

经颅直流电刺激对步态调节的研究进展*

陈程¹ 江钟立^{2,3}

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性的在头皮特定位置利用恒定低强度直流电调节大脑皮层神经元活动的技术,因无创安全、经济便携、操作简单等优点在康复治疗中得到了广泛的应用^[1]。目前已有研究证实,tDCS对脑卒中、癫痫、痴呆等神经系统疾病、抑郁症、物质成瘾等精神性疾病,以及纤维肌痛、神经痛等多方面都有疗效^[2]。近年国内外研究中,tDCS在改善上肢运动功能方面已经取得一定的效果,而应用在步态障碍的研究结果不尽相同。造成这种结果的原因可能是由于下肢M1区位置在大脑生理结构上比上肢M1区位置更深,需要更大电流强度才能引起有效刺激。本文就tDCS在各种疾病导致的步态障碍中的应用及其作用机制进行综述。

1 tDCS对步态的影响

1.1 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

PD患者步行障碍主要表现为行走缓慢、肢体僵硬、步长变短和姿势不稳,随着病情进展还可能出现冻结步态、慌张步态等,严重影响PD患者的生活质量^[3]。

1.1.1 单纯tDCS刺激对步态的影响:Valentino F等^[4]初次评估tDCS对PD患者合并中重度冻结步态的潜在疗效。他们在10例伴有冻结步态的PD患者初级运动皮质(primary motor cortex, M1区)进行阳极tDCS(anodal tDCS, a-tDCS)刺激,结果显示患者站立行走坐试验(stand walk sit, SWS)时的步态显著改善,冻结步态发作次数及持续时间减少,且至少持续了1个月。Lattari E等^[5]对17例PD患者进行了随机交叉试验,在左侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)进行单次a-tDCS刺激。通过Berg平衡量表(Berg balance scale, BBS),动态步态指数(dynamic gait index, DGI)和起立行走测试(timed up and go test, TUGT)进行评估发现患者的平衡和功能活动能力较对照组改善。Dagan M等^[6]发现同时刺激M1区和左侧DLPFC后,患者在冻结步态诱发试验,TUGT时间、步速和Stroop干扰任务(实验者给被试者呈现不同颜色写成的单词,要求被试尽快而且

尽量正确地说出每个词的颜色,而不理会这个词的名称及其所代表的意义)回答正确字数方面改善更明显。

1.1.2 tDCS刺激与运动训练结合对于步态的影响:Costa-Ribeiro A等^[6]在视觉提示步态训练前给予辅助运动区(supplementary motor area, SMA)a-tDCS刺激,发现实验组改善与对照组相比无显著差异,但是达到改善效果的时间更快且更持久(至少1个月),并且这种改善效果不受是否服用多巴胺影响。然而Kaski D等^[7]在患者进行运动训练时给予头皮中央单次a-tDCS刺激,发现其步速、步幅、6min步行试验(6-minute walk test, 6MWT)及TUGT时间较单独进行运动训练改善更显著,但单纯tDCS刺激在这些方面均没有显著效果。Yotnuengnit P等^[8]进行时间更长、次数更多刺激,发现a-tDCS刺激与运动疗法联合或单独应用,均可提高PD患者的步速及步长,降低统一帕金森病评定量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)得分,且至少持续8周。

1.1.3 tDCS刺激对双重任务时步态的影响:PD患者执行双重任务时会影响患者步行速度,增加跌倒风险,加重步态障碍^[9]。Swank C等^[10]在PD患者双侧DLPFC行tDCS刺激(左侧阳极,右侧阴极),实验组缩短了双重任务TUGT时间,与对照组无显著性差异。但实验组增加了TUGT过程中正确数字个数(从50—100随机数字开始每次减3倒数)。Schabrun V等^[11]对PD患者进行为期3周M1区a-tDCS刺激联合步态训练,发现实验组及对照组均可改善PD患者执行双重任务时步速、步频、步长、双支撑相时间及运动迟缓,且至少持续12周,然而实验组增加了TUGT过程中单词(以特定字母开头)或数字(倒数3s)的正确响应数量。Mishra RK等^[9]在患者执行双重任务的同时在左侧DLPFC行a-tDCS刺激,实验组在刺激结束后15min(峰值)和30min步速加快,每分钟产生的单词数更多,认知任务表现得到改善。在PD患者中进行tDCS刺激方式总结如表1。

