

引用本文: 杨云凤, 刘菊华, 辜建伟, 等. 超低频重复经颅磁刺激对老年缺血性脑卒中病人吞咽功能及血清神经元特异性烯醇酶的影响[J]. 安徽医药, 2021, 25(1): 72-75. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2021.01.018.

◇ 临床医学 ◇



## 超低频重复经颅磁刺激对老年缺血性脑卒中病人吞咽功能及血清神经元特异性烯醇酶的影响

杨云凤<sup>1</sup>, 刘菊华<sup>2</sup>, 辜建伟<sup>1</sup>, 刘利<sup>1</sup>, 董文菊<sup>1</sup>

作者单位:<sup>1</sup>川北医学院附属医院老年病科, 四川 南充 637000; <sup>2</sup>成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 610000

通信作者: 刘菊华, 女, 副主任医师, 研究方向为老年病学, E-mail: 289991830@qq.com

基金项目: 四川省医学会高血压疾病(泰阁)专项科研课题(2019TG16); 四川省干部保健科研课题(川干研2017-1601);

川北医学院科研发展计划项目(CBY13-A-QN17)

**摘要:** **目的** 探讨超低频重复经颅磁刺激(rTMS)对老年缺血性脑卒中吞咽功能障碍病人吞咽功能及血清神经元特异性烯醇酶(NSE)的影响。**方法** 选取川北医学院附属医院2017年3月至2018年3月收治的老年缺血性脑卒中吞咽障碍病人, 将符合入组条件的60例病人按照随机数字表法分为rTMS组(30例)和对照组(30例), 两组病人均进行常规药物治疗和吞咽训练, rTMS组病人在此基础上于病侧脑部初级运动皮质区(M1区)进行超低频(10 mHz)重复经颅磁刺激, 每天1次, 连续2周共计14次刺激。分别于治疗前、后采用: 洼田饮水试验、藤岛一郎吞咽障碍评分评估吞咽功能; 行血清神经元特异性烯醇酶(NSE)测定。**结果** 与对照组比较, rTMS组洼田饮水实验等级及NSE含量均明显降低( $24.40 \pm 6.27$ )  $\mu\text{g/mL}$ , 藤岛一郎吞咽障碍评分[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]显著提高7.5(7, 8)(均 $P < 0.05$ ); rTMS组治疗前、后NSE值与吞咽功能评分均呈负相关。**结论** 超低频重复经颅磁刺激可以明显改善老年缺血性脑卒中吞咽障碍病人的吞咽功能, 并降低血清NSE水平, 其中降低NSE水平可能是其作用机制之一。

**关键词:** 卒中; 吞咽障碍; 经颅磁刺激; 神经元特异性烯醇酶; 老年人

## Effect of ultralow-frequency rTMS on swallowing function and serum NSE in elderly patients with ischemic stroke

YANG Yunfeng<sup>1</sup>, LIU Juhua<sup>2</sup>, GU Jianwei<sup>1</sup>, LIU Li<sup>1</sup>, DONG Wenju<sup>1</sup>

Author Affiliations: <sup>1</sup>Department of Geriatrics, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; <sup>2</sup>School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610000, China

**Abstract:** **Objective** To investigate the effect of ultralow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on swallowing function and serum NSE in elderly patients with dysphagia after ischemic stroke. **Methods** The elderly patients with dysphagia after ischemic stroke admitted in Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from March 2017 to March 2018, 60 patients who met the enrollment conditions were divided into the rTMS group (30 cases) and control group (30 cases). Both groups received routine drug treatment and swallowing training. On this basis, patients in the rTMS group received ultralow-frequency (10mHz) rTMS treatment, which were carried out on the primary motor cortex of the injured side once a day for two weeks. Serum levels of NSE and swallowing function which was evaluated by Watian drinking water test and Fujima Ichiro dysphagia score were measured before and after treatment. **Results** After rTMS treatment, the results of Watian drinking water test and serum levels of NSE were lower in rTMS group ( $24.40 \pm 6.27$ ) compared with control group ( $P < 0.05$ ). Whereas, Fujima Ichiro dysphagia score in rTMS group 7.5(7, 8) was higher than that of control group ( $P < 0.05$ ). Furthermore, serum level of NSE was negatively correlated with swallowing function score before and after rTMS treatment. **Conclusion** Ultralow-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation significantly improves swallowing function in elderly patients with dysphagia after ischemic stroke, the underline mechanism may be related with decreasing serum levels of NSE.

