

· 临床研究 ·

高频重复经颅磁刺激联合神经肌肉电刺激治疗帕金森病 吞咽功能障碍的疗效分析

郑秀琴 于苏文 崔红霞 金犇 朱甜 薛阳

【摘要】 目的 观察高频重复经颅磁刺激(rTMS)联合神经肌肉电刺激(NMES)治疗帕金森病吞咽功能障碍的治疗效果。**方法** 纳入符合英国(United Kingdom)脑库原发性帕金森病临床诊断标准的帕金森病伴吞咽障碍患者 90 例,根据治疗方式的不同按随机数字表法分为 rTMS 组(采用 rTMS 联合 NMES 治疗)和假刺激组(采用 NMES 联合假 rTMS 治疗),每组 45 例。分别于治疗前、治疗 1 个疗程、治疗 2 个疗程及治疗完成后 3 个月时,采用洼田饮水试验和标准吞咽功能评定量表(SSA)对 2 组患者的吞咽障碍严重程度及其吞咽功能进行评定,并比较治疗前后不同时间点 2 组患者的洼田饮水试验评分、SSA 评分及临床疗效。**结果** ①治疗 1 个疗程、治疗 2 个疗程及治疗后 3 个月时组内比较,rTMS 组患者的洼田饮水试验及 SSA 评分较组内治疗前均有明显改善($F=82.004, P<0.001; F=33.753, P<0.001$),假刺激组亦较组内治疗前明显改善($F=53.673, P<0.001; F=19.208, P<0.001$);②治疗 1 个疗程、2 个疗程及治疗后 3 个月时组间比较,rTMS 组患者的洼田饮水试验评分明显优于同时时间点假刺激组($t=2.212, P=0.031; t=2.398, P=0.017; t=2.119, P=0.028$),且同时时间点的 SSA 评分亦明显优于假刺激组($t=2.188, P=0.021; t=2.417, P=0.019; t=2.507, P=0.016$);③治疗 2 个疗程后,rTMS 组患者的总有效率(95.56%)明显高于假刺激组(80.00%),组间差异有统计学意义($\chi^2=5.075, P=0.024$)。**结论** 高频重复经颅磁刺激联合神经肌肉电刺激可显著改善帕金森病患者的吞咽功能,提高临床疗效。

【关键词】 帕金森病; 吞咽功能障碍; 重复经颅磁刺激; 神经肌肉电刺激

帕金森病是一种常见的神经系统变性疾病,经典症状为与黑质-纹状体系统变性相关的运动系统症状,而且人们逐渐观察到一系列非运动系统症状,吞咽困难就是其中之一。帕金森病患者中,吞咽困难的发病率达 35%~82%^[1]。伴有吞咽障碍的帕金森病患者生活质量明显降低,严重者可发生呼吸衰竭或呼吸窘迫综合征,最终导致死亡。此外,患者可因摄入不足,造成水和电解质紊乱及其它营养成分缺乏、白蛋白降低和严重消瘦^[2]。由于吞咽功能障碍导致的吸入性肺炎以及恶病质,往往是帕金森病患者高死亡率的一个重要原因^[3]。因此,及时发现和正确评估吞咽困难的症状与帕金森病的诊治密切相关,本研究采用高频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)联合神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)治疗帕金森病伴吞咽障碍患者,取得一定疗效,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象及分组

入选标准:①符合英国(United Kingdom)脑库原发性帕金森病的临床诊断标准^[4];②接受洼田饮水试验^[5-7]且吞咽功能测试评分 ≤ 4 分;③神志清楚,能理解一般指令;④签署知情同意书。

排除标准:①帕金森综合征(包括外伤性、肿瘤性、药源性、中毒性、血管性及脑积水等)及帕金森叠加综合征;②严重持续

性静止性震颤的帕金森病患者;③既往有癫痫病史者;④安装有心脏起搏器等金属内置物者;⑤系统性疾病失代偿期患者;⑥CT 或 MRI 检查显示纹状体钙化、纹状体腔隙性梗死、脑积水和脑白质异常者。

