认知功能障碍^[18]。本研究中,0.5 Hz组治疗后MMSE评分较0.3 Hz组、假刺激组更高,0.3 Hz组MMSE评分较假刺激组更高。究其原因可能是,不同频率的rTMS调节皮质的效果不同,0.5 Hz频率能够兴奋大脑皮质,0.3 Hz频率能够降低大脑皮质兴奋性,二者均可改善患者记忆功能^[19]。0.3 Hz rTMS会导致癫痫放电率下降,但由于频率过低,对大脑双侧额叶的刺激能力较弱,导致无法有效纠正患者神经递质系统,影响患者认知功能改善。而0.5 Hz rTMS则可起到较强的抗癫痫作用,减少癫痫样放电次数,有效纠正患者神经递质系统,加快患者认知功能改善^[20]。本研究结果中,0.5 Hz组治疗后GQOL-74评分较0.3 Hz组、假刺激组更高,0.3 Hz组GQOL-74评分较假刺激组更高。推测其原因可能是,在常规用药基础上采用0.5 Hz rTMS治疗能够改变神经细胞兴奋状态,抑制神经元活动,加快神经细胞功能改善与代谢,对远隔及局部皮质的生理及功能产生影响,促进相应生物学效应产生,并持续至刺激停止后的一段时间,从而重新塑造神经网络功能与结构,能够在缓解癫痫症状的同时,促进神经功能及认知功能恢复,最终提高患者生活质量^[21]。此外,3组患者治疗过程中均无严重不良事件发生。究其原因可能是,常规用药基础上分别采用0.5 Hz及0.3 Hz rTMS治疗均可对区域神经元相关基因表达、神经递质及受体产生刺激,有效调节神经环路,降低卒中后脑组织炎症反应,改善大脑皮质兴奋性,缓解患者认知功能障碍,而且rTMS治疗具有较高的安全性,不会对患者其他脏器功能产生影响^[22]。综上所述,卒中后癫痫患者在常规用药基础上采用0.5 Hz rTMS治疗,与0.3 Hz rTMS治疗和无rTMS治疗比较,能够更有效提高临床疗效、改善神经功能和认知功能、提高生活质量,值得临床推广。但本研究还存在样本量较小、研

表4 3组患者治疗前后GQOL-74 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	社会功能		躯体功能		心理功能		物质功能	
		治疗前	治疗后						
0.5 Hz组	32	64.37±9.52	85.41±9.28 ^①	65.17±9.62	84.82±9.26 ^①	66.36±9.18	86.26±9.14 ^①	65.44±9.54	86.86±9.28 ^①
0.3 Hz组	32	64.42±9.31	77.41±9.15 ^①	65.23±9.58	75.44±8.18 ^①	66.28±9.31	77.43±8.53 ^①	65.32±9.62	78.13±8.15 ^①
假刺激组	32	64.18±9.45	69.86±8.94 ^①	65.05±9.60	69.44±7.63 ^①	66.09±9.25	71.23±7.14 ^①	65.10±9.56	70.63±7.66 ^①
F值		0.006	23.241	0.003	27.355	0.007	26.423	0.010	29.988
P		0.994	<0.001	0.997	<0.001	0.993	<0.001	0.990	<0.001

注:与本组治疗前比较,^①P<0.05

cal analysis[J]. Heart Vessels, 2018, 33: 1311-1324. DOI: 10.1007/s00380-018-1193-6.

[16] Massaro M, Zampolli A, Scoditti E, et al. Statins inhibit cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 in human endothelial cells: anti-angiogenic actions possibly contributing to plaque stability[J]. Cardiovasc Res, 2010, 86: 311-320. DOI: 10.1093/cvr/cvp375.

[17] Baganha F, De Jong R, Peters EA, et al. Atorvastatin pleiotropically

decreases intraplaque angiogenesis and intraplaque haemorrhage by inhibiting ANGPT2 release and VE-Cadherin internalization[J]. Angiogenesis, 2021, 24: 567-581. DOI: 10.1007/s10456-021-09767-9.

