

# 非侵入性脑刺激治疗吞咽困难等脑卒中后遗症的治疗方法及相关研究进展

刘明东 王丽华

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2020)06-0847-05  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2020.06.035

吞咽困难是脑卒中常见并发症之一,使患者生存质量显著降低。非侵入性脑刺激作为新兴的吞咽困难等脑卒中后遗症的治疗方法,对于脑卒中后遗症的具体方法和治疗价值目前没有进行系统评价,本研究就非侵入性脑刺激在吞咽困难等脑卒中后遗症的应用研究现状作一综述。

脑卒中是一种常见的神经内科多发病,病死率仅次于心血管疾病和癌症。其较高致残率和病死率对社会、家庭均带来了沉重的负担。在神经系统和非神经重症监护病房(ICU)吞咽困难的患者很可能导致吸入性肺炎,并增加拔管与通气时间。吞咽困难是增加病死率的独立预测因子<sup>[1]</sup>。30%~65%急性期、16%慢性期患者可有吞咽困难,影响了患者的饮食。在严重的情况下长期鼻饲导致体重减轻,脱水 and 营养不良并不少见,更有甚者可导致呼吸困难的和呼吸衰竭,需用机械通气和人工气道来拯救生命<sup>[2]</sup>。

基于神经吞咽可塑性的原则,增强口咽和运动范围康复行为疗法逐渐成为一种经常使用的替代疗法。现建议使用干预的治疗方法用以改善患者的神经源性吞咽困难这一缺血性脑卒中的吞咽功能障碍<sup>[3]</sup>。目前预防并发症同时执行任何自然恢复治疗脑卒中后遗症已被写入大多数重点临床实践指南。然而,最近的非侵入性的脑刺激(Non-invasive brain stimulation, NIBS)技术如经颅直流电刺激(Transcranial direct current stimulation, tDCS)和重复经颅磁刺激(Repetitive trans-cranial magnetic stimulation, rTMS)治疗也开始引起人们的注意,并用于研究吞咽的生理和吞咽障碍的影响。例如 Day 发现 TMS 可通过完整的颅骨无痛刺激脑部,然而由于颅骨的高电阻通常不可能使用电流<sup>[4]</sup>。通过比较 Iyer 等<sup>[5]</sup>用 tDCS 由电流发生器发送小电流(通常小于 2 mA)到大脑外的头皮和颅骨上。最初的研究中使用这些技术能更好地理解健康受试者吞咽的生理机制。最近,许多研究都报道了这些技术在治疗神经性吞咽困难的效果,并已取得不同的成果。关于哪个部位、强度和刺激持续时间可以产生吞咽困难最大获益仍然是有争议的<sup>[6]</sup>。现有的微创神经刺激治疗中电动机皮层刺激似乎优于丘脑或脑干的脑深部刺激,但对于临床使用这一过程的积极性受限于其侵入性。当前优选是非侵入性的经颅磁刺激,虽然有效,但需要反复应用,造成后勤方面的困难,但精确的潜在神经生理机制创

新和未来科技创新的描述应该允许新的治疗方法的发展<sup>[7]</sup>。

## 1 常见的 NIBS 疗法

### 1.1 tDCS

经颅直流电刺激(tDCS)作为一项新技术,它具有非侵入性、成本低、操作简便等优点,可用于调节大脑兴奋。这是由弱直流改变皮层神经元的静息电位来实现的。这些电流通过连接 2 个电极(通常是阳极和阴极)到颅骨的不同区域施加。阳极 tDCS 可以增加运动皮层的兴奋性,而阴极 tDCS 可以降低其兴奋性<sup>[8]</sup>。文献表明, tDCS 是神经心理学和临床治疗研究的令人兴奋的和易于应用的研究工具<sup>[5]</sup>。

