

·综述·

经颅直流电刺激在神经系统疾病康复中的应用现状*

段国平¹ 张旭¹ 汪洁² 吴东宇^{1,3}

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性脑刺激技术,其由置于头皮的阴极和阳极两个表面电极片组成,以微弱的直流电作用于大脑皮质,早期的动物和临床研究发现,直流电的阳极靠近神经细胞的胞体或树突时,静息电位阈值降低,神经元放电增加;阴极使静息电位阈值增加,神经元放电减少^[1]。经颅直流电刺激具有不良反应小、刺激面积大、操作简单等优势。目前,tDCS在脑卒中、帕金森病、老年性痴呆等神经系统疾病中应用的研究不断深入,本文就其临床应用现状进行综述。

1 tDCS在脑卒中康复中的应用

脑卒中的康复涉及神经可塑性和功能重组,包括结构可塑性和功能可塑性。tDCS作为一种非侵入性脑刺激技术,能够通过兴奋或抑制大脑皮质,促进大脑皮质功能区可塑性的变化和功能重组,从而促进脑卒中的康复。

1.1 运动功能障碍

运动功能的恢复是脑卒中后神经康复最重要的目标之一。tDCS对卒中后运动功能障碍的研究以上肢功能较多,并且以手功能为主。目前研究对卒中各时期的手功能障碍均有涉及,刺激部位以初级运动皮质(primary motor cortex, M1区)为主,刺激方式为阳极刺激患侧M1区或阴极刺激健侧M1区,电流强度1—2mA,治疗时间1—6周不等,大部分研究结果表明tDCS能够改善肢体运动功能^[2-6],也有部分研究结果显示治疗组与假刺激组无明显差异^[7]。

虽然目前关于运动功能的研究数量较多,但是仍然存在一系列问题。首先,各研究中tDCS治疗的参数有很大差异,电流强度、刺激部位、疗程均不一致。近期有Meta分析表明,tDCS的电极片大小、电荷密度、电流强度具有剂量-反应关系^[8]。目前的tDCS在应用中电流不超过2mA,但有研究表明,脑卒中患者能耐受的安全电流强度可达4mA^[9-10],更强的刺激量是否会产生更好的疗效,这是未来研究需要探讨的问题。其次,肢体运动功能的恢复与其神经机制密切相关,

除神经可塑性外,还涉及半球间抑制。因此临床上运用tDCS改善卒中患者运动功能时,多以兴奋性阳极刺激损伤半球,或以抑制性阴极刺激健侧半球,或二者同时进行双侧电刺激。Chang等^[2]对24例亚急性期卒中患者进行tDCS研究,以患侧M1区作为刺激部位,结果显示tDCS组较假刺激组更能促进下肢运动功能恢复。Rossi等^[7]则研究发现患侧M1区阳极电刺激并不能促进卒中急性期患者运动功能的恢复。究其原因,除M1区外,还应关注运动功能相关脑区的作用,包括感觉皮质、辅助运动区、运动前区、小脑、基底核等,这些脑区共同构成了运动控制网络,而卒中后相关脑区之间的作用以及脑区之间的主次关系也对tDCS的疗效产生重要的影响。Chen等^[9]对卒中患者手功能障碍进行10天的tDCS治疗,配合运动疗法和作业治疗,治疗后手功能显著提高,静息态功能磁共振成像显示患侧运动皮质与健侧运动前皮质之间的联系增加。未来研究中,我们把运动功能障碍的神经机制与运动控制网络的理论相结合,综合考虑卒中后运动相关神经网络损伤的神经机制,其治疗将更具有靶向性。

最后,脑卒中病程不同,临床关注的问题也不相同,急性期卒中中以肢体无力为主,恢复期以后患者肢体肌张力多增高,甚至出现痉挛,会影响患者运动功能的恢复。Wu等^[11]对90例脑卒中患者的痉挛问题进行研究,治疗组以阴极刺激患侧初级感觉运动皮质,经过连续4周的治疗后,治疗组上肢肌张力明显下降,运动功能显著提高,认为其机制可能与抑制患侧初级感觉运动皮质的超激活有关。因此,患者所处的病程,以及是否存在痉挛,是我们今后对上肢运动功能tDCS研究应着重考虑的因素。

