

封面

临床研究方案

中药感官刺激结合tDCS对卒中后吞咽障碍疗效及皮层神经网络关系研究

研究类型：临床研究

研究中心：浙江中医药大学附属第三医院

本院承担科室：心肺康复

本院负责人：卢英

日期：2021 年 04 月

本研究将遵循本临床研究方案和GCP实施

目录

封面.....	1
目录.....	2
一、研究背景.....	4
二、主要研究内容、目标、方案和进度及拟解决的关键问题：.....	5
1. 研究内容.....	5
2. 研究目的.....	5
3. 研究方案.....	5
3.1 研究方案.....	5
3.1.1 样本量的估算.....	5
3.1.2 随机对照设计和实施.....	6
3.1.3 诊断标准.....	6
3.1.4 纳入标准.....	6
3.1.5 排除标准.....	6
3.1.6 剔除和脱落标准.....	7
3.1.7 中止标准.....	7
3.1.8 不良事件.....	7
3.2 分组与干预.....	7
3.2.1 药物组：.....	7
3.2.2 tDCS组.....	8
3.2.3 综合组.....	8
3.3 观察指标：.....	8
3.4 应急处理.....	9
3.5 技术路线.....	9
3.6 疗效指标和评价.....	11
三、不良事件.....	11
1. 不良事件和严重不良事件的定义.....	11
2. 获取不良事件信息.....	11
3. 不良事件的观察与记录.....	12
4. 不良事件及严重不良事件的处理.....	12

四、伦理学和质量.....	12
五、数据管理.....	12
六、统计分析.....	13
1. 统计软件.....	13
2. 数据描述.....	13
3. 数据统计.....	13
4. 统计分析计划.....	13
七、最终报告和发表.....	13
八、质量控制.....	13
九、参考文献.....	13

研究方案

一、研究背景

吞咽是人类生存必须的一项基本生理功能，吞咽障碍是脑卒中后常见并发症之一，既往研究表明，大约30%-65%急性脑卒中患者可并发吞咽功能障碍，特别是脑干梗塞患者[1]。吞咽障碍可引起脱水、营养不良、机体抵抗力下降，增加误吸引机率，导致反复肺部感染，严重者引起窒息，增加患者的病死率[2]。吞咽障碍已成为脑卒中患者死亡的独立危险因素[3]。

吞咽的调节主要受外周神经，脑干吞咽中枢和脑干以上的皮层和皮层下中枢调节。吞咽的外周神经和延髓背侧及腹外侧区吞咽中枢模式发生器现已公认。但近年来皮层及皮层下中枢对吞咽功能调节的重要性越来越受重视。Gordon[4]等运用电视透视检查发现皮质损伤引起的吞咽障碍主要表现为咽反射的延迟。Kem[5]等认为，反射性吞咽时双侧半球激活，集中在初级感觉运动区；而自主吞咽除初级感觉运动皮质外，还可见双侧岛叶、前额叶、扣带前回和顶枕区激活，皮质主要与吞咽的计划和欲望有关。Martin[6]等发现健康成人无意识吞咽和自主吞咽皮质兴奋集中在多个脑区，尤其在扣带前回、中央回皮质、岛叶前部和运动前区等。吴军发[7]等运用功能磁共振研究发现双侧中央前回、临近的双侧岛盖及双侧辅助运动区可能是吞咽口腔期神经网络的一部分。解剖学研究表明岛叶接受和发出数个与吞咽脑区相关的纤维投射，如运动皮质内外侧，初级和次级感觉运动区，岛盖、扣带前回等。岛叶前部有向运动前区的传出投射，有与初级运动皮质和辅助运动皮质的联系，可通过丘脑腹后内侧核与孤束核联系。但迄今为止岛叶在吞咽活动中的作用尚未明确。因此人类吞咽是一个非常复杂而紧密的调整过程，其调节是到大脑皮层多个部位的共同参与的神经网络丛，但迄今为止大脑皮层各部分及皮质下结构之间如何相互联系，相互影响吞咽功能的机制尚不十分清楚。在一定意义上严重制约了吞咽功能治疗的进展。进一步研究吞咽功能障碍的中枢神经网络丛的病理机制成为目前急待解决的关键问题。

