

经颅直流电刺激结合镜像神经元康复训练对脑卒中患者上肢功能及体感诱发电位的影响

李亚斌,冯海霞,王红霞,李姣,陈宁,杨佳丽,马中睿,王彦臣

【摘要】 目的:初步观察经颅直流电刺激(tDCS)结合镜像神经元康复训练系统对早期脑卒中患者上肢运动功能和体感诱发电位的影响。**方法:**选取在甘肃省康复中心医院神经康复科收治的卒中后病程1~6个月的偏瘫患者44例,按随机数字表法,依就诊顺序分为A组15例(常规治疗+tDCS)、B组15例(常规治疗+MNST)和C组14例(常规治疗+tDCS+MNST),分别于治疗前、治疗4周后应用Fugl-Meyer运动功能评定量表上肢部分(FMA-UE)、手臂动作调查测试表(ARAT)、改良Barthel指数(MBI)及诱发电位N20(潜伏期、波幅)对3组患者进行评估。**结果:**治疗4周后,3组患者的FMA-UE、ARAT、MBI评分及N20(潜伏期、波幅)较组内治疗前均有显著改善(均 $P<0.05$);C组FMA-UE、ARAT、MBI及N20(潜伏期、波幅)等指标均显著优于A、B组(均 $P<0.05$),而A、B组间相关指标差异无统计学意义。**结论:**经颅直流电刺激结合镜像神经元康复训练系统可改善早期脑卒中患者的上肢运动功能及诱发电位N20的潜伏期及波幅。

【关键词】 经颅直流电刺激;镜像神经元康复训练系统;脑卒中;上肢运动功能;体感诱发电位

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2019.04.005

Effect of transcranial direct current stimulation combined with mirror neurons rehabilitation training system on upper-extremity motor function and somatosensory evoked potentials after stroke Li Yabin, Feng Haixia, Wang Hongxia, et al. Rehabilitation Center Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000, China

【Abstract】 Objective: To observe the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) with mirror neuron system based therapy(MNST) on upper-extremity motor function and somatosensory evoked potentials (SEPs) after stroke. **Methods:** Forty-four consecutive patients after stroke for rehabilitation were selected at the Department of Neurological Rehabilitation Medicine, Rehabilitation Center Hospital of Gansu Province. The onset of all the patients with first-ever stroke was from 1 to 6 months. According to the random number table method and the visiting order, patients were divided into 15 patients of group A (routine therapy + tDCS), 15 cases of group B (routine therapy + MNST) and 14 cases of group C (routine therapy + tDCS + MNST). Three groups were assessed with the Fugl-Meyer assessment upper extremity (FMA-UE), Action Research Arm Test (ARAT), the modified Barthel Index (MBI) and SEPs before and 4 weeks after treatment. Their SEP N20 latencies were also analyzed. **Results:** After 4 weeks of treatment, FMA-UE, ARAT, MBI, N20 (latency and amplitude) scores in the three groups were significantly improved as compared with those before treatment (all $P<0.05$). FMA-UE, ARAT, MBI and N20 (latency and amplitude) in group C were significantly better than those in groups A and B ($P<0.05$). **Conclusion:** The tDCS combined with MNST can promote the recovery of upper-extremity motor function and SEPs in hemiparetic patients after stroke.

【Key words】 transcranial direct current stimulation; mirror neuron system based therapy(MNST); stroke; upper-extremity motor function; somatosensory evoked potentials

近20年来,脑卒中发病率呈逐年上升趋势,卒中发生后6个月,约65%的患者患侧上肢仍遗留有不同程度的功能障碍^[1]。卒中后患者日常生活能力的提高主要取决于上肢功能的恢复,因偏瘫而完全丧失单手功能可导致整功能丧失高达27%^[2],尽早恢复上肢功

能可显著提升患者生活质量。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性的中枢神经系统刺激方法^[3],通过(1~2mA)恒定且微弱的直流电调节大脑皮质神经元的活性,国内外相关研究发现阳极刺激大脑皮层手功能等特定区域,可提高其皮质的兴奋性,进而改善手指的运动能力。镜像神经元康复训练系统(mirror neuron system based therapy(MNST))以“镜像神经元康复训练”理论为指导^[4],应用先进的虚拟现实技术,通过具有特殊

