

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激联合认知行为疗法对卒中后疲劳患者疲劳程度的影响

郑双双 黎普刚 陈洁 钟根龙 王法明 毛平安 吕雪霞

浙江省丽水市人民医院康复医学科(郑双双 现在浙江萧山老年医院), 丽水 323000

通信作者:黎普刚, Email: lpgdare1986@163.com

【摘要】 目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联合认知行为疗法(CBT)对卒中后疲劳患者疲劳程度的影响。**方法** 采用最小随机化法将入选的 80 例卒中后疲劳患者分为对照组和治疗组, 每组 40 例。对照组给予基础治疗(每日规律口服阿司匹林肠溶片或氢氯吡格雷片、阿托伐他汀钙片, 根据病情个体化治疗, 共治疗 8 周)和常规康复训练(每日 1 次, 每周治疗 5 d, 共治疗 8 周), 治疗组在对照组基础上加用 rTMS 联合 CBT 治疗(每日 1 次, 每周治疗 5 d, 共治疗 8 周)。分别于治疗前及治疗 4 周和治疗 8 周后, 采用疲劳严重程度量表(FSS)、简化 Fugl-Meyer 运动功能评估表(FMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)对 2 组患者疲劳程度、肢体运动功能、情绪状态、睡眠情况进行评定, 比较 2 组患者治疗前后各评分变化。**结果** 治疗前, 2 组患者的 FSS、FMA、HAMD、HAMA、PSQI 评分组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4 周和治疗 8 周后, 2 组患者的上述评分均较组内治疗前及同时时间点对照组明显改善($P<0.05$)。治疗组患者治疗 4 周的 FSS、HAMD、HAMA 和 PSQI 评分[(45.72±4.21)、(14.64±1.94)、(10.67±1.01)和(10.92±1.24)分]均明显低于对照组[(48.21±4.93)、(15.59±1.83)、(11.92±1.44)和(11.46±1.05)分], 且组间差异有统计学意义($P<0.05$), 治疗 8 周后的评分[(32.10±3.13)、(10.79±1.88)、(6.21±0.98)和(5.13±0.73)分]亦明显低于组内治疗 4 周时及同时时间点对照组[(46.92±5.92)、(14.87±1.61)、(11.64±1.48)和(11.13±0.98)分], 且差异均有统计学意义($P<0.01$)。治疗组患者治疗 4 周时和治疗 8 周后的 FMA 评分[(57.13±3.83)和(62.03±3.60)分]明显高于同时时间点对照组[(53.18±3.95)和(56.95±4.33)分], 差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗 8 周后的 HAMD、HAMA、PSQI 与 FSS 评分均呈正相关, FMA 与 FSS 评分呈负相关。**结论** rTMS 联合 CBT 能有效改善卒中后疲劳患者的疲劳程度。

【关键词】 经颅磁刺激; 脑卒中; 卒中后疲劳; 认知行为疗法**基金项目:**浙江省基础公益研究计划项目(LGF19H090005); 丽水市科技计划项目(2015sjzc22)**Funding:** Basic Public Welfare Research Project of Zhejiang Province(LGF19H090005); Science and Technology Plan Project of Lishui City(2015sjzc22)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.06.006

卒中后疲劳(poststroke fatigue)是脑卒中的常见并发症, 常伴发抑郁焦虑情绪和睡眠障碍, 严重影响患者的功能康复及远期预后^[1-2]。目前研究显示, 卒中后疲劳是脑卒中后脑组织损伤、神经功能缺损、心理和行为等多种因素综合作用的结果^[3-4], 缺乏单一且有效的防治措施。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种安全无创的物理治疗技术, 对促进脑卒中后神经功能恢复及改善抑郁焦虑情绪疗效确切^[5-6]。认知行为疗法(cognitive-behavioral therapy, CBT)是一种通过改变患者的不良认知和行为模式, 达到消除不良情绪及行为的心理治疗方法, 可改善患者的焦虑抑郁情绪和睡眠障碍^[7-8]。本研究采用 rTMS 联合 CBT 治疗卒中后疲劳患者, 旨在探讨和评估其治疗卒中后疲劳的临床疗效。

