

- [27] Li J, Zhang XW, Zuo ZT, et al. Cerebral functional reorganization in ischemic stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation: an fMRI study[J]. CNS Neurosci Ther, 2016, 22(12): 952—960.
- [28] 张学威,管宇宙,孟春玲,等.重复经颅磁刺激治疗急性缺血性脑卒中疗效的功能磁共振成像评价[J].医学研究杂志,2014,43(7):26—29.
- [29] 杨昌霞,郭志伟,母其文,等.重复经颅磁刺激治疗脑卒中后运动功能障碍的功能影像学改变[J].西部医学,2017,29(4):530—534.
- [30] Du J, Yang F, Hu J, et al. Effects of high-and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments[J]. Neuroimage: Clin, 2019,21:101620.
- [31] Bohning DE, Shastri A, Nahas Z, et al. Echoplanar BOLD fMRI of brain activation induced by concurrent transcranial magnetic stimulation[J]. Invest Radiol, 1998, 33(6): 336—340.
- [32] Bohning DE, Denslow S, Bohning PA, et al. A TMS coil positioning/holding system for MR image-guided TMS interleaved with fMRI[J]. Clin Neurophysiol, 2003, 114(11): 2210—2219.
- [33] Navarro De Lara LI, Windischberger C, Kuehne A, et al. A novel coil array for combined TMS/fMRI experiments at 3T[J]. Magn Reson Med, 2015, 74(5):1492—1501.
- [34] Di PG, 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.

·综述·

经颅直流电刺激技术在脑卒中康复治疗中的研究进展*

齐媛¹ 孙莉敏^{1,2}

脑卒中是严重威胁人类健康的主要疾病之一,在全球范围内,脑卒中是60岁以上者的第二大死因和致残原因,最近的研究表明,脑卒中导致的伤残调整寿命年在全球接近1.13亿^[1]。脑卒中的症状包括肢体偏瘫、痉挛、言语障碍、认知障碍、平衡协调障碍、吞咽障碍等^[2]。过半数的卒中患者无法从运动损伤中完全恢复,其生存质量受到严重影响。

在过去的三十年里,经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)已经成为一项康复治疗中广泛应用的治疗技术,在脑卒中研究领域,tDCS由于其低廉、方便、高安全性及耐受性等特点逐渐得到关注,tDCS是一种非侵入性脑刺激技术,通过施加低强度、恒定的微弱电流(1—2mA)作用于大脑皮质,改变神经元膜电位的电荷分布,进而使皮质静息膜电位产生去极化或超极化反应,从而调节

脑皮质功能区的兴奋性^[3]。目前已经有大量研究证实,tDCS在感觉运动再训练和改善认知等方面具有显著成效,tDCS主要通过调节皮质神经元的兴奋性和神经活动改善脑卒中患者的功能^[4]。本文通过回顾tDCS治疗脑卒中后功能障碍的相关文献,探讨其作用机制,总结其在脑卒中康复治疗中的研究进展。

1 tDCS的工作原理

tDCS的治疗设备主要是由恒定电流刺激器、电极片和输出装置等部件组成。刺激电极通常放置在刺激靶点皮质区域颅骨上方,参考电极多数置于对侧眼眶上缘。tDCS的治疗效果主要取决于不同的刺激参数选择,如电流强度、电流方向、电极片大小、放置位置、电极片结构、刺激持续时间

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.12.022

*基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2004200);国家自然科学基金面上项目(81974356);国家自然科学基金青年科学基金项目(81401859);上海市卫生和计划生育委员会资助项目(201440634)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200040; 2 通讯作者

第一作者简介:齐媛,女,住院医师; 收稿日期:2020-04-12

等,尤其是刺激电极放置位置以及参考电极的位置共同决定电流方向和电场分布,对tDCS的治疗效果起到至关重要的作用^[5]。此外,Foerster等^[6]研究发现电极放置于初级运动皮质(primary motor cortex, M1)的角度也会对tDCS皮质兴奋性改变有影响,结果表明当放置于M1区的电极与正中矢状线成45°夹角时,对皮质的兴奋性或抑制性作用最强。

2 tDCS的作用机制

目前关于tDCS促进功能障碍恢复的确切作用机制尚不完全清楚^[7],现阶段研究者发现tDCS促进功能恢复的可能机制包括半球间抑制的再平衡,改善局部区域血流量,改善局部皮质的兴奋性,增加突触可塑性,相关代偿脑功能区的激活增加以及促进神经再生等,因此tDCS对神经功能的调控是多种因素,多种机制相互作用的结果。

