

· 临床研究 ·

低频脉冲电刺激对脑卒中患者静息态脑功能网络连接的影响

刘定华 刘冬柏 洪珊珊 韩伯军 江岐涛 张剑宇 彭岚 孟宪平

【摘要】目的 应用静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)观察急性缺血性脑卒中患者经低频脉冲电刺激治疗前、后其脑功能网络连接变化。**方法** 共选取 45 例急性缺血性脑卒中患者,采用随机数字表法将其分为观察组及对照组。2 组患者均给予常规内科处理及对症治疗,观察组在此基础上辅以低频脉冲电刺激。于治疗前、治疗 2 周后采用神经功能缺损评分(CNS)、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、简式 Fugl-Meyer 运动功能评分(FMA)及改良 Barthel 指数(MBI)对 2 组患者进行评定;采用 rs-fMRI 检测 2 组患者治疗前、后双侧大脑运动皮质功能连接差异,同时分析运动皮质功能连接与神经功能缺损、肢体运动功能及日常生活活动能力间的相关性。**结果** 治疗后 2 组患者 CNS、NIHSS、FMA 及 MBI 评分均显著改善($P < 0.05$),并且以观察组 FMA 及 MBI 评分的改善幅度较显著,与对照组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者治疗后其双侧大脑运动皮质功能连接系数均显著下降($P < 0.05$);通过相关性分析发现,观察组运动皮质功能连接系数的下降幅度与 FMA 评分改善值间具有显著相关性($P < 0.05$)。**结论** 低频脉冲电刺激能进一步促进缺血性脑卒中患者肢体运动功能及日常生活活动能力改善;随着患者功能恢复,其大脑运动皮质功能连接系数较治疗前显著降低,且该连通性改变与肢体运动功能改善间具有显著相关性。

【关键词】 急性缺血性脑卒中; 功能磁共振成像; 运动皮质

The effects of low frequency electrical stimulation on connectivity changes in the brain and motor function after ischemic stroke LIU Ding-hua, LIU Dong-bai, HONG Shan-shan, HAN Bo-jun, JIANG Qi-tao, ZHANG Jian-yu, PENG Lan, MENG Xian-ping. Department of Neurology, Jiangyin Hospital, Southeast University Medical School, Jiangyin 214400, China

【Abstract】Objective To investigate any changes in motor functional connectivity in the brains of acute ischemic stroke patients after low frequency electrical stimulation. **Methods** Twenty-five ischemic stroke patients were given low frequency electrical stimulation in addition to their conventional rehabilitation treatment. Another 20 patients received only conventional treatment as a control group. Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) was employed to assess motor function connectivity in the brains of all 45 subjects before and after treatment. Any differences in functional impairment, extremity motor function or ability in the activities of daily living were also recorded before and after treatment. **Results** In both groups, average scores on the Canadian neurological scale (CNS) and the National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) had been reduced significantly after treatment and Fugl-Meyer assessment (FMA) and modified Barthel index (MBI) scores had significantly increased. The average improvements in terms of FMA and MBI scores were significantly greater in the observation group. Compared with before treatment, the coefficient of functional connectivity of the bilateral motor cortex had decreased significantly after treatment in both groups. In the observation group the changes were significantly correlated with the improvements in FMA scores. **Conclusion** Neural functional impairment after ischemic stroke can be reduced significantly and extremity motor function and ability in the activities of daily living can be significantly improved by low frequency electrical stimulation.

【Key words】 Stroke; Functional magnetic resonance imaging; Motor cortex

大脑是人体最复杂的网络,功能分化及功能整合是大脑两个基本组织原则,大脑功能整合是由多个脑区协同作用完成。近年来静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging,

rs-fMRI)被广泛应用于研究脑功能整合网络,大脑静息态网络包括运动感觉网络、视听知觉网络、注意网络、默认网络、丘脑相关网络等^[1]。脑卒中后功能恢复与脑可塑性及功能重组有关^[1],目前已成为国内、外研究热点。低频脉冲直流电刺激神经纤维,使相应肌群收缩,以代偿受损运动功能,不仅能增强肌力,还可抑制痉挛,在刺激运动神经及肌肉同时,也刺激了传入神经,经脊髓投射到高级中枢,能促进脑卒中后功

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.011.006

基金项目:国家自然科学基金项目(61004102),无锡市科技计划项目(CSZ00968)

作者单位:214400 无锡,东南大学医学院附属江阴医院

能重组,加速随意运动控制功能的建立及恢复^[2]。基于上述背景,本研究在 rs-fMRI 基础上采用感兴趣区法(region of interest, ROI)观察脑缺血患者经低频脉冲电刺激后大脑运动功能网络连接的变化情况,进一步探讨脑功能重组与临床症状间的相关性,使得无创研究活体大脑可塑性改变成为可能。

