

· 临床研究 ·

低频重复经颅磁刺激对脑梗死患者神经功能恢复的影响

赵合庆 葛永春 戴永萍 李向 邹蓉 张彩元 沈钧康 孙敬

【摘要】目的 观察低频重复经颅磁刺激(rTMS)对脑梗死患者神经功能恢复的影响。**方法** 共选取 30 例脑梗死偏瘫患者,采用随机数字表法将其分为健侧刺激组、患侧刺激组及对照组(每组 10 例),各组患者均给予常规药物治疗,患侧刺激组及健侧刺激组在此基础上分别对患侧或健侧脑皮质 M1 区进行 rTMS 治疗,持续治疗 10 d。分别于治疗前、治疗后 10 d 及 40 d 时对各组患者进行疗效评定,采用美国国立卫生院神经功能缺损评分(NIHSS)、改良巴氏指数(MBI)对患者神经功能及日常生活活动(ADL)能力进行评定,同时检测各组患侧脑区运动诱发电位(MEP)潜伏期及中枢运动传导时间(CMCT);另外每组各随机挑选 3 例患者检测治疗前及治疗后 40 d 时的磁共振波谱(MRS)数据,对各组氮-乙酰天门冬氨酸/肌酸比值(NAA/Cr)进行比较。**结果** 健侧刺激组及患侧刺激组 NIHSS 及 MBI 评分均较治疗前及对照组明显改善,且以健侧刺激组的改善幅度相对较显著,与患侧刺激组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);各组患者 MEP 潜伏期及 CMCT 均较治疗前有一定程度改善,其中健侧刺激组 CMCT 在治疗后 10 d 及 40 d 时均显著优于对照组及患侧刺激组;健侧刺激组及患侧刺激组 NAA/Cr 比值均较对照组明显提高。**结论** 低频 rTMS 治疗能提高急性期脑梗死患者皮质兴奋性及 ADL 能力,缓解神经元受损程度;刺激健侧或患侧脑半球 M1 区均对脑梗死患者神经受损功能恢复具有促进作用,并且以刺激健侧脑半球的疗效相对较显著。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑梗死; 神经功能; 运动诱发电位; 磁共振波谱

Effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of neural function in patients with cerebral infarction ZHAO He-qing, GE Yong-chun, DAI Yong-ping, LI Xiang, ZOU Rong, ZHANG Cai-yun, SHEN Jun-kang, Sun Jing. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Suzhou University, Suzhou 215004, China

【Abstract】 Objective To study the effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the recovery of neural function in patients with cerebral infarction. **Methods** Thirty cerebral infarction patients with hemiparesis were divided randomly into three groups: unaffected side stimulation group (1 Hz rTMS on M1 area of unaffected hemisphere, $n = 10$), affected side stimulation group (1 Hz rTMS on M1 area of affected hemisphere, $n = 10$), and control group without rTMS, $n = 10$. All the groups were assessed with their motor function and ADL scores (NIHSS, MBI) and corticospinal excitability (MEP, CMCT) before and after 10 and 40 days of treatment. Three patients were chosen randomly in each group who accepted magnetic resonance spectroscopy (MRS) examination before and after 40 days of treatment and assessed with regard to the ratio of N-acetyl aspartate/creatine (NAA/Cr). **Results** Before treatment the scores of National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), modified Barthel Index (MBI), Motor evoked potential (MEP) and central motor conduction time (CMCT) were not statistically different among the three groups ($P > 0.05$). After treatment, scores of NIHSS and MBI were obviously higher than those before treatment ($P < 0.01$) in rTMS groups no matter the rTMS was applied on the affected or unaffected hemisphere. However, the score in unaffected side stimulation group was higher than that in the affected side stimulation group ($P < 0.05$). The MEP latency and CMCT was significantly shorter after treatment in all the stimulation groups, with the unaffected side stimulation group improved to a significantly greater extent, in terms of MEP latency and CMCT than the affected side stimulation and control groups at the 10th d and 40th d of treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). There was a significantly higher ratio of NAA/Cr in two rTMS treatment groups compared with control group. **Conclusion** Low frequency rTMS on M1 of the unaffected or affected hemisphere can both improve neural function in patients with acute cerebral infarction. rTMS on unaffected hemisphere seems more effective than that on affected hemisphere.

