

·循证医学·

## 经颅直流电刺激对脑卒中上肢运动功能的网络 meta 分析\*

刘家庆<sup>1</sup> 向云<sup>2,3</sup> 李浩<sup>1</sup> 张良清<sup>1</sup> 肖回乡<sup>1</sup>

脑卒中是严重的脑血管疾病,是导致老年人肢体残疾的主要原因之一<sup>[1]</sup>。超50%的脑卒中恢复期患者伴有肢体运动功能障碍,其中,上肢参与精细运动和大部分日常活动,恢复较为困难<sup>[2]</sup>。研究表明,脑卒中后半球间抑制失衡是造成运动功能障碍的主要原因<sup>[3]</sup>。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)利用低强度、恒定的直流电刺激作用于大脑,通过提高患侧或降低健侧大脑半球的兴奋性改善半球间抑制失衡状态,是一种非侵入性的脑功能刺激技术<sup>[4]</sup>。

正常大脑半球间处于恒定的彼此抑制状态,脑卒中后患侧大脑兴奋性降低,对健侧半球抑制减弱,导致健侧大脑兴奋性异常升高进一步抑制患侧大脑,造成“双重障碍”<sup>[4]</sup>。tDCS的阳极刺激可作用于患侧半球增强兴奋性,而阴极可作用于健侧半球抑制异常的兴奋性<sup>[5]</sup>。临床上,tDCS作用方式包括单独使用阳极刺激患侧(阳极tDCS),单独使用阴极刺激健侧(阴极tDCS)及同时使用阳极和阴极刺激(双侧tDCS)。目前,临床各刺激方式作用效果的异同尚无统一结论,tDCS远期疗效尚不明确。因此,本研究采用网络 meta 分析,比较不同刺激方式tDCS的作用效果,评价tDCS对脑卒中上肢运动功能及日常生活能力的影响,为临床应用提供依据。

### 1 资料与方法

#### 1.1 纳入标准与排除标准

纳入标准:①研究对象:经CT或MRI检查证实的脑卒中患者,年龄18岁以上;②干预措施:不同刺激方式的tDCS治疗,包括阴极刺激、阳极刺激和双侧刺激;③对照组:tDCS假刺激;④结局指标:上肢Fugl-Meyer评价量表(upper limb Fugl-meyer assessment, UL-FMA)及Barthel指数(Barthel index, BI);⑤研究类型:随机对照试验(randomized clinical trial, RCT)。

排除标准:①研究中施加除tDCS及常规康复以外其他干预手段;②仅进行单次研究或即刻效应研究;③结局指标不明;④仅有摘要;⑤中英文外其他语种。

#### 1.2 检索策略

计算机和人工检索结合,时间从建库至2021年6月,数

据库包括PubMed、Cochrane Library、Web of science、中国知网、维普网、万方数据库等数据库。中文检索词:“脑卒中、卒中、中风、脑缺血、脑出血、经颅直流电刺激、直流电刺激、假刺激、伪刺激、随机、随机对照”。英文检索词包括:“stroke, hemiplegia, cerebrovascular, cerebral hemorrhage, cerebral infarction, transcranial direct current stimulation, tDCS, sham, s-tDCS, randomized controlled trial, controlled clinical trial, clinical trial”。

#### 1.3 文献筛选和资料提取

按照两人独立提取的原则进行文献的收集、阅读、筛选和提取。提取内容包括:①纳入文献的基本特征:作者、年份、样本量、组别、干预措施、时间、刺激参数及结局指标等;②文献的偏倚风险评估相关要点;③结局指标的具体数据。

#### 1.4 文献质量评价

使用Review Manager 5.3软件,采用Cochrane协作网的推荐方法进行偏倚风险评估,由两人独立进行,如意见相悖交第三人处理。基本条目包括:随机序列产生、分配隐藏、盲法、结局数据完整性、选择性报告和其他偏倚等。分为“high risk”、“low risk”和“unclear risk”3个标准。

