

论著·临床研究

配对关联刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的临床研究^{*}崔晓冰, 郝汇睿[△]

(郑州大学第五附属医院康复科/河南省康复医学重点实验室, 河南 郑州 450052)

[摘要] **目的** 探讨配对联合刺激(PAS)治疗脑卒中后吞咽障碍(PSD)的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 1—12 月该院首次发生脑卒中的 PSD 患者 60 例,根据损伤部位及治疗方式分为 PAS 皮质组、皮质对照组、PAS 脑干组、脑干对照组,各 15 例,PAS 皮质组、PAS 脑干组在常规吞咽治疗基础上行 PAS 治疗,皮质对照组、脑干对照组在常规吞咽治疗基础上联合低频电刺激+rTMS 治疗。比较各组表面肌电图(sEMG)最大波幅及标准吞咽功能评定量表(SSA)评分。**结果** 4 组治疗前 SSA 评分及 sEMG 最大波幅比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。各组治疗后 SSA 评分及 sEMG 最大波幅较治疗前提高,差异有统计学意义($P<0.05$)。4 组治疗后 SSA 评分及 sEMG 最大波幅比较,差异有统计学意义($P<0.05$),其中,PAS 皮质组与其余各组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而其余各组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** PAS 治疗 PSD 效果显著,可更好地改善患者吞咽功能障碍。

[关键词] 配对联合刺激; 脑卒中后吞咽障碍; 经颅磁刺激

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.009

中图分类号:R493

文章编号:1009-5519(2023)06-0939-04

文献标识码:A

Clinical study of paired associative stimulation in the treatment of post-stroke dysphagia^{*}CUI Xiaobing, HAO Huirui[△]

(Department of Rehabilitation, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University/

Key Laboratory of Rehabilitation Medicine of Henan, Zhengzhou, Henan 450052, China)

[Abstract] **Objective** To explore the clinical effect of paired associative stimulation(PAS) in the treatment of post-stroke dysphagia(PSD). **Methods** 60 PSD patients with the first stroke in this hospital from January to December 2021 were selected and divided into the PAS cortex group, the cortex control group, the PAS brainstem group and the brainstem control group according to the injury site and treatment method, with 15 cases in each group. The PAS cortex group and the PAS brainstem group were treated with PAS on the basis of conventional swallowing treatment, while the cortex control group and the brainstem control group were treated with low-frequency electrical stimulation+repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) on the basis of conventional swallowing treatment. The maximum amplitude of surface electromyography(sEMG) and the score of standardized swallowing assessment(SSA) were compared in each group. **Results** There were no statistically significant differences in SSA score and sEMG maximum amplitude among the four groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, SSA score and sEMG maximum amplitude were significantly higher than those before treatment in each group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). There were statistically significant differences in SSA score and sEMG maximum amplitude among the four groups after treatment ($P<0.05$), among which, there were statistically significant differences between the PAS cortex group and the other groups ($P<0.05$), but there were no statistically significant differences among the other groups ($P>0.05$). **Conclusion** PAS is effective in the treatment of PSD and can better improve swallowing dysfunction in patients.

[Key words] Paired associative stimulation; Post-stroke dysphagia; Transcranial magnetic stimulation

^{*} 基金项目:河南省卫生健康委员会科研项目(LHGJ20190430)。

作者简介:崔晓冰(1987—),硕士研究生,主治医师,主要从事脑梗死、脑出血、脑外伤及脊髓损伤等相关疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail:1391862483@qq.com。

脑卒中是导致死亡和残疾的首要病因,其相关并发症可导致住院时间延长和医疗负担加重。脑卒中后吞咽障碍(PSD)是脑卒中的一种常见并发症。脑卒中患者有不同程度的吞咽困难,其发生率约为 40%,且 PSD 与脑卒中后营养不良、吸入性肺炎导致的死亡有一定关系。我国是世界上脑卒中发病率最高的国家,而且近年来呈增高趋势。在脑卒中患者中,PSD 患者占较大比例,患者吞咽困难的程度与脑卒中的严重程度相关,且 PSD 患者更易并发肺炎及营养不良,其与脑卒中患者死亡率密切相关^[2]。

