

吞咽障碍专题

【编者按】吞咽障碍是临床上多学科常见的症状,易导致误吸、吸入性肺炎、营养不良等严重后果。在神经系统疾病中,吞咽障碍可见于中枢神经系统疾病(脑卒中、脑外伤、帕金森病、痴呆、肿瘤、炎症、肌张力障碍等),也可见于颅神经病变(多颅神经炎、吉兰-巴雷综合征等),神经-肌肉接头疾病(重症肌无力等),肌肉疾病(肌炎、硬皮病等),甚至精神心理因素。吞咽障碍的治疗首先是治疗原发疾病。在此基础上,吞咽障碍的治疗包括营养管理,促进吞咽功能(康复训练、电刺激、生物反馈、球囊扩张、针刺等),代偿方法,外科手术,康复护理等。本专题即对“重复经颅磁刺激”、“体外膈肌起搏器治疗结合吞咽功能训练”及“强化吞咽训练”这3种疗法对吞咽障碍的疗效进行初步探讨。

重复经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍疗效的
Meta分析

郁满华¹,李军文^{2a},叶子翔¹,童禹浩¹,刘晓英^{2b}

摘要 目的:系统评价不同频率的重复经颅磁刺激(rTMS)刺激不同部位对不同分期卒中后吞咽障碍(PSD)的疗效,以及rTMS对改善患者吞咽相关生活质量的影响。**方法:**检索国内外数据库中采用rTMS治疗PSD的随机对照试验,根据Cochrane手册5.1.0版评价纳入文献的质量,采用RevMan5.3进行数据分析。**结果:**共纳入17篇,629例样本。Meta分析结果显示:在脑卒中恢复期,rTMS较常规吞咽治疗能够更明显改善PSD患者的吞咽功能($P<0.05$);高频双侧、高频健侧和低频健侧rTMS治疗均能有效地改善脑PSD患者的吞咽功能($P<0.05$);rTMS对改善PSD患者吞咽相关生活质量无明显作用($P>0.05$)。**结论:**脑卒中恢复期的高频双侧、高频健侧和低频健侧的rTMS治疗PSD的疗效较好,但对吞咽相关功能障碍的生活质量改善不明显。

关键词 吞咽障碍;重复经颅磁刺激;脑卒中;Meta分析

中图分类号 R741;R741.05;R743;R493 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201018

本文引用格式:郁满华,李军文,叶子翔,童禹浩,刘晓英.重复经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍疗效的Meta分析[J].神经损伤与功能重建,2021,16(6):311-315.

Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Post-Stroke Dysphagia: A Meta-analysis YU Man-hua¹, LI Jun-wen^{2a}, YE Zi-xiang¹, TONG Yu-hao¹, LIU Xiao-ying^{2b}. 1. Chengdu University of TCM, Chengdu 610075, China; 2. a. Department of Nursing, b. Department of Neurology, Chengdu First People's Hospital, Chengdu 610041, China

Abstract Objective: A Meta-analysis was conducted to investigate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on post-stroke dysphagia (PSD), with different frequencies and stimulation locations, and on the improvement of swallowing-related quality of life. **Methods:** Multiple electronic databases were searched for randomized controlled trials which met the included standards. Cochrane handbook 5.1.0 and Rev-Man 5.3 software were separately used for the quality evaluation and Meta-analysis. **Results:** A total of 17 articles with 629 patients were included. The results had shown that rTMS could more effectively improve PSD than that of the conventional swallowing therapy in convalescent stage ($P<0.05$), high-frequency rTMS on bilateral sides or unaffected side and low-frequency rTMS on unaffected side could effectively improve PSD ($P<0.05$). And rTMS had no significant effect on improving the swallowing-related quality of life in the patients with PSD ($P>0.05$). **Conclusion:** In convalescent stage, high-frequency rTMS on bilateral sides or unaffected side and low-frequency rTMS on unaffected side could effectively improve PSD, but there was no significant improvement in the swallowing-related quality of life in PSD patients.

