

经颅直流电刺激对脑卒中后上肢及手功能恢复的随机对照研究

郑婵娟, 夏文广, 段璨, 李正良, 张璇, 王娟, 张伟

【摘要】 目的:探讨阳极经颅直流电刺激(a-tDCS)对脑卒中患者上肢及手功能恢复的影响。方法:96例脑卒中患者随机分为观察组49例、对照组47例,观察组给予a-tDCS,对照组给予a-tDCS假刺激,2组患者在此基础上均进行常规药物及常规康复治疗。在治疗前和治疗4周后,采用上肢Fugl-Meyer运动功能评定量表(FMA-UE)、WMFT评定量表(WMFT)、改良Barthel指数量表(MBI)及Brunnstrom评定量表对患者进行评定并统计治疗后不良反应的情况。结果:治疗4周后,2组患者FMA-UE、WMFT及MBI评分较治疗前均明显提高(均 $P<0.01$),且观察组各项评分较对照组均明显提高($P<0.01, 0.05$);2组患者上肢及手Brunnstrom分期与治疗前比较均明显改善(均 $P<0.01$),且观察组上肢及手Brunnstrom分期较对照组改善情况均更显著($P<0.01, 0.05$);观察组出现轻微不良反应,电极片放置处皮肤瘙痒1例、睡眠障碍1例;对照组头晕1例。以上不良反应患者均能耐受,且无需处理短时间自行缓解。结论:阳极经颅直流电刺激有助于改善脑卒中恢复期患者上肢及手的功能。

【关键词】 脑卒中;经颅直流电刺激;常规康复训练

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2019.12.002

Effect of transcranial direct current stimulation on upper limb and hand function in stroke: a double-blind randomized controlled trial Zheng Chanjuan, Xia Wenguang, Duan Can, et al. Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Hubei Provincial Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan 430015, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the effect of combined anodal transcranial direct current stimulation (a-tDCS) and conventional rehabilitation training on upper and hand motor functions of patients with stroke. **Methods:** In a double-blind randomized controlled trial, 96 patients with hemiplegia after stroke were randomly divided into two groups; treatment group ($n=49$) and control group ($n=47$). A-tDCS was given to the treatment group, and a-tDCS was given to the control group for false stimulation. On this basis, patients in both groups received conventional drugs and conventional rehabilitation treatment. Before and 4 weeks after treatment, patients were assessed with upper limb Fugl-Meyer motor function rating scale (FMA-UE), WMFT rating scale (WMFT), modified Barthel index scale (MBI) and Brunnstrom rating scale, and adverse reactions after treatment were counted. **Results:** After 4 weeks of treatment, FMA-UE, WMFT and MBI scores in both groups were significantly higher than those before treatment (all $P<0.01$), and all scores in the treatment group were significantly higher than those in the control group (all $P<0.01, P<0.05$). Brunnstrom stage of upper limb and hand in both groups was significantly improved as compared with that before treatment (all $P<0.01$), and the improvement of upper limb and hand Brunnstrom stage in the treatment group was more significant than that in the control group ($P<0.01, P<0.05$). Slight adverse reactions occurred in the treatment group, including skin itching at the place where the electrode was placed (1 case), and sleep disturbance (1 case). Dizziness occurred in one case in the control group. The patients with the above adverse reactions were able to tolerate, without treatment for a short time to relieve. **Conclusions:** A-tDCS could effectively improve the upper limb function in patients with hemiplegia following stroke, which may provide a better rehabilitation treatment for stroke.

