

重复经颅磁刺激在脑卒中康复治疗中的研究进展

王奎¹, 邹礼梁¹, 陈健尔¹, 杜宇鹏², 钦博³

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑卒中; 功能障碍; 康复治疗

【中图分类号】 R49;R493;R496 【DOI】 10.3870/zgkf.2015.03.005

据国家卫生计生委 2015 年最新统计数据显示,我国脑卒中已成为致死率最高的疾病,每年新发脑卒中患者多达 250 万。脑卒中的致残率和复发率分别为 80% 和 41%^[1]。用于治疗脑卒中后患者的康复疗法较多,主要有强制性运动疗法、运动再学习疗法、运动想象疗法等,但疗效均不十分理想^[2]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)的作用机制主要有以下 3 点:①利用半球间抑制效应双向调节大脑的兴奋性来维持半球间兴奋性平衡以促进受损皮质自我修复和再生,从而改善机体功能。②可调整目标区域和相互作用脑区的血流量、神经元兴奋性^[3]。③能够增加脑卒中患者对葡萄糖的摄取进而提高脑代谢水平,可以促进脑卒中引起的缺血再灌注损伤后功能的恢复,从而改善神经功能^[4]。目前, rTMS 研究的刺激参数中,刺激频率仍然是最重要的参数,低频($\leq 1\text{Hz}$)对大脑皮层的兴奋产生抑制作用,而高频($> 1\text{Hz}$)则能增强刺激区物质代谢而增加皮层的兴奋性。本文将以刺激频率为主线,分述 rTMS 在脑卒中康复治疗领域的研究进展。

1 rTMS 对脑卒中后运动功能障碍的康复治疗作用

据调查,超过 60% 的脑卒中患者残留不同程度的运动功能障碍,严重地影响了患者的生活自理能力^[5]。不同频率的 rTMS 作用于运动皮层对脑卒中运动功能的恢复均有一定疗效^[6]。但最佳刺激部位的选择仍有待进一步研究。Kondo 等^[7]报道患侧半球 M1 区低频 rTMS 有助于运动功能的恢复,结合运动训练或密集的作业治疗效果更佳。Chieffo 等^[8]报道双侧 M1

区高频 rTMS 有助于脑卒中后偏瘫患者恢复期下肢运动功能的恢复。目前, Sasaki 等^[9]对比研究显示健侧高频 rTMS 优于患侧低频 rTMS 治疗早期中风患者上肢功能障碍的效果。Sasaki 等^[10]另一项对比研究显示双侧低频刺激组较患侧高频刺激组能更加有效地改善脑卒中后偏瘫患者手功能和握力。而 Kim 等^[11]分别给予脑卒中健侧和患侧 M1 区 10 次、20Hz 和 1Hz rTMS,治疗 1 个月后显示 2 种治疗模式无显著差异,无副作用,疗效相当。Le 等^[12]一项 Meta 分析显示高、低频 rTMS 都能有效地改善卒中患者患侧手的运动功能。因此,针对不同受损皮层区域脑卒中患者的运动功能障碍的最佳治疗模式仍有待进一步探究,另一方面,切实可行、安全有效的个体化治疗方案也有待开发运用。

2 rTMS 对卒中后失语症的康复治疗作用

我国每年急性脑卒中后失语的发病率高达 21%~38%,严重影响了患者的生活质量和功能恢复,因此对脑卒中后失语的康复治疗也倍受关注^[13]。rTMS 治疗脑卒中后失语症主要是通过磁脉冲作用于 Broca 区或 Wernicke 区以下调右侧半球过增的皮层活动给受损皮层造成的不利影响,进而促进语言功能网络的重建,这一作用机制可以有效地促进失语症的恢复^[14]。Cai 等^[15]最新一项 Meta 分析发现右侧额下回三角部低频 rTMS(90%静息运动阈值)对脑卒中后失语症患者的语言康复有积极的作用。程亦男等^[16]报道右侧半球 Broca 区低频 rTMS 对不同类型的失语症均具有较好疗效,能够有效改善患者图命名能力,提高准确率,缩短反应时间,同时对自发性言语和听理解能力也有一定的改善。Medina 等^[17]报道了低频 rTMS 能有效改善非流利型失语症患者的行为语言执行力,但不能提高语法的准确性。Tsai 等^[18]研究显示低频 rTMS 治疗失语症有明显疗效,患者能改善失语评分、物品命名的准确性和命名反应时间,并且对识别记忆测

