

· 临床研究 ·

低频重复经颅磁刺激对脑梗死后失语的疗效观察

单岩东 王岚 王建明 熊玲 罗志秀 曾小云

【摘要】目的 观察低频重复经颅磁刺激(rTMS)对脑梗死后失语患者语言功能的康复疗效。**方法** 选取 28 例脑梗死后运动性失语恢复期的患者作为研究对象,按随机数字表法分为磁刺激组和对照组,每组 14 例,均进行常规药物治疗及语言康复训练。磁刺激组用低频 rTMS 进行语言康复治疗刺激,而对照组则用低频 rTMS 行假刺激,每天 10 个序列,共 10 d。采用中国康复研究中心失语症检查法(CRRCAE)分析比较 2 组患者低频 rTMS 治疗前、治疗结束时及治疗后 90 d 的评分。**结果** 与治疗前及对照组比较,磁刺激组在低频 rTMS 治疗结束时的 CRRCAE 评分差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前及治疗刚结束时比较,磁刺激组在治疗后 90 d 时的 CRRCAE 评分差异均有统计学意义($P < 0.01$);与对照组比较,磁刺激治疗后 90 d 时磁刺激组的 CRRCAE 评分差异也有统计学意义($P < 0.05$)。在低频 rTMS 治疗后 90 d 时,磁刺激组 CRRCAE 评分中“说”项评分与治疗前及对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 低频 rTMS 不仅可短期改善脑梗死后运动性失语恢复期的语言功能,而且可起到持久的语言康复治疗作用;低频 rTMS 可能对脑梗死后运动性失语恢复期患者的说话功能具有较好的康复治疗作用。

【关键词】 经颅磁刺激; Broca's 失语; 康复疗效

The effect of low frequency transcranial magnetic stimulation on aphasia after cerebral infarction SHAN Yan-dong, WANG Lan, WANG Jian-ming, XIONG Ling, LUO Zhi-xiu, ZENG Xiao-yun. Department of Neurology, Wuhan Pu-ai Hospital, Wuhan 430030, China

Corresponding author: WANG Jian-ming, Email: syd027@163.com

【Abstract】Objective To investigate the rehabilitative effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on convalescing patients with Broca's aphasia. **Methods** Twenty-eight patients with Broca's aphasia recovering from cerebral infarction were randomly divided into a stimulation group and a control group with 14 subjects in each. Patients in the control group accepted conventional drugs, speech rehabilitation and sham stimulation, while patients in the stimulation group were in given low frequency rTMS in place of the sham stimulation. Their speech performance was evaluated using the China Rehabilitation Research Center's aphasia examination (CRRCAE) pre-stimulation, post-stimulation and 90 days later. **Results** Compared with before treatment and with the controls, the speaking scores of the stimulation group increased significantly after treatment and also 90 days later. **Conclusion** Low frequency rTMS can not only improve the speech performance of Broca's aphasia sufferers in the short term, but it also plays a lasting role. It may thus have clinical application for patients with Broca's aphasia.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Broca's aphasia; Speech therapy

失语是脑梗死后的一种常见症状,对患者的生活质量造成很大的影响,但目前药物治疗或语言康复训练等方法的疗效都有限^[1,2]。近来越来越多的研究^[3-9]发现,通过应用低频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)抑制右侧大脑半球额叶过度激活的区域可促进左侧大脑半球语言网络的重建,从而提高脑卒中后失语患者的语言功能。本研究旨在观察低频 rTMS 对脑梗死后运动性失语恢复期的语言功能康复疗效。

对象与方法

一、研究对象

纳入标准:①左侧大脑半球脑梗死所致运动性失语,并经头颅 CT 或 MRI 证实,发病后 4 周至 2 年内仍有运动性失语症状;②初次发病或虽既往有发作但无失语症状;③Glasgow 昏迷量表评分大于 8 分;④根据爱丁堡左右利手量表测评为右利手;⑤所有患者均签署知情同意书。