Key words dysphagia; repetitive transcranial magnetic stimulation; stroke; Meta- analysis

作者单位

1. 成都中医药大学
成都 610075

2. 成都市第一人民医院
a. 护理部, b.
神经内科
成都 610041

基金项目

2020年成都市医
学科研课题(No.
2020065)

收稿日期

2020-12-21

通讯作者

李军文
1018726540@
qq.com

卒中后吞咽障碍(post stroke dysphagia, PSD)是卒中后神经功能缺损的一种,其发
生率约55%~65%^[1,2],可导致营养不良、吸
入性肺炎、脱水和社交障碍等^[3-5]。PSD恢

复的个体差异较大^[6],且目前的PSD康复效果并不理想^[7]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是通过经颅磁刺激调节吞咽相关的大脑皮质区域兴奋性来治疗PSD的吞咽康复新技术^[8],分为高频(>1 Hz)和低频(≤1 Hz)2种。本文探讨不同频率的rTMS刺激不同部位对不同分期PSD的疗效,以及rTMS对改善患者吞咽相关生活质量的影响,为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索数据库:中国知网、万方、维普、中国生物医学文献、Pubmed、Cochrane library、EMbase。中文检索词:经颅磁刺激、卒中、吞咽障碍;英文检索词:transcranial magnetic stimulation、cerebrovascular disorders、deglutition disorders。检索时间:建库至2020年7月;并手工检索已发表研究的参考文献。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:①关于rTMS治疗PSD的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。②年龄≥18岁,脑卒中经脑CT或MRI确诊。③干预措施:对照组采用常规吞咽治疗(假刺激/空白对照/常规药物治疗+吞咽训练),试验组在对照组基础上采用rTMS。

排除标准:①非脑卒中疾病引起的PSD。②重复发表。③非RCT。④研究对象和措施不符合纳入标准。⑤rTMS治疗参数和发病期未明确描述者。⑥结局指标缺失。

1.3 评价指标

主要结局指标:渗透-误吸量表(penetration aspiration scale, PAS),藤岛一郎吞咽评分,吞咽障碍分级(dysphagia grade, DG),功能性经口摄食量表(functional oral intake scale, FOIS),吞咽相关生活质量

(the swallowing-related quality of life, SWAL-QOL)问卷。次要结局指标:标准吞咽功能量表(standardized swallowing assessment, SSA),舌压。

1.4 质量评价

根据Cochrane手册5.1.0版评价纳入文献的质量,包括随机序列生成、分配隐藏、研究对象及干预者盲法、测评者盲法、数据完整性、选择性报告结果及其他来源偏倚^[9]。若满足7个项目,文献质量评为A级;满足1~6个项目,评为B级;均不满足,评为C级^[9]。第3方参与讨论并解决异议。

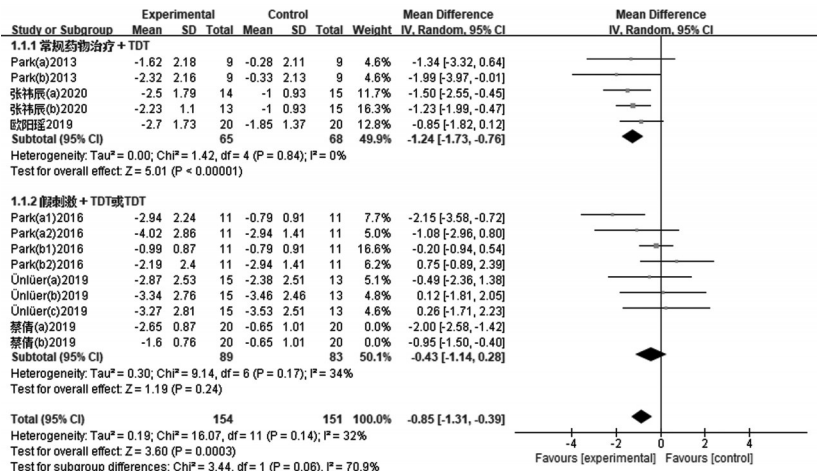
1.5 统计学处理

采用Cochrane协作网提供的RevMan 5.3统计软件进行Meta分析。检验判断研究间的异质性,若 $P>0.1$, $I^2<50\%$ 则认为同质;反之,则认为存在异质性。采用随机效应模型,以标准化均数差值(scandalize mean difference, SMD)为效果分析统计量,效应分析计算95%可信区间(95%CI),Z检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果及质量评价

