

rTMS 对脑卒中患者疼痛感知功能的影响

杨睿琰 拜承萍*

青海大学附属医院神经内科(临床医学院)

DOI:10.12238/bmtr.v7i3.14420

[摘要] 脑卒中是全球发病率、致残率和死亡率较高的疾病之一。随着全球人口老龄化趋势的加剧,脑卒中已成为影响人类健康和生活质量的重大公共卫生问题之一。尽管医疗技术的进步使得脑卒中患者的生存率显著提高,大多数卒中患者的运动和感觉功能可以得到不同程度的恢复,但是,一些患者在卒中后仍然遭受身体受累侧的持续疼痛。这种疼痛发生在卒中后,与受损区域相关,称为中枢性卒中后疼痛(CPSP)。本文将从CPSP的特点和病因、rTMS治疗CPSP的疗效和证据、影响因素以及安全性与局限性三个方面,就当前rTMS对CPSP的治疗进展进行综述。

[关键词] 脑卒中; 中枢性卒中后疼痛(CPSP); 重复经颅磁刺激(rTMS); 疼痛感知

中图分类号: R441.1 文献标识码: A

Effects of rTMS on pain perception function in stroke patients

Ruiyan Yang Chengping Bai*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Qinghai University (School of Clinical Medicine)

[Abstract] Stroke is one of the diseases with high global morbidity, disability and mortality. With the increasing trend of global population ageing, stroke has become one of the major public health problems affecting human health and quality of life. Although advances in medical technology have led to a significant increase in the survival rate of stroke patients, and most stroke patients can recover motor and sensory functions to varying degrees, some patients still suffer from persistent pain on the affected side of the body after stroke. This pain occurs after stroke and is associated with the damaged area and is called central post-stroke pain (CPSP). In this article, we will review the current advances in the treatment of CPSP with rTMS in terms of the characteristics and etiology of CPSP, the efficacy and evidence of rTMS for the treatment of CPSP, the factors affecting it, and the safety and limitations of rTMS.

[Key words] Stroke; Central post-stroke pain (CPSP); Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS); Pain perception

引言

脑卒中作为一种常见的神经系统疾病,不仅导致患者运动功能障碍,还常伴有疼痛感知功能的异常,严重影响患者的生活质量。近年来,重复经颅磁刺激(rTMS)作为一种非侵入性神经调控技术,因其能够调节大脑皮质的兴奋性、影响疼痛相关神经递质释放及改善神经可塑性,在卒中后疼痛管理中展现出显著潜力。研究表明,高频rTMS(HF-rTMS)可通过抑制患侧大脑半球过度活跃的异常神经活动或增强对侧皮质的代偿功能,从而降低疼痛感知,本文旨在综述rTMS对脑卒中患者疼痛感知功能的影响及其潜在机制,以期临床优化疼痛管理策略提供理论依据。

1 CPSP的特点和病因

中枢性卒中后疼痛(CPSP)^[1]是脑缺血性损伤后常见的神经病理性疼痛后遗症之一,常表现为血管病变对应部位的感觉超

敏反应或感觉异常,易与卒中引起的肩关节半脱位痛、肌肉痉挛痛混淆,导致患者可能错过最佳早期对症治疗期,严重降低生活质量。尽管CPSP的发作时间可能与病情的严重程度和进展有关,但超过一半的病例在卒中后最初的几个月内出现,相关发病率大约为1%至35%^[2]。许多患者可能会同时经历各种形式的疼痛和感觉异常,如灼热感、压迫感、搏动感或冰冻感、麻木感和感觉减退^[3]。疼痛感知功能的异常不仅显著影响脑卒中患者的睡眠、情绪和整体生活质量,还可能加剧情绪障碍,如抑郁和焦虑,进一步阻碍其康复进程。CPSP的发病机制目前仍不完全清楚,其治疗仍具有挑战性。目前,主要的治疗方法包括神经性疼痛的药物。现有证据表明,即使使用高剂量药物,大多数CPSP患者的疼痛缓解通常也难以实现^[4-5]。此外,这些药物与各种副作用有关^[6],并可能导致药物依赖^[7]。

