

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.06.018

❖ 临床研究 ❖

经颅直流电刺激对脑卒中后中枢性疼痛患者的镇痛效果研究

谭娟¹, 李晓敏², 苟晨², 杜颖², 王晓明¹

(1. 川北医学院附属医院·川北医学院神经疾病研究所; 2. 川北医学院, 四川南充 637000)

【摘要】目的: 探讨经颅直流电刺激 (tDCS) 对脑卒中后中枢性疼痛 (CPSP) 患者的镇痛效果。**方法:** 选取 40 例 CPSP 患者为研究对象, 依据 tDCS 每次刺激时间不同分为试验组 ($n = 19$) 和对照组 ($n = 21$)。以 2 mA 电流在患侧初级运动皮层行阳极 tDCS 刺激, 健侧眶上区行阴极 tDCS 刺激; 试验组和对照组每次刺激时间分别为 20 min/次和 30 s/次, 5 次/周, 疗程 2 周; 比较两组患者自我疼痛感觉强度、疼痛区与对侧区皮肤温差、镇痛效果及神经电活动变化。**结果:** 干预后及干预后 4 周, 试验组自我疼痛感觉强度、皮肤温差及左右半球额区 $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta)$ 值均低于干预前 ($P < 0.05$), 且低于对照组 ($P < 0.05$)。干预后 4 周, 对照组左右半球额区 $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta)$ 值低于干预前 ($P < 0.05$)。**结论:** tDCS 能有效发挥对 CPSP 患者的镇痛作用, 降低其患侧皮肤温度, 增强患者大脑皮层电活动, 且每次刺激时间越长效果越明显。

【关键词】 脑卒中后中枢性疼痛; 经颅直流电刺激; 疼痛; 温度; 定量脑电图

【中图分类号】 R743.3 **【文献标志码】** A

Study on the analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain

TAN Juan¹, LI-Xiao-min², GOU Chen², DU Ying², WANG Xiao-ming¹

(1. The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Institute of Neurological Diseases, North Sichuan Medical College, 2. North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】Objective: To investigate the analgesic efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with central post-stroke pain (CPSP). **Methods:** 40 patients with CPSP were selected as the research objects, and they were divided into experimental group ($n = 19$) and control group ($n = 21$) according to the time of TDCS stimulation. The experimental group received anodic tDCS stimulation of the primary motor cortex on the damaged brain side, and the undamaged side of the brain contralateral supra-orbital area received cathodic tDCS stimulation with 2mA current for 20 min. The stimulation time of the control group was only 30 seconds and the irritation part was the same as the experimental group. The two groups of patients were stimulated 5 times a week, 2 weeks, 10 times in total. The self pain intensity, skin temperature difference between pain area and contralateral area, analgesic effect and changes of nerve electrical activity were compared between the two groups. **Results:** After the intervention and 4 weeks after the intervention, the self pain intensity score, skin temperature difference and the left and right hemispheres frontal area $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta)$ value in the experimental group were significantly lower than pre-intervention ($P < 0.05$), and were lower than the control group ($P < 0.05$). 4 weeks after the intervention, the left and right hemispheres frontal area $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta)$ value in the control group was lower than pre-intervention ($P < 0.05$). **Conclusion:** tDCS can effectively play an analgesic effect on CPSP patients, reduce the skin temperature of the damaged side and regulate the electrical activity of the cerebral cortex of patients, and the longer the stimulation time, the more obvious the effect.

【Key words】 Central post-stroke pain; Transcranial direct current stimulation; Pain; Temperature; Quantitative electroencephalogram

脑卒中后中枢性疼痛 (central post-stroke pain, CPSP) 是由大脑损伤引起的一种中枢性神经疼痛障碍, 发病率 10% ~ 35%^[1-2], 患者表现为患侧持续或间歇性灼痛、针刺痛、割伤痛、撕裂痛, 由此导致的

活动功能限制, 严重影响患者的生活质量^[3-4]。药物治疗可改善患者疼痛症状, 但不能作用于受损神经, 且可能还会引起嗜睡和头晕等副作用^[5], 而脑刺激可直接作用于患者受损大脑区域。经颅直流电

刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)通过向头皮释放微弱电流,选择性地改变局部脑区神经元活性,被认为是一种有效、安全、无创的脑刺激方法^[6],但目前将 tDCS 用于 CPSP 患者镇痛治疗的研究较少。本研究旨在探讨 tDCS 对 CPSP 患者的镇痛效果,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 12 月至 2021 年 5 月川北医学院附属医院收治的 40 例 CPSP 患者为研究对象,依据 tDCS 每次刺激时间不同分为试验组($n=19$)和对照组($n=21$)。本研究经院伦理委员会批准,患者知情同意,且两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

