

经颅电刺激在脑卒中康复中的应用研究进展

陈昌成¹ 洪文军² 王四中³ 路翰娜^{4,5} 赵智勇⁶ 白钟飞⁷ 林起湘⁸ 刘斐雯⁹ 唐朝正¹⁰

¹青田县人民医院康复医学科,丽水 323900; ²南京大学医学院附属鼓楼医院康复医学科,南京 210008; ³新西兰达尼丁奥塔哥大学物理治疗学院,达尼丁 9054; ⁴香港中文大学医学院精神科学系神经调控实验室,香港特别行政区 999077; ⁵广州医科大学附属脑科医院,广州 510370; ⁶浙江大学生物医学工程与仪器科学学院,生物医学工程教育部重点实验室,杭州 310007; ⁷同济大学附属养志康复医院(上海市阳光康复中心),上海 201619; ⁸美国亚特兰大埃默里大学医学院神经病学系,亚特兰大 30329; ⁹成都市第二人民医院康复医学科,成都 610021; ¹⁰国家卫生健康委能力建设和继续教育中心,北京 100088

通信作者:唐朝正,Email: tang.mdphd@gmail.com

【摘要】 脑卒中作为我国成人死亡和致残的首位病因,降低其致残率是国民经济和社会发展的迫切需求,急需探索康复治疗新技术破解卒中带来的沉重负担。经颅电刺激技术通过非侵入性的直流、交流、脉冲、随机电刺激等调节皮质兴奋性和节律特性,是调控人脑可塑性的前沿研究热点。经颅电刺激主要包括经颅直流电刺激(tDCS)、经颅交流电刺激(tACS)、经颅脉冲电刺激(tPCS)和经颅随机噪声刺激(tRNS),且刺激参数及个体间差异是影响其疗效的关键因素。本文主要从经颅电刺激技术的作用特点、神经生理机制、临床研究证据及应用挑战和未来发展方向等 4 个方面系统性地介绍了该技术在脑卒中后功能障碍康复中的研究进展。本次文献回顾发现,绝大部分证据(7 个系统性评价和 1 个临床指南)均支持 tDCS 对脑卒中后运动、认知及言语等功能障碍的康复有益,但 tACS、tPCS 和 tRNS 尚处于无法确认其康复疗效的探索性研究阶段。展望未来,该领域急需基于精准的“患者个体画像”以及最优刺激参数和靶点开展国际多中心循证研究,以明确这项技术的康复获益及适宜的应用对象。

【关键词】 脑卒中康复; 非侵入性神经调控; 经颅电刺激; 经颅直流电刺激; 经颅交流电刺激; 经颅脉冲电刺激; 经颅随机噪声刺激

基金项目:国家自然科学基金(82002378);浙江省自然科学基金(LGF19H270001);中国博士后科学基金(2020M671726)

Funding: National Natural Science Foundation of China (82002378); Zhejiang Provincial Natural Science Foundation (LGF19H270001); China Postdoctoral Science Foundation (2020M671726)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.08.020

近年来,经颅电刺激技术逐渐成为脑卒中康复领域的研究热点^[1-2],其可通过非侵入性地调控脑功能活动来改善患者的神经功能和生活质量。目前,关于经颅电刺激技术的生理作用机制、临床康复疗效、刺激参数和模式等尚不完全清楚。因此,本文将围绕上述关键问题综述经颅电刺激技术在脑卒中康复领域的最新研究进展和临床应用情况,以期为其在脑卒中康复中的应用研究提供参考。

经颅电刺激技术的概述

经颅电刺激是通过放置在头颅表面的电极片组合将特定模式的低强度电流(1~2 mA)作用于大脑皮质,用以调控大脑的神经活动和相应的人类行为。经颅电刺激技术包括经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)、经颅脉冲电刺激(transcranial pulsed current stimulation, tPCS)和经颅随机噪声刺激(transcranial random noise stimulation, tRNS)^[2]。通常,经颅电刺激的作用效应与刺激参数(如时

长、强度、刺激间隔时间和电极排列方式)、大脑解剖结构(如头皮厚度、脑回深度和脑脊液量)以及个体间差异(如大脑活动状态、BDNF val66met 基因多态性和 5-羟色胺水平)等有关^[3]。

