

·综述·

重复经颅磁刺激治疗脑卒中后失语症患者的应用进展

柏广涛¹ 王 强^{1,3} 姜 亮² 李 江¹ 孟萍萍¹

失语症是脑部器质性病变所致大脑语言区域及相关区域受到损害,而造成的一种语言障碍综合征^[1]。失语症的表现形式取决于脑损害的部位,根据失语症表现形式大体上可分为两种类型:即运动性失语症和感觉性失语症,分别涉及言语生成和言语理解两方面,常出现听、说、读、写、计算等方面的障碍。

目前对失语症的治疗包括开展常规言语训练、应用各种营养神经药物(如吡拉西坦)等治疗方法,但总体效果有限。随着科技的发展,越来越多的研究证实,非侵入性大脑刺激技术重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可为脑卒中后失语症患者提供一种可选择的治疗手段^[2]。国内外的学者研究也证实低频的rTMS能有效地改善脑卒中失语症患者的言语功能。本文将就rTMS治疗脑卒中后失语症的研究进展做一综述。

1 失语症恢复的机制

失语症实际上是由于脑损伤使原来已经获得的语言能力受损的一种语言障碍综合征,脑卒中是失语症的最常见病因,急性卒中后失语症的发病率高达21%—38%^[3]。大脑皮质是语言分析的主要场所,通过交换实现言语的分析、存储和产出,其不同的脑叶或功能区参与不同的言语功能系统。正常生理情况下,语言中枢位于大脑优势半球,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。

神经影像研究也显示,在语言任务时,除了左半球语言区激活,等位的右半球区域也存在很强激活^[4]。上述研究结果表明,失语症的恢复可通过右侧大脑半球等同部位的代偿获得,这一代偿激活机制多发生于脑卒中中的亚急性期,可能与左半球对右半球固有抑制的解除或新的语言交流策略的逐渐习得有关^[5]。而在卒中后失语的恢复期,随着左半球语言区域激活水平的逐渐提高,再次发挥抑制作用,从而使右半球的激活水平降低^[2]。因此双侧半球的兴奋性恢复至平衡状态,并进行有效的语言功能网络重组,这对失语症患者言语功能的恢复非常重要。

2 经颅磁刺激简介及其治疗失语症的基本原理

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种利用脉冲磁场作用于中枢神经系统(主要是大脑),再通过感应电流调节神经细胞的动作电位,从而影响神经电生理活动的磁刺激技术,因其具有非侵入性无痛性的特征,越来越受到人们的重视。TMS有3种主要刺激模式:单脉冲TMS(sTMS)、双脉冲TMS(pTMS,或double-coil TMS)以及重复性TMS(rTMS)。rTMS中的低频刺激模式趋向于引起皮质的抑制,高频刺激模式则引起兴奋^[6]。

在治疗失语症方面,rTMS通过磁生电的原理,利用一个快速变化的磁场,在弥散的大脑区域内创造电流,改变大脑的神经电活动,从而对言语功能产生一定影响^[7]。研究证实作用于右侧半球的低频rTMS(如1Hz)能够有效抑制右脑的过度兴奋,通过减弱半球间抑制的作用,在神经系统具有可塑性的前提下,大脑言语代偿区神经网络能够重建,进而恢复患者的言语功能^[8]。

3 rTMS治疗脑卒中后失语症的临床应用

3.1 rTMS对脑卒中后非流利性失语患者的临床应用

3.1.1 低频rTMS对脑卒中后非流利性失语患者的临床应用:近些年来,国内外学者对于rTMS治疗失语症的研究越来越多,但大部分研究是针对非流利性失语症患者,采用的治疗方法是低频rTMS刺激右侧大脑半球的Broca区。Naeser MA等^[9]对6例卒中后非流利型失语症患者右半球的Broca区前部,即额下回三角部进行低频rTMS治疗(1Hz, 10min)。结果显示,患者命名能力得到显著提高,准确率平均值明显增高,反应时间明显缩短,差异有显著性意义($P < 0.05$)。Castel-Lacanal等^[5]对4例非流利性失语患者右侧半球Broca区进行10次低频rTMS治疗,研究结果发现所有患者的语言功能均得到明显改善。Martin等^[10]对2例重度非流利性失语症低频rTMS治疗前后进行长期追踪观察,发现随着时间的推移,患者话语长度和命名能力均有不同程度提高,肯定了低频rTMS对非流利性失语的远期疗效。Barwood等^[11]为了证实rTMS治疗效果的可靠性,纳入12例非流