**Key words:** Stroke; Deglutition disorders; Transcranial magnetic stimulation; Neuron-specific enolase; Aged

吞咽功能障碍是脑梗死最常见的临床表现之一, 30%~78%的脑梗死病人可以出现吞咽功能障

碍, 且大部分病人会持续较长时间, 严重影响了病人神经功能的恢复<sup>[1]</sup>, 常常导致吸入性肺炎、营养不

良、脱水、支气管痉挛、气道阻塞甚至死亡等多种严重后果<sup>[2]</sup>,尤其对老年病人的危害较大。因此,及时、有效、安全、方便地治疗卒中后吞咽障碍,尽早恢复老年病人的吞咽功能,对病人提高生活自理能力,改善生活质量,降低肺部感染率和死亡率有重要意义<sup>[3]</sup>。有研究发现神经元特异性烯醇酶(NSE),主要参与神经活动,与脑血管疾病的发生密切的关联,常常被用来作为评估脑细胞功能及神经损伤程度的重要生化指标<sup>[4]</sup>。重复经颅磁刺激(rTMS)是一种重复、连续、非侵入性的刺激方法,近年来不同频率的rTMS已被广泛应用于脑卒中吞咽障碍的康复治疗<sup>[5]</sup>,而超低频率重复经颅磁刺激治疗卒中后吞咽障碍及吞咽功能改善情况与外周血NSE水平相关性的分析,目前报道较少。而洼田饮水试验、藤岛一郎吞咽障碍评分表作为最常用的吞咽障碍评估工具,对吞咽障碍病人的吞咽功能评估有较好的信度和效度。因此本研究采用超低频率rTMS治疗老年缺血性脑卒中吞咽功能障碍,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取川北医学院附属医院2017年3月至2018年3月收治的老年缺血性脑卒中吞咽障碍病人共60例。将病人分为两组,按照就诊的顺序编号,查阅随机数字表获取随机数,由随机数字尾数的奇偶分组,奇数为rTMS组,偶数为对照组,每组30例病人。其中女性29例、男性31例,年龄(70.60±5.57)岁,病程(8.46±3.25)d,其中22例(36.67%)合并糖尿病,33例(55.00%)合并高血压,15例(25.00%)合并冠心病。两组病人在一般资料上比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**纳入标准:**(1)年龄范围为60~80岁。(2)符合1995年中华医学会第四次全国脑血管病学术会议修订的各类脑血管疾病诊断要点。(3)经头颅CT或MRI确诊为急性脑梗死伴吞咽障碍的病人(病程≤2周)。(4)意识清楚,能合作。(5)无呼吸道疾病。(6)病人及近亲属知情同意,并签署知情同意书。(7)本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

**排除标准:**(1)精神失常,或智力及认知功能低下,合并严重的肝、肾、内分泌系统原发病及血液病变者;(2)既往有或同时合并有影响吞咽功能的其他疾病,如食管肿瘤、格林-巴利综合征、头颈部肿瘤、颅脑损伤、重症肌无力等疾病。(3)不能够签同意书的。

**1.2 方法** 两组病人均进行常规药物治疗和吞咽训练,rTMS组在对照组治疗方法基础上,给予超低频率重复经颅磁刺激治疗14d。于治疗前、治疗14d

后行吞咽功能评定和采用酶联免疫吸附剂测定(ELISA)法测定血清NSE。

**1.2.1 常规药物治疗** 拜阿司匹林抗血小板聚集、阿托伐他汀钙调脂稳定斑块、胞磷胆碱保护神经细胞、血栓通改善血液循环、依达拉奉清除氧自由基。

**1.2.2 吞咽训练** 两组病人均进行吞咽功能训练,连续2周,每日3次,每次30min。包括:(1)口唇运动训练:练习吹蜡烛、吹口哨、吹气、张大嘴、微笑等;(2)下颌运动及咀嚼运动训练:主动被动的张合下颌、咀嚼动作的练习;(3)舌的运动训练:病人向前向两侧尽力伸舌、摆舌,舌尖顶两侧面颊部;(4)颊肌、喉部运动训练:病人练习鼓腮、吸吮吸管、吞咽等动作;(5)冷刺激:冰冻棉棒蘸水刺激咽喉部,病人做吞咽动作;(6)咳嗽训练:嘱病人尽量咳嗽(需避免呛咳及误吸)。

