

· 综述 ·

失语症康复治疗的研究进展

邓娜 李小凤

语言功能是指通过符号达到交流目的的能力,包括对口头语言、姿势语言、书面符号的理解与表达,是人类最重要的认知功能之一。失语症是一种由脑损害引起的语言功能受损或丧失的语言障碍综合征,表现为重复、自发语言、命名、阅读、书写等方面的功能障碍^[1]。失语症可由多种疾病引起,成年人最常见的为脑卒中,儿童最常见的为脑外伤,此外还有脑肿瘤、脑炎、中毒等^[2]。有 21%~38% 的脑卒中患者伴有失语症,其中 50% 可持续至发病 6 个月以后^[3-8]。语言功能丧失或受损给患者带来了巨大的心理负担及痛苦,目前,失语症尚缺乏有效的治疗方法。近年来,在众多学者的共同努力下,失语症的康复治疗取得了一些新的突破与进展,本文对近 10 年来失语症的热点治疗方法综述如下。

药物

一、多巴胺类药物

多巴胺类药物是最先被认为可以治疗失语症的药物之一。溴隐亭是一种多肽类麦角生物碱,为多巴胺受体激动剂,也是目前被研究较多的治疗失语症的药物之一^[9]。早期国外已有学者多次利用溴麦角环肽治疗失语症,但样本量整体偏少,得到的结果也不尽相同。Ashtary 等^[10]选取 38 例脑卒中急性期失语症患者,对其进行随机双盲试验,试验组初期给予溴麦角环肽 2.5 mg/d,后增量至 10 mg/d,共 4 个月,对照组则服用安慰剂,结果发现,试验组较对照组患者在言语流利、手势命令、命名、单字回应、复读、自动语音、语调和总得分方面显著提高($P < 0.05$)。

二、乙酰胆碱酯酶抑制剂

多奈哌齐是一种选择性中枢作用的可逆性乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AchE)抑制剂,目前临床上主要用于改善阿尔茨海默病患者的记忆力减退情况。已有研究表明,胆碱酯酶抑制剂可通过抑制谷氨酸盐的释放水平来阻止神经系统损伤、防范变性疾病的发生及凋亡程序激活,从而改善记忆力减退症状,因此多奈哌齐也被尝试用于治疗失语症^[11]。有研究发现,多奈哌齐能减轻脑卒中后失语的严重程度,能有效治疗多种语言障碍,其机制可能是增强了大脑左右半球之间的神经网络活性及神经可塑性^[12]。动物实验表明,多奈哌齐可增加脑血流、减轻自由基导致的神经变性,具有保护神经元的重要作用,其机制也可能与多奈哌齐改善失语症的作用有关^[13]。有报道,利用多奈哌齐治疗脑卒中后 6 个月的失语症患者,治疗后患者在重复、理解、语音识别和命名方面恢复良好^[7]。在急性

脑卒中后失语症患者的治疗中,给予盐酸多奈哌齐 5 mg/d 治疗 12 周后,患者在自发语言、理解、重复、命名方面也表现出显著的疗效,提示多奈哌齐对失语症的恢复有促进作用^[14]。

三、N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂

美金刚是一种电压依赖性、中亲和度的非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂,可阻断 NMDA 受体,降低因病理性谷氨酸兴奋而导致的离子通道开放程度、减少 NMDA 受体介导的神经毒性,防止神经元损伤,从而达到延缓疾病进展的目的^[15]。另一方面,美金刚也可通过提高脑源性神经因子的表达水平,从而对神经细胞起到保护作用^[16]。近年来,已有较多临床研究表明,美金刚对阿尔茨海默病患者的语言障碍有改善作用^[7-9]。因此,有学者开始研究美金刚对失语症的治疗作用。Berthier 等^[17]对慢性脑卒中后失语症患者进行了一项历时 20 周的随机双盲对照试验,结果发现,试验组患者的语言障碍较安慰组显著改善。丘卫红等^[5]选取 32 例脑卒中后 1~6 个月的失语症患者,采用美金刚联合语言训练对患者进行治疗,结果发现,美金刚联合语言训练治疗失语症的疗效较单纯语言训练治疗失语症的疗效更为显著,特别是在听理解、阅读理解、口语表达、抄写等方面的表现较为优异。

四、氨基酸类神经递质

吡拉西坦是 γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)的一种环状衍生物,可对胆碱能、谷氨酸能、5-羟色胺能、去甲肾上腺素能体系产生影响,具有增加神经可塑性、保护神经的作用。目前吡拉西坦在临床上主要用于治疗与年龄相关的认知功能障碍,同时在治疗诵读困难方面也有较好的疗效。国外有研究报道,吡拉西坦对慢性失语症有显著疗效^[7,9]。

