

· 脑卒中专题 ·

Theta爆发刺激在脑卒中后吞咽障碍中的研究进展

谢玉磊 王寅旭 王姗 杨正蕾 吴青
637000 南充, 川北医学院附属医院康复医学科
通信作者: 吴青, Email: cbkf2017@126.com
DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.03.006

【摘要】 吞咽障碍是脑卒中患者的常见功能障碍之一, 经颅磁刺激(TMS)是脑卒中后吞咽障碍常用的治疗方法。Theta爆发刺激是TMS的一种刺激模式, 具有时间短、强度低、安全性高等优势, 目前已被用于脑卒中后吞咽障碍患者的临床治疗中。现回顾Theta爆发刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的国内外研究, 分别对其疗效、机制和安全性等方面进行综述。

【关键词】 经颅磁刺激; 卒中; 吞咽障碍; 康复; 综述

基金项目: 四川省医学科研课题计划(Q18038); 南充市市校合作科研专项资金(19SXHZ0104)

Research progress of theta burst stimulation in post-stroke deglutition disorders Xie Yulei, Wang Yinxi, Wang Shan, Yang Zhenglei, Wu Qing
Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China
Corresponding author: Wu Qing, Email: cbkf2017@126.com

【Abstract】 Deglutition disorders is one of the common dysfunctions in stroke patients. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a common treatment for deglutition disorders after stroke. Theta burst stimulation is a stimulation mode of TMS, which has the advantages of short time, low intensity and high safety. It has been used in the clinical treatment of patients with deglutition disorders after stroke. This paper reviews the domestic and foreign researches on Theta burst stimulation treatment of swallowing dysfunction after stroke, and reviews its efficacy, mechanism and safety.

【Key words】 Transcranial magnetic stimulation; Stroke; Deglutition disorders; Rehabilitation; Review

Fund programs: Medical Research Project of Sichuan Province (Q18038); Nanchong City-School Cooperative Scientific Research Special Fund (19SXHZ0104)

脑卒中后吞咽障碍是临床常见而棘手的一组综合征, 据统计, 42%~67%的脑卒中幸存者合并不同程度吞咽障碍^[1]。吞咽障碍不仅容易诱发肺部感染, 还缩短患者生存时间, 影响其生活质量, 给患者家庭及社会带来沉重的负担^[2]。吞咽障碍常规治疗包括体位干预、冰刺激、球囊导管扩张术、电刺激和吞咽训练手法等^[2-3]。尽管这些治疗方式已广泛应用于临床, 但疗效有限、费时费力, 且对患者依从性要求较高^[4]。

近年来, 神经调控技术在脑卒中后吞咽障碍的治疗中飞速发展。经颅磁刺激是基于法拉第电磁感应原理的非侵入性神经调控技术, 目前已被广泛应用于脑卒中后手功能障碍、运动障碍、抑郁、失语、吞咽障碍、认知障碍、神经病理性疼痛的治疗^[5]。常见的经颅磁刺激模式包括单脉冲刺激、成对脉冲刺激、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic

stimulation, rTMS)、爆发脉冲刺激^[6]。目前大脑吞咽皮质应用rTMS已成为改善脑卒中后吞咽障碍的指南推荐(Ⅱ级证据, B级推荐)^[3,6-7]。而Theta爆发刺激(Theta burst stimulation, TBS)作为爆发脉冲刺激的代表, 系列研究表明TBS可产生rTMS类似生物学效应, 且具有刺激时间更短、刺激强度更低、安全性更高、更接近人体生理节律等优势^[7], 近年来, TBS已逐渐应用于脑卒中后吞咽障碍治疗。现从TBS对脑卒中后吞咽障碍的疗效、机制与安全性等方面进行综述。

一、TBS的发展

TBS是2005年由台湾长庚纪念医院黄英祖教授首创的TMS刺激模式, 除刺激强度外均采用固定刺激参数^[8]。根据特点分为可诱发长时程增强效应, 提高皮质兴奋性的间歇性TBS(intermittent Theta burst stimulation, iTBS)和诱发长时程抑制效应, 降

低皮质兴奋性的连续性TBS(continuous Theta burst stimulation, cTBS),特点为短时刺激就能引起皮质兴奋性改变。2007年, Talelli等^[9]首次将TBS应用于慢性脑卒中手功能障碍患者,研究显示,患侧大脑半球iTBS干预后,患手简单反应时间明显减少,拇短展肌运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)振幅以及输入-输出曲线下面积也有所增加。目前, TBS已逐渐应用于包括吞咽障碍在内的多种脑卒中后功能障碍的治疗^[5]。

