经颅直流电刺激治疗脑卒中患者注意功能障碍的随机对照单盲研究*

刘远文¹ 张淑娴¹ 黄丽¹ 李莉莉¹ 艾一楠¹ 胡昔权^{1,2}

摘要

目的:观察经颅直流电刺激(tDCS)对脑卒中患者注意功能障碍的康复疗效。

方法:选取2018年7月至2020年4月在中山大学附属第三医院康复医学科收治的脑卒中注意功能障碍患者40例,用随机数字表法将其分为试验组(n=20)和对照组(n=20)。两组患者均给予注意功能训练,与此同时,试验组给予左前额叶背外侧皮质(DLPFC)的2.0mA阳极tDCS刺激,对照组给予tDCS伪刺激,持续4周。治疗前、治疗4周后分别采用简易智力状态检查量表(MMSE)评估两组患者的整体认知功能;采用数字符号测验(DST)、数字广度(DS)和连线测验(TMT)评估两组患者的注意功能,分析比较两组数据。

结果:治疗4周后,两组患者的MMSE、DST、DS和TMT评分均较治疗前显著改善($P < 0.05$),且试验组的MMSE、DST、DS的倒背、TMT的B部分错误数评分均显著优于对照组,差异均具有显著性意义($P < 0.05$);试验组的DS的顺背、TMT的A部分错误数、时间和B部分时间评分与对照组比较,差异无显著性意义($P > 0.05$)。

结论:tDCS可有效改善脑卒中患者的注意功能障碍,值得临床推广应用。

关键词 经颅直流电刺激;注意功能;认知功能;脑卒中

中图分类号:R454.1;R493;R743.3 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2021)-05-0533-05

Transcranial direct current stimulation for the treatment of attention dysfunction in stroke patients: a randomized controlled single-blind study/LIU Yuanwen, ZHANG Shuxian, HUANG Li, et al//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2021, 36(5): 533—537

Abstract

Objective: To observe the rehabilitation effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on attention dysfunction in stroke patients.

Method: From July 2018 to April 2020, forty stroke patients with attention deficit were selected from the rehabilitation department of the third affiliated hospital of Sun Yat-Sen university. They were divided into experimental group (n=20) and control group (n=20) by a random number table. Attention functional training was given to the patients in both groups. At the same time, the experimental group was given 2.0 mA anode tDCS stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC), and the control group was given tDCS sham stimulation for 4 weeks. Before and after 4 weeks treatment, MMSE was used to evaluate the overall cognitive function of the two groups, digit symbol test (DST), digit span(DS) and trail making test (TMT) were used to evaluate the attention function of the two groups. The data of two groups were analyzed and compared.

Result: After 4 weeks of treatment, the scores of MMSE, DST, DS, and TMT in both groups were significantly improved compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of MMSE, DST, DS backward and TMT part B errors in the experimental group were significantly higher than those in the control

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.05.005

*基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2001603);广东省医学科学技术研究基金项目(A2017358)

1 中山大学附属第三医院康复医学科,广州,510630; 2 通讯作者

第一作者简介:刘远文,男,硕士,治疗师; 收稿日期:2020-04-29

group ($P < 0.05$). The scores of DS forward and TMT part A errors, time and part B time were not statistical significance between the two groups ($P > 0.05$).

Conclusion: tDCS can effectively improve the attention dysfunction of stroke patients, and is worthy of clinical promotion and application.

Author's address The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510630

Key word transcranial direct current stimulation; attention function; cognitive function; stroke

认知功能障碍是脑卒中常见后遗症,主要包括注意、记忆、执行等功能障碍,其中注意功能参与所有其他认知过程,是认知障碍患者全面康复的基础,对其回归生活至关重要^[1-2]。据报道,约有45%—65%脑卒中患者存在不同程度的注意功能障碍,其中约30%最终发展为失智症(痴呆)^[3]。注意功能障碍主要表现为难以排除外界刺激的干扰,无法专注于特定人和事物,不仅阻碍患者病情全面恢复,而且严重影响其生存质量和社会参与能力,给家庭和社会带来沉重的负担^[4-5],故及时对注意功能障碍进行诊断及治疗具有重要的临床价值和社会意义。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性、利用恒定、低强度直流电来调节大脑皮质神经元活动的中枢干预技术,如今广泛应用于脑卒中后认知障碍康复领域^[6-7]。有研究采用1.1mA的tDCS治疗1例脑卒中

