

阳极经颅直流电刺激对脑卒中后上肢运动功能障碍影响的 Meta 分析

夏文广,王娟,郑婵娟

【摘要】 目的:系统评价阳极经颅直流电刺激(a-tDCS)对脑卒中患者上肢运动功能恢复的影响。方法:采用计算机检索 Cochrane 图书馆、PubMed、EMbase、CBMdisc、中国知网和万方数据库中关于 a-tDCS 对脑卒中患者上肢运动功能恢复的随机对照试验(RCTs),并对纳入研究的偏倚风险和证据质量进行评价,对符合相同结局指标的 RCTs 进行合并数据的 Meta 分析。结果:本研究共纳 10 篇 RCT。Meta 分析两个主要结局指标的结果显示:a-tDCS 作用于患侧大脑运动皮层后,患者的 Fugl-Meyer 运动评分量表的上肢评分部分与假刺激组相比,其差异无统计学意义[WMD=3.39,95%CI(-2.35,9.13)];a-tDCS 作用于患侧大脑运动皮层后,患者的 Jebsen-Taylor 手功能测试评分与假刺激组比较,其差异有统计学意义[WMD=-3.01,95%CI(-5.18,-0.85)]。GRADE 系统推荐等级结果提示每个结局均为极低等级。结论:阳极经颅直流电刺激对脑卒中后患者上肢功能的改善有一定的作用,但仍有待开展大样本、多中心、方法科学规范的高质量 RCT,以进一步验证其康复效果。

【关键词】 经颅直流电刺激;脑卒中;运动功能;Meta 分析;随机对照试验

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2015.04.005

Effectiveness of anodal transcranial direct current stimulation in stroke patients with upper motor dysfunction: a Meta-analysis Xia Wenguanng, Wang Juan, Zheng Chanjuan. Department of Rehabilitation Medicine, Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Hospital of Hubei Province, Xinhua Hospital of Hubei Province, Wuhan 430015, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the effectiveness of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) in treating stroke patients with upper motor dysfunction. **Methods:** The Cochrane Library, MEDLINE, EMbase, CBMdisc, CNKI and Wanfang Data were searched from their inception to January 2014, and the references of the included studies were also retrieved to collect the randomized controlled trials (RCTs) on anodal tDCS in treating stroke patients with upper motor dysfunction. Two reviewers independently screened articles according to the inclusion and exclusion criteria, extracted data and evaluated the quality of the included studies. The meta-analysis was performed using RevMan 5.0 software, and evidence quality and recommendation level were assessed using the GRADE system. **Results:** A total of 10 RCTs were included. The results of meta-analysis (including 7 RCTs, very low quality) showed that as compared with the sham tDCS group, the score of JTT in the a-tDCS group undergoing the stimulation of the area of primary motor cortex was increased (WMD=-3.01, 95% CI -5.18 to -0.85), but the score of upper limb FMA in the a-tDCS group was not increased (WMD=3.39, 95% CI -2.35 to 9.13). The two outcomes were all of low quality in the GRADE system. **Conclusions:** It is apparent from the available studies that a-tDCS may have a certain effect in treating stroke patients with upper motor dysfunction. But more large-sample, multicenter, and high-quality RCTs are required to further proof the effectiveness of a-tDCS in treating stroke patients with limb dysfunction.

【Key words】 transcranial direct current stimulation; stroke; motor function; Meta-analysis; randomized controlled trial

基金项目:2013 年度武汉中青年医学骨干人才基金项目(武卫计 201363);2015 年度人力资源和社会保障部留学人员科技活动项目择优资助(2015192)

收稿日期:2015-05-14

作者单位:湖北省中西医结合医院(湖北省新华医院)康复医学科,武汉 430015

作者简介:夏文广(1974-),男,副主任医师,主要从事脑卒中康复方面的研究。

脑卒中是目前危害人类健康的主要疾病之一,约 80% 的脑卒中患者存在运动功能障碍,影响其日常生活^[1],给患者家庭及社会带来沉重的负担。因此,运动功能的康复一直都是学者关注的重点与难点。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种新的非侵入性神经调节技术^[2],具有

