

低频重复经颅磁刺激治疗卒中后失语的研究进展

李淑娴, 张志强, 张立新

中国医科大学附属盛京医院康复中心, 辽宁 沈阳 110004

【摘要】经颅磁刺激作为一种非侵入性大脑刺激技术有助于卒中后失语患者语言能力的恢复,但其治疗方案却各不相同。本文从脑卒中后失语患者发病机制,经颅磁刺激的发展历史、工作原理、作用机制,以及重复经颅磁刺激治疗失语方面的最新研究做进一步综述,重点介绍了低频重复经颅磁刺激治疗失语不同刺激方案及疗效,以期重复经颅磁刺激在临床中治疗卒中后失语提供参考依据。

【关键词】失语;经颅磁刺激;卒中;综述

【中图分类号】R319;R493

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2019)03-0356-04

Research progress of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia after stroke

LI Shuxian, ZHANG Zhiqiang, ZHANG Lixin

Rehabilitation Center, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China

Abstract: Transcranial magnetic stimulation (TMS) as a non-invasive brain stimulation technique is proved to be conducive to the recovery of language competence in patients with aphasias after stroke, but the treatment strategies with TMS for aphasia is various. Herein, the pathogenesis of aphasia after stroke, the development, working principle and mechanism of TMS, and the latest researches on the treatment of aphasia with repetitive TMS (rTMS) were reviewed. The different stimulation schemes and therapeutic effects of low frequency rTMS for aphasia were discussed in details, so as to provide references for the clinical application of rTMS in treating aphasia after stroke.

Keywords: aphasia; transcranial magnetic stimulation; stroke; review

前言

言语是建立在条件反射基础上的复杂高级信号活动,包括文字、视觉信号、书面、表情、手势等。大脑半球损伤导致已获得的语言能力丧失或受损,造成语言表达和理解能力障碍称为失语^[1],其中因脑卒中导致的失语占大多数。脑卒中伴有失语患者,因与外界交流困难,更容易导致其出现抑郁、焦虑等情绪障碍,且康复训练配合度较低,依从性差,恢复效果往往不理想。如何帮助脑卒中患者恢复语言能力,提高患者生活质量,减少住院日,这将是临床工作者需要解决的重要问题。

目前尚无治疗失语的特效药,但有一些研究表明多巴胺类(溴隐亭、苯丙胺)、胆碱类(如多奈哌齐)和脑保护性药物(如吡拉西坦)有益于语言的恢复。针对失语,较为传统及常用的治疗手段仍然是语言训练,但由于我国语言治疗师缺乏,语言训练时间短,因此语言恢复效果并不理想。近年来,随着人们对重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)的不断研究,证明其对失语有一定的疗效^[2-3]。本研究拟对失语的发生机制及不同频率、作用部位、刺激脉冲数的rTMS对失语的研究进展做一综述,以期临床应用提供参考依据。

1 失语的主要发生机制

目前研究认为额下回后部(Broca区)、颞上回后部(Wernicke区)、额中回后部(Brodman 8区)和角回(Brodman 39区)均参与了语言的神经网络结构。且有研究证实语言区通常在一侧大脑发展起来,对于患有失语的右利手患者,90%病变集中在左侧大脑半