治疗 PSD 患者的首要目的是增加患者经口摄入食物的量和种类,同时最大限度降低患者发生呼吸相关并发症的概率。目前,针对 PSD 患者的治疗手段有吞咽体位训练、食物处理、吞咽训练、药物治疗、面肌刺激、肉毒素注射、咽部电刺激、神经肌肉电刺激(NMES)及非侵入性脑刺激(NIBS)^[3]。作为一种强大的调节脑功能的手段,NIBS 通常包括:经颅磁刺激(rTMS)、经颅直流电刺激(tDCS)及配对关联刺激(PAS)。将对周围靶肌肉的刺激和使用 rTMS 或 tDCS 刺激皮质运动区中靶肌肉相对应脑区的技术相结合便逐渐发展成 PAS 技术^[4-5]。NIBS 可以应用于治疗 PSD 患者的原因:(1)PSD 的产生被认为与脑皮质及皮质下结构的损伤有关,皮质下结构包括且不限于下运动神经元及脑干吞咽中枢;(2)皮质重组又称为神经可塑性^[6],可被 NIBS 调节,从而促使吞咽功能恢复。KHEDR 等^[7]于 2009 年首次发布了 rTMS 在 PSD 患者中的临床应用研究。KIM 等^[8]发现使用低频 rTMS 抑制健侧大脑皮质,可促进 PSD 患者吞咽功能恢复。另一项研究表明,使用高频 rTMS(10 Hz)刺激小脑可显著增强投射至咽部皮质延髓束的兴奋性^[9]。

PAS 是一种物理治疗方法,其将目标肌肉的外周刺激和与其相对应的中枢皮质刺激相联合,而中枢刺激可使用 rTMS 或 tDCS。PAS 可促进运动皮质和本体感觉中枢神经突触的可塑性改变^[5]。通过将外周刺激和中枢刺激联合起来的形式,在特定时间间隔先后进行刺激可极大地兴奋皮质吞咽中枢。本研究探讨了 PAS 治疗 PSD 的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 1—12 月本院首次发生脑卒中的 PSD 患者 60 例,根据损伤部位及治疗方式分为 PAS 皮质组、皮质对照组、PAS 脑干组、脑干对照组,各 15 例,纳入标准:(1)符合脑卒中诊断标准,且经影像学如颅脑磁共振成像确诊;(2)年龄 50~75 岁;(3)发病时间为 15 d 至 2 个月;(4)入院时意识清醒,且生命体征平稳,具有饮食、饮水呛咳及吞咽功能障碍的临床表现。排除标准:(1)患有脑创伤或其

他中枢神经系统疾病;(2)由于认知障碍或严重的失语导致无法积极配合研究;(3)合并有不稳定的心律失常、发热、感染、癫痫或应用镇静剂;(4)有 rTMS 禁忌证。病例剔除标准:(1)治疗过程中突发意外情况导致不能继续治疗;(2)治疗依从性差,要求自动退出;(3)发生严重不良事件,终止治疗。本研究通过医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 PAS 皮质组、PAS 脑干组在常规吞咽治疗基础上行 PAS 治疗:使用依瑞德 CYY-II 型磁刺激仪(每周刺激 6 d,从周一至周六),rTMS 刺激强度为 20%静息阈值的单次刺激,低频电脉冲为单波(0.2 ms 波宽,刺激强度 7~10 mA),二者通过软件进行匹配刺激,单个匹配刺激为 1 个 rTMS+1 个电刺激,rTMS 和电刺激间隔 5 ms,2 个匹配刺激间隔 100 ms,每次治疗持续 15 min^[10]。对照组(皮质对照组、脑干对照组)在常规吞咽治疗基础上联合低频电刺激+rTMS 治疗(rTMS、低频电刺激分开进行):使用依瑞德 CYY-I 型磁刺激仪(每周刺激 6 d,从周一至周六)及低频脉冲电刺激仪,rTMS 刺激强度为 20%静息阈值的单次刺激,低频电脉冲为矩形波(0.2 ms 波宽,频率 10 Hz,刺激强度 7~10 mA)。治疗疗程为 2 周。为了确定下颌舌骨肌的代表区域,线圈放在患侧大脑皮层的中枢舌骨肌皮质运动代表区,诱发出运动诱发电位最大值的位置即是下颌舌骨肌的最佳对应位点,在此热点区域进行 rTMS 治疗。

1.2.2 观察指标 吞咽功能障碍程度被划分为 4 级:1 级为吞咽、进食正常,无吞咽功能障碍的临床症状和体征;2 级为可无限制性进食,虽无明显的临床症状,但可被临床检测出轻微的吞咽功能障碍;3 级为吞咽困难,并伴有其他一些支持性临床体征,需经鼻胃管补充辅助营养,但不需要静脉营养支持;4 级为有明显吞咽功能障碍的临床症状和体征,包括误吸、误咽、严重的吞咽困难甚至完全不能吞咽,且需要静脉营养支持。采用下颌舌骨肌表面肌电图(sEMG)最大波幅、标准吞咽功能评定量表(SSA)^[11-12]评分评估患者吞咽功能改善情况,其中,SSA 评分范围为 18~46 分,分数越高表示患者吞咽功能越差。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗完成情况 纳入的 60 例患者均完成 2 周的治疗疗程,未出现病情加重或依从性差等问题。

