

# 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性细胞因子的影响

孙瑞 李洁 李祖虹 周芳 马艳 李进华

武汉市第一医院康复医学科, 武汉 430030

通信作者: 李洁, Email: 758196682@qq.com

**【摘要】** **目的** 观察经颅磁刺激联合运动训练对脑卒中后疲劳 (PSF) 患者疲劳程度及白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-9、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$  及 C 反应蛋白 (CRP) 的影响。**方法** 采用随机数字表法将 90 例 PSF 患者分为观察组及对照组, 每组 45 例。2 组患者均给予常规运动训练, 观察组在此基础上辅以经颅磁刺激治疗。于治疗前、治疗 4 周、治疗 8 周时分别采用简式 Fugl-Meyer 运动功能量表 (FMA)、疲劳严重程度量表 (FSS) 对 2 组患者肢体运动功能及疲劳缓解情况进行评定, 同时于上述时间点检测 2 组患者血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、TNF- $\alpha$  及 CRP 含量, 并对患者肢体运动功能、疲劳改善程度与炎性细胞因子水平进行相关性分析。**结果** 治疗前 2 组患者 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平组间差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); 治疗 4 周及治疗 8 周后观察组患者 FMA 评分及疲劳改善程度均显著优于对照组水平 (均  $P < 0.05$ ); 并且治疗后观察组患者血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平均较对照组明显降低 (均  $P < 0.05$ )。通过 Pearson 相关性分析发现, 患者肢体 FMA 评分与血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平具有负相关性 ( $P < 0.05$ ), FSS 评分与血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平具有正相关性 ( $P < 0.05$ )。**结论** 经颅磁刺激联合运动疗法能明显改善 PSF 患者运动功能及疲劳程度, 其治疗机制可能与降低患者血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平有关。

**【关键词】** 经颅磁刺激; 脑卒中后疲劳; 细胞因子; 疲劳程度; 运动疗法

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.01.005

## Effect of transcranial magnetic stimulation combined with exercise therapy on fatigue and inflammatory cytokines in patients with post-stroke fatigue

Sun Rui, Li Jie, Li Zuhong, Zhou Fang, Ma Yan, Li Jinhua

Department of Rehabilitation Medicine, Wuhan No.1 Hospital, Wuhan 430000, China

Corresponding author: Li Jie, Email: 758196682@qq.com

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of transcranial magnetic stimulation combined with exercise training on fatigue and interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-9, interleukin-10, tumor necrosis factor- $\alpha$  and C-reactive protein (CRP) in patients with post-stroke fatigue (PSF). **Methods** A total of 90 patients with post-stroke fatigue were recruited and randomly divided into an observation group and a control group. Both groups were given routine exercise training, and the observation group was treated with transcranial magnetic stimulation in addition. Simplified Fugl-Meyer Motor Function Scale (FMA) and Fatigue Severity Scale (FSS) were used to assess the motor function of the limbs and fatigue of the two groups before treatment, 4 and 8 weeks after treatment. At the same time, the levels of IL-1 $\beta$ , IL-9, IL-10, TNF- $\alpha$  and CRP in the serum of the two groups were measured at the above time points. The correlation among the motor function, fatigue and cytokine levels was analyzed. **Results** There was no significant difference in the levels of IL-1 $\beta$ , IL-9, IL-10, TNF- $\alpha$  and CRP between the two groups before treatment (all  $P > 0.05$ ); FMA score and fatigue improvement in the observation group were significantly better than those in the control group after treatment for 4 and 8 weeks (all  $P < 0.05$ ); and serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-9, IL-10, TNF- $\alpha$  and CRP in the observation group were significantly lower than those in the control group after treatment (all  $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that FMA scores of limbs were negatively correlated with serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-9, IL-10, TNF- $\alpha$  and CRP ( $P < 0.05$ ), and FSS scores were positively correlated with serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-9, IL-10, TNF- $\alpha$  and CRP ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Transcranial magnetic stimulation combined with exercise therapy can significantly improve the motor function and ameliorate fatigue of PSF patients. The therapeutic mechanism may be related to the reduction of serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-9, IL-10, TNF- $\alpha$  and CRP.