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.03.022

1 青岛大学附属医院康复医学科,山东青岛,266003; 2 青岛市妇女儿童医院耳鼻咽喉科; 3 通讯作者
作者简介:柏广涛,男,主治医师; 收稿日期:2016-10-27

利性失语症的患者,随机分为实验组和对照组,实验组接受rTMS刺激(频率为1Hz,时间20min,共10次),对照组给予虚假刺激,在rTMS治疗结束后1周,对所有患者进行检测。结果显示,治疗组波士顿命名测验(Boston naming test, BNT)的准确率显著提高,反应时间明显缩短。

通过上述几项研究结果可以发现,低频rTMS作用于右侧半球Broca区,可以通过降低右侧半球Broca区皮质兴奋性,减少其对优势半球Broca区的抑制,并通过语言网络重建等途径促进患者语言功能的恢复。

为了观察rTMS治疗失语症后不同时期大脑皮质电活动的变化,Barwood等^[12]先对入选的患者的非优势半球Broca区进行低频rTMS治疗(1Hz,每次20min,连续10天),在治疗结束后的1周和2个月,分别对两组患者进行了事件相关电位(event-related brain potentials, ERP)的研究。结果显示,rTMS治疗后2个月,治疗组与对照组N400成分的平均振幅、曲线下面积和峰值振幅结果均存在显著差异。但在rTMS治疗1周时,两组间的差异却不显著。通过该研究可以发现,低频rTMS可改变大脑的可塑性,失语症患者恢复的基础即神经网络重组是与时间相关的,这也就解释了rTMS治疗有持续性效应的原因。

也有一些研究将rTMS治疗与言语训练相结合,想从二者结合可能的协同作用来验证rTMS治疗的有效性。Yoon TH和程亦男等^[13-14]将脑卒中后非流利性失语的患者分为实验组和对照组,分别给予低频rTMS联合言语训练和单独言语训练,经一段时间治疗后,均发现实验组患者的命名能力明显优于对照组。这都从侧面证实了低频rTMS对卒中后非流利性失语症患者的治疗作用。

Wang CP等^[15]为研究低频rTMS(1Hz)对非流利失语症患者的治疗效果,将55例脑卒中后伴有非流利性失语的患者分为三组,第一组为低频rTMS同步联合图片命名训练,第二组为低频rTMS治疗后进行图片命名训练,第三组为单纯图片命名训练,刺激部位均为非优势半球Broca区,经过10天,每天1组的训练,发现第一组的简明失语症测验评分明显高于后两组,表明rTMS对脑卒中后非流利性失语的患者具有确切疗效。通过该研究结果可以发现,虽然低频rTMS对非流利性失语症有明确的治疗效果,但若同时与常规言语训练相结合则其疗效最好,因为常规的言语训练是通过对言语功能的反复刺激训练强化进而引起大脑言语中枢功能的改变,即通过外周训练改变大脑语言中枢的功能,而低频rTMS直接作用于大脑,改变语言中枢的功能,双管齐下,效果自然最好。

3.1.2 高频rTMS对脑卒中后非流利性失语患者的临床应用:就目前而言,采用高频rTMS治疗失语症的研究相对较少,研究结果也大相径庭。单是Winhuisen等的两次实验结