2.2 各组 SSA 评分比较 4 组治疗前 SSA 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组治疗后 SSA 评分较治疗前提高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。4

组治疗后 SSA 评分比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中,PAS 皮质组与其余各组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而其余各组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 SSA 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
PAS 皮质组	15	32.13±5.18	23.20±3.49	6.101	<0.001
皮质对照组	15	33.13±5.41	29.07±5.01 ^a	2.137	0.041
PAS 脑干组	15	32.67±5.53	28.67±5.08 ^a	2.064	0.048
脑干对照组	15	33.00±5.66	28.47±6.01 ^a	2.127	0.042
<i>F</i>	—	0.100	4.669	—	—
<i>P</i>	—	0.959	0.006	—	—

注:—表示无此;与 PAS 皮质组治疗后比较,^a $P < 0.05$ 。

2.3 各组 sEMG 最大波幅比较 4 组治疗前 sEMG 最大波幅比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组治疗后 sEMG 最大波幅较治疗前提高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。4 组治疗后 sEMG 最大波幅比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中,PAS 皮质组与其余各组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而其余各组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组 sEMG 最大波幅比较($\bar{x} \pm s$,μV)					
组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
PAS 皮质组	15	323.40±51.47	628.30±31.30	19.60	<0.001
皮质对照组	15	337.90±59.04	552.20±26.15 ^a	12.86	<0.001
PAS 脑干组	15	327.60±52.02	550.80±32.24 ^a	14.12	<0.001
脑干对照组	15	329.40±55.15	557.50±35.79 ^a	13.44	<0.001
<i>F</i>	—	0.185	21.220	—	—
<i>P</i>	—	0.906	<0.001	—	—

注:—表示无此;与 PAS 皮质组治疗后比较,^a $P < 0.05$ 。

3 讨 论

根据吞咽功能障碍的不同阶段可以分为口腔期吞咽功能障碍和咽期吞咽功能障碍^[13],脑卒中是造成吞咽功能障碍的一个代表性原因。研究显示,PSD 发病率高达 37%~78%^[14]。PSD 是急性脑卒中后常见的并发症之一,其可增加患者肺炎、营养不良发生率,从而导致患者死亡率和致残率的升高^[15]。

PAS 技术由 HAMDY 等^[10]于 2009 年首次提出并率先应用于 PSD 患者的康复治疗,该团队进行了一系列的研究来确定 PAS 技术所需要的最佳参数^[4]。国外发达国家 PAS 研究的起步较早且较为深入,目前广泛应用于脑卒中、脊髓损伤等患者运动功能康复治疗方面,而关于 PSD 患者康复治疗的研究较少见。一项 PAS 研究发现,使用 PAS 技术刺激 PSD 患者健侧大脑吞咽中枢皮质,可显著提高患侧大脑吞咽中枢皮质的兴奋性,并且可即刻观察到患者在行为学和神

经电生理学方面的改善情况^[4]。有研究表明,当使用单次刺激的 PAS 治疗 PSD 患者时,如果患者神经电生理结果没有改变,可以使用双重 PAS 刺激逆转这种变化^[16]。国内关于 PAS 技术的研究虽然起步较晚,但具有一定特点,如将针灸和 rTMS、低频电治疗结合的 PAS 技术具有祖国医学特色。宋昌鹏等^[17]研究发现,使用高频 rTMS 联合 NMES 治疗 PSD,可有效改善患者吞咽功能,提高患者生活质量。杨玉霞等^[18]研究发现,rTMS 定位头电针配合低频电治疗可改善延髓背外侧综合征患者吞咽困难症状,避免误吸,从而改善患者生活质量。邵锋等^[19]研究发现,采用针刺加 rTMS 联合吞咽康复训练疗法治疗 PSD 的效果显著,能有效地改善患者吞咽功能。陈凤侠^[20]研究表明,靶向针刺治疗、高频 rTMS 联合靶向针刺治疗均可有效改善 PSD,且联合治疗效果更佳。张成亮^[21]研究发现,与单独 NMES 相比,单侧的 rTMS 刺激联合 NMES 治疗 PSD 的疗效更好。双侧大脑应用 rTMS 刺激联合 NMES 相对于单侧大脑治疗可诱发患侧更高的皮质兴奋性,同时有更好的吞咽功能恢复,并且这种恢复程度在刺激结束后仍能持续至少 1 个月。

