

经颅直流电刺激在脑卒中后下肢运动功能康复中的研究进展*

王传凯¹ 贾杰^{1,2}

脑卒中不仅是全球范围内第二大致死疾病,同时也是导致人类遗留长期功能障碍的主要疾病之一^[1]。研究表明,脑卒中后早期63%的患者不能独立行走,即使经过临床及康复治疗干预后,仍然有22%的患者不能行走^[2]。“上下肢一体化”理论发现,上肢手功能的康复会促进下肢功能的康复^[3],从整体化角度思考,下肢功能的康复也会促进上肢手功能的康复进程。并且下肢运动功能是脑卒中患者进行日常生活活动能力的功能基础,恢复下肢独立运动能力仍然是大多数脑卒中后患者的重要康复目标,因此下肢运动功能的康复同样应该受到关注。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种安全、无创、简便、经济的新型神经调控技术^[4],给促进脑卒中后下肢运动功能康复提供了一种新的治疗方案。近年来国内外研究中,tDCS应用于脑卒中后运动功能障碍的研究多聚焦于上肢^[5-6],对下肢运动功能障碍的研究较少。因此,本文针对tDCS在脑卒中后下肢运动功能康复中的应用,在基本概述、治疗范式、临床疗效、作用机制等几个方面进行阐述。

1 tDCS基本概述

tDCS的研究始于20世纪60年代,受20世纪90年代经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)作为无创新型神经调控技术广泛应用的影响,21世纪初德国学者首次验证了tDCS调控人类初级运动皮质(primary motor cortex, M1区)兴奋性的有效性^[7-8]。2007年Jeffery等^[9]经过对健康人的研究首次证实tDCS可以有效调控下肢大脑运动皮质投影区的兴奋性。自此,tDCS对脑卒中后下肢功能障碍的系统研究相继展开。

由锂电池供电,tDCS的阴极、阳极两个电流输出端可经调节选择输出强度为0—4.0mA的持续直流电,电流通过浸泡于生理盐水、尺寸为25—35cm²的方形海绵电极片,形成局部直流电场并作用于脑卒中后患者的涉及下肢运动相关的感觉皮层,如M1区(primary motor cortex)、感觉运动皮

层(sensorimotor cortex)、辅助运动区(supplementary motor area)、小脑和脑干等。tDCS通过持续的微弱直流电场对钠离子和钙离子依赖性的膜通道和N-甲基天冬氨酸(N-methyl-d-aspartate, NMDA)受体介导的神经元静息膜电位的超极化或去极化进行干预,以募集大的神经元群体^[10-11]。据报道,tDCS还可以增强脑源性神经营养因子的分泌和酪氨酸受体激酶B的活性,从而增强突触可塑性^[12],通过以上细胞机制,tDCS可能诱导脑卒中患者下肢初级运动皮质投影区的神经元发生兴奋性变化,同时有研究表明tDCS可以重组脑网络中各脑区之间的脑网络重塑进而增强脑的可塑性^[13-14]。

2 tDCS治疗范式

研究表明,单侧脑卒中后,两大半球间失去原有的动态平衡,患侧半球的病变损伤与健侧半球的过度代偿将共同导致患侧半球脑皮质功能的“双重抑制”^[15]。阳极tDCS对大脑皮层兴奋性具有促进作用,而阴极tDCS对大脑皮层的兴奋性具有抑制作用^[16]。因此,tDCS可以通过兴奋患侧大脑皮层或者抑制健侧大脑皮层的过度兴奋来重新构建大脑半球之间的动态平衡,缓解患侧大脑半球的“双重抑制”状态。