1.2 失语症

失语症是脑卒中后常见的功能障碍之一,常见于优势半球卒中。常规的语言治疗难以使其语言功能在短期内得到进一步的提高,尤其是损伤较重或到达“平台期”的患者。

tDCS治疗失语症时,刺激部位以Broca区、Wernicke区为主,也有临床研究以M1区或前额叶背外侧(dorsolateral

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.09.022

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171011,1272173,81572220),首都临床特色应用研究(Z121107001012144,Z171100001017111),国家科技支撑计划(2013BAH14F03),中国中医科学院“十三五”重点领域项目(ZZ10-015)

1 中国中医科学院望京医院康复二科,北京,100102; 2 首都医科大学宣武医院康复科; 3 通讯作者

作者简介:段国平,女,硕士,住院医师; 收稿日期:2017-11-24

prefrontal cortex, DLPFC)作为刺激部位,刺激方式为阳极电刺激,电流强度1—2mA,疗程2—4周为主^[12-18]。Marangolo等^[12]对12例失语症患者分为Broca组、Wernicke组、假刺激组,配合常规言语治疗,经过10天的tDCS治疗后,Broca组较其他两组在有意义的成分、动词和句子方面有明显的提高,且疗效能维持1月。Wu等^[13]对左外侧裂后部周围区进行阳极电刺激,结果表明患者的图命名和听理解能力均显著提高。Lee等^[14]的研究比较了单、双侧tDCS的疗效:单侧阳极刺激置于左侧额下回(Inferior frontal gyrus, IFG),双侧刺激阳极置于左侧IFG、阴极置于右侧IFG,在电刺激后15min进行在线语言评估,结果显示双侧刺激较单侧刺激患者的命名和词语流畅性改善更显著。Meinzer等^[19]发现阳极刺激左侧M1区能改善慢性期失语症患者的命名能力。Volpato等^[20]对卒中6个月后不同类型的失语症患者均采用Broca区电刺激,但疗效欠佳。

随着失语症诊断和分类方法的完善及神经机制的研究逐步深入,tDCS在其治疗上的研究侧重也有不同。首先,我们应关注失语症的神经损伤机制。目前常用的汉语失语症心理语言评价方法将认知心理学的语言加工模型和近些年的研究成果应用到失语症的检查中,使失语症的分类细化到某个语言加工环节的缺陷,进而指导临床进行针对性的治疗^[21]。其次,目前的研究多采用单一部位电刺激,而语言的加工过程是一个复杂的网络,包括多个语言相关脑区、功能区外皮质广泛的联络区,以及复杂的皮质和皮质下纤维联系。在临床研究中,应该关注与失语症相关脑区的损害及脑区之间的主次关系,从而更为精准地进行治疗。我们可以通过临床和认知心理学的评价方法确定语言损伤的模块,对模块相应的脑区再进行靶向电刺激治疗,可能疗效更佳。最后,由于每个患者脑卒中中损伤部位的不同,其失语症的临床表现也各不相同。在临床应用时,应注重个体化的原则。

1.3 吞咽障碍

吞咽障碍是脑卒中常见的并发症之一。近期的研究表明,急性期住院患者中吞咽障碍的发生率可达20.7%^[22],是影响患者预后的重要原因^[23],且急性期过后仍有一半的患者需要进行吞咽功能的康复。

tDCS用于治疗大脑半球卒中后吞咽障碍,其刺激部位以M1区、初级感觉皮质(primary somatosensory cortex, S1区)^[24-28]为主。Shigematsu等^[24]对吞咽障碍患者进行患侧M1区阳极电刺激,同时配合常规手法治疗,以吞咽障碍结局和严重程度量表评估疗效,结果显示tDCS组较假刺激组评分明显提高。吞咽障碍的治疗与其神经损伤机制密切相关,吞咽功能涉及初级运动感觉皮质、岛叶、扣带回、前额、颞叶、顶枕区等多个脑区,从而构成了皮质吞咽中枢网络^[25],这些脑区共同参与,从而完成吞咽过程,例如扣带回可能与吞咽过

程中的注意、情绪方面的高级脑活动有关。Yuan等^[26]对3例吞咽失用症患者和6例健康受试者进行双侧S1M1区电刺激,研究采用脑电非线性分析中的近似熵进行评估,结果tDCS治疗后患者吞咽功能改善,相关脑区近似熵指数增加,提示吞咽功能的恢复可能与吞咽皮质的兴奋性增加有关,且自主吞咽时有更多的脑区被激活。此外,认知功能障碍相关的吞咽障碍,也可以通过tDCS的干预改善认知功能以促进吞咽的恢复^[29]。未来应从吞咽障碍的神经损伤机制入手,对皮质吞咽中枢网络受损的脑区进行针对性的tDCS治疗。

