

小脑间歇性Theta脉冲刺激对卒中后下肢功能障碍患者步行功能的疗效

孔 晴, 郭壮丽*, 高呈飞, 柳希芹, 伊传建

青岛大学附属医院康复医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2023年9月17日; 录用日期: 2023年10月10日; 发布日期: 2023年10月17日

摘 要

目的: 本研究的目的是对小脑半球间歇性Theta脉冲刺激治疗卒中后下肢功能障碍患者步行功能的疗效进行探讨。方法: 将24例符合纳入标准的卒中后步行功能障碍患者随机分配到试验组和对照组, 每组12例。在传统康复治疗的基础上, 试验组患者给予小脑半球间歇性Theta脉冲刺激(iTBS), 对照组患者给予假iTBS。两组治疗均持续3周。在治疗前和治疗3周后, 均采用Berg平衡量表(Berg Balance Scale, BBS)、Fugl-Meyer评估量表下肢部分(Fugl-Meyer assessment scale for Lower Extremity, FMA-LE)评估患者脑卒中后下肢功能; 采用鞋垫式步态分析仪评估患者治疗前后的步速。结果: 治疗后, 两组患者BBS、FMA-LE评分、步速数值均有显著增加($p < 0.05$), 且试验组比对照组疗效更好($p < 0.05$)。结论: 小脑半球iTBS结合传统康复治疗可改善脑卒中后下肢功能障碍患者步行功能, 且疗效较单纯给予传统康复治疗好。

关键词

间歇性Theta脉冲刺激, 小脑, 下肢功能障碍, 脑卒中

Effects of Cerebellar Intermittent Theta Rhythm Stimulation on Gait in Patients with Post-Stroke Lower Limb Dysfunction

Qing Kong, Zhuangli Guo*, Chengfei Gao, Xiqin Liu, Chuanjian Yi

Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Sep. 17th, 2023; accepted: Oct. 10th, 2023; published: Oct. 17th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 孔晴, 郭壮丽, 高呈飞, 柳希芹, 伊传建. 小脑间歇性Theta脉冲刺激对卒中后下肢功能障碍患者步行功能的疗效[J]. 临床医学进展, 2023, 13(10): 16216-16222. DOI: 10.12677/acm.2023.13102267

Abstract

Objective: The purpose of this study was to investigate the effect of intermittent Theta pulse stimulation in cerebellar hemisphere on walking function in patients with lower limb dysfunction after stroke. **Methods:** 24 patients with post-stroke walking dysfunction who met the inclusion criteria were randomly assigned to the experimental group and the control group, with 12 patients in each group. On the basis of traditional rehabilitation treatment, the experimental group was given intermittent Theta pulse stimulation of cerebellar hemisphere (iTBS), and the control group was given false iTBS. Both groups were treated for 3 weeks. Berg Balance Scale (BBS) and Fugl-Meyer assessment scale for Lower Extremity (Fugl-Meyer Assessment Scale for Lower extremity) were used before and after 3 weeks of treatment. FMA-LE was used to evaluate lower limb function after stroke. Insole gait analyzer was used to evaluate the patients' gait speed before and after treatment. **Results:** After treatment, BBS, FMA-LE and walking speed were significantly increased in two groups ($p < 0.05$), and the therapeutic effect of experimental group was better than that of control group ($p < 0.05$). **Conclusion:** Cerebellar iTBS combined with traditional rehabilitation therapy can improve the walking function of patients with lower limb dysfunction after stroke, and the efficacy is better than that of traditional rehabilitation therapy alone.