纳入标准:(1)经颅脑 CT 或 MRI 确诊为脑卒中;(2)年龄 18 ~ 85 岁;(3)CPSP 诊断符合最新的诊断定义^[7],且视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS)^[8]评分 ≥ 3 分。排除标准:(1)短暂性脑缺血发作;(2)其他疾病导致的中枢性疼痛,如反射性交感神经营养不良综合征、神经根性颈椎病、癌性疼痛等;(3)有精神疾病的患者,如抑郁症、精神分裂症;(4)有严重躯体疾病的患者,如癫痫、恶性肿瘤、脏器功能衰竭等;(5)体内植入金属异物患者,如心脏起搏器、血管支架等。

1.2 方法

采用四川省智能电子实业有限公司生产的 IS300 型 tDCS 仪,阳极电极片刺激患者初级运动皮层(M1 区),体表投影为左右半球中央区,刺激区域以脑卒中损伤侧为主,如右侧脑卒中则刺激右半球中央区,左侧脑卒中则刺激左半球中央区;阴极电极片置于患者对侧眶上区;刺激电流 2 mA;试验组和对照组每次刺激时间分别为 20 min/次和 30 s/次,5 次/周,疗程 2 周。操作由一名经神经电生理培训合格后的神经内科医师完成。

1.3 观察指标

(1)自我疼痛感觉强度:采用视觉模拟评分量表(visual analogue scale, VAS)评分^[9]评估;标尺长度 10 cm,刻度 0 ~ 10 代表 0 ~ 10 分;0 分表示无痛,10 分表示难以忍受的疼痛。(2)皮肤温差:采用德国德图公司生产的 905-T2 表面温度计测量患者主诉疼痛区和对侧区域的温度,二者之差即为皮肤温差。(3) $(\delta + \theta)/(\alpha + \beta)$ 值:采用美国 Nicolet 生产的 NicoletOne Version 5.4 视频定量脑电图(quantitative electroencephalogram, QEEG)采集监测系统记录患者左右半球额区 $(\theta + \delta)/(\alpha + \beta)$ 值。

表 1 患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

项目	试验组($n=19$)	对照组($n=21$)	t/χ^2 值	P 值
男/女(例)	10/9	10/11	0.100	0.725
年龄(岁)	64.11 \pm 7.52	66.24 \pm 8.76	-0.822	0.416
受教育年限(年)	9.21 \pm 2.68	9.24 \pm 3.27	-0.029	0.977
病程(d)	12.93 \pm 1.98	12.00 \pm 2.42	1.126	0.270
脑卒中半球			0.541	0.462
左半球	13(68.4)	12(57.1)		
右半球	6(31.6)	9(42.9)		
脑卒中类型			0.150	0.698
缺血性	12(63.2)	12(57.1)		
出血性	7(36.8)	9(42.9)		
脑卒中部位			2.254	0.689
丘脑	7(36.8)	10(47.6)		
基底节	8(42.1)	6(28.6)		
脑干	1(5.3)	2(9.5)		
大脑中动脉	2(10.5)	3(14.3)		
多病灶	1(5.3)	0		
疼痛部位			1.905	0.592
面部	2(10.5)	4(19)		
身体一侧和面部	15(78.9)	15(71.4)		
身体一侧	2(10.5)	1(4.8)		
上肢	0	1(4.8)		
下肢	0	0		
VAS 评分(分)	4.84 \pm 1.07	4.67 \pm 1.15	0.497	0.622
皮肤温差($^{\circ}\text{C}$)	1.26 \pm 1.63	0.91 \pm 0.05	0.979	0.334
$(\theta + \delta)/(\alpha + \beta)$ (%)				
左侧额区	2.12 \pm 0.91	1.83 \pm 1.02	0.931	0.358
右侧额区	1.43 \pm 0.95	1.75 \pm 1.04	-1.037	0.306

1.4 统计学分析

采用 SPSS 21.0 软件对数据进行分析与处理。计数资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析或 t 检验;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者自我疼痛感觉强度比较

干预前,两组患者 VAS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后及干预后 4 周,试验组患者 VAS 评分降低($P < 0.05$),且低于对照组($P < 0.05$);而对照组变化不明显($P > 0.05$)。见表 2。

2.2 两组患者皮肤温差比较

两组患者干预后及干预后 4 周皮肤温差与干预前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后及干预后 4 周试验组皮肤温差低于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者 $(\theta + \delta)/(\alpha + \beta)$ 值比较

干预前、干预后及干预后 4 周,两组患者 $(\theta + \delta)/(\alpha + \beta)$ 值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。干预后及干预后 4 周试验组 $(\theta + \delta)/(\alpha + \beta)$ 值低于干预前($P < 0.05$),且低于对照组($P < 0.05$);对照组干预后 4 周 $(\theta + \delta)/(\alpha + \beta)$ 值低于干预前

