

低频重复经颅磁刺激右侧颞上回后部对脑卒中完全性失语患者言语功能的影响*

任彩丽¹ 蔡德亮¹ 房辉¹ 陈萍¹ 李昭辉¹ 武曙苑¹

摘要

目的:初步探讨低频重复经颅磁刺激右侧颞上回后部对脑卒中后完全性失语症患者言语功能的影响。

方法:将12例受试对象按照随机数字表法分为rTMS组和假刺激组。rTMS组采用低频rTMS刺激右侧颞上回后部,每周5次,每次20min,共治疗3周。假刺激组采用假刺激治疗。分别于治疗前、治疗后3d内、治疗后3个月、6个月对两组患者采用西方失语症失语评定量表(WAB)进行言语功能评估。

结果:与假刺激组相比,rTMS组各时间点WAB总分($F=5.023, P=0.030$)和听理解分值($F=8.158, P=0.002$)的上升幅度差异具有显著性意义。两组患者rTMS治疗后3d、治疗后6个月与治疗前的WAB-AQ总分($t=2.489, P=0.042; t=2.788, P=0.020$)、听理解($t=3.800, P=0.003; t=3.532, P=0.005$)的差值比较,差异具有显著性意义。

结论:低频rTMS刺激右侧颞上回后部能改善亚急性期脑卒中后完全性失语症患者的言语功能,特别是听理解能力改善较明显。

关键词 脑卒中;失语症;重复经颅磁刺激

中图分类号:R743.3;R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2018)-09-1055-05

Effects of low frequency rTMS over the right superior temporal gyrus on language function in subacute global poststroke aphasia patients/REN Caili, CAI Deliang, FANG Hui, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(9): 1055—1059

Abstract

Objective: To explore the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) over the right superior temporal gyrus on language function in global aphasia patients after stroke.

Method: Twelve patients with subacute poststroke aphasia were randomized to a 15-day protocol of 20-minute inhibitory 1Hz rTMS over the right posterior superior temporal gyrus or sham stimulation, followed by a speech and language therapy for 40 minutes. The Western Aphasia Battery (WAB) was used to evaluation at baseline and 3 days, 3 months and 6 months post-stimulation.

Result: Compared with the sham stimulation group, the WAB AQ score and auditory comprehension score increased significantly over time in rTMS group ($P < 0.05$). The WAB AQ score change and auditory comprehension score between before stimulation and after 3 days, 6 months stimulation were higher in rTMS group than that in sham group ($P < 0.05$).

Conclusion: Low frequency rTMS over the posterior superior temporal gyrus could significantly improve language recovery, especially for auditory comprehension ability in subacute ischemic stroke with global aphasia.

Author's address Wuxi Tongren International Rehabilitation Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi, 214151

Key word stroke; aphasia; repetitive transcranial magnetic stimulation

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.09.009

*基金项目:国家青年自然科学基金项目(81501949);无锡市医院管理中心科研项目(YGZX14031)

1 南京医科大学附属无锡同仁(国际)康复医院神经康复科,无锡,214151

作者简介:任彩丽,女,主治医师;收稿日期:2017-02-03

完全性失语症是最严重的失语类型,也是急性期或亚急性期脑卒中最常见的失语症类型之一。常规言语训练对完全性失语症疗效有限,经过亚急性期自发性恢复和言语训练后,85%的完全性失语症患者仍有持续性的言语交流障碍^[1]。

根据重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)具有调节皮质兴奋性的特点,rTMS开始应用于失语症的研究中,基于失语症恢复机制中右脑激活不利于左侧优势半球言语功能重组及半球间竞争性抑制假说,多数低频rTMS研究靶刺激部位定于右侧大脑半球^[2-3]。rTMS对失语症患者的治疗效果依赖于刺激部位的选择。左额下回三角部(BA 45区)是负责言语表达、言语流畅性的主要脑区之一,现研究一致认为右侧额下回三角部被认为是低频rTMS改善失语症言语表达的刺激部位;左侧颞上回后部(Wernicke区)是关键的语义加工脑区,右侧颞上回后部(Wernicke镜像区)作为低频rTMS改善失语症听理解等语义加工的刺激部位的研究较少,本研究利用低频rTMS刺激右侧颞上回后部观察对脑卒中完全性失语症患者言语功能的作用。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年3—10月,于本院神经康复科住院治疗的脑卒中完全性失语患者14例,按随机数字表采用密封信封方式按1:1比例将其分为rTMS组和假刺激组,各7例,其中1例因摔倒骨折退出,1例因伴发心肌梗死退出,共有12例患者完成试验,rTMS组6例,假刺激组6例,两组的性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表