基于上述原理,目前tDCS主要有三种干预范式^[17]:①阳极tDCS刺激(anodal tDCS, a-tDCS):tDCS阳极置于患者患侧M1区,阴极作为参考电极置于对侧前额、眼眶上缘或者肩膀,刺激强度大多在1.0—2.0mA之间,刺激时间一般在20min左右。②阴极tDCS刺激(cathodal, c-tDCS):tDCS阴极置于患者健侧M1区,阳极作为参考电极置于对侧前额、眼眶上缘或者肩膀,刺激强度多为1.0—2.0mA之间,刺激时间一般在20min左右。③双侧tDCS刺激(dual-tDCS):tDCS阳极置于患者患侧M1区,阴极置于健侧M1区同时刺激,刺激强度一般选择1.0—2.0mA之间,刺激时间一般在20min左右。目前科研与临床上关于tDCS的刺激疗程尚没有完全一致的标准范式,tDCS的最佳刺激强度、最适宜贴片面积、最佳干预时间等均有待大样本、多中心研究来进一步确定。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.12.020

*基金项目:国家重点研发计划(2018YFC2002300)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200040; 2 通讯作者
第一作者简介:王传凯,男,硕士研究生; 收稿日期:2019-07-21

3 tDCS对脑卒中下肢功能的临床疗效

作为一种安全无创的新型神经调控技术,tDCS对脑卒中后下肢运动功能障碍康复的研究已有较多开展。研究人群包括急性、亚急性、恢复期和后遗症期伴有轻度或中重度运动功能障碍的脑卒中患者^[18],且tDCS在调控下肢肌力、行走步态、平衡能力、运动控制能力等下肢运动功能方面的作用均有相关研究发表。

3.1 tDCS对脑卒中后下肢肌力的作用

当前,已经有许多学者对tDCS促进脑卒中后患者下肢肌力的提高进行了相关研究。TanaKa等^[19]对8例皮质下损伤、平均病程为21个月的后遗症期脑卒中者进行的一项随机双盲交叉假刺激对照试验中,试验组将表面积为35cm²的tDCS阳极电极片置于由TMS能诱发患侧下肢胫骨前肌出现收缩运动的下肢M1区,阴极作为参考电极置于对侧前额,此研究只采用了时长10min,强度为2mA的单次干预,评估结果以股四头肌的肌力测试为标准,结果发现与假刺激组相比,试验组患者偏瘫侧的股四头肌肌力出现持续30min的显著性增高。Sohn等^[20]对病变累及皮层的11例急性期脑卒中患者,采用相似的干预方法,结果发现患者的偏侧下肢股四头肌的等长收缩肌力有显著提高。同时,一项系统性回顾研究针对tDCS对脑卒中后下肢运动功能障碍研究的相关文章进行系统性分析后发现,tDCS对急性期、亚急性期和后遗症期脑卒中后下肢肌力提高均有显著促进作用^[21]。

上述的研究表明,尽管脑卒中分期、大脑受损情况不同,但tDCS可能均有效促进其脑卒中后下肢肌力的提高。但上述大多数研究为小样本量研究且多数未采用TMS和/或神经影像技术如功能核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等技术来检测tDCS干预后大脑下肢M1区皮层兴奋性的神经生理活动变化,导致研究缺少肌肉力量训练技术与tDCS联合作用的神经生理学证据。因此在将来的研究中应当侧重于结合TMS或者fMRI技术来检测大脑皮层的下肢M1区兴奋性变化,为研究结论提供更具说服力的神经生理学证据,这可能对发现tDCS促进脑卒中后患者偏侧肢体肌力提高的发生机制有重要意义。

3.2 tDCS对脑卒中后下肢步行能力的作用

脑卒中患者的步态异常会严重影响其日常生活活动能力进而造成生活质量的下降^[22],甚至有1/3的脑卒中患者不能恢复正常步行能力^[2]。因此,脑卒中后下肢康复训练过程中,步态训练是康复训练的重要内容之一。

目前就tDCS对脑卒中后下肢行走步态作用效果的研究也有较多开展。Tahtis等^[23]首次使用tDCS调控亚急性期脑卒中患者的步态,研究使用Dual-tDCS范式,刺激参数为2mA,15min/次,采用Tinetti平衡与步态量表(Tinetti performance oriented mobility assessment, Tinetti POMA)与起立