果就截然相反:Winhuisen L等^[16]在对11例左侧梗死后失语的患者(均为右利手)的右侧额下回以4Hz高频刺激,采用正电子断层显像(PET)测得治疗后右侧额下回呈高代谢,但发现患者语言出错率上升,且流畅性下降,研究结果表明高频rTMS刺激非优势半球不利于语言恢复。而在另一个实验中对9例右利手脑卒中后失语患者的右侧额下回进行高频(4Hz)rTMS治疗,PET显示2例患者右侧额下回呈高代谢,兴奋性增加,显示所有患者语言功能均改善^[17]。Winhuisen两次实验结果截然相反固然与其实验样本量较小有关,但在言语恢复的过程中(亚急性期),随着左半球对右半球固有抑制的解除,新的语言交流策略的逐渐获得,非优势半球会在一定程度上代替优势半球行使部分语言功能,若在此时间点内用高频rTMS刺激非优势半球额下回则可能会促进患者的言语功能恢复,当然这需要进一步的研究来证实。

近年来有研究使用短阵快速脉冲刺激(TBS)(利用3台刺激仪设定为50Hz重复刺激,以5Hz重复出现,强度80%AMT)刺激双侧大脑半球,以治疗脑卒中后非流利失语症发现有积极效果^[18]。Szaflarski JP等^[19]也证实连续10天每天200s的间歇θ脉冲刺激的rTMS治疗对中、重度慢性脑卒中失语患者的言语功能恢复有确切疗效。高频rTMS刺激优势半球Broca区可增强该部位大脑的兴奋性,进而促进患者言语功能的恢复,但其远期效果及可能的风险性仍不明确。

3.1.3 低频结合高频rTMS对脑卒中后非流利性失语患者的临床应用:Khedr EM等^[20]将30例脑卒中亚急性期非流利性失语症的患者随机分为实验组和对照组,实验组给予右侧大脑半球Broca区低频(1Hz,110%运动阈值)刺激后再在左侧半球Broca区给予高频(20Hz,80%运动阈值),并结合言语训练,对照组仅给予言语训练,经连续治疗10天后,发现实验组患者的言语功能较对照组明显提高,且效果可持续至治疗后2个月之久。该研究虽然证实rTMS对脑卒中后非流利性失语症患者治疗的有效性,但无法区分该有效性是单独的低频或高频rTMS的作用还是二者联合的作用。

同样的,Kakuda W等^[21]对4例运动性失语患者进行rTMS联合每天60min的强化言语训练,其rTMS治疗方案为先进行20min的1Hz低频刺激后再接着进行10min的6Hz的高频刺激,刺激部位均为右侧额叶,每例患者接受18次系列治疗,分别在住院前两周和出院当天进行评定,发现治疗后患者的表达和听理解能力均得到有效提高,该治疗方案可以有效改善卒中后失语患者的言语功能。但该研究同样无法证实单独高频rTMS刺激右侧额叶对运动性失语患者的有效性。

3.2 rTMS对脑卒中后流利性失语患者的临床应用

到目前为止,绝大多数研究都是针对非流利性失语症患者,而对于流利性失语症患者的研究非常少,主要集中于低频rTMS刺激治疗方面,而研究结果也大相径庭。Abo M等^[22]对

24例慢性失语症患者分为实验组和对照组,分别给予低频(1Hz)rTMS刺激联合语言和言语治疗,观察二者联合的治疗效果,治疗组rTMS刺激为每天40min,连续10天,对照组为虚假刺激,刺激部位均为右侧大脑额上回。两组均常规给予每天60min的言语治疗,结果显示,流利性失语患者的自发语较治疗前有明显提高。该研究结果可能与自发语中额下回后部靠近额上回,当抑制非优势半球额上回的同时也抑制了该半球额下回,进而减弱了其对优势半球对应区域的抑制,优势半球额下回兴奋性增高,自发语功能得到提高。

Lu H等^[23]在1例关于右旋交叉性失语(crossed aphasia in dextral)的个例报道中,采用1Hz低频rTMS对患者进行刺激治疗,结果显示在rTMS刺激左侧大脑Wernicke对应区后患者的听理解能力有显著提高,而在刺激左侧Broca对应区后其命名能力有显著提高,而且在rTMS治疗后6个月之内患者命名能力还有持续改善。Rubi-Fessen I等^[24]将30例失语症患者(其中流利性失语患者19例:实验组10例,对照组9例)随机分实验组和对照组,实验组进行连续2周,每周5天,每次20min的低频(1Hz)rTMS治疗,对照组给予虚假刺激,刺激部位均为右侧大脑额下回三角区,同时两组患者均给予常规的言语治疗,结果提示低频rTMS联合语言治疗对流利性失语症患者具有治疗效果。

