

·循证医学·

非侵入性脑刺激技术治疗卒中后失语症疗效的meta分析

谭茗丹¹ 张 洲¹ 顾海风² 李咏雪^{1,3}

摘要

目的:非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)技术包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)与经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS),采用meta分析探讨NIBS对卒中后失语症的治疗效果。

方法:检索NIBS治疗卒中后失语症的随机对照试验(randomized control trial, RCT),按一定标准、质量评价后纳入文献,应用RevMan 5.3软件进行分析。

结果:最终纳入9篇RCT,共214例患者。对照组进行常规言语训练,94例;NIBS组进行rTMS或tDCS治疗,120例。Meta分析结果显示:NIBS治疗后,试验组言语功能评分优于对照组[SMD=0.68, 95%CI(0.39, 0.96), Z=4.66, P<0.01];rTMS治疗后有评分明显提高[SMD=0.82, 95%CI(0.50, 1.14), Z=4.97, P<0.01],而tDCS组和对对照组治疗后差异无显著性意义[SMD=0.18, 95%CI(-0.42, 0.79), Z=0.59, P=0.56]。

结论:NIBS技术对卒中后失语症患者的言语功能可能有积极作用; rTMS可改善言语功能,而tDCS治疗效果有待进一步研究。

关键词 非侵入性脑刺激;重复经颅磁刺激;经颅直流电刺激;失语症;meta分析

中图分类号:R743.3, R493 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2017)-06-0694-04

据报道,卒中后患者失语症发病率高达21%—38%^[1],其语言理解或表达受损,包括听、说、读、写等能力,严重影响患者的日常交流^[2]。目前,言语训练是治疗失语症的主要方法,如Schuell刺激法、交流效果促进法等。然而,常规言语训练的疗效不一^[3],临床上,需寻找其他方法来促进失语症的治疗效果。近年来大量研究表明,非侵入性脑刺激技术(non-invasive brain stimulation, NIBS)可以促进或抑制大脑皮质的兴奋性,配合训练可加速诱导神经可塑性的发展,已初步应用于失语症康复领域。NIBS技术主要有重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)两种方法,通过无创的脑刺激,为失语症提供一个可选择的治疗方式。目前,已有大量学者对NIBS应用于卒中后失语的疗效进行探究,但单个研究样本量较少且纳入标准及研究方法不一,使各研究间存在差异。因此,有必要全面系统地评价NIBS对卒中后失语的作用。本研究是目前国内第一篇关于NIBS治疗失语症的文献进行Meta分析,为失语症的治疗手段提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以“non-invasive brain stimulation”、“repetitive transcranial magnetic stimulation”、“transcranial direct current stimulation”、“aphasia”、“language”、“communication”“stroke”为关键词检索PubMed、EMbase、Cochrane Library等数据库;以“非侵入性脑刺激”、“重复经颅磁刺激”、“经颅直流电刺激”、“失语”、“语言”、“交流”、“脑卒中”为主题词检索中国期刊网数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库等;并人工检索相关专业杂志、学术会议资料及未发表的学术论文,获得相关文献,检索时限至2016年8月。

1.2 文献纳入与排除标准

纳入标准:①研究类型为NIBS治疗卒中后失语的RCT。②研究对象为确诊的亚急性期(发病6个月内)脑卒中患者,并伴有不同程度的失语症。③干预措施为试验组接受rTMS或tDCS治疗,对照组进行常规言语训练。④结局指标采用失语症评定量表评估:亚琛失语检查法(Aachen aphasia test, AAT)、波士顿命名测试(Boston diagnostic

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.06.017

1 中山大学附属第一医院康复医学科,广州,510080; 2 中山大学肿瘤防治中心妇科; 3 通讯作者

作者简介:谭茗丹,女,言语治疗师; 收稿日期:2016-08-17

aphasia examination, BNT)、失语症严重程度评定量表(Aphasia severity rating scale, ASRS)、计算机图片命名测验(computerized picture naming test, CPNT)、西方失语症成套测验(the western aphasia battery,WAB)。

