

·综述·

经颅直流电刺激在脑损伤临床中的应用*

钱 龙¹ 吴东宇^{1,2}

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵袭性,利用微弱电流(1—2mA)调节大脑皮质神经细胞活动的技术^[1]。自20世纪90年代起,人们就对tDCS进行研究,尽管如此这项技术并没有大范围的应用到临床中^[2]。随着对中枢神经系统功能和神经病理学研究的不断深入,人们对tDCS有了更广泛的认识,同时也启发了tDCS在不同神经疾病及精神疾病领域治疗中应用的可能,这些都为其在临床上的进一步应用奠定了基础。

1 经颅直流电刺激的原理

tDCS由阴极和阳极两个表面电极片构成,以微弱直流电作用于大脑皮质。阴极对大脑皮质起抑制作用,阳极对大脑皮质起兴奋作用^[1]。刺激效果由电流的强度、刺激部位、极片的面积和极性来决定。例如将两个面积为35cm²(5cm×7cm)的电极片放在头皮上,以1mA的电流强度刺激20min。电流从阳极流向阴极,一部分电流分散在头皮上,另一部分流入到大脑中^[2]。所以要确保一定的电流强度,并使电流传入突触体内,才能使大脑皮质得到足够的刺激。在没有额外药物和其他介入干扰的情况下,一次tDCS治疗后可以维持1h的刺激效果^[3]。首个刺激人脑运动皮质的tDCS研究,经运动诱发电位显示,13min的阳极刺激促进皮质兴奋性长达90min,使用相同的方法,阴极刺激导致皮质兴奋性被抑制了60min。有研究报道,增大参考电极片的面积同时减小刺激电极片的面积可以有效地增强tDCS的治疗效果^[4]。

早期的动物和临床研究发现,低强度的直流电可以调节大脑皮质的兴奋性^[5-7]。直流电电极的负极靠近神经细胞胞体或树突时,静息电位升高,神经元放电减少,发生超极化,活性被抑制;反之静息电位降低,神经元放电增加,发生去极化,活性被激活。正负两极间形成的恒定电场对皮质神经元产生影响,促使钠-钾泵的运转和局部跨膜离子浓度发生变化,这些非突触改变造成了tDCS治疗后的持续作用^[8-9]。使用恰当的电极位置,tDCS可以改变视觉、躯体感觉以及前额叶皮质神经元的兴奋性和功能特性;刺激外侧裂周区后部,

可以增强语言处理能力;应用于运动和视觉皮质部,tDCS可以促进学习进程^[4]。在微弱的直流电场中,神经网络比单个的神经元受到了更大影响,因此tDCS是一项能够调节皮质功能可塑性改变的技术。

2 经颅直流电刺激在脑损伤临床中的应用

2.1 偏瘫

tDCS已经被证实可以对大脑多个功能区进行调节,其中一些研究探查了它对运动皮质的作用,并证实了tDCS刺激运动皮质可以促进卒中后患者的运动功能恢复^[5]。Boggio用1mA的阳极tDCS分别刺激8名健康右利手受试者优势半球和非优势半球的M1^[6],通过Jebsen Taylor手功能评定发现用阳极tDCS刺激优势半球的M1,优势手的灵活性没有变化;用阳极tDCS刺激非优势半球的M1,非优势手的灵活性有显著提高。非优势手功能的提高说明阳极tDCS对非优势大脑皮质的可塑性进行了调节,从而提高了非优势手的灵活性。

近来有研究显示用阳极tDCS刺激卒中患者的受损半球可以促进患侧手功能的恢复^[7]。卒中后的功能恢复取决于神经网络(neural network)活性的平衡,包括受损的和未受损的大脑半球。提高受损大脑半球的活性可以促进功能的恢复。Fregni等选取6例后遗症期卒中患者比较,无论是用阴极刺激未受损的大脑半球还是用阳极刺激受损的大脑半球,都促进了卒中患者运动功能的恢复(安慰组假刺激未显示运动功能恢复);结果显示用阴极tDCS刺激未受损的大脑半球在运动功能的改善方面与用阳极tDCS刺激受损大脑半球产生了类似的效果;其可能机制是用阴极tDCS刺激未受损的大脑半球,可以抑制局部大脑皮质的活性,使受损半球从过度抑制中解放出来,从而促进运动功能的恢复^[5]。这一观点已经在近期多项影像学研究中得到了印证,卒中后运动功能恢复缓慢与其同侧的大脑皮质过度兴奋有关联^[8]。因此调节卒中后未受损的大脑半球对运动恢复将起到促进作用。然而也不能完全排除在阴极tDCS刺激未受损的大脑半