对象与方法**一、研究对象及分组**

纳入标准:①符合 1995 年全国第 4 届脑血管疾病学术会议制订的脑卒中诊断标准^[9], 且经头颅 MRI 检查证实均为脑梗死

患者;②符合卒中后疲劳诊断标准^[10](在过去 1 个月中持续 2 周时间每天或几乎每天出现明显的疲劳, 休息需求增加, 难以参与日常活动);③年龄 40~80 岁;④病程 1~6 个月;⑤神志清醒, 存在一侧肢体运动功能障碍, 但无明显认知功能障碍及语言障碍, 能够配合测试及治疗;⑥患者或家属对本研究知情同意并签署相关文件。

排除标准:①存在明显认知障碍或语言障碍不能配合者;②有颅内肿瘤、癫痫发作、体内有金属植入等不宜行 rTMS 治疗等情况;③存在严重心、肝、肺、肾等疾病或严重感染者;④存在严重抑郁(汉密尔顿抑郁量表 ≥ 24 分);⑤存在精神分裂症、强迫障碍、双相障碍等精神疾病或正在使用抗抑郁、镇静药物等;⑥患者或家属要求提前退出治疗;⑦出现明显并发症而终止治疗;⑧研究过程中服用抗抑郁、镇静药物等。

选取 2017 年 10 月至 2019 年 2 月浙江丽水市人民医院康复医学科及神经内科住院且符合上述标准的卒中后疲劳患者, 共 80 例。采用最小随机化法按 1:1 分成对照组和治疗组, 每组 40 例。2 组患者的性别、平均年龄、平均病程、脑卒中侧别及

合并症情况等一般临床资料经统计学分析比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。研究过程中,对照组有 1 例患者因期间服用抗抑郁药而退出研究,治疗组有 1 例患者因 rTMS 治疗过程中出现头痛,停止刺激经休息后头痛缓解,患者要求退出,最终 78 例患者(2 组各 39 例)完成本研究。本研究经丽水市人民医院医学伦理委员会审核批准(审批编号 2019-011)。

二、治疗方法

2 组患者均给予抗血小板聚集、降脂等基础治疗,对照组患者在此基础上给予常规康复训练治疗,治疗组患者在对照组基础上增加 rTMS 与 CBT 联合治疗。具体治疗方法如下。

1. 基础治疗:每日给予阿司匹林肠溶片 100 mg(拜耳医药保健有限公司,国药准字 J20171021)或氢氯吡格雷片 75 mg(赛诺菲杭州制药有限公司,国药准字 J20180029)抗血小板聚集、阿托伐他汀片 20 mg(辉瑞制药有限公司,国药准字 H20051408)降脂稳斑治疗,并根据患者实际情况予个体化治疗,如血压、血脂、血糖控制及其它对症治疗,共治疗 8 周。

2. 常规康复训练:包括患肢良肢位摆放、关节活动训练、平衡能力训练、肌肉力量训练、日常生活能力训练等。每日治疗 1 次,每周治疗 5 d,共治疗 8 周。

3. rTMS 治疗:采用经颅磁刺激系统(Magstim Rapid II 型,英国 Magstim 公司生产)“8”字形线圈,首次治疗测定患者皮质静息运动阈值(resting motor threshold, RMT),患者取坐位或仰卧位,使用单脉冲模式刺激利手侧(多为右利手)拇指运动区皮质(M1 区),刺激 10 次,其中 5 次可以诱发拇指外展肌运动(诱发拇指外展肌诱发电位达到 50 μ V 以上),该刺激强度能量为 RMT。于 TMS 治疗前和治疗结束后测量 RMT。通过国际脑电记录系统 10-20 分区定位,以双侧大脑半球 M1 区及右侧前额叶背外侧皮质区(dorsalateral prefrontal cortex, DLPFC)为刺激点。患侧大脑半球 M1 区磁刺激频率 10.0 Hz,强度 100%RMT;健侧大脑半球 M1 区磁刺激频率 1.0 Hz,强度 100%RMT。右侧 DLPFC 区磁刺激频率 1.0 Hz,强度 90%RMT。以发放 5 s 间隔 25 s 为 1 个刺激周期,共重复刺激 40 次,每例受试者每次干预接受 2000 个 rTMS 脉冲,共需 20 min。每日治疗 1 次,每周治疗 5 d,共治疗 8 周。

