

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2013.07.018

·临床研究·

重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤患者运动和步行功能的疗效

潘钰, 郝淑燕, 刘畅, 甄巧霞, 刘晓磊, 丁永红, 杨等, 邵志红

[摘要] 目的 观察重复经颅磁刺激(rTMS)治疗对不完全性脊髓损伤患者运动和步行功能的影响。方法 18例C₂~T₁₂节段不完全性脊髓损伤患者(AIS D级)随机分为治疗组(n=10)和对照组(n=8)。治疗组于Cz部位给予rTMS, 对照组患者给予假刺激。两组患者均接受常规康复治疗。治疗前后比较ASIA下肢运动评分(LEMS)、改良Ashworth量表(MAS)、10 m步行速度、脊髓损伤步行指数II(WISCI II)和脊髓功能独立性评定(SCIM)。治疗后随访2周。结果 治疗后, 治疗组LEMS、10 m步行速度、SCIM均有改善(P<0.05), 随访2周上述指标与治疗前比较仍有提高(P<0.05); 对照组随访2周与治疗前比较SCIM有所改善(P<0.05)。与对照组比较, 治疗组治疗后LEMS改善更多, 随访2周LEMS仍优于对照组(P<0.05); MAS、10 m步行速度、WISCI II和SCIM治疗后及随访两组比较均无显著性差异(P>0.05)。结论 rTMS可进一步改善不完全性脊髓损伤患者的下肢运动功能。

[关键词] 不完全性脊髓损伤; 重复经颅磁刺激; 运动; 步行

Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor and Ambulation Function for Incomplete Spinal Cord Injury

PAN Yu, QIE Shu-yan, LIU Chang, et al. Rehabilitation Department, Beijing Rehabilitation Center, Beijing 100144, China

Abstract: Objective To assess the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor and ambulatory function in incomplete spinal cord injury (SCI) patients. **Methods** 18 incomplete SCI patients (AIS D) were randomized to treatment group (n=10) and control group (n=8). The treatment group received rTMS while the control group received sham stimulation for 2 weeks. All the patients received routine rehabilitation. They were assessed with Lower Extremity Motor Score (LEMS), 10 m Walking Test for Walking Speed, modified Ashworth scale (MAS), Walking Index for SCI Scale II(WISCI II), and Spinal Cord Independence Measure (SCIM) before and after treatment, and followed up for 2 weeks after treatment. **Results** The treatment group significantly improved in LEMS, walking speed, and SCIM after treatment and during follow up (P<0.05), while the control group improved only in SCIM (P<0.05). There was more significant improvement in LEMS in the treatment group than in the control group (P<0.05) after treatment and during follow up. There was no difference between two groups in MAS, walking speed, WISCI II and SCIM. **Conclusion** rTMS can further improve the motor of lower limbs for incomplete SCI patients.

Key words: incomplete spinal cord injury; repetitive magnetic stimulation; motor; ambulation

[中图分类号] R651.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2013)07-0662-04

[本文著录格式] 潘钰, 郝淑燕, 刘畅, 等. 重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤患者运动和步行功能的疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(7): 662-665.

人类的步行运动是一种节律性运动。动物和临床研究间接证实, 位于上腰髓的神经网络——中枢模式发生器(CPG)是控制节律步行的中枢^[1-2]。CPG的活动受上位中枢的激活和控制^[3], 通常只有运动功能不完全损伤的脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)患者才能恢复步行功能, 提示脊髓上位中枢神经系统在步行功能恢复中发挥重要的作用^[4]。fMRI研究发现, 脊髓损伤患者步行功能恢复伴有下肢运动区的激活^[5]。因此调控下肢运动区兴奋性是改善脊髓损伤运动功能和步行功能的重要干预手段。经颅磁刺激(transcranial mag-

netic stimulation, TMS)是无创性调节运动区兴奋性的康复新技术, 可以通过改变下行皮质脊髓束的传出信号, 诱导运动功能变化^[6-7]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗慢性不完全性脊髓损伤的临床研究显示可以提高上肢完成木钉任务时间^[6]。本研究拟观察rTMS对不完全性脊髓损伤患者下肢运动功能和步行能力的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2011年9月~2013年4月本院收治的脊髓损伤患者

