

·综述·

非侵入性脑刺激技术对脑卒中导致的吞咽障碍康复治疗研究进展*

闫思念¹ 吴毅^{1,2}

对于大多数人来说,吞咽是一项看似简单的运动。实际上,吞咽需要运用26组头颈面部骨骼肌肌肉群、5对脑神经和部分中枢神经系统参与调控,被认为是最复杂的神经肌肉活动之一^[1]。由于其复杂性,如果存在导致吞咽障碍的结构性或神经源性损伤,则该生理过程非常容易受到损害。吞咽障碍是脑卒中的常见后遗症,约有37%—78%的急性脑卒中患者会出现不同程度的吞咽障碍^[2]。如不及时接受治疗,可导致误吸、脱水、营养不良、吸入性肺炎和窒息等严重并发症的发病率升高,进而影响患者的生存质量,导致患者死亡率升高^[3]。故卒中后吞咽障碍的治疗尤为重要。

目前常规的康复治疗方法包括直接摄食训练和间接训练(如口腔感觉运动训练、神经肌肉电刺激、导管球囊扩张术等),能够改善部分脑卒中患者的吞咽障碍,但是仍有11%—50%的脑卒中患者的吞咽障碍因恢复缓慢而发展成一种长期疾病^[2-3]。非侵入性脑刺激技术(non-invasive brain stimulation, NIBS)作为一种新的治疗技术,由于具备脑部功能研究及治疗方法的有效性、无创性、易操作、价格低廉等优势,正在受到广泛的关注和深入的研究,临床应用前景广阔。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)就是其中较为典型的两种方法,两者各有优势。本研究结合国内外研究成果,概述了TMS和tDCS治疗卒中后吞咽障碍的基本原理、作用机制以及临床应用的进展,并探讨了tDCS和TMS哪种治疗方式对卒中后吞咽障碍的效果好,以期对脑卒中后吞咽障碍患者个性化的精准治疗提供参考。

1 基本原理

1.1 经颅磁刺激技术的基本原理

TMS刺激装置包括电容器和感应器两个主要部分。电容器储存大量的电荷,在极短时间内放电,使感应器的感应线圈产生短暂的时变磁场,并在脑内产生反向感生电流。皮层内的电流可以激活大量的锥体神经元,引起神经元的去极化,并进一步引起电生理和功能的变化,最终可引起短暂脑

功能的兴奋或抑制,也可以产生长时程的皮质可塑性改变。这种长期的持续效应可能是由于N-甲基-D-天冬氨酸受体活化增加等因素引起的^[4-5]。

TMS有多种刺激模式,主要包括单脉冲TMS(single-pulse TMS, sTMS)、双脉冲TMS(paired-pulse TMS, ppTMS)以及重复性TMS(repetitive TMS, rTMS),其中rTMS在临床中应用最为广泛。低频(<1Hz)的脉冲通过减缓神经元兴奋性而具有抑制作用,而高频率(≥3Hz)的脉冲会增加神经元的兴奋性^[6]。

1.2 经颅直流电刺激技术的基本原理

tDCS有两个不同的电极及其供电电池设备,外加一个控制软件设置刺激类型的输出。它是一种非侵入性的,利用恒定、低强度直流电(1—2mA)调节大脑皮质神经元活动的技术。tDCS通过弱直流电进行强直刺激促进大脑可塑性^[7]。tDCS的刺激方式有3种,即阳极刺激、阴极刺激和双极刺激。阳极tDCS通过改变其静息膜电位的极性来增加皮层神经元的兴奋性,由此增加去极化的机会;阴极刺激则降低刺激部位神经元的兴奋性;双极刺激可以达到均衡左右半球皮层兴奋性的目的。

与TMS不同的是,tDCS影响的只是已经处于活动状态的神经元,不会使处于休眠状态的神经元放电^[8-9]。此外,与其他作用于大脑和神经的传统电刺激技术不同,tDCS不会导致神经元细胞自发放电,也不会产生离散效应(如与传统刺激技术相关的肌肉抽搐)。