Suntrup-Krueger 等<sup>[9]</sup>进行的双盲、随机化的对照研究中对 60 例急性脑卒中吞咽困难连续 4 d 分别接收对侧阳极(1 mA 时 20 min)或假 tDCS,使用验证的纤维光学内窥镜吞咽严重程度量表(FEDSS)和临床评价对治疗前后的吞咽功能进行评估,结果表明 FEDSS 具有更大的改善( $P < 0.05$ ),在右岛叶和鳃盖的位置指示 tDCS 反应不佳( $P < 0.05$ )。说明 tDCS 应适用于对侧吞咽运动皮层,以支持网络吞咽的重组,从而加速急性脑卒中后吞咽困难的恢复。早期治疗似乎是有益的, tDCS 可能在右半球胰岛鞘内卒中效果较差。Wang 等<sup>[10]</sup>研究了 tDCS 与常规吞咽训练相结合对脑卒中伴有咽肌功能障碍(CPD)患者的吞咽功能产生的效果显示双半球阳极 tDCS 联合同步导管球囊扩张和传统的吞咽治疗能有效改善因脑干卒中患者 CPD。tDCS 可以是用于 CPD 康复的有效辅助治疗。Costa 等<sup>[11]</sup>假设当 tDCS 涉及多组分训练(如平衡、协调和强度等),它可以增强和延长对老年人的运动能力例如训练的效果可能有助于老年人长期的体力恢复,鼓励他们连续保持独立的日常活动。

对于传统类型 tDCS 来说,不涉及邻近的解剖区而对目标皮层区的局部刺激是难以实现的<sup>[12]</sup>。在一些临床疾病中较大的区域的病理改变兴奋性调节可能是更理想的。但是如果疗效和安全性都被系统优化,那么首先需确定电刺激作用的确切部位<sup>[13-14]</sup>。Kaur 等<sup>[15]</sup>使用高清晰度颅直流电刺激或双极经颅直流电刺激对 36 例参与者进行治疗,结果表明传统的双极经颅直流电刺激具有在 2 个任务的错误率测量响应时间方面与高清晰度颅直流电刺激(HD-tDCS)、新双极经颅直流电刺激组之间没有明显差异。高清经颅直流电刺激和双极经颅直流电刺激也是调节相关的前扣带回的行为亦无效。传统的 tDCS 和 HD-tDCS 被认为在有安全指引和短期使用中的风险最小。与常规的 tDCS 比较, HD-tDCS 可

基金项目:国家自然科学基金面上项目(批准号为 81571166)

作者单位:150086 哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科[刘明东 王丽华(通信作者)]

以提供更针对性的刺激。通过改变可控的 tDCS 参数,刺激程序可以被定制用以在一定程度上实现期望的方向、强度、聚焦和对皮质活性和兴奋性的影响的持续时间。在任何条件下刺激强度和持续时间与 tDCS 效能之间的关系非线性。tDCS 直接发挥区域效应和间接网络效应<sup>[16]</sup>。

### 1.2 rTMS

经颅磁刺激是在大脑皮层基于交变磁场以激发神经元的方法。重复 TMS (Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 是产生的一系列脉冲的刺激。rTMS 能调节不同的皮质区的活动,并使用不同的方案来改变它们的相互作用<sup>[17]</sup>。低频 rTMS (频率 < 1 Hz) 将降低运动皮层的兴奋性,从而降低电机的振幅诱发电位 (Motor evoked potentials, MEP), 而高频 rTMS (> 1 Hz) 将增加运动。rTMS 和 tDCS 的作用不限于运动皮层的目标区域,而且还影响到远隔处互连脑和脊髓的网络。rTMS 和 tDCS 可诱导此后的结局,这是探索它们的可能的治疗效果的 1 个有力的论据<sup>[8]</sup>。两种刺激方式均可以调节皮质兴奋。然而, tDCS 和 rTMS 在相同的运动皮层的组合效果是不明的。有研究表明,低频 rTMS 和阴极 tDCS 的同时应用可产生更强的抑制<sup>[18]</sup>。

