

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

唐朝正 陈创 丁政 贾杰

脑卒中后的上肢和手功能障碍严重影响患者独立自理能力和生活质量^[1],急性期后,采用多学科手段进行综合康复治疗是降低其致残率最有效的策略。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation,tDCS)作为一种无创的、有效的新兴神经调控技术,能在不造成组织损伤的情况下可逆性地调节神经细胞活性^[2]。近年来,采用 tDCS 技术调节大脑半球间失衡的运动皮质兴奋性继而促进手功能的恢复已成为神经康复领域研究的热点。目前的研究提示^[3-6],tDCS 可能通过影响皮质兴奋或抑制性递质合成、增加突触可塑性、改变局部脑血流量和调节神经网络功能连接等途径而发挥作用。因此,tDCS 可通过对人大脑多个运动相关的脑皮质进行调节,诱导大脑发生可塑性变化,从而促进脑卒中偏瘫患者运动功能的恢复^[6]。本文就 tDCS 在脑卒中后上肢和手功能障碍中的机制研究、临床应用现状、影响疗效的因素及治疗的安全性等进行综述和总结。

tDCS 概述

tDCS 刺激仪由供电电池、一对阳极和阴极表面电极片及一套设置刺激参数的控制软件构成,其效应机制是通过恒定的微弱直流电(1~2 mA)作用于大脑皮质进而调节神经细胞的活性^[7]。tDCS 常见的刺激范式包括阳极、阴极和伪刺激三种。整体而言,阳极通常能诱导刺激部位脑皮质的兴奋性增高,阴极则降低刺激部位脑皮质的兴奋性,而伪刺激多是作为安慰对照^[8]。tDCS 的刺激效果主要取决于电极极性、作用部位、电流强度、极片面积和治疗时间等。当电流由阳极流向阴极时,其中只有一部分会分散到大脑皮质中,因此必须保证一定强度的电流作用于皮质神经元的细胞膜和突触受体才能诱导脑功能重塑^[9]。有研究报道,增大参考电极片面积同时减小刺激电极片面积可以有效地增强 tDCS 的治疗效果^[10]。由于大脑的功能网络在直流电场中受到的影响远比单个神经元大,故而利用 tDCS 刺激能够调节大脑皮质多个功能区的可塑性。

tDCS 的治疗方式和参数

健康人两侧大脑半球的运动皮质活性总是保持动态平衡,一侧初级运动皮质(primary motor cortex,M1)的兴奋会经由胼胝体通路抑制对侧半球 M1 的活动^[11]。脑卒中后的一侧大脑半球局灶性病变会导致两半球间的竞争性抑制失衡,即受累侧

半球运动皮质因自身病灶影响兴奋性降低以及健侧半球运动皮质对受累侧半球运动皮质的抑制增强,这很可能是脑卒中患者手功能障碍产生的神经机制之一^[12]。脑卒中后的大脑感觉运动网络发生病理性重塑,tDCS 刺激可以纠正脑卒中患者两侧大脑半球间运动皮质的失衡状态,其康复策略以提高患侧半球的兴奋性及抑制健侧半球过度的活跃为目标。因此,根据这种半球间竞争性抑制理论,在目前的脑卒中后运动功能障碍康复研究中,主要采用阳极 tDCS 提高患侧半球 M1 的兴奋性或阴极 tDCS 抑制健侧半球 M1 的兴奋性,通过平衡两侧大脑半球间运动皮质的活性来促进脑卒中偏瘫患者手功能障碍的康复^[13]。

临床研究中,常见的 3 种 tDCS 刺激范式^[14]如下:①阳极放在患侧半球 M1 区,阴极放在对侧眼眶上缘;②阴极放在健侧半球 M1 区,阳极放在对侧眼眶上缘;③阳极放在患侧半球 M1 区,阴极放在健侧半球 M1 区。常用的治疗参数^[14-15]:刺激时间 10~20 min,研究中使用最多的是 20 min,电流密度 0.029~0.057 mA/cm²。

tDCS 与经颅磁刺激的区别

表 1 总结了 tDCS 和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS)这两种神经调控技术在生物作用特性和临床应用等方面的基本情况^[14-17]。