Keywords

Intermittent Theta Pulse Stimulation, Cerebellar Hemisphere, Lower Limb Dysfunction, Stroke

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑卒中是世界范围内死亡和残疾的主要原因，治疗和脑卒中后护理的经济成本很高。脑卒中是世界范围内导致长期残疾的主要原因，已被确定为世卫组织和联合国在减少非传染性疾病负担的行动中优先考虑的问题之一，而作为世界上人口最多的国家，中国从 1990 年到 2019 年，脑卒中导致的残疾调整生命年增加了 36.7% [1]。脑卒中患者疾病的根源是脑部问题，是大脑对肢体的失控，而以运动再学习和强制运动为代表的传统康复治疗方法，多关注于肢体本身，存在明显局限性，尽管飞速发展的现代医疗技术一定程度上降低了脑卒中患者的死亡率，但患者永久残疾发生率仍有 15%~30% [2]。其中，由于步态是独立生活的关键决定因素，因此改善步行功能是脑卒中康复的主要目标之一[3]。因此，寻找一种新的、更为有效的、改善下肢功能障碍的治疗方法势在必行。

非侵入性脑刺激(Non-invasive brain stimulation, NIBS)正迅速成为神经系统疾病康复的关键因素，该方法促进神经可塑性并调节大脑结构的兴奋性，经颅磁刺激(Transcranial magnetic stimulation, TMS)是其中之一[4]。TMS 是一种用于皮质兴奋性调节的非侵入性治疗技术。由位于头皮上的线圈内的强电流循环产生短暂而强烈的磁场，它无痛地穿透人体组织，如果电流的幅度、持续时间和方向合适，它会使大脑(或脊髓根部，或神经)中的神经元或其轴突产生去极化，从而产生一系列的生理效应。随着研究的发展，TMS 已经开发出多种不同的脉冲刺激模式，Theta 节律刺激(Theta burst stimulation, TBS)是其中之一[5]。在一

项关于功能性磁共振成像的研究中表明,对侧小脑的活动与卒中患者的步态恢复呈正相关[6][7]。另有研究表明,小脑 iTBS 可以改善脑卒中患者的平衡功能[8]。但迄今为止,关于小脑 iTBS 对卒中后下肢步行功能疗效的数据仍有限[9]。

对此,本研究探索了小脑半球间歇性 Theta 脉冲刺激对卒中后下肢功能障碍患者步态的改善是否有效。

2. 资料和方法

2.1. 研究对象及分组

纳入标准:①符合中华医学会第四届全国脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》的诊断标准[10],并且经 CT 和/或 MRI 诊断为脑卒中;②在发病 2 周~6 月之间,首次出现单侧大脑半球缺血性/出血性脑卒中;③年龄在 40~75 岁之间;④ $2 \leq$ 功能性步行量表(Functional Ambulation Category, FAC) < 4 级,且能完成 10 米步行测试(独立或辅助下);⑤可以遵循简单的口头指示;⑥签署知情同意书。

排除标准:①有 TMS 禁忌证(如颅内植入物、心脏起搏器、植入药泵和妊娠);②患有小脑或脑干卒中;③卒中前有下肢功能障碍;④患有可能导致病情进展的严重疾病(如严重颈椎病、严重颈椎椎管狭窄等);⑤严重缺乏沟通或执行命令的能力,妨碍对其进行评估和治疗;⑥有癫痫病史;⑦正在服用精神类药物;⑧目前正在参加其他临床试验。

本研究经青岛大学附属医院伦理委员会批准(伦理号为 QYFYWZLL27917)。选取 2022 年 7 月至 2023 年 7 月在青岛大学附属医院康复医学科接受治疗并符合上述标准的脑卒中后下肢功能障碍患者 24 例,采用随机数字表法将 24 例患者随机分为试验组和对照组,每组 12 例。

2.2. 试验设计

本试验通过随机、双盲、设立对照的方法,治疗 3 周(每天一次,每周 5 次)。治疗前和治疗 3 周后,通过 Berg 平衡量表(Berg Balance Scale, BBS)、Fugl-Meyer 评估量表下肢部分(Fugl-Meyer assessment scale for Lower Extremity, FMA-LE)等对患者的下肢功能和步行能力进行评估;采用鞋垫式步态分析仪对患者步速进行分析。