1。本研究经南京医科大学伦理委员会批准,所有纳入的患者及家属均签署知情同意书。临床试验注册号为ChiCTR-IPR-15007382。

纳入标准:①符合1995年全国第四届脑血管病学术会议制定的脑卒中诊断标准,首次发病,病灶均在左侧大脑半球,病程1—3个月;②根据西方失语症成套检查(Western aphasia battery, WAB)评定为完全性失语症患者;③年龄40—75岁;④母语为汉语;⑤小学以上文化;⑥右利手;⑦发病前语言功能正常;⑧患者家属对本研究重复经颅磁刺激治疗程序内容知情,且签署知情同意书。排除标准:①合并视、听觉障碍影响语言评价和治疗者;②有严重认知功能障碍不能配合检查和治疗者;③本次发病之前已有语言障碍者或本次合并严重构音障碍者;④合并其他神经系统变性疾病如痴呆、帕金森病、运动神经元病所致的言语障碍;⑤合并有癫痫病史、药物滥用或精神疾病史;⑥体内有金属异物或有其他植入体内电子装置。

1.2 治疗方法

rTMS组:采用Medtronic公司Magpro R30型磁刺激仪“8”字型刺激线圈,刺激频率为1Hz,刺激强度为80%的运动阈值,每次总刺激量1200次,每次治疗1个序列,每序列1200次刺激,刺激持续时间20min,刺激部位为右侧颞上回后部(EEG10-20标准的CP6点)。rTMS治疗后30min内开始持续40min的言语治疗,每周治疗5次,治疗3周,共治疗15次。

假刺激组:将刺激线圈与患者颅骨表面垂直,患者能够听见磁刺激器的声音,刺激部位、参数、持续时间与试验组相同。假刺激结束后30min内开始持续40min的言语治疗。

两组患者在随访3个月期间均在康复医院接受

表1 患者一般资料

患者	性别	年龄(岁)	利手	教育程度	损伤部位	病程(月;天)	有无偏瘫	失语严重程度	分组
rTMS1	男	68	右	初中	左侧额顶颞叶大面积脑梗死	2;10	有	完全性失语	rTMS组
rTMS3	女	60	右	小学	左侧额颞顶叶大面积脑梗死	3;1	有	完全性失语	rTMS组
rTMS4	女	74	右	小学	左侧基底核区脑梗死	1;15	有	完全性失语	rTMS组
rTMS9	男	64	右	高中	左侧额颞叶脑梗死	2;4	有	完全性失语	rTMS组
rTMS10	男	67	右	高中	左侧基底核区、额颞叶脑梗死	1;25	有	完全性失语	rTMS组
rTMS13	女	65	右	小学	左侧颞顶叶脑梗死	2;12	有	完全性失语	rTMS组
rTMS2	男	60	右	初中	左侧基底核区脑梗死	1;24	有	完全性失语	假刺激组
rTMS5	男	59	右	大专	左侧额颞顶叶大面积脑梗死	3;10	有	完全性失语	假刺激组
rTMS8	女	68	右	初中	左侧额颞顶叶大面积脑梗死	3;1	有	完全性失语	假刺激组
rTMS11	男	64	右	小学	左侧基底核区脑梗死	2;17	有	完全性失语	假刺激组
rTMS14	女	75	右	文盲	左侧颞顶叶脑梗死	2;7	有	完全性失语	假刺激组
rTMS15	男	52	右	本科	左侧额颞顶叶大面积脑梗死	3;2	有	完全性失语	假刺激组