一行走测试(timed up and go, TUG)进行干预前与干预后的两次评估。结果与假刺激组相比tDCS组在TUG测试的完成速度上具有明显的进步,提示Dual-tDCS能够改善脑卒中患者的步态。Danzl等^[24]使用tDCS结合下肢步态训练机器人对10例脑卒中后遗症期的患者进行了一项双盲假刺激随机对照研究,刺激强度为2mA,20min/次,共10次,刺激后进行步态机器人训练,主要评价指标为10m步行试验(10 meter walk test, 10MWT),次要指标为TUG、功能性行走分类量表(functional ambulation category, FAC)、Berg平衡量表(Berg balance scale, BBS)与脑卒中影响因素量表(stroke impact scale 16, SIS-16),评估时间节点为干预前基线与干预后1个月随访。结果两组步态均较基线水平有进步,试验组较假刺激组在量表FAC、TUG、SIS-16得分上均有显著性进步出现,这表示tDCS结合下肢步态训练机器人可能是脑卒中后遗症期患者步态训练的有效方法之一。然而,Leon等^[25]研究却有完全相反的观点,该研究将49例亚急性期脑卒中患者分为三组,分别是a-tDCS刺激下肢M1区组、刺激上肢M1区组和假刺激组,参数为2mA,20min/次,共20次干预并结合机器人训练,评估指标为10MWT与FAC,结果发现三组并没有显著性差异,提示tDCS结合下肢步态训练机器人与单独行下肢步态训练机器人对脑卒中后下肢步态干预效果的差异不大。

有系统性回顾研究表示,关于tDCS对脑卒中后步态的相关研究中,得到阴性结果的研究更为多见^[26],这提示tDCS对脑卒中后步态的改善作用可能不明显。造成这种现象的原因之一可能与大脑的生理结构有关:下肢M1区位置比上肢M1区位置更深^[9],采用刺激上肢M1区相似强度的电流强度作用于下肢M1区可能作用效果会相应弱化。因此这提示我们,将来进行tDCS调节脑卒中后患者下肢步态的研究时,在保证受试者安全的前提下,适当增加刺激强度可能会有积极的作用效果出现,但这一假设仍需要大样本量的研究进一步证明。

3.3 tDCS对脑卒中后下肢平衡能力的作用

下肢平衡能力对脑卒中后患者的活动安全性至关重要,下肢平衡能力的提高有助于防止脑卒中患者跌倒受到其他伤害的不良事件的发生。研究发现^[27],通过a-tDCS刺激由10—20脑电定位系统定位的健康老年人的C3脑区,阴极作为参考电极置于对侧眼眶上缘,经过20min强度为2mA的单次干预后,受试者的下肢足底感觉功能提升,老年人下肢平衡能力与下肢活动能力得到提高。Saeyns等^[28]研究tDCS对脑卒中恢复期患者平衡和步态控制能力的影响,采用Dual-tDCS范式,强度1.5mA,刺激时间20min/次,4次/周,共四周,主要指标为Tinetti测试,次要指标为运动功率测试与躯干性能评估量表,发现试验组较对照组在Tinetti测试的得分具有

显著性差异,表明tDCS对提高脑卒中患者平衡能力具有促进作用。针对小脑对平衡功能的调控作用,Zandvliet等^[29]首次突破性的使用tDCS对脑卒中患者的小脑部位进行直接的干预,这一小样本量的研究发现小脑tDCS对脑卒中后遗症期患者的平衡能力有改善作用。近期Zandvliet等^[30]又最新提出了探究小脑tDCS对脑卒中急性期患者站立平衡能力作用效果的试验设计,但是小脑tDCS对脑卒中后下肢平衡功能作用的有效性与作用机制,小脑tDCS与传统tDCS干预相比是否具有更好的作用效果等问题现处于研究初期阶段,有待进一步论证。