#### 1.5 统计学分析

使用GetData软件进行图表中数据提取,采用Stata 15.0进行数据的分析和处理。利用network命令组进行网络 meta 分析,计算均数差(MD)和95%CI,同时拟合一致性模型和不一致性模型,进行疗效排序,并制作森林图和排序图。

## 2 结果

### 2.1 文献筛选结果

检索得到文献共392篇,经逐层筛选后,最终纳入研究的RCT共17篇(图1)。

### 2.2 纳入研究的基本特征

共纳入17篇<sup>[6-22]</sup>研究,包括15项<sup>[6-20]</sup>英文研究和2项<sup>[21-22]</sup>中文研究。其中,双臂研究共15篇<sup>[6-16, 18-19, 21-22]</sup>,三臂研究共2篇<sup>[17, 20]</sup>。9项研究<sup>[8, 11-13, 16-17, 20-22]</sup>施加了阳极tDCS刺激(anode tDCS, a-tDCS),5项研究<sup>[14-15, 17-18, 20]</sup>施加了阴极

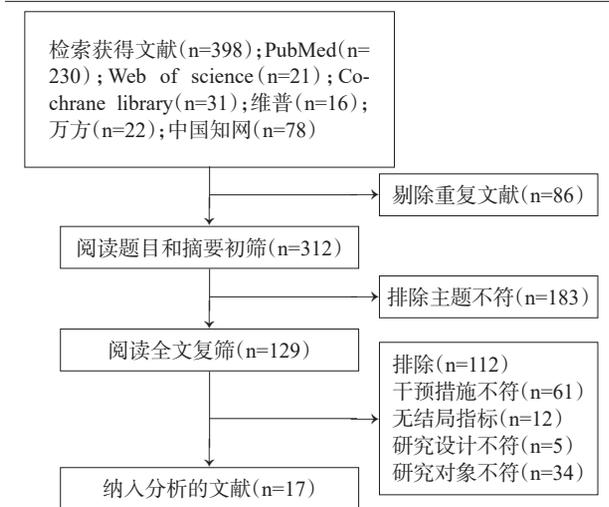
DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.08.017

\*基金项目:深圳市卫生计生系统科研项目(SZXJ2018026);南山区技术研发和创意设计项目(2020004);南山区卫生科技计划项目(2020102)

1 华中科技大学协和深圳医院,广东省深圳市,518000; 2 成都体育学院; 3 通讯作者

第一作者简介:刘家庆,女,硕士,初级技师;收稿日期:2020-11-25

图1 文献筛选流程图



tDCS 刺激(cathode tDCS, c-tDCS), 5 项研究<sup>[6-7, 9-10, 19]</sup>施加了双侧刺激(dual-tDCS, d-tDCS)。10 项研究<sup>[6, 8-9, 11, 13-17, 20]</sup>阐述了随访结果。仅 1 项研究<sup>[21]</sup>报告不良反应(表 1)。

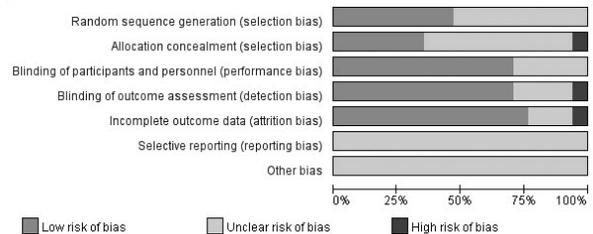
### 2.3 文献质量评价

纳入研究的基线均衡,具有可比性,所有研究均提及“随机”。其中,8 项研究<sup>[7-9, 11-15, 17, 20, 22]</sup>报道了具体的随机方法,6 项研究<sup>[6-8, 11, 17, 20]</sup>分组时使用不透明信封。所有研究对象采用盲法。一项研究<sup>[15]</sup>脱落所占比例较大且填补策略不明,其余研究结果均较为完整。选择性报告和其他偏倚情况均不明(图 2)。

### 2.4 tDCS 刺激方式网络结构图

根据纳入研究的不同 tDCS 刺激方式及病例数制作网络

图2 文献质量评价



结构图,结点表示刺激方式,结点大小代表研究数量,线表示两方法相互比较,线的粗细代表样本量。结果显示阳极刺激的研究最多,阳极刺激与假刺激比较的样本量最大,而双侧刺激研究最少且样本量最小(图 3)。