Thiel等^[25]在对24例包含流利性失语患者的研究中,采用1Hz低频rTMS刺激联合言语和语言训练,连续10天。刺激部位为右侧半球额下回三角区,研究结果显示,rTMS联合语言和言语治疗前后,治疗组患者的命名能力较对照组有明显提高。这可能与患者的命名中枢额中、下回靠近额下回有关,低频rTMS抑制非优势半球的额下回的同时,也抑制了该半球的额中、下回,减轻了其对优势半球对应区域的抑制多用,促进优势半球命名中枢兴奋性增高,进而患者命名能力改善。另外也不能除外患者命名中枢与优势半球额下回具有一定的关联性,优势半球额下回功能改善,带动患者命名能力的改善。

也有一些研究结果对rTMS治疗失语症的效果提出异议:Waldowski等^[26]研究使用计算机图片命名测试(CPNT),结果显示,15天的rTMS治疗后,两组患者言语功能的改善无明显差异,试验组仅在命名反应时间上较对照组好。随访15周期间,试验组的命名能力有更明显的提高趋势,但仍无显著性意义($U=50, P=0.077$)。Seniow等^[27]的研究结果显示rTMS治疗后试验组和对照组的BDAE评分均有提高,但差异无显著性意义;随访15周时,两组评分差异仍无显著性意义。

综上所述,虽然国内外的研究结果大部分对于rTMS治疗脑卒中后非流利性/流利性失语症患者的治疗效果持肯定态度,但部分研究样本量较小,是否具有代表性尚不明确,也有少部分研究结果对此提出异议,这都需要进一步的研究来证实。

4 rTMS治疗脑卒中后失语症临床应用的安全性

国际经颅磁刺激学会(International Society of Transcranial Magnetic Stimulation, ISTS)有关于TMS安全性和技术要领的大量规范。从总体的调查来看,sTMS比较安全,rTMS研究中报道的副反应略多,主要是在某些被试者可以引发癫痫^[28],但迄今为止未见明显长期副作用的报道。

rTMS治疗脑卒中后失语症患者安全方面还没有一个权威统计,但就目前的国内外的研究结果来看,其治疗过程还是比较安全的。Ren CL等^[29]对包含160例脑卒中患者的七项随机对照实验进行荟萃分析发现:rTMS治疗不论是否与言语训练结合都没有严重的副作用出现,也没有患者报道经rTMS治疗后他们的言语障碍加重。同时分析发现短期的rTMS治疗是安全的,但是长期的安全性问题需要进一步的研究证实。Seniów J等^[27]和Kakuda W等^[21]的研究也均证实rTMS用于脑卒中后失语症患者的治疗是安全的。Szaflarski JP等^[19]用间歇0脉冲刺激对8例中等或严重的慢性脑卒中失语症(>1年)患者进行连续10天,每次持续200s的rTMS治疗,没有发现患者报道有副作用出现,证实该项治疗短期应用是安全的,但同时强调长期治疗效果及有无副作用有待证实。

5 小结

经过近几十年的研究,rTMS已成为神经科学领域的一种非侵入性的有效研究和诊治工具,在临床应用中也已经进行了有效的尝试并取得了确切的效果。从目前研究结果来看,普遍认为低频rTMS刺激大脑非优势半球有利于脑卒中后失语患者的康复,但这些研究中应用的rTMS刺激参数不尽相同,治疗疗程也各异,随访时间也大不相同,有些研究纳入的样本量较少,更重要的是没有将失语症患者按照明确的分类方法进行详细分类研究,未将不同类型的失语症患者其自然预后因素考虑在内,因此rTMS对各类失语症患者的具体疗效、最佳刺激参数、最优疗程以及治疗效果可持续的时间等,仍需要大量研究来证实。

参考文献

- [1] Alexander MP, Hillis AE. Aphasia[J]. Handb Clin Neurol, 2008,88: 287—309.
- [2] Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation[J]. Brain Lang, 2011, 118(1/2): 40—50.
- [3] Setoodeh R, Hakam A, Shan Y. Cerebral metastasis of cervical cancer, report of two cases and review of the literature[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2012, 5: 710—714.
- [4] Murdoch BE, Barwood CH. Non-invasive brain stimulation: anew frontier in the treatment of neurogenic speech-language disorders[J]. Int J Speech Lang Pathol, 2013, 15(3): 234—244.

