

·临床研究·

重复经颅磁刺激对卒中后中枢性疼痛患者感觉阈值疗效的研究*

陈建敏¹ 王志勇¹ 吴 頔¹ 倪国新^{1,2}

摘要

目的:评估卒中后中枢性疼痛(CPSP)各类感觉纤维的阈值,并观察重复经颅磁刺激(rTMS)的疗效。

方法:采用随机数字法将2017年11月—2018年11月期间共40例卒中后中枢性疼痛患者分成经颅磁刺激组及常规治疗组,每组20例。2组患者均给予常规的药物和康复治疗。经颅磁刺激组在此基础上对患侧M1区给予rTMS。于治疗前,治疗2周后分别采用视觉模拟量表(VAS)、感觉阈值检测(CPT)及上肢Fugl-Meyer量表对疼痛程度、纤维阈值及上肢运动功能进行评估。

结果:治疗前,2组患者VAS、CPT、FMA-UE比较,差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗后,2组患者VAS较治疗前下降($P<0.05$);经颅磁刺激组CPT在5Hz、250Hz、2000Hz的阈值及FMA-UE较治疗前均有改善($P<0.05$)。治疗后,经颅磁刺激组VAS评分为(4.2 ± 1.8)、CPT 3个频率阈值分别为(282.3 ± 139.6 、 154.5 ± 130.2 、 145.4 ± 176.2)、FMA-UE评分为(40.1 ± 18.6),均较常规治疗组更优,差异有显著性意义($P<0.05$)。治疗后CPT与VAS之间存在显著正相关($P<0.05$)。

结论:CPT可用于CPSP患者各类感觉纤维阈值的定量评估。rTMS可改善CPSP的疼痛程度及感觉阈值,同时提高患侧上肢的运动功能。

关键词 重复经颅磁刺激;卒中后中枢性疼痛;感觉阈值检测

中图分类号:R441.1, R743.3 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2020)-07-0820-05

The effect of repeated transcranial magnetic stimulation on the perception threshold in patients with central post-stroke pain/CHEN Jianmin, WANG Zhiyong, WU Di, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2020, 35(7): 820—824

Abstract

Objective:To assess the perception threshold of nerve fibers and to observe the effect of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with central post-stroke pain(CPSP).

Method:Forty stroke survivors with central post-stroke pain were randomly assigned to an rTMS treatment group or a control group, each of 20 cases. Both groups were given routine medication and rehabilitation treatment, while the treatment group was additionally provided with 2 weeks of rTMS treatment over the primary motor cortex(M1). Before and after the 2-weeks intervention, the pain level, the perception thresholds of nerve fibers and function of the upper limb were evaluated using the visual analog scale (VAS), current perception threshold (CPT) examination and the upper section of Fugl-Meyer assessment (FMA-UE).

Result:Before the intervention, no differences were found between the two groups in terms of any of the assessments. After the intervention, the average VAS of both groups decreased significantly. After the intervention, the average CPT values of rTMS treatment group was significantly lower and FMA-UE was significantly

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.07.010

*基金项目:福建医科大学启航基金项目(2017XQ1062)

1 福建医科大学附属第一医院康复科,福建省福州市,350005; 2 通讯作者

第一作者简介:陈建敏,女,住院医师;收稿日期:2019-01-18

better. After the intervention, significant differences were observed in the average VAS, CPT values and FMA-UE between the rTMS treatment group and control group. The CPT values was positively correlated with the VAS after treatment.

Conclusion: CPT can evaluate the perception thresholds of nerve fibers in patients with CPSP quantitatively. rTMS can relieve the pain and improve the sensory function of CPSP while improve the motor function of the affected upper limbs of stroke patients.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fujian, Fuzhou, 350005

Key word repeated transcranial magnetic stimulation; central post-stroke pain; current perception threshold

卒中后中枢性疼痛(central post-stroke pain, CPSP)是脑卒中常见的并发症之一^[1],临床上主要表现为肢体疼痛或异常感觉(灼烧、麻木、针刺、感觉减退等)等多种感觉障碍^[2],通常认为与神经解剖结构受损引起的功能失衡相关^[3-4]。该并发症严重影响患者的睡眠、日常活动和生活质量,并在很大程度上阻碍康复治疗的实施,目前尚缺乏理想的治疗手段:常规药物治疗往往疗效不佳^[5-6];运动皮质电刺激、扣带回切除、硬膜外电极植入等治疗措施虽然疗效较好,但侵入性及并发症多等特点限制了它们的大范围使用^[4,6]。近年来,有学者探讨了非侵入性经颅磁刺激治疗(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)的疗效,尽管初步结果令人鼓舞^[8-9],但其有效性尚需进一步明确^[1,10]。