1.2 脑卒中(cerebral stroke, CS)

脑卒中是成年人残疾的重要原因,运动障碍是脑卒中后导致残疾的最常见原因之一,即使经过治疗干预后,大多数

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.03.020

*基金项目:国家重点研发计划(2020YFC2008500)

1 南京医科大学康复医学院,江苏省南京市,210029; 2 南京医科大学附属逸夫医院; 3 通讯作者
第一作者简介:陈程,女,硕士研究生; 收稿日期:2021-01-23

表1 tDCS在帕金森病患者中应用时的刺激参数

作者、年份	例数	刺激位置	刺激方案	训练	结果
Valentino ^[4] , 2014年	10例 交叉研究	阳极:M1 阴极:对侧眶上	2mA 20min 5次	无	步态显著改善,冻结步态发作次数及持续时间减少,至少持续1个月
Kaski ^[7] , 2014年	训练8例 无训练8例 交叉研究	阳极:头皮中央 阴极:枕外隆突	2mA 15min 2次	有	a-tDCS刺激联合运动训练比其他组的步态和平衡能力改善更明显
Costa-Ribeiro ^[6] , 2016年	真刺激11例 假刺激11例	阳极:SMA 阴极:患侧眶上	2mA 13min 10次	有	实验组达到相同改善效果时间更快且更持久
Swank ^[10] , 2016年	10例 交叉研究	阳极:左侧DLPFC 阴极:右侧DLPFC	2mA 20min 2次	无	TUGT时间缩短无显著性意义,但改善了TUGT过程中的认知任务
Schabrun ^[11] , 2016年	真刺激8例 假刺激8例	阳极:左侧M1 阴极:右侧眶上	2mA 20min 9次	有	明显改善TUGT中对单词或数字正确响应,两组对步态均有改善
Lattari ^[3] , 2017年	11例 交叉研究	阳极:左侧DLPFC 阴极:右侧眶上	2mA 20min 2次	无	刺激左侧DLPFC可改善平衡和功能活动性
Dagan ^[5] , 2018年	20例 交叉研究	M1区及左侧DLPFC	20min 3次	无	同时刺激可以减少冻结步态次数,改善执行和移动功能
Yotnuengnit ^[8] , 2018年	真刺激20例 真刺激训练20例 假刺激20例	阳极:Cz 阴极:眶上	2mA 30min 6次	有	所有组步速、步长都得到改善,UPDRS得分降低,至少持续8周
Mishra ^[9] , 2020年	20例 交叉研究	阳极:左侧DLPFC 阴极:右侧眶上	2mA 30min 2次	无	左侧DLPFC刺激可以改善双重任务,并且刺激结束后15min达到峰值

人仍无法达到日常生活所需的步行水平^[12-13]。目前关于tDCS刺激能否改善卒中后步态的研究结果也不尽相同。

1.2.1 双侧tDCS刺激对步态的影响:Tahtis V等^[14]使用单次双侧tDCS(dual-tDCS)刺激研究对亚急性性卒中患者步态的影响,采用Tinetti平衡与步态量表(Tinetti performance oriented mobility assessment, Tinetti POMA)、TUGT进行评估,实验组在TUGT的完成速度上明显改善,而在Tinetti POMA方面无明显改善,提示dual-tDCS能够改善卒中患者的步态。Klomjai W等^[15]通过一项随机假对照交叉研究,发现对亚急性性卒中中使用单次dual-tDCS刺激联合运动疗法,可以明显改善实验组5次坐立试验(five-times-sit-to-stand, FTSTS)表现,TUGT时间也有改善,但与对照组之间没有显著性意义。

