

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激联合高压氧治疗脑梗死患者的初步研究

崔立玲 黄国志 王康玲 杨忠 郭荣

【摘要】目的 研究重复经颅磁刺激(rTMS)联合高压氧(HBO)治疗对脑梗死后神经功能恢复的疗效并探讨其可能机制。**方法** 按随机数字表法将入选的 45 例脑梗死患者分为对照组、rTMS 组和综合组,每组 15 例。对照组根据病情采取个体化药物对症治疗及康复治疗,rTMS 组在对照组治疗方案的基础上增加 rTMS 治疗,综合组在对照组治疗方案的基础上增加 rTMS 联合 HBO 治疗。3 组患者分别于治疗前、治疗 14 d 后(治疗后)、治疗结束后 15 d(随访时)进行临床神经功能评分(NIHSS)和日常生活活动能力评分(BI)。**结果** 治疗后,3 组患者的 NIHSS 评分逐渐降低,BI 评分逐渐增高,rTMS 组和综合组的 2 项评分与组内治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);随访时,rTMS 组和综合组的 2 项评分与组内治疗前比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。随访时,综合组的 NIHSS 评分和 BI 评分分别为 (5.87 ± 2.77) 分和 (72.33 ± 14.74) 分,与对照组同期的 (8.53 ± 3.09) 分和 (55.67 ± 18.89) 分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且随访时,综合组的 BI 评分与 rTMS 组比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** rTMS 联合 HBO 治疗对脑梗死患者神经功能的恢复有协同作用,可更为显著地改善脑梗死后的神经功能缺损,提高康复疗效。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 高压氧; 脑梗死; 神经功能; 康复

Transcranial magnetic stimulation combined with hyperbaric oxygen therapy for patients with cerebral infarction: a preliminary study CUI Li-ling, HUANG Guo-zhi, WANG Kang-ling, YANG Zhong, GUO Rong. Department of Rehabilitation Medicine, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China
Corresponding author: HUANG Guo-zhi, Email: drhuang66@gmail.com

【Abstract】Objective To study the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with hyperbaric oxygen (HBO) therapy on the recovery of neurological functional after cerebral infarction, and to discuss its possible mechanism. **Methods** Forty-five patients with cerebral infarction were randomly divided into a control group, an rTMS group and an rTMS plus HBO group, each group with 15 patients. The patients in the two treatment groups received 1 Hz rTMS to inhibit the unaffected hemisphere and 3 Hz rTMS to stimulate the affected hemisphere. One of the treatment groups also received HBO therapy, 14 daily sessions. The National Institutes of Health stroke scale (NIHSS) and the Barthel index (BI) were evaluated on the 1st, 14th and 30th day of treatment. **Results** The neurological function scores of those in the rTMS group and the rTMS & HBO group improved significantly. On the 1st and 14th day, no significant difference in NIHSS or BI scores was observed among the three groups, but by the 30th day the average neurological functional score in the rTMS & HBO group had improved significantly compared with the control group. The rTMS plus HBO group showed significantly better improvement than the rTMS group in terms of BI scores, but no significant difference in average NIHSS and BI scores was observed between the rTMS group and the control group. Fifteen days after the treatments had finished, the follow up results showed the improvements of the patients in the rTMS plus HBO group were significantly better than those in the other groups. **Conclusion** For patients with cerebral infarction, rTMS combined with HBO therapy can improve neurological function more significantly than rTMS therapy alone.

【Key words】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Hyperbaric oxygen; Cerebral infarction; Neurological function; Rehabilitation

脑梗死是脑血管疾病最常见的类型,约占全部脑血管疾病的 70%,存活者中 50%~70% 的患者遗留有

不同的神经功能障碍^[1],具有发病率高、致残率高、病死率高、复发率高以及医疗花费比例高等特点,给社会和家庭带来了沉重的负担。脑梗死后的组织修复和功能重建一直是临床康复上的难题,目前尚缺乏特效的治疗方法。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.03.009