选取 2013 年 1 月至 2015 年 10 月本院神经内科门诊和住院且符合上述标准的帕金森病患者 90 例,其中男 57 例,女 33 例;年龄 45~72 岁,平均(63.5 $\pm$ 6.4)岁;病程 1~12 年,平均(5.2 $\pm$ 2.2)年;平均受教育(7.1 $\pm$ 2.9)年。根据治疗方式的不同按随机数字表法分为 rTMS 组(采用 rTMS 联合 NMES 治疗)和假刺激组(采用 NMES 联合假 rTMS 治疗),每组 45 例。rTMS 组:男 28 例,女 17 例;年龄 45~72 岁,平均(64.5 $\pm$ 1.3)岁;假刺激组:男 29 例,女 16 例;年龄 46~71 岁,平均(63.8 $\pm$ 1.5)岁。2 组患者的性别、平均年龄、平均病程及受教育年限等一般资料经统计学分析比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。本研究获本院医学伦理委员会批准。

表 1 2 组患者的一般临床资料

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均病程 (年, $\bar{x}\pm s$)	平均受教育 年限(年, $\bar{x}\pm s$)
		男	女			
rTMS 组	45	28	17	64.5 $\pm$ 1.3	5.3 $\pm$ 2.1	6.9 $\pm$ 2.1
假刺激组	45	29	16	63.8 $\pm$ 1.5	5.1 $\pm$ 1.9	7.2 $\pm$ 2.8

1.NMES 治疗:治疗仪有 2 个通道,每个通道有两枚电极。将通道 1 的两枚电极置于舌骨上方颈中线两侧,通道 2 的两枚电极置于甲状上切迹上方的颈中线两侧(图 1)。取双向方波,波宽 700 ms,波幅 0~25 mA,固定频率范围 30~80 Hz,刺激强度 7~10 mA,连续性收缩,同时或交替增加 2 个通道,要求患者连续反馈,并做吞咽动作,感觉肌肉收缩,表明运动收缩达到恰当水平,每次 20 min,每日 1 次,连续 15 d。



图 1 放置电极位置示意图

2.高频 rTMS 治疗:采用 MaglitePro30 磁刺激仪(磁刺激器和线圈均出自丹迪公司),最大磁场强度 2.5 T。用“8”字形线圈(MC-B70),单侧内径 10 mm,外径 50 mm。患者全身放松坐在治疗椅上,正对 rTMS 组患者头颅前外侧运动皮质和中央前沟的运动前区,调整治疗参数,采用频率 5.0 Hz,刺激强度 80% MT(运动阈值),刺激间隔 20 s,刺激时间 1 s,治疗 20 min,每日 1 次,左右两侧吞咽中枢交替各做 1 次,10 d 为 1 个疗程,休息 2 d 后继续治疗。共治疗 2 个疗程。

假 rTMS 组操作方法及治疗时间同 rTMS 组,但仅将探头垂直于患者颅骨,使信号不能穿过颅骨作用于大脑。

三、吞咽功能评价

分别于治疗前、治疗 1 个疗程、治疗 2 个疗程及治疗完成后 3 个月时,由对研究信息不知情且经过培训的同位医生,采用洼田饮水试验^[5-7]和标准吞咽功能评定量表(standardized swallowing assessment,SSA)^[8]分别对 2 组患者的吞咽障碍严重程度及其吞咽功能进行评定。

洼田饮水试验评分:①1 级——5 分,能 1 次将水咽下,很顺利,无呛咳;②2 级——4 分,能分 2 次以上将水咽下,无呛咳;③3 级——3 分,能 1 次将水咽下,有呛咳;④4 级——2 分,能分 2 次以上将水咽下,有呛咳;⑤5 级——1 分,频繁呛咳,不能将水喝完。

SSA 评分具体步骤^[8]:①临床检查包括意识、头与躯干的控制、呼吸、唇的闭合、软腭运动、喉功能、咽反射和自主咳嗽,总分 8~23 分;②让患者吞咽 5 ml 的水 3 次,观察有无喉运动、重复吞咽、吞咽时喘鸣及吞咽后喉功能等情况,总分 5~11 分;③如上述无异常,让患者吞咽 60 ml 水,观察吞咽需要的时间、有无咳嗽等,总分 5~12 分。该量表的最低分为 18 分,最高分为 46 分,分值越高,说明吞咽功能越差。

临床疗效评定:观察和比较 2 组患者治疗 2 个疗程后的临床疗效。①治愈——吞咽障碍恢复正常;②显效——吞咽障碍提高 2~3 级;③有效——吞咽障碍明显改善,吞咽分级提高 1 级;④无效——治疗前与治疗后吞咽分级无变化。治愈率、显

效率加有效率为总有效率。

四、统计学方法

使用 SPSS 11.0 软件包进行统计学处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,同一组治疗前、治疗 1 个疗程、2 个疗程及治疗后 3 个月时的比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以频数和百分率表示,组间和组内不同时间点比较均采用卡方检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组洼田饮水试验评分及 SSA 评分