2 rTMS治疗CPSP的相关性研究

2.1 rTMS治疗CPSP的疗效和证据

经颅磁刺激(TMS)已被用作在区域水平上研究皮质可塑性的机制和结果的工具。重复经颅磁刺激(rTMS)也可用于促进分布式功能网络内皮质回路兴奋性的变化;这些变化持续时间超过刺激期,因此rTMS可能对一些神经精神疾病具有治疗潜力^[8]。相关研究通常采用不同的rTMS参数设置,如刺激频率、刺激强度和刺激部位等,以探讨其对疼痛感知的不同影响。rTMS的后效取决于刺激变量,如强度、频率和刺激的总数,以及rTMS靶向的皮质部位和功能状态^[9-10]。高频率的rTMS,尤其是在高刺激强度下,对皮质脊髓兴奋性产生易化后效应^[11]。大多数研究表明,CPSP的可能原因是缺血引起的中枢去抑制或中枢失衡,那么通过TMS恢复异常皮质兴奋性可能是缓解顽固性CPSP的潜在机制之一。如研究中所发现的,10 Hz HF-rTMS在CPSP患者的所有时期都具有显著的镇痛作用,并且M1 HF-rTMS的镇痛作用^[12]优于M1 LF-rTMS^[13]的报告。因此,CPSP患者受损半球皮质兴奋性的恢复是rTMS镇痛作用的潜在机制之一^[14]。此外,rTMS增加了躯体感觉通路之间的功能性联系,这又具有镇痛作用^[15]。以上研究提示,rTMS对CPSP患者的镇痛作用可能与其在恢复期对受损半球神经可塑性和皮层兴奋性的调节有关。

有相关文献表明,经颅磁刺激已被发现通过刺激初级运动皮层(M1)产生镇痛效果。发现应用rTMS到中央前回(例如,M1区),负责通过刺激负责疼痛调制的巨大远端皮层区域来实现疼痛缓解反应。有证据表明,在疼痛定位对侧的初级运动皮层(M1)使用高频rTMS时,疼痛控制效果较高,具有A级明确的有效性^[16]。TMS实现疼痛缓解反应的相关解释可能是由于从脑干到脊髓、初级和次级躯体感觉皮层的向下丘脑通路的改变,或涉及疼痛调制间脑系统,可通过涉及GABA能神经元传递增加的机制对CPSP发挥其镇痛作用^[17]。另一方面,对疼痛的情绪因素的任何控制可能是由于其对边缘系统连接(前扣带回和岛叶皮质)的影响^[18-19]。根据指南,运动皮层是针对TMS进行疼痛管理的首选定位。而有另一些研究采用低频($\leq 1\text{Hz}$)rTMS刺激疼痛相关脑区,如背外侧前额叶皮层,指南认为此处脑区是针对诊疗慢性抑郁症患者的,对于缓解疼痛方面的疗效欠佳^[20-21],然而在重复刺激对侧初级运动皮层(M1)时,可以证明有明显的镇痛作用。

2.2 rTMS治疗CPSP的影响因素

rTMS是一种非侵入性的神经刺激技术,近年来在治疗CPSP方面展示了显著的效果。然而,rTMS治疗CPSP的效果受到多种因素的影响,这些因素不仅涉及患者的生理状态,还包括治疗参数的选择和设备的特性。以下将详细探讨影响rTMS治疗CPSP的关键因素。首先,患者的个体差异是影响rTMS治疗效果的重要因素之一。不同患者的疼痛阈值、疼痛类型和疼痛持续时间各不相同,这些因素都会对rTMS的反应产生影响。其次,治疗参数的选择对rTMS的疗效至关重要。rTMS的刺激频率、强度、刺激部位^[12-13]和疗程安排都会直接影响治疗效果。高频rTMS(大于1Hz)通常用于兴奋大脑皮层,而低频rTMS(小于1Hz)则用于抑制皮层