基金项目: 北京市自然科学基金(No.7123216)。

作者单位: 北京康复中心康复医学科, 北京市 100144。作者简介: 潘钰(1973-), 女, 辽宁沈阳市人, 博士, 副主任医师, 主要研究方向: 脊髓损伤康复。

18 例, 其中男性 12 例, 女性 6 例; 平均年龄(33.8±14.7)岁。纳入标准: ①C₂~T₁₂ 节段脊髓不完全性损伤; ②发病时间 1~12 个月; ③AIS 评定为 D 级; ④体内无金属内固定物(钛合金除外)和心脏起搏器; ⑤无被动关节活动度受限; ⑥无颅脑疾病和严重心脏病; ⑦患者对本研究知情并同意。

所有患者按随机数字表法随机分为治疗组(n=10)

和对照组(n=8)。两组患者入组前均接受常规康复治疗 1 个月以上, 并继续接受入组前进行的药物治疗、物理治疗和作业治疗等(主要为徒手肌力、关节活动度、站立、平衡、行走、作业等训练, 不包括减重步行或普通跑台步行训练), 训练时间每天不少于 3 h。两组患者性别、年龄、病程、病因等基础情况比较无显著性差异($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者基本情况比较

项目		治疗组(n=10)	对照组(n=8)	t/χ^2	P
性别	男	6	6	0.638 ^a	
	女	4	2		
年龄(岁)		35.10±17.36	32.38±11.55	0.38	0.708 ^b
病程(月)		8.10±3.69	7.75±3.49	0.20	0.841 ^b
病因	外伤	5	4	0.90	0.825 ^c
	脊髓炎	1	2		
	脊髓动静脉瘘术后	1	0		
	脊髓肿瘤	3	2		
	神经平面	C ₃ ~T ₁₂	C ₅ ~T ₁₂		

注: a: Fisher 检验; b: 独立样本 t 检验; c: Person χ^2 检验

1.2 治疗方法

选用 Magstim rapid 2 磁刺激仪(英国 Magstim 公司), 最大输出强度 2.2 T, 蝶形线圈直径 70 mm。患者卧位, 将线圈的中心放在 Cz 部位并与头皮相切, 线圈柄朝后。刺激强度为上肢静息运动阈值的 90%, 刺激频率 5 Hz。每序列 2 s, 间歇 28 s, 共 15 min。每日 1 次, 每周 5 d, 连续 2 周。

对照组治疗时线圈与头皮垂直摆放, 线圈中心点面向地面。

1.3 评定方法

由经过培训的康复医学科医生分别在治疗前、治疗 2 周及停止治疗后 2 周进行临床疗效评价。内容包括 ASIA 下肢运动评分(Lower Extremity Motor Score, LEMS)、改良 Ashworth 量表(modified Ashworth scale, MAS)、10 m 步行速度、脊髓损伤步行指数 II (Walking Index for SCI Scale II, WISCI II)^[8]和脊髓功能独立性评定(Spinal Cord Independence Measure, SCIM)^[9]。所有患者检测双下肢胫前肌运动诱发电位。

1.4 安全性评估

记录 rTMS 治疗过程中发生的不良事件; 治疗前后分别检查患者的脉搏、血压, 必要时行心电图检查。有钛合金内固定患者治疗前后接受 X 光检查, 了解内固定情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件。两组间比较计量资料用独立样本 t 检验, 计数资料用 χ^2 检验和 Fisher 检验; 各组内治疗前后差别比较用单因素方差分析。显著性水平 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 胫前肌运动诱发电位及 rTMS 刺激强度

治疗组有 3 例患者检测出胫前肌运动诱发电位, 运动阈值分别为最大刺激强度的 50%、65%、80%; 对照组有 2 例患者检测出运动诱发电位, 运动阈值分别为最大刺激强度的 48% 和 75%; 其他患者给予 100% 最大刺激强度未引出胫前肌诱发电位。引出诱发电位的患者在磁刺激治疗 2 周后, 运动阈值与治疗前比较无显著性变化。两组患者均检测出上肢拇短展肌运动阈值, rTMS 刺激强度分别给予(41.7±8.0)% 和(42.7±6.7)%, 两组患者磁刺激强度无显著性差异($P=0.906$)。

