

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激治疗脑卒中后复杂性区域性疼痛综合症的疗效观察

潘蓉蓉 支英豪 周龙寿

【摘要】 目的 观察重复经颅磁刺激(rTMS)治疗脑卒中后复杂性区域性疼痛综合征(CRPS)患者的疗效。**方法** 选取2015年6月至2017年7月在我院康复科住院治疗的脑卒中后CRPS患者40例,按照随机数字表法将患者分为对照组和治疗组,每组20例。治疗组接受rTMS结合肢体康复治疗,对照组接受肢体康复治疗和rTMS假刺激。治疗前、治疗4周及6周后,采用视觉模拟评分法(VAS)、Fugl-Meyer量表(FMA)、日常生活活动(ADL)能力量表对2组患者进行评定。**结果** 2组患者治疗前VAS、FMA、ADL评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,治疗组治疗4周后及6周后VAS评分显著较低($P<0.05$)、FMA评分及ADL评分显著较高($P<0.05$)。对照组治疗4周后及6周后VAS评分与组内治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗4周后FMA评分、ADL评分与组内治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗6周后FMA评分、ADL评分显著高于组内治疗前($P<0.05$)。治疗组患者治疗4周后VAS评分[(4.35±1.63)分]显著低于对照组($P<0.05$)、FMA评分[(31.95±10.96)分]及ADL评分[(53.45±12.83)分]及6周后VAS评分[(4.65±1.53)分]显著低于对照组($P<0.05$)、FMA评分[(33.25±10.90)分]及ADL评分[(53.78±11.05)分]显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** rTMS对脑卒中后CRPS患者的肢体运动功能和疼痛有良好的改善作用。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑卒中; 复杂性区域性疼痛; 运动功能; 疼痛

近年来,随着我国老年人口的增加,脑卒中的发生率逐年升高趋势。复杂性区域性疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)是脑卒中后常见的并发症之一,女性多见,上肢较易被累及^[1-2]。目前,CRPS的发病机制尚不明确,治疗方法多种多样,尚无统一、有效的治疗方法。有研究认为,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)通过刺激初级运动皮质,提高大脑皮质的兴奋性,调节交感神经功能,进而改善慢性疼痛、促进上肢运动功能恢复^[3-5]。已有大量研究证实rTMS对促进脑卒中患者康复有积极作用。刘远文等^[6]研究发现,高频rTMS联合认知功能训练可以改善脑卒中患者的执行功能障碍,且疗效优于单一的认知功能训练。有研究发现,经颅磁刺激对脑卒中后中枢神经痛有一定的治疗作用^[7-8]。本研究采用rTMS对脑卒中后CRPS患者病变侧大脑皮质躯体运动区进行高频刺激,观察其运动功能、疼痛及日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力的改善情况,报道如下。

对象与方法

一、研究对象及分组

选取2015年6月至2017年7月在我院康复科住院治疗的脑卒中后CRPS患者40例。纳入标准:①符合《中国脑血管病防治指南》诊断标准,确诊为脑卒中(脑梗死或脑出血)^[8];②患者在脑卒中后出现上肢CRPS,符合CRPS诊断标准^[9];③病程1~3个月,年龄18~80岁;④本研究经医学伦理委员会审核通

过,患者及家属均知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①有rTMS治疗史者;②不能配合检查者;③有癫痫史者;④影像学诊断有除脑卒中之外的外周神经系统损伤者;⑤非首次发生脑卒中的患者;⑥有颅骨缺损者;⑦体内有心脏支架、起搏器等金属植入物者。按照随机数字表法将患者分为治疗组和对照组,每组20例。2组患者性别、年龄、病变部位及病变类型比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、研究方法

2组患者均接受常规药物治疗,治疗期间不加用任何止痛药及外用膏药,防止患侧输液,防止肢体不正常牵拉、挤压。治疗组接受rTMS结合肢体康复治疗,对照组接受肢体康复治疗和rTMS假刺激,具体方法如下。

1.康复治疗:采用以促进技术为主的运动疗法,综合应用Brunnstrom、Bood等技术,依照脑卒中发展的不同阶段,依照个体化原则进行功能训练,主要包括良肢位的摆放、维持关节活动度、抗痉挛、平衡功能训练等;作业疗法均采用插木钉训练。