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.09.024

*基金项目:国家自然科学基金资助课题(30600186)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053; 2 通讯作者
作者简介:钱龙,男,技师; 收稿日期:2010-11-26

球时,放在对侧额极的参考电极(阳极 tDCS)同样会对受损大脑半球产生影响,这一干扰可以通过改变参考电极的放置位置和极片大小而解决。

2.2 痉挛

在卒中患者中痉挛是影响随意运动和姿势控制的主要因素之一,目前还很少有报道使用 tDCS 改善痉挛症状的文献。屈亚萍等^[9]研究了 50 例卒中上肢痉挛患者,并将其随机分为 tDCS 组和对照组,结果发现,用阴极 tDCS 刺激患侧初级运动感觉区(S1M1),可以缓解卒中后的上肢痉挛。其可能机制是在卒中恢复期,患侧大脑半球 S1M1 区存在过度激活^[10],从而使中枢抑制系统和中枢易化系统出现失衡;高位中枢通过下行抑制系统和下行易化系统控制牵张反射,所以会导致牵张反射的控制系统失控。tDCS 抑制患侧上肢 S1M1 及其周围区,可能是通过抑制 S1M1 的过度激活,从而改变中枢抑制系统和易化系统的失衡状态,达到抑制患侧上肢肌肉痉挛的作用。通常的研究都认为阳极 tDCS 刺激 S1M1 可以提高运动能力,依此类推阴极 tDCS 刺激 S1M1 将会阻碍运动功能的恢复。然而屈亚萍等使用阴极 tDCS 刺激 S1M1 不但没有阻碍运动功能的恢复,还抑制了痉挛并且促进了运动功能的恢复。虽然 tDCS 的阴极和阳极对皮质的兴奋和抑制作用是显而易见的,但是对患者功能障碍恢复的影响是促进还是阻碍并不是单纯由电极极性来决定的。

一些研究报道了 tDCS 对大脑皮质的刺激可以产生较持久的改变^[11],但是这种通过抑制大脑皮质 S1M1 来抑制痉挛的方法是否具有长期效应,以及采取多大的电流强度、持续多久的刺激周期来抑制患侧 S1M1,才能取得比较理想的治疗效果,这些都还需要进一步的研究。

2.3 失语症

大量神经影像学研究表明,言语命名功能的实现需要调动广泛而复杂的大脑神经网络系统来参与,包括左侧的前额叶和颞叶^[12]。左侧前额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)在言语命名中担当重要的角色,这一观点已经在 rTMS 的相关研究中被证实^[13]。Fertonani 等^[14]对 12 位健康的右利手志愿者进行了研究,结果显示阳极 tDCS 刺激左侧 DLPFC 可以提高命名能力和词汇反应速度,阴极 tDCS 刺激相同区域,言语能力没有变化。作者猜测阳极 tDCS 刺激 DLPFC 可以降低词汇在大脑神经网络系统中搜索加工的难度。刺激后持续的易化作用暗示了 tDCS 对大脑可塑性的改变。这些对大脑可塑性的研究为今后 tDCS 在言语的基础研究和临床研究提供了新的思路。

Sparing 等提出阳极 tDCS 刺激外侧裂后部周围区 (posterior perisylvian region, PPR) 可以提高语言的处理能力^[15]。PPR 区包括 Wernicke 区,在阳极和阴极分别刺激左侧 PPR 区以及阳极刺激右侧 PPR 区中发现,15 位健康受试者在使用阳