**【Key words】** Transcranial magnetic stimulation; Post-stroke fatigue; Cytokine; Fatigue; Exercise

therapy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.01.005

卒中后疲劳(post stroke fatigue, PSF)是脑血管意外患者常见并发症之一,对患者预后及生活质量均具有不利影响,长期无法控制的疲劳感会给患者心理、生理带来诸多负面作用。目前多项研究表明,PSF 与患者血清中白介素-1 $\beta$ (interleukin 1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-9、IL-10、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factors- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )及 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)等细胞因子水平升高有关<sup>[1-2]</sup>。目前临床针对 PSF 无特效治疗方法,运动疗法是常用干预手段之一。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无创电生理技术,能通过刺激大脑皮质改变皮质神经细胞膜电位,引起神经元兴奋,影响脑内代谢及神经电活动,对改善抑郁情绪、促进受损神经功能恢复具有一定疗效,目前已成为治疗神经精神类疾病的重要手段<sup>[3]</sup>。基于此,本研究联合采用 rTMS 及运动疗法治疗 PSF 患者,并初步探讨患者体内炎性细胞因子水平与其肢体功能、疲劳程度间的相关性。

## 对象与方法

### 一、对象与分组

患者入选标准包括:①均符合中华医学会第 4 次全国脑血管病学术会议制订的脑梗死或脑出血诊断标准<sup>[4]</sup>,并经颅脑 CT 或 MRI 检查证实;②患者生命体征稳定,神志清楚,无严重认知障碍,伴有一侧肢体运动功能障碍,病程 $\leq 6$ 个月;③无严重心、肺、肝、肾等重要系统疾病或患有影响运动功能的其它神经、肌肉、骨骼系统疾病等;④患者及家属均能积极配合运动训练及 rTMS 治疗;⑤均符合 PSF 诊断标准<sup>[5]</sup>,如患者在过去 1 个月内至少有持续 2 周时间自觉每天或几乎每天明显疲劳(疲劳定义为精疲力竭或以疲劳为主要主观感受,患者精力减少或需要增加休息时间,其疲劳程度与体力活动水平不相称)。患者排除标准包括:有颅内占位、体内有金属植入、癫痫发作、感染、代谢性疾病、精神疾病、遗传性认知功能障碍、心肺功能不全或不适宜 rTMS 治疗等情况;长期服用抗精神病药物、吸毒、酗酒等。

选取 2017 年 3 月至 2018 年 3 月期间在武汉市第一医院康复医学科治疗且符合上述标准的 PSF 患者 96 例,采用随机数字表法将其分为观察组及对照组,每组 45 例。2 组患者性别、年龄、病程、卒中类型及卒中侧别等一般资料情况(详见表 1)经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	平均病程 (月, $\bar{x}\pm s$ )
		男	女		
观察组	45	23	22	51.5 $\pm$ 12.4	2.9 $\pm$ 1.5
对照组	45	21	24	50.7 $\pm$ 13.1	3.1 $\pm$ 2.0

  

