

# 重复经颅磁刺激改善痉挛型脑瘫患儿运动功能的研究现状

赵仙丽<sup>1</sup> 覃晓宁<sup>2</sup> 刘益杰<sup>1</sup> 单春雷<sup>1</sup> 张彩<sup>1</sup> 吴绪波<sup>1</sup>

<sup>1</sup>上海中医药大学,上海 201203; <sup>2</sup>上海市金惠康复医院,上海 200000

通信作者:覃晓宁,Email:qin2016471034@163.com

**【摘要】** 痉挛型脑瘫患儿行走时因关节畸形和肌肉挛缩影响,多存在异常运动模式,严重影响患儿的生活质量。重复经颅磁刺激(rTMS)是一项对痉挛型脑瘫患儿有效的辅助治疗方法。本文就 rTMS 治疗痉挛型脑瘫患儿运动功能的作用和机制做一综述,旨在为临床治疗和研究提供参考和借鉴。

**【关键词】** 重复经颅磁刺激; 痉挛型脑瘫; 运动功能

**基金项目:**上海市卫生健康委加快中医药事业发展三年行动计划项目[Z Y (2018-2020)-CCCX-2001-06 / 2004-05]

**Funding:** The Three-year Action Plan of Shanghai Health Commission for Accelerating the Development of Traditional Chinese Medicine[Z Y (2018-2020)-CCCX-2001-06 / 2004-05]

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.10.016

以运动发育和姿势异常为核心表现的脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)通常分为痉挛型四肢瘫、痉挛型双瘫、痉挛型偏瘫、不随意运动型、共济失调型和混合型,其中痉挛型脑瘫占比最高,占 CP 患儿 60%~70%<sup>[1]</sup>。临床上常采用口服抗痉挛药物、肌肉注射肉毒毒素等方法,改善痉挛型脑瘫患儿的运动功能,但可能会引起镇静、意识模糊、恶心、呕吐、头晕无力、肌肉酸痛等副作用<sup>[2]</sup>;物理治疗包括神经易化技术、减重步态训练、平衡训练、关节松动术、物理因子疗法等。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是基于电磁感应原理,通过产生脉冲磁场诱发大脑皮质产生动作电位,进而影响大脑神经元活动的非侵入性脑刺激方法,具有无创、无痛的治疗优势。rTMS 被最新 CP 康复指南推荐为有效的 A 级物理因子辅助治疗手段<sup>[3]</sup>。目前,rTMS 通过刺激脑运动皮质区提高痉挛型脑瘫患儿运动功能的结论已得到广泛认可。本文对近年来 rTMS 治疗痉挛型脑瘫患儿运动功能的相关研究综述如下。

## rTMS 在痉挛型脑瘫患儿中的应用

根据刺激频率不同,将 rTMS 分为低频刺激( $\leq 1$  Hz)和高频刺激( $> 1$  Hz)。研究发现,刺激频率不同会对皮质兴奋性造成影响,刺激频率 $> 5$  Hz,兴奋性增加,刺激频率 $< 1$  Hz,兴奋性降低,3 Hz 左右的刺激频率可能对兴奋性的影响较小<sup>[4]</sup>。目前,临床上在改善痉挛型脑瘫患儿运动功能方面,低频重复经颅磁刺激(low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS)和高频重复经颅磁刺激(high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, HF-rTMS)均有所应用,但尚无明确的应用标准,需要进一步研究。

### 一、LF-rTMS 对痉挛型脑瘫患儿运动功能的作用

临床实际工作中,单纯应用 LF-rTMS 治疗痉挛型脑瘫的情况较少,大多是在原有治疗基础上联合应用 LF-rTMS。Lefaucheur 等<sup>[5]</sup>在 rTMS 治疗应用指南中指出,目前大多数研究均将对侧运动前皮质的背外侧部(dorsolateral part of the premotor