收稿日期:2018-08-08

作者单位:甘肃省康复中心医院神经康复科,兰州 730000

作者简介:李亚斌(1983-),男,主治医师,主要从事神经康复研究。

通讯作者:冯海霞, feng_hai_xia@163.com

映射功能的镜像神经元,直接在观察者大脑中映射出别人的动作、情绪、意图并参与动作的理解、模仿、共情、社会认知等,运用该系统能够帮助脑卒中患者进行动作理解、复杂运动模仿、治疗运动功能缺损,实现脑高级功能自上而下康复的实践。卒中后患者偏瘫上肢的运动功能丧失,tDCS 阳极刺激提高的受损侧大脑半球兴奋性无法长时间保留,因此,我们假设在应用 tDCS 刺激提高受损侧半球兴奋性的同时结合 MNST 治疗,理论上可以更好地提高偏瘫侧肢体功能。本研究将 tDCS 结合 MNST-V1.0 用于卒中患者上肢功能的康复,探讨联合治疗对早期卒中患者上肢功能的改善效果及对体感诱发电位(somatosensory evoked potential,SEP)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月~2018 年 2 月于甘肃省康复中心医院神经康复科进行康复的卒中后病程 1~6 个月的偏瘫患者 44 例,入选标准:符合中华医学会神经病学分会制定的 2004《中国脑血管病防治指南》中脑出血、脑梗死诊断标准,并经头颅 CT 或 MRI 证实;年龄 25~65 岁,初发卒中,病程 1~6 个月,病情稳定,无意识及认知障碍,能配合完成训练及评估;患侧上肢远端关节 Brunnstrom 评定为 II~IV 级;治疗之前未接受过镜像神经元康复训练及经颅直流电刺激。排除标准:病灶位于双侧大脑、脑干或小脑,颅脑外伤或颅内肿瘤;卒中后失语或严重抑郁;颅内金属部件置入;严重心脏疾病(如心脏起搏器置入)、难治性癫痫;听力、视力障碍,眼部传染性疾病;刺激区域过敏疼痛,局部皮肤炎症反应、损伤;患者或其家属不合作,未签署知情同意书。44 例患者按随机数字表法,依就诊顺序分为 A 组 15 例、B 组 15 例和 C 组 14 例。3 组患者基线资料比较无显著性差异,见表 1。

表 1 3 组患者一般资料

组别	n	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	平均病程 (d, $\bar{x} \pm s$)	偏瘫侧(例)		病变性质(例)	
		男	女			左侧	右侧	脑出血	脑梗死
A 组	15	9	6	50.12 $\pm$ 11.35	75.02 $\pm$ 18.17	10	5	10	5
B 组	15	10	5	49.37 $\pm$ 14.06	78.19 $\pm$ 15.22	12	3	9	6
C 组	14	8	6	52.43 $\pm$ 12.15	72.11 $\pm$ 22.19	10	4	7	7

1.2 方法 3 组患者均接受常规康复治疗,包括神经肌肉促进技术及任务导向性作业治疗,依患者病情康复治疗师采取一对一针对性康复训练,40min/次,1 次/d。在常规康复训练之后,A 组患者加用 tDCS 治疗,B 组患者加用 MNST 治疗,C 组患者加用 tDCS 结合 MNST 治疗。3 组治疗时间均为 20min/次,1 次/d,每周 6d,疗程均为 4 周。tDCS 治疗^[5]:使用 IS300

型智能电刺激仪(四川省智能电子实业有限公司),选用 22.5cm² 等渗盐水明胶海绵电极片,刺激模式为直流电刺激,阳极放置于卒中后受损侧半球 C3/C4 头皮上(受损侧控制上肢运动功能的初级运动区 M1),阴极置于对侧眶上。电流强度 2.0mA,刺激电流密度 0.08mA/cm²,刺激时间 20 min/次,1 次/d,每周 6d,治疗时间为 4 周。MNST 治疗^[6]:给予 MNST-V1.0 佩戴式双路音视频资料反馈训练系统播放上肢肩、肘、腕、手指等关节主动运动 ADL 动作音视频,由同一模特演示 30 组手指抓握物体、使用日常物品、日常活动工作等上肢动作,从正前(20s)、正上(15s)、正内侧方(15s)3 个不同角度拍摄每一动作视频共 50s,每个角度共记录完整动作 2~3 次。患者取坐立位,佩戴音视频资料反馈训练系统,告知患者仔细观看的同时用患侧上肢尽最大努力模仿练习。治疗 20 min/次,1 次/d,每周 6d,治疗时间为 4 周。