3.4 tDCS对脑卒中后下肢运动控制能力的作用

肢体活动异常是脑卒中后偏侧瘫痪的特点之一,而恢复脑卒中后下肢自主运动能力对提升脑卒中患者的日常生活质量至关重要。Madhavan S等^[31]首次就tDCS对脑卒中后下肢运动能力的调控作用进行随机假刺激对照的试验,此研究入组9例后遗症期脑卒中患者,为增强tDCS的空间聚焦能力,研究使用面积为8cm²的小电极片,刺激强度0.5mA,生成电流密度为60A/cm²与普通电极片电流密度相似的直流电场,刺激维持15min,在刺激的同时和刺激之后患者伴随指令共进行15组踝关节的屈伸动作训练,以M1区运动诱发电位(motor-evoked potential, Mep)为主要评价标准。研究发现a-tDCS应用于大脑受损下肢M1区能显著改善脑卒中患者下肢踝关节的自主运动控制能力。Chang等^[32]对处于脑卒中后急性期的24例患者进行了随机假刺激交叉试验,试验组采用2mA/10min的a-tDCS干预患侧大脑皮层下肢M1区10次/2周,对照组使用假刺激,干预后两组均结合常规物理疗法,共12次/2周,结果表明tDCS能够兴奋大脑的下肢运动皮层并且能提升急性期脑卒中患者的下肢运动能力。关于tDCS对亚急性期脑卒中病人下肢运动能力的研究也有相关报道^[33]。采用单次Dual-tDCS对19例受试者的下肢M1区进行2mA/20min的干预,再结合普通物理手法治疗连续干预1周后发现单次Dual-tDCS干预结合物理治疗能改善脑卒中患者由坐姿到站姿姿势调控的运动表现。

上述研究表明,tDCS对脑卒中后不同时期的患者下肢运动控制能力均有一定程度的改善促进作用。而一项健康人的研究指出^[34],tDCS刺激后24h后受试者下肢踝关节的运动学习能力仍表现出提高,这提示tDCS对下肢M1区的兴奋作用具有明显的时间效应。研究者认为这种现象可能与tDCS调控大脑神经元“门控”作用(改善运动学习的一种方法是通过在运动学习过程中暂时增加运动皮层的兴奋性来实现,这一原理被称为“门控”^[35])。阳极tDCS电流可以通过增高目标皮层的钙离子浓度,调控神经突触活动从而短时间提高皮质兴奋性)这种神经生理学效应有关。同时,此研究发现在进行下肢运动控制功能训练的同时进行tDCS刺激干

预可能效果更佳。但是这一理论是否对脑卒中后患者同样适用,脑卒中患者是否也会出现下肢运动能力提高的时间效应,仍有待大样本量、多中心的研究进一步证实。

4 tDCS的作用机制

tDCS的作用机制目前尚不明确,但许多学者就tDCS的作用机制进行了相关研究,为tDCS的临床应用提供了理论依据。

4.1 tDCS的神经生理学研究

Bindman等^[36]在一项小鼠的基础研究中发现,tDCS能够调节神经元的膜电位变化。而Liebetanz等^[10]在11例右利手的健康人的研究中发现,通过阻断NMDA受体降低谷氨酸能神经元的钙依赖性突触可塑性,表明tDCS可能在神经可塑性的调节中起着关键作用。此外,Stagg等^[37]在一项健康人的研究中发现,无论刺激极性如何,tDCS的阴极与阳极刺激均能局部降低 γ -氨基丁酸(GABA)的神经传递,这可能是影响神经突触可塑性的又一原因。有学者指出直流电场可以促进体外培养神经细胞的轴突再生和轴突的生长^[38],因此tDCS可能具有促进神经修复、改善功能恢复的作用。同时,在缺血缺氧等情况下,由于神经元细胞膜过度去极化或轴突内Na⁺超载引起Ca²⁺内流增加会导致神经元自发性破坏的发生,而tDCS能够通过调控离子浓度延缓该现象的发生^[39]。因此笔者认为tDCS应用于脑卒中急性期患者可能具有保护神经元,减少脑损伤的作用。