二、TBS治疗脑卒中后吞咽障碍的应用

目前TBS已被用于研究健康人或吞咽障碍患者吞咽运动和相关脑区的神经生理活动,并取得了一定成果。

江力生等^[10]选取健康受试者24例,首先将cTBS刺激受试者左侧吞咽运动皮质,然后采用iTBS刺激右侧吞咽运动皮质,分别于干预前、干预后15 min、30 min采集并记录两侧舌骨上肌群MEP, cTBS刺激强度80%静息运动阈值(resting motor threshold, RMT), 丛内频率50 Hz, 含3次持续脉冲, 丛间频率5 Hz, 连续200丛, 共计600次, 总时间40 s; iTBS为每丛2 s, 间歇8 s, 总时间192 s, 其余参数与cTBS一致; 结果表明左侧吞咽运动皮质兴奋性可被cTBS抑制, iTBS则可提高右侧对应区域运动皮质兴奋性, 且可逆转cTBS抑制效应。

Mistry等^[11]选取健康受试者15例, 分别用iTBS刺激受试者的吞咽优势半球和劣势半球, 与假刺激进行对比, 在刺激前后使用咽部和拇短展肌MEP进行评价, iTBS刺激强度为80%RMT, 结果表明, 与假刺激相比, iTBS刺激优势半球会导致劣势半球吞咽皮质兴奋性增强, 而优势半球没有变化; iTBS刺激劣势半球, 两侧吞咽皮质均未发现明显变化; 无论刺激优势半球还是劣势半球, 拇短展肌MEP均未观察到变化, 提示iTBS刺激优势半球可能有望成为单侧脑卒中后吞咽障碍的潜在治疗方法。

Ruan等^[12-13]选取健康受试者60人, 随机分组为cTBS刺激左侧吞咽运动皮质组、iTBS刺激左侧吞咽运动皮质组、cTBS、iTBS联合刺激组, 在刺激前后使用功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)进行评价, cTBS刺激强度70% RMT, 分别使用局部一致性法、低频波动幅度进行测量, 结果表明iTBS可逆转cTBS对大脑吞咽皮质的抑制作用。

Zhang等^[14]和Cosentino等^[15]选取健康受试者40人, 随机分组为cTBS组和iTBS组, 分别在左侧大脑舌骨上肌大脑皮质相同位置进行cTBS和iTBS, 所有人在TBS干预前后均使用fMRI评估, TBS强度

70% RMT, 表明iTBS可提高吞咽运动皮质兴奋性, 增加包括双侧感觉运动网络在内的多个脑区域连通性, 在脑卒中后吞咽障碍治疗中可能具有治疗潜力。

Cosentino等^[15]对原发性或继发性吞咽障碍患者右侧吞咽运动皮质iTBS刺激, 每日进行1次, 共计刺激5次, 在刺激前、刺激后1个月、3个月采用吞咽障碍结局与严重度量表和电生理学方法, 根据临床评估和纤维内镜下吞咽情况对吞咽功能进行评分, 刺激参数iTBS刺激强度70% RMT, 结果提示iTBS能改善原发性或继发性吞咽困难患者吞咽功能。

吴秀香等^[16]选取恢复期缺血性脑卒中吞咽障碍患者60例, 随机分为低频假刺激组和iTBS组, 根据分组分别在双侧吞咽肌皮质区相同位置交替进行刺激, iTBS刺激强度70%活动运动阈值, 每周5次, 治疗两周共10次, 在治疗前、治疗1周后、治疗2周后进行评估, iTBS组患者标准吞咽功能评分、洼田饮水评分、功能性经口摄入量评分以及生活质量评分较低频假刺激组显著提高, 未发现不良反应, 提示iTBS可有效恢复患者吞咽功能, 提升生活质量, 且具有安全性。

综上, TBS对脑卒中后吞咽障碍的改善具有一定效果, 目前研究中, TBS刺激强度多采用70%~80% RMT或70%活动运动阈值, 位点多选择舌骨上肌群对应大脑运动皮质区, 刺激时间多为每周5次, 持续1~2周, 治疗效果维持时间最长可以达到3个月。不同的刺激参数设计可能会产生不一致的结果, 且前期多数研究仍处于初步研究, 普遍存在样本量小、非随机对照、评价手段各异等问题, 研究结果仍待进一步研究证实。

