

· 临床研究 ·

不同侧别的重复经颅磁刺激对脑卒中吞咽障碍患者吞咽功能及其脑干听觉诱发电位的影响

王中莉¹ 曾明¹ 金敏敏¹ 徐丹妮¹ 姚云海¹ 傅建明¹ 刘芳² 沈芳¹ 马联杰¹ 陈栩铤¹
孙晓琳¹ 顾旭东¹

¹浙江嘉兴市第二医院康复医学中心, 嘉兴 314000; ²浙江嘉兴市第二医院康复医学中心神经电生理实验室, 嘉兴 314000

通信作者: 顾旭东, Email: jxgxd@hotmail.com

【摘要】 目的 观察不同侧别重复经颅磁刺激(rTMS)对脑卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能及其脑干听觉诱发电位(BAEP)的影响。**方法** 选取脑卒中吞咽障碍患者83例,采用动态随机法将其分为患侧刺激组22例、健侧刺激组21例、双侧刺激组20例和对照组20例。4组患者均行常规吞咽功能训练,患侧刺激组、健侧刺激组和双侧刺激组在此基础上给予频率3.0 Hz的rTMS治疗,患侧刺激组进行病灶侧刺激,健侧刺激组进行非病灶侧刺激,双侧刺激组进行左、右交替的rTMS刺激。对照组则在常规吞咽功能训练的基础上给予假rTMS治疗。4组患者的刺激治疗时间均为每日治疗1次,每次治疗20 min,每周治疗6 d,连续治疗5周。分别于治疗前和治疗5周后(治疗后),在吞咽造影检查(VFSS)的基础上,依据VFSS视频和临床评估对4组患者进行吞咽障碍结局和严重程度量表(DOSS)评估,同时采用吞咽障碍造影评分量表(VDS)对4组患者口腔期和咽期的吞咽功能进行评定,并采用BAEP检测其脑干传导通路情况。**结果** 治疗后,4组患者的DOSS评级均优于组内治疗前($P<0.05$),且健侧刺激组和双侧刺激组治疗后的DOSS评级均显著优于对照组和患侧刺激组治疗后,组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,4组患者的VDS各子项评分和总分均明显低于组内治疗前($P<0.05$),双侧刺激组治疗后的各子项评分和总分均显著低于对照组治疗后($P<0.05$),患侧刺激组在咽期吞咽启动、喉上抬和咽期通过时间的评分均显著低于对照组治疗后($P<0.05$),健侧刺激组治疗后的吞咽失用、食团后漏、口腔运送时间、咽期吞咽启动、会厌谷残留、喉上抬、咽喉壁残留、咽期通过时间评分和VDS评分总分均明显低于对照组治疗后($P<0.05$)。治疗后,4组患者的I波、Ⅲ波、V波的潜伏期和I波~Ⅲ波、Ⅲ波~V波、I波~V波的峰间的潜伏期均低于组内治疗前($P<0.05$)。对照组治疗后的I波、Ⅲ波、V波的潜伏期和I波~Ⅲ波、Ⅲ波~V波、I波~V波的波峰间的潜伏期与双侧刺激组和健康组治疗后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。双侧刺激组治疗后的I波、Ⅲ波、V波潜伏期和I波~Ⅲ波、Ⅲ波~V波、I波~V波的波峰间的潜伏期均明显短于患侧刺激组($P<0.05$)。双侧刺激组治疗后V波的潜伏期为(6.53 ± 0.73)ms,与健侧刺激组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 双侧3.0 Hz的rTMS刺激联合常规吞咽训练不仅可以显著改善脑卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能,还可缩短其BAEP的潜伏期。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑卒中; 吞咽障碍; 脑干听觉诱发电位

基金项目:浙江省公益研究计划社会发展项目(LGF21H170003);浙江省医药卫生科技临床研究应用项目(2022KY383);浙江省医药卫生科技临床研究应用项目(2022KY378)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.07.008

Effects of transcranial magnetic stimulation on the swallowing and brain-stem auditory evoked potentials of dysphagic stroke survivors

Wang Zhongli¹, Zeng Ming¹, Jin Minmin¹, Xu Danni¹, Yao Yunhai¹, Fu Jianming¹, Liu Fang², Shen Fang¹, Ma Lianjie¹, Chen Xuting¹, Sun Xiaolin¹, Gu Xudong¹

¹Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Jia Xing Second Hospital, Jia Xing 314000, China;

²Laboratory of Neuroelectrophysiology, Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Jia Xing Second Hospital, Jia Xing 314000, China

Corresponding author: Gu Xudong, Email: jxgxd@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe any effects of contralateral repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the swallowing motor cortex on the swallowing and brainstem auditory evoked potentials (BAEPs) of