有学者认为,tDCS对刺激部位的大脑皮层细胞产生的影响可能取决于轴突或树突相对于直流电场的距离和方向^[40]。轴突的方向可以确定直流电场产生的作用是兴奋还是抑制作用,而树突的方向可以影响直流电场产生作用的大小,但不会影响直流电场产生作用的传播方向^[41]。此外,通过大脑模型研究表明,只在大脑皮层表面施加局部阴极刺激会优先激活电极与皮层表面平行的“水平”纤维,而阳极刺激则激活与电极表面垂直的皮层下“垂直”纤维^[42]。这表明进行干预时,tDCS电极片的干预位置选择可能对大脑下肢运动皮层产生不同的刺激效果,进而对脑卒中后下肢运动功能产生不同的作用效果,该理论为Asseldonk等^[43]提出的tDCS干预脑卒中下肢运动功能后个体差异性很大的结论提供了一种解答方案。

4.2 tDCS的电生理研究

通过TMS测量受试者下肢运动皮层的Mep是tDCS的电生理评估较为常见的研究方法。在tDCS对受试者进行干预的前后,使用TMS对受试者在运动和休息两种情况下,对其下肢M1区进行Mep的评估,同时使用表面肌电(EMG)记录受试者胫骨前肌的肌电信号进行比较^[44]。一项健康人的研究表明,使用a-tDCS刺激模式,刺激强度为2mA/10min,

结果同假刺激相比, Meps 显著增加, 并且在刺激后约 60min 内保持这一状态^[45]。但是也有研究指出, TMS 测量受试者下肢运动皮层 Meps 的方法存在十分明显的变异性 and 个体差异性^[46], 因此该方法还有待进一步的研究论证。

4.3 tDCS 的 fMRI 研究

在一项研究对象为小鼠脑组织的研究中发现, tDCS 对脑网络具有整体调控作用, 神经网络对直流电场的反应甚至比单个神经元更敏感^[47], tDCS 干预局部脑区后会通过神经通路进一步激活其它脑区。一项健康人的 fMRI 研究发现^[48], 单次 20min, 2mA 的 tDCS 干预一侧大脑半球的 M1 区后, 在刺激的早期, 整个大脑的功能连接首先表现为趋于减少, 但刺激结束后, 受试者对侧大脑半球 M1 区出现了兴奋性的改变, 表现为功能连通性逐渐增强, 进而达到峰值。这表明大脑可能对外部刺激的暴露时间会有一个适应阶段, 这提示确定 tDCS 干预脑卒中下肢运动功能的最佳刺激持续时间同样非常重要。

Kim 等^[49]首次应用神经影像学技术探究了 a-tDCS 对健康人大脑腿部运动皮层的影响, 阳极贴片被置于右脑头皮的腿部运动皮层投影区, 阴极电极被置于对侧眼眶上缘。经过四次参数为 1mA, 20min 干预后, 与基线数据相比发现, 在 fMRI 影像的表现中 a-tDCS 较假刺激, 右辅助运动区的激活和该区域对侧半球的激活减少, 同时还发现了扣带回前回、右侧颞中上回、额叶中上回、初级和次级体感皮质等多种结构的双侧激活。研究者分析右脑侧初级运动皮层区激活没有辅助运动区的兴奋性的激活明显, 可能因为大脑皮层间存在许多相互连接的脑网络, 而 a-tDCS 激活皮质脊髓束的兴奋性后通过这些脑网络连接使辅助运动区的兴奋性显著性增加; 同时由于腿部运动皮层区的解剖位置相对于辅助运动区位置更深, tDCS 的电流可能很难刺激到该深度, 出现了位置更浅的辅助运动区兴奋性显著提升的现象。相比于健康人, 脑卒中患者脑网络连接的完整性因为病损会受到一定的影响, 因此 tDCS 对脑卒中下肢大脑皮层 M1 区的作用机制就变得更加复杂, 有待进一步研究。