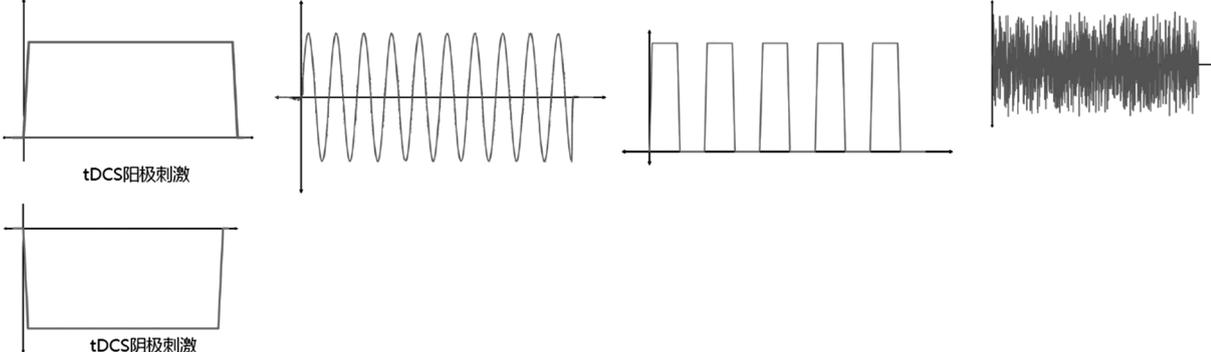
经颅电刺激常见刺激模式的比较

基于经颅电刺激技术不同的刺激模式,表 1 总结了这些模式的常见特点和研究发现。

经颅电刺激的神经生理作用机制

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectrum, MRS)和动脉自旋标记灌注成像(arterial spin labeling, ASL)等无创脑功能成像研究发现,经颅电刺激可以调控神经元血氧依赖活动^[4]、局部脑血流量^[5]、脑网络功能连接^[6]和皮质兴奋/抑制性递质(如 GABA、Glu)^[7]等。表 2 总结了大脑对各种经颅电刺激技术调控后的神经反应机制研究。

表 1 四种非侵入性经颅电刺激技术比较

比较项目	tDCS	tACS	tPCS	tRNS
电极片大小	20~35 cm ² , 共 2 块	16 cm ² , 多种电极组合	16 cm ² , 多种电极组合	16 cm ² , 多种电极组合
发放电流类型	微弱恒定的直流电 强度: 0.5~2 mA	两个方向和相位的正弦波交流电 强度: 0.25~1 mA 频率: 1、10、15、30 和 45 Hz	单/两个方向和相位的矩形脉冲电流 强度: 0.6~1 mA 频率: 1 Hz-167 kHz	随机幅度和频率的交流电 强度: 1~2 mA 频率: 0.1~640 Hz
常见刺激时间	10、20 和 30min	2 和 5 min	20 min	10 min
调控模式分类	强度大于 0.1 mA (电流波动 <5%) 的直流电刺激模式	峰-峰幅值大于 0.1 mA 的双相正弦交流电刺激模式	峰-峰幅值大于 0.1 mA 的单相或双相矩形脉冲电刺激模式	随机幅度大于 0.1 mA 均方根的持续变化电刺激模式
副作用	刺痛, 发痒, 红肿	刺痛, 发痒, 红肿	刺痛, 发痒, 红肿	刺痛, 发痒
EEG 发现	增加 3 Hz 低频震荡的活动	增加 8~12 Hz 的 α 和 3~8 Hz 的 θ 频段活动	增加 <1 Hz 的低频震荡活动	无变化
皮质兴奋性变化	阳极兴奋皮质, 而阴极抑制皮质	140 Hz 刺激增加皮质兴奋性	未知	增加皮质脊髓通路兴奋性
对神经递质的影响	增加 BDNF, 降低 Glu 和 GABA 与其受体的相互作用	未知	未知	可能会激活 Glu 介导的突触活动
波形				

注: BDNF 为脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor); GABA 为 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid); Glu 为谷氨酰胺 (Glutamine)

经颅电刺激脑卒中康复应用进展

目前, tDCS 在脑卒中后运动、认知、言语及吞咽等功能障碍康复中均有较多高质量的临床研究证据, 但 tACS、tPCS 和 tRNS 的临床应用研究还处于起步阶段。表 3 对经颅电刺激在脑卒中康复领域的代表性研究进行了归纳和总结。

一、tDCS 在脑卒中康复的临床应用

1. tDCS 在运动功能障碍康复中的应用: 最新的 Meta 分析显示, tDCS 对脑卒中患者的运动功能恢复和远期运动学习^[24]、下肢肌力和活动度^[25]、上肢功能恢复 (慢性期优于急性和亚急性期)^[26-27] 等均有促进作用。2016 年的 Cochrane 系统评价显示, 尚无法确定 tDCS 改善脑卒中患者运动功能、肌肉力量和认知能力的获益, 但其可能对改善患者的日常生活活动能力有效^[28-29]。2017 年, 一项由国际临床神经生理学联盟欧洲分会专家组发表的 tDCS 临床指南显示^[30], tDCS 可能对改善纤维性肌痛、非药物抵抗抑郁症、药物成瘾和渴求有效 (B 类推荐证据), 并且对脊髓损伤后下肢神经性疼痛也可能有效 (C 类推荐证据)。