【Key words】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Cerebral infarction; Neural function; Motor evoked potential; Magnetic resonance spectroscopy

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.03.002

基金项目:江苏省社会发展基金计划项目(BS2007032)

作者单位:215004 苏州,苏州大学附属第二医院神经内科(赵合庆、葛永春、戴永萍、李向、邹蓉),影像科(张彩元、沈钧康、孙敬)

近年来重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对脑梗死患者运动功能恢复的影响逐渐引起人们关注^[1-4],但对于 rTMS 治疗参

数选择以及 rTMS 应作用于患侧大脑或是健侧大脑目前尚处于探索阶段。基于上述背景,本研究采用低频 rTMS 分别作用脑梗死患者健侧及患侧大脑 M1 区,通过临床评分、神经电生理检测以及磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)检查等手段对比研究 rTMS 对脑梗死患者神经功能恢复的影响。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2007 年 9 月至 2008 年 12 月间在苏州大学附属第二医院神经内科住院治疗的脑梗死患者 30 例,年龄 51~70 岁,平均(62.3±6.7)岁,均符合全国第 4 届脑血管病学术会议制订的脑梗死诊断标准^[5],经头颅 CT 或 MRI 确诊其责任病灶,所有入选者均对本研究知情同意^[6]。采用随机数字表法将上述患者分为患侧刺激组、健侧刺激组及对照组,每组 10 例,3 组患者一般情况及病情详见表 1,表中数据经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 3 组患者一般情况及病情比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	性别(例)		病程(d)	脑梗死侧别	
			男	女		左侧	右侧
健侧刺激组	10	63.7±6.7	6	4	3.6±0.3	5	5
患侧刺激组	10	61.9±6.0	5	5	3.4±0.8	6	4
对照组	10	62.0±6.1	6	4	3.5±0.5	5	5

二、治疗方法

3 组患者均给予常规药物治疗,包括银杏达莫、奥扎格雷钠、胞二磷胆碱、拜阿司匹林等;患侧刺激组及健侧刺激组在此基础上分别对患侧或健侧脑皮质 M1 区进行 rTMS 治疗,采用丹麦 Medtronic 公司生产的 MagPro R30 型磁刺激器和 Butterfly“8”字形液态磁刺激线圈;rTMS 治疗参数如下:磁刺激频率为 1 Hz,70% 最大输出强度(实际输出强度约为 2.1 T,为阈上强度),每个序列有 100 个脉冲,共刺激 12 个序列(即 1200 个脉冲),每个序列间隔时间为 5 s,每次治疗持续 20 min,于发病 3~5 d 内开始治疗,连续治疗 10 d。

三、疗效评定标准

于治疗前、治疗后 10 d 及 40 d 时,通过刺激各组患者对侧拇短展肌检测其患侧脑区运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)潜伏期及中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT);采用美国国立卫生院神经功能缺损评分(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)、改良 Barthel 指数(Modified Barthel Index, MBI)分别对患者神经功能及日常

生活活动(activities of daily living, ADL)能力进行评定。另外于治疗前及治疗后 40 d 时每组各随机挑选 3 例患者进行 MRS 检查,选用 Philips Achieva 1.5T 超导磁共振扫描仪,6 通道头线圈,采用多体束方法观察受试者脑代谢情况,选用积分法检测各组峰下面积,并计算氮-乙酰天门冬氨酸/肌酸比值(N-acetyl-aspartate/Creatine, NAA/Cr)。

四、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 11.5 版统计学软件包进行数据分析,组内及组间均数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA),两组间均数比较采用 t 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前后各组患者神经功能及 ADL 能力比较

治疗前各组患者 NIHSS 及 MBI 评分组间差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 10 d 及 40 d 时,发现各组患者 NIHSS 及 MBI 评分均较治疗前明显改善($P<0.05$);进一步分析发现,健侧刺激组及患侧刺激组 NIHSS 及 MBI 评分改善幅度均明显优于对照组($P<0.05$);并且以健侧刺激组 NIHSS 及 MBI 评分的改善幅度相对较显著,与患侧刺激组间差异均有统计学意义($P<0.05$),具体数据详见表 2。

