

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激联合减重步行训练治疗慢性不完全性脊髓损伤患者的临床疗效观察

向艳平 唐锋 肖锋 魏凤芹 张妍 黄晓琳

【摘要】目的 采用重复经颅磁刺激(rTMS)联合减重步行训练(BWSTT)治疗慢性不完全性脊髓损伤(SCI)的临床疗效观察。方法 慢性不完全性 SCI 患者 4 例,先给予 rTMS 治疗后立即给予 BWSTT 训练。在治疗前、后以及治疗后第 3 周,分别进行临床功能评估。对其中 2 例患者进行 H 反射、功能性磁共振成像(fMRI)和静态平衡功能评估(BPM)。结果 4 例患者中有 2 例美国脊髓损伤协会(ASIA)运动及感觉评分、10 m 步行速度提高,步行费力程度减小,身体重心摆动路径和摆动面积均减小,改变持续到治疗后第 3 周。2 例患者的电生理评估均显示 H 反射最大波幅降低,H/M 最大波幅比下降。治疗后,2 例患者的 fMRI 均显示 M1 区激活体积增大。结论 高频 rTMS 联合 BWSTT 可能改善慢性不完全性 SCI 患者的运动功能,提高脊髓运动神经元的兴奋性并促进大脑皮质的重塑。

【关键词】脊髓损伤; 重复经颅磁刺激; 减重步行训练; H 反射; 功能性磁共振

Transcranial magnetic stimulation combined with body-weight-supported treadmill treating after incomplete spinal cord injury XIANG Yan-ping*, TANG Feng, XIAO Feng, WEI Feng-qin, ZHANG Yan, HUANG Xiao-lin.

* Department of Rehabilitation Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: HUANG Xiao-lin, Email: xiaolin2006@yahoo.com.cn

【Abstract】Objective To investigate the clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with body-weight-supported treadmill training (BWSTT) on patients with incomplete spinal cord injury (SCI). Methods Four patients with chronic incomplete SCI participated in this study. They were first treated with rTMS and then BWSTT training. They were assessed with clinical measures of function. Two of the four patients were assessed in terms of their H reflex, and using functional magnetic resonance imaging (fMRI) and a balance performance monitor (BPM). Results In two of the four patients, American spinal injury association (ASIA) clinical measures of motor and sensory function improved, as did 10 m walking speed and their sense of effort. In static balance tests, the sway path and sway area of the two patients both decreased. These improvements lasted for 3 weeks after the intervention. The two patients' maximum H reflex amplitude and the H/M amplitude ratio decreased. The fMRI results showed progressive enlargement of the activation volume of the movement-related M1 region after treatment. Conclusion High-frequency rTMS combined with BWSTT may improve motor function, elevate excitability of spinal motor neurons and improve the plasticity of the cerebral cortex in chronic incomplete SCI patients.

【Key words】Spinal cord injury; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Body-weight-supported treadmill training; H reflex; Functional magnetic resonance imaging

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的治疗一直是世界性难题。亚洲脊髓损伤的年发病率为18.0/100万~40.2/100万^[1]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对SCI等疾病的研究具有巨大的潜在价值^[2-3]。有研究发现,减重步行训练可以触

发中枢神经系统很多区域神经营养因子的表达,促进受训练患者神经可塑性的应答和功能水平提高^[4]。本研究采用rTMS联合减重步行训练(body-weight-supported treadmill training, BWSTT)治疗慢性不完全性SCI患者4例,取得一定疗效,现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

入选标准:①均符合SCI的诊断标准^[5],且经脊髓MRI证实损伤平面,均为不完全性SCI, S₄~S₅段存留有感觉或者运动功能;②病程>12个月;③美国脊髓损伤协会(American spinal injury association, ASIA)评

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.011.004

基金项目:国家自然科学基金项目(81071601)

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科(向艳平、肖锋、魏凤芹、黄晓琳),影像科(张妍);武汉市妇女儿童保健医院检验部(唐锋)

通信作者:黄晓琳, Email: xiaolin2006@yahoo.com.cn

级为 C 级及以上;④体内无金属内固定物(钛合金除外)或心脏起搏器;⑤无颅脑疾病、严重心肺疾病及癫痫;⑥均签署知情同意书。

选取 2007 年 6 月至 2010 年 6 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科住院后出院的慢性 SCI 患者 4 例,均为男性,均符合上述标准的 4 例患者;病程 33 ~ 68 个月,平均 44 个月;损伤类型均为外伤;颈髓损伤 1 例,胸髓 1 例和腰髓 2 例;ASIA 评级 D 级 2 例,C 级 2 例,详见表 1。