两组均给予连续 3 周的传统康复治疗(下肢主动和被动活动、坐位和站立平衡训练、重心转移训练、步行训练、躯干肌肉训练、上下台阶训练、日常生活活动能力的训练等)[11]。在此基础上,试验组每次传统康复训练之前给予 iTBS (intermittent Theta burst stimulation, theta, iTBS)[12],使用经颅磁刺激仪给予 iTBS 刺激健侧小脑枕骨隆突下方 1 cm,中线外侧 3 cm 处[8]。线圈与颅骨相切,手柄指向上方[13]。iTBS 的强度设置为静息运动阈值(Resting motor threshold, RMT)的 80%,RMT 定义为在连续 10 次试验中,至少 5 次试验中诱发 $> 50 \mu\text{V}$ 的 MEP 的最低刺激强度[14],以 5 Hz 频率重复的三个 50 Hz 脉冲组成的 iTBS,每个 2 秒刺激后休息 8 秒,共产生 600 个脉冲,用时 200 秒。1 次/天,5 天/周,连续治疗 3 周。而对照组在传统康复治疗的基础上给予假 iTBS,假 iTBS 的参数,包括噪声、时间和频率,与真正的 iTBS 相同,将线圈垂直于颅骨,在相同位置给予假 iTBS,使患者暴露在类似的咔哒声中,且不会受到实质性刺激,同样连续治疗 3 周,1 次/天,5 天/周。

2.3. 评估指标

两组患者分别在治疗前和治疗 3 周后,给予 BBS、FMA-LE、步速等各项评估。

(1) **Berg 平衡量表(BBS)**: BBS 总共包含 14 个项目, 每个项目有 5 个级别, 分别是 0~4 分, 满分为 56 分。BBS 最终得分越高, 平衡能力越好[15]。

(2) **Fugl-Meyer 量表下肢部分(FMA-LE)**: FMA-LE 在运动功能领域中使用 3 分等级量表, 总分 34 分。分数越高, 代表髋关节、膝关节和踝关节的运动功能越好[16]。

(3) **步态分析仪**: 采用深圳行正科技有限公司生产的鞋垫式步态分析仪进行测量。根据患者鞋码选取鞋垫, 将芯片安装入鞋垫后, 将鞋垫垫入舒适合脚的系带运动鞋中。选取直线距离 ≥ 15 米的平滑地面, 嘱患者在 3 秒倒计时后以舒适状态往返行走 2 分钟, 记录步速[17]。

2.4. 统计分析

采用 SPSS 26 统计软件进行统计学分析, 计量资料均符合正态分布, 以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以率(%)表示, 采用卡方检验, 等级资料采用秩和检验。p < 0.05 时差异具有统计学意义。

3. 结果

治疗过程中, 两组患者适应良好, 均未出现严重不良反应。两组患者的例数、性别、年龄、病程、卒中侧和卒中类型等一般资料经统计学分析, 组间差异均无统计学意义(p > 0.05), 具有可比性, 详见表 1。治疗前, 两组患者的各项指标组间比较, 差异均无统计学意义(p > 0.05), 两组数据具有可比性。治疗后, 两组患者的各项指标较治疗前均显著改善, 差异有统计学意义(p < 0.05), 且治疗后试验组上述指标均优于对照组, 差异均有统计学意义(p < 0.05)。详见表 2、表 3。

Table 1. Comparison of general data between the two groups

表 1. 两组患者一般资料比较

组别	年龄(岁)	性别[例(%)]		病程(月)	卒中侧[例(%)]		卒中类型[例(%)]	
		男	女		左	右	缺血	出血
试验组(n = 12)	59.83 ± 9.66	7 (58)	5 (42)	1.20 ± 1.54	7 (58)	5 (42)	10 (83)	2 (17)
对照组(n = 12)	61.25 ± 9.00	9 (75)	3 (25)	1.21 ± 1.30	10 (83)	2 (17)	11 (92)	1 (8)
p	0.725	0.667		0.984	0.371		1.000	

