

· 论著 ·

重复经颅磁刺激联合机器人辅助步态训练
对缺血性卒中患者下肢功能的影响

吉桢媛 朱冬燕 王梁 曹月姣 徐倩 韩珍真 高静 卢红建 陈伟观

摘要: **目的** 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联合机器人辅助步态训练(RAGT)对缺血性卒中患者下肢运动功能、平衡功能、步行功能的影响。 **方法** 前瞻性连续纳入 2022 年 12 月至 2023 年 9 月在南通市第一人民医院康复医学科就诊的缺血性卒中患者,按照随机数字表法,将符合纳排标准的患者分为对照组、rTMS 组、RAGT 组和联合组,每组各 21 例。4 组患者在病情平稳后接受常规康复治疗,包括肌力训练、转移训练、坐站平衡训练、步行训练以及日常活动能力训练,物理因子治疗等,1 次/d,5 d/周,持续 3 周。rTMS 组患者在常规康复治疗的基础上给予 rTMS,每个脉冲频率 1 Hz/s,持续 12 s,间隔 2 s,共 1 200 个脉冲,累计 1 400 s;1 400 s/次,1 次/d,5 d/周,持续 3 周。RAGT 组患者在常规康复治疗的基础上给予 RAGT,30 min/次,1 次/d,5 d/周,持续 3 周。联合组在常规康复治疗基础上,rTMS 治疗结束后立即接受 RAGT 治疗,方法与单用 rTMS 或 RAGT 相同。分别采用 Fugl-Meyer 下肢运动功能评定(FMA-LE)量表、Berg 平衡量表(BBS)、运动范围测试、Holden 步行功能分级评价 4 组患者治疗前后的下肢运动功能、平衡功能、运动范围和步行功能。 **结果** (1)4 组患者性别、年龄、病灶侧别、病程、患侧下肢 Brunnstrom 分期的组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。(2)对照组、rTMS 组、RAGT 组和联合组治疗前 FMA-LE 量表评分分别为(14.4 ± 2.9)、(13.6 ± 3.0)、(13.5 ± 2.8)、(14.3 ± 3.0)分,对照组、rTMS 组、RAGT 组和联合组治疗后 FMA-LE 评分分别为(20.4 ± 2.4)、(23.1 ± 3.1)、(22.8 ± 2.4)、(27.1 ± 3.4)分,4 组患者 FMA-LE 量表评分时间主效应、组别主效应和组别与时间的交互效应的差异均有统计学意义(F 值分别为 1 083.102、6.535、23.522,均 $P < 0.01$);与本组治疗前比较,4 组患者治疗后 FMA-LE 量表评分均升高(均 $P < 0.05$);治疗后 rTMS 组、RAGT 组和联合组 FMA-LE 量表评分均高于对照组,联合组评分高于 rTMS 组和 RAGT 组(均 $P < 0.05$)。(3)对照组、rTMS 组、RAGT 组和联合组治疗前 BBS 评分分别为(25 ± 5)、(25 ± 6)、(25 ± 6)、(26 ± 6)分,对照组、rTMS 组、RAGT 组和联合组治疗后 BBS 评分分别为(30 ± 5)、(34 ± 6)、(35 ± 6)、(43 ± 6)分,4 组患者 BBS 评分时间主效应、组别主效应和时间与组别的交互效应的差异均有统计学意义(F 值分别为 1 057.204、6.377、59.140,均 $P < 0.01$);与本组治疗前比较,4 组治疗后 BBS 评分均升高(均 $P < 0.05$);治疗后 rTMS 组、RAGT 组和联合组评分均高于对照组,联合组评分高于 rTMS 组和 RAGT 组(均 $P < 0.05$)。(4)对照组、rTMS 组、RAGT 组和联合组治疗前前后向运动范围测试评分分别为(7.3 ± 0.8)、(7.4 ± 0.8)、(7.4 ± 0.8)、(7.6 ± 0.7)分,治疗后前后向运动范围测试评分分别为(8.8 ± 0.7)、(9.3 ± 0.7)、(9.4 ± 0.7)、(9.9 ± 0.6)分;治疗前左右向运动范围测试评分分别为(7.1 ± 0.7)、(7.2 ± 0.8)、(7.2 ± 0.8)、(7.3 ± 0.7)分,治疗后左右向运动范围测试评分分别为(8.3 ± 0.8)、(8.9 ± 0.9)、(9.0 ± 0.9)、(9.7 ± 0.8)分;4 组前后向、左右向运动范围测试评分时间主效应、组别主效应和组别与时间的交互效应均有统计学意义(前后向: F 值分别为 818.773、3.834、6.075,左右向: F 值分别为 1 935.147、3.114、40.516;均 $P < 0.05$);与本组治疗前比较,4 组治疗后前后向、左右向运动范围测试评分均升高(均 $P < 0.05$);治疗后 rTMS 组、RAGT 组和联合组评分均高于对照组,联合组评分高于 rTMS 组和 RAGT 组(均 $P < 0.05$)。(5)rTMS 和时间($OR = 1.948, 95\% CI: 1.465 \sim 2.590$)、RAGT 和时间($OR = 2.043, 95\% CI: 1.529 \sim 2.728$)、联合组和时间($OR = 4.376, 95\% CI: 3.116 \sim 6.146$)交互效应的差异均有统计学意义。