与低频 rTMS 比较,高频 rTMS 可以对患者更有利<sup>[8]</sup>。Wang 等<sup>[19]</sup>将随机顺序的 3 个高频 rTMS 作用在所招募的 40 名健康志愿者的次要主动运动皮层上;第一条件, rTMS 具有亚阈值强度;第二条件, rTMS 具有超阈值强度;第三条件,伪 rTMS;使用 MEP 之前和之后的 rTMS 评估皮质兴奋,使用 BDNF 基因型对数据进行分析;根据第一和第二条件每个组中的 MEP 振幅显著增加 ( $P < 0.05$ ),但第三个条件并未出现。说明绝大多数 BDNF 基因型高频 rTMS 都能促进皮质兴奋。该 BDNF 基因型可能影响基于 rTMS 的强度可塑性不同的反应。BDNF 基因型是影响 rTMS 后的可塑性的因素之一。Jefferson 等<sup>[7]</sup>使用 1Hz 的 rTMS 形成在咽运动皮层的单侧虚拟病变,然后进行对侧活动或伪 5 Hz rTMS;与假 rTMS 比较活性对侧 5 Hz 的 rTMS 完全消除了因虚拟病变而发生在受损伤的半球未病变的区域和至多 50 min 皮质抑制。主动 rTMS 也可以反向吞咽行为的变化和恢复功能损伤前的水平。实验中中断后有针对性的神经刺激能调节大脑活动和吞咽运动行为,并可能提升脑卒中患者吞咽困难的治疗效果。欧洲专家的重新评估 rTMS 在 2014 年前公布的指南: A 级证据 (明确有效) 为高频 rTMS 用于在神经性疼痛的疼痛侧对侧主动运动皮层 (M1); 低频 (LF) rTMS 用于脑卒中急性期手运动的恢复的对侧 M1; B 级证据 (可能有效) 为 HF-rTMS 分别用于改善纤维肌痛的生活质量或疼痛的左侧 M1 或 DLPFC; HF-rTMS 用于促进脑卒中后急性期的锻炼恢复的同一侧 M1。目前的建议是基于真正的 rTMS 计划和假 rTMS 治疗计划之间治疗效果的差异,并有足够数量的独立研究的重复。这并不意味着通过 rTMS 产生的收益必须达到临床相关水平<sup>[20]</sup>。Lieshout 等<sup>[21]</sup>应用 rTMS 对脑卒中患者上肢功能经颅磁刺激的影响的共 38 项荟萃分析,涉及 1074 例脑卒中患者,分析表明 rTMS 似乎只是在脑卒中后第 1 个月有利。与活动水平的测试比较,功能级别测试可以更灵敏地检测 rTMS 对上肢功能的有益效果。未

来 rTMS 试验应包括功能测试 [Fugl-Meyer Arm 测试 (FMA)], 努力开发一套核心成果指标。

### 1.3 NMES

神经肌肉电刺激 (Neuromuscular electrical stimulation, NMES) 是一种短脉冲刺激肌肉的电刺激疗法。许多言语病理学家选择这种类型的治疗作为干预的主要形式。NMES 通过电疗的方式在吞咽时加强肌肉收缩。它通常是通过 1 个双通道系统的经皮路径,从而提高吞咽相关肌肉的强度和通过感觉刺激促进吞咽反射。在临床上 NMES 用于在附着点去极化神经纤维,引起肌肉收缩<sup>[22-23]</sup>。NMES 可以刺激目标肌肉,并能有效激活肌肉,防止肌肉萎缩和肌肉再教育。重复使用的刺激也可以增加肌肉力量<sup>[24]</sup>。

Lee 等<sup>[25]</sup>纳入了患有口腔功能障碍的患者共 40 例进行随机对照试验。研究组同时在咬肌和肱骨上肌上接受 NMES, 而对照组仅在肱骨上肌上接受 NMES, 30 min/次, 2 次/d, 共 20 次; 所有患者接受常规吞咽困难治疗 2 周; 且基线特征或初始值没有明显差异; 2 周 NMES 后 2 组的总功能性吞咽困难量表 (FDS) 和咽期 FDS 分数有所提高。此外, 研究组也显示出口服 FDS 的改善。所有测定值在 2 组之间呈类似的改变。在每个患者的颈前区域使用 NMES 刺激其舌骨上肌, 可保护呼吸道和开放上食管括约肌, 以确保正常的吞咽的安全性, 并能加强舌骨的前上方运动<sup>[26]</sup>。

