

重复经颅磁刺激治疗卒中后吞咽困难的相关临床研究进展

王瞳 董凌辉 孟萍萍 王强

青岛大学附属医院康复医学科, 青岛 266003

通信作者: 王强, Email: sakulawangqiang@hotmail.com

【摘要】 卒中后吞咽困难(PSD)是脑卒中后常见的并发症,考虑到 PSD 的发病率及其造成的严重后果,PSD 患者吞咽功能有效、快速的恢复极其重要。近年来重复经颅磁刺激(rTMS)技术兴起,各项研究层出不穷,为 PSD 的治疗提供了新的方法手段。本文从机制探讨和临床应用两大方面对 PSD 的发生机制、PSD 恢复的相关机制、rTMS 相关参数的设定、rTMS 治疗 PSD 相关临床实践方案的选择及疗效等进行综述,以期对未来的研究方向提供一定思路。

【关键词】 脑卒中; 吞咽困难; 经颅磁刺激; 康复

基金项目: 山东省自然科学基金(ZR2020MH282); 山东省重点研究计划(2019GSF108262)

Funding: Shandong Provincial Natural Science Foundation(ZR2020MH282); Research and Development Projects of Shandong Province(2019GSF108262)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.10.015

卒中后吞咽困难(post stroke dysphagia, PSD)是脑卒中患者常见的伴随症状,已有研究表明,50%~80%的脑卒中患者存在 PSD^[1], PSD 导致的多种并发症可极大降低患者的生存质量且使脑卒中患者病死率增加。然而,吞咽困难基于自然恢复的过程是缓慢且长期的,康复治疗师常给予患者一些传统康复手段来促进吞咽功能的恢复。但传统康复治疗疗程较长,这使得患者依从性差,治疗效果欠佳。因此,迫切需要一种新的、有效的治疗方式来加速吞咽困难恢复的进程。近年来,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)由于其无创、无创、操作简单、安全性高、不良反应少等优点,被广泛应用于临床。本文主要综述 rTMS 治疗 PSD 的相关研究并探索 PSD 恢复的神经生理学基础。

相关机制研究

一、PSD 的发生机制

吞咽的正常生理过程是复杂的,发生吞咽困难的机制有许多,以下将从 4 个方面分别进行阐述。

1. 吞咽中枢受损:位于延髓的脑干吞咽中枢是吞咽运动的低级中枢^[2],临床上脑干病变的患者常表现为呼吸调控差,咽期延长。有些脑干梗死患者表现为环咽肌弛缓、咽部闭合不全^[3]。

此外,普遍认为大脑皮质中也存在吞咽中枢,但其具体定位仍不明确。近年来,由于各种新兴技术手段(如脑磁图、fMRI 等)的出现,大量学者^[4]研究发现,多个皮质代表区可能与吞咽功能相关,包括初级感觉运动皮质、额叶、颞叶、顶枕区、扣带回、岛叶等;各个脑区有其特定的功能,但脑区之间相互联系,作为一个整体可共同协调完成吞咽动作全过程^[5]。

2. 皮质下行纤维受损:皮质下白质中的皮质下行纤维是联系皮质吞咽中枢与对侧皮质的纤维束,当病变累及皮质下白质前部时,会使得投射失联系,从而导致吞咽困难的发生^[6]。在一些研究^[7]中发现,内囊损伤也与吞咽困难相关。

3. 小脑及锥体外系受损: Mosier 等^[8]研究表明,小脑在控制

吞咽相关肌肉协调性等方面起一定作用。但 Moon 等^[9]的研究结果却显示,吞咽障碍与小脑损伤并无明显相关。Braghetto 等^[10]的研究还发现,基底节区损伤会导致肌张力改变,影响自主吞咽动作的协调性和灵活性,从而导致吞咽困难。

4. 吞咽有关的颅神经损伤:吞咽功能同时受 5 条颅神经的支配^[11],其中,迷走神经受损后可导致软腭上抬无力、喉闭合不全、喉麻痹及误吸,同时降低舌根及会厌感觉功能,引起食物溢出,增加误吸风险。

