

· 综述 ·

重复经颅磁刺激治疗痉挛型脑瘫儿童运动功能障碍的研究进展

张新恒¹ 王德强¹ 毕锋莉¹ 陈雪¹ 任爽爽¹ 徐文青¹ 詹焱²¹滨州医学院附属医院, 滨州 256600; ²滨州医学院烟台附属医院, 烟台 264100

通信作者: 詹焱, Email: zhanyan2004@sina.com

【摘要】 重复经颅磁刺激(rTMS)是临床上常用的中枢干预技术,具有无创、非侵入性、安全性高、耐受性好、不良反应小等优势。近年来逐渐被应用于大脑生理学的研究中,尤其是痉挛型脑瘫患儿运动功能的研究。本文就 rTMS 治疗痉挛型脑瘫儿童运动功能障碍的研究现状作一综述,旨在为临床工作提供参考。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 痉挛型脑瘫; 运动功能障碍

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.03.021

脑性瘫痪是一组持续存在的中枢性运动障碍、姿势发育障碍和活动受限综合征,多与发育中的胎儿、婴幼儿大脑受到先天或后天因素影响,造成的非进行性脑功能损伤有关;脑性瘫痪常伴有感觉、知觉、认知、交流和行为等障碍,可伴有癫痫、继发性肌肉痉挛、骨骼畸形等问题^[1-2]。全球发病率为 2.0‰~3.5‰^[3]。中国十二省市小儿脑瘫调查报告指出 1~6 岁儿童脑瘫发病率为 2.48‰,其中最常见脑瘫类型是痉挛型脑瘫(spastic cerebral palsy, SCP),占脑瘫患儿的 58.86%^[4]。痉挛型脑瘫儿童由于强直伸展反射、反射过度兴奋和肌肉异常僵硬,不能正常地站立、起坐和行走,是导致儿童严重运动残疾的主要原因^[5]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)通常分为超低频 rTMS(<0.2 Hz)^[6]、低频 rTMS(<1 Hz)^[7]、高频 rTMS(>5 Hz)^[8-9]。高频 rTMS 联合物理因子康复是一种新的治疗方法,其有助于改善脑瘫儿童的肌肉痉挛,提高疗效、缩短疗程。

痉挛性脑瘫运动功能障碍的发病机制

一、粗大运动功能障碍的发病机制

缺血缺氧、再灌注损伤及炎症等因素在脑室周围软化的发病机制中起重要作用,其易造成脑室周围白质细胞、轴突凝固性坏死,与脑瘫的神经功能缺损症状有关,表现为痉挛性肌张力增高,多累及腿部、手臂。脑室周围白质软化损害皮质脊髓束,造成运动功能信号传导失调,而皮质脊髓束是最重要的下行运动传导通路,控制着人类 70% 的运动功能^[10-11]。Azizi 等^[12]认为皮质脊髓束的损伤容易导致运动功能障碍和行走功能障碍。有学者认为,运动功能障碍也可能与感觉纤维传导通路损伤有关^[13]。也有证据表明皮质损伤可能造成运动功能障碍^[14]。Vry 等^[9]证实脑室周围软化引起痉挛性双瘫的病因应考虑大脑皮质功能障碍的影响。总之,痉挛型脑瘫的运动功能障碍主要与皮质脊髓束有关,也可能与大脑的皮质和感觉纤维传导通路等有关。

二、手部精细运动功能障碍的发病机制

Staudt 等^[15]认为轻度脑白质损伤患者伴有轻度的运动功能障碍,广泛的白质损伤则会导致严重的运动功能受损。痉挛型脑瘫患儿从皮质到手的运动功能通路与正常儿童的投射模式不同,痉挛型偏瘫患儿手运动功能的投射存在着对侧投射、