Table 2. Comparison of scale scores before and after treatment between the two groups [score, $(\bar{x} \pm s)$]

表 2. 两组患者治疗前后量表评分比较[分, $(\bar{x} \pm s)$]

组别	BBS 评分	FMA-LE 评分
试验组(n = 12)		
治疗前	33.41 ± 10.99	21.42 ± 3.97
治疗后	41.92 ± 8.96 ^{ab}	26.25 ± 4.60 ^{ab}
对照组(n = 12)		
治疗前	32.5 ± 9.00	21.83 ± 3.46
治疗后	33.92 ± 8.45 ^a	23.33 ± 3.57 ^a

注: ^a: 与治疗前比较, p < 0.05; ^b: 与对照组治疗后比较, p < 0.05。

Table 3. Comparison of gait analyzer data before and after treatment between the two groups ($\bar{x} \pm s$)
表 3. 两组患者治疗前后步态分析仪数据比较($\bar{x} \pm s$)

组别	步速(m/s)
试验组(n = 12)	
治疗前	0.53 ± 0.30
治疗后	0.82 ± 0.33 ^{ab}
对照组(n = 12)	
治疗前	0.40 ± 0.21
治疗后	0.48 ± 0.24 ^a

注: ^a: 与治疗前比较, $p < 0.05$; ^b: 与对照组治疗后比较, $p < 0.05$ 。

4. 讨论

卒中后, 大脑运动中枢或皮质脊髓束受损, 神经肌肉调控过程出现异常, 从而导致肌群运动失调, 造成肢体运动功能障碍[18]。约 22%~50% 的患者在康复后仍不能独立行走, 影响其生活质量[19]。通过治疗有效改善患者步行功能, 提高其生活质量, 成为了目前康复治疗的重要目标之一。

TMS 是一种用于调节皮质兴奋性的非侵入性治疗技术。其中一项 TBS 因其: ① 单位时间脉冲数相对多; ② 刺激时间相对短, 刺激强度相对低; ③ 更易进行多靶点刺激; ④ 在不能主动配合的患者更易进行; ⑤ 在对刺激部位定位要求高时更合适等优点在无创刺激中很受欢迎, 并得到越来越多的关注[5]。TBS 包括 iTBS 和 cTBS (continuous theta burst stimulation), iTBS 可提高皮质兴奋性[20], 目前已应用于认知障碍、吞咽困难、疼痛、抑郁等领域, 且有不错的疗效[21]。近几年有关 iTBS 治疗卒中后功能障碍的文献多聚焦于刺激大脑半球, 而对于刺激小脑半球的文献较少见。且由于刺激大脑半球易诱发癫痫, cooper 等人根据 2012~2016 年间的研究, 计算出刺激大脑的癫痫发生率为 7/100,000, 这一定程度上影响了 TMS 的疗效[22]。因此, 本研究观察小脑半球 iTBS 对于卒中后步行功能障碍的疗效。

Koch 等的研究显示, 小脑半球 iTBS 能够调节对侧大脑 M1 的兴奋性[12]。Luft 等人认为, 卒中患者健侧小脑活动与偏瘫侧肢体步态恢复呈正相关[6]。这为健侧小脑半球 iTBS 应用于卒中后患者下肢步行功能恢复的治疗提供了支持依据。故本研究选取健侧小脑半球作为刺激部位。

Koch 等人[12], 通过 BBS、FMA-LE、红外步态分析仪、脑电图等证明了小脑半球 iTBS 治疗卒中后患者下肢步行功能的有效性, 组间比较 BBS 评分试验组改善更明显, 我们的研究结果与此一致。Xie 等人[5]的研究通过 FMA-LE、十米步行测试、定时起跑测试等证明, 在健侧小脑半球上应用 iTBS 并结合物理治疗可以改善卒中后患者的步态, FMA-LE 组间比较有明显改善, 我们的研究结果与之一致; 但其入组患者年龄跨度大, 无法排除年轻人与老年人在自身恢复能力(包括大脑神经可塑性、大脑代谢能力等)上的差距对试验结果的影响, 而本研究缩小了年龄跨度, 以减少客观因素对试验结果的影响。