二、rTMS 应用于 PSD 的理论基础

rTMS 可通过电磁感应效应影响大脑皮质的兴奋性。根据刺激频率的不同,可分为高频(≥ 3.0 Hz)和低频(≤ 1.0 Hz),高频 rTMS 可增强大脑皮质的兴奋性,低频 rTMS 可使大脑皮质兴奋性降低。

关于 PSD 恢复的相关机制,目前存在“健侧半球功能重组代偿模型”、“半球间竞争模型”等多种模型。Hamdy 等^[12]在 20 例健康参与者中使用 rTMS 来测定皮质通路到吞咽相关肌肉的生理学特征,首次发现吞咽所涉及的相关肌肉似乎存在于双侧中央前皮质代表区,而且还发现与优势手无关的半球不对称性。这些研究结果证明,皮质在调节脑干吞咽程序中起着重要作用;随后,还发表了此项研究中的其它实验结果^[13], rTMS 首次应用于 20 例脑卒中患者,这些患者中有些人存在吞咽困难,有些人不存在吞咽困难。其研究结果显示,PSD 患者在未受影响半球上的咽部反应比保持正常吞咽功能的患者更小。这与其之前发现的吞咽运动功能存在半球间不对称性一致,表明单侧半球卒中后的吞咽困难并不仅仅是由于损伤侧功能下降导致的,还与未受影响的半球中吞咽皮质代表区的大小有关。基于这些结果,Hamdy 等^[14]推测,PSD 患者吞咽功能的恢复可能是通过未受损半球吞咽功能的补偿性重组来实现。另一项临床研究^[15]亦验证了这种推测,其对 28 例单侧半球脑卒中患者进行为期 3 个月的随访后,研究人员证实,已恢复吞咽功能的 PSD 患者在未受损半球中吞咽皮质代表区的大小较前明显增大,而持续性吞咽困难的

患者以及无吞咽困难的患者在未受损半球中吞咽皮质代表区的大小较前无明显变化。这些观察证实了这样的推测:基于对未受损半球的观察,PSD 的恢复可能是由于皮质的补偿性功能重组,这种功能重组依赖于神经可塑性。通过使用 rTMS 技术得出的这些关于 PSD 发生机制及 PSD 功能恢复的研究成果,可为 PSD 康复治疗奠定坚实的理论基础,并可促进咽运动皮质神经可塑性及其功能相关性研究的发展。

与 Hamdy 等提出的“健侧半球功能重组代偿模型”不同,一些学者坚持“半球间竞争模型”学说,认为健康人的大脑半球之间处于相互抑制的动态平衡中^[16]。当一侧大脑半球受损,受损半球对未受损侧半球的抑制减弱,未受损侧半球对受损侧半球的抑制作用相对增强,半球间的平衡被打破,患侧半球功能除了因受损而降低,还因对侧半球的抑制而减弱。近年来,为了更好地描述脑卒中患者在功能恢复过程中双侧半球之间的关系,Pion 等^[17]研究认为,半球之间的关系是“合作”与“竞争”共存。故引入“结构保留度”这个新参数,提出了“双相平衡恢复模型”,结构保留度越高,半球间的竞争模式更占优势,反之则半球间的代偿模式更占优势。

综上所述,rTMS 可调节大脑皮质的兴奋性,PSD 恢复的过程本质上为双侧大脑半球皮质兴奋性变化的过程,所以,rTMS 应用于 PSD 功能恢复具有理论上的可行性。

相关临床应用研究

一、rTMS 刺激参数的应用研究

在利用 rTMS 治疗吞咽困难时,将涉及到多种参数,且参数不同,治疗效果可能不同。所以,探索 rTMS 治疗吞咽困难的各种最佳参数尤为重要。

1. 刺激频率:刺激频率是 rTMS 最重要的一个参数。Mistry 等^[18]2007 年和 Jefferson 等^[19]2009 年分别进行了 2 项实验,研究 rTMS 频率与咽部皮质相关兴奋性之间的关系,并证实了运用不同频率 rTMS 后,咽部皮质兴奋性不同。早在 2004 年,Gow 等^[20]以 20 例健康志愿者为受试对象,随机分为 3 组,分别给予 1.0、5.0、10.0 Hz 的 80% 阈强度的 rTMS,记录咽肌运动诱发电位 (motor evoked potential, MEP) 和鱼际肌 MEP,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 的刺激才能引起其兴奋性的增加,且有持续效应,而 1.0 Hz 和 10.0 Hz 的 rTMS 均没有兴奋性效应。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。由此看来,在高频刺激中,吞咽运动皮质兴奋性并没有像预期的一样随着频率增加而兴奋性增强。