1.2.2 tDCS刺激与辅助步行训练结合对步态的影响:Danzl MM等^[16]发现tDCS刺激结合运动训练对慢性卒中患者后步态改善的促进作用,他们在患者进行机器人步态矫形运动训练(locomotor training with a robotic gait orthosis, LTRGO)前给予tDCS刺激,发现实验组在功能性步行量表(functional ambulation category, FAC)方面改善有显著性意义,而10m步行试验(10 meter walk test, 10MWT)时步速、TUGT时间及卒中影响因素量表(stroke impact scale 16, SIS-16)得分在实验组改善更明显,但没有显著性意义。Seo HG等^[13]在慢性卒中患者进行机器人辅助步行训练(robotic-assisted gait training, RAGT)前给予a-tDCS刺激,发现实验组在治疗结束后4周FAC评分及6MWT步行距离改善有显著性意义。Manji A等^[17]在SMA进行刺激结合减

重步行训练(body weight-supported treadmill training, BW-STT),发现实验组10MWT步速和TUGT时间明显改善。然而Leon D、Geroiin C等^[18-19]研究中发现两组改善之间并没有显著性意义。

1.2.3 其他研究:Chang MC等^[12]对亚急性性卒中患者给予a-tDCS刺激结合常规运动疗法,实验组Fugl-Meyer下肢运动功能评定量表(lower extremity subscale of the Fugl-Meyer assessment, FMA-LE)和下肢运动力指数(lower extremity motricity index, MI-LE)评分明显改善,患侧胫骨前肌(tibialis anterior, TA)的运动诱发电位(motor-evoked potential, MEP)潜伏期缩短、波幅增高,但两组步态分析结果没有显著差异,提示干预后可以改善运动皮层兴奋性和功能,但不影响步态和平衡控制。Madhavan S等^[20]选取9例踝关节主动背屈能达5°的慢性卒中患者,在进行偏瘫踝关节运动训练的同时给予受损侧M1区a-tDCS刺激,发现实验组在踝关节控制方面改善更明显,且在前5min即发现改善。Satow T等^[21]报道了1例62岁男性慢性出血性卒中患者在经历了3周tDCS和神经肌肉电刺激联合治疗后,其10MWT、TUGT时间明显改善。在卒中患者中进行tDCS刺激参数总结如表2。

1.3 其他疾病

1.3.1 脑性瘫痪(cerebral palsy, CP):90%CP患儿由于肌肉过度无力、关节运动学改变和姿势反应减弱而导致步态受损^[22]。Grecco LA等^[23]在脑瘫患儿进行跑步机训练时给予10次a-tDCS刺激,发现实验组步速、步频、步行模式和步态外形分数(gait profile score, GPS)均有明显改善,且持续了至

表2 tDCS在脑卒中患者中应用时的刺激参数

作者、年份	病程	例数	位置	刺激方案	训练	结果
Geroïn ^[19] , 2011年	>12个月	真刺激10例 假刺激10例	阳极:患侧M1 阴极:对侧眶上	1.5mA 7min 10次	有	两组改善之间无显著性差异
Madhavan ^[20] , 2011年	>18个月	9例 (交叉研究)	阳极:患侧M1 阴极:对侧眶上	0.5mA 15min 3次	有	刺激受损侧下肢M1区改善了踝关节控制能力
Danzl ^[16] , 2013年	>12个月	真刺激5例 假刺激5例 2例丢失	阳极:M1 阴极:眶上	2mA 20min 12次	有	FAC明显改善,而10MWT、TUGT改善无显著性差异
Tahtis ^[14] , 2014年	2—8周	真刺激7例 假刺激7例	阳极:患侧M1 阴极:健侧M1	2mA 15min 1次	无	实验组TUGT明显改善
Chang ^[12] , 2015年	7—30天	真刺激12例 假刺激12例	阳极:患侧TA区 阴极:对侧眶上	2mA 10min 10次	有	改善运动皮层兴奋性,但不影响步态和平衡控制
Satow ^[21] , 2016年	1年	1例	阳极:顶点(Cz) 阴极:左侧眶上	2mA 20min 15次	无	联合神经肌肉电刺激可以改善步态
Seo ^[13] , 2017年	>6个月	真刺激7例 假刺激7例	阳极:患侧M1 阴极:对侧眶上	2mA 20min 10次	有	实验组结束后4周FAC、6MWT步行距离明显改善
Leon ^[18] , 2017年	2周—6月	真刺激9例 假刺激23例	阳极:顶端(Cz) 阴极:右侧眶上	2mA 20min 20次	有	两组改善之间无显著性差异
Klomjai ^[15] , 2018年	<6个月	17例 (交叉研究)	阳极:患侧M1 阴极:健侧M1	2mA 20min 2次	有	单次刺激可立即改善下肢功能,不能改善肌肉力量
Manji ^[17] , 2018年	新发	30例 (交叉研究)	阳极:Cz前方 阴极:枕外隆突	1mA 20min 2周	有	步态明显改善