同侧投射^[16-18]。

rTMS 治疗痉挛型脑瘫运动功能障碍的原理

rTMS 在不同刺激参数(脉冲数、频率、强度、时间间隔、持续时间、刺激部位及方向等)下,可产生不同的皮质兴奋性及不同的活动模式。高频 rTMS 可增强皮质兴奋性,低频 rTMS 可抑制皮质兴奋性,通过调节两侧半球之间的皮质兴奋性,使其趋于平衡^[19]。rTMS 刺激是一种即时刺激,其可在刺激时即产生短时的生物效应改变,这种短时效应很可能是由脉冲传递的频率反复诱导神经元去极化,改变了神经元间信号传导的正常生理节律,从而产生的生物学效应^[20]。大脑在刺激后 30~60 min 内仍然存在的这种效应,被称为刺激后效应,但刺激后效应比短时效应弱^[21]。rTMS 也存在长效刺激效应,有研究发现在 24 h 内再次接受低强度的 rTMS 刺激后,大脑会产生长期局部功能的改变,为其治疗提供了理论基础^[22]。

rTMS 在痉挛型脑瘫运动功能障碍中的应用

痉挛型脑性瘫痪运动障碍的临床特征表现为上运动神经元综合征,主要表现在两个方面:一方面是缺乏皮质抑制导致的直接症状,即肌肉痉挛、异常运动模式、反射亢进和异常姿势等;另一方面是感觉-运动神经通路损害引起的间接症状,涉及到动作协调性弱、平衡能力不足和步行能力异常等症状^[23]。

一、rTMS 改善痉挛型脑瘫直接症状的研究

1. 肌肉痉挛: rTMS 刺激患侧前额叶和运动皮质区域,引起皮质下回路的跨突触激活,产生运动和肌肉痉挛活动减少,高频 rTMS 联合物理治疗更有助于改善脑瘫儿童的肌肉痉挛。Rajak 等^[24]通过增加 rTMS 治疗疗程来改善痉挛型脑瘫患儿的运动功能和肌肉痉挛,选取 30 例痉挛型脑瘫患儿,以恒定的 10 Hz 高频率和 2500 个脉冲数的 rTMS 联合物理治疗,采用改良 Ashworth 量表作为评价肌肉痉挛程度的指标,结果发现随着 rTMS 治疗疗程的增加,患儿的运动障碍明显改善,活动能力更好,肌肉痉挛有所缓解。Gupta 等^[25]探讨 rTMS 联合物理治疗和作业治疗对脑瘫患者肌肉痉挛的影响,选取 20 名痉挛型脑瘫患者,采用改良 Ashworth 量表作为评价指标,结果表明 10 Hz 的高频 rTMS 联合物理治疗和作业治疗对脑瘫患者肌肉痉挛的疗效优于仅接受常规治疗的患者,证实了 10 Hz 高频 rTMS 联合

物理治疗更有助于改善脑瘫儿童的肌肉痉挛,比单纯的物理治疗或作业治疗有更好的临床疗效^[26]。

2. 肢体粗大运动功能: rTMS 可通过调控两侧大脑半球的皮质兴奋性,减少大脑半球间的竞争性抑制,从而达到改善痉挛型脑瘫患儿运动障碍的作用。Gupta 等^[27]采用不同脉冲数的 rTMS 治疗 30 例痉挛型脑瘫患者,治疗 20 d 后采用粗大运动能量表进行评估,结果发现患者的粗大运动状况较前改善。李海峰等^[28]选取 30 例痉挛型患儿,观察 rTMS 对肢体运动功能的影响,采用 Peabody 粗大运动发育量表评价粗大运动功能,给予实验组患侧半球低频 rTMS 刺激并联合常规运动训练,治疗 4 周后,实验组患儿粗大运动功能评分较前明显改善,提示常规康复训练辅以 rTMS 治疗可显著改善痉挛偏瘫型脑瘫患儿患侧上肢的运动功能及粗大运动功能。