表 1 tDCS 和经颅磁刺激的比较

比较项目	tDCS	TMS
能量传递	直流电	磁场
作用机制	直流电	感应电流
空间分辨率	约 1.0 cm	约 0.5~1.0 cm
刺激深度	约 1.0 cm	约 1.0~1.5 cm(深部可达 6.0 cm)
兴奋效应	阳极刺激	高频,大于 1.0 Hz
抑制效应	阴极刺激	低频,小于 1.0 Hz
伪刺激设置	容易	困难
刺激停止后的持续效应	大于 60 min	一般大于 60 min
能否作为评价工具	否	可评估皮质脊髓束完整性和运动皮质兴奋性
能否和其他干预方式同步使用	可以联合作业/物理疗法同步治疗	由于头动的影响,不能与其他干预方式同步训练
体感症状	无	肌肉抽搐、耳鸣等
常见不良反应	瘙痒、刺痛	头痛、颈痛
安全性	较高	有诱发惊厥和癫痫的风险
设备费用及应用	费用低,使用方便	费用昂贵,操作较麻烦

tDCS 改善运动功能的机制

一、细胞和分子水平研究证据

tDCS 治疗后即时效应产生的细胞和分子水平的机制尚未

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.05.021
基金项目:“十二五”国家科技支撑手功能项目(2013BAI10B03),国家 863 发展计划(SS2015AA020501),国际合作青年基金项目(31450110072),上海市科委生物医药重大项目(10DZ1950800)共同资助
作者单位:200040 上海,复旦大学附属华山医院康复医学科(唐朝正、陈创、贾杰);350025 福州,南京军区福州总医院康复医学科(丁政)
通信作者:贾杰,Email:shannonjj@126.com

完全明确,由恒定电场引起的局部 pH 值及细胞内外离子浓度的变化可能是 tDCS 短期非突触作用的基础^[18]。研究提示,tDCS 刺激引起的皮质兴奋性增加或降低的后作用(持续时间>1 h)可能与神经元静息膜电位阈下调节所诱导的 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid,NMDA)受体的极性-依赖性修饰有关^[19]。NMDA 受体对长时程增强或抑制的介导会使突触水平的连接得到持久的促进或抑制作用^[20]。最近有研究表明,tDCS 在突触水平的可塑性还涉及 γ -氨基丁酸能、多巴胺能以及其他蛋白系统的修饰^[21]。阳极 tDCS 刺激对皮质神经元的兴奋效应可能还与增加脑源性神经营养因子分泌有关,而阴极 tDCS 刺激对皮质神经元的抑制效应可能与 γ -氨基丁酸调节有关^[22]。随着 TMS 和功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging,fMRI)等无创检测技术的运用,近年来研究者们对 tDCS 的神经调控机制也进行了深入研究。

二、电生理研究证据

Nitsche 等^[23]研究发现,采用 1.0 mA 阳极 tDCS 刺激健康人右侧小指外展肌代表脑区 9~13 min,可使 TMS 检测到的运动诱发电位波幅较基线增加 150%,且这种后延效应的维持效果长达 1.5 h。Nitsche 等^[24]进一步研究发现,阳极 tDCS 刺激 M1 区后可降低皮质内抑制和促进皮质内易化,但刺激期间不产生这种效应。阴极 tDCS 干预则降低刺激期间的皮质内易化,增加刺激后的皮质内抑制。此外,tDCS 刺激期间对 I 波的易化不产生影响,但阳极 tDCS 能增加刺激后的 I 波易化,阴极 tDCS 的调节效应则不明显。David 等^[25]研究报道,NMDA 受体拮抗剂右美沙芬可以抑制阳极和阴极 tDCS 刺激产生的后效应,提示 NMDA 受体的变化可能与这两种类型 tDCS 刺激引起的神经功能重塑有关;而 Na⁺通道阻断剂卡巴咪唑通过稳定电压依赖的膜电位,引起阳极 tDCS 诱导的后效应被选择性地的阻断,这提示静息膜电位的去极化是阳极 tDCS 刺激产生后效应的基础。

分析认为,极性驱动的静息膜电位改变是 tDCS 刺激后延效应最重要的机制,它导致了神经细胞自发放电频率和 NMDA 受体激活的改变。Nitsche 等^[26]研究也发现,卡巴咪唑可以选择性地阻断阳极 tDCS 治疗时和治疗后对健康人大脑皮质的兴奋效应,且氟桂利嗪(一种 Ca²⁺通道阻断剂)也能产生类似的阻断效应;而 NMDA 受体拮抗剂在短时间的 tDCS 刺激期间并未引起大脑皮质兴奋性的改变,但却阻断了两种极性的 tDCS 刺激后所引起的后延效应。这些研究结果提示,tDCS 诱导的健康人大脑皮质兴奋性变化依赖于 Na⁺和 Ca²⁺通道电导率变化介导的细胞膜极化,而 NMDA 受体则与 tDCS 的刺激后效应有关。Polania 等^[27]采用脑电图研究进一步证实,作用于 M1 的阳极 tDCS 刺激能明显增加同侧半球运动前区、运动区以及感觉运动区在手指运动任务时 60~90 Hz 频段内的功能连接,且 tDCS 在 θ 、 α 、 β 及高低 γ 频段内均诱导出了明显的半球内及半球间连接变化,说明 tDCS 对脑功能的同步化及功能性拓扑重构起重要作用。