2.1 tDCS对脑皮质神经元细胞兴奋性的影响

半球间竞争机制提示健康大脑双侧半球之间的神经活动是通过经胼胝体纤维相互抑制的,脑卒中患者中,这种半球间平衡被破坏,导致未受累半球的过度兴奋并增强了对受累半球的抑制作用,因此半球间平衡的重建对患者功能的恢复起到关键作用^[8]。tDCS的主要作用机制是对神经元细胞膜静息电位的阈下调,它主要依据刺激的极性不同引起神经元静息膜电位的超极化或者去极化,改变皮质的兴奋性,当直流电电极的负极靠近刺激部位神经元时,静息电位会升高,神经元放电减弱,产生超极化,从而抑制细胞的活性,反之,则发生去极化,从而激活细胞的活性^[9]。同时运动诱发电位(motor evoke potential, MEP)的测量表明阳极刺激可增加MEP的波幅,而阴极刺激降低MEP的波幅^[10],即阳极刺激使刺激部位神经元兴奋性增强,阴极刺激使刺激部分神经元兴奋性减弱。

2.2 tDCS对大脑血流量的影响

Nicolas Lang等^[11]应用正电子发射断层扫描技术探究tDCS(10min 1mA)刺激后局部大脑区域血流量,研究发现与假刺激相比,阳极和阴极tDCS刺激在皮质和皮质下区域可引起局部血流量的广泛升高和降低,这些局部血流量变化和手指移动过程中任务相关引起的血流量变化幅度相同,并且在整个PET扫描的50min内局部血流量的这些变化保持稳定。Xin Zheng等^[12]研究者评估tDCS治疗期间及结束后对局部脑组织的影响。电极置于受试者左侧M1区,tDCS刺激的同时采用动脉自旋标记灌注功能磁共振成像测定局部脑血流量,结果显示阳极刺激过程中记录的区域血流量与刺激前基线相比发生了显著变化,血流量增加了17.1%,此外血流量在刺激结束恢复至基线水平后再次出现升高,这也提示tDCS治疗除了产生即刻效应以外,还能产生后效应。

2.3 tDCS增加突触可塑性

研究提示tDCS刺激可产生皮质兴奋性增加或抑制的即刻效应,药理学研究发现钙离子通道阻滞剂氟桂利嗪和钠离子阻滞剂卡马西平可分别降低和消除tDCS阳极刺激的即刻效应,结果论证了tDCS刺激时产生的即刻效应几乎完全取决于膜电位的变化^[13]。此外,在刺激结束后90min左右仍可检测到后效应^[14]。目前研究认为tDCS刺激后效应与突触长时程增强及长时程抑制效应机制类似,与其影响神经元之间的突触连接,改变突触可塑性有关^[15]。研究证实tDCS阳极刺激后降低了皮质内抑制作用,增强了皮质内易化作用,阴极刺激则具有相反作用,但是在刺激期间并没有观察到类似结果^[16]。越来越多的研究表明γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能神经元在调节tDCS阳极刺激后皮质内兴奋的重要性,磁共振波谱分析提供的证据进一步表明,tDCS阳极刺激10min后,刺激皮质区域的抑制性递质GABA浓度降低了,而阴极tDCS刺激则降低了兴奋性递质谷氨酸水平,这也提示了tDCS可能通过调节局部神经递质浓度来调节皮质兴奋或抑制^[17]。

2.4 tDCS的局部远程效应

研究表明tDCS不仅可以直接调节刺激电极下方大脑区域的活动,而且还可以调节与刺激部位功能相关的其他区域,这可能是基于皮质-皮质和皮质-皮质下的连接调节了远隔区域之间的相互作用^[18]。近年来应用功能磁共振成像技术(functional magnetic resonance imaging, fMRI)对tDCS的研究越来越多,从脑功能连接方面揭示了一些tDCS的作用机制^[19]。例如Kwon YK等^[20]基于tDCS可以调节大脑皮质兴奋性的理论基础下,通过fMRI证明tDCS对初级运动皮质的刺激作用。研究发现在11例健康受试人群中给予左侧半球M1区阳极tDCS刺激,fMRI可以观察到刺激部位下方的运动皮质被激活,此外,左侧辅助运动皮质和右侧后顶叶皮质也有激活。因此,tDCS除了直接影响刺激部位区域的神经元突触电活动外,还可以调节与刺激部位区域功能相关的远隔皮质的活动。

