

# 重复经颅磁刺激在脑卒中康复中的临床应用与作用机制的研究进展\*

吴 毅<sup>1</sup>

我国是全球脑卒中负担最重的国家,每年新增病例约240万例,与脑卒中相关的死亡人数为110万<sup>[1]</sup>,大约70%为缺血性脑卒中。对于脑卒中发病后可能引起的功能障碍,临床上推荐尽早使用言语治疗、物理治疗、作业治疗和其他康复技术来促进功能恢复。其中,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种新型神经调控技术,可特异性调节刺激脑区的神经兴奋性,且具有非侵入性、易操作性等特点,因而有助于为脑卒中康复治疗提供更加精确的脑区调控及预后评估手段。

本文对rTMS在脑卒中康复中的临床应用和作用机制研究进展做述评。

## 1 rTMS促进脑卒中康复的临床应用

rTMS是一种利用脉冲磁场作用于大脑,改变皮层神经细胞的膜电位,影响脑内代谢和神经电活动,从而引起一系列生理生化反应的神经调控技术。根据刺激频率的不同,rTMS可对刺激脑区的皮层神经元产生兴奋或抑制作用<sup>[2]</sup>。

半球间竞争模型是rTMS应用于脑卒中康复的主要理论基础,该模型认为,脑卒中破坏了两侧大脑半球通过胼胝体相互抑制的平衡,导致患侧半球对健侧半球的抑制减弱,而健侧半球对患侧半球的抑制增强<sup>[3]</sup>。因此,临床上使用rTMS促进脑卒中后功能恢复主要有两种方式:一种是通过低频( $\leq 1\text{Hz}$ )rTMS刺激健侧半球,降低其兴奋性,以减少健侧半球对患侧半球的抑制作用;另一种是通过高频( $\geq 5\text{Hz}$ )rTMS刺激患侧半球,增加其兴奋性,从而恢复双侧半球间的竞争抑制平衡。这两种刺激模式均已被用于治疗脑卒中后的运动/非运动功能障碍。

### 1.1 运动功能障碍

在改善脑卒中后偏瘫上肢运动功能方面,健侧半球应用低频rTMS似乎比在患侧半球应用高频rTMS更有效<sup>[4-5]</sup>,但两者对脑卒中后不同时期的上肢运动功能恢复都有积极作用<sup>[6]</sup>。针对脑卒中后运动功能障碍的rTMS治疗,2019年国际临床神经生理学联盟(International Federation of Clinical Neurophysiology, IFCN)更新的指南推荐<sup>[7]</sup>:急性期和亚急性期低频刺激健侧初级运动皮层(primary motor cortex, M1)可有效改善手部运动功能障碍(A级推荐,疗效确切),急性期和亚急性期高频刺激患侧M1区为B级推荐,慢性期低频刺激健侧M1区为C级推荐。此外,Zhang等<sup>[8]</sup>发现rTMS对上肢运动功能障碍的疗效呈时间依赖性,即从急性期到亚急性期再到慢性期,各时期的治疗效果依次减退,该结果也与IFCN指南相对于脑卒中后各时期的推荐级别变化一致。

脑卒中患者的步行能力和平衡功能常常受损,并显著影响生活质量,因此,rTMS对于下肢运动功能的研究也有较大的临床意义。两项荟萃分析发现,rTMS联合其他康复治疗能有效改善脑卒中患者的步行速度、步频、Fugl-Meyer下肢运动评分,且兴奋性/抑制性刺激均可改善不同时期脑卒中患者的步行速度<sup>[8-9]</sup>。然而,另一项荟萃分析表明,虽然患侧高频rTMS对步行速度有显著影响,但健侧或双侧刺激无明显改善<sup>[10]</sup>。最新的一项荟萃分析结果提示,低频rTMS在促进下肢运动功能康复方面优于假刺激<sup>[11]</sup>。目前rTMS对脑卒中后下肢运动功能恢复的作用主要体现在步行能力方面,有关平衡功能的证据尚缺乏,故无法



吴毅教授

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.02.002

\*基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2001700);国家自然科学基金项目(81972141,82172544);上海市临床重点专科项目(shslczdk02702)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海,200040

