

# 非侵入性脑刺激治疗脑卒中后偏侧忽略的临床研究进展

赵越<sup>1</sup>, 尹昱<sup>2</sup>, 赵振彪<sup>2</sup>, 王晓晗<sup>2</sup>

【关键词】 经颅直流电刺激; 经颅磁刺激; 非侵入性脑刺激; 脑卒中; 偏侧忽略

【中图分类号】 R49; R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2020.07.010

近年来,非侵入性脑刺激(Noninvasive Brain Stimulation, NBS)作为一种神经调控方法在国内外神经康复领域受到广泛关注。其中最主要的两项技术为经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)。基于神经可塑性原理,非侵入性脑刺激可通过诱导突触形成、重组等途径改变神经通路,调节中枢神经功能。偏侧忽略(unilateral neglect, UN)是脑卒中后常见的认知功能障碍。偏侧忽略阻碍疾病的恢复进程,延长康复训练的周期,影响患者的训练效果,也严重影响患者的日常生活活动。偏侧忽略的发生与双侧大脑半球注意力不平衡有关。现有注意偏侧化模型、半球网络注意控制和半球间冲突抑制模型等几种假说。基于Kinsbourne的半球间冲突模型,非侵入性脑刺激作为一种自上而下的手段直接作用于大脑皮层,通过改变正负极位置或输出频率调节神经系统兴奋性,从而恢复双侧大脑半球被打破的平衡。本文对近年来国内外应用非侵入性脑刺激治疗偏侧忽略的临床应用基础和研究进展进行综述,以期对脑卒中后偏侧忽略的临床治疗与研究提供参考。

## 1 概述

1.1 偏侧忽略概述 偏侧忽略是脑卒中后常见的认知功能障碍,其发生率约为13%~81%,右脑损伤更为常见<sup>[1-3]</sup>。常见损伤皮层为顶叶,也可发生于顶枕颞叶交界区。其主要临床表现是对损伤半球对侧的视觉、听觉、触觉等刺激的不敏感<sup>[4]</sup>。根据损伤的位置及严重程度,偏侧忽略患者可表现为对一侧空间的物体、物体的一半或者自身的一侧注意力下降。在一些严重

的病例中,患者甚至会不承认忽略侧肢体属于自己。因此偏侧忽略患者在穿衣、洗澡、进食等一些基本的日常活动中受到严重影响<sup>[5]</sup>。同时,在物理治疗、作业治疗等专业的康复训练中,偏侧忽略会影响患者的训练效果,阻碍其疾病的恢复进程,延长其康复训练的周期。目前,针对偏侧忽略的常规康复治疗有视觉扫视训练、上肢感觉刺激输入治疗、前庭刺激和棱镜训练<sup>[6-8]</sup>等。近年来,应用非侵入性脑刺激治疗偏侧忽略作为一种自上而下的调控手段越来越受到重视。

1.2 非侵入性脑刺激概述 非侵入性脑刺激作为一种神经调控方法在国内外康复界广泛应用<sup>[9]</sup>。与其他侵入性刺激相比,该技术是一种无创无痛的神经调控方法,常用的治疗方法有经颅磁刺激和经颅直流电刺激<sup>[10-11]</sup>。经颅磁刺激可通过调节磁场的频率产生相应的电流,起到兴奋或抑制皮层活动的作用。经颅直流电刺激操作简单,其将两片作用电极放置于大脑表面,电流通过颅骨及表面软组织传至大脑皮层并产生相应作用。

## 2 临床应用基础

2.1 偏侧忽略机制 偏侧忽略的发生并不是感觉的缺失,而更多是由注意因素调节。左侧偏盲患者可以通过向左侧转头获取来自左侧空间的信息,而左侧偏侧忽略患者则不能主动采用此项活动代偿。偏侧忽略的发病机制目前仍尚不明确,现有注意偏侧化模型、半球网络注意控制和半球间冲突抑制模型等几种假说。注意偏侧化模型指出,左侧大脑接受来自右侧的空间信息而右侧大脑则接受来自双侧信息。因此忽略症状虽见于左侧大脑半球损伤,但其更常发生于右侧且更为严重。半球网络注意控制学说指出,忽视可能是由半球间相互连接的区域网络的损伤引起,该网络主要包括顶叶后部、前额叶和颞部及其之间的白质联系。根据客体的不同,偏侧忽略可进一步分为以自我为中心和以物体为中心的忽略,顶叶损伤常造成自身忽略