作为CPSP相关临床研究中普遍采用的评估方法,视觉模拟量表(visual analog scale, VAS)、数字评分表(numerical rating scale, NRS)^[5]及感觉定量检测法(quantitative sensory testing, QST)^[11-12]虽然具有简便、易操作等特点,但受主观因素的影响较大,并不能客观量化疼痛程度,也不能反映其他感觉功能。最近,一种定量检测感觉神经功能的技术—感觉阈值检测(current perception threshold, CPT),受到广泛关注,并被证实可客观评估外周或中枢神经系统受损所致的感觉变化,且具有无创、无痛、特异性、可重复性等优点^[13-14]。本研究拟采用CPT评估技术,探讨重复经颅磁刺激治疗对CPSP患者感觉阈值的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选取2017年11月—2018年11月期间在福建医科大学附属第一医院康复科住院的CPSP患者40例。按数字随机法将40例患者分为常规治疗组和经颅磁刺激组,每组20例患者。2组患者的性别、年龄、病程、卒中类型、病变部位、疼痛持续时间、疼痛分布等一般临床资料经统计学分析比较,差异无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

所有患者符合下列诊断标准:①有卒中病史,卒中当时或之后出现疼痛或感觉异常;②症状与体征相吻合;③疼痛或感觉异常区域与脑损伤病灶相对应;④排除其他引起疼痛或感觉异常的原因;⑤影像学有相应的卒中病灶。参与者纳入标准:①脑卒中后肢体或面部的中枢疼痛,排除其他原因;②VAS ≥ 4 分;③蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA) ≥ 26 分;④首次发生卒中患者;⑤理解并愿意参加本项临床试验并提供签署的知情同意书。

排除标准:①癫痫发作史;②合并严重心血管及肝肾疾病者,安装心脏起搏器者;③未破裂的动脉瘤;④怀孕;⑤颅内金属植入;⑥颅内肿瘤;⑦糖尿病、周围神经损伤、化疗放疗后等导致感觉障碍的疾病。

1.2 治疗方法

常规治疗组患者给予脑卒中常规药物治疗,包括营养神经、改善循环、二级预防药物以及卒中后中枢性疼痛的药物(加巴喷丁、普瑞巴林、阿米替林、奥

表1 患者一般资料

组别	例数	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	性别(例)		脑卒中类型(例)		持续时间 ($\bar{x}\pm s$, 月)	偏瘫侧别(例)		卒中部位			
			男	女	脑出血	脑梗死		左侧	右侧	丘脑	脑干	基底节	脑皮质
经颅磁刺激组	20	51.5 $\pm$ 17.0	14	6	10	10	1.9 $\pm$ 2.1	11	9	3	3	9	5
常规治疗组	20	55.1 $\pm$ 18.8	11	9	11	9	1.6 $\pm$ 1.5	9	11	4	1	11	4

卡西平等)。同时给予综合性康复治疗,包括良肢位摆放、物理因子疗法、运动疗法、作业治疗等。

重复经颅磁刺激组在上述治疗的基础上加用rTMS治疗(武汉依瑞德,YRD CCY-1型)20min,1次/d,连续14d。具体方法如下:患者取舒适的半卧位,保持放松,尽量避免活动头部,刺激线圈与颅骨表面相切;刺激部位为患侧大脑皮层运动区(M1区),刺激频率10 Hz,刺激强度为90%静息运动阈值(resting motor threshold,RMT),刺激时间为5s,间歇时间为55s,每次共1000个脉冲^[4]。常规治疗组刺激线圈与颅骨表面垂直,患者能够听到磁刺激仪发出“哒哒”声,但实际上未给予有效磁刺激。

1.3 评定指标

所有参与者在治疗前及治疗后2周分别采用疼痛视觉模拟量表(visual analog scale,VAS)评估疼痛程度,CPT评估感觉阈值,上肢Fugl-Meyer评分(Fugl-Meyer assessment upper extremity,FMA-UE)对上肢运动功能进行评价。评估过程由同一位康复医师在一个温度适宜(25—27℃)的安静房间里进行,具体方法如下:

VAS:疼痛和异常感觉(麻木、刺痛等)程度均使用VAS评估^[5]。

CPT:使用Neurometer®CPT(美国Neurotron公司)进行定量感觉阈值评估。检测时将一对圆形镀金电极(直径1厘米)固定在患侧及健侧食指远端关节的内外侧,并使用全手动模式进行检测。参与者被强制要求判断刺激是否存在。在确定了最初的试探阈值后,我们在假定阈值附近进行了各种刺激,以确定CPT在2000Hz、250Hz、5Hz阈值(1CPT=0.01mA)的一致性和再现性^[13-14]。

FMA-UE:采用简化Fugl-Meyer上肢功能评分量表(the upper section of Fugl-Meyer assessment,FMA-UE)对患者上肢运动功能进行评价。该量表包括33项,总分为66分,该量表评分越高、上肢运动功能越佳^[15]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 23.0版统计学软件包进行分析。计量资料采用均数±标准差形式表示,正态分布资料采用 t 检验,非正态分布资料采用秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验, $P<0.05$ 表示差

异有显著性意义。采用Spearman秩相关对VAS评分与CPT在2000Hz、250Hz、5Hz的阈值进行相关性分析。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后VAS评分比较

治疗前,2组患者的VAS组间差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗后2组VAS较治疗前均有改善($P<0.05$)。治疗后,经颅磁刺激组VAS显著低于常规治疗组($P<0.05$)。见表2。

2.2 两组患者治疗前、后FMA-UE评分比较

两组患者治疗前FMA-UE评分比较,差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗后经颅磁刺激组FMA-UE评分显著增加($P<0.05$),常规治疗组FMA-UE评分无显著变化($P>0.05$)。治疗后,经颅磁刺激组FMA-UE评分显著高于常规治疗组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组患者治疗前、后CPT在2000Hz、250Hz、5Hz频率上阈值的变化

治疗前,两组患者CPT各频率阈值之间比较,差异无显著性意义($P>0.05$)。经2周治疗后,经颅磁刺激组CPT在3个频率的阈值较治疗前均有显著下降($P<0.05$);常规治疗组与治疗前比较无显著差异($P>0.05$)。治疗后,经颅磁刺激组CPT在3个频率的阈值显著低于常规治疗组($P<0.05$),具体数据见表3。

2.4 两组患者治疗后的VAS评分与CPT阈值的相关性分析

通过Spearman秩相关分析发现,2组患者治疗后的VAS评分与CPT 2000Hz($P<0.01$)、250Hz($P<0.01$)、5Hz($P<0.01$)均具有正相关性;FMA-UE与CPT阈值在各频率上均没有明显的相关性($P>0.05$)。见表4。

2.5 副作用

3例经颅磁刺激组患者(15%)和1例常规治疗组患者(5.0%)出现轻微的头痛。两组患者都没有出现其他显著的副作用。在刺激阶段或随访期间没有病人癫痫发作。

3 讨论

CPSP是一种难治性慢性疼痛综合征,是目前康

表2 2组患者治疗前、后VAS评分及上肢Fugl-Meyer评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	VAS	FMA-UE
经颅磁刺激组			
治疗前	20	6.2±1.5	27.3±19.5
治疗后	20	4.2±1.8 ^{①②}	40.1±18.6 ^{①②}
常规治疗组			
治疗前	20	6.9±1.9	23.7±19.1
治疗后	20	5.6±1.8 ^①	29.0±21.2

①与组内治疗前比较 $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较 $P < 0.05$ 表3 2组患者治疗前、后CPT(2000Hz、250Hz、5Hz)评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	2000Hz	250Hz	5Hz
经颅磁刺激组				
健侧	20	218.7±36.7 ^①	101.3±23.4 ^①	61.5±19.7 ^①
治疗前	20	429.4±193.7	296.0±278.4	268.2±289.7
治疗后	20	282.3±139.6 ^{①②}	154.5±130.2 ^{①②}	145.4±176.2 ^{①②}
常规治疗组				
健侧	20	201.9±45.0 ^①	90.5±24.0 ^①	60.1±15.4 ^①
治疗前	20	417.4±190.6	255.2±218.9	180.2±126.1
治疗后	20	359.4±149.9	220.7±177.5	124.4±37.4