第一作者简介:吴毅,男,教授;收稿日期:2022-08-18

得出明确的结论,需要进一步研究证实。

痉挛是脑卒中的一种常见并发症,已有研究在探索rTMS能否改善脑卒中后痉挛,但目前研究数据有限,尚无证据支持rTMS在脑卒中后痉挛治疗中的作用<sup>[12-13]</sup>。

## 1.2 其他功能障碍

吞咽功能障碍在脑卒中患者中十分普遍,其阻碍整体康复进程,且容易引起并发症。rTMS刺激吞咽相关肌肉的运动皮层代表区可能有助于治疗脑卒中后吞咽障碍<sup>[14]</sup>,几项荟萃分析证实,rTMS可改善脑卒中患者的吞咽困难<sup>[15-17]</sup>。相较于经颅直流电刺激、表面神经肌肉电刺激、咽部电刺激等其他神经调控技术,rTMS可能是治疗急性/亚急性脑卒中后吞咽障碍最有效的方法<sup>[18]</sup>,但其最佳刺激参数尚未确定。此外,约30%的脑卒中幸存者患有失语症,严重限制了康复效果<sup>[19]</sup>。IFCN指南建议,低频刺激右侧额下回可改善脑卒中慢性期患者的非流利性失语(B级推荐,疗效可信)<sup>[7]</sup>。

rTMS是国际公认的重度抑郁症的有效干预措施。根据IFCN指南,高频刺激左侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)有明显的抗抑郁作用(A级推荐),低频刺激右侧DLPFC有一定抗抑郁作用(B级推荐)<sup>[7]</sup>。rTMS在治疗抑郁症的明确有效性鼓励了学者将其用于治疗脑卒中后抑郁。一项纳入22个随机对照试验的大型荟萃分析发现,rTMS干预可有效降低脑卒中患者的汉密尔顿抑郁评定量表评分,然而暂未发现治疗反应与刺激部位及频率、疾病时期、总疗程数的明确关系<sup>[20]</sup>。关于刺激频率,最近一项荟萃分析结果提示,左侧DLPFC施行10Hz刺激可能对改善脑卒中患者的抑郁情绪有效<sup>[21]</sup>。

针对rTMS治疗脑卒中后认知障碍的研究数量不多,试验结果也不尽相同。尽管rTMS可以对特定的认知领域产生有益的影响,但其临床意义还需要进一步验证。因此,目前缺乏关于rTMS治疗脑卒中后认知障碍有效性的证据<sup>[22]</sup>。偏侧空间忽视常发生于右侧大脑中动脉区脑卒中患者,IFCN指南建议在急性期/亚急性期对左侧后顶叶进行连续性爆发性θ波刺激(continuous theta-burst stimulation, cTBS),从而改善偏侧忽略(C级推荐,疗效可能)<sup>[7]</sup>。

脑卒中后中枢性疼痛(central post-stroke pain, CPSP)是由中枢神经系统缺血性病变引起的疼痛,是脑卒中后一种相对常见的并发症。IFCN指南推荐,高频刺激疼痛部位对侧M1区对于神经病理性疼痛患者有明确的镇痛效果(A级推荐)<sup>[7]</sup>。最近两项荟萃分析也发现高频rTMS对CPSP有缓解作用,提示rTMS有望作为CPSP的治疗工具<sup>[23-24]</sup>。

## 2 rTMS促进脑卒中康复的作用机制

研究表明,rTMS可促进脑缺血动物模型的突触可塑性,改善其运动、认知等功能障碍。除此之外,抑制神经元凋亡,减轻炎症反应,上调脑源性神经营养因子,促进血管生成、神经发生以及形成新的轴突连接等,可能也是rTMS发挥其康复效应的作用机制<sup>[25-27]</sup>。