3. 手部精细运动功能: 精细运动指个体凭借手以及手指等部位的小肌肉或小肌肉群的运动,通过感觉-运动神经传导通路的协调,完成感觉、注意等多重心理活动参与下的特定动作的能力。有研究选取 45 名痉挛型脑瘫儿童,采用上肢技能测试质量评分评价患儿的手部精细运动功能,结果发现,2~6 岁组的痉挛型双瘫患儿手功能显著改善,采用 5 Hz 或 10 Hz 频率 rTMS 可促使 7~16 岁组的偏瘫和四肢瘫患儿的手功能活动改善^[29]。李新剑等^[30]选取 55 例脑瘫患儿,采用 Peabody 粗大运动发育量表评估患儿的精细动作(包括抓握和视觉-运动能力评分),利用 Gesell 发育诊断量表评估精细运动能力,结果显示 5 Hz 的 rTMS 联合康复训练能改善脑性瘫痪患儿的日常精细动作。

二、rTMS 改善痉挛型脑瘫间接症状的研究

1. 平衡功能: 目前,有关 rTMS 能否改变患者平衡功能的研究较少。国外一项病例研究提示 rTMS 可以提高痉挛型患者的动态平衡能力。Dadashi 等^[31]观察 rTMS 治疗平衡障碍性脑瘫儿童的疗效,选取 4 例痉挛型脑瘫患儿,随机分为实验组和对照组,实验组采用强化 rTMS 和作业疗法,对照组采用假 rTMS 和作业疗法,通过分析姿势记录仪测力板的压力中心信号来量化姿势动态平衡能力,结果发现强化 rTMS 可以提高作业治疗的疗效,并使脑性瘫痪儿童的动态平衡能力得到改善。

2. 步态障碍: 痉挛型脑瘫患者步态障碍的特征是步速减慢、步长减少及不对称,机体的能量消耗增加。步行速度与踝部肌肉运动诱发电位振幅降低和潜伏期延长存在一定的相关性,皮质脊髓通路传递受损会导致受试者出现步态障碍^[32]。白艳等^[33]探讨了经颅磁刺激联合核心肌力训练在痉挛型脑瘫患儿中的应用价值,选取 448 例痉挛型脑瘫患儿,通过随机对照试验,采用改良 Tardieu 痉挛量表、粗大运动功能量表、踝关节活动度及步行速度等量化分析患者的步行能力,结果表明在常规康复训练的基础上,经颅磁刺激联合核心肌力训练可促进痉挛型脑瘫患儿的肌痉挛及运动功能改善,并提高踝关节活动度及步行速度。

rTMS 应用于儿童的不良反应及安全性

在治疗多种神经精神疾病方法中,rTMS 已被证实是一种安全的非侵入性治疗方法^[34]。综合国内外相关文献,发现其不良反应主要有头痛、头晕、抽搐、恶心呕吐、严重者可诱发癫痫、听力障碍、全身强直性阵挛性发作,甚至躁狂发作^[35]。在一项规

模较大、具有前瞻性、单中心的队列研究中,发现 rTMS 的耐受性是良好的,在数百万次刺激和数百名患有各种神经疾病的儿童中未出现严重的不良反应,如癫痫发作、听力减退等。结合现有研究证据来看,rTMS 的安全性较高,但缺乏长期随访试验数据,且患者身体情况不同、标准化测试工具等不统一,仍需进一步研究。

不足与展望

综上所述,rTMS 治疗痉挛型脑瘫患儿运动功能障碍的疗效显著,但仍存在以下不足:样本量不足、使用的仪器型号不统一、刺激频率和强度等参数不同、主观评估量表各异、缺乏客观的评价指标等。rTMS 刺激皮质运动区,可改善痉挛型脑瘫患儿的肌肉痉挛、运动、步态等,但最佳参数、rTMS 应用于运动功能障碍的治疗标准尚未统一,在日后研究中,探索不同参数 rTMS 对疾病的影响是亟待解决的问题,以提供一个精准化、个性化、规范化的治疗标准,适应社会和国家发展的需要。