后注意障碍患者^[8],注意功能较治疗前提高,但样本量较小,无法做到随机对照研究。为进一步了解tDCS能否有效改善脑卒中后注意功能障碍,本研究拟采用随机、对照、单盲的方法探究tDCS对脑卒中后注意功能障碍的疗效,旨在为优化脑卒中后注意障碍的治疗方案提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年7月至2020年4月于中山大学附属第三医院康复医学科收治的脑卒中患者40例,其中脑梗死23例,脑出血17例。入组时,两组患者性别、年龄、病程、脑卒中类型、病灶部位、认知障碍严重程度等一般资料比较差异无显著性意义($P > 0.05$),具有可比性,见表1。

纳入标准:①脑卒中首次发病,且病灶部位为大

表1 两组患者一般资料比较

($\bar{x} \pm s$)或M(Q25, Q75)

组别	病程(月)	年龄(岁)	性别(例)		脑卒中类型(例)		病灶部位(例)		受教育年限(年)	认知障碍程度(例)	
			男	女	脑梗死	脑出血	大脑皮质	皮质下		中度	轻度
试验组	2.50 (1.0, 3.0)	63.72±8.41	12	8	14	6	13	7	9.33±3.40	11	9
对照组	2.50 (2.0, 4.0)	60.06±8.26	7	13	9	11	8	12	10.39±4.33	13	7
检验值	Z=-0.685	t=1.320	$\chi^2=2.506$		$\chi^2=2.558$		$\chi^2=2.506$		t=-0.814	$\chi^2=0.417$	
P	0.494	0.196	0.113		0.110		0.113		0.421	0.519	

脑皮质或皮质下;②简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)筛查存在中度或轻度认知功能障碍(10≤中度≤20分,21≤轻度≤26分);③MMSE的注意力子测试和数字符号测试初筛存在注意功能障碍;④年龄40—75岁,病程6个月内;⑤病情稳定,生命体征平稳;⑥利手运动功能完好;⑦同意参与研究,并签署知情同意书。

排除标准:①体内植入金属(如心脏起搏器、人工耳蜗等);②严重心肺疾患及多脏器功能衰竭、恶性肿瘤、严重精神疾患等;③失语症(不能清晰、准确表达自己感受);④存在严重视力和听力障碍,如色

盲、耳聋等;⑤存在偏侧忽略;⑥既往接受过tDCS治疗。

本研究为随机、对照研究,并对评估者设盲。一名治疗师采用随机数字表法将40例患者分为试验组和对照组,每组20例。由另一名经过专业培训但不参与治疗的技师于治疗前、4周治疗后分别对两组患者进行评估,且该评估者不知晓被评患者的分组情况。本研究经过中山大学附属第三医院临床研究伦理委员会批准(中大附三医伦[2016]2-151号)。

1.2 治疗方法

两组患者均接受常规药物、PT、OT、针灸、理疗及注意功能训练等康复治疗,在此基础上,试验组患者接受tDCS治疗,对照组患者接受tDCS伪刺激。

1.2.1 tDCS治疗:tDCS采用8060型智能电刺激仪(武汉亿迈医疗科技有限公司),刺激电极为5cm×5cm等渗盐水明胶海绵电极,刺激模式为直流电刺激,电流强度为2.0mA,电流密度为0.057mA/cm²。阳极电极置于左侧前额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),阴极电极置于右侧DLPFC,每次20min,每周5次,共4周(共20次治疗)。tDCS伪刺激只在最初30s给予tDCS刺激,随后立即停止电流,无电刺激效应。