收稿日期:2019-09-26

作者单位:1. 河北医科大学研究生学院,石家庄 050000; 2. 河北省人民医院康复医学科,石家庄 050000

作者简介:赵越(1995-),女,硕士研究生,主要从事脑卒中康复、认知康复基础和临床研究。

通讯作者:尹昱, yinyu-99@163.com

而颞部的损伤造成以物体为中心的忽略<sup>[12]</sup>。右侧后顶部皮质与偏侧视空间忽略的视空间知觉成分有关,右前额部皮质与视运动探查成分有关,而右侧颞部与非自我为中心框架下的视空间信息加工有关<sup>[13]</sup>。

目前,Kinsbourne的半球间冲突模型在非侵入性脑刺激对偏侧忽略的治疗领域中应用广泛。该模型指出大脑顶叶可能通过大脑皮质和脑顶平衡的连接,调节两个半球的视觉空间注意力的分配行使半球间的抑制作用。当一侧大脑受损后,该侧的空间注意受到抑制而健侧的空间注意表现出更大的优势<sup>[14]</sup>。当同时接受来自双侧空间的刺激时,患者更易于忽略损伤半球对侧的刺激。这一现象符合半球间冲突抑制模型的假说。

**2.2 TMS和tDCS作用机制** 经颅磁刺激的线圈产生的感应电流可以通过头皮作用于皮层的相应位置<sup>[15]</sup>,产生兴奋或抑制性的改变,从而影响患者的各种功能。经颅磁刺激按照脉冲的频率的大小可以分为低频和高频。低频经颅磁刺激频率常小于或等于1Hz,基于类突触长时程抑制样机制,低频刺激可降低大脑皮质兴奋性,抑制该区域的功能。高频经颅磁刺激频率常在5Hz以上,基于类突触长时程增强机制,高频刺激可以增加大脑皮质兴奋性,易化该区域的功能<sup>[16]</sup>。

经颅直流电刺激可以通过完整的颅骨无痛调节皮质活动和兴奋性。其主要作用是亚阈值调节静息膜电位,导致皮质兴奋性和自发皮质活动的改变。阳极刺激时可以提升皮层的兴奋性,电流通过作用于电压依赖式的钠离子通道或钙离子通道使细胞膜电位发生改变,使电极附近的神经细胞去极化,从而提升了皮层的兴奋性。阴极刺激使神经元细胞超极化,从而降低了皮层的兴奋性<sup>[17]</sup>。足够长时间的刺激会产生长期的神经可塑性。经颅直流电刺激对神经元受体和神经递质的释放的调节作用,能够使神经元细胞产生长期增强或长时程抑制效应,重塑神经元之间的突触联系,从而产生较为持久的作用效果。除了这些局部效应外,tDCS还可诱导皮质和皮质下神经网络的功能改变。

### 3 临床研究进展

基于Kinsbourne的半球间冲突模型可对偏侧忽略患者行兴奋性或抑制性非侵入性脑刺激。经颅直流电刺激可以通过阳极刺激患侧顶叶皮质增加其兴奋性,阴极刺激健侧抑制皮层的兴奋性,从而使患者能够更好地注意到患侧空间。研究表明,经颅磁刺激对健康受试者右后顶叶皮层的视觉空间知觉具有干扰作

用<sup>[18]</sup>。经颅磁刺激可以通过调节脉冲频率的高低,对大脑皮质兴奋性进行调节,从而改善患者的偏侧忽略症状。

在应用非创伤性脑刺激治疗偏侧忽略的实验中,经颅直流电刺激和经颅磁刺激的定位多位于患者大脑的后顶叶皮质,即脑电图10~20定位系统的P3、P4区域,也有病例报道将刺激部位定于C4区<sup>[19]</sup>。综合国内外相关文献,可将刺激模式大致分为以下两类,对健侧半球或患侧大脑半球的单一刺激和对健患侧大脑半球的同时刺激。