初步检索获得文献1393篇,经EndnoteX9查重、阅读文献题目、摘要和全文,最终获得文献17篇,合计629例患者(试验组358例,对照组271例)。15项研究^[10-13,15,17-26]采用了完全随机方法,2项研究^[14,16]描述分配方法为随机。3项研究^[11,17,18]采用密封不透明的信封进行分配隐藏,王中莉^[24]按照入院日期进行分配隐藏,13项研究^[10,12,13,15,19-23,25,26]未提及分配隐藏。8项研究^[10-15,17,24]采用了双盲,5项研究^[16,18,21,23,26]采用了单盲,4项研究^[19,20,22,25]盲法描述不清楚。12项研究^[10-18,21,23,24]报告了失访和退出问题,退出原因为不稳定的健康状态和个人因素。1项研究^[10]提及意向性分析。基线比较,所有研究均具有



注: Park(a)-治疗2周, Park(b)-治疗4周, 张祎辰(a)-5 Hz治疗, 张祎辰(b)-1 Hz治疗, Park(a1)-双侧治疗后, Park(a2)-双侧治疗3周, Park(b1)-患侧治疗后, Park(b2)-患侧治疗3周, Ünlüer(a)-治疗后, Ünlüer(b)-治疗3月, Ünlüer(c)-治疗6月, 蔡倩(a)-双侧治疗, 蔡倩(b)-患侧治疗

图1 脑卒中恢复期rTMS治疗PSD患者的PAS评分比较

可比性($P>0.05$)。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 不同疾病时期 急性期(发病 ≤ 2 周):纳入的3篇RCT^[11,12,22]因评估量表不同而不予数据合并。Du等^[11]发现rTMS较假刺激组明显降低了患者的SSA评分。Khedr^[12]和杨云凤等^[22]分别采用DG和藤岛一郎评分证实了rTMS的疗效显著高于对照组。

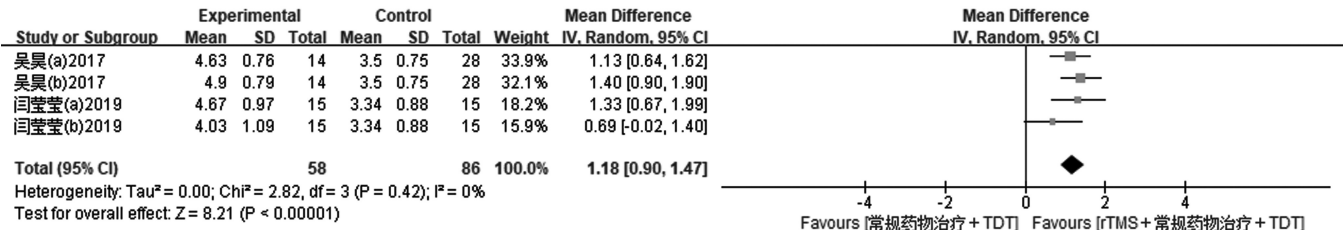
恢复期(发病2周~6个月):纳入的11篇RCT^[13,15-18,20-22,23-26]中3篇^[13,17,24]因评估工具不同而不予数据合并。6篇^[15,16,18,21,23,25]RCT数据结果显示rTMS降低PAS评分(分值越高,吞咽功能越差)的效果优于常规药物联合吞咽训练或吞咽训练($P<0.05$);亚组合并之后差异仍具有统计学意义[SMD=-0.85, 95%CI(-1.31, -0.39), $P<0.05$, $I^2=32\%$, 见图1]。2篇RCT^[20,26]Meta分

析结果显示rTMS能显著提高藤岛一郎评分(分值越高, 吞咽功能越好)[SMD=1.18, 95%CI(0.90,1.47), $P<0.05$, $I^2=0\%$,见图2]。

后遗症期(发病 >6 个月):纳入的3项RCT^[10,14,19]因评估工具不同而不予数据合并。Lin等^[14]发现rTMS后患者的PAS评分低于对照组($P<0.05$),而包娜娜等^[19]和CHENG等^[10]认为rTMS对藤岛一郎评分和患者舌压的改善与对照组无明显差别($P>0.05$)。