排除标准:①原始文献不是针对卒中后失语的患者。②研究无定量的数据分析,数据不完整。③文摘、综述、会议报告等。

1.3 数据提取与质量评价

由两位评价员按纳入与排除标准独立筛选文献,提取基线资料和指标数据,当两名评价员意见不一致时应由第三名人员抉择。根据Cochrane协作网推荐的偏倚风险评估方法对文献进行质量评价,共包括7个评价条目^[4]。

1.4 统计学分析

采用RevMan 5.3软件进行分析。 $P>0.05$ 且 $I^2<50%$,采用固定效应模型; $P\leq 0.05$ 或 $I^2\geq 50%$,采用随机效应模型。因

各研究间失语症评定量表的不同导致结局指标的均数相差较大,故采用标准化均数差,各效应量以95%置信区间表示。

2 结果

2.1 文献基本情况与质量评价

通过数据库及其他资源途径获得相关文献515篇,去重复文献后得到432篇。阅读题目和摘要,排除综述、病例报告、非RCT等获得文献33篇。查找原文,排除未达到纳入标准的文献,最终纳入9篇RCT^[5-13],共214个研究对象。7篇是rTMS的研究^[5-11],试验组92人接受rTMS治疗,对照组77人常规言语训练;2篇是tDCS的研究^[12-13],试验组28例采用tDCS治疗,对照组17例常规言语训练。纳入研究的基本特征见表1,质量评价结果见图1。

2.2 Meta分析结果

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	样本量 (E/C)	年龄 (E/C岁)	病情	试验组干预措施	刺激部位	结局指标
Hartmann 2013 ^[5]	11/10	-	左侧大脑半球缺血性卒中失语症类型未区分	1Hz, 90%RMT, 10d, 20 min/d	右侧额下回三角区	AAT失语总分:改善
Heiss 2013 ^[6]	15/14	68.5/69.0	左侧大脑半球缺血性卒中运动性、感觉性、完全性、命名性失语	1Hz, 90%RMT, 10d, 20 min/d, +45min言语训练	右侧额下回三角区或顶骨中点	AAT失语总分:改善
Rubi 2015 ^[7]	15/15	67.9/69.6	左侧大脑半球缺血性卒中运动性、感觉性、完全性、命名性失语	1Hz, 90%RMT, 10d, 20 min/d	右侧额下回(Brodmann第45区)	AAT失语加权分:无明显变化
Khedr 2014 ^[8]	19/10	61.0/57.4	左侧大脑半球缺血性卒中混合性失语	右侧1Hz刺激后左侧20Hz刺激, 110%RMT, 10d, 23min/d	右侧额下回三角区和左侧额下回三角区	ASRS失语严重程度:改善
Thiel 2013 ^[9]	13/11	69.8/71.2	左侧大脑半球缺血性卒中失语症类型未区分	1Hz, 90%RMT, 10d, 20 min/d, +45min言语训练	右侧额下回后部三角区	AAT失语总分:改善
Waldowski 2012 ^[10]	13/13	62.3/60.1	左侧大脑半球缺血性卒中失语症类型未区分	1Hz, 90%RMT, 15天, 30 min/d, +45min言语训练	右侧Broca区对应区域	CPNT命名准确度:改善
Weiduschat 2011 ^[11]	6/4	66.6/63.7	左侧大脑半球缺血性卒中失语症类型未区分	1Hz, 90%RMT, 10d, 20 min/d, +45min言语训练	右侧额下回三角区	AAT失语总分:改善
Polanowska 2013 ^[12]	14/10	56.1/61.0	左侧大脑半球缺血性卒中混合性、运动性失语	左侧Broca区阳极刺激。1mA, 15d, 10min/d, +45min言语训练	左侧额叶Broca区域	BNT命名准确度:无明显变化
You 2011 ^[13]	14/7	70.4/65.9	左侧大脑半球缺血性卒中完全性失语	左侧阳极刺激或右侧阴极刺激。2mA, 10d, 30min/d, 同时言语训练	左侧和右侧的颞上回	WAB失语总分:无明显变化