组别	例数	卒中类型(例)		卒中侧别(例)	
		脑出血	脑梗死	左侧	右侧
观察组	45	20	25	20	25
对照组	45	24	21	23	22

### 二、治疗方法

2 组患者均给予常规运动干预,由治疗师根据患者实际情况制订适宜的训练内容,每天上午、下午各进行 1 次运动训练,每次训练持续 1 h,每周训练 5 d,连续训练 8 周。具体训练项目包括:①患者取坐位,双腿伸直,在治疗师帮助下患者缓慢后倾骨盆,维持 10 s;②患者取仰卧位,将足放于床上,微屈髋、屈膝进行桥式运动训练;③患者取俯卧位进行双肘与双膝四点支撑训练,将躯干抬离床面 10 s,然后逐渐放松让躯干回落床面;④腰部抗阻训练,如仰卧起坐、腰部系沙袋转体与屈伸训练等;⑤腰部悬吊训练,主要包括仰卧单腿悬挂并维持、仰卧单腿悬挂、俯卧双腿悬挂并维持、俯卧单腿悬挂训练等;⑥翻身训练,指导患者遵循起于健侧卧位、躺于健侧位原则进行翻身练习;⑦平衡训练,指导患者循序渐进开展静态坐位平衡、动态双足站立及单足站立平衡训练;⑧坐位及站立训练,指导患者从坐位站立、然后坐下,反复训练,在患者情况允许时适当提高椅子高度;指导患者进行双足站立、健侧单足站立、患侧单足站立、转身站立、靠墙站立等训练<sup>[6]</sup>。根据患者情况逐步提高训练难度,治疗过程中密切监测患者心率、血压变化等情况。

观察组患者在常规运动干预基础上辅以 rTMS 治疗,选用武汉依瑞德产 Magstim Rapid 2 型经颅磁刺激系统,最大磁场强度为 3 T,磁刺激频率为 0~100 Hz,磁刺激线圈采用 YRD 系列惰性液态冷却“8”字形线圈,线圈直径 7 cm,采用 YRD-EE 型诱发电位检测仪,将体表记录镍银电极(直径 9.5 mm)置于患侧拇短展肌(abductor pollicis brevis muscle, APB)部位,主电极置于患侧拇指近指关节,辅电极置于患者鱼际处,参考电极置于患侧腕部。本研究首先运用脑电图 10-20 系统电极放置法定位,找出患侧大脑初级运动皮质区(M1 区),然后检测出可引发患侧 APB 最大运动诱发电位(motor evoked potential,

MEP)的位点作为刺激热点<sup>[7]</sup>。所有患者均测量静息运动阈值(rest motor threshold, RMT),检测时患者保持舒适靠坐位,嘱患者尽量放松肌肉并给予较大强度单次刺激,待记录到波形、潜伏期基本稳定的 MEP 后逐步降低刺激强度,直至 10 次刺激中至少有 5 次能诱发拇短展肌 MEP 波幅 $>50 \mu\text{V}$ 的最小刺激强度即为该患者 RMT<sup>[8]</sup>。

进行 rTMS 治疗时患者取坐位,将“8”字形线圈与患者头皮相切,刺激线圈中间部位紧贴头皮,手柄与正中中线呈 45°,磁刺激部位为患者双侧脑半球 M1 区及双侧大脑前额叶背外侧皮质区(dorsilateral prefrontal cortex, DLPFC),患侧脑半球 DLPFC 及 M1 区磁刺激频率均为 15 Hz,磁刺激强度:DLPFC 区为 80%RMT; M1 区为 100%RMT。健侧脑半球 DLPFC 及 M1 区磁刺激频率均为 1 Hz,磁刺激强度:DLPFC 区为 90%RMT; M1 区为 110%RMT,每刺激 5 s 则间歇 10 s,共治疗 10 min。上述 rTMS 治疗每周治疗 5 d,每天治疗 1 次,共治疗 8 周。治疗期间每天询问、观察患者有无不适反应或异常体征。

### 三、疗效评价标准

于治疗前、治疗 4 周、8 周时由同一位医师对 2 组患者进行疗效评定,患者肢体运动功能评定采用简式 Fugl-Meyer 评分(Fugl-Meyer assessment, FMA),该量表评定内容包括上、下肢腱反射、肩、肘、腕、手指及髌、膝、踝关节协同运动、分离运动等方面,上肢最高分为 66 分,下肢最高分为 34 分,分值越高表示患者肢体运动功能越好<sup>[9]</sup>;患者疲劳程度评定采用疲劳严重度量表(fatigue severity scale, FSS),FSS 共包含 9 个项目,每个项目分值 1-7 分,1 分表示不同意,7 分表示非常同意,总分为 9 项得分总和除以 9,得分越高表示疲劳程度越严重<sup>[10]</sup>。该量表是评估 PSF 最常用量表,其临床操作简便,覆盖身体疲劳与精神疲劳两方面,在评价 PSF 患者方面具有较好的信、效度。