### 2.5 上肢 Fugl-Meyer 评分

**2.5.1 网络森林图:**共 14 项研究<sup>[6-8, 10-11, 13-16, 18-22]</sup>报道了 tDCS 对上肢 Fugl-Meyer 评分的影响,共 573 例。一致性检验显示各刺激方式与假刺激相比,均无显著性差异( $P>0.05$ );不一致性检验显示网络模型不存在不一致性( $P=0.72>0.05$ )。网络森林图结果显示:阳极刺激与假刺激相比( $P=0.14>0.05$ )、阴极刺激与假刺激相比( $P=0.06>0.05$ ),双侧刺激与假刺激相比均无显著性差异( $P=0.39>0.05$ )。各刺激方法两两比较:阴极刺激与阳极刺激比较,双侧刺激与阳极刺激比较,双侧刺激与阴极刺激比较均无显著性差异( $P>0.05$ )(图 4)。

**2.5.2 效应排序图:**根据各刺激方式的累积概率进行治疗效果排序,在拟合一致性模型的前提下进行绘制 SUCRA 曲线图可知,几种刺激方法的有效性排序为阴极刺激>阳极刺激>双侧刺激>假刺激(图 5)。

表 1 纳入研究的基本特征

纳入文献	年份	例数(T/N)	干预措施(T/N)	年龄(岁)	疗程	随访	刺激部位	刺激侧	结局指标
Pratham <sup>[6]</sup>	2021	12/12	d-tDCS s-tDCS	57.8±2.5	4周	1月	C3/C4	双侧	UL-FMA
Pinto <sup>[7]</sup>	2021	31/29	d-tDCS s-tDCS	46.8±10.9	2周	/	C3/C4	双侧	UL-FMA, BI
Bornheim <sup>[8]</sup>	2020	23/23	a-tDCS s-tDCS	63.0±12.3	4周	6/12月	C3/C4	患侧半球	UL-FMA, BI
Bolognini <sup>[9]</sup>	2020	16/16	d-tDCS s-tDCS	68.5±10.8	5天	2/6月	C3/C4	双侧	BI
Alisar <sup>[10]</sup>	2020	16/16	d-tDCS s-tDCS	63.5±11.3	3周	/	C3/C4	双侧	UL-FMA
Oveisgharan <sup>[11]</sup>	2018	10/10	a-tDCS s-tDCS	58.7±15.9	2周	1/2月	F3	患侧半球	UL-FMA
Koo <sup>[12]</sup>	2018	12/12	a-tDCS s-tDCS	55.6±4.6	10天	/	CP3/CP4	患侧半球	BI
Allman <sup>[13]</sup>	2016	11/13	a-tDCS s-tDCS	63.5±11.6	9天	1/3月	C3	患侧半球	UL-FMA
Fusco <sup>[14]</sup>	2014	7/7	c-tDCS s-tDCS	58.4±14.4	2周	1/3-4月	C3/C4	健侧半球	UL-FMA, BI
Wu <sup>[15]</sup>	2013	45/45	c-tDCS s-tDCS	47.6±12.0	4周	1月	C3/C4	健侧半球	UL-FMA, BI
Rossi <sup>[16]</sup>	2013	25/25	a-tDCS s-tDCS	68.2±13.9	5天	3月	C3/C4	患侧半球	UL-FMA, BI
Khedr <sup>[17]</sup>	2013	14/13/13	a-tDCS s-tDCS c-tDCS	58.3±8.8	6天	1/2/3月	M1区	患侧半球/健侧半球	BI
Nair <sup>[18]</sup>	2011	7/7	c-tDCS s-tDCS	58.5±13.3	5天	/	C3/C4	健侧半球	UL-FMA
Lindenberg <sup>[19]</sup>	2010	10/10	d-tDCS s-tDCS	58.8±13.8	5天	/	C3/C4	双侧	UL-FMA
Kim <sup>[20]</sup>	2010	6/5/7	a-tDCS s-tDCS c-tDCS	58.3±13.1	2周	6月	hot spot	患侧半球/健侧半球	UL-FMA, BI
郑婵娟 <sup>[21]</sup>	2019	41/40	a-tDCS s-tDCS	60.4±7.9	4周	/	M1区	患侧半球	UL-FMA, BI
尹昱 <sup>[22]</sup>	2015	40/40	a-tDCS s-tDCS	56.7±12.9	4周	/	中央前回上肢区	患侧半球	UL-FMA, BI