对象与方法

一、研究对象

选取 2009 年 3 月至 2010 年 9 月在我院神经内科住院治疗的急性缺血性脑卒中患者 45 例。患者入选标准包括:①符合全国第 4 届脑血管病学术会议修订的缺血性脑卒中诊断标准^[3],均经头颅 CT 或 MRI 扫描证实,责任病灶为单侧基底节和/或放射冠区;②初发脑梗死,且病程为 1 d ~ 3 周;③患侧手肌力 4 级以下(由改良 Ashworth 痉挛量表评定)^[4],持续时间超过 48 h;④上肢肌张力 ≤ 1 + 级;⑤单侧运动功能障碍;⑥所有患者均为右利手;⑦简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分 ≥ 27 分;⑧无 MRI 检查禁忌证;⑨患者或其委托人均对本研究知情同意。采用随机数字表法将上述患者分为观察组及对照组。观察组共有患者 25 例,其中男 13 例,女 12 例;年龄 41 ~ 68 岁,平均 (52 ± 5) 岁;病灶部位:基底节 15 例,放射冠 10 例;病程 (14 ± 7) d。对照组共有患者 20 例,其中男 11 例,女 9 例;年龄 40 ~ 70 岁,平均 (51 ± 6) 岁;病灶部位:基底节 11 例,放射冠 9 例;病程 (13 ± 8) d。2 组患者上述指标组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

2 组患者均根据入院时病情给予抗血小板聚集、脑细胞保护、活血化瘀及对症支持治疗。观察组在此基础上辅以低频脉冲电刺激,采用日本产 TENS-21 型神经肌电促通仪,上肢电极放置方法:将阳极大导子置于患者颈部后正中线上 $C_7 \sim T_1$ 部位,阴极小导子分别置于患侧肱骨外上髁旁和腕部近桡侧。下肢电极放置方法:将阳极大导子置于患者后正中线上 L_4 部位,阴极小导子分别置于患侧腓骨小头和足底部位。选择低频脉冲电刺激模式,温度设定在 38 ℃ 左右,最大治疗电流 19.5 mA,电刺激频率 3 ~ 100 Hz,波宽 10 ~ 150 μ s,电刺激强度以患者耐受为限,每次治疗持续 15 min,每天治疗 2 次,连续治疗 2 周。

三、临床疗效评定

于治疗前、治疗 2 周后进行临床疗效评定,包括:①神经功能评定采用神经功能缺损评分量表(clinical nerve function limitation scores, CNS)及美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health stroke

scale, NIHSS)^[5], CNS 量表分值范围为 0 ~ 45 分, 0 ~ 15 分表示轻度缺损, 16 ~ 30 分表示中度缺损, 31 ~ 45 分表示重度缺损; NIHSS 评分 < 7 分表示轻度缺损, 7 ~ 15 分表示中度缺损, > 15 分表示重度缺损。②肢体运动功能评定采用简式 Fugl-Meyer 运动评分量表(Fugl-Meyer assessment, FMA), 该量表主要对受试者上、下肢屈伸肌协同运动、反射、协调能力及运动速度进行评定, 上肢最高分为 66 分, 下肢最高分为 34 分, 分值越高表示肢体运动功能越好^[4]。③日常生活活动能力评定采用改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI), MBI 量表评分内容包括进食、洗澡、穿衣、大便控制、小便控制、用厕、床椅转移、平地行走、上下楼梯等, 满分为 100 分, ≥ 60 分表示轻度功能障碍; 59 ~ 41 分表示中度功能障碍, 需要帮助才能完成日常生活活动; ≤ 40 分表示重度功能障碍, 多数日常生活活动不能完成或需他人照料^[4]。

五、功能磁共振成像检查

所有患者分别于治疗前及治疗 2 周后采用美国 GE 公司 1.5 T Signa Excite 超导磁共振成像系统进行头部磁共振扫描。以海绵垫固定患者头部, 首先采用 SPGR 序列进行 T1 加权三维 MRI 成像。扫描参数为: 翻转角 15°, TR 9.9 ms, TE 2.0 ms, 视野 240 mm $\times$ 240 mm, 矩阵 256 $\times$ 256, 层厚 2.0 mm, 激励次数 1.0, 然后应用梯度回波-回波平面成像技术(gradient recalled echo planar imaging, GRE-EPI)进行功能成像。扫描前患者须保持状态清醒、闭眼、静卧, 尽量避免任何系统性思维活动, 使用橡皮耳塞降低环境噪音影响, 待患者熟悉测试环境后开始正式扫描。扫描参数为: TR 2000 ms, TE 60 ms, 翻转角 90°, 视野 240 mm $\times$ 240 mm, 矩阵 64 $\times$ 64, 层厚 5 mm, 间距 2 mm, 扫描时间持续 6 min。