2 作用机制

2.1 经颅磁刺激技术促进吞咽障碍恢复的作用机制

目前TMS治疗脑卒中后吞咽障碍仍处于探索阶段,其确切疗效及具体机制还需进一步研究。1997年Hamdy等^[10]首次采用TMS研究卒中后吞咽障碍恢复的机制,发现吞咽相关肌群在双侧半球均有其皮质代表区,并呈半球间不对称性,且卒中后吞咽障碍的恢复与非病变侧半球的皮质功能重组相关。吞咽相关肌群由双侧半球运动及运动前皮质多区

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.11.023

*基金项目:上海市卫计委重要薄弱学科建设项目资助(2015ZB0401);上海市科学技术委员会项目资助(16411955400)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海徐汇区,200030; 2 通讯作者

作者简介:闫思念,女,住院医师; 收稿日期:2018-08-08

域支配,优势半球对吞咽功能起主要作用,且此优势性与左右手优势性控制无关;优势侧半球损伤的卒中患者吞咽障碍更严重,吞咽功能恢复主要依赖于调节非优势半球兴奋性而减弱半球间抑制^[11-12]。临床rTMS治疗吞咽障碍的研究表明,与低频rTMS相比,高频rTMS效果可能更好从而更有益于患者^[13]。目前临床rTMS治疗吞咽障碍的研究纳入对象多为单侧半球损伤的卒中患者,高频rTMS作用于健侧半球容易引起皮质兴奋性增高,从而促进吞咽功能的恢复^[14-15]。此外,由于皮质延髓束在吞咽皮层与脑干中枢之间有承上启下的作用,因此通过高频rTMS刺激提高受损侧皮质延髓束兴奋性也是rTMS改善吞咽功能的可能机制之一^[16]。

2.2 经颅直流电刺激技术促进吞咽障碍恢复的作用机制

tDCS的作用机制是通过弱电流(1—2mA)对机体的皮质神经元活动进行调节,通过极性依赖来调整大脑皮质兴奋性^[17],即tDCS阳极通过使静息膜电位去极化增加皮质兴奋性,而阴极使静息膜电位超极化降低皮质兴奋性^[18],促进脑功能重塑。此外,研究发现前额叶背外侧皮质在阳极tDCS的作用下,fMRI显示局部血流灌注增加^[19]。tDCS能改善脑血流状况和局部皮层代谢水平,通过长期的脑部干预,实现脑部功能网络的重组、优化。

虽然tDCS与TMS最终都是用电流来刺激特定的神经位点,但tDCS刺激深度较浅,一般在1cm左右,而TMS最深可以达到6cm,例如H型线圈可刺激到深部脑核团^[20]。

3 临床研究及效果

3.1 经颅磁刺激对吞咽障碍的临床研究及效果

本文以transcranial magnetic stimulation /TMS/经颅磁刺激、noninvasive brain stimulation/非侵入性脑刺激技术、

dysphagia、swallowing problems/吞咽障碍、stroke/卒中为主要检索词,检索了Pubmed、Web of science、MEDLINE中国知网等权威数据库。自2009年以来已有设计良好的临床试验报道,现将TMS治疗脑卒中后吞咽障碍的现有文献一并概述如下(表1)。这些研究证实了TMS能明显改善脑卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能。目前这方面研究的文献量仍相对较少,样本量小,TMS的刺激参数及刺激方法不一,TMS作为脑卒中后吞咽障碍有效的治疗手段,仍需要进一步研究。