Huh 等<sup>[27]</sup>将 NMES 电极水平放置在舌骨上、舌骨下肌治疗脑卒中后吞咽困难的疗效分别优于舌骨上、舌骨下肌水平和垂直放置电极、舌骨和环状软骨上方电极水平放置、垂直放置的疗效。这表明 NMES 结合用力吞咽治疗脑卒中后吞咽困难的疗效优于舌骨上肌和舌骨下肌水平放置电极和舌骨下肌电极垂直放置在舌骨和环状软骨上方。在理论框架下 NMES 向咽部肌肉应用将干扰喉前庭闭合的响应时间 (即一旦吞咽反射被触发后喉前庭闭合的时间量), 因为 NMES 提供拮抗前庭关闭方向的作用力。Watts 等<sup>[28]</sup>当 9 名健康成人 (2 例男性、7 例女性) 在干吞咽过程中辅以连续施加刺激到下颌下咽喉肌肉 10 次, 结果表明刺激对喉前庭封闭 (LVCrt) 的响应时间有显著效果, 但对喉前庭封闭 (LVCd) 的持续时间没有影响; 同预刺激比较, LVCrt 被刺激后立即吞咽期间出现显著降低 (较快定时)。也就是说, 喉部肌肉通过适应性学习残生扰动响应, 这可以用于神经肌肉吞咽障碍的康复。

肌电生物反馈 (Electromyographic biofeedback, EMG-BF) 是一种有效治疗脑卒中的康复方法。EMG-BF 是通过增加肌肉的肌电图信号, 并将其转换成视觉和听觉信号提醒他们的肌肉活动的科学工具。

这允许患者控制和调节肌肉活动。与使用生物反馈治疗结合可提高运动学习的速度, 从而增加治疗的时间效率。使用 EMG-BF 最先前的研究脑卒中患者已经研究了上肢或下肢功能的改善。因此, EMG-BF 的患者吞咽困难的作用尚不清楚<sup>[29]</sup>。唐等<sup>[30]</sup>人证明了与 NMES EMG-BF 结合可减少吸入性肺炎, 这表明吞咽功能得到改善。生物反馈基于 EMG 建立体外的反馈路径, 从而使每个正确过程是通过重复外部信号 (例如视觉或听觉提示) 逐渐了解到, 从而改善在

大脑皮质的运动区吞咽功能的调节。通过激活的反馈环路 EMG 生物反馈有助于提高正常的反应和促进中央传导路径的形成。Park 等<sup>[29]</sup>人使用的基于团队的预研究设计招募 10 例吞咽困难患者,所有受试者接受 NMES 与舌骨上区 EMG-BF 相结合,当吞咽达到预设阈值产生的电信号时电刺激提供作为奖励,干预时间为 30 min/d,每周 5 次,4 周。对基于视频透时的 1 组经皮穿刺规模(PAS)的吞咽功能进行评价,结果表明干预前电视透视吞咽困难评分法(VDS)在各项目的得分无显著差异( $P>0.05$ ),评分与干预前比较有明显差异( $P<0.05$ )。

#### 1.4 PES

咽电刺激(Pharyngeal electrical stimulation, PES)是一种针对脑卒中后吞咽困难的新型疗法,在 3 项随机对照试验中显示出了希望。对于亚急性脑卒中和吞咽困难的患者 PES 是安全的,但不能改善吞咽困难。接受 PES 的患者治疗不足可能导致中性结果<sup>[31]</sup>。