2 tDCS在帕金森病康复中的应用

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是临床常见的神经系统变性疾病,其发生与黑质多巴胺神经元变性死亡有关,但是具体机制尚不明确。tDCS作为非侵入性脑刺激技术之一,为其治疗提供了更多的选择。

tDCS在PD的应用研究主要针对运动症状和步态,刺激部位包括M1区、辅助运动区、前额叶皮质、DLPFC、小脑,其刺激方式均为阳极兴奋性刺激^[30-34]。tDCS针对PD作用机制并不明确,可能与运动皮质发生兴奋性改变进而影响了基底节的功能有关。Fresnoza等^[35]研究发现PD患者运动皮质由tDCS引导的兴奋性改变和N-甲基-D-天冬氨酸受体介导的神经可塑性使多巴胺产生剂量依赖性的巩固增强效应,这可能是tDCS疗效的生理基础之一。Cosentino等^[36]以经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)的方法检测tDCS对PD运动皮质的影响,发现患侧阳极电刺激和健侧阴极电刺激都能引起运动皮质兴奋性的显著变化,这两种刺激方法都能够明显改善患手功能。Valentino等^[30]对PD患者进行M1区阳极刺激,结果显示tDCS能够改善患者的步态冻结症状和运动表现,且一个月随访时疗效稳定。Ferrucci等^[31]发现小脑和运动皮质双侧阳极电刺激能够改善左旋多巴诱发的运动障碍,但对其他症状无明显作用。也有研究将运动疗法、步态训练等常规康复方法与tDCS相结合,结果显示较单用常规治疗并无优势^[32-33],但是在常规治疗前对大脑皮质相应脑区进行兴奋性电刺激则可以延长或促进其疗效,其原因可能是tDCS的兴奋性刺激促进了多巴胺的分泌^[34]。

tDCS针对PD的认知功能损害、抑郁等精神症状也有研究,其治疗部位有DLPFC、M1区、左额顶叶皮质(temporo-parietal cortex, TPC)^[37-39]等,其中以DLPFC疗效为佳。Boggio等^[37]研究tDCS对PD患者工作记忆的影响,对左侧DLPFC、M1区进行阳极电刺激,结果显示DLPFC电刺激较M1区和假刺激组疗效显著,刺激电流2mA较1mA组、假刺激组疗效显著。Pereira等^[38]根据语言流畅性依赖于左额叶和颞叶脑区协调活动的神经机制,对PD患者进行了左侧DLPFC、左侧TPC之间的比较,并以功能核磁(Functional

magnetic resonance imaging, fMRI)观察神经网络的变化,结果显示左侧DLPFC较左侧TPC更能显著促进言语流畅性和失激活的任务相关网络(包括额叶、颞叶和梭状回)的功能联系,而且DLPFC能够促进言语流畅性任务。

目前tDCS关于PD的研究主要集中在运动症状和认知方面,但仍存在一些问题。首先,各项研究中PD的分级各不相同,而PD的严重程度和症状、疗效关系密切,未来研究中应针对性地关注不同时期的症状和疗效。其次,目前研究以运动症状最多,非运动症状相对较少,但是这些非运动症状也严重干扰患者的生存质量。再次,常规的康复治疗 and 药物对于PD也有一定的疗效,部分研究显示在tDCS治疗的同时进行康复方面的干预可能会增强其治疗效果,但是如何将这一些治疗与tDCS联合应用以求更好的效果,现阶段尚无研究。最后,PD作为中枢系统疾病,其运动、语言等功能的障碍与神经网络的异常密切相关,未来研究中我们应关注其神经机制,从而有针对性地进行治疗。