观察不良反应:在 rTMS 治疗过程中及治疗后,观察并记录患者的不良反应,包括有无头痛、头晕、耳鸣、听力障碍、癫痫发作等任何不适情况。治疗前后分别检查患者的脉搏、血压等生命体征。

4. CBT 治疗:由经验丰富的心理医师、康复医师和康复技师一起制订统一的认知行为治疗方案。每周治疗 1 次,每次 1.0~1.5 h,共治疗 8 周。①认知评估——真诚交流,耐心倾听,建立良好治疗关系,帮助患者树立战胜疾病的信心,通过访谈、自动思维问卷进行认知评估,明确患者负性情绪及错误认知;②认知作用——健康宣教,向患者及家属讲解卒中后疲劳的病因及

对生活的影 响,疲劳与心理因素的关系,讲述不合理的认知对情绪及行为的影响;③认知重建——让患者学习新的认知方法,重建立足现实、利于解决问题的认知模式;④行为训练——与康复医师及康复技师一起,给患者设计个性化的运动处方,布置家庭作业,每日进行自我训练;⑤重新评价——运用相关量表再次进行评估。

三、疗效评估及观察指标

分别于治疗前及治疗 4 周和治疗 8 周后,采用疲劳严重程度量表(fatigue severity scale, FSS)^[11]对 2 组患者的疲劳程度进行评定,采用简化 Fugl-Meyer 运动功能评估表(Simplified Fugl-Meyer motor function assessment, FMA)^[12]评估患者的肢体运动功能,采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)^[13]和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)^[13]评估患者的情绪状态,采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[14]评估患者的睡眠情况。

1. 疲劳程度评定:FSS 是最常用的评估疲劳程度量表,由 9 个条目组成,7 个分值点评价,总分 7~63 分,得分越高表示疲劳程度越重。

2. 运动功能评定:FMA 能够全面精细评估肢体运动功能,总分 100 分,其中上肢总分 66 分,下肢总分 34 分,分值越高代表肢体运动功能越好。

3. 情绪状态评定:HAMD 是临床应用最普遍的抑郁量表,总分超过 35 分,可能为严重抑郁;超过 20 分,可能是轻或中等度的抑郁;如小于 8 分,表示没有抑郁症状。HAMA 是临床常用的焦虑量表,总分超过 29 分,可能为严重焦虑;超过 21 分,肯定有明显焦虑;超过 14 分,肯定有焦虑;超过 7 分,可能有焦虑;如小于 7 分,表示没有焦虑症状。

4. 睡眠情况评定:PSQI 用于评定患者最近 1 个月的主观睡眠质量,总分 0~21 分,分数越高代表睡眠质量越差。

四、统计学分析

所有定量数值均首先采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验,满足正态分布的数值以($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布的资料,采用中位数和上下四分位数进行描述。使用 SPSS 23.0 版软件对数据进行统计学分析处理,两样本均数间的比较用独立样本 t 检验,多个样本均数间的比较采用单因素方差分析,定性资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用非参数 Spearman 相关分析, $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者不同时间点的各项评分比较

治疗前,2 组患者的 FSS、FMA、HAMD、HAMA 和 PSQI 评分组间差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 4 周和治疗 8 周后,2 组患者的 FSS、HAMD、HAMA、PSQI 评分均低于组内治疗前($P<0.05$),治疗 8 周后的评分亦低于治疗 4 周,其中治疗组治疗 8 周后的 FSS、HAMD、HAMA、PSQI 评分与组内治疗 4 周比

表 1 2 组患者的一般临床资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均病程 (岁, $\bar{x}\pm s$)	合并症(例)		卒中侧别(例)	
		男	女			高血压	糖尿病	左侧	右侧
对照组	40	17	23	53.54 \pm 10.02	1.78 \pm 0.34	25	16	21	19
治疗组	40	20	20	54.48 \pm 9.25	2.01 \pm 0.13	27	18	23	17