①与组内治疗前比较 $P < 0.05$; ②与对照组治疗后比较 $P < 0.05$ 表4 治疗后VAS评分与CPT各频率阈值、FMA-UE的相关性分析 (r)

相关性分析指标	CPT2000	CPT250	CPT5
治疗后VAS评分			
相关系数 r	0.695	0.671	0.498
P 值	<0.01	<0.01	<0.01
治疗后FMA-UE评分			
相关系数 r	-0.05	-0.106	-0.429
P 值	0.760	0.513	0.210

复治疗领域比较棘手的问题^[1]。近年来有学者采用rTMS对CPSP进行治疗,并取得较好的疗效^[9]。CPSP主要表现除疼痛外还包括异常感觉,如灼痛、冷觉缺失、温热觉缺失、针刺觉障碍等。CPSP患者因脑损伤的部位不同而存在不同类型、不同程度的感觉受损^[2],并且随着病程的延长,感觉异常的类型也会发生改变^[16]。但是目前对于CPSP的严重程度以及治疗疗效的评价大多采用VAS^[4]、NRS^[9]、QST^[12]等方法。VAS和NRS评估只能总体反应疼痛或感觉异常的程度,并不能分别评价各类感觉的受损程度,且结果容易受主观因素的影响^[5];QST虽可检测各类感觉,但结果较主观,容易受外界环境影响^[17-18]。故本研究采用rTMS对CPSP进行治疗,采用VAS评估治疗前、后疼痛程度,使用CPT客观量化评估神经纤维阈值变化,并分析CPT与VAS之间的相关

性。本研究结果提示治疗前2组患者的VAS评分均较高,CPT阈值在3个频率上均明显高于健侧($P < 0.05$);治疗2周后,2组患者的VAS评分较治疗前均明显下降($P < 0.05$);经颅磁刺激组各频率CPT阈值较治疗前均明显降低($P < 0.05$);治疗后的CPT在各频率上的阈值均与VAS呈正相关,CPT可客观量化患者的感觉异常程度。

作为一种能够定量评价感觉功能的技术^[19],CPT被用于评价周围神经敏化或功能障碍引起的各种疼痛状态,或评价镇痛药的疗效^[20-22]。在中枢神经系统病变引起的疼痛及感觉障碍中的应用近年来也有报道^[4],如帕金森病^[13]、不宁腿综合征^[19]、小鼠卒中后感觉功能改变^[16,23]等。传导感觉的神经纤维分为A β 、A δ 和C三类。A β 传导的是触觉、轻微压觉和振动;A δ 传导的是快痛、刺痛、机械性感受、压觉和冷觉;C纤维传导的是慢痛(亦称灼痛)、温觉以及各种形式的伤害性感受。其中,冷热痛觉及钝痛是由A δ 和C神经纤维共同传导^[14,21]。通过三种不同正弦频率(2000Hz、250Hz、5Hz)的电流刺激,选择性定量评估A β 、A δ 、C感觉纤维的阈值^[13]。研究结果提示治疗前两组患者的VAS评分分别为6.2±1.5及6.9±1.9,患者主观上存在明显的疼痛或感觉异常。CPT检测结果为治疗前两组患者在3个频率上的值均明显高于健侧($P < 0.05$),提示A β 、A δ 和C三种纤维均有异常的感觉输入,患者对各类感觉的识别能力均存在障碍。

CPSP的产生可能与卒中后大脑皮质兴奋性的改变有关^[12]。低频和高频rTMS可分别产生抑制和兴奋大脑皮层的作用。低频rTMS作用于健康人群的大脑,产生皮层抑制的作用,引起对侧食指三个频率的CPT阈值的升高,从而起到麻醉的作用^[14]。而高频rTMS对于CPSP有较好的镇痛效果,并可提高各类感觉的敏感度,改善异常感觉^[8,24]。因此本研究选择高频(10Hz)rTMS作用于患侧M1区,采用VAS和CPT等评估其改善疼痛及感觉异常的疗效。结果表明其可改善CPSP的疼痛程度及感觉阈值。高频rTMS刺激M1区对疼痛处理区域有潜在作用,这可能与短时程皮质内抑制(short interval intracortical inhibition, SICI)的减退以及皮层内易化效应(intracortical facilitation, ICF)的增加有关^[9]。有研

