

·综述·

经颅直流电刺激对脑血流影响的研究进展*

蔡缘邯¹ 郝利霞^{1,2} 张 琰¹ 王 莎¹ 孙艳冬¹

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性的脑部刺激技术,它的主要作用是可以调节皮层兴奋性。区域脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)是一种衡量大脑活动的指标,并可以用来衡量 tDCS 期间和之后对区域脑组织和脑网络的影响。二十一世纪以来,随着我国人口老龄化现象日趋严峻,神经系统疾病,如卒中、阿尔茨海默病、帕金森病等疾病的发病率逐年增高,而且这些疾病导致的后遗症大大降低了患者的生活质量。有研究显示,卒中的致死率在10%以上,致残率更是超过60%^[1]。脑血流的改善,使血液重新分配,可以促进卒中导致的功能障碍(如认知障碍、运动障碍、言语障碍)的恢复,且研究表明康复训练是目前公认的治疗脑卒中后遗症的主要手段^[2]。随着科技的进步及生活水平的不断提高,tDCS 受到越来越多卒中后患者的青睐,tDCS 作为一种新兴的、非侵入性的神经调节技术,通过调节大脑皮层的兴奋性发挥作用,具有很好的发展前景^[3]。本文介绍了 tDCS 的发展史及作用机制、tDCS 与神经血管单元,着重描述 tDCS 的刺激时间、强度、极性等方面对脑血流的影响,阐述了 tDCS 治疗神经精神类疾病时脑血流的变化情况。

1 tDCS 发展史

tDCS 是一种非侵入性的、通过阳性和阴性电极施加微弱电流(1—2mA)于头皮特定位置来调节大脑皮质兴奋性的技术,它由阳极和阴极两个电极片构成^[4-5]。1962 年 Bindman LJ 等^[6]使用直流电刺激大鼠大脑皮层,发现正电流增加了灰质内神经元的放电,直到 1998 年 Priori 等^[7],发现 tDCS 具有双向、极性依赖调节皮层兴奋的作用,尤其进入 21 世纪以后,tDCS 的研究再次回归到人们的视线当中,并开始在临床中大范围使用。2005 年 Lang 等^[8]利用 tDCS 结合正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET),在 tDCS 刺激后的运动任务中发现,阳极刺激会导致 rCBF 增加,阴极刺激会导致 rCBF 减少。2015 年 Dutta 等^[9]首次将脑电图和脑血流量测量同时应用,可以使 tDCS 与血管

功能调节结合起来,这对卒中的恢复起到更好的帮助作用。

2 tDCS 作用机制

早期的动物实验研究表明,tDCS 可以改变神经元的静息膜电位从而影响大脑的兴奋性,即阳极 tDCS 可以使神经元电位去极化从而使大脑皮质兴奋性增强,阴极 tDCS 可以引起膜电位超极化从而使得大脑兴奋性减弱^[10-11]。2000 年 Nitsche 等^[12]将 tDCS 施加于人类大脑的初级运动皮层来检测大脑皮层的兴奋性,发现阳极刺激可以增强大脑兴奋性,而阴极刺激恰好起着相反的作用。2014 年 Horvath 等^[13]收集了 30 例 18—50 岁神经生理指标健康的成年人的 tDCS 数据,结果显示 tDCS 可以改变神经元的静息膜电位从而对大脑的兴奋性产生影响,阳极 tDCS 可以使神经元去极化,降低神经元产生动作电位的阈值,增强大脑兴奋性;反之,阴极 tDCS 可以使神经元超极化,提高神经元产生动作电位的阈值,降低大脑兴奋性。同年,Notturmo 等^[14]使用脑缺血大鼠进行实验,结果表明大鼠脑缺血损伤后神经元会产生周期性的去极化,该去极化遍及受伤的皮层,引起梗死面积增加。经过 tDCS 阴极刺激后的大鼠脑梗死面积小于对照组而且记录到的去极化次数明显少于对照组,表明阴极刺激可以减弱神经元去极化。如今此效应被很多研究者当作已知的知识直接使用。但是,最近有研究显示,并不是所有情况下都存在这样的效应^[15]。而后人们又发现 tDCS 不仅能改变大脑皮层的兴奋性,还能产生相当时效的后效应^[6,16],2001 年 Nitsche 等^[17]应用 13min 的阳极 tDCS,刺激结束后运动皮层兴奋性可持续 90min,且兴奋性比基线高约 150%。2011 年 Stagg CJ 等^[18]的研究表明 tDCS 能引起突触的重塑,它通过调节 N-甲基-D-天门冬氨酸受体的表达和 γ -氨基丁酸的释放产生长期增强或抑制。2016 年 Monai 等^[19]使用钙显像发现 tDCS 能够改变突触可塑性,而这种改变与 tDCS 作用下星形胶质细胞内钙离子的浓度发生变化有关。tDCS 还能利用 rCBF 来检测 tDCS 使用期间和使用之后对区域脑组织和脑网络的影响。2011 年 Zheng 等^[20]将 14 例健康受试者随机分配并令他们接