较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组治疗 8 周后与组内治疗 4 周比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 且治疗 4 周和治疗 8 周后, 治疗组的 FSS、HAMD、HAMA、PSQI 评分均明显低于同时时间点对照组 ($P < 0.05$)。另外, 治疗 4 周和治疗 8 周后, 2 组患者的 FMA 评分均高于组内治疗前 ($P < 0.05$), 治疗 8 周后的 FMA 评分亦明显高于组内治疗 4 周 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗后的 FMA 评分的增高幅度更大, 治疗组治疗 4 周和治疗 8 周后的 FMA 评分均明显高于同时时间点对照组 ($P < 0.05$)。详见表 2。

二、各项评分相关性分析

治疗组患者治疗 8 周后的 FMA、HAMD、HAMA、PSQI、FSS 评分行相关性分析结果显示, HAMD、HAMA、PSQI 与 FSS 评分均呈正相关, FMA 与 FSS 评分呈负相关 (见图 1)。

讨 论

卒中后疲劳是脑卒中的常见并发症, 多伴发抑郁焦虑情绪和

睡眠障碍, Wu 等^[3] 研究认为, 卒中后疲劳是脑卒中后脑组织损伤、神经功能缺损、心理和行为等多种因素综合作用的结果, 脑组织损伤导致早期卒中后疲劳的发生, 社会心理和行为因素是卒中后疲劳的诱因和持续因素, 而经治疗后遗留的神经功能缺损通过心理因素导致卒中后疲劳长期存在, 所以单一的治疗方法往往难以奏效。CBT 是一种通过改变患者的不良认知和行为模式来达到消除不良情绪及行为的心理治疗方法, 用于焦虑抑郁、睡眠障碍等的联合或辅助治疗^[7-8]。有研究显示, CBT 可改善慢性疲劳综合征患者的疲劳程度^[15], 但目前应用于卒中后疲劳研究报道甚少。

rTMS 对促进脑卒中后神经功能恢复和改善抑郁焦虑情绪疗效确切^[5-6]。研究显示高频刺激患侧 M1 区或低频刺激健侧 M1 区, 可改善患者运动功能^[5]。DLPFC 区与边缘系统脑区呈高度相关, 对焦虑抑郁情绪调节意义重大^[6]。考虑到患者同时存在运动功能障碍、焦虑抑郁情绪, 本研究选取 M1 区和 DLPFC 区作为刺激靶点。

表 2 2 组患者治疗前后各时间点各项评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSS	FMA	HAMD	HAMA	PSQI
对照组						
治疗前	39	50.44±4.47	48.69±3.64	17.26±2.27	14.31±2.05	12.10±1.25
治疗 4 周	39	48.21±4.93 ^a	53.18±3.95 ^a	15.59±1.83 ^a	11.92±1.44 ^a	11.46±1.05 ^a
治疗 8 周	39	46.92±5.92 ^a	56.95±4.33 ^{ab}	14.87±1.61 ^a	11.64±1.48 ^a	11.13±0.98 ^a
治疗组						
治疗前	39	51.49±4.24	47.95±3.57	17.10±2.13	14.49±1.49	12.33±1.34
治疗 4 周	39	45.72±4.21 ^{ac}	57.13±3.83 ^{ac}	14.64±1.94 ^{ac}	10.67±1.01 ^{ac}	10.92±1.24 ^{ac}
治疗 8 周	39	32.10±3.13 ^{abc}	62.03±3.60 ^{abc}	10.79±1.88 ^{abc}	6.21±0.98 ^{abc}	5.13±0.73 ^{abc}

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与组内治疗 4 周比较, ^b $P < 0.05$; 与对照组同时时间点比较, ^c $P < 0.05$

