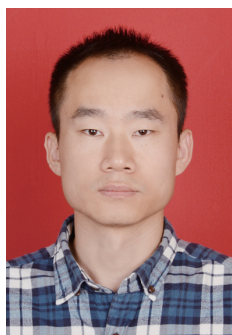


· 述评 ·

经颅直流电对痉挛的治疗作用研究进展

焦睿 陈尚杰 余淑芳



通信作者简介: 焦睿, 农工党员, 副主任医师。现任南方医科大学附属深圳宝安医院康复医学科副主任医师。毕业于中山大学, 获康复医学硕士研究生学位。毕业后于南方医科大学附属深圳宝安医院康复医学科工作, 主要从事神经系统和骨病的康复相关临床、科研和教学工作, 对相关疾病有丰富的临床经验。临床专长为肌骨超声的应用和痉挛的治疗, 研究领域为痉挛的评估、治疗, 肌骨超声在康复科的应用等。参与国家自然科学基金项目 1 项、省部级课题 2 项、市级课题 2 项, 主持区科技局课题 3 项、院级课题 1 项。发表 10 余篇核心期刊论文。现为广东省医学会物理医学与康复学会青年委员, 广东省针灸学会针灸康复专业委员会常务委员, 广东省临床医学学会整合康复专业委员会委员, 广东省医学会物理医学与康复分会脊柱疾患学组委员, 广东省康复医学发展研究会理事, 深圳市医师协会康复医学科分会委员, 深圳市康复医学会骨科康复专委会常务委员, 深圳市康复医学会运动与创伤康复专委会常务委员, 宝安区康复医学会常务委员。

【摘要】 痉挛是中枢神经系统损伤后常见的症状, 如果不能及时有效治疗会严重影响患者的日常生活能力及预后。目前临床上对痉挛的治疗方法较多, 效果不一。经颅直流电是新兴的脑刺激技术的一种, 其对痉挛是否有治疗作用目前仍争论不一, 该文综述了近几年的相关文献, 为临床治疗提供指引。

【关键词】 经颅直流电; 痉挛; 临床

Research progress on the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation on spasm Jiao Rui, Chen Shangjie, Yu Shufang. Department of Rehabilitation Medicine, the Affiliated Baoan Hospital of Southern Medical University, Shenzhen 518101, China

Corresponding author, Jiao Rui, E-mail: jr126@163.com

【Abstract】 Spasm is a common symptom after central nervous system damage. It will severely affect the ability of daily life and clinical prognosis of patients if not treated timely and effectively. At present, multiple methods have been applied to treat spasm with different therapeutic effects. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is an emerging brain stimulation technology. Whether it is effective in the treatment of spasm remains controversial. In this paper, relevant literatures published in recent years were reviewed, aiming to provide evidence and reference for the application of tDCS in treating spasm.

【Key words】 Transcranial direct current stimulation; Spasm; Clinic

经颅直流电刺激 (tDCS) 是脑刺激技术的一种, 其通过恒定的电流 (1~2 mA) 作用于相关脑区、调节相应神经元活动、改善脑组织兴奋性而达到治疗作用。tDCS 最早被用于心理学研究^[1]。

1998 年 Priori 等^[2]发现 tDCS 还具有双向、极性依赖调节皮层兴奋的作用。2 年后 Nitsche 等^[3]通过实验证实了上述作用, 从而开启了 tDCS 治疗神经系统疾病的旅程。目前的研究显示 tDCS 对

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2019.07.001

基金项目: 深圳市宝安区科技局医疗项目 (2016CX196)

作者单位: 518101 深圳, 南方医科大学附属深圳宝安医院

通信作者, 焦睿, E-mail: jr126@163.com

多种神经系统疾病及其相关症状有治疗作用,比如运动障碍、记忆障碍、抑郁、儿童精神心理疾病、失语症、认知障碍、吞咽障碍、单侧忽略、疼痛等^[4-15]。痉挛是中枢神经损伤后常见并发症^[16]。tDCS 具有较广阔的应用前景,但 tDCS 对痉挛的治疗效果目前仍无定论,本文综述了相关研究以供大家参考。