3 tDCS在脑卒中康复治疗中的应用

3.1 卒中后运动功能障碍

目前已经有大量研究证明tDCS联合运动任务练习提高卒中患者的运动再学习能力,促进卒中后运动功能的恢复,从而使得tDCS成为增强运动功能康复的有效辅助疗法。研究者采用神经影像学技术探索了tDCS治疗后大脑结构和功能的变化,结果发现,与假刺激组对比,实验组患者在进行患侧手运动的任务态功能性磁共振时可观察到患侧运动皮质及前运动区皮质的激活增加。结构性磁共振成像可观察实验组患侧运动皮质及前运动区皮质的灰质体积增加。Bornhein等^[21]研究纳入了50例脑卒中急性期(1个月内)患者,进

行了一项随机对照三盲临床试验,应用阳极tDCS刺激患侧M1区(1mA, 20min, 1周5次,连续4周),4周治疗结束治疗组Wolf运动功能测试、Semmes-Weinstein单丝试验,上肢及下肢Fugl-Meyer评分等指标结果均较假刺激组有明显好转,并且在随访1年左右两组患者的预后指标仍可观察到明显差异。Figlewski等^[22]将44例慢性期脑卒中患者随机分为患侧M1区阳极tDCS(30min、1.5mA,连续2周)和假刺激组,两组患者均进行强制性运动疗法(constraint-induced movement therapy, CIMT)。治疗结束后,结果发现阳极tDCS组患者的Wolf手运动功能评分较对照组有显著提高,这项研究表明,与单独使用CIMT组相比,每天给予30min的患侧M1区阳极tDCS作为CIMT的附加疗法可改善慢性卒中患者的上肢的运动功能。tDCS除了可以促进脑卒中患者上肢运动功能恢复外,能提高下肢运动功能。Chang等^[23]研究将24例急性期卒中的患者随机分为阳极tDCS治疗组(2mA, 10min, 10次)和对照组,阳极电极放置在患侧半球运动皮质下肢代表区,观察tDCS对下肢运动功能的影响。研究发现,与对照组比较,tDCS治疗组患者的下肢MEP的潜伏期缩短、波幅增高更显著。此外,实验组患者下肢Fugl-Meyer评分和下肢动力学指数较对照组显著提高,但是两组患者的转移能力、平衡及步态分析没有显著差异。目前,tDCS对脑卒中后上肢运动功能障碍的研究较多,刺激部位以初级运动皮质区为主,刺激方式以多采用阳极刺激受损半球,或以阴极电极刺激健侧半球,或进行双侧半球同时电刺激。电流强度为1—2mA,治疗时间2—6周不等,大部分研究结果表明tDCS能改善脑卒中急性期及慢性期患者肢体运动功能,对患者远期的肢体功能预后仍有影响。

3.2 卒中后言语功能障碍

卒中后失语是指脑卒中后优势大脑半球语言中枢受损导致的言语障碍,临床症状主要可表现为自发言语、听理解、复述、命名、阅读和书写等6个方面能力受损。目前,有部分研究证实tDCS联合语言训练被证明是有益的,但tDCS治疗卒中后失语的方案选择及电极位置差异较大。Fridriksson等^[24]进行了一项双盲的随机对照的前瞻性临床研究,共入组79例左半球卒中后长期失语(>6个月)的患者,其中39例Broca失语,15例传导性失语,11例命名性失语,5例Wernicke失语,3例完全性失语,按照失语类型及严重程度随机配对分为阳极tDCS治疗组(1mA, 20min, 15次)和对照组,两组同时接受15次的计算机图片命名训练。此外,所有患者均完成图片命名的任务态功能性磁共振检查,功能性磁共振成像脑区激活最显著的部位作为阳极刺激的最佳部位。研究发现,实验组患者在命名水平方面较对照组提高了70%。因为fMRI定位技术较为昂贵,在临床上开展受限,研究者通常依据常见的受损部位确定电极放置位置,如左侧额下回阳极