基金项目:南通市民生科技计划项目(HS2022001);南通市卫生健康委科研项目(QNZ2023025)

作者单位:226000 江苏省南通市第一人民医院康复医学科

通信作者:陈伟观,Email:chenwg1982@163.com

义(均 $P < 0.01$);以治疗前分级作为参照,4 组患者治疗后 Holden 步行功能分级提高,差异有统计学意义($OR = 1.948, 95\% CI: 1.592 \sim 2.383, P < 0.01$);以对照组为参照,rTMS 组、RAGT 组和联合组患者 Holden 步行功能分级的差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。 **结论** rTMS 联合 RAGT 可改善缺血性卒中患者下肢运动功能、平衡功能及步行功能恢复。

关键词: 经颅磁刺激;机器人辅助步态训练;卒中;下肢

doi:10.3969/j.issn.1672-5921.2024.04.002

Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with robot-assisted gait training on lower limb motor function in ischemic stroke patients Ji Huiyuan, Zhu Dongyan, Wang Liang, Cao Yuejiao, Xu Qian, Han Zhenzhen, Gao Jing, Lu Hongjian, Chen Weiguan. Department of Rehabilitation Medicine, Nantong First People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226000, China

Corresponding author: Chen Weiguan, Email: chenwg1982@163.com

Abstract: Objective To investigate the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with robot-assisted gait training (RAGT) on motor, balance, and walking function of lower limb in patients with ischemic stroke. **Methods** Ischemic stroke patients admitted to the Department of Rehabilitation Medicine, Nantong First People's Hospital were prospectively included from December 2022 to September 2023. According to random number table method, patients meeting the inclusion and exclusion criteria were divided into the control group, rTMS group, RAGT group, and combination group, with 21 cases in each group. The 4 groups of ischemic stroke patients received routine rehabilitation therapy after the condition stabilized, including muscle strength training, transfer training, sit-stand balance training, walking training, daily activity ability training, physical factor therapy, once a day, 5 days a week, lasting for 3 weeks. Patients in rTMS group were given rTMS on the basis of routine rehabilitation therapy, with each pulse frequency of 1 Hz/s, lasting for 12 s, with a 2 s interval, totaling 1 200 pulses and 1 400 s in accumulation; 1 400 s per session, once a day, 5 days a week, lasting for 3 weeks. Patients in RAGT group were given RAGT on the basis of routine rehabilitation therapy, 30 min per session, once a day, 5 days a week, lasting for 3 weeks. On the basis of routine rehabilitation therapy, the combination group were received RAGT immediately after rTMS treatment, using the same methods as single rTMS or RAGT. The lower limb motor function, balance function, range of motion, and walking function of the four groups of patients were assessed before and after treatment using the Fugl-Meyer assessment for lower extremity (FMA-LE), Berg balance scale (BBS), range of motion, and the Holden walking ability grading. **Results** (1) There were no statistically significant differences in terms of sex, age, lesion site, course of disease, and Brunnstrom stage of the affected lower limb among the four groups (all $P > 0.05$). (2) Before treatment, the FMA-LE scores for the control group, rTMS group, RAGT group, and combined group were (14.4 ± 2.9), (13.6 ± 3.0), (13.5 ± 2.8), and (14.3 ± 3.0) points, respectively. After treatment, the FMA-LE scores for the control group, rTMS group, RAGT group, and combined group were (20.4 ± 2.4), (23.1 ± 3.1), (22.8 ± 2.4), and (27.1 ± 3.4) points, respectively. There were statistically significant differences in the main effects of time, group, and the interaction effect of group and time for FMA-LE scores among the four groups (F values were 1 083.102, 6.535, 23.522, respectively; all $P < 0.01$). Compared to before treatment, FMA-LE scores in 4 groups were increased after treatment (all $P < 0.05$). After treatment, the FMA-LE scores of the rTMS group, RAGT group, and combined group were higher than those of the control group, and the combined group had higher scores than the rTMS group and RAGT group (all $P < 0.05$). (3) Before treatment, the BBS scores for the control group, rTMS group, RAGT group, and combined group were (25 ± 5), (25 ± 6), (25 ± 6), and (26 ± 6) points, respectively. After treatment, the BBS scores for the control group, rTMS group, RAGT group, and combined group were (30 ± 5), (34 ± 6), (35 ± 6), and (43 ± 6) points, respectively. There were statistically significant differences in the main effects of time, group, and the