### 2.1 rTMS调控神经可塑性等相关机制

突触可塑性是指突触效率呈活动依赖性的增加或减少,是神经环路发育、学习与记忆功能的基础,主要包括长时程增强(long term potentiation, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)两种形式,对脑损伤后神经功能恢复具有重要意义。脑卒中后运动功能障碍的恢复可能需要长时间反复的运动学习,这些过程在分子水平上由LTP和LTD机制介导。而rTMS能够诱导大脑皮层产生LTP和LTD样可塑性改变,从而引起神经元运动诱发电位的变化<sup>[28]</sup>。因此,突触可塑性可以部分解释rTMS促进脑卒中后功能障碍恢复的机制。

经rTMS干预后,神经组织还会发生结构重塑的改变,如突触形成、树突分支形成、神经发生等。Mei等<sup>[29]</sup>报道,脑缺血大鼠经rTMS干预后,未受损运动皮层的第V层锥体细胞的树突总长度、树突密度、树突分支数量、突触后密度和突触曲率显著增加,突触间隙宽度显著降低。Gao等<sup>[30]</sup>发现,rTMS能显著提高脑缺血大鼠刺激侧感觉运动皮质中突触后密度蛋白95、谷氨酸受体2/3和突触蛋白-1的表达水平。Guo等证明对脑缺血大鼠应用10Hz rTMS可诱导海马齿状回颗粒层内神经干细胞的增殖,增强新生细胞的分化,使新生神经元整合到现有的海马神经回路中,并抑制神经元凋亡<sup>[31]</sup>。

此外,rTMS可以促进乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、血清素等多种神经递质的释放和神经营养因子的分泌,并调节c-Fos等基因的表达<sup>[32]</sup>。研究表明,高频rTMS(20Hz)可显著减少脑缺血大鼠梗死面积,改善神经功能,其机制可能为rTMS激活BDNF/TrkB信号通路从而促进神经发生,表现为梗死区周围纹状体中Ki67/Nestin、Ki67/NeuN和Ki67/DCX阳性细胞显著上调,提示新生神经元数量增多<sup>[33]</sup>。

### 2.2 rTMS调控神经炎症及脑血流等相关机制

脑缺血损伤过程中微环境的变化对脑缺血损伤后的修复起到重要的影响。脑卒中后长期的神经炎症过度激活会阻碍修复过程,而抑制炎症微环境能促进神经发生并增强新生神经元的存活。有研究报道,经颅直流电刺激<sup>[34]</sup>、经颅聚焦超声刺激<sup>[35]</sup>

和rTMS<sup>[36]</sup>等非侵入性神经调控技术可能影响非兴奋性细胞的生物学功能,如小胶质细胞、星形胶质细胞和内皮细胞等。其中,rTMS作为以抗凋亡和抗炎为目标的非药理学方法具有较好的临床应用潜力,特别是针对各种中枢神经系统疾病,如脑卒中<sup>[37]</sup>、创伤性脑损伤<sup>[38]</sup>和脊髓损伤<sup>[39]</sup>。

研究发现,rTMS可以通过降低与外周免疫细胞浸润相关的细胞因子水平来调节复杂的神经免疫反应,减少促炎细胞因子的过度表达、反应性小胶质细胞与星形胶质细胞增生,从而减轻神经元损伤和氧化应激<sup>[33,40]</sup>。例如,脑缺血3h后,对光化学栓塞模型小鼠的梗死侧半球连续应用5天cTBS,每天5min,可减少促炎性小胶质细胞活化并抑制促炎细胞因子的产生<sup>[41]</sup>。Luo等<sup>[42]</sup>研究发现,脑缺血早期于梗死侧半球给予间歇性爆发性 $\theta$ 波刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)也会抑制梗死周边区小胶质细胞活化,并促进促炎小胶质细胞向抗炎表型极化,改善炎症微环境,从而减轻神经元损伤。研究证实,小胶质细胞与树突棘存在持续的、活动依赖性的连接<sup>[43]</sup>,rTMS可能通过调节小胶质细胞和神经元之间的相互作用来重塑受损的突触。因此,对星形胶质细胞和小胶质细胞等神经胶质细胞进行深入研究,可能会提高我们对突触可塑性的认识,并为rTMS寻找新的治疗靶点。然而,目前此类研究不多,且未能探究其潜在的机制,因此无法确切衡量经颅磁刺激对神经胶质细胞的影响。

rTMS诱导的神经调控效应也可能来自于特定大脑区域血流的动态变化<sup>[44]</sup>。研究表明,rTMS可以通过降低血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)通透性、保护BBB重要组成成分如claudin-5、ZO-1、occludin和caveolin-1来改善BBB功能<sup>[40]</sup>。此外,rTMS还可促进梗死周围区血管相关蛋白的表达,同时诱导功能性血管生成,促进梗死周围区微血管的修复<sup>[40]</sup>。