**3.1 对单侧大脑半球的刺激** 应用单一刺激抑制健侧大脑皮质或激活患侧大脑皮质,从而使双侧半球之间达到平衡状态。Sparing等<sup>[20]</sup>对右侧皮质或皮质下出血导致左侧视空间忽略亚急性脑卒中患者仅进行受损半球的阳性经颅直流电刺激,实验结果表明与患侧假刺激相比,患者偏侧忽略症状改善。Yang等<sup>[21]</sup>在2015年的一项研究表明,低频rTMS治疗脑卒中半球忽视症状患者对侧后顶叶皮质治疗效果优于假刺激组。他们使用扩散张量成像技术监测了大脑结构的变化以及半球忽视的功能改善。结果显示,左侧上纵束、枕额上束、额枕下束及右侧信号均有增强。可说明低频rTMS治疗可以通过恢复半球内和半球间的连接网络,改善半球忽视的症状。Kim等<sup>[22]</sup>招募了34名卒中后偏侧忽略患者,分成单次疗程组和10次疗程组,分别基于左侧顶叶强度为运动阈值的90%,频率为1Hz的经颅磁刺激。2组患者治疗前基线值无差别,治疗后10次疗程组患者的字母删除试验、线段等分试验和缺口探查试验结果明显优于单次疗程组。Cha等<sup>[23]</sup>在2016年对重复经颅磁刺激干预卒中患者偏侧忽略疗效进行研究。其将纳入的30例脑卒中患者被随机分到rTMS组和对照组,依据脑电图10~20定位系统,rTMS组在患者P3区施加1Hz,强度90%的低频刺激,对照组则在同一区域进行假刺激;干预共持续4周,每周5d,后经分析两组指标存在统计学差异,故rTMS在治疗卒中患者忽略现象方面有积极作用。2019年王雅楠等<sup>[24]</sup>通过一项随机对照试验得出tDCS可有效地改善脑梗死患者的偏侧忽视症状,同时还可提高患者的运动功能。

**3.2 对双侧大脑半球的刺激** 对患者的两侧大脑半球进行双向刺激,即在降低健侧大脑顶叶皮质兴奋性的同时,增加患侧大脑皮质顶叶的兴奋性。Sunnwoo等<sup>[25]</sup>对10名慢性脑卒中进行了一项双盲随机交叉实验,在实验中所有受试者均接受了双模式经颅直流电刺激,即在受试者的健侧给予阴性刺激,患侧给予阳性刺激,结果表明tDCS双侧脑半球直流电刺激模式有

利于脑卒中患者偏侧忽略症状的改善。Giglia 等<sup>[26]</sup>在 11 名健康受试者进行计算机视觉空间任务的同时给予他们左侧大脑半球阳性 tDCS 刺激,右侧大脑半球阴性 tDCS 刺激,结果显示双侧电刺激会对大脑半球的空间注意任务调节产生影响,从而造成健康受试者视空间注意力偏向于右侧。2018 年甄巧霞等<sup>[27]</sup>通过一项随机对照试验证明同时给予患者健侧阴极和患侧阳极直流电刺激可改善患者偏侧空间忽略症状和日常生活能力。

在上述实验中,刺激模式无论是单侧半球还是双侧半球,非侵入性脑刺激对于偏侧忽略症状的改善均有积极作用。在未来的研究中需要将此两种刺激模式进一步的比较,以规范非侵入性脑刺激在临床中治疗偏侧忽略的应用。Smit 等<sup>[28]</sup>在 tDCS 治疗慢性期卒中患者偏侧忽略的可行性分析中得到阴性结果,并表示对于慢性偏侧忽略患者进行大规模随机对照试验是不可行的。因此,在纳入忽略患者时,要谨慎界定筛选标准,把握最佳治疗时机。