相应的言语训练,随访6个月期间假刺激组有3例患者接受言语训练,9例患者在治疗后4个月左右回归家庭或护理院;rTMS组有2例患者在康复医院接受言语训练,10例患者在rTMS治疗后4个月左右回归家庭或护理院。

1.3 评定指标

分别于入组前(基线)以及治疗后3d内、3个月、6个月采用西方失语症检查中文版(The Western Aphasia Battery, WAB)评定患者的言语总体功能,WAB分为自发言语、听理解、复述和命名,4项原始分分别为20分、200分、100分、100分。自发言语亚项标准分是20分,听理解亚项标准分为听理解总分除以20,复述亚项标准分为复述总分除以10,命名亚项标准分为命名总分除以10。检查后根据结果计算失语商(aphasia quotient, AQ), $AQ=(\text{自发言语}+\text{听理解}/20+\text{复述}/10+\text{命名}/10)\times 2$ 。

1.4 统计学分析

采用SPSS17.0版统计学软件进行统计分析,使用Kolmogorov-Smirnov单样本检验显示所有计量资料均符合正态分布,计量数据均以平均数±标准差表示,采用一般线性模型进行两组重复测量数据分析,组间

比较采用独立样本t检验。 $P<0.05$ 具有显著性意义。

2 结果

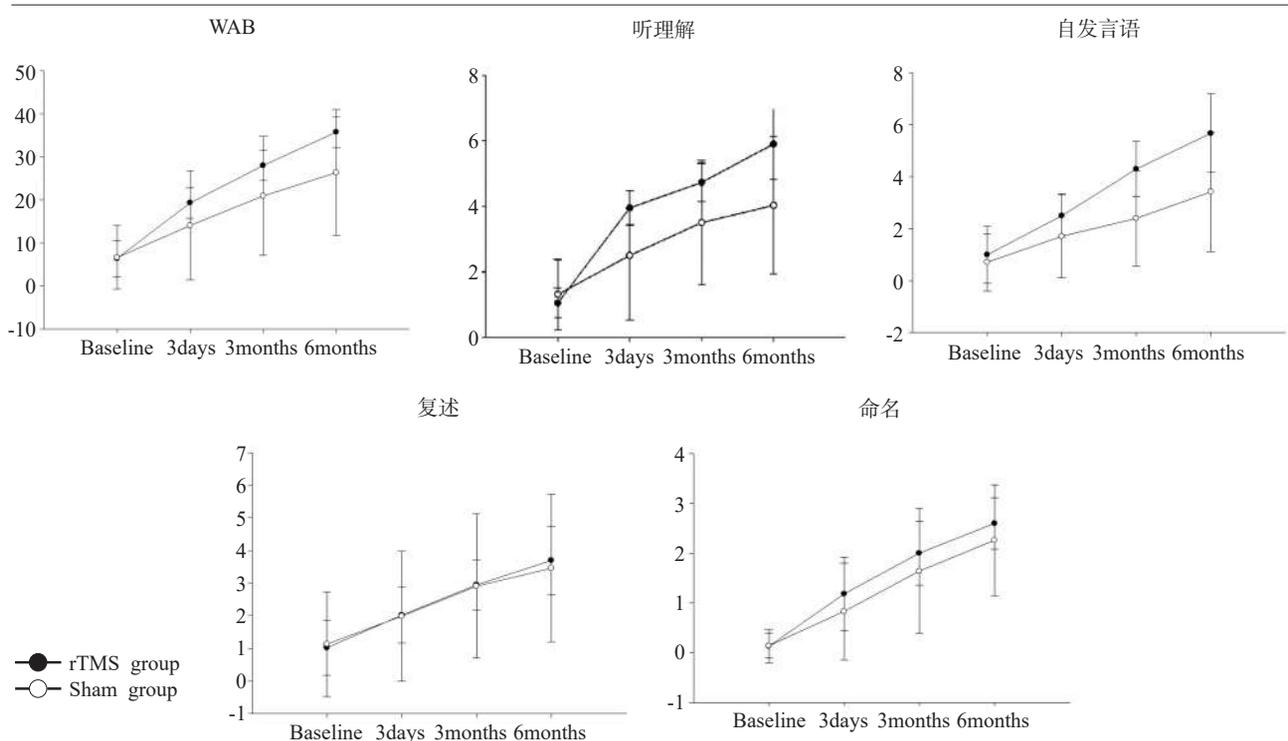
2.1 rTMS组和假刺激组患者在治疗前后各时间点WAB评分的变化趋势

两组重复测量分析结果显示(见图1):两组患者治疗前、治疗后3天内、3个月及6个月WAB总分($F_{\text{时间}}=134.266, P=0.000$)、听理解($F_{\text{时间}}=99.482, P=0.000$)、命名分值($F_{\text{时间}}=52.744, P=0.000$)、复述分值($F_{\text{时间}}=50.895, P=0.000$)及自发言语分值($F_{\text{时间}}=46.428, P=0.000$)均随时间延长而升高,rTMS组WAB总分($F_{\text{时间,组别}}=5.023, P=0.030$)和听理解分值($F_{\text{时间,组别}}=8.158, P=0.002$)的上升幅度大于假刺激组。而rTMS组患者的命名($F_{\text{时间,组别}}=0.434, P=0.612$)、自发言语($F_{\text{时间,组别}}=3.878, P=0.060$)及复述($F_{\text{时间,组别}}=0.227, P=0.720$)随时间变化趋势与假刺激组相比差异无显著性意义。