5 小结

tDCS 不受环境场地的限制, 操作简单易学, 不良反应比较少发且轻微, 投入成本低且疗效良好, 并且能与其他干预方法有效结合, 符合康复训练多样性的要求, 可在脑卒中后各个时期应用。综上所述, tDCS 是一项用于脑卒中后下肢运动功能康复的一种非常有前景的治疗方法。近年来关于 tDCS 于脑卒中后下肢运动功能障碍的研究正在逐渐成为热点研究方向。但是尽管目前大量研究证明了 tDCS 对于脑卒中后下肢运动功能障碍的有效性, 各项研究所用的试验方法、刺激参数、干预时期等均不一致, 无法形成一套规范的

tDCS 治疗方案应用于实际的临床治疗中。未来仍需大样本量、多中心的随机对照临床研究为 tDCS 的临床应用提供更多证据。在关注下肢运动功能进步的同时, tDCS 结合 TMS、fMRI、EEG 等多项技术为脑卒中后下肢运动功能障碍的干预能够提供更多的理论依据支持, 可能是将来此研究领域的重点方向。

参考文献

- [1] Dorrance AM, Fink G. Effects of stroke on the autonomic nervous system[J]. Compr Physiol, 2015, 5:1241—1263.
- [2] Jang SH. The recovery of walking in stroke patients: a review[J]. Int J Rehabil Res, 2010, 33:285—289.
- [3] 贾杰. “上下肢一体化”整体康复: 脑卒中后手功能康复新理念[J]. 中国康复理论与实践, 2017, 23(1):1—3.
- [4] Lilgendahl JP, Mclean KC, Mansfield CD. When is meaning making unhealthy for the self? The roles of neuroticism, implicit theories, and memory telling in trauma and transgression memories[J]. Memory, 2013, 21(1):79—96.
- [5] 曲斯伟, 宋为群. 阴极经颅直流电刺激在脑卒中后上肢功能障碍康复中的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(1):122—125.
- [6] 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.
- [7] 吴春薇, 谢瑛. 经颅直流电刺激的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(2):171—175.
- [8] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans[J]. Neurology, 2001, 57:1899—1901.
- [9] Jeffery DT, Norton JA, Roy FD, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex[J]. Exp Brain Res, 2007, 182:281—287.
- [10] Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability[J]. Brain, 2002, 125:2238—2247.
- [11] Wassermann EM, Grafman J. Recharging cognition with DC brain polarization[J]. Trends Cogn Sci, 2005, 9:503—505.
- [12] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning[J]. Neuron, 2010, 66:198—204.
- [13] Polanía 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, 32:1236—1249.
- [14] 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, 4:157—165.
- [15] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery

- ery of function of the affected hand[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23:641—656.
- [16] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. *J Physiol*, 2000, 527:633—639.
- [17] Elsner B, Kwakkel G, Kugler J, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving capacity in activities and arm function after stroke: a network meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2017, 14:95.
- [18] 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, 128:56—92.
- [19] Tanaka S, Takeda K, Otaka Y, et al. Single session of transcranial direct current stimulation transiently increases knee extensor force in patients with hemiparetic stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011, 25:565—569.
- [20] Sohn MK, Jee SJ, Kim YW. Effect of transcranial direct current stimulation on postural stability and lower extremity strength in hemiplegic stroke patients[J]. *Ann Rehabil Med*, 2013, 37:759—765.
- [21] Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Non-invasive brain stimulation improves paretic limb force production: A systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9:662—670.
- [22] Robinson CA, Shumway-Cook A, Matsuda PN, et al. Understanding physical factors associated with participation in community ambulation following stroke[J]. *Disabil Rehabil*, 2011, 33:1033—1042.
- [23] Tahtis V, Kaski D, Seemungal BM. The effect of single session bi-cephalic transcranial direct current stimulation on gait performance in sub-acute stroke: A pilot study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2014, 32:527—532.
- [24] Danzl MM, Chelette KC, Lee K, et al. Brain stimulation paired with novel locomotor training with robotic gait orthosis in chronic stroke: a feasibility study[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2013, 33:67—76.
- [25] Leon D, Cortes M, Elder J, et al. tDCS does not enhance the effects of robot-assisted gait training in patients with subacute stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(4):377—384.
- [26] Vaz PG, Salazar APDS, Stein C, et al. Noninvasive brain stimulation combined with other therapies improves gait speed after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2019, 26:201—213.
- [27] Zhou J, Lo OY, Lipsitz LA, et al. Transcranial direct current stimulation enhances foot sole somatosensation when standing in older adults[J]. *Exp Brain Res*, 2018, 236(3):795—802.
- [28] Saeys W, Vereeck L, Lafosse C, et al. Transcranial direct current stimulation in the recovery of postural control after stroke: a pilot study[J]. *Disabil Rehabil*, 2015, 37(20):1857—1863.
- [29] Zandvliet SB, Meskers CGM, Kwakkel G, et al. Short-term effects of cerebellar tDCS on standing balance performance in patients with chronic stroke and healthy age-matched elderly[J]. *Cerebellum*, 2018, 17(5):575—589.
- [30] Zandvliet SB, Meskers CG, Nijland RH, et al. The effect of cerebellar transcranial direct current stimulation to improve standing balance performance early post-stroke, study protocol of a randomized controlled trial[J]. *Int J Stroke*, 2019, 14:650—657.
- [31] Madhavan S, Weber KA 2nd, Stinear JW. Non-invasive brain stimulation enhances fine motor control of the hemiparetic ankle: implications for rehabilitation[J]. *Exp Brain Res*, 2011, 209(1):9—17.
- [32] Chang MC, Kim DY, Park DH. Enhancement of cortical excitability and lower limb motor function in patients with stroke by transcranial direct current stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3):561—566.
- [33] Klomjai W, Aneksan B, Pheungphrarattanatrai A, et al. Effect of single-session dual-tDCS before physical therapy on lower-limb performance in sub-acute stroke patients: A randomized sham-controlled crossover study[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2018, 61(5):286—291.
- [34] Sriraman A, Oishi T, Madhavan S. Timing-dependent priming effects of tDCS on ankle motor skill learning[J]. *Brain Res*, 2014, 1581:23—29.
- [35] Ziemann U, Siebner HR. Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity[J]. *Brain Stimul*, 2008, 1:60—66.
- [36] Bindman LJ, Lippoldoc, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat(1)during current flow and(2)in the production of long-lasting after-effects[J]. *The Journal of Physiology*, 1964, 172(3):369—382.
- [37] 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.
- [38] Pelletier SJ, Lagace M, St-Amour I, et al. The morphological and molecular changes of brain cells exposed to direct current electric field stimulation[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 18(5):pyu090.
- [39] Lefaucheur JP. Methods of therapeutic cortical stimulation [J]. *Neurophysiol Clin*, 2009, 39(1):1—14.
- [40] Bikson M, Inoue M, Akiyama H, et al. Effects of uniform extracellular DC electric fields on excitability in rat hippocampal slices in vitro[J]. *J Physiol*, 2004, 557:175—190.
- [41] Kabakov AY, Muller PA, Pascual-Leone A, et al. Contribution of axonal orientation to pathway-dependent modulation of excitatory transmission by direct current stimulation in isolated rat hippocampus[J]. *J Neurophysiol*, 2012, 107(7):1881—1889.
- [42] Manola L, Roelofsen BH, Holsheimer J, et al. Modelling motor cortex stimulation for chronic pain control: electrical potential field, activating functions and responses of simple nerve fibre models[J]. *Med Biol Eng Comput*, 2005, 43(3):335—343.