本研究结果显示, 经过 3 周的治疗后, 两组患者 BBS、FMA-LE 以及步速, 较治疗前显著改善。试验组与对照组相比, 改善更明显, 说明小脑半球 iTBS 结合传统康复治疗, 对于脑卒中后下肢功能障碍患者步行功能的改善, 比单纯传统康复治疗效果更明显。

5. 结论

综上所述, 小脑半球 iTBS 结合传统康复可以有效改善脑卒中后下肢功能障碍患者步行功能。但本研

究尚存在局限性, 首先, 本课题样本量较小, 在今后的研究中应增加样本量, 以进行更细致的分层分析。另外, 本研究时间较短, 应延长干预期, 探索 iTBS 的长期疗效。

基金项目

山东省医药卫生科技发展计划项目(2013ws0268)。

参考文献

- [1] Wang, C.J., Gu, H.Q., Zong, L.X., Zhang, X.M., Zhou, Q., Jiang, Y., Li, H., Meng, X., Yang, X., Wang, M., *et al.* (2023) Effectiveness of a Quality Improvement Intervention on Reperfusion Treatment for Patients with Acute Ischemic Stroke: A Stepped-Wedge Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **6**, e2316465. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.16465>
- [2] Charalambous, C.C., Bowden, M.G. and Adkins, D.L. (2016) Motor Cortex and Motor Cortical Interhemispheric Communication in Walking after Stroke: The Roles of Transcranial Magnetic Stimulation and Animal Models in Our Current and Future Understanding. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, **30**, 94-102. <https://doi.org/10.1177/1545968315581418>
- [3] Lo, S.H.S., Chau, J.P.C., Choi, K.C., Shum, E.W.C., Yeung, J.H.M. and Li, S.H. (2021) Promoting Community Reintegration Using Narratives and Skills Building for Young Adults with Stroke: A Protocol for a Randomised Controlled Trial. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-02015-5>
- [4] Chen, G., Lin, T., Wu, M., Cai, G., Ding, Q., Xu, J., Li, W., Wu, C., Chen, H. and Lan, Y. (2022) Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper-Limb and Finger Function in Stroke Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 940467. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.940467>
- [5] Xie, Y.J., Wei, Q.C., Chen, Y., Liao, L.Y., Li, B.J., Tan, H.X., Jiang, H.H., Guo, Q.F. and Gao, Q. (2021) Cerebellar Theta Burst Stimulation on Walking Function in Stroke Patients: A Randomized Clinical Trial. *Frontiers in Neuroscience*, **15**, Article ID: 688569. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.688569>
- [6] Luft, A.R., Forrester, L., Macko, R.F., McCombe-Waller, S., Whittall, J., Villagra, F. and Hanley, D.F. (2005) Brain Activation of Lower Extremity Movement in Chronically Impaired Stroke Survivors. *NeuroImage*, **26**, 184-194. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.027>
- [7] Rehme, A.K., Eickhoff, S.B., Rottschy, C., Fink, G.R. and Grefkes, C. (2012) Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of Motor-Related Neural Activity after Stroke. *NeuroImage*, **59**, 2771-2782. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.10.023>
- [8] Liao, L.Y., Xie, Y.J., Chen, Y. and Gao, Q. (2021) Cerebellar Theta-Burst Stimulation Combined with Physiotherapy in Subacute and Chronic Stroke Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, **35**, 23-32. <https://doi.org/10.1177/1545968320971735>
- [9] Wessel, M.J. and Hummel, F.C. (2018) Non-Invasive Cerebellar Stimulation: A Promising Approach for Stroke Recovery? *Cerebellum*, **17**, 359-371. <https://doi.org/10.1007/s12311-017-0906-1>
- [10] Iwański, S., Leśniak, M., Polanowska, K., Bembenek, J., Czepiel, W. and Seniów, J. (2020) Neuronavigated 1 Hz rTMS of the Left Angular Gyrus Combined with Visuospatial Therapy in Post-Stroke Neglect. *NeuroRehabilitation*, **46**, 83-93. <https://doi.org/10.3233/NRE-192951>
- [11] Kraft, G.H., Fitts, S.S. and Hammond, M.C. (1992) Techniques to Improve Function of the Arm and Hand in Chronic Hemiplegia. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **73**, 220-227.
- [12] Koch, G., Bonni, S., Casula, E.P., Iosa, M., Paolucci, S., Pellicciari, M.C., Cinnera, A.M., Ponzio, V., Maiella, M., Picazio, S., *et al.* (2019) Effect of Cerebellar Stimulation on Gait and Balance Recovery in Patients with Hemiparetic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurology*, **76**, 170-178. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3639>
- [13] Del Olmo, M.F., Cheeran, B., Koch, G. and Rothwell, J.C. (2007) Role of the Cerebellum in Externally Paced Rhythmic Finger Movements. *Journal of Neurophysiology*, **98**, 145-152. <https://doi.org/10.1152/jn.01088.2006>
- [14] Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., Bikson, M., Brewer, C., Brockmüller, J., Carpenter, L.L., Cincotta, M., Chen, R., Daskalakis, J.D., *et al.* (2021) Safety and Recommendations for TMS Use in Healthy Subjects and Patient Populations, with Updates on Training, Ethical and Regulatory Issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, **132**, 269-306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
- [15] Blum, L. and Korner-Bitensky, N. (2008) Usefulness of the Berg Balance Scale in Stroke Rehabilitation: A Systematic Review. *Physical Therapy*, **88**, 559-566. <https://doi.org/10.2522/ptj.20070205>