表 2 治疗前、后各组患者神经功能及 ADL 能力比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NIHSS 评分		
		治疗前	治疗 10 d 后	治疗 40 d 后
健侧刺激组	10	10.7±2.11	5.5±1.08 ^{abc}	2.5±0.85 ^{abc}
患侧刺激组	10	10.0±1.69	7.2±1.62 ^{ab}	3.5±0.97 ^{ab}
对照组	10	10.4±1.78	8.8±1.03 ^a	5.7±0.67 ^a

组别	例数	MBI 评分		
		治疗前	治疗 10 d 后	治疗 40 d 后
健侧刺激组	10	36.00±5.67	69.50±4.59 ^{ab}	83.50±4.21 ^{abc}
患侧刺激组	10	38.00±3.49	59.50±7.25 ^{ab}	81.00±3.94 ^{ab}
对照组	10	36.50±4.74	47.50±5.40 ^a	71.00±3.94 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组相同时间点比较,^b $P<0.05$;与患侧刺激组相同时间点比较,^c $P<0.05$

二、治疗前后各组患者 MEP 结果比较

本研究共有 4 例患者入选时 MEP 无法测出,其中健侧刺激组 2 例,患侧刺激组 1 例,对照组 1 例;健侧刺激组中有 1 例患者于治疗后 40 d 时能够测出 MEP,其它 3 例患者仍无法测出 MEP,故上述 4 例患者 MEP 数据未纳入统计分析。对所得有效数据分析后发现,治疗前各组患者 MEP 潜伏期及 CMCT 组间差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后 10 d 及 40 d 时,发现各组患者 MEP 潜伏期均较治疗前有缩短趋势,但仅有健侧刺激组 MEP 潜伏期在治疗后 40 d 时较入选前差

异有统计学意义($P < 0.05$),其余 2 组差异均无统计学意义($P > 0.05$)。健侧刺激组 CMCT 在治疗后 10 d 及 40 d 时均较治疗前及对照组显著缩短($P < 0.05$);而患侧刺激组 CMCT 仅在治疗后 40 d 时较治疗前明显缩短($P < 0.05$);组间比较发现,健侧刺激组 CMCT 在治疗后 40 d 时较患侧刺激组明显缩短($P < 0.05$)。对照组治疗前、后 MEP 潜伏期及 CMCT 均有缩短趋势,但差异均无统计学意义($P > 0.05$),具体数据详见表 3。

表 3 治疗前、后各组患者 MEP 潜伏期及 CMCT 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MEP 潜伏期(ms)		
		治疗前	治疗 10 d 后	治疗 40 d 后
健侧刺激组	8	24.62 ± 0.62	24.10 ± 0.61	23.56 ± 0.64 ^a
患侧刺激组	9	24.50 ± 0.56	24.23 ± 0.54	23.93 ± 0.58
对照组	9	24.48 ± 0.59	24.14 ± 0.55	23.98 ± 0.58

组别	例数	CMCT(ms)		
		治疗前	治疗 10 d 后	治疗 40 d 后
健侧刺激组	8	10.81 ± 0.64	10.32 ± 0.38 ^{ab}	9.84 ± 0.33 ^{abc}
患侧刺激组	9	10.88 ± 0.45	10.66 ± 0.45	10.34 ± 0.43 ^a
对照组	9	10.89 ± 0.46	10.77 ± 0.42	10.51 ± 0.42

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组相同时间点比较,^b $P < 0.05$;与患侧刺激组相同时间点比较,^c $P < 0.05$

三、治疗前后各组患者 MRS 数据比较

临床上脑梗死患者 MRS 数据通常具有 NAA 波峰延迟以及 NAA/Cr 比值下降等特点,表 4 数据显示在治疗后 40 d 时,健侧刺激组及患侧刺激组 NAA/Cr 比值均较治疗前有一定程度上升,且上升幅度均明显大于对照组水平($P < 0.05$)。

表 4 治疗前、后各组患者 NAA/Cr 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后 40 d 时
健侧刺激组	3	1.23 ± 0.81	1.69 ± 0.03 ^{ab}
患侧刺激组	3	1.27 ± 0.11	1.68 ± 0.70 ^{ab}
对照组	3	1.29 ± 0.58	1.53 ± 0.41