基金项目:浙江省公益性技术应用研究项目(2012C33066);浙江省中医药科技计划项目(2012ZA123)

收稿日期:2015-02-27

作者单位:1. 浙江中医药大学,杭州 310053;2. 浙江中医药大学第三附属医院,杭州 310053;3. 绍兴市疾病预防控制中心,绍兴 312071

作者简介:王奎(1990-),男,硕士研究生,主要从事脊髓神经损伤中西医结合康复治疗研究。

通讯作者:陈健尔,Chenje@zcmu.edu.cn

试评分较低的患者效果更佳。另一方面,高频 rTMS 对不同类型脑卒中后失语症也具有一定疗效。Szaflarski 等^[19]报道高频 rTMS 对于多种言语功能障碍均具有积极疗效,包括言语的流利度,神经活动的正常化,双侧半球 fMRI 指数。Battista 等^[20]进行的一项右侧半球 Broca 区高、低频 rTMS(10Hz、1Hz)对比研究显示高频 rTMS 能够显著提高患者的物品命名能力。Khedr 等^[21]研究也显示了高频 rTMS 能够大幅度改善患者的语言评分和失语抑郁问卷得分情况。综上所述,不同频率的 rTMS 治疗模式对脑卒中后失语症的改善具有较好作用,而针对不同类型失语症的最佳治疗模式还有待进一步研究确认。

3 rTMS 对脑卒中后偏侧空间忽略症的作用

约 30% 的右侧大脑中动脉区中风患者会发生忽略症,其中 1/3 的患者表现为慢性忽略症,甚至在发病后持续 1 年^[22]。Koch 等^[23]报道患侧半球低频 rTMS 能够明显改善视觉忽略程度,降低患侧大脑半球过度活跃症状。而最新一项关于左顶叶皮层 1200 脉冲,1Hz、90%运动阈值的 rTMS 真、假刺激对照研究显示,该治疗模式能够明显改善脑卒中后患者忽略症的程度^[24]。Kim 等^[25]研究显示后顶叶皮层 10Hz 的 rTMS 与 1Hz 的 rTMS 相比能更加有效地改善急性中风后患者的忽略症状。Yong 等^[24]对比研究显示 10 次 rTMS 刺激模式(1Hz、1200 脉冲、90%运动阈值)能够显著改善脑卒中后偏侧空间忽略症患者的症状与单次刺激模式相比。目前,关于 rTMS 在脑卒中后忽略症的研究相对不足,尽管现有研究显示了 rTMS 的不错疗效,但样本量不足、忽略症自我恢复效应的干扰以及刺激丘脑后部真实疗效等问题亟待解决。

4 rTMS 对脑卒中后抑郁症的作用

脑卒中后抑郁是脑卒中常见的后遗症之一,其发病率为 30%~50%^[26]。rTMS 作为世界公认的治疗抑郁症的有效手段,已被广泛运用于治疗难治性、耐药性、中重型抑郁症。George 等^[27]建议在抑郁症发病 1 年以内,rTMS 可联合其他常规疗法或在常规疗法效果不佳的情况下使用。背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)是重要的神经组织区域,也是精神活动最主要的场所。因此,相关研究都选择这一区域作为刺激目标。另一方面,基于抑郁症患者双侧半球额叶皮层活动的不对称性,研究 rTMS 对抑郁症的效应分为三大模式:右侧 DLPFC 低频 rTMS 的抑制模式,左侧 DLPFC 高频 rTMS 的兴奋模式以及二者的联合作用模式。但是,目前何种治疗