3.2 经颅直流电刺激对吞咽障碍的临床研究及效果

迄今为止,关于对卒中后吞咽障碍患者tDCS疗效的研究仅发表了4篇RCT,其主要参数见表2。与临床上rTMS在卒中后患者中的应用类似,这些RCT试验设计的最大差异存在于皮质刺激半球的部位。2018年,Suntrup-Krueger S等^[25]发表的研究样本量较大,该研究通过随机对照试验,得到的结论是:治疗组的FEDSS改善程度显著高于对照组(1.3分:0.4分; $P<0.0005$)。这种功能恢复伴随着对侧吞咽网络激活的显著增加,此种现象见于tDCS治疗组,伪刺激组未观察到上述现象。

3.3 TMS与tDCS治疗效果相比较

关于非侵入性脑刺激治疗吞咽困难的研究越来越多,以下采用文献回顾与Meta分析的方式对两种方法对吞咽障碍的治疗效果进行了比较。

Yang等^[29]于2015年发表的NIBS系统综述和meta分析,汇集了上述许多研究的数据。筛选后共6项随机对照试验(共计114例患者,其中治疗组59例,伪刺激组55例)符合纳入标准,其中3项采用rTMS,3项采用tDCS。将6项随机对照试验中所有的治疗组与伪刺激组进行比较。研究结果使用

表1 rTMS对卒中后吞咽障碍患者吞咽功能改善作用的相关研究

研究者	研究对象	样本量	实验设计	干预方式	刺激参数	刺激部位	随访时间	实验结果
Kherdr EM, et al.2009 ^[14]	发病1个月内	26	RCT	rTMS	3Hz, 10min, 1次/d, 连续5d	病损侧	2个月	DOSS/BI改善程度显著
Kim L, et al.2011 ^[21]	发病3个月内	30	RCT	rTMS	5Hz和1Hz组, 20min, 1次/d, 5次/周, 连续2周	病损侧	-	FDS/PAS改善程度显著
Park JW, et al.2013 ^[15]	发病后至少1个月	18	RCT	rTMS	5Hz, 10min, 1次/周, 连续2周	非病损侧	-	PAS改善显著
Michou E, et al.2014 ^[16]	发病后至少6周	18	RCT	rTMS, PES, PAS	5Hz, 单次刺激	非病损侧	-	PAS无显著变化
Lim KB, et al.2014 ^[22]	发病3个月内	47	CT	rTMS, CDT, NMES	1Hz, 20min, 5次/周, 连续2周	非病损侧	-	FDS/PAS改善显著
Kherdr EM, et al.2010 ^[23]	发病1个月内	22	CT	rTMS	3Hz, 10min, 1次/d, 连续5d	双侧	2个月	DOSS/BI改善显著
Park E, et al.2017 ^[24]	发病3个月内	35	RCT	rTMS	10Hz, 30min, 1次/天, 连续2周	双侧	-	CDS改善显著 DOSS/PAS/VDS改善显著

注: RCT:随机对照试验;CT:对照试验;DOSS(dysphagic outcome and severity scale):吞咽功能障碍和严重程度量表;PAS(penetration aspiration scale):渗透-误吸量表;;FDS(functional dysphagia scale):功能性吞咽困难量表;CDS:临床吞咽困难量表;VDS(video fluoroscopic dysphagia scale):视频吞咽造影功能障碍量表;BI(Barthel Index):Barthel指数。

表2 tDCS对卒中后吞咽障碍患者吞咽功能改善作用的相关研究

研究者	研究对象	样本量	实验设计	电极片大小	刺激参数	阳极刺激部位	随访时间	实验结果
Kumar S, et al.2011 ^[26]	发病后1—7d	14	前瞻性;单中心;预实验	阳极(3×5)cm ² 阴极(5×6)cm ²	2mA;30min;5d	健侧吞咽感觉运动皮质	-	DOSS改善显著
Yang, et al.2012 ^[27]	发病2个月内	14	前瞻性;单中心;预实验	25cm ²	1mA;20min;10d	患侧咽部运动皮质	3个月	FDS改善显著
Shigematsu T, et al.2013 ^[28]	发病至少1个月	20	前瞻性;单中心;单盲试验	-	1mA;20min;10d	患侧咽部运动皮质	1个月	DOSS改善显著
Suntrup-Krueger, S. et al.2018 ^[25]	发病后至少24h	60	前瞻性;单中心;随机对照试验	阳极(5×7)cm ²	1mA;20min;4d	健侧吞咽感觉运动皮质	-	FEDSS改善显著