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.06.023

*基金项目:内蒙古自治区自然科学基金项目(2020MS08049);内蒙古医科大学科技百万工程联合项目[YKD2018KJBW(LH)007]

1 内蒙古医科大学附属康复科,内蒙古自治区呼和浩特市,010030; 2 通讯作者

第一作者简介:蔡缘邯,男,硕士研究生; 收稿日期:2020-05-27

受阳极或阴极刺激,采用动脉自旋标记法(arterial spin labeling, ASL)测得阳极刺激在刺激过程中引起rCBF大幅增加(17.1%),在电流关闭后恢复至基线;阴极刺激在刺激过程中引起较小的增加(5.6%),并且暂停刺激后与基线相比减少(-6.5%)。

3 tDCS与神经血管单元

脑血流(cerebral blood flow, CBF)作为脑功能的一个替代性标记,与大脑局部神经活动及代谢率有很紧密的耦合性,正是由于这种耦合性,使得研究者能够通过测量CBF来评估大脑的局部活动^[21]。目前tDCS诱导的神经调节作用对CBF的影响的研究较少,但一些与神经相关的介质,如神经递质、腺苷、花生四烯酸代谢物、一氧化氮等,已被证实可以介导CBF的增加^[22]。

大脑循环系统的一个独特特征是血管、神经元和胶质细胞之间的关系密不可分,因此,神经元、胶质细胞和血管细胞在结构和功能上与“神经血管单元”有关。在图1中,内皮细胞及神经胶质细胞在tDCS的影响下,可以使其释放某些扩血管物质或者使新血管生成等,从而起到增加CBF的作用,具体如下:内皮细胞(endothelial cells),具有诱导血栓形成、粘附、增加通透性和促进血管生成等多种生理功能,但最重要的是,内皮细胞衍生的一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以使血管舒张及诱导新血管生成^[23]。神经胶质细胞(glial cells),与血管密切接触,尤其是星形胶质细胞的末端包围脑微毛细血管,并可以介导神经元—血管的沟通,神经元的活动因而可以引起脑血流变化。NO、花生四烯酸代谢物(如EET'S, 20-HETE'S),在介导血管扩张及促进新血管再生中起着重要作用^[24]。而血管活性代谢物(vasoactive metabolites)直接或间接刺激内皮细胞并诱导血管扩张。

此外,神经系统还可以调节血流动力学(hemodynamic)、血流量和血液氧合的变化,统称为血流动力学。早在19世纪90年代,人们就已经知道大脑中的血流量及血液氧合的变化与大脑神经系统关系密切,当一个脑区的神经元变活跃

时,这个脑区的血流量就会增加,含氧的血液大约在2s后就会取代缺氧的血液,而且会在4—6s后达到一个峰值,随后回落到一个正常水平。也就是说,大脑神经活动引起的血流量的变化比单纯的氧代谢要大得多^[21],并且研究显示,tDCS可增加大脑中血流量、氧合血红蛋白及血红蛋白等血流动力学相关指标^[25]。