三、影像学研究证据

Clark 等^[3]的磁共振波谱研究提示,30 min 右侧顶叶的阳极 tDCS 治疗能显著增加刺激电极下兴奋性递质谷氨酸盐和乙酰天冬氨酸谷氨酸的局部浓度,但 tDCS 刺激对左侧半球的谷氨酸盐无明显影响,而乙酰天冬氨酸谷氨酸则呈下降趋势。Stagg 等^[4]运用全脑动脉自旋标记技术对 tDCS 刺激健康人左侧背外

侧前额叶时脑血流灌注的改变进行研究,发现阳极 tDCS 刺激时解剖连接上靠近左侧背外侧前额叶的区域脑血流灌注增加,包括左侧初级感觉皮质、扣带回中部、旁扣带回和顶叶,且刺激后左侧背外侧前额叶与右侧前额叶及左侧感觉运动皮质的功能偶联增强,但与双侧丘脑的功能偶联减弱。阴极 tDCS 刺激则主要引起双侧丘脑、右侧颞中回和颞下回脑血流灌注减少,且刺激后左侧背外侧前额叶与同侧颞叶、顶叶和枕叶等广泛区域的功能偶联减弱。

虽然电生理研究提示,tDCS 刺激时和刺激后产生的皮质改变效应类似,但这两个阶段所引起的脑血流灌注变化完全不同,无论是阳极还是阴极 tDCS 干预后均引起了较刺激时更广泛地皮质脑血流灌注减少。Paquette 等^[5]采用正电子发射断层成像观察 tDCS 刺激 M1 区对健康人局部脑血流(regional cerebral blood flow,rCBF)和运动诱发电位(motor evoked potential,MEP)的影响,发现刺激期间进行主动运动时,被试阴极 tDCS 干预引起的 M1 区 rCBF 降低比阳极 tDCS 干预引起的 rCBF 降低更明显,且阴极 tDCS 刺激后降低的 M1 区 rCBF 变化值与 MEP 的波幅下降保持一致。Stagg 等^[28]采用 3 T 的 fMRI 观察 tDCS 刺激健康人左侧 M1 区对被试脑激活的影响,发现阳极 tDCS 治疗较伪刺激短暂激活了左侧半球 M1 区和辅助运动区的活性,阴极 tDCS 刺激较伪刺激更能引起对侧 M1 区和背侧前运动皮质的激活,这些脑区与左侧 M1 的功能连接亦增强,且上述变化在阴极 tDCS 与阳极 tDCS 比较时同样成立。最近的一项研究观察了 tDCS 刺激对发病 6 个月以上脑卒中患者脑区激活的影响^[29],结果显示,与伪刺激相比,患手的任务反应时间在阳极 tDCS 刺激后改善了 5%~10%,且这种改善与被刺激半球 M1 区的激活强度增加有关;而阴极 tDCS 刺激后与伪刺激比较,激活增加的脑区主要位于双侧 M1 区和患侧初级感觉区、背侧前运动区及辅助运动区。

tDCS 改善运动功能的临床研究

一、阴极 tDCS 的临床研究

最近的研究表明^[30],阴极 tDCS 作用于未损伤半球 M1 区可以通过调节两侧半球间竞争性抑制的失衡改善偏瘫患者的手部痉挛,进而提高患者上肢和手的运动能力。Nair 等^[13]对 14 例慢性期脑卒中患者分别进行为期 5 d 的健侧 M1 区阴极 tDCS 刺激或伪 tDCS 刺激同步作业训练的康复干预,结果显示,阴极 tDCS 刺激同步作业训练与安慰对照组相比,能更好地改善偏瘫患者上肢多个关节的平均主动活动范围和 Fugl-Meyer 上肢评分。

Bradnam 等^[31]研究探讨了阴极 tDCS 刺激健侧半球 M1 区对 12 例中重度慢性期偏瘫患者近端上肢功能的影响,并使用 MEP 对患者上肢近端肌肉进行评价,结果显示,阴极 tDCS 刺激能选择性地改善轻度运动功能障碍患者近端上肢肌肉(如肱二头肌)的控制,但会使中度至重度偏瘫患者的上肢功能恶化。分析认为,tDCS 治疗的后延效应作用方向可能与患者的痉挛状态、运动功能损害、经内囊后肢的皮质脊髓束完整性等因素有关;一般来说,脑卒中患者损伤越重,其偏瘫手活动时健侧半球运动皮质的激活反而越高,阴极 tDCS 抑制这种健侧 M1 区的高激活代偿可能会对这类患者上肢功能的恢复不利。