表 1 入选患者一般资料

患者	性别	年龄 (岁)	病程 (个月)	病因	损伤 水平	ASIA 分级	用药
患者 1	男	27	68	外伤	T ₈	D	无
患者 2	男	24	28	外伤	C ₄	D	无
患者 3	男	25	25	外伤	L ₂	C	无
患者 4	男	30	33	外伤	L ₂	C	无

二、治疗方法

4 例患者均先给予 rTMS 治疗,然后立即给予 BWSTT 训练。

(一) rTMS 治疗

rTMS 治疗采用 YRD CCY-I 型磁刺激仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司),配“8”字形线圈,脉冲磁场峰值强度为 3 T。刺激频率为 10 Hz,刺激强度为 90% 的静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)^[3],测量 RMT 的方法为:室温条件下,患者平躺或侧卧于治疗床上,磁刺激仪与肌电图仪连接后,“8”字形线圈中心部位置于大脑 M1 区进行刺激,在对侧手部鱼际肌记录运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)。检查中务必让患者肌肉保持完全放松的状态,寻找能够诱发对侧手部鱼际肌出现波形的最佳刺激点,调节刺激部位直至引出最大波幅的 MEP;固定刺激部位不移动,再调节磁通量至 10 次刺激中有 5 次诱发的 MEP 波幅大于 50 μ V,此时的磁通量即为静息运动阈值^[6]。治疗时刺激大脑 Cz 区,刺激 2 s,间歇 10 s,共 2000 个脉冲,共 12 min,每天治疗 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 6 周。

(二) BWSTT 训练

BWSTT 训练由减重系统、跑台、腰带、标尺组成。患者通过头顶的滑轮和减重系统被固定在减重腰带中,腰带绑于患者的上腰部和肋骨处。训练开始时,减重量为体重的 35%,步行平板速度为 0.4 km/h,训练时间为 10 min。根据患者步行能力逐渐增加负重,增加跑台速度及训练时间,每天治疗 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 6 周。

四、临床功能评估

分别在治疗前、治疗 6 周后、治疗结束后第 3 周对

4 例患者进行临床功能评估,包括 ASIA 运动及感觉评分、10 m 步行时间(10MT)、功能性步行量表(functional ambulation category, FAC)评估、改良的 Ashworth 量表(modified Ashworth scale, MAS)评估、日常生活活动(activity of daily living, ADL)能力评定、步行费力程度评分(采用 VAS 量表,0 ~ 10 分,分值越高,步行越费力)^[7]。采用 TecnoBody PRO-KIN PK254 平衡功能测试仪(balance performance monitor, BPM)对患者 1(T₈ 平面损伤)和患者 2(C₄ 平面损伤)进行平衡功能评估。平衡板的表面被 A1-A8 和 S1-S8 分成 8 个不同的轴和 8 个不同象限。测定时双脚置于测试平板上特定位置,双脚向外展开,足跟并拢,双足第二趾分别对准 A2 轴和 A8 轴,足内踝前 3 cm 处对准圆形测试平板中心,每次评测时双脚位于测试平板上相同位置。测试分别在睁眼及闭眼状态下各重复测试 3 次,取其均数。记录的参数主要包括:①摆动轨迹长(sway path),即身体重心摆动轨迹的长度;②摆动面积(sway number),即身体重心摆动轨迹所包含的面积。两者均反映身体重心摆动大小的幅度^[8]。

五、H 反射

采用 Cadwell Sierra Wave TM 肌电图仪对患者 1(T₈ 平面损伤)和患者 2(C₄ 平面损伤)进行了 H 反射检查。患者俯卧位,踝关节处放置枕头使足踝保持微屈状态。将记录电极置于患者腓肠肌内侧头和外侧头之间形成的三角形顶端,参考电极放置于距记录电极 2 cm 处,地线置于刺激电极与记录电极之间;在膝关节正后侧对胫神经给予电刺激(波宽 0.5 ms,频率 1 Hz),逐渐增加刺激强度,刺激增加到一定强度时 H 波开始出现,继续增加刺激强度, H 波波幅逐渐增加,直到引出最大 H 波。当电流刺激强度继续增加, M 波开始出现并且波幅逐渐增加, H 反射的波幅开始下降直至消失^[9]。记录相关检测指标,主要包括 H 反射潜伏时、阈值、H 波最大波幅(Hmax), H/M 最大波幅比(Hmax/Mmax)。