stroke survivors with dysphagia. **Methods** A total of 83 stroke survivors with dysphagia were randomly divided into an ipsilesional stimulation group ($n=22$), a contralesional stimulation group ($n=21$), a bilateral stimulation group ($n=20$), and a control group ($n=20$). In addition to their conventional dysphagia training, those in the three stimulation groups received 3Hz rTMS while the control group was given fake stimulation. The treatment was administered daily for 20 minutes, 6 days a week, for 5 consecutive weeks. Before and after the treatment, swallowing function was assessed videofluoroscopically and using the Dysphagia Outcome and Severity Scale (DOSS). The oral and pharyngeal stages of swallowing were evaluated using the videofluoroscopic dysphagia scale (VDS). Brain stem conduction was assessed using BAEPs. **Results** After treatment the average DOSS scores of all 4 groups were significantly better than before the treatment. The average DOSS scores of the contralesional and bilateral stimulation groups were then significantly better than those of the other two groups. The sub-item and total VDS scores of all 4 groups had decreased significantly, but the average score of the bilateral stimulation group was significantly lower than the control group's average. Ipsilesional stimulation significantly improved the VDS sub-item scores for the triggering of pharyngeal swallowing, laryngeal elevation, and pharyngeal transit time compared with the control group. In the contralesional stimulation group the average total score and the VDS sub-item scores for apraxia, premature bolus loss, oral transit times, the triggering of pharyngeal swallowing, vallecular residue, laryngeal elevation, coating on the pharyngeal wall, and pharyngeal transit time were significantly lower than those of the control group, on average. After the treatment the latencies of BAEP waves I, III and V and the I-III, III-V and I-V inter-peak intervals had decreased significantly in all four groups, but the average latencies and intervals of the bilateral and contralesional groups were significantly shorter than those of the control group. The latencies and intervals of the bilateral stimulation group were then significantly shorter than those in the ipsilesional stimulation group on average. The average latency of wave V in the bilateral stimulation group ($6.53\pm0.73\text{ms}$) was significantly shorter than that in the contralesional stimulation group after the treatment. **Conclusion** Bilateral rTMS over the swallowing motor cortex combined with conventional dysphagia training can significantly improve the swallowing of dysphagic stroke survivors.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Stroke; Dysphagia; Brain-stem; Auditory evoked potential

Funding: Zhejiang Basic Public Welfare Research Project (LGF21H17003); Zhejiang Province Medical and Health Science and Technology Project (2022KY383); Zhejiang Province Medical and Health Science and Technology Project (2022KY378)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.07.008

我国脑卒中的发病率为世界首位,且因脑卒中而死亡的人数约占全球的三分之一^[1-2]。研究发现,脑卒中后合并有吞咽功能障碍的患者的死亡率是吞咽功能正常的脑卒中患者的 3 倍,这表明吞咽功能障碍和死亡率密切相关^[3-4]。因此,脑卒中后吞咽障碍的康复治疗可能是降低脑卒中死亡率的有效策略之一。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是可以透过头皮及颅骨影响皮质兴奋性的非侵入性神经调节技术,可以直接调控吞咽运动皮质的兴奋性^[5-6]。国内、外的研究报道, rTMS可显著提高脑卒中吞咽障碍患者的吞咽功能^[7-10],但其刺激侧别、刺激频率、刺激强度和刺激时间等参数的设定尚未统一。本研究以 rTMS 的刺激侧别作为切入点,采用 3.0 Hz 的 rTMS 作用于脑卒中后吞咽障碍患者的病灶侧(患侧)、非病灶侧(健侧)和双侧大脑皮质吞咽功能代表区,观察 rTMS 对脑卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能及其脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP)的影

响,从行为学和电生理学角度探讨基于不同侧别的 rTMS 刺激对脑卒中患者吞咽功能的作用,以找寻最佳的 rTMS 刺激策略。

对象与方法

一、研究对象

入选标准:①符合全国第 4 次脑血管疾病会议制订的诊断标准^[11],并经 CT 或 MRI 检查证实,单侧脑卒中;②首次发病,年龄 25~75 岁;病程 ≤ 3 个月;④进食评估调查工具-10(eating assessment tool-10, EAT-10)评分^[12] ≥ 3 分,且有饮水呛咳、吞咽困难等临床表现,经吞咽造影检查证实有吞咽功能障碍;⑤生命体征稳定,意识清楚,能够执行治疗指令,能配合完成治疗及评定;⑥签署知情同意书。

排除标准:①严重心肺功能不全,肝肾功不全,不稳定心律失常、恶性肿瘤,恶性进行性高血压等影响治疗进程;②有严重失语、精神症状等影响治疗;③既往有其他颅内疾病如脑外伤、脑炎等;④存在器质性吞咽功能障碍;⑤存在 rTMS 禁忌证。

本研究获嘉兴市第二医院临床研究伦理委员会批准(JXEY-2021SZ044)。选取 2021 年 4 月至 2022 年 4 月嘉兴市第二医院康复中心收治且符合上述标准的脑卒中后吞咽障碍患者 90 例。采用动态随机法对 90 例患者进行分组,依据可能影响患者预后的因素包括年龄(≥ 65 岁或 <65 岁)、病程(≥ 2 周或 <2 周)、脑卒中位置(幕上或幕下)、病灶侧别(左侧或右侧)、吞咽障碍结局和严重程度量表(Dysphagia Outcome and Severity Scale, DOSS)评级(≥ 3 级或 <3 级)进行分层,分层后按照差异最小化的原则,将该研究对象按照分配概率进行随机分组,最终获得完整资料的 83 例纳入研究(7 例患者因无法完成吞咽治疗的全过程而剔除),其中患侧刺激组 22 例,健侧刺激组 21 例,双侧刺激组 20 例和对照组 20 例。4 组患者的性别、年龄、病程、脑卒中位置、病灶侧别和 DOSS 评级等一般资料经统计学分析,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

二、治疗方法

4 组患者均行常规吞咽功能训练,在常规吞咽功能训练基础上,患侧刺激组、健侧刺激组和双侧刺激组根据分组情况给予对应的 rTMS 治疗,对照组则给予假 rTMS 治疗。

1. 常规吞咽功能训练:包括间接训练(口、颜面、舌部肌群的主动或被动的功能训练、各种感觉刺激、口部运动体操及特殊辅助方法等)和直接摄食训练(进食环境、吞咽体位、不同质地和不同口味的食物、最适合吞咽的一口量、咽部残留物的去除等),每次治疗 30 min,每日 1 次,每周治疗 6 次,6 d 为 1 个疗程,连续治疗 5 周。