注: DOSS(dysphagic outcome and severity scale): 吞咽功能障碍和严重程度量; FDS(functional dysphagia scale): 功能性吞咽困难量表; FEDSS(fiberoptic endoscopic dysphagia severity scale): 纤维内镜吞咽困难严重程度量表。

吞咽功能障碍和严重程度量表、功能性吞咽困难量表和视频透视吞咽困难量表评定。该研究的meta分析结果表明,与伪刺激组相比,治疗组患者吞咽困难的严重程度得到显著改善。然而,当分析具体的治疗方式时,发现仅rTMS组与伪刺激相比得到的改善具有显著性意义。tDCS组与伪刺激组相比,tDCS组没有显著的改善^[29]。但是,由于该研究中包含的关于tDCS和rTMS的研究数量很少,因此,没有足够的数据来证明这两种技术对治疗吞咽障碍的效果的差异。

2016年Pisegna等^[6]发表了对非侵入性脑刺激治疗卒中后吞咽困难的另一系统评价和Meta分析,包括8项随机对照试验。他们得出结论,NIBS对卒中后吞咽困难的严重程度显示了显著的、适当的合并效应量(0.55;95% CI=0.17,0.93; $P=0.004$)。纳入Meta分析的三项研究具有较小的负效应,而其他5项研究都有积极的影响,2项具有显著性意义。Meta分析显示,3项tDCS研究具有非显著合并效应量(0.52, $P=0.12$),而利用rTMS的5项研究显示出较大且显著的合并效应量(0.56, $P=0.03$)。但该研究认为,由于各实验设计方式存在较大的差异,因此很难得出明确的结论。唯一可以得出的结论是,考虑到治疗方式的差异和变量的复杂性,两种治疗方式在对吞咽障碍治疗的效果上目前没有显著区别^[6]。

尽管tDCS是一种更安全、经济、简便易行、无痛苦、无侵害性的技术,较rTMS有更廉价的设备支持及有效刺激参数,且目前尚未发现诱发癫痫发作的报道^[30-31],但TMS和tDCS哪种治疗对吞咽障碍的治疗效果更好,尚因研究数量较少和缺乏长期随访而难以得出明确的结论。通过上述讨论rTMS和tDCS各自的治疗效果、优缺点和副作用,我们也可以从临床的角度来提出问题:对哪类病人使用哪种类型的刺激治疗吞咽障碍的效果会更好?遗憾的是,现有文献中的证据不足以解决这一重要问题。

4 展望

现有的文献研究表明,两种类型的刺激技术在治疗吞咽障碍的试验中都有显著的影响,这些技术未来将成为临床康复医生治疗吞咽障碍的方法。但目前文献量较少,样本量

小,tDCS和TMS的治疗参数及刺激方法不一。未来的研究应在符合安全和医学伦理要求的前提下,设计更多的随机对照试验。这些试验应具有较大的样本量和长期随访,其次,为了尽可能避免选择偏倚,临床试验的筛选标准及目标人群应更加明确,以期对卒中后吞咽障碍患者个性化的精准治疗提供最佳的刺激方法和刺激参数,从而提高tDCS和TMS刺激治疗卒中后吞咽障碍的治疗效果。

参考文献

[1] Mistry S, Michou E, Vasant DH, et al. Direct and indirect therapy: neurostimulation for the treatment of dysphagia after stroke[J].Dysphagia,2012;519—538.