物理治疗

一、经颅磁刺激

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)通过时变磁场在脑内产生感应电流而起作用,在磁场中,其相应的感应电流会诱导局部脑组织中的神经元发生去极化,产生动作电位,进而影响神经系统兴奋性^[18]。TMS 根据刺激方式的不同可分为单脉冲刺激、双脉冲刺激和重复脉冲刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)^[18-19]。其中,有关重复脉冲刺激的研究报道较多。通常认为失语症患者(右利手)右侧镜像区的过度活跃不利于其语言功能恢复,故常将低频 rTMS(≤ 1 Hz)作用于右脑半球,以降低其兴奋程度,将高频 rTMS(> 1 Hz)作用于优势半球^[18,20-21]。Naeser 等^[22]采用频率为 1 Hz 的 rTMS 刺激 4 例慢性非流利性失语患者的右额下回三角部,结果发现,其命名能力在治疗停止后的 2 个月内显著增强。此后,Naeser 等^[23]对低频 rTMS 的刺激部位进行了研究,结果发现,对额下回三角部给予刺激,可同时改善慢性非流利性失语患者的命名能力及反应时间。Hamilton 等^[24]研究发现,低频 rTMS 能提高慢

性非流利性失语患者的命名能力及语言能力,刺激前额下回后部或腹后三角部可导致失语症患者命名能力下降。上述研究提示在对慢性非流利性失语症患者进行低频 rTMS 治疗时,额下回三角部可能是较为合适的刺激部位之一。虽然抑制型刺激是目前临床上应用较多的 rTMS 类型,但也有研究证实,高频 rTMS 对慢性失语症同样有效。Szaflarski 等^[21]将 50 Hz 的 rTMS 作用于 8 例慢性失语症患者的左侧 Broca 区,结果发现有 6 例患者的语言流畅度明显改善。在非慢性失语症的治疗领域内,rTMS 的疗效也得到了认可。Weiduschat 等^[25]将低频 rTMS 作用于 6 例亚急性失语症患者的额下回三角部,结果发现其失语测验成绩显著改善。陈芳等^[26]研究发现,低频 rTMS 对急性脑卒中后失语症也有一定疗效。

二、经颅直流电刺激

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是 TMS 之外的另一种非侵入式大脑刺激疗法。这种方法利用电极将微弱的直流电(1~2 mA)输送到特定脑区,通过改变神经元静息膜电位的去极化或超极化方向来调节皮质兴奋性^[18]。通常情况下,阳极刺激可提高皮质兴奋性,阴极刺激则对皮质活动起到抑制作用^[8,18]。tDCS 所要求的设备简单轻便、价格低廉,具有较广的应用前景^[18]。Marangolo 等^[27]对慢性非流利性失语症患者应用阳极 tDCS 治疗后,发现刺激 Broca 区能明显增加患者言语中的信息量。代杰等^[8]发现利用阳极 tDCS 刺激左外侧裂后部周围区能改善脑卒中后失语症患者的命名能力。

计算机辅助治疗

近年来,随着计算机技术的迅猛发展,各种计算机辅助治疗仪及语言训练软件也被逐渐应用到失语症的治疗中,其能将图片、动画、语言、文字等结合起来,有效改善患者的语言功能^[28]。Cherney 等^[29]研究发现,计算机化的脚本训练对慢性失语症患者的命名、语法、取词等多个方面均有积极作用。Laganaro 等^[30]研究报道,计算机辅助治疗对急性命名性失语症患者的命名障碍有不同程度的改善作用。

一、语言障碍 ZM2.1 康复系统

语言障碍 ZM2.1 康复系统由诊断结果、康复内容、康复建议 3 个部分组成,可进行听理解、复述、命名、表达的训练与评估,具有生动、个性的特点。国内有文献报道,语言障碍 ZM2.1 康复系统可促进运动性失语症患者的语言功能恢复,在复杂指令、命名、表达方面有显著疗效,但有关书写方面的训练内容较为欠缺,仍需改进^[31]。

二、无障碍电脑语言系统 U1

无障碍电脑语言系统 U1 主要用于治疗儿童失语症。丘卫红等^[32]对 23 例脑卒中及脑损伤后失语症患者进行无障碍电脑语言系统 U1 训练,训练前、后,患者在听理解、复述、读理解 3 个方面的成绩显著提高。无障碍电脑语言系统 U1 因具有可自行设计语音配置、自行设计画面程序等优势,在帮助患者进行母语、生活环境个体化训练时得到了广泛认可^[32]。