interaction effect of time and group for BBS scores among the four groups (F values were 1 057. 204, 6. 377, 59. 140, respectively; all $P < 0.01$). Compared to those before treatment, BBS scores in 4 groups were increased after treatment (all $P < 0.05$). After treatment, the BBS scores of the rTMS group, RAGT group, and combined group were higher than those of the control group, and the combined group had higher scores than the rTMS group and RAGT group (all $P < 0.05$). (4) Before treatment, the anteroposterior range of motion scores for the control group, rTMS group, RAGT group, and combined group were (7.3 ± 0.8) , (7.4 ± 0.8) , (7.4 ± 0.8) , and (7.6 ± 0.7) points, respectively. After treatment, the anteroposterior range of motion scores were (8.8 ± 0.7) , (9.3 ± 0.7) , (9.4 ± 0.7) , and (9.9 ± 0.6) points, respectively. Before treatment, the left-right range of motion scores for the control group, rTMS group, RAGT group, and combined group were (7.1 ± 0.7) , (7.2 ± 0.8) , (7.2 ± 0.8) , and (7.3 ± 0.7) points, respectively. After treatment, they were (8.3 ± 0.8) , (8.9 ± 0.9) , (9.0 ± 0.9) , and (9.7 ± 0.8) points, respectively. There were statistically significant differences in the main effects of time, group, and the interaction effect of group and time for both anteroposterior and left-right range of motion scores among the four groups (anteroposterior: F values were 818. 773, 3. 834, 6. 075, respectively; left-right: F values were 1 935. 147, 3. 114, 40. 516, respectively; all $P < 0.05$). Compared to before treatment, anteroposterior and left-right range of motion scores in 4 groups were increased after treatment (all $P < 0.05$). After treatment, the rTMS group, RAGT group, and combined group had higher scores than the control group, with the combination group had higher scores than the rTMS group and RAGT group (all $P < 0.05$). (5) rTMS and time (OR , 1. 948, 95% CI 1. 465–2. 590), RAGT and time (OR , 2. 043, 95% CI 1. 529–2. 728), and the interaction effect of the combination group and time (OR , 4. 376, 95% CI 3. 116–6. 146) all showed statistically significant differences (all $P < 0.01$). Compared to the baseline grading before treatment, all four groups of patients showed an improvement in Holden walking grading after treatment, with statistically significant differences (OR , 1. 948, 95% CI 1. 592–2. 383, $P < 0.01$). Using the control group as a reference, there was no significant difference in the main effect of Holden walking ability grading among rTMS group, RAGT group and combined group (all $P > 0.05$). **Conclusion** The combination of rTMS and RAGT can significantly improve the recovery of lower limb motor function, balance function, and walking ability in patients with ischemic stroke.

Key words: Robot-assisted gait training; Transcranial magnetic stimulation; Stroke; Lower limb

卒中后丧失独立步行功能是导致患者残疾的常见原因,因此多数患者将恢复独立步行视为首要目标^[1]。然而,约 50% 的卒中患者即使在积极康复治疗后仍无法恢复独立行走的能力^[2]。因此,制定合适的治疗方案使患者尽早进行步行训练显得尤为重要。

有研究指出,卒中患者应进行高强度、重复性和任务导向性的早期康复训练,以改善患者的活动能力和步行功能^[3],但早期无法站立的严重卒中患者无法进行步行训练。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是一种非侵入性脑刺激技术,通过调节皮质兴奋性可促进神经可塑性,调节卒中后两侧大脑半球间的不平衡,从而促进运动功能的恢复^[4-5]。机器人辅助步态训练 (robot-assisted gait training, RAGT) 可实现高质量步

态训练,且其安全性高,近年来逐渐应用于卒中康复训练^[6]。将 rTMS 和 RAGT 作为单独治疗方法应用于卒中后康复训练患者具有一定的效果,但应用 rTMS 联合 RAGT 对卒中患者下肢运动功能是否具有协同效应尚不清楚。本研究对缺血性卒中患者实施 rTMS 联合 RAGT 治疗,探索该联合治疗对缺血性卒中后患者运动和平衡功能的临床效果。

1 对象与方法

1.1 对象

前瞻性连续纳入 2022 年 12 月至 2023 年 9 月在南通市第一人民医院康复医学科就诊的缺血性卒中患者,按照随机数字表法,将符合纳排标准的患者分为对照组、rTMS 组、RAGT 组和联合组。本研究方案经南通市第一人民医院伦理委员会批准 (伦理

号:2022KT141),受试者或其家属签署了本研究项目知情同意书。

纳入标准:(1)符合缺血性卒中诊断标准,且首次确诊卒中,病灶位于单侧大脑半球,病程 < 1 个月^[7];(2)年龄 18 ~ 75 周岁;(3)生命体征平稳;(4)下肢 Brunnstrom 分期为 II ~ V 期^[8];(5)患者自愿参加本研究并签署了诊疗知情同意书。

排除标准:(1)合并其他影响下肢运动功能的疾病,如骨折、关节炎等;(2)有经颅磁刺激禁忌证;(3)3 个月内心绞痛频繁发作史;(4)合并严重认知障碍,无法配合治疗^[9]。

1.2 治疗方法

4 组患者在病情平稳后接受常规康复治疗,即常规偏瘫肢体综合训练,包括肌力训练、转移训练、坐站平衡训练、步行训练以及日常活动能力训练,物理因子治疗等^[10],1 次/d,5 d/周,持续 3 周。rTMS 组患者在常规康复治疗的基础上给予 rTMS,RAGT 组患者在常规康复治疗的基础上给予 RAGT,联合组在常规康复治疗基础上给予 rTMS 和 RAGT 联合治疗。

1.2.1 rTMS 治疗:采用磁场治疗仪(CCY-1,依瑞德,中国)进行 rTMS 治疗。(1)测定静息运动阈值。将记录电极置于健侧拇短展肌肌腹,参考电极置于健侧拇短展肌肌腱,地线电极置于腕部,佩戴头部定位帽确认颅顶中线中央 Cz 点。将 8 字线圈与健侧初级运动皮质 M1 区相切,在连续 10 个脉冲刺激中出现至少 5 个健侧拇短展肌的躯体运动诱发电位波幅超过 50 μ V 的最低刺激强度即为静息运动阈值^[11]。(2)根据 rTMS 治疗专家共识^[12],进行健侧大脑皮质 M1 区低频 rTMS 治疗。将 8 字线圈与健侧 M1 区相切,调整刺激强度为 100% 静息运动阈值,每个脉冲频率 1 Hz/s,持续 12 s,间隔 2 s,共 1 200 个脉冲,累计 1 400 s;1 400 s/次,1 次/d,5 d/周,持续 3 周。