2. tDCS 认知功能障碍康复中的应用: 2016 年美国心脏协会/美国卒中协会联合发布的成人脑卒中康复指南指出, 阳极 tDCS 置于左侧背外侧前额叶可能具有改善复杂注意 (如工作记

忆) 的疗效, 但相关临床研究仍处于试验阶段 (Ⅲ级证据, B 级推荐)^[31]。2020 年, 一项纳入 15 个临床随机对照研究的 Meta 分析显示, 阳极 tDCS (相较于假刺激) 显著提高了脑卒中后认知功能障碍患者的一般认知能力和注意力水平^[32]。

3. tDCS 言语功能障碍康复中的应用: 2019 年的 Cochrane 系统评价显示, 阳极 tDCS 刺激左侧额下回能显著提高名词的命名准确性, 但对功能性沟通能力、动词命名准确性的影响仍缺乏高质量研究证据的支持^[33]。同年的另一项系统评价发现, 40% 的 Meta 分析和 10.4% 的临床研究均证实 tDCS 治疗失语症具有显著疗效, 推荐 tDCS 作为脑卒中后失语症的常规康复治疗^[34]。除了直接刺激语言相关的脑区促进患者言语功能康复以外, 也有随机对照研究显示, 阳极 tDCS 刺激左侧初级运动区能改善慢性期脑卒中患者的命名能力和日常交流能力, 并且该疗效可以持续 6 个月^[35]。

4. tDCS 吞咽功能障碍康复中的应用: 据《Stroke》发布的 2016 版成人脑卒中康复指南, 目前还无法确定 tDCS 用于吞咽功能障碍康复的疗效, 故不推荐使用 (Ⅲ级证据, A 级推荐)^[31]。2020 年的一项 Meta 分析显示, 低强度 tDCS (1 mA, 每日 1 次, 每次 20 min) 对脑卒中后吞咽功能障碍有轻度但显著的疗效, 患侧与健侧或急性期与慢性期等分层因素对疗效均没有显著影响^[36]。