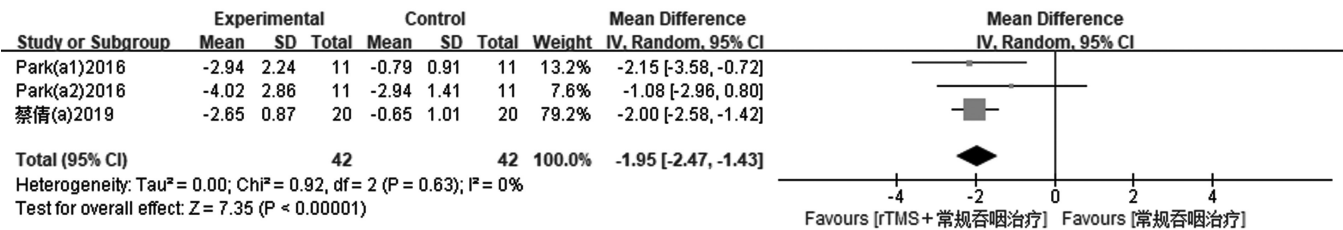
2.2.2 不同治疗参数 双侧刺激:纳入5篇RCT^[13,16,24-26], 其中3篇^[13,24,26]因评估量表不同不予数据合并。余下2项RCT^[16,25]的Meta结果提示高频双侧rTMS治疗提高PAS优于对照组[SMD=-1.95, 95%CI(-2.47, -1.43), $P<0.05$, $I^2=0\%$, 见图3]。