cortex, dPMC)作为 rTMS 改善肌张力的靶点,对 dPMC 进行 LF-rTMS 干预后,能够减轻肌张力障碍并改善手书写痉挛症状。

Gillick 等<sup>[6]</sup>的研究显示,在 10 min、对侧初级运动皮质(primary motor cortex, M1)区域、6 Hz、90%运动阈值(motor threshold, MT)预刺激后,进行 1 Hz、90%MT 的 LF-rTMS 治疗 10 min,隔日进行强制性运动疗法(constraint-induced movement therapy, CIMT)2 h,连续 2 周,结果发现,rTMS 联合 CIMT 对痉挛型脑瘫患儿的痉挛症状无明显作用,但 rTMS 联合 CIMT 与假 rTMS 联合 CIMT 均能明显改善患儿的手部运动功能活动,且接受真实 rTMS 治疗的患儿疗效较好。刘陈等<sup>[7]</sup>的研究显示,在综合康复治疗基础上,进行 1 Hz、80%MT 的 LF-rTMS,每次 20 min、每周 5 d、连续 8 周,治疗后联合治疗组患儿在步长、步宽、10 分钟步行测试(10 minutes walk test, 10MWT)、改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)方面的得分优于综合康复组。李海峰等<sup>[8]</sup>的研究报道,在常规康复训练基础上辅以健侧脑皮质运动区 LF-rTMS,频率 1 Hz、100%磁场输出强度、每日 20 min、连续 14 d,结果发现,联合应用组较常规康复组更能抑制痉挛型脑瘫患儿的异常运动模式,显著改善患侧上肢粗大运动及精细运动功能。从以上可以看出,LF-rTMS 是否能改善痉挛型脑瘫患儿的痉挛状态尚存在争议,但大多数研究均认同 LF-rTMS 联合常规康复训练可以促进患儿运动功能水平的康复。

### 二、HF-rTMS 对痉挛型脑瘫患儿运动功能的作用

经颅磁刺激的大脑效应与刺激频率相关<sup>[9]</sup>。通常认为,高频刺激( $> 1$  Hz)会增加运动皮质的活性,从而增加其对脊髓兴奋性的抑制作用,通过皮质脊髓束减少极度活跃的  $\alpha$  和  $\gamma$  神经元,进而改善肌肉状态和运动功能。Meena<sup>[10]</sup>等的研究发现,相较于单纯物理治疗组,同时对额叶进行频率 10 Hz、每日 20 min、每周 5 d、连续 4 周的 HF-rTMS 更利于提高 Vinland 社会成熟度评估量表(Vinland social maturity scale, VSMS)评分。Gupta 等<sup>[11]</sup>发现,对痉挛型脑瘫患儿运动皮质区进行 5 Hz 或 10 Hz、1500 个脉冲、每日 25 min、每周 5 d、连续 4 周的 HF-rTMS,之后再行标准化治疗,可降低改良 Ashworth 量表(modified Ash-

worth scale, MAS) 评分,有效缓解肌肉痉挛,利于患儿运动控制和运动活动。

Gupta 等<sup>[12]</sup>在后续研究中增加脉冲参数变化设计,发现采用 2500 个脉冲 HF-rTMS 治疗的患儿,其运动功能提高了 5%,而采用 1500 个和 2000 个脉冲刺激的患儿,运动功能仅提高 2%,同时还发现,2500 个脉冲的 HF-rTMS 治疗对 >8 岁患儿的运动改善效应较 <5 岁的患儿好,提示不同脉冲的 rTMS 对患儿运动功能的效果可能不同,对于严重痉挛的患者,较高脉冲频率的疗效可能更佳。

Bablu 等<sup>[13]</sup>的研究发现,痉挛型脑瘫患儿在 10 Hz、2500 个脉冲、70%MT、每日 25 min、每周 5 d 的 HF-rTMS 治疗下,4 周、6 周和 8 周时的 88 项粗大运动功能量表 (gross motor function measure-88, GMFM-88) 分数提升了 2.36%、3.12% 和 4.27%,提示随着治疗次数的增加,患儿运动功能得到了更好的改善。张丽华等<sup>[14]</sup>的研究发现,对痉挛型脑瘫患儿予以 5 Hz、90%MT、每日 20 min、每周 5 d、连续 4 周的 HF-rTMS,与单纯康复组相比,2 周治疗后,患儿 GMFM-88 中评定站立的 D 区和评定走、跑、跳的 E 区分数无显著差异 ( $P>0.05$ ),但治疗 4 周后差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。武改等<sup>[15]</sup>的研究表明,在常规治疗基础上,对痉挛型脑瘫患儿予以 5 Hz、90%MT、每日 20 min、每日 1 次、连续 4 周的 HF-rTMS,与常规治疗组相比,患儿的踝关节活动度和 GMFM-88 评分显著改善 ( $P<0.05$ )。上述研究提示,HF-rTMS 的治疗时间与治疗效应之间存在一定的相关性,4 周是应用较为普遍的治疗周期,患儿能够出现明显的运动功能改善。