### 3 展望

目前,临床和基础研究的证据均已证明rTMS是一种可行的非药物干预方式,促进脑卒中后多种功能障碍和并发症的康复。rTMS联合其他常规康复治疗,可发挥协同作用,进一步增强脑卒中患者的临床康复效果。然而,rTMS的刺激参数较多且作用机制复杂,可能是引起目前临床治疗效果及基础研究结果异质性的主要原因。由于不同干预方案及临床结局指标方面存在明显的差异,给最佳刺激参数的研究带来了很大困难。因此,针对更为有效的刺激方案,应在详细评估后,再进行更大样本量的多中心研究,有助于我们尽早将其转化为临床实践方案,帮助更多的脑卒中患者实现精准治疗。

### 参考文献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759—771.
- [2] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. *Neuron*, 2007, 55(2): 187—199.
- [3] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2014, 10(10): 597—608.
- [4] Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2012, 43(7): 1849—1857.
- [5] Zhang L, Xing G, Fan Y, et al. Short- and long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb motor function after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical Rehabilitation*, 2017, 31(9): 1137—1153.
- [6] Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Non-invasive brain stimulation improves paretic limb force production: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Stimulation*, 2016, 9(5): 662—670.
- [7] Lefaucheur JP, 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.
- [8] Tung YC, Lai CH, Liao CD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of lower limb motor function in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Rehabil*, 2019, 33(7): 1102—1112.
- [9] Vaz PG, Salazar APDS, Stein C, et al. Noninvasive brain stimulation combined with other therapies improves gait speed after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Topics In Stroke Rehabilitation*, 2019, 26(3): 201—213.
- [10] Li Y, Fan J, Yang J, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on walking and balance function after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2018, 97(11): 773—781.
- [11] Xie YJ, Chen Y, Tan HX, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for lower extremity motor function in patients with stroke: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(6): 1168—1176.
- [12] Graef P, Dadalt MLR, Rodríguez D, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with upper-limb training for improving function after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 369: 149—158.
- [13] Korzhova J, Sinitsyn D, Chervyakov A, et al. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity: a literature review and meta-analysis[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018, 54(1): 75—84.
- [14] Doeltgen SH, Bradnam LV, Young JA, et al. Transcranial non-invasive brain stimulation in swallowing rehabilitation following stroke—a review of the literature[J]. *Physiology & Behavior*, 2015, 143: 1—9.
- [15] Bath PM, Lee HS, Everton LF. Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): Cd000323.