**3.3 结合其他康复新技术** 在上述非侵入脑刺激治疗偏侧忽略中的研究,大多数试验疗效优于单纯认知训练。但由于干预时间等因素的影响,也有研究并未非得到预期效果。有些研究者将非侵入性脑刺激与自下而上的康复治疗新技术相结合改善患者的忽略症状,以求最佳疗效。Lādavās 等<sup>[29]</sup>将经颅直流电刺激与棱镜治疗技术相结合来治疗卒中患者的偏侧忽略取得一定效果。Bang 等<sup>[30]</sup>一项研究表明,将经颅直流电刺激与反馈训练联合对于改善亚急性脑卒中患者的偏侧空间忽略症状的改善有着积极的作用。Kim 等<sup>[31]</sup>2018 年进行了一项随机对照实验,将患者分为 3 组,分别接受单纯低频 rTMS、单纯机器人治疗和 rTMS 与机器人的联合治疗共 10 次。经颅磁刺激和机器人联合治疗比其他两组治疗脑卒中患者的偏侧空间忽略更有效。Yang 等<sup>[32]</sup>招募 60 名左侧卒中后单侧空间忽略患者并将其分成 rTMS 联合感觉暗示组、rTMS 组和单纯常规康复治疗组,进行 2 周的实验干预,并于干预后 2 周、6 周进行随访。结果表明联合组在改善卒中患者偏侧忽略方面效果要好于单纯 rTMS 组且作用的持续时间更长。以上实验提示,非创伤性脑刺激与反馈训练、上肢机器人、感觉暗示等自下而上的康复治疗手段结合,对于改善患者的忽略症状有积极作用。

#### 4 未来和展望

综上所述,非创伤性脑刺激不仅可作为偏侧忽略机制研究的工具,还可以作为一种自上而下的神经调

控方式,对偏侧忽略症状进行治疗。结合近十年国内外的相关研究发现,对于该技术在偏侧忽略这一症状中的研究可以从以下几个方面进行补充:①争取多中心合作,扩大试验的样本量以求更具有说服力的结果。尤其是经颅直流电刺激对于偏侧忽略的治疗,需要更多的研究去验证前人的试验结论。②目前试验研究刺激部位较为单一,多为患侧半球的顶后小叶。在未来的研究中,可以根据偏侧忽略的发生机制,选择其他刺激部位如颞顶交界区或前额叶背外侧等部位。③现有试验研究的评价多采用行为学等主观方法,在以后的研究中可结合影像学或事件相关电位等客观方法进行评价,以增加试验结果的说服力。

#### 【参考文献】

- [1] Corbetta M, Kincade M J, Lewis C, et al. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect[J]. *Nature Neuroscience*,2005,8(11):1603-1610.
- [2] Bartolomeo P, Thiebaut D S M, Doricchi F. Left unilateral neglect as a disconnection syndrome[J]. *Cereb Cortex*,2007,17(11):2479-2490.
- [3] 宋苗苗,李磊,张洪洋,等. 脑卒中后单侧空间忽略的研究进展[J]. *中国康复*,2018,33(1):60-63.
- [4] Verdon V, Schwartz S, Lovblad K O, et al. Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping[J]. *Brain*, 2010, 133(3):880-894.
- [5] Paolucci S, Antonucci G, Guariglia C, et al. Facilitatory effect of neglect rehabilitation on the recovery of left hemiplegic stroke patients: a cross-over study[J]. *J Neurol*,1996,243(4):308-314.
- [6] Utz K S, Keller I, Kardinal M, et al. Galvanic vestibular stimulation reduces the pathological rightward line bisection error in neglect—A sham stimulation-controlled-study[J]. *Neuropsychologia*,2011,49(5):1219-1225.
- [7] Yoshihiro N, Ito E. Effect of Passive Limb Activation by Functional Electrical Stimulation on Wheelchair Driving in Patients with Unilateral Spatial Neglect: A Case Study[J]. *Hong Kong J Occup Ther*,2017,30(1):14-21.
- [8] Mizuno K, Tsuji T, Takebayashi T, et al. Prism Adaptation Therapy Enhances Rehabilitation of Stroke Patients With Unilateral Spatial Neglect[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2011,25(8):711-720.
- [9] Mylius V, Ayache S S, Zouari H G, et al. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: hemispatial neglect[J]. *Expert Review of Neurotherapeutics*,2014,12(8):983-991.
- [10] Rossini P M, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I. F. C. N. Committee[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2015, 126(6):1071-1107.
- [11] Ziemann U, Paulus W, Nitsche M A, et al. Consensus: Motor