排除标准:①失语先于脑梗死出现;②神经变性疾病;③精神性疾病;④癫痫病史;⑤胰岛素依赖型糖尿病;⑥肾功能不全;⑦肝功能不全;⑧体内有金属植入

物;⑨危重患者;⑩可能影响语言评分的听力或视力障碍以及认知障碍者。

选取 2009 年 8 月至 2010 年 10 月本院神经内科收治的符合上述标准的脑梗死后失语患者 28 例,按随机数字表法分为磁刺激组和对照组,每组 14 例。磁刺激组:男 4 例,女 10 例;平均年龄(69.7 ± 12.8)岁;平均病程(11.6 ± 7.5)周。对照组:男 6 例,女 8 例;平均年龄(67.3 ± 10.9)岁;平均病程(10.3 ± 9.1)周。2 组在性别、年龄、病程等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

磁刺激组和对照组均进行脑梗死常规药物治疗及语言康复训练。选用 Medtronic MAG Pro30 磁刺激器,线圈直径为 12.5 cm,最大强度为 1.2 T。磁刺激组给予低频 rTMS 治疗,刺激部位为右侧大脑半球 Broca's 区相对应的头皮区域,线圈水平放置刺激部位;对照组患者的刺激部位为头顶部,线圈垂直放置刺激部位,但患者能听见与磁刺激组相同的刺激器发出的声音。所有患者的刺激频率为 1 Hz,刺激强度为 100% 最大强度,每序列 50 次脉冲,每天 10 个序列,序列间隔 120 s,每天共 30 min,连续治疗 10 d。

三、评价方法

磁刺激组和对照组患者均于低频 rTMS 治疗前、治疗结束时及治疗结束后 90 d 采用中国康复研究中心失语症检查法(China Rehabilitation Research Center aphasia examination, CRRCAE)^[10] 评分进行语言功能评定。CRRCAE 检查由 30 个分测验组成,分为 9 个大项目,包括听、复述、说、朗读、阅读、抄写、描写、听写和计算。语言评分由专人完成,评价人对患者的组别不知情。

四、统计分析

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计分析,两独立样本及配对双侧 t 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

所有患者均完成整个疗程。低频 rTMS 治疗过程中及治疗后 90 d 内,所有磁刺激组患者均未发作癫痫、脑出血。磁刺激组 3 例患者在治疗后 1~3 d 时分别出现不同程度的头昏、头晕、头痛等不适感,但可耐受,继续给予低频 rTMS 治疗,5 d 后这 3 例患者的不适感均基本消失。

低频重复经颅磁刺激治疗前,磁刺激组和对照组的 CRRCAE 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。磁刺激组在低频 rTMS 治疗结束时的 CRRCAE 评分与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组同时时间点比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。对照

组在低频 rTMS 治疗前和治疗结束时的 CRRCAE 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 1。

表 1 2 组患者治疗前、后及治疗结束时的 CRRCAE 评分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗结束时	治疗后 90 d 时
对照组	14	59.1 $\pm$ 10.1	60.3 $\pm$ 9.5	69.2 $\pm$ 9.6
磁刺激组	14	57.9 $\pm$ 12.1	67.9 $\pm$ 9.8 ^{ab}	80.7 $\pm$ 13.0 ^{ab}

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 $P < 0.05$

磁刺激组在低频 rTMS 治疗结束后 90 d 时的 CRRCAE 评分与治疗前及治疗结束时比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);与对照组同时时间点比较,差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。对照组在低频 rTMS 治疗结束后 90 d 时的 CRRCAE 评分与治疗前及治疗结束时比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。磁刺激组在低频 rTMS 治疗后 90 d 时的 CRRCAE 评分改善程度与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。详见表 1。

低频 rTMS 治疗前,磁刺激组和对照组 CRRCAE 评分中“说”项评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。低频 rTMS 治疗结束时,磁刺激组 CRRCAE 评分中“说”项评分与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);但与对照组同时时间点比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。低频 rTMS 治疗后 90 d 时,磁刺激组 CRRCAE 评分中“说”项评分与治疗前及对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

表 2 2 组患者治疗前、后及治疗结束时 CRRCAE 中“说”项评分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗结束时	治疗后 90 d 时
对照组	14	9.8 $\pm$ 3.1	10.8 $\pm$ 4.5	11.1 $\pm$ 6.6
磁刺激组	14	9.2 $\pm$ 4.2	12.9 $\pm$ 5.1 ^a	16.5 $\pm$ 7.2 ^{bc}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与对照组同时时间点比较,^c $P < 0.05$