[2] Kumar S, Selim MH, Caplan LR. Medical complications after stroke[J].The Lancet Neurology,2010,9(1):105—118.

[3] Cohen DL, Roffe C, Beavan J, et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials[J].International Journal of Stroke,2016,11(4):399—411.

[4] Luo J, Zheng H, Zhang L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats[J].International Journal of Molecular Sciences,2017,18(2):E455.

[5] Wang HY, Crupi D, Liu J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF- TrkB signaling in both brain and lymphocyte[J].The Journal of Neuroscience,2011,31(30):11044—11054.

[6] Pisegna JM, Kaneoka A, Pearson WG, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on post-stroke dysphagia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J].Clinical Neurophysiology,2016,127(1):956—968.

[7] Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans[J].The Journal of Physiology,2003,553(Pt 1):293—301.

[8] Coffman BA, Clark VP, Parasuraman R. Battery powered

- thought: enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation[J]. *NeuroImage*, 2014, 85 Pt 3: 895—908.
- [9] Liebetanz D, Klinker F, Hering D, et al. Anticonvulsant effects of transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the rat cortical ramp model of focal epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(7): 1216—1224.
- [10] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease[J]. *Nature Medicine*, 1996, 2(11): 1217—1224.
- [11] Hamdy S, Aziz Q, Thompson DG, et al. Physiology and pathophysiology of the swallowing area of human motor cortex[J]. *Neural Plasticity*, 2001, 8(1—2): 91—97.
- [12] Michou E, Hamdy S. Cortical input in control of swallowing[J]. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*, 2009, 17(3): 166—171.
- [13] Liao X, Xing G, Guo Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clinical Rehabilitation*, 2017, 31(3): 289—298.
- [14] Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Rothwell JC. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2009, 119(3): 155—161.
- [15] 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]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2013, 25(4): 324—e250.
- [16] Michou E, Mistry S, Jefferson S, et al. Characterizing the mechanisms of central and peripheral forms of neurostimulation in chronic dysphagic stroke patients[J]. *Brain Stimulation*, 2014, 7(1): 66—73.
- [17] 袁英, 汪洁, 吴东宇, 等. 经颅直流电刺激改善卒中后共济失调型吞咽障碍的疗效观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(8): 765—770.
- [18] Rizzo V, Terranova C, Crupi D, et al. Increased transcranial direct current stimulation after effects during concurrent peripheral electrical nerve stimulation[J]. *Brain Stimulation*, 2014, 7(1): 113—121.
- [19] Stagg CJ, Lin RL, Mezue M, et al. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2013, 33(28): 11425—11431.
- [20] Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs[J]. *Brain Stimulation*, 2013, 6(1): 1—13.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] Khedr EM, Abo-Elfetoh N. Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 2010, 81(5): 495—499.
- [24] Park E, Kim MS, Chang WH, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysphagia[J]. *Brain Stimulation*, 2017, 10(1): 75—82.
- [25] Suntrup-Krueger S, Ringmaier C, Muhle P, et al. Randomized trial of transcranial direct current stimulation for post-stroke dysphagia[J]. *Annals of Neurology*, 2018, 83(2): 328—340.
- [26] Kumar S, Wagner CW, Frayne C, et al. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study[J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1035—1040.
- [27] Yang EJ, Baek SR, Shin J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on post-stroke dysphagia[J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2012, 30(4): 303—311.
- [28] Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2013, 27(4): 363—369.
- [29] Yang SN, Pyun SB, Kim HJ, et al. Effectiveness of non-invasive brain stimulation in dysphagia subsequent to stroke: a systemic review and meta-analysis[J]. *Dysphagia*, 2015, 30(4): 383—391.
- [30] 杨远滨, 肖娜, 李梦瑶, 等. 经颅磁刺激与经颅直流电刺激比较[J]. *中国康复理论与实践*, 2011, (12): 1131—1135.
- [31] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2009, 120(12): 2008—2039.