模式更优仍存在争议。Berlim 等^[28]通过 Meta 分析受试者在接受左侧真、假高频 rTMS 对比治疗后发现左侧 DLPFC 高频 rTMS 对抑郁症的治疗效果确切,值得推广。而该团队的另一项 Meta 分析显示患者在接受右侧真、假低频 rTMS 治疗后,右侧 DLPFC 低频 rTMS 抗抑郁作用较好^[29]。而 Chen 等^[30]通过荟萃分析发现左侧 DLPFC 高频 rTMS 与右侧 DLPFC 低频 rTMS 真实效果相当。上述研究表明 rTMS 对于脑卒中后抑郁症有较好的康复治疗疗效,但是 rTMS 治疗脑卒中后抑郁症的最佳刺激选择和治疗模式仍未能达成共识,需进一步探究。

5 rTMS 对脑卒中后吞咽障碍的康复治疗作用

吞咽障碍是脑卒中后常见的并发症之一,流行病学调查显示约 34% 的急性期脑卒中患者可出现轻重不等的吞咽功能障碍^[31]。Park 等^[32]将 18 例单侧大脑半球缺血性脑卒中后吞咽功能障碍患者,随机分为真、假刺激组,试验组给予健侧舌咽运动皮层 5Hz、80%运动阈值的 rTMS 治疗,经过 2 周治疗后,真刺激组患者误吸率和咽部残留物明显减少,治疗效果明显优于假刺激组。Kim 等^[33]将 30 例单侧大脑损伤伴吞咽障碍 3 个月内的患者随机分为高频(5Hz)、低频(1Hz)和假刺激组,采取 rTMS 持续 10s(100%运动诱发电位阈值),每周 5d,每个刺激疗程共 20min 的治疗模式,经过 2 周治疗后显示低频 rTMS 能够更加显著地改善患者的吞咽功能。以上研究均证实不同频率 rTMS 对脑卒中半球损伤所致吞咽障碍均具有较好的康复治疗效果,且无副作用。但是治疗模式,特别是参数的选择和评价标准差异较大,因此,针对脑卒中后吞咽障碍的最佳治疗方案有待整合。

6 rTMS 对脑卒中后认知障碍的康复治疗作用

认知功能障碍的有效刺激区域主要位于左侧前额叶及其背外侧区或右侧前额叶及其背外侧区。相关研究已证实 rTMS 作用的安全有效频率为:左侧前额叶、左侧前额叶背外侧的刺激频率多在 10~20Hz,右侧前额叶、右侧前额叶背外侧多为 1Hz^[34]。Turriziani 等^[35]对比研究显示右前额叶背外侧皮质 1Hz、rTMS 刺激能显著改善非语言的记忆功能,但反应速度无明显改善,该研究同时也显示右前额叶背外侧皮质低频 rTMS 能调节大脑局部兴奋性,改善认知功能。Sato 等^[36]研究表明左前额叶背外侧 1 Hz 的 rTMS 能延长大脑诱发电位 P 300 潜伏期,提示 rTMS 可影响认知过程,且能改变大脑皮层神经元的兴奋性和抑制性。Guse 等^[37]报道左侧 DLPFC 区 10Hz~20Hz 的高频

rTMS能够显著改善患者的工作记忆力、认知灵活性和言语流畅性等认知方面的能力,其中10Hz对认知的改善效果最佳。因此,不同刺激模式下的rTMS对脑卒中后认知障碍均具有积极效应,但仍需大样本研究进一步检验证实。

