

阳极经颅直流电刺激治疗脑卒中后手功能障碍的 meta 分析

李 懿¹ 屈 云^{1,2} 苟 巍¹ 孟 琳¹ 黄 丹¹

脑卒中是危害人类健康的常见疾病之一,具有发病率高、病死率高、致残率高、复发率高等特点。在幸存的脑卒中患者中,约65%在卒中后6个月无法正常利用患手进行日常生活活动^[1-2],严重影响了患者的生存质量,给家庭和社会带来了沉重的负担。主动的、不断重复的高强度、任务导向式疗法被认为是目前最为有效的治疗卒中后上肢及手功能障碍的康复方法^[3],然而,由于传统的康复方法治疗时间长、治疗方法相对单一,从而使得其疗效受到了限制。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种患者容易耐受且无创的新的康复治疗方法,开始受到国内外学者的广泛关注。

tDCS是一种利用恒定低强度直流电(1—2mA)调节大脑皮质神经元膜电位从而改变神经元兴奋性的无创治疗技术^[4],它由2个极性不同的电极和供电设备组成。tDCS的作用是与极性密切相关的,通常阳极刺激(anodal tDCS, a-tDCS)能增强刺激部位神经元的兴奋性,而阴极刺激(cathodal tDCS, c-tDCS)则相反^[5]。正常生理情况下,双侧大脑的神经兴奋性通过经胼胝体抑制(transcallosal inhibition, TI)相互制衡^[6],脑卒中后,由于患侧半球对健侧半球的去抑制作用,因而出现患侧兴奋性降低,健侧兴奋性增高的情况。因此,通过a-tDCS刺激损伤区域提高患侧半球的皮质兴奋性,以促进手功能的恢复。

有研究认为,a-tDCS可以促进患侧手功能恢复^[32,35,37,39],其机制可能是通过引起阳极附近的神经元膜电位去极化,从而改变N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体以及γ氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)的活动,通过作用于特定的刺激脑区而引起功能的改变^[44-45]。然而也有研究并未发现a-tDCS对于患手功能有明显的改善作用^[42]。因此,本研究采用系统检索以及meta分析的方法,对现有针对a-tDCS治疗卒中后手功能障碍患者疗效的研究进行分析并同时探讨其不良反应。

1 资料与方法

1.1 检索方式

以“electric stimulation therapy”or“electric stimulation”or “electrodes” “transcranial direct current stimulation” or “transcranial DC stimulation” or “transcranial electric stimulation” or “tDCS” or “a-tDCS” or “c-tDCS” or “s-tDCS” or “electrode\$” or “anod\$” or “cathod\$” and “cerebrovascular disorders” or “brain ischemia” or “intracranial arterial disease” or “intracranial embolism and thrombosis” or “intracranial hemorrhage” or “stroke” or “brain infarction”为检索词在外文数据库Pubmed、Embase、CENTRAL、Web of Science中进行检索,同时检索相关研究的参考文献。文献检索时限截止至2014年8月。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①试验设计为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)和随机交叉试验;②脑卒中后出现手功能障碍的患者(卒中部位及时间不限定),年龄≥18岁;③试验组为单独采用a-tDCS,可以配合药物治疗及康复训练,对照组为空白对照,安慰剂对照采用与试验组共有的治疗手段,但是没有使用a-tDCS;④文献中包含干预后试验组与对照组患者相关手功能临床结局测量指标:如患手握力、患手握力、患手灵活性、患手的日常生活活动(activity of daily living, ADL)能力,以及与治疗相关的不良反应;⑤方法学质量分析为高或中等质量,使用PEDro评分系统(physiotherapy evidence-based database scale)对纳入文献进行评估(见质量评估部分);⑥英文已发表文献。

排除标准:①阴极tDCS或阳极、阴极tDCS同时干预;②非RCT研究(如综述、自身对照试验、个案报告等);③无法获取全文;④与作者联系后,仍无法获取有效统计数据的研究。