**1.2.3 rTMS方法** 采用自制的磁刺激仪装置,让病人放松并坐在治疗椅上,将磁刺激探头固定在rTMS组病人的患侧头部脑初级运动皮质(M1区)的区域,设置频率为10mHz频率,刺激强度为500高斯,均在吞咽训练结束后执行,每天1次,每次30min,连续2周共计14次刺激。

**1.2.4 NSE的检测** 两组病人治疗前、治疗14d后抽取外周血样本,根据ELISA试剂盒步骤操作,测定血清NSE含量。

## 1.3 观察指标

**1.3.1 洼田饮水试验** 两组病人治疗前、治疗14d后分别进行洼田饮水试验。洼田饮水试验:病人饮下30mL温开水,对呛咳和所用饮水时间进行观察,将吞咽功能分为5级:①1级,可一次喝完,无呛咳、停顿,不超过5s的时间;②2级,可一次喝完,或是分两次喝完,无呛咳、停顿,超过5s的时间;③3级,能一次喝完,有呛咳,时间超过5s;④4级,分两次以上喝完,有呛咳,时间超过5s;⑤5级,常发生呛咳,难以全部喝完。

**1.3.2 藤岛一郎吞咽障碍评分标准<sup>[6]</sup>** 每组病人于治疗前、治疗14d后分别进行1次评分,此量表共包含10个等级,分别计为1~10分。1分:无法吞咽,不适合吞咽训练,无法经口进食,完全静脉补充营养。2分:只适合基础性吞咽训练,无法经口进食,完全静脉补充营养。3分:能进行摄食训练,但无法经口进食,完全静脉补充营养。4分:可以少量、乐趣性地摄食,经口腔和静脉补充营养。5分:一部分(1~2餐)营养摄取经口腔进行,但大部分营养需要静脉补充。6分:3餐可经口腔摄取营养,少部分营养需要静脉补充。7分:3餐营养(特定的食

物)经口腔摄取,不需要静脉补充营养。8分:除了特别难以吞咽的食物外,均可经口进食。9分:可经口进食,但需要专业人员的观察指导。10分:可正常吞咽和进食。

**1.3.3 NSE** 两组病人在治疗前后测定及记录NSE值。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 19.0统计学软件,连续性变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内采用配对样本 $t$ 检查;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验;非正态分布的计量资料采用中位数及上、下四分位数表示,组间比较采用非参数秩和检验;两变量间的相关性分析采用Spearman相关性分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 洼田饮水试验情况比较** 治疗前2组病人的洼田饮水试验结果比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后两组病人的洼田饮水实验结果均有所改善,磁刺激组与对照组相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 老年缺血性脑卒中吞咽障碍60例洼田饮水实验等级比较/例(%)

组别	1级	2级	3级	4级	5级
对照组					
治疗前	0(0)	0(0)	12(40.00)	10(33.33)	8(26.66)
治疗后	5(16.67)	8(26.67)	9(30.00)	8(26.66)	0(0)
$\chi^2$ 值	5.455	9.231	0.659	0.317	9.231
$P$ 值	0.020	0.002	0.589	0.573	0.005
rTMS组					
治疗前	0(0)	0(0)	10(33.33)	11(36.67)	9(30.00)
治疗后	10(33.33)	12(40.00)	5(16.67)	3(10.00)	0(0)
$\chi^2$ 值	12.000	15.000	2.222	5.963	10.588
$P$ 值	0.001	<0.001	0.136	0.015	0.001
两组比较 $\chi^2$ 值, $P$ 值					
治疗前	—	—	0.287, 0.789	0.073, 1.000	0.082, 1.000
治疗后	2.222, 0.006	1.200, 0.032	1.491, 0.022	2.783, 0.015	—

注:“—”表示两组数据为“0”时,无需进行比较。

**2.2 藤岛一郎吞咽障碍等级评分比较** 对照组治疗前藤岛一郎吞咽障碍等级评分为3(2,4)、治疗后评分为6(6,7),rTMS组治疗前评分为3(2,4)、治疗后评分为7.5(7,8),治疗前两组病人的藤岛一郎吞咽障碍等级评分差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后两组病人的评分均有所提高,rTMS组与对照组相比,差异有统计学意义( $Z = -3.908, P < 0.001$ )。

**2.3 NSE比较** 对照组治疗前NSE值为(47.07±

5.84) $\mu\text{g/mL}$ 、治疗后为(30.83±5.96) $\mu\text{g/mL}$ ,rTMS组治疗前NSE值为(44.50±6.22) $\mu\text{g/mL}$ 、治疗后为(24.40±6.27) $\mu\text{g/mL}$ 。治疗前两组NSE值差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后两组病人的NSE值均有所降低,rTMS组与对照组相比,差异有统计学意义( $t = 4.074, P < 0.001$ )。