以经颅直流电刺激(transcranial directcurrent stimulation, tDCS)技术为代表的非侵入性神经调控技术，给脑卒中后吞咽障碍的康复治疗带来了新的治疗思路。tDCS可通过微弱电流直接作用于大脑皮层，调节大脑皮层兴奋性，定向激活皮层中枢，促进损伤中枢的重塑[8-10]。Shigematsu[11]等对卒中后吞咽障碍患者进行1个tDCS后，发现患者症状明显好转。袁英[12]等利用tDCS对卒中后吞咽障碍的双侧舌感觉区电刺激后，患者口咽失用得分明显升高。tDCS是目前为止能够有效干预皮层中枢及皮层下结构的有效方法。

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术是在MRI技术的基础上发展起来的。采用不同颜色直接实时地将脑功能变化反映在磁共振图像上，可以无创实时动态监测

人脑的各部位功能活动及动态变化，是目前研究吞咽障碍神经网络变化的重要工具。fMRI技术可准确观测tDCS治疗前后不同吞咽皮层激活程度的变化，从而推断不同皮层间的神经网络关系，是目前评价卒中后吞咽障碍中枢网络变化的准确、有效方法。

吞咽作为人类的一项特殊功能，其损伤可对患者造成重大的损害，而各种吞咽障碍的有效治疗方法归根结底不外乎促进损伤的中枢对吞咽的在调节的重新建立。但目前为止吞咽中枢皮层及皮层下结构的调节及其相互作用尚不十分清楚，严重制约临着中风后吞咽障碍的临床治疗。因此本课题的研究有重要的科学和现实意义。

二、主要研究内容、目标、方案和进度及拟解决的关键问题：

1. 研究内容

选择符合纳入标准的脑卒中后吞咽功能障碍中医辨证属风痰瘀阻证患者为试验对象。采用洼田饮水试验、吞咽造影及fMRI检测为评价指标，分别观察药物组、tDCS组和综合组在治疗前后的疗效，判断不同治疗方法的疗效及吞咽中枢间的神经传到通路间的联系变化，阐明吞咽障碍的中枢调节机制。

2. 研究目的

(1) 确立卒中后吞咽障碍的有效治疗方案，通过三种治疗方法对比，筛选出卒中后吞咽障碍的有效中西医康复治疗方法。

(2) 运用功能磁共振扫描监测技术，观察三种治疗方法对吞咽中枢皮层及各脑区间神经网络关系。

3. 研究方案

3.1 研究方案

本研究收集卒中后吞咽功能障碍中医辨证属风痰瘀阻证患者。将中药方剂解语丹水煎后制成药物棉棒备用。将受试患者分别行中药棉棒冰刺激，经颅直流电刺激和中药棉棒冰刺激+经颅直流电激。治疗前后行功能磁共振检查，判断不同治疗方法的疗效及吞咽中枢间的神经传到通路间的联系变化，阐明吞咽障碍的中枢调节机制。

3.1.1 样本量的估算

根据统计学要求，按组间样本数相等，规定 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.1$ ，参考tDCS治疗吞咽功能障碍的有效率，根据样本计算公式：

$$N = \frac{\psi^2 \left(\sum_{i=1}^k S_i^2 / k \right)}{\left[\sum_{i=1}^k (\bar{X}_i - \bar{X})^2 / (k-1) \right]}$$

计算出每组样本数约为17例，考虑剔除、脱落等因素，每组增加15%即3例，确立各组研究例数为20例，共60例。

3.1.2 随机对照设计和实施

将入选的60例患者按就诊顺序编号，运用SPSS18.0统计软件包自动生成随机分组数字表，1为中药组，2为tDCS组，3为综合组（中药+tDCS）组。再将每个编号对应分入组别制成卡片，随机装入一个信封密封，信封上编号与信封内卡片编号相同，并由专人保管。确定患者为纳入病例后按进入顺序打开信封，按里面的编号进入相应组别，不得做任何更改。

3.1.3 诊断标准

入选病例参照国家中医药管理局1994年颁布的《中医病症诊断疗效标准》、《中医证候辨证规范》，高等医药院校《中医诊断学》第5版教材，将患者属风痰瘀阻证型者收入。

- (1) 主症：舌强不转，下咽困难，言语蹇涩；
- (2) 次症：口眼歪斜，半身不遂，口角流涎；
- (3) 舌脉：舌暗紫，苔滑腻，脉弦滑

3.1.4 纳入标准

- (1) 所有患者均经CT或MRI检查证实为脑出血或脑梗死患者。
- (2) 经洼田饮水试验初步筛查，发现不同程度的吞咽障碍。
- (3) 神智清楚，生命体征平稳，能配合治疗。
- (4) 年龄大于18岁且小于80岁。
- (5) 患者本人或法定代理人知情同意。
- (6) 符合中医“风痰瘀阻”证型。