tDCS,左侧Broca区阳极tDCS,右侧Broca同源区阴极tDCS,左侧额上回阳极tDCS,双侧半球Broca区同时刺激等,电流强度通常为1—2mA,持续时间20min左右。Spielmann等^[25]进行了一项多中心双盲随机对照实验,研究对象是58例亚急性卒中(<3个月)失语患者,失语类型包括流利型失语、非流利型失语、混合型失语,分别行左额下回阳极tDCS(1mA, 20min)和假刺激,同时伴每天45min的找词训练,干预2周后发现两组患者在干预治疗期以及随访6个月后,两组患者波士顿命名测试结果均有改善,但是两组间没有明显差异,另外,两组间其他次要结局指标也没有显著差异。因为卒中后失语患者病变位置,病变大小,严重程度以及不同个体间功能性语言网络重组异质性较大,因此,对失语症患者采用左侧优势半球语言区域的统一位置刺激会对不同个体产生高度异质性的效果。通过回顾最近几年的荟萃分析,tDCS对脑卒中后失语患者有效性证据是相互矛盾的。Elsner等^[26]通过大量数据库进行综合回顾性荟萃分析,共筛选出21项偏倚风险较低的随机对照试验,纳入421例卒中患者,研究表明,目前尚无充分证据说明tDCS治疗(阳极tDCS或阴极tDCS)相对于假刺激组在卒中失语症患者中能更有效改善患者功能交流。但是,仅有有限的证据表明,tDCS可以在干预期结束时和后续随访中改善患者名词的命名能力(中等证据质量)。目前,大量文献中应用tDCS治疗失语症的疗效并不一致,这与患者失语类型、电极放置位置、刺激时间及刺激强度等密切相关,因此需要更多的大样本临床随机对照试验、更客观的证据、对失语症的分型分析以及更加精准的定位指导电极放置来进行进一步研究。

3.3 卒中后吞咽功能障碍

吞咽困难是脑卒中后一种常见的症状,吞咽困难会导致患者严重的并发症,如脱水、营养不良和吸入性肺炎等。对于脑卒中后吞咽困难患者,tDCS刺激选择健侧还是患侧吞咽皮质,不同研究者有其不同观点,Pisegna等^[27]系统地检索了13个数据库,纳入了8项tDCS或TMS治疗卒中后吞咽困难的随机对照试验进行Meta分析,结果提示与刺激患侧皮质相比,tDCS健侧刺激能够明显改善患者吞咽功能。已有一些证据表明受损侧吞咽皮质网络及神经网络结构被破坏,吞咽功能的恢复主要依赖于健侧皮质功能重塑,健侧半球咽部皮质代表区的面积扩大可以确保脑干吞咽中枢更多的皮质运动神经输入,从而促进吞咽功能的恢复。因此,大部分学者选择刺激健侧大脑研究tDCS在脑卒中后吞咽障碍中的应用。Kumar等^[28]将14例亚急性一侧大脑半球梗死患者随机分为健侧半球咽部运动皮质区域阳极tDCS(2mA, 30min)和假刺激组,两组患者同时伴随吞咽训练,连续刺激5天后实验组患者的吞咽困难程度及严重程度量表评分平均提高了2.6分,而对照组平均提高了1.25分。Suntrup-Krueger

等^[29]进行了大样本的随机对照实验,以更加客观的临床结果指标和功能性神经影像学检查来验证 tDCS 改善卒中吞咽困难的有效性,60 例患者随机分为健侧咽部皮质运动区 tDCS 阳极刺激组(1mA, 20min)和假刺激组,连续治疗 4 天。患者治疗前及治疗后进行纤维内镜吞咽严重程度量表、功能性经口摄食量表、吞咽严重等级量表、吞咽限制量表等评估,此外有 10 例条件允许的患者治疗前及治疗后进行脑磁图检查记录大脑吞咽相关脑区的激活。研究结果表明治疗组患者纤维内镜吞咽困难程度量表评分比对照组有明显改善,此外治疗组患者的其他评估指标也显示出相当大的改善,脑磁图结果也可以观察到治疗组患者伴随着症状改善的同时,其健侧咽部皮质相关区域网络比对照组相关区域得到更显著的激活。也就是说脑卒中吞咽困难患者健侧咽部皮质运动区行 tDCS 治疗有助于健侧大脑吞咽皮质区域的重建,促进患者吞咽功能的快速康复。部分研究者从大脑皮质对吞咽控制的不对称性方面考虑,因为卒中发生在吞咽优势侧半球更容易发生吞咽障碍,认为患侧吞咽优势半球对吞咽功能的恢复作用起到重要作用,选择刺激患侧大脑半球,Shigematsu 等^[30]的研究入组 20 例慢性脑卒中,随机分组为患侧吞咽皮质区 tDCS 阳极刺激组及假刺激组(1mA, 20min, 10 次)。治疗结束后,实验组吞咽障碍的结局及严重度量表评分得到显著地即刻提高,此外,在治疗结束一个月后实验组和对照组疗效仍具有显著差异。目前,大部分研究选择 tDCS 阳极刺激健侧皮质吞咽中枢,促进健侧半球皮质功能重组,可有效改善卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能。部分研究也证实患侧兴奋性刺激的有效性,提示患侧吞咽优势半球的结构重塑在吞咽功能恢复过程中的重要性。