PES 已被证明可以改善气道保护,缩短拔管时间。Koestenberger 等<sup>[1]</sup>进行了一项先导性非盲法研究,一组 15 例在普通 ICU 和神经科 ICU 接受插管的患者在 ICU 住院期间接受了 PES,同时进行了插管,与年龄、病理和严重程度相匹配的 25 例对照组比较,接受 PES 治疗的患者肺炎发生率(16% vs 84%,  $P=0.00046$ )和重新插管率(0 vs 24%,  $P=0.046$ )显著降低。尽管 PES 具有体积小和非盲法设计的局限性,但这是第 1 个证明 PES 在 ICU 患者中仍经口腔插管的益处的研究,从而为降低混合 ICU 人群的发病率、病死率和经济负担提供了一种潜在的新方法。Dziewas 等<sup>[2]</sup>进行了一项前瞻性、单盲、随机对照试验,在需要气管切开术的近期脑卒中患者被随机分配接受 3 d PES 或假治疗(1:1)。在脑卒中患者和随后的气管切开术中 PES 增加了本研究人群中准备进行拔管的患者比例,其中许多人在脑卒中后 1 个月内接受了 PES。未来的试验应确认 PES 是否对脑卒中后同样接受刺激的气管切开患者有益,并探讨其在该队列中的效果。Leelamanit 等<sup>[32]</sup>对 11 例男性和 12 例女性患者(年龄 35~87 岁)因喉咙抬高而导致的中度至重度吞咽困难而对药物没有反应,通过刺激吞咽期间甲状舌骨肌的同步收缩来治疗,同步电刺激器每天进行 4 h 的治疗,直到达到改善吞咽的标准或认为需要其他干预措施为止,每月进行 1 次随访,研究发现 23 例患者中有 20 例在第 1 个疗程中显示出明显的改善,6 个吞咽标准得到改善的患者在第 1 个疗程后的 2~9 个月复发,并成功接受了额外的同步电刺激疗程。这提示吞咽期间通过同步电刺激器刺激甲状舌骨肌的同步收缩可改善因喉部抬高降低而引起的吞咽困难。同步电刺激具有无创性和积极协助吞咽的优势,同步电刺激器的同步功能有助于恢复正常的吞咽机制,并减少鼻胃管插入和胃造口术的发生率。有研究发现咽电刺激可以促进自愿吞咽。咽电刺激可能对健康人自愿吞咽的开始具有长期的促进作用,但对周围诱发的吞咽没有促进作用<sup>[33]</sup>。

物质 P(Substance P, SP)是一种神经肽,可能作为咽部粘膜中的神经递质,增强吞咽和咳嗽反射。咽部电刺激诱导健康成人唾液 SP 水平暂时增高。以前的证据表明,脑卒中

后吞咽困难与 SP 水平降低有关<sup>[34]</sup>。电咽刺激通过神经调节用以增强皮质重组以恢复脑损伤后的吞咽功能。Suntrup-Krueger 等<sup>[35]</sup>采用随机交叉研究设计,20 名健康志愿者分别接受 10 min 的真实(0.2 ms 脉冲,5 Hz,280 V,分别调整到耐受水平的刺激强度)或假 PES 治疗,刺激通过安装在位于咽部的腔内导管上的一对双极环电极进行,分别于 PES 前、PES 期间和 PES 后 1 h 采血和唾液标本,用 ELISA 法测定 SP 水平;在真实的 PES 而不是假刺激后唾液中的 SP 水平与基线比较立即显著增加了约 28%( $P<0.01$ ),血清水平保持不变,说明电刺激咽部可诱导健康人咽部 SP 释放。Muhle 等<sup>[34]</sup>对 23 例因严重和持续性吞咽困难而无法拔管的气管切开脑卒中患者进行前瞻性单中心研究,连续 3 d 每天接受 PES 10 min,在每个 PES 之前和之后直接收集唾液样品,61%的参与者在第 1 个治疗周期后被拔管;刺激后 SP 水平的增高与拔管成功密切相关,79%的成功拔管患者显示 SP 水平增高,而 89%未治疗的患者 SP 水平稳定或降低。应用 logistic 回归分析显示,SP 水平的增高仍然是 PES 后拔管的唯一独立预测因子。PES 的生理机制可能在于恢复感觉反馈,已知这对于执行安全吞咽至关重要。SP 可能充当用于指示对 PES 响应的生物标志物。

