

磁刺激治疗脑卒中后上肢痉挛的临床应用与研究进展

李杜娟, 王锋, 李文

皖南医学院第二附属医院康复医学科, 芜湖 安徽 241001

DOI:10.61369/MRP.2025060013

摘要： 脑卒中后上肢痉挛是脑卒中后的常见的、潜在的致残性症状。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种可行、无痛、无创、耐受性好的神经调控技术, 近年来越来越多的研究表明了 rTMS 在降低卒中后上肢痉挛中的积极作用, 且基于 rTMS 的其他磁刺激也越来越受到研究者的关注, 并取得了一定的进展。但目前相关临床研究还存在较大异质性, 治疗效果受到刺激模式、参数制定、刺激部位等多因素影响。现对磁刺激治疗脑卒中后上肢痉挛的模式选择及参数制定、刺激部位、刺激时机以及可能的作用机制进行综述, 以期为临床治疗提供依据。

关键词： 经颅磁刺激; 痉挛; 脑卒中; 外周磁刺激; Theta 节律刺激

Clinical Application and Research Progress of Magnetic Stimulation Therapy for Upper Limb Spasticity after Stroke

Li Dujuan, Wang Feng, Li Wen

Rehabilitation Medicine Department of the Second Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241001

Abstract： Upper limb spasticity after stroke is a common and potentially disabling symptom. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a feasible, painless, non-invasive, and well tolerated neural regulation technique. In recent years, more and more studies have shown the positive role of rTMS in reducing upper limb spasticity after stroke, and other magnetic stimuli based on rTMS have also received increasing attention from researchers and made certain progress. However, there is still significant heterogeneity in current clinical research, and the therapeutic effect is influenced by multiple factors such as stimulation mode, parameter formulation, and stimulation site. This article reviews the mode selection and parameter formulation, stimulation site, stimulation timing, and possible mechanisms of magnetic stimulation therapy for upper limb spasticity after stroke, in order to provide a basis for clinical treatment.

Keywords： transcranial magnetic stimulation; spasms; stroke; peripheral magnetic stimulation; theta rhythm stimulation

引言

痉挛, 表现为速度依赖的牵张反射增强及腱反射亢进, 是上运动神经元损伤后的一种感觉运动障碍。卒中后痉挛, 是脑卒中后的常见的、潜在的致残性症状, 据报道约 4%~42.6% 患者合并不同程度的卒中后痉挛, 其中约 4%~27% 卒中患者在卒中后 1~4 周即开始出现痉挛, 多以上肢为甚^[1]。随着痉挛的发展, 患者可能出现痉挛性疼痛, 关节挛缩、体位姿势异常、护理困难等, 并进一步降低肢体运动功能, 导致残疾, 从而极大地影响着患者的生活质量。因此, 对脑卒中后痉挛, 尤其是上肢痉挛的有效干预, 是改善脑卒中患者功能障碍亟待解决的问题。

重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种可行、无痛、无创、耐受性好的神经调控技术。越来越多的研究表明了 rTMS 在改善脑卒中后上肢痉挛中的积极作用^[2-4]。botulinum toxin injections, kinesiotherapy, and physiotherapy are not sufficiently effective in a large number of patients. Transcranial magnetic stimulation (TMS, 近年来基于 rTMS 的其他磁刺激治疗的新尝试也越来越受到研究者的关注。现对磁刺激治疗脑卒中后上肢痉挛的临床应用及研究进展进行综述, 以期为临床治疗提供依据。

基金项目：2023 年度皖南医学院校级重点项目科研基金 (WK2023ZZD35)；芜湖市卫生健康委科技项目重点项目 (WHWJ2023z006)。

作者简介：李杜娟 (1993-), 女, 汉族, 安徽芜湖人, 硕士研究生, 医师, 研究方向：神经康复。

一、磁刺激的概念

磁刺激是基于电磁感应原理，在线圈下形成脉冲磁场，磁场穿过皮肤或颅骨，继而产生一系列的生理效应。rTMS是以恒定的强度和频率将一系列磁脉冲传递到特定的皮质部位，是目前临床上应用最为广泛的磁刺激模式。根据刺激频率的不同，rTMS可分为高频（ $>1\text{ Hz}$ ）以及低频（ $\leq 1\text{ Hz}$ ）两种模式，低频为抑制模式，作用于未受损半球，可降低未受损半球的兴奋性；高频为促进模式，用于增加受损半球的兴奋性。除刺激频率外，刺激脉冲数、刺激强度亦是制定rTMS治疗方案的基本参数，rTMS刺激强度一般根据静息运动阈值（resting motor threshold, RMT）来确定。