【Key words】 stroke; anodal transcranial direct current stimulation; conventional rehabilitation training

脑卒中后约70%~80%存在运动功能障碍,尤其

是上肢功能,研究发现在发病6个月后仍有50%以上的患者存在上肢和手的功能障碍,严重影响其日常生活活动能力^[1-2]。越来越多的证据支持非侵入性脑刺激技术联合运动技能训练是一种新的治疗策略^[3]。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)利用1~2mA的微弱电流作用于大脑皮

基金项目:重大疑难疾病中西医临床协作试点项目(国中医药办医政发《2018》3号-(No. SATCM-20180339))

收稿日期:2019-04-22

作者单位:湖北省中西医结合医院康复医学中心,武汉 430015

作者简介:郑婵娟(1976-),女,副主任医师,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:夏文广, docxwg@163.com

质,通过直接调节大脑皮质兴奋性而发挥调控大脑神经网络的积极作用^[4],采用 tDCS 治疗卒中后各种功能障碍是目前国内外研究的热点。本研究采用随机、双盲、对照的方法观察阳极经颅直流电刺激(anodal transcranial direct current stimulation, a-tDCS)联合常规康复治疗对卒中患者上肢及手运动功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 对 2017 年 3 月~2018 年 12 月进入我院康复医学中心及神经内科的脑卒中伴上肢运动障碍的 281 例患者进行筛查。本研究经湖北省中西医结合医院伦理委员会审核同意(2016059),临床试验注册号为:ChiCTR-IOR-15006429,所有患者均签署知情同意书。纳入标准:符合 1995 年中华医学会修订的《各类脑血管疾病诊断要点》,CT 或 MRI 确诊为初发脑卒中;病程 2~8 周;患侧上肢及手无周围神经损伤或其他外伤;年龄 40~80 岁;患肢感觉功能正常;意识清楚,配合治疗。排除标准:合并严重的心、肝、肾等病变者;精神失常或认知功能严重低下,不能完成各项评定者;严重失语症患者;颅内压增高、肿瘤、妊娠者;装有心脏起搏器、颅内金属植入物、磁片等;个人或家族精神病史或癫痫病史者;其他显著的肢体病损,如骨折、严重关节炎、截肢等;既往使用 tDCS 治疗者;纳入研究的前 3 个月内使用过抗抑郁、抗焦虑、镇静类等影响皮层兴奋性药物者。根据 Hesse 等^[5]的实验,使用样本量计算软件(study size software 3.0),取 type I error of 5% 和 80% power,得到每组最少样本量 40 例,允许 20% 的脱落率,总样本量 96 例。将入选对象随机分为观察组 49 例、对照组 47 例。2 组患者一般资料比较差异无统计学意义,见表 1。

1.2 方法 参与该研究的评定者和治疗师均给予统一培训,实行研究者、受试者、操作者及统计者分离的双盲设计。整个治疗期间,患者在单独隔离的治疗间里接受治疗,避免相互交流;治疗师禁止向患者询问 a-tDCS 治疗时的主观感受,尽可能实施盲法。2 组患者治疗顺序为 tDCS 治疗结束后进行常规康复治疗。观察组患者使用 IS200 型智能电刺激仪(四川省智能电子实业公司),采用 a-tDCS 刺激模式,将电极片置于患侧大脑半球运动区(M1 区),参考电极置于健侧肩部,

刺激强度为 1.5mA,每次 20 min,每日 1 次,每周 5 次,连续 4 周。对照组患者采用 tDCS 假刺激,电极片放置部位、治疗时间及疗程等与观察组相同,但电刺激仪无刺激信号输出。2 组患者均使用常规药物及康复治疗,每日 1 次,每周 5 次,连续 4 周。常规药物治疗:抗血小板聚集、个体化的降压治疗、他汀类降脂药物,调节血脂、稳定斑块及控制血糖等治疗。常规康复治疗:采取系统、综合的康复治疗方案,主要包括运动疗法、作业疗法及物理因子治疗等。

1.3 评定标准 在治疗前和治疗 4 周后对 2 组患者进行以下评定:①上肢运动功能评定:采用上肢 Fugl-Meyer 运动功能评定量表(Fugl-Meyer motor assessment-upper extremities, FMA-UE)^[6],总分 66 分,分值越低,上肢运动功能障碍越严重。②Wolf 上肢运动功能评定:采用 WMFT 评定量表(Wolf Motor Function Test, WMFT)^[7],该量表由 15 个项目组成,分数越高,动作质量越好。③日常生活活动能力评定:采用改良 Barthel 指数量表(Modified Barthel Index, MBI)^[9],总分 100 分,分数越高,活动能力越好。④偏瘫上肢运动及手功能评定:采用 Brunstrom 评定量表^[8],将肢体恢复的过程分为 I 期~VI 期 6 个阶段,等级越高,运动模式及质量越好。⑤不良反应情况:据文献报道 tDCS 的不良反应主要包括电极片放置处皮肤过敏、瘙痒、不舒适感及疼痛,头痛、恶心、注意力不集中、失眠、癫痫等^[10]。