1.2.2 RAGT 治疗:采用下肢康复机器人设备(MRG-P100,HIWIN,中国),其为末端执行器式与外骨骼式的混合形式,由三点支撑系统、外骨骼模块和踏板组成,其优点包括在基于末端执行器式的基础上,患者将双脚放置在两个踏板上,模拟了步行的支撑和摆动阶段,基于外骨骼式的基础上,使用外骨骼驱动器,在摆动阶段屈曲髋关节和膝关节,从而提供负重状态下被动的步态训练^[13]。具体流程如下:(1)录入患者基本信息;(2)使用皮尺分别测量患者下肢的长度(大腿长:髌前上棘至腘窝,小腿长:腘窝

至地面),调整机器的长度使其与大小腿测量长度一致;(3)嘱患者站立于踏板,将膝关节使用束带固定,避免膝关节屈曲;髋关节使用臀靠护具固定,防止患者向后倾倒;腹部使用束带固定,提供支撑;(4)设定训练目标,选择步态廓清、步态感觉输入和摆动期动作共 3 种训练方案,每种训练方案各 10 min,30 min/次,1 次/d,5 d/周,持续 3 周^[14]。可配合情景模拟,增加训练乐趣。训练过程中密切观察患者有无头晕、心慌、胸闷等不适,一旦发生立即停止并给予相应的诊疗措施。

1.2.3 联合治疗:先行 rTMS 治疗,结束后立即接受 RAGT 治疗,方法与单用 rTMS 或 RAGT 相同。

1.3 评估

由同一名对分组不知情的康复治疗师在治疗前后对 4 组患者的下肢运动功能、平衡功能、步行能力进行评定。

1.3.1 运动功能:采用 Fugl-Meyer 下肢运动功能评定(Fugl-Meyer assessment lower extremity,FMA-LE)量表评定患者下肢运动功能,包括反射活动、屈肌协同运动、伸肌协同运动、伴有协同运动的活动、脱离协同运动的活动、反射亢进、协调能力和速度 7 个维度,共计 17 个项目,总分 34 分,评分越低表明下肢运动障碍的程度越重^[15]。

1.3.2 平衡功能:采用 Berg 平衡量表(Berg balance scale,BBS)对患者的平衡功能进行评价。BBS 共 14 项,每项 0 ~ 4 分,0 分代表无法完成,4 分代表可安全、独立完成,总分 56 分,评分越低表明平衡功能越差^[16]。

采用站立评估训练台(BALANCE-Trainer,菲兹曼,德国)自带的评估软件进行运动范围的测试^[17]。患者站立于训练台踏板,固定双足,使其左右分开并与肩同宽,在膝部和臀部固定护具进行保护,双手环抱于胸前,分别向前、后、左、右四个方向移动躯干,每个方向移动 3 次,记录软件中显示的最大运动范围评分,各方向运动范围的评分为 0 ~ 9 分,运动范围越大,评分越高,代表患者的平衡功能越好^[17]。

1.3.3 步行功能:采用 Holden 步行功能分级评定患者的步行能力,包括 0 ~ 5 级,0 级代表完全无步行功能,1 级代表步行中需大量持续性帮助,2 级代表步行中需少量帮助,3 级代表步行中需监护或言语指导,4 级代表在平地可独立步行,5 级代表在任何地方均可独立步行,分级越高代表步行能力

越好^[18]。

1.4 统计学分析

通过 G * Power 3.1 软件计算样本量,以 FMA-LE 评分为主要效应指标^[19],选择 F 检验, $\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.8$, 计算总样本量,以脱落率 10% 计算,获得最终本研究纳入的样本量。

采用 SPSS 26.0 软件进行数据的统计学分析。计数资料以频数和百分比[例(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。计量资料通过 Shapiro-Wilk 检验进行正态性分析,符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析或重复测量方差分析,多组等级资料采用广义估计方程,事后两两比较采用 LSD 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

通过样本量计算方法得到总样本量为 80 例,以脱落率 10% 计算,最终本研究应纳入 88 例。符合纳入标准的患者 113 例,排除 25 例,完全随机分配为对照组、rTMS 组、RAGT 组和联合组各 22 例,研究过程中脱落 4 例,最终对照组、rTMS 组、RAGT 组和联合组各纳入 21 例。见图 1。

2.1 4 组基线资料比较

4 组患者性别、年龄、病灶侧别、病程、患侧下肢 Brunnstrom 分期的组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 1。