【收稿日期】2018-09-19

【作者简介】李淑娴,硕士研究生,研究方向:神经康复,E-mail: 237357979@qq.com

【通信作者】张志强,主任医师,研究方向:神经康复,E-mail: zhangzq@sj-hospital.org

球,少数在右侧大脑半球;而对于患有失语的左利手患者,66%病变也位于左侧大脑半球,因此大多数患者语言中枢都位于左侧大脑半球^[4],由此可推断大多数失语患者卒中部位可能累及到的是左侧大脑半球言语相关区域。Saur等^[5]收集14例由于左侧大脑中动脉梗塞造成缺血性卒中失语患者,分别在急性期(0~4天)、亚急性期(4天~2周)、慢性期(2周~4、12月)行命名任务时对其进行功能磁共振成像(fMRI)检测,结果显示语言区的激活分3个阶段进行:(1)急性期,主要是剩余未损伤语言区的激活,左侧大脑半球眶部及三角部存在激活;(2)亚急性期,双侧大脑半球均存在激活,尤其是右侧额下回及岛页皮层;(3)慢性期,双侧大脑半球的激活回归正常化,在左侧Broca区、左颞上回、辅助运动区、右侧额下回都能观察到激活现象。脑卒中后失语的恢复可能与双侧大脑半球语言相关区域的激活均有关系。根据胼胝体交互抑制的理论,尤其在亚急性期,右侧大脑的大量激活,左侧大脑半球对其的抑制作用减弱,双侧大脑半球激活不平衡,这不利于语言功能的恢复。

2 磁疗

自古以来,我国就有用磁石治疗疾病的记载。根据磁场大小及方向,磁疗一般分为恒定磁、交变磁、脉动磁及脉冲磁场,除恒定磁场外,其他磁场磁感应强度随时间变化,最高可达数千Gs。通过调节体内生物磁场,尤其当其作用于人体穴位时,能起到调节神经经络平衡的作用;也可以刺激人体感受器,感觉传入沿神经传导通路直达脑和脊髓,通过神经反射影响整个机体。当磁感应强度足够大时,到达数1.5 T时,磁场可穿过颅骨,到达颅骨下2~3 cm大脑皮质(8字形线圈),直接兴奋大脑皮层^[6]。但由于技术问题,刺激时间过长,刺激强度过大会引起磁头过热,从而影响磁刺激仪的使用及推广。

3 经颅磁刺激

经过10多年研究,随着冷却技术及磁刺激线圈耐热材料研究的突破,1985年,世界上第一台经颅磁刺激仪在谢菲尔德大学诞生,Barke等利用磁刺激线圈刺激大脑皮质运动区,在受试者对侧的手上记录清晰的运动诱发电位,标志着经颅磁刺激仪的诞生。经颅磁刺激产生的磁场可以引起内生电流,当电流足够大时,使局部神经元产生长时程抑制、长时程增强变化,还可以激活神经网络产生^[7]。在微观上,单个脉冲磁刺激作用于神经元突触可以兴奋或抑制神经元轴突,从而使信号在神经胞体进行传递,

影响神经细胞内部转录因子等受体的表达,引起细胞兴奋性的变化^[8]。

随着对磁刺激仪的不断改进,出现了有规律、有节律的rTMS技术。根据其刺激频率引起的效应,将小于1 Hz的刺激频率称为低频磁刺激,大于5 Hz的刺激称为高频磁刺激^[9]。目前研究表明高频磁刺激可以增强大脑皮质兴奋性,低频磁刺激抑制大脑皮层兴奋性。根据这一特性,国内外研究者进行了对多种疾病行颅磁刺激治疗的临床研究。经颅磁刺激最先应用于精神科,对于抑郁症和焦虑症的疗效已经得到证实。在2008年,FDA正式颁布批准rTMS用于临床抑郁症治疗。随着对经颅磁刺激的不了解和实验,现已证实其可改善慢性脑卒中运动功能、帕金森病、药物成瘾等^[10-11]。

一些小样本的研究表明经颅磁刺激可能有助于卒中后失语患者语言能力的恢复。近年来,国内外对磁刺激治疗失语的研究大多数为低频rTMS,也有少部分高频rTMS治疗失语的研究,且大多数研究表明rTMS有助于语言功能的恢复。其中,Naeser等^[12]最先证明了1 Hz rTMS作用于右侧大脑半球额下回三角区后方区域,可以使患者命名能力以及命名准确性提高。

但是,也有研究报道低频磁刺激治疗失语未见明显效果。Waldowski等^[13]将26例左侧大脑半球缺血性卒中患者分为磁刺激组和假刺激组,磁刺激采用强度90%RMT、1 Hz低频磁刺激,治疗15 d以后,实验组及对照组命名能力均提高,两组间无明显差异,但是在反应时间及语言交流能力上,实验组较对照组能力改善。在临床中,也可见失语程度较重或者完全性失语患者,经磁刺激治疗后效果不明显,这可能与大面积卒中患者脑组织损伤较重有关,损伤会导致颅内大部分与语言相关区域神经纤维连接的切断,使得治疗效果不佳。