表 2 经颅电刺激神经作用机制的代表性研究

代表性研究	样本量	年龄(岁)	试验设计	脑影像/行为评估	主要发现
Stagg 等 (2009) ^[7] *	实验一:11 例 实验二:7 例 实验三:7 例	实验一:23~32 实验二:21~33 实验三:20~49	自身前后对照设计 单次 10 min 1 mA 阳极、阴极和 sham tDCS 分别刺激左侧 M1	采用 MRS 观察三种刺激条件下神经递质的浓度变化	实验一 3T MRS 发现, 阳极 tDCS 引起 M1 内 GABA 降低, 阴极 tDCS 引起 M1 内 Glx 降低且伴随 GABA 降低。实验二 7T MRS 证实, 阴极 tDCS 主要引起 Glu 降低。实验三 3T MRS 证实, 阳极 tDCS 刺激不会引起 Cr 变化
Keeser 等 (2011) ^[8] *	13 例	23~32	双盲随机交叉设计 单次 20 min 2 mA 阳极和 sham tDCS 分别刺激左侧 DLPFC	采用静息态 fMRI 观察认知相关脑网络和刺激电极覆盖区域内的功能连接变化	阳极 tDCS 引起默认网络和额顶网络内靠近刺激位点的脑区功能连接增强, 包括双侧额叶、双侧顶下小叶和右侧扣带回后部
Polania 等 (2012) ^[9]	14 例	21~40	自身前后对照设计 单次 10 min 1 mA 阳极、阴极和 sham tDCS 分别刺激左侧 M1	采用静息态 fMRI 观察双侧伏隔核、尾状核、壳核和丘脑与全脑体素在刺激前后的功能连接变化	阳极 tDCS 引起左侧丘脑与同侧 M1 功能连接增强, 左侧尾状核与同侧顶上小叶功能连接增强但与同侧扣带回后部功能连接减弱; 阴极 tDCS 引起右侧丘脑与对侧额上回功能连接减弱, 右侧壳核与对侧 M1 功能连接减弱; 以左侧 M1 为种子点, 功能连接增强的脑区为同侧丘脑和尾状核, 功能连接减弱的脑区为同侧躯体感觉皮质
Lindenberg 等 (2013) ^[10]	20 例	61~77	自身前后对照设计 单次 30 min 1 mA 双侧、阳极和 sham tDCS 分别刺激左侧 M1	采用静息态 fMRI 观察功能网络节点的特征向量中心度变化; 采用任务态 fMRI 观察手指进行敲击任务时, M1 的激活强度以及偏侧化指数; 采用 DTI 观察双侧 M1 间胼胝体的各向异性值。	双侧 tDCS 同步手指敲击任务会引起两侧 M1 更强的激活; 两侧 M1 间胼胝体的各向异性值与左侧手指敲击任务时两侧 M1 的偏侧化指数正相关; 双侧 tDCS 引起左侧额上回和背侧扣带回后部的特征向量中心度增强, 而右侧脑岛、海马和左侧小脑则减弱; 阳极 tDCS 引起左侧额上回和枕中回的特征向量中心度增强, 而右侧中央前回、海马、颞中回和楔前叶则减弱; 与阳极 tDCS 比较, 双侧 tDCS 引起左侧背侧扣带回后部的特征向量中心度增强, 而左侧小脑则减弱
Stagg 等 (2013) ^[5]	12 例	25.7±4.7	自身前后对照设计 单次 20 min 1 mA 阳极、阴极和 sham tDCS 分别刺激左侧 DLPFC	采用 ASL 观察三种刺激条件下大脑灌注的变化	与基线相比, 阳极 tDCS 刺激期间引起灌注增加, 刺激后引起灌注减少; 而阴极 tDCS 刺激期间、刺激后均引起灌注减少; 与阴极 tDCS 刺激期间相比, 阳极 tDCS 刺激期间引起灌注增加、刺激后引起灌注减少。与基线相比, 阳极 tDCS 刺激期间左侧 DLPFC 与相关脑区的耦合有增有降; 而阴极 tDCS 刺激期间左侧 DLPFC 与相关脑区的耦合降低
Stagg 等 (2014) ^[11]	实验一:12 例 实验二:16 例 实验三:12 例 实验四:10 例	实验一:21~31 实验二:20~39 实验三:45~72 实验四:21~24	验证性研究设计 单次 10 min 1 mA 阳极和 sham tDCS 分别刺激左侧 M1	采用静息态 fMRI 评估运动网络的连接强度; 采用 MRS 测量左侧 M1 2×2×2 cm ³ 区域内的 GABA 含量	实验一发现, 左侧 M1-GABA 浓度与运动网络功能连接强度负相关, 左侧 M1-GABA 浓度与 M1-M1 间功能连接负相关。实验二和三采用独立的年轻及老年对照重复了实验一的结果。实验四验证了阳极 tDCS 刺激左侧 M1 后运动网络的功能连接增强
Cabral-Calderin 等 (2016) ^[12]	20 例	25.1±3.1	自身前后对照设计 单次 1 mA 且频率为 10、16、40 Hz 的 tACS 和 sham tACS 分别刺激枕叶和顶叶	采用静息态 fMRI 评估 tACS 对不同脑区自发低频振幅和脑网络功能连接的影响	tACS 对脑网络之间功能连接的调制作用大于网络内; 左侧额顶网络表现出最强的频率依赖调制效应, 具体效应为 10 Hz 增强而 40 Hz 减弱该网络与顶枕区域的功能连接
Sours 等 (2014) ^[13]	11 例	37.5±14.6	自身前后对照设计 单次 13 min、脉冲为 33.3 us 的阳极和 sham tPCS 分别刺激右侧 M1	采用静息态 fMRI 评价 tPCS 对运动相关脑区功能连接的影响	在刺激过程中, 左侧 M1 与周围运动皮质之间的功能连接降低, 但与左侧丘脑之间的功能连接增加; 而在刺激后, 双侧小脑与右侧岛叶之间的功能连接增加; 在刺激过程中, 整个运动相关网络的平均连接强度和平均连接多样性均降低
Chaieb 等 (2009) ^[4]	9 例	21~32	自身前后对照设计 单次 4 min、1 mA tRNS 和 sham tRNS 分别刺激左侧 M1	采用任务态 fMRI 评价手指敲击任务时大脑激活强度的变化	tRNS 刺激引起左侧感觉运动区的激活强度减少 17%, 但对辅助运动区和前运动区的激活强度没有显著影响

注:“*”代表文献是高被引论文; DTI 为弥散张量成像 (diffusion tensor imaging); Glx 为谷氨酸-谷氨酰胺 (ghamic acid+glutamine); Cr 为肌酸 (creatine); M1 为初级运动皮质 (primary motor cortex); DLPFC 为背外侧前额叶 (dorsolateral prefrontal cortex)