六、功能性磁共振

对患者 1(T₈ 平面损伤)和患者 2(C₄ 平面损伤)进行功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)检查。成像设备采用 3.0 T 磁共振扫描仪(GE 公司)及头部正交线圈,分别进行高分辨解剖像和功能像扫描,解剖像采用 3D BRAVO 序列,从颅底至颅顶进行扫描,功能像采用 GRE2 EPI 序列,TR 1500 ms, TE 40 ms,视野 24 cm,矩阵 64 × 64,层厚 5 mm,层间距 0 mm,层数 20,共 8 个循环,160 个 samples,扫描时间 4 min 3 s。采用区块设计,包括 10 个“rest”组块和 10 个“start”组块,扫描开始时为“rest”,“rest”与“start”间隔 10 s 交替进行。患者仰卧于磁共振仪的扫描床上,头

部由一个标准线圈固定,以防止发生运动伪迹;患者动作作为 10 s 静止不动,10 s 踝关节做主动背屈动作^[10],重复 10 次(频率为 1 Hz)。感兴趣区域(regions of interest, ROI)为两侧的第一运动区(M1 区)。BOLD2 fMRI 数据处理采用 SPM2 软件进行预处理和分析,激活范围阈值设定为 10 个像素,即连续激活像素数达到 10 个以上的区域考虑为有意义激活区。

结 果

一、临床功能评估

治疗后,4 例患者中 2 例(患者 1 和患者 2)的 ASIA 运动及感觉评分、10 m 步行速度均提高,而步行费力程度减小,此进步持续到治疗结束 3 周后。但 FAC、MAS、ADL 评分均无改变,详见表 2。

二、H 反射

治疗后,患者 1 和患者 2 的 Hmax 降低, Hmax/Mmax 下降, H 波潜伏时及阈值无改变,详见表 3。

三、fMRI

治疗后,患者 1 和患者 2 大脑左右两侧 M1 区激

活体积较治疗前均明显增大,其中患者 1 的 fMRI 结果见图 1。

讨 论

近年来的研究显示, rTMS 对 SCI 有不同程度的治疗作用^[3]。BWSTT 不仅可提高 SCI 患者的步行功能,更能够减少心血管疾病的发生风险,增加肌肉强度,减少脂肪含量,加速脂肪分解,增加心理幸福感和生活幸福指数等^[11]。SCI 患者进入病程 1 年以上的慢性期后,各方面的功能都处于相对稳定的平台期,再提高其功能较为困难。临床证实,将脊髓电刺激与 BWSTT 联合应用有助于 SCI 患者的功能恢复,尤其对不完全性 SCI 患者效果更为明显^[12]。本研究将 BWSTT 与 rTMS 联合应用于慢性不完全性 SCI 患者,患者 1 和患者 2 的 ASIA 运动及感觉评分、平衡功能均提高, 10MT、步行费力程度减小,且此效应在治疗结束后第 3 周仍存在。在步行费力程度评估中,2 例患者均表示“现在走路比治疗前感觉轻松”。用 VAS 量表的形式进行评估,1 例患者从 7 分降至 3.5 分,另 1 例