### 三、LF-rTMS 和 HF-rTMS 联合对痉挛型脑瘫患儿的应用

目前,LF-rTMS 和 HF-rTMS 联合应用已成为一种痉挛型脑瘫患儿的新型治疗方法,高强度、快速的经颅磁刺激脉冲 (>1 Hz) 被认为会引起长时程增强效应或上调刺激的大脑区域或网络兴奋性,低强度、缓慢的经颅磁刺激脉冲 ( $\leq 1$  Hz) 会诱发长期抑制效应并下调刺激区域或网络兴奋性。临床证实,对未损伤半球应用 LF-rTMS、受损半球应用 HF-rTMS 治疗,能够有效改善脑瘫患者的运动功能。张杨萍等<sup>[16]</sup>在一项针对痉挛型患儿的随机对照实验中,观察 HF-rTMS 联合 LF-rTMS 即双侧刺激对运动功能的疗效,结果发现双侧刺激比单侧刺激更能改善痉挛型脑瘫患儿的运动功能。宋钰娟等<sup>[17]</sup>的研究进一步证实了这个观点。可以看出,痉挛型脑瘫患儿采用双侧刺激的治疗模式较单侧刺激的疗效可能更好,值得进一步研究、推广。

### rTMS 对痉挛型脑瘫患儿运动功能的可能作用机制

#### 一、rTMS 对神经递质的影响

脑内神经递质系统从功能上可分为兴奋性和抑制性两类,前者以谷氨酸为代表,后者以  $\gamma$ -氨基丁酸为代表,正常情况下二者处于动态平衡中。痉挛型脑瘫患儿病变侧大脑皮质上运动神经元受损,来自健侧半球的交互抑制作用得到增强,增加了对病变侧大脑皮质功能的抑制作用,两侧大脑半球的平衡状态受到破坏<sup>[18]</sup>。李晓捷等<sup>[19]</sup>的研究发现,与对照组相比,脑瘫仔兔模型基底神经核区多巴胺 (dopamine, DA)、5-羟色胺 (serotonin, 5-HT) 含量降低,脑干区去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE) 含量显著降低;基底神经核区 5-HT 含量与 DA 含量之间呈正相关,提示脑瘫仔兔基底神经核区、脑干区存在单胺类神经递质紊乱。Poh 等<sup>[20]</sup>的研究发现,应用 10 Hz 的 rTMS 可以显

著降低大脑皮质 5-HT 转换率,海马组织 3,4 二羟基苯乙酸 (3,4-Dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC) 浓度,进而增加纹状体 DOPAC 浓度;同时降低海马组织  $\alpha$ -氨基己二酸和纹状体中的丝氨酸、苏氨酸、肌氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的浓度;表明 rTMS 后,出现了单胺周转率和氨基酸浓度的迅速变化。可以看出,rTMS 可能通过改变皮质和皮质下脑区的神经递质浓度,调节其间平衡,从而调控脑内神经细胞的兴奋性,达到改善痉挛型脑瘫患儿大脑功能的目的。

#### 二、rTMS 对突触可塑性的影响

突触可塑性与 rTMS 对大脑影响之间的关系尚不能确定。较多研究认为 rTMS 诱导大脑变化的机制类似于突触可塑性的机制。Hoogendam 等<sup>[21]</sup>认为,rTMS 对突触可塑性有影响的主要原因是发现 rTMS 诱导的作用时间较刺激时间久。Malone 等<sup>[22]</sup>指出,>1 Hz 的经颅磁刺激脉冲会引起长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 效应, $\leq 1$  Hz 的经颅磁刺激脉冲会引起长时程抑制 (long-term depression, LTD) 效应。Chervyakov 等<sup>[23]</sup>的研究表明,rTMS 的长期治疗作用与突触可塑性 LTD 和 LTP 两种现象有关,受 rTMS 所使用的刺激频率和强度影响;LTP 可以增强突触强度,可持续数日、数周或数月,而 LTD 则会导致突触强度长期下降。可见,由于被刺激神经元周围离子平衡的改变,神经元兴奋性发生变化,这种改变表现为突触可塑性的变化,rTMS 可作为调节神经回路突触兴奋性的工具,进一步调节其对中枢神经系统神经可塑性的影响,也可能是改善痉挛型脑瘫患儿运动功能的作用机制之一。

