

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激对脑出血术后吞咽障碍伴颅骨缺损患者吞咽功能的影响

李晓丽 郭钢花 李哲 闫莹莹

郑州大学第五附属医院康复医学科, 郑州 450052

通信作者: 李哲; Email: zzwfykfkxl@163.com

【摘要】 目的 研究不同频率重复经颅磁刺激(rTMS)作用于健侧大脑半球下颌舌骨肌运动皮质功能区对脑出血后吞咽障碍伴颅骨缺损患者吞咽功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 49 例脑出血后吞咽障碍伴颅骨缺损患者分为 5 Hz 组(13 例)、3 Hz 组(12 例)、低频组(12 例)及对照组(12 例)。上述各组患者在常规吞咽功能训练前,分别对其健侧脑半球下颌舌骨肌运动皮质功能区给予 5 Hz、3 Hz、1 Hz rTMS 刺激或假磁刺激,各组患者均每天治疗 2 次,每周治疗 6 d,共治疗 2 周。于治疗前、治疗 2 周后对上述患者进行疗效评定,采用吞咽功能量表(SSA)评定患者吞咽功能改善情况,同时检测患者吞咽时下颌舌骨肌表面肌电(sEMG)振幅及吞咽时程。**结果** 治疗 2 周后 5 Hz 组、3 Hz 组及低频组患者 SSA 评分及下颌舌骨肌 sEMG 振幅均较治疗前、对照组明显降低($P<0.05$),吞咽时程均较治疗前、对照组明显缩短($P<0.05$);两高频组 SSA 评分及下颌舌骨肌 sEMG 振幅均较低频组明显降低($P<0.05$),吞咽时程均较低频组明显缩短($P<0.05$);5 Hz 组下颌舌骨肌 sEMG 振幅较 3 Hz 组明显降低,吞咽时程较 3 Hz 组明显缩短($P<0.05$),但 SSA 评分两组间差异仍无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 5 Hz、3 Hz、1 Hz rTMS 刺激健侧脑半球下颌舌骨肌运动皮质功能区均可改善脑出血后吞咽障碍伴颅骨缺损患者吞咽功能,并以 5 Hz rTMS 的治疗效果相对较好。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑出血; 吞咽障碍; 下颌舌骨肌

基金项目:河南省重点研发及推广专项(192102310313)

Funding: Key Research and Development Program of Henan Province(192102310313)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.03.011

近年来重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种安全、非侵入性的脑刺激技术逐渐引起临床关注。大量研究发现, rTMS 对卒中后吞咽障碍具有治疗作用^[1];通常认为低频(≤ 1 Hz) rTMS 能抑制大脑皮质兴奋性,高频(>1 Hz) rTMS 对大脑皮质兴奋性具有易化作用^[2],故多数研究均采用低频 rTMS 刺激健侧脑半球,高频 rTMS 刺激患侧脑半球以改善患者吞咽功能^[3-4]。目前关于 rTMS 对脑出血后吞咽障碍伴颅骨缺损患者吞咽功能的疗效及安全性鲜见报道。基于此,本研究将健侧脑半球下颌舌骨肌运动皮质功能区作为 rTMS 刺激靶点,并观察不同频率 rTMS 刺激对脑出血后吞咽障碍伴颅骨缺损患者吞咽功能的影响,为临床采用 rTMS 治疗此类患者提供参考依据。

对象与方法

一、研究对象及分组

患者纳入标准包括:①均符合中国脑出血诊治指南(2014 版)关于脑出血的诊断标准^[5],并经颅脑 CT 确诊为单侧大脑半

球出血;②首次发病且病程 <6 个月,生命体征平稳;③洼田饮水试验提示患者有吞咽功能障碍,并经吞咽造影确诊;④因脑出血行去骨瓣减压术且未行颅骨修补;⑤听理解力正常,能配合临床评估、治疗等。患者排除标准包括:①因其它原因诱发吞咽障碍;②体内有心脏起搏器或其它金属植入物;③患者口腔、咽及食管等结构异常;④有严重认知障碍;⑤患有恶性肿瘤等。所有患者或家属均对本研究知晓并签署相关文件,同时本研究经郑州大学第五附属医院伦理学委员会审批(KY2021001)。