讨 论

脑卒中是目前严重危害人类健康的常见病之一,具有很高的致残率,约 21%~38% 的脑卒中患者出现失语症状^[11],且仅有 20% 的失语患者可以完全恢复,大部分患者都遗留有程度不等的语言功能障碍^[12]。近年来,许多学者对 rTMS 用于脑卒中后功能障碍恢复方面进行了临床探索,发现低频 rTMS 可能对脑卒中后失语具有较好的康复作用^[1-6]。rTMS 分为高频刺激(频率等于或高于 3~5 Hz)和低频刺激(频率等于或低于 1 Hz)两种。高频刺激可提高受刺激结构的兴奋性,常用于患侧皮质;低频刺激可降低受刺激结构的

兴奋性,常用于健侧皮质。TMS 刺激产生的兴奋性改变不仅刺激局部的皮质神经元,还可通过神经网络传递到远隔的皮质区域和非皮质区域,甚至经胼胝体到达对侧半球,这些现象也得到了有关功能磁共振成像研究的证实^[13]。

研究发现,脑卒中失语患者右侧语言功能相对应皮质的兴奋性升高,而右侧大脑半球语言相关皮质兴奋性的异常升高不利于语言功能的恢复,TMS 可抑制这些皮质兴奋性的增高从而促进语言功能的恢复^[14-19]。Naeser 等^[4-5]的研究发现,应用低频 rTMS 反复作用于脑卒中失语患者的右侧大脑半球相对应的 Broca 皮质区域,可持久促进语言功能障碍的恢复。

目前,各个研究选择低频 rTMS 干预治疗的时机不尽相同,其干预时间窗从发病后 7 d 内至发病后 6 年内均可见报道^[6-9],但低频 rTMS 用于脑卒中失语语言功能康复治疗的最佳治疗时间尚无定论。国内已有的报道均对低频 rTMS 用于脑卒中后失语急性期的疗效进行了研究^[6-7],尚未见其它干预时间窗的研究。本研究观察低频 rTMS 对脑梗死后运动性失语恢复期的疗效,对照组与磁刺激组均接受相同的语言康复治疗以及不同刺激部位的低频 rTMS,磁刺激组选择右侧大脑半球的 Broca 区域作为低频 rTMS 的治疗部位。因为 TMS 作用于头顶部时并不产生神经电生理和临床水平的兴奋性改变^[20],故将其作为对照组的经颅磁刺激部位。

本研究中,低频经颅磁刺激治疗前,磁刺激组和对照组的 CRRCAE 评分差异无统计学意义。低频 rTMS 疗程结束后,磁刺激组的语言功能较治疗前及对照组有显著的提高;低频 rTMS 治疗后 90 d 时,磁刺激组语言功能评分显著高于治疗前、治疗后以及同时时间点对对照组的语言功能评分。虽然对照组在经颅磁刺激治疗后 90 d 时的言语功能与治疗前比较也有明显改善,但磁刺激组的语言功能改善程度显著高于对照组。结果提示,低频 rTMS 不仅可短期改善脑梗死失语患者的语言功能,还可起到持久的康复治疗作用,这与之前的研究结果一致^[4-5]。

本研究还发现,低频 rTMS 治疗结束时,磁刺激组 CRRCAE 中“说”项评分的功能较治疗前显著改善,但与对照组比较,差异无统计学意义。低频 rTMS 治疗后 90 d 时,磁刺激组“说”的功能显著高于治疗前及对照组,而对照组“说”的功能并未得到显著改善。

有报道,磁刺激病例不同的失语类型、病灶部位会影响皮质重组的模式和机制^[21-23],从而可能会影响最终的试验结果。本研究选取脑梗死后运动性失语患者作为研究对象,未能对失语类型对试验的影响做进一步的分析。对于不同的病灶部位,有研究发现^[24],额