1.3 评定标准 所有患者的量表评定和诱发电位检测均由同 2 名受过专业培训的医师在不知道实验分组的情况下进行,在治疗前和治疗 4 周后对 2 组患者进行疗效评估。①上肢运动功能(Fugl-Meyer assessment upper extremity, FMA-UE) 评定^[7]:上肢部分包括 33 项内容,每项分为 3 个等级,2 分表示充分完成,1 分表示部分能做,0 分表示不能做。②手臂动作调查测试表(Action Research Arm Test, ARAT)^[8]:包含粗大动作(3 项)、捏(6 项)、握(4 项)、抓(6 项),以 4 级分法评分,每个项目,3 分为正常完成,0 分为无法完成,共 57 分。③改良 Barthel 指数(modified Barthel Index, MBI)^[9]:由评定日常生活能力的大小便、修饰、进食、穿衣、洗澡、如厕、转移活动及上下楼梯等共 10 项组成,分为 0、5、10 和 15 分 4 个等级,总分 100 分。④体感诱发电位检测(somatosensory evoked potential, SEP)^[10]:采用丹麦产 Keypoint 肌电图诱发电位仪进行 SEP 检测,检测环境要求安静且需要患者保持清醒,将刺激电极置于腕横纹上 2~3cm,方波刺激,时长 0.2 ms,频率为 5 Hz,强度以拇指微动即可,用针电极记录健侧 N20 潜伏期与波幅。每次刺激平均叠加 150 次,分析时间 100 ms,重复测定 2 次,取平均值作为检测结果,使用患侧 N20r 数据结果。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计分析,所有数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均数比较采用独立样本 *t* 检验。组内均数比较采用配对样本 *t* 检验,检验水准用 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

治疗 4 周后,3 组患者的 N20(潜伏期、波幅)及

FMA-UE、ARAT、MBI 评分较组内治疗前均有显著改善,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$);C 组 N20(潜伏期、波幅)及 FMA-UE、ARAT、MBI 等指标均显著优于 A、B 组,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$),而 A、B 组间相关指标差异无统计学意义。见表 2,3。

表 2 3 组治疗前后 N20 评定比较 $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前		治疗后	
		潜伏期(ms)	波幅(uv)	潜伏期(ms)	波幅(uv)
A 组	15	25.81±2.23	0.99±0.47	22.78±2.11 ^a	1.75±0.47 ^a
B 组	15	25.95±2.17	1.02±0.55	23.07±1.95 ^a	1.64±0.56 ^a
C 组	14	26.04±2.55	0.96±0.54	19.06±2.01 ^{ab}	2.23±0.45 ^{ab}

与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与 A、B 组治疗后比较,^b $P<0.05$

3 讨论

本文研究资料显示,3 组患者在年龄、性别、病程、偏瘫侧别、病性质无显著差异,说明 3 组具有可比性。tDCS 通过对神经元静息膜电位阈下电位的调节,诱导参与突触形成的 N-甲基-D-天冬氨酸受体功能发生极性-依赖性修饰,从而增加突触的可塑性,tDCS 还可改变局部脑血流,增加作用于初级运动皮质相应区域脑血流灌注,通过调节局部皮质和脑网联系等途径来调节脑功能^[11]。本研究通过阳极 tDCS 刺激 M1 区加康复治疗,4 周后 3 组患者的 FMA-UE、ARAT、MBI 评分、N20 测试结果均比治疗前显著改善,这可能与 tDCS 增进了患侧大脑半球运动前区、运动区以及感觉运动区的功能连接,使相关神经突触发生功能重组有关,联合自下而上的神经肌肉促进技术,具有脑可塑性作用^[12],进而提高了患者的上肢运动功能。Rocha 等^[13]对 21 例卒中亚急性期患者上肢功能进行研究,发现训练前与 1 个月后对比,阳极刺激组可观察到运动功能提高,显示阳极刺激对亚急性期卒中患者运动功能恢复影响更大。Mortensen 等^[14]对 15 例卒中亚急性期手功能障碍患者使用 tDCS 手功能区刺激结合作业活动训练连续治疗 5d 后患者手的抓握能力明显改善且日常活动能力明显提高,这与本研究提示