1.3 质量评估

采用PEDro评分对纳入文献进行质量评估。PEDro量表共有11项,其中第一项不纳入PEDro计分。PEDro量表总分10分,≥6分且试验为随机试验,同时对随机分组情况进行隐藏的研究为高质量(high, H);4或5分,或者≥6分,但是不满足随机试验分组或者分组中隐藏全部或之一为中等质量(moderate, M);若分数≤3分,该文献中试验评定为低质量(low, L)。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.09.014

1 四川大学华西医院康复医学科,成都,610041; 2 通讯作者
作者简介:李懿,女,硕士研究生; 收稿日期:2015-04-01

1.4 数据的提取及效应量的合并

2名研究人员独立完成文献的筛选,数据的提取以及质量的评估。当出现分歧时,则需要与第三位研究人员讨论达成共识。2名研究人员分别阅读纳入文献的全文,提取资料并交叉核对,资料提取的内容主要包括作者、参与人数、利手情况、发病时间、干预方案、治疗强度、刺激部位及干预后试验组与对照组相应手功能临床结局测量指标,以及与治疗相关的不良反应等。

1.5 统计学分析

采用Review Manager 5.3软件对所提取的资料进行定量分析。通过计算合并标准均数差(standardized mean difference, SMD)及其95%置信区间(confidence interval, CI)来评估合并效应量的大小(summary effect size, SES)。同时,通过 P 值及 I^2 来评估异质性大小,若 $P \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$,表明各研究间异质性小,采用固定效应模型;若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$ 时,则表明各研究间存在异质性,采用随机效应模型。并通过漏斗图评估发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入研究特征

共检索文献7140篇,去重后得到文献5838篇,阅读题目和摘要后得到文献37篇。进一步阅读全文,剔除文献25篇,剔除的主要原因有:5篇采用双侧tDCS作为干预组^[7-11],4篇采用c-tDCS作为干预组^[12-15],14篇无与手功能评定相关数据^[16-29]。总共14篇文献符合纳入标准,但由于2篇文献^[30-31]与作者联系后仍无法获得相关数据,最终,12篇文献^[32-43]纳入分析。其中,除一篇文献治疗组采用a-tDCS和虚拟现实技术为干预手段^[36],对照组采用虚拟现实技术和假刺激外,2篇文献治疗组采用a-tDCS和康复训练为干预手段^[32-33],对照组采用康复训练和假刺激外,其余均为治疗组采用a-tDCS,对照组采用假刺激。纳入文献相关研究中参与患者平均年龄为53.5岁至66.4岁,入组试验时距脑卒中发生时间平均为28.3天至8.3年。刺激电流强度为1.0mA至2.0mA,刺激面

积为25cm²至35cm²,刺激部位均为病灶侧初级运动区(primary motor area)。见表1。

纳入研究的PEDro得分从7分至9分,其中3篇文献^[33,36,42]对样本进行了分配隐藏,除4篇文献^[33,39,37,43]未对评定者使用盲法外,其余文献均对患者和评定者实施了盲法。见表2。

2.2 合并效应量及统计分析

2.2.1 a-tDCS对患侧手握力的疗效评估:共有5项研究^[32-33,36,39,43]报道了a-tDCS对患侧手握力的影响,5项研究均采用测力计对其进行测量。合并效应量时,异质性分析表明各研究结果无异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型。统计结果显示,a-tDCS对患侧手握力无显著性影响:SMD=0.12,95% CI:-0.30—0.54。见图1。

2.2.2 a-tDCS对患侧手捏力的疗效评估:共有4项研究^[32,34,39,42]报道了a-tDCS对患侧手捏力的影响,5项研究均采用测力计对其进行测量。合并效应量时,异质性分析表明各研究结果无异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型。统计结果显示,a-tDCS对患侧手捏力无显著性影响:SMD=0.10,95% CI:-0.39—0.60。见图2。

2.2.3 a-tDCS对患侧手灵活度的疗效评估:共有5项研究报道了a-tDCS对患侧手灵活度的影响。2项研究^[33,37]采用箱子和木块测试(box and block test, BBT),1项研究^[39]采用9洞桩试验(9-hole peg test, 9HPT),1项研究^[37]采用手指加速度测量(finger acceleration measurement, FA),1项研究^[42]采用Purdue手精细运动评定(Purdue pegboard test, PPT)来评定患侧手的灵活度。合并效应量时,异质性分析表明各研究结果异质性可以接受($I^2=49\%$),采用固定效应模型。统计结果显示,a-tDCS可在一定程度上提高患侧手的灵活度:SMD=0.56,95% CI:0.11-1.0。见图3。