3.1.5 排除标准

- (1) 非脑出血或脑梗死导致的吞咽障碍者。
- (2) 体内有金属及起搏器植入者。
- (3) 有活动性出血者。
- (4) 血压控制尚不稳定者（ $>180/120\text{mmHg}$ ）。
- (5) 有重要脏器功能衰竭者。

- (6) 病情危重的脑卒中患者。
- (7) 各种原因致不能配合治疗者。
- (8) 不符合中医“风痰瘀阻”证型者。

3.1.6 剔除和脱落标准

- (1) 疗程中再发脑血管病或脑梗塞，病情加重者。
- (2) 疗程中出现肺感染等致发热38℃上达3天者。
- (3) 未按医嘱执行或资料不全者。
- (4) 患者本人不愿意继续治疗。
- (5) 严重不良事件或不良反应者。
- (6) 治疗过程中发生不良反应而不宜继续进行治疗者，发生不良反应者应计入不良反应的统计，超过两个疗程因无效而自行退出者。

3.1.7 中止标准

- (1) 研究中出现严重不良反应，由专科医生负责评估，确定是否继续或终止研究；
- (2) 受试者在研究期间出现严重并发症或其他严重疾病，需采取紧急措施者；
- (3) 受试者有其他原因不能继续本研究者。

3.1.8 不良事件

详细记录不良事件及试验脱落例数及原因。

3.2 分组与干预

所有入选患者均接受脑出血或脑梗死基础治疗，如氨氯地平控制血压，阿托伐他汀控制血脂，阿司匹林抗血小板积聚等，在此基础上按预先分组采用不同干预方法。

3.2.1 药物组：

所选药物：解语丹

处方：白附子10g 石菖蒲10g 远志10g 天麻9g
全蝎3g 羌活10g 南星10g 木香10g 甘草6g

治疗方式：运用解语丹对患者进行感官刺激

药物制作方法：将中药组方浓煎滤渣，将药液体放入4x10x3cm大小冰格中，将事先准备

好的小棉棒插入放药液的冰格，冰冻成型后取出药物冰棒，放入无菌保鲜袋内放入冰箱备用。

操作方法：用中药解语丹冰棒沿患者前腭弓、后腭弓、软腭、腭弓、咽喉壁、舌面及舌体两侧反复涂擦刺激，动作轻柔、移动缓慢，刺激间歇要求患者尝试发“依”音，并做鼓腮龋牙等动作，并要求患者尝试做咽唾液动作。2次/天，每次刺激约30min。连续进行治疗30天。

3.2.2 tDCS组

刺激部位：参考国内外相关资料，确定人类吞咽中枢在颅骨的投影。区患者头顶中点向前3cm，再向病灶侧水平外移8cm，即为治疗的刺激区。

刺激强度：选用电流强度为2mA电流进行刺激。

治疗时间：每次治疗20分钟，每天治疗1次，连续治疗30天。

3.2.3 综合组

药物治疗：同中药组。

tDCS治疗：同tDCS组

3.3 观察指标：

(1) 洼田饮水试验：

分别于治疗前及治疗后采用1982年日本洼田俊夫提出的饮水试验对患者吞咽功能进行评定。

嘱患者饮下30ml温开水，观察所需时间及呛咳情况，并据此将患者吞咽功能分为5级，

I级为患者在5秒内将30ml温水一次性顺利咽下，计0分；

II级为在5-10秒内分2次或2次以上咽下，期间无呛咳，计2分；

III级为在5-10秒内一次性咽下，但期间有呛咳，计4分；

IV级为在5-10秒内分2次或2次以上咽下，期间有呛咳，计6分；

V级为饮水期间患者多次呛咳，在10秒内全量咽下较困难，计8分。

(2). 吞咽造影

分别于治疗前及治疗后采用电视吞咽造影技术，观察患者的吞咽情况。

口腔期：

0分：不能把口腔内的食物送入咽

1分：不能形成食块流入咽,或只能把食块形成糊状流入咽

2分：不能一次就把食物完全送入咽

3分，吞咽动作后，有部分食物残留

咽喉期：

0 分，不能引起咽喉上举，吞咽反射不充分

1 分，在咽喉凹及梨状窝存有多量的残食

2 分，在咽喉凹及梨状窝存有少量的残食

3 分，一次吞咽就可完成把食物送入食管。

误咽程度：

0 分，大部分误咽，但无呛咳；

1 分，大部分误咽，但有呛咳；

2 分，少部分误咽，无呛咳；

3 分，少量误咽，有呛咳；

4 分，无误咽。

(3). 功能磁共振检查

运用MRI扫描仪常规自旋回波序列采集横轴位T1WI定位图，重复时间/回波时间（TR/TE）500ms/14ms，厚度5mm，间距：0，视野：240x240mm。梯度回波-平面回波：采集功能图像：TR/TE:3000/30ms，层厚：5mm，间距：0，反转角：90，矩阵：64x64。嘱患者吞咽时血氧水平依赖法采集图像，所得数据通过MRIcro软件转化成图像分析格式。对比观察治疗前后皮层各脑区间的激活情况，根据前后各脑区的激活对比情况，探讨各区间的神经通路联系变化。

