

经颅直流电刺激联合吞咽训练对脑卒中后 吞咽功能障碍的临床疗效观察

王舒, 沈晓艳, 莫丹, 徐建奇, 田娇艳, 孙莉

摘要 目的:研究经颅直流电刺激(tDCS)联合吞咽训练对脑卒中后吞咽功能障碍的疗效。方法:本研究采用随机对照设计,卒中后吞咽困难患者40例随机分为tDCS组和对照组,每组各20例。在吞咽训练的基础上,tDCS组患者给予健侧吞咽运动皮质1.5 mA阳极电流刺激,而对照组给予假性电流刺激。比较2组患者治疗前后的改良曼恩吞咽能力评估量表(MMASA)和功能性经口摄食量表(FOIS)评分的变化。结果:治疗前,2组MMASA量表评分和FOIS吞咽功能评分差异无统计学意义($P>0.05$),治疗2周后,2组MMASA量表和FOIS吞咽功能评分均高于治疗前,且tDCS组高于对照组(均 $P<0.05$)。结论:tDCS联合吞咽训练比单独吞咽训练能更有效改善脑卒中后患者的吞咽功能。

关键词 脑卒中;经颅直流电刺激;吞咽功能障碍;吞咽运动皮质

中图分类号 R741;R741.05;R743;R493 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.04.015

王舒,沈晓艳,莫丹,等.经颅直流电刺激联合吞咽训练对脑卒中后吞咽功能障碍的临床疗效观察[J].神经损伤与功能重建,2019,14(4):209-211.

吞咽障碍是指由于吞咽相关器官嘴唇、舌、软腭、咽喉、食管括约肌或食管等功能受损,所引起的吞咽过程改变。卒中后患者吞咽困难的发病率可达20%~81%,吞咽障碍不仅会引起脱水、营养不良、呼吸道感染、吸入性肺炎等并发症,还可增加卒中患者死亡率,延长康复和住院时间^[1]。现有康复治疗方法对于卒中后吞咽功能障碍的治疗效果并不理想,寻求有效、安全的新疗法是国内外研究的热点。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种通过发出低强度(1~2 mA)直流电刺激大脑皮质区域从而促进或抑制神经兴奋性的神经治疗技术。因具有非侵入性、无痛、便于操作、安全性高等特点,在临床上的运用越来越广泛。在tDCS阳极侧阈下刺激即可引起神经细胞去极化,增加神经细胞兴奋性,而阴极则引起神经细胞超极化,抑制神经细胞兴奋性。Jefferson等^[2]研究发现tDCS阳极刺激吞咽运动皮质可提高其兴奋性。随后临床研究将tDCS阳极刺激作用于亚急性期卒中患者健侧同时配合吞咽训练,与仅行吞咽训练相比,tDCS治疗可改善患者吞咽障碍结局和严重程度(dysphagia outcome and severity scale; DOSS)评分^[3]。Yang等^[4]研究发现,与传统训练组相比,tDCS阳极刺激作用于损伤侧吞咽运动皮质,并不能明显改善卒中后遗症期吞咽障碍患者功能性吞咽障碍量表(functional dysphagia scale, FDS)评分,干预3个月后可发现tDCS组FDS较传统训练组明显提高。前期研究证实tDCS治疗卒中后吞咽障碍有效,但由于患者损伤部位的不同及现有样本量较小等原因限制,目前对于tDCS是否具有改善卒中后吞咽功能障碍仍处于研究阶段。结合以上研

究成果,本研究将tDCS阳极作用于损伤侧吞咽皮质,研究tDCS对卒中后吞咽功能障碍是否具有临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

筛选2018年3月至2018年5月我科经头颅CT和MRI明确诊断并伴有吞咽功能障碍的脑卒中患者45例,拒绝参加2例,因个人原因中途退出3例,最终纳入分析40例。纳入标准:①受试对象均符合第四届全国脑血管会议脑卒中的诊断标准^[5];②CT和MRI证实为基底核区脑卒中,且无明显脑水肿,无出血转化,存在卒中后吞咽障碍;③病程:2周~3月;④洼田饮水试验 ≥ 4 级;⑤不伴有严重认知功能障碍,患者可配合相关检查和治疗,简易精神状态检查表(mini-mental state examination, MMSE)评分 ≥ 21 分。排除标准:①口咽部和(或)颈部手术史,其他神经系统疾病引起的吞咽功能障碍;②双侧半球卒中;③CT或MRI提示脑水肿明显;④梗死灶影像学检查有出血转化倾向;⑤昏迷、严重的认知障碍或混合型失语,不能配合完成吞咽功能训练及评估者。所有患者在治疗前均签署知情同意书。本研究经过长江航运总医院伦理委员会批准。