1.4 统计学方法 使用 SPSS 19.0 统计软件对数据进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内均数比较采用配对 *t* 检验,组间均数比较采用独立样本 *t* 检验;等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

治疗过程中,对照组有 7 例患者退出(3 例对该研究失去兴趣,2 例放弃治疗,1 例赴外地治疗,1 例失访);观察组有 8 例患者退出(6 例对该研究失去兴趣,1 例因时间冲突退出,1 例拒绝治疗)。最后观察组有 41 例患者,对照组有 40 例患者纳入研究。

2.1 2 组患者 FMA-UE、WMFT 及 MBI 评分比较 治疗 4 周后,2 组患者 FMA-UE、WMFT 及 MBI 评分

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	n	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程(d, $\bar{x} \pm s$)	脑卒中类型(例)		病灶部位(例)			患侧(例)	
		男	女			脑出血	脑梗死	基底节区或丘脑	大脑中动脉供血区	脑干	右	左
对照组	47	28	19	61.1 ± 7.4	35.3 ± 12.2	16	31	27	18	2	29	18
观察组	49	27	22	59.8 ± 8.3	31.4 ± 11.4	13	36	29	19	1	32	17

较治疗前均明显提高(均 $P < 0.01$),且观察组各项评分较对照组均明显提高($P < 0.01, 0.05$),见表2。

表2 2组治疗前后 FMA-UE、WMFT 及 MBI 评分比较
分, $\bar{x} \pm s$

组别	n	时间	FMA-UE	WMFT	MBI
对照组	40	治疗前	25.7±9.9	19.0±9.7	49.7±13.5
		治疗后	37.6±12.9 ^a	34.3±15.5 ^a	71.8±12.2 ^a
观察组	41	治疗前	26.0±10.2	19.4±9.3	46.9±11.6
		治疗后	44.7±10.4 ^{ab}	45.5±14.8 ^{ab}	78.1±12.4 ^{ac}
t/p 对照组内值			4.634 / 0.000	5.311 / 0.000	7.673 / 0.000
t/p 观察组内值			8.188 / 0.000	9.583 / 0.000	11.789 / 0.000
t/p 治疗后组间值			2.714 / 0.008	3.339 / 0.001	2.321 / 0.023

与治疗前比较,^a $P < 0.01$;与对照组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$

2.2 2组患者患侧上肢及手的Brunnstrom分期比较

治疗4周后,2组患者上肢及手Brunnstrom分期与治疗前比较均明显改善(均 $P < 0.01$),且观察组上肢及手Brunnstrom分期较对照组改善情况均更显著($P < 0.01, 0.05$),见表3,4。

2.3 不良反应 2组均未出现严重的不良反应。观察组仅出现轻微的不良反应,表现为电极片放置处皮肤瘙痒1例、睡眠障碍1例;对照组头晕1例。所有患者在治疗中及治疗后均未发生癫痫。以上不良反应患者均能耐受,无需特别处理且短时间自行缓解,不影响后续的治疗。

3 讨论

tDCS作为一种非侵入性脑刺激技术,现已广泛应用于脑卒中、颅脑损伤、脊髓损伤、抑郁症、慢性疼痛综合症、药物成瘾等的治疗^[11],其使用方便,大的电极容量影响更多的神经网络;简便易携带,在进行tDCS治疗的同时可实施其它康复治疗;不良反应少;价格便宜,适合在我国开展。tDCS促进卒中后上肢运动功能