注: T/N: 治疗组/对照组; a-tDCS: 阳极刺激; c-tDCS: 阴极刺激; s-tDCS 假刺激; F3/CP3/CP4/C3/C4: 脑电图国际标准导联 10/20 系统; M1 区: 初级运动皮质区; hot spot: 使对侧背侧骨间肌产生运动诱发电位; UL-FMA: 上肢 Fugl-Meyer 评价量表; BI: Barthel 指数。

图3 tDCS刺激方式的网络结构图

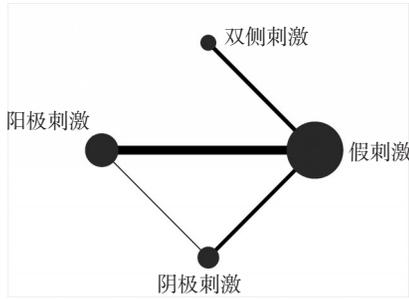
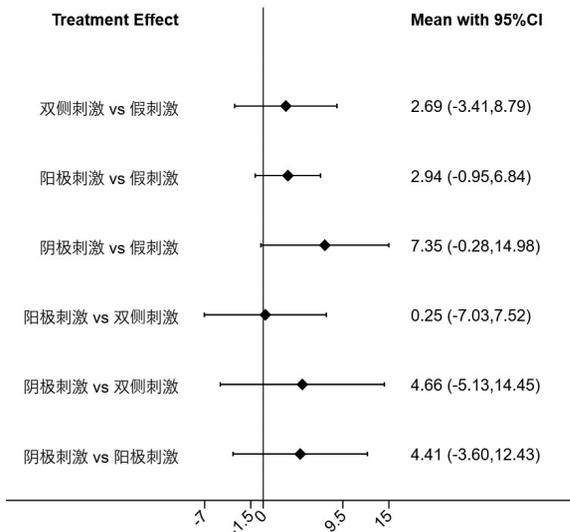


图4 上肢Fugl-Meyer评分的网络森林图



2.6 Barthel指数

2.6.1 网络森林图:共11项研究<sup>[7-9,12,14-17,20-22]</sup>报道了tDCS对BI的影响,其中1项研究<sup>[16]</sup>仅记录随访结果故不进行网络分析,其余10项研究共485例。不一致性检验显示网络模型不存在不一致性( $P=0.92>0.05$ )。一致性检验显示,与假刺激相比,阴极刺激及阳极刺激具有显著性差异( $P<0.05$ )。森林图结果显示:双侧刺激与假刺激相比无显著性差异( $P=0.92>0.05$ ),阳极刺激与假刺激相比有显著性差异[MD=8.51,(95%CI:4.09,12.92), $P=0.00<0.05$ ];阴极刺激与假刺激相比有显著性差异[MD=14.33,(95%CI:7.84,20.81), $P=0.00<0.05$ ];阳极刺激与双侧刺激相比、阴极刺激与阳极刺激相比无显著性差异( $P>0.05$ ),阴极刺激与双侧刺激相比有显著性差异[MD=14.78,(95%CI:4.04,25.53), $P<0.05$ ](图6)。

2.6.2 效应排序图:根据各刺激方式的累积概率进行治疗效果排序,在拟合一致性模型的前提下进行绘制SUCRA曲线图可知,几种刺激方法的有效性排序为阴极刺激>阳极刺激>假刺激>双侧刺激(图7)。

