

· 综述 ·

经颅磁刺激治疗脑卒中后失语症的研究进展

杨清露 丘卫红

经颅磁刺激在脑卒中后失语症的应用

一、经颅磁刺激运用于言语优势半球测定的研究

1836 年 Dax 提出,左半球病变与失语症有关,之后 Broca 在解剖尸体过程中发现,失语症患者均为大脑左半球发生病变,而右侧大脑发生病变不出现失语症,由此提出左半球为语言的优势半球。1949 年 Juhn 向癫痫患者两侧颈内动脉注射异戊巴比妥,观测左、右大脑半球的功能,并确定语言优势半球(Wada 实验)。1991 年 Pascual-Leone 等^[1]第一次将经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)运用于言语优势半球测定研究,该研究选取 6 例患者进行数数任务,同时在患者左额下回给予 4~6 s 的重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),结果提示,行左半球刺激时,6 例患者均出现了言语停滞现象,而在右半球任何位置的刺激均未能诱发该现象,与 Wada 的研究结果吻合。由此,TMS 作为一种无创性可诱发语言停滞的方法为语言优势半球定位提供了一种新方法。但后续研究表明,TMS 对语言优势半球的定位结果与经典的 Wada 实验尚存在差异。Epstein 等^[2]对癫痫患者 17 例术前采用 rTMS 与双侧 Wada 实验进行比较发现,rTMS 刺激右侧半球更易产生语言停滞,但术后两种方式对比,以 Wada 实验结果更准确。Jennum 等^[3]对行杏仁核或者颞叶切除术的患者 21 例术前进行 Wada 实验和 rTMS,两种实验结果符合率是 95%,比较而言,作为语言优势半球定位的两种方法,仍以经典的 Wada 实验更加准确。

二、TMS 在失语症治疗中的应用

脑卒中后失语症的治疗对于改善患者日常生活交流能力极为重要,传统的失语症康复方法包括 Schuell 刺激疗法、交流结果促进法、阻断去除法、功能重组法、计算机辅助治疗(computer-assisted therapy, CTA)、语音语义治疗、强制性言语诱导治疗(constrain-induced aphasia therapy, CIAT)及药物、针刺疗法等。治疗手段虽多,但是被研究证实的对失语症恢复完全有效的方法甚少,目前的研究表明,失语症的恢复是以神经可塑性为基础的,生理状态下双侧大脑皮质存在一种经胼胝体抑制(transcallosal inhibition, TCI),其意义是保持双侧脑功能的平衡。占语言优势的左半球损伤可能激活右侧大脑外周裂区皮质,这种激活对语言功能的恢复可能有益^[4];相反,右侧大脑皮质激活可能加强其对左半球大脑外侧裂的抑制作用,从而阻碍左半球语言功能的恢复^[5]。而目前的研究显示,rTMS 可改善 TCI 失衡状态,即高频 rTMS 作用于患侧脑区及低频 rTMS 作用于健侧脑区对脑梗死后运动功能的恢复是积极有利的。

(一)高频 rTMS 对失语症患者左侧大脑半球作用

近年来,已有实验证明,rTMS 对神经电生理方面的调节作用,特别是将 rTMS 调解至高频状态对失语症患者不同脑区进行刺激以观察患者功能状态的变化情况。Szaflarski 等^[6]利用持续 0 波脉冲刺激(intermittent TBS, iTBS)(600 个脉冲,200 s/d)对中重度慢性失语症患者 8 例的左半球 Broca's 区给予强度 80% MT,为期 2 周,每周 5 d 的刺激,行语音语义相关任务的同时,在左半球 Broca 区进行功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)监测,结果发现,有 6 例患者的语义流利度提高,提示,左半球额颞顶叶语言相关功能区活动增强。近期,Allendorfer 等^[7]利用 iTBS 对 8 例脑卒中后失语症患者进行左半球刺激,并利用扩散张量成像技术观测到患者的左半球刺激部位周围白质整合增加,这可能与高频 rTMS 刺激增加了突触间的联系,进而对皮质功能产生了调节作用有关。多数实验结果支持高频 rTMS 可易化兴奋失语症患者左侧大脑半球额下回区,对语言功能的恢复有促进作用。