最近的一项系统性分析显示,不管是阳极 tDCS 刺激患侧

M1 区还是阴极 tDCS 刺激健侧 M1 区均可以提高脑卒中患者干预结束时的 Fugl-Meyer 上肢运动功能评分,但随访时这种改善效应不显著^[7]。然而,国内的一项关于阴极 tDCS 治疗对脑卒中患者上肢功能影响的 Meta 分析显示^[8],采用阴极 tDCS 刺激患侧 M1 区对偏瘫患者 Fugl-Meyer 上肢评分和 Jebsen 手功能评分的改善作用并不优于伪刺激。因此,阴极 tDCS 治疗对于脑卒中偏瘫患者上肢和手功能恢复是否有效尚存在着争议^[7-8],还需高质量的随机对照试验研究来确证。

二、阳极 tDCS 的临床研究

Viana 等^[32]的研究显示,15 次 13 min 阳极 tDCS 刺激结合 1 h 虚拟现实训练可以明显改善脑卒中患者腕关节的痉挛水平,但与伪刺激组相比,患者的 Fugl-Meyer 上肢评分、Wolf 操作测试评分和脑卒中特异性生活质量评分组间差异并无统计学意义。Hesse 等^[33]将 96 例发病 3~8 周的严重幕上脑缺血患者按随机数字表法分为阳极 tDCS 组、阴极 tDCS 组和伪刺激组,分别给予 6 周 2.0 mA 手部代表区的 tDCS 刺激结合双上肢机器人辅助训练进行干预,结果显示,偏瘫患者的 Fugl-Meyer 上肢评分在 6 周训练结束和 3 个月随访时,组间两两比较,差异均无统计学意义;故认为无论是阳极 tDCS 还是阴极 tDCS 治疗均对提高累及皮质的严重脑卒中患者的双上肢训练效果无明显促进作用。

Mahmoudi 等^[34]观察了 tDCS 刺激的电极组合对改善偏瘫患者手部运动功能的疗效,发现无论是双侧、单侧阳极和单侧阴极 tDCS 治疗均可改善脑卒中患者的 Jebsen 手功能测试成绩。Kim 等^[35]也研究了单次阳极 tDCS 治疗对亚急性期脑卒中患者偏瘫侧手运动功能的改善效果,对 10 例发病 12 周以内的脑卒中患者进行 20 min 患侧第一骨间背侧肌反应点的阳极 tDCS 刺激后,发现与伪刺激相比,阳极 tDCS 刺激能改善患者偏瘫手的盒子和模块测试成绩长达 60 min,对手指加速测试成绩的改善作用也能维持至少 30 min。Butler 等^[9]对阳极 tDCS 刺激改善偏瘫患者上肢功能障碍的效果进行了 Meta 分析,发现与治疗前相比,阳极 tDCS 刺激能显著改善慢性期脑卒中患者偏瘫上肢的运动功能,但与伪刺激组比较则改善效果不明显。然而,夏文广等^[10]对阳极 tDCS 治疗脑卒中后上肢功能障碍的系统评价显示,受累侧运动皮质的阳极 tDCS 治疗对患者 Fugl-Meyer 上肢评分的促进作用与伪刺激组相比没有显著差异,但对患者 Jebsen 手功能测试评分的改善优于伪刺激组。

总体来说,阳极 tDCS 刺激对脑卒中偏瘫患者的手运动功能有较明确的改善作用,但对改善患者的上肢功能障碍是否也有效,则需要进一步采用设计严谨规范的大样本随机对照试验来论证。

三、双侧 tDCS 的临床研究

最近的临床研究开始尝试对两侧大脑半球的运动皮质同时进行 tDCS 刺激,即将阳极放在患侧 M1 区,阴极放在对侧 M1 区进行治疗。采用这种方式干预可以有效结合阳极刺激和阴极刺激的优势,在提高受累侧 M1 区兴奋性的同时降低健侧 M1 区的兴奋性,从而平衡双侧半球间经胼胝体的竞争性抑制^[36]。Bolognini 等^[37]研究观察了双侧 tDCS 治疗结合强制性运动训练对 14 例慢性期脑卒中患者上肢功能障碍的疗效,为期 2 周的干预结束后发现,7 例双侧 tDCS 治疗组患者的 Jebsen 手功能测