2. rTMS 治疗:刺激部位为目前公认的控制吞咽皮质区之一^[13]:中央前沟的运动前区。应用 Magstim2 型磁刺激器(英国 Magstim 有限公司),最大磁场强度 2.5 T,采用 B70 Butterfly 的 8 字形线圈,单侧内径 10 mm,外径 50 mm。患者取坐位,治疗前,用单脉冲磁刺激测定受试者静息态运动阈值(rest motor threshold, RMT),以右手第一背侧骨间肌肉静息态运动阈值为参考^[14]。首先将表面电极片贴于第一背侧骨间肌处,根据脑电图 10-20 电极分布系统,将线圈放置在

右手第一背侧骨间肌在左侧半球初级运动皮质在体表的投影位置(C3)轻微移动并保持线圈与头皮相切,寻找可以引出最大运动诱发电位的位置并标记,逐渐减少刺激强度,在肌电图上连续记录 10 个波幅内有 5 次 $\geq 50 \mu V$ 的运动诱发电位(motor evoke potential, MEP)的最小刺激强度为此患者的静息态运动阈值,如果左侧半球病灶范围大无法引出右手第一背侧骨间肌肉运动阈值,则采用右侧半球刺激记录左手第一背侧骨间肌肉的静息态运动阈值。治疗者结合受试者磁共振成像沿测定静息态运动阈值的位置向腹侧面移动 10 mm 内范围调整刺激位置即为该患者刺激靶点中央前沟的运动前区(图 1),左右对称,刺激时观察到吞咽动作产生视为刺激位置准确。手握 8 字形线圈,正对患者头颅中央前沟的运动前区,调整治疗参数,采用频率 3.0 Hz,刺激强度 80% RMT,刺激时间 2 s,间歇 10 s。①患侧刺激组,刺激患侧即病灶侧中央前沟的运动前区,每次治疗 20 min,共 600 个脉冲,每日 1 次,每周治疗 6 次,6 d 为 1 个疗程,连续治疗 5 周。②健侧刺激组,刺激健侧即非病灶侧中央前沟的运动前区,每次治疗 20 min,共 600 个脉冲,每日 1 次,每周治疗 6 次,6 d 为 1 个疗程,连续治疗 5 周。③双侧刺激组,刺激双侧中央前沟的运动前区,左右交替,每次每侧治疗 10 min,共治疗 20 min,600 个脉冲,每日 1 次,每周治疗 6 次,6 d 为 1 个疗程,连续治疗 5 周。④对照组,假 rTMS 治疗,操作方法和疗程均与双侧刺激组相同,但仅将探头垂直于患者患侧头部中央前沟的运动前区,不接通电源。

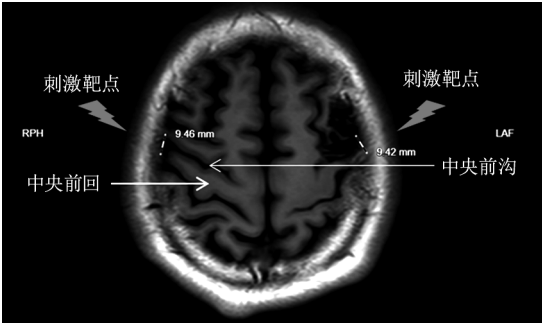


图 1 头颅核磁共振 T1 加权像刺激靶点

表 1 4 组患者一般资料

组别	例数	性别(例)		年龄(例)		病程(例)		脑卒中位置(例)		病灶侧别(例)		DOSS 评级(例)			
		男	女	<65 岁	≥ 65 岁	<14 d	≥ 14 d	幕上	幕下	左侧	右侧	1 级	2 级	3 级	4 级
患侧刺激组	22	18	4	7	15	8	14	18	4	10	12	16	3	1	2
健侧刺激组	21	16	5	8	13	9	12	17	4	11	10	15	3	1	2
双侧刺激组	20	15	5	7	13	7	13	17	3	10	10	15	2	1	2
对照组	20	16	4	7	13	5	15	18	2	10	10	15	2	1	2

三、评定方法

于治疗前和治疗 5 周后(治疗后),在吞咽造影检查(video fluoroscopic swallowing study, VFSS)的基础上^[15],依据 VFSS 视频和临床评估分别对 4 组患者进行 DOSS 评估,同时采用吞咽障碍造影评分量表(video fluoroscopic dysphagia scale, VDS)对 4 组患者口腔期和咽期的吞咽功能进行评定,并采用 BAEP 检测其脑干传导通路情况。所有评估和检测均由同一受过专业培训的医务人员于双盲状态下完成。

1. VFSS 检查^[15]:于检查前在床边给予受试者容积-粘度测定,以确定吞咽造影检查的实施流程包括检查起始的食物性状和一口量,食物性状为稀流质、浓流质、糊状和固体食物,稀流质直接使用碘海醇,其他性状食物用增稠剂和 60% w/v 硫酸钡调配,固体食物选用无糖饼干加造影剂调配的糊状食物,检查过程采用个体化原则尽量减少患者放射线的接触时间同时保证吞咽安全减少或避免造影剂入肺,根据患者的自身状态采用半卧位或坐位检查。

2. DOSS 评估^[16]:该评定结合独立程度、营养水平及饮食方式三个维度将吞咽障碍划分 7 个等级。①非经口营养——1 级,为极重度吞咽功能障碍,患者不能安全吞咽任何东西,所有的营养品和水不能经口摄入;2 级,为重度吞咽功能障碍,患者不能安全地经口进食营养品和水,但可在治疗时进食一定质地的食物。②需要监督、调整饮食质地或姿势/独立全经口营养——3 级,为中度吞咽功能障碍,通过帮助及全程监督可以进食两种或两种以上的饮食一致性的食物,使用适当的吞咽代偿方法治疗和最大限度的饮食改变是安全的;4 级,为轻-中度吞咽功能障碍,间歇性的提醒或帮助可以完成一种或两种质地的食物;5 级,为轻度吞咽障碍,通过远距离的提醒即可摄入不同质地的食物,通过吞咽代偿方式改变吞咽是安全的。③全经口营养——6 级,为吞咽功能基本正常,患者独立摄入正常饮食都是安全的,可能有轻度吞咽延迟,需要特定的食物以及进食时间的延长;7 级,为吞咽功能正常,患者可以独立进食,不需要代偿或进食时间的延长。