极刺激左侧 PPR 区回答速度与刺激前相比显著提高。这种通过 tDCS 提高语言处理能力的技术,为治疗失语症患者命名障碍开创了新的方法。

Monti 等对 8 例右利手失语症患者进行了研究^[16],发现用阴极 tDCS 刺激左侧 Broca 区可以提高患者命名的正确率,阳极 tDCS 和假刺激效果不明显;作者认为其机制可能是阴极 tDCS 抑制了皮质的抑制性中间神经元,最终导致了去抑制效应,从而改善了受损语言区的功能。Baker 等对 10 位右利手失语症患者进行了研究^[17],结果显示经过 5d 阳极 tDCS 刺激左侧额叶未受损的皮质后,患者命名的准确度有了很大程度的提高;这项研究验证了左侧额叶在语言加工方面,尤其是命名准确度上起到重要的作用,所以当阳极 tDCS 提高左侧额叶皮质兴奋性时,患者的图命名能力得到了提高。需要注意的是,Baker 的研究阳极刺激电极位于结构正常的区域,而不是受损区,其研究对象主要是运动性失语和命名性失语;Monti 的研究刺激的靶区可能位于病灶区,其研究对象主要是运动性失语和完全性失语(较前者为重);后者可能伴有左侧 Broca 区严重的损害,阳极 tDCS 难以激活受损区皮质,这可能是其阳极 tDCS 得到阴性结果的主要原因。

目前在改善卒中患者的语言处理能力上,tDCS 还没有广泛的应用到临床中,在处理疑难、重症、少见的言语功能障碍时,合理的应用 tDCS 对大脑皮质功能调节的作用,也许能取得比传统治疗方法更大的突破。

2.4 认知障碍

认知功能障碍是卒中、脑外伤后非常常见的一种功能障碍,是脑组织局部病变或受损而产生的对知觉、记忆、思维等认知功能的损害。有研究显示特定的认知康复训练对认知功能障碍有显著的提高,而 tDCS 的应用可以更大程度的挖掘认知功能恢复的潜力。Ferrucci 等^[18]研究了用 tDCS 刺激阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者的颞顶区的效果,结果显示阳极 tDCS 可以提高患者的词语识别记忆能力,阴极 tDCS 刺激相同区域起到了相反的效果。因此提高颞顶区的兴奋性可以提高 AD 患者的识别记忆能力。

最近有研究显示^[19],将阳极 tDCS 放置在左侧或右侧 DLPFC 区,将阴极 tDCS 放在对侧的 DLPFC 区,可以减少在犹豫不定时作出危险的决策。另一项研究探查了 tDCS 在睡眠中对认知功能的作用,比如在慢波睡眠周期中,用阳极 tDCS 刺激双侧前额叶可以显著提高词对的记忆力。在同一个实验中,无论是在清醒状态还是在睡眠状态,用阳极 tDCS 刺激双侧前额叶都被证实可以改善情绪,同时显示低频脑电图活性增强。

2.5 帕金森病

帕金森病是中老年常见的神经系统变性疾病,临床表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等。随着

病情的发展,认知障碍成为另一个特征,这些都严重影响患者的生存质量。

Boggio等^[20]试图用tDCS改变有认知障碍帕金森病患者的工作记忆能力,结果发现,在受试的18例帕金森病患者中,用2mA的tDCS阳极刺激左侧DLPFC区,工作记忆明显提升;1mA阳极刺激左侧DLPFC、阳极刺激M1区和假刺激对工作记忆都没有产生明显的改变。其研究表明,在改善工作记忆方面,刺激左侧DLPFC区比刺激M1区所得到的效果更明显;2mA电流的强度比1mA电流的强度更能促进大脑皮质的兴奋性。

Fregni等^[21]进行了用tDCS改善帕金森病患者运动功能的研究,结果显示使用阳极tDCS刺激M1区,运动功能改善明显;使用阴极刺激M1区和阳极刺激DLPFC区对运动功能改善不明显。所以提高M1区的大脑皮质兴奋性对提高运动功能有非常积极的影响,而DLPFC在工作记忆能力上担任重要角色。