TBS是一种新型的刺激模式，由3个50Hz的脉冲串组成，是基于大脑海马体和皮质回路在处理运动、学习和记忆信息等复杂高级功能的过程中发生的自然 θ 节律。根据间歇时间和刺激时间的不同，TBS分为连续TBS(continuous TBS, cTBS)和间歇TBS (intermittent TBS, iTBS)，分别对局部皮层兴奋性起抑制作用和易化作用。TBS的刺激强度多根据运动运动阈值（active motor threshold, AMT）确定。

二、磁刺激治疗卒中后上肢痉挛的临床应用

Korzova等^[2]与Xu等^[3]分别发表了关于rTMS在痉挛管理中应用价值的Meta分析，他们的研究结果均提示rTMS对卒中后上肢痉挛疗效并不明确。但这些Meta分析纳入的文献相对较少，且纳入文献采用的治疗方案各异。另一项基于18个随机对照试验的荟萃分析显示rTMS对改善卒中后痉挛患者的痉挛状态有显著作用^[4]the potential of non-invasive brain stimulation (NIBS)。总体来说，磁刺激治疗脑卒中后上肢痉挛的方案尚未达成共识，这意味着除了开展更多、更高质量的随机对照试验以验证磁刺激在卒中后痉挛中的临床应用价值之外，未来治疗方案的优化亦是临床重点关注方向。

（一）刺激模式及参数制定

1. rTMS

刺激模式是磁刺激治疗时首先要考虑因素，目前临床上主要应用是低频rTMS作用于健侧大脑运动区（M1区），并取得了理想结果。不同的文献选择的rTMS刺激强度、刺激脉冲数各不相同，多采用80%~120% RMT，1200~2500的脉冲次数。Dos Santos等^[5]报道，对恢复期卒中患者（病程超过6个月），1Hz rTMS（1500脉冲，90%RMT）刺激健侧M1区可有效提高皮质兴奋性，降低脊髓兴奋性，降低卒中后上肢痉挛程度。Wang等^[4]the potential of non-invasive brain stimulation (NIBS)的系统综述亚组分析同样支持低频rTMS治疗卒中后痉挛疗效显著。而Etouh等^[6]进行的一项随机双盲交叉试验却有不同结论，他

们研究了1 Hz rTMS（短时程4min，240次脉冲，90% RMT）刺激健侧M1区对卒中后痉挛患者上肢功能的影响，结果显示对健侧M1区进行1 Hz rTMS促进了重复性易化练习改善患侧上肢运动功能的效果，但并没有降低痉挛状态，考虑其阴性结果原因可能是干预时间较短，而短时程的rTMS并不能有效降低卒中后上肢痉挛。此外，高频治疗卒中后上肢痉挛亦有研究尝试，Wupuer等^[7]and the changes in F-wave parameters in comparison with M-wave parameters induced by rTMS were examined. Methods: Ten-hertz rTMS pulses were delivered to the primary motor cortex of the lesion side at 110% intensity of the resting motor threshold, and F-waves were obtained from the first dorsal interosseous muscle. F-waves were recorded before (pre-stim)进行的一项前后对照试验显示，10Hz rTMS(1000脉冲、110% rMT)刺激患侧M1区后，患者上肢痉挛程度较前显著下降。整体来说，目前采用高频刺激降低卒中后痉挛的随机对照研究则相对较少，且尚缺乏不同频率刺激对疗效影响的直接对比，关于不同刺激强度、刺激脉冲数的探讨研究则少之又少。