2.rTMS治疗:应用英国Magstim公司Rapid 2经颅磁刺激器,“8”字型动态风冷线圈,最大输出强度为2.2T。治疗时嘱患者舒适、安静地坐于扶手靠背椅上,治疗过程中避免活动头部;将“8”字型两线圈相交的中点与患者患侧大脑半球M1区附近的颅骨表面相切;移动线圈的位置调整倾斜角度,固定线圈倾斜角度,手柄垂直指向枕侧,开始治疗。治疗参数:患者运动阈值的80%为输出强度,均接受3000脉冲的刺激,频率为10Hz,每个序列30个脉冲,总共100个序列,每个序列的持续时间为3s,序列间隔时间为8s,总共治疗时间为20min,刺激部位为患侧M1区。每日1次,连续治疗5d,休息2d,共治疗6周。对照组采用rTMS假刺激治疗,方法同实验组,但采用屏蔽磁信号的特殊线圈,使患者能听见机器声,但不会产生治疗效应。

三、疗效评价

治疗前、治疗 4 周及 6 周后,采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS)^[10]、Fugl-Meyer 量表 (Fugl-Meyer assessment, FMA)^[11]、日常生活活动 (activities of daily living, ADL) 能力量表^[12]对 2 组患者进行评定。

四、统计学方法

应用 SPSS 20.0 版统计学软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x}\pm s$)形式表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;组内比较采用单因素方差分析,后采用 Bonferroni 法两两比较,使用 Spearman 相关系数分析,对计量单位进行相关性检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

2 组患者治疗前 VAS、FMA、ADL 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,治疗组治疗 4 周后及 6 周后 VAS 评分显著较低($P<0.05$)、FMA 评分及 ADL 评分显著较高($P<0.05$)。对照组治疗 4 周后及 6 周后 VAS 评分与组内治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组治疗 4 周后 FMA 评分、ADL 评分与组内治疗前比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗 6 周后 FMA 评分、ADL 评分显著高于组内治疗前($P<0.05$)。治疗组患者治疗 4 周后及 6 周后 VAS 评分显著低于对照组($P<0.05$)、FMA 评分及 ADL 评分显著高于对照组($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 2 组患者治疗前、后不同时间点 VAS、FMA、ADL 评分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VAS	FMA	ADL
治疗组				
治疗前	20	6.65±1.78	18.35±10.45	34.50±12.83
治疗 4 周后	20	4.35±1.63 ^{ab}	31.95±10.96 ^{ab}	53.45±12.83 ^{ab}
治疗 6 周后	20	4.65±1.53 ^{ab}	33.25±10.90 ^{ab}	53.78±11.05 ^{ab}
对照组				
治疗前	20	6.60±1.81	17.05±10.40	36.50±14.18
治疗 4 周后	20	5.70±1.49	24.15±10.83	44.43±11.25
治疗 6 周后	20	6.05±1.57	25.20±10.95 ^a	45.21±12.43 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后同时间点比较,^b $P<0.05$

讨 论

CRPS 又称反射性交感神经营养不良综合征、肩手综合征,是机体一个或多个肢体末端受累的疼痛综合征,突出特征是疼痛,包括自发性疼痛、异常性疼痛、痛觉过敏和痛觉增敏,有血管运动因素参与的,可涉及关节、肌肉、骨骼、皮肤等组织^[13]。因其常发生在上肢,可能会阻碍康复进程,导致严重残疾,影响患者生存质量,因此对于脑卒中后上肢 CRPS 患者的治疗至关重要^[14]。目前临床上多采用多学科综合治疗,包括康复治疗、药物治疗、行为矫正、心理治疗、手术及其它辅助治疗措施等。而脑卒中后 CRPS 康复治疗的主要目的是在缓解疼痛的同时,改善肢体的运动功能,此情况采用传统的康复治疗是难以达成目的的。因此,选择一种合适、安全、有效的治疗方法,对患者病情的改善具有重要的临床意义。