表 3 经颅电刺激脑卒中康复的代表性应用

代表性研究	样本量及特点	年龄(岁)	试验设计	脑影像/行为评估	主要发现
Hummel 等 (2005) ^[14] *	6 例 慢性期轻度运动功能障碍	38~84	双盲交叉设计 单次 20 min 1 mA 阳极和 sham tDCS 分别刺激患侧的手区	采用经颅磁刺激评估运动阈值、募集曲线、短间隔皮质内抑制和皮质内促进	tDCS 刺激后 Jabsen-Taylor 手功能测试评分改善,且这种改善与患侧运动皮质兴奋性的募集增强正相关
Lindenberg 等 (2010) ^[15] *	20 例 慢性期轻中度运动功能障碍	35~78	双盲随机对照设计 1.5 mA 阳极和阴极 tDCS 分别刺激患侧 M1 区和健侧 M1 区,每日 1 次,每次 30 min,连续 5 d;对照组接受 Sham 刺激	采用 Fugl-Meyer 上肢量表和 Wolf 运动功能测试评估运动功能;采用任务态 fMRI 评估偏侧化指数	实验组运动功能获得显著改善,疗效持续至少 1 周;实验组中央前回的偏侧化指数和 Wolf 评分的变化显著正相关
Stagg 等 (2012) ^[16]	17 例 慢性期轻中度运动功能障碍	30~80	单盲随机交叉设计 单次 20 min 1 mA 阳极 tDCS 刺激患侧 M1 区;单次 10 min 1 mA 阴极 tDCS 刺激健侧 M1 区;对照组接受 Sham 刺激	采用电脑软件测试手的抓握反应时间;采用任务态 fMRI 评估运动相关皮质的激活状态	阳极 tDCS 刺激改善了患手的反应时间(5~10%),且这一改善与患侧 M1 区的激活强度增加有关
Allman 等 (2016) ^[17]	24 例 慢性期轻中度运动功能障碍	37~78	双盲随机对照设计 1 mA 阳极 tDCS 刺激患侧 M1 区,阴极置于对侧眶上区,每日 1 次,每次 20 min,连续 9 d;对照组接受 Sham 刺激,期间配合每天 40 min 康复训练	采用 Fugl-Meyer 上肢量表、手臂动作调查测试和 Wolf 运动功能测试评估患手的运动功能;采用 MRI 评估运动相关皮质的激活状态 and 灰质体积	阳极 tDCS 治疗显著改善了手臂动作调查测试和 Wolf 运动功能测试评分,疗效至少持续 3 个月;阳极 tDCS 治疗后瘫痪手运动时患侧前运动皮质的激活增强,且患侧前运动皮质的灰质体积也增加
Fridriksson 等 (2018) ^[18]	74 例 慢性期中重度失语	25~80	双盲随机对照设计 1 mA 阳极 tDCS 刺激左侧额叶,阴极置于右侧眶上区,每日 1 次,每次 20 min,连续 21 d;对照组接受 Sham 刺激	采用费城命名测试评估语言功能	阳极 tDCS 治疗后命名正确率提高了 70%,但与 sham 刺激相比,差异并不显著
Sparing 等 (2009) ^[19]	10 例 左侧视觉空间忽略	57.3±16.9	自身前后对照设计 单次 10 min 1 mA 阳极和阴极 tDCS 分别刺激健侧顶叶,对患侧顶叶则进行阳极和 sham tDCS 刺激	采用注意力成套测验中的“忽略”子测试和线段等分测试评估视觉空间忽略症状	阳极 tDCS 刺激患侧半球顶叶、阴极 tDCS 刺激健侧半球顶叶均可改善患者视觉空间忽略表现;患者的病灶大小与治疗症状改善程度呈负相关
Baker 等 (2010) ^[20] *	10 例 慢性期流利性(6)和非流利性(4)失语	45~81	双盲随机交叉设计 1 mA 阳极 tDCS 刺激左侧额叶,每日 1 次,每次 20 min,连续 5 d;间隔 7 d 后,sham 组进行相同天数和部位的刺激	采用电脑软件进行命名功能测试	阳极 tDCS 刺激后,患者的命名准确率显著提高,且治疗效果至少持续 1 周
Suntrup-Krueger 等(2018) ^[21]	59 例 急性期吞咽功能障碍	实验组: 68.9±11.5 对照组: 67.2±14.5	双盲随机对照设计 1 mA 阳极 tDCS 刺激健侧中央沟吞咽网络,每日 1 次,每次 20 min,连续 4 d;对照组接受 Sham刺激,刺激期间配合吞咽训练	采用纤维鼻咽内镜吞咽障碍严重程度量表评估吞咽功能;采用脑磁图评估大脑的激活状态	阳极 tDCS 治疗后,患者的吞咽功能获得更多改善,且健侧吞咽网络的激活显著增加;开始 tDCS 治疗的时间越早,吞咽功能的改善越大;病灶位于右侧脑岛和岛盖的患者对 tDCS 的治疗反应差
Naros 等 (2017) ^[22]	20 例 慢性期严重手功能障碍	34~71	随机对照设计 1.1 mA、20 Hz 的正弦 tACS 刺激患侧 M1 区,返回电极置于健侧前额,分别采用连续或间歇模式刺激 20 min	采用脑电图评价 tACS 刺激对基于运动想象去同步电位的神经反馈效果的影响	间歇性 tACS 刺激能提高患者神经反馈的分类准确率,且这种效应与静息状态下神经震荡的变异性降低有关
Arao 等 (2019) ^[23]	18 例 亚急性期轻中度运动功能障碍	76.1±9.01	双盲随机对照设计 1 mA 的 tRNS 刺激患侧 M1 区,参考电极置于健侧眶上区,20 min/次/天,连续 5 d;对照组接受 Sham 刺激,两组均配合运动训练	采用 Fugl-Meyer 上肢量表评估运动功能	tRNS 联合运动训练可显著促进亚急性期患者上肢运动功能恢复,且和运动障碍程度无关