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

讨 论

正常两侧大脑半球通过交互性抑制达到并维持功能相互匹配及平衡状态;当一侧大脑发生脑梗死后,除了皮质脊髓运动传导纤维受损外,通常还存在两半球间平衡被破坏,导致患侧半球对健侧半球的抑制作用减弱,而健侧半球对患侧半球的抑制作用占优势等异常状态。这种由单侧脑梗死所引发的双侧大脑皮质内抑制及兴奋失衡状态,可能是导致脑梗死后患者运动功能障碍的重要原因之一,对其神经功能恢复造成严重影响^[7]。

已有大量动物及临床研究表明,磁刺激可提高神经元兴奋性,反复磁刺激可降低突触传导阈值,使受抑制状态神经元突触激活,重塑受损神经传导通路,能改

善或促进突触联系重建及再生;另外 rTMS 治疗能上调脑梗死区周围皮质脑源性神经生长因子表达,有利于神经细胞生长,改善神经突触效能,并且还能通过抑制单胺类神经递质过量释放,减轻单胺类神经递质对神经细胞元的毒性作用,从而保护脑组织,减轻因短暂脑缺血发作而诱导的迟发性神经元死亡^[7-10],促进神经功能恢复。本研究分别对脑梗死患者健侧或患侧脑皮质 M1 区给予低频(频率为 1 Hz)rTMS 治疗,观察对患者神经功能及 ADL 能力的影响,发现各组患者经相应治疗后,其 NIHSS 评分、MBI 评分及 MEP 参数均较治疗前不同程度改善,并且以健侧刺激组 NIHSS 及 MBI 评分的改善幅度相对较显著,患侧刺激组次之,提示低频阈上 rTMS 作用于健侧或患侧脑区,均能促进脑梗死患者神经功能恢复,提高 ADL 能力^[3,4],其治疗机制除上述方面外,还可能包括:低频磁刺激能下调健侧脑半球兴奋性,减弱对患侧脑半球的抑制作用,促进两半球功能达到新的平衡,从而降低对患侧脑半球的有害性抑制作用,加速神经功能重组。

目前研究发现,MEP 源于锥体神经元相对同步的下行发放冲动,其潜伏期及 CMCT 值能反映脑皮质兴奋性及中枢传导功能变化情况,对脑卒中患者神经功能评估具有重要意义,如 MEP 潜伏期和/或 CMCT 延长或缺失均提示患者神经功能及预后较差^[11-15]。本研究 3 组患者经相应治疗后,仅健侧刺激组 MEP 潜伏期在治疗后 40 d 时较治疗前明显缩短($P < 0.05$),其它各组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);健侧刺激组 CMCT 在治疗后 10 d 及 40 d 时均较治疗前及对照组显著缩短($P < 0.05$);患侧刺激组 CMCT 在治疗后 40 d 时较治疗前有明显改善($P < 0.05$);另外组间比较发现,健侧刺激组 CMCT 在治疗后 40 d 时与患侧刺激组间差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示与 MEP 潜伏期比较,CMCT 变化与脑梗死患者病情转归更为一致,可能原因包括:由于 MEP 潜伏期包含大脑皮质兴奋所需时间、皮质脊髓束传导时间、脊髓前角细胞兴奋及传导所需时间等,而脑梗死主要影响脑皮质兴奋所需时间及皮质脊髓束传导时间,但这两部分时间的微小变化很容易在 MEP 全程中被淡化或忽略;而 CMCT 去除了脊髓到肌肉的传导时间,能更精确地反映从大脑皮质到脊髓前角的传导时间,本研究结果表明 CMCT 较 MEP 潜伏期能更好地反映脑梗死患者中枢运动功能变化情况。

磁共振波谱(MRS)检查突破了传统生化分析局限,该技术利用核磁共振现象及化学位移作用能无创性研究活体组织能量代谢的病理生理改变,其中氮-乙酰天门冬氨酸(NAA)峰值位于 2.00 ppm,是反映神经元损伤的敏感指标之一,其含量减少提示神经元存

在损伤;肌酸(Cr)其峰值位于 3.04 ppm,其含量在各种病理状态下均相对稳定,故常用作参考值以比较其它代谢产物的变化情况。通过计算 NAA/Cr 比值能够客观反映神经元损伤情况,如 NAA/Cr 比值升高则提示受损神经元得到修复。对本研究各组患者 MRS 结果分析后发现,治疗前各组患者均表现出 NAA 波峰延迟以及 NAA/Cr 比值下降,而在治疗后 40 d 时,发现各磁刺激组 NAA/Cr 比值均较对照组显著提高,提示不论 rTMS 作用于健侧或患侧脑皮质,均能促进脑梗死患者神经元修复,有助于受损神经功能恢复。