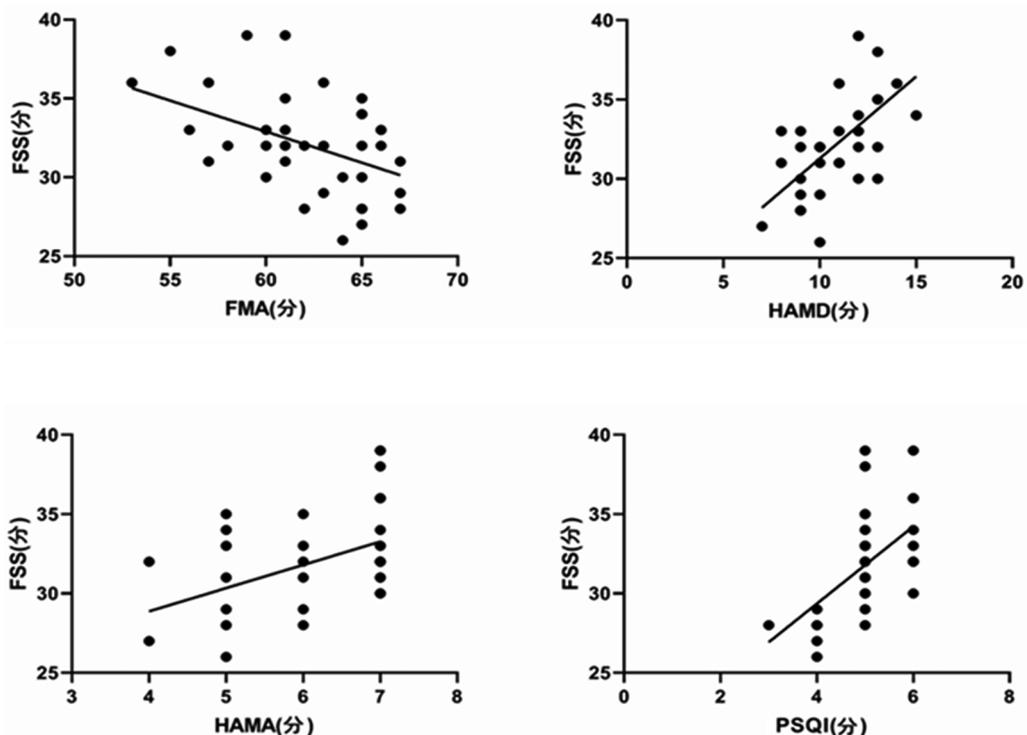


图 1 治疗组患者治疗 8 周后的各项评分相关性分析结果示意图

本研究联合应用 rTMS 和 CBT 治疗卒中后疲劳患者,结果显示治疗后患者的 FSS 评分较组内治疗前和对照组明显下降,表明该联合治疗能显著改善卒中后疲劳患者的疲劳程度;对照组经常规治疗后疲劳程度改善不明显,提示常规治疗卒中后疲劳效果不佳;治疗后治疗组的 HAMD、HAMA、PSQI 评分较组内治疗前及对照组明显下降,且下降幅度在治疗 8 周后更为明显,提示治疗过程中患者的焦虑抑郁情绪及睡眠均明显改善,且在后期改善更明显。本研究中,治疗组治疗后的 FMA 评分较组内治疗前和对照组均有明显升高,且升高幅度在治疗 4 周时最显著,提示治疗过程中患者的肢体运动功能改善明显,且在治疗初期改善显著。

本研究通过相关性分析显示,治疗 8 周后治疗组的 HAMD、HAMA、PSQI 与 FSS 评分均呈正相关,FMA 与 FSS 评分呈负相关,提示疲劳程度减轻可能与肢体运动功能、情绪状态、睡眠情况改善有关。其可能机制:①神经功能改善——高频刺激侧 M1 区,增强皮质脊髓束兴奋性,提高局部血流量及葡萄糖代谢水平,同时增强神经突触连接的可塑性和连接性,改变传递效能;低频刺激健侧 M1 区,降低其皮质脊髓束兴奋性,间接减弱其对侧皮质功能的抑制作用,利于两侧半球间的平衡协调,进而促进神经功能改善^[16-17];孙瑞等^[18]研究发现,rTMS 可能通过改善肢体运动功能改善疲劳症状;本研究早期神经功能改善明显,疲劳亦明显改善,可能是这种机制主导;②情绪睡眠改善——卒中后疲劳与抑郁焦虑情绪、应对不良、失控、行为症状有关,这些因素是治疗卒中后疲劳的潜在目标^[19];本研究通过低频刺激右侧 DLPFC 区改善患者的焦虑和抑郁情绪,CBT 通过对卒中后疲劳患者心理支持,深入了解卒中后疲劳病因及临床表现,消除患者负性情绪,建立科学认知,并通过行为训练,改善疲劳症状;本研究显示后期焦虑抑郁情绪及睡眠情况改善明显,提示这种机制。