少1个月。而单次tDCS刺激,这种改善效果持续时间不超过20min^[22]。在之后的一项关于脑瘫患儿的研究中,通过将tDCS与虚拟现实训练结合,发现实验组除了在上述方面得到了改善,在粗大运动功能方面也表现出了明显改善^[24]。

1.3.2 多发性硬化(multiple sclerosis, MS):MS是以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫病,其步行能力下降与肌肉无力、行走机制异常、平衡问题和痉挛等多种因素有关^[25]。Workman CD等^[26]为了确定tDCS应用的时间窗,选取了12例MS患者分成两组,分别在6MWT前(2mA, 13min)和6MWT(2mA, 6min)过程中给予a-tDCS刺激,研究发现运动前组步速明显增加,运动中组步行距离减少,结果提示在运动前进行tDCS刺激可能更有效。Pilloni G等^[25]给予更长时间刺激(2.5mA, 20min)配合有氧运动,结果发现单次刺激并不能够改善患者步态。而给予10次刺激后,发现实验组步速、步幅、步频及步行耐力都有明显改善,且改善效果至少持续4周^[27]。

1.3.3 脊髓损伤(spinal cord injury, SCI):SCI往往导致损伤节段以下肢体严重的功能障碍,可导致永久性残疾^[28]。Raithatha R等^[29]为了评估tDCS与运动训练相结合是否能促进不完全SCI患者步态的恢复效果。在RAGT前给予tDCS刺激,发现实验组右下肢肌力明显改善,两组的10MWT、6MWT和BBS均有改善。Kumru H等^[30]选取24例不完全脊髓损伤患者分成两组,在Lokomat®步态训练期间给予M1区真性或假性tDCS刺激,也发现两组的下肢运动评分(lower

extremity motor score, LEMS)和步行功能均有改善,但两组间差异无显著性意义。Yamaguchi T等^[31]结合a-tDCS刺激(1mA, 20min, 胫骨前肌M1区)与程序电刺激(patterned electrical stimulation, PES)(以每2s10次100Hz脉冲刺激腓总神经20min),发现SCI患者的突触前抑制与长潜伏期突触前抑制幅度均有增加,增加了踝关节运动的次数。在最近的一项研究中,Simis M等^[28]发现联合a-tDCS与RAGT可以调节高β脑振荡功率,增强步态恢复,提示β-带振荡可能是脊髓损伤步态功能和恢复的潜在生物标志物。

1.3.4 健康人:脚底触觉对于步态必不可少,但关于tDCS对脚部感觉功能的影响知之甚少。Yamamoto S等^[32]对10例健康男性左侧运动皮层进行阴极tDCS(cathodal tDCS, c-tDCS)刺激,降低了受试者左足拇指的触觉阈值,但两点辨别觉改善无明显差异,结果表明tDCS刺激可调节左足底感觉。Rostami M等^[33]对健康老年人M1区进行连续5天的a-tDCS刺激,发现受试者的步态、平衡及下肢功能表现均有改善,且至少持续1周。Tseng SC等^[34]对健康成人的a-tDCS刺激结合视觉运动步行训练,发现在刺激结束后30min步行反应时间明显减少。在其他步行障碍疾病中进行tDCS刺激参数总结如表3。