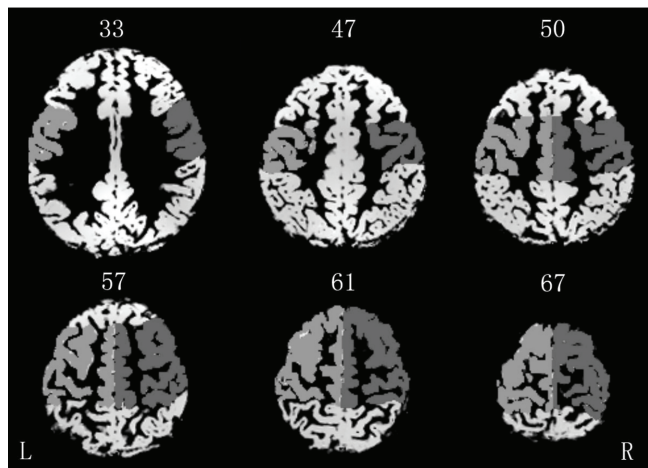
六、数据处理与分析

本研究所采集原始图像经 MRIcro 软件转换格式后, 均在 Matlab 7.0 平台下采用 SPM5 软件处理。图像预处理包括层面时间差校正、空间差异校正、头动校正及空间标准化等。对 SPM5 生成的图像进行滤波处理提取其低频振荡信号幅值(0.01 ~ 0.08 Hz), 同时去除线性漂移; 并利用 SPM5 软件进行平滑处理以提高图像信噪比。采用 SPM5 对所有患者的 T1 加权三维 MRI 图像进行灰、白质分割, 然后利用 MRIcro 软件逐个勾画出左侧和右侧运动皮质作为 ROI, 并称之为模板(如图 1), 叠加到功能图像上。提取出 45 例患者治疗前、后左侧及右侧 ROI 内所有像素的平均值, 分析其时间序列相关性。

七、统计学分析

本研究所得计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 SPSS

13.0 版统计学软件包进行数据分析,组内均数比较采用配对样本 t 检验,组间均数比较采用独立样本 t 检验,相关性分析采用 Pearson 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。



注:L 表示左侧;R 表示右侧;黄色为左侧运动皮质;红色为右侧运动皮质;数值代表扫描层面

图 1 ROI 模板

结 果

一、治疗前、后 2 组患者临床疗效分析

治疗前 2 组患者 CNS、NIHSS、FMA 及 MBI 评分组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组患者分别经 2 周治疗后,发现其上述各项指标均较治疗前明显改善 ($P < 0.05$);进一步分析发现,观察组 FMA 及 MBI 评分改善幅度较显著,与对照组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),具体数据见表 1。

表 1 治疗前、后 2 组患者临床疗效比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CNS 评分	NIHSS 评分	FMA 评分	MBI 评分
观察组					
治疗前	25	23.14 $\pm$ 4.15	11.52 $\pm$ 7.30	25.07 $\pm$ 3.98	34.56 $\pm$ 8.74
治疗后	25	19.02 $\pm$ 3.54 ^a	6.02 $\pm$ 5.40 ^a	49.72 $\pm$ 9.84 ^a	51.24 $\pm$ 9.88 ^a
对照组					
治疗前	20	22.84 $\pm$ 3.77	12.47 $\pm$ 8.01	26.88 $\pm$ 4.69	35.13 $\pm$ 7.95
治疗后	20	20.15 $\pm$ 3.64 ^a	6.35 $\pm$ 4.72 ^a	37.51 $\pm$ 8.03 ^{ab}	44.01 $\pm$ 8.76 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与观察组治疗后比较,^b $P < 0.05$

二、治疗前、后 2 组患者双侧大脑运动皮质连通性分析

治疗前观察组患者双侧大脑运动皮质功能连接系数为 (0.871 ± 0.205),治疗 2 周后该功能连接系数下降至 (0.751 ± 0.156),差异具有统计学意义 ($t = 2.33$, $P = 0.02$);对照组患者治疗前其双侧大脑运动皮质功能连接系数为 (0.835 ± 0.180),经常规内科治疗 2 周后,该功能连接系数下降至 (0.742 ± 0.115),差异亦

具有统计学意义 ($t = 1.95$, $P = 0.00$);进一步分析发现,2 组患者治疗前、后其双侧大脑运动皮质功能连接系数组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