中医学治疗

近年来,利用中医学理论治疗失语症的研究越来越多。中医学认为,脑卒中后失语症是因风、火、痰、瘀阻滞经络、上扰神

明、阻闭舌窍所致^[6]。经头皮给予刺激可反射性增强相应皮质区域的血流量,改善脑供血,从而达到治疗失语症的目的^[6]。赵亚军等^[6]通过头针、体针、点刺方法促进语言神经环路重建,在受试者为 50 例的随机对照试验中,试验组较对照组在理解、复述、阅读方面明显好转^[7]。Jung 等^[4]选取 77 例脑卒中后失语症患者进行临床研究,发现口服中药联合语言训练患者的失语评分较单纯语言训练患者的失语评分显著增高,尤其是在口语表达、自发性语言、命令执行等方面疗效显著。

其他

其他较为传统的疗法还有失语刺激法^[33]、强制性诱导言语治疗^[34]、家庭疗法^[35]等,上述方法均被证实对失语症的恢复有不同程度的疗效。

小结

目前,治疗失语症尚缺乏特效方法,正在研究中的治疗方法多种多样、且各具优缺点。相对来说,有关药物治疗失语症的文献数量偏少,较多药物试验仍缺乏大规模、可靠的长期随访报道,且已有药物治疗失语症的研究报道多为药物联合其他多种治疗手段,加之研究多为小样本、中短期对照试验,所以药物单独治疗失语症的疗效还有待商榷。此外,药物、剂量、患者失语症的病因及类型也影响着治疗效果。语言训练是传统且疗效较为肯定的治疗方法之一,但其需要专业治疗师一对一治疗,患者所承受的经济负担较重,通常难以坚持,而计算机辅助治疗因具有便利、个体化的特点而逐渐受到欢迎,其疗效也得到了广泛肯定,但在一定程度上仍难以取代人与人之间的交流训练,还需进一步改进。中医中药虽具有价格低廉、个体化治疗的优势,但药物种类及针灸方法较多,系统性及可重复性差,目前尚缺乏大规模临床试验支持,其有效性及安全性仍有待考证。经颅磁刺激、直流电刺激等物理治疗方法具有无创、安全、方便的特点,其疗效值得肯定。

综上所述,失语症的治疗方法多种多样,但目前任何单一治疗手段都不能让患者取得满意疗效,因此临床上更倾向于综合治疗,如何合理选择并应用治疗手段促进失语症患者康复仍是今后的研究热点之一。

参 考 文 献

- [1] 高素荣.失语症[M].北京:北京大学医学出版社,2006:1-258.
- [2] 肖农,王俐,吴正文.儿童失语症的病因与转归[J].重庆医科大学学报,2003,28(3):350-352.
- [3] Engelter ST, Gostynski M, Papa S, et al. Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis[J]. Stroke, 2006, 37(6):1379-1384.
- [4] Jung W, Kwon S, Park S, et al. Can combination therapy of conventional and oriental medicine improve poststroke aphasia? Comparative, observational, pragmatic study[J]. Evid-Based Complement and Alternat Med, 2012, 5(1):1-9.
- [5] 丘卫红,万桂芳,谢纯青,等.美金刚联合语言训练治疗卒中后失语患者的临床研究[J].中国新药与临床杂志,2014,33(5):390-393.
- [6] 赵亚军,陈长香,季宇宏.头体针点刺治疗对脑卒中后失语症患者