2.TBS

与rTMS相比，TBS可在更短的时间内传递更多的脉冲，脉冲以较低的刺激强度传递，并且皮层活动的变化可能会持续远远超过刺激持续时间，近年来越来越引起研究者的关注。Chen等^[8]研究显示在患侧大脑半球应用iTBS（1200脉冲，80%AMT）可以减少卒中后上肢痉挛，提高日常生活的参与度，且安全性较高。Kuzu等^[9]进行了一项三组随机对照试验，分别为低频rTMS组（刺激健侧M1区，1200脉冲，90%RMT），cTBS组（刺激健侧M1区，600脉冲，80%AMT）以及假刺激cTBS组，他们的结果显示，rTMS或cTBS联合物理治疗均可显著降低上肢痉挛程度，但遗憾的是，此项研究并未对cTBS和与rTMS进行进一步的优劣性比较。Watanabe K等^[10]则报道，1Hz rTMS（1200次脉冲，110%RMT）刺激健侧M1区更利于降低肌痉挛程度，而iTBS（600次脉冲，80%RMT）刺激患侧M1区可能更利于运动功能的改善。总而言之，TBS可能是治疗卒中后痉挛的新选择。然而，目前关于TBS治疗卒中后痉挛的最佳参数选择以及rTMS的优劣比较尚不明确。

（二）刺激部位

病理生理学认为，大脑皮层通过网状结构介导对肌张力产生强大的抑制作用，腹内侧延髓网状结构通过前运动皮层的促进作用降低肌张力。因此，目前磁刺激治疗脑卒中后痉挛的应用和研究的刺激部位主要集中在大脑运动前区皮层。而研究发现小脑可以通过调节不同脑干核的神经元放电来参与肌张力的调节。因此，小脑已成为脑高阶功能调控的新刺激靶点。Chen等^[11]对比了小脑iTBS或假刺激小脑iTBS治疗联合常规物理治疗对卒中后上肢痉挛的临床作用，结果显示，与假刺激组相比，小脑iTBS组肘屈肌群和腕屈肌群改良Ashworth评分的中位数变化均降低了一个

等级,达到了最小的临床意义变化值。

重复性外周磁刺激 (repetitive peripheral magnetic stimulation, rPMS) 通过给脑部以外的组织提供重复的、高频的、高强度的磁场来兴奋神经或肌肉,是一种新的治疗方式。单次 rPMS 联合徒手肌肉拉伸可显著降低脑卒中患者腕和手指屈肌痉挛,并改善腕和掌指关节的被动活动范围,这种积极影响持续了 90 分钟。Qin 等^[12]as non-invasive neuromodulation techniques, can promote functional recovery in patients with post-stroke spasticity (PSS报道低频患侧运动区 rTMS 联合患侧上肢 rPMS 可有效降低卒中后痉挛患者的上肢痉挛程度,较单独 rTMS 效果显著。由此可见,对卒中后痉挛患者,尤其是存在经中枢磁刺激禁忌的患者, rPMS 不失为一种值得期待的选择。

(三) 刺激时机

目前关于磁刺激疗效的讨论主要集中于刺激技术,而关于干预时机对疗效的影响的研究少之又少。根据现有研究, rTMS 可作用在卒中后各个时期,并均一定程度降低上肢肌张力,提高上肢功能,从而改善日常生活活动能力,但鲜有人讨论关于不同时期的疗效差异。另一方面,基线痉挛程度同样是影响干预反应的重要因素, Yukawa 等^[13]non-controlled, pilot study, we aimed to investigate the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS 认为低频 rTMS 联合作业疗法可有效降低严重上肢痉挛的偏瘫患者的痉挛症状,而对基线痉挛程度较低患者的抗痉挛效果并不显著。由此可见,基线痉挛程度可能是引起部分研究结果为阴性的原因之一。此外, Dos Santos 等^[14]进一步揭露了时间效应,即在 rTMS 联合常规物理治疗的第 6 次治疗后,上肢痉挛显著下降,这意味着至少 6 次 rTMS 治疗对于缓解痉挛状态是必要的,为临床治疗方案的制定提供了重要依据。