参 考 文 献

- [1] Zewdie E, Ciecianski P, Kuo HC, et al. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: prospective single center evidence from 3.5 million stimulations[J]. Brain Stimul, 2020, 13(3): 565-575. DOI: 10.1016/j.brs.2019.12.025.
- [2] 唐久来, 秦炯, 邹丽萍, 等. 中国脑性瘫痪康复指南(2015): 第一部分[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(7): 747-754. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.07.028.
- [3] Michael-Asalu A, Taylor G, Campbell H, et al. Cerebral Palsy[J]. Adv Pediatr, 2019, 66(1): 189-208. DOI: 10.1016/j.yapd.2019.04.002.
- [4] 李晓捷, 邱洪斌, 姜志梅, 等. 中国十二省市小儿脑性瘫痪流行病学特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(5): 378-383. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.05.013.
- [5] Vry J, Linder-Lucht M, Berweck S, et al. Altered cortical inhibitory function in children with spastic diplegia: a TMS study[J]. Exp Brain Res, 2008, 186(4): 611-618. DOI: 10.1007/s00221-007-1267-7.
- [6] 冯俊燕, 贾飞勇, 姜慧轶, 等. 超低频经颅磁刺激对痉挛型脑瘫患儿运动功能的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15(3): 187-191. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2013.03.006.
- [7] Marzbani H, Shahrokhi A, Irani A, et al. The effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on white matter structural connectivity in children with cerebral palsy[J]. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 2018, 2018(1): 2491-2494. DOI: 10.1109/EMBC.2018.8512866.
- [8] Kakuda W, Abo M, Watanabe S, et al. High-frequency rTMS applied over bilateral leg motor areas combined with mobility training for gait disturbance after stroke: a preliminary study[J]. Brain Inj, 2013, 27(9): 1080-1086. DOI: 10.3109/02699052.2013.794973.
- [9] Barker A T, Jalinous R, Freeston I L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(8437): 1106-1107. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
- [10] Jang SH. The corticospinal tract from the viewpoint of brain rehabilitation[J]. J Rehabil Med, 2014, 46(3): 193-199. DOI: 10.2340/16501977-1782.
- [11] Jang SH, Kim DH, Kim SH, et al. The relation between the motor e-