2.2.4 a-tDCS对患侧手ADL能力的疗效评估:共有4项研究报道了a-tDCS对患侧手ADL能力的影响。4篇文献^[35,38,40-41]均采用Jebsen-Taylor手功能试验(Jebsen-Taylor hand function test, JTT)。合并效应量时,异质性分析表明各研究结果无异质性($I^2=0\%$),采用固定效应模型。统计结果显示,a-

图1 a-tDCS对患侧手握力疗效分析

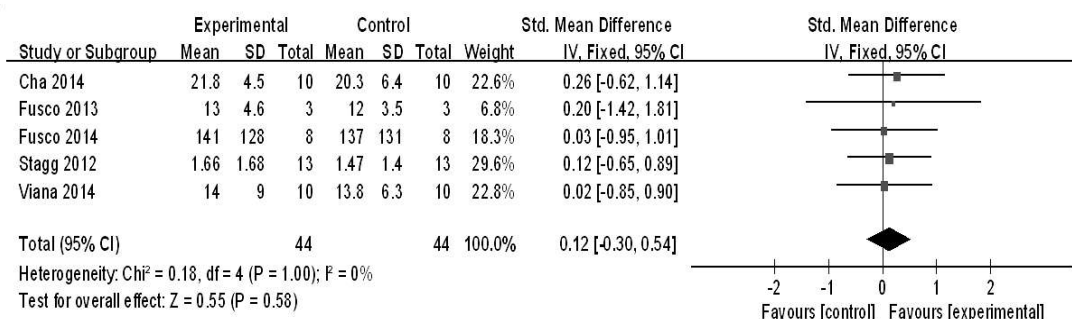


表1 纳入文献特征

研究	N (E/C)	左利手	平均年龄 (岁)	卒中后 平均时间	试验设计	干预方式	治疗强度	刺激部位	结局指标
Cha 2014	10/10	0	58.8±10.65	14.2±4.1m	随机对照试验	E:a-tDCS+康复训练+假 刺激+康复训练	35cm ² 1.0mA 20min	E:患侧 M1 C:健侧前额	BBT, 握力
Hummel 2005	6/6	1	62.2±18.5	44.3±32.1m	随机交叉试验 假刺激对照	E:a-tDCS C:假刺激	25cm ² 1.0mA 20min	E:患侧 M1 C:健侧眶上区	JTT
Fusco 2013	3/3	0	53.5±20.7	28.3±10.4d	随机交叉试验 假刺激对照	E:a-tDCS C:假刺激	35cm ² 1.5mA 15min	E:患侧 M1 C:健侧眶上区	9HPT, 握力, 握力
Hummel 2006	11/10	1	57.0±16.0	41.8±26.4m	随机交叉试验 假刺激对照	E:a-tDCS C:假刺激	25cm ² 1.0mA 20min	E:患侧 M1 C:健侧眶上区	握力
Fregni 2005	6/6	1	53.7±16.6	27.1±24.4m	随机交叉试验 假刺激对照	E:a-tDCS C:假刺激	35cm ² 1.0mA 20min	E:患侧 M1 C:健侧眶上区	JTT
Mahmoud 2011	10/10	0	60.8±14.1	8.3±5.45m	随机交叉试验 假刺激对照	E:a-tDCS C:假刺激	35cm ² 1.0mA 20min	E:患侧 M1 C:健侧眶上区	JTT
Kim 2009	10/10	0	62.8±13.16	6.4±3.17w	随机交叉试验 假刺激对照	E:a-tDCS C:假刺激	25cm ² 1.0mA 20min	E:患侧 M1 C:健侧眶上区	BBT, FA
Viana 2014	10/10	1	55.5±11.2	33.5±19.3m	随机对照试验	E:a-tDCS+虚拟现实 C:假刺激+虚拟现实	35cm ² 2.0mA 13min	E:患侧 M1 C:健侧眼眶	握力
Boggio 2007	4/4	0	60.8±13.2	34.5±27.74m	随机交叉试验 假刺激对照	E:a-tDCS C:假刺激	35cm ² 1.0mA 20min	E:患侧 M1 C:健侧眶上区	JTT
Yeung 2014	10/10	0	62.6±5.7	8.3±3.2y	随机交叉试验 假刺激对照	E:a-tDCS C:假刺激	35cm ² 1.0mA 20min	E:患侧 M1 C:健侧眶上区	PPT 握力
Fusco 2014	8/8	0	60.4±14.9	50.9±20.2d	随机交叉试验 假刺激对照	E:a-tDCS+康复训练+假 刺激+康复训练	35cm ² 1.5mA 15min	E:患侧 M1 C:健侧眶上区	握力, 握力
Stagg 2012	13/13	0	66.4±13.1	40.2±16.2m	随机交叉试验 假刺激对照	E:a-tDCS C:假刺激	35cm ² 1.0mA 20min	E:患侧 M1 C:健侧眶上区	握力