活动^[11]。对于CPSP患者,选择合适的刺激频率尤为关键,因为不同频率的rTMS对疼痛相关脑区的调节作用不同。此外,刺激强度的设定需要个体化,过低的强度可能无法达到治疗效果,而过高的强度则可能引发不适或副作用。因此,精准调节刺激参数是提高rTMS治疗效果的重要手段。

设备的特性也是影响rTMS治疗效果的因素之一。不同品牌和型号的rTMS设备在磁场强度、线圈设计和输出稳定性等方面存在差异,这些差异可能导致治疗效果的不同。高质量的rTMS设备能够提供更稳定、更精准的刺激,从而提高治疗的有效性和安全性。此外,线圈的类型和放置位置也会影响刺激的深度和范围,进而影响治疗效果。因此,选择合适的设备并正确操作对于确保治疗效果至关重要。

除了上述因素,治疗环境及患者的生理和心理状态也会对rTMS治疗产生影响。舒适、安静的治疗环境有助于患者放松,提高治疗的依从性。而患者的焦虑、抑郁等心理状态可能会影响疼痛的感知和治疗反应。因此,在治疗过程中,对患者进行心理疏导和情绪管理也是提高治疗效果的重要环节。

2.3 rTMS治疗CPSP的安全性及局限性

尽管已有研究表明rTMS对脑卒中患者疼痛感知功能有积极的影响,但现有的研究仍存在一些方法上的局限性。首先,大多数研究的样本量较小,这可能影响研究结果的统计力量和普遍性。其次,大多数研究采用单次或短期rTMS干预^[15],缺乏对长期效果的评估。未来的研究需要采用更大样本量和更长时间的随访设计,以更全面地评估rTMS的效果和安全性。

在数据采集方面,部分研究缺乏统一的疼痛评估标准,这可能导致不同研究之间的结果难以进行比较和整合。例如,一些研究采用视觉模拟评分法(VAS)评估疼痛,而另一些研究则采用数字评分法(NRS),这可能导致不同研究之间的结果难以直接比较。未来的研究需要采用统一的疼痛评估标准,并对患者的个体差异进行充分控制,以提高研究结果的可比性和可靠性。

由于研究方法和数据采集的限制,目前关于rTMS对脑卒中患者疼痛感知功能影响的研究结论仍存在一定的不确定性。例如,一些研究发现rTMS可以显著减轻疼痛,而另一些研究则未发现显著效果。这种不一致性可能与研究的样本量、设计参数、刺激部位以及疼痛评估方法等多种因素有关。有研究发现高频rTMS刺激运动皮层可以显著减轻疼痛,而低频rTMS刺激同一部位则效果不明显^[11]。这些不一致性需要未来研究通过更大样本量、更统一的方法和更严格的设计来进一步验证和探讨。

3 小结

本文综述了rTMS对脑卒中患者疼痛感知功能影响的现有研究,指出了研究中的不足,尽管现有的研究表明rTMS在这一领域具有一定的应用潜力,但由于方法学上的局限性和研究设计的多样性,研究结论仍存在一定的不确定性。例如,一些研究发现rTMS可以显著减轻脑卒中患者的疼痛感知,而另一些研究则未发现显著效果。这种不一致性可能与研究的样本量、设计参数、刺激部位以及疼痛评估方法等多种因素有关。未来的研究需要

通过更大样本量、更统一的方法和更严格的设计来进一步验证和探讨rTMS的效果和机制。未来的研究应进一步优化rTMS的治疗参数,探索更有效的治疗方案。通过更大样本量和更长时间的随访研究,可以更全面地评估rTMS的长期效果和潜在副作用,以确保治疗的安全性和有效性。

[参考文献]