治疗前,2 组患者的洼田饮水试验评分及 SSA 评分比较,差异均无统计学意义($P = 0.398, P = 0.189$)。治疗 1 个疗程、治疗 2 个疗程及治疗后 3 个月时,rTMS 组患者的洼田饮水试验评分及 SSA 评分均较组内治疗前明显改善,差异有统计学意义($F = 82.004, P < 0.001; F = 33.753, P < 0.001$),假刺激组也亦较组内治疗前明显改善($F = 53.673, P < 0.001; F = 19.208, P < 0.001$)。治疗 1 个疗程、治疗 2 个疗程及治疗后 3 个月时,rTMS 组的洼田饮水试验评分优于假刺激组,组间差异有统计学意义($t = 2.212, P = 0.031; t = 2.398, P = 0.017; t = 2.119, P = 0.028$),SSA 评分也优于假刺激组($t = 2.188, P = 0.021; t = 2.417, P = 0.019; t = 2.507, P = 0.016$)。详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后的洼田饮水试验评分及 SSA 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	洼田饮水试验评分			
		治疗前	治疗 1 个疗程	治疗 2 个疗程	治疗后 3 个月
rTMS 组	45	2.16 $\pm$ 0.16	3.88 $\pm$ 0.13 ^{ab}	4.46 $\pm$ 0.26 ^{ab}	4.18 $\pm$ 0.16 ^{ab}
假刺激组	45	2.22 $\pm$ 0.19	3.14 $\pm$ 0.12 ^a	3.58	

神经肌肉多种不同的病理改变(包括中枢性及外周性因素)^[7]。目前已知大脑皮质在调节机体吞咽功能方面具有重要作用,吞咽相关区域可能是初级运动皮质、感觉运动整合区、岛叶、额叶岛盖区、扣带前回和辅助运动区;现已公认控制吞咽的皮质区为前外侧运动皮质和中央前沟的运动前区^[9]。帕金森病由于黑质多巴胺能神经元变性、缺失,纹状体多巴胺含量显著减少,造成乙酰胆碱系统功能相对亢进,导致肌张力增高、运动减少即肌强直、姿势步态异常等临床表现,临床上不仅有肢体的肌张力增高,同时也会有口、咽、食管等部位的肌肉运动障碍,使食物在口腔中咀嚼的时间和食物通过咽部的时间延长^[10]。

帕金森病患者吞咽障碍的改善,首先是药物治疗降低肌张力,左旋多巴在治疗帕金森病,改善运动症状,提高患者生存率的好处已被普遍接受,患者的生存质量也因此得到提高,使用左旋多巴治疗后,作为诊断金标准的电视透视吞咽功能研究等方法的评估结果并没有改进,因此其有效性仍缺乏足够的证据支持^[11]。吞咽障碍训练仅通过低频脉冲电流刺激,使神经肌肉接头或运动终板处产生外周运动神经的去极化,肌肉群受刺激后产生收缩与扩张使食物进入食管,提高咽部肌肉的灵活性和协调性,防止咽部肌肉萎缩,明显改善和恢复吞咽功能。