叶和颞叶受损均可导致右侧大脑半球 Broca 对应皮质区域的激活,因此不同受损部位可能不会明显影响试验结果。而且,如果仅仅选择特定失语类型、病灶部位进行研究,可能会降低这种新康复治疗方法的临床应用意义。

总之,本研究发现,低频 rTMS 对脑梗死失语患者恢复期语言功能具有显著的治疗作用,且疗效持久;同时,未发现显著的不良反应。但低频 rTMS 对脑梗死失语康复的最佳治疗时间窗、长期疗效、适用性、安全性仍需大量的试验研究支持,而不同失语类型、病灶部位等因素对 rTMS 疗效的影响也需进一步研究证实。

参 考 文 献

- [1] Pulvermüller F, Berthier ML. Aphasia therapy on a neuroscience basis. *Aphasiology*, 2008, 22: 563-599.
- [2] Small SL, Llano DA. Biological approaches to aphasia treatment. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2009, 9: 443-450.
- [3] 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.
- [4] Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient-case report. *Neurocase*, 2005, 11: 182-193.
- [5] 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.
- [6] 何伯永, 周广喜, 闫涛, 等. BOLD-fMRI 观察 rTMS 对脑梗死失语患者脑功能重组的影响. *山东医药*, 2009, 49: 40-42.
- [7] 陈芳, 王晓明, 孙祥荣, 等. 低频重复经颅磁刺激对脑梗死失语的治疗作用及其对脑电活动的影响. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2011, 5: 96-101.
- [8] Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, et al. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke. *Eur J Neurol*, 2011, 18: 935-943.
- [9] 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.
- [10] 李胜利, 肖兰, 田鸿, 等. 汉语标准失语证检查法的编制与常模. *中国康复理论与实践*, 2006, 12: 162-164.
- [11] Berthier ML. Poststroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging*, 2005, 22: 163-182.
- [12] 罗本燕. 失语症. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7: 504-507.
- [13] Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke. *Arch Neurol*, 2008, 65: 741-747.
- [14] Ohya M, Senda M, Kitamura S, et al. Role of the nondominant hemisphere and undamaged area during word repetition in poststroke aphasics. A PET activation study. *Stroke*, 1996, 27: 897-903.
- [15] Richter M, Miltner WHR, Straube T. Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. *Brain*, 2008, 131: 1391-1401.
- [16] Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. Role of the contralateral

- IFG in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*, 2005, 36:1759-1763.
- [17] Heiss WD, Kessler J, Thiel A, et al. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of poststroke aphasia. *Ann Neurol*, 1999, 45:430-438.
- [18] Warburton E, Price CJ, Swinburn K, et al. Mechanisms of recovery from aphasia: evidence from positron emission tomography studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66:155-161.
- [19] Martin PI, Naeser MA, Theoret H, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Semin Speech Lang*, 2004, 25:181-191.
- [20] Ziemann U. Improving disability in stroke with RTMS. *Lancet Neurol*, 2005, 4:454-455.
- [21] Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain Lang*, 2006, 98:118-123.
- [22] Crinion JT, Leff AP. Recovery and treatment of aphasia after stroke: functional imaging studies. *Curr Opin Neurol*, 2007, 20:667-673.
- [23] Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies. *Curr Opin Neurol*, 2006, 19:76-83.
- [24] Thiel A, Herholz K, Koyuncu A, et al. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann Neurol*, 2001, 50: 620-629.

(修回日期:2012-04-06)

(本文编辑:汪 玲)

· 国外书刊摘译 ·

经颅电镇痛疗法

经颅电镇痛疗法是以低频脉冲电流作用于脑的抗伤害系统的疗法。

一、作用机制

低频脉冲电流作用于脑干的内源性阿片系统,刺激脑干神经元分泌 β -内啡肽和脑啡肽,使阿片肽在中脑的含量增加 2.5 倍,在脑脊液中的含量增加 3.5 倍,阿片肽可阻断来自脊髓后角疼痛灶冲动的传导。随着内源性阿片肽的代谢活化,低频脉冲电流可使来自脑干伤害感受器的传入冲动急剧减少,在疼痛综合征患者的脑电图上可见慢波波幅减小,由于大脑皮质躯体感觉区的活性受抑制,产生了镇痛效应。低频脉冲电流作用于脑干的血管运动中枢时可使中枢的血液循环得到调节、恢复。低频脉冲电流还可使麻醉剂依赖和嗜酒时脑中生物源性氨基代谢的抑制恢复。海马中 β -内啡肽的分泌有助于患者精神心理状态的恢复。