较多的临床优势,目前国内外关于 tDCS 的临床随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs)较少, tDCS 治疗脑卒中后运动功能障碍是否具有循证医学依据? 还需要进一步的研究和探讨。因此,本研究应用循证医学的方法,严格评价和分析现有的阳极经颅直流电刺激(anodal transcranial direct current stimulation, a-tDCS)治疗脑卒中后上肢运动功能障碍的临床研究文献,以指导 tDCS 在脑卒中患者中的康复策略。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准:①研究对象为 18 岁以上,经头颅 CT 或 MRI 检查证实的患者,符合中华医学会第四届全国脑血管疾病会议上关于脑卒中的诊断标准^[3],或 WHO 1978 年脑卒中的诊断标准^[4]。既往无癫痫病史,精神正常,无严重心、肺疾病及多器官衰竭,无严重认知及言语功能障碍,配合治疗。②治疗组接受有计划的 a-tDCS 治疗或 a-tDCS 治疗加常规康复治疗,对照组接受 sham tDCS 或常规康复治疗。③研究采用 a-tDCS 治疗脑卒中患者并观察其对上肢运动功能恢复效果的临床 RCTs,主要评价量表包括:Fugl-Meyer 运动评定量表上肢部分(Upper Fugl-Meyer assessment of motor recovery, U-FMA)^[5];Jebsen-Taylor 手功能测试(Jebsen-Taylor Hand Function Test, JTT)^[6]。其他测量方法包括:Wolf 运动功能测试(Wolf Motor Function Test, WMFT)^[7];改良 Barthel 指数(Modified Barthel Index, MBI)^[8];Box and Block 测试(Box and Block test, BBT)^[9];改良 Ashworth 评分(Modified Ashworth Scale, MAS)^[10]以及捏力、握力、反应时间等。④语种限中、英文。排除标准:非随机对照的临床试验;阴极经颅直流电刺激或同时给予阳极与阴极刺激;无法提取统计数据的文献;不能索取全文的文献。

1.2 方法 ①文献检索:选择中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBMdisc)、万方数据库、PubMed、EMbase、和 Cochrane 图书馆。以“经颅直流电刺激、直流电刺激、脑卒中或脑卒中后、运动功能、功能障碍、功能康复”为中文检索词;以“transcranial direct current stimulation、direct current stimulation、tDCS、stroke、post-stroke、movement function、motor function、motor impairments、motor rehabilitation”为英文检索词。检索日期从数据库建库至 2014 年 12 月。通过分析其关键词、主题词、题目、摘要,最后确定检索文献的关键词;根据拟定好的检索策略进行数据库检索,通过阅读摘要进行初步筛选,对符合标准的论

文再进一步追索阅读全文;同时检索纳入文献的参考文献。②提取文献:2 名研究人员严格审查与评价每篇纳入的研究的题目和摘要,进行初筛。意见不一致时,经讨论达成一致意见,确定纳入文献。③评估偏倚风险:根据 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评估方法,由 2 名研究人员评估纳入文献,包括:随机分配方案、隐蔽分组、不完整的结果数据、选择性的结果报告、其他偏倚、盲法实施情况(患者、医生、治疗师、结果评价)。根据以下标准对每篇纳入文献进行偏倚风险评估:“否”:高偏倚风险;“是”:低偏倚风险;“不清楚”:文献对偏倚风险的评估未提供足够的或不确定的信息。当存在意见不一致时,根据第三方意见进行商议确定。④证据的整体质量:根据 GRADE 系统推荐的证据质量分级方法^[11],分为 4 个等级。极低质量、低质量、中等质量、高质量。以下 5 种因素可能会降低证据质量的评价:研究的精确度不够;研究结果不一致;间接证据;发表偏倚及研究存在局限性。⑤提取资料:纳入文献的资料提取包括:纳入文献的患者一般资料、分组及干预措施、tDCS 的设定参数(电流强度、刺激部位、刺激时间等)、结局指标、依从性、结果数据等。对于无均数和标准差的数据,将其 t 值和可信区间转换成标准差值^[12]。