三、磁刺激治疗脑卒中后痉挛的作用机制

脑卒中后,上运动神经元损伤,使中枢性运动抑制系统作用减弱,低级中枢的原始功能释放,引起以速度依赖性牵张反射增强为特征的肌痉挛状态。目前关于磁刺激治疗卒中后痉挛尚不明确。rTMS 可能通过改变投射到脊髓回路的皮质中心的兴奋性来调节脊髓回路的活动,从而降低卒中后患者肌痉挛程度。根据 Wupuer 等^[7]and the changes in F-wave parameters in comparison with M-wave parameters induced by rTMS were examined. Methods: Ten-hertz rTMS pulses were delivered to the primary motor cortex of the lesion side at 110% intensity of the resting motor threshold, and F-waves were obtained from the first dorsal interosseous muscle. F-waves were recorded before (pre-stim) 的研究结果, rTMS 治疗前脑卒中患者患侧上肢 F 波波幅及持续时间均较正常人群明显升高,提示在上运动损伤后,脊髓兴奋性增加, F 波参数可能高于正常; rTMS 治疗后患者平均 F

波波幅及持续时间均较治疗前下降,以 F 波持续时间下降显著,由此可见,增强皮质脊髓束对脊髓兴奋性的抑制作用可能在降低卒中后痉挛中发挥重要作用。另一方面,卒中后痉挛的改善还可能与 rTMS 促进脑功能重塑及神经递质等因子的调节有关。动物试验表明, rTMS 可能会潜在地调节脑源性神经养因子 (Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 等神经营养因子的表达,并改善局部血流,促进脑卒中后神经血管重构,促进神经元分化、存活及神经功能恢复。Liu 等^[14]we compared functional hyperemia, cerebral blood flow regulatory factors, and neurochemical transmitters in the peri-infract cortex 21 days after a photothrombotic stroke. Our findings revealed that low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation increased the real-time cerebral blood flow in healthy mice and improved neurobehavioral outcomes after stroke. Furthermore, high-frequency (5-Hz 采用 5Hz rTMS 作用在缺血性脑卒中小鼠上,发现神经型一氧化氮合酶、磷酸化内皮型一氧化氮合酶和血管内皮生长因子等水平较前增加,脑梗死周围皮质中突触后密度明显增高。此外, rPMS 可能通过刺激外周本体感觉传入神经,增加本体感觉和躯体感觉输入,重建正常的反射和控制,从而降低肌肉痉挛程度。

四、安全性

磁刺激作为一项应用广泛,而作用机制有待进一步探索的治疗手段,其应用安全性是研究者首要考虑的问题。rTMS 最常见的不良反应是轻度和即刻头痛,一般停止治疗后可立即缓解。癫痫是 rTMS 理论上潜在的最严重的不良反应,受刺激的频率、强度、部位等众多因素影响,多发生在 10~25 Hz 的高频治疗中,因此临床工作中更倾向于低频治疗^[15]。2018 年国际临床神经生理学联合会 (IFCN) 推动和支持的共识会议认为, rTMS 是一项安全、无创的治疗方式,尤其是使用传统刺激参数的情况下^[15]。但随着 rTMS 刺激模式、刺激部位的不断的新尝试,研究者仍需密切关注磁刺激的安全性。

五、前景与挑战

尽管目前主流研究认为磁刺激对卒中后痉挛发挥着重要作用并具有强大的潜力,但仍有许多问题和挑战需要解决。首先,治疗方案的标准化是临床实践的一大挑战,例如刺激模式、参数制定、干预时机、干预疗程等,治疗方案的不同直接影响着治疗效果,这可能是疗效存在争议的重要原因。目前已有相关研究致力于探讨不同方案对疗效的影响,但仍缺乏不同参数的直接对比,这可能成为以后重要研究方向之一。其次,现有的临床疗效评估指标仍以量表评估为主,如神经电生理、组织生理学等客观指标

相对匮乏。第三，目前大多数研究缺乏长期随访，对于磁刺激治疗后长期疗效尚不明确。第四，卒中后痉挛的发生具有高度变异性，且机制复杂，特定区域的病变可能对不同的患者产生不同的影响，因此，后续的研究可能要考虑脑卒中的类型、卒中病变部位、严重程度、病程等因素的影响。第五、临床上关于卒中后痉挛的治疗手段较多，但各有利弊，磁刺激的兴起给卒中后痉挛的临床治疗带来新的思路，但目前仍缺乏磁刺激与其他抗痉挛手段的直接优劣性对比，关于磁刺激治疗卒中后痉挛的相关机制也尚不明确。总之，随着更大规模临床研究的逐步开展和对研究的不断深入，相信这一技术将日益完善，从而造福于更多脑卒中后痉挛患者。