综上所述,rTMS 联合 CBT 能有效减轻卒中后疲劳患者的疲劳程度,其机制可能与改善卒中后疲劳患者的肢体运动功能、焦虑抑郁情绪、睡眠质量有关;该治疗方案为卒中后疲劳的治疗提供了新思路,有望成为主导治疗方案。但本研究为小样本试验,且部分患者基础疾病多,可能对结果产生一定影响,需进一步多中心大样本研究证实。

参 考 文 献

- [1] Hinkle JL, Becker KJ, Kim JS, et al. Poststroke fatigue: emerging evidence and approaches to management: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association [J]. *Stroke*, 2017, 48 (7): e159-e170. DOI: 10.1161/STR.000000000000132.
- [2] Aarnes R, Stubberud J, Lerdal A. A literature review of factors associated with fatigue after stroke and a proposal for a framework for clinical utility [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2019, 24 (3): 1-28. DOI: 10.1080/09602011.2019.1589530.
- [3] Wu S, Mead G, Macleod M, et al. Model of understanding fatigue after stroke [J]. *Stroke*, 2015, 46 (3): 893-898. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006647.
- [4] Paciaroni M, Acciarresi M. Poststroke fatigue [J]. *Stroke*, 2019, 50 (7): 1927-1933. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.023552.

- [5] Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial [J]. *World Psychiatry*, 2015, 14 (1): 64-73. DOI: 10.1002/wps.20199.
- [6] 李达,许毅,安建雄.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. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.01.002.
- [7] Brasure M, Fuchs E, MacDonald R, et al. Psychological and behavioral interventions for managing insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165 (2): 113-124. DOI: 10.7326/M15-1782.
- [8] Van den Heuvel MWH, Bodden DHM, Moerbeek M, et al. Dismantling the relative effectiveness of core components of cognitive behavioural therapy in preventing depression in adolescents: protocol of a cluster randomized microtrial [J]. *BMC Psychiatry*, 2019, 27, 19 (1): 200. DOI: 10.1186/s12888-019-2168-6.
- [9] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29 (6): 379-380.
- [10] Cumming TB, Packer M, Kramer SF, et al. The prevalence of fatigue after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11 (9): 968-977. DOI: 10.1177/174749 3016669861.
- [11] 吴春薇,刘占东,张拥波,等.3 种疲劳量表对脑梗死患者疲劳状况的综合评价 [J]. *中国康复理论与实践*, 2009, 15 (5): 458-460. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2009.05.022.
- [12] 王玉龙.康复功能评定学 [M].北京:人民卫生出版社,2008:164-168.
- [13] 张作记.行为医学量表手册 [M].北京:中华医学电子音像出版社,2005:477-485.
- [14] 刘贤臣,唐茂芹,胡蕾,等.匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究 [J]. *中华精神科杂志*, 1996, 29 (2): 103-107. DOI: 10.1007/BF02951625.
- [15] Geraghty KJ, Bleasle C. Cognitive behavioural therapy in the treatment of chronic fatigue syndrome: a narrative review on efficacy and informed consent [J]. *J Health Psychol*, 2018, 23 (1): 127-138. DOI: 10.1177/1359105316667798.
- [16] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research [J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120 (12): 2008-2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [17] Kito S, Hasegawa T, Koga Y. Cerebral blood flow ratio of the dorso-lateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression [J]. *Brain Stimul*, 2012, 5 (4): 547-553. DOI: 10.1016/j.brs.2011.09.004.
- [18] 孙瑞,李洁,李祖虹,等.经颅磁刺激联合运动疗法对脑卒中后疲劳患者疲劳程度及炎症细胞因子的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41 (1): 23-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.01.005.
- [19] Nadarajah M, Goh HT. Post-stroke fatigue: a review on prevalence, correlates, measurement, and management [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2015, 22 (3): 208-220. DOI: 10.1179/1074935714Z.0000000015.

(修回日期:2020-05-20)

(本文编辑:汪玲)