tDCS 对受损侧控制上肢运动功能的初级运动区 M1 精准刺激加康复治疗在改善脑卒中偏瘫上肢功能方面具有良好的临床效果结果一致。

在人类的模仿学习过程中镜像神经元已被证实发挥着极其重要的作用,Franceschini 等^[15]研究发现应用动作观察疗法,可使脑卒中患者上肢运动功能得到显著改善。Iacoboni^[16]等同样发现,患者反复观察演示者中指或食指的运动后进行模仿,可显著提高镜像神经元分布脑区如额下回等皮质的兴奋性。本研究应用镜像疗法治疗患者 4 周后,MNST 组在手臂动作调查测试、日常生活能力、FMA-UE 评分、N20(潜伏期、波幅)方面较治疗前有明显改善,患者通过观察模特演示的上肢日常动作音视频并尽最大程度模仿,这一过程可能激活了顶叶、运动前皮层的镜像神经元,通过对日常肢体动作进行主动模仿,不仅能加速运动功能恢复,还有助于促进神经功能重组,这与 Buccino 等^[17]研究发现乐器学习者观察专业表演者演奏乐器时手部动作后再模仿此类乐器演奏时其顶额叶镜像神经元系统兴奋性显著提高,在受过特殊训练的人群中这一现象尤为明显的结果一致。

SEP 通过刺激肢体末端粗大感觉纤维,在躯体感觉上行通路不同部位记录电位,能够反映周围神经、脊髓后束、相关神经核、脑干、丘脑、丘脑放射及皮层感觉区的功能,C3、C4 记录到的 N20 是一级体感皮层原发性反应。目前,SEP 已逐渐成为判断脑血管疾病预后的重要电生理学指标,SEP 不仅可评价体感通路本身的病变,还可评价其周围病变,是评判中枢损伤后运动功能及其预后的重要依据。N20 潜伏期及波幅改善表示脑卒中患者的感觉传导通路恢复较好,提示其预后良好^[10]。本研究表明,tDCS 结合 MNST 训练系统能够促进卒中患者上肢运动功能的恢复,且恢复过程中伴随着 SEP 的改善,在一定程度上可反映出大脑皮层、脑干网状结构和特异性躯体感觉传入通路的机能状态。tDCS 可使静息膜电位去极化或超极化^[11],正负极间形成的恒定电场对皮质神经元产生影响,Hoogen

表 3 3 组治疗前后 FMA-UE、ARAT、MBI 评分比较

分, $\bar{x} \pm s$

组别	n	治疗前			治疗后		
		FMA	ARAT	MBI	FMA	ARAT	MBI
A 组	15	8.62±6.81	1.06±4.11	35.12±15.13	18.66±6.52 ^a	6.91±10.22 ^a	50.66±18.29 ^a
B 组	15	8.68±6.14	1.01±4.22	34.06±15.74	17.81±5.77 ^a	7.07±8.29 ^a	52.17±21.55 ^a
C 组	14	8.61±5.98	1.04±4.51	34.98±15.27	21.12±6.63 ^{ab}	9.15±7.85 ^{ab}	61.12±19.17 ^{ab}

与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与 A、B 组治疗后比较,^b $P<0.05$

dam 等^[18]研究发现, tDCS 既能上调患侧 M1 区的兴奋性, 还可下调健侧 M1 区的兴奋性, 通过提高或降低大脑皮质的兴奋性进而改善卒中患者的运动功能。有研究证实, 镜像神经元系统的激活影响着运动再学习的进程, 镜像神经元系统是运动再学习的重要神经机制, 顶叶和运动前皮质是镜像神经元分布脑区, 而运动前皮质在脑卒中患者的运动功能恢复中发挥重要作用^[19]。虽然神经康复治疗手段在不断进步与发展, 但通常基于单一的治疗方法不能使大部分脑卒中患者运动功能得到最大程度的恢复。tDCS 提高了脑运动皮层的兴奋性, 结合 MNST 动作观察激活镜像神经元, 使参与动作执行的神经元兴奋性进一步增高, 动作执行能力得到提高, 因此在很大程度上促进了脑卒中患者上肢的运动功能康复。