**2.4 对照组、rTMS组治疗前后藤岛一郎吞咽障碍评分的变化与NSE值变化间的相关性(采用Spearman相关性分析)** 对照组、rTMS组病人治疗前后藤岛一郎吞咽障碍评分与NSE值呈负相关,治疗前对照组藤岛一郎吞咽障碍评分与NSE值呈负相关( $r_s = -0.970, P < 0.001$ ),治疗后对照组藤岛一郎吞咽障碍评分与NSE值呈负相关( $r_s = -0.975, P < 0.001$ ),治疗前rTMS组藤岛一郎吞咽障碍评分与NSE值呈负相关( $r_s = -0.761, P < 0.001$ ),治疗后rTMS组藤岛一郎吞咽障碍评分与NSE值呈负相关( $r_s = -0.841, P < 0.001$ )。

## 3 讨论

脑卒中后常合并有吞咽障碍,属于神经性吞咽障碍,包括真性球麻痹和假性球麻痹,真性球麻痹为延髓运动神经核如疑核、舌下神经核,舌咽、迷走和舌下神经等下运动神经元损害所致;假性球麻痹为双侧大脑皮质上运动神经元或皮质延髓束损害所致<sup>[7]</sup>。研究指出,脑卒中急性期吞咽障碍的发生率为50%,脑卒中后吞咽功能障碍不仅影响到病人营养饮食的摄入,而且部分病人因反复呛咳可以并发吸入性肺炎,其中吸入性肺炎引起的死亡约占脑卒中后死亡人数30%<sup>[8]</sup>。目前,临床采取吞咽障碍的治疗方法包括药物治疗、电刺激、中医康复针灸等,对于老年病人,长期使用药物、电刺激、针灸容易产生不良反应,依从性也较差,不利于老年病人的康复<sup>[9]</sup>。

rTMS能够改善病人的皮层兴奋性,可以改善脑细胞代谢以及脑血流量,促进神经突触重塑,从而促使病人的神经功能得以修复,其操作简便、安全、无创,具有穿透力强、无创伤性和无痛感等优点<sup>[10]</sup>,目前已在脑卒中、老年痴呆、帕金森病、抑郁症、癫痫等神经系统疾病方面取得了令人满意的疗效。大脑皮质可以调节机体的吞咽功能,其相关区域主要包括有初级运动皮质区、额叶、岛叶、辅助运动区等<sup>[11]</sup>,因此有发现指出高低频重复经颅磁刺激刺激大脑相对应的皮层区域,均能改善健侧或患侧大脑皮质的兴奋性,促进吞咽功能及神经功能的恢复<sup>[12-14]</sup>。郭桂珍等<sup>[15]</sup>指出:1 Hz的低频rTMS治疗卒中后吞咽功能障碍是非常有效及安全的方法,提示

低频 rTMS 在促进吞咽功能恢复方面有潜在的优势。但是探索适合卒中吞咽障碍病人的更理想的 rTMS 的治疗频率,目前还没有更明确的报道。吴昊等<sup>[16]</sup>通过对比 3 Hz 和 1 Hz 频率治疗脑卒中吞咽功能障碍病人,也证实经低频 rTMS 治疗能够更好的提高吞咽功能,而目前对于超低频率 rTMS 治疗卒中吞咽障碍报道的较少。因此,本研究采用超低频率 10 mHz 重复经颅磁刺激缺血侧皮质方式进行研究,结果显示,治疗后 rTMS 组和对照组的吞咽功能评分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示超低频率 rTMS 对卒中吞咽功能障碍病人的吞咽功能的恢复有明显的治疗作用。

