

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激联合多奈哌齐治疗脑梗死失语的疗效观察

陈升东 于苏文 赵建法 郑秀琴 蒋建波

【摘要】 目的 评价低频重复经颅磁刺激联合多奈哌齐治疗脑梗死失语的疗效。**方法** 将 43 例急性脑梗死失语患者分为治疗组和对照组。所有患者接受规范化脑血管病治疗,并且所有患者于发病后 7 d 予多奈哌齐 5 mg/d 治疗 12 周。治疗组于发病后 7 d 接受 2 个疗程低频 rTMS 对右侧大脑半球语言镜像区的治疗,1 次/d,每个疗程 10 d,两疗程中间休息 3 d。分别于治疗前、每个疗程结束后以及治疗 12 周末采用西部失语成套测验(WAB)评定疗效。**结果** 经 1 个疗程治疗后,治疗组患者的 WAB 各项及失语指数(AQ)得分均较基线值提高,但与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);经 2 个疗程治疗后以及治疗后 12 周,治疗组患者 WAB 各项及 AQ 得分均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗组的 AQ 改善程度得分比对照组更为显著[(39.62±17.03)分比(29.98±17.26)分, $P=0.017$],差异有统计学意义。**结论** 早期低频 rTMS 联合多奈哌齐治疗有助于急性脑梗死失语患者的语言恢复。

【关键词】 经颅磁刺激; 脑梗死; 失语症; 多奈哌齐

Rehabilitation of aphasia after cerebral infarction using repetitive transcranial magnetic stimulation and donepezil CHEN Sheng-dong, YU Su-wen, ZHAO Jian-fa, ZHEN Xiu-qin, JIANG Jiang-bo. Department of Neurology, People's Liberation Army No. 102 Hospital, The Mental Health Institute of the Second Military Medical University, Changzhou 213003, China

Corresponding author: YU Su-wen, Email: ysw102@sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of using low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) along with donepezil in the rehabilitation of aphasia after cerebral infarction. **Methods** Forty-three aphasic patients with acute cerebral infarction were assigned into a treatment group or a control group. Both groups received standard basic treatment for acute cerebral infarction. From day 7 on, both groups received oral donepezil hydrochloride (5 mg/d) for 12 consecutive weeks. The treatment group received in addition 2 sessions of low frequency rTMS on the language center of the right hemisphere. The first session started at day 7 after onset, and each session consisted of rTMS on 10 consecutive days (once per day). There was a resting interval of 3 d between the two sessions. The rehabilitation of the aphasia was assessed prior to and after each session, and at the end of the entire 12 weeks of treatment using the western aphasia battery (WAB) scoring system and the aphasia quotient (AQ). **Results** There was no significant difference between the two groups after the first session in terms of the WAB or AQ results. However, the difference in improvement became statistically significant after the second session, as well as at the end of the entire 12 weeks. The average change in AQ was significantly greater in the treatment group. **Conclusion** Donepezil combined with rTMS early in the acute phase of cerebral infarction is helpful for the rehabilitation of aphasia.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Cerebral infarction; Aphasia; Donepezil

急性脑卒中患者约有 1/3 出现失语^[1],这些患者中大部分由于脑梗死所致。目前对脑梗死失语的治疗方法多局限于言语训练^[2-3],探索脑梗死失语的有效药物治疗及物理治疗方法十分重要。本研究在

药物治疗的基础上加用低频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对急性脑梗死失语患者进行早期干预,旨在探讨急性脑梗死失语患者的言语功能康复以及 rTMS 的可能作用机制。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.03.015

作者单位:213003 常州,第二军医大学精神卫生学院解放军第 102 医院神经内科

通信作者:于苏文,Email:ysw102@sina.com

资料与方法

一、临床资料

纳入标准:①符合 1996 年全国第四届脑血管病学术会议拟定的诊断标准^[4],并经头颅 CT 或 MRI 诊断为脑梗死者,病情基本稳定,意识清楚,无明显视听障碍;②首次发病后 1 周内,且为单侧的左侧半球梗死,无明显进展性脑卒中及严重并发症者;③小学以上文化程度,右利手(经标准化测量);④年龄 30~80 岁;⑤西部失语成套测验(western aphasia battery, WAB)^[5]、失语指数(aphasia quotient, AQ)得分 < 93.8 分;⑥患者及家属均知情并签署知情同意书。

排除标准:①严重的感觉和运动器官损害引起的语言、阅读和书写障碍;②伴意识障碍和智力减退;③发病前有明确的认知障碍或精神疾病史;④影像学检查未能发现急性脑梗死;⑤合并癫痫,或心、肺、肝、肾功能重度衰竭;⑥体内有金属异物或其它植入性电子装置。