一、tDCS 作用机制

tDCS 设备最主要的组成为刺激装置和调节刺激方式的电脑。一般来说 tDCS 刺激类型包括阳极刺激、阴极刺激和伪刺激。伪刺激一般用来做研究,通过给大脑皮肤一定的电流刺激使被试者产生和 tDCS 治疗一样的主观感觉来达到对照刺激的效果。tDCS 主要的机制包括改变皮层兴奋性、促使突触重塑、改善脑部功能连接等。tDCS 是通过调节大脑皮层神经网络的活性而发挥作用,而不是通过阈上刺激引起神经元放电起作用^[17]。进行阳极刺激时,电流引起静息膜电位的去极化,去极化增加了神经元细胞的兴奋性并允许神经元细胞进行更多的自发放电;进行阴极刺激时,电流引起静息膜电位的超极化,对神经元细胞的活动起到抑制作用,从而分别在不同部位增加或降低目标脑区的兴奋性。这种兴奋性的改变不仅有暂时的效果,还有刺激后效应。Nitsche 等^[18]的研究表明皮质兴奋性的改变可持续达单次治疗刺激结束后 1 h,并且阳极刺激促进皮质兴奋达 90 min、阴极刺激能抑制皮质兴奋 60 min 也被运动诱发电位证实。Stagg 等^[19]的研究表明 tDCS 可以引起突触重塑,tDCS 通过改变细胞内的环腺苷酸和钙离子水平而参与了突触传递功能的改变,主要是调节了 N-甲基-D-天门冬氨酸受体的表达和 γ -氨基丁酸的浓度从而产生长期突触抑制或者增强。突触增强可以增加神经传递效率,突触抑制则会减低神经传递效率,医师进行治疗时根据目的选择阳极刺激或者阴极刺激。同时,tDCS 可以调节脑功能连接,已有研究者通过功能磁共振成像证实,认知障碍或运动障碍使大脑出现新的环路,根据损伤部位不同,脑功能连接的方式有所不同^[20-21]。tDCS 还可以引起脑血流改变,阴极刺激时诱导较小的血流增加(5.6%),停止刺激后血流量与基线比较显著降低(降低 6.5%),持续到刺激后期,阳极刺激诱导区域性脑血流增加 17.1%,当刺激停止时血流量恢复到基线水平。

另外,tDCS 可能还有其他作用机制,比如经胼胝体抑制对侧半球、影响远隔皮层区的兴奋性变化、改变电极下蛋白质通道的密度和其他神经化学性改变等^[22-24]。

二、tDCS 治疗痉挛的研究现状

1. 不支持 tDCS 改善脑卒中后痉挛的相关研究

目前 tDCS 对痉挛的治疗效果说法不一,部分研究者持支持意见,但评估手段有限,部分研究者持否定意见,也有部分研究者建议作进一步研究。Elsner 等^[25]系统综述了 2016 年 1 月 6 日之前的 tDCS 对脑卒中后痉挛的研究,发现有中低质量的证据表明 tDCS 在干预期结束时对改善痉挛无效,未见 tDCS 改善痉挛能力的长期随访研究,这项系统综述包括 5 项试验,纳入研究对象 315 例,但 Elsner 等纳入研究的评估手段多数为改良 Ashworth 量表等受主观影响较大的评估手段。部分研究者认为 tDCS 可能有短期效果,长期效果不明确。Koh 等^[26]进行了双盲、随机、对照试验探讨了 tDCS 加感觉调节对脑卒中运动康复的影响,其将 25 例慢性脑卒中患者分为 2 组,14 例被分为 tDCS 加感觉调节组(tDCS-SM 组),另外 11 例被分为对照组,进行了 8 周的干预后,tDCS-SM 组给予双侧 tDCS,并给予被动运动,对照组采用相同的被动运动,但采用假性 tDCS 和假性感觉得调节,结果显示 tDCS-SM 组曾出现小趋势痉挛减轻状态,但无长期效果,他们认为 tDCS-SM 与传统康复相结合,对上肢痉挛缓解和功能恢复的影响可能有限。Viana 等^[27]进行的随机、对照试验结果显示,tDCS 结合虚拟现实治疗可以更好地改善脑卒中后上肢痉挛患者的改良 Ashworth 量表评分,该疗法进行了 15 个疗程,每疗程包括 13 min 的真或假 tDCS 和 1 h 的虚拟现实治疗,但他们认为 tDCS 结合虚拟现实治疗的效果仍需要作进一步研究和阐明,因为研究组与对照组的 Fugl-Meyer 量表、Wolf 运动功能测试、握力和中风特异性生活质量量表评分比较差异无统计学意义。