本研究同时于上述时间点清晨抽取患者空腹肘静脉血 10 ml,以 3000 r/min 离心 10 min,分离血清并分装于 EP 管内,每个 EP 管分装血清样本约 500  $\mu\text{l}$ ,置

于 -70 °C 冰箱内保存待测。采用酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测各组患者血清样本中 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平,所用试剂盒均购自美国 Rapidbio 公司,操作方法均严格按照试剂盒说明书进行。

### 四、统计学分析

本研究所得计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用中文版 SPSS 19.0 版统计学软件包进行数据分析,计量数据组间比较采用 *t* 检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  分析, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义;采用 Pearson 检验对 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、CRP 水平与 FMA、FSS 评分进行相关性分析, $P < 0.05$  表示具有显著相关性。

## 结 果

### 一、治疗前、后 2 组患者血清细胞因子比较

治疗前 2 组患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平组间差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );治疗后发现 2 组患者上述指标水平均较治疗前明显下降(均  $P < 0.05$ ),并且上述指标均以观察组患者的降低幅度较显著,与对照组间差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。具体数据见表 2。

### 二、治疗前、后 2 组患者肢体运动功能及疲劳程度比较

治疗前 2 组患者上肢、下肢 FMA 评分及疲劳程度评分组间差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );治疗后 2 组患者上肢、下肢 FMA 评分及疲劳程度评分均较治疗前明显改善(均  $P < 0.05$ ),并且上述指标均以观察组患者的改善幅度较显著,与对照组间差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),具体数据见表 3。

### 三、入选患者肢体运动功能、疲劳程度与细胞因子间的相关性分析

通过 Pearson 相关性分析发现,入选患者肢体 FMA 评分与其血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平具有负相关性( $P < 0.05$ );FSS 评分与 PSF 患者血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平具有正相关性( $P < 0.05$ ),具体数据见表 4。

表 2 治疗前、后 2 组患者血清细胞因子变化分析( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-1 $\beta$ ( $\mu\text{g/ml}$ )			IL-9( $\mu\text{g/ml}$ )			IL-10( $\mu\text{g/ml}$ )		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	45	4.26 $\pm$ 0.84	3.91 $\pm$ 0.84 <sup>a</sup>	3.25 $\pm$ 0.71 <sup>a</sup>	3.71 $\pm$ 0.72	3.42 $\pm$ 0.48 <sup>a</sup>	3.09 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	3.02 $\pm$ 0.13	2.78 $\pm$ 0.41 <sup>a</sup>	2.54 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>
观察组	45	4.31 $\pm$ 0.73	3.47 $\pm$ 0.74 <sup>ab</sup>	2.97 $\pm$ 0.70 <sup>ab</sup>	3.69 $\pm$ 0.14	3.01 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	2.73 $\pm$ 0.09 <sup>ab</sup>	2.95 $\pm$ 0.21	2.41 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>	2.01 $\pm$ 0.03 <sup>ab</sup>
组别	例数	TNF- $\alpha$ ( $\text{pg/ml}$ )			CRP( $\text{ug/ml}$ )					
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周			
对照组	45	32.12 $\pm$ 5.33	28.07 $\pm$ 4.33 <sup>a</sup>	25.07 $\pm$ 2.51 <sup>a</sup>	3.12 $\pm$ 0.19	2.77 $\pm$ 0.04 <sup>a</sup>	2.54 $\pm$ 0.06 <sup>a</sup>			
观察组	45	33.09 $\pm$ 4.76	26.12 $\pm$ 2.57 <sup>a</sup>	22.06 $\pm$ 4.27 <sup>ab</sup>	2.97 $\pm$ 0.34	2.52 $\pm$ 0.09 <sup>ab</sup>	2.37 $\pm$ 0.18 <sup>ab</sup>			