2.2 4 组下肢运动功能比较

两因素重复测量方差分析结果显示,4 组患者 FMA-LE 量表评分时间主效应、组别主效应和组别与时间的交互效应的差异均有统计学意义(均 $P <$

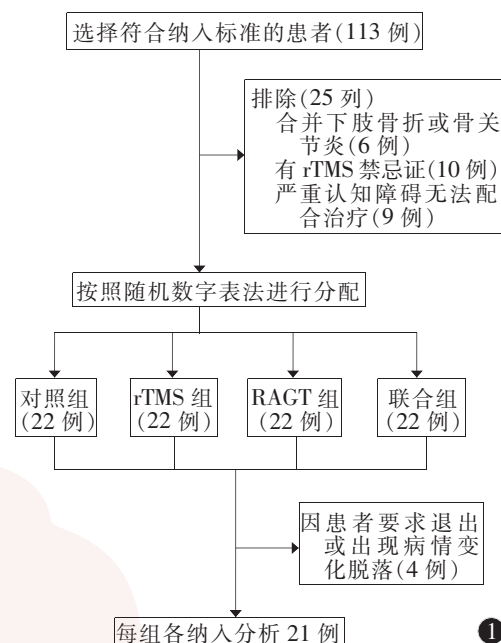


图1 “重复经颅磁刺激(rTMS)联合机器人辅助步态训练(RAGT)对缺血性卒中患者下肢功能的影响”研究纳入受试者的流程图

0.01);与本组治疗前比较,4 组患者治疗后 FMA-LE 评分均升高(均 $P < 0.05$);治疗后 rTMS 组、RAGT 组和联合组 FMA-LE 量表评分均高于对照组,联合组评分高于 rTMS 组和 RAGT 组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

2.3 4 组平衡功能比较

表 3 为两因素重复测量方差分析结果,4 组患者 BBS 评分时间主效应、组别主效应和时间与组别的交互效应的差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$);与本组治疗前比较,4 组治疗后 BBS 评分均升高(均 $P < 0.05$);治疗后 rTMS 组、RAGT 组和联合组

表1 4组采用康复治疗的缺血性卒中患者基线资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病灶侧别[例(%)]		病程 ($\bar{x} \pm s$, d)	患侧下肢 Brunnstrom 分期[例(%)]			
		男	女		左侧	右侧		Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	Ⅴ期
对照组	21	13(61.9)	8(38.1)	62 ± 8	10(47.6)	11(52.4)	13 ± 4	4(19.0)	8(38.1)	5(23.8)	4(19.0)
rTMS 组	21	13(61.9)	8(38.1)	58 ± 9	7(33.3)	14(66.7)	15 ± 4	3(14.3)	9(42.9)	6(28.6)	3(14.3)
RAGT 组	21	11(52.4)	10(47.6)	61 ± 9	10(47.6)	11(52.4)	15 ± 5	3(14.3)	6(28.6)	9(42.9)	3(14.3)
联合组	21	12(57.1)	9(42.9)	59 ± 10	9(42.9)	12(57.1)	14 ± 4	5(23.8)	5(23.8)	7(33.3)	4(19.0)
检验值		0.539 ^a		1.196 ^b	1.167 ^a		0.766 ^b	3.744 ^a			
P 值		0.910		0.317	0.761		0.516	0.927			

注:rTMS 为重复经颅磁刺激,RAGT 为机器人辅助步态训练;对照组为常规康复治疗,联合组为 rTMS 治疗结束后立即接受 RAGT 治疗;^a 为 χ^2 值,^b 为单因素方差分析 F 值

表 2 4 组缺血性卒中患者采用康复治疗前后
Fugl-Meyer 下肢运动功能评定量表
评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后	$F_{\text{时间}}$ 值	$P_{\text{时间}}$ 值
对照组	21	14.4 ± 2.9	20.4 ± 2.4 ^a	1 083.102	<0.01
rTMS 组	21	13.6 ± 3.0	23.1 ± 3.1 ^{ab}		
RAGT 组	21	13.5 ± 2.8	22.8 ± 2.4 ^{ab}		
联合组	21	14.3 ± 3.0	27.1 ± 3.4 ^{abcd}		
$F_{\text{组别}}$ 值		6.535			
$P_{\text{组别}}$ 值		0.001			

注:rTMS 为重复经颅磁刺激,RAGT 为机器人辅助步态训练;对照组为常规康复治疗,联合组为 rTMS 治疗结束后立即接受 RAGT 治疗; $F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 23.522, P_{\text{时间} \times \text{组别}} < 0.01$;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$;与 rTMS 组治疗后比较,^c $P < 0.05$;与 RAGT 组治疗后比较,^d $P < 0.05$

表 3 4 组缺血性卒中患者采用康复治疗前后
Berg 平衡量表评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	治疗后	$F_{\text{时间}}$ 值	$P_{\text{时间}}$ 值
对照组	21	25 ± 5	30 ± 5 ^a	1 057.204	<0.01
rTMS 组	21	25 ± 6	34 ± 6 ^{ab}		
RAGT 组	21	25 ± 6	35 ± 6 ^{ab}		
联合组	21	26 ± 6	43 ± 6 ^{abcd}		
$F_{\text{组别}}$ 值		6.377			
$P_{\text{组别}}$ 值		0.001			

注:rTMS 为重复经颅磁刺激,RAGT 为机器人辅助步态训练;对照组为常规康复治疗,联合组为 rTMS 治疗结束后立即接受 RAGT 治疗; $F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 59.140, P_{\text{时间} \times \text{组别}} < 0.01$;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$;与 rTMS 组治疗后比较,^c $P < 0.05$;与 RAGT 组治疗后比较,^d $P < 0.05$