($P < 0.05$)。见表4。

表2 两组患者自我疼痛感觉强度比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	干预前	干预后	干预后4周	$t_{\text{干预前 vs. 干预后}}$	$P_{\text{干预前 vs. 干预后}}$	$t_{\text{干预前 vs. 干预后4周}}$	$P_{\text{干预前 vs. 干预后4周}}$
试验组($n = 19$)	4.84 ± 1.07	2.37 ± 0.89	2.58 ± 0.90	7.762	<0.001	7.435	<0.001
对照组($n = 21$)	4.67 ± 1.15	4.33 ± 1.06	4.33 ± 1.39	1.581	0.130	1.071	0.297
F 值	0.247	39.460	21.889				
P 值	0.622	<0.001	<0.001				

表3 两组患者皮肤温差比较($\bar{x} \pm s$, $^{\circ}\text{C}$)

组别	干预前	干预后	干预后4周	$t_{\text{干预前 vs. 干预后}}$	$P_{\text{干预前 vs. 干预后}}$	$t_{\text{干预前 vs. 干预后4周}}$	$P_{\text{干预前 vs. 干预后4周}}$
试验组($n = 19$)	1.26 ± 1.63	0.81 ± 0.07	0.61 ± 0.12	1.193	0.248	1.730	0.101
对照组($n = 21$)	0.91 ± 0.05	0.90 ± 0.05	0.89 ± 0.11	0.971	0.343	0.728	0.475
F 值	0.958	22.286	59.104				
P 值	0.334	<0.001	<0.001				

表4 两组患者 $(\theta + \delta)/(\alpha + \beta)$ 值比较($\bar{x} \pm s$,%)

组别	左半球额区			右半球额区		
	干预前	干预后	干预后4周	干预前	干预后	干预后4周
试验组($n = 19$)	2.12 ± 0.91	1.99 ± 0.84*#	1.43 ± 0.65*#	1.43 ± 0.95	1.36 ± 0.88*#	1.33 ± 0.84*#
对照组($n = 21$)	1.84 ± 1.02	1.83 ± 1.02	1.71 ± 0.98*	1.75 ± 1.04	1.74 ± 0.95	1.75 ± 0.97*
F 值	0.867	0.283	1.069	1.075	1.756	2.075
P 值	0.358	0.598	0.308	0.306	0.193	0.158

* $P < 0.05$,与组内治疗前相比;# $P < 0.05$,与对照组同时时间点相比。

3 讨论

近年来,tDCS作为一种无创脑刺激技术快速发展,有望成为治疗CPSP的有效方法。tDCS阴极刺激初级运动感觉区和运动前区时可改善脑卒中患者手的运动功能,促进其运动记忆^[10]。也有研究^[9]表明,tDCS能改善患者疼痛感知和慢性疼痛综合征引起的疼痛相关症状。

CPSP的疼痛评估对评价疾病治疗效果十分重要,而疼痛是一种主观感觉,难以客观化,通常以VAS评分进行评估^[11]。本研究结果发现,试验组在干预后及干预后4周VAS评分低于干预前($P < 0.05$),且低于对照组($P < 0.05$),与Morishita等^[12-13]的研究结论一致,表明tDCS能有效缓解CPSP患者疼痛程度,且既有短期疗效(干预后),也具有长期疗效(干预后4周),可能是由于阳极tDCS能诱发大脑皮层局部兴奋性变化,进而导致丘脑核抑制上行性疼痛信号传递。同时,tDCS调节丘脑的异常活动进一步抑制了疼痛信号传递并增加了感觉阈值,从而达到镇痛效果^[14]。

中枢性疼痛患者由于自主神经系统功能紊乱可能导致皮肤温度变化。因此,本研究通过测量患者

疼痛区及对侧区皮肤温差来辅助评估CPSP患者疼痛生理变化^[15],结果显示,两组患者皮肤温差随时间推移而下降,试验组在干预后、干预后4周皮肤温差低于对照组($P < 0.05$),表明tDCS刺激能降低患者疼痛区皮肤温度,可能与交感神经活动增加、血流量减少及交感神经纤维和疼痛传递神经纤维之间的连接通路传递速度减慢或中断有关^[16-17];而皮肤温度降低,患者对疼痛的感受性也会随之降低,有助于镇痛。