采用随机数字表法将患者随机分为tDCS组和对照组,各20例。2组患者年龄、性别、病程持续时间、病变性质差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 ①tDCS组:给予吞咽训练及tDCS。吞咽训练方法:对吞咽有关器官进行肌肉

作者单位

长江航运总医院康
复科

武汉 430010

基金项目

武汉市卫生计生科
研基金资助(WX1
8Y01)

收稿日期

2018-12-09

通讯作者

孙莉

sunductorli@163.

com

力量、感觉训练;加强吞咽训练;声门闭合相关训练;咳嗽训练;摄食训练。治疗 40 min/次,5 次/周,连续治疗 2 周。tDCS 采用微电流刺激仪 EM8060(武汉亿迈医疗科技有限公司),刺激电极采用 5 cm×7 cm 等渗盐水明胶海绵电极,阳极电极置于健侧半球吞咽运动皮质(定位:以顶点为参考点向前 1.0 cm,向左/右旁开 3.5 cm^[6]),参考电极置于对侧眼眶上部。tDCS 电流强度为 1.5 mA,20 min/次,5 次/周,连续治疗 2 周。②对照组:给予咽训练及假性电刺激。吞咽训练方法同 tDCS 组。微电流刺激仪仅在开始 30 s 内给予 tDCS 假性刺激,随后停止电流刺激。

1.2.2 评估方法 ①改良曼恩吞咽能力评估量表(modified Mann assessment of swallowing ability, MMASA):修订后的 MMASA 量表分为构音障碍、唾液、舌肌运动、舌肌力量、咽反射、咳嗽反射、软腭 12 项,总分为 100 分。②功能性经口摄食量表(functional oral intake scale, FOIS)评价患者摄食能力,满分为 7 分,表示患者吞咽能力恢复正常,1 分表示不能经口进食^[7]。与治疗前、后采用上述 2 个量表对患者吞咽功能进行评估。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

治疗前,2 组 MMASA 量表评分和 FOIS 吞咽功能评分差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗 2 周后,2 组 MMASA 量表和 FOIS 吞咽功能评分均高于治疗前,且 tDCS 组高于对照组(*P*<0.05),见表 2,表 3。

3 讨论

吞咽活动接受皮质吞咽中枢、脑干吞咽中枢、外周传入神经共同支配,其中皮质吞咽中枢在发起吞咽活动中有重要作用。本研究受试者为基底核区脑卒中患者。Hamdy 等^[8]认为对于单侧半球卒中伴吞咽功能障碍患者,吞咽障碍可能与健侧半球咽部代表区减少相关。Shasha 等^[9]进一步研究发现,卒中后患者吞咽功能恢复与健侧大脑相关脑区皮质的代偿环路相关。因此,本研究将 tDCS 阳极置于健侧大脑半球吞咽运动皮质,观察通过提高健侧吞咽运动皮质兴奋性,能否改善患者吞咽功能障碍。结果显示,1.5 mA 阳极电流刺激健侧吞咽运动皮质与对照组相比可明显改善患者 MMASA 评分及 FOIS 吞咽功能评价。

Jefferson 等^[2]研究显示,10 min、1.5 mA 和 20 min、1 mA 阳极刺激组均可提高大脑半球皮质兴奋性,阴极刺激仅 10 min、1.5 mA 组出现皮质抑制现象。Yang 等^[4]发现,阳性刺激损伤侧吞咽运动皮质 3 个月,患者吞咽功能恢复较传统训练组明显提高。Shigematsu 等^[10]发现 20 min、1 mA 阳极刺激作用于患侧可显著提高干预后患者 DOSS 评分。袁英等^[11,12]发现 tDCS 可改善吞咽失用和共济失调型吞咽障碍患者的吞咽功能。上述研究均证实 tDCS 对于卒中后吞咽障碍具有一定的治疗作用,但各实验所采用的治疗参数、刺激作用部位有所不同。动物研究发现当持续电流密度为 142.9 A/m²,或电荷密度>216 C/cm²均可引起脑组织病理损伤^[13,14]。结合上述研究及本组前期研究,本研究采用刺激参数为 20 min、1.5 mA,电流密度为 0.43 A/m²,电荷密度<0.09 C/cm²,为安全刺激。整个治疗过程中患者均未出现皮肤发红、破溃现象,无头痛、癫痫及其他严重不良反应发生。