3.1 低频rTMS结合语言训练

目前国内外有多篇研究报道低频rTMS结合语言训练可以更好地提高语言功能。Wang等^[14]将左侧大脑半球缺血性卒中患者分为3组进行实验,刺激部位均为右侧Broca对应区,强度为90%RMT,采用1 Hz低频磁刺激,治疗10 d后证实低频磁刺激可以提高患者命名及语言交流能力,rTMS同时进行言语训练的治疗效果(命名、语言交流)均优于rTMS后进行语言训练组及rTMS假刺激后进行语言训练组,且随访3个月后,实验组的疗效仍明显高于其他两组。Yoon等^[15]对比语言治疗组(对照组)和语言治疗同时进行健侧低频rTMS(实验组),经过4周治疗后,实验

组西方失语成套测验(韩文版)评分高于对照组。对此,需要考虑的是,磁刺激同时进行语言训练有一定局限性,如发音训练、呼吸训练等语言训练可能会导致头部的移动,从而改变线圈与脑叶相对位置,影响磁刺激治疗精确性。

3.2 低频rTMS与高频rTMS

王甜甜等^[16]将脑卒中后失语患者分为对照组、低频组和高频组,对照组只进行常规语言治疗,低频和高频组在常规语言治疗的基础上分别联合低频和高频rTMS治疗。经过2周治疗后,3组视图命名得分较治疗前明显提高,反应时间明显缩短,但低频组与高频组的命名能力无统计学差异,该研究是小样本研究,且只比较了命名能力,尚不能说明两者之间在语言交流、理解、复述等其他方面是否有差异。但Hu等^[17]将1 Hz与10 Hz磁刺激作用于右侧大脑半球Broca区镜像区,结果表明两者均可以提高非流利性失语患者语言功能,只是高频磁刺激只产生长期效应,而低频磁刺激产生即时及长期效应,且低频磁刺激作用优于高频磁刺激。Hara等^[18]对8例病程较长的失语患者进行fMRI,并将其分为两组:早期左侧大脑半球语言区激活明显的患者对其进行右侧额下回1 Hz低频磁刺激;右侧大脑半球镜像语言区激活明显患者进行右侧IFG区10 Hz高频磁刺激。治疗11 d后,两组语言能力均有提高,但无明显差异。结合近红外光谱成像显示低频组双侧大脑半球脑血流均有抑制,但左侧语言区激活仍多于右侧语言区;高频组右侧语言区激活仍多于左侧语言区。该实验证实高频磁刺激作用于健侧大脑对于失语患者仍有治疗效果,考虑到此实验对象的病程均为1年及以上,Saur等^[5]认为不同时期双侧大脑半球语言区激活部位及程度都不同。因此,对于失语患者的治疗是否采用低频或者高频,与磁刺激介入时间、患者损伤部位及程度都有关系,未来磁刺激治疗失语有可能会向个体化方向发展。

3.3 不同刺激位置治疗失语

Garcia等^[19]在Naeser等^[12]的基础上,对语言区刺激部位进行扩展,比较刺激中央前回口周肌肉的代表区域、三角部眶部、Broca区、三角部腹后部不同区域的疗效,研究显示并不是所有的患者最佳刺激部位均在额下回三角区,提高命名能力的最佳区域有可能在三角部腹后方。Lu等^[20]研究一例左侧大脑半球缺血性卒中患者(实验组)及一例健康人(对照组)以强度90%RMT,1 Hz低频磁刺激,先进行4周右侧Wernicke区低频刺激,4周右侧Broca区低频刺激,治疗8周后,测试患者西部失语检查量表、fMRI及PET。该实验证实刺激右侧Wernicke区可以提高听