TMS 是在颅外特定部位采用一定强度时变的磁场,在颅内诱发时变的感应电场,并引起感应电流刺激临近神经组织的电生理技术^[12]。rTMS 作为非侵入性脑刺激治疗日渐受到人们重视,被认为是对语言和吞咽功能康复训练有益的神经调节方法。此方法有着积极的潜在临床效应,但目前仍缺乏大规模随机临床试验的验证^[13]。rTMS 的刺激频率是最重要的设置参数,既往的研究认为,低频 rTMS(≤ 1.0 Hz)产生抑制效应,而高频刺激(>1.0 Hz)产生兴奋效应^[14]。Gow 等^[15]分别以 1.0、5.0 和 10.0 Hz 的 80%阈强度的 rTMS 作用于 20 例健康成人,分别给予 100 次 TMS,记录咽肌运动诱发电位和鱼际肌的运动诱发电位,以评估 TMS 对吞咽运动皮质的影响;结果表明,对于吞咽肌,只有 5.0 Hz 的刺激才能易化皮质兴奋性,且有后续效应,而 1.0 Hz 和 10.0 Hz 的 rTMS 均没有兴奋效应;故认为皮质延髓束和皮质脊髓束对 rTMS 的反应不同,但机制尚不明确,可能是因为躯体肌肉的皮质代表区和吞咽肌运动皮质区的抑制和兴奋效应的相对阈值不同,咽肌运动皮质的兴奋阈值比鱼际肌高。5.0 Hz 的 rTMS 可更明显抑制咽肌对应皮质中的 GABA 回路,导致长时程增强效应和谷氨酸增多。由此看来,使用 10.0 Hz 或以上频率的 rTMS 治疗吞咽障碍可能并没有预期的兴奋效应。根据刘玲等^[16]的 Meta 分析结果,选用高频 rTMS 可能是促进吞咽功能改善的有效办法。因此,本研究采用 5.0 Hz 的高频 rTMS 治疗帕金森病患者的吞咽中枢,结果提示,假刺激组单独给予低频脉冲电流刺激能够改善帕金森病患者的吞咽功能,有效率达到了 80.00%,而 rTMS 组联合 5.0 Hz 的高频 rTMS 治疗后,吞咽功能改善率达到 95.56%,而且治疗疗程越久,效果越好;与组内治疗前比较,治疗 1 个疗程、治疗 2 个疗程及治疗后 3 个月 rTMS 组及假刺激组患者的洼田饮水试验评分及 SSA 评分均有明显改善($P<0.01$);而且 rTMS 组在治疗 1 个疗程、治疗 2 个疗程及治疗后 3 个月的上述评分均明显优于假刺激组,且组间同时间点比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。分析其机制,可能是高频 TMS 提高了口、咽部肌肉运动中枢细胞的兴奋性,使得口、咽部的运动更加协调,进而使吞咽动作能够顺利完成;而在

疗程结束后 3 个月的评分仍优于组内治疗前,说明其治疗效果并非仅存在于治疗期间,而是有可持续性的。以往的研究结果表明,高频 rTMS 不仅能促进帕金森病患者运动功能的改善^[17],还能明显改善帕金森病的非运动症状^[18]。

综上所述,吞咽困难是帕金森病较易被忽视的症状,目前其发病机制并未完全清楚,关于各种治疗方法的有效性学术界尚有争议。本研究结果显示,rTMS 治疗帕金森病伴吞咽功能障碍是行之有效的方法,配合康复训练能够显著促进吞咽功能的恢复。由于吞咽障碍与患者的生命质量密切相关,本研究仅初步探讨了高频 rTMS 对帕金森病吞咽功能的影响,且样本量较少,随访研究时间不长,其发病机制以及有效的治疗方法尚有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Kalf JG, de Swart BJ, Bloem BR, et al. Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(4): 311-315. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.006.
- [2] Okuma Y. Fatigue and weight loss in Parkinson's disease[J]. *Brain Nerve*, 2012, 64(4): 384-393.
- [3] Poewe W. The natural history of Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2006, 253(7): VII2-6. DOI: 10.1007/s00415-006-7002-7.
- [4] Gelb GJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(1): 33-39.
- [5] 大西幸子, 孙启良. 摄食-吞咽障碍康复实用技术[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2000: 165.
- [6] 何一川, 李殿友, 孙伯民, 等. 帕金森病吞咽障碍[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(23): 6848-6851. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2014.23.153.
- [7] 姚萍, 张玲, 孙静, 等. 综合康复治疗脑卒中后吞咽功能障碍[J]. *中国康复*, 2011, 26(3): 211-212. DOI: 10.3870/zgkf.2011.03.022.
- [8] 孙伟平, 黄一宁, 王峥, 等. 标准吞咽功能评估在卒中后误吸筛查中的应用价值[J]. *中国康复理论与实践*, 2009, 15(4): 345-347. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2009.04.016.
- [9] Hamdy S, Xue S, Valdez D. Induction of cortical swallowing activity by transcranial magnetic stimulation in the anaesthetized cat study[J]. *Neurogastroenterol Mot*, 2001, 13(1): 65-72.
- [10] Volonte

human swallowing motor cortex following repetitive cortical stimulation [J]. Clin Neurophysiol, 2004, 115 (5): 1044-1051. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.12.001.

[16] 刘玲, 刘海波, 王晓玲, 等. 重复经颅磁刺激治疗卒中后吞咽功能障碍的系统文献回顾[J]. 中国脑血管病杂志, 2014, 11 (5): 250-255. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2014.05.007.

[17] 郑秀琴, 于苏文, 陈升东, 等. 高频及低频重复经颅磁刺激治疗不同类型帕金森病的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012,

34 (12): 907-910. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.012.007.

[18] 于苏文, 郑秀琴, 陈升东, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病非运动症状的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35 (21): 6201-6203. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2015.21.097.