注:E:试验组;C:对照组;BBT:Box and Block Test;9HPT:9-hole Peg Test;FA:Finger Acceleration Measurement;PPT:Purdue Pegboard Test;JTT:Jebsen-Taylor Hand Function Test;VR:Virtual Reality

表2 纳入研究的PEDro得分

研究	Cha 2014	Hummel 2005	Fusco 2013	Hummel 2006	Fregni 2005	Mahmoud 2011	Kim 2009	Viana 2014	Boggio 2007	Yeung 2014	Fusco 2014	Stagg 2012
1	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES	YES
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
4	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
5	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0
8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
总分	7	8	7	8	8	8	7	9	8	9	8	7
质量	H	M	M	M	M	M	M	H	M	H	M	M

注:1, 符合标准,不纳入总分计算;2, 随机分配;3, 隐藏分配;4, 基线情况相似;5, 被试者盲法;6, 治疗人员盲法;7, 评估人员盲法;8, 超过85%的被试者完成全部试验;9, 治疗意向分析;10, 组间统计比较;11, 点估计和可变性分析。

tDCS 对患侧手 ADL 能力无显著性影响: MD=-2.03, 95% CI: -5.67-1.62。见图 4。

2.3 不良反应

除去 3 篇文献报道了患者在接受干预出现轻微的疼痛感外, 其他的研究患者耐受良好, 无相关不良反应的报道。

2.4 敏感性分析

一方面, 剔除每项指标样本量最小的研究; 另一方面, 剔除每项指标权重最大的研究, 统计结果均无改变。因研究数量有限, 未进行漏斗分析。

图 2 a-tDCS 对患侧手握力疗效分析

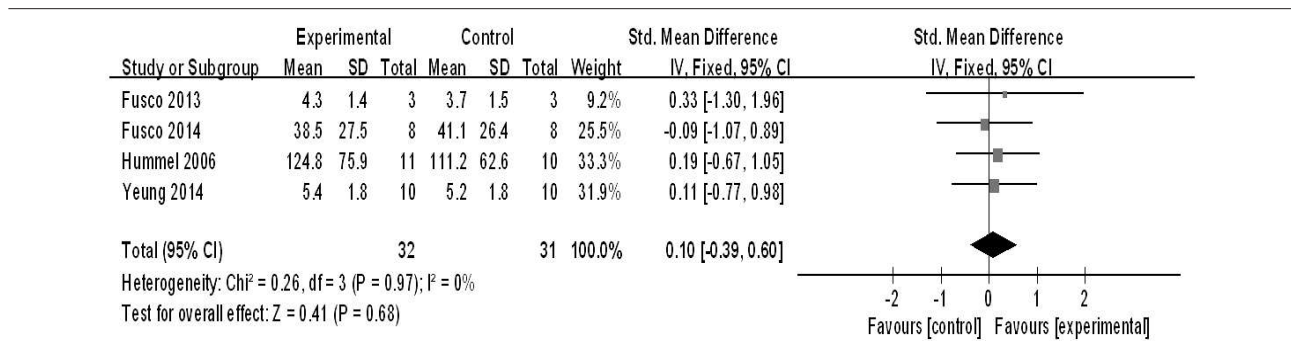


图 3 a-tDCS 对患侧手灵活度疗效分析

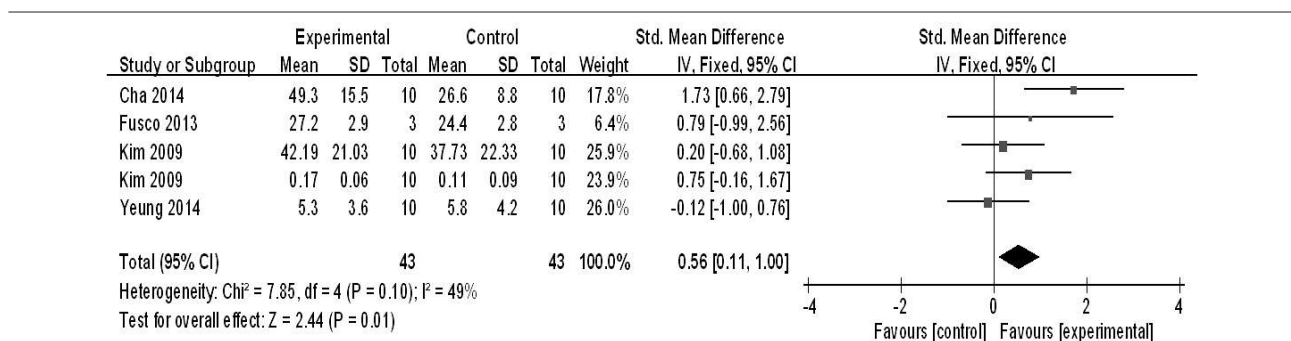
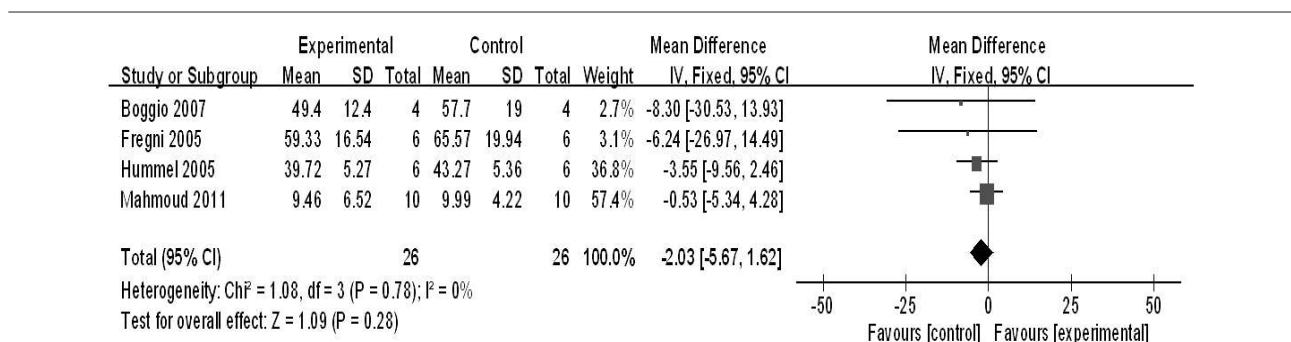


图 4 a-tDCS 对患侧手 ADL 疗效分析



3 讨论

本研究主要探讨了 a-tDCS 对脑卒中后患侧手部功能疗效。通过系统检索, 最终筛选出符合纳入标准的独立研究共 12 项纳入本次研究。采用 PEDro 评分对所有纳入研究进行质量评估, 结果表明所有纳入试验质量为高质量或中等质量。提取文章中相关数据合并效应量, 根据各项研究数据的异质性分析结果, 分别采用固定效应模型或者随机效应模型

进行统计分析, 讨论了 a-tDCS 对脑卒中后患手握力、患手握力、患手灵活度和患手 ADL 能力的疗效, 以及与治疗相关的不良反应。结果表明, a-tDCS 对于患手握力 (SMD=0.12, 95% CI: -0.30—0.54)、患手握力 (SMD=0.10, 95% CI: -0.39—0.60) 以及患手 ADL 能力 (MD=-2.03, 95% CI: -5.67—1.62) 的改善无显著性意义, 但却能在一定程度上提高患手灵活度 (SMD=0.56, 95% CI: 0.11—1.0)。同时, a-tDCS 在治