患侧刺激:纳入5篇RCT^[10,16,19,25,26], 其中1篇^[10]因评



注:吴昊(a)-3 Hz治疗,吴昊(b)-1 Hz治疗,闫莹莹(a)-双侧治疗,闫莹莹(b)-患侧治疗

图2 卒中恢复期rTMS治疗PSD藤岛一郎评分比较



注:a1-治疗后,a2-治疗3周

图3 高频双侧rTMS与对照组治疗PSD的疗效比较

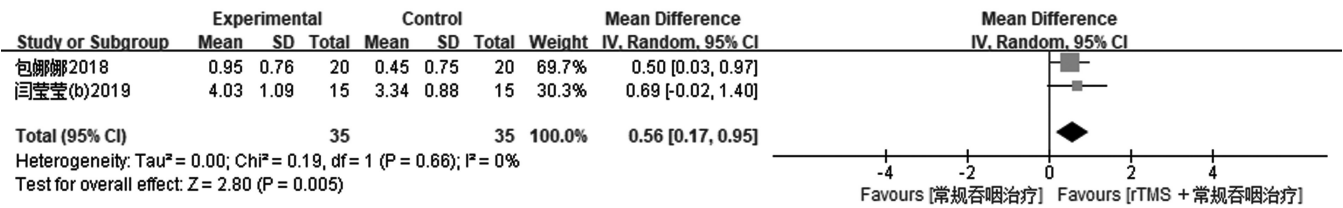
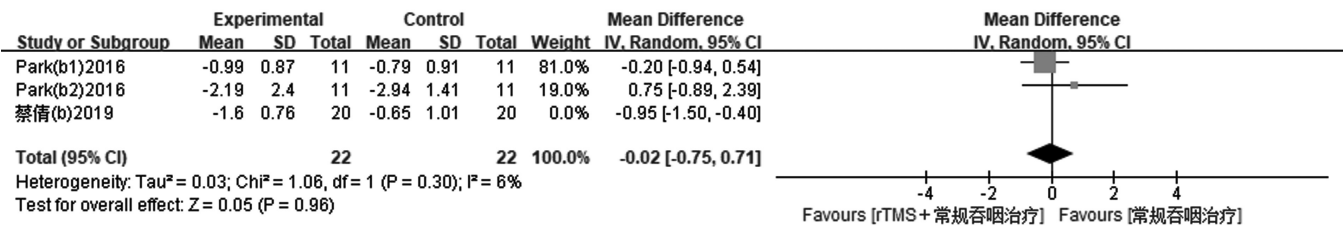
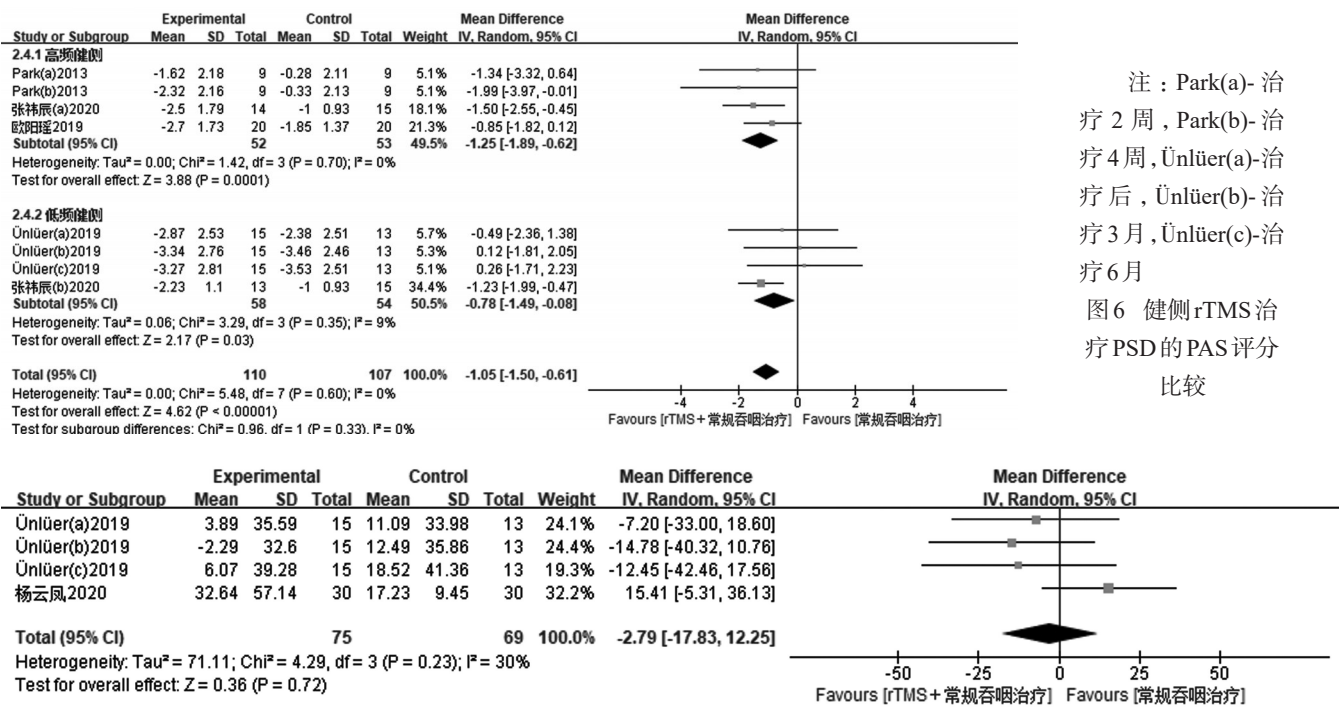


图4 高频患侧rTMS治疗PSD的藤岛一郎评分比较



注:b1-治疗后,b2-治疗3周

图5 高频患侧rTMS治疗PSD的PAS评分比较



注：a-治疗后，b-治疗3个月，c-治疗6个月

图7 rTMS治疗对患者吞咽相关生活质量的比较

估工具不同不予合并。采用藤岛一郎评分的2篇^[19,26]合并显示高频患侧rTMS治疗优于对照组[SMD=0.56, 95%CI(0.17,0.95), $P=0.005$, $I^2=0\%$, 见图4],而采用PAS评分的2篇RCT^[16,25]则表明rTMS治疗与对照组的疗效无明显差异[SMD=-0.02, 95%CI(-0.75,0.71), $P=0.96$, $I^2=6\%$, 见图5]。低频患侧：只纳入1篇RCT^[22]研究也证实了相同的结论。

健侧刺激：纳入6篇RCT^[11,15,17,18,21,23],其中2篇^[11,17]因评估量表不同不予合并。采用PAS评分的4篇RCT^[15,18,21,23],根据刺激频率进行亚组分析,结果显示高频和低频健侧治疗均优于对照组($P<0.05$),亚组合并之后差异有统计学意义[SMD=-1.05, 95%CI(-1.50, -0.61), $P<0.05$, $I^2=0\%$, 见图6]。