综上所述,本研究结果表明,低频 rTMS 治疗能提高急性脑梗死患者皮质兴奋性及 ADL 能力,缓解神经元受损程度;刺激健侧或患侧脑半球 M1 区均对脑梗死患者神经受损功能恢复具有促进作用,并且以刺激健侧脑半球的疗效相对较显著,至于其确切作用机制还有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*, 2005, 65: 466 - 468.
- [2] Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. A sham stimulation controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*, 2005, 64: 1802 - 1804.
- [3] Pomeroy VM, Cloud G, Raymond C, et al. Transcranial magnetic stimulation and muscle contraction to enhance stroke recovery: a randomized proof-of-principle and feasibility investigation. *Neurorehabil Neural Repair*, 2007, 21: 509 - 517.
- [4] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand

- function after stroke. *Stroke*, 2005, 36: 2681 - 2686.
- [5] 中华神经内科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病的诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29: 379 - 381.
- [6] 邹蓉, 赵合庆. 低频阈上重复经颅磁刺激对脑梗死患者运动诱发电位及神经功能的影响. *中国脑血管病杂志*, 2009, 6: 65 - 69.
- [7] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol*, 2004, 55: 400 - 409.
- [8] Ziemann U. Improving disability in stroke with rTMS. *Lancet Neurol*, 2005, 4: 454 - 455.
- [9] 孙永安, 赵合庆, 张志琳, 等. 长程经颅磁刺激对脑梗死大鼠皮质脑源性神经营养因子表达及神经功能恢复的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 12: 712 - 716.
- [10] 余锋, 赵合庆, 孙永安. 经颅磁刺激对脑缺血 - 再灌注大鼠急性期脑内单胺类神经递质含量的影响. *中国脑血管病杂志*, 2007, 4: 76 - 80.
- [11] Fujiki M, Kobayashi H, Abe T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for protection against delayed neuronal death induced by transient ischemia. *J Neurosurg*, 2003, 99: 1063 - 1069.
- [12] Janine R, Orlando BS, Vandermeeren Y, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol*, 2008, 586: 325 - 351.
- [13] Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. A sham stimulation - controlled trial of TMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*, 2005, 64: 1802 - 1804.
- [14] Kim Y, You SH, Ko M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke*, 2006, 37: 1471 - 1476.
- [15] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring theta burst stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118: 333 - 342.

(修回日期: 2011-03-25)

(本文编辑: 易 浩)

· 短篇报道 ·

电子线浅层照射治疗深度烧伤后瘢痕增生挛缩的疗效观察

林松森 杨冬花 张士义 于秀丽 李强

关节功能部位深度烧伤经保守治疗后, 均不可避免出现瘢痕增生, 并进一步挛缩导致功能障碍, 是烧伤后康复治疗棘手问题之一。以往文献多报道采用电子线对瘢痕疙瘩切除患者进行术后辅助治疗, 对预防其复发具有肯定疗效, 但鲜见采用电子线治疗烧伤后瘢痕的相关临床报道。我科对 64 例关节功能部位深度烧伤患者给予电子线治疗, 发现临床疗效满意, 患者瘢痕组织增生均得到显著抑制, 关节功能恢复理想。现报道如下。

一、临床资料

共选取 2007 年 3 月至 2009 年 11 月间我科收治入院且拒

绝早期手术治疗的手背、足背深度烧伤(以深Ⅱ度烧伤为主或间杂小片Ⅲ度烧伤)成年患者 128 例, 采用随机数字表法将其分为治疗组及对照组, 2 组患者一般情况及病情详见表 1, 表中数据经统计学比较, 发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

表 1 2 组患者一般情况及病情比较

组别	例数	性别		年龄(岁)	烧伤部位(处)		烧伤程度(处)	
		男	女		手背	足背	深Ⅱ度	Ⅲ度
治疗组	64	42	22	55.5 ± 10.6	47	22	54	15
对照组	64	46	18	51.2 ± 14.4	51	26	60	17