2. 刺激强度:为了研究运动皮质兴奋性与刺激强度之间的关系,Fitzgerald 等^[21]曾在 9 例志愿者身上前后进行了 2 次不同强度的刺激,证实了当使用 1.0 Hz 的 rTMS 对皮质进行刺激时,阈上刺激 (115% RMT) 和阈下刺激 (85% RMT) 都可以增加静息运动阈值 (rest motor threshold, RMT),但只有阈上刺激可以降低 MEP 的大小。如前所述 Mistry 等^[18]的试验同样也研究了同一频率不同强度的 rTMS 效应。这两项研究均表明,当给予低频刺激时,皮质兴奋性与刺激强度相关,阈上刺激比阈下刺激效果好。目前尚无相关研究探讨给予高频刺激时,刺激强度与皮质兴奋性之间的关系。

3. 刺激部位:Lee 等^[22]对 24 例单侧缺血性脑卒中的患者进

行了配对试验,2 组均给予患侧 10.0 Hz,110% RMT,共 1000 个脉冲,连续 10 d 的磁刺激和常规吞咽康复治疗,但区别在于刺激部位不同(一组刺激部位是下颌舌骨肌皮质代表区,另一组是拇短展肌皮质代表区),于治疗前、治疗 10 d 后及治疗结束后 2 周,分别评估功能性吞咽困难量表 (functional dysphagia scale, FDS)、渗透-误吸量表 (penetration aspiration scale, PAS)、吞咽功能障碍和严重程度量表 (dysphagic outcome and severity scale, DOSS),结果显示刺激下颌舌骨肌皮质代表区组的 DOSS 高于拇短展肌皮质代表区组,FDS 和 PAS 两组未见明显差异。此外,还有一些试验(如 Park 等^[23]2013 年、Lim 等^[24]2014 年)所选的刺激部位均为咽部运动皮质代表区,Khedr 等^[25-26]于 2009 年和 2010 年的试验中所选刺激部位均为食管运动皮质代表区;吴昊等^[27]2017 年所选刺激部位为头颅额下回后部、中央前回最下部、初级运动区皮质面部代表区前尾侧至头颅前外侧皮质所形成的区域,Wang-Sheng Lin 等^[28]2018 年的试验选择左侧乳突(迷走神经走行处)为刺激部位。上述不同刺激部位的试验均使得受试者吞咽功能有所改善。就现有研究而言,选择下颌舌骨肌皮质代表区作为刺激部位较多且有效。

4. 刺激持续时间:rTMS 刺激持续时间也对大脑皮质兴奋性改变至关重要。Modugno 等^[29]研究表明,当刺激序列脉冲数较多时,大脑皮质兴奋的范围也就越大。Hamdy 等^[19]通过比较不同脉冲数 5.0 Hz 刺激,结果显示,250 个刺激脉冲与更长的脉冲 (1000 个) 在通过咽运动皮质诱导皮质-延髓运动诱发电位 (MEPs) 增加的效果相同。而 Gilio 等^[30]研究表明,当刺激序列脉冲数较少时,即使给予高频刺激,也不会兴奋大脑皮质,而是抑制大脑皮质。这些均可表明刺激持续时间与大脑皮质兴奋性之间的关系存在一定规律。

5. 刺激间歇:刺激间歇多在高频 rTMS 中用到,刺激间歇适当增大,可以减少线圈发热。Rothkegel 等^[31]给予大脑皮质 5.0 Hz 持续刺激,引起皮质抑制,而不能兴奋皮质,表明刺激间歇也是影响治疗效果的重要参数。对于低频 rTMS,刺激间歇在抑制皮质兴奋性中是否起关键性作用,尚无研究证实。