选取 2020 年 1 月至 2020 年 9 月期间在郑州大学第五附属医院康复中心住院治疗且符合上述标准的 49 例脑出血患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为 5 Hz 组、3 Hz 组、低频组及对照组,4 组患者一般资料情况(详见表 1)经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

4 组患者均给予常规吞咽功能训练,5 Hz 组、3 Hz 组及低频组患者在常规吞咽训练前分别给予相应频率 rTMS 治疗,对照组患者则给予假磁刺激治疗,具体治疗方案如下。

表 1 入选时 4 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(d, $\bar{x}\pm s$)	卒中侧别(例)	
		男	女			左侧	右侧
5 Hz 组	13	8	5	55.7 $\pm$ 10.9	61.5 $\pm$ 29.7	9	4
3 Hz 组	12	7	5	57.6 $\pm$ 11.4	57.0 $\pm$ 28.4	9	3
低频组	12	7	5	54.6 $\pm$ 8.7	59.0 $\pm$ 24.0	8	4
对照组	12	8	4	58.0 $\pm$ 10.1	59.2 $\pm$ 30.8	8	4

1. rTMS 治疗: 选用武汉依瑞德公司产 YRD-CCY-II 型经颅磁刺激仪, 治疗时患者坐于治疗椅上并保持全身放松, 参照国际脑电图学会 10/20 系统电极配位法确定颅骨顶点, 由此向前 2~4 cm、向健侧半球方向 4~6 cm 区域内来回移动磁刺激线圈, 采用表面电极记录对侧下颌舌骨肌运动诱发电位 (motor evoked potential, MEP), 以诱发 MEP 最大波幅的位点作为下颌舌骨肌刺激热点。将磁刺激线圈对准该热点, 采用单脉冲磁刺激确定患者静息运动阈值 (rest motor threshold, RMT), 即连续 10 次刺激中至少有 5 次诱发出波幅大于 50 μ V MEP 的最小刺激强度^[6]。正式治疗时将圆形磁刺激线圈置于刺激热点部位 (磁刺激线圈与颅骨表面平行), 磁刺激频率依照组别分别设定为 5 Hz、3 Hz、1 Hz, 磁刺激强度为 120% RMT 水平, 每刺激 2 s 则间隔 8 s, 总治疗时间为 20 min, 每天治疗 2 次, 每周治疗 6 d, 共治疗 2 周。对照组患者则在相同部位辅以安慰性磁刺激 (即磁刺激线圈与患者颅骨表面垂直) 治疗, 治疗时间及疗程同上。

2. 常规吞咽功能训练: 主要包括口腔及面部肌肉训练、冰刺激治疗、门德尔松手法训练、舌根抗阻训练、神经肌肉电刺激等, 周一至周五每日治疗 2 次, 每次持续 20 min, 连续治疗 2 周。所有操作均由同一名经培训合格的专业康复治疗师完成。

三、疗效评定分析

于治疗前、治疗 2 周后对 4 组患者进行疗效评定, 具体评定项目包括以下方面。

1. 标准吞咽功能评估量表 (standardized swallowing assessment, SSA) 评定: 该量表评定内容由 3 部分组成, 分别是: ①临床检查, 主要包括意识水平、头部和躯干部控制、唇控制等 8 项, 总分 8~23 分; ②嘱患者重复吞咽 5 ml 水 3 次, 观察口角有无流水、喉运动、重复吞咽、吞咽时喘鸣和吞咽后喉功能等情况, 总分 5~11 分; ③如患者上述检查未发现异常表现, 则让患者吞咽 60 ml 水, 观察患者能否全部饮完、吞咽中或吞咽后有无咳嗽或喘鸣、吞咽后喉功能及有无误吸等, 总分 5~12 分。该量表总分范围 18~46 分, 分值越高表示患者吞咽障碍程度越严重^[7]。

