

重复经颅磁在脑血管疾病中的研究进展

Research Progress of Repetitive Transcranial Magnetism in Cerebrovascular Diseases

庞巧云

Qiaoyun Pang

深圳市大鹏新区南澳人民医院 中国·广东 深圳 518121

Nan'ao People's Hospital, Dapeng New District, Shenzhen, Shenzhen, Guangdong, 518121, China

摘要: 伴随着经济的飞速发展和人们生活质量的提升,人口老龄化问题日益突出,脑血管疾病的发病率持续上升,这已成为中国导致残疾和死亡的主要因素。一些脑血管疾病的患者已经无法通过传统的治疗手段得到满意的结果,因此我们需要探索更多的高效治疗手段。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种非侵入性、相对安全的刺激皮质神经元的治疗方法,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是在其基础上发展而来。rTMS近年来在临床上被越来越多地应用于神经、精神疾病的治疗中,对帕金森病、阿尔茨海默病、抑郁症等疾病,具有较好的疗效。论文综述了rTMS治疗的作用机制,及其应用于脑血管疾病治疗的效果。

Abstract: With the rapid development of the economy and the improvement of people's quality of life, the problem of population aging has become increasingly prominent, and the incidence of cerebrovascular diseases continues to rise, which has become the main factor leading to disability and death in our country. Some patients with cerebrovascular diseases can no longer obtain satisfactory results through traditional treatment methods. Therefore, we need to explore more efficient treatment methods. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive, relatively safe treatment method for stimulating cortical neurons, and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is developed on its basis. In recent years, rTMS has been increasingly used clinically in the treatment of neurological and psychiatric diseases, and has good curative effects on Parkinson's disease, Alzheimer's disease, depression and other diseases. This paper reviews the mechanism of rTMS treatment and its effect in the treatment of cerebrovascular diseases.

关键词: 脑血管疾病; 重复经颅磁; 作用机制; 研究进展

Keywords: cerebrovascular disease; repetitive transcranial magnetism; mechanism of action; progress in research

DOI: 10.12346/pmr.v5i4.8978

1 引言

脑血管疾病是临床常见病、多发病,是目前导致人类死亡的第二位原因,中国卒中的发病率120~180/10万,患病率400~700/10万,每年新发病例超过200万人,因此我们需要找寻其他更有效治疗手段,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)由Barker于1985年创立。根据电磁感应和转换原理,刺激线圈的瞬时电流产生的磁场穿透头骨,产生感应电流,刺激神经元,引发一系列生理生化反应。作为一种非侵入性刺激方法,TMS对人脑产生影响,引起神经元活动的变化,这些变化可以运动诱发电位、电活

动变化、脑血流量、新陈代谢和大脑功能状态变化的形式记录下来。微观效应包括细胞膜电位、动作电位、神经递质、受体、突触和神经可塑性的变化^[1]。

2 TMS的主要作用机制

随着脑科学、神经生物学、神经心理学、神经解剖学、神经实验科学的不断发展,对TMS的作用机制进行了细胞和分子水平的研究,有些已经从分子水平上找到答案。世界各地的科学家也根据自己的经验进行了广泛的研究,并发表了大量文章,总结出神经信息转导、神经递质、离子通道、

【作者简介】庞巧云(1998-),女,中国安徽阜阳人,本科,康复治疗师,从事经颅磁研究。

生化反应、细胞膜受体、细胞膜电位的时空总和、各种反馈环路、各种生理调节都参与了TMS的各种细微机制调控。人们普遍认为，TMS的作用机制不仅与突触可塑性有关，还与离子通道和膜电位等多种因素有关^[2]。

2.1 神经的可塑性

一般认为rTMS是通过突触可塑性的机制来调制皮质神经的兴奋性，可影响神经系统对信息的处理过程，包括神经元的突触兴奋、突触抑制和突触的可塑性^[3]，而突触本身又具有活动依赖性、状态依赖性、频率依赖性的可塑性变化特征，包括突触前后结构和功能的改变，其中TMS可诱导突触功能的可塑性表现为突触传递功能的增强(LTP)或突触传递功能的减弱(LTD)。高频经颅磁刺激可诱导突触前终端释放谷氨酸，而突触本身的可塑性变化(包括突触前和突触后的结构和功能变化)具有活动、状态和频率依赖性的特点、我们知道，谷氨酸是一种兴奋性递质，能与突触后膜上的NMDA受体结合，打开钙通道，使钙离子进入突触后细胞膜，导致突触后电位振幅显著增加、钙离子可作为第二信使，引发一系列细胞内兴奋反应。