本研究仍存在一定局限性,如样本量偏小,只选择了一个电流刺激参数,观察时间仅为治疗后 2 周等。有待进一步实验进行完善。综上所述,tDCS 配合常规康复训练可显著改善卒中

表1 2组患者一般资料

组别	例数	年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	性别/例		病程/(d, $\bar{x}\pm s$)	病变性质/例	
			男	女		脑出血	脑梗死
对照组	20	60.8±11.2	15	5	47.9±21.6	2	18
tDCS组	20	64.8±7.2	13	7	51.2±28.9	4	16

表2 2组MMASA量表评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

	例数	治疗前	治疗2周后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值(组内)
对照组	20	72.0±9.8	75.2±7.5	1.962	0.032
tDCS组	20	70.1±10.7	79.8±12.1	2.167	0.023
<i>t</i> 值		1.245	2.086		
<i>P</i> 值(组间)		0.174	0.025		

表3 2组FOIS吞咽功能评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

	例数	治疗前	治疗2周后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值(组内)
对照组	20	2.6±0.52	3.1±0.32	2.106	0.024
tDCS组	20	2.7±0.48	3.6±0.54	2.527	0.011
<i>t</i> 值		1.425	2.286		
<i>P</i> 值(组间)		0.826	0.017		

后患者短期吞咽功能障碍,为吞咽功能障碍的治疗提供了新的治疗手段。

参考文献

- [1] Mosselman M, Kruitwagen C, Schuurmans M, et al. Malnutrition and risk of malnutrition in patients with stroke: prevalence during hospital stay [J]. *J Neurosci Nurs*, 2013, 45: 194-204.
- [2] Jefferson S, Mistry S, Singh S, et al. Characterizing the application of transcranial direct current stimulation in human pharyngeal motor cortex [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2009, 297: 1035-1040.
- [3] Kumar S, Wagner C, Frayne C, et al. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study[J]. *Stroke*, 2011, 42: 1035-1040.
- [4] Yang EJ, Baek SR, Shin J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on post-stroke dysphagia[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30: 303-311.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. *中国全科医学*, 2011, 14: 4013-4017.
- [6] Suntrup-Krueger S, Ringmaier C, Muhle P, et al. Randomized trial of transcranial DC stimulation for post-stroke dysphagia[J]. *Ann Neurol*, 2018, 20: 320-325.
- [7] Crary MA, Mann GD, Groher ME. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2005, 86: 1516-1520.
- [8] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex[J]. *Gastroenterology*, 1998, 115: 1104-1112.
- [9] Li S, Ma Z, Tu S, et al. Altered resting-state functional and white matter tract connectivity in stroke patients with dysphagia[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28: 260-272.
- [10] Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27: 363-369.
- [11] 袁英,汪洁,孙研,等.经颅直流电刺激对吞咽失用症及皮质兴奋型的作用[J]. *中国康复医学*, 2012, 32: 277-278.
- [12] 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*, 2015, 20: 306-308.
- [13] Liebetanz D, Koch R, Mayenfels S, et al. Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120: 1161-1167.
- [14] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation[J]. *Neuroscientist*, 2011, 17: 37-53.
- [15] Mosselman M, Kruitwagen C, Schuurmans M, et al. Malnutrition and risk of malnutrition in patients with stroke: prevalence during hospital stay [J]. *J Neurosci Nurs*, 2013, 45: 194-204.
- [16] Cruz VT, Fonseca J. Central effects of fingolimod[J]. *Rev Neurol*, 2014, 59: 121-128.
- [17] Dong YF, Guo RB, Ji J, et al. S1PR3 is essential for phosphorylated fingolimod to protect astrocytes against oxygen - glucose deprivation - induced neuroinflammation via inhibiting TLR2/4 - NFκB signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 3159-3166.
- [18] Zhang J, Zhang ZG, Li Y, et al. Fingolimod treatment promotes proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 76: 57-66.
- [19] Zhao Y, Shi D, Cao K, et al. Fingolimod targets cerebral endothelial activation to block leukocyte recruitment in the central nervous system[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103: 107-118.
- [20] Zhang S, Zhou Y, Zhang R, et al. Rationale and design of combination of an immune modulator Fingolimod with Alteplase bridging with Mechanical Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke (FAMTAIS) trial[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12: 906-909.
- [21] Hasegawa Y, Suzuki H, Sozen T, et al. Activation of sphingosine 1-phosphate receptor-1 by FTY720 is neuroprotective after ischemic stroke in rats[J]. *Stroke*, 2010, 41: 368-374.
- [22] Qin C, Fan WH, Liu Q, et al. Fingolimod Protects Against Ischemic White Matter Damage by Modulating Microglia Toward M2 Polarization via STAT3 Pathway[J]. *Stroke*, 2017, 48: 3336-3346.
- [23] Pang X, Hou X. Synergistic protective effect of FTY720 and vitamin E against simulated cerebral ischemia in vitro[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16: 396-402.
- [24] Li YJ, Chang GQ, Liu Y, et al. Fingolimod alters inflammatory mediators and vascular permeability in intracerebral hemorrhage[J]. *Neurosci Bull*, 2015, 31: 755-762.
- [25] Fu Y, Hao J, Zhang N, et al. Fingolimod for the Treatment of Intracerebral Hemorrhage: A 2-Arm Proof-of-Concept Study[J]. *Jama Neurol*, 2014, 71: 1092-1101.
- [26] 郭俊慧,王高华,朱志先,等.脑源性神经营养因子对重症抑郁及其认知功能障碍的影响[J]. *神经损伤与功能重建*, 2017, 12: 526-528
- [27] Noda H, Takeuchi H, Mizuno T, et al. Fingolimod phosphate promotes the neuroprotective effects of microglia[J]. *J Neuroimmunol*, 2013, 256: 13-18.
- [28] Brinkmann V, Billich A, Baumrucker T, et al. Fingolimod (FTY720): discovery and development of an oral drug to treat multiple sclerosis[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2010, 9: 883-897.
- [29] Cipriani R, Chara JC, Rodriguez AA, et al. FTY720 attenuates excitotoxicity and neuroinflammation[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 86.
- [30] Li X, Wang MH, Qin C, et al. Fingolimod suppresses neuronal autophagy through the mTOR/p70S6K pathway and alleviates ischemic brain damage in mice[J]. *PLOS ONE*, 2017, 12: e0188748.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第190页)