1.3 统计学方法 采用 RevMan 5.0 软件对提取的资料进行统计学分析。对文献异质性进行 χ^2 检验,如 $P < 0.1$, $I^2 \geq 50\%$,则选择随机效应模型进行 Meta 分析(各研究具有异质性,从临床角度分析存在合并需要);如 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$,则选固定效应模型(各研究具有同质性)。对于 $P < 0.1$ 且不能判断其异质性时,仅进行描述性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 初检出相关文献 116 篇(英文 113 篇,中文 3 篇)。通过阅读文题、摘要并进一步阅读全文,剔除不符合标准和重复发表的文献 60 篇,再排除无对照组的临床试验和非 RCT 文献 36 篇,最后 10 篇 RCT 纳入本研究^[13-22]。

2.2 偏倚风险评价 在 10 项纳入研究中,有 3 项研究选用密封的信封对患者进行随机分组^[14-16],3 项研究进行随机分组^[13,17,19],但分组方案未具体描述;4 项研究随机分配方案模糊^[18,20-22];7 项研究隐蔽分组问题描述不清^[17-22],仅 3 项研究采用了隐蔽分组^[14-16];10 项研究对患者采用盲法,其中 5 项研究对医生或治疗师实施盲法^[13-16,20],7 项研究对结局测量或评定者实施盲法^[13-17,19-20]。7 项研究结果报道完整^[13-14,17-19,21-22];3 项研究结果数据报道不完整^[15-16,20];对选择性结果报

道的描述 10 项研究均是清楚的;7 项研究因提供信息不足无法确定有无其他偏倚风险^[13,15,18-22]。5 篇文献为低偏倚风险^{1^[13-17]};2 篇文献为中偏倚风险^[19-20];3 篇文献高偏倚风险^[18,21-22]。见图 1。

2.3 GRADE 系统 根据 GRADE 评价系统评价的结果,针对每个结局,给出证据强度和推荐意见^[23],将 U-FMA 和 JTT 作为结局指标。运用统计软件对纳入定量合成的 7 篇文献进行证据等级分析^[13-19],分析结果提示其 GRADE 系统推荐均为极低质量等级。



图 1 偏倚风险图:作者对所有纳入研究中每个偏倚风险项目的判断

2.4 a-tDCS 的康复效果评价

2.4.1 a-tDCS 对脑卒中患者 U-FMA 的影响 3 项研究在结局测量时使用了 U-FMA^[14-16],采用固定效应模型(各研究间不存在异质性),Meta 分析结果显示:a-tDCS 组与假刺激组比较,差异无统计学意义[WMD=3.39,95%CI(-2.35,9.13)],见图 2。

2.4.2 a-tDCS 对脑卒中患者 JTT 的影响 4 项研究选用 JTT 作为结局测量指标^[13,17-19],采用固定效应模型,Meta 分析结果显示:脑卒中患者的 JTT 评分与假刺激组比较,差异有统计学意义[WMD= -3.01,95%CI (-5.18,-0.85)]。敏感性分析结果发现,剔除 Mahmoudi(脑卒中恢复期)的研究后,合并效应量为[WMD= -3.64,95%CI(-6.07,-1.22)],仍具有统计学意义。因纳入研究数量有限,本研究未进行漏斗图分析。见图 3。

2.5 tDCS 治疗的参数选择 tDCS 治疗中的主要参数为:电极片面积、刺激部位、刺激时间等。10 项纳入研究中,7 项研究刺激部位均在患侧运动皮层 M1 区^[13-14,17-19,21-22],Kim^[15]的刺激部位通过经颅磁刺激诱导的运动诱发电位来定位,Hesse^[16]、Hummel^[20]刺激部位选在患侧半球的手功能代表区;5 项研究的电极片取 25cm² 的等渗盐水明胶海绵电极^[13,15,17,20-21],5 项研究取 35cm² 的等渗盐水明胶海绵电极^[14,16,18,19,22];7 项研究电流强度为 1.0mA^[13,17-22],3 项研究电流强度为 2.0mA^[14-16]。9 项研究刺激时间均为 20min/次^[13,15-22],Viana^[14]的刺激时间为 13min/次。