rTMS 通过调节大脑皮质兴奋性,改善皮质代谢及脑血流,通过促进突触调整影响多种神经递质的传递及基因表达水平,以达到治疗慢性疼痛的目的^[15]。目前国际上普遍用高频刺激患侧 M1 区来治疗慢性疼痛^[16]。Lefaucheur 等^[17]在 2004 年使用 rTMS 治疗神经痛,结果发现在运动皮质予以 10 Hz、1000 个脉冲的 rTMS,治疗 1 次后,疼痛评分即有所下降,但止痛时间短暂。此后 Khedr 等^[18]对 48 名脑卒中后神经痛和三叉神经痛患者运动皮质予以 20 Hz 的 rTMS 治疗 5 d 后,疼痛评分降低,并持续至 2 周以后。Hirayama 等^[19]对 20 名慢性神经痛患者施加 5 Hz 的 rTMS,作用于左侧初级运动皮质(M1 区)/躯体感觉区、运动前区以及疼痛部位代表区,刺激强度为 90% MT,共接受 500 个脉冲,结果表明,作用于 M1 区的患者经过 rTMS 治疗后,疼痛评分明显下降,患者的主观疼痛明显缓解。通过以上研究,我们发现 rTMS 通过作用于初级运动皮质(M1 区),改变负责疼痛识别、调制大脑功能区的活动,以此达到镇痛作用,其机制可能与突触的长时程增强(long-term potentiation, LTP)/长时程抑制(long-term depression, LTD)有关,也可能与修正中枢的疼痛调节系统有关^[20]。

同时, rTMS 通过重复、连续有规律的刺激产生积累效应,能兴奋更多水平方向的神经元,进而影响刺激局部和功能相关远隔区域的大脑功能,实现皮质功能性重建。rTMS 可以通过改变其刺激频率而分别达到兴奋或抑制局部大脑皮质功能的目的^[21]。在皮质兴奋性方面,脑卒中病变会影响两侧半球运动神经元之间抑制通路的平衡,受损半球由于脑组织受到破坏,未受损半球出现不对称抑制,最终导致受损半球兴奋性降低,出现运动功能受损^[22]。最近有研究显示,手功能恢复程度最重要的是受损侧半球 M1 区神经活动的恢复^[23]。因此应用 rTMS 高频刺激受损半球的运动神经元,以增加受损半球运动神经元的兴奋性,以此促进手功能恢复。

ADL 评分是临床上常用的用于反映中老年人生活质量的量表,该量表具有可信度高、灵敏度高、评定简单等优点。FMA 评分主要评估与协同运动有关的自立运动、分离运动及独立运动,可充分反映脑卒中并发肩手综合征患者的运动功能。本研究发现,治疗 4 周后及 6 周后,治疗组患者的疼痛较前减轻,肢体功能较治疗前改善,即患者 VAS 评分降低, FMA 和 ADL 评分提高;但对照组治疗 4 周后患者 VAS、FMA 和 ADL 评分无显著差异。治疗 4 周后及 6 周后,治疗组 VAS 评分较对照组显著降低, FMA 评分和 ADL 评分显著升高,该结果表明 rTMS 可能通过调节交感神经功能,达到减轻患者疼痛的目的;同时通过提高受损半球神经元的兴奋性,改善患者上肢功能。该研究结果与既往研究结果相符^[24]。

rTMS 的安全性是国内外相关性研究非常重视的问题, rTMS 是一种无痛、非侵入性的物理治疗方法^[25]。偶有报道患者会出现耳鸣、头痛、听力障碍等不适。本研究中患者未出现明显的不良反应,考虑到本研究病例数较少, rTMS 的安全性有待进一步研究。