7 展望

脑卒中及其所引起的一系列功能障碍给人类的健康带来了严重的危害,极大地影响了患者的生存和生活自理能力,临床上脑卒中复杂多变的致病因素和不同的功能障碍使得临床医生不断寻求更加有效、安全实用、适合不同患者的个体化康复治疗方案。rTMS技术的出现给脑卒中及其功能障碍的康复治疗提供了新的方向。rTMS技术应用于中枢神经系统疾病康复治疗以来,以其非侵入性、安全性、实用性的突出优势,引起了国内外康复医学界的重视并做了许多相关研究,证实了不同治疗模式下的高、低频rTMS对脑卒中及其各种功能障碍具有较好的康复治疗作用,有力地推动了rTMS在中枢神经系统疾病方面康复治疗的应用。另一方面,相关研究已证实rTMS能够显著增强单纯的药物或康复治疗效果,这有力地促进了rTMS技术在临床的推广运用^[38]。但是rTMS作为一种新兴的康复治疗手段,目前它的研究和运用存在不少的问题,主要有以下几点:①实验设计和研究方案需要进一步优化,如一些研究样本量较小,患者病症类型和功能障碍程度的差异化,治疗周期和评价手段各异等问题,有待整合,统一规范。②rTMS的参数选择较多,虽然刺激频率是最重要的治疗参数,但仍需对其他作用参数做出全面的分析和评价,使之有利于促进rMTS技术临床运用的完善和推广。③rTMS脑卒中康复治疗确切的作用机制目前尚不甚明了,亟待相关基础实验的深入研究,加以阐述。相信随着rTMS研究的深入和一系列问题的解决,在不久的将来,rTMS技术将在临床康复运用会越来越广泛和有效,给广大脑卒中患者带来福音。

【参考文献】

- [1] 郭铁成,黄晓琳,尤春景.《康复医学临床指南》[M].第3版.北京:科学出版社,2013,447-447.
- [2] Duncan PW, Zorowitz R, Bates B, et al. Management of Adult Stroke Rehabilitation Care: a clinical practice guideline[M]. Stroke, 2005,36(9): 100-143.
- [3] Khaleel SH, Bayoumy IM, El-Nabil LM, et al. Differential hemodynamic response to repetitive transcranial magnetic stimulation in acute stroke patients with cortical versus subcortical infarcts[J]. EurNeural, 2010,63(6):337-342.
- [4] Li CT, Wang SJ, Hirvonen J, et al. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism[J]. J Affect Disord, 2010, 127(1-3):219-229.
- [5] Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neuro rehabilitation after stroke [J]. Lancet Neurol, 2006,5(8):708-712.
- [6] Qu Le, Yun Qu, Yingxia Tao, et al. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Hand Function Recovery and Excitability of the Motor Cortex After Stroke [J]. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2014,93(5):422-430.
- [7] Kondo T, Kakuda W, Yamada N, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy on motor neuron excitability in post-stroke hemiparetic patients: a neurophysiological investigation using F-wave parameters [J]. Int J Neurosci, 2015, 125(1):25-31.
- [8] R. Chieffo, F. Giatsidis, E. Houdayer, et al. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with H-coil coupled with cycling in chronic lower limb dysfunction after stroke: A randomized, placebo-controlled, crossover study[J]. 2015,126(1):e24-e25.
- [9] 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.
- [10] Sasaki N, Kakuda W, Abo M. Bilateral high- and low-frequency rTMS in acute stroke patients with hemiparesis: A comparative study with unilateral high-frequency rTMS [J]. Brain Inj, 2014, 28(13-14):1682-1686.
- [11] Kim C, Choi HE, Jung H, et al. Comparison of the Effects of 1 Hz and 20 Hz rTMS on Motor Recovery in Subacute Stroke Patients[J]. Ann Rehabil Med, 2014,38(5):585-591.
- [12] Le Q, Qu Y, Tao Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: A metaanalysis [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2014,93(5):422-430.
- [13] Berthier ML. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. Drugs Aging, 2005,22(2): 163-182.
- [14] 汪洁,吴东宇.经颅磁刺激与语法研究和语言治疗[J].中国康复医学杂志,2008,23(8):760-763.
- [15] Cai LR, Guo FZ, Nan X, et al. Effect of Low-Frequency rTMS on Aphasia in Stroke Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J]. PLoS One, 2014,9(7): e102557- e102557.