选取 2008 年 10 月至 2010 年 5 月本院神经内科收治的符合上述标准的急性脑梗死失语患者 43 例,其中男 23 例,女 20 例;年龄 38~78 岁,平均(64.8±11.2)岁;按就诊的时间顺序编号(1-43),奇数编号为治疗组(22 例);偶数编号为对照组(21 例)。2 组病例入组时的性别、年龄、病程、文化程度、美国国立卫生研究院脑卒中量表(National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)评分、Barthel 指数等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

二、方法

1. 仪器设备:磁刺激器和线圈均出自 Medtronic 公司, Maglite Pro30 磁刺激器最大功率输出强度为 2.5 T。采用 MC-B70“8”字形线圈给予刺激。接受设备为 V2.1.2 型 Keypoint 肌电/诱发电位仪(丹麦 Dantec 公司)。

2. 分组治疗:对所有患者按急性处理指南和二级预防指南标准治疗,并且所有患者于发病 7 d 后开始接受盐酸多奈哌齐治疗,口服 5 mg/d,共 12 周。治疗组患者在发病 7 d 后接受 2 个疗程的 rTMS 治疗。受试者坐扶手椅上,全身放松,强度采用健侧肢体运动诱发电位阈值的 80%,频率为 0.5 Hz,每序列 20 次脉冲,每天 30 个序列,序列间隔 5 s,刺激位点为右侧半球语

言镜像区,线圈与其颅骨表面相切,将线圈两圆相交处的中心置于标记处,手柄垂直指向患者枕部。在磁刺激过程中,确保线圈固定。治疗共 2 个疗程,1 次/日,每个疗程 10 d,2 个疗程间休息 3 d。

3. 随访:出院患者每 2 周定期在神经内科门诊进行随访,详细了解患者的用药及康复情况。所有患者均未接受规范的语言康复治疗。

三、评价标准

所有患者均在入组当天和治疗 1,2 个疗程后及入组 12 周后接受 WAB 失语评估。WAB 失语评估内容包括自发言语(信息内容和流畅程度),听理解(是/否问题、听辨认、指令执行);复述、命名(物品命名、列命名、完成句子、反命名)等共 4 项检查。 $AQ = (\text{自发言语} + \text{口语理解}/20 + \text{复述}/10 + \text{命名}/10) \times 2$ 。以 AQ 提高 ≥ 30 分界定为有明显的临床改善。

四、统计学分析

采用 SPSS 13.0 软件进行分析处理,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料按($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

治疗 1 个疗程后,患者 WAB 各亚项及 AQ 评分均高于对照组,但组间差异无统计学意义;治疗 2 个疗程后及治疗 12 周后随访,治疗组患者 WAB 各亚项及 AQ 评分均较对照组明显增高,WAB 各亚项及 AQ 评分组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),且随着时间延长,差异越明显。治疗组 AQ 得分提高 ≥ 30 分者有 16 例,而对照组仅为 12 例。

对治疗组患者各阶段 WAB 各亚项言语功能评分进行单因素方差分析发现,每阶段治疗结束后患者 WAB 各亚项及 AQ 得分均有提高。如 rTMS 治疗 2 个疗程与治疗 1 个疗程比较,各 WAB 各亚项及 AQ 得分差异均有统计学意义($P < 0.05$);rTMS 治疗 1 个疗程与基线比较,WAB 各亚项及 AQ 得分均有提高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);患者治疗 2 个疗程后以及 12 周末,WAB 各亚项及 AQ 得分与基线比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者治疗前、后言语功能改善情况详见表 2。

表 1 2 组患者的临床资料

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	教育程度(例)			NIHSS (分, $\bar{x} \pm s$)	Barthel 指数 (分, $\bar{x} \pm s$)
		男	女		小学	初中	高中以上		
治疗组	22	12	10	62.9±12.1	8	7	7	11.53±7.23	40.5±8.23
对照组	21	11	10	65.1±10.9	9	6	8	12.01±7.74	38.5±9.24