恢复的机制尚不完全清楚,其可能为^[12-13]:①tDCS具有极性:阳极刺激提高兴奋性,阴极则降低其兴奋性;②脑神经元膜电位的变化:不同极性的刺激电极引起静息膜电位超极化或去极化是不同的;③与大脑的可塑性调节有关:通过促进神经营养因子的表达而影响突触可塑性,还可能诱导动作诱发电位的可塑性发生变化;④增加大脑血流量:通过调节神经血管单元或调节脑微血管而改善大脑血供,减少缺血半暗带脑组织的凋亡。本课题组前期循证医学研究发现 a-tDCS 促进了脑卒中患者手运动功能的恢复,有一定的临床应用前景,但仍需要更多高质量的随机双盲试验,提供有力证据^[14]。基于以上情况,我们设计了该临床研究,且研究对象为卒中后2~8周恢复早期的患者,探讨 a-tDCS 的早期介入对上肢运动功能恢复的影响。

在本研究中,经过4周的治疗后,2组患者FMA-UE、WMFT及MBI评分较治疗前均明显提高,且观察组各项评分较对照组均明显提高,这说明 a-tDCS 促进了脑卒中后患者上肢及手功能的恢复,从而提高其日常生活能力。且本研究还发现无论是采用FMA-UE、WMFT评分还是Brunnstrom分期评价上肢和手运动恢复的质量方面,其结果都是一致的,提示应用 a-tDCS 结合常规康复治疗有助于脑卒中患者上肢运动模式和运动质量的改善,是一种有效的康复策略。本研究先进行 tDCS 治疗,主要考虑 tDCS 除即刻效应外,其后效应也是发挥治疗作用的关键,在后效应时间段内,存在大脑皮层突触活性变化,给予常规康复治疗,可塑性更强,疗效更持久。Masseti 等^[15] 研究发现 tDCS 联合虚拟现实技术较单一的 tDCS 或虚拟现实训练有更好的治疗效果,其后续效应可持续 20min,原因可能是 tDCS 和虚拟现实技术能够相互促进,增

表3 2组患者治疗前后患侧上肢Brunnstrom分期比较

组别	n	治疗前						治疗后						Z	P
		I	II	III	IV	V	VI	I	II	III	IV	V	VI		
对照组	40	1	14	17	5	3	0	0	5	11	12	9	3	4.402	0.000
观察组	41	1	13	19	6	2	0	1	2	7	13	13	5	3.512	0.000
Z		1.090						2.930							
P		0.276						0.003							

表4 2组治疗前后患侧手Brunnstrom分期比较

组别	n	治疗前						治疗后						Z	P
		I	II	III	IV	V	VI	I	II	III	IV	V	VI		
对照组	40	1	16	20	2	1	0	1	11	16	7	5	0	5.175	0.000
观察组	41	1	18	18	3	1	0	1	5	10	14	10	1	6.306	0.000
Z		0.861						1.974							
P		0.389						0.048							

加治疗的效果,也可能是一个短期的皮质脊髓束的易化促进了运动功能的恢复;Figlewski 等^[16]研究发现 a-tDCS 联合强制性使用能显著改善卒中患者上肢的运动功能,其 WMFT 评分的提高程度优于单一治疗组,本研究中 FMA-UE 和 WMFT 评分同样显示综合治疗方案优于单一治疗,与以上研究结论一致。本研究按照随机临床测试的要求,对患者上肢的运动功能及日常生活能力进行多维度的评价,研究提示 tDCS 的早期介入有助于脑卒中患者上肢运动功能的恢复,有助于回归家庭和社会,值得推荐和应用。

Elsner 等^[17]通过对 26 例脑卒中后给予 tDCS 治疗的临床随机对照试验进行 meta 分析,其中 16 个研究组给予 a-tDCS,11 个研究组给予阴极 tDCS,7 个研究组给予双侧 tDCS,发现阴极 tDCS 改善卒中后运动功能及 ADL 方面具有更大的潜力;在安全性方面三种类型的 tDCS 治疗,无显著差异。本研究认为 a-tDCS 能促进卒中后上肢运动功能的恢复,与之存在争议,可能不同的刺激部位、不同的干预时期均影响了临床试验的结果。但该 meta 研究未对不同类型的 tDCS 刺激量及刺激部位等进行具体描述。刺激电极的极性、电极片的大小、放置部位、电流的密度、强度、刺激时间及刺激组织的性质共同决定了 tDCS 的治疗效果。同时 tDCS 的研究较新,严格随机对照的临床研究较少,最佳刺激参数的选择尚未明确,纳入研究的文献样本量较小,治疗时间不够,导致结果可能不一致,存在偏倚因素。