[18] De Vries MR, Parma L, Peters H, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor 2 inhibits intraplaque haemorrhage by normalization of plaque neovessels[J]. J Intern Med, 2019, 285: 59-74. DOI: 10.1111/joim.12821.

(本文编辑:王晶)



(上接第306页)

究时间较短等不足,应在今后的研究中扩大样本量、延长随访时间、采用随机双盲试验进行深入分析,以提高结果的准确性。

参考文献

[1] 张静, 赵建华, 刘娜, 等. 脑卒中后癫痫发作的预测因素及预后[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31: 414-419.

[2] 陈丹丹, 董莹. 天麻钩藤汤联合丙戊酸钠治疗脑卒中后继发性癫痫的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41: 1869-1871.

[3] 李艳, 狄政莉, 朱旭蓉. 他汀类药物在脑卒中后癫痫中的治疗应用[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19: 211-213.

[4] Holland E, Holbert R. Repetitive TMS for refractory depression in a patient with a seizure disorder[J]. Brain Stimul, 2022, 15: 1335-1336.

[5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51: 666-682.

[6] Engel J Jr, International League Against Epilepsy(ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology[J]. Epilepsia, 2001, 42: 796-803.

[7] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京: 科学技术出版社, 2010: 393-394.

[8] Bruno A, Akinwuntan AE, Lin C, et al. Simplified modified Rankin scale questionnaire: Reproducibility over the telephone and validation with quality of life[J]. Stroke, 2011, 42: 2276-2279.

[9] O'Connor MG, Duncanson H, Hollis AM. Use of the MMSE in the prediction of driving fitness: Relevance of specific subtests[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67: 790-793.

[10] Alberti S, Chiesa A, Andrisano C, et al. Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression: A meta-analysis[J]. J Clin Psychopharmacol, 2015, 35: 296-303.

[11] Winter Y, Uphaus T, Sandner K, et al. Efficacy and safety of

antiseizure medication in post-stroke epilepsy[J]. Seizure, 2022, 100: 109-114.

[12] Lattanzi S, Canafoglia L, Canevini MP, et al. Brivaracetam as add-on treatment in patients with post-stroke epilepsy: Real-world data from the BRIVAracetam Add-on First Italian Network Study (BRIVAFIRST) [J]. Seizure, 2022, 97: 37-42.

[13] 吴青, 李卓, 沈一飞. 基于深度Q网络的BECT治疗药物左乙拉西坦用药剂量推荐[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39: 1585-1590.

[14] 阮志芳, 陈玲红, 何文钦, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗颞叶癫痫的临床观察[J]. 癫痫与神经电生理学杂志, 2021, 30: 220-224.

[15] 王世雁, 巩尊科, 陈伟, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对卒中后认知障碍的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43: 721-723.

[16] 彭艳, 李莹莹, 林华. 重复经颅磁刺激治疗难治性癫痫的研究进展及技术优化[J]. 中国全科医学, 2019, 22: 3250-3254.

[17] Gersner R, Oberman LM, Sanchez MJ, et al. Preliminary report of the safety and tolerability of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in temporal lobe epilepsy.[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2022, 14: 11795735221088522.

[18] 张娟娟, 朱美兰, 胡东霞, 等. 不同频率重复经颅磁刺激治疗脑梗死后轻度认知障碍疗效观察[J]. 山东医药, 2020, 60: 59-62.

[19] 张祎辰, 王强, 孟萍萍, 等. 不同频率健侧半球重复经颅磁刺激对脑卒中后吞咽障碍的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42: 295-299.

[20] Helling RM, Shmueli S, Bauer PR, et al. Tracking cortical excitability dynamics with transcranial magnetic stimulation in focal epilepsy[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2022, 9: 540-551.

[21] Pang S, D'Ambrosio S, Battaglia G, et al. The impact of transcranial magnetic stimulation (TMS) on seizure course in people with and without epilepsy[J]. Clin Neurophysiol Pract, 2022, 7: 174-182.

[22] Kletzel SL, Aaronson AL, Guernon A, et al. Safety considerations for the use of transcranial magnetic stimulation as treatment for coma recovery in people with severe traumatic brain injury[J]. J Head Trauma Rehabil, 2020, 35: 430-438.

(本文编辑:雷琪)