图5 上肢Fugl-Meyer评分的有效性SUCRA曲线

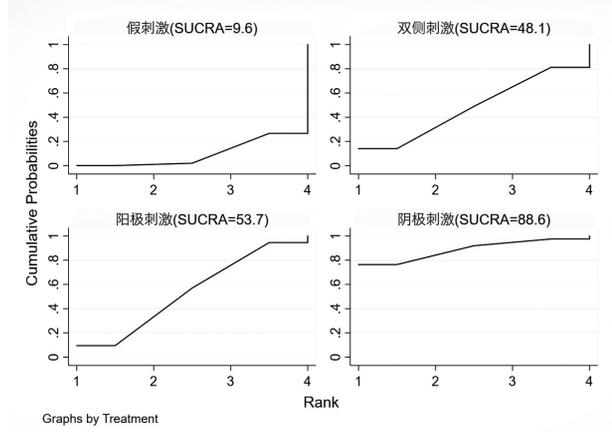


图6 Barthel指数的网络森林图

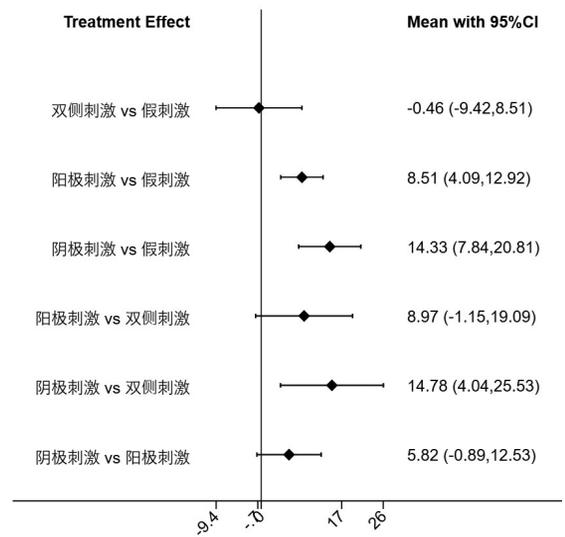
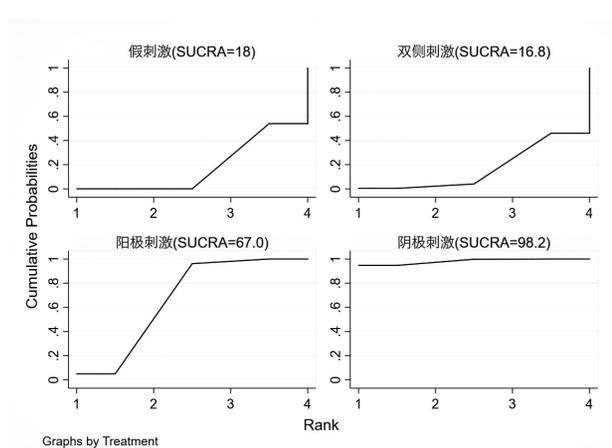


图7 Barthel指数有效性的SUCRA曲线



### 3 讨论

tDCS作为一种康复理疗方法近年来受到广泛关注,被认为可以促进脑功能重塑,但其刺激方法多样,疗效不一,差异较大<sup>[23]</sup>。目前研究表明,tDCS可激活皮层,调节大脑电场,影响神经递质浓度,增加神经可塑性<sup>[24]</sup>。tDCS由阳极和阴极组成,电流在两极之间流动调节大脑皮层运动神经元兴奋性。阳极刺激能使神经元兴奋性增强,使神经元膜电位发生去极化改变;阴极刺激能使兴奋性下降,产生超极化改变<sup>[3]</sup>。也有研究表明,tDCS也有长时程抑制和增强的作用,可影响突触的可塑性,阳极tDCS可降低GABA和增加谷氨酸浓度,而阴极tDCS降低谷氨酸活性<sup>[25]</sup>。

tDCS刺激方式的选择通常被认为与半球间不平衡模型有关。脑卒中患者出现半球间抑制失衡,表现为患侧半球兴奋性降低,而健侧半球兴奋性异常升高。tDCS利用阳极兴奋及阴极抑制的特点,调节膜电位的变化和相应神经递质的改变,进而重新构建半球平衡<sup>[26]</sup>。根据半球间不平衡理论,不论是阳极tDCS、阴极tDCS或双侧tDCS,均可以实现这种平衡的重建。