2 tDCS作用机制

2.1 即刻作用

tDCS的即刻作用主要是影响膜电位。阳极刺激可引起

表3 tDCS在其他疾病中应用的刺激参数

作者、年份	研究对象	刺激位置	刺激方案	训练	结果
Grecco ^[23] , 2014年	CP患儿 真刺激12例 假刺激12例	阳极:优势半球M1 阴极:对侧眶上	1mA 20min 10次	有	实验组步态、GPS表现出明显改善,至少保持1月
Grecco ^[22] , 2014年	CP患儿 真刺激10例 假刺激10例	阳极:优势半球M1 阴极:对侧眶上	1mA 20min 1次	无	实验组步速、步幅及步长改善,但不超过20min
Grecco ^[24] , 2015年	CP患儿 真刺激10例 假刺激10例	阳极:损伤较重M1 阴极:对侧眶上	1mA 20min 10次	有	实验组步速、步频、及粗大运动改善更明显
Raithatha ^[29] , 2016年	SCI患者 真刺激9例 假刺激6例	阳极:M1 阴极:眶上	2mA 20min 36次	有	实验组右下肢肌力明显改善,两组步态、平衡均有改善
Kumru ^[30] , 2016年	SCI患者 真刺激12例 假刺激12例	阳极:下肢M1 阴极:非优势侧眶上	2mA 20min 20次	有	两组步行功能均有改善,之间无显著性差异
Yamaguchi ^[31] , 2016年	11例SCI患者	阳极:目标TA对侧M1 阴极:目标同侧眶上	1mA 20min 1次	无	改善了踝关节运动
Workman ^[26] , 2019年	12例MS患者(交叉研究)	阳极:损伤较重M1 阴极:对侧眶上	2mA 6/13min 1次	有	运动之前进行tDCS可能比在运动中进行刺激更有效
Pilloni ^[25] , 2020年	MS患者 真刺激9例 假刺激8例	阳极:M1 阴极:对侧眶上	2.5mA 20min 1次	有	单次刺激并不能够改善患者步态
Pilloni ^[27] , 2020年	MS患者 真刺激9例 假刺激6例	阳极:M1 阴极:对侧眶上	2.5mA 20min 10次	有	实验组步速、步长及步行耐力明显改善,至少持续4周
Simis ^[28] , 2020年	39例SCI患者	阳极:M1 阴极:对侧眶上	2mA 20min 30次	有	β-带振荡可能是脊髓损伤步态功能和恢复的生物标志物
Yamamoto ^[32] , 2020年	10例健康成人(交叉研究)	c-tDCS:左侧运动皮层 参考电极:对侧眶上	1.5mA 10min 2次	无	左侧c-tDCS刺激运动皮层能够调节同侧足底的感觉阈
Rostami ^[33] , 2020年	健康老人 真刺激16例 假刺激16例	阳极:左侧M1 阴极:对侧眶上	1mA 20min 5次	无	实验组步态、平衡及下肢功能改善,并且至少持续1周
Tseng ^[34] , 2020年	健康成人 真刺激10例 假刺激10例	阳极:训练下肢M1 阴极:同侧眶上	2mA 20min 1次	有	a-tDCS联合视觉运动步行训练能降低步行反应时间

钙、钠离子内流刺激神经元去极化,增强神经元的兴奋性;阴极刺激可引起神经元超极化,降低神经元的兴奋性。有研究表明阻断钙离子通道,如使用钙通道阻滞剂氟桂利嗪(flunarizine, FLU)可以降低阳极刺激的影响。阻断电压依赖型钠通道,如使用钠离子通道阻滞剂卡马西平(carbamazepine, CBZ)则可完全消除阳极刺激引起的兴奋性增强,但两者都不会对阴极刺激引起的神经元变化产生影响^[35]。

