

经颅直流电刺激在脑卒中康复治疗中的研究进展

任冰焱, 曹婷婷, 李在望, 石国锋, 张剑平

摘要 经颅直流电刺激(tDCS)是一种非侵入性的调节大脑皮质神经元活动的物理治疗方法,在临床疾病康复治疗中应用十分广泛。脑卒中作为一种常见的具有高发病率和高致残率的脑血管疾病,其康复治疗得到广泛的关注。tDCS作为一种新型的神经康复治疗手段,已在脑卒中康复治疗中逐渐得到推广和应用,并获得很好的疗效。本文就tDCS作用机理及其在脑卒中康复治疗中的应用展开综述。

关键词 经颅直流电刺激;脑卒中;康复治疗

中图分类号 R741;R743.3;R741.05 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.05.007

任冰焱, 曹婷婷, 李在望, 等. 经颅直流电刺激在脑卒中康复治疗中的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(5): 241-243.

作者单位

南京医科大学附属
无锡市人民医院神
经内科

江苏 无锡 214023

收稿日期

2018-06-20

通讯作者

张剑平

Zhangjp@Wuxiph.

com

随着人口老龄化及生活水平的提高,脑卒中发病率逐渐增加,尽管目前诊疗水平显著提高,降低了急性期病死率,但其致残率仍高达50%~60%^[1]。大部分患者出现脑卒中后遗症,严重影响患者的日常生活能力,降低其生活质量。目前,脑卒中的治疗主要依靠药物,昂贵的医药费用给患者带来沉重的经济负担,同时多种药物的联合应用会产生严重的副作用。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种新兴的物理治疗方法,由于其低廉、安全、方便等特点,在脑卒中的康复治疗中逐渐得到关注。本研究针对tDCS作用机理及应用展开综述,从而对脑卒中的康复治疗提供进一步的指导,辅助医师制定最优方案,改善患者最终预后。

1 tDCS操作模式原理

tDCS由阳极和阴极两个表面电极组成,外加一个控制软件设置刺激类型的输出。它以低强度(0.5~2 mA)直流电刺激大脑皮质,调节神经网络的活性,从而改变大脑皮质兴奋性。常用的刺激电极大小为4×4(16 cm²)、5×5(25 cm²)、5×7(35 cm²)、6×6(36 cm²)^[2],刺激持续时间为5~30 min^[3],刺激模式有阳极刺激、阴极刺激、假刺激。阳极置于患侧半球,细胞静息膜电位去极化,刺激部位神经元兴奋性增加。阴极置于对侧半球相应区域或对侧上眶区域、肩部,细胞静息膜电位超极化,刺激部位神经元兴奋性降低。假刺激常作为对照刺激。tDCS治疗效果取决于电极放置位置、刺激强度、持续时间、辅助训练、患者病程、病灶大小、位置等多种因素^[4]。

2 tDCS作用机制

正常状态下,两侧大脑半球存在一种经胼胝体的相互抑制,两侧半球通过相互抑制达到并维持平衡状态。脑卒中后,大脑交互性抑制平衡被破坏,患侧兴奋性降低,健侧兴奋性增加,健侧对患侧的

抑制作用相对增强,阻碍功能的恢复。tDCS通过阳极刺激使患侧细胞膜电位去极化,神经元兴奋性增加,阴极刺激使健侧细胞膜电位超极化,神经元兴奋性降低,从而促进神经功能恢复^[5]。

tDCS刺激除通过膜的极化发挥即时作用外,还具有刺激后效应。这种后效应的机制类似于突触的长时程增强。长时程增强是两个神经元信号传输中的一种持久的增强现象,它与突触可塑性及突触强度改变能力有关。tDCS可促进突触前膜释放谷氨酸,谷氨酸与突触后膜N-甲基-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体结合后导致NMDA受体通道开放,Ca²⁺内流,细胞内Ca²⁺增加,启动第二信使反应。不仅如此,tDCS还可改变突触后膜NMDA受体的活性,导致突触后膜NMDA受体对谷氨酸的刺激更加敏感,激发突触后细胞群产生延长的兴奋性突触后电位,最终引起长时程增强效应。长时程增强是构成学习和记忆基础的主要机制之一,尤其是对于长时记忆的维持有重要作用^[6,7]。

tDCS还可促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)释放, BDNF与细胞表面酪氨酸激酶B(Tyrosine Kinase B, TrkB)受体结合并与磷脂酰肌醇3-激酶(Phosphoinositide 3 kinase, PI3K)相互作用,激活PI3K,导致蛋白激酶B活化,活化的蛋白激酶B通过磷酸化作用促进细胞再生及损伤细胞修复,脑卒中患者由于蛋白激酶B磷酸化水平降低,从而导致细胞损伤,中等电流强度tDCS可提高蛋白激酶B的磷酸化水平,增强蛋白激酶B的活性,从而减轻细胞损伤^[8,9]。