注: - :无; E:试验组; C:对照组; RMT:静息运动阈值; BNT:波士顿命名测验; AAT:亚琛失语症测试; ASRS:失语症严重程度分级量表; CPNT:计算机图片命名测验; WAB:西方失语症成套测验。

纳入研究的Meta分析显示,各研究间统计学异质性小($P=0.29, I^2=17%$),采用固定效应模型。治疗前,试验组和对照组的失语评分差异无显著性意义。如图2所示, NIBS试验组和对照组的差异有显著性意义,合并后[SMD=0.68, 95%CI(0.39, 0.96), $Z=4.66, P<0.01$],提示经NIBS治疗的患者失语评分改善优于对照组。

纳入7篇rTMS研究的Meta分析显示^[5-11],试验组患者失语评分高于对照组[SMD=0.82, 95%CI(0.50, 1.14), $Z=4.97, P<0.01$],提示rTMS可改善卒中后失语症的言语功能。另外2篇tDCS文献结果显示^[12-13],试验组和对照组治疗后差

异无显著性意义[SMD=0.18, 95%CI(-0.42, 0.79), $Z=0.59, P=0.56$],提示tDCS对卒中后失语无明显改善作用。见图2。

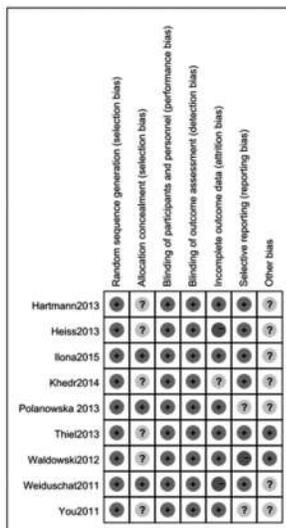
2.3 发表性偏倚

NIBS治疗后卒中后失语患者的失语评分漏斗图散点分布基本对称,提示发表性偏倚可能性较小,见图3。

3 讨论

本研究共纳入9篇RCT^[5-13],探讨NIBS对卒中后失语症患者的治疗作用。纳入7篇rTMS相关文献的结局指标显示^[5-11],经过rTMS刺激右侧对应的Broca区后,试验组的失语评分

图1 纳入研究的方法学质量评价



注:包括7个评价条目:①随机分配方法;②分配方案隐藏;③对受试者、研究人员施盲;④对结局评价者施盲;⑤结果数据完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦其他偏倚来源。
+:低偏倚风险; -:高偏倚风险;?:不清楚。

明显提高($Z=4.97, P<0.00001$),提示rTMS对语言治疗有积极作用,配合言语训练可明显改善卒中后失语症患者的言语功能。另外,2篇tDCS相关的研究中^[12-13],tDCS治疗后结果显示,试验组和对照组差异无显著性意义($Z=0.59, P=0.56$),因此,目前尚无有力证据支持tDCS对失语症治疗效果有促进作用,有关tDCS疗效方面尚需进一步研究。

本研究纳入的RCT中,rTMS治疗卒中后失语症患者的干预方案相似。纳入7个RCT研究中都分为试验组和对照组^[5-11],试验组进行rTMS刺激。刺激部位为右侧额下回三角区(即Broca区对应区域),选用频率1Hz,强度90%RMT的低频刺激,治疗疗程持续10d或15d,每天20或30min。其中有一篇研究同时采用高频rTMS刺激,20Hz刺激左侧额下回三角区,强度110%RMT,持续10d,每天23min^[8]。纳入2篇tDCS研究方案中^[12-13],研究者的干预方法也相类似。实验中将受试者分为阳极刺激、阴极刺激或假性刺激,电流强度为1mA或2mA,刺激部位均为语言区(Broca区或Wernicke区),持续10d或15d,每天10min或30min,治疗后均进行言语功能的评估。所有研究均未报道患者因接受rTMS或tDCS治疗而出现不良反应。