3.4 卒中后认知功能障碍

脑卒中后获得性脑损伤常常导致慢性认知障碍,认知障碍严重影响脑卒中患者日常生存质量及康复治疗疗效。近年来,多项小样本研究证实 tDCS 治疗可以改善脑卒中患者的认知障碍。kazuta 等^[31]一项交叉研究纳入 12 例脑卒中患者伴有听觉言语记忆缺陷,无论患者病灶位置间差异,给予阳极 tDCS 刺激左侧颞顶区,患者在 5 次测试中能正确记住的单词数量增加。kang 等^[32]进行的一项包括 10 例脑卒中后轻度认知功能减退患者和 10 例年龄匹配的健康人对照组的交叉研究,两组人群组内随机给予左侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)阳极 tDCS (2mA, 20min)或假刺激,所有受试者在 tDCS 刺激前后,均采用计算机辅助下完成 Go/No-Go 测试。结果观察到在健康受试者中无论是阳极刺激还是假刺激,Go/No-Go 测试反应准确率和反应时间均没有明显差异,然后在卒中患者中,与假刺激组相比,阳极 tDCS 患者 Go/No-Go 测试结果相对于治疗前基线的反应准确度有了明显改善,反应时间没有变化,提示阳极

tDCS 作用于左侧 DLPFC 可以改善卒中患者的注意力。Yun 等^[33]对 45 例卒中后认知障碍的患者进行随机双盲对照试验,分别分为三组:左侧额颞区阳极 tDCS 治疗、右侧额颞区阳极 tDCS 治疗(2mA, 30min)和假刺激组。三周治疗结束后评估发现左侧额颞区阳极 tDCS 治疗组患者在计算机辅助神经认知功能测试中,数字广度记忆任务、词语延迟记忆较治疗前明显提高,且听觉记忆较其他治疗组明显提高,提示左侧额颞区阳极 tDCS 刺激可以提高患者的记忆和学习能力。目前为止,尚未有较高级别的循证医学证据表明 tDCS 对脑卒中后认知功能障碍的有效性,基于不同患者认知功能差异性较大,执行力和配合度较差,实验结果可重复性一般,因此仍需要更多随机临床实验证实其有效性。

3.5 卒中后抑郁状态

抑郁状态是脑卒中后最常见的精神并发症,其中约 30% 患者受卒中后抑郁的影响,对幸存者的功能康复和生存质量产生很大负面影响。脑电和神经功能成像等多项研究发现,抑郁症患者的左侧 DLPFC 活动减弱、血流量减少、代谢减慢,右侧 DLPFC 活动过度增强,左右两侧 DLPFC 功能失衡与抑郁症中的认知和情感障碍有关^[34]。因此,增强左侧 DLPFC 的兴奋性,抑制右侧 DLPFC 可能对调节大脑情感环路活动,缓解抑郁症病情有一定效果,成为治疗抑郁症的一个靶点。Valiengo 等^[35]首次进行了一项随机对照双盲临床试验,48 例未服用过抗抑郁药的患者随机分为治疗组(阳极左侧 DLPFC / 阴极右侧 DLPFC, 2mA, 30min)和假刺激组,6 周治疗结束后完成汉密尔顿抑郁量表评估,结果表明治疗组的有效率和缓解率明显优于对照组。Loo 等^[36]进行了一项国际多中心、随机、对照研究,130 例诊断为中度抑郁的脑卒中患者随机分为阳极左侧 DLPFC/阴极右额颞区刺激(2.5mA, 30min)和假刺激组,4 周治疗结束后实验组蒙哥马利艾森伯格抑郁评价量表、临床疗效总评估量表、抑郁症状快速自评量表评分均较对照组下降。可见 tDCS 对卒中后抑郁是一种安全有效的治疗方案。