2.2.3 吞咽相关生活质量 纳入3篇RCT^[10,18,22],其中1篇^[10]因调查量表不同不予数据合并。采用SWAL-QOL问卷(分值越高,患者吞咽相关生活质量越好)的2篇^[18,22],合并结果显示治疗后患者吞咽相关生活质量的改善与对照组无明显差异[SMD=-2.79, 95%CI(-17.83, 12.25), $P=0.72$, $I^2=30\%$, 见图7]。

3 讨论

rTMS是一种利用时变磁场作用于大脑皮质产生感应电流改变皮质神经细胞功能的非侵入性脑刺激技术^[27],它能调节神经递质的作用,增强大脑细胞的新陈代谢和营养状态,诱导神经纤维再生^[28],提高突触传递

速率^[29,30],从而改善吞咽功能的异常。

本研究结果发现,在脑卒中恢复期rTMS明显地改善了患者的吞咽功能,而在急性期和后遗症期的疗效尚没有定论。在脑卒中恢复期,吞咽障碍等并发症随着受损脑细胞水肿的消散而减轻,采用rTMS可促进受损脑神经元早期血流灌注的恢复,有助于神经功能的重建^[28];且此期患者病情和心理状态趋于稳定,更适合进行康复治疗。

高频双侧、高频和低频健侧rTMS均能明显地改善患者的吞咽功能,与既往报道一致^[17,23,31]。脑卒中患者吞咽动作的完成由患侧皮质残留的神经元和健侧延髓中枢控制,其康复机制可能与半球间竞争抑制和健侧代偿模式有关^[30],而后者更占优势^[21]。因此,高频双侧、高频和低频健侧刺激均可促进吞咽皮质代偿可塑性变化。而对患侧rTMS的疗效目前仍不能得出结论。

rTMS治疗对改善吞咽相关生活质量不明显,这与Cheng等^[10]和Ünlüer等^[18]的报道一致,而与杨云凤等^[22]的研究结果相反。这可能与纳入的发病期和研究对象不同有关。在慢性期患者病情较重,常合并全身多种疾病,导致影响吞咽相关生活质量的因素混杂多样。因此,rTMS对吞咽相关生活质量无明显改善,结合专项吞咽康复训练^[33]可能疗效更显著。

本研究选择检索限制中英文文献且所纳入的17篇文章的总体质量中等,吞咽功能的评估工具多采用

主观性量表。因此对此次分析结果应持谨慎态度,并期待多中心、大样本、高质量的RCT的开展。此外,本次Meta分析未对rTMS刺激强度、疗程、具体实施方式进行亚组分析,在今后的研究中可以针对此方面进一步分析,为rTMS在临床上的应用提供更可靠的依据。