3. VDS 评分^[17]:根据 VFSS 的视频图像采用 VDS 量表进行评定,VDS 总共有 14 个条目,包括唇闭合(0~4 分);食团成形(0~6 分);咀嚼(0~8 分);吞咽失用(0~4.5 分);舌与硬腭接触(0~10 分);食团后漏(0~4.5 分);口腔运送时间(0~3 分);咽期吞咽启动(0~4.5 分);会厌谷残留(0~6 分);喉上抬(0~9 分);梨状隐窝残留(0~13.5 分);咽喉壁残留(0~9 分);咽期通过时间(0~6 分);误吸(0~12 分)。VDS 量表得分范围为 0~100 分,得分越高则

吞咽障碍程度越严重。

4. BAEP 检测:隔声屏蔽室内,受试者取仰卧位,保持安静,采用日本光电生产的 MEB-9404C 型肌电图诱发电位仪进行 BAEP 检测。记录电极置于头顶(Cz),接地电极置于前额正中(Fz),参考电极置于双侧乳突(A1/A2)。皮肤电阻阻抗低于 5 k Ω ,刺激声为短声刺激,频率 11.4 次/s,刺激强度为 80 dB,脉冲宽 150 ms,扫描时间为 10 ms,叠加 1000 次,对侧耳以白噪声遮蔽,两侧分别进行检测,每次检查至少重复 2 次,使其曲线重叠满意,以保证检查的可靠性。常规测量 BAEP 图形的 I 波、Ⅲ波、V 波潜伏期和 I 波~Ⅲ波、Ⅲ波~V 波、I 波~V 波的波峰间潜伏期的数值。BAEP 异常判定标准:① I 波、Ⅲ波、V 波潜伏期和 I 波~Ⅲ波、Ⅲ波~V 波、I 波~V 波的波峰间潜伏期延长者(嘉兴市第二医院康复医学中心神经电生理实验室标准为, I 波 1.20~2.00 ms, Ⅲ波 3.30~4.50 ms, V 波 4.60~7.00 ms, I 波~Ⅲ波 1.80~2.60 ms, Ⅲ波~V 波 1.10~2.70 ms, I 波~V 波 3.30~4.90 ms);② Ⅲ波~V 波/I 波~Ⅲ波>1 者;③ 两侧各波潜伏期、波峰间潜伏期差值>0.4 ms 者;④ 同侧 V 波/I 波<0.5 者;⑤ I 波、Ⅲ波、V 波消失或波型分化差,重复性差者。

四、统计学分析

使用 SPSS 26.0 版统计软件对本研究所得数据进行统计学分析,正态分布检验采用 Kolmogorov-Smirnov 法,计量资料符合正态分布资料的数据描述以($\bar{x} \pm s$)表示;不同组间的比较采用独立样本 *T* 检验,治疗前、后采用配对样本 *T* 检验,非正态分布资料的数据描述以中位数(上、下四分位数)[*M*(*P*₂₅, *P*₇₅)]表示,不同组间比较采用非参数检验 Mann-Whitney *U* 检验,治疗前、后采用配对样本 Wilcoxon 符号秩检验。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

一、4 组患者治疗前、后的 DOSS 评级比较

治疗前,4 组患者的 DOSS 评级比较,组间差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,4 组患者的 DOSS 评级均优于组内治疗前(*P*<0.05),且健侧刺激组和双侧刺激组治疗后的 DOSS 评级均显著优于对照组和患侧刺激组治疗后,组间差异均有统计学意义(*P*<0.05),患侧刺激组治疗后的 DOSS 评级与对照组治疗后比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),详见表 2。

二、4 组患者治疗前、后的 VDS 评分比较

治疗前,4 组患者的 VDS 各子项评分和总分组间比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,4

组患者的 VDS 各子项评分和总分均明显低于组内治疗前($P<0.05$)。双侧刺激组治疗后各子项评分和总分均显著低于对照组治疗后($P<0.05$)。患侧刺激组在咽期吞咽启动、喉上抬和咽期通过时间的评分均显著低于对照组治疗后($P<0.05$),但与双侧刺激组治疗后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),其余子项的评分和总分均明显高于双侧刺激组治疗后($P<0.05$)。健侧刺激组治疗后的吞咽失用、食团后漏、口腔运送时间、咽期吞咽启动、会厌谷残留、喉上抬、咽喉壁残留、咽期通过时间评分和 VDS 评分总分均明显低于对照组治疗后($P<0.05$),但与双侧刺激组

治疗后的 VSD 各子项评分和总分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 3。

表 2 4 组患者治疗前、后的 DOSS 评级比较
[级, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后
患侧刺激组	22	1.00(1.00, 2.00)	3.00(2.00, 5.00) ^a
健侧刺激组	21	1.00(1.00, 2.00)	5.00(3.00, 6.00) ^{abc}
双侧刺激组	20	1.00(1.00, 1.50)	5.00(4.00, 6.50) ^{abc}
对照组	20	1.00(1.00, 1.50)	2.50(1.00, 5.00) ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$;与患侧刺激组治疗后比较,^c $P<0.05$