2.2 局部及远隔效应

TMS首先发生在最靠近刺激点的部位，那里的诱导电场最强，诱导电场可驱动离子电流，从而扰乱膜静息电位的电化学平衡，进而导致膜内外原有的动态离子分布发生变化虽然TMS的刺激深度还远不能到达大脑深部，但是TMS能刺激到离颅骨较浅的大脑皮质，神经兴奋可通过神经网络、神经轴索、神经纤维和突触传递将刺激部位的信息传到远方的组织细胞，发挥TMS的远距离刺激效应。

2.3 调节神经递质及受体作用

TMS可诱导多种神经递质的释放，对大脑皮层的经颅磁刺激可调节多巴胺(DA)、5-羟色氨酸(5-HT)、谷氨酸等，并改变受体的敏感性。据Keck报道，频率为20赫兹的额叶刺激可显著增加海马多巴胺的释放。这一效果被随后的实验所证实，并被认为是治疗帕金森病的有效机制之一。这一效果已被最近的实验所证实，并被认为是治疗帕金森病的有效机制之一。帕金森病(PD)是由皮层下多巴胺缺乏引起的。经颅磁刺激治疗可明显改善帕金森病症状，并通过激活多巴胺受体的活性增加多巴胺的释放^[4]。

2.4 调节脑血流量水平

rTMS的生物效应较为复杂，除了对神经递质的影响外，对整体血流和代谢也有一定的影响。安德鲁等人让10名健康志愿者接受不同强度的1赫兹经颅磁刺激，刺激强度分别为运动阈值的80%、90%、100%、110%和120%，并使用正电子发射断层扫描(PET)测定区域脑血流(rCBF)。结果表明，所有刺激强度都能增加同侧初级听皮层区域的区域脑血流(rCBF)；刺激强度为MT的80%和90%时，对同侧MI区的rCBF没有影响；刺激强度为MT的100%时，对同侧MI区的rCBF增加；而对侧MI区的rCBF减少。

110%和120%MT的刺激仅导致同侧MI区的rCBF增加。由此可见，rTMS可调节脑血流量水平。

2.5 促进脑原性神经营养因子的生成

神经营养因子参与神经可塑性的发展，目前已发现20多种神经营养因子，它是神经元存活、分化的依赖性因素，可调控成熟神经元细胞轴突和树突出芽，对神经元受损后的存活和再生具有重大作用，并且参与合成神经元显型所需蛋白质。

3 TMS在脑血管疾病中的应用

3.1 脑梗死后运动功能障碍

脑梗死患者进入脑梗死后遗症期后治疗的主要目的在于有效改善患者的神经功能、提高日常生活能力及生活质量。55%~75%的患者遗留运动功能障碍，近年来TMS被越来越多地应用于脑梗死的恢复。rTMS是一项无创、新型神经电生理刺激技术，它可以无衰减透过头皮和颅骨，利用脉冲磁场在大脑产生感应电流作用于大脑皮质，从而调节皮质的兴奋性，是改善脑梗死患者运动功能的新型疗法。脑梗死患者功能的恢复与神经的重塑相关。神经重塑是指大脑发展新的神经元连接、获得新的功能和弥补损伤的能力。Emara等在发病后1~36个月期间的脑梗死后遗留手部无力患者病灶侧半球的运动皮质应用高频rTMS(5Hz)治疗，其拇指、示指敲击测试、活动指数、改良Rankin评分结果均明显改善，且效果可以持续12周，提出高频rTMS可改善手部的精细运动功能并增强神经再生。rTMS可促进大脑神经网络的功能重塑，对上肢运动功能的改善有重要作用。

3.2 脑卒中后抑郁的治疗作用

中风后抑郁(PSD)是中风后最常见的神经精神并发症。rTMS是PSD治疗中一种重要的非药物治疗手段。分析结果表明，LDLPFC高频rTMS对PSD的抑郁情绪、神经功能恢复及日常生活能力有显著的正向影响。郭蕾的研究中表明rTMS的精准控制刺激频率和位置的优点，探索和治疗PSD提供了可能。单胺类神经递质在PSD的发病机制中扮演着重要角色，是PSD的生物学指标，也是PSD治疗的重要靶点。综上所述，LDLPFC高频和RDLPFC低频rTMS均可改善PSD患者的抑郁情绪，促进神经功能的恢复。