参考文献

- [1] Roth EJ, Lovell L, Harvey RL, et al. Incidence of and risk factors for medical complications during stroke rehabilitation[J]. *Stroke*, 2001, 32: 523-529.
- [2] Langmore SE, Miller RM. Behavioral treatment for adults with oropharyngeal dysphagia[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1994, 75: 1154 - 1160.
- [3] 窦祖林. 吞咽障碍评估与治疗[M]. 第二版. 人民卫生出版社, 2017: 282-285.
- [4] Lin Brian M, Starmer Heather M, Gourin Christine G. The relationship between depressive symptoms, quality of life, and swallowing function in head and neck cancer patients 1 year after definitive therapy[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122: 1518-1525.
- [5] 单媛媛, 甘谱琴, 王婷, 等. 脑卒中后吞咽障碍病人焦虑状态与生活质量的logistic回归分析[J]. *安徽医药*, 2019, 23: 326-329.
- [6] Singh S, Hamdy S. Dysphagia in stroke patients[J]. *Postgrad Med J*, 2006, 82: 383-391.
- [7] Bath Philip M, Lee Han Sean, Everton Lisa F. Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10: CD000323.
- [8] 张娟娟, 胡东霞, 朱美兰, 等. 重复经颅磁刺激应用于脑卒中患者康复的研究进展[J]. *实用临床医学*, 2019, 20: 100-104.
- [9] 胡雁. 循证护理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 73-76.
- [10] Cheng Ivy KY, Chan Karen MK, Wong Chun-Sing et al. Neuronavigated high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic post-stroke dysphagia: A randomized controlled study[J]. *J Rehabil Med*, 2017, 49: 475-481.
- [11] Du Juan, Yang Fang, Liu Ling, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke dysphagia: A randomized, double-blind clinical trial[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127: 1907-1913.
- [12] E M Khedr, N Abo-Elfetoh, J C Rothwell. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 119: 155-161.
- [13] Eman M Khedr, Noha Abo-Elfetoh. Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81: 495-499.
- [14] Wang-Sheng Lin, Chen-Liang Chou, Miao-Hsiang Chang, et al. Vagus nerve magnetic modulation facilitates dysphagia recovery in patients with stroke involving the brainstem - A proof of concept study[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11: 264-270.
- [15] J-W Park, J-C Oh, J-W Lee, et al. The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25: 324-e250.
- [16] J-S Park, D-H Oh, N-K Hwang, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation combined with effortful swallowing on post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomised controlled trial[J]. *J Oral Rehabil*, 2016, 43: 426-434.
- [17] Maryam Tarameshlu, Nouredin N Ansari, Leila Ghelichi, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with traditional dysphagia therapy on poststroke dysphagia: a pilot double-blinded randomized-controlled trial[J]. *Int J Rehabil Res*, 2019, 42: 133-138.
- [18] Nezehat Özgül Ünlüer, Çağrı Mesut Temuçin, Numan Demir, et al. Effects of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Swallowing Function and Quality of Life of Post-stroke Patients[J]. *Dysphagia*, 2019, 34: 360-371.
- [19] 包娜娜, 刘超. 高频重复经颅磁刺激对后遗症期脑卒中后吞咽功能障碍的疗效观察[J]. *医学信息*, 2018, 31: 104-106.
- [20] 吴昊, 潘剑盟, 符家武, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中吞咽功能障碍患者吞咽功能及其表面肌电图的影响[J]. *重庆医学*, 2017, 46: 4564-4566.
- [21] 张祎辰, 王强, 孟萍萍, 等. 不同频率健侧半球重复经颅磁刺激对脑卒中后吞咽障碍的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42: 295-299.
- [22] 杨云凤, 刘菊华, 刘利, 等. 超低频重复经颅磁刺激治疗老年人急性脑梗死吞咽障碍的疗效及对生存质量的影响[J]. *海南医学院学报*, 2020, 3: 214-218, 225.
- [23] 欧阳瑶. 高频重复经颅磁刺激对单侧大脑半球卒中后患者吞咽障碍的影响[D]. 山东: 青岛大学, 2019.
- [24] 王中莉, 姚云海, 宫本明, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中吞咽障碍患者吞咽功能及脑干听觉诱发电位的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42: 407-412.
- [25] 蔡倩, 杨玺, 孙武东, 等. 双侧高频重复性经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41: 932-934.
- [26] 闫莹莹, 梁英姿, 范家宏, 等. 双侧高频重复经颅磁刺激治疗单侧脑卒中后吞咽障碍的效果[J]. *河南医学研究*, 2019, 28: 1389-1392.
- [27] 李平, 秦茵. 经颅磁刺激在卒中后吞咽障碍康复中的应用[J]. *按摩与康复医学*, 2015, 6: 20-23.
- [28] 杨永超, 詹祯. 重复经颅磁刺激联合吞咽训练对脑卒中后吞咽障碍患者营养状态、神经功能的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23: 3302-3305.
- [29] KamuraY, Tsubahara A, Aoyagi Y, et al. Changes in motor evoked potentials in the suprahyoid muscles by repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Dysphagia*, 2010, 25: 275-281.
- [30] Li CT, Wang SJ, Hirvonen J, et al. Antidepressant mechanism of add on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication resistant depression using cerebral glucose metabolism[J]. *J Affect Disord*, 2010, 127: 219-229.
- [31] 郑秀琴, 于苏文, 崔红霞, 等. 高频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: 随机对照研究[J]. *国际脑血管病杂志*, 2017, 25: 39-43.
- [32] Di PinoG, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10: 597-608.
- [33] 王亚东, 张涛. 吞咽功能训练对脑卒中患者吞咽功能障碍的疗效分析[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14: 263-265.

(本文编辑:唐颖馨)