本研究结果显示,不同刺激方式tDCS对日常生活能力的影响有一定差异,且疗效排序结果为阴极最佳,阳极次之,双侧刺激最末。半球间不平衡模型不能完全解释这种差异性。近期Di Pino G等<sup>[27]</sup>提出“双相平衡恢复模型”,该模型将残余的脑网络结构纳入,认为当患侧受损程度较轻即皮质脊髓束较为完整时,刺激效果可通过半球间抑制理论实现。但当受损程度较重时,代偿活动则占主导地位,半球间平衡将不可实现。Rehme AK等<sup>[28]</sup>使用fMRI对急性脑卒中患者检测后发现,脑功能改变与受损程度密切相关,严重功能障碍患者的健侧半球活动异常升高。由此可以推测,在双相平衡模型的理论基础上,当脑卒中患者患侧受损严重时,对健侧半球功能的调整即阴极tDCS刺激可能更加有效。

有研究表明,tDCS的作用效果受多层面影响,难以用单一模型解释。Hordacre B等<sup>[29]</sup>推荐构建以患者为中心的tDCS模型,根据患者受损程度进行刺激方式、强度及刺激时间的调整。然而这种为患者定制的tDCS模式需要大量研究作为理论依据。因此,未来tDCS的研究方向应进一步向多层次、多方向、个体化发展,以契合精准康复的理念。本文在tDCS刺激方法的层面进行探讨,以求为此提供依据。

本文采用上肢Fugl-Meyer评分及Barthel指数作为主要结局指标。Fugl-Meyer能定量评价脑卒中后运动功能障碍,是最广泛使用的评估工具之一<sup>[30]</sup>。其具备出色的信度和效度、可重复性及一致性,已被翻译为多种语言广泛推广<sup>[31]</sup>。本研究目的是对不同刺激方式tDCS的治疗结果进行定量比较,需要选择使用率高且可靠有效的指标,因此选用Fugl-Meyer量表以求结局的稳定性。由此造成的选用其他指标

的文献无法纳入即为本文的局限性。

本研究存在一定的局限性:①纳入文献数量较少;②刺激参数及时间存在差异,可能对结果造成影响;③仅对中文和英文进行检索,存在语言限制;④仅对具有代表性的两个指标进行分析,结果较为片面。未来应纳入更多相关文献,将刺激时间、其他指标纳入分析以得出更加全面的结果。

综上所述,tDCS能有效改善脑卒中患者日常生活能力。阴极tDCS的作用效果最强,双侧tDCS刺激效果最弱。该结论具有局限性,仍需大样本、多中心的临床研究进一步证明。

### 参考文献

- [1] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in china: results from a nationwide population-based survey of 480687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8):759—771.
- [2] Gittler M, Davis AM. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery[J]. *JAMA*, 2018, 319(8):820—821.
- [3] Boddington LJ, Reynolds JNJ. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2):214—222.
- [4] Feng W, Kautz SA, Schlaug G, et al. Transcranial direct current stimulation for poststroke motor recovery: challenges and opportunities[J]. *PM R*, 2018, 10(9 Suppl 2):S157—S164.
- [5] Orrù G, Conversano C, Hitchcott PK, et al. Motor stroke recovery after tDCS: a systematic review[J]. *Rev Neurosci*, 2020, 31(2):201—218.
- [6] Prathum T, Piriyaaprasarth P, Aneksan B, et al. Effects of home-based dual-hemispheric transcranial direct current stimulation combined with exercise on upper and lower limb motor performance in patients with chronic stroke[J]. *Disabil Rehabil*, 2021:1—12. doi:10.1080/09638288.2021.1891464.
- [7] Pinto EF, Gupta A, Kulkarni GB, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of transcranial direct current stimulation as an augmentation intervention for the attenuation of motor deficits in patients with stroke[J]. *J ECT*, 2021. doi:10.1097/YCT.0000000000000769.
- [8] Bornheim S, Croisier JL, Maquet P, et al. Transcranial direct current stimulation associated with physical-therapy in acute stroke patients: a randomized, triple blind, sham-controlled study[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(2):329—336.
- [9] Bolognini N, Russo C, Souza Carneiro MI, et al. Bi-hemispheric transcranial direct current stimulation for upper-limb hemiparesis in acute stroke: a randomized, double-blind, sham-controlled trial[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(12):2473—2482.