表 4 4 组缺血性卒中患者采用康复治疗前后运动范围评分比较($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	例数	前后向				左右向			
		治疗前	治疗后	$F_{\text{时间}}$ 值	$P_{\text{时间}}$ 值	治疗前	治疗后	$F_{\text{时间}}$ 值	$P_{\text{时间}}$ 值
对照组	21	7.3 ± 0.8	8.8 ± 0.7 ^a	818.773	<0.01	7.1 ± 0.7	8.3 ± 0.8 ^a	1 935.147	<0.01
rTMS 组	21	7.4 ± 0.8	9.3 ± 0.7 ^{ab}			7.2 ± 0.8	8.9 ± 0.9 ^{ab}		
RAGT 组	21	7.4 ± 0.8	9.4 ± 0.7 ^{ab}			7.2 ± 0.8	9.0 ± 0.9 ^{ab}		
联合组	21	7.6 ± 0.7	9.9 ± 0.6 ^{abcd}			7.3 ± 0.7	9.7 ± 0.8 ^{abcd}		
$F_{\text{组别}}$ 值		3.834				3.114			
$P_{\text{组别}}$ 值		0.013				0.031			

注:rTMS 为重复经颅磁刺激,RAGT 为机器人辅助步态训练;对照组为常规康复治疗,联合组为 rTMS 治疗结束后立即接受 RAGT 治疗;前后向 $F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 6.075, P_{\text{时间} \times \text{组别}} = 0.001$;左右向 $F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 40.516, P_{\text{时间} \times \text{组别}} < 0.01$;与本组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$;与 rTMS 组治疗后比较,^c $P < 0.05$;与 RAGT 组治疗后比较,^d $P < 0.05$

评分均高于对照组,联合组评分高于 rTMS 组和 RAGT 组(均 $P < 0.05$)。

两因素重复测量方差分析结果显示,4 组前后向、左右向运动范围测试评分时间主效应、组别主效应和组别与时间的交互效应均有统计学意义(均 $P < 0.05$);与本组治疗前比较,4 组治疗后前后向、左右向运动范围测试评分均升高(均 $P < 0.05$);治疗后 rTMS 组、RAGT 组和联合组评分均高于对照组,联合组评分高于 rTMS 组和 RAGT 组(均 $P < 0.05$)。见表 4。

2.4 4 组步行功能比较

4 组患者 Holden 步行功能分级的分布情况见表 5。广义估计方程分析结果显示,以对照组为参照,rTMS 组、RAGT 组和联合组 Holden 步行功能分级的组别主效应差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);以治疗前分级为参照,4 组患者治疗后 Holden 步行功能分级均提高,时间主效应的差异有统计学意义($P < 0.01$);rTMS 和时间、RAGT 和时间、联合组和时间的交互效应的差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。见表 6。

3 讨论

本研究结果显示,治疗 3 周后,对照组、rTMS 组、RAGT 组和联合组患者在 FMA-LE、BBS、前后向及左右向的运动范围测试评分、Holden 步行功能分级与组内治疗前的差异具有统计学意义,同时,联合组在下肢运动功能和平衡功能方向的治疗效果优于对照组、rTMS 组和 RAGT 组($P < 0.05$)。该结果提示,rTMS 联合 RAGT 有助于改善卒中患者下

表 5 4 组缺血性卒中患者采用康复治疗前后 Holden 步行功能分级的分布(例)

组别	例数	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
对照组	21						
治疗前		4	8	7	2	0	0
治疗后		1	6	7	6	1	0
rTMS 组	21						
治疗前		4	7	7	3	0	0
治疗后		0	2	6	8	5	0
RAGT 组	21						
治疗前		5	7	5	4	0	0
治疗后		0	3	7	4	6	1
联合组	21						
治疗前		2	9	8	2	0	0
治疗后		0	1	3	3	10	4

注:rTMS 为重复经颅磁刺激,RAGT 为机器人辅助步态训练;对照组为常规康复治疗,联合组为 rTMS 治疗结束后立即接受 RAGT 治疗

肢功能。

卒中后步行功能的丧失严重影响患者的生活质量,恢复独立步行功能仍然是目前卒中治疗的重点和难点^[2]。有研究表明,在接受 RAGT 治疗后,亚急性或慢性卒中患者下肢运动功能、平衡和步态的改善优于接受常规治疗患者^[20],卒中患者在功能性步行量表、步行速度和耐力、步态对称性、下肢力量、躯

干控制和平衡方面均有改善^[21]。在相同的训练时间内,RAGT 组患者行走距离是常规步态训练组的两倍,特别是对于需要辅助站立的患者,其无法完成常规步态训练,而 RAGT 通过重复性步行练习,在负重状态下建立下肢协调的生理模式,从而进一步提高了步行功能^[22-23]。本研究对接受混合式 RAGT 治疗的缺血性卒中患者进行观察,结果显示,治疗后 FMA-LE 量表、BBS、运动范围测试评分和 Holden 步行功能分级较治疗前均有改善,本研究结果与文献报道一致^[24]。

神经影像学研究表明,步行是一个复杂的感觉运动功能,由皮质、皮质下和脊髓网络联合控制^[25-26]。在主动或被动步行期间,两侧大脑半球初级感觉皮质、初级运动皮质、辅助运动区以及小脑前部的脑血流量明显增加^[27]。而卒中引起两侧半球间失平衡,健侧半球兴奋性增加,通过健侧低频 rTMS 可以产生长时程抑制作用,降低健侧半球兴奋性,改善患侧脑区脑血流量,调节突触连通性,从而有效地改善下肢运动、平衡和步行功能^[28]。临床治疗指南已将 1 Hz rTMS 刺激健侧 M1 腿区方案作为 II 级推荐^[12]。本研究通过采集健侧拇短展肌的运动诱发电位来测量静息运动阈值,是基于支配手部肌肉的皮质-皮质轴突和脊髓神经元的数量和密度最高,静息运动阈值易被测量^[29]。本研究通过应用低频 rTMS 刺激健侧半球,结果显示,FMA-LE 量表、BBS、运动范围测试评分和 Holden 步行功能分级优