2.6 抑郁症

严重的抑郁症常常伴有皮质活性和兴奋性的改变,尤其是在前额叶。早在20世纪60年代人们就试图研究皮质刺激对人类情绪和抑郁症状的影响。Lippold等发现阳极刺激前额叶可以使情绪亢奋,阴极刺激导致沉默、内向。Fregni等用随机双盲对照研究证实了tDCS对10例确诊为严重抑郁症的患者有缓解作用^[22]。Boggio等^[23]也证实了tDCS对抑郁症的缓解效果具有持续效应。同时他们还将tDCS刺激前额叶与使用抗抑郁药物进行了对比,结果显示二者都可以减轻抑郁的症状^[24]。从中我们可以看出,使用tDCS可以达到与抗抑郁药物相同的效果,而且,tDCS的作用效果要快于药物作用。

3 安全性

tDCS的安全性与电流强度、电流刺激时间和电极片的大小有关^[10],而这三个参数又是影响tDCS刺激效果的决定性因素。目前tDCS刺激器通常使用锂离子电池供电,输出不超过2mA的恒定电流,刺激电极使用等渗盐水明胶海绵电极,最大 $57\mu\text{A}/\text{cm}^2$,每次20min的刺激时间被认为是相对安全的^[5-6]。在这个限度内的研究还没有发现有严重的不良反应的报道。

目前一些研究是使用的两个覆盖在头部的电极片,还有一些研究将参考电极放在肩部。极片下局部轻刺痛感等不良反应最多见,其次是疲乏感、发痒,头痛、恶心、失眠等罕见^[25]。

4 展望

相对于传统的康复治疗手段,tDCS通过电流直接作用于大脑皮质,促进大脑的功能重组,调节大脑皮质的可塑性,

从而改善患者的功能障碍。在今后的研究中我们还需要进一步验证前人的试验结果,并将tDCS应用到更广泛的神经疾病治疗中(如意识障碍的恢复、小脑损伤后平衡的恢复、卒中急性期的应用、异常模式的纠正等),同时对于tDCS的治疗效果,还需要更多的客观依据以排除主观的干扰;在tDCS参数(电流强度、刺激时间、刺激位置、电极极性)的选择上也还需要进一步研究,如在电极极性的选择上,阴极阳极对大脑功能的调节并不是简单的促进和抑制作用,从患者的功能改善来看,无论是阴极tDCS还是阳极tDCS,放在特定的大脑皮质上都有可能改善其症状。

总之,tDCS这种安全、不良反应小的皮质刺激手段为临床工作者提供了新的治疗思路。随着人们对tDCS研究的不断深入,它将作为临床治疗的辅助手段,越来越多地应用到临床实践当中。

参考文献

- [1] Lefaucheur JP. Methods of therapeutic cortical stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 39:1—14.
- [2] Been G, Ngo TT, Miller SM, et al. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation[J]. Brain Res Rev, 2007, 56(2):346—361.
- [3] Nitsche MA, Lampe C, Antal A, et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex[J]. Eur J Neurosci, 2006, 23(6):1651—1657.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Boggio PS, Castro LO, Savagim EA, et al. Enhancement of non-dominant hand motor function by anodal transcranial direct current stimulation[J]. Neurosci Lett, 2006, 404(1—2): 232—236.
- [7] Hummel F, Celnik P, Floel A, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke [J]. Brain, 2005, 128:490—499.
- [8] Jang SH, Kim YH, Cho SH, et al. Cortical reorganization associated with motor recovery in hemiparetic stroke patients[J]. Neuroreport, 2003, 14:1305—1310.
- [9] 屈亚萍,吴东宇,涂显琴,等.经颅直流电刺激对缓解卒中患者上肢痉挛的疗效观察[J].中国脑血管病杂志,2009,6:586—589.
- [10] Iyer MB, Mattu U, Grafman J, et al. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals[J]. Neurology, 2005, 64:872—875.
- [11] 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]. Physiology, 2005, 568:291—303.
- [12] Liljestrom M, Tarkiainen A, Parviainen T, et al. Perceiving and naming actions and objects[J]. Neuroimage, 2008, 41: 1132—1141.
- [13] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Transcranial magnet-