作者单位:510282 广州,南方医科大学珠江医院康复医学科

通信作者:黄国志,Email:drhuang66@gmail.com

随着康复治疗技术的发展,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)疗法逐性,从而起到神经康复的作用^[2];而高压氧(hyperbaric oxygen, HBO)治疗则是在超过 1 个大气压的环境中呼吸氧气的治疗方法。本研究采用 rTMS 联合 HBO 治疗脑梗死患者 15 例,取得了满意疗效,报道如下。

资料与方法

一、一般资料

纳入标准:符合 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议通过的各类脑血管疾病诊断要点^[3];经头颅螺旋 CT 或 MRI 检查存在明确的脑梗死软化灶;均为首次发作的脑梗死患者;右利手;病程 < 3 个月;可住院治疗并接受随访者;患者均签署知情同意书。

排除标准:脑出血急性期、颅内高压;带有心脏起搏器、植入性除颤仪等体内金属植入;有癫痫或癫痫家族史;有强烈自杀倾向的抑郁症;严重头痛;严重的心、肝、肺等脏器疾病;未经处理的气胸、纵膈气肿、多发性肋骨骨折、胸壁开放性创伤;空洞型肺结核并咳血、肺大泡、活动性内出血或出血性疾病;孕妇、婴幼儿及不能配合治疗。

选取 2012 年 3 月至 2012 年 9 月南方医科大学珠江医院收治且符合上述入选标准的脑梗死患者 45 例,按随机数字表法分为对照组、rTMS 组和综合组,每组 15 例。3 组患者在性别、年龄、病程、脑卒中危险因素等方面基本相似,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

二、治疗方法

对照组根据病情采取个体化药物对症治疗及康复治疗。药物治疗包括溶栓、抗凝血、抗血小板、脑保护、调脂、降糖、降压等;康复治疗包括偏瘫肢体综合训练、神经肌肉电刺激、针灸、言语治疗、矫形器等。rTMS 组在对照组治疗方案的基础上增加 rTMS 治疗,综合组在对照组治疗方案的基础上增加 rTMS 联合 HBO 治疗。

rTMS 治疗:采用 YRDCCY-I 型磁刺激仪(武汉依瑞德公司生产)和直径为 125 mm 的圆形刺激线圈,脉冲磁场峰值强度为 3 T。患者取坐位或仰卧位,线圈中心置于脑初级运动皮质区(M1 区),线圈平面与头颅相切。治疗开始前,用单脉冲刺激模式于健侧脑 M1 区连续刺激 10 次,至少 5 次引起对侧拇指肌肉轻微收缩的

渐成为神经康复研究的热点。rTMS 是一种非侵入性无痛无创的治疗方法,可以影响大脑皮质的兴奋最小刺激强度,即为运动阈值(motor threshold, MT)。一般在磁场峰值强度的 20% ~ 40%)。治疗开始后,先于健侧脑采用低频 1 Hz,刺激强度为 90% MT,刺激 5 s,间歇 1 s,每个序列 5 个脉冲,100 个序列,共 500 个脉冲,10 min;再于患侧脑采用高频 3 Hz,刺激强度为 80% MT,刺激 2 s,间歇 4 s,每个序列 6 个脉冲,100 个序列,共 600 个脉冲,10 min。每日 1 次,每次共计 20 min,疗程 14 d。

高压氧治疗:采用烟台产 YC3200/0.3-28V II 型医用空气加压氧舱。患者入舱后取坐位或仰卧位行面罩吸氧,氧浓度为 99.9%,舱内治疗压力为 0.2 MPa。舱内缓慢加压时间 15 min,稳压时间 60 min,缓慢减压时间 15 min,入舱总时间 90 min。加压 10 min 后开始吸氧,减压 10 min 后停止吸氧,中间休息 5 min(呼吸舱内空气),吸氧总时间 70 min。每日 1 次,疗程 14 d。

三、评价方法

3 组患者分别于治疗前、治疗 14 d 后(治疗后)、治疗结束后 15 d(随访时)采用美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)和日常生活活动能力量表(Barthel index, BI)^[4]进行临床神经功能和日常生活活动能力评分。NIHSS 评分越低、BI 评分越高,表示神经功能缺损程度越轻,治疗效果越好。神经功能评定由一位专业的康复医师在单盲状态下进行评分,以门诊随访为主,电话随访做补充,同时记录患者在治疗过程中出现的不良反应。