3 tDCS在阿尔兹海默病康复中的应用

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的神经系统退行性疾病,是老年期最常见的痴呆类型,临床表现以记忆障碍为主,可伴有失语、失用、失认及行为改变等。其发病机制尚不明确,目前缺乏有效的治疗方法,tDCS则为其临床治疗提供了一个选择。

tDCS在AD的临床研究主要集中在记忆障碍,刺激部位以颞叶、前额叶为主,大部分研究显示tDCS对记忆障碍有改善作用^[40-46],但各项研究之间存在差异。首先,AD病程较长,纳入标准及评估方法的差异对研究结果影响较大。Khedr等^[40]对34例轻中度AD患者进行研究,分别观察阳极、阴极及假刺激左侧DLPFC的作用,结果阳极和阴极tDCS均能够提高简易精神状态量表评分,但只有阴极tDCS能够提高韦氏成人智力量表的操作智商;事件相关电位评估表明两种刺激方式均能够降低P300潜伏期,但是对运动皮质兴奋性无影响。Suemoto等^[41]对40例AD患者的淡漠症状进行研究,结果阳极刺激左侧DLPFC和假刺激组淡漠评分并没有变化。其次,药物治疗和康复训练是目前主要的治疗方法,但只有少部分研究关注了tDCS与这些治疗的联合作用^[42]。再次,AD除认知障碍外,常伴有焦虑、抑郁等精神症状,tDCS对于这些非认知症状是否有效,目前仍缺乏相关研究^[47]。最后,tDCS对AD的作用,与其神经机制密切相关。Marceglia等^[48]以定量脑电图研究颞顶叶皮质电刺激对AD患者的影响,结果显示tDCS对皮质脑电活动具有显著的调节作用,而且阳极电刺激能够部分逆转AD患者记忆过程中的异常脑电活动模式。记忆障碍涉及到前额叶、海马、颞叶等多个脑区,未来研究中应以记忆障碍的神经机制为出发点,

针对相应的脑区或脑区之间的相互联系,进行针对性治疗。

4 tDCS在多发性硬化康复中的应用

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘为主要病理特点的自身免疫性疾病,也是最常见的导致青壮年残疾的神经系统疾病之一。由于该病临床表现多样,药物治疗效果欠佳,其疾病的管理也面临巨大挑战。tDCS在该病的应用主要集中在疲劳、认知障碍、运动障碍、感觉异常等方面。

在MS疲劳症状方面,临床研究中tDCS的刺激部位有双侧M1区、双侧S1区、左侧DLPFC^[49-53]。Ferrucci等^[49]对23例MS患者进行双侧M1区阳极电刺激的研究,Tecchio等^[50]对10例MS患者进行S1区的电刺激治疗,患者的疲劳感均较前减轻。Chalah等^[51]比较了左侧DLPFC和右侧后顶叶皮质(posterior parietal cortex,PPC)对MS疲劳的影响,结果显示左侧DLPFC能够改善疲劳症状,而右侧PPC能够降低情绪评分。Ayache等^[52]研究tDCS对16例MS患者疼痛症状的作用,经过3天的左侧DLPFC电刺激后,患者的疼痛症状显著缓解,但是对于情绪、疲劳及注意力没有作用。在认知方面,临床研究中刺激部位以左侧DLPFC为主。Mattioli等^[54]在tDCS治疗同时进行认知训练,治疗后患者的注意力和处理信息的速度均有提高。在感觉障碍方面,研究以MS疼痛和麻木症状为主。Mori等^[55]对患侧M1区进行阳极tDCS治疗,结果治疗组较假刺激组疼痛显著缓解,但是抑郁和焦虑评分并无变化。Mori等^[56]研究阳极tDCS刺激S1区对感觉症状的影响,治疗后触觉辨别阈值和感觉评分明显提高,抑郁评分依然没有影响。在运动方面,临床研究结果存在差异,Cuyppers等^[57]以tDCS阳极刺激患侧M1区,并用TMS评估皮质脊髓束的兴奋性,结果表明经过一次20min的治疗后,患者皮质脊髓束的兴奋性增加,促进了患侧运动功能恢复。Meesen等^[58]采用类似的方法,结果却显示阳极刺激组和假刺激组运动表现并无显著差异。

目前,tDCS在MS的研究上存在着以下问题。首先,MS临床分期较为复杂,其病变部位多,且具有反复地复发缓解的特点,不同时期的神经机制差别很大,而目前的研究多针对某个症状,未考虑到病程及临床分型的影响。其次,有些研究虽然是针对同一脑区,研究结果却有很大差异^[51-52,54],这可能与该脑区在神经损伤机制中的地位、干预时间、是否联合其他方法及参数设置等有关。最后,多发性硬化临床表现为多种功能障碍,临床应用tDCS治疗时,我们可针对不同的功能障碍选择相应的脑区,从运动、感觉、认知心理等多方面联合入手,这对于改善MS患者的生存质量及预后至关重要。