3.4 应急处理

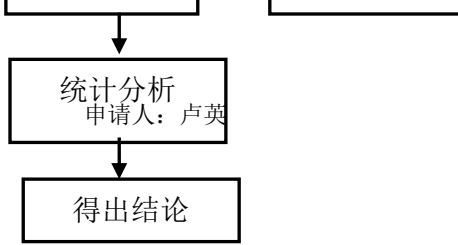
试验期间应在专科医生指导下或由高年资医师进行吞咽造影及tDCS，若在治疗过程中患者出现疾病情况加重或不能通过现有治疗缓解等情况，严重影响日常生活，康复科医生评估诊断后采用应急调整治疗方案，应急措等，并由康复科医生评估是否要中止研究。各类应急药物或其他治疗措施的使用日期和时间剂量必须及时记录。

3.5 技术路线

版本号：1.0

申请人：卢英

版本日期：2021.04.28



3.6 疗效指标和评价

通过洼田饮水试验及吞咽造影，fMRI技术判断治疗疗效

三、不良事件

1. 不良事件和严重不良事件的定义

(1)不良事件：自受试者签署知情同意书后至末次访视期间，发生的任何不良医学事件，无论与试验是否有因果关系，均应判定为不良事件。不良事件可以是任何不利的和非期望的体征（包括异常的实验室检查结果）、症状或时间上与用药相关的疾病而无论其与治疗有无因果关系。

不良事件包括如下：

一所有可疑的不良反应；

一所有因药物过量、滥用、停药、过敏、毒性或“药物预期的药理作用未出现”而产生的反应；

一明显无关的疾病，包括先前存在疾病的加重；

一受伤或事故。药物刺激过程及吞咽造影过程中出现的误吸，呼吸困难等症状。

一体格检查或实验室检查出现异常，需采取进一步检查（复查除外）。

(2)严重不良事件是指在研究阶段出现的不良事件符合以下的一项或多项的标准：死亡；危及生命；需要住院治疗或延长住院时间；永久或严重致残；导致先天畸形缺陷。

有些还没有导致死亡、生命危险或需要住院治疗的医疗事件经过适当的医学判断，认为其可能对受试者造成危害或需药物或外科手术治疗以避免上述情况的发生时，也应视为严重不良事件。

2. 获取不良事件信息

研究医师应用简洁的医学术语报告医生直接观察到的或者受试者自发报告的所有不良事件。另外，治疗开始后每次询问受试者相关情况以收集试验数据时，须向受试者询问不良事件情况，问题可以是：“自从你开始接受吞咽刺激及经颅电刺激治疗以来，有无任何胸闷、呼吸困难、恶心、呕吐等不适健康方面问题？”

3. 不良事件的观察与记录

包括从签署知情同意书开始到末次访视结束之间发生的任何症状体征及实验室检查异常，具体描述不良事件发生情况，包括发生时间、严重程度、持续时间、采取的措施和转归。不良事件均应记录在指定的病理报告表不良事件表中。

4.不良事件及严重不良事件的处理

(1) 严重性：医生可以使用以下定义判断所有不良事件以及严重不良事件的严重性，作为研究的终点/数据截取点。

轻度 不良事件为一过性，患者容易忍受。

中度 不良事件使受试者感到不适，并妨碍受试者的正常活动。

重度 不良事件对受试者的日常活动造成了相当程度的影响，可能会造成功能丧失或危及生命。

(2) 不良事件的处理：在临床试验中若发生任何不良事件，无论与试验药物或采用的治疗方法有无因果关系，研究者均应采取必要的措施给予治疗和抢救。对于试验期间出现的不良事件，应将其种类、程度、出现时间、持续时间、处理措施、处理经过等记录于住院病历及病理报告中，并综合分析其是否与试验有关。不良事件发生后，研究者可根据病情决定受试者是否终止临床试验。对因严重不良事件而终止试验的病例应进行追踪随访，并记录其转归。