4 tDCS治疗参数与改善脑血流相关内容

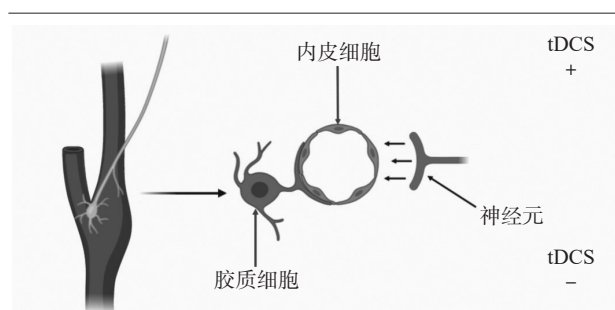
4.1 tDCS刺激时间对脑血流量的影响

tDCS刺激时间的长短对脑血流量会产生不同的影响。而且刺激结束后的一定时间内仍可以对脑血流量的变化产生持续性影响。对于tDCS合适的刺激时间目前也没有严格的限制,一般20min被认为是最佳刺激时间^[26]。2010年Merzagora等^[27]将tDCS阳极电极片放置于受试者前额的头皮上并施加1mA的恒定电流,12例受试者接受真性刺激而10例接受假刺激,刺激时间为10min,20min后收集功能性近红外光谱(fNIRS)数据。结果显示:与假刺激相比,真性刺激引起氧合血红蛋白(HbO₂)浓度显著增加;在3例受试者的亚组中,还提供了真性tDCS15min。正如预期的那样,与10min的tDCS相比,15min的tDCS的血液动力学作用持续时间更长。

4.2 tDCS刺激强度对脑血流量的影响

目前公认tDCS刺激电流强度应小于等于2mA,盲目增加tDCS的电流强度可能会导致兴奋性变化方向的转换,还可能会改变神经网络环路的性质,造成不可预测的后果^[28]。Zheng等^[29]在2011年研究发现对于阳极病例,当tDCS打开时,随着电流增加,rCBF也逐渐增加(相关系数 $r=0.77$, $P<0.05$),对于阴极情况而言,存在一个不显著的反比关系,即随着电流增加,rCBF会有一个较小的增加($r=-0.55$; $P=0.16$)。2013年Dorothee Mielke等^[29]在实验中使用电流密度来测试tDCS对脑血流量的影响,研究人员使用相同的电流强度在不同的刺激面积以及不同的电流强度在相同的刺激面积上刺激大鼠,使用小的电极接触面积(electrode contact areas, ECA)不会导致CBF的显著降低,而在较大ECA上相同的电流密度会导致整个半球的CBF显著降低,但是在10.5mm²的ECA上施加600μA电流会使得CBF减少,然而电流强度进一步增加并不会引起CBF的进一步减少。2014年王婕等^[30]利用数学模型研究电极片面积对血流的影响,电极厚度为2mm,电流强度为1mA,电极片面积分别为1cm²、5cm²、10cm²、20cm²、30cm²,结果表明脑表面曲线上的电极面积与有效强度面积之比为线性关系。近来有研究发现,即便施加极微弱电流(0.034mA)也能引起大脑的生理变化^[30],这反映了大脑对tDCS强度的敏感性。结合上述可以得出结论:电流密度越大,CBF增加的越明显,但是此结论仍需要进

图1 tDCS与神经血管单元的关系



一步验证。

4.3 tDCS极性的不同对脑血流量的影响

2011年Zheng等^[20]招募14例健康受试者进行tDCS干预,7例使用阳极刺激,7例使用阴极刺激,发现使用阳极刺激导致刺激电极下方的脑组织中的rCBF大大增加,终止tDCS刺激8min后,rCBF恢复到略低于刺激前水平。阴极刺激导致rCBF适度增加,刺激结束后降低到低于刺激前水平,并且rCBF持续下降,同时,阴极刺激的rCBF增幅明显小于阳极刺激。2013年Dorothee Mielke等^[29]使用阴极tDCS对大鼠的大脑皮层进行刺激,使用激光多普勒血流灌注成像检验刺激前后大鼠脑血流的变化,实验结果表明阴极tDCS会导致大鼠脑CBF的局部下降。