- cortex plasticity protocols[J]. *Brain Stimulation*, 2008, 1(3):164-182.
- [12] Kravitz D J, Saleem K S, Baker C I, et al. A new neural framework for visuospatial processing[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(4):217-230.
- [13] 姜春静, 宋为群, 单桂香, 等. 经颅直流电刺激应用于脑卒中后单侧空间忽略的空间注意机制的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(3):357-360.
- [14] Cappon D, Jahanshahi M, Bisiacchi P. Value and Efficacy of Transcranial Direct Current Stimulation in the Cognitive Rehabilitation: A Critical Review Since 2000[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:157.
- [15] Pell G S, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms[J]. *Progress in Neurobiology*, 2011, 93(1):59-98.
- [16] Kim B R, Chun M H, Kim D, et al. Effect of High- and Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Visuospatial Neglect in Patients With Acute Stroke: A Double-Blind, Sham-Controlled Trial[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2013, 94(5):803-807.
- [17] Nitsche M, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans[J]. *Neurology*, 2001, 57(10):1899-1901.
- [18] Sack A T. Using non-invasive brain interference as a tool for mimicking spatial neglect in healthy volunteers[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2010, 28(4):485-497.
- [19] Bornheim S, Maquet P, Croisier J L, et al. Motor cortex Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) improves acute stroke visuo-spatial neglect: A series of four case reports[J]. *Brain Stimulation*, 2018, 11(2):459-461.
- [20] Sparing R, Thimm M, Hesse M D, et al. Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation[J]. *Brain*, 2009, 132(11):3011-3020.
- [21] Yang W, Liu T, Song X, et al. Comparison of different stimulation parameters of repetitive transcranial magnetic stimulation for unilateral spatial neglect in stroke patients[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2015, 359(1-2):219-225.
- [22] Kim Y K, Jung J H, Shin S H. A comparison of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) by number of stimulation sessions on hemispatial neglect in chronic stroke patients[J]. *Experimental Brain Research*, 2015, 233(1):283-289.
- [23] Cha H G, Kim M K. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on arm function and decreasing unilateral spatial neglect in subacute stroke: a randomized controlled trial[J]. *Clinical Rehabilitation*, 2016, 30(7):649-656.
- [24] 王雅楠, 孙乐影, 刘田, 等. 经颅直流电刺激改善偏侧空间忽略及运动功能的疗效观察[J]. *中国康复*, 2019, 34(8):403-406.
- [25] Sunwoo H, Kim Y H, Chang W H, et al. Effects of dual transcranial direct current stimulation on post-stroke unilateral visuospatial neglect[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 554:94-98.
- [26] Giglia G, Mattaliano P, Puma A, et al. Neglect-like effects induced by tDCS modulation of posterior parietal cortices in healthy subjects[J]. *Brain Stimulation*, 2011, 4(4):294-299.
- [27] 甄巧霞, 刘爱贤, 郝淑燕, 等. 经颅直流电刺激结合认知训练治疗单侧空间忽略的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(7):855-857.
- [28] Smit M, Schutter D J L G, Nijboer T C W, et al. Transcranial direct current stimulation to the parietal cortex in hemispatial neglect: A feasibility study[J]. *Neuropsychologia*, 2015, 74:152-161.
- [29] Ladavas E, Giulietti S, Avenanti A, et al. a-tDCS on the ipsilesional parietal cortex boosts the effects of prism adaptation treatment in neglect[J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2015, 33(5):647-662.
- [30] Bang D H, Bong S Y. Effect of combination of transcranial direct current stimulation and feedback training on visuospatial neglect in patients with subacute stroke: a pilot randomized controlled trial[J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27(9):2759-2761.
- [31] Kim S B, Lee K W, Lee J H, et al. Effect of Combined Therapy of Robot and Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Hemispatial Neglect in Stroke Patients[J]. *Ann Rehabil Med*, 2018, 42(6):788-797.
- [32] Yang N, Fong K, Li-Tsang C, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with sensory cueing on unilateral neglect in subacute patients with right hemispheric stroke: a randomized controlled study[J]. *Clinical rehabilitation*, 2017, 31(9):1154-1163.

作者·读者·编者

## 《中国康复》杂志 2019 年转为月刊

2018 年 12 月,《中国康复》编辑部收到正式批文,从 2019 年起,《中国康复》杂志变更刊期为月刊,中国标准刊号 ISSN 1001-2001, CN 42-1251/R。大 16 开,56 内页,每月 25 日出版,每册定价 10.00 元,全年 120.00 元整。

订阅方式:直接向《中国康复》编辑部订购,电话:(027)69378389;E-mail:zgkf1986@163.com