三、治疗前、后 2 组患者双侧大脑运动皮质连通性与疗效间的相关性分析

通过 Pearson 相关性分析发现,观察组患者治疗后其双侧大脑运动皮质功能连接系数的下降幅度与 FMA 量表评分的增加值间具有显著相关性 ($r = -0.58$, $P = 0.01$),提示治疗后随着患者肢体运动功能改善,其双侧大脑运动皮质功能连接系数逐渐降低。2 组患者双侧大脑运动皮质连通性变化与其它疗效指标改善值间均无显著相关性 ($P > 0.05$),具体数据见表 2。

表 2 治疗后 2 组患者双侧大脑运动皮质连接系数下降值与各量表评分变化值间的相关性分析

组别	例数	CNS 评分		NIHSS 评分		FMA 评分		MBI 评分	
		相关系数 r	P 值	相关系数 r	P 值	相关系数 r	P 值	相关系数 r	P 值
观察组	25	0.12	0.64	0.15	0.57	-0.58	0.01	-0.09	0.74
对照组	20	0.06	0.85	0.38	0.15	-0.44	0.09	-0.26	0.31

讨 论

早期脑功能研究主要涉及与任务相关的脑功能成像,通过比较在任务状态下脑功能成像与无任务时静息状态下脑功能成像间的差异,从而分析相关脑功能活动。Raichle 等^[6]认为在无任务、清醒闭眼状态下机体大脑存在大量自发的神经元活动,这些活动组成了静息态脑默认网络。近年来静息态 fMRI 技术已广泛应用于临床相关疾病研究中,在阿尔茨海默病^[7]、孤独障碍^[8]、多发性硬化^[9]、帕金森病^[10]、注意缺陷多动障碍^[11]、脑卒中^[12]及一氧化碳中毒^[13]等疾病中,均发现了异常的静息态脑功能网络存在。国内邓小湘等^[14]首次采用静息态 fMRI 研究了 2 例亚急性脑卒中患者康复治疗前、后脑网络功能变化情况,观察到随着患者上肢运动功能改善,其患侧脑区对健侧脑区的依赖程度逐渐降低,同时还发现患者脑皮质功能连接系数与患者上肢运动功能评分密切相关。

张敏等^[15]采用低频脉冲电刺激治疗脑卒中后失语症患者,发现低频脉冲电刺激可促进患者语言功能恢复。李洁等^[16]观察了低频脉冲电刺激小脑顶核对脑梗死患者肢体功能恢复的影响,发现低频脉冲电刺激可促进脑梗死患者肢体功能改善,减轻神经功能受损程度。陈飞燕等^[17]发现低频脉冲电刺激可促进额叶、顶叶及颞叶激活,不同频率电刺激可能激活不同的神经通路,而这些神经通路可能服务于中枢神经系统的不同功能。本研究也观察到类似结果,如观察组患者在常规内科干预基础上辅以低频脉冲电刺激,经 2

周治疗后其神经功能缺损程度明显改善,肢体运动功能及日常生活活动能力亦有显著提高,且肢体运动功能及日常生活活动能力改善幅度均明显优于对照组 ($P < 0.05$),进一步证明低频脉冲电刺激能促进缺血性脑卒中患者功能恢复。

本研究分析比较了 45 例急性缺血性脑卒中患者经低频脉冲电刺激治疗前、后双侧大脑运动皮质功能连接变化,并进一步分析该指标与神经功能缺损、肢体运动功能及日常生活活动能力间的相关性,以探讨急性缺血性脑卒中患者功能改善的相关生理学机制。大量研究表明,脑卒中后脑运动皮质功能重组是一个多机制、多水平、多层次的恢复过程,当优势脑区功能受损时,同侧相关脑区会代偿性激活,形成功能代偿并向对侧功能区迁移。如病灶对侧脑皮质激活越显著,则患者功能恢复越差,反之患者功能预后则相对较好^[18]。既往国内、外文献也报道,脑卒中患者偏瘫侧肢体受对侧脑半球支配的能力较正常人减弱,脑区激活范围较广泛。随着患者运动功能恢复,脑激活部位逐渐局限于患侧脑半球运动区,同时健侧脑半球激活区则相应减少,脑激活模式趋于正常化^[19-20]。James 等^[21]比较了 5 例脑卒中患者与 2 例健康志愿者在接受渐进式技能训练前、后脑功能网络变化情况,发现脑卒中后健侧脑半球能显著影响患侧脑半球功能,并随着脑卒中后功能康复该影响作用逐渐减弱。本研究也有类似结果发现,如治疗前对照组及观察组患者双侧脑半球间均存在较强功能连接,经 2 周治疗后 2 组患者双侧大脑运动皮质连接系数均显著降低 ($P < 0.05$);通过相关性分析发现,观察组患者治疗后其双侧大脑运动皮质功能连接系数下降值与肢体运动功能改善评分间具有显著相关性 ($P < 0.05$)。上述结果表明治疗前脑卒中患侧脑区更多依赖于健侧脑区,而治疗后随着神经功能及运动功能逐渐恢复,患侧脑区对健侧脑区的依赖性逐渐减弱,提示患者运动皮质功能发生了重组,这可能也是患者肢体功能改善的重要生理学机制之一。至于相关性分析并未发现大脑运动皮质功能连接系数与日常生活活动能力及神经功能缺损程度间具有显著相关性,这可能与日常生活活动能力、神经功能缺损评分量表所涉及的评分范围比较广泛,而本研究则主要集中在运动皮质功能方面有关。