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ,与对照组相同时间点比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 3 治疗前、后 2 组患者肢体运动功能及疲劳程度比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	上肢 FMA 评分			下肢 FMA 评分			FSS 评分		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
对照组	45	25.2±1.9	27.5±1.3 <sup>a</sup>	31.7±2.8 <sup>a</sup>	16.2±4.5	20.5±3.7 <sup>a</sup>	22.8±2.4 <sup>a</sup>	5.29±0.63	5.01±0.71 <sup>a</sup>	4.5±0.21 <sup>a</sup>
观察组	45	24.7±2.3	28.6±2.8 <sup>ab</sup>	34.9±3.8 <sup>ab</sup>	17.5±3.1	23.6±2.3 <sup>ab</sup>	27.9±3.0 <sup>ab</sup>	5.37±0.48	4.06±0.85 <sup>ab</sup>	3.5±0.18 <sup>ab</sup>

注:与组内治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与对照组相同时间点比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 4 入选患者血清细胞因子水平与肢体 FMA 评分及 FSS 评分的相关性分析(相关系数  $r$ )

相关性分析指标	FMA 评分		FSS 评分	
	治疗 4 周	治疗 8 周	治疗 4 周	治疗 8 周
IL-1 $\beta$	$r = -0.26 (P < 0.05)$	$r = -0.37 (P < 0.05)$	$r = 0.18 (P < 0.05)$	$r = 0.32 (P < 0.01)$
IL-9	$r = -0.31 (P < 0.05)$	$r = -0.43 (P < 0.01)$	$r = 0.21 (P < 0.01)$	$r = 0.43 (P < 0.05)$
IL-10	$r = -0.29 (P < 0.01)$	$r = -0.34 (P < 0.05)$	$r = 0.37 (P < 0.05)$	$r = 0.42 (P < 0.01)$
CRP	$r = -0.32 (P < 0.01)$	$r = -0.44 (P < 0.01)$	$r = 0.29 (P < 0.05)$	$r = 0.47 (P < 0.01)$
TNF- $\alpha$	$r = -0.42 (P < 0.01)$	$r = -0.44 (P < 0.01)$	$r = 0.32 (P < 0.05)$	$r = 0.40 (P < 0.01)$

## 讨 论

PSF 是脑卒中后常见并发症, Appelros 等<sup>[11]</sup> 研究表明, PSF 通常在卒中后亚急性期出现, 大约 78% 卒中幸存者伴有不同程度疲劳症状, 且疲劳症状一旦出现会伴随患者很长时间。目前临床针对 PSF 患者尚无系统、规范、特效治疗方法。Tseng 等<sup>[12]</sup> 报道, 脑卒中患者在有氧运动时其摄氧峰值增高, 运动性疲劳程度减轻; 国内相关研究指出, 卒中患者心理状态、下肢运动功能与 PSF 改善程度密切相关<sup>[13]</sup>, 提示运动疗法对 PSF 具有一定治疗作用。梁汉周等<sup>[14]</sup> 研究表明, 运动训练对 PSF 具有改善作用, 能增强患者肢体运动功能, 缓解疲劳程度。本研究对照组患者经运动训练 4 周、8 周后, 其肢体运动功能及 FSS 评分均较治疗前明显改善, 进一步证明运动训练对 PSF 患者具有治疗作用。