理解能力,刺激右侧Broca区可以提高表达能力,且效果可以持续6个月。实验组与对照组比较,两组fMRI显示右侧大脑中均存在BA44/45与其他部位脑区的联系,其中有积极联系,也有抑制联系,但是实验组右侧BA44/45与额中回、额上回、额下回等区域联系减少。可见针对不同失语类型,应当采取不同刺激部位,但具体实验方案仍需进一步实验证实。要想保证rTMS的刺激部位是目标靶点,那么在磁刺激基准定位上,需要进一步探索,虽然目前神经导航下定位准确,但其价格昂贵,尚不能普及,追求性价比高且定位准确的磁刺激仪是我们奋斗的目标。

3.4 不同刺激脉冲数低频rTMS治疗失语

近年来,国内外rTMS治疗失语的方案参差不齐,尚无统一标准。其中1 Hz低频磁刺激作用于健侧大脑治疗失语的脉冲数大致分为3种,即2 400次/d、1 200次/d、600次/d。其中Medina等^[21]和Wang等^[22]的研究中采取了1 200次脉冲数。Hara等^[18]研究失语的刺激方案中,采用的刺激时间为40 min,2 400次/d。Haghighi等^[23]的研究中,对卒中后失语患者进行为期10天的1 Hz经颅磁刺激治疗,脉冲数为1 200次/天,证实rTMS可作为失语患者辅助治疗手段,患者治疗后言语流利性和准确性提高。我国学者的研究中则大多采用了600次/d的刺激方案^[24]。也有少数报道中采用1 500次/d低频rTMS治疗卒中后失语^[25]。以上研究中虽采取不同脉冲刺激数但均证实rTMS治疗失语的有效性且并无报道不良事件的发生。值得思考的是并无实验研究不同刺激脉冲数对患者恢复有无影响,患者治疗效果是否随着治疗时间延长而增加。在患者获得最佳治疗效果基础上,合理的治疗时间也有利于节约医疗资源,从而使更多的患者获益。

4 结论

目前,rTMS作为一种无创、无痛非侵入性治疗技术得到大家广泛关注,rTMS对失语治疗有非常广泛的研究前景。其中大多数研究发现低频rTMS作用于健侧大脑治疗失语有一定疗效,少数研究也肯定了高频rTMS治疗效果。鉴于这些研究中rTMS治疗参数、刺激介入治疗时间、治疗时长都不相同,且不同失语类型、不同损伤程度失语的患者未进行分类研究。因此,在rTMS治疗失语研究方案的各方面还需进行大样本随机试验,作进一步的探索。在rTMS治疗语言具体方案的设计中,还应首先确定定位准确性,确保rTMS刺激部位是目标区域,才能使接下来的研究更具有说服力。