2.2 后续效应

tDCS引起的后续效应可能是由突触重塑引起的,这种效果可能与兴奋性神经递质谷氨酸及抑制性神经递质γ-氨基丁酸(gamma amino butyric acid, GABA)有关^[35]。有研究使用FLU和CBZ后发现tDCS刺激导致后续效应消失,证明tDCS刺激后续效应至少依赖膜的去极化^[35]。Nitsche MA等^[35]发现抗N-甲基-M-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体拮抗剂右美沙芬(dextromethorphan, DMO)能

阻断tDCS阳极或阴极引起的兴奋或抑制效应,而NMDA受体激动剂d-环丝氨酸(d-cycloserine, CYC)只能延长阳极作用时间^[36]。Stagg CJ等^[37]发现tDCS阳极和阴极刺激均能引起GABA浓度降低。

这种效应与刺激极性、持续时间及电流强度等有关。Nitsche MA等^[38]发现阳极在目标肌肉对侧手部运动皮层,阴极在同侧眼眶上(a-tDCS)时,增加了皮质脊髓投射到手的兴奋性。相反,当阴极位于运动皮层上,阳极位于眼眶上(c-tDCS)时,降低了这种兴奋性。tDCS后续效应的时间与刺激持续时间有关,Nitsche MA等^[39]发现7min的刺激引起后续效应持续时间不超过5min,而13min的刺激可使这种后续效应时间延长至90min。Jeffery DT等^[40]研究a-tDCS对下肢M1区神经兴奋性,他们发现给予a-tDCS(2mA, 10min)后,增加了下肢M1区MEP,持续1h,而在先导实验中使用1mA刺激并不能有效提高下肢肌肉的MEP反应。

2.3 功能连接

tDCS除了引起单个神经元电活动外,还可以调节与刺激区域功能相关的大脑网络活动,神经网络对直流电场的反应可能比单个神经元更敏感^[41]。Kim CR等^[42]对健康受试者右侧下肢运动皮层给予tDCS刺激,通过功能磁共振(functional MRI, fMRI)发现增加了右侧SAM激活,此外还降低了左侧M1区、双侧扣带回前回、右侧颞叶中上回、额叶中上回、初级和次级体感皮质等多种结构的激活。Lang N等^[43]对健康男性左侧M1区进行刺激,通过正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)观察局部脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF),结果显示初级感觉运动皮层、背外侧运动前皮层、SMA、前扣带皮层附近及顶下小叶区域rCBF的增加,此外还发现了左侧前岛叶皮层,右侧顶叶下回皮层,右侧额叶岛盖及小脑rCBF的增加。

3 小结

近年来关于tDCS作用于步态障碍的研究逐渐增多,本文综述了tDCS对多种疾病遗留的步态障碍的影响,多项试验中证明了tDCS对帕金森病患者步态障碍改善的有效性,在脑瘫、多发性硬化及脊髓损伤等多种疾病的初步探索中也得到了阳性结果,但关于脑卒中患者的研究结果却不尽相同,在未来需要更多的研究证明tDCS在改善脑卒中患者步态障碍中的有效性。在这些研究中多采用2mA直流电刺激,在人体中未发现明显不良反应,证明了2mA直流电刺激的安全性。上述研究中刺激下肢M1区时发现了步态表现的改善,而刺激DLPFC更多改善患者执行能力,认知任务表现。综合已有的研究,tDCS为步态障碍的治疗提供了新思路,给予下肢M1区多次持续20min的2mA直流电刺激结合运动疗法对于步态障碍改善也许更有效。在未来的研究中关于tDCS最佳刺激参数、刺激位置及干预时期仍需大样本量提供更多证据。此外,需要进一步探索tDCS在改善步态障碍中的作用机制,将tDCS应用于更多导致步态障碍的疾病中。