表 3 4 组患者治疗前、后 VSD 各子项目评分和总分比较[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	唇闭合	食团形成	咀嚼	吞咽失用	舌与硬腭接触
患侧刺激组						
治疗前	22	4.00(4.00, 4.00)	6.00(6.00, 6.00)	8.00(8.00, 8.00)	4.50(3.00, 4.50)	10.00(10.00, 10.00)
治疗后	22	2.00(2.00, 4.00) ^{ac}	6.00(3.00, 6.00) ^{ac}	8.00(4.00, 8.00) ^{ac}	4.50(1.50, 4.50) ^{ac}	10.00(5.00, 10.00) ^{ac}
健侧刺激组						
治疗前	21	4.00(4.00, 4.00)	6.00(6.00, 6.00)	8.00(8.00, 8.00)	4.50(3.00, 4.50)	10.00(10.00, 10.00)
治疗后	21	2.00(0.00, 4.00) ^a	3.00(0.00, 3.00) ^a	4.00(0.00, 4.00) ^a	1.50(0.00, 3.00) ^{ab}	5.00(0.00, 5.00) ^a
双侧刺激组						
治疗前	20	4.00(4.00, 4.00)	6.00(6.00, 6.00)	8.00(8.00, 8.00)	4.5(3.75, 4.50)	10.00(10.00, 10.00)
治疗后	20	2.00(0.00, 4.00) ^{ab}	3.00(0.00, 3.00) ^{ab}	4.00(0.00, 4.00) ^{ab}	1.50(0.00, 3.00) ^{ab}	5.00(0.00, 5.00) ^{ab}
对照组						
治疗前	20	4.00(4.00, 4.00)	6.00(6.00, 6.00)	8.00(8.00, 8.00)	4.5(3.75, 4.50)	10.00(10.00, 10.00)
治疗后	20	3.00(1.00, 4.00) ^a	6.00(1.50, 6.00) ^a	8.00(2.00, 8.00) ^a	4.5(1.50, 4.50) ^a	10.00(2.50, 10.00) ^a
组别	例数	食团后漏	口腔运送时间	咽期吞咽启动	会厌谷残留	喉上抬
患侧刺激组						
治疗前	22	4.50(4.50, 4.50)	3.00(3.00, 3.00)	4.50(4.50, 4.50)	6.00(6.00, 6.00)	9.00(9.00, 9.00)
治疗后	22	4.50(1.50, 4.50) ^{ac}	3.00(0.00, 3.00) ^{ac}	0.00(0.00, 0.00) ^{ab}	4.00(2.00, 6.00) ^{ac}	0.00(0.00, 0.00) ^{ab}
健侧刺激组						
治疗前	21	4.50(4.50, 4.50)	3.00(3.00, 3.00)	4.50(4.50, 4.50)	6.00(6.00, 6.00)	9.00(9.00, 9.00)
治疗后	21	1.50(0.00, 3.00) ^{ab}	0.00(0.00, 0.00) ^{ab}	0.00(0.00, 0.00) ^{ab}	2.00(0.00, 2.00) ^{ab}	0.00(0.00, 0.00) ^{ab}
双侧刺激组						
治疗前	20	4.50(4.50, 4.50)	3.00(3.00, 3.00)	4.50(4.50, 4.50)	6.00(6.00, 6.00)	9.00(9.00, 9.00)
治疗后	20	1.50(0.00, 3.00) ^{ab}	0.00(0.00, 0.00) ^{ab}	0.00(0.00, 0.00) ^{ab}	1.00(0.00, 2.00) ^{ab}	0.00(0.00, 0.00) ^{ab}
对照组						
治疗前	20	4.50(4.50, 4.50)	3.00(3.00, 3.00)	4.50(4.50, 4.50)	6.00(6.00, 6.00)	9.00(9.00, 9.00)
治疗后	20	4.50(1.50, 4.50) ^a	3.00(0.00, 3.00) ^a	4.50(0.00, 4.50) ^a	4.00(2.00, 6.00) ^a	9.00(0.00, 9.00) ^a
组别	例数	梨状隐窝残留	咽喉壁残留	咽期通过时间	误吸	总分
患侧刺激组						
治疗前	22	13.50(13.50, 13.50)	9.00(9.00, 9.00)	6.00(6.00, 6.00)	12.00(12.00, 12.00)	100.00(98.50, 100.00)
治疗后	22	9.00(4.50, 9.00) ^{ac}	9.00(0.00, 9.00) ^{ac}	0.00(0.00, 6.00) ^{ab}	6.00(0.00, 6.00) ^a	66.00(29.50, 75.00) ^{ac}
健侧刺激组						
治疗前	21	13.50(13.50, 13.50)	9.00(9.00, 9.00)	6.00(6.00, 6.00)	12.00(12.00, 12.00)	100.00(98.50, 100.00)
治疗后	21	4.50(0.00, 4.50) ^a	0.00(0.00, 0.00) ^{ab}	0.00(0.00, 6.00) ^{ab}	6.00(0.00, 6.00) ^a	29.50(2.00, 36.50) ^{ab}
双侧刺激组						
治疗前	20	13.50(13.50, 13.50)	9.00(9.00, 9.00)	6.00(6.00, 6.00)	12.00(12.00, 12.00)	100.00(99.25, 100.00)
治疗后	20	4.50(0.00, 4.50) ^{ab}	0.00(0.00, 0.00) ^{ab}	0.00(0.00, 6.00) ^{ab}	6.00(0.00, 6.00) ^{ab}	29.50(1.00, 36.50) ^{ab}
对照组						
治疗前	20	13.50(13.50, 13.50)	9.00(9.00, 9.00)	6.00(6.00, 6.00)	12.00(12.00, 12.00)	100.00(99.25, 10.00)
治疗后	20	9.00(2.25, 13.50) ^a	9.00(0.00, 9.00) ^a	6.00(3.00, 6.00) ^a	9.00(3.00, 12.00) ^a	89.50(19.25, 100.00) ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$;与双侧刺激组治疗后比较,^c $P<0.05$