- voked potential and diffusion tensor tractography for the corticospinal tract in chronic hemiparetic patients with cerebral infarct[J]. *Somatosens Mot Res*, 2017, 34 (2): 134-138. DOI: 10.1080/08990220.2017.1343188.
- [12] Azizi S, Birgani PM, Irani A, et al. Impact of anti-gravity locomotion (AlterG) training on structure and function of corticospinal tract and gait in children with cerebral palsy[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019, 2019 (1): 126-129. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8857784.
- [13] Hoon AJ, Lawrie WJ, Melhem ER, et al. Diffusion tensor imaging of periventricular leukomalacia shows affected sensory cortex white matter pathways[J]. *Neurology*, 2002, 59 (5): 752-756. DOI: 10.1212/wnl.59.5.752.
- [14] Inder TE, Warfield SK, Wang H, et al. Abnormal cerebral structure is present at term in premature infants[J]. *Pediatrics*, 2005, 115 (2): 286-294. DOI: 10.1542/peds.2004-0326.
- [15] Staudt M, Niemann G, Grodd W, et al. The pyramidal tract in congenital hemiparesis: relationship between morphology and function in periventricular lesions[J]. *Neuropediatrics*, 2000, 31 (5): 257-264. DOI: 10.1055/s-2000-9239.
- [16] Guzzetta A, Bonanni P, Biagi L, et al. Reorganisation of the somato-sensory system after early brain damage[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118 (5): 1110-1121. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.02.014.
- [17] Carr LJ, Harrison LM, Evans AL, et al. Patterns of central motor reorganization in hemiplegic cerebral palsy[J]. *Brain*, 1993, 116 (5): 1223-1247. DOI: 10.1093/brain/116.5.1223.
- [18] Staudt M, Gerloff C, Grodd W, et al. Reorganization in congenital hemiparesis acquired at different gestational ages[J]. *Ann Neurol*, 2004, 56 (6): 854-863. DOI: 10.1002/ana.20297.
- [19] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23 (7): 641-656. DOI: 10.1177/1545968309336661.
- [20] Valero-Cabré A, Mengual J L, Stengel C, et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights[J]. *Neurosci Biobehav Revs*, 2017, 83 (1): 381-404. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006.
- [21] Thut G, Pascual-Leone A. A review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience[J]. *Brain Topogr*, 2010, 22 (4): 219-232. DOI: 10.1007/s10548-009-0115-4.
- [22] Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Rushmore RJ. Cumulative sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) build up facilitation to subsequent TMS-mediated behavioural disruptions[J]. *Eur J Neurosci*, 2008, 27 (3): 765-774. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06045.x.
- [23] Richards CL, Malouin F. Cerebral palsy: definition, assessment and rehabilitation[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 111 (1): 183. DOI: 10.1016/B978-0-444-52891-9.00018-X.
- [24] Rajak BL, Gupta M, Bhatia D, et al. Increasing number of therapy sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation improves motor development by reducing muscle spasticity in cerebral palsy children[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2019, 22 (3): 302-307. DOI: 10.4103/aian.AIAN_102_18.
- [25] Gupta M, Lal Rajak B, Bhatia D, et al. Effect of r-TMS over standard therapy in decreasing muscle tone of spastic cerebral palsy patients[J]. *J Med Eng Technol*, 2016, 40 (4): 210-216. DOI: 10.3109/03091902.2016.1161854.
- [26] Naro A, Leo A, Russo M, et al. Breakthroughs in the spasticity management: are non-pharmacological treatments the future[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, 39 (1): 16-27. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.02.044.
- [27] Gupta M, Rajak BL, Bhatia D, et al. Neuromodulatory effect of repetitive transcranial magnetic stimulation pulses on functional motor performances of spastic cerebral palsy children[J]. *J Med Eng Technol*, 2018, 42 (5): 352-358. DOI: 10.1080/03091902.2018.1510555.
- [28] 李海峰, 尹宏伟, 邹艳, 等. 重复经颅磁刺激对痉挛偏瘫型脑瘫患儿肢体运动功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38 (6): 433-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.06.009.
- [29] Lal Rajak B, Gupta M, Bhatia D, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function of spastic cerebral palsy children[J]. *J Neurol Dis*, 2017, 5 (1): 766-780. DOI: 10.1002/ana.25080.
- [30] 李新剑, 宋伟, 仇爱珍, 等. 经颅磁刺激联合康复训练对脑性瘫痪患儿日常精细动作及认知功能发育的影响[J]. *中国全科医学*, 2016, 19 (18): 2184-2187. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2016.18.015.
- [31] Dadashi F, Lotfian M, Rafieenazari Z, et al. Does repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) have therapeutic effects on dynamic balance of children with cerebral palsy[J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2019, 2019 (1): 425-428. DOI: 10.1109/EMBC.2019.8857784.
- [32] Frisk RF, Lorentzen J, Nielsen JB. Contribution of corticospinal drive to ankle plantar flexor muscle activation during gait in adults with cerebral palsy[J]. *Exp Brain Res*, 2019, 237 (6): 1457-1467. DOI: 10.1007/s00221-019-05520-3.
- [33] 白艳, 王秀霞, 陈海英. 经颅磁刺激联合核心肌力训练在痉挛型脑瘫患儿中的应用研究[J]. *中国全科医学*, 2020, 23 (2): 177-182. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.307.
- [34] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123 (5): 858-882. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.01.010.
- [35] Allen CH, Kluger BM, Buard I. Safety of transcranial magnetic stimulation in children: a systematic review of the literature[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 68 (1): 3-17. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.009.

(修回日期:2020-12-29)

(本文编辑:凌 琛)