## 2 疗法比较

4 种无创神经刺激疗法中 rTMS, tDCS 和 NMES 可有效治疗脑卒中后吞咽困难。此外,根据概率排名, rTMS 可能是最有效的治疗方法<sup>[36]</sup>。此外, Bath 等<sup>[37]</sup>总结了 27 项新研究(1777 例参与者),共包括 41 项试验(2660 例参与者)。我们根据干预类型评估了整个吞咽治疗的效果:针灸(11 项研究),行为干预措施(9 项研究),药物治疗(3 项研究),神经肌肉电刺激(NMES, 6 项研究),咽部电刺激(PES, 4 项研究),物理刺激(3 项研究),经颅直流电刺激(tDCS, 2 项研究)和经颅磁刺激(TMS, 9 项研究)。根据一项试验(2 组数据),研究治疗对试验结束时的死亡或依赖/残疾没有影响( $OR=1.05$ , 95% $CI=0.63\sim1.75$ ),吞咽疗法可能会缩短住院时间( $P=0.04$ , 中等质量的证据)。在试验结束时吞咽疗法可能会减少吞咽困难的参与者比例( $P=0.00001$ , 低质量的证据);吞咽疗法可能会改善吞咽能力( $P=0.0002$ , 非常低质量的证据);吞咽疗法并未降低穿刺抽吸评分(即没有降低放射抽吸率)( $P=0.05$ , 低质量证据);吞咽疗法可降低胸部感染或肺炎的发生率( $P=0.009$ , 非常低质量的证据);吞咽疗法并没有减少营养不良( $P=0.70$ ),行为干预和咽部电刺激的试验报道了这一结果。但是这些结果基于质量可变的证据,涉及各种干预措施,需要进一步的高质量试验来测试特定干预措施是否有效。这些研究的发现将增加有关该主题的更多信息(正在进行研究的特征)。混合或混合型慢性吞咽困难的研究已经完成或正在进行中:对这些研究的系统评价可能会进一步为脑卒中后急性和亚急性吞咽困难的治疗提供信息。

## 3 总结

NIBS 具有安全、简便、副作用小等优点,其依据神经可

塑性原理,调控神经生理和生化过程,近年来逐渐被用于临床。虽然多项研究表明 NIBS 具有良好的效果,但仍需要更多样本量更大的随机对照试验来研究 NIBS 在吞咽困难等脑卒中后遗症中的短期和长期影响,其在康复治疗方面仍有巨大的研究潜力,这为下一步研究明确了方向。NIBS 治疗的广泛开展将有助于规范脑卒中的组织化、个体化管理,降低脑卒中的致残率,最大程度地减轻后遗症的影响,提高患者的康复效果,恢复日常生活活动能力,争取回归社会。