#### 三、rTMS 对神经元保护作用的影响

rTMS 通过对脑局部血流、神经生成产生影响,进而对神经元起到保护作用,也可能是 rTMS 应用于脑部损伤康复治疗的机制之一。May<sup>[24]</sup>认为 1 Hz 的 rTMS 能够增加左侧颞上回 (Brodmann 41 区和 42 区) 刺激部位灰质体积,其原因可能与突触发生、血管生成、胶质生成、神经发生、细胞体积和脑血流量增加有关。Zhao 等<sup>[25]</sup>用不同频率、强度和脉冲次数的 rTMS 刺激小鼠离体脊髓,连续 5 d,发现频率 (1 Hz、10 Hz、20 Hz)、强度 (1.24 T、1.58 T) 和脉冲数 (800 个、1500 个、3000 个) 的特定参数能促进神经细胞增殖和凋亡 ( $P<0.05$ ),但 20 Hz、1.58 T 和 1500 个脉冲的 rTMS 促使神经干/祖细胞 (neural stem/progenitor cells, NSPCs) 呈现出了最佳增殖发育能力,该研究结果为确定最优 rTMS 参数提供了一定参考。Gao 等<sup>[26]</sup>用 PET 显像技术发现,短暂性脑缺血小鼠在接受连续 7 d、20 Hz 的 HF-rTMS 干预后,脑梗死区明显缩小,患侧大脑皮质和纹状体的运动诱发电位显著高于对照组,同时显著增加了缺血半球皮质和纹状体葡萄糖代谢,说明 HF-rTMS 可能是通过抑制和阻断缺血区细胞凋亡,继而发挥神经保护作用。以上可以看出,rTMS 可能通过抑制神经细胞凋亡,促进神经细胞增殖,改善神经细胞活动,进而提高神经细胞活动水平,促进脑瘫患儿运动功能恢复。

#### 四、rTMS 对神经营养因子的影响

神经营养因子 (neurotrophic factor, NTF) 是指机体分泌的一种通过信号转导级联反应影响神经组织的发育、分化和存活的蛋白质分子,从 NTF 入手研究 rTMS 的作用机制也是研究的一个热点。有研究报道,rTMS 可影响多种神经营养因子或生长因子的表达,包括脑源性神经生长因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和神经母细胞瘤细胞的增殖,从而保护神经元细

胞,有利于大脑重塑<sup>[27]</sup>。Wang 等<sup>[28]</sup>的研究发现, HF-rTMS 可提高血清 BDNF 水平和 BDNF 与 TrkB 受体的亲和力,而 LF-TMS 则会降低 BDNF 水平。然而, Rossini 等<sup>[29]</sup>的研究报道, rTMS 不能增加血清脑源性神经生长因子的表达。rTMS 对神经营养因子作用机制的研究还处于探索阶段,其对神经因子的作用可能不仅仅与频率相关,还需要进一步研究。

### 总结和展望

rTMS 是一项被康复指南推荐用于治疗痉挛型脑瘫患儿的有效手段。从机制上看, rTMS 可以改善痉挛型脑瘫患儿运动功能的原因可能是:①通过增强或降低大脑皮质兴奋性和皮质脊髓束的活性,改变运动神经元的表达,从而降低肢体肌张力,提高运动学习功能;②提高 BDNF 的表达,促进神经元突起生长,使受损大脑重塑;③抑制损伤半球中神经元凋亡和维持葡萄糖的正常代谢等。

大部分国内外相关文献,虽证实了 rTMS 对改善痉挛型脑瘫患儿的运动功能有一定疗效,并提供了一定个案的治疗参数参考,但由于其总体样本量较少、尚未有明确适宜的系统治疗方案和临床参数,且 rTMS 对于痉挛型脑瘫的生理机制尚未明确,仍需要投入大量的研究。双侧刺激作为一种新型的刺激模式,未来可能成为痉挛型脑瘫患儿临床治疗和研究的趋势。部分新型成像技术的应用,如功能性磁共振成像有助于观察和解释 rTMS 康复治疗的脑重塑作用机制,也可能是研究热点之一。rTMS 联合其他传统康复手法治疗的效果尚需更多研究佐证,未来可展开相应的临床研究。