三、TBS治疗脑卒中吞咽障碍可能机制

1. 皮质兴奋性与可塑性机制: 吞咽肌在两侧大脑半球皮质都拥有代表区, 且不对称, 脑卒中导致吞咽障碍的原因可能是损伤了优势半球, 非优势半球吞咽皮质中枢不能代偿^[17]。研究表明, cTBS可降低刺激皮质兴奋性, 并通过胼胝体中间连接纤维使对侧脑区兴奋性相对提高, 双侧兴奋性趋向平衡, 产生与rTMS类似效应, 从而改善吞咽功能, iTBS作用则与cTBS相反^[13, 18]。还有研究表明, iTBS对大脑皮层的可塑效应可能与神经兴奋性改变后突触可塑性提高有关^[19]。TBS对大脑皮质兴奋性和可塑性调节可能是TBS治疗脑卒中吞咽障碍的机制之一。

2. 脑网络机制: 功能磁共振成像研究提示吞咽动作的激活与双侧中央前后回、额下回、基底神经节、岛叶、辅助运动区域和小脑共同组成的大脑区域网络有关^[20]。Mihai等^[21]使用事件相关功能磁共振对脑卒中吞咽障碍患者进行了检测, 结果除了

健侧初级躯体感觉皮质的强烈激活外,整个吞咽相关网络的激活均有所下降。Li等^[22]对伴有吞咽困难的脑卒中患者进行静息态fMRI,检测到脑卒中患者默认模式网络区域和情感网络中的功能连接降低。Zhang等^[14]测量了对左侧大脑舌骨上肌大脑皮层进行iTBS和cTBS后的功能磁共振度中心性,结果表明cTBS会减少刺激侧大脑感觉运动皮层网络的连接性,但同侧认知网络的连接性增加;iTBS可增加双侧感觉运动皮层连接性。研究证明rTMS可通过对脑网络的调控作用来改善吞咽功能^[5],考虑到TBS可以产生与rTMS类似效应,其作用机制可能与调控脑网络有关。

3. 神经营养物质与神经递质:脑卒中后中枢神经功能损伤可导致多种神经递质表达失衡,而神经递质再平衡在脑卒中后已损伤吞咽中枢的恢复及重塑过程具有重要作用^[23]。脑干吞咽中枢拥有多种受体,受5-羟色胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱、天冬氨酸、谷氨酸、 γ -氨基丁酸等物质影响,发出兴奋或抑制性生物信号,支配吞咽相关肌肉^[23-24]。研究表明TBS可持续诱导大脑皮质长时程增强效应,增强神经元突触前后N-甲基-D-天冬氨酸受体活性和谷氨酸代谢水平,抑制脑中 γ -氨基丁酸回路^[25-27]。TBS通过调节颅内神经营养物质和神经递质水平,影响脑干吞咽中枢对吞咽肌肉的控制,进而调整吞咽动作的节律性和时序性,可能是其治疗脑卒中后吞咽障碍的机制之一。

4. 脑血流与脑代谢机制:脑卒中后相关脑组织血流量减少与脑代谢情况发生变化,影响大脑皮质功能恢复和吞咽中枢对吞咽动作的控制,检测脑血流速度与脑代谢水平可提示患者的吞咽功能预后情况^[28]。Gratton等^[29]在TBS干预后通过fMRI检测大脑血流情况,结果提示TBS可部分提高脑血流水平,但个体差异较大。Orosz等^[30]研究表明cTBS可增加大脑初级运动皮层的血流量,这可能与cTBS引起“局部虚拟病变”,从而导致更多神经元资源的动员有关。

Li等^[31]发现TBS可以增加大脑皮层对葡萄糖的摄取能力,提高脑代谢水平。TBS改善脑卒中后吞咽功能,可能与增加脑部的血流量,改善损伤组织的血氧含量,加速病灶侧支循环吞咽的形成与神经功能的恢复,提高脑代谢水平,重新建立起上运动神经元对吞咽运动核的支配,从而改善对吞咽动作的控制有关。

四、安全性及不良反应

TBS是一种非侵入性技术,目前研究表明TBS无严重不良反应。Hurtado-Puerto等^[32]对2008年9月至2019年11月使用TBS研究进行了分析,结果

发现所有研究均未提及严重的不良反应,轻度不良反应发生率为4.1%,主要是刺激时不自主肌肉收缩引起的不适感。Rachid^[33]对TBS相关文献进行分析,结果表明除轻度头痛、局部疼痛感,头晕和恶心外,无严重不良反应发生,也没有癫痫或躁狂症发作的病例。Maizey等^[34]对不同刺激模式的经颅磁刺激安全性进行了对比研究,结果表明大部分不良反应与TBS无关,假刺激也出现了同样的情况,同时TBS与其他模式的TMS相比,不良反应的发生率更低,这可能与TBS的刺激强度更低有关。总体来说,使用恰当的刺激参数时,TBS是安全的。