5 tDCS在癫痫康复中的应用

癫痫(epilepsy)是由于脑部神经元高度同步化异常放电所导致的一种慢性脑部疾病。虽然经药物治疗,大部分患者能够控制癫痫发作,但是对于难治性和耐药性癫痫,临床仍面临巨大的挑战,而tDCS为其提供了一个治疗的选择。

tDCS在癫痫方面的研究集中在难治性癫痫、耐药性癫痫,其中颞叶癫痫研究较多,刺激部位多为病灶区域,电流1mA为主,刺激方式为阴极抑制性电刺激^[59-63]。Assenza等^[59]对10例耐药性颞叶癫痫患者进行阴极tDCS治疗研究,结果显示治疗组癫痫每周发作频率较假刺激组降低。Fregni等^[60]对19例由皮质发育畸形导致的难治性癫痫患者进行单次tDCS治疗,结果治疗组癫痫放电频率较假刺激组降低,但是随访1月时两组间无明显差异。San-Juan等^[61]和Tekturk等^[62]研究伴海马硬化的颞叶内侧癫痫,进行3—5次的tDCS治疗,结果治疗组癫痫放电频率明显下降。针对儿童癫痫的tDCS研究结果显示其疗效较成人癫痫更好^[63]。Auvichayapat等^[64]以类似的方法对29例难治性局灶性儿童癫痫患者进行tDCS治疗,结果治疗组痫性放电频率较假刺激组降低。这些研究中tDCS的作用机制可能是降低过度兴奋的或调节癫痫相关的网络的活动,也有动物实验表明阴极tDCS对小鼠海马具有神经保护作用^[65]。

目前大部分研究结果显示阴极tDCS对癫痫具有一定治疗作用,但也存在许多问题。首先,现阶段研究tDCS治疗多为单次或几次,是否多次长时间的治疗其效应更佳,还需进一步研究。其次,癫痫是一种慢性脑病,现阶段研究随访时间为1—2月,对于tDCS的累积效应和后效应可能存在tDCS治疗时间太短的问题。最后,癫痫临床分型较复杂,目前认为异常网络形成是癫痫反复发作的重要原因,目前的研究主要以脑电图确定病灶进行相应治疗,未来研究中我们可以从神经网络的角度出发,采用fMRI、脑磁图等确定病灶及相关脑区,可能疗效更佳。

6 小结

近年来tDCS关于神经系统疾病的临床研究日益丰富。作为非侵入性脑刺激治疗方法之一,tDCS为多种神经系统疾病的治疗提供了一个新的选择。虽然,部分研究可能存在矛盾的结果,这促使我们从方法学本身(如电流强度、时间等参数不同,治疗次数不同等)、研究对象的病程和疾病分型,以及tDCS的作用部位进行解释。从目前的研究可以总结:首先,从方法学上应统一疾病分型、研究方法、刺激部位及刺激参数等;其次,在此基础上针对疾病(功能障碍)的神经损伤机制进行tDCS靶向治疗、精准治疗是一个趋势,这要求我们从神经网络的角度入手,探索病变相关脑区在神经损伤机制中的主次关系,从而进行精准的tDCS靶向治疗。最后,由于患者多合并认知、精神、心理等障碍,利用tDCS进行个体

化治疗也是一个趋势。此外,fMRI等功能影像学手段、TMS-EEG等电生理手段能够帮助我们认识疾病的损伤机制,有助于进一步提高靶向治疗的准确性,tDCS联合fMRI、TMS-EEG等手段值得进一步关注。