2.2 rTMS组与假刺激组在治疗前后WAB-AQ、听理解、自发言语、复述、命名各分值的两两比较

两组患者治疗前各亚项评分相比差异均无显著性意义($P>0.05$),见表3;rTMS治疗后3天与治疗

图1 两组患者在治疗前后各时间点WAB评分的变化趋势



前的 WAB-AQ 总分($t=2.489, P=0.042$)、听理解($t=3.800, P=0.003$)的差值比较,差异具有显著性意义;而两组自发言语($t=1.600, P=0.138$)、复述($t=0.571, P=0.580$)和命名($t=0.769, P=0.458$)的分值差值比较,差异无显著性意义;治疗后3月末,两组患者治疗前后的听理解($t=2.993, P=0.012$)差值比较,差异具有显著性意义;两组患者治疗前后的 WAB-AQ 总分($t=2.170, P=0.054$)、自发言语分值($t=2.243, P=0.060$)、

复述分值($t=0.295, P=0.774$)和命名分值($t=0.702, P=0.499$)的差值比较,差异无显著性意义;治疗后6个月末,两组患者治疗前后的 WAB-AQ 总分($t=2.788, P=0.020$)、听理解($t=3.532, P=0.005$)的分值差值比较,差异具有显著性意义,两组患者治疗前后的自发言语($t=1.950, P=0.088$)、复述($t=0.585, P=0.571$)和命名($t=0.847, P=0.421$)的分值差值比较,差异无显著性意义。见表2。

表2 rTMS组和假刺激组治疗前后 WAB 评分差值比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

	rTMS组			假刺激组		
	治疗后-治疗前	治疗后3月-治疗前	治疗后6月-治疗前	治疗后-治疗前	治疗后3月-治疗前	治疗后6月-治疗前
AQ	12.90±1.37 ^②	21.51±4.77	29.33±4.29 ^①	7.46±5.59	14.31±7.18	19.74±7.83
听理解	2.90±0.62 ^①	3.68±0.45 ^①	4.85±1.01 ^①	1.19±0.99	2.19±0.98	2.71±1.17
自发言语	1.50±0.55	3.30±1.60	4.67±2.16	1.00±0.58	1.69±0.79	2.71±1.25
复述	1.00±0.38	1.93±0.93	2.68±1.17	0.86±0.52	1.79±0.86	2.33±0.99
命名	1.05±0.81	1.87±0.69	2.47±0.43	0.69±0.90	1.50±1.16	2.11±0.99