- [5] Castel-Lacanal E, Tarri M, Loubinoux I, et al. Transcranial magnetic stimulation in brain injury[J]. *Ann FrAnesthReanim*, 2014, 33(2): 83—87.
- [6] 陈昭燃,张蔚婷,韩济生.经颅磁刺激:生理、心理、脑成像及其临床应用[M].*生物科学进展*,2004,35(2):102—106.
- [7] Naeser MA, Martin PI, Ho M, et al. Transcranial magnetic stimulation and aphasia rehabilitation[J]. *Arch Phys Med Rehabil*,2012,93(1):26—34.
- [8] Málly J. Non-invasive brain stimulation (rTMS and tDCS) in patients with aphasia: mode of action at the cellular level [J]. *Brain Res Bull*,2013, 98: 30—35.
- [9] 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.
- [10] Martin PI, Naeser MA, Ho M, et al. Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*,2009, 9(1): 451—458.
- [11] 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[J]. *Neuro Rehabilitation*,2011,28(2):113—128.
- [12] Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, et al. Modulation of N400 in chronic non-fluent aphasia using low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Brain Lang*,2011,116(3):125—135.
- [13] 程亦男,汪洁,宋为群,等.低频重复经颅磁刺激对卒中患者非流利型失语症视图命名的影响[J].*中国脑血管病杂志*,2014,11(3):148—151.
- [14] 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 Rehabilitation*,2015,36(1):107—114.
- [15] Wang CP, Hsieh CY, Tsai PY, et al. Efficacy of synchronous verbal training during repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chronic aphasia[J]. *Stroke*,2014, 45(12):3656—3662.
- [16] 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[J]. *Stroke*,2005,36:1759—1763.
- [17] Winhuisen L,Thiel A, Schumacher B, et al. The right inferior frontal gyrus and poststroke aphasia: A follow- up investigation[J].*Stroke*,2007,38(2):1286—1292.
- [18] Vuksanovic J, Jelic MB, Milanovic SD, et al. Improvement of language functions in a chronic non-fluent post-stroke aphasic patient following bilateral sequential theta burst magnetic stimulation[J]. *Neurocase*,2015,21(2): 244—250.
- [19] 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.
- [20] Khedr EM, Abo El-Fetoh N, Ali AM, et al. Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*,2014,28(8):740—750.
- [21] Kakuda W,Abo M,Momosaki R,et al. Therapeutic application of 6-Hz-primed low-frequency rTMS combined with intensive speech therapy for post-stroke aphasia[J].*Brain Inj*, 2011,25(12):1242—1248.
- [22] 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*, 2012,68:199—208.
- [23] 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.
- [24] Rubi-Fessen I, Hartmann A, Huber W,et al. Add-on Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on subacute aphasia therapy: enhanced improvement of functional communication and basic linguistic skills. a randomized controlled study[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*,2015,96:1935—1944.
- [25] Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia[J]. *Stroke*, 2013, 44(8): 2240—2246.
- [26] Waldowski K, Seniów 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 Journal*,2012, 2012: 1—8.
- [27] Seniów J, Waldowski K, Lesniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study[J]. *Top Stroke Rehabil*,2013, 20(3): 250—261.
- [28] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranialmagnetic stimulation[J].*Electroencephalogr Clin Neurophysiol*,1998, 108(1): 1—16.
- [29] Ren CL, Zhang GF, Xia N, et al. Effect of low-frequency rTMS on aphasia in stroke patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J].*PLoS One*,2014,9(7):1—10.