疗过程中产生的不良反应较小,患者耐受性好。

tDCS对皮质兴奋性调节的基本机制主要是通过不同的极性刺激引起静息膜电位的改变。在阳极刺激下,电流能增强电压门控钠通道和钙通道的电导率,从而引起阳极附近的神经元膜电位去极化^[44]。一方面,这种去极化作用不仅能够提高NMDA受体的功效,还能增加突触后钙水平^[44]。另一方面,膜兴奋性的增加可以引起促进GABA生成的酶的水平降低,从而减少GABA的抑制性神经活动^[45]。有研究表明局部GABA浓度的降低伴随着学习以及运动表现的进步^[46],并且GABA降低的程度越大,我们所能观察到的学习效果就越大。对于GABA的去抑制作用可以导致某些潜藏的兴奋性连接的暴露^[47],从而诱导活动依赖性的长时程增强(long-term potentiation, LTP)作用的发生。LTP反过来又通过增加局部突触的效能来诱导皮质的重组,进而影响受损的神经网络处理过程。此外,脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)可能也参与到a-tDCS刺激后的LTP过程^[48]。膜的兴奋性增加以及长时程的易化作用可能正是a-tDCS作用于特定的脑区引起功能变化的潜在原因。

针对a-tDCS对于患手力量的疗效,本结果与Fusco等^[32]的结果相似,均没有发现a-tDCS对于患手的握力和握力有明显的改善作用,然而这个结果却与Hummel等^[34]的研究结果相反。其原因可能是由于二者采用的刺激点定位方法不同所致,Hummel采用神经导航MRI配准技术,而Fusco文中未提及具体的定位方法。作为治疗的一项重要参数,tDCS刺激点的定位准确与否与疗效密切相关。为了定位准确,目前国外多采用经颅磁刺激诱导相应躯体肌肉产生运动诱发电位以及MRI介导的神经导航技术。针对a-tDCS对于患手灵活度的疗效,本次结果与Kim等^[37]的结果相似,但却与Yeung等^[42]相反。其原因可能是由于二者采用的电流强度不同所致。电流均为1.0mA。Kim采用的是25cm²的电极片,而Yeung采用的是35cm²的电极片,以至于后者的电流强度弱于前者,因此可能无法引起膜的去极化,从而无法克服来自对侧的抑制作用。针对a-tDCS对于患手ADL的疗效,是以JTT为评定标准的。JTT包含翻纸、用勺子舀豆子、移动不同重量的瓶子、写字、拿取硬币、拿取钥匙等与ADL能力密切相关的项目。由于JTT需要复杂的视觉运动整合和熟练地协调力量产生的能力,再加上对注意力的适当控制^[35,49],因此,即使大部分的卒中患者能够达到不同水平的力量目标,但仅有一小部分能够完成JTT的相关测试^[50]。因此,脑卒中后的运动功能恢复应首先以重复的、相对简单的训练开始,继而演变成更复杂的协同运动和功能性活动。

经颅直流电刺激作为一种无创的皮质刺激技术,至今为止,尚未有关于其诱发癫痫的报道。Brunoni等^[51]的研究表明tDCS最常见的不良反应包括发痒(39.3% vs 32.9%),刺

痛(22.2% vs 18.3%),头痛(14.8% vs 16.2%),烧灼感(8.7% vs 10%)以及不适(10.4% vs 13.4%),其存留的时间均较短。并且,其发生率在试验组和对照组之间无显著性差异。一般来说,电流密度0.05mA/cm²,平均电量为0.06C/cm²为组织损伤的阈值。将电极板面积设置为5×7cm²,刺激持续30min以内,电流1.0—2.0mA是相对安全的。然而,关于tDCS的安全性研究主要是基于短期使用所得。长期使用tDCS的安全性如何却是未知的,因此,我们需要更多高质量的长期随访试验来对其进行验证。