2.2 临床疗效

两组治疗前 LEMS、MAS、步行速度、WISCI II 和 SCIM 均无显著性差异。治疗组治疗后及随访 2 周时, LEMS、步行速度和 SCIM 与治疗前比较均提高($P<0.05$)。对照组 SCIM 在治疗后及随访 2 周与治疗前比较有所提高($P<0.05$)。治疗后, 治疗组 LEMS 较对照组提高($P<0.05$), 随访 2 周时 LEMS 仍高于对照组

($P < 0.05$)。其余指标治疗后两组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$)。见表2~表6。

表2 两组治疗前、治疗后和随访2周时LEMS比较

组别	n	治疗前	治疗2周	随访2周	F	P
治疗组	10	26.90±4.65	32.70±3.89 ^a	33.20±4.54 ^a	6.409	0.010
对照组	8	27.00±4.24	28.50±4.04	28.75±3.57	0.457	1.000
t		0.047	2.240	2.262		
P		0.963	0.040	0.038		

注: a: 与治疗前比较, $P < 0.05$

表3 两组治疗前、治疗后和随访2周时MAS比较

组别	n	治疗前	治疗2周	随访2周	F	P
治疗组	10	1.00±0.94	0.70±0.68	0.60±0.69	0.709	0.788
对照组	8	0.88±0.84	0.75±0.87	0.63±0.74	0.184	1.000
t		0.294	0.136	0.073		
P		0.773	0.893	0.942		

表4 两组治疗前、治疗后和随访2周时步行速度比较(m/s)

组别	n	治疗前	治疗2周	随访2周	F	P
治疗组	10	0.29±0.11	0.44±0.13 ^a	0.45±0.11 ^a	6.008	0.015
对照组	8	0.28±0.07	0.33±0.08	0.34±0.11	1.143	0.498
t		0.214	2.112	1.964		
P		0.833	0.051	0.067		

注: a: 与治疗前比较, $P < 0.05$

表5 两组治疗前、治疗后和随访2周时WISCI II比较

组别	n	治疗前	治疗2周	随访2周	F	P
治疗组	10	9.10±3.54	11.00±3.74	12.10±3.78	1.691	0.241
对照组	8	9.63±4.10	10.25±4.23	10.63±4.31	0.115	1.000
t		0.291	0.399	0.773		
P		0.774	0.695	0.451		

表6 两组治疗前、治疗后和随访2周时SCIM比较

组别	n	治疗前	治疗2周	随访2周	F	P
治疗组	10	58.50±10.97	71.60±10.31 ^a	76.70±9.35 ^a	8.424	0.001
对照组	8	57.63±9.79	67.25±10.22	73.75±10.43 ^a	5.108	0.014
t		0.176	0.893	0.632		
P		0.862	0.385	0.536		

注: a: 与治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 安全性

所有患者均顺利完成实验, 未出现严重不良反应。1例患者治疗后有短暂性头痛, 未经治疗症状很快消失。5例患者诉治疗过程中曾有面部肌肉轻度抽动, 治疗结束后未再有抽动。

3 讨论

本研究采用5 Hz rTMS联合常规康复训练治疗不完全性脊髓损伤患者, 发现rTMS可提高不完全性脊

髓损伤患者下肢运动评分、步行速度及日常生活能力, 且随访2周治疗效果仍有改善。给予假刺激的对照组患者仅在治疗停止后随访2周时日常生活能力有所提高。提示rTMS联合康复训练是不完全性脊髓损伤患者尽早恢复运动功能的有效康复手段, 效果优于单纯康复训练。