注:与假刺激组相比,① $P < 0.01$,② $P < 0.05$

表3 两组患者治疗前 WAB 评分情况 ($\bar{x} \pm s$, 分)

	rTMS组	假刺激组
AQ	6.40±4.19	6.60±7.35
听理解	1.05±0.46	1.31±0.67
自发言语	1.00±1.10	0.71±0.11
复述	1.02±0.84	1.13±0.67
命名	0.13±0.33	0.14±0.25

3 讨论

听理解障碍是失语症患者影响交流的重要影响因素之一。常规言语训练对完全性失语症疗效有限。优势半球损伤后失语的恢复主要依赖于优势半球未受累语言区以及非优势半球镜像区语言功能网络的重建。卒中后相应大脑皮质功能区及其功能网络的重塑,是失语症恢复的基础^[4]。而研究发现脑卒中亚急性期以右侧大脑半球镜像区激活增加为主^[5]。右侧半球语言皮质网络重组的效率较低,被认为是一种不适当的神经重组策略,从而不利于言语功能的恢复^[6],且还可能由于半球间竞争性抑制的作用,负向影响左侧优势半球语言网络的重塑。越来越多的研究表明,重复经颅磁刺激作为一种非侵入性脑刺激技术能修复脑损伤后半球间竞争性抑制导致的不平衡状态。本研究基于此种假说利用低频rTMS抑制右侧颞上回后部探索是否能促进完全性失语症患者听理解能力的恢复。

通过对既往研究分析发现,rTMS对失语症患者

者的治疗效果依赖于刺激部位的选择。基于rTMS抑制右侧异常激活的脑区能促进左侧半球言语网络重组的机制,选择fMRI任务下的右侧半球异常激活的脑区作为刺激部位是较理想的方式^[7]。但是完全性失语症言语功能障碍严重,任务态fMRI检查较困难,因此尚不能根据fMRI激活脑区来选择刺激部位。基于传统语言加工理论及现代功能影像学证据,左额下回三角部(BA 45区)是负责言语表达、言语流畅性的主要脑区之一,现研究一致认为右侧额下回三角部被认为是低频rTMS改善失语症言语流利性及命名的刺激部位^[8];左侧颞上回后部(Wernicke区)是关键的语义加工脑区,能否把右侧颞上回后部(Wernicke镜像区)作为低频rTMS改善失语症听理解等语义加工的刺激部位。已有研究把健侧颞上回后部作为低频rTMS刺激部位,低频rTMS干预右脑损伤的交叉性失语症个案报道,刺激部位为左侧颞上回后部及左侧额下回三角部,低频rTMS抑制左侧颞上回后部改善交叉性失语症患者的听理解,低频rTMS抑制左侧额下回三角部改善患者的言语表达能力^[9]。选择右侧颞上回后部作为刺激部位的研究多为病例报道,缺少随机对照研究,其促进失语症恢复的具体机制尚不明确。

且既往研究多选择慢性脑卒中后失语症患者,对亚急性期脑卒中失语症患者的研究较少,脑卒中后亚急性期即1—3个月是言语自发性恢复的关键期,是神经生理修复和言语功能皮质重组的过程^[10],