(二)低频 rTMS 对失语症患者右侧大脑半球作用

基于 TCI 及低频 rTMS 的特性,研究者假设低频 rTMS 刺激可通过抑制右侧异常激活的脑区功能^[8-9],从而达到促进左半球语言网络功能重组的目的^[10-11]。Naeser 等^[12]对 4 例慢性失语症患者的右侧 Broca 等位区(三角部, Brodmann 45 区)给予频率 1 Hz 的 rTMS,强度 90% MT,刺激 10 min,经图片命名任务测试,患者言语表达准确性有短暂提高,反应时间缩短,其中有 3 例患者的进步持续了 8 个月。Kakuda 等^[13]将 rTMS 与 fMRI 技术结合,对 2 例运动性失语症患者的两侧额叶给予 1200 个脉冲的低频 rTMS 刺激,结果显示,2 例患者的语言功能都有所进步。Turkeltaub 等^[14]对 1 例左半球脑卒中后慢性非流利性失语症患者右侧 Broca 区给予低频 rTMS 刺激,并在 rTMS 治疗前、后在 fMRI 下执行相同的命名任务,fMRI 结果提示,刺激部位及左半球额下回后部脑区激活,患者命名功能改善,且疗效可持续 2 个月以上。Barwood 等^[15]报道,将脑卒中后 2~10 年的非流利性失语症患者 12 例分为治疗组与对照组进行随机对照试验,治疗组 6 例患者在右半球语言等位区予低频 rTMS(1 Hz, 20 min/d, 10 d),在治疗前、后 1 周行波士顿诊断性失语检查,实验结果提示,rTMS 刺激 1 周后,患者命名准确率及复述提高,反应时间减少。上述研究表明,低频 rTMS 刺激患者右侧三角部可促进失语症恢复,具体机制尚未明确,但间接表明,右侧半球对于慢性失语症患者的恢复具有调节作用。

(三)影响 rTMS 疗效的因素

影响 rTMS 疗效的因素可分为与 rTMS 相关的因素(包括刺激部位、刺激参数、线圈形状、大小等)和与实验对象相关因素(包括病程时间、病灶部位、病情程度、失语症类型等)。

使用 TMS 治疗失语症时,应根据患者病程的长短选择合适的刺激部位。研究证明,右半球语言等位区可以成功地代偿左

半球语言功能的缺失,整合过程与病程时间的长短相关。Thiel 等^[16]以左半球肿瘤患者作为研究对象,利用 fMRI 和 TMS 研究语言功能代偿的决定因素,观察到,只有脑部病变缓慢进展患者的右半球语言功能区激活,而急性病变的患者中可观察到激活区呈左半球偏侧化;但 Winhuisen 等^[17]的研究观察到,有部分急性左半球卒中的失语症患者伴随右侧额前回激活,存在这种右半球激活的患者预后相对较差。有研究表明,语言恢复中存在两种趋势,病灶较小的患者语言恢复趋向于病损周围区域的恢复,而左半球病灶较大者有赖于右半球语言等位功能区的代偿^[18]。因此,治疗时应根据患者具体情况动态调整刺激参数。

TMS 的安全性

TMS 是一个相对安全、耐受性良好的技术。Muller 等^[19]的回顾性研究($n = 1815$)表明,rTMS 大部份的影响是轻度不良反应,如头痛、恶心,占 16.7%;最严重的副作用是诱发癫痫,其中癫痫患者的阳性率是 0.16%。低频或单脉冲磁刺激不会造成实验动物和正常人的痫样放电或发作,当 rTMS 刺激频率在 10~25 Hz,刺激强度在阈值强度以上时正常人及癫痫患者均可诱发癫痫;其次是感觉症状加重(占 1.54%)。然而,已发表的数据缺乏系统的不良事件报告,TMS 作用于患者的安全风险评估还有赖未来的前瞻性研究。

至今尚无针对 TMS 操作安全系数及远期安全情况等方面的指南。2009 年,Rossi 等^[20]针对 TMS 在临床和科研中的刺激参数、使用伦理及癫痫、眩晕副作用的预防措施等问题进行了较为系统的总结。2011 年,法国发布了关于 rTMS 对于慢性疼痛、运动障碍、中风、癫痫、耳鸣及精神疾患的安全指南^[21],对失语症的治疗尚无定论,随着研究的逐渐增多,将有更为充分的数据提供最佳刺激参数以及安全指南。