注:“*”代表文献是高被引论文

5. tDCS 其他功能障碍康复中的应用;2016 年的一项随机对照研究首次证实,阳极和阴极 tDCS 分别刺激左侧和右侧背外侧前额叶能改善首发未用药卒中患者的抑郁^[37]。2017 年的一项病例报告(4 例)显示,阳极 tDCS 刺激右侧初级运动区对改善卒中后急性期视觉空间忽略有效^[38]。此外,2015 年的一项小样本自身交叉对照研究(6 例)发现,单次阳极 tDCS 刺激左侧顶叶皮质后部可改善慢性期左侧脑卒中患者的意念性肢体失用症^[39]。

二、tACS、iPCS 和 tRNS 在脑卒中康复的初步应用

有限的初步研究证据显示, β 频段 tACS 结合神经反馈训练可以改善慢性期卒中运动功能障碍^[22],而 tRNS 结合运动或视觉训练可以促进卒中运动或视觉功能障碍的康复^[23,40]。

经颅电刺激应用的挑战和未来发展方向

一、急需深入研究以解决神经电生理机制层面的热点争议

尽管大量的研究证据表明,经颅电刺激可以调控大脑相关的神经活动,然而,最近该领域两项极具争议的热点研究显示,常见的 tDCS 刺激参数设置(阳极置于左侧初级运动区、阴极置于右侧眶额区,5×7 cm² 海绵电极片,2 mA 电流强度,20 min 刺激时间)仅对反映大脑皮质兴奋性的运动诱发电位指标有微弱的调控作用^[41],并不能可靠地调控健康人脑皮质的兴奋性^[42]。

二、尚需进一步优化刺激参数以获得最佳康复疗效

现有证据提示,tDCS 可能对脑卒中后运动^[24-27]、认知^[31-32]和言语^[33-34]等功能障碍的康复有益,但欧洲专家共识并未推荐 tDCS 疗法^[30],Cochrane 系统评价也认为 tDCS 改善运动功能^[28]的疗效尚不明确。本课题组推测,刺激参数的差异以及个体对刺激响应的变异性可能是重要原因。2016 年的一项剂量-反应 Meta 分析发现,tDCS 对脑卒中后运动功能障碍的康复疗效与电流密度和电荷密度正相关、与电极大小负相关,且双侧半球刺激能够产生更好的疗效^[27]。

三、结合无创脑成像精准定位开展个体化神经康复

经颅电刺激技术通过与脑连接组学分析框架等融合,将在解析大尺度脑网络间相互作用的因果关系以及脑卒中康复等领域发挥重要作用^[43]。例如,脑功能成像研究中发现的行为相关脑区或神经环路,有望为脑卒中损伤区域的精准定位、疾病分期、预后评估、疗效监测和个体化靶点精准选择等提供重要参考,从而极大地推动这项技术在脑卒中康复的临床应用,并极有可能突破现有脑神经功能康复的瓶颈。

四、发展调控新技术靶向刺激大脑深部神经核团

常见的经颅电刺激技术不能刺激大脑深部靶点。2017 年 Grossman 等^[44]在 Cell 发文,介绍了一种新的非侵入性深部脑刺激技术。该技术通过两个频率差异较小的电场信号叠加后可激活深部海马体细胞,同时避免刺激靶点和作用位点之间的细胞。随后,多伦多大学 Andres 教授在《The New England Journal of Medicine》发表述评,肯定了这项技术的应用前景,但作者认为还需进一步评估其在人类大脑疾病治疗中的可行性、安全性和耐受性。

五、开展国际多中心循证研究指导临床决策

近年来,国际顶级权威期刊《British Medical Journal》和《The New England Journal of Medicine》先后发表重磅研究,证明 tDCS 可以改善抑郁症^[45],但对非特异性慢性腰痛无显著疗效^[46]。

以上仅有的两项设计严谨、大样本和高质量国际研究,为 tDCS 在这两类疾病的临床决策提供了 I 级循证医学证据。鉴于此,经颅电刺激脑卒中康复领域也有望通过开展国际多中心研究,明确这项技术的潜在适用对象和康复获益。