2. 表面肌电 (surface electromyography, sEMG) 检测: 选用美国 Nicolet 公司产肌电诱发电位仪, 检测时患者取坐位并保持放松状态, 将涂有导电膏的电极片置于患者下颌舌骨肌肌腹处, 参考电极置于健侧手腕部位。嘱患者保持头颈位置固定, 用注射器将 5 ml 温水注入患者口中, 当检查者发出“吞咽”指令后要患者执行吞咽动作, 记录患者吞咽时 sEMG 最大振幅及吞咽时程, 重复检测 3 次取平均值。

四、统计学方法

使用 SPSS 21.0 版统计学软件包进行数据分析, 所得计量数据 (均符合正态分布) 以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 治疗前、后组内比较采用配对样本 *t* 检验, 组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较

采用最小显著差异法 (least-significant difference, LSD), 计数资料比较采用卡方检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

治疗前, 4 组患者 SSA 评分组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 经 2 周治疗后, 4 组患者 SSA 评分均较治疗前有不同程度降低, 经统计学比较发现 5 Hz 组、3 Hz 组及低频组 SSA 评分治疗前、后差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而对照组 SSA 评分治疗前、后差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 通过进一步比较发现, 5 Hz 组、3 Hz 组及低频组 SSA 评分均显著低于对照组水平 ($P < 0.05$), 5 Hz 组、3 Hz 组 SSA 评分均显著低于低频组水平 ($P < 0.05$), 但 5 Hz 组与 3 Hz 组 SSA 评分组间差异仍无统计学意义 ($P > 0.05$), 具体数据见表 2。

表 2 治疗前、后 4 组患者 SSA 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
5 Hz 组	13	33.2 $\pm$ 6.3	24.7 $\pm$ 5.2 ^{abc}
3 Hz 组	12	34.5 $\pm$ 5.4	25.0 $\pm$ 5.1 ^{abc}
低频组	12	35.3 $\pm$ 5.9	29.8 $\pm$ 5.7 ^{ab}
对照组	12	35.8 $\pm$ 5.8	34.7 $\pm$ 6.5

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组相同时间点比较, ^b $P < 0.05$; 与低频组相同时间点比较, ^c $P < 0.05$

治疗前, 4 组患者吞咽时下颌舌骨肌 sEMG 振幅及吞咽时程组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 2 周后, 4 组患者吞咽时下颌舌骨肌 sEMG 振幅均较治疗前明显降低, 吞咽时程均较治疗前明显缩短 ($P < 0.05$); 进一步比较发现, 治疗后 5 Hz 组、3 Hz 组及低频组吞咽时下颌舌骨肌 sEMG 振幅均较对照组明显降低 ($P < 0.05$), 吞咽时程均较对照组明显缩短 ($P < 0.05$); 5 Hz 组、3 Hz 组 sEMG 振幅均较低频组明显降低 ($P < 0.05$), 吞咽时程均较低频组明显缩短 ($P < 0.05$); 5 Hz 组 sEMG 振幅较 3 Hz 组明显降低 ($P < 0.05$), 吞咽时程较 3 Hz 组明显缩短 ($P < 0.05$), 具体数据见表 3。

讨 论

本研究结果显示, 治疗 2 周后 5 Hz 组、3 Hz 组及低频组患者 SSA 评分、吞咽时下颌舌骨肌 sEMG 振幅均较治疗前、对照组降低, 吞咽时程均较治疗前、对照组缩短, 并且 5 Hz 组、3 Hz 组治疗效果均显著优于低频组, 5 Hz 组治疗效果亦显著优于 3 Hz 组, 表明在常规吞咽训练基础上分别辅以高、低频 rTMS 刺激健侧半球下颌舌骨肌运动皮质区均可有效改善脑出血后吞咽障碍伴颅骨缺损患者吞咽功能, 并以 5 Hz rTMS 的治疗效果相对较好。