表 2 2 组患者各阶段 WAB 各项评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AQ	自发言语	听理解	复述	命名
治疗组						
治疗前	22	28.26 ± 24.08	5.08 ± 4.89	80.02 ± 52.33	29.36 ± 27.04	21.59 ± 22.02
治疗 1 个疗程后	22	37.92 ± 23.88	7.03 ± 4.45	99.25 ± 58.47	36.59 ± 25.49	32.08 ± 24.89
治疗 2 个疗程后	22	55.99 ± 28.06 ^{abc}	10.40 ± 5.01 ^{abc}	120.29 ± 64.41 ^{abc}	64.66 ± 26.19 ^{abc}	50.96 ± 25.94 ^{abc}
治疗 12 周后	22	68.05 ± 27.53 ^{ab}	13.02 ± 5.56 ^{ab}	150.53 ± 68.59 ^{ab}	70.13 ± 29.86 ^{ab}	65.84 ± 29.69 ^{ab}
对照组						
治疗前	21	29.62 ± 23.41	5.20 ± 5.10	78.23 ± 56.86	30.06 ± 26.33	25.03 ± 26.44
治疗 1 个疗程后	21	36.28 ± 26.53	6.96 ± 5.12	92.06 ± 59.63	36.36 ± 29.07	30.33 ± 25.66
治疗 2 个疗程后	21	45.65 ± 24.12 ^a	7.90 ± 5.34 ^a	110.06 ± 62.81 ^a	51.83 ± 23.46 ^a	42.03 ± 26.88 ^a
治疗 12 周后	21	60.12 ± 26.87 ^a	11.67 ± 4.21 ^a	130.42 ± 62.08 ^a	62.66 ± 24.51 ^a	55.60 ± 26.11 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组同时时间点比较,^b $P < 0.05$;与组内治疗 1 个疗程后比较,^c $P < 0.05$

讨 论

目前认为脑梗死后失语的恢复主要依赖于左侧半球梗死灶及周围残留的语言区功能的激活,以及右侧半球的语言镜像区言语功能网络的重建^[6]。一些研究认为,患者言语功能的康复主要是左侧半球结构的周围功能区的激活^[1,7]。经颅直流电刺激的研究发现^[8-9],分别用阳极或阴极刺激左侧半球语言区激活其功能可以改善脑卒中后失语症患者的命名,认为左侧半球功能的重建对卒中后失语的患者更有效。但越来越多的研究表明,右侧半球的过度激活不利于患者语言康复,尤其当左侧半球病损严重时,右侧半球在患者的语言康复中起着重要的作用^[6,10]。近年来的 rTMS 研究亦表明右侧半球在患者语言恢复中起重要的代偿作用^[11-12]。

本研究中,发病 7 d 后入组,基本能排除进展性脑卒中,又能对失语患者尽早进行干预。多奈哌齐是一种六氢吡啶衍生物,对中枢神经系统的乙酰胆碱酯酶有高度的选择性,且抑制酶的活性持续时间长,可有效提高中枢神经系统,特别是大脑皮质和基底核神经突触中乙酰胆碱浓度,恢复投射到皮质的胆碱能通路,改善失语^[13];多奈哌齐亦能调控脑卒中后病损区周围局部脑血流,使皮质网络重组,从而改善患者的言语功能。多奈哌齐对脑卒中后失语症的改善国内外已有一些报道^[14-15]。本研究利用低频 rTMS 刺激右侧半球的语言镜像区并联合应用多奈哌齐观察其对脑梗死后失语症患者的影响,结果发现 2 组患者经 12 周治疗后,其各项言语功能改善程度均有一定的提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明不论单独用多奈哌齐还是联合低频 rTMS 治疗,都能使患者言语功能好转。2 组患者经相同时间段治疗,通过治疗前、后共 4 次检测结果比较发现,治疗组患者治疗 1 个疗程后,其各项语言能力均有所提高,但与对照组比较,差异无统计学意义

($P > 0.05$);治疗 2 个疗程后及治疗 12 周后随访,治疗组患者 WAB 各亚项评分均显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);12 周后,治疗组 AQ 得分提高 ≥ 30 分者亦显著高于对照组。本研究低频 rTMS 联合多奈哌齐对脑梗死失语的改善程度优于单独用多奈哌齐;rTMS 治疗 2 个疗程与治疗 1 个疗程比较,WAB 各亚项及 AQ 得分均有统计学意义,说明 2 个疗程的低频 rTMS 效果更显著,12 周后随访疗效进一步提高。本研究结果表明,低频 rTMS 对脑梗死失语症患者的言语功能恢复具有显著的促进作用,提示低频 rTMS 治疗可能对脑梗死患者言语功能的修复和重组具有积极意义。在安全性上,与以往的报道一致^[1,16],低频 rTMS 显示出良好的耐受性,无因发生严重的不良反应而退出的患者。

不同频率 rTMS 对言语功能的影响不同,低频 rTMS 可抑制大脑皮质兴奋性,而高频 rTMS 可易化大脑皮质的兴奋性。失语患者的 fMRI 显示右侧半球语言镜像区存在过度兴奋现象^[17]。低频 rTMS 刺激右侧镜像区皮质可抑制这种过度兴奋,从而有利于言语功能网络重组^[18]。Naeser 等^[19]应用 1 Hz 低频 rTMS 对左侧梗死后非流利性失语的患者右侧 Broca 区进行干预 2 个月,发现患者的命名能力显著提高,提示低频 rTMS 刺激右侧 Broca 区可减轻或抑制右侧半球的过度兴奋,恢复患者言语功能。近年来正电子发射计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)研究也证实低频 rTMS 对右侧半球皮质过度兴奋的抑制作用。Weiduschat 等^[20]对脑卒中后失语患者的一项随机性对照双盲试验发现,治疗组加用 1 Hz 低频 rTMS 治疗,2 周后治疗组亚琛失语症测验评分显著高于对照组,提示 rTMS 治疗脑卒中后失语症有效。也有研究认为 rTMS 治疗失语存在个体差异,Martin 等^[21]对 2 例慢性失语患者行 rTMS 治疗,1 例效果良好,而另 1 例恢复不良。