TMS 在失语症应用的常见问题及其方向

一、失语症患者类型及刺激部位选择问题

目前,半球间去抑制模型并未明确,研究者们多关注右侧额下回三角部。在近几年的试验研究对象多为非流利型失语症患者^[12],失语症类型及造成失语症的责任病灶位置主要是左侧额颞叶皮质下,且实验时刺激参数基本相同(1 Hz rTMS、90% MT、10 d),刺激部位均为感兴趣区(region of interest, ROI)及右半球三角部,实验结果都显示患者语言功能有不同程度提高。提示,对不同类型失语症患者若刺激部位不同可能得到不同的结果。

二、TMS 对失语症治疗时间窗需进一步研究

目前的研究对象多以慢性失语症患者为主,对 TMS 治疗脑卒中后失语症的最佳介入时间尚无相关研究。普遍的研究认为,失语症恢复的高峰期是在脑卒中后 2~3 个月,积极研究 TMS 治疗时间窗,抓住最佳时机治疗对于促进相关脑区语言功能重组意义深远。

三、刺激参数的优化

现有研究对刺激参数(频率、持续时间、振幅等)尚无定论,在未来可经实验获得关于 TMS 安全性、有效性等相关参数,可针对单一的患者行个体化治疗。

四、对影响刺激效果的其他因素进行相关研究

影响刺激效果的其他因素可包括病灶大小、病灶部位、病灶

对侧刺激等,未来的研究可结合不同的脑映射方法(脑电图、正电子发射 CT、fMRI)研究皮质兴奋与抑制的平衡机制、皮质间和皮质下的连接和相互作用以及大脑的可塑性等。另外,TMS 还可结合其他语言治疗对患者进行综合治疗,可能使治疗效果更为持久。

尽管目前的研究表明,TMS 对于促进脑卒中后语言功能恢复是积极有效的,但其中还有很多疑问等待我们研究。相信 TMS 不仅是目前研究神经及精神疾病的重要手段,也将有望成为失语症患者的新福音。

参 考 文 献

- [1] Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1991, 41:697-702.
- [2] Epstein CM, Woodard JL, Stringer AY, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not replicate the Wada test. *Neurology*, 2000, 55:1025-1027.
- [3] Jennum P, Friberg L, Fuglsang-Frederiksen A, et al. Speech localization using repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 1994, 44:269-273.
- [4] Butefisch CM, Kleiser R, Seitz RJ. Post-lesional cerebral reorganization: evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J Physiol Paris*, 2006, 99:437-454.
- [5] Postman-Caucheteux WA, Birm RM, Pursley RH, et al. Single-trial fMRI shows contralesional activity linked to overt naming errors in chronic aphasic patients. *J Cogn Neurosci*, 2010, 22:1299-1318.
- [6] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med Sci Monit*, 2011, 17:132-139.
- [7] Allendorfer JB, Storrs JM, Szaflarski JP. Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30:103-113.
- [8] Gilio F, Rizzo V, Siebner HR, et al. Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. *J Physiol*, 2003, 551:563-573.
- [9] Pal PK, Hanajima R, Gunraj CA, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on interhemispheric inhibition. *J Neurophysiol*, 2005, 94:1668-1675.
- [10] Plewnia C, Lotze M, Gerloff C. Disinhibition of the contralateral motor cortex by low-frequency rTMS. *Neuroreport*, 2003, 14:609-612.
- [11] Schambra HM, Sawaki L, Cohen LG. Modulation of excitability of human motor cortex (M1) by 1 Hz transcranial magnetic stimulation of the contralateral M1. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114:130-133.
- [12] 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.
- [13] Kakuda W, Abo M, Kaito N, et al. Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: a case series pilot study. *Int J Neurosci*, 2010, 120:60-66.
- [14] Turkeltaub PE, Coslett HB, Thomas AL, et al. The right hemisphere is not unitary in its role in aphasia recovery. *Cortex*, 2012, 48:1179-1186.
- [15] Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, et al. The effects of low frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and