四、统计学分析

数据采用 SPSS 13.0 版统计软件进行分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料给出频数。多个样本构成比的比较采用 $R \times C$ 表资料的 χ^2 检验。组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用 Fisher 方差分析(方差齐时)或 Welch 近似方差分析(方差不齐时),各组均数间的多重比较采用 LSD 法(方差齐时)或 Dunnett's T3 法(方差不齐时)。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

治疗前,3 组患者的 NIHSS 评分和 BI 评分,组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,3 组患者的 NIHSS 评分逐渐降低,BI 评分逐渐增高,rTMS 组和综

表 1 3 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	高血压(例)		高血脂(例)		糖尿病(例)		吸烟(例)		嗜酒(例)		心房纤颤(例)	
		男	女			有	无	有	无	有	无	有	无	有	无	有	无
对照组	15	9	6	63.87 $\pm$ 15.72	19.53 $\pm$ 16.94	10	5	0	15	5	10	4	11	2	13	1	14
rTMS 组	15	8	7	63.53 $\pm$ 10.88	31.60 $\pm$ 27.52	10	5	2	13	3	12	6	9	1	14	2	13
综合组	15	10	5	59.53 $\pm$ 12.06	29.80 $\pm$ 37.93	9	6	2	13	5	10	5	10	1	14	2	13

合组的 2 项评分与组内治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

随访时,rTMS 组和综合组的 2 项评分与组内治疗前比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。随访时,综合组的 NIHSS 评分和 BI 评分分别为(5.87 ± 2.77)分和(72.33 ± 14.74)分,与对照组同期的(8.53 ± 3.09)分和(55.67 ± 18.89)分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);且随访时,综合组的 BI 评分与 rTMS 组同时时间点比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 3 组患者治疗前、后 NIHSS 和 BI 评分比较
(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分	BI 评分
对照组			
治疗前	15	9.20 ± 3.41	52.00 ± 19.53
治疗后	15	8.93 ± 2.92	53.33 ± 17.59
随访时	15	8.53 ± 3.09^{ab}	55.67 ± 18.89^{ab}
rTMS 组			
治疗前	15	9.73 ± 3.73	46.00 ± 11.37
治疗后	15	8.93 ± 3.43^a	49.67 ± 10.77^a
随访时	15	7.53 ± 2.80^a	56.00 ± 10.04^{ab}
综合组			
治疗前	15	10.13 ± 4.67	45.00 ± 18.71
治疗后	15	8.87 ± 4.10^a	53.00 ± 18.11^a
随访时	15	5.87 ± 2.77^a	72.33 ± 14.74^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与综合组同时时间点比较,^b $P < 0.05$ 。

治疗过程中,45 例脑梗死患者均未出现继发脑出血、癫痫等严重不良反应。高频 rTMS 刺激时有 2 例患者出现头晕,当次治疗结束后症状消失,无再发。4 例患者在行第一次高压氧治疗时出现耳根处疼痛,休息后缓解,再次治疗时无不适。

讨 论

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术是一种利用脉冲磁场作用于中枢神经系统(主要是大脑),改变皮质神经细胞的膜电位,使之产生感应电流,影响脑内代谢和神经电活动,从而引起一系列生理生化反应的磁技术。rTMS 是在某一特定的皮质部位给予重复刺激的过程。rTMS 在神经元的不应期也可以刺激,所以能兴奋更多水平方向的神经元,通过调节皮质兴奋性从而影响刺激局部和远隔皮质的神经功能,实现皮质功能区域性重建,刺激后所产生的效应取决于刺激部位和刺激频率^[5],而且产生的生物学效应可持续到刺激停止后一段时间。