- 语言功能的康复疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(6): 1624-1625.
- [7] Allen L, Mehta S, McClure JA, et al. Therapeutic interventions for aphasia initiated more than six months post stroke: a review of the evidence[J]. Top Stroke Rehabil, 2012, 19(6): 523-535.
- [8] 代杰, 张世亮, 田蕊, 等. 经颅交变电磁场联合言语训练治疗脑梗死后运动性失语症的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(7): 535-537.
- [9] De Boissezon X, Peran P, de Boysson C, et al. Pharmacotherapy of aphasia: myth or reality[J]. Brain Lang, 2008, 102(1): 114-125.
- [10] Ashtary F, Janghorbani M, Chitsaz A, et al. A randomized, double-blind trial of bromocriptine efficacy in nonfluent aphasia after stroke[J]. Neurology, 2006; 66(6): 914-916.
- [11] Sharifipour M, Izadpanah E, Nikkhoo B, et al. A new pharmacological role for donepezil: attenuation of morphine-induced tolerance and apoptosis in rat central nervous system[J]. J Biomed Sci, 2014, 21(6): 1-9.
- [12] Berthier ML, Green C, Higuera C, et al. A randomized, placebo-controlled study of donepezil in poststroke aphasia[J]. Neurology, 2006, 67(9): 1687-1689.
- [13] Min D, Mao X, Wu K, et al. Donepezil attenuates hippocampal neuronal damage and cognitive deficits after global cerebral ischemia in gerbils[J]. Neurosci Lett, 2012, 510(1): 29-33.
- [14] 陈莺, 李焰生, 王智樱, 等. 多奈哌齐治疗卒中后失语的疗效观察[J]. 中华内科杂志, 2010, 49(2): 115-118.
- [15] Gilling KE, Jatzke C, Hechenberger M. Potency, voltage-dependency, agonist concentration-dependency, blocking kinetics and partial untrapping of the uncompetitive N-methyl-D-aspartate (NMDA) channel blocker memantine at human NMDA (GluN1/GluN2A) receptors[J]. Neuropharmacology, 2007, 56(5): 415-420.
- [16] Meisner F, Scheller C, Kneitz S, et al. Memantine upregulates BDNF and prevents dopamine deficits in SIV-infected macaques: a novel pharmacological action of memantine[J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(9): 2228-2236.
- [17] Berthier ML, Green C, Lara JP, et al. Memantine and constraint-induced aphasia therapy in chronic poststroke aphasia[J]. Annals Neurol, 2009, 65(5): 577-585.
- [18] Torres J, Drebing D, Hamilton R. TMS and tDCS in post-stroke aphasia: integrating novel treatment approaches with mechanisms of plasticity[J]. Restor Neurol Neurosci, 2013, 31(4): 501-505.
- [19] Galletta EE, Rao PR, Barrett AM. Transcranial magnetic stimulation (TMS): potential progress for language improvement in aphasia[J]. Top Stroke Rehabil, 2011, 18(2): 87-91.
- [20] 冯园, 肖军. 重复经颅磁刺激对卒中后失语治疗进展[J]. 中华临床医师杂志, 2013, 7(1): 296-297.
- [21] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(3): 132-139.
- [22] 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[J]. Brain Lang, 2005, 93(1): 95-105.
- [23] Naeser MA, Martin PI, Theoret H, et al. TMS suppression of right pars triangularis, but not pars opercularis, improves naming in aphasia[J]. Brain Lang, 2011, 119(3): 206-213.
- [24] Hamilton RH, Sanders L, Benson J, et al. Stimulating conversation: enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation[J]. Brain Lang, 2010, 113(1): 45-50.
- [25] Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study[J]. Stroke, 2011, 42(2): 409-415.
- [26] 陈芳, 王小明, 孙祥, 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[J]. 中华脑血管病杂志, 2011, 6(5): 96-101.
- [27] Marangolo P, Fiori V, Calpagnano MA, et al. tDCS over the left inferior frontal cortex improves speech production in aphasia[J]. Front Hum Neurosci, 2013, 7(9): 539.
- [28] van de Sandt-Koenderman WM. Aphasia rehabilitation and the role of computer technology: can we keep up with modern times[J]. Int J Speech Lang Pathol, 2011, 13(1): 21-27.
- [29] Palmer R, Enderby P, Cooper C, et al. Computer therapy compared with usual care for people with long-standing aphasia poststroke: a pilot randomized controlled trial[J]. Stroke, 2012, 43(7): 1904-1911.
- [30] Laganaro M, Di Pietro M, Schnider A. Computerised treatment of anomia in acute aphasia: treatment intensity and training Size[J]. Neuropsychol Rehabil, 2006, 16(6): 630-640.
- [31] 李巧薇, 陈卓铭, 黄舜韶, 等. 应用语言障碍诊治仪 ZM2.1 治疗运动性失语的效果评估[J]. 中国临床康复, 2005, 9(25): 14-16.
- [32] 丘卫红, 窦祖林, 万桂芳, 等. 无障碍电脑语言系统 U1 在失语症患者语言训练中的应用[J]. 中国临床康复, 2005, 8(1): 28-31.
- [33] 丁旭峰, 杜玉玲, 余兰, 等. 不同时间窗 Schuell 刺激疗法联合高压氧舱治疗对脑梗死所致运动性失语患者言语功能的影响研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(3): 861-863.
- [34] Maher LM, Kendall D, Swearingen JA, et al. A pilot study of use-dependent learning in the context of Constraint Induced Language Therapy[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2006, 12(6): 843-852.
- [35] 孙丽, 江钟立, 林枫, 等. 语义导航策略训练对失语症患者词汇命名泛化效应的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2011, 33(11): 830-833.

(修回日期: 2015-03-13)

(本文编辑: 凌琛)