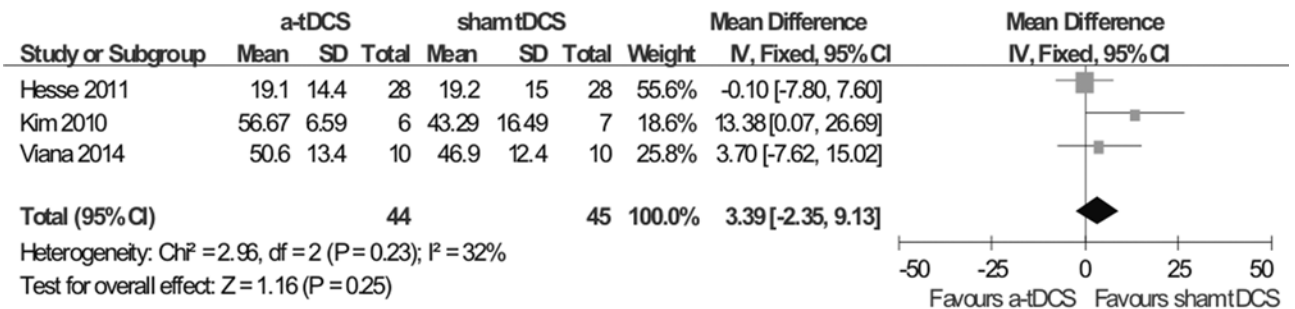


图 2 a-tDCS 对脑卒中患者 U-FMA 的影响

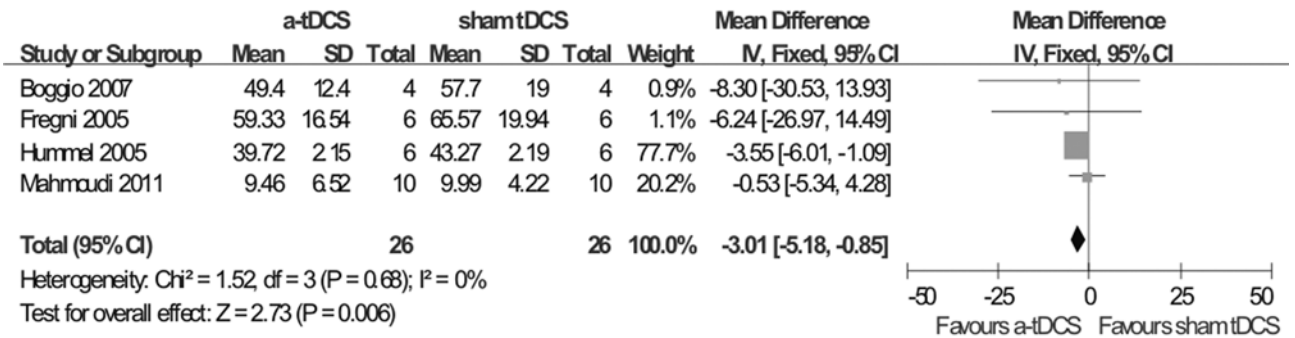


图 3 a-tDCS 对脑卒中患者 JTT 的影响

3 讨论

3.1 纳入研究的偏倚风险来源 在纳入的 10 项研究中,3 项研究采用密封的信封进行分组^[14-16],医生和患者对分组情况均不清楚,因此随机分配方案和隐蔽分组均选择“是”。3 项研究虽提到了采用随机双盲对照试验^[13,17,19],但未具体描述分配方案,4 项研究随机分配方案模糊^[18,20-22],选择“否”回答随机分配方案和隐蔽分组的问题,3 项研究有受试者因死亡、头疼、头晕等不适退出和失访,不完整的结果报道选择“否”^[15-16,20]。7 项研究因样本量少、信息提供不足等问题^[13,15,18-22],其他偏倚风险的因素不能确定,选择“不清楚”来回答影响真实性的其他潜在危险。