试、手握力测试、运动活动日志评分及 Fugl-Meyer 上肢评分均较伪 tDCS 组患者改善更多,且双侧 tDCS 治疗组患者未受累半球对受累半球的经胼胝体抑制减弱,损伤侧半球经运动皮质诱发的 MEPs 也增加;进一步分析发现,这种神经电生理的变化与偏瘫患者行为学的改善明显相关,故推断双侧 tDCS 刺激介导的这种经胼胝体抑制减弱及损伤侧半球上肢和手部运动区兴奋性的增加可能是其获得更多运动功能恢复的神经生理基础。Waters-Metenier 等^[38]对健康被试者进行双侧 tDCS 研究也发现,连续 4 d 的双侧 tDCS 刺激能够增强被试者肌肉活动的协同能力,使被试者执行手部任务的速度和协调能力都得到提高,而且这种疗效在训练停止后能够持续 4 周;此外,还发现双侧 tDCS 刺激的诱导效应可以泛化到未训练的手任务及另一侧手上,这提示双侧 tDCS 干预可能是一种辅助神经康复训练非常有潜力的治疗,其产生的作用可以有效地转化到手的日常生活任务中。

Lindenberg 等^[39]对 10 例慢性期脑卒中患者进行两阶段共 10 d 的双侧 tDCS 刺激结合同步作业训练干预,结果显示,患者经第一阶段 5 d 治疗后的 Fugl-Meyer 上肢评分提高了 (5.9 ± 2.4) 分,经第二阶段 5 d 治疗后的 Fugl-Meyer 上肢评分又提高了 (2.3 ± 1.4) 分,经两阶段 10 d 的治疗后患者的 Fugl-Meyer 上肢评分共提高了 (8.2 ± 2.2) 分,提示重复的 tDCS 治疗对慢性期脑卒中患者运动功能的改善作用并不是呈线性关系,即 tDCS 干预对运动功能的改善不表现为一种剂量依赖性。Lindenberg 等^[40]对 20 例慢性期上肢功能障碍的偏瘫患者研究还发现,连续 5 d 的双侧 tDCS 刺激结合作业治疗可以使患者的 Fugl-Meyer 上肢评分和 Wolf 运动功能评分分别提高 20.7% 和 19.1%,而伪刺激组患者这两项的评分则只提高了 3.2% 和 6.0%;此外,患者偏瘫手活动时的 fMRI 检查发现,双侧 tDCS 刺激治疗后患侧手部运动区的激活增加,而伪刺激组的激活没有明显变化。虽然目前很少有研究直接去对比双侧 tDCS 刺激与单侧阳极 tDCS 刺激或阴极 tDCS 刺激对脑卒中患者运动功能障碍改善的效果,但从已有的少量研究可以发现,双侧 tDCS 刺激相比单侧 tDCS 刺激在改善偏瘫患者的上肢和手功能方面似乎更有优势^[34,37-40]。

tDCS 疗效的影响因素分析

目前,有关 tDCS 改善脑卒中偏瘫患者运动功能的研究多数为阳性报道,但也有一些研究指出,tDCS 的疗效并不优于安慰对照组^[8-9]。由于脑卒中类型、运动功能障碍程度、损伤部位、病灶大小、发病时间、年龄及是否有合并症等都会影响患者对 tDCS 治疗的敏感性,因此研究者们普遍认为,根据偏瘫患者脑损伤程度及脑功能重组机制进行针对性治疗是提高 tDCS 治疗效果的关键。Schlaug 等^[41]研究认为,脑卒中患者皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)的完整性可对 tDCS 的治疗效果产生重要影响。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究也提示,以患侧病灶和大脑脚为种子点追踪的 CST 完整性和病灶侧内囊后肢的各向异性值可以预测脑卒中患者运动功能的恢复^[42],且患侧 M1、内囊后肢及大脑脚前部和后部追踪的 CST 完整性还与脑卒中患者的运动功能障碍程度密切相关^[43],提示患侧 CST 的损伤可能是脑卒中患者运动功能恢复和代偿的决定性因素。因此,在行脑刺激之前运用 TMS、DTI 和 fMRI 等检

测手段对患者的运动通路和两侧半球运动皮质的激活状态进行预判,从而有针对性地进行 tDCS 靶向治疗将能更好更快地促进患者运动功能的恢复。

就总的康复策略而言,若损伤累及患者大脑皮质的感觉运动区,那么直接刺激这类靶脑区疗效不佳,可以考虑刺激其它与运动代偿相关的脑区,如额中回、顶下小叶、小脑等^[44];若经内囊后肢的 CST 损伤,一般会导致严重的上肢和手功能障碍,可根据评估结果进行综合康复治疗 and 日常生活活动能力训练,从而尽可能地帮助患者提高偏瘫手的使用能力,改善其独立自理能力。