rTMS 是在经颅磁刺激基础上发展而来的新型神经电生理技术, 通过利用时变磁场作用大脑皮质, 使其产生感应电流并影响神经细胞电活动, 调控大脑皮质局部功能, 进而改善患者症状; 通过调节磁刺激频率、强度、刺激间歇及持续时间等参数, 能双向调节机体中枢神经系统兴奋性, 实现皮质功能区域性重建, 对外周及中枢神经系统损伤疾病具有治疗作用<sup>[15]</sup>。本研究联合采用 rTMS 及运动训练治疗 PSF 患者, 发现治疗后患者肢体 FMA 评分及 FSS 评分均较入选时及对照组明显改善(均  $P < 0.05$ ), 提示上述联合疗法治疗 PSF 患者具有协同作用, 能进一步缓解患者疲劳程度, 增强其运动功能, 其治疗机制包括: 脑卒中患者两大脑半球间平衡及协调机制被破坏, 故针对患侧大脑半球 DLPFC 及 M1 区给予高频磁刺激, 能增强皮质脊髓束兴奋性, 提高大脑局部代谢水平, 调整刺激区域及相互作用脑区脑血流量及葡萄糖代谢; 对

健侧大脑半球 DLPFC 及 M1 区给予低频磁刺激, 能降低其皮质脊髓束兴奋性, 间接减弱其对病变侧皮质功能的抑制作用, 促进两侧脑半球间抑制功能重新达到新的平衡; 另外还有研究指出, 高频 rTMS 刺激对局部神经递质及其传递、不同脑区内多种受体及调节神经元兴奋性的基因表达也具有影响作用; 同时持续性高频 rTMS 刺激能增强靶神经元细胞突触可塑性及连接性, 产生长时程增强效应, 改变突触传递效能, 促进患者受损神经功能改善<sup>[16-17]</sup>。

当前有研究指出, IL-1 $\beta$  是参与机体炎性反应的多态性细胞因子, 并参与氧化应激反应、抑制星形胶质细胞摄取谷氨酸, 从而诱发一系列病理反应<sup>[18]</sup>。IL-1、TNF- $\alpha$  和 IL-6 是下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)活性的强烈刺激物, 能通过增强促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)抗体水平使血液中皮质醇浓度升高进而促进疲劳产生<sup>[19]</sup>。李欣等<sup>[20]</sup> 研究后指出, PSF 可能与缺血性脑卒中患者 IL-6、TNF- $\alpha$  水平升高有关, 且 PSF 会对患者长期预后产生不利影响。李辉萍等<sup>[21]</sup> 研究表明, rTMS 可能通过减轻急性脑梗死后 IL-6 和 TNF- $\alpha$  介导的炎性反应, 进而促进神经功能改善。同时也有研究表明加味补阳还五汤结合运动训练治疗 PSF 患者具有一定疗效, 患者经治疗后其疲劳症状及日常活动能力均明显改善, 同时还能降低血清中炎症因子 TNF- $\alpha$  及 IL-6 水平<sup>[22]</sup>。本研究也得到类似结果, 如观察组患者治疗后其血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-9、IL-10 及 CRP 水平均较入选时及对照组明显降低, 提示 rTMS 联合运动训练可减轻脑卒中患者全身炎性反应, 这可能也是该联合疗法改善 PSF 患者疲劳程度及肢体运动功能的重要机制之一。为探讨 PSF 患者疲劳程度、肢体运动功能与血清中炎症细胞因子水平间的关系, 本研究通过 Pearson 相关性分析发现, 入选 PSF 患者

在治疗 4 周及 8 周时其肢体 FMA 评分与血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平呈负相关 ( $P < 0.05$ ) ; FSS 评分与血清中 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及 CRP 水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ) , 进一步证明 PSF 患者体内炎症因子水平与疲劳症状及肢体运动功能间具有密切联系。

综上所述,本研究结果表明,rTMS 联合运动训练能进一步提高 PSF 患者肢体运动功能,降低患者体内炎症因子水平,缓解患者疲劳程度,并且治疗过程中无明显副作用;后期本研究将扩大样本量,增加脑皮质动作电位、诱发电位等作为观察指标,以更客观、全面进行疗效评价。