三、4 组患者治疗前、后的 BAEP 结果比较

治疗前,4 组患者的 I 波、Ⅲ波、V 波的潜伏期和 I 波~Ⅲ波、Ⅲ波~V 波、I 波~V 波的峰间的潜伏期组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,4 组患者的 I 波、Ⅲ波、V 波的潜伏期和 I 波~Ⅲ波、Ⅲ波~V 波、I 波~V 波的峰间的潜伏期均低于组内治疗前($P<0.05$)。对照组治疗后的 I 波、Ⅲ波、V 波的潜伏期和 I 波~Ⅲ波、Ⅲ波~V 波、I 波~V 波的波峰间的潜伏期与双侧刺激组和健康组治疗后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),但与患侧刺激组治疗后比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。双侧刺激组治疗后的 I 波、Ⅲ波、V 波潜伏期和 I 波~Ⅲ波、Ⅲ波~V 波、I 波~V 波的波峰间的潜伏期均明显短于患侧刺激组($P<0.05$),但与健侧刺激组治疗后比较,仅 V 波的潜伏期组间差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 4。

讨 论

本研究结果显示,治疗后,4 组患者在 DOSS 评级、VSD 评分和 BAEP 各项指标较组内治疗前均明显改善,其中双侧刺激治疗组上述指标均明显优于对照组,双侧刺激组治疗后的 DOSS 评级和 VSD 各个子项中的食团形成、咀嚼、吞咽失用、舌与硬腭接触、食团后漏、口腔运送时间、会厌谷残留、咽喉壁残留的评分和总分均显著优于患侧刺激组,在 BAEP 上各波和波峰的潜伏期均较患侧刺激组治疗后缩短,且其 BAEP 的 V 波潜伏期亦较健侧刺激组显著缩短。该结果表明,同样采用 3 Hz 的 rTMS 治疗,双侧刺激的疗效显著优于单侧刺激治疗,但较健侧刺激的优势仍不明显。

rTMS 作为一种无创性的神经调节技术,可以直接刺激大脑皮质调节吞咽中枢的兴奋性。大量的研

究报道,不同强度的 rTMS 刺激均可改善脑卒中后吞咽功能障碍^[7-10,18-20],采用低频 rTMS(1 Hz)刺激(抑制)非病灶侧(即健侧)大脑吞咽皮质代表区,可促进吞咽功能恢复^[18-22],而高频 rTMS(3 Hz、5 Hz 和 10 Hz)刺激(兴奋)病灶侧(即患侧)大脑吞咽皮质代表区可提高吞咽功能^[21-23],以上治疗方案的制定是基于大脑半球竞争关系模型,脑卒中后这种半球间平衡被打破,通过 rTMS 可促进患侧或抑制健侧大脑半球的兴奋性,使大脑半球间再平衡,从而达到恢复脑卒中后吞咽功能的目的。Park 等^[24]学者的研究报道,高频 rTMS(5 Hz)刺激脑卒中吞咽障碍患者健侧的大脑皮质也可达到恢复吞咽功能的效果,国内学者亦获得一致的结论^[9],这种高频 rTMS 刺激健侧兴奋健侧半球不能用半球间的相互作用来解释,因为神经电生理学研究表明^[25],脑卒中后吞咽功能障碍患者健侧半球的咽部皮质表征减少,而吞咽功能恢复后健侧半球的皮质表征增加,可见吞咽功能的恢复依赖于健侧半球吞咽运动皮质功能重组,可能是其有效性的机制。Khedr 等^[14]的研究发现,3 Hz 的 rTMS 刺激双侧食管皮质代表区,可显著改善缺血性脑卒中患者的吞咽功能评级和 Barthel 指数。还有研究发现,采用 3 Hz 的 rTMS 刺激单侧脑卒中后吞咽障碍患者 4 例的双侧咽部皮质代表区,持续治疗 6 d 后,其渗透误吸量表、改良的曼恩吞咽能力量表和喉抬高延迟时间等较治疗前均明显改善^[26]。以上研究为 3 Hz 的 rTMS 在幕上及幕下脑卒中吞咽障碍患者的双侧大脑皮质刺激治疗方案提供了依据,但这两项研究没有比较双侧和单侧 rTMS 的康复效果,rTMS 刺激侧别的选择仍需积极探究。本研究将 3 Hz 的 rTMS 对脑卒中吞咽障碍患者的不同刺激侧别(刺激患侧、刺激健侧和刺激双侧)的疗效进行了对比分析,旨在获得最佳的治疗方案。

表 4 4 组患者治疗前、后 BAEP 结果比较 (ms, $\bar{x}\pm s$)							
组别	例数	I 波潜伏期	Ⅲ波潜伏期	V 波潜伏期	波峰间潜伏期		
					I 波 ~ Ⅲ波	Ⅲ波 ~ V波	I 波 ~ V 波
患侧刺激组							
治疗前	22	3.03±0.16	5.45±0.27	8.04±0.69	3.64±0.31	3.81±0.27	6.11±0.30
治疗后	22	2.64±0.32 ^{ac}	4.85±0.49 ^{ac}	7.35±0.66 ^{ac}	3.02±0.40 ^{ac}	3.23±0.41 ^{ac}	5.60±0.41 ^{ac}
健侧刺激组							
治疗前	21	3.01±0.12	5.52±0.31	8.10±0.30	3.62±0.34	3.72±0.27	6.43±0.33
治疗后	21	2.17±0.13 ^{ab}	4.58±0.40 ^{ab}	6.96±0.48 ^{abc}	2.74±0.39 ^{ab}	2.79±0.37 ^{ab}	5.24±0.55 ^{ab}
双侧刺激组							
治疗前	20	3.04±0.14	5.51±0.23	8.12±0.14	3.58±0.26	3.72±0.30	6.25±0.29
治疗后	20	2.24±0.38 ^{ab}	4.48±0.50 ^{ab}	6.53±0.73 ^{ab}	2.63±0.52 ^{ab}	2.65±0.49 ^{ab}	5.00±0.52 ^{ab}
对照组							
治疗前	20	2.97±0.24	5.43±0.37	8.25±0.50	3.52±0.19	3.67±0.49	6.27±0.33
治疗后	20	2.51±0.32 ^a	4.90±0.51 ^a	7.43±0.59 ^a	3.01±0.39 ^a	3.16±0.55 ^a	5.24±0.55 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P<0.05$,与双侧刺激组治疗后比较,^c $P<0.05$