- [1] Radiansyah, R.S., and Hadi, D.W. (2023). Repetitive transcranial magnetic stimulation in central post-stroke pain: current status and future perspective. *Korean J. Pain* 36, 408–424.
- [2] Dubé, J.A., and Mercier, C. (2011). Effect of pain and pain expectation on primary motor cortex excitability. *Clin. Neurophysiol.* 122, 2318–2323.
- [3] Kumar, B. (2009). Central poststroke pain: a review of pathophysiology and treatment. *Anesth. Analg.* 108, 1645–1657.
- [4] Scuteri, D., Mantovani, E., Tamburin, S., Sandrini, G., Corasanti, M. T., Bagetta, G., et al. (2020). Opioids in post-stroke pain: a systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 11, 587050.
- [5] Mohanan, A.T., Nithya, S., Nomier, Y., Hassan, D. A., Jali, A. M., Qadri, M., et al. (2023). Stroke-induced central pain: overview of the mechanisms, management, and emerging targets of central post-stroke pain. *Pharmaceuticals (Basel)* 16:1103.
- [6] Banerjee, M., Pal, S., Bhattacharya, B., Ghosh, B., Mondal, S., and Basu, J. (2013). A comparative study of efficacy and safety of gabapentin versus amitriptyline as coanalgesics in patients receiving opioid analgesics for neuropathic pain in malignancy. *Indian J. Pharmacol.* 45, 334–338.
- [7] Kumar, G., and Soni, C.R. (2009). Central post-stroke pain: current evidence. *J. Neurol. Sci.* 284, 10–17.
- [8] Siebner, H.R., Rothwell, J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003; 148:1–16.
- [9] Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E.M., Hallett, M. Responses to repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117:847–58.
- [10] Wu, T., Sommer, M., Tergau, F., Paulus, W. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett* 2000; 287: 37–40.
- [11] Modugno, N., Nakamura, Y., MacKinnon, C.D., Filipovic, S.R., Bestmann, S., Berardelli, A., et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp Brain Res* 2001; 140:453–9.
- [12] Ri, S. (2022). The Management of Poststroke Thalamic Pain: update in clinical practice. *Diagnostics (Basel)* 12: 1439.
- [13] Leung, A., Shirvalkar, P., Chen, R., Kuluva, J., Vaninetti, M., Bermudes, R., et al. (2020). Transcranial magnetic stimulation for pain, headache, and comorbid depression: INS–NANS expert consensus panel review and recommendation. *Neuromodulation* 23, 267–290.
- [14] Zhao, C.G., Sun, W., Ju, F., Jiang, S., Wang, H., Sun, X.L., et al. (2021). Analgesic effects of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with acute central poststroke pain. *Pain Ther.* 10, 1085–1100.
- [15] Kadono, Y., Koguchi, K., Okada, K. I., Hosomi, K., Hiraishi, M., Ueguchi, T., et al. (2021). Repetitive transcranial magnetic stimulation restores altered functional connectivity of central poststroke pain model monkeys. *Sci. Rep.* 11:6126.
- [16] Lefaucheur, J.P., André-Obadia, N., Antal, A., et al.: Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014, 125:2150–2206. [10.1016/j.clinph.2014.05.021](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021).
- [17] Pan, L.J., Zhu, H., Zhang, X., and Wang, X. (2022). The mechanism and effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke pain. *Front. Mol. Neurosci.* 15, 1091402.
- [18] Lefaucheur, J.P.: The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin.* 2006, 36:117–24. [10.1016/j.neucli.2006.08.002](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.002).
- [19] Passard, A., Attal, N., Benadira, R., Brasseur, L., Saba, G., Siche, P.: Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*. 2007, 130:2661–70.
- [20] O'Connell, N.E., Wand, B.M., Marston, L., Spencer, S., DeSouza, L.H.: Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2010, CD008208. [10.1002/14651858.CD008208.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub2).
- [21] Borckardt, J.J., Smith, A.R., Reeves, S.T.: A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med.* 2009, 10:840–849. [10.1111/j.1526-4637.2009.00657.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2009.00657.x).

作者简介:

杨睿琰(1999—),女,汉族,青海省西宁市人,硕士研究生,研究方向:脑血管病。