3.2 tDCS 改善运动功能的作用机制探讨 脑卒中后大脑半球的功能恢复主要取决于神经网络活性的平衡。受损大脑半球活性的提高可以促进神经功能的恢复。tDCS 促进其运动功能恢复的可能机制:在正常大脑中,两侧大脑半球通过交互性半球间抑制达到并维持双侧大脑半球功能的相互匹配和平衡状态^[19,24]。脑卒中后大脑半球的病变会使这种平衡遭到破坏,一方面,患侧半球因本身病灶使兴奋性降低,另一方面,健侧半球对患侧半球过度抑制,因此增强患侧半球的活动或抑制健侧半球的过度活动,使两侧大脑半球间达到新的平衡是神经调控策略的主要目标。神经生理实验证明,tDCS 可以改变神经元的静息电位,不同的刺激极性可引起膜静息电位超极化或去极化的改变,调节神经元的兴奋性,从而达到调控神经活动的作用。然而 tDCS 只能对活动状态的神经元产生影响,对休眠的神经元不会产生影响,这与经颅磁刺激不同^[25]。同时 tDCS 也不会导致神经元细胞自发的放电,不会产生离散效应,从而具有较高的安全性。

3.3 tDCS 对脑卒中后上肢运动功能障碍的影响 tDCS 主要有两种刺激模式,即阳极 tDCS 和阴极 tDCS。阳极 tDCS 作用于损伤区域,提高其兴奋性^[26],阴极 tDCS 则抑制健侧半球的兴奋性而促进其运动功能的改善^[27]。无论是阳极还是阴极刺激,都能通过对特定大脑皮质的调节,改善其症状。Hummel^[13]发现 tDCS 对慢性卒中患者痉挛手的日常生活活动有益,通过阳极 tDCS 刺激患侧皮层 M1 区,在第 1 阶段训练后其 JTT 手功能测试完成时间均减少 10%,且该效果可持续至实验结束 30min^[6]。本文 4 项研究 Meta 分析显示阳极刺激较假刺激能够促进脑卒中后上肢运动功能的恢复^[13,17-19],与 Butler^[28]的研究结果一致。Pollock^[29]也提到 tDCS 对脑卒中患者康复的有利作用。3 项研究阳极刺激对脑卒中 Fugl-Meyer 运动评分量表上

肢评分部分的改善方面^[14-16],证据仍不充分,有待进一步研究。目前 tDCS 的研究报道多为单次刺激,较少关于重复 tDCS 的研究。Boggio^[18]发现经过持续 5d 的 tDCS 刺激,患者的运动功能有更为显著地改善,持续后续效应可达 2 周,认为 NMDA 受体的激活可能与之有关。对多阶段 tDCS 还需进行深入的研究和探讨。

3.4 安全性 电流强度、刺激时间和极片大小是影响 tDCS 刺激效果的决定性因素,同时也与 tDCS 的安全性密切相关^[30]。tDCS 的治疗效果与刺激点的定位是否准确密切相关,通常根据经颅磁刺激诱导的运动诱发电位来定位^[31]。根据 tDCS 的安全指导参数,tDCS 无论是对健康人还是患者,其不良反应均很小,安全性高。报道较多的不良反应是电极片下的痒、麻感,但程度轻微,存在时间短,无需特殊处理,停止治疗后会自行消失^[32-33]。

3.5 本研究的局限性及对未来的启示 由于国内外有关 tDCS 对脑卒中运动功能恢复影响的高质量、双盲 RCT 还很少,且本研究仅对公开发表的中、英文文献进行检索,未检索其他语种及灰色数据库,可能存在文献检索不全。同时,由于纳入文献的研究角度及结局测量指标不同,为了避免增加研究的异质性,本研究只对相同结局测量指标的文献进行了 Meta 分析,可能存在一定偏倚。

tDCS 因其非侵入性的神经调节作用,已成为脑卒中康复治疗的有效补充,丰富了康复治疗技术。但这项技术对脑卒中后患者运动功能恢复的影响还需要大样本、高质量、多中心的临床 RCT,以此进行循证总结,为其广泛应用提供更有利的临床指导。