六、结论

卒中后痉挛，是脑卒中后的常见的、潜在的致残性症状，严重影响着脑卒中患者的功能恢复及患者的生活质量。rTMS是一种可行、无痛、无创、耐受性好的物理治疗方法，可以作为改善痉挛状态的辅助治疗，但目前仍缺乏标准化治疗方案。目前研究大多采用低频刺激非受损的大脑半球运动区，高频刺激也表现出一定程度的抗痉挛疗效。此外，新型刺激模式 TBS，以及新的刺激部位，如小脑、外周肌肉神经等，也是研究者们未来探索的重要方向之一。

参考文献

- [1]Wissel J, Manack A, Brainin M. Toward an epidemiology of poststroke spasticity[J]. *Neurology*, 2013,80(3 Suppl 2):S13-S19.
- [2]Korzova J, Sinitsyn D, Chervyakov A, et al. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity: a literature review and meta-analysis[J/OL]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018, 54(1):75-84.
- [3]Xu P, Huang Y, Wang J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for stroke with spasticity: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *J Neurol*, 2021, 268(11): 4013-4022.
- [4]Wang X, Ge L, Hu H, et al. Effects of Non-Invasive Brain Stimulation on Post-Stroke Spasticity: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials[J/OL]. *Brain Sci*, 2022, 12(7): 836.
- [5]Dos Santos RBC, Galvão SCB, Frederico LMP, et al. Cortical and spinal excitability changes after repetitive transcranial magnetic stimulation combined to physiotherapy in stroke spastic patients[J/OL]. *Neuro Sci*, 2019, 40(6): 1199-1207.
- [6]Etoh S, Noma T, Ikeda K, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on repetitive facilitation exercises of the hemiplegic hand in chronic stroke patients[J/OL]. *J Rehabil Med*, 2013, 45(9): 843-847.
- [7]Wupuer S, Yamamoto T, Katayama Y, et al. F-Wave Suppression Induced by Suprathreshold High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Poststroke Patients with Increased Spasticity[J/OL]. *Neuromodulation*, 2013, 16(3): 206-211.
- [8]Chen YH, Chen CL, Huang YZ, et al. Augmented efficacy of intermittent theta burst stimulation on the virtual reality-based cycling training for upper limb function in patients with stroke: a double-blinded, randomized controlled trial[J/OL]. *J NeuroEng Rehabil*, 2021, 18(1): 91.
- [9]Kuzu Ö, Adiguzel E, Kesikburun S, et al. The Effect of Sham Controlled Continuous Theta Burst Stimulation and Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Extremity Spasticity and Functional Recovery in Chronic Ischemic Stroke Patients[J/OL]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(7): 105795.
- [10]Watanabe K, Kudo Y, Sugawara E, et al. Comparative study of ipsilesional and contralesional repetitive transcranial magnetic stimulations for acute infarction[J/OL]. *J Neurol Sci*, 2018, 384: 10-14.
- [11]Chen Y, Wei QC, Zhang MZ, et al. Cerebellar Intermittent Theta-Burst Stimulation Reduces Upper Limb Spasticity After Subacute Stroke: A Randomized Controlled Trial[J/OL]. *Front Neural Circuits*, 2021, 15: 655502.
- [12]Qin Y, Liu X, Zhang Y, et al. Effects of transcranial combined with peripheral repetitive magnetic stimulation on limb spasticity and resting-state brain activity in stroke patients[J/OL]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 17: 992424.
- [13]Yukawa Y, Shibata S, Koganemaru S, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can alleviate spasticity and induce functional recovery in patients with severe chronic stroke: A prospective, non-controlled, pilot study[J/OL]. *Heliyon*, 2023, 9(4): e15564.
- [14]Liu L, Ding M, Wu J, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation promotes ipsilesional functional hyperemia and motor recovery in mice with ischemic stroke[J/OL]. *Cerebral Cortex*, 2024, 34(3): bhae074.
- [15]Rossi S, Antal A, Bestmann S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines[J/OL]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(1): 269-306.