低频脉冲电流对脑干的中脑结构下丘脑和垂体前叶的作用可增强内分泌腺分泌肾上腺皮质激素、促卵泡激素、生长激素、促黑素细胞激素。垂体的向腺体激素可激活内分泌腺的活动。皮质下中枢调节功能的激活可使内脏器官植物神经的调节功能恢复,并提高适应储备水平。低频脉冲电流可使大脑皮质抑制-兴奋过程平衡(中脑调制)。

二、治疗作用

镇痛、扩张血管、再生修复、抗戒断、压抑噪音。

三、适应证

与脑神经疾患(三叉神经痛、神经感觉性听觉障碍)以及脊神经疾患(自发性疼痛与神经源性疼痛)有关的疼痛综合征、幻痛、神经性循环张力不全(各型)、缺血性心脏病(心绞痛 I-II 级)、胃十二指肠溃疡病、瘙痒性皮肤病、神经症、头痛、疲劳、手术麻醉后遗症、急性戒酒综合征、神经-情绪障碍、气候病理反应、慢性疲劳综合征、急性慢性神经感觉性听觉障碍、急性慢性明显的应激与失适应现象、肠激惹综合征。

四、禁忌证

内脏源性急性疼痛(心绞痛急性发作、心肌梗死、肾绞痛、分娩痛、短时手术)、闭合性脑外伤、癫痫、间脑综合征、丘脑性

疼痛、心律不齐、拟放置电极部位的皮肤损伤、急性呼吸系统疾病。

五、参数

1. 低频低段治疗:采用方波脉冲,电压可达 10 V,频率 60 ~ 100 个脉冲/s,脉冲持续时间 3.5 ~ 4 ms,一组连续的 20 ~ 100 个脉冲加用直流电,电流比为 5:1 ~ 2:1 时镇痛作用强。

2. 低频高段治疗:方波脉冲持续作用或一种频率的脉冲组与另一种频率的脉冲组交替作用,脉冲持续时间 0.15 ~ 0.5 ms,电压可达 20 V,脉冲频率 150 ~ 2000 个脉冲/s,脉冲电流强度不超过 0.3 ~ 1 mA。经颅电镇痛治疗时两种频率的脉冲组交替可有较好的镇静作用。

有的治疗仪可发生直流电与不同频率和不同脉冲持续时间、不同脉冲组交替时间的低频脉冲电流。

中脑调制治疗采用的方波脉冲电流的脉冲持续时间 4 ms,脉冲固定频率 80 个脉冲/s 或调制波 60 ~ 80 个脉冲/s。

六、方法

经颅电镇痛疗法采用两对电极,按额-乳突法分别置于患者的额部与乳突部,用两条圈带固定电极,电极的金属盘上附有衬垫,衬垫用温水浸湿。两个额部电极连接阴极,两个乳突部电极连接阳极。

中脑调制治疗时采用两个电极,按额-枕法将一个阳极置于患者额部中央,另一个阴极置于枕部中央。

治疗时正确选用脉冲频率、脉冲持续时间、脉冲组交替时间等参数。治疗剂量按治疗仪所输出电流的电压计,不应超过 15 V。脉冲频率可达 100 个脉冲/s 以上,脉冲持续时间不超过 0.2 ms。脉冲波幅加大至电极下患者有轻度刺痛、微温或无痛振颤感,出现烧灼感时应降低输出电流的电压。

治疗每日一次,每次不超过 20 min,10 ~ 15 次为一个疗程。第二疗程应于 2 ~ 3 个月后进行。

(摘译自 Пономаренко Г Н. Основы физиотерапия. Москва, Медицина, 2008;57-60. 原文为俄罗斯医药院校专业教科书《理疗学总论》2008 年版第二章第二节。)

(谭维溢 摘译,南登崑 校)