(修回日期: 2017-10-20)

(本文编辑: 汪 玲)

· 短篇论著 ·

肌内效贴治疗脑卒中后咽期吞咽障碍的临床疗效

王少华

吞咽障碍是脑卒中的常见并发症, 有报道称脑卒中后早期吞咽障碍障碍的发生率高达 51%, 脑卒中中的患者其发生率更可达 81%^[1], 其导致的误吸、窒息、营养不良、脱水等并发症可致患者病死率增加, 并可造成患者进食恐惧、社会隔绝和抑郁等负面心理, 影响康复效果和生命质量 (quality of life, QOL)^[2]。肌内效贴近年来广泛应用于康复治疗领域, 但应用于吞咽障碍治疗领域的报道尚不多见。咽期吞咽障碍患者主要由于咽反射迟钝、喉上抬无力, 导致咽期吞咽启动延迟、会厌谷及梨状窝食物残留、多次吞咽和误吸等。Heo 等^[3]研究认为, 肌内效贴可显著增加舌骨的垂直位移及会厌翻转角度, 应用肌内效贴可促进喉上提肌群收缩, 增加咽喉部皮肤本体感觉输入, 从而有助于提高喉上抬幅度及吞咽启动速度。本研究针对脑卒中后咽期吞咽障碍的临床特点, 应用肌内效贴治疗脑卒中后咽期吞咽障碍患者, 并观察其临床疗效, 旨在为吞咽障碍治疗提供一种新的辅助方法。

一、资料与方法

(一) 研究对象和分组

纳入标准: ①符合脑卒中后咽期吞咽障碍诊断标准^[4]: 有多次脑梗死或脑干梗死病史; 存在饮水呛咳、咽下困难, 吞咽启动延迟, 喉部食物哽噎感, 用力或反复吞咽, 鼻腔返流, 吞咽后嗓音改变、喉部湿音, 吞咽前或吞咽后误吸、反复肺炎发生史等咽期吞咽障碍表现; 反复唾液吞咽试验 (repetitive saliva swallowing test, RSST)^[4] ≤ 2 次; 洼田饮食试验Ⅲ级以上; 纤维光学内镜检查示吞咽反射启动延迟, 会厌折返不全、会厌谷及梨状窝食物残留, 声门关闭不全、食管发生渗透或误吸; ②颅脑 MRI 显示有双侧半球或脑干卒中病灶; ③病程 1 周~2 个月; ④患者神志清楚, 理解指令, 生命体征平稳, 且配合训练; ⑤签署知情同意书。

排除标准: ①存在昏迷、严重认知障碍、失语及精神障碍; ②有严重心、肝、肺、肾、脑等脏器疾病; ③非神经源性吞咽障碍或合并明显口腔准备期、口腔期吞咽障碍。

选取 2016 年 1 月至 2017 年 2 月我院就诊且符合上述标准的脑卒中后咽期吞咽障碍患者 60 例, 根据患者治疗方法的不同按随机数字表法分为常规治疗组和肌内效贴组, 每组 30 例。

常规治疗组: 其中男 18 例, 女 12 例; 年龄 42~78 岁, 平均 (64.65±5.34) 岁, 病程 1~7 周; 多发脑卒中 23 例, 脑干卒中 7 例。肌内效贴组: 男 19 例, 女 11 例; 年龄 45~80 岁, 平均 (63.01±6.27) 岁, 病程 1~8 周; 多发脑卒中 25 例, 脑干卒中 5 例。2 组患者的年龄、性别、病程、脑卒中病灶部位等临床资料经统计学分析比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究获本院医学伦理委员会批准。

(二) 治疗方法

常规治疗组: ①冷刺激治疗——将缠绕有 5 cm 宽适当厚度纱布的筷子头部消毒后蘸湿, 放入冰箱中冷冻后反复摩擦前腭弓、腭帆、软腭、舌根部及咽后壁等处, 持续数秒后取出, 立即让患者完成空咽动作, 反复进行; ②用手指快速摩擦沿甲状软骨到下颌缘之间的皮肤和肌肉促进吞咽反射触发; ③舌控制法——将舌尖放在门齿之间, 然后做吞咽动作, 缩短吞咽触发时间, 改善吞咽延迟; ④患者坐直, 头水平前伸, 治疗师将手指放在患者下颌骨下缘, 在颊下施加向上的阻力, 嘱患者用力低头对抗阻力, 同时用力吞咽, 增加喉上提肌群力量; ⑤门德尔松方法^[4]促进喉上抬和前置; ⑥当患者具备一定主动吞咽能力时, 让患者反复