QEEG $(\theta + \delta)/(\alpha + \beta)$ 值能客观反映CPSP患者大脑皮质电活动的变化。本研究发现,试验组在干预后及干预后4周左右额区 $(\theta + \delta)/(\alpha + \beta)$ 值低于干预前($P < 0.05$),且低于对照组($P < 0.05$);对照组干预后4周低于干预前($P < 0.05$),但两组 $(\theta + \delta)/(\alpha + \beta)$ 值在各时间点上比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与Varoli等^[18-19]的研究结果相似,表明大脑皮质电活动会随着神经元自发性恢复逐渐趋于正常化。tDCS能促进神经元突触重塑,且可持续数月,但患者在前6个月处于疾病的自发恢复期,此时tDCS和神经功能自发性恢复相互作用可共同减轻患者疼痛感^[20]。此外,本研究还发现,每次刺激持续时间越长,对疼痛、皮肤温差及 $(\theta + \delta)/$

($\alpha + \beta$) 值的影响越明显,表明 tDCS 的镇痛效果可能呈时间依赖性。

综上所述,tDCS 能有效发挥对 CPSP 患者的镇痛作用,降低其患侧皮肤温度,增强患者大脑皮层电活动,且每次刺激持续时间越长效果越明显。

参考文献

[1] Liampas A, Velidakis N, Georgiou T, et al. Prevalence and Management Challenges in Central Post-Stroke Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Adv Ther*, 2020, 37(7): 3278 - 3291.

[2] Ramger BC, Bader KA, Davies SP, et al. Effects of Non-Invasive Brain Stimulation on Clinical Pain Intensity and Experimental Pain Sensitivity Among Individuals with Central Post-Stroke Pain: A Systematic Review[J]. *J Pain Res*, 2019, 12: 3319 - 3329.

[3] Choi-Kwon S, Choi SH, Suh M, et al. Musculoskeletal and central pain at 1 year post-stroke; associated factors and impact on quality of life[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(4): 419 - 425.

[4] 李静, 李磊, 徐丽, 等. 脑卒中后中枢性疼痛的综合康复方法研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(4): 475 - 478.

[5] 贺桂文. 不同药物治疗脑卒中后中枢性疼痛的疗效分析[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(22): 75 - 77.

[6] Truong DQ, Bikson M. Physics of Transcranial Direct Current Stimulation Devices and Their History[J]. *J ect*, 2018, 34(3): 137 - 143.

[7] Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39(3-4): 190 - 201.

[8] 视觉模拟评分法[J]. *临床和实验医学杂志*, 2013, 12(23): 1925.

[9] Zortea M, Ramalho L, Alves RL, et al. Transcranial direct current stimulation to improve the dysfunction of descending pain modulatory system related to opioids in chronic non-cancer pain: an integrative review of neurobiology and meta-analysis[J]. *Frontiers in neuroscience*, 2019, 13: 1218.

[10] Andrade SM, Batista LM, Nogueira LL, et al. Constraint-induced

movement therapy combined with transcranial direct current stimulation over premotor cortex improves motor function in severe stroke: a pilot randomized controlled trial[J]. *Rehabilitation research and practice*, 2017, Doi:10.1155/2017/6842549.

[11] Thong ISK, Jensen MP, Miró J, et al. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? [J]. *Scand J Pain*, 2018, 18(1): 99 - 107.

[12] Morishita T, Inoue T. Brain Stimulation Therapy for Central Post-Stroke Pain from a Perspective of Interhemispheric Neural Network Remodeling[J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 166.

[13] Chen CC, Chuang YF, Huang AC, et al. The analgesic effects of non-invasive physical modalities on central post-stroke pain: a systematic review[J]. *J Phys Ther Sci*, 2016, 28(4): 1368 - 1373.

[14] David M, Moraes AA, Costa MLD, et al. Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(7): 555 - 563.

[15] 鲁明. 卒中后中枢性疼痛诊治的研究进展[J]. *中国脑血管病杂志*, 2016, 13(6): 325 - 328.

[16] Tan CL, Knight ZA. Regulation of Body Temperature by the Nervous System[J]. *Neuron*, 2018, 98(1): 31 - 48.

[17] Madden CJ, Morrison SF. Central nervous system circuits that control body temperature[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 696: 225 - 232.

[18] Varoli E, Pisoni A, Mattavelli GC, et al. Tracking the Effect of Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on Cortical Excitability and Connectivity by Means of TMS-EEG[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 319.

[19] Thibaut A, Russo C, Hurtado-Puerto AM, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation, Transcranial Pulsed Current Stimulation, and Their Combination on Brain Oscillations in Patients with Chronic Visceral Pain: A Pilot Crossover Randomized Controlled Study[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 576.

[20] 朱昌娥, 魏嵘, 陈文华, 等. 经颅直流电刺激对慢性疼痛的管理作用[J]. *中国康复*, 2017, 32(4): 333 - 336.

(收稿日期: 2021 - 02 - 21

修回日期: 2021 - 04 - 01)