1.2.2 注意功能训练:注意功能训练在触屏平板电脑上进行,具体训练如下:①打地鼠:地鼠不规则出现在屏幕各角落,嘱患者尽可能快而准点击地鼠。②抓拍飞碟:飞碟快速从屏幕左边飞向右边,要求患者迅速点击屏幕任意地方以抓拍飞碟。③大家来找茬:嘱患者从两幅相似的图片中找出不同之处。④数字筛选:屏幕快速闪现一个阿拉伯数字和若干个中文字体数字,要求患者记住指定的阿拉伯数字,然后在数字键盘中点击相应的数字。⑤鱼翔浅底:嘱患者从若干条鱼中找出中间那条鱼,并辨别其头部的朝向。

上述训练可锻炼患者的注意广度、反应速度、集中注意、持续注意、选择注意和冲突抑制等能力。训练过程中,治疗师根据患者的注意功能状况给予相应的口头指导,训练难度、强度由易到难,循序渐进。每次30 min,每周5次,共4周。

1.3 疗效评定方法

1.3.1 简易智力状态量表(mini-mental state examination, MMSE):是一种快速、简便、应用广泛的认知筛查量表,包括定向能力、注意力及计算能力、记忆力、语言能力(命名、复述、阅读、理解、书写)等。总分30分,得分越高代表认知功能越好^[9]。

1.3.2 数字符号测验(digit symbol test, DST):由参考部分和填写部分组成,参考部分包括9个数字和9个与数字对应的符号,要求受试者依据参考部分填写与数字相对应的符号,有10个样本供练习,以熟悉规则。测试限时90s,每一正确的符号记1分,倒转符号记0.5分,最高90分,小于21分提示存

在注意功能障碍^[10]。

1.3.3 数字广度(digit span, DS):包括顺背和倒背两个分测试,顺背有10个数字串,倒背有9个数字串。所有受试者均从第1项开始,每项两试,两试均失败停止,每秒一数,第1项失败缩短位数,全部通过则加位数,按通过的数字位数记分,分数越高说明注意功能越好^[11]。

1.3.4 连线测验(trail making test, TMT):包括A、B两项子测试,A部分要求受试者按序连接纸上的25个数字,B部分要求受试者按序交替连接25个数字和字母,记录A、B两部分的耗时数和错误数,耗时越短、错误数越少提示注意功能越好^[12]。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.0版统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用均数±标准差表示,组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。非正态分布的计量资料用中位数(25%位数,75%位数)表示,组内比较采用Wilcoxon秩和检验,组间比较采用Mann-Whitney- U 秩和检验,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有显著性意义。

2 结果

治疗过程中有1位患者出现头痛不适,休息放松后可自行缓解,无病例脱落。

治疗前,两组患者MMSE、DST、DS和TMT评分组间差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

治疗4周后,两组患者的上述指标均较治疗前显著改善($P < 0.05$),且试验组的MMSE、DST、DS的倒背、TMT的B部分错误数评分均显著优于对照组,差异均具有显著性意义($P < 0.05$);试验组的DS的顺背、TMT的A部分错误数、时间和B部分时间评分与对照组比较,差异无显著性意义($P > 0.05$),见表2—5。

3 讨论

本研究结果发现,两组患者MMSE、DST、DS和TMT评分均较治疗前显著改善,且试验组的MMSE、DST、DS的倒背、TMT的B部分错误数评分均显著优于对照组,提示tDCS可有效改善脑卒中患

表2 两组患者治疗前后简易智力状态量表(MMSE)、数字符号测验评分比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	MMSE评分(分)				数字符号测验(分)			
	治疗前	治疗后	t^D	P	治疗前	治疗后	t^D	P
试验组	14.67±3.46	18.11±2.81	-8.020	0.000	5.89±4.59	10.06±4.73	-12.785	0.000
对照组	13.94±2.80	16.22±1.86	-6.497	0.000	5.22±3.09	6.94±3.11	-7.625	0.000
检验值	$t=0.688$	$t=2.379$			$t=0.511$	$t=2.329$		
P	0.496	0.023			0.613	0.026		

注:①治疗前后比较

表3 两组患者治疗前后数字广度测验评分比较 [M (Q25, Q75)]