2. 支持 tDCS 改善脑卒中后痉挛的相关研究

Del Felice 等(2016 年)通过对 10 例上肢痉挛患者的交叉、双盲、对照研究显示,在降低慢性卒中后受试者远端上肢痉挛方面,阴极对侧 tDCS(阴极对侧 M1)较双 tDCS(阴极对侧 M1、

阳极同侧 M1) 更有效。Vandermeeren 等 (2013 年) 的研究显示双侧 tDCS 刺激可以改善脑卒中后痉挛, 采用的刺激方法为阴极对侧 M1、阳极同侧 M1, 通过脑电图和经颅磁刺激确定 M1 位置, 刺激强度为 1 mA。Wu 等 (2013 年) 将 90 例脑卒中患者随机分为 tDCS 组或对照组, tDCS 组给予受影响侧初级感觉运动皮层 tDCS 阴极刺激, 20 min/d, 每周 5 d, 共干预 4 周, 同时配合常规物理治疗; 对照组采用假刺激 (与 tDCS 组刺激面积相同) 和常规物理治疗, 采用改良 Ashworth 量表评估疗效, 结果显示使用阴极 tDCS 可以降低脑卒中后上肢肌张力, tDCS 联合常规物理治疗可改善运动功能, 他们认为在同侧初级感觉运动皮层之上的阴极 tDCS 可能抑制初级感觉运动皮层的过度激活, 从而导致肌肉张力的显著降低。陈创等 (2017 年) 对 15 例慢性脑卒中患者进行了 4 周 tDCS 结合任务导向训练, 他们的研究采用阳极刺激患侧 M1、阴极刺激对侧 M1、电流 2 mA、每次 20 min 的刺激方案, 干预 4 周后患者的改良 Ashworth 量表评分较治疗前降低, 左侧颞下回和右侧小脑前叶的 ReHo 值增高, 他们认为左侧颞下回 ReHo 值前后变化的差值与改良 Ashworth 量表呈负相关。

3. 治疗方式对 tDCS 效果的影响

有研究表明 tDCS 对不同脑半球病变效果不同。Ochi 等^[28]进行的随机、双盲、交叉研究显示, 18 例患有中至重度手臂麻痹的脑卒中患者接受 2 种不同的治疗: 阳极 tDCS+ 机器人上肢训练 (AT), 阴极 tDCS + AT, 每次干预持续 5 d。对于阳极刺激, 阳极电极放置在受影响的脑半球 M1、阴极电极放置在对侧眶上区域。对于阴极刺激, 阴极电极放置在未受影响脑半球的 M1、阳极电极放置在对侧眶上区域。评定指标为上肢 Fugl-Meyer 量表、改良 Ashworth 量表和运动活动日志。结果显示, 治疗右脑半球病变, 阴极 tDCS + AT 改善远端痉挛的效果较阳极 tDCS + AT 好; 而 2 种方法治疗左脑半球病变效果无差异。Bradnam 等^[29]对 12 例皮质下脑卒中后上肢不同程度损伤的患者进行的研究表明 tDCS (阴极) 改善了轻度受损患者上肢选择性近端控制, 但加重了中至重度受损患者上肢选择性近端控制, 治疗效果和病变大小等均有关。

综上所述, 目前由于 tDCS 治疗痉挛的方式

方法不一, 治疗过程中结合的方法不同, 评估手段不一, 且评估手段有限, 大多为量表等受主观影响较大的评估方法, 且缺乏对其机制的研究, 目前并无 tDCS 对痉挛是否有效的一致观点。