### 参 考 文 献

- [1] 李欣,张彦红,聂拴锁,等.脑卒中后疲劳与缺血性脑卒中患者血清白介素 1 $\beta$ 、C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平及预后的相关性研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(8):15-19. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2017.08.004.
- [2] 陈仰昆,肖卫民,袁伟杰,等.缺血性脑卒中患者疲劳症状的影响因素分析[J].中华物理医学与康复杂志,2013,35(8):640-642. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.08.013.
- [3] 唐明姣,杨少华.重复经颅磁刺激治疗脑卒中后运动障碍的研究进展[J].广西医药,2018,40(4):439-441. DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2018.04.22.
- [4] 中华医学会第四届全国脑血管病学术会议.各类脑血管病诊断要点[J].中华神经内科学杂志,1996,29(6):379.
- [5] De Groot MH,Phillips SJ,Eskes GA.Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions; implications for stroke rehabilitation[J].Arch Phys Med Rehabil,2003,84(11):1714-1720.
- [6] 彭静,王小伟,孙冬梅,等.核心稳定性训练的研究进展[J].中国康复理论与实践,2014,20(7):629-633. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2014.07.006.
- [7] Goh HT,Chan HY,Abdul-Latif I. Aftereffects of 2 noninvasive brain stimulation techniques on corticospinal excitability in persons with chronic stroke;a pilot study[J].J Neurol Phys Ther,2015,39(1):15-22. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000064.
- [8] Gomes-Osman J,field-Fote EC.Improvements in hand function in adults with chronic tetraplegia following a multi-day 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation intervention combined with repetitive task practice[J].J Neurol Phys Ther,2015,39(1):23-30. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000062.
- [9] 王玉龙.康复功能评定学[M].北京:人民卫生出版社,2008:164-168.
- [10] 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.
- [11] Appelros P.Prevalence and predictors of pain and fatigue after stroke: a population-based study[J].Int J Rehabil Res,2006,29(4):329-333.
- [12] Tseng BY,Billinger SA,Gajewski BJ,et al.Exertion fatigue and chronic fatigue are two distinct constructs in people post-stroke[J].Stroke,2010,41(12):2908-2912.
- [13] 梁雅慧,公维军,苏莹,等.卒中后疲劳相关影响因素研究[J].人民军医,2015,58(9):1075-1076,1080.
- [14] 梁汉周,梁雁,李普华,等.康复运动训练对急性脑卒中后疲劳患者日常活动能力的影响[J].实用临床医学,2015,16(5):6-8.
- [15] 王韵喃,杨轩,万赛英.低频重复经颅磁刺激改善脑卒中抑郁患者生活能力和认知功能观察[J].现代中西医结合杂志,2014,23(21):2311-2313.
- [16] Kito S,Hasegawa T,Koga Y.Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral 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.
- [17] 王菲,耿鑫,陶华英,等.重复经颅磁刺激对血管性痴呆大鼠认知功能影响的机制[J].中华物理医学与康复杂志,2010,32(10):730-734. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.10.003.
- [18] Dantzer R,O'Connor JC,Freund GG,et al. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain[J].Nat Rev Neurosci,2008,9(1):46-56.
- [19] Wu S,Duncan F,Anderson NH,et al.Exploratory Cohort study of associations between serum C-reactive protein and fatigue after stroke[J].PLoS One,2015,10(11):e0143784. DOI: 10.1371/journal.pone.0143784.
- [20] 李欣,张彦红,聂拴锁,等.脑卒中后疲劳与缺血性脑卒中患者血清白介素 1 $\beta$ 、C 反应蛋白、同型半胱氨酸水平及预后的相关性研究[J].实用心脑血管病杂志,2017,25(8):15-19.
- [21] 李辉萍,徐伟,宋治,等.重复经颅磁刺激对急性脑梗死患者血清白介素-6 水平及神经功能康复的影响[J].中国全科医学,2010,13(11):3709-3711.
- [22] 宋新剑.加味补阳还五汤配合现代康复对中风后疲劳病人血清炎症因子的影响[D].广州:广州中医药大学,2011.

(修回日期:2018-09-07)

(本文编辑:易浩)