- ic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15:1286—1292.
- [14] Fertonani A, Rosini S, Cotelli M, et al. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation[J]. *Behav Brain Res*, 2010, 208:311—318.
- [15] Sparing R, Dafotakis M, Meister IG, et al. Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation—a transcranial direct current stimulation study in healthy humans[J]. *Neuropsychologia*, 2008, 46(1):261—268.
- [16] Monti A, Cogiமானian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4):451—453.
- [17] Baker J, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct current stimulation (tDCS) to treat stroke patients with aphasia[J]. *Stroke*, 2010, 41(6):1229—1236.
- [18] Ferrucci R, Marceglia S, Vergari M, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation impairs the practice-dependent proficiency increase in working memory[J]. *J Cogn Neurosci*, 2008, 20(9):1687—1697.
- [19] Fecteau S, Pascual-Leone A, Zald DH, et al. Activation of prefrontal cortex by transcranial direct current stimulation reduces appetite for risk during ambiguous decision making[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(23):6212—6218.
- [20] Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2006, 249(1):31—38.
- [21] Fregni F, Boggio PS, Santos MC, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(10):1693—1702.
- [22] Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, et al. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation[J]. *Bipolar Disord*, 2006, 8(2):203—204.
- [23] Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(2):249—254.
- [24] Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression[J]. *Eur Psychiatry*, 2008, 23(1):74—76.
- [25] Poreisz C, Boros K, Antal A, et al. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients[J]. *Brain Res Bull*, 2007, 72(4—6):208—214.

·综述·

颅脑外伤后认知功能障碍恢复的实验研究进展

罗爱华^{1,2} 窦祖林^{1,3}

主要由交通意外引起的颅脑外伤(traumatic brain injury, TBI)已成为工业化国家45岁以下人群的首要致死和致残原因。在美国,每年估计有140多万人遭遇颅脑外伤,有8—9万人遭受脑外伤后出现持久的功能障碍^[1]。临床研究已表明,轻度颅脑外伤患者有10%—15%存在长期的认知和行为功能障碍,中度颅脑外伤患者至少有50%存在长期的损伤相关的残障^[2]。与运动功能障碍相比,TBI后记忆力、定向力、注意力、执行功能、解决问题能力等认知功能障碍往往更为突出,持续时间更长,严重影响患者躯体运动功能的恢复和日常生活能力的提高。因此,TBI后认知功能障碍恢复的研究已成为基础与临床的研究热点之一。

1 TBI后认知功能障碍发生的机制

1.1 认知功能相关的神经网络组织结构受损产生认知功能障碍

一般而言,按照脑组织受伤发生的时间顺序,可分为原发性损伤和继发性损伤。原发性损伤是指外伤性暴力作用在头颅立即发生的损伤,外伤性暴力直接对颅内神经元进行冲击、撕裂、剪切和挤压导致大脑皮质、海马、丘脑、纹状体等维持正常认知功能的神经网络结构受损,从而出现相应的认知功能障碍。继发性损伤是指暴力作用发生一定时间后出现的脑组织结构损伤,大量动物实验研究证实,由原发损伤启动的继发性脑损伤(secondary brain injury, SBI)是TBI后脑损害的主要病理过程,SBI发生的机制复杂、涉及兴奋性氨基酸毒性损伤,自由基积聚与损伤,神经元Ca²⁺超载损伤,炎症反应激活损伤等,一般认为局部脑血管痉挛,神经细胞缺血、缺氧是SBI发生的重要原因^[3]。有研究认为SBI引起海马部位尤其是CA2、CA3区大量的神经元死亡,是TBI后认知功能障碍发生的主要原因^[4]。进一步的研究尚发现SBI在TBI后数周至数月内进行性发展,Graham等在侧方液压致伤(lat-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.09.025

1 中山大学附属第三医院康复医学科,510630; 2 广州医学院第二附属医院康复医学科; 3 通讯作者
作者简介:罗爱华,女,副主任医师,博士研究生; 收稿日期:2010-11-18