安全性和不良反应

电流大小、作用时间和电极片面积是影响 tDCS 疗效和安全性的 3 个决定性因素^[14]。研究^[14,45]发现,每次 20 min,最大电流密度不超过 0.057 mA/cm² 的刺激是相对安全的,在此限度内被试者基本都能耐受。Nitsche 等^[46]通过 fMRI 观察证实,小于 1.0 h 的 tDCS 刺激并不会造成受试者出现血脑屏障破坏、脑组织水肿或结构改变等损害。截至目前,还没有严重不良反应的报道,最常见的不良反应是刺激电极片下局部的痒麻感和轻刺痛感,少数患者出现疲乏、头痛、恶心、失眠等症状^[47]。这些不适感均比较轻微,持续时间也比较短,刺激停止后一般会自行消失,无需特殊处理。总体来说,由于 tDCS 治疗不会导致神经元自发放电而诱发癫痫,故是一种非常安全的无创神经调控技术。

总结与展望

对于发病时间超过 6 个月运动功能恢复进入平台期的脑卒中患者^[48],非侵入性的 tDCS 刺激已成为改善偏瘫患者上肢和手功能障碍非常有潜力的康复治疗方法。与传统康复疗法完全不同的是,tDCS 是一种自上而下的神经调控技术,其可通过直接诱导大脑的功能重塑和代偿促进偏瘫患者运动功能的恢复。虽然 Elsner 等^[7]研究提示,使用阳极、阴极或双侧 tDCS 刺激均能促进脑卒中患者运动功能的恢复,但对 tDCS 治疗的介入时机、合适病例的选择及刺激参数等的选择还未形成统一的规定^[49],例如对于电极的选择,有研究认为,减小刺激电极的面积至常规尺寸的 1/3 可增强阳极 tDCS 效果^[10]。

关于 tDCS 刺激和其它康复方法治疗的先后顺序也一直存在争议。最近的研究显示^[49-50],在执行学习任务前介入 tDCS 刺激产生的效果要优于训练中及训练后介入;也有学者指出 tDCS 的治疗作用可能与联合干预的任务本身有关,而与其在治疗过程中介入的时间点无关。为发挥 tDCS 刺激对偏瘫患者运动功能恢复的最佳疗效,研究的重点应该是尽快制订出符合不同脑损伤程度卒中患者的最佳刺激参数、治疗时间窗及联合方法选择等的标准康复方案,以进行针对性的个体化脑刺激治疗。

综上所述,tDCS 是一种安全、经济、非侵入性、操作简便、不良反应小的神经调控技术,研究报道的整体趋势是其能促进脑卒中患者上肢和手运动功能的恢复。因此,随着 tDCS 作用机制研究的不断深入,其必将作为慢性期偏瘫患者改善上肢和手功能的一种新兴中枢调控技术。

参考文献

- [1] 唐朝正,丁政,李春燕,等.运动想象结合任务导向训练对慢性期脑卒中患者上肢功能影响的随机对照研究[J].中华物理医学与康复杂志,2014,36(11):832-837. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.011.004.
- [2] Peruzzotti-Jametti L, Bacigaluppi M, Sandrone S, et al. Emerging subspecialties in neurology: transcranial stimulation[J]. Neurology, 2013,80(4):e33-e35. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182833d74.
- [3] Clark VP, Coffman BA, Trumbo MC, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) produces localized and specific alterations in neurochemistry: a ¹H magnetic resonance spectroscopy study[J]. Neurosci Lett,2011,500(1):67-71. DOI:10.1016/j.neulet.2011.05.244.
- [4] Stagg CJ, Lin RL, Mezuze 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.
- [5] Paquette C, Sidel M, Radinska BA, et al. Bilateral transcranial direct current stimulation modulates activation-induced regional blood flow changes during voluntary movement[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011,31(10):2086-2095.DOI:10.1038/jcbfm.2011.72.
- [6] Nitsche MA,Doemkes S,Karaköse T,et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex[J]. J Neurophysiol,2007,97(4):3109-3117. DOI:10.1152/jn.01312.2006.
- [7] Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving function and activities of daily living in patients after stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013,11:CD009645. DOI:10.1002/14651858.CD009645.pub2.
- [8] 朱毅,郭佳宝,顾一煌,等.阴极经颅直流电刺激改善脑卒中患者上肢功能障碍的系统评价[J].中国康复理论与实践,2014,20(4):311-317.DOI:10.3969/j.issn.1006-9771.2014.04.003.
- [9] 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):162-171. DOI:10.1016/j.jht.2012.07.002.
- [10] 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. DOI:10.3870/zgkf.2015.04.005.
- [11] 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.
- [12] Wessel MJ,Zimmerman M,Hummel FC. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke[J]. Front Hum Neurosci,2015,9:265. DOI:10.3389/fnhum.2015.00265.
- [13] 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. DOI:10.3233/RNN-2011-0612.
- [14] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008[J]. Brain Stimul,2008,1(3):206-223. DOI:10.1016/j.brs.2008.06.004.