### 参 考 文 献

- [1] 李晓捷. 儿童康复治疗学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2016:6-7.
- [2] Chung CY, Chen CL, Wong AM. Pharmacotherapy of spasticity in children with cerebral palsy[J]. J Formos Med Assoc, 2011, 110(4): 215-222. DOI: 10.1016/S0929-6646(11)60033-8.
- [3] 李晓捷, 庞伟, 孙奇峰, 等. 中国脑性瘫痪康复指南(2015), 第六部分[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(12): 1322-1330. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.12.030.
- [4] 窦祖林, 廖家华, 宋为群. 经颅磁刺激技术基础与临床应用[M]. 北京:人民卫生出版社, 2012: 51-52.
- [5] Lefaucheur J, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018)[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [6] Gillick BT, Krach LE, Feyma T, et al. Primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and constraint-induced movement therapy in pediatric hemiparesis: a randomized controlled trial[J]. Dev Med Child Neurol, 2014, 56(1): 44-52. DOI: 10.1111/dmcn.12243.
- [7] 刘陈, 李晓捷, 戚询中. 低频重复经颅磁刺激对痉挛型脑性瘫痪儿童步行功能及日常生活活动功能的疗效[J]. 中国中西医结合儿科学, 2016, 8(5): 476-479. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3865.2016.05.005.
- [8] 李海峰, 尹宏伟, 邹艳, 等. 重复经颅磁刺激对痉挛偏瘫型脑瘫患儿肢体运动功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(6): 433-435. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.06.009.

- [9] George MS. Whither TMS: A one-trick pony or the beginning of a neuroscientific revolution[J]. Am J Psychiat, 2019, 176(11): 904-910. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19090957.
- [10] Meena G, Dinesh B. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition in spastic cerebral palsy children[J]. J Neurol Disord, 2017, 5(2): 1-5. DOI: 10.4172/2329-6895.1000329.
- [11] Gupta M, Rajak BL, Bhatia D, et al. Effect of r-TMS over standard therapy in decreasing muscle tone of spastic cerebral palsy patients[J]. J Med Eng Technol, 2016, 40(4): 210-216. DOI: 10.3109/03091902.2016.1161854.
- [12] Gupta M, Rajak BL, Bhatia D, et al. Neuromodulatory effect of repetitive transcranial magnetic stimulation pulses on functional motor performances of spastic cerebral palsy children[J]. J Med Eng Technol, 2018, 42(5): 352-358. DOI: 10.1080/03091902.2018.1510555.
- [13] Bablu R, Meena G, Dinesh B, et al. Increasing number of therapy sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation improves motor development by reducing muscle spasticity in cerebral palsy children[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2019, 22(3): 302-307. DOI: 10.4103/aian.AIAN\_102\_18.
- [14] 张丽华, 鄢淑燕, 张黎明, 等. 重复经颅磁刺激对痉挛型脑瘫患儿痉挛及运动功能的影响[J]. 中国康复, 2015, 30(3): 171-173. DOI: 10.3870/zgkf.2015.03.003.
- [15] 武改, 鲍克秀, 李之林, 等. 重复经颅磁刺激对痉挛型脑瘫患儿语言发育能力及运动功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(29): 5716-5719. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.29.027.
- [16] 张杨萍, 张丽华, 李雪梅, 等. 双侧与单侧重复经颅磁刺激对痉挛型偏瘫脑瘫患儿运动功能影响的对比研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(5): 533-536. DOI: 10.11852/zgetbjzz2018-26-05-19.
- [17] 宋钰娟, 朱敏杰. 探讨高频结合低频重复经颅磁刺激对痉挛型偏瘫脑瘫患儿运动功能的影响[J]. 四川解剖学杂志, 2019, 27(4): 54-55. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1457.2019.0426.
- [18] Demirtas-Tatlidede A, Alonso-Alonso M, Shetty R P, et al. Long-term effects of contralesional rTMS in severe stroke: safety, cortical excitability, and relationship with transcallosal motor fibers[J]. NeuroRehabilitation, 2015, 36(1): 51-59. DOI: 10.3233/NRE-141191.
- [19] 李晓捷, 李艳秋, 姜志梅, 等. 脑性瘫痪仔兔脑组织单胺类神经递质的实验研究[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(10): 818-820. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2003.10.028.
- [20] Poh EZ, Hahne D, Moretti J, et al. Simultaneous quantification of dopamine, serotonin, their metabolites and amino acids by LC-MS/MS in mouse brain following repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Neurochem Int, 2019, 131: 104546. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104546.
- [21] Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain[J]. Brain Stimul, 2010, 3(2): 95-118. DOI: 10.1016/j.brs.2009.10.005.
- [22] Malone LA, Sun LR. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of pediatric neurological disorders[J]. Curr Treat Options Neurol, 2019, 21(11). DOI: 10.1007/s11940-019-0600-3.
- [23] Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Simitsyn DO, et al. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 303. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00303.
- [24] May A. Experience-dependent structural plasticity in the adult human brain[J]. Trends Cogn Sci, 2011, 15(10): 475-482. DOI: 10.1016/j.