五、小结

综上,脑卒中后吞咽障碍是临床常见而重要的一组综合征,治疗棘手。TBS作为一种新兴的神经调控技术,近年已逐步应用于脑卒中后吞咽障碍,并展现出令人鼓舞的应用前景。然而,当前相关研究多属初步报道,样本量小,且非随机对照试验设计多;TBS刺激靶点位点不准确;疗效指标评价以量表为主,不够客观;观察性研究多,对TBS治疗脑卒中后吞咽障碍的机制研究不足等。随着多中心、大样本、随机双盲设计研究的开展,刺激靶点精确制导技术的采用,多学科、多手段评价体系的构建,以及相关机制研究的深入,TBS有望成为脑卒中吞咽障碍患者康复的新选择。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计、论文撰写为谢玉磊,论文修改为王寅旭,文献整理为王姗、杨正蕾,论文审校为吴青

参 考 文 献

- [1] Mcfarlane M, Miles A, Atwal P, et al. Interdisciplinary management of dysphagia following stroke[J]. J Neurosci Nurs, 2014, 10(1): 13-20. DOI: 10.12968/bjnm.2014.10.1.13.
- [2] Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 47(6): e98-e169. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098.
- [3] 张通,赵军.中国脑卒中早期康复治疗指南[J].中华神经科杂志, 2017, 50(6): 405-412. DOI: 10.3760/cmaj.issn.1006-7876.2017.06.002. 2017.
- [4] 李萍,罗盛飞.吞咽障碍的评估与康复治疗研究进展[J].医学综述, 2017, 23(13): 2611-2615. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084. 2017.13.025.
Li P, Luo SF. Research Advances in Assessment and Rehabilitation Therapy for Dysphagia[J]. Medical Recapitulate, 2017, 23(13): 2611-2615.
- [5] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018) [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.