4 小结

本研究存在一定的局限性:①即使有系统的检索也不排除有遗漏的符合纳入文献标准文章的可能。②由于与作者联系后仍然无法获得需要的数据,因此结果分析可能存在偏倚。③虽然纳入的研究多为高质量或中等质量的研究,但是由于无法做到分配隐藏及对实施tDCS的治疗师采取盲法,使得结论存在偏倚的风险。由于纳入文献样本量较少,证据等级仍然相对较低。

本研究通过对阳极经颅直流电刺激运用于脑卒中患者患侧手运动功能的康复疗效进行meta分析,结果显示a-tDCS对脑卒中患者患手灵活度的恢复有着积极的作用。虽然tDCS引起的皮质兴奋性的变化被证明与皮质神经元活动的变化有关,但是对于调节这些影响的具体机制还有待深入探讨。此外,现临床上使用的参数大部分是来自健康人群的试验,即使是关于脑卒中的研究,都主要以皮质受损较轻的慢性脑卒中患者为主,因此,需要更多的临床试验来确定最佳的治疗参数(强度、持续的时间、部位)并进一步拓宽治疗的范围,使其更好地为临床服务。

参考文献

- [1] Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study[J]. *Stroke*, 2001, 32(12):2735—2740.
- [2] Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU. Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke[J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2002, 70(12):657—662.
- [3] Barreca S, Wolf SL, Fasoli S, et al. Treatment interventions for the paretic upper limb of stroke survivors: a critical review[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2003, 17(4):220—226.
- [4] Priori A, Berardelli A, Rona S, et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp[J]. *Neuroreport*, 1998, 9(10):2257—2260.
- [5] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcrani-