正常机体大脑双侧半球皮质功能处于一种平衡状态,包括兴奋平衡和抑制平衡,表现为半球间的联络和联合纤维的相互协同及相互抑制作用,其中大脑半球

间的相互抑制作用又称为经胼胝体抑制作用。脑卒中后,大脑半球间相互抑制作用失去平衡,患侧大脑半球遭到健侧大脑半球的过度抑制。有研究证实,1 Hz 可降低健侧大脑皮质的兴奋性,3 Hz 可提高患侧大脑皮质的兴奋性^[6]。因此,可应用 1 Hz 刺激健侧大脑,引出长时程抑制样改变,降低健侧大脑半球的兴奋性,减少对患侧大脑半球的抑制;同时用 3 Hz 刺激患侧大脑半球,引出长时程增强样改变,促进刺激部位血流量增加、突触功能增强及神经营养因子的合成,促进神经功能的恢复。不论用低频刺激健侧大脑半球还是用高频刺激患侧大脑半球,国内外的临床试验都证实是安全有效的,间接地证实了半球间的竞争理论^[7],而且康复疗效在治疗后 3 个月依然存在^[8,9]。本研究在以上理论的指导下,应用 1 Hz 抑制健侧大脑皮质的兴奋性,同时采用 3 Hz 激发患侧大脑皮质的兴奋性,以此来达到两侧大脑半球的兴奋和抑制平衡。治疗后,rTMS 组和综合组 NIHSS 评分逐渐降低、BI 评分逐渐增高($P < 0.05$),对照组变化不明显($P > 0.05$)。由此可见,rTMS 可明显改善卒中后神经功能障碍。

由于 rTMS 具有无创无痛、操作简便、安全可靠等优点,近年来 rTMS 已用于改善卒中后运动障碍^[10]、失语^[11]、抑郁^[12]、疼痛^[13]、吞咽困难^[14]等方面,且对帕金森病、癫痫病、精神疾病等有治疗作用^[2]。rTMS 对中枢神经受损所带来的各种伴随症状均有改善,虽然目前机制尚不明确,但已取得临床疗效且应用广泛。

HBO 治疗是指患者在高于一个大气压的环境中呼吸氧气的治疗方法。缺血缺氧时大脑氧和葡萄糖供应减少,导致脑的能量供需失衡,引起神经元缺氧性改变和代谢级联反应,甚至发生不可逆性改变或凋亡。机体处于 HBO 时,肺泡内氧分压和血氧分压迅速增加,血氧弥散率和弥散距离增加,使得脑组织供氧量增加,进而改善脑组织缺氧状态,促进有氧代谢,有利于缺血半暗带神经元的恢复。另外,高浓度氧下,正常血管收缩,脑血流量减少,但病灶组织的血管对高浓度氧反应差,故病灶组织的血管扩张,使病灶区的血流增加,这种现象称为“反盗血”。HBO 还可提高海马区过氧化物歧化酶和 Na^+ , K^+ -ATP 酶的活性^[15],加强神经细胞抗氧化和清除氧自由基的能力,减少脑组织缺血缺氧后的再灌注损伤;降低血脑屏障通透性,减轻脑水肿^[16];抑制神经细胞凋亡,减轻炎症反应^[17]等。

目前就供氧角度来说,HBO 是最经济、最确实、最安全的供氧方式,是任何其他方式无法替代的。然而,有研究发现,HBO 治疗的效果不仅与治疗的时间窗和疗程相关^[18],而且单纯应用 HBO 治疗卒中后神经功能缺损并不能达到最好的治疗效果。本研究发现,随访时,综合组各项评分均优于对照组同时时间点评分,且

BI 指数优于 rTMS 组 ($P < 0.05$), 说明 rTMS 联合 HBO 治疗对脑梗死后神经功能的恢复有协同作用, 可更为显著地改善患者的日常生活活动能力。

综上所述, rTMS 可以调节双侧大脑半球的兴奋和抑制平衡; HBO 治疗可以保护脑细胞, 有利于受损脑细胞的功能重建。二者都是改善脑梗死后神经功能障碍的有效无创疗法, 将二者联合能更有效地改善患者的神经功能缺损, 降低患者致残率和病死率, 加快肢体运动功能恢复, 提高生活质量, 而且安全可靠、成本低、操作简单, 值得临床推广。