脑卒中后吞咽功能的恢复有赖于健侧半球吞咽运动皮质的功能重组,同时患侧所保留的战略性神经通路和中继器的数量亦有重要作用,它们可以重新分配既往已有的功能或产生新的功能^[6,27]。本研究中,患侧刺激组在治疗后的 VSD 评分中,其咽期启动、喉上抬和咽期通过时间评分优于对照组,可能的原因是,控制咽期启动、喉上抬和咽期通过时间的吞咽皮质中战略性神经通路和中继器的数量保留,经 rTMS 的刺激,使其激活了重新分配既往已有的功能,从而促进了这三项功能的恢复。健侧刺激组治疗后,VSD 评分中的吞咽失用、食团后漏、口腔运送时间、咽期吞咽启动、会厌谷残留、喉上抬、咽喉壁残留、咽期通过时间均优于对照组,其功能恢复的机制可能是,rTMS 刺激健侧后,其相关的吞咽运动皮质功能重组所致。双侧刺激组治疗后,其 DOSS 评级和 VSD 各项评分均优于对照组,这可能是由于 rTMS 刺激使双侧大脑皮质吞咽中枢兴奋,促进了皮质和皮质下区域之间的功能连接的改变,使得神经网络重新连接以更好地改善患者的吞咽功能。治疗后,健侧刺激组的 DOSS 评级和 VSD 各项评分与双侧刺激组治疗后比较,差异无统计学意义,可能由于双侧 rTMS 刺激对脑卒中后吞咽障碍的治疗效果主要是来源于 rTMS 刺激对健侧的治疗作用所致。

本研究结果还显示,不同侧别的 3.0 Hz 的 rTMS 联合常规吞咽康复训练改善吞咽功能的同时,其异常的 BAEP 也有明显的改善。特别是双侧刺激组,其治疗后的 I 波、Ⅲ波、V 波潜伏期和 I 波~Ⅲ波、Ⅲ波~V 波、I 波~V 波峰间潜伏期不仅优于患侧刺激组和对侧刺激组治疗后,其 V 波的潜伏期亦显著短于健侧刺激组治疗后。V 波是反映脑桥上段和中脑下段的电活动,是反映脑干功能的稳健指标^[28-29],本研究结果从电生理角度证实了 rTMS 双侧刺激治疗可以促进皮质脑干束功能恢复,且优于其他侧别的 rTMS 刺激。本课题组认为,产生这种结果的可能机制是,rTMS 刺激可以兴奋双侧大脑皮质,在保留患侧神经通路和中继器激活的同时,使得健侧脑皮质功能重组,不仅可以重建皮质和皮质下网络连接,还能修复中枢神经的传导通路和影响吞咽功能的皮质脑干束的功能,最终起到改善吞咽功能的效果^[27]。

吞咽中枢位于双侧半球的大脑皮质,且存在与惯用手无关的优势半球^[30]。大量的研究表明,吞咽存在任务特异性的侧化^[31-33]。有研究发现,在吞咽水的过程中,M1 向右侧激活最强,而在舌头抬高和吞咽唾液的过程中,运动前皮质和补充运动皮质激活向左侧,而且不同的个体优势半球亦存在差异^[34]。还有研究发现,大脑皮质吞咽控制存在侧化且高度

复杂,皮质结构根据吞咽任务的不同成分而有不同的侧化,即吞咽任务的不同优势半球的侧别不同^[32]。本课题组认为,针对食物的类别千变万化,大脑吞咽中枢需要启动复杂多变的吞咽程序,可能双侧大脑半球均为优势半球,为保证安全有效的吞咽过程,高频 rTMS 促进双侧吞咽中枢功能的整合可能是脑卒中吞咽障碍患者最佳的治疗策略。

综上所述,不同侧别 3.0 Hz 的 rTMS 联合常规吞咽康复训练不仅可以显著改善脑卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能,还可缩短其 BAEP 各波和峰间的潜伏期,其中以双侧 rTMS 刺激的疗效最优,值得临床推广应用。本研究存在一些局限性和不足,主要为本研究样本量相对较小,且仅采用 3.0 Hz 的 rTMS 刺激不同侧别,并未针对不同的刺激强度进行对比研究,因此本研究的结论还需要针对不同的刺激强度进行大样本的研究;另外,本研究未采用影像学来评估不同侧别治疗前、后脑功能区的变化情况,无法更深层次地探讨其作用机制。