【参考文献】

- [1] Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation[M]. Oxford: Oxford University Press, 1992,162-164.
- [2] Lefaucheur JP. Methods of therapeutic cortical stimulation [J]. Neurophysiol Clin, 2009, 39(1): 1-14.
- [3] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议组. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 26(6): 379-381.
- [4] World Health Organisation. Cerebrovascular Disorders(Offset Publications)[M]. Geneva: World Health Organization, 1978, 17-20.
- [5] Fugl-Meyer AR, Jaasko L, Leyman I, et al. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance[J]. Scand J Rehabil Med, 1975, 7(1):13-31.
- [6] Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, et al. An objective and standardized test of hand function[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1969, 50(6):311-319.
- [7] Wolf SL, Thompson PA, Morris DA, et al. The EXCITE trial: attributes of the Wolf Motor Function Test in patients

- with subacute stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2005, 19(3):194-205.
- [8] Lindmark B, Hamrin E. Evaluation of functional capacity after stroke as a basis for active intervention. Validation of a modified chart for motor capacity assessment[J]. *Scand J Rehabil Med*, 1988, 20(3):111-115.
- [9] Boissy P, Bourbonnais D, Carloti MM, et al. Maximal grip force in chronic stroke subjects and its relationship to global upper extremity function[J]. *Clin Rehabil*, 1999, 13(4):354-362.
- [10] Bohannon RW, Melissa MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity[J]. *Phys Ther*, 1987, 67(2):206-207.
- [11] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2004, 328(7454): 1490-1490.
- [12] Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6. The Cochrane Collaboration[M]. Hoboken: Wiley, 2006, 48-51.
- [13] Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke[J]. *Brain*, 2005, 128(3): 490-499.
- [14] Viana RT, Laurentino GE, Souza RJ, et al. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: a pilot randomized controlled trial[J]. *NeuroRehabilitation*, 2014, 34(3): 437-446.
- [15] Kim DY, Lim JY, Kang EK, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89(11): 879-886.
- [16] Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, et al. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011, 25(9): 838-846.
- [17] Mahmoudi H, Borhani Haghighi A, Petramfar P, et al. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke[J]. *Disabil Rehabil*, 2011, 33(15-16): 1383-1388.
- [18] Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, et al. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2007, 25(2): 123-129.
- [19] Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients[J]. *Neuroreport*, 2005, 16(14): 1551-1555.
- [20] Hummel FC, Voller B, Celnik P, et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke[J]. *BMC Neurosci*, 2006, 3(7):73-73.
- [21] Kim DY, Ohn SH, Yang EJ, et al. Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2009, 88(10): 829-836.
- [22] Stagg CJ, Bachtiar V, O'Shea J, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt1): 276-284.
- [23] 曾宪涛, 冷卫东, 李胜, 等. 如何正确理解及使用 GRADE 系统[J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(9):985-990.
- [24] 于江涛, 谢荣. 经颅刺激技术在脑卒中后吞咽障碍中的应用进展[J]. *中国康复*, 2014(6): 424-426.
- [25] Wagner T, Fregni F, Fecteau S, et al. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study[J]. *Neuroimage*, 2007, 35(3): 1113-1124.
- [26] Hummel F, Cohen LG. Improvement of motor function with noninvasive cortical stimulation in a patient with chronic stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2005, 19(1): 14-19.
- [27] Nair DG, Renga V, Lindenberg R, et al. Optimizing recovery potential through simultaneous occupational therapy and non-invasive brain-stimulation using Tdcs[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2011, 29(6): 411-420.
- [28] Butler AJ, Shuster M, O'Hara E, et al. A meta-analysis of the efficacy of anodal transcranial direct current stimulation for upper limb motor recovery in stroke survivors[J]. *J Hand Ther*, 2013, 26(2): 162-170.
- [29] Pollock A, Farmer SE, Brady MC, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 Nov 12;11:CD010820. doi: 10.1002/14651858.CD010820.pub2.
- [30] Iyer MB, Mattu U, Grafman J, et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals[J]. *Neurology*, 2005, 64(5): 872-875.
- [31] Cambieri C, Scelzo E, Li VP, et al. Transcranial direct current stimulation modulates motor responses evoked by repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 522(2): 167-171.
- [32] Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(8):1133-1145.
- [33] Poreisz C, Boros K, Antal A, et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients[J]. *Brain Res Bull*, 2007, 72(4-6): 208-214.