- [6] 许毅, 李达, 谭立文, 等. 重复经颅磁刺激治疗专家共识[J]. 转化医学杂志, 2018, 7(1): 4-9. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.01.002.
Xu Y, Li D, Tan LW, et al. Chinese experts consensus on repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Translational Medicine Journal, 2018, 7(1): 4-9.
- [7] Pisegna JM, Kaneoka A, Pearson WJ, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on post-stroke dysphagia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(1): 956-968. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.04.069.
- [8] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. Neuron, 2005, 45(2): 201-206. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- [9] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(2): 333-342. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.10.014.
- [10] 江力生, 张婷, 林国桢, 等. 经颅磁刺激对健康受试者舌骨上肌群运动诱发电位的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2015, 37(12): 904-907. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.012.004.
Jiang LS, Zhang T, Ling GZ, et al. The effect of transcranial magnetic stimulation on the motor-evoked potentials of the suprahyoid muscles[J]. Chin J Phys Med Rehabil, 2015, 37(12): 904-907.
- [11] Mistry S, Michou E, Rothwell J, et al. Remote effects of intermittent theta burst stimulation of the human pharyngeal motor system[J]. Eur J Neurosci, 2012, 36(4): 2493-2499. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08157.x.
- [12] Ruan X, Xu G, Gao C, et al. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuation in healthy subjects with theta-burst stimulation of the cortex of the suprahyoid muscles[J]. Neuroscience, 2017, 365: 48-56. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.09.027.
- [13] Ruan X, Zhang G, Xu G, et al. The After-Effects of Theta Burst Stimulation Over the Cortex of the Suprahyoid Muscle on Regional Homogeneity in Healthy Subjects[J]. Front Behav Neurosci, 2019, 13: 35. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00035.
- [14] Zhang G, Gao C, Ruan X, et al. Intermittent Theta-Burst Stimulation Over the Suprahyoid Muscles Motor Cortex Facilitates Increased Degree Centrality in Healthy Subjects[J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 200.
- [15] Cosentino G, Tassorelli C, Prunetti P, et al. Anodal transcranial direct current stimulation and intermittent theta-burst stimulation improve deglutition and swallowing reproducibility in elderly patients with dysphagia[J]. Neurogastroenterol Motil, 2020, 32(5): e13791. DOI: 10.1111/nmo.13791.
- [16] 吴秀香, 李晓丹, 王莉, 等. iTBS经颅磁刺激治疗缺血性脑卒中后吞咽障碍随机对照临床研究[J]. 新疆医科大学学报, 2020, 43(9): 1228-1232. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5551.2020.09.020.
Wu XX, Li XD, Wang L, et al. Transcranial magnetic stimulation with iTBS for dysphagia after ischemic stroke: a randomized controlled clinical study[J]. Journal of Xinjiang Medical University, 2020, 43(9): 1228-1232.
- [17] Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, et al. Organization and reorganization of human swallowing motor cortex: implications for recovery after stroke[J]. Clin Sci (Lond), 2000, 99(2): 151-157.
- [18] Mistry S, Michou E, Rothwell J, et al. Remote effects of intermittent theta burst stimulation of the human pharyngeal motor system[J]. Eur J Neurosci, 2012, 36(4): 2493-2499. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2012.08157.x.
- [19] Abraham WC, Mason-Parker SE, Bear MF, et al. Heterosynaptic metaplasticity in the hippocampus in vivo: A BCM-like modifiable threshold for LTP[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(19): 10924-10929. DOI: 10.1073/pnas.181342098.
- [20] 吴昊月, 罗红玲, 祝乐群, 等. 吞咽功能磁共振成像的研究进展[J]. 中国康复, 2020, 35(6): 325-328. DOI: 10.3870/zgkf.2020.06.011.
- [21] Mihai PG, Otto M, Domin M, et al. Brain imaging correlates of recovered swallowing after dysphagic stroke: A fMRI and DWI study[J]. Neuroimage Clin, 2016, 12(C): 1013-1021. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.05.006.
- [22] Li S, Zhou M, Yu B, et al. Altered default mode and affective network connectivity in stroke patients with and without dysphagia[J]. J Rehabil Med, 2014, 46(2): 126-131. DOI: 10.2340/16501977-1249.
- [23] 卫小梅, 窦祖林, 兰月, 等. 吞咽障碍干预的中枢神经通路调控机制[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(12): 934-937. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.12.004.
- [24] Ota R, Takakusaki K, Katada A, et al. Contribution of the lateral lemniscus to the control of swallowing in decerebrate cats[J]. Neuroscience, 2013, 254: 260-274. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.09.036.
- [25] Zhou JJ, Li DP, Chen SR, et al. The $\alpha 2 \delta -1$ - NMDA receptor coupling is essential for corticostriatal long-term potentiation and is involved in learning and memory[J]. J Biol Chem, 2018, 293(50): 19354-19364. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003977.
- [26] Barnes JR, Mukherjee B, Rogers BC, et al. The Relationship Between Glutamate Dynamics and Activity-Dependent Synaptic Plasticity[J]. J Neurosci, 2020, 40(14): 2793-2807. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1655-19.2020.
- [27] Larson J, Munkacsy E. Theta-burst LTP[J]. Brain Res, 2015, 1621: 38-50. DOI: 10.1016/j.brainres.2014.10.034.
- [28] 窦祖林. 吞咽障碍评估与治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017.
- [29] Gratton C, Lee TG, Nomura EM, et al. Perfusion MRI indexes variability in the functional brain effects of theta-burst transcranial magnetic stimulation[J]. PLoS One, 2014, 9(7): e101430. DOI: 10.1371/journal.pone.0101430.
- [30] Orosz A, Jann K, Wirth M, et al. Theta burst TMS increases cerebral blood flow in the primary motor cortex during motor performance as assessed by arterial spin labeling (ASL) [J]. Neuroimage, 2012, 61(3): 599-605. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.03.084.
- [31] Li CT, Chen MH, Juan CH, et al. Effects of prefrontal theta-burst stimulation on brain function in treatment-resistant depression: A randomized sham-controlled neuroimaging study[J]. Brain Stimul, 2018, 11(5): 1054-1062. DOI: 10.1016/j.brs.2018.04.014.
- [32] Hurtado-Puerto AM, Nestor K, Eldaief M, et al. Safety Considerations for Cerebellar Theta Burst Stimulation[J]. Clin Ther, 2020, 42(7): 1169-1190. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.06.001.
- [33] Rachid F. Safety and Efficacy of Theta-Burst Stimulation in the Treatment of Psychiatric Disorders: A Review of the Literature[J]. J Nerv Ment Dis, 2017, 205(11): 823-839. DOI: 10.1097/NMD.0000000000000742.
- [34] Maizey L, Allen CP, Dervinis M, et al. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2013, 124(3): 536-544. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.07.024.

(收稿日期: 2020-12-29)

(本文编辑: 戚红丹)