通过对 2 组患者治疗前、后进行对比,发现采用静息态 fMRI 分析大脑功能连接可用于评估、预测康复疗效,研究脑功能恢复机制,有利于临床制订科学、有效的治疗策略。值得注意的是,本研究中大脑功能连接并不等于解剖生理连接,且其中的分子生物学作用机制尚未明确。未来研究将进一步采用多尺度建模分析大样本脑卒中患者康复治疗前、后脑功能网络动态变

化,从而更深入地探讨脑卒中后功能恢复的相关机制。

参 考 文 献

- [1] Wang L, Yu C, Chen H, et al. Dynamic functional reorganization of the motor execution network after stroke. *Brain*, 2010, 133: 1224-1238.
- [2] 刘慧华, 燕铁斌, 李胜活, 等. 不同电刺激方式促进脑卒中后功能恢复的机制研究进展. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34: 148-151.
- [3] 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. *中华神经科杂志*, 1996, 29: 379-380.
- [4] 缪鸿石, 朱镛连. 脑卒中的康复评定和治疗. 北京: 华夏出版社, 1996: 8-13.
- [5] 杜敢琴, 黄丽娜, 富奇志, 等. 经颅超声对急性缺血性脑卒中血管再通的作用. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34: 669-672.
- [6] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 676-682.
- [7] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101: 4637-4642.
- [8] Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 8275-8280.
- [9] Lowe MJ, Beall EB, Sakaie KE, et al. Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity. *Hum Brain Mapp*, 2008, 29: 818-827.
- [10] 陈俊, 刘波, 刘岷, 等. 功能磁共振成像评价帕金森患者静息状态下脑功能连接. *中国医学影像技术*, 2009, 25: 989-996.
- [11] Zang YF, He Y, Zhu CZ, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev*, 2007, 29: 83-91.
- [12] Enzinger C, Dawes H, Johansen-Berg H, et al. Brain activity changes associated with treadmill training after stroke. *Stroke*, 2009, 40: 2460-2467.
- [13] 刘定华, 刘冬柏, 孟宪平, 等. 急性一氧化碳中毒后静息态脑功能特点. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18: 1324-1326.
- [14] 邓小湘, 蒋雯, 王君, 等. 利用静息态功能磁共振成像研究缺血性脑卒中患者康复治疗后运动功能网络连接的变化. *磁共振成像*, 2010, 1: 11-14.
- [15] 张敏, 杨万章, 叶碧玉, 等. 低频脉冲电刺激治疗卒中后失语症患者 41 例临床分析. *医学临床研究*, 2008, 25: 1261-1263.
- [16] 李洁, 马艳, 刘琦, 等. 低频脉冲电刺激小脑顶核对脑梗死患者肢体功能恢复的影响. *中国康复理论与实践*, 2007, 13: 1089.
- [17] 陈飞燕, 胡正琿, 赵小虎, 等. 电刺激的 fMRI 的初步研究. *中国医学影像技术*, 2004, 20: 954-956.
- [18] Gerloff C, Bushara K, Sailer A, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain*, 2006, 129: 791-808.
- [19] Ward NS, Newton JM, Swayne OB, et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*, 2006, 129: 809-819.
- [20] 郑作锋, 艾林, 戴建平, 等. 功能磁共振成像在脑梗死患者运动功能评价中的作用探讨. *中国卒中杂志*, 2008, 3: 735-741.
- [21] James GA, Lu ZL, VanMeter JW, et al. Changes in resting state effective connectivity in the motor network following rehabilitation of upper extremity poststroke paresis. *Top Stroke Rehabil*, 2009, 16: 270-281.

(修回日期: 2012-10-06)

(本文编辑: 易 浩)