3 tDCS在脑卒中康复治疗中的应用

3.1 卒中后认知障碍

认知功能包括记忆、计算、语言、执行、视空间感知等方面^[10],认知障碍指其中的一项或多项功能

受损。卒中后,患者认知功能发生障碍,严重者甚至影响日常生活和社会能力,发展为痴呆。前额叶皮质与记忆、注意力、社会认知等方面有关,tDCS刺激前额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)改善视觉空间记忆、注意力及执行功能^[11]。tDCS刺激后顶叶皮质(posterior parietal cortex, PPC),改善视觉空间忽略^[12]。

3.2 卒中后中枢性疼痛

卒中后中枢性疼痛是与卒中病灶直接相关的神经病理性疼痛,疼痛剧烈且持续时间长,病灶部位多位于延髓外侧和丘脑腹后部。tDCS通过刺激这些病灶改善卒中患者的感觉识别能力,发挥镇痛作用^[13]。当病变仅局限于丘脑时,tDCS较经颅磁刺激有效^[14]。

3.3 卒中后视野缺损

卒中造成枕叶视觉皮质单侧损害会引起对侧视野同向偏盲^[15],左侧枕叶视觉皮质损害引起双眼右侧同向偏盲,右侧枕叶视觉皮质损害引起双眼左侧同向偏盲。这种引起同向偏盲的脑损害通常不影响视敏度。tDCS通过调节残存视觉网络的兴奋性来改善视觉^[16]。

3.4 卒中后吞咽障碍

吞咽功能障碍影响进食,容易造成营养不良,食物误吸入气管引起吸入性肺炎,严重者发生呼吸衰竭甚至危及生命。吞咽中枢包括低位脑干中枢和高位皮质中枢。当患者行皮质中枢电刺激时,皮质向吞咽器官的投射纤维数量增加^[17],皮质延髓束兴奋性增加,从而使吞咽功能得到改善^[18],这种改善作用短期较明显,可持续3月^[19]。有研究指出,tDCS对共济失调型吞咽障碍效果较好^[19]。

3.5 卒中后失语

语言功能相关的脑组织病变造成语言理解表达障碍、找词困难、命名障碍、失读、失写等临床症状。语言中枢大多位于左半球,因此,tDCS阳极通常放置在左半球的相关区域。tDCS阳极刺激额叶可增强词汇的提取^[20],提高命名能力,缩短反应时。刺激Broca区时,患者能说出更多内容^[21],动作命名及语篇衔接能力增强^[22]。刺激Wernicke区,提高听理解能力^[23]。刺激顶叶区域,提高阅读、书写能力,特别是副词的转换以及对于长度和复杂度更高的非词汇的阅读^[24]。当患者左半球大面积病变时,tDCS阳极刺激并不利于语言功能的恢复。有研究指出,tDCS阳极刺激右侧小脑,有利于改善听写以及图命名能力^[25]。

3.6 卒中后运动障碍

脑卒中影响到脑神经控制的运动神经系统,出现偏瘫、肢体障碍等临床表现。大脑皮质的主要运动区与运动功能密切相关,前运动区和辅助运动区在步态运动的规划、调整中发挥作用,tDCS刺激主要运动区,降低 γ -氨基丁酸含量,加强功能连接,提高运动功能^[26],刺激辅助运动区,提高步态速度,改善下肢功能^[27]。

上肢功能较下肢恢复差^[28],上肢运动功能障碍影响日常生活能力,进而影响生活质量。卒中后上肢功能尤其是手功能的恢复对于提高生活质量尤为重要。tDCS可降低脑卒中患者上

肢肌张力,提高操作能力^[29]及灵敏度^[30],提升握力^[31]。然而,有研究指出,tDCS对于上肢功能的恢复只达到小到中等的效果^[32]。

3.7 卒中后共济失调

小脑控制姿势反射、维持肢体平衡,并且参与运动的适应和学习过程。小脑卒中后可造成肢体失衡、站立不稳。tDCS阳极刺激小脑可减少重新学习平衡的时间,从而改善共济失调以及平衡能力^[33]。