- [10] Alisar DC, Ozen S, Sozay S. Effects of bihemispheric transcranial direct current stimulation on upper extremity function in stroke patients: a randomized double-blind sham-controlled study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(1):104454.
- [11] Oveisgharan S, Organji H, Ghorbani A. Enhancement of motor recovery through left dorsolateral prefrontal cortex stimulation after acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(1):185—191.
- [12] Koo WR, Jang BH, Kim CR. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on somatosensory recovery after stroke: a randomized controlled trial[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2018, 97(7):507—513.
- [13] Allman C, Amadi U, Winkler AM, et al. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(330):330re1.
- [14] Fusco A, Assenza F, Iosa M, et al. The ineffective role of cathodal tDCS in enhancing the functional motor outcomes in early phase of stroke rehabilitation: an experimental trial[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:547290.
- [15] Wu D, Qian L, Zorowitz RD, et al. Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(1):1—8.
- [16] Rossi C, Sallustio F, Di Legge S, et al. Transcranial direct current stimulation of the affected hemisphere does not accelerate recovery of acute stroke patients[J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1):202—204.
- [17] Khedr EM, Shawky OA, El-Hammady DH, et al. Effect of anodal versus cathodal transcranial direct current stimulation on stroke rehabilitation: a pilot randomized controlled trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27(7):592—601.
- [18] 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.
- [19] Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Bi-hemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients[J]. *Neurology*, 2010, 75(24):2176—2184.
- [20] Kim DY, Lim JY, Kang EK, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on motor recovery in patients with subacute stroke[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2010, 89(11):879—886.
- [21] 郑婵娟, 夏文广, 段璨, 等. 经颅直流电刺激对脑卒中后上肢及手功能恢复的随机对照研究[J]. *中国康复*, 2019, 34(12):623—626.
- [22] 尹昱, 左秀芹, 吕艳玲, 等. 经颅直流电刺激对脑卒中患者上肢运动功能障碍的疗效[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 21(7):830—833.
- [23] Thirugnanasambandam N, Sparing R, Dafotakis M, et al. Isometric contraction interferes with transcranial direct current stimulation (tDCS) induced plasticity: evidence of state-dependent neuromodulation in human motor cortex[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2011, 29(5):311—320.
- [24] Hordacre B, Goldsworthy MR, Vallence AM, et al. Variability in neural excitability and plasticity induction in the human cortex: a brain stimulation study[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(3):588—595.
- [25] Farahani F, Kronberg G, FallahRad M, et al. Effects of direct current stimulation on synaptic plasticity in a single neuron[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(3):588—597.
- [26] Chase HW, Boudewyn MA, Carter CS, et al. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(2):397—407.
- [27] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(10):597—608.
- [28] Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, et al. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal FMRI[J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(4):756—768.
- [29] Hordacre B, McCambridge AB, Ridding MC, et al. Can transcranial direct current stimulation enhance poststroke motor recovery? development of a theoretical patient-tailored model[J]. *Neurology*, 2021, 97(4):170—180.
- [30] Hijikata N, Kawakami M, Ishii R, et al. Item difficulty of Fugl-Meyer assessment for upper extremity in persons with chronic stroke with moderate-to-severe upper limb impairment[J]. *Front Neurol*, 2020(11):577855.
- [31] Kim TL, Hwang SH, Lee WJ, et al. The Korean version of the Fugl-Meyer assessment: reliability and validity evaluation[J]. *Ann Rehabil Med*, 2021, 45(2):83—98.