也是失语症患者在康复专科医院进行康复治疗的最佳时期。因此我们的研究对象为亚急性期脑卒中完全性失语症患者。

本研究发现,rTMS对脑卒中完全性失语症患者的言语功能具有积极的改善作用,特别是听理解能力改善在随访3个月和6个月仍较为明显,命名、自发语言能力改善不明显,一方面提示rTMS干预除了有即刻效应外,还可能在中长期的疗效;Barwood等^[11]研究也发现rTMS对脑卒中非流畅性失语症患者的言语改善作用持续到12个月。另一方面听理解能力的改善可能与选择的刺激部位右侧颞上回后部有关,由于左侧颞上回后部(Wernicke区)是关键的语义加工脑区。完全性失语症左侧优势半球额颞叶广泛皮质区域损伤,左侧优势半球残留语言区相对较少,有研究认为左侧优势半球损伤范围较大的失语症患者恢复主要依靠右侧语言镜像区的代偿性功能重组,但是这种代偿性重组方式效率较低,往往与言语功能恢复差有关。越来越多研究证明左侧颞叶前部是语义理解的重要脑区之一,Phan等^[12]通过MRI技术建立大脑中动脉梗塞的数字图谱发现,颞下叶的前部不在大脑中动脉供血区范围内。有研究表明左侧大脑中动脉梗塞所致失语症听理解的恢复依赖于残留语言区左侧颞叶前部皮质的激活重组^[13]。此研究提供了大脑中动脉闭塞所致失语症听理解恢复的理论依据。现有研究表明,左侧Broca区、左侧颞叶均与对侧大脑半球镜像区由纤维束相连接^[14]。为半球间竞争性抑制假说提供了解剖学依据。而关于另一非侵入性脑刺激技术经颅直流电刺激的研究发现^[15],阴极电极抑制右侧颞上回后部皮质兴奋性,能改善完全性失语症患者的听理解和自发性语言,该研究虽未进行进一步的机制研究,但也提供了抑制右侧颞上回后部皮质能改善失语症患者听理解言语功能的证据。

本研究是低频rTMS对完全性失语症患者言语功能恢复作用的初步研究,样本量小,未进行进一步的机制研究,尚需在更多的完全性失语症患者验证rTMS刺激健侧颞上回的有效性。并且需借助脑功能成像证明失语症患者健侧脑区的激活程度以及rTMS治疗前后语言区激活程度的变化。

参考文献

- [1] Mohr JP, Sidman M, Stoddard L, et al. Evolution of the deficit in total aphasia[J]. *Neurology*, 1973, 23(2):1302—1312.
- [2] Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, et al. Effects of noninvasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia[J]. *Stroke*, 2013, 44(8): 2240—2246.
- [3] 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): CR132—139.
- [4] Musso M, Weiller C, Kiebel S, et al. Training-induced brain plasticity in aphasia[J]. *Brain*, 1999, 122(Pt9): 1781—1790.
- [5] Szaflarski JP, Allendorfer JB, Banks C, et al. Recovered vs. not-recovered from post-stroke aphasia: the contributions from the dominant and non-dominant hemispheres[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2013, 31(4): 347—360.
- [6] Turkeltaub PE, Messing S, Norise C, et al. Are networks for residual language function and recovery consistent across aphasic patients[J]? *Neurology*, 2011, 76(20): 1726—1734.
- [7] Abo M, Kakuda W, Watanabe M, et al. Effectiveness of low-frequency rTMS and intensive speech therapy in post-stroke patients with aphasia: a pilot study based on evaluation by fMRI in relation to type of aphasia[J]. *Eur Neurol*, 2012, 68(4): 199—208.
- [8] Yoon TH, Han SJ, Yoon TS, et al. Therapeutic effect of repetitive magnetic stimulation combined with speech and language therapy in post-stroke non-fluent aphasia[J]. *Neuro Rehabil*, 2015,36(1): 107—114.
- [9] Lu HT, Wu HY, Cheng HW, et al. Improvement of white matter and functional connectivity abnormalities by repetitive transcranial magnetic stimulation in crossed aphasia in dextral[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(10): 3659—3668.
- [10] Lazar RM, Speizer AE, Festa JR, et al. Variability in language recovery after first-time stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(5): 530—534.
- [11] Barwood CH, Murdoch BE, Riek S, et al. Long term language recovery subsequent to low frequency rTMS in chronic non-fluent aphasia[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2013, 32(4): 915—928.
- [12] Phan TG, Donnan GA, Wright PM, et al. A digital map of middle cerebral artery infarcts associated with middle cerebral artery trunk and branch occlusion[J]. *Stroke*, 2005, 36(5): 986—991.
- [13] Robson H, Zahn R, Keidel JL. The anterior temporal lobes support residual comprehension in Wernicke's aphasia[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 3): 931—943.
- [14] Turken AU, Dronkers NF. The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses[J]. *Front Syst Neurosci*, 2011,5(1): 1—19.
- [15] You DS, Kim DY, Chun MH, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients[J]. *Brain Lang*, 2011, 119(1): 1—5.