- [16] Liao X, Xing G, Guo Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin Rehabil, 2017, 31(3): 289—298.
- [17] Pisegna JM, Kaneoka A, Pearson WG, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on post-stroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clinical Neurophysiology, 2016, 127(1): 956—968.
- [18] Chiang CF, Lin MT, Hsiao MY, et al. Comparative efficacy of noninvasive neurostimulation therapies for acute and subacute poststroke dysphagia: a systematic review and network meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2019, 100(4): 739—750.
- [19] Berthier ML. Poststroke aphasia : epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. Drugs & Aging, 2005, 22(2): 163—182.
- [20] Shen X, Liu M, Cheng Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. J Affect Disord, 2017, 211: 65—74.
- [21] Liu C, Wang M, Liang X, et al. Efficacy and safety of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke depression: a systematic review and meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2019, 100(10): 1964—1975.
- [22] Hao Z, Wang D, Zeng Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke[J]. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(5): CD008862.
- [23] Leung A, Donohue M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis[J]. The Journal of Pain, 2009, 10(12): 1205—1216.
- [24] Chen CC, Chuang YF, Huang ACW, et al. The analgesic effects of non-invasive physical modalities on central post-stroke pain: a systematic review[J]. Journal of Physical Therapy Science, 2016, 28(4): 1368—1373.
- [25] Caglayan AB, Beker MC, Caglayan B, et al. Acute and post-acute neuromodulation induces stroke recovery by promoting survival signaling, neurogenesis, and pyramidal tract plasticity[J]. Frontiers In Cellular Neuroscience, 2019, 13: 144.
- [26] Boonzaier J, Van Tilborg GAF, Neggers SFW, et al. Noninvasive brain stimulation to enhance functional recovery after stroke: studies in animal models[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2018, 32(11): 927—940.
- [27] Ljubisavljevic MR, Javid A, Oommen J, et al. The effects of different repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocols on cortical gene expression in a rat model of cerebral ischemic-reperfusion injury[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e0139892.
- [28] Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations[J]. Journal of Neuroengineering and Rehabilitation, 2009, 6: 7.
- [29] Mei YW, Liu CY, Zhang XQ. Effects of transcranial magnetic stimulation on recovery of neural functions and changes of synaptic interface and dendritic structure in the contralateral brain area after cerebral infarction: experiment with rats[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2006, 86(37): 2639—2642.
- [30] Gao BY, Sun CC, Xia GH, et al. Paired associated magnetic stimulation promotes neural repair in the rat middle cerebral artery occlusion model of stroke[J]. Neural Regeneration Research, 2020, 15(11): 2047—2056.
- [31] Guo F, Lou J, Han X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive impairment by enhancing neurogenesis and suppressing apoptosis in the hippocampus in rats with ischemic stroke[J]. Frontiers In Physiology, 2017, 8: 559.
- [32] Fisicaro F, Lanza G, Grasso A A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current evidence and pitfalls[J]. Therapeutic Advances In Neurological Disorders, 2019, 12: 1756286419878317.
- [33] 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.
- [34] Zhang KY, Rui G, Zhang JP, et al. Cathodal tDCS exerts neuroprotective effect in rat brain after acute ischemic stroke[J]. BMC Neurosci, 2020, 21(1): 21.
- [35] Wang J, Li G, Deng L, et al. Transcranial focused ultrasound stimulation improves neurorehabilitation after middle cerebral artery occlusion in mice[J]. Aging and Disease, 2021, 12(1): 50—60.
- [36] Hong Y, Liu Q, Peng M, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves functional recovery by inhibiting neurotoxic polarization of astrocytes in ischemic rats[J]. Journal of Neuroinflammation, 2020, 17(1): 150.
- [37] Yoon KJ, Lee YT, Han TR. Mechanism of functional recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the subacute cerebral ischemic rat model: neural plasticity or anti-apoptosis?[J]. Experimental Brain Research, 2011, 214(4): 549—556.
- [38] Yoon KJ, Lee YT, Chung PW, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on behavioral recovery during early stage of traumatic brain injury in rats[J]. J Korean Med Sci, 2015, 30(10): 1496—1502.
- [39] Zheng Y, Mao YR, Yuan TF, et al. Multimodal treatment for spinal cord injury: a sword of neuroregeneration upon neuromodulation[J]. Neural Regen Res, 2020, 15(8): 1437—1450.
- [40] Zong X, Li Y, Liu C, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation promotes stroke recovery by vascular protection and neovascularization[J]. Theranostics, 2020, 10(26): 12090—12110.
- [41] Zong X, Dong Y, Li Y, et al. Beneficial effects of theta-burst transcranial magnetic stimulation on stroke injury via improving neuronal microenvironment and mitochondrial integrity[J]. Transl Stroke Res, 2020, 11(3): 450—467.
- [42] Luo L, Liu M, Fan Y, et al. Intermittent theta-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NFκB/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 141.
- [43] Cserép C, Pósfai B, Lénárt N, et al. Microglia monitor and protect neuronal function through specialized somatic purinergic junctions[J]. Science, 2020, 367(6477): 528—537.
- [44] Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression[J]. Experimental Neurology, 2009, 219(1): 2—13.