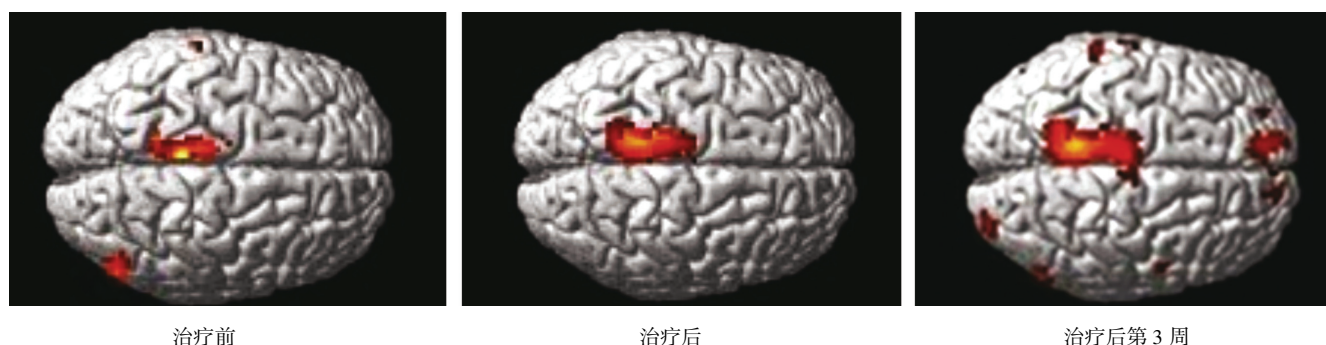


图 1 患者 1 的 fMRI 结果

表 2 4 例患者的临床功能评分

患者	ASIA 运动觉 (分)	ASIA 粗触觉 (分)	ASIA 针刺觉 (分)	10 米步 行时间 (s)	睁眼移动 轨迹长 (mm)	睁眼移动 面积 (mm ²)	闭眼移动 轨迹长 (mm)	闭眼移动 面积 (mm ²)	MAS (分)	FAC (级)	ADL (分)	步行费力 程度评分 (分)
患者 1												
治疗前	85	94	94	34	332	172	533	887	1 +	1 级	80	7.0
治疗 6 周后	92	95	95	26	230	73	368	368	1 +	1 级	80	3.5
治疗结束后第 3 周	92	95	95	26	227	67	360	300	1 +	1 级	80	3.5
患者 2												
治疗前	74	64	64	43	44 163	2 293 764	78 748	3 472 743	1	2 级	40	8.0
治疗 6 周后	87	66	66	30	2218	16 560	2473	2473	1	2 级	40	5.0
治疗结束后第 3 周	87	66	66	33	739	1378	938	1361	1	2 级	40	6.0
患者 3												
治疗前	62	86	86	52	—	—	—	—	0	0 级	55	6.0
治疗 6 周后	62	86	86	53	—	—	—	—	0	0 级	55	6.0
治疗结束后第 3 周	62	86	86	54	—	—	—	—	0	0 级	55	6.0
患者 4												
治疗前	56	64	64	43	—	—	—	—	0	0 级	55	7.0
治疗 6 周后	56	64	64	45	—	—	—	—	0	0 级	55	7.0
治疗结束后第 3 周	56	64	64	44	—	—	—	—	0	0 级	55	7.0

表 3 患者 1 和患者 2 的 H 反射结果

患者	Hmax (mV)		Hmax/Mmax		H 波阈值(mA)		H 波潜伏时(ms)	
	左	右	左	右	左	右	左	右
患者 1								
治疗前	10.00	8.00	2.00	0.80	7.00	14.00	29.14	28.95
治疗 6 周后	7.30	0.72	0.33	0.42	6.50	6.00	29.32	32.63
患者 2								
治疗前	10.00	15.00	0.80	0.63	10.50	11.00	27.00	26.65
治疗 6 周后	8.00	10.00	0.64	0.60	7.00	10.00	27.17	26.69

从 8 分降至 5 分。且在 BWSTT 训练后,患者 1 和患者 2 的减重重量由治疗前的减重 30% 体重分别降低至治疗后的 16% 体重和 14% 体重,跑台速度由治疗前的 0.4 km/h 逐渐分别增加为治疗后的 1.2 km/h 和 1.0 km/h。说明病程在 1 年以上的慢性 SCI 患者,仍然有提高其运动功能的潜能,神经系统可塑性依然在发挥作用,外界干预因素对大脑及脊髓的重塑功能仍然有调节功能。

有研究报道,在大脑第一运动皮质区给予高频 rTMS 可降低健康人 H 反射的波幅,并且可以减少多发性硬化、脑瘫和痉挛性四肢瘫患者的痉挛状况^[13]。在本研究中,患者 1 和患者 2 的 H 波 Hmax 降低,Hmax/Mmax 下降,与以往的报道相一致,证实 10 Hz 的 rTMS 同样可以抑制牵张反射,改善痉挛程度。