表 6 4 组缺血性卒中患者采用康复治疗前后 Holden 步行功能分级比较

参数	B	SE	Wald	OR 值	95% CI	P 值
截距	1.333	0.1944	47.04	3.794	2.592 ~ 5.553	<0.01
[组别 = 联合]	0.143	0.2604	0.301	1.154	0.692 ~ 1.922	0.583
[组别 = RAGT]	0.048	0.2997	0.025	1.049	0.583 ~ 1.887	0.874
[组别 = rTMS]	0.095	0.285	0.112	1.000	0.629 ~ 1.923	0.738
[组别 = 对照]	-	-	-	-	-	-
[时间 = 治疗后]	0.667	0.1029	42.000	1.948	1.592 ~ 2.383	<0.01
[时间 = 治疗前]	-	-	-	-	-	-
[组别 = 联合] * [治疗后 vs. 治疗前]	1.476	0.1733	72.594	4.376	3.116 ~ 6.146	<0.01
[组别 = RAGT] * [治疗后 vs. 治疗前]	0.714	0.1477	23.391	2.043	1.529 ~ 2.728	<0.01
[组别 = rTMS] * [治疗后 vs. 治疗前]	0.667	0.1455	21.000	1.948	1.465 ~ 2.590	<0.01

注:RAGT 为机器人辅助步态训练,rTMS 为重复经颅磁刺激;对照组为常规康复治疗,联合组为 rTMS 治疗结束后立即接受 RAGT 治疗;“-”表示无相关数据

于对照组,提示缺血性卒中患者的下肢运动功能得到改善,但 RAGT 组和 rTMS 组在改善下肢运动功能、平衡能力以及步行功能方面的差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

采用 rTMS 联合改良强制性运动疗法治疗卒中患者,结果表明,联合治疗可有效改善卒中患者步行功能^[30]。本研究采用 rTMS 联合 RAGT,以中枢和外周共同干预的方式,探讨二者联合对卒中患者下肢运动功能的影响,结果表明,与单一治疗方式比较,联合组在改善平衡、提高步行独立性方面效果更佳。有研究提示,rTMS 联合末端驱动型下肢机器人治疗显著改善卒中患者步行功能,本研究结果与文献报道一致,但在治疗时序性以及 rTMS 治疗方案的选择上与本研究存在不同^[31]。因此,联合治疗存在较大的治疗潜力,这可能是由于神经网络的完整性和功能依赖于持续性感觉输入,基于神经可塑性原理,rTMS 通过调节皮质兴奋性,诱导大脑可塑性变化,同时,RAGT 通过高重复性运动持续对患侧大脑产生感觉输入,二者结合最大限度地改善皮质可塑性,有助于感觉运动整合,产生协同治疗效果^[3]。

综上所述,rTMS 联合 RAGT 改善了缺血性卒中患者下肢功能的疗效,可能为缺血性卒中的康复特别是下肢运动功能的康复提供了一种新思路,但目前仍需更多的研究来探索联合治疗不同时序性的协同作用效果,同时本研究干预时间仅 3 周,后续需要进一步的长期随访来证实联合治疗的效果。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 吉桢媛:试验设计,数据收集与整理,统计学分析,论文撰写;朱冬燕、王梁、曹月姣:协助设计试验、统计学分析;徐倩、韩珍真、高静:协助收集试验数据;卢红建、陈伟观:研究指导、审核文章全部内容