研究期间,所有的研究对象均没有发生任何严重的不良反应,仅仅少数患者有轻微的副反应,且在治疗结束后较短时间即可自行恢复。因此,a-tDCS 联合常规康复治疗对于卒中后上肢运动功能障碍具有疗效肯定、安全、不良反应少等特点。

本研究探讨了 a-tDCS 对脑卒中恢复早期上肢运动功能障碍的影响,但脑卒中慢性期及后遗症期 tDCS 的治疗方案尚需要更多严格设计的、规范的、大样本、多中心的临床试验,以便我们进行循证医学分析,指导 tDCS 临床应用。同时本研究还存在一定的局限性,没有对 2 组患者进行长期的观察和随访,其远期疗效及长期稳定性如何有待进一步的探讨;本研究中患者病灶部位因脑干区病例数较少,未对 a-tDCS 对不同脑损伤区上肢运动功能恢复的影响进行分层探讨,a-tDCS 的治疗疗效与脑卒中的病变部位是否有关也将是后续研究内容。

【参考文献】

[1] Nichols-Larsen DS, Clark PC, Zeringue A, et al. Factors influencing

stroke survivors' quality of life during subacute recovery[J]. *Stroke*, 2005, 36(7):1480-1484.

[2] Connell LA, Smith MC, Byblow WD, et al. Implementing biomarkers to predict motor recovery after stroke[J]. *NeuroRehabilitation*, 2018, 43(1):41-50.

[3] Feng W, Kautz SA, Schlaug G, et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Poststroke Motor Recovery: Challenges and Opportunities [J]. *PM R*, 2018, 10(9): S157-S164.

[4] Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation[J]. *J ECT*, 2018, 34(3):144-152.

[5] 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.

[6] 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 Rehab Med*, 1975, 7(1):13-31.

[7] Morris DM, Uswatte G, Grago JE, et al. The reliability of the wolf motor function test for assessing upper extremity function after stroke[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2001, 82(6):750-755.

[8] Naghdi S, Ansari NN, Mansouri K, et al. A neurophysiological and clinical study of Brunnstrom recovery stages in the upper limb following stroke[J]. *Brain Inj*, 2010, 24(11):1372-1378.

[9] Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel Index for stroke rehabilitation[J]. *J Clin Epidemiol*, 1989, 42(8):703-709.

[10] 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.

[11] Huang YZ, Lu MK, Antal A, et al. Plasticity induced by non-invasive transcranial brain stimulation: A position paper[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(11):2318-2329.

[12] Boonzaier J, van Tilborg GAF, Neggers SFW, et al. Noninvasive Brain Stimulation to Enhance Functional Recovery After Stroke: Studies in Animal Models[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32(11):927-940.

[13] Blesneag AV, Popa L, Stan AD. Non-invasive brain stimulation in early rehabilitation after stroke[J]. *J Med Life*, 2015, 8 (Spec Issue):52-56.

[14] 夏文广, 王娟, 郑婵娟. 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[J]. *中国康复*, 2015, 30(4):257-261.

[15] Massetti T, Crocetta TB, Silva TDD, et al. Application and outcomes of therapy combining transcranial direct current stimulation and virtual reality: a systematic review[J]. *Disabil Rehabil Assist Technol*, 2017, 12(6):551-559.

[16] Figlewski K, Blicher JU, Mortensen J, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Potentiates Improvements in Functional Ability in Patients With Chronic Stroke Receiving Constraint-Induced Movement Therapy[J]. *Stroke*, 2017, 48(1):229-232.

[17] Elsner B, Kwakkel G, Kugler J, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2017, 14(1):95-95.