4 安全性分析

目前已经有大量的人体实验研究,无论是在健康人群还是患者中使用 tDCS 并没有引起严重的副作用^[37]。在一系列 550 多例受试者中,最常见的不良反应是轻度的刺痛感,少数病例描述了刺激电极下方的轻微瘙痒、头痛等^[38]。相关研究表明在施加阳极刺激 1mA, 15min 后,神经元损伤的相关指标血清神经元特异性烯醇化酶无明显变化,无充分证据显示 tDCS 对神经元有损伤。另外, tDCS 阳性或阴性刺激后患者的影像学 MRI 评估未发现局部脑部水肿。在患者额叶给予高强度 2mA 20min 刺激后,脑电图未观察到病理波形^[39]。Nikolin 等^[40]系统性回顾及荟萃分析了 158 项研究,其中纳入

4130例受试者,包括健康人群、慢性疼痛患者、脑卒中患者、神经认知障碍及神经精神疾病患者,实验者共进行了两次及以上疗程的tDCS,间隔不超过一天,结果表明没有证据显示,与假刺激相比,多疗程tDCS治疗组的不良事件发生率增加,亚组不同疾病群体之间比较分析显示不良事件发生率也没有明显差异。因此tDCS是一项比较安全,不良事件发生率降低的治疗手段。

5 展望

近年来,非侵入性神经调节技术在脑卒中患者康复治疗中引起了越来越多的兴趣,其中tDCS因为其操作方便经济、安全风险小、患者耐受性好等优点成为比较有价值的临床治疗技术。如前所述,tDCS可以通过改变局部皮质兴奋性,促进大脑半球间抑制再平衡,改善局部血流量,辅助功能脑区激活增加以及长时程增强和长时程抑制样效应机制有助于改善卒中后功能恢复。虽然,目前部分研究可能存在矛盾的结果,这和试验设计差异有关,如治疗方案的选择(电流强度、时间、刺激部位及治疗次数),研究对象的病程(急性期、亚急性期、慢性期),疾病分型等等。因此在未来需要展开大样本多中心的临床试验来完善高质量的随机对照研究,进一步验证tDCS对脑卒中患者各种功能障碍的康复疗效。

目前功能神经影像技术的发展为进一步阐明tDCS作用机制提供了一种全新的视野。一种非侵入、无辐射优势的功能磁共振成像技术可以显示大脑网络的组织结构和功能连接,观察脑卒中患者tDCS刺激后对局部电极下方和远隔皮质脑区的影响,探索优化tDCS的刺激方案,寻找潜在的生物学标志物评估不同患者对tDCS的疗效反应,帮助我们进一步认识脑卒中功能恢复的重塑机制。

总之,tDCS对脑卒中所致的功能障碍虽有一定疗效,但tDCS治疗方案(刺激模式、刺激时间、治疗周期、介入时间)及远期疗效方面还需要进一步通过合理的实验设计研究探讨。另外tDCS疗效评估中除采用各种评定量表外,神经影像学指标(如fMRI)可用于预测tDCS的疗效,探索tDCS对卒中大脑结构和功能的调控。