组别	顺背(分)				倒背(分)			
	治疗前	治疗后	Z^D	P	治疗前	治疗后	Z^D	P
试验组	6.00(5.00, 6.00)	7.00(7.00, 8.00)	-3.703	0.000	2.00(1.00, 3.00)	3.00(2.00, 4.00)	-3.879	0.000
对照组	6.00(5.00, 7.00)	6.50(5.00, 8.00)	-2.140	0.032	2.00(1.00, 2.00)	2.00(2.00, 3.00)	-2.236	0.025
检验值	-1.152	-1.153			-0.168	-2.465		
P	0.249	0.130			0.867	0.014		

注:①治疗前后比较

表4 两组患者治疗前后连线测验(A项)评分比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	TMT-A时间(s)				TMT-A错误数(个)			
	治疗前	治疗后	t^D	P	治疗前	治疗后	t^D	P
试验组	45.62±14.05	40.22±8.43	2.679	0.016	4.44±1.29	3.06±2.04	2.586	0.019
对照组	46.70±9.32	44.24±8.56	2.229	0.040	4.17±1.95	3.61±1.79	2.419	0.046
检验值	-0.273	-1.419			0.504	-0.868		
P	0.787	0.165			0.617	0.391		

注:①治疗前后比较;TMT:连线测验

表5 两组患者治疗前后连线测验(B项)评分比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	TMT-B时间(s)				TMT-B错误数(个)			
	治疗前	治疗后	t^D	P	治疗前	治疗后	t^D	P
试验组	51.57±10.03	43.67±12.01	2.860	0.011	6.28±2.44	3.56±1.33	5.707	0.000
对照组	51.33±9.81	47.89±8.99	2.547	0.021	6.11±2.87	5.06±2.31	3.855	0.001
检验值	0.074	-1.192			0.188	-2.382		
P	0.941	0.242			0.852	0.023		

注:①治疗前后比较;TMT:连线测验

者的注意功能障碍,与Shin等^[13]研究观点一致,此结果也验证了我们在研究之初的设想。

大量文献及临床观察表明,脑前额叶与人的思维活动、智力密切相关,前额叶受损主要表现为无法集中注意力进行观察和思考问题,更无法进行周密的逻辑推理,行为反应迟缓,对突发事件束手无策等“额叶综合征”^[14-16],因此本研究选择左、右侧DLPFC作为刺激靶点。根据我们以往的研究及临床观察^[17],DST和TMT测试对上肢精细功能要求较高,利手与非利手操作结果差别甚大,故本研究纳入的受试对象统一为利手运动功能完好,以消除利手与非利手对评估结果的干扰。

近年来,有国内外学者尝试通过tDCS来探索注意功能障碍的治疗方案,陈滢等^[8]报道了tDCS可有效治疗卒中后注意力障碍的1例报告,但该项为个

案研究,样本量有限,无法做到随机对照,研究设计有待进一步完善。本研究采用随机、对照、单盲设计,4周后发现tDCS明显提高卒中患者的注意功能,与Shaker等^[6]研究结果相类似,与本研究不同的是,该研究虽观察到了tDCS对注意障碍的改善趋势,但差异并无显著性意义,可能与该研究样本量较小、评估指标单一、受试人群性别不同(均为男性),或是由于在注意训练之前而不是在训练期间同步进行tDCS治疗有关。也有研究者希望结合不同刺激靶点来验证tDCS对注意功能障碍的疗效,Roy等^[18]研究发现在右顶叶皮质施予1.5mA的阳极tDCS有助促进注意功能障碍恢复,而在DLPFC上并未发现如此疗效,与本研究结果相左,可能是因为该研究tDCS治疗参数、受试对象(均为健康成人)、样本量等与本研究不同,故而在不同的实验条件下产生不

一样的研究结果。

对于tDCS治疗注意功能障碍的媒介/途径, Pope等^[19]认为左侧DLPFC可通过提高受试者在特定任务中的表现来改善注意功能,而不是通过提高觉醒或警觉水平来实现,此为注意障碍的康复治疗提供了新思路。Sparing等^[20]研究指出,tDCS因电极尺寸较大,导致空间聚焦度较低,不过可引起大规模网络中大脑活动的变化。基于此,我们认为阳极tDCS不仅局限于靶区,而且还可扩散到功能相连脑区,从而促进基于脑网络的特定神经环路重塑。