- [15] Krishnan C, Santos L, Peterson MD, et al. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8 (1): 76-87. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.012.
- [16] 翁春晓, 范肖冬, 侯冰. 经颅刺激对脑功能的调节作用 [J]. *生物医学工程与临床*, 2015, 19 (2): 196-200. DOI: 10.13339/j.cnki.sgcl.2015.02.038.
- [17] 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. DOI: 10.1017/S1461145710001690.
- [18] Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, et al. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain [J]. *J Physiol*, 2005, 568 (2): 653-663. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.088310.
- [19] Braun R, Klein R, Walter HL, et al. Transcranial direct current stimulation accelerates recovery of function, induces neurogenesis and recruits oligodendrocyte precursors in a rat model of stroke [J]. *Exp Neurol*, 2016, 279: 127-136. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.02.018.
- [20] Monte-Silva K, Kuo MF, Hesselthaler S, et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6 (3): 424-432. DOI: 10.1016/j.brs.2012.04.011.
- [21] Kuo MF, Paulus W, Nitsche MA. Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases [J]. *Neuroimage*, 2014, 85 (3): 948-960. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.117.
- [22] Tazoe T, Endoh T, Kitamura T, et al. Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e114244. DOI: 10.1371/journal.pone.0114244.
- [23] Nitsche M, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans [J]. *Neurology*, 2001, 57 (10): 1899-1901. DOI: 10.1212/WNL.57.10.1899.
- [24] Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex [J]. *J Physiol*, 2005, 568 (Pt 1): 291-303. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.092429.
- [25] David L, Nitsche MA, Frithjof T, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability [J]. *Brain*, 2002, 125 (10): 2238-2247. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awf238>.
- [26] Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans [J]. *J Physiol*, 2003, 553 (1): 293-301. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.049916.
- [27] Polania R, Nitsche MA, Paulus W. Modulating functional connectivity patterns and topological functional organization of the human brain with transcranial direct current stimulation [J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32 (8): 1236-1249. DOI: 10.1002/hbm.21104.
- [28] Stagg CJ, O'Shea J, Kincses ZT, et al. Modulation of movement-associated cortical activation by transcranial direct current stimulation [J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 30 (7): 1412-1423. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2009.06937.x.
- [29] Stagg CJ, Bachtiar V, O'Shea J, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke [J]. *Brain*, 2012, 135 (1): 276-284. DOI: 10.1093/brain/awr313.
- [30] 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.
- [31] Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, et al. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke [J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22 (11): 2662-2671. DOI: 10.1093/cercor/bhr344.
- [32] 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. DOI: 10.3233/NRE-141065.
- [33] 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. DOI: 10.1177/1545968311413906.
- [34] Mahmoudi H, BorhaniHaghighi A, Petramfar P, et al. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke [J]. *Disabil Rehabil*, 2011, 33 (15-16): 1383-1388. DOI: 10.3109/09638288.2010.532283.
- [35] 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. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181b811e3.
- [36] Zhao S, Dou Z, Wei X, et al. Task-concurrent anodal tDCS modulates bilateral plasticity in the human suprahypoid motor cortex [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 370. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00370.
- [37] Bolognini N, Vallar G, Casati C, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011, 25 (9): 819-829. DOI: 10.1177/1545968311411056.
- [38] Waters-Metenier S, Husain M, Wiestler T, et al. Bihemispheric transcranial direct current stimulation enhances effector-independent representations of motor synergy and sequence learning [J]. *J Neurosci*, 2014, 34 (3): 1037-1050. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2282-13.2014.
- [39] Lindenberg R, Zhu LL, Schlaug G. Combined central and peripheral stimulation to facilitate motor recovery after stroke: the effect of number of sessions on outcome [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26 (5): 479-483. DOI: 10.1177/1545968311427568.
- [40] 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.
- [41] Schlaug G, Renga V, Nair D. Transcranial direct current stimulation in stroke recovery [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65 (12): 1571-1576. DOI: 10.1001/archneur.65.12.1571.
- [42] Radlinska B, Ghinani S, Leppert IR, et al. Diffusion tensor imaging, permanent pyramidal tract damage, and outcome in subcortical stroke [J]. *Neurology*, 2010, 75 (12): 1048-1054. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181f39aa0.
- [43] Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke [J]. *Neurology*, 2010, 74 (4): 280-287. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ccc6d9.
- [44] Tang C, Zhao Z, Chen C, et al. Decreased functional connectivity of homotopic brain regions in chronic stroke patients: a resting state fMRI