4 问题与展望

目前,tDCS在临床疾病应用研究中取得了不少的成果。有多个研究证实,tDCS促进神经缺损功能的恢复,增强患者的日常生活能力,提高患者的生活质量,并改善脑卒中患者的最终预后。然而,tDCS还存在许多问题。首先,tDCS存在副作用,主要表现为皮肤发红、发痒、刺痛感、烧灼感、困倦、情绪改变^[34],然而,这些副作用比较轻微,一般无需特殊处理,停用tDCS后可自行消失。其次,tDCS治疗脑卒中的时间窗尚未明确。有研究表明在卒中的早期阶段应用tDCS治疗并不利于运动功能的恢复^[35],然而,也有研究者指出,在急性期应用tDCS改善卒中患者的视空间能力^[12]。同时,tDCS只是一种辅助治疗方法,只能达到促进恢复作用,不能替代药物或常规康复治疗成为主要治疗手段,tDCS若联合常规康复治疗,效果更佳。最后,tDCS刺激效果取决于刺激部位、刺激时间^[36]以及是否合并其他康复治疗手段。Takebayashi等^[37]指出tDCS联合运动治疗促进运动功能的恢复,然而,Leon等^[38]指出tDCS联合机器辅助步态训练并不能提高亚急性脑卒中患者运动功能。针对tDCS的临床应用效果,研究者之所以会得出不同的结论,主要与患者病变部位、病变大小、治疗时间窗、刺激部位、刺激参数等各方面因素有关。因此,tDCS在脑卒中康复治疗中的临床效果还需更多的临床研究资料来证实,尤其是需要规范的多中心大样本的随机对照临床研究来获得充分的循证医学证据。

总之,针对某一种特定的脑卒中中的临床表现,结合病灶的大小及位置,tDCS治疗时间窗、刺激部位、刺激参数、刺激时间等问题还有待进一步解决。这些问题的解决将会为脑卒中患者的康复治疗提供个性化的治疗方案。尽管tDCS在脑卒中中的康复治疗中还存在不少有待解决的问题,但是其作为一种新兴的康复治疗手段,已初步显示出良好的治疗效果,故tDCS在脑卒中中的康复治疗中将具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] 李晶晶, 王文超, 郭艳. 阴极经颅直流电刺激对降低脑卒中患者手关节肌张力的疗效观察[J]. 中国保健营养, 2017, 27: 144-145.
- [2] Sanchez-Kuhn A, Perez-Fernandez C, Canovas R, et al. Transcranial direct current stimulation as a motor neurorehabilitation tool: an empirical review [J]. Biomed Eng Online, 2017, 16: 76.
- [3] Pisegna JM, Kaneoka A, Pearson WG, 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: 956-968.
- [4] Lefebvre S, Liew S. Anatomical Parameters of tDCS to Modulate the Motor System after Stroke: A Review [J]. Front Neurol, 2017, 8: 29.