参 考 文 献

- [1] Chen W, Xia C, Zheng R, et al. Disparities by province, age, and sex in site-specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China: a comparative risk assessment[J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7(2): e257-e269. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30488-1.
- [2] Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(25): 2429-2437. DOI: 10.1056/NEJMoa1804492.
- [3] Finnegan BS, Meighan MM, Warren NC, et al. Validation study of Kaiser Permanente bedside dysphagia screening tool in acute stroke patients[J]. *Perm J*, 2020, 24: 1. DOI: 10.7812/TPP/19.230.
- [4] Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications[J]. *Stroke*, 2005, 36(12): 2756-2763. DOI: 10.1161/01.STR.0000190056.76543.eb.
- [5] Simons A, Hamdy S. The use of brain stimulation in dysphagia management[J]. *Dysphagia*, 2017, 32(2): 209-215. DOI: 10.1007/s00455-017-9789-z.
- [6] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(10): 597-608. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.162.
- [7] 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.
- [8] Wen X, Liu Z, Zhong L, et al. The effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 841781. DOI: 10.3389/fnhum.2022.841781.
- [9] 陈栩铤, 顾旭东, 姚云海, 等. 单侧高频重复经颅磁刺激对脑卒中吞咽障碍及功能性磁共振成像的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43(12): 1105-1109. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-

- 1424.2021.12.011.
- [10] 王中莉,姚云海,宫本明,等.重复经颅磁刺激对脑卒中吞咽障碍患者吞咽功能及脑干听觉诱发电位的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2020,42(5):407-412. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.05.006.
- [11] 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[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-80.
- [12] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家组共识组.中国吞咽障碍评估与治疗专家共识(2017年版)第一部分评估篇[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(12):881-892. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.12.001.
- [13] Cheng I, Takahashi K, Miller A, et al. Cerebral control of swallowing: an update on neurobehavioral evidence[J]. J Neurol Sci, 2022, 442: 120434. DOI:10.1016/j.jns.2022.120434.
- [14] Khedr EM, Abo-Elfetoh N. Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(5): 495-499. DOI:10.1136/jnnp.2009.188-482.
- [15] Edwards A, Froude E, Sharpe G, et al. Training for videofluoroscopic swallowing analysis: a systematic review[J]. Int J Speech Lang Pathol, 2021, 23(5): 529-539. DOI: 10.1080/17549507.2020.1861327.
- [16] Zarkada A, Regan J. Inter-rater Reliability of the dysphagia outcome and severity scale (DOSS): effects of clinical experience, audio-recording and training[J]. Dysphagia, 2018, 33(3): 329-36. DOI:10.1007/s00455-017-9857-4.
- [17] Kim J, Oh BM, Kim JY, et al. Validation of the videofluoroscopic dysphagia scale in various etiologies[J]. Dysphagia, 2014, 29(4): 438-443. DOI: 10.1007/s00455-014-9524-y.
- [18] 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.
- [19] Unluer NO, Temucin CM, Demir N, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on swallowing function and quality of life of post-stroke patients[J]. Dysphagia, 2019, 34(3): 360-371. DOI:10.1007/s00455-018-09965-6.
- [20] Tarameshlu M, Ansari NN, Ghelichi L, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with traditional dysphagia therapy on poststroke dysphagia: a pilot double-blinded randomized-controlled trial[J]. Int J Rehabil Res, 2019, 42(2): 133-138. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000336.
- [21] 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.
- [22] Zhang C, Zheng X, Lu R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in combination with neuromuscular electrical stimulation for treatment of post-stroke dysphagia[J]. J Int Med Res, 2019, 47(2): 662-672. DOI:10.1177/0300060518807340.
- [23] Zhong L, Rao J, Wang J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at different sites for dysphagia after stroke: a randomized, observer-blind clinical trial[J]. Front Neurol, 2021, 12: 625-683. DOI:10.3389/fneur.2021.625683.
- [24] Park JW, Oh JC, Lee JW, et al. The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study[J]. Neurogastroenterol Motil, 2013, 25(4): 324-e250. DOI:10.1111/nmo.12063.
- [25] Hamdy S, Rothwell JC. Gut feelings about recovery after stroke: the organization and reorganization of human swallowing motor cortex[J]. Trends Neurosci, 1998, 21(7): 278-282. DOI: 10.1016/s0166-2236(97)01212-5.
- [26] 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.
- [27] Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, et al. Organization and reorganization of human swallowing motor cortex: implications for recovery after stroke[J]. Clin Sci, 2000, 98: 151-157.
- [28] Burghaus L, Liu WC, Dohmen C, et al. Prognostic value of electroencephalography and evoked potentials in the early course of malignant middle cerebral artery infarction[J]. Neurol Sci, 2013, 34(5): 671-678. DOI:10.1007/s10072-012-11021.
- [29] Habib SH, Habib SS. Auditory brainstem response: an overview of neurophysiological implications and clinical applications-a narrative review[J]. J Pak Med Assoc, 2021, 71(9): 2230-2236. DOI:10.47391/JPMA.03-432.
- [30] Hamdy S, Rothwell JC, Singh KD, et al. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease[J]. Nat Med, 1996, 2(11): 1217-1224. DOI: 10.1038/nm1196-1217.
- [31] Krishnamurthy R, Philip R, Balasubramaniam RK, et al. Effects of dual-task interference on swallowing in healthy aging adults[J]. PLoS One, 2021, 16(6): e0253550. DOI:10.1371/journal.pone.0253550.
- [32] Mosier KM, Liu WC, Maldjian JA, et al. Lateralization of cortical function in swallowing: a functional mr imaging study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 1999, 20(8): 1520-1526.
- [33] Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, et al. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans[J]. J Neurophysiol, 2001, 85(2): 938-950. DOI: 10.1152/jn.2001.85.2.938.
- [34] Hamdy S, Mikulis DJ, Crawley A, et al. Cortical activation during human volitional swallowing: an event-related fMRI study[J]. Am J Physiol, 1999, 277(1): G219-G225. DOI: 10.1152/ajpgi.1999.277.1.G219.

(修回日期:2023-05-10)

(本文编辑:阮仕衡)