- Study[J]. PLoS One, 2016, 11(4): e0152875. DOI: 10.1371/journal.pone.0152875.
- [45] Schlaug G, Renga V. Transcranial direct current stimulation: a noninvasive tool to facilitate stroke recovery[J]. Expert Rev Med Devices, 2008, 5(6): 759-768. DOI: 10.1586/17434440.5.6.759.
- [46] Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex[J]. Clin Neurophysiol, 2004, 115(10): 2419-2423. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.05.001.
- [47] 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.
- [48] Stinear C. Prediction of recovery of motor function after stroke[J]. Lancet Neurol, 2010, 9(12): 1228-1232. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70247-7.
- [49] Pirulli C, Fertonani A, Miniussi C. The role of timing in the induction of neuromodulation in perceptual learning by transcranial electric stimulation[J]. Brain Stimul, 2013, 6(4): 683-689. DOI: 10.1016/j.brs.2012.12.005.
- [50] Nozari N, Woodard K, Thompson-Schill SL. Consequences of cathodal stimulation for behavior: when does it help and when does it hurt performance[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e84338. DOI: 10.1371/journal.pone.0084338.

(修回日期: 2017-02-04)

(本文编辑: 汪 玲)

• 外刊撷英 •

Low intensity pulsed ultrasound for bone healing

BACKGROUND AND OBJECTIVE The U.S. Food and Drug Administration has approved Low Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) to accelerate fracture healing. This systematic review further assessed the efficacy of LIPUS for radiographic healing and clinical efficacy.

METHODS Medical databases were searched for controlled studies concerning the efficacy of LIPUS for the healing of fractures, published through November of 2016. The outcomes included time to return to work, full weight bearing, pain reduction, bone healing and subsequent fractures.

RESULTS The search identified 42 studies, of which 26 were randomized, controlled trials. The authors found significant heterogeneity in the studies and found that, among those with a low risk of bias, treatment with LIPUS did not significantly reduce pain, days to weight bearing, or days to radiographic healing.

CONCLUSION This literature review, focusing on those with a "low risk of bias", failed to identify low intensity pulsed ultrasound as an effective treatment to accelerate healing, pain or functional outcome in patients with fractures.

【摘自: Schandelmaier S, Kaushal A, Lytvy L, et al. Low intensity pulsed ultrasound for bone healing: systematic review of randomized, controlled trials. BMJ, 2017; 356: j656.】

Sedentary behavior and low back pain

BACKGROUND AND OBJECTIVE Low back pain (LBP) is among highest causes of disability in the world. Previous studies have assessed the association between sedentary behavior and LBP, although no prior study has explored the influence of sedentary behavior on the occurrence of LBP. This study was designed to better understand the association between sedentary behavior and the occurrence of LBP.

METHODS Data were collected from a population based registry of monozygotic (MZ) and dizygotic (DZ) twins, registered in a population-based twin registry of adult multiples born between 1940 and 1966. Data were collected between 2009 and 2011, including demographic information and self-reported health-related questionnaires. The main outcomes in the longitudinal analysis were the occurrence of new cases of LBP, with data on sedentary behavior collected using a categorical self-report questionnaire. The data were reviewed for an association between sedentary behavior and LBP outcome for both the cross-sectional and the longitudinal analysis.

RESULTS Data were collected from 2,148 twins, with an overall lifetime prevalence of persistent LBP of 32%. A multivariate analysis revealed that sedentary behavior was weakly associated with a lifetime prevalence of persistent LBP ($P=0.06$). Further analysis found that, among DZ twins, sedentary behavior was associated with an increased prevalence of persistent LBP in females, but not males. The MZ twins analysis found no significant difference between males and females.

CONCLUSION This study of twins found that sedentary behavior is only weakly associated with low back pain, with this relationship more evident in females than in males.

【摘自: Amorim AB, Levy GM, Pérez-Riquelme F, et al. Sedentary behavior increases the risk of low back pain? A population based, co-twin study of spanish twins. Spine J, 2017.doi.org/10.1016/j.spine.2017.02.004.】