- al direct current stimulation: State of the art 2008[J]. Brain Stimul, 2008, 1(3):206—223.
- [6] Duque J, Murase N, Celnik P, et al. Intermanual Differences in movement-related interhemispheric inhibition[J]. J Cogn Neurosci, 2007, 19(2):204—213.
- [7] Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients[J]. Neurology, 2010, 75(24):2176—2184.
- [8] Wang QM, Cui H, Han SJ, et al. Combination of transcranial direct current stimulation and methylphenidate in subacute stroke[J]. Neurosci Lett, 2014, (569):6—11.
- [9] Lefebvre S, Laloux P, Peeters A, et al. Dual-tDCS Enhances Online Motor Skill Learning and Long-Term Retention in Chronic Stroke Patients[J]. Front Hum Neurosci, 2013, (6):343.
- [10] Bolognini N, Vallar G, Casati C, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2011, 25(9):819—829.
- [11] Lefebvre S, Thonnard JL, Laloux P, et al. Single session of dual-tDCS transiently improves precision grip and dexterity of the paretic hand after stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2014, 28(2):100—110.
- [12] Lee SJ, Chun MH. Combination transcranial direct current stimulation and virtual reality therapy for upper extremity training in patients with subacute stroke[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(3):431—438.
- [13] Zimerman M, Heise KF, Hoppe J, et al. Modulation of training by single-session transcranial direct current stimulation to the intact motor cortex enhances motor skill acquisition of the paretic hand[J]. Stroke, 2012, 43(8):2185—2191.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Lindenberg R, Zhu LL, Schlaug G. Combined central and peripheral stimulation to facilitate motor recovery after stroke: the effect of number of sessions on outcome[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2012, 26(5):479—483.
- [17] Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, et al. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2011, 25(9): 838—846.
- [18] Suzuki K, Fujiwara T, Tanaka N, et al. Comparison of the after-effects of transcranial direct current stimulation over the motor cortex in patients with stroke and healthy volunteers[J]. Int J Neurosci, 2012, 122(11):675—681.
- [19] 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.
- [20] Plow EB, Cunningham DA, Beall E, et al. Effectiveness and neural mechanisms associated with tDCS delivered to premotor cortex in stroke rehabilitation: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2013, (14):331.
- [21] Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, et al. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke [J]. Stroke, 2009, 40(5):1764—1771.
- [22] 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.
- [23] Kim YJ, Ku J, Cho S, et al. Facilitation of corticospinal excitability by virtual reality exercise following anodal transcranial direct current stimulation in healthy volunteers and subacute stroke subjects[J]. J Neuroeng Rehabil, 2014, (11): 124.
- [24] Kasashima Y, Fujiwara T, Matsushika Y, et al. Modulation of event-related desynchronization during motor imagery with transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with chronic hemiparetic stroke[J]. Exp Brain Res, 2012, 221(3):263—268.
- [25] O'Shea J, Boudrias MH, Stagg CJ, et al. Predicting behavioural response to TDCS in chronic motor stroke[J]. Neuroimage, 2014, 85(Pt 3):924—933.
- [26] Bradnam LV, Stinear CM, Lewis GN, et al. Task-dependent modulation of inputs to proximal upper limb following transcranial direct current stimulation of primary motor cortex[J]. J Neurophysiol, 2010, 103(5):2382—2389.
- [27] Gandiga PC, Hummel FC, Cohen LG. Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(4):845—850.
- [28] Giacobbe V, Krebs HI, Volpe BT, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing[J]. NeuroRehabilitation, 2013, 33(1):49—56.
- [29] 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.
- [30] Takeuchi N, Tada T, Matsuo Y, et al. Low-frequency repetitive TMS plus anodal transcranial DCS prevents transient decline in bimanual movement induced by contralesional inhibitory rTMS after stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(8):988—998.
- [31] 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.
- [32] Fusco A, Iosa M, Venturiero V, et al. After vs. priming effects of anodal transcranial direct current stimulation on upper extremity motor recovery in patients with subacute stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2014, 32(2):301—312.
- [33] Cha HK, Ji SG, Kim MK, et al. Effect of transcranial direct current stimulation of function in patients with stroke [J]. *J Phys Ther Sci*, 2014, 26(3):363—365.
- [34] Hummel FC, Voller B, Celnik P, et al. Effects of brain polarization on reaction times and pinch force in chronic stroke[J]. *BMC Neurosci*, 2006, (7):73.
- [35] Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke[J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 3):490—499.
- [36] Viana RT, Laurentino GE, Souza RJ, et al. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: a pilot randomized controlled trial[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2014, 34(3):437—446.
- [37] Kim DY, Ohn SH, Yang EJ, et al. Enhancing motor performance by anodal transcranial direct current stimulation in subacute stroke patients[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2009, 88(10):829—836.
- [38] Boggio PS, Nunes A, Rigonatti SP, et al. Repeated sessions of noninvasive brain DC stimulation is associated with motor function improvement in stroke patients[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2007, 25(2):123—129.
- [39] Fusco A, De Angelis D, Morone G, et al. The ABC of tDCS: Effects of Anodal, Bilateral and Cathodal Montages of Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Stroke-A Pilot Study[J]. *Stroke Res Treat*, 2013, (2013): 837595.
- [40] Mahmoudi H, Borhani Haghighi A, Petramfar P, et al. Transcranial direct current stimulation: electrode montage in stroke[J]. *Disabil Rehabil*, 2011, 33(15—16):1383—1388.
- [41] Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients[J]. *Neuroreport*, 2005, 16(14):1551—1555.
- [42] Au-Yeung SS, Wang J, Chen Y, et al. Transcranial direct current stimulation to primary motor area improves hand dexterity and selective attention in chronic stroke[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 93(12):1057—1064.
- [43] Stagg CJ, Bachtiar V, O'Shea J, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 1):276—284.
- [44] Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans[J]. *J Physiol*, 2003, 553(Pt 1):293—301.
- [45] 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.
- [46] Floyer-Lea A, Wylezinska M, Kincses T, et al. Rapid modulation of GABA concentration in human sensorimotor cortex during motor learning[J]. *J Neurophysiol*, 2006, 95(3): 1639—1644.
- [47] Jacobs KM, Donoghue JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections[J]. *Science*, 1991, 251(4996):944—947.
- [48] 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(2):198—204.
- [49] Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, et al. An objective and standardized test of hand function[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1969, 50(6):311—319.
- [50] Kraft GH, Fitts SS, Hammond MC. Techniques to improve function of the arm and hand in chronic hemiplegia[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1992, 73(3):220—227.
- [51] Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(8):1133—1145.