志谢 感谢珠江医院康复医学科、高压氧科、神经内科的相关工作人员对本项研究的大力支持

参 考 文 献

- [1] 贾建平. 神经病学. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 171-175.
- [2] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 2007, 55: 187-199.
- [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] 段洪连, 刘美云, 张拥波, 等. 缺血性脑卒中常用评估量表及其最新研究进展. *中国全科医学*, 2011, 14: 4018-4021.
- [5] Lefaucheur JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin*, 2006, 36: 105-115.
- [6] Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, et al. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*, 2009, 16: 1323-1330.
- [7] Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1 Hz and 5 Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 1203-1209.
- [8] Chang W H, Kim Y H, Bang O Y, et al. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med*, 2010, 42: 758-764.
- [9] Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, et al. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial. *Neurology*, 2012, 78: 256-264.
- [10] Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke*, 2012, 43: 1849-1857.
- [11] Allendorfer JB, Storrs JM, Szaflarski JP. Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30: 103-113.
- [12] 刘津, 李笑. 高频重复经颅磁刺激辅助治疗脑卒中后抑郁的临床疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2010, 32: 513-515.
- [13] Ohn SH, Chang WH, Park CH, et al. Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26: 344-352.
- [14] Verin E, Leroi AM. Poststroke dysphagia rehabilitation by repetitive transcranial magnetic stimulation: a noncontrolled pilot study. *Dysphagia*, 2009, 24: 204-210.
- [15] Mrsic-Pelcic J, Pelcic G, Vitezic D, et al. Hyperbaric oxygen treatment: the influence on the hippocampal superoxide dismutase and Na^+ , K^+ -ATPase activities in global cerebral ischemia-exposed rats. *Neurochem Int*, 2004, 44: 585-594.
- [16] Veltkamp R, Siebing DA, Sun L, et al. Hyperbaric oxygen reduces blood-brain barrier damage and edema after transient focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2005, 36: 1679-1683.
- [17] Zhang Q, Chang Q, Cox RA, et al. Hyperbaric oxygen attenuates apoptosis and decreases inflammation in an ischemic wound model. *J Invest Dermatol*, 2008, 28: 2102-2112.
- [18] 王晓红, 黄礼群, 龚琴, 等. 不同时间窗及疗程的高压氧治疗对急性脑梗死的影响. *重庆医学*, 2011, 40: 3140-3142.

(修回日期: 2013-01-02)

(本文编辑: 阮仕衡)

· 消息 ·

Alberta 婴儿运动量表及高危儿早期干预培训班 暨 Peabody 发育评估与干预方案培训班通知

培训班授课内容: ① Alberta 婴儿运动量表由加拿大 Alberta 大学 Martha Piper 和 Johanna Darrah 创制, 可用来评估 0 ~ 18 个月龄婴儿运动发育情况。与以往经典运动发育量表比较, Alberta 婴儿运动量表更注重对婴儿的运动质量的评估, 因此可较早地识别运动发育不成熟或运动模式异常的婴儿, 适用于高危儿早期监测, 并为其干预方案的制订提供参考信息; ② 以多系统动态发育理论、发育生物力学、任务导向性训练和运动学习理论等为指导, 讲授高危儿早期干预思路和技术要点; ③ 讲授脑瘫早期诊断相关原则及目前国际上脑瘫诊断的新观点。培训班主讲教师为黄真主任医师及李明副教授。培训班将紧密联系临床实践, 强调实用性。授课内容不仅有助于治疗师学习规范的评定和治疗技术, 更有助于提高康复医师临床思维能力及临床技能。培训班时间: Peabody 培训班 2013 年 6 月 10 日 ~ 13 日 (9 日报到); Alberta 培训班 2013 年 14 日 ~ 16 日 (13 日报到)。学费: 两个培训班学费分别为 1000 元 (含中文版量表图书和讲义)。参加两个培训班者可获两个国家级继续教育学分证。学习期间食宿统一安排, 费用自理。报名方式: 请于 2013 年 6 月 1 日前将报名函寄至北京大学第一医院康复医学科 (邮编 100034) 王翠收, 或电子邮件联系王翠: wangcuibill@sina.com, 也可电话联系: 13811093176。报名时请注明参加学习班的名称。

北京大学第一医院
2013 年 3 月