3.3 脑卒中后的认知障碍

研究表明，脑卒中后认知障碍(PSCI)的发病率高达80%，其中三分之一会发展为脑卒中后痴呆。PSCI是指患者在中风后六个月内出现认知功能障碍的综合征。但与运动障碍相比，PSCI长期以来在临床实践中被忽视，它严重影响患者的生活质量^[5]，并缩短存活时间。因此，及时干预，提高患者的生活质量，延缓向痴呆的转变，促进患者的全面康复是非常重要的。多数研究结果表明，高频或低频经颅刺激DLPFC区可改善PSCI患者的整体认知功能。周青等将40例脑卒中后认知障碍背景下的记忆障碍患者分为两组：

经颅磁刺激组和假刺激组。经颅磁刺激组接受 10 赫兹的双侧 DLPFC 刺激, 4 周后, Rivermead 行为记忆测试和剑桥前瞻性记忆测试的结果显示, 经颅磁刺激组患者的记忆功能明显改善^[6]。

3.4 脑卒中后的言语障碍

失语是由于大脑损伤引起的语言功能部分或全部丧失, 是卒中后常见功能障碍之一, 约有 30% 的卒中患者遗留语言功能障碍。rTMS 治疗失语症是采用低频 rTMS 抑制右侧大脑半球, 高频 rTMS 兴奋左侧大脑半球; 陈柱等对 2 例感觉性失语患者进行干预, 先予高频 rTMS (10HZ, 左侧 Wernicke 区) 治疗, 再予低频 rTMS (1HZ, 右侧 Wernicke 镜像区) 治疗, 每个方案进行 1 周, 结果表明, 2 例患者的自发语言、命名、听理解、复述显著改善, 且高频 rTMS 相较于低频 rTMS 能更好的改善听理解能力。由此可知, rTMS 在脑卒中后的言语障碍的康复治疗中能够起到一定的作用。

3.5 脑卒中后的吞咽障碍

卒中后常见的功能障碍之一——吞咽障碍约占 (37%~78%), 其会导致营养不良、体重减少、脱水和吸入性肺炎, 严重时可危及生命。因此, 中风后恢复吞咽功能对患者极为重要。研究表明, 经颅磁刺激双侧脑区比刺激单侧脑区更有效。陈松龄等人将 100 名脑卒中后吞咽障碍患者分为四组, 分别接受刺激: 假刺激、1 赫兹经颅磁刺激、5 赫兹经颅磁刺激和 1 赫兹 +5 赫兹经颅磁刺激, 并基于相同的康复治疗。结果发现: 用 1 赫兹经颅磁刺激健康大脑半球 M1 区后, 5 赫兹刺激患侧大脑半球 M1 区的治疗效果大于仅用 1 赫兹经颅磁刺激健康大脑半球和仅用 1 赫兹经颅磁刺激患侧大脑半球的治疗效果。由此可知, rTMS 刺激双侧大

脑对脑卒中后的吞咽障碍的康复治疗有明确效果。

4 结语

随着技术的发展和完善, 以及研究的不断深入, TMS 已在多种神经精神疾病的诊断及治疗中显示出潜在的临床应用价值, 并累积了大量研究和实践经验。但也应该看到, TMS 还处于发展时期, 我们对其效应机制和效应强度仍缺乏深入了解, 在临床疗效、安全性、研究的实验设计和方法仍有一定的限制, 当前 TMS 面临的最大的挑战之一就是如何优化参数以最大限度地提高疗效。当前 TMS 面临的最大的挑战之一就是如何优化参数以最大限度地提高疗效。对 TMS 作用机制的基础研究 (如神经精神疾病的神经回路和神经动力学) 可能是优化有效性和安全性的关键。其他, 未来可以期望 TMS 与药物、心理疗法、其他物理疗法的临床多模式联合治疗也同样值得推荐。

参考文献

- [1] 许毅,李达,谭立文,等.重复经颅磁刺激治疗专家共识[J].转化医学杂志,2018,7(1):4-9.
- [2] 杨明健.高频重复经颅磁刺激不同靶点治疗帕金森病认知障碍的效果[J].中国当代医药,2023,30(23):22-27.
- [3] 陈毅,姜呈,任海军.Theta节律刺激治疗脑卒中后遗症应用进展[J].中国神经精神疾病杂志,2021,47(7):438-441.
- [4] 杨明健.高频重复经颅磁刺激不同靶点治疗帕金森病认知障碍的效果[J].中国当代医药,2023,30(23):22-27.
- [5] 冉丽,郭志伟,母其文.重复经颅磁刺激治疗卒中后认知障碍的研究进展[J].临床荟萃,2021,36(7):646-650.
- [6] 周青.重复经颅磁刺激对脑卒中后前瞻性记忆功能障碍的影响[D].郑州:郑州大学,2017.