近年来随着中枢可塑性研究的深入发展, rTMS越来越多地被应用于临床改善神经系统损伤后运动功能障碍^[10-11]。脑和脊髓疾患应用rTMS治疗的研究发现, rTMS可改善肌力、降低痉挛、提高运动功能^[6,12-13]。rTMS在脊髓损伤康复中的应用研究由于选择病例的神经损伤程度、病程、病因不同, 以及磁刺激治疗参数、疗程不同, 研究结果并不一致。Centonze等报道, 5 Hz rTMS治疗2周可以降低多发性硬化患者痉挛程度, 但未获得运动功能是否改善的相关数据^[14]。Kuppuswamy应用5 Hz rTMS治疗不完全性脊髓损伤患者5 d, 发现仅在治疗后1 h出现上肢运动能力一过性提高, 但治疗后72~120 h运动阈值改善^[7]。Kumru等应用20 Hz rTMS治疗不完全性脊髓损伤患者, 发现治疗组降低痉挛^[13], 并观察到下肢肌力及步行速度的改善^[15]。

本研究显示, 5 Hz rTMS治疗2周后, LEMS和步行速度提高, 但WISCI II无明显提高。分析可能与以下因素有关。①WISCI II步行能力与脊髓损伤患者肌力、平衡、躯干控制能力、步态等多方面因素相关。本研究将rTMS与常规康复治疗联合应用, 但未进行减重步行或普通跑台步行训练。脊髓损伤患者需要制定综合康复治疗措施和个体化治疗方案来提高步行能力, 联合治疗是今后脊髓损伤患者运动及步行功能康复治疗的重要研究方向。②本研究中纳入患者平均病程(8.10±3.69)个月, 病程偏长可能影响步行能力提高。Benito-Penalva等研究发现, 病程<6个月的不完全性脊髓损伤患者经过下肢机器人或步行训练器训练, 其下肢运动评分和步行能力恢复明显优于病程6~12个月及>12个月的患者^[16]。Benito-Penalva等通过电生理研究发现, 病程<3个月与病程>3个月的不完全性脊髓损伤患者比较, 步行训练后H反射明显提高, 且H反射与WISCI II变化成正相关。我们前期研究发现, 平均病程(114.9±72.5) d的不完全性脊髓损伤患者, rTMS治疗4周可提高WISCI步行能力^[7], 但研究样本量较小, 进一步还需大样本随机对照研究来证实。③本研究rTMS治疗时间较短, 延长治疗时间或

疗程是否有助于步行能力提高还有待探索。

rTMS 治疗参数的选择是影响治疗效果的关键。以往应用 rTMS 治疗脊髓损伤患者的参数选择 1~20 Hz 不等。痉挛是影响脊髓损伤患者运动功能和日常生活能力恢复的重要因素, 流行病学调查显示, 大约 65%~78% 的脊髓损伤患者伴有痉挛^[17]。rTMS 研究发现 5~20 Hz rTMS 可不同程度改善痉挛, 抑制 H 反射^[13-14]。本研究中治疗组和对照组患者治疗后和随访 2 周改良痉挛评分有所下降, 但无显著性。本研究纳入的患者痉挛程度不重, 治疗组和对照组 MAS 评分分别为 (1.00±0.94) 和 (0.88±0.84), 与治疗 2 周后 MAS 评分比较无显著性差异。MAS 是通过评定者主观感觉评定痉挛级别, 其结果不够精确、敏感, 不能反应痉挛的细微变化。今后关于痉挛评定的研究需要探索更加灵敏的痉挛定量评定指标, 以精确反应痉挛变化。

rTMS 刺激强度大多数研究多选择运动诱发电位阈值的 90%, 为阈下刺激。本研究选用刺激强度为下肢运动诱发电位运动阈值的 90%, 两组患者平均刺激强度为 (41.7±8.0)% 和 (42.7±6.7)%, 治疗组和对照组仅 5 例患者诱发出下肢运动诱发电位, 因此对大多数患者来说实验中刺激强度偏小, 可能会影响治疗效果。关于脊髓损伤患者下肢运动皮层刺激强度还有待进一步研究探索。