综上所述, rTMS 结合肢体康复治疗可以明显改善脑卒中 CRPS 患者的疼痛及肢体运动功能,值得临床应用、推广。

参 考 文 献

[1] Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, et al. Complex re-

- gional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted County, a population-based study [J]. Pain, 2003, 103 (1-2): 199-207.
- [2] de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, et al. The incidence of complex regional pain syndrome; a population-based study [J]. Pain, 2007, 129 (1-2): 12-20. DOI: 10.1016/j.pain.2006.09.008.
- [3] 赵合庆,孙永安,戴永萍,等. 经颅磁刺激对脑缺血大鼠皮层脑源性神经营养因子表达及梗死体积的影响 [J]. 中华神经科杂志, 2005, 38 (5): 330-331. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2005.05.017.
- [4] 吴涛,李蕴琛,Sommer Martin,等. 经颅重复磁刺激对人脑皮层兴奋性的影响 [J]. 中华神经科杂志, 2001, 34 (1): 40-42. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2001.01.013.
- [5] 王晓明,谢建平,黄慧,等. 正常人重复经颅磁刺激后脑血流速度的变化 [J]. 临床神经电生理学杂志, 2003, 12 (4): 202-203. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8972.2003.04.003.
- [6] 刘远文,方杰,姜荣荣,等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中患者执行功能的影响 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50 (10): 745-750. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.10.006.
- [7] 田康,王德强. 经颅磁刺激治疗脑卒中后中枢神经痛研究进展 [J]. 实用疼痛学杂志, 2016, 12 (6): 456-460. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-9633.2016.06.012.
- [8] 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 [J]. 中华神经科杂志, 1996, 29 (6): 379-380.
- [9] Perez RS, Keijzer C, Bezemer PD, et al. Predictive value of symptom level measurements for complex regional pain syndrome type I [J]. Eur J Pain, 2005, 9 (1): 49-56. DOI: 10.1016/j.ejpain.2004.04.003.
- [10] 罗跃嘉. 简化 McGill 疼痛评分表的临床应用评价 [J]. 中国康复, 1992, 7 (4): 160-164.
- [11] Slijper A, Svensson KE, Backlund P, et al. Computer game-based upper extremity training in the home environment in stroke persons; a single subject design [J]. J NeuroEng Rehabil, 2014, 11 (1): 35. DOI: 10.1186/1743-0003-11-35.
- [12] 郑彩娥,潘克勤,丁燕萍,等. 康复护理 ADL 评定量表的信度和效度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26 (3): 165-167. DOI: 10.3760/j.issn.0254-1424.2004.03.012.
- [13] 李放. 复杂性区域性疼痛综合征的发病机制 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2008, 30 (11): 781-783.
- [14] Zyluk A, Puchalski P. Complex regional pain syndrome of the upper limb: a review [J]. Neurol Neurochir Pol, 2014, 48 (3): 200-205. DOI: 10.1016/j.pjnms.2014.05.007.
- [15] 许惊飞,郭铁成. 重复经颅磁刺激在慢性疼痛治疗中的应用 [J]. 中国康复, 2010, 25 (2): 147-149. DOI: 10.3870/zgkf.2010.02.031.
- [16] Dufka FL, Munch T, Dworkin RH, et al. Results availability for analgesic device, complex regional pain syndrome, and post-stroke pain trials: comparing the RReADS, RReACT, and RReMiT databases [J]. Pain, 2015, 156 (1): 72-80. DOI: 10.1016/j.pain.0000000000000009.
- [17] Lefaucheur JP. Myoclonus and transcranial magnetic stimulation [J]. Neurophysiol Clin, 2006, 36 (5-6): 293-297. DOI: 10.1016/j.neucli.2006.12.008.
- [18] Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, et al. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke [J]. Acta Neurol Scand, 2010, 121 (1): 30-37. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01195.x.
- [19] Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex [J]. Pain, 2006, 122 (1-2): 22-27. DOI: 10.1016/j.pain.2005.12.001.
- [20] 于洪丽,徐桂芝,杨硕,等. 磁刺激穴位镇痛诱发的脑电信号特征成分及源定位 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15 (9): 1639-1642. DOI: 10.3969/j.issn.1673-8225.2011.09.029.
- [21] Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, et al. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain [J]. Exp Brain Res, 2008, 188 (2): 249-261. DOI: 10.1007/s00221-008-1356-2.
- [22] Rehme AK, Eickhoff SB, Rottschy C, et al. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke [J]. Neuroimage, 2012, 59 (3): 2771-2782. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.10.023.
- [23] 朱琳. 重复经颅磁刺激和经颅直流电刺激在卒中患者上肢运动功能恢复中应用的研究进展 [J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11 (5): 260-264. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2014.05.009.
- [24] 刘春敏. 重复性经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能的改善作用 [J]. 中国临床新医学, 2017, 10 (2): 142-145. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2017.02.14.
- [25] 王会英. 重复经颅磁刺激 (rTMS) 治疗的临床新进展 [J]. 中外健康文摘, 2013, 2 (1): 205. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5085.2013.01.224.

(修回日期:2018-08-03)

(本文编辑:凌 琛)