### 参 考 文 献

- [1] Koestenberger M, Neuwersch S, Hoefner E, et al. A pilot study of pharyngeal electrical stimulation for orally intubated ICU patients with dysphagia[J]. *Neurocrit Care*, 2020, 32(2): 532-538.
- [2] Dzielas R, Stellato R, Van Der Tweel IA, et al. Pharyngeal electrical stimulation for early decannulation in tracheotomised patients with neurogenic dysphagia after stroke (PHAST-TRAC): a prospective, single-blinded, randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(10): 849-859.
- [3] Kusumaningsih W, Lestari NI, Harris S, et al. The effectivity of pharyngeal strengthening exercise, hyolaryngeal complex range of motion exercise, and swallowing practice in swallowing function of ischemic stroke patients with neurogenic dysphagia[J]. *Journal of exercise rehabilitation*, 2019, 15(6): 769-774.
- [4] Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(7): 559-567.
- [5] Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, et al. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—a review of current data and future implications[J]. *Neuropsychologia*, 2010, 48(10): 2789-2810.
- [6] Simons A, Hamdy S. The use of brain stimulation in dysphagia management[J]. *Dysphagia*, 2017, 32(2): 209-215.
- [7] Jefferson S, Mistry S, Michou E, et al. Reversal of a virtual lesion in human pharyngeal motor cortex by high frequency contralesional brain stimulation[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(3): 841-849, 849. e1.
- [8] Klomjai W, Lackmy-Vallée A, Roche N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: an update[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58(4): 220-224.
- [9] Suntrup-Krueger S, Ringmaier C, Muhle P, et al. Randomized trial of transcranial direct current stimulation for poststroke dysphagia[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(2): 328-340.
- [10] Wang ZY, Chen JM, Lin ZK, et al. Transcranial direct current stimulation improves the swallowing function in patients with cricopharyngeal muscle dysfunction following a brainstem stroke[J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(3): 569-574.
- [11] Costa GC, Corrêa JC, Silva SM, et al. Effect of transcranial direct current stimulation and multicomponent training on functional capacity in older adults: protocol for a randomized, controlled, double-blind clinical trial[J]. *Trials*, 2020, 21(1): 203.
- [12] Villamar MF, Volz MS, Bikson M, et al. Technique and considerations in the use of 4x1 ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) [J]. *J Vis Exp*, 2013, (77): e50309.
- [13] Nitsche M A, Polania R, Kuo M F. Transcranial direct current stimulation: Modulation of brain pathways and potential clinical applications [M]. *Brain Stimulation*. John Wiley & Sons, Ltd, 2015.
- [14] Dmochowski JP, Datta A, Bikson M, et al. Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target [J]. *J Neural Eng*, 2011, 8(4): 046011.
- [15] Kaur N, Whitman ET, Moser AD, et al. Targeting the anterior cingulate with bipolar and high-definition transcranial direct current stimulation [J]. *Neuroreport*, 2020, 31(4): 346-351.
- [16] To WT, Hart J, De Ridder D, et al. Considering the influence of stimulation parameters on the effect of conventional and high-definition transcranial direct current stimulation [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2016, 13(4): 391-404.
- [17] Abraham WC. How long will long-term potentiation last? [J]. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 2003, 358(1432): 735-744.
- [18] Han T, Xu ZX, Liu CY, et al. Simultaneously applying cathodal tDCS with low frequency rTMS at the motor cortex boosts inhibitory aftereffects [J]. *J Neurosci Methods*, 2019, 324: 108308.
- [19] Hwang JM, Kim YH, Yoon KJ, et al. Different responses to facilitatory rTMS according to BDNF genotype [J]. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2015, 126(7): 1348-1353.
- [20] 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.
- [21] van Lieshout ECC, van der Worp HB, Visser-Meily JMA. Timing of repetitive transcranial magnetic stimulation onset for upper limb function after stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 1269.
- [22] Carnaby GD, Lagorio L, Silliman S, et al. Exercise-based swallowing intervention (McNeill Dysphagia Therapy) with adjunctive NMES to treat dysphagia post-stroke: A double-blind placebo-controlled trial [J]. *J Oral Rehabil*, 2020, 47(4): 501-510.
- [23] Freed ML, Freed L, Chatburn RL, et al. Electrical stimulation for swallowing disorders caused by stroke [J]. *Respir Care*, 2001, 46(5): 466-474.
- [24] Ludlow CL, Humbert I, Saxon K, et al. Effects of surface electrical stimulation both at rest and during swallowing in chronic pharyngeal Dysphagia [J]. *Dysphagia*, 2007, 22(1): 1-10.
- [25] Lee KW, Kim SB, Lee JH, et al. Effects of neuromuscular electrical stimulation for masseter muscle on oral dysfunction after stroke [J]. *Ann Rehabil Med*, 2019, 43(1): 11-18.
- [26] Pearson WG, Hindson DF, Langmore SE, et al. Evaluating swallowing muscles essential for hyolaryngeal elevation by using muscle functional magnetic resonance imaging [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2013, 85(3): 735-740.
- [27] Huh JW, Park E, Min YS, et al. Optimal placement of elec-

trodes for treatment of post-stroke dysphagia by neuromuscular electrical stimulation combined with effortful swallowing [J]. Singapore Med J, 2020, 61(9): 487-491.

[28] Watts CR, Dumican MJ. The effect of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation on laryngeal vestibule closure timing in swallowing[J]. BMC Ear Nose Throat Disord, 2018, 18;5.

[29] Park JS, Hwang NK, Kim HH, et al. Effect of neuromuscular electrical stimulation combined with effortful swallowing using electromyographic biofeedback on oropharyngeal swallowing function in stroke patients with dysphagia: A pilot study[J]. Medicine, 2019, 98(44): e17702.

[30] Tang Y, Lin X, Lin XJ, et al. Therapeutic efficacy of neuromuscular electrical stimulation and electromyographic biofeedback on Alzheimer's disease patients with dysphagia[J]. Medicine, 2017, 96(36): e8008.

[31] Bath PM, Scutt P, Love J, et al. Pharyngeal electrical stimulation for treatment of dysphagia in subacute stroke: a randomized controlled trial[J]. Stroke, 2016, 47(6): 1562-1570.