- [43] van Asseldonk EH, Boonstra TA. Transcranial direct current stimulation of the leg motor cortex enhances coordinated motor output during walking with a large inter-individual variability[J]. Brain Stimul, 2016, 9(2):182—190.
- [44] Madhavan S, Sriraman A, Freels S. Reliability and variability of tDCS induced changes in the lower limb motor cortex[J]. Brain Sci, 2016, 6(3):E26.
- [45] Tatemoto T, Yamaguchi T, Otaka Y, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the lower limb motor cortex increases the cortical excitability with extracephalic reference electrodes[C]. Converging Clinical & Engineering Research on Neurorehabilitation: Biosystems & Biorobotics, 2013.
- [46] van Asseldonk EH, Boonstra TA. Transcranial direct current stimulation of the leg motor cortex enhances coordinated motor output during walking with a large inter-individual variability[J]. Brain Stimul, 2016, 9(2):182—190.
- [47] Francis JT, Gluckman BJ, Schiff SJ. Sensitivity of neurons to weak electric fields[J]. J Neurosci, 2003, 23(19):7255—7261.
- [48] Wang X, Wong WW, Fang Y, et al. Dynamic influence of ongoing brain stimulation on resting state fMRI connectivity: A concurrent tDCS-fMRI study[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2018, 2018:1037—1040.
- [49] Kim CR, Kim DY, Kim LS, et al. Modulation of cortical activity after anodal transcranial direct current stimulation of the lower limb motor cortex: A functional MRI study[J]. Brain Stimul, 2012, 5(4):462—467.

·综述·

轻度认知障碍临床评价中的步态分析研究进展*

高雅新¹ 朱奕² 钟倩¹ 吴含³ 孙翠云³ 王彤^{2,4}

轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)是指个体认知能力低于同年龄和教育水平的老年人的正常认知能力,但日常生活能力不受影响^[1],是介于正常衰老和失智之间的一种不稳定的过渡状态。除了认知缺陷, MCI患者还可能出现运动功能障碍,包括步态和平衡障碍。步态和平衡障碍可导致跌倒损伤、自理能力下降等不良后果。流行病学调查发现 MCI 发生率很高,在 70 岁以上的人群中,有 16% 的人被诊断出患有 MCI^[2]。到 2050 年,预计每 85 人中有 1 人将被诊断为老年失智症^[3-4]。MCI 是老年性失智及其他失智症的前期表现,对其早期发现、诊断并进行早期干预非常重要,可以改善和延缓失智症的发展进程。目前临床上主要根据临床表现及量表评估诊断 MCI。新近有研究表明,随着年龄的增加,认知功能减退及躯体姿势调节异常及步态的不协调性是 MCI 老年人群罹患跌倒风险的主要因素^[5]。步态障碍严重影响了老年人的生活质量,增加了社会负担^[6]。我们在 MCI 临床评价中,除了采用传统的量表评价外,对运动功能的评价应予高度关注。

1 MCI 临床评价及其重要性

临床上最广泛用于 MCI 的筛查方法是神经心理测试,其中最常用的是简易智能状态量表(min-mental state examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)。其他神经心理学评估的方法还有画钟实验(Clock drawing test, CDT)、AD 评定量表认知部分(Alzheimer's disease assessment scale, ADAS-cog)、记忆及执行功能筛查量表(Memory and executive screening, MES)等。多项研究证实,根据具体情况联合应用多种神经心理测试量表,可显著提高早期诊断的敏感性和特异性。但神经心理量表亦有许多不足之处,有研究发现,尽管具有高的测试一再测试信度和良好的标准及结构效度, MoCA 在检测 MCI 方面仍有一些局限性,如记忆项目占比较少,不能测量反应时间,测试人员的专业程度以及测试环境对结果有影响等^[7]。临床痴呆评定量表(clinical dementia rating scale, CDR)对广义上的 MCI(即在一次测试中至少有一个认知领域受损的患者)有较高的特异性,但敏感性较低。从纵向上看, CDR 评分能预测功能改变和失智症发生,但不能预测认

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2020.12.021

*基金项目:国家自然科学基金青年基金(81802244);江苏省科技计划项目(社会发展-临床前沿)(BE2013724)

1 南京医科大学,南京,210029; 2 南京医科大学第一附属医院康复医学中心; 3 南京大学医学院附属鼓楼医院; 4 通讯作者
第一作者简介:高雅新,女,硕士研究生; 收稿日期:2019-06-25