-
- [16] Yoo, Y.J. and Lim, S.H. (2022) Assessment of Lower Limb Motor Function, Ambulation, and Balance after Stroke. *Brain & NeuroRehabilitation*, **15**, e17. <https://doi.org/10.12786/bn.2022.15.e17>
- [17] Yang, Y.R., Yen, J.G., Wang, R.Y., Yen, L.L. and Lieu, F.K. (2005) Gait Outcomes after Additional Backward Walking Training in Patients with Stroke: A Randomized Controlled Trial. *Clinical Rehabilitation*, **19**, 264-273. <https://doi.org/10.1191/0269215505cr860oa>
- [18] Fisher, C.M. (1992) Concerning the Mechanism of Recovery in Stroke Hemiplegia. *The Canadian Journal of Neurological Sciences*, **19**, 57-63. <https://doi.org/10.1017/S0317167100042542>
- [19] Chieffo, R., Comi, G. and Leocani, L. (2016) Noninvasive Neuromodulation in Poststroke Gait Disorders: Rationale, Feasibility, and State of the Art. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, **30**, 71-82. <https://doi.org/10.1177/1545968315586464>
- [20] Chen, G., Wu, M., Lin, T., Cai, G., Xu, J., Ding, Q., Li, W., Wu, C., Chen, H. and Lan, Y. (2022) Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Sequelae in Patients with Chronic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in Neuroscience*, **16**, Article ID: 998820. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.998820>
- [21] Xia, Y., Xu, Y., Li, Y., Lu, Y. and Wang, Z. (2022) Comparative Efficacy of Different Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Protocols for Stroke: A Network Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 918786. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.918786>
- [22] Rossi, S., Antal, A., Bestmann, S., *et al.* (2021) Safety and Recommendations for TMS Use in Healthy Subjects and Patient Populations, with Updates on Training, Ethical and Regulatory Issues: Expert Guidelines. *Clinical Neurophysiology*, **132**, 269-306. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>