脊髓损伤后中枢系统可塑性变化是 rTMS 干预促进脊髓损伤后运动功能恢复的重要机制之一。临床研究证实, rTMS 刺激后脊髓损伤患者上肢运动功能提高, 皮层抑制指数 (index of cortical inhibition) 下降^[6]。Siebner 等发现, 高频 rTMS 阈下刺激增加运动皮层局部葡萄糖代谢可能与神经元活动增加有关^[18]。rTMS 改善脊髓损伤患者痉挛程度还可能与其增强下行皮质脊髓束投射, 通过脊髓固有束中间神经元发挥作用有关^[13-14]。单个磁刺激脉冲作用于皮层放电时间一般 <1 ms, 而 rTMS 可在正常健康人和脊髓损伤患者皮层诱导产生累积的可塑性变化。

rTMS 发挥作用的另一个重要机制可能是诱导产生的长时程增强 (long-term potentiation, LTP)。LTP 是中枢神经突触经过突触前神经纤维的高频刺激诱导产生的信息传递效应变化, 是学习和记忆功能变化的重要细胞分子机制之一。Esser 等发现, 5 Hz rTMS 在正常健康人脑电图可记录到 LTP 效应^[19]。

研究 rTMS 中枢作用机制有助于探索其在脊髓损伤康复治疗的最佳方案。未来需要通过脊髓损伤中枢

可塑性变化的定量研究, 进一步探索 rTMS 治疗脊髓损伤运动功能障碍的中枢机制, 进行中枢可塑性变化评估, 并量化指导设定刺激参数和治疗疗程等影响治疗效果的重要干预变量。

[参考文献]

- [1] Duysens J, Van de Crommert HW. Neural control of locomotion; The central pattern generator from cats to humans [J]. *Gait Posture*, 1998, 7 (2): 131-141.
- [2] Ivanenko YP, Poppele RE, Lacquaniti F. Distributed neural networks for controlling human locomotion: lessons from normal and SCI subjects [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 78(1): 13-21.
- [3] Molinari M. Plasticity properties of CPG circuits in humans: impact on gait recovery [J]. *Brain Res Bull*, 2009, 78(1): 22-25.
- [4] Hubli M, Dietz V. The physiological basis of neurorehabilitation – locomotor training after spinal cord injury [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2013, 10: 5.
- [5] Winchester P, McColl R, Querry R, et al. Changes in supraspinal activation patterns following robotic locomotor therapy in motor-incomplete spinal cord injury [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2005, 19(4): 313-324.
- [6] Belci M, Catley M, Husain M, et al. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients [J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(7): 417-419.
- [7] Kuppuswamy A, Balasubramaniam AV, Maksimovic R, et al. Action of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(12): 2452-2461.
- [8] Burns AS, Delporte JJ, Patrick M, et al. The reproducibility and convergent validity of the walking index for spinal cord injury (WISCI) in chronic spinal cord injury [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011, 25(2): 149-157.
- [9] Itzkovich M, Gelernter I, Biering-Sorensen F, et al. The Spinal Cord Independence Measure (SCIM) version III: reliability and validity in a multi-center international study [J]. *Disabil Rehabil*, 2007, 29(24): 1926-1933.
- [10] Rogasch NC, Todd G. rTMS over human motor cortex can modulate tremor during movement [J]. *Eur J Neurosci*, 2013, 37(2): 323-329.
- [11] Massie CL, Tracy BL, Malcolm MP. Functional repetitive transcranial magnetic stimulation increases motor cortex excitability in survivors of stroke [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(2): 371-378.
- [12] Málly J, Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Brain Res Bull*, 2008, 76(4): 388-395.
- [13] Kumru H, Murillo N, Samsó JV, et al. Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24(5): 435-441.
- [14] Centonze D, Koch G, Versace V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis [J]. *Neurology*, 2007, 68(13): 1045-1050.
- [15] Benito J, Kumru H, Murillo N, et al. Motor and gait improvement in patients with incomplete spinal cord injury induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*, 2012, 18(2): 106-112.
- [16] Benito-Penalva J, Edwards DJ, Opisso E, et al. Gait training in human spinal cord injury using electromechanical systems: effect of device type and patient characteristics [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2012, 93 (3): 404-412.
- [17] Maynard FM, Karunas RS, Waring WP. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1990, 71(8): 566-569.
- [18] Siebner HR, Peller M, Willoch F, et al. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study [J]. *Neurology*, 2000, 54(4): 956-963.
- [19] Esser SK, Huber R, Massimini M, et al. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study [J]. *Brain Res Bull*, 2006, 69(1): 86-94.

(收稿日期: 2013-05-06 修回日期: 2013-05-21)