二、rTMS 治疗卒中后吞咽功能障碍的临床应用

(一) 基于 PSD 恢复机制的选择

在使用 rTMS 对 PSD 患者进行治疗时,刺激半球的选择尚无定论。而且,基于对 PSD 恢复机制的不同看法,在相应部位选择兴奋或抑制性刺激也存在很大争议。如前所述,目前关于 PSD 恢复机制的模型有很多,以下将以不同的模型选择为基础,对迄今为止临床上使用 rTMS 治疗 PSD 的治疗方案进行总结。

1. 以“半球间竞争模型”为基础的研究:2009 年 Khedr 等^[25]以 26 例单侧大脑半球卒中亚急性期患者为研究对象,分为 rTMS 组(试验组)和假刺激组(对照组),试验组的患侧大脑皮质给予 3.0 Hz,120% RMT,300 脉冲,10 min/d,连续 5 d;对照组进行假刺激治疗,结果显示,rTMS 可以改善患者吞咽功能,且改善效果可持续 2 个月。但也有研究报道,5.0 Hz 的 rTMS 对脑梗死慢性期(病程>1 年)患者的吞咽障碍症状无明显改善作用^[32]。

2014 年 Lim 等^[24]用 1.0 Hz 的 rTMS 干预 PSD 患者的健侧大脑皮质,结果发现可以改善患者的吞咽功能。Maryam 等^[33]2019 年也证实了这一结论。但与之相反,Ünlüer 等^[34]的研究表明,对于未受损半球,应用 1.0 Hz 的 rTMS 并不优于单独使用常规治疗。

表 1 应用 rTMS 治疗 PSD 的各项研究汇总

研究	年份	基础模型	参数		结论
			刺激半球	频率	
Khedr	2009	半球间竞争	患侧	3 Hz	有效
Khedr	2010	健侧半球功能重组代偿	双侧	3 Hz	有效
Kim	2011	半球间竞争	患侧/健侧	5 Hz/1 Hz	低频有效
Park	2013	健侧半球功能重组代偿	健侧	5 Hz	有效
Lim	2014	半球间竞争	健侧	1 Hz	有效
Park	2016	健侧半球功能重组代偿	双侧/患侧	10 Hz	双侧较患侧更有效
Du	2016	半球间竞争	患侧/健侧	3 Hz/1 Hz	低频及高频均有效
Cheng	2017	半球间竞争	患侧	5 Hz	无效
Maryam	2019	半球间竞争	健侧	1 Hz	TMS 结合传统治疗效果更好
Nezehat	2019	半球间竞争	健侧	1 Hz	无效

基于“半球间竞争模型”,恢复半球间平衡,从而改善患者吞咽障碍可从增加患侧大脑半球皮质兴奋性(选择高频刺激)和降低健侧半球大脑皮质兴奋性(选择低频刺激)这两方面入手。为比较哪种方式效果更好, Kim 等^[35]将 30 例脑损伤合并吞咽障碍的患者随机分为患侧 5.0 Hz 刺激组、健侧 1.0 Hz 刺激组、假刺激组三组,每日给予 rTMS 20 min,连续 2 周,每周 5 d;结果显示,健侧 1.0 Hz 刺激组 PAS 评分和 FDS 评分的提高程度较另外 2 组更明显。说明低频刺激健侧抑制大脑半球兴奋性更能明显改善吞咽功能,但该研究病例数少,且包含 2 例脑外伤患者,故需要进一步明确有效性。Du 等^[36]2016 年的一项研究认为,低频刺激健侧半球抑制大脑皮质兴奋性和高频刺激患侧半球促进大脑皮质兴奋性同样有效,且差别无统计学意义 ($P>0.05$)。

2. 以“健侧半球功能重组代偿模型”为基础的研究:2013 年 Park 等^[23]对 18 例脑卒中患者进行研究,将受试者随机分为试验组和对照组两组,试验组在健侧给予 5.0 Hz, 90% RMT,连续 2 周,每日 10 min 的 rTMS 治疗,对照组给予相同时间的 rTMS 假刺激治疗;于刺激后即刻和刺激 2 周后分别进行吞咽造影检查,结果显示试验组的 PAS 评分均降低,说明吞咽功能均较刺激前明显改善,高频 rTMS 干预健侧可促进健侧半球功能重组,对患侧受损功能实现代偿,从而改善吞咽功能。Park 等^[37]2016 年用 10 Hz 的 rTMS 进行双侧刺激试验,结果表明治疗结束时及 3 周后双侧同时刺激均较单独健侧刺激更加有效。此前, Khedr 等^[26]2010 年对 22 例脑干梗死患者的研究同样认为,用高频 rTMS 干预双侧大脑半球可有效促进吞咽功能的恢复。