- [16] 程亦男,汪洁,宋为群,等. 低频重复经颅磁刺激治疗卒中后失语症的临床应用进展[J]. 中国脑血管病杂志, 2012,9(11):604-607.
- [17] Medina J, Norise C, Faseyitan O, et al. Finding the right words: transcranial magnetic stimulation improves discourse productivity in non-fluent aphasia after stroke [J]. *Aphasiology*, 2012, 26(9):1153-1168.
- [18] Tsai PY, Wang CP, Ko JS, et al. The persistent and broadly modulating effect of inhibitory rTMS in nonfluent aphasic patients: a shamcontrolled, double-blind study [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(8):779-787.
- [19] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia[J]. *Med Sci Monit*, 2011, 17(3):CR132-139.
- [20] Chieffo RF, Ferrari P, Battista, et al. High frequency deep rTMS over the right homologous Broca's region improves naming in chronic post-stroke aphasia: a pilot study[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2014, 125(1):S145-145.
- [21] Khedr EM, Abo El-Fetoh N, Ali AM, et al. Dual Hemisphere Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Rehabilitation of Poststroke Aphasia: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(8): 740-750.
- [22] Karnath HO, Rennig J, Johannsen L, et al. The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect: a longitudinal study[J]. *Brain*, 2011, 134(Pt3):903-912.
- [23] Koch G, Oliveri M, Cheeran B, et al. Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left hemisphere of patients with neglect[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt12): 3147-3155.
- [24] Yong KK, Jae HJ, Sung HS. A comparison of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) by number of stimulation sessions on hemispatial neglect in chronic stroke patients[J]. *Experimental Brain Research*, 2015, 233(1):283-289.
- [25] Kim BR, Chun MH, Kim DY, et al. Effect of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visuospatial neglect in patients with acute stroke: a double-blind, sham-controlled trial[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(5):803-807.
- [26] 刘永珍,龙洁. 卒中后抑郁的流行病学研究现状[J]. 国外医学脑血管疾病分册, 2000, 8(6):340-342.
- [27] George MS, Post RM. Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression [J]. *Am J Psychiatry*, 2011, 168(4):356-364.
- [28] Berlim MT, Eynde F, Tovar-Perdomo S, et al. Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials[J]. *Psychol Med*, 2014, 44(2):225-239.
- [29] Berlim MT, Eynde F, Daskalakis ZJ. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(4):543-551.
- [30] Chen J, Zhou C, Wu B, et al. Left versus right repetitive transcranial magnetic stimulation in treating major depression: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Psychiatry Res*, 2013, 210(3):1260-1264.
- [31] 黄银兰. 缺血中风后吞咽障碍临床流行病学调查分析及针刺治疗的疗效评价研究[D]. 博士学位论文, 成都中医药大学. 2007.
- [32] Park JW, Oh JC, Lee JW, et al. The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(4):324-e250.
- [33] Kim L, Chun MH, Kim BR, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with brain injury and Dysphagia[J]. *Ann Rehabil Med*, 2011, 35(6): 765-771.
- [34] 宋桂芹, 王茂斌. 重复经颅磁刺激在认知功能障碍康复中的作用[J]. 中国康复, 2014, 29(1):57-60.
- [35] Turriziani P, Smimi D, Zappala G, et al. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild cognitive impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex[J]. *Front Hum Neurosci*, 2012, 10(6): 62-62.
- [36] Sato A, Torii T, Nakahara Y, et al. The impact of rTMS over the dorsolateral prefrontal cortex on cognitive processing[C]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, IEEE*, 2013.
- [37] Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review[J]. *Neural Transm*, 2010, 117(1):105-122.
- [38] 黄满丽, 许毅, 胡建波, 等. 重复经颅磁刺激联合抗抑郁药对抑郁症首次发病患者的早期疗效及认知功能的影响[J]. 浙江大学学报, 2011, 40(3):286-290.