参考文献

- [1] Pandian JD, Gall SL, Kate MP, et al. Prevention of stroke: a global perspective[J]. Lancet, 2018, 392(10154): 1269—1278.
- [2] Sun H, Zou X, Liu L. Epidemiological factors of stroke: a survey of the current status in china[J]. J Stroke, 2013, 15(2): 109—114.
- [3] Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions[J]. Brain Stimul, 2012, 5(3): 175—195.
- [4] Bao SC, Khan A, Song R, et al. Rewiring the lesioned brain: electrical stimulation for post-stroke motor restoration [J]. J Stroke, 2020, 22(1): 47—63.
- [5] Woods AJ, Antal A, Bikson M, et al. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(2): 1031—1048.
- [6] Foerster A, Yavari F, Farnad L, et al. Effects of electrode angle-orientation on the impact of transcranial direct current stimulation on motor cortex excitability[J]. Brain Stimul, 2019, 12(2): 263—266.
- [7] Fink GR, Grefkes C, Weiss PH. New hope for ameliorating stroke-induced deficits? [J]. Brain, 2016, 139(Pt 4): 1002—1004.
- [8] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2009, 23(7): 641—656.
- [9] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. J Physiol, 2000, 527 Pt 3: 633—639.
- [10] Boddington LJ, Reynolds JNJ. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation[J]. Brain Stimul, 2017, 10(2): 214—222.
- [11] Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain?[J]. Eur J Neurosci, 2005, 22(2): 495—504.
- [12] Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow[J]. Neuroimage, 2011, 58(1): 26—33.
- [13] 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.
- [14] Cirillo G, Di Pino G, Capone F, et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation[J]. Brain Stimul, 2017, 10(1): 1—18.
- [15] Kronberg G, Bridi M, Abel T, et al. Direct current stimulation modulates LTP and LTD: activity dependence and dendritic effects[J]. Brain Stimul, 2017, 10(1): 51—58.
- [16] Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex[J]. J Physiol, 2005, 568(Pt 1): 291—303.
- [17] Inoue T, Taneda K. Transcranial direct current stimulation modulates GABA levels beyond the stimulated region: per-

- spectives for stroke rehabilitation[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(10):1768—1770.
- [18] Iyer PC, Madhavan S. Non-invasive brain stimulation in the modulation of cerebral blood flow after stroke: a systematic review of transcranial doppler studies [J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(12):2544—2551.
- [19] Antal A, Polania R, Schmidt-Samoa C, et al. Transcranial direct current stimulation over the primary motor cortex during fMRI[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(2):590—596.
- [20] Kwon YH, Ko MH, Ahn SH, et al. Primary motor cortex activation by transcranial direct current stimulation in the human brain[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 435(1):56—59.
- [21] 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.
- [22] Figlewski K, Blicher JU, Mortensen J, et al. Transcranial direct current stimulation potentiates improvements in functional ability in patients with chronic stroke receiving constraint-induced movement therapy[J]. *Stroke*, 2017, 48(1):229—232.
- [23] 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.
- [24] Fridriksson J, Rorden C, Elm J, et al. Transcranial direct current stimulation vs sham stimulation to treat aphasia after stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(12):1470—1476.
- [25] Spielmann K, van de Sandt-Koenderman WME, Heijnenbroek-Kal MH, et al. Transcranial direct current stimulation does not improve language outcome in subacute poststroke aphasia[J]. *Stroke*, 2018, 49(4):1018—1020.
- [26] Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving function and activities of daily living in patients after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (11):Cd009645.
- [27] Pisegna JM, Kaneoka A, Pearson WG Jr, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on post-stroke dysphagia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(1):956—968.
- [28] Kumar S, Wagner CW, Frayne C, et al. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study[J]. *Stroke*, 2011, 42(4):1035—1040.
- [29] Suntrup-Krueger S, Ringmaier C, Muhle P, et al. Randomized trial of transcranial direct current stimulation for poststroke dysphagia[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(2):328—340.
- [30] 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.
- [31] Kazuta T, Takeda K, Osu R, et al. Transcranial direct current stimulation improves audioverbal memory in stroke patients[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017, 96(8):565—571.
- [32] Kang EK, Baek MJ, Kim S, et al. Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2009, 27(6):645—650.
- [33] 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.
- [34] Grimm S, Beck J, Schuepbach D, et al. Imbalance between left and right dorsolateral prefrontal cortex in major depression is linked to negative emotional judgment: an fMRI study in severe major depressive disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(4):369—376.
- [35] Valiengo LC, Goulart AC, de Oliveira JF, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of post-stroke depression: results from a randomised, sham-controlled, double-blinded trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(2):170—175.
- [36] Loo CK, Husain MM, McDonald WM, et al. International randomized-controlled trial of transcranial direct current stimulation in depression[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(1):125—133.
- [37] Peruzzotti-Jametti L, Cambiaghi M, Bacigaluppi M, et al. Safety and efficacy of transcranial direct current stimulation in acute experimental ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(11):3166—3174.
- [38] Russo C, Souza Carneiro MI, Bolognini N, et al. Safety review of transcranial direct current stimulation in stroke [J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(3):215—222.
- [39] Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(5):641—661.
- [40] Nikolin S, Huggins C, Martin D, et al. Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: a systematic review[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2):278—288.