tics.2011.08.002.

- [25] Zhao CG, Qin J, Sun W, et al. rTMS regulates the balance between proliferation and apoptosis of spinal cord derived neural stem/progenitor cells[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:584. DOI: 10.3389/fn-cel.2019.00584.
- [26] Gao F, Wang S, Guo Y, et al. Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: a microPET study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(5):954-961. DOI:10.1007/s00259-009-1342-3.
- [27] Luo J, Zheng H, Zhang L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2):455. DOI: 10.3390/ijms18020455.
- [28] Wang HY, Crupi D, Liu J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF- TrkB signaling in both brain and lymphocyte[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(30):11044-11054. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2125-11.2011.
- [29] Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves; basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. committee[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(6):1071-1107. DOI:10.1016/j.clinph.2015.02.001.

(修回日期:2022-05-23)

(本文编辑:凌琛)

· 外刊撷英 ·

## Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke vascular cognitive impairment: a prospective pilot study

【Cha B, Kim J, Kim JM, et al. *Front Neurol*, 2022, 13: 813597.】

**Objective** Post-stroke cognitive impairment (PSCI) is resistant to treatment. Recent studies have widely applied repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat various brain dysfunctions, such as post-stroke syndromes. Nonetheless, a protocol for PSCI has not been established. Therefore, this study is aimed to evaluate the therapeutic effect of our high-frequency rTMS protocol for PSCI during the chronic phase of stroke.

**Methods** In this prospective study, ten patients with PSCI were enrolled and received high-frequency rTMS on the ipsilesional dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) for 10 sessions (5 days per week for 2 weeks). Cognitive and affective abilities were assessed at baseline and 2 and 14 weeks after rTMS initiation. To investigate the therapeutic mechanism of rTMS, the mRNA levels of pro-inflammatory cytokines (interleukin (IL)-6, IL-1 $\beta$ , transforming growth factor beta [TGF- $\beta$ ], and tumor necrosis factor alpha [TNF- $\alpha$ ]) in peripheral blood samples were quantified using reverse transcription polymerase chain reaction, and cognitive functional magnetic resonance imaging (fMRI) was conducted at baseline and 14 weeks in two randomly selected patients after rTMS treatment.

**Results** The scores of several cognitive evaluations, i.e., the Intelligence Quotient (IQ) of Wechsler Adult Intelligence Scale, auditory verbal learning test (AVLT), and complex figure copy test (CFT), were increased after completion of the rTMS session. After 3 months, these improvements were sustained, and scores on the Mini-Mental Status Examination and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) were also increased ( $P < 0.05$ ). While the Geriatric Depression Scale (GeDS) did not show change among all patients, those with moderate-to-severe depression showed amelioration of the score, with marginal significance. Expression of pro-inflammatory cytokines was decreased immediately after the ten treatment sessions, among which, IL-1 $\beta$  remained at a lower level after 3 months. Furthermore, strong correlations between the decrease in IL-6 and increments in AVLT ( $r = 0.928$ ) and CFT ( $r = 0.886$ ) were found immediately after the rTMS treatment ( $P < 0.05$ ). Follow-up fMRI revealed significant activation in several brain regions, such as the medial frontal lobe, hippocampus, and angular area.

**Conclusions** High-frequency rTMS on the ipsilesional DLPFC may exert immediate efficacy on cognition with the anti-inflammatory response and changes in brain network in PSCI, lasting at least 3 months.