总结

经颅电刺激技术是一项很有潜力的脑科学研究和临床神经康复手段。目前,绝大部分证据均支持 tDCS 对脑卒中后运动、认知及言语等功能障碍的康复有益,但仍无法获得有关 tACS、iPCS 和 tRNS 康复疗效的研究证据。鉴于经颅电刺激脑卒中康复疗效尚存争议,该领域迫切需要基于最优刺激参数和靶点开展国际多中心研究,从而为指导这项技术的临床应用提供高质量的循证医学证据。

参考文献

- [1] 唐朝正,陈创,丁政,等. 经颅直流电刺激应用于脑卒中上肢和手功能康复的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2017, 39(5): 391-396. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.05.021.
- [2] 路翰娜,陈秀雯,林翠华,等. 物理疗法在脑科疾病中的前沿应用: 神经治疗学的复兴[J]. 科学通报, 2018, 63(25): 2592-2598. DOI: CNKI:SUN:KXTB.0.2018-25-007.
- [3] Polania R, Nitsche MA, Ruff CC. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(2): 174-187. DOI: 10.1038/s41593-017-0054-4.
- [4] Chaieb L, Kovacs G, Cziraki C, et al. Short-duration transcranial random noise stimulation induces blood oxygenation level dependent response attenuation in the human motor cortex[J]. Exp Brain Res, 2009, 198(4): 439-444. DOI: 10.1007/s00221-009-1938-7.
- [5] Stagg CJ, Lin RL, Mezu M, et al. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex[J]. J Neurosci, 2013, 33(28): 11425-11431. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3887-12.2013.
- [6] Fox MD, Buckner RL, Liu H, et al. Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111(41): E4367-4375. DOI: 10.1073/pnas.1405003111.
- [7] Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation[J]. J Neurosci, 2009, 29(16): 5202-5206. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4432-08.2009.
- [8] Keeser D, Meindl T, Bor J, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI[J]. J Neurosci, 2011, 31(43): 15284-15293. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0542-11.2011.
- [9] Polania R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation[J]. Hum Brain Mapp, 2012, 33(10): 2499-2508. DOI: 10.1002/hbm.21380.
- [10] Lindenberg R, Nachtigall L, Meinzer M, et al. Differential effects of dual and unihemispheric motor cortex stimulation in older adults[J]. J Neurosci, 2013, 33(21): 9176-9183. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0055-13.2013.