NSE 是参与糖酵解途径的烯醇化酶中的一种,存在于神经组织和神经内分泌组织中,NSE 在脑组织细胞的活性最高,研究发现急性脑梗死时,脑神经元细胞受到损伤后会释放大量的 NSE 到脑脊液中,通过受损的血脑屏障 NSE 进入外周血中<sup>[17]</sup>。NSE 与神经元细胞损伤呈正相关。因此,在脑细胞缺血缺氧或损伤时,通过测定外周血中 NSE 的含量可以间接地反映脑组织和神经细胞的损伤程度<sup>[18]</sup>,也可用于监测病情、评估其疗效和预后<sup>[19]</sup>。本研究采用超低频重复经颅磁刺激治疗后,病人吞咽功能改善,NSE 值明显降低,说明超低频率 rTMS 可以改善病人的吞咽功能,同时减少 NSE 的释放,提示超低频率 rTMS 可以减轻老年缺血性脑卒中吞咽障碍病人神经元细胞的损伤程度,通过对 rTMS 组治疗前后吞咽功能评分的变化与 NSE 值变化间的相关性分析,结果显示 rTMS 组病人治疗前后吞咽功能评分增加与 NSE 值的降低呈负相关,说明经超低频率 rTMS 的治疗,随着病人的吞咽功能评分的逐渐升高,其神经元细胞的损伤程度逐渐减轻,提示超低频率 rTMS 可能通过下调病人血清中 NSE 水平,达到对神经细胞损伤的修复作用,从而促进病人吞咽功能的恢复。

综上所述,超低频 rTMS 联合常规药物、吞咽训练可以明显改善老年脑梗死吞咽障碍病人的吞咽功能,在临床具有较高的应用价值,通过降低病人血清中 NSE 的含量可能是其作用机制之一,值得进一步的研究探讨。

### 参考文献

- [1] 张月兰,李明,罗莎.神经肌肉电刺激治疗脑卒中后吞咽功能障碍的疗效观察[J].中国实用神经疾病杂志,2015,2(8):65-66.
- [2] DOELTGEN SH, BRADNAM LV, YOUNG JA, et al. Transcranial non-invasive brain stimulation in swallowing rehabilitation following stroke -- a review of the literature [J]. *Physiol Behav*, 2015, 143:1-9.
- [3] LIAO X, XING G, GUO Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Rehabil*, 2017, 31(3):289-298.
- [4] 王洪志,张静波,于远军.丁苯酞联合阿替普酶治疗对急性缺血性脑卒中患者血清NSE、S100 $\beta$ 水平的影响[J].卒中与神经疾病,2017,24(6):530-533.
- [5] 刘玲,刘海波,王晓玲,等.重复经颅磁刺激治疗卒中后吞咽功能障碍的系统文献回顾[J].中国脑血管病杂志,2014,11(5):250-255,269.
- [6] 周文忠,王海波,杨少华.NMES疗法及单纯吞咽训练对卒中后吞咽障碍的疗效观察[J].脑与神经疾病杂志,2016,24(2):75-78.
- [7] 邓红琼,李宁.脑卒中后吞咽障碍的发生机制研究进展[J].中华老年心脑血管病杂志,2014,16(9):1000-1001.
- [8] SPROSON L, POWNALL S, ENDERBY P, et al. Combined electrical stimulation and exercise for swallow rehabilitation post-stroke: a pilot randomized control trial [J]. *Int J Lang Commun Disord*, 2018, 53(2):405-417.
- [9] 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.
- [10] 王莉,张燕,余巨明,等.超低频经颅磁刺激对脑缺血大鼠认知功能的影响及机制[J].重庆医学,2016,45(21):2897-2899.
- [11] 高婧慧,王强,李明,等.神经肌肉电刺激对脑卒中后吞咽障碍患者舌骨喉复合体动度的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2015,37(5):348-352.
- [12] DU J, YANG F, LIU L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of post stroke dysphagia: a randomized, double-blind clinical trial [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(3):1907-1913.
- [13] LIM KB, LEE HJ, YOO J, et al. Effect of low-frequency rTMS and NMES on subacute unilateral hemispheric stroke with dysphagia [J]. *Ann Rehabil Med*, 2014, 38(5):592-602.
- [14] PARK E, KIM MS, CHANG WH, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysphagia [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(1):75-82.
- [15] 郭桂珍,韩荣胜,王有清,等.重复经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的Meta分析[J].武汉大学学报(医学版),2018,39(5):855-860.
- [16] 吴昊,潘剑罡,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(32):4564-4566.
- [17] ZHANG ZJ, JIANG BC, GAO YJ. Chemokines in neuron-glia cell interaction and pathogenesis of neuropathic pain [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(18):3275-3291.
- [18] OLIVECRONA Z, BOBINSKI L, D KOSKINEN LO. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers [J]. *Brain Inj*, 2015, 29(4):446-454.
- [19] 葛纪,薛忠元,崔莉,等.尤瑞克林联合阿司匹林对老年缺血性脑卒中病人血清NSE和MCP-1的影响[J].实用老年医学,2018,32(6):531-534.

(收稿日期:2019-08-08,修回日期:2019-12-03)