参考文献

- [1] Thayabaranathan T, Kim J, Cadilhac DA, et al. Global stroke statistics 2022[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(9):946-956. DOI:10.1177/17474930221123175.
- [2] Selves C, Stoquart G, Lejeune T. Gait rehabilitation after stroke: review of the evidence of predictors, clinical outcomes and timing for interventions [J]. *Acta Neurol Belg*, 2020, 120(4):783-790. DOI: 10.1007/s13760-020-01320-7.
- [3] Heng HM, Lu MK, Chou LW, et al. Changes in balance, gait and electroencephalography oscillations after robot-assisted gait training: an exploratory study in people with chronic stroke[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(11):821. DOI:10.3390/brainsci10110821.
- [4] Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain[J]. *Brain Stimul*, 2010, 3(2):95-118. DOI: 10.1016/j.brs.2009.10.005.
- [5] Thickbroom GW. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models[J]. *Exp Brain Res*, 2007, 180(4):583-593. DOI:10.1007/s00221-007-0991-3.
- [6] Calabro RS, Sorrentino G, Cassio A, et al. Robotic-assisted gait rehabilitation following stroke: a systematic review of current guidelines and practical clinical recommendations[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2021, 57(3):460-471. DOI: 10.23736/S1973-9087.21.06887-8.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点 2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9):710-715. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.09.003.
- [8] Taki S, Imura T, Mitsutake T, et al. Identifying the characteristics of patients with stroke who have difficulty benefiting from gait training with the hybrid assistive limb: a retrospective cohort study[J]. *Front Neurobot*, 2024, 18:1336812. DOI:10.3389/fnbot.2024.1336812.
- [9] 张立新, 白定群, 白玉龙, 等. 下肢康复机器人临床应用专家共识[J]. *康复学报*, 2023, 33(5):383-396. DOI: 10.3724/SP.J.1329.2023.05001.
- [10] 谢青, 宋小慧. 脑卒中康复治疗技术发展史[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2015, 15(3):177-181. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.03.002.
- [11] 刘佳, 李岩, 葛品, 等. 重复经颅磁刺激联合头眼运动对脑卒中后偏瘫患者下肢运动及平衡功能的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2023, 45(10):884-887. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.10.004.
- [12] 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. DOI:10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [13] Lin YN, Huang SW, Kuan YC, et al. Hybrid robot-assisted gait training for motor function in subacute stroke: a single-blind randomized controlled trial [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2022, 19(1):99. DOI: 10.1186/s12984-022-01076-6.
- [14] Chien A, Chang FC, Meng NH, et al. Clinical efficacy of a new robot-assisted gait training system for acute stroke patients[J]. *Med Biol Eng*, 2021, 41:99-107. DOI: 10.1007/s40846-020-00590-z.
- [15] 卢寨瑶. Fugl-Meyer 量表在脑卒中康复评定中的应用分析[J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(11):2032-2034. DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2016.11.024.
- [16] 瓮长水, 王军, 王刚, 等. Berg 平衡量表在脑卒中患者中

- 的内在信度和同时效度[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22 (8): 688-691. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1242. 2007. 08. 011.
- [17] Mańdziuk M, Krawczyk-Suszek M, Maciejewski R, et al. The application of biological feedback in the rehabilitation of patients after ischemic stroke [J]. *Sensors (Basel)*, 2022, 22 (5): 1769. DOI: 10. 3390/s22051769.
- [18] Abizanda Soler P, Lopez-Torres Hidalgo J, Romero Rizo L, et al. Normal data of functional assessment tools of the elderly in Spain: the FRADEA study [J]. *Aten Primaria*, 2012, 44 (3): 162-171. DOI: 10. 1016/j. aprim. 2011. 02. 007.
- [19] Kuwahara W, Sasaki S, Yamamoto R, et al. The effects of robot-assisted gait training combined with non-invasive brain stimulation on lower limb function in patients with stroke and spinal cord injury: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 969036. DOI: 10. 3389/fnhum. 2022. 969036.
- [20] Mazzucchelli M, Mazzoleni D, Campanini I, et al. Evidence-based improvement of gait in post-stroke patients following robot-assisted training: a systematic review [J]. *NeuroRehabilitation*, 2022, 51 (4): 595-608. DOI: 10. 3233/NRE-220024.
- [21] Yoo HJ, Bae CR, Jeong H, et al. Clinical efficacy of overground powered exoskeleton for gait training in patients with subacute stroke: a randomized controlled pilot trial [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102 (4): e32761. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000032761.
- [22] Nolan KJ, Karunakaran KK, Chervin K, et al. Robotic exoskeleton gait training during acute stroke inpatient rehabilitation [J]. *Front Neurobot*, 2020, 14: 581815. DOI: 10. 3389/fnbot. 2020. 581815.
- [23] Rojek A, Mika A, Oleksy L, et al. Effects of exoskeleton gait training on balance, load distribution, and functional status in stroke: a randomized controlled trial [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1344. DOI: 10. 3389/fneur. 2019. 01344.
- [24] 董延广, 王强, 张文娟, 等. 下肢外骨骼机器人联合踝关节康复训练对脑卒中后步行功能障碍患者步行功能的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2024, 46 (2): 118-122. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2024. 02. 004.
- [25] Dijkstra BW, Bekkers EMJ, Gilat M, et al. Functional neuroimaging of human postural control: a systematic review with Meta-analysis [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 115: 351-362. DOI: 10. 1016/j. neubiorev. 2020. 04. 028.
- [26] Charalambous CC, Bowden MG, Adkins DL. 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 [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30 (1): 94-102. DOI: 10. 1177/1545968315581418.
- [27] Christensen LO, Johannsen P, Sinkjaer T, et al. Cerebral activation during bicycle movements in man [J]. *Exp Brain Res*, 2000, 135 (1): 66-72. DOI: 10. 1007/s002210000493.
- [28] Malenka RC, Bear MF. LTP and LTD: an embarrassment of riches [J]. *Neuron*, 2004, 44 (1): 5-21. DOI: 10. 1016/j. neuron. 2004. 09. 012.
- [29] Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee [J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119 (3): 504-532. DOI: 10. 1016/j. clinph. 2007. 10. 014.
- [30] 朱冬燕, 卢红建, 黄志东, 等. 重复经颅磁刺激联合改良强制性运动疗法对脑卒中患者步行功能的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2023, 45 (9): 781-785. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1424. 2023. 09. 003.
- [31] 田飞, 赵晨光, 孙晓龙, 等. 末端驱动型下肢机器人联合高频重复经颅磁刺激改善恢复期脑卒中患者步行功能的临床研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35 (8): 980-982. DOI: 10. 3969/j. issn. 1001-1242. 2020. 08. 018.

(收稿日期: 2024-03-13)

(本文编辑: 王燕华)