3. 以“双向平衡恢复模型”为基础的研究:“双向平衡恢复模型”是更加复杂,综合化、个体化的治疗方案。由于目前技术所限,此模型仍停留于理论阶段,尚未应用于实践指导临床治疗。

(二) rTMS 治疗的不良反应及安全性

癫痫发作、头皮刺激或烧伤以及局部头痛或不适、听觉受损等是 rTMS 治疗常见的不良反应及安全性问题,但这些不良反应均较少出现,所以 rTMS 还是一种较为安全的治疗方式。

总结及展望

吞咽功能的恢复是具有吞咽困难的脑卒中患者在康复训练中亟需解决的问题,正常的吞咽功能不仅可以减少脑卒中患者各种并发症的发生,更能保证患者正常的能量营养摄入。

“食之有道,进食无忧”是每一位患者、家属及康复医师、治疗师、护士共同的康复目标。由于传统康复治疗有其局限性,近年来,非侵入性脑刺激为吞咽功能的恢复提供了新思路,尤其是 rTMS 技术发展迅猛。rTMS 有多种参数,不同的治疗参数相互组合效果不同;PSD 恢复机制也有多种模型,在不同 PSD 恢复机制模型指导下的治疗方案也不尽相同。此外,rTMS 对人体只会产生较少的不良反应,具有较高的安全性。

综上所述,rTMS 治疗 PSD 既有理论的基础,也有实践的可能性。但治疗效果和最佳治疗方案仍缺乏循证医学证据,目前仍处于探索阶段。目前认为,rTMS 治疗 PSD 有效且双侧高频效果更佳,提示“双向平衡恢复模型”或许可以更好地描述 PSD 的恢复机制,但仍需要进一步研究。

此外,由于目前一些试验是在健康志愿者身上进行,那么刺激效果是否可维持将面临伦理学挑战,以后仍需要大样本研究以及 Meta 分析来探索 rTMS 治疗 PSD 的有效性,以期得出更佳方案指导临床治疗;其临床安全性也应不断深入探究。基础研究方面,有关吞咽困难的发生机制以及吞咽功能恢复机制的研究,也将为临床治疗方案的设定提供新思路。相信随着研究的不断深入,rTMS 将会成为 PSD 治疗不可或缺的手段,治疗方案也将更加成熟、具体化、个性化,从而造福广大吞咽患者及其家庭。

参考文献

- [1] Hamdy S. Role of neurostimulation and neuroplasticity in the rehabilitation of dysphagia after stroke [J]. *Dysphagia*, 2010, 19 (1): 3-9. DOI:10.1044/sas19.1.3.
- [2] Finlayson O, Kapral M, Hall R, et al. Risk factors, inpatient care, and outcomes of pneumonia after ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2011, 77(14): 1338-1345. DOI:10.1212/WNL.0b013e31823152b1.
- [3] Han DS, Chang YC, Lu CH, et al. Comparison of disordered swallowing patterns in patients with recurrent cortical/subcortical stroke and first-time brainstem stroke [J]. *J Rehabil Med*, 2005, 37(3): 189-191. DOI:10.1080/16501970410024163.
- [4] Li S, Zhou M, Yu B, et al. Altered default mode and affective network connectivity in stroke patients with and without dysphagia [J]. *J Rehabil Med*, 2014, 46(2): 126-131. DOI:10.2340/16501977-1249.
- [5] Ertekin C. Voluntary versus spontaneous swallowing in man [J]. *Dysphagia*, 2011, 26(2): 183-192. DOI:10.1007/s00455-010-9319-8.
- [6] Warabi T, Ito T, Kato M, et al. Effects of stroke-induced damage to swallow-related areas in the brain on swallowing mechanics of elderly