参考文献

- [1] 张克英, 芮刚, 丁桂荣. 经颅直流电刺激在中枢神经系统疾病治疗中的应用与研究进展[J]. 中国体视学与图像分析, 2018, 23(3):283—289.
- [2] 汪文静, 李甲笠, 张思聪, 等. 经颅直流电刺激的作用机制及在脑卒中康复中的应用进展[J]. 中国康复, 2019, 34(10):535—539.
- [3] Lattari E, Costa SS, Campos C, et al. Can transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex improves balance and functional mobility in Parkinson's disease?[J]. Neurosci Lett, 2017, 636:165—169.
- [4] Valentino F, Cosentino G, Brighina F, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: A cross-over study [J]. Movement Disorders, 2014, 29(8):1064—1069.
- [5] Dagan M, Herman T, Harrison R, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease[J]. Movement Disorders, 2018, 33(4):642—646.
- [6] Costa-Ribeiro A, Maux A, Bosford T, et al. Dopamine-independent effects of combining transcranial direct current stimulation with cued gait training on cortical excitability and functional mobility in Parkinson's disease[J]. Journal of Rehabilitation Medicine, 2016, 48(9):819—823.
- [7] Kaski D, Dominguez RO, Allum JH, et al. Combining physical training with transcranial direct current stimulation to improve gait in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled study[J]. Clin Rehabil, 2014, 28(11):1115—1124.
- [8] Yotnuengnit P, Bhidayasiri R, Donkhan R, et al. Effects of transcranial direct current stimulation plus physical therapy on gait in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2018, 97(1):7—15.
- [9] Mishra RK, Thrasher AT. Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex improves dual-task gait performance in patients with Parkinson's disease: a double blind, sham-controlled study[J]. Gait Posture, 2021, 84:11—16.
- [10] Swank C, Mehta J, Criminger C. Transcranial direct current stimulation lessens dual task cost in people with Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2016, 626:1—5.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Seo HG, Lee WH, Lee SH, et al. Robotic-assisted gait training combined with transcranial direct current stimulation in chronic stroke patients: a pilot double-blind, randomized controlled trial[J]. Restor Neurol Neurosci, 2017, 35(5):527—536.
- [14] Tahtis V, Kaski D, Seemungal BM. The effect of single session bi-cephalic transcranial direct current stimulation on gait performance in sub-acute stroke: a pilot study[J]. Restor Neurol Neurosci, 2014, 32(4):527—532.
- [15] Klomjai W, Aneksan B, Pheungpharattanatrai A, et al. Effect of single-session dual-tDCS before physical therapy on lower-limb performance in sub-acute stroke patients: a randomized sham-controlled crossover study[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2018, 61(5):286—291.
- [16] Danzl MM, Chelette KC, Lee K, et al. Brain stimulation paired with novel locomotor training with robotic gait orthosis in chronic stroke: a feasibility study[J]. NeuroRehabilitation, 2013, 33(1):67—76.
- [17] Manji A, Amimoto K, Matsuda T, et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary

- motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662:302—305.
- [18] Leon D, Cortes M, Elder J, et al. tDCS does not enhance the effects of robot-assisted gait training in patients with subacute stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35(4):377—384.
 - [19] Geroïn C, Picelli A, Munari D, et al. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted gait training in patients with chronic stroke: a preliminary comparison[J]. *Clin Rehabil*, 2011, 25(6):537—548.
 - [20] Madhavan S, Weber KA, Stinear JW. Non-invasive brain stimulation enhances fine motor control of the hemiparetic ankle: implications for rehabilitation[J]. *Exp Brain Res*, 2011, 209(1):9—17.
 - [21] Satow T, Kawase T, Kitamura A, et al. Combination of transcranial direct current stimulation and neuromuscular electrical stimulation improves gait ability in a patient in chronic stage of stroke[J]. *Case Rep Neurol*, 2016, 8(1):39—46.
 - [22] Grecco LA, Duarte NA, Zanon N, et al. Effect of a single session of transcranial direct-current stimulation on balance and spatiotemporal gait variables in children with cerebral palsy: a randomized sham-controlled study[J]. *Braz J Phys Ther*, 2014, 18(5):419—427.
 - [23] Grecco LA, Duarte N de AC, Mendonça ME, et al. Transcranial direct current stimulation during treadmill training in children with cerebral palsy: a randomized controlled double-blind clinical trial[J]. *Res Dev Disabil*, 2014, 35(11):2840—2848.
 - [24] Grecco LA, de Almeida Carvalho Duarte N, Mendonça ME, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation combined with virtual reality for improving gait in children with spastic diparetic cerebral palsy: a pilot, randomized, controlled, double-blind, clinical trial[J]. *Clin Rehabil*, 2015, 29(12):1212—1223.
 - [25] Pilloni G, Choi C, Coghe G, et al. Gait and functional mobility in multiple sclerosis: immediate effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) paired with aerobic exercise[J]. *Front Neurol*, 2020(11):310.
 - [26] Workman CD, Kamholz J, Rudroff T. Transcranial direct current stimulation(tDCS) to improve gait in multiple sclerosis: a timing window comparison[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019(13):420.
 - [27] Pilloni G, Choi C, Shaw MT, et al. Walking in multiple sclerosis improves with tDCS: a randomized, double-blind, sham-controlled study[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(11):2310—2319.
 - [28] Simis M, Uygur-Kucukseymen E, Pacheco-Barrios K, et al. Beta-band oscillations as a biomarker of gait recovery in spinal cord injury patients: a quantitative electroencephalography analysis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(8):1806—1814.
 - [29] Raithatha R, Carrico C, Powell ES, et al. Non-invasive brain stimulation and robot-assisted gait training after incomplete spinal cord injury: a randomized pilot study[J]. *NeuroRehabilitation*, 2016, 38(1):15—25.
 - [30] Kumru H, Murillo N, Benito-Penalva J, et al. Transcranial direct current stimulation is not effective in the motor strength and gait recovery following motor incomplete spinal cord injury during Lokomat® gait training[J]. *Neurosci Lett*, 2016(620):143—147.
 - [31] Yamaguchi T, Fujiwara T, Tsai YA, et al. The effects of anodal transcranial direct current stimulation and patterned electrical stimulation on spinal inhibitory interneurons and motor function in patients with spinal cord injury[J]. *Exp Brain Res*, 2016, 234(6):1469—1478.
 - [32] Yamamoto S, Ishii D, Ichiba N, et al. Cathodal tDCS on the motor area decreases the tactile threshold of the distal pulp of the hallux[J]. *Neurosci Lett*, 2020(719):133887.
 - [33] Rostami M, Mosallanezhad Z, Ansari S, et al. Multi-session anodal transcranial direct current stimulation enhances lower extremity functional performance in healthy older adults[J]. *Exp Brain Res*, 2020, 238(9):1925—1936.
 - [34] Tseng SC, Chang SH, Hoerth KM, et al. Anodal transcranial direct current stimulation enhances retention of visuomotor stepping skills in healthy adults[J]. *Front Hum Neurosci*, 2020(14):251.
 - [35] 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.
 - [36] Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, et al. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(8):1573—1578.
 - [37] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation[J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(1):37—53.
 - [38] Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex: cortical excitability and tDCS[J]. *The Journal of Physiology*, 2005, 568(1):291—303.
 - [39] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans[J]. *Neurology*, 2001, 57(10):1899—1901.
 - [40] Jeffery DT, Norton JA, Roy FD, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on the excitability of the leg motor cortex[J]. *Exp Brain Res*, 2007, 182(2):281—287.
 - [41] Francis JT, Gluckman BJ, Schiff SJ. Sensitivity of neurons to weak electric fields[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(19):7255—7261.
 - [42] Kim CR, Kim DY, Kim LS, et al. Modulation of cortical activity after anodal transcranial direct current stimulation of the lower limb motor cortex: a functional MRI study[J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(4):462—467.
 - [43] 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.