- [5] Spielmann K, van de Sandt-Koenderman WME, Heijenbrok-Kal MH, et al. Transcranial direct current stimulation in post-stroke sub-acute aphasia: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2016, 17: 380.
- [6] Monte-Silva K, Kuo MF, Hessenthaler S, et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6: 424-432.
- [7] Abraham WC, Williams JM. Properties and mechanisms of LTP maintenance [J]. *Neuroscientist*, 2003, 9: 463-474.
- [8] 王舒, 陈娟, 王泽芬, 等. 非接触性经颅直流电场对脑组织中促细胞存活蛋白激酶Akt的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2016, 23: 116-118.
- [9] 樊京京, 徐秦岚, 郭莉, 等. 经颅直流电刺激在脑卒中后康复的应用[J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29: 76-77.
- [10] Oh H, Park J, Seo W. A 2-year prospective follow-up study of temporal changes associated with post-stroke cognitive impairment [J]. *Int J Nurs Pract*, 2018, 24: e12618.
- [11] Bersani FS, Minichino A, Bernabei L, et al. Prefronto-cerebellar tDCS enhances neurocognition in euthymic bipolar patients. Findings from a placebo-controlled neuropsychological and psychophysiological investigation [J]. *J Affect Disord*, 2017, 209: 262-269.
- [12] Bornheim S, Maquet P, Croisier JL, et al. Motor cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) improves acute stroke visuo-spatial neglect: A series of four case reports [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11: 459-461.
- [13] Bae SH, Kim GD, Kim KY. Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 234: 189-195.
- [14] Chen CC, Chuang YF, Huang AC, et al. The antalgic effects of non-invasive physical modalities on central post-stroke pain: a systematic review [J]. *J Phys Ther Sci*, 2016, 28: 1368-1373.
- [15] Gall C, Silvennoinen K, Granata G, et al. Non-invasive electric current stimulation for restoration of vision after unilateral occipital stroke [J]. *Contemp Clin Trials*, 2015, 43: 231-236.
- [16] Urbanski M, Coubard OA, Boulton CM. Visualizing the blind brain: brain imaging of visual field defects from early recovery to rehabilitation techniques [J]. *Front Integr Neurosci*, 2014, 8: 74.
- [17] 袁英, 汪洁, 孙妍, 等. 经颅直流电刺激对吞咽失用症及皮质兴奋性的作用[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27: 497-503.
- [18] 出江绅一, 唐志明. 非侵入性脑刺激技术在脑卒中吞咽障碍治疗中的应用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35: 945-948.
- [19] 朱琪, 杜宇鹏, 徐守宇. 经颅直流电刺激对脑卒中后吞咽障碍恢复的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22: 58-60.
- [20] 陈颂玲, 汪洁, 吴东宇, 等. 经颅直流电刺激对失语症合并认知障碍的个案观察[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27: 1160-1161.
- [21] 陈文莉, 单春雷. 非侵入性脑刺激在失语症治疗中的应用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36: 67-71.
- [22] de Aguiar V, Bastiaanse R, Capasso R, et al. Can tDCS enhance item-specific effects and generalization after linguistically motivated aphasia therapy for verbs? [J]. *Front Behav Neurosci*, 2015, 9: 190.
- [23] You DS, Kim D, Chun MH, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients [J]. *Brain Lang*, 2011, 119: 1-5.
- [24] De Tommaso B, Piedimonte A, Caglio MM, et al. The rehabilitative effects on written language of a combined language and parietal dual-tDCS treatment in a stroke case [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2017, 27: 904-918.
- [25] Sebastian R, Saxena S, Tsapkini K, et al. Cerebellar tDCS: A Novel Approach to Augment Language Treatment Post-stroke [J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 695.
- [26] Lefebvre S, Dricot L, Laloux P, et al. Increased functional connectivity one week after motor learning and tDCS in stroke patients [J]. *Neuroscience*, 2017, 340: 424-435.
- [27] Manji A, Amimoto K, Matsuda T, et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662: 302-305.
- [28] 尹昱, 左秀芹, 吕艳玲, 等. 经颅直流电刺激对脑卒中患者上肢运动功能障碍的疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21: 830-833.
- [29] 陈创, 唐朝正, 王桂丽, 等. 经颅直流电刺激结合任务导向性训练对慢性期脑卒中患者上肢及手功能障碍的影响[J]. 中国康复, 2017, 32: 202-204.
- [30] 李懿, 屈云, 苟巍, 等. 阳极经颅直流电刺激治疗脑卒中后手功能障碍的meta分析[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31: 1001-1007.
- [31] Lee DG, Lee DY. Effects of adjustment of transcranial direct current stimulation on motor function of the upper extremity in stroke patients [J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27: 3511-3513.
- [32] Otal B, Dutta A, Foerster A, et al. Opportunities for Guided Multichannel Non-invasive Transcranial Current Stimulation in Poststroke Rehabilitation [J]. *Front Neurol*, 2016, 7: 21.
- [33] 袁英, 吴东宇, 汪洁, 等. 经颅直流电刺激改善小脑卒中后共济失调的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29: 666-668.
- [34] Chhatbar PY, Chen R, Deardorff R, et al. Safety and tolerability of transcranial direct current stimulation to stroke patients - A phase I current escalation study [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10: 553-559.
- [35] Grefkes C, Fink GR. Noninvasive brain stimulation after stroke: it is time for large randomized controlled trials! [J]. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29: 714-720.
- [36] 王东, 贾颐, 卢春晖. 经颅直流电刺激治疗阿尔茨海默氏病临床疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2016, 11: 509-511.
- [37] Takebayashi T, Takahashi K, Moriaki M, et al. Improvement of Upper Extremity Deficit after Constraint-Induced Movement Therapy Combined with and without Preconditioning Stimulation Using Dual-hemisphere Transcranial Direct Current Stimulation and Peripheral Neuromuscular Stimulation in Chronic Stroke Patients: A Pilot Randomized Controlled Trial [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 568.
- [38] Leon D, Cortes M, Elder J, et al. tDCS does not enhance the effects of robot-assisted gait training in patients with subacute stroke [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35: 377-384.

(本文编辑:王晶)