本课题评估经颅直流电联合镜像神经元康复训练对脑卒中后上肢功能障碍有明显的疗效, 其 SEP 改善显著。因本研究属于小样本研究, 在上肢功能评估方面, 还有待于进一步更大样本量的研究。

【参考文献】

- [1] Gurbuz N, Afsar SI, Aya S, et al. Effect of mirror therapy on upper extremity motor function in stroke patients: a randomized controlled trial[J]. J Phys Ther Sci, 2016, 28(9): 2501-2506.
- [2] Fischer HC, Stubblefield K, Kline T, et al. Hand rehabilitation following stroke: a pilot study of assisted finger extension training in a virtual environment[J]. Top Stroke Rehabil, 2007, 14(1): 1-12.
- [3] 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.
- [4] Kraskov A, Philipp R, Waldert S, et al. Corticospinal mirror neurons[J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2014, 369(1644): 174-181.
- [5] 朱琳, 刘霖, 宋为群, 等. 经颅直流电刺激联合手部功能生物反馈电刺激对卒中后手功能改善的影响[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 09: 449-454.
- [6] 曾明, 王晶, 顾旭东, 等. 基于镜像神经元理论的动作观察疗法对缺血性脑卒中患者上肢运动功能及体感诱发电位的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(2): 107-111.
- [7] Chun KS, Lee YT, Park JW, et al. Comparison of Diffusion Tensor Tractography and Motor Evoked Potentials for the Estimation of Clinical Status in Subacute Stroke[J]. Ann Rehabil Med, 2016, 40(1): 126-134.
- [8] Kottink AI, Prange GB, Krabben T, et al. Gaming and Conventional Exercises for Improvement of Arm Function After Stroke: A Randomized Controlled Pilot Study[J]. Games Health J, 2014, 3(3): 184-191.
- [9] Rah UW, Yoon SH, Moondo J, et al. Subacromial corticosteroid injection on poststroke hemiplegic shoulder pain: a randomized, triple-blind, placebo-controlled trial[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2012, 93(6): 949-956.
- [10] Basaran A, Emre U, Karadavut K, et al. Somatosensory evoked potentials of hand muscles in stroke and their modification by botulinum toxin: a preliminary study[J]. J Rehabil Med, 2012, 44(7): 541-546.
- [11] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation[J]. Neuroscientist, 2011, 17(1): 37-53.
- [12] Jang SH. Motor function-related maladaptive plasticity in stroke: a review[J]. NeuroRehabilitation, 2013, 32(2): 311-316.
- [13] Rocha S, Silva E, Foerster á, et al. The impact of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with modified constraint-induced movement therapy (mCIMT) on upper limb function in chronic stroke: a double-blind randomized controlled trial[J]. Disabil Rehabil, 2016, 38(7): 653-660.
- [14] Mortensen J, Figlewski K, Andersen H. Combined transcranial direct current stimulation and home-based occupational therapy for upper limb motor impairment following intracerebral hemorrhage: a double-blind randomized controlled trial[J]. Disabil Rehabil, 2016; 38(7): 637-643.
- [15] Franceschini M, Agosti M, Cantagallo A, et al. Mirror neurons: action observation treatment as a tool in stroke rehabilitation[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2010, 46(4): 517-523.
- [16] Iacoboni M, Woods RP, Brass M, et al. Cortical mechanisms of human imitation[J]. Science, 1999, 28(6): 2526-2528.
- [17] Buccino G, Vogt S, Ritzl A, et al. Neural circuits underlying imitation learning of hand actions: an event-related fMRI study[J]. Neuron, 2004, 42(2): 323-234.
- [18] Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain[J]. Brain Stimul, 2010, 3(2): 95-118.
- [19] Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, et al. Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding[J]. Physiol Rev, 2014, 94(2): 655-706.