目前,PAS 技术在脑卒中、脊髓损伤等疾病临床研究中成为热点,如脑卒中后上下肢功能障碍、吞咽功能障碍、手功能障碍、感觉功能障碍、语言功能障碍、认知功能障碍的临床研究较多见,但关于吞咽功能障碍的康复治疗研究较少见,并且由于 PSD 形成的机理复杂且分类繁多,导致目前绝大多数有关 PSD 的 PAS 研究停留在行为学层面。而且,大部分研究样本量偏小,不可避免地导致研究结果随机误差偏大。本研究将 PSD 患者按照损伤部位分为皮质组、脑干组分别进行了对比研究,结果显示,PAS 皮质组 SSA 评分、sEMG 最大波幅与其余各组有显著差异。提示 PAS 对皮质损伤后吞咽功能障碍患者效果更佳。

综上所述,PAS 治疗 PSD 效果显著,可更好地改善患者吞咽功能障碍。PAS 作为一种无创治疗技术,在脑卒中患者中的临床应用和研究正方兴未艾,特别是在 PSD 患者治疗方面。PAS 作为一种前景广阔的无创治疗技术容易被患者接受,其较咽部电刺激等有创治疗方法具有更高的安全性和耐受性,能提高 PSD 患者治愈率,值得临床推广应用。

参考文献

[1] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: Results from a nationwide population-based survey of 480687 adults[J]. Circulation, 2017, 135(8):759-771.

- [2] ARNOLD M, LIESIROVA K, BROEG-MORVAY A, et al. Dysphagia in acute stroke: Incidence, burden and impact on clinical outcome [J]. PLoS One, 2016, 11(2): e0148424.
- [3] YANG S N, PYUN S B, KIM H J, 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.
- [4] MICHOU E, MISTRY S, JEFFERSON S, et al. Targeting unlesioned pharyngeal motor cortex improves swallowing in healthy individuals and after dysphagic stroke [J]. Gastroenterology, 2012, 142(1): 29-38.
- [5] HUMMEL F C, COHEN L G. Non-invasive brain stimulation: A new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? [J]. Lancet Neurol, 2006, 5(8): 708-712.
- [6] MARTIN R E. Neuroplasticity and swallowing [J]. Dysphagia, 2009, 24(2): 218-229.
- [7] KHEDR E M, ABO-ELFETOH N, ROTHWELL J C. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. Acta Neurol Scand, 2009, 119(3): 155-161.
- [8] KIM L, CHUN M H, KIM B R, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with brain injury and dysphagia [J]. Ann Rehabil Med, 2011, 35(6): 765-771.
- [9] VASANT D H, MICHOU E, MISTRY S, et al. High-frequency focal repetitive cerebellar stimulation induces prolonged increases in human pharyngeal motor cortex excitability [J]. Physiol, 2015, 593(22): 4963-4977.
- [10] SINGH S, MISTRY S, JEFFERSON S, et al. A magnetic resonance spectroscopy study of brain glutamate in a model of plasticity in human pharyngeal motor cortex [J]. Gastroenterology, 2009, 136(2): 417-424.
- [11] PARK E, KIM M S, CHANG W H, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysphagia [J]. Brain Stimul, 2017, 10(1): 75-82.
- [12] PARK J W, KIM H, PARK T, et al. A pilot study of the effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on dysphagia in the elderly [J]. Neurogastroenterol Motil, 2019, 31(5): e13561.
- [13] COOK I J, KAHRILAS P J. AGA technical review on management of oropharyngeal dysphagia [J]. Gastroenterology, 1999, 116(2): 455-478.
- [14] KUMAR S, SELIM M H, CAPLAN L R. Medical complications after stroke [J]. Lancet Neurol, 2010, 9(1): 105-118.
- [15] COHEN, D L, ROFFE C, BEAVEN J, et al. Post-stroke dysphagia: A review and design considerations for future trials [J]. Int J Stroke, 2016, 11(4): 399-411.
- [16] MICHOU E, MISTRY S, ROTHWELL J, et al. Priming pharyngeal motor cortex by repeated paired associative stimulation: Implications for dysphagia neurorehabilitation [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2013, 27(4): 355-362.
- [17] 宋昌鹏, 李广路, 张静. 高频 rTMS 联合 NMES 治疗脑卒中后吞咽功能障碍的效果观察 [J]. 西南国防医药, 2018, 28(11): 1066-1068.
- [18] 杨玉霞, 江玉娟, 项蓉, 等. 经颅磁刺激定位配合低频电治疗延髓背外侧综合征吞咽困难的临床观察 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(1): 215-217.
- [19] 邵锋锋, 吴艳, 乔姗, 等. 针刺联合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的临床研究 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志, 2019, 9(6): 330-334.
- [20] 陈凤侠. 靶向针刺联合经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的疗效观察 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2019.
- [21] 张成亮. 重复经颅磁刺激联合神经肌肉电刺激治疗卒中后吞咽障碍的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2019.

(收稿日期: 2022-05-30 修回日期: 2022-12-20)