表 3 治疗前、后 4 组患者吞咽时下颌舌骨肌 sEMG 振幅及吞咽时程比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	振幅 (μ V)		吞咽时程 (ms)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
5 Hz 组	13	36.38 $\pm$ 6.68	23.92 $\pm$ 4.51 ^{abcd}	1483.08 $\pm$ 238.80	1104.62 $\pm$ 97.61 ^{abcd}
3 Hz 组	12	34.57 $\pm$ 5.49	28.43 $\pm$ 5.01 ^{abc}	1447.50 $\pm$ 286.30	1260.83 $\pm$ 245.56 ^{abc}
低频组	12	35.63 $\pm$ 6.27	33.23 $\pm$ 7.28 ^{ab}	1510.83 $\pm$ 173.02	1424.17 $\pm$ 154.65 ^{ab}
对照组	12	39.02 $\pm$ 4.69	37.89 $\pm$ 4.83 ^a	1569.17 $\pm$ 138.21	1477.24 $\pm$ 222.07 ^a

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与对照组相同时间点比较, ^b $P < 0.05$; 与低频组相同时间点比较, ^c $P < 0.05$; 与 3 Hz 组相同时间点比较, ^d $P < 0.05$

有学者指出,脑卒中后机体吞咽功能恢复在很大程度上与健侧皮质功能重建有关,如健侧大脑半球投射到吞咽肌群的神经过兴奋性增强对改善患者吞咽功能具有重要作用^[8]。rTMS 通过脉冲磁场产生诱发电位,能直接作用于大脑皮质并影响脑内代谢及神经电活动,调节皮质兴奋性^[1];通过增强或减弱中枢神经系统代偿作用,能加速脑皮质功能重组,从而改善机体受损功能。不同参数 rTMS 其作用效果各异,如高频(>1 Hz) rTMS 能提高脑皮质兴奋性,而低频(≤1 Hz) rTMS 能抑制大脑皮质兴奋性^[2]。国内、外已有临床研究将 rTMS 用于治疗脑卒中后吞咽障碍患者并取得不错疗效,但治疗方案尚未统一,高频刺激时常用频率为 3 Hz、5 Hz 或 10 Hz,低频刺激时常用频率为 1 Hz,刺激部位多选择健侧、患侧或双侧舌咽部皮质功能区^[1-2,9]。有学者通过 Meta 分析发现,采用 rTMS 刺激健侧半球对卒中后吞咽障碍的改善效果优于刺激患侧半球^[10]。

脑卒中吞咽障碍患者由于脑功能受损,各吞咽肌群间协调性下降,需募集更多的运动单位才能执行吞咽动作,故患者吞咽功能越差,其完成吞咽动作时相关肌肉收缩越强烈,记录到的 sEMG 振幅越大^[11]。另外脑卒中患者舌、咽部对食团的感觉灵敏度减弱,其吞咽中枢机制发生改变,肌肉间协调性下降,导致吞咽时程延长^[12]。本研究发现高频、低频 rTMS 刺激健侧半球下颌舌骨肌运动皮质功能区均可有效改善脑卒中患者吞咽功能,降低吞咽时下颌舌骨肌 sEMG 振幅,缩短吞咽时程,与欧阳瑶等^[8,13-14]报道结果基本一致。治疗后 5 Hz 组患者吞咽时 sEMG 数据优于 3 Hz 组,但 SSA 评分组间差异仍无统计学意义,推测与样本量较少、sEMG 检查较 SSA 评分更敏感、更准确有关。

脑卒中后机体两侧大脑半球间交互性抑制失去平衡,表现为患侧脑半球兴奋性降低,健侧脑半球对患侧脑半球的交互性抑制作用增强,这种半球间抑制功能失衡可能是导致卒中患者功能障碍的主要原因之一^[15]。采用低频 rTMS 刺激健侧脑区,可能是通过下调健侧脑半球兴奋性以减轻对患侧脑半球的抑制作用,有利于患侧脑皮质功能重组,从而加速吞咽功能改善^[8];而高频 rTMS 能提高脑皮质兴奋性,刺激健侧脑区能促使该侧神经突触结构发生改变,增强突触传递功能,增加投射纤维数量,从而使健侧脑半球的吞咽控制能力进一步强化^[16]。本研究结果显示高频 rTMS 疗效优于低频 rTMS,推测其机制可能包括:高频 rTMS 能增强健侧脑组织的代偿作用,从而改善患者吞咽功能;而低频 rTMS 通过下调健侧脑皮质兴奋性,主要依靠患侧脑半球残存皮质功能重组发挥作用,而患侧脑皮质残留神经元神经重组能力有限(即患者吞咽功能改善不理想),导致脑卒中后吞咽功能恢复主要通过健侧半球代偿功能实现。