- sham condition rTMS on behavioural language in chronic non-fluent aphasia: Short term outcomes. *NeuroRehabilitation*, 2011, 28: 113-128.
- [16] Thiel A, Habedank B, Herholz K, et al. From the left to the right: How the brain compensates progressive loss of language function. *Brain Lang*, 2006, 98: 57-65.
- [17] Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*, 2005, 36: 1759-1763.
- [18] Schlaug G, Marchina S, Wan CY. The use of non-invasive brain stimulation techniques to facilitate recovery from post-stroke aphasia. *Neuropsychol Rev*, 2011, 21: 288-301.
- [19] Muller PA, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: a review of literature. *Brain Stimul*, 2012, 5: 320-329.
- [20] Wu SW, Shahana N, Huddleston DA, et al. Safety and tolerability of theta-burst transcranial magnetic stimulation in children. *Dev Med Child Neurol*, 2012, 54: 636-639.
- [21] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Poulet E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin*, 2011, 41: 221-295.
- (修回日期: 2013-01-10)
(本文编辑: 阮仕衡)

· 短篇论著 ·

有氧运动联合抗阻训练治疗腹型肥胖患者的疗效观察

王颖 刘建业

据相关资料统计,我国肥胖患者数量正以令人担忧的速度增长;其中以腹型肥胖(即脂肪组织大量在腹部沉积)患者较为常见。由于肥胖可引发多种疾病,如冠心病、高血压、脑血管病、心绞痛、糖尿病等,对患者日常生活及身心健康等均造成严重威胁,近年来已引起社会各界高度关注^[1-2]。目前有大量研究表明,中、小强度持续性有氧训练能增加机体能量消耗,从而达到燃烧脂肪、加速体脂代谢等目的;而抗阻训练多以局部小肌群肌力训练为主,有利于机体局部脂肪代谢或脂肪向肌肉组织转化^[3]。本研究联合应用有氧运动及抗阻训练对腹型肥胖患者进行干预,发现经 8 周训练后,肥胖患者体脂含量均较入选时明显降低,临床疗效显著。

一、资料与方法

共选取我校 20~40 周岁中青年男性腹型肥胖患者 42 例,均符合中国肥胖问题工作组数据汇总分析协作组(2002 年版)对超重及腹型肥胖的分类标准^[4],即男性患者体重指数(body mass index, BMI) > 28 kg/m²,且腰围大于 90 cm。入选患者均无呼吸系统疾病、严重心脑血管疾病、肾病、运动功能障碍等,采用随机数字表法将其分为实验组及对照组,每组 21 例,2 组患者基本情况详见表 1,表中数据经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

对照组患者首先给予中小强度(保持即时心率 100~120 次/min)耐力跑练习,持续 30 min 后再进行 15 min 中等强度(保持即时心率 120~140 次/min)耐力跑训练,每次训练共计 45 min,每天训练 1 次^[5]。实验组患者首先进行中小强度(保持即时心率 100~120 次/min)耐力跑训练,持续 30 min 后再进行抗阻训练,抗阻训练内容以腹部肌群力量训练为主,包括:①屈腿仰卧起坐训练,根据患者自身腹肌力量采取平躺或斜躺姿势,双腿屈曲并由重物辅助压住双脚,双手交叉放置脑后,发力快速坐起,然后再缓慢躺下,训练 30 s 后休息 1 min;②直腿上举训练,根据患者自身腹肌力量采取平躺或斜躺姿势,双腿合拢并伸直,两臂向身体两侧张开,与背呈十字形平放于靠背上,通过腹肌发力快速将双腿举起(尽量向身体前上方举起)再缓慢放下,训练 30 s 后休息 1 min。③卧位团缩训练,嘱患者平躺,以小腹为中点,快速抬起上半身,同时双腿也快速向前上方缩举,身体快速团缩,用双手去触碰双脚,然后再缓慢平躺身体,训练 20 s 后休息 2 min。上述 3 种抗阻训练循环进行,共持续训练 15 min,每天训练 1 次。

于入选时及训练 8 周后分别对 2 组患者腹部皮脂厚度、体脂百分比、BMI 及腰臀比(waist-hip ratio, WHR)等进行检测。

本研究所得数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 13.0 版统计学

表 1 2 组入选患者一般资料情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m ²)	腰围(cm)
实验组	21	30.54 ± 5.68	171.26 ± 3.21	83.61 ± 4.93	28.51 ± 1.37	93.54 ± 4.27
对照组	21	29.79 ± 5.26	171.45 ± 3.66	84.22 ± 4.57	28.65 ± 1.40	93.79 ± 4.31