参考文献

- [1] Nitsche MA, Cohen LG, Wasseman EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008[J]. Brain Stimul, 2008, 1(3):206—223.
- [2] Chang MC, Kim DY, Park DH. Enhancement of cortical excitability and lower limb motor function in patients with stroke by transcranial direct current stimulation[J]. Brain Stimul, 2015, 8(3):561—566.
- [3] Chen JL, Schlaug G. Increased resting state connectivity between ipsilesional motor cortex and contralesional premotor cortex after transcranial direct current stimulation with physical therapy[J]. Sci Rep, 2016, 6: 23271.
- [4] Goodwill AM, Teo WP, Morgan P, et al. Bihemispheric-tDCS and upper limb rehabilitation improves retention of motor function in chronic stroke: a pilot study[J]. Front Hum Neurosci, 2016, 10: 258.
- [5] 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.
- [6] Straudi S, Fregni F, Martinuzzi C, et al. tDCS and robotics on upper limb stroke rehabilitation: effect modification by stroke duration and type of stroke[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016:5068127.
- [7] Rossi C, Sallustio F, DiLegge 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.
- [8] Chhatbar PY, Ramakrishnan V, Kautz S, et al. Transcranial direct current stimulation post-stroke upper extremity motor recovery studies exhibit a dose-response relationship[J]. Brain Stimul, 2016, 9(1):16—26.
- [9] Chhatbar PY, Chen R, Deardorff R, et al. Safety and tolerability of transcranial direct current stimulation to stroke patients - A phase I current escalation study[J]. Brain Stimul, 2017, 10(3):553—559.
- [10] Nitsche MA, Bikson M. Extending the parameter range for tDCS: Safety and tolerability of 4 mA stimulation[J]. Brain Stimul, 2017, 10(3):541—542.
- [11] 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.

- [12] Marangolo P, Fiori V, Calpagnano MA, et al. tDCS over the left inferior frontal cortex improves speech production in aphasia[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7:539.
- [13] Wu D, Wang J, Yuan Y. Effects of transcranial direct current stimulation on naming and cortical excitability in stroke patients with aphasia[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 589: 115—120.
- [14] Lee SY, Cheon HJ, Yoon KJ, et al. Effects of dual transcranial direct current stimulation for aphasia in chronic stroke patients[J]. *Ann Rehabil Med*, 2013, 37(5):603—610.
- [15] Cipollari S, Veniero D, Razzano C, et al. Combining TMS-EEG with transcranial direct current stimulation language treatment in aphasia[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(7): 833—845.
- [16] 汪洁,吴东宇,宋为群,等. 双额叶在线经颅直流电刺激对失语症命名中的作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(1):31—35.
- [17] 汪洁,吴东宇,袁英,等. 失语症的经颅直流电刺激治疗[J]. *中国康复医学杂志*, 2015, 30(4):404—407.
- [18] Wortman Jutt S, Edwards DJ. Transcranial direct current stimulation in poststroke aphasia recovery[J]. *Stroke*, 2017, 48(3):820—826.
- [19] Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, et al. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt4):1152—1163.
- [20] Volpato C, Cavinato M, Piccione F, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of Broca's area in chronic aphasia: a controlled outcome study[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 247:211—216.
- [21] 汪洁,吴东宇,袁英,等. 失语症心理语言评价指导经颅直流电刺激靶向治疗感觉性失语症:1例报告[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(1):102—105.
- [22] Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morway A, et al. Dysphagia in acute stroke: incidence, burden and impact on clinical outcome[J]. *PLoS One*, 2016, 11(2):e0148424.
- [23] Altman KW, Yu GP, Schaefer SD. Consequence of dysphagia in the hospitalized patient: impact on prognosis and hospital resources[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136(8): 784—789.
- [24] Shigematsu T, Fujishima I, Ohno K. Transcranial direct current stimulation improves swallowing function in stroke patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27(4):363—369.
- [25] 袁英,汪洁,吴东宇. 吞咽失用症的临床研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28(7):680—683.
- [26] Yuan Y, Wang J, Wu D, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on swallowing apraxia and cortical excitability in stroke patients[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2017, 24(7):503—509.
- [27] Ahn YH, Sohn HJ, Park JS, et al. Effect of bihemispheric anodal transcranial direct current stimulation for dysphagia in chronic stroke patients: A randomized clinical trial[J]. *J Rehabil Med*, 2017, 49(1):30—35.
- [28] Simons A, Hamdy S. The Use of Brain Stimulation in Dysphagia Management[J]. *Dysphagia*, 2017, 32(2): 209—215.
- [29] Yun GJ, Chun MH, Kim BR. The effects of transcranial direct-current stimulation on cognition in stroke patients[J]. *J Stroke*, 2015, 17(3):354—358.
- [30] Valentino F, Cosentino G, Brighina F, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(8):1064—1069.
- [31] Ferrucci R, Cortese F, Bianchi M, et al. Cerebellar and motor cortical transcranial stimulation decrease levodopa-induced dyskinesias in parkinson's disease[J]. *Cerebellum*, 2016, 15(1):43—47.
- [32] Schabrun SM, Lamont RM, Brauer SG. Transcranial direct current stimulation to enhance dual-task gait training in parkinson's disease: A pilot RCT[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158497.
- [33] Costa-Ribeiro A, Maux A, Bosford T, et al. Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: a pilot randomized clinical trial[J]. *Dev Neurorehabil*, 2017, 20(3):121—128.
- [34] Costa-Ribeiro A, Maux A, Bosford T, et al. Dopamine-dependent effects of combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's Disease[J]. *J Rehabil Med*, 2016, 48(9):819—823.
- [35] Fresnoza S, Paulus W, Nitsche MA, et al. Nonlinear dose-dependent impact of D1 receptor activation on motor cortex plasticity in humans[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(7):2744—2753.
- [36] Cosentino G, Valentino F, Todisco M, et al. Effects of more-affected vs. Less-Affected motor cortex tDCS in Parkinson's disease[J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11:309.
- [37] Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease[J]. *J NeurolSci*, 2006, 249(1):31—38.
- [38] Pereira JB, Junqué C, Bartrés-Faz D, et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(1):16—24.
- [39] Doruk D, Gray Z, Bravo GL, et al. Effects of tDCS on executive function in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 582:27—31.
- [40] Khedr EM, Gamal NF, El-Fetoh NA, et al. A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct

- current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6:275.
- [41] Suemoto CK, Apolinario D, Nakamura-Palacios EM, et al. Effects of a non-focal plasticity protocol on apathy in moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, sham-controlled trial[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(2):308—313.
- [42] Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients[J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6:38.
- [43] Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease[J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(3):223—230.
- [44] 张凤霞,郑彩霞,黄晓琳. 经颅直流电刺激用于治疗阿尔茨海默病的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(9): 1068—1073.
- [45] Boggio PS, Khoury LP, Martins DC, et al. Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2009, 80(4):444—447.
- [46] Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2008, 71(7):493—498.
- [47] Narita Z, Yokoi Y. Transcranial direct current stimulation for depression in Alzheimer's disease: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2017, 18(1): 285.
- [48] Marceglia S, Mrakic-Sposta S, Rosa M, et al. Transcranial direct current stimulation modulates cortical neuronal activity in Alzheimer's disease[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:134.
- [49] Ferrucci R, Vergari M, Cogiamanian F, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2014, 34(1):121—127.
- [50] Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, et al. Multiple sclerosis fatigue relief by bilateral somatosensory cortex neuromodulation[J]. *J Neurol*, 2014, 261(8):1552—1558.
- [51] Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, et al. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372:131—137.
- [52] Ayache SS, Palm U, Chalah MA, et al. Prefrontal tDCS decreases pain in patients with multiple sclerosis[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:147.
- [53] Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, et al. Brain plasticity effects of neuromodulation against multiple sclerosis fatigue[J]. *Front Neurol*, 2015, 6:141.
- [54] Mattioli F, Bellomi F, Stampatori C, et al. Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(2):222—230.
- [55] Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis[J]. *J Pain*, 2010, 11(5):436—442.
- [56] Mori F, Nicoletti CG, Kusayanagi H, et al. Transcranial direct current stimulation ameliorates tactile sensory deficit in multiple sclerosis[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(4):654—659.
- [57] Cuypers K, Leenus DJ, Van Wijmeersch B, et al. Anodal tDCS increases corticospinal output and projection strength in multiple sclerosis[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 554:151—155.
- [58] Meesen RL, Thijs H, Leenus DJ, et al. A single session of 1 mA anodal tDCS-supported motor training does not improve motor performance in patients with multiple sclerosis[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2014, 32(2):293—300.
- [59] Assenza G, Campana C, Assenza F, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy: A sham controlled study[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2):333—335.
- [60] Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, et al. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47(2):335—342.
- [61] San-Juan D, Espinoza López DA, Vázquez Gregorio R, et al. Transcranial direct current stimulation in mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(1):28—35.
- [62] Tekturk P, Erdogan ET, Kurt A, et al. The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 149:27—32.
- [63] Gschwind M, Seeck M. Transcranial direct-current stimulation as treatment in epilepsy[J]. *Expert Rev Neurother*, 2016, 16(12):1427—1441.
- [64] Auvichayapat N, Rotenberg A, Gersner R, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of refractory childhood focal epilepsy[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(4):696—700.
- [65] Kamida T, Kong S, Eshima N, et al. Transcranial direct current stimulation decreases convulsions and spatial memory deficits following pilocarpine-induced status epilepticus in immature rats[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 217(1): 99—103.