- patients[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2008, 8(4): 234-242. DOI: 10.1111/j.1447-0594.2008.00473.x.
- [7] 张婧, 杨雅琴, 王春雪, 等. 脑卒中后病灶部位与吞咽功能的关系[J]. *中国康复理论与实践*, 2014, 20(8): 963-966. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2014.10.016.
- [8] Mosier K, Bereznyaya I. Parallel cortical networks for volitional control of swallowing in humans[J]. *Exp Brain Res*, 2001, 140(3): 280-289. DOI: 10.1007/s002210100813.
- [9] Moon HI, Pyun SB, Kwon HK. Correlation between location of brain lesion and cognitive function and findings of videofluoroscopic swallowing study[J]. *Ann Rehabil Med*, 2012, 36(3): 347-355. DOI: 10.5535/arm.2012.36.3.347.
- [10] Braghetto I, Cardemil G, Csendes A, et al. Digestive tract reconstitution after failed esophago-gastro or esophago-coloanastomosis[J]. *Arq Bras Cir Dig*, 2013, 26(1): 7-12. DOI: 10.1590/S0102-67202013000100003.
- [11] 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.
- [12] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, 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.
- [13] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke[J]. *Lancet*, 1997, 350(9079): 686-692. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)02068-0.
- [14] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115(5): 1104-1112. DOI: 10.1016/S0016-5085(98)70081-2.
- [15] Martin RE. Neuroplasticity and Swallowing[J]. *Dysphagia*, 2009, 24(2): 218-229. DOI: 10.1007/s00455-008-9193-9.
- [16] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 400-405. DOI: 10.1002/ana.10848.
- [17] Pino GD, 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.
- [18] Mistry S, Verin E, Singh S, et al. Unilateral suppression of pharyngeal motor cortex to repetitive transcranial magnetic stimulation reveals functional asymmetry in the hemispheric projections to human swallowing[J]. *J Physiol*, 2007, 585(2): 525-538. DOI: 10.1113/jphysiol.2007.144592.
- [19] Jefferson S, Mistry S, Michou E, et al. Reversal of a virtual lesion in human pharyngeal motor cortex by high frequency contralesional brain stimulation[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 841-849. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.056.
- [20] 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*, 2004, 115(5): 1044-1051. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.12.001.
- [21] Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ, et al. Intensity-dependent effects of 1 Hz rTMS on human corticospinal excitability[J]. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113(7): 1136-1141. DOI: 10.1016/S1388-2457(02)00145-1.
- [22] Lee JH, Kim SB, Lee KW, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation according to the stimulation site in stroke patients with dysphagia[J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(3): 432-439. DOI: 10.5535/arm.2015.39.3.432.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Rothwell JC. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 119(3): 155-161. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01093.x.
- [26] 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.2009.188482.
- [27] 吴昊, 潘剑罡, 符家武, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中吞咽功能障碍患者吞咽功能及其表面肌电图的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46(32): 4564-4566. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2017.32.030.
- [28] Lin WS, Chou CL. Vagus nerve magnetic modulation facilitates dysphagia recovery in patients with stroke involving the brainstem: a proof of concept study[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 264-270. DOI: 10.1016/j.brs.2017.10.021.
- [29] Modugno N, Nakamura Y, MacKinnon CD, et al. Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli[J]. *Exp Brain Res*, 2001, 140(4): 453-459. DOI: 10.1007/s002210100843.
- [30] Gilio F, Conte A, Vanacore N, et al. Excitatory and inhibitory after-effects after repetitive magnetic transcranial stimulation (rTMS) in normal subjects[J]. *Exp Brain Res*, 2007, 176(4): 588-593. DOI: 10.1007/s00221-006-0638-9.
- [31] Rothkegel H, Sommer M, Paulus W. Breaks during 5Hz rTMS are essential for facilitatory after effects[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(3): 426-430. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.11.016.
- [32] 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.
- [33] Tameshlu 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.
- [34] Ünlüer NÖ, Temuçin ÇM, 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.
- [35] Kim L, Chun MH, Kim BR, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with brain injury and dysphagia[J]. *Ann Rehabil Med*, 2011, 35(6): 765-771. DOI: 10.5535/arm.2011.35.6.765.
- [36] 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.
- [37] Park E, Kim MS, Chang WH, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysphagia[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(1): 75-82. DOI: 10.1016/j.brs.2016.08.005.

(修回日期: 2022-07-28)

(本文编辑: 汪玲)