图2 NIBS治疗后试验组和对照组失语评分的对比

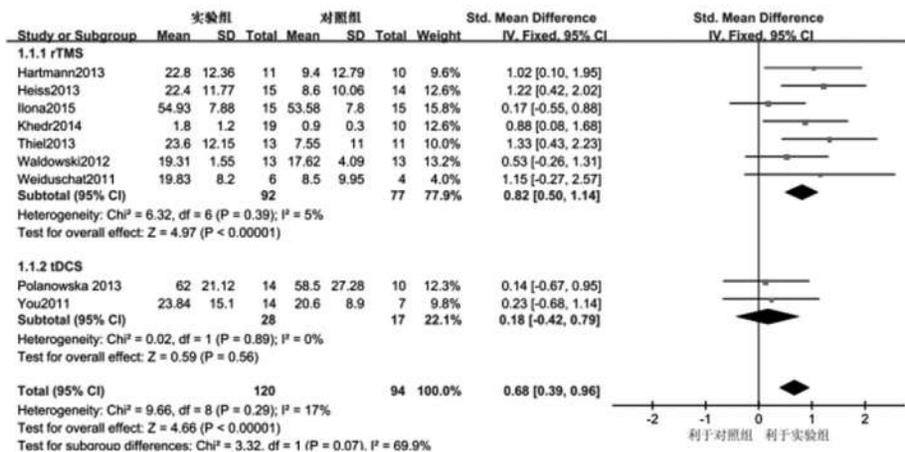
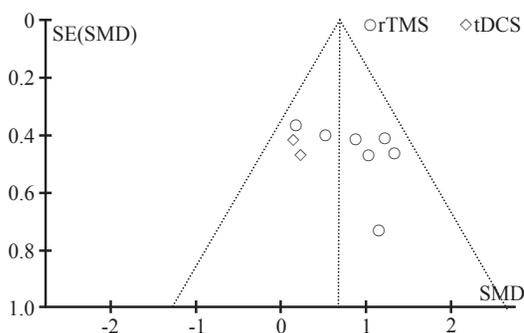


图3 纳入NIBS治疗卒中后失语的RCT研究的漏斗图



卒中后失语症言语功能恢复的神经机制尚不明确,右半球在语言恢复中的作用仍存争议。近年来许多研究提示,卒中后言语功能恢复的神经活动改变有三方面:①左半球损伤区域及病灶周围的神经元再募集;②非语言优势的右半球在语言加工过程中,参与语言信息的获取、再加工、修饰等活动;③卒中后两半球间言语功能失调,这是左、右半球相互抑制被减弱的结果^[14]。随着功能磁共振技术的发展,越来越多的研究支持右半球在失语症患者中确实被激活^[15]。

根据半球间相互抑制理论,正常情况下,具有语言优势的左半球通过胼胝体抑制右半球的言语功能。左半球受损后,经胼胝体抑制减弱,右半球的语言同源区兴奋性增加。

右半球兴奋性增加在早期可代偿部分言语功能,但毕竟是较低水平的兴奋。同时,右半球的兴奋又反过来通过胼胝体抑制左半球受损的言语功能恢复。因此,卒中后适当抑制右半球的兴奋性有利于左半球功能恢复^[16]。