[32] Leelamanit V, Limsakul C, Geater A. Synchronized electrical stimulation in treating pharyngeal dysphagia [J]. Laryngo-

scope, 2002, 112(12): 2204-2210.

[33] Takeishi R, Magara J, Watanabe M, et al. Effects of pharyngeal electrical stimulation on swallowing performance [J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190608.

[34] Muhle P, Suntrup-Krueger S, Bittner S, et al. Increase of substance P concentration in saliva after pharyngeal electrical stimulation in severely dysphagic stroke patients -an indicator of decannulation success? [J]. Neurosignals, 2017, 25(1): 74-87.

[35] Suntrup-Krueger S, Bittner S, Recker S, et al. Electrical pharyngeal stimulation increases substance P level in saliva[J]. Neurogastroenterol Motil, 2016, 28(6): 855-860.

[36] Chiang CF, Lin MT, Hsiao MY, et al. Comparative efficacy of noninvasive neurostimulation therapies for acute and subacute poststroke dysphagia: a systematic review and network meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2019, 100(4): 739-750. e4.

[37] Bath PM, Lee HS, Everton LF. Swallowing therapy for dysphagia in acute and subacute stroke [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 10(10): CD000323.

(2020-04-28 收稿)

(上接第 835 页)

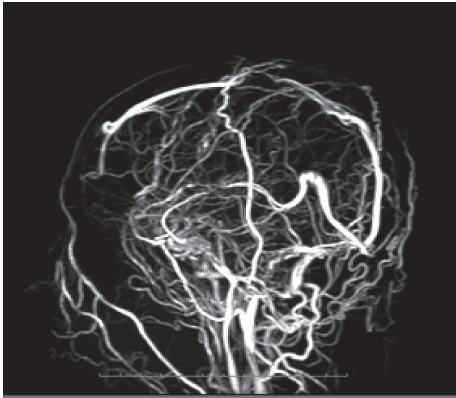


图2 MRA显示上矢状窦及右侧横窦可见部分显示,回流静脉走行改善,下腔静脉明显,考虑静脉窦再通

2 讨论

肾病综合征(Nephrotic syndrome, NS)合并颅内静脉窦血栓形成较罕见,国内已有报道。颅内静脉窦血栓形成(Cerebral venous sinus thrombosis, CVST)是一种少见的脑卒中类型,缺乏特异性临床表现,容易误诊及延误治疗,可以分为颅内高压、局灶性神经功能障碍、意识状态及精神状态改变和海绵窦综合征等 4 种情况,占有所有脑卒中类型的

0.5%~1%,由法国医生 Ribes 于 1925 年首次报道。好发于青年及儿童,可以引起静脉回流障碍,导致脑组织水肿和颅内压增高等。仅 34% 患者有遗传或获得性血栓形成因素,其它少见的诱因包括感染、血液系统疾病、全身性疾病等。CVST 治疗多采用抗凝、降纤、补液、对症等内科疗法,国内经静脉介入治疗脑静脉窦血栓形成也有成功案例,但经静脉介入治疗脑静脉窦血栓形成在脑静脉系统血栓形成治疗中的地位尚存争议。

NS 并发 CVST 主要原因是 NS 所致高凝状态。积极治疗原发病,控制并发症尤其凝血状态是预防静脉窦血栓形成的关键。本例患者在 NS 病情控制方面存在严重不足,本研究脑静脉窦血栓形成之前 2 周开始进行了蒙医药治疗,治疗过程中逐渐出现头痛,头疼呈持续性胀痛,以后颈部为著,逐渐加重,同时伴有头晕、视物模糊、恶心呕吐,且患者近 1 周偶有嗜睡出现,提示治疗效果不明显。患者家属在他人建议下才行头部 CT 检查,住院后采取抗凝、激素、补液、加强蛋白质摄入等综合治疗方法得以顺利救治成功,提示肾病综合征的治疗要坚持长期、规范、正确、有效的综合治疗才能控制病情,待出现神经系统相关症状后要警惕脑静脉窦血栓形成,尽早进行头部 CT 及 MRA/DSA 等针对性检查以明确诊断,从而获得救治时机。

(2020-06-02 收稿)