究采用脑部PET成像技术证实:高频rTMS会激活一些感知疼痛、调节情感以及下行疼痛抑制系统相关的大脑区域^[10]。另外,采用磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术的研究结果表明,rTMS的止痛效果与丘脑皮质束和皮质脊髓束的完整性有关。而采用高频rTMS刺激患者M1区,会通过皮层下纤维调节远处的大脑深部结构,产生镇痛的作用^[6]。本研究观察到经颅磁刺激组在治疗后FMA-UE评分较治疗前明显改善($P<0.05$),治疗后评分优于常规治疗组($P<0.05$)。除了常规药物及康复治疗对上肢运动功能的有改善作用外,可能与本研究选择的刺激位点为M1区有关。M1区为初级运动区,高频rTMS刺激M1区可引起运动功能的改善^[25]。本研究中2组患者治疗前VAS较高,FMA-UE较低,存在较严重的感觉及运动障碍。感觉与运动功能的恢复常常是相互伴行、促进的^[25],但运动障碍对卒中患者恢复时间以及最终所达到功能水平的影响大于感觉障碍^[2]。本研究结果中治疗后FMA-UE评分与CPT阈值之间无明显相关性,可能感觉功能的改善还不足以明显提高整体运动功能。

综上所述,CPT可客观评估CPSP各类感觉纤维阈值的损害情况,rTMS对CPSP有一定镇痛及改善异常感觉的效果,同时可改善肢体运动功能,可能为CPSP评估和干预提供一种新的临床思路。另外本研究还存在一些不足之处,如样本量较少,观察周期偏短,未能对后效应以及长期疗效进行评估等,这些都需在后续研究中进一步完善和探讨。

参考文献

- [1] Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation poststroke pain[J]. J Pain, 2014, 15(12):1271—1281.
- [2] Kumar B, Kalita J, Kumar G, et al. Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment[J]. Anesth Anal, 2009, 108(5):1645—1657.
- [3] Treister AK, Hatch MN, Cramer SC, et al. Demystifying poststroke pain: from etiology to treatment[J]. PMR, 2017, 9(1):63—75.
- [4] Ohn SH, Chang WH, Park CH, et al. Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2012, 26(4):344—352.
- [5] Jin Y, Xing G, Li G, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for chronic neuropathic pain: a meta-analysis[J]. Pain Physician, 2015, 18(6): E1029—E1046.
- [6] Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, et al. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain; correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Pain, 2008, 140(3):509—518.
- [7] Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur, et al. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79(9):1044—1049.
- [8] Matsumura Y, Hirayama T, Yamamoto. Comparison between pharmacologic evaluation and repetitive transcranial magnetic stimulation-induced analgesia in poststroke pain patients[J]. Neuromodulation, 2013, 16(4):349—354.
- [9] Hosomi K, Kishima H, Oshino S, et al. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain[J]. Pain, 2013, 154(8): 1352—1357.
- [10] Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, et al. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of pre-central cortex[J]. Neuroreport, 2001, 12(13):2963—2965.
- [11] Bowsher D, Leijon G, Thuomas KA. Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormality[J]. Neurology, 1998, 51(5):1352—1358.
- [12] Kalita J, Kumar B, Misra UK, et al. Central post stroke pain: clinical, MRI, and SPECT correlation[J]. Pain Med, 2011, 12(2):282—288.
- [13] Chen Y, Mao CJ, Li SJ, et al. Quantitative and fiber-selective evaluation of pain and sensory dysfunction in patients with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(4):361—365.
- [14] Kodama M, Aono K, Masakado Y. Changes in sensory functions after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the motor cortex[J]. Tokai J Exp Clin Med, 2009, 34(4):122—129.
- [15] 高家欢, 胡昔权, 尹明宇, 等. 动觉运动想象和视觉运动想象对脑卒中患者上肢功能恢复及日常生活活动能力的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39(11):815—818.
- [16] Takami K, Fujitahamabe W, Harada S, et al. A β and A α but not C-fibers are involved in stroke related pain and allodynia: An experimental study in mice[J]. Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2015, 63(3):452—456.
- [17] Hasan M, Whiteley J, Bresnahan R, et al. Somatosensory change and pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with central poststroke pain

(下转第842页)