三、tDCS 治疗痉挛的安全性

目前来看 tDCS 较经颅磁刺激更安全, tDCS 的安全性与刺激时间、电极片的大小和电流的强度等有关。一般来说刺激电流小于 2 mA, 刺激时间 20 min 是安全的。当前对刺激时间无严格的限定, 通常认为 20 min 是理想的数值。刺激时间越长, 刺激结束后的效果持续时间则越长, 一次 10 min 的刺激可以产生超过最多 1 h 的持续效果。通常认为每次刺激间隔时间为 48 h ~ 7 d, 同时我们建议告知被刺激者可能会产生的后效应。最常见的不良反应一般存留时间较短, 主要表现为轻微的麻感与痒感, 目前仅 Kim 等 (2010 年) 的临床研究显示与 tDCS 相关的不良反应——治疗后患者出现了头痛与头晕, 但持续时间较短, 研究表明 tDCS 治疗结束后, 头痛等的发生率甚低。正常人麻感与痒感的强度较明显, 而刺激后患者头痛发生率较正常人高。有研究者使用 MRI 对 tDCS 治疗后患者的大脑组织进行了分析, 表明大脑并无出现组织水肿、出血等现象。虽然 tDCS 相对安全, 但我们仍需注意以下情况: 蹭电布一定要充分湿润, 必要时使用耦合剂, 蹭电布厚的一面与皮肤接触, 正确测量、放置正负极, 注意仪器的提示, 注意患者的处方, 注意患者的主观感受, 选择合适的电极面积。另外, tDCS 的禁忌证包括颅内金属植入物、颅内压增高、癫痫病史等。

四、tDCS 治疗痉挛的展望

虽然目前 tDCS 对痉挛治疗效果的研究结果不一, 特别是缺乏动物实验研究和 tDCS 对痉挛作用的机制研究, 但其直接作用于中枢神经系统, 且安全性高, 更为重要的是收费低, 易被患者接受, 故 tDCS 仍是一种值得期待的治疗痉挛方法, 其治疗效果有待更多研究的验证。

参 考 文 献

- [1] Redfeam JW, Lippold OC, Costain R. A preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorder. *Br J Psychiatry*, 1964, 110: 773-785.
- [2] Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manfredi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp.