注意力由三个独立的注意网络组成,即警觉(alerting):基本注意力,达到并维持警觉状态;定向(orienting):空间注意,从感觉输入中选择信息;执行控制(executive control):注意分配,通过执行功能任务来实现^[21]。DLPFC损伤会对注意维持、警觉、空间注意及注意分配产生重要影响,影响觉醒警觉及注意分配调节机制,导致注意力障碍^[14-16]。本研究中,tDCS改善脑卒中后注意力障碍的可能机制是:左侧DLPFC的阳极治疗,可能通过谷氨酸能突触和皮质间神经元来改变膜极化阈值,进而提高左侧DLPFC作为觉醒警觉、空间注意及注意分配的重要调节部位的兴奋性,改善微循环,促进脑功能恢复,从而改善注意力障碍^[18,22]。

本研究所选用的评估工具为覆盖注意功能多方面的神经心理学量表,结合量表自身特点及试验结果可得:①MMSE量表简单易行,能全面、迅速反映受试者整体认知功能;试验组MMSE评分较对照组显著改善,说明tDCS能够改善脑卒中患者的整体认知功能。②DST主要评估受试者的学习、持续注意及交替注意能力,试验组DST评分较对照组改善明显,提示tDCS可促进脑卒中患者学习及转换注意能力的改善。③DS常用于检测受试者的瞬时记忆及注意力,可较好反映觉醒警觉、集中、持续和交替注意能力,试验组DS的倒背评分显著优于对照组,表明tDCS能够改善脑卒中患者的注意力。④TMT主要反映受试者的信息处理速度、空间注意、持续及交替注意能力,试验组TMT的B部分评分较对照组明显提高,提示该组患者的持续及转移注意能力得到提高;不过我们在评估过程中发现,该量表的B部分耗时较长,不易取得患者配合,对文化程度较低的患

者而言难度较高,有待今后完善研究设计。

本研究结果显示,试验组DS的顺背、TMT的A部分错误数、时间和B部分时间评分与对照组比较无显著差异,可能原因是DS的顺背和TMT的A部分难度相对较低,其主要反映反应速度、较低水平的注意广度等,受试者只需具备基本的认知能力便可完成,或与本研究样本量较小、评估指标不够敏感有关,故两组患者的上述指标虽有一定程度改善,但体现不出两者的疗效差异。此外,我们在tDCS治疗过程中,发现仅有1位患者出现头痛不适,不适率较低,且休息放松后可自行缓解,说明tDCS在本研究特定条件下的安全性较好。

综上所述,tDCS可有效改善脑卒中患者的注意功能障碍,该疗法具有安全性好、副作用少等优势,值得临床推广应用。本研究存在一些局限,比如样本量较小、缺乏随访评估、未探索相关作用机制等。未来可设计大样本、多中心、增加随访环节,并结合神经电生理、功能影像等手段的随机对照试验,进一步探明tDCS治疗脑卒中后注意功能障碍的远期效果及疗效机制。

参考文献

- [1] Zheng F, Yan L, Zhong B, et al. Progression of cognitive decline before and after incident stroke[J]. *Neurology*, 2019, 93(1):e20—e28.
- [2] Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Trajectory of cognitive decline after incident stroke[J]. *JAMA*, 2015, 314(1):41—51.
- [3] Brainin M, Tuomilehto J, Heiss WD, et al. Post-stroke cognitive decline: an update and perspectives for clinical research[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(2):229-238, e13—e16.
- [4] PB G, David N. Stroke and cognitive decline[J]. *JAMA*, 2015, 314(1):29—30.
- [5] Cumming TB, Brodtmann A, Darby D, et al. The importance of cognition to quality of life after stroke[J]. *J Psychosom Res*, 2014, 77(5):374—379.
- [6] Shaker HA, Sawan S, Fahmy EM, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in stroke patients[J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2018, 54(1):32.
- [7] 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:D9645.
- [8] 陈滢, 刘虹, 佟建霞, 等. 经颅直流电刺激治疗脑卒中后注

(下转第558页)