signaling pathways[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 10910.

[10] Ntranos A, Hall O, Robinson DP, et al. FTY720 impairs CD8 T-cell function independently of the sphingosine-1-phosphate pathway[J]. *J Neuroimmunol*, 2014, 270: 13-21.

[11] Mazzola MA, Raheja R, Murugaiyan G, et al. Identification of a novel mechanism of action of fingolimod (FTY720) on human effector T cell function through TCF-1 upregulation[J]. *J Neuroinflammation*, 2015, 12: 245.

[12] Loane DJ, Byrnes KR. Role of microglia in neurotrauma[J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7: 366-377.

[13] Wang J, Xing H, Wan L, et al. Treatment targets for M2 microglia polarization in ischemic stroke[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 518-525.

[14] Dudvarski SN, Teodorczyk M, Ploen R, et al. Microglia - blood vessel interactions: a double-edged sword in brain pathologies[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131: 347-363.

[15] Das A, Arifuzzaman S, Kim SH, et al. FTY720 (fingolimod) regulates key target genes essential for inflammation in microglial cells as defined by high-resolution mRNA sequencing[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 119: 1-14.

[16] Cruz VT, Fonseca J. Central effects of fingolimod[J]. *Rev Neurol*, 2014, 59: 121-128.

[17] Dong YF, Guo RB, Ji J, et al. S1PR3 is essential for phosphorylated fingolimod to protect astrocytes against oxygen - glucose deprivation - induced neuroinflammation via inhibiting TLR2/4 - NFκB signalling[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22: 3159-3166.

[18] Zhang J, Zhang ZG, Li Y, et al. Fingolimod treatment promotes proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells in mice with experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 76: 57-66.

[19] Zhao Y, Shi D, Cao K, et al. Fingolimod targets cerebral endothelial activation to block leukocyte recruitment in the central nervous system[J]. *J Leukoc Biol*, 2018, 103: 107-118.

(本文编辑:王晶)