研究证明,BMP 是一种可客观定量评定平衡功能的方法^[14]。本研究中,BMP 的检测结果显示:治疗后,患者 1 和患者 2 的睁眼和闭眼移动轨迹长度和面积均明显减小,并在治疗后第 3 周仍有继续减小,证明该 2 例患者身体重心移动的幅度减小、平衡能力提高。fMRI 结果显示:治疗后,患者 1 和患者 2 的 M1 区激活体积较治疗前均明显增大。Jurkiewicz 等^[15]采用 fMRI 检测时发现,在 SCI 后运动功能恢复过程中,与运动相关的 M1 区的激活面积逐渐增加,而在皮质相关的运动感觉区(S₁,S₂,PM,SMA,PM)的激活范围减小。这与本次试验的结果相一致,本研究显示,患者 1 和患者 2 的 fMRI 检测均表现为 M1 区激活体积增加,说明大脑在 rTMS 和 BWSTT 的双重刺激下,在运动功能提高的同时,大脑也随之发生了可塑性变化,在受到外部刺激时,大脑具有调节其功能的作用。

由于本研究样本量小,未进行统计学分析。但本研究为首次将 rTMS 和 BWSTT 联合起来应用于慢性不完全性 SCI 患者,并对其进行临床功能、电生理以及功能影像学的全面观察。4 例患者中有 2 例出现临床功能、痉挛水平和大脑可塑性改善,治疗后第 3 周改变仍在持续;而 2 例腰段 SCI 患者各指标无明显变化,可能是由于损伤水平和损伤程度的不一致所致。有研究者

认为,rTMS 的治疗作用是一过性的,可能这 2 例患者的 rTMS 效应残留时间较为短暂,并没有及时地被所有检查捕捉到^[16]。本次初步临床观察为今后 SCI 的治疗提供了新的思路。

参 考 文 献

- [1] Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord*, 2006, 44: 523-529.
- [2] Belci M, Catley M, Husain M, et al. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients. *Spinal cord*, 2004, 42: 417-419.
- [3] 向艳平,黄晓琳.重复经颅磁刺激在脊髓损伤治疗应用中的研究进展. *中国康复*, 2010, 25:473-475.
- [4] Andrade MS, Mendonca LM, Chadi G. Treadmill running protects spinal cord contusion from secondary degeneration. *Brain Res*, 2010, 1346: 266-278.
- [5] 南登崑. 康复医学. 4 版, 北京: 人民卫生出版社, 2008: 180-181.
- [6] Valero-Cabre A, Oliveri M, Gangitano M, et al. Modulation of spinal cord excitability by subthreshold repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in humans. *Neuroreport*, 2001, 12: 3845-3848.
- [7] Solomon NP, Robin DA. Perceptions of effort during handgrip and tongue elevation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11: 353-361.
- [8] Haas BM, Whitmarsh TE. Inter- and intra-tester reliability of the Balance Performance Monitor in a non-patient population. *Physiother Res Int*, 1998, 3: 135-147.
- [9] 刘雅丽, 尤春景, 黄晓琳, 等. 脊髓损伤患者下肢胫神经 H 反射 F 波的临床观察. *中国康复*, 2003, 18: 278-80.
- [10] Dobkin BH, Firestone A, West M, et al. Ankle dorsiflexion as an fMRI paradigm to assay motor control for walking during rehabilitation. *Neuroimage*. 2004, 23: 370-381.
- [11] Multon S, Franzen R, Poirrier AL, et al. The effect of treadmill training on motor recovery after a partial spinal cord compression-injury in the adult rat. *J Neurotrauma*, 2003, 20: 699-706.
- [12] Behrman AL, Bowden MG, Nair PM. Neuroplasticity after spinal cord injury and training: an emerging paradigm shift in rehabilitation and walking recovery. *Phys Ther*, 2006, 86: 1406-1425.
- [13] Centonze D, Koch G, Versace V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*, 2007, 68: 1045-1050.
- [14] 金冬梅, 燕铁斌, 谭杰文. 平衡测试仪的信度研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2002, 24: 203-205.
- [15] Jurkiewicz MT, Mikulis DJ, McIlroy WE, et al. Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2007, 21: 527-538.
- [16] Minami SB, Shinden S, Okamoto Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treatment of chronic tinnitus. *Auris Nasus Larynx*, 2011, 38: 301-306.

(修回日期: 2012-09-19)

(本文编辑: 阮仕衡)