重复经颅磁刺激可作用于代谢功能失调的大脑皮质区,可靶向定位大脑皮质区,兴奋或抑制相关神经元活动。高频rTMS(>1Hz)可瞬时易化神经元活动,相反,低频rTMS(≤1Hz)在治疗期间可降低大脑皮质区域的兴奋性^[17]。作为失语症治疗的辅助手段,rTMS可进一步强化言语训练的疗效。据Abo等^[18]报道,1Hz的rTMS对卒中后失语患者的皮质调节有积极作用。Waldowski等^[10-11]的RCT研究显示,1Hz的rTMS作用于大脑半球右侧口三角肌区域时,可增强语言重塑能力、调节神经网络功能。rTMS的潜在机制可能为:使半球间对应语言区域的神经进行重塑,大脑半球间经胼胝体抑制作用趋向正常化^[19]。

tDCS利用恒定、低强度直流电可调节大脑皮质兴奋性^[20],tDCS的刺激方式包括阳极、阴极及假刺激三种,阳极刺激通常能增加刺激部位神经元的兴奋性,阴极刺激通常则是降低兴奋性,假刺激常作为对照刺激^[21]。Polanowska等^[2]研究发现,tDCS阳极刺激左半球Broca区后,阳极组和假刺激组在刺激后及3个月后图片命名能力均有明显改善,两组间的差异无显著性意义,但阳极组的反应时间较假刺激组有改善趋势。You等^[13]研究显示,2mA的tDCS干预刺激后WAB的失语商、自发言语和听理解能力均有一定程度的改善,提示Wernicke区在听理解能力的恢复方面起着一定的作用。

本研究存在一定的局限性,纳入9篇RCT中,只有2篇是tDCS相关的,纳入的研究数目较少,研究样本量较小,因此,小样本研究易出现假阴性结果,由此得出的结论仍需谨慎。其次,失语症的评定主要是量表评定,存在一定主观性,可能给结果带来倚偏。因此,尚需多中心、大样本量、高质量的RCT来探讨NIBS对卒中后失语症的作用及其机制。

参考文献

- Berthier ML. Post stroke aphasia: epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. *Drugs Aging*, 2005,22(2):163—182.
- Hilari K. The impact of stroke: are people with aphasia different to those without[J]? *Disabil Rehabil*, 2011,33(3):211—218.
- Brady MC, Kelly H, Godwin J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 1(6): 425.
- Brady MC, Kelly H, Godwin J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 1(6): 425.
- Hartmann A, Rubi-Fessen I, Heiss WD. rTMS in the treatment of poststroke aphasia[J]. *Neurophysiol Clin*, 2013,43:70—71.
- Heiss WD, Hartmann A, Rubi-Fessen I, et al. Noninvasive brain stimulation for treatment of right- and left-handed post-stroke aphasics[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013,36(5-6):363—372.
- 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]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015 ,96(11):1935—1944.
- 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.
- 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.
- Waldowski K, Seniów J, Leśniak 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*, 2012,20(12):518—568.
- 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.
- Polanowska KE, Leśniak MM, Seniów JB, et al. Anodal transcranial direct current stimulation in early rehabilitation of patients with post-stroke non-fluent aphasia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2013,31(6):761—771.
- 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.
- 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.
- Heath S, McMahon KL, Nickels LA, et al. An fMRI investigation of the effects of attempted naming on word retrieval in aphasia[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 26(9):291.
- Chrysikou EG, Hamilton RH. Noninvasive brain stimulation in the treatment of aphasia: exploring interhemispheric relationships and their implications for neuro rehabilitation [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2011,29(6):375—394.
- Hara T, Abo M, Kobayashi K, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive speech therapy on cerebral blood flow in post-stroke aphasia[J]. *Transl Stroke Res*, 2015,6(5):365—374.
- 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.
- Takechi U, Matsunaga K, Nakanishi R, et al. Longitudinal changes of motor cortical excitability and transcallosal inhibition after subcortical stroke[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(10):2055—2069.
- Lefaucheur JP. Methods of therapeutic cortical stimulation [J]. *Neurophysiol Clin*, 2009, 39(1): 1—14.
- De Aguiar V, Paolazzi CL, Miceli G. tDCS in post-stroke aphasia: the role of stimulation parameters, behavioral treatment and patient characteristics[J]. *Cortex*, 2015,63:296—316.
- Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007,3(7):383—393.