rTMS 治疗脑卒中后失语的机制目前仍不清楚,可能是通过多种机制干预皮质功能网络重建^[22]。动物实验表明^[23],rTMS 可提高神经传导的兴奋性,增强突触传递功能,促进突触重建和再生,从而增强大脑皮质的可塑性,影响神经网络的重建。低频 rTMS 刺激降低了刺激局部脑血流,降低了局部皮质的代谢水平,从而降低了刺激半球的兴奋性,减轻了对左侧半球的抑制,促进左右半球功能的协调。另外,rTMS 还可能对神经元基因表达,神经递质的传递有影响,从而调节脑功能状态^[22,24]。

因此,低频 rTMS 联合多奈哌齐治疗急性脑梗死失语症,可明显改善患者的口语表达、听理解、复述、命名功能,提高患者的社会交流能力。rTMS 通过改变皮质生物电现象重建语言网络,并发挥右侧半球的代偿功能对言语功能的康复具有重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med Sci Monit*, 2011, 17: CR132- CR139.
- [2] Page SJ, Szaflarski JP, Eliassen JC, et al. Cortical plasticity following motor skill learning during mental practice in stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23: 382-388.
- [3] 陈育英,王玉芬,史长青,等. 言语康复治疗技术结合小组治疗对基底节性失语的治疗效果. *中华物理医学与康复杂志*, 2009, 31: 628-629.
- [4] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点. *中华神经科杂志*, 1996, 29: 376.
- [5] Kertesz A. *Western aphasia battery*. New York: Grune & Stratton, 1982.
- [6] Szaflarski JP, Eaton K, Ball AL, et al. Poststroke aphasia recovery assessed with functional magnetic resonance imaging and a picture identification task. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2011, 20: 336-345.
- [7] Raja-Beharelle A, Dick AS, Josse G, et al. Left hemisphere regions are critical for language in the face of early left focal brain injury. *Brain*, 2010, 133: 1707-1716.
- [8] Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke*, 2010, 41: 1229-1236.
- [9] Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79: 451-453.
- [10] Eaton KP, Szaflarski JP, Altaye M, et al. Reliability of fMRI for studies of language in post-stroke aphasia subjects. *Neuroimage*, 2008, 41: 311-322.
- [11] Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, et al. The effects of low frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and sham condition rTMS on behavioural language in chronic non-fluent aphasia; short term outcomes. *NeuroRehabilitation*, 2011, 28: 113-128.
- [12] Kakuda W, Abo M, Kaito N, et al. Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients; a case series pilot study. *Int J Neurosci*, 2010, 120: 60-66.
- [13] Berthier ML, Green C, Higuera C, et al. A randomized placebo-controlled study of donepezil in poststroke aphasia. *Neurology*, 2006, 67: 1687-1689.
- [14] 陈莺,李焰生,王智樱,等. 多奈哌齐治疗卒中后失语的疗效观察. *中华内科杂志*, 2010, 49: 115-118.
- [15] Liepert J. Pharmacotherapy in restorative neurology. *Curr Opin Neurol*, 2008, 21: 639-643.
- [16] Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil*, 2007, 86: 707-715.
- [17] Naeser MA, Martin PI, Treglia E, et al. Research with rTMS in the treatment of aphasia. *Restor Neurol Neurosci*, 2010, 28: 511-529.
- [18] Jung TD, Kim JY, Lee YS, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with chronic crossed aphasia; fMRI study. *J Rehabil Med*, 2010, 42: 973-978.
- [19] Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area; an open-protocol study. *Brain Lang*, 2005, 93: 95-105.
- [20] Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke; a randomized controlled pilot study. *Stroke*, 2011, 42: 409-415.
- [21] Martin PI, Naeser MA, Ho M, et al. Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain Lang*, 2009, 111: 20-35.
- [22] Hoogendam JM, Ramackers GM, Di-Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*, 2010, 3: 95-118.
- [23] 刘传玉,周素荣,孙旭文,等. 经颅磁刺激治疗对脑梗死大鼠学习记忆功能的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33: 6-9.
- [24] Devlin JT, Watkins KE. Stimulating language: insights from TMS. *Brain*, 2007, 130: 610-622.

(修回日期:2012-01-26)

(本文编辑:汪 玲)

欢迎订阅《中华物理医学与康复杂志》