(3) 严重不良事件的记录和报告：试验中如发生严重不良事件，不论与试验是否有关，应立即采取急救措施，于24小时内电话通知主要研究者和伦理委员会。然后填写严重不良事件报告表，迅速报告上述部门。

四、伦理学和质量

本研究开始前将事先获得伦理委员会批准。

在入选患者之前一定要获得其授权同意使用和/或透露个人和/或健康数据。为了保护病人的隐私，病人的年龄会记录在CRF上而不记录病人的出生年月，姓名首字母缩写将会记录在CRF上。

五、数据管理

研究者需根据研究方案要求把收集的数据填入病例报告表并用SPSS18.0软件进行数据的采集或记录，数据管理由龚青梅负责，需确保临床试验数据的真实性、完整性和准确性。

六、统计分析

1. 统计软件

由不参与前期试验的第三方统计者进行数据统计分析，用统计软件SPSS18.0等进行统计分析。

2. 数据描述

计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)、中位数、最大值、最小值、四分位数描述，计数资料以百分率(%)表示。

3. 数据统计

所有的统计检验如不特殊说明均采用双侧检验， $P < 0.05$ 将被认为所检验的差别有统计学意义。所测数据计量资料先做正态性检验，对于计量资料以均数±标准差 $\bar{x} \pm s$ 表示，服从正态分布的数据组间比较采用单因素方差分析，组内自身比较采用配对t检验；非正态分布的计量资料采用非参数检验；等级资料采用秩和检验；计数资料采用卡方检验。以上统计数据使用统计学软件SPSS18.0对数据进行统计学分析处理。

4. 统计分析计划

由专业统计人员完成。在所有数据录入、审核完毕后，统计人员应及时完成统计分析工作，并出具书面统计分析报告。

七、最终报告和发表

研究结束后，研究报告中将包括研究目的描述、研究中所使用的方法以及结果和结论。

八、质量控制

(1) 由课题组制定统一的检测SOP。

(2) 临床试验正式启动前一个月课题组举行专门的培训会，对所有参与课题的研究者进行统一培训。主要对课题实施方案及各项标准操作规程(SOP)进行重点培训，使每个临床研究人員熟悉掌握研究过程和具体实施细则，保证临床研究结论的可靠性。

(3) 临床研究中所有观察结果都应加以核实，反复确认，以保证数据的可靠性、原始性，确保临床研究中的各项结果及结论均来源于原始数据。

(4) 采用专门人员进行试验数据的收集及统计，以控制试验偏倚。委托专业的数据管理公司进行临床数据管理。

(5) 严格实施每月1次的临床研究质量检查。

九、参考文献

- [1]. 刘存志, 于涛, 陆明霞, 等. 卒中后吞咽困难的筛查与评估[J]. 国外医学:老年医学分册, 2005, 26(3):97.
- [2]南登崑, 黄晓琳. 康复医学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:1325.
- [3] Wang Y, Lim LL, Heller RF, et al. A prediction model of 1 year mortality for acute ischemic stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 2003, 84: 1006-1011.
- [4] Gordon C, Hewer RL, Wade DT. Dysphagia in acute stroke[J]. *Br Med*, 1987, 295: 411-414.
- [5] Kem MK, Jaradeh S, Amdorfer RC, et al. Cerebral Cortical representation of reflexive and volitional swallowing in humans. *Am J physiol Gastrointest Liver physiol*, 2001, 280:354-360.
- [6] Martin RE, Goodyear BG, Gati JS, et al. Cerebral cortical representation of automatic and volitional swallowing in humans. *J Neurophysiol*, 2001, 85:938-950.
- [7] 吴军发, 胡永善, 吴毅, 等. 健康成人吞咽口腔期的功能磁共振成像研究[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(9):789-793.
- [8] Hummel F, Celnik P, Giroux P, et al. Invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke[J]. *Brain*, 2005, 128(3):490-499.
- [9] Nitsche A, Seeber A, Frommann K, et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex[J]. *The Journal of Physiology*, 2005, 568(1):291-303.
- [10] Nitsche A, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. *The Journal of Physiology*, 2000, 527(3):633-639.
- [11] Shigematsu L, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27(4):363-369.
- [12] 袁英, 汪洁, 孙妍, 等. 经颅直流电刺激对吞咽失用症及皮质兴奋性的作用[J]. 中国康复医学杂志, 2012, (6):497-503.

Article information: <http://dx.doi.org/10.21037/apm-21-1055>