【参考文献】

- [1] 王玉龙. 康复功能评定学[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 118-125.
WANG Y L. Evaluation of rehabilitation function[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013: 118-125.
- [2] SANTOS M D, CAVENAGHI V B, MAC-KAY A P, et al. Non-invasive brain stimulation and computational models in post-stroke aphasic patients: single session of transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation. A randomized clinical trial [J]. Sao Paulo Med J, 2017, 135(5): 475-480.
- [3] HARVEY D Y, PODELL J, TURKELTAUB P E, et al. Functional reorganization of right prefrontal cortex underlies sustained naming improvements in chronic aphasia *via* repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Cogn Behav Neurol, 2017, 30(4): 133-144.
- [4] 张玉梅, 王拥军, 马锐华, 等. 利手与语言优势半球关系的临床研究[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(4): 281-282.
ZHANG Y M, WANG Y J, MA R H, et al. Relationship between handedness and language-dominant hemisphere: a clinical research[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2005, 20(4): 281-282.
- [5] SAUR D, LANGE R, BAUMGAERTNER A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke[J]. Brain, 2006, 129: 1371-1384.
- [6] MAI L, UENOET S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation[J]. PLoS One, 2017, 12(6): 1-12.
- [7] PELL G S, ROTH Y, ZANGEN A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms[J]. Prog Neurobiol, 2011, 93(1): 59-98.
- [8] RIDDING M C, ROTHWELL J C. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation?[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(7): 559-567.
- [9] PASCUAL-LEONE A, TORMOS J M, KEENAN J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 1998, 15(4): 333-343.
- [10] GEORGE M S, TAYLOR J J, SHORT E B. The expanding evidence base for rTMS treatment of depression[J]. Curr Opin Psychiatry, 2013, 26(1): 13-18.
- [11] FURTADO C P, HOY K E, MALLER J J, et al. An investigation of medial temporal lobe changes and cognition following antidepressant response: a prospective rTMS study[J]. Brain Stimul, 2013, 6(3): 346-354.
- [12] NAESER M A, MARTIN P I, TREGLIA E, et al. Research with rTMS in the treatment of aphasia[J]. Restor Neurol Neurosci, 2010, 28(4): 511-529.
- [13] WALDOWSKI K, SENIOW J, LESNIAK M, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study[J]. Scientific World J, 2012, 2012: 1-8.
- [14] WANG C P, HSIEH C Y, TSAI P Y, et al. Efficacy of synchronous verbal training during repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chronic aphasia[J]. Stroke, 2014, 45(12): 3656-3662.
- [15] YOONA T H, HANB S J, YOONB T S, et al. Therapeutic effect of repetitive magnetic stimulation combined with speech and language therapy in post-stroke non-fluent aphasia[J]. Neurorehabilitation, 2015, 36: 107-114.
- [16] 王甜甜, 陆芳, 李霖荣, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中后非流利型失语症患者视图命名的影响[J]. 中国康复, 2016, 31(6): 412-413.
WANG T T, LU F, LI L R, et al. Effect of different-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in post-stroke non-fluent aphasia[J]. Chinese Journal of Rehabilitation, 2016, 31(6): 412-413.
- [17] HU X Y, ZHANG T, RAJAH G B, et al. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients with non-fluent aphasia: a randomized, sham-controlled study[J]. Neurol Res, 2018, 40(6): 1-7.
- [18] HARA T, ABO M, KAKITA K, et al. The effect of selective transcranial magnetic stimulation with functional near-infrared spectroscopy and intensive speech therapy on individuals with post-stroke aphasia[J]. Eur Neurol, 2017, 77(3-4): 186-194.
- [19] GARCIA G, NORISE C, FASEYITAN O, et al. Utilizing repetitive transcranial magnetic stimulation to improve language function in stroke patients with chronic non-fluent aphasia[J]. J Vis Exp, 2013, 77: 1-7.
- [20] LU H, WU H, CHENG H, 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.
- [21] MEDINA J, NORISE C, FASEYITAN O, et al. Finding the right words: transcranial magnetic stimulation improves discourse productivity in non-fluent aphasia after stroke[J]. Aphasiology, 2012, 26(9): 1153-1168.
- [22] WANG C P, HSIEH C Y, TSAI P Y, et al. Stimulation in patients with chronic aphasia: efficacy of synchronous verbal training during repetitive transcranial magnetic[J]. Stroke, 2014, 6(10): 1-7.
- [23] HAFHIQHI M, MAZDEH M, RANJBAR N, et al. Further evidence of the positive influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on speech and language in patients with aphasia after stroke: results from a double-blind intervention with sham condition [J] . Neuropsychobiology, 2017, 75(4): 185-192.
- [24] 胡雪艳, 张通, 刘丽旭, 等. 不同强度低频重复经颅磁刺激对脑卒中后非流畅性失语的疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(11): 1294-1297.
HU X Y, ZHANG T, LIU L X, et al. Effect of intensity of repetitive transcranial magnetic stimulation on nonfluent aphasia after stroke[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Therapy and Practice, 2015, 21(11): 1294-1297.
- [25] KWON Y G, DO K H, PARK S J, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with dysarthria after subacute stroke [J]. Ann Rehabil Med, 2015, 39(5): 793-799.

(编辑:谭斯允)