综上所述,对于脑出血后吞咽障碍伴颅骨缺损患者,在常规吞咽训练基础上采用高频或低频 rTMS 刺激健侧下颌舌骨肌运动皮质功能区均可改善患者吞咽功能,且高频 rTMS 疗效优于低频 rTMS,5 Hz rTMS 疗效优于 3 Hz rTMS;需要指出的是,本研究仅观察了患者咽期下颌舌骨肌功能变化,未观察口腔期及食管期相应改变,且样本量偏小、随访时间较短,后续研究将针对上述不足进行完善,以获取更准确结论。

参 考 文 献

[1] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimula-

tion(rTMS)[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(11):2150-2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.

[2] Liew SL, Santarnecchi E, Buch ER, et al. Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery[J]. Front Hum Neurosci, 2014, 8:378. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00378.

[3] Momosaki R, Abo M, Kakuda W. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive swallowing rehabilitation for chronic stroke dysphagia: a case series study[J]. Case Rep Neurol, 2014, 6(1):60-67. DOI: 10.1159/000360936.

[4] Cheng IKY, Chan KMK, Wong CS, et al. Neuronavigated high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic post-stroke dysphagia: a randomized controlled study[J]. J Rehabil Med, 2017, 49(6):475-481. DOI: 10.2340/16501977-2235.

[5] 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. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6):435-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.002.

[6] 蔡倩, 杨玺, 孙武东, 等. 双侧高频重复性经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(12):935-940. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.12.013.

[7] 谭嘉升, 刘中良, 陈映武. 吞咽训练结合咽电刺激治疗帕金森重度吞咽障碍患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(12):928-931. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.12.012.

[8] 欧阳瑶, 朱其秀, 阎文静, 等. 高频重复经颅磁刺激对单侧大脑半球卒中后患者吞咽障碍的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(4):261-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.04.005.

[9] 郭桂珍, 韩荣胜, 王有清, 等. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的 Meta 分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2018, 39(5):855-860. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2018.0262.

[10] Liao X, Xing G, Guo Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for dysphagia after stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin Rehabil, 2017, 31(3):289-298. DOI: 10.1177/0269215516644771.

[11] 张杰. 表面肌电图在吞咽功能检查及康复中的应用[J]. 国际耳鼻喉头颈外科杂志, 2013, 37(5):271-274. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4106.2013.05.006.

[12] 郭钢花, 李晓丽, 李哲, 等. 单侧脑干卒中后吞咽障碍患者双侧颈下肌群表面肌电分析[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(7):497-500. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.07.004.

[13] Lim KB, Lee HJ, Yoo J, et al. Effect of low-frequency rTMS and NMES on subacute unilateral hemispheric stroke with dysphagia[J]. Ann Rehabil Med, 2014, 38(5):592-602. DOI: 10.5535/arm.2014.38.5.592.

[14] Park JW, Oh JC, Lee JW, et al. The effect of 5 Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2013, 25(4):324-350. DOI: 10.1111/nmo.12063.

[15] Du J, Yang F, Liu L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke dysphagia: A randomized, double-blind clinical trial[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(3):1907-1913. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.045.

[16] Gow D, Rothwell J, Hobson A, et al. Induction of long-term plasticity in human swallowing motor cortex following repetitive cortical stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2003, 115(5):1044-1051. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.12.001.

(修回日期:2020-12-30)

(本文编辑:易 浩)