- [11] Stagg CJ, Bachtiar V, Amadi U, et al. Local GABA concentration is related to network-level resting functional connectivity [J]. *Elife*, 2014, 3: e01465. DOI: 10.7554/eLife.01465.
- [12] Cabral-Calderin Y, Williams KA, Opitz A, et al. Transcranial alternating current stimulation modulates spontaneous low frequency fluctuations as measured with fMRI [J]. *Neuroimage*, 2016, 141: 88-107. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.07.005.
- [13] Sours C, Alon G, Roys S, et al. Modulation of resting state functional connectivity of the motor network by transcranial pulsed current stimulation [J]. *Brain Connect*, 2014, 4(3): 157-165. DOI: 10.1089/brain.2013.0196.
- [14] 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(Pt 3): 490-499. DOI: 10.1093/brain/awh369.
- [15] Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients [J]. *Neurology*, 2010, 75(24): 2176-2184. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318202013a.
- [16] Stagg CJ, Bachtiar V, O'Shea J, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 1): 276-284. DOI: 10.1093/brain/awr313.
- [17] Allman C, Amadi U, Winkler AM, et al. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(330): 330re331. DOI: 10.1126/scitranslmed.aad5651.
- [18] Fridriksson J, Rorden C, Elm J, et al. Transcranial direct current stimulation vs sham stimulation to treat aphasia after stroke: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(12): 1470-1476. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.2287.
- [19] Sparing R, Thimm M, Hesse MD, et al. Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 11): 3011-3020. DOI: 10.1093/brain/awp154.
- [20] Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia [J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1229-1236. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.576785.
- [21] Suntrup-Krueger S, Ringmaier C, Muhle P, et al. Randomized trial of transcranial direct current stimulation for poststroke dysphagia [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(2): 328-340. DOI: 10.1002/ana.25151.
- [22] Naros G, Gharabaghi A. Physiological and behavioral effects of beta-tACS on brain self-regulation in chronic stroke [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2): 251-259. DOI: 10.1016/j.brs.2016.11.003.
- [23] Arnao V, Riolo M, Carduccio F, et al. Effects of transcranial random noise stimulation combined with graded repetitive Arm supplementary program (GRASP) on motor rehabilitation of the upper limb in sub-acute ischemic stroke patients: a randomized pilot study [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2019, 126(12): 1701-1706. DOI: 10.1007/s00702-019-02087-9.
- [24] Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(4): 345-355. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311242.
- [25] Li Y, Fan J, Yang J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on walking ability after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018, 36(1): 59-71. DOI: 10.3233/RNN-170770.
- [26] Bai X, Guo Z, He L, et al. Different therapeutic effects of transcranial direct current stimulation on upper and lower limb recovery of stroke patients with motor dysfunction: a meta-analysis [J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 1372138. DOI: 10.1155/2019/1372138.
- [27] Chhatbar PY, Ramakrishnan V, Kautz S, et al. Transcranial direct current stimulation post-stroke upper extremity motor recovery studies exhibit a dose-response relationship [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(1): 16-26. DOI: 10.1016/j.brs.2015.09.002.
- [28] Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3: CD009645. DOI: 10.1002/14651858.CD009645.pub3.
- [29] D'Anci KE, Uhl S, Oristaglio J, et al. Treatments for poststroke motor deficits and mood disorders: a systematic review for the 2019 U.S. department of veterans affairs and u.s. department of defense guidelines for stroke rehabilitation [J]. *Ann Intern Med*, 2019, 171(12): 906-915. DOI: 10.7326/M19-2414.
- [30] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1): 56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- [31] Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American heart association/american stroke association [J]. *Stroke*, 2016, 47(6): e98-e169. DOI: 10.1161/STR.000000000000098.
- [32] Yan RB, Zhang XL, Li YH, et al. Effect of transcranial direct-current stimulation on cognitive function in stroke patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(6): e0233903. DOI: 10.1371/journal.pone.0233903.
- [33] Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in adults with aphasia after stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 5: CD009760. DOI: 10.1002/14651858.CD009760.pub4.
- [34] Biou E, Cassouesalle H, Cogne M, et al. Transcranial direct current stimulation in post-stroke aphasia rehabilitation: a systematic review [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(2): 104-121. DOI: 10.1016/j.rehab.2019.01.003.
- [35] Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, et al. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia [J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1152-1163. DOI: 10.1093/brain/aww002.
- [36] Marchina S, Pisegna JM, Massaro JM, et al. Transcranial direct current stimulation for post-stroke dysphagia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Neurol*, 2020. DOI: 10.1007/s00415-020-10142-9.
- [37] Valiengo LC, Goulart AC, de Oliveira JF, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression: results from a randomised, sham-controlled, double-blinded trial [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(2): 170-175. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314075.
- [38] 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(2): 459-461. DOI: 10.1016/j.brs.2017.11.018.
- [39] Bolognini N, Convento S, Banco E, et al. Improving ideomotor limb apraxia by electrical stimulation of the left posterior parietal cortex[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 2): 428-439. DOI: 10.1093/brain/awu343.
- [40] Herpich F, Melnick MD, Agosta S, et al. Boosting learning efficacy with noninvasive brain stimulation in intact and brain-damaged humans [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(28): 5551-5561. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3248-18.2019.
- [41] Horvath JC, Forte JD, Carter O. Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: a systematic review[J]. *Neuropsychologia*, 2015, 66: 213-236. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.021.
- [42] Jonker ZD, Gaiser C, Tulen JHM, et al. No effect of anodal tDCS on motor cortical excitability and no evidence for responders in a large double-blind placebo-controlled trial [J]. *Brain Stimul*, 2020, 14(1): 100-109. DOI: 10.1016/j.brs.2020.11.005.
- [43] Fox MD. Mapping symptoms to brain networks with the human connectome[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(23): 2237-2245. DOI: 10.1056/NEJMra1706158.
- [44] Grossman N, Bono D, Dedic N, et al. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields [J]. *Cell*, 2017, 169(6): 1029-1041 e1016. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.024.
- [45] Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, et al. Trial of electrical direct-current therapy versus escitalopram for depression[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(26): 2523-2533. DOI: 10.1056/NEJMoa1612999.
- [46] Luedtke K, Rushton A, Wright C, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation preceding cognitive behavioural management for chronic low back pain: sham controlled double blinded randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2015, 350: h1640. DOI: 10.1136/bmj.h1640.

(修回日期:2022-06-29)

(本文编辑:阮仕衡)

· 征订启事 ·

欢迎订阅《中华物理医学与康复杂志》

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复学专业的高水平学术期刊之一。本刊全面介绍本学科及相关领域领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验,以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用且与本学科密切相关的基础理论研究,及时反映我国物理医学与康复领域的重大进展。

本刊现设有述评、基础研究、临床研究、研究快报、个案报道、综述、讲座、继续教育、学术争鸣、外刊重要文章摘登、学会信息、康复器械与用品信息等栏目,并将依来稿情况随时作一些调整。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大 16 开,内芯 96 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月 25 日出版;2022 年每册定价 30 元,全年 360 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。

订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区 E 栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部。

电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。

请及时关注本刊微信公众号。