- Neuroreport, 1998, 9 (10): 2257-2260.
- [3] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 2000, 527 Pt 3: 633-639.
 - [4] 努尔加依·沙黑窝拉, 贾杰, 张定国. 经颅直流电刺激结合功能性电刺激对脑卒中平台期患者上肢运动功能康复影响的研究. *中国康复医学杂志*, 2017, 32 (9): 1000-1005.
 - [5] Leffa DT, Bellaver B, Salvi AA, 张长杰. 经颅直流电刺激与记忆. *中国康复*, 2018, 33 (5): 372.
 - [6] 张力新, 郭冬月, 刘爽, 刘潇雅, 盛悦, 明东. 经颅直流电刺激 (tDCS) 用于抑郁症治疗研究进展. *中国生物医学工程学报*, 2018, 37 (5): 616-624.
 - [7] Vigod S, Dennis CL, Daskalakis Z, Murphy K, Ray J, Oberlander T, Somerton S, Hussain-Shamsy N, Blumberger D. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for treatment of major depression during pregnancy: study protocol for a pilot randomized controlled trial. *Trials*, 2014, 15: 366.
 - [8] 封虹宇, 周惠嫦, 张盘德. 经颅直流电刺激在儿童神经和精神心理疾病治疗中的研究进展. *中国康复医学杂志*, 2018, 33 (7): 865-869.
 - [9] 汪洁, 吴东宇, 袁英, 闫彦宁, 杨玉慧. 前后语言区经颅直流电刺激对失语症命名作用的比较. *中国康复医学杂志*, 2018, 33 (8): 910-914.
 - [10] 顾彬, 王强, 雷幸幸, 宋鲁平. 经颅直流电刺激治疗帕金森病认知障碍的研究进展. *中国康复理论与实践*, 2018, 24 (7): 773-778.
 - [11] 陈亮, 陈洁, 张茹芳, 李兴贵, 展群岭. 经颅直流电刺激治疗卒中后吞咽困难的系统评价. *中国康复理论与实践*, 2018, 24 (6): 726-733.
 - [12] 何欢, 樊红, 王甜甜, 陆芳, 李霖荣, 敖丽娟. 经颅直流电刺激治疗卒中后吞咽障碍的疗效研究. *中国康复*, 2018, 33 (1): 45-47.
 - [13] 甄巧霞, 刘爱贤, 郗淑燕, 薛翠萍, 张黎明. 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. *中国康复医学杂志*, 2018, 33 (7): 855-857.
 - [14] Brem AK, Unterburger E, Speight I, Jäncke L. Treatment of visuospatial neglect with biparietal tDCS and cognitive training: a single-case study. *Front Syst Neurosci*, 2014, 8: 180.
 - [15] 张春虹, 闫兵山, 徐宝山, 马信龙, 杨强, 刘越. 经颅直流电刺激治疗腰椎融合术后疼痛的疗效观察. *天津医药*, 2017, 45 (9): 980-983.
 - [16] 樊留博, 韩文胜, 田瑛, 刘宝华, 金欢欢. 超声弹性成像技术在脑卒中后痉挛性偏瘫患者康复疗效评估中的应用. *新医学*, 2017, 48 (4): 229-234.
 - [17] Holgado D, Vadillo MA, Sanabria D. The effects of transcranial direct current stimulation on objective and subjective indexes of exercise performance: a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul*, 2019, 12 (2): 242-250.
 - [18] Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, Lang N, Tergau F, Paulus W. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2003, 56: 255-276.
 - [19] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, 2011, 17 (1): 37-53.
 - [20] Meinzer M, Antonenko D, Lindenberg R, Hetzer S, Ulm L, Avirame K, Flaisch T, Flöel A. Electrical brain stimulation improves cognitive performance by modulating functional connectivity and task-specific activation. *J Neurosci*, 2012, 32 (5): 1859-1866.
 - [21] Kajimura S, Kochiyama T, Nakai R, Abe N, Nomura M. Causal relationship between effective connectivity within the default mode network and mind-wandering regulation and facilitation. *Neuroimage*, 2016, 133: 21-30.
 - [22] Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. *Exp Brain Res*, 2004, 156 (4): 439-443.
 - [23] Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, Priori A. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *J Physiol*, 2005, 568 (Pt 2): 653-663.
 - [24] Rango M, Cogiamanian F, Marceglia S, Barberis B, Arighi A, Biondetti P, Priori A. Myoinositol content in the human brain is modified by transcranial direct current stimulation in a matter of minutes: a 1H-MRS study. *Magn Reson Med*, 2008, 60 (4): 782-789.
 - [25] Elsner B, Kugler J, Pohl M, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation for improving spasticity after stroke: a systematic review with meta-analysis. *J Rehabil Med*, 2016, 48 (7): 565-570.
 - [26] Koh CL, Lin JH, Jeng JS, Huang SL, Hsieh CL. Effects of transcranial direct current stimulation with sensory modulation on stroke motor rehabilitation: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98 (12): 2477-2484.
 - [27] Viana RT, Laurentino GE, Souza RJ, Fonseca JB, Silva Filho EM, Dias SN, Teixeira-Salmela LF, Monte-Silva KK. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: a pilot randomized controlled trial. *NeuroRehabilitation*, 2014, 34 (3): 437-446.
 - [28] Ochi M, Saeki S, Oda T, Matsushima Y, Hachisuka K. Effects of anodal and cathodal transcranial direct current stimulation combined with robotic therapy on severely affected arms in chronic stroke patients. *J Rehabil Med*, 2013, 45 (2): 137-140.
 - [29] Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cereb Cortex*, 2012, 22 (11): 2662-2671.

(收稿日期: 2019-04-03)

(本文编辑: 洪悦民)