5 tDCS治疗神经精神类疾病中脑血流的变化情况

5.1 脑卒中

脑卒中(cerebral stroke)又称“脑中风”,是由于脑部血管突然破裂或因栓子阻塞血管导致血液不能及时供给大脑而引起脑组织损伤的一组疾病。2011年Zheng等^[20]将14例健康受试者随机分配,分别接受阳极或阴极刺激,将刺激电极放置在右运动区上方,应用1.4mA刺激强度,结果发现阳极刺激在刺激过程中引起rCBF大幅增加(17.1%),阴极刺激在刺激过程中引起较小的增加(5.6%),说明tDCS会使健康人脑血流量增加。2015年Utkarsh Jindal等^[32]利用14例确诊为急性缺血性卒中(<1个月)的患者,对这14例患者施加tDCS阳极刺激,电流密度保持在0.526A/m²,刺激时间为14min,使用近红外光谱仪监测脑血红蛋白的含量,结果表明卒中侧的半球血液循环的大脑血红蛋白氧合变化显著低于健康侧。虽然此文章主要研究的是脑血管反应性(cerebrovascular reactivity,CVR),但其使用了卒中患者为研究对象,并测量出卒中侧大脑血红蛋白含量有一定幅度地上升,所以可以说明卒中后使用tDCS会提高局部脑血流量,有助于卒中后的康复。

5.2 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种渐进性慢性疾病,其主要临床特征是逐渐的认知恶化,以及行为、语言和视觉空间技能的障碍。而tDCS改善阿尔茨海默病的机制主要分为以下几个方面:①可以改变神经元活动;②对大脑CBF的改善;③具有突触和非突触后效应;④可以独立地改变神经递质极性;⑤改变振荡的大脑活动;⑥改善大脑中的功能连接模式。但近期研究认为脑灌注量的降低才是AD发病的起始因素,2014年Lacalle-Aurioles M等^[33]比较了健康对照组、2年临床随访后转换为AD的轻度认知障碍(mild cognitive impairment,MCI)患者(MCI-c,MCI-clinical)和轻度AD患者,结果显示MCI-c患者顶叶的灌注显著减少。但

早在2005年Johnson NA等^[34]就利用动脉自旋标记MRI发现AD患者脑灌注不足。并且最近有观点认为基础较差的个体,比如阿尔茨海默患者,相较于健康个体,在接受tDCS后会起到更好的作用^[35]。2012年Beek等^[36]研究显示,AD患者的脑微血管特征发生改变,表现为脑血流速度降低、脑血管阻力增加、CBF降低。综上所述,CBF的下降可能是AD发病的主要原因之一,尽管现在还没有tDCS治疗阿尔茨海默病能改善CBF的明确说法,且tDCS调节认知功能的生理机制和原理仍待明确^[37],但也可以从上述例子中推断出,tDCS对CBF的改善在治疗阿尔茨海默病中起着非常重要的作用。

5.3 抑郁症

抑郁症(depression)是以显著而持久的心情低落为主要临床特征的一种疾病,是心境障碍的主要类型。临床表现可见心情低落、情绪消沉、自卑郁闷、悲观厌世等,严重者可出现幻觉、妄想等精神类症状,甚至有自杀企图或行为。迄今为止,抑郁症的病因并不明确,但可以肯定的是,生物因素、心理因素及社会环境等诸多方面因素参与了抑郁症的发病过程。目前抑郁症的治疗以口服药物方式居多,作用有限且副作用很大^[38],所以寻找新的方式治疗抑郁症已迫在眉睫。2006年胡孝朋等^[39]选取9例确诊抑郁症患者作为试验组,另选9例年龄相匹配的健康被试者组成对照组,使用GO-NO-GO实验范式揭示在相同的认知任务中,正常人和抑郁症患者的脑血流灌注变化不同,在与情感活动以及注意力、记忆力等与认知功能密切相关的额叶区域,正常被试者表现出显著的脑血流灌注,而抑郁症组却没有出现脑血流灌注的明显变化。2015年Shiozawa P等^[40]研究显示抑郁症患者的左侧背外侧前额叶的CBF减少,脑组织代谢减慢。另有研究显示,使用外部刺激作用于左侧背外侧前额叶,可以提高此部位的神经元活性,因此可以作为治疗抑郁症的一个位点^[41]。所以可以推断出使用tDCS刺激左侧背外侧前额叶,提高其活性,从而可以增加CBF,但此项研究未明确提出,仍有待进一步研究。

5.4 帕金森病

帕金森病(Parkinson disease,PD)是一种进行性神经系统退行性疾病,主要表现为静止性震颤、肌肉痉挛、举止行为异常、动作迟缓、表情淡漠、痴呆等。tDCS在帕金森病的应用主要是针对其运动状态的改善,刺激部位包括M1区、辅助运动区、小脑等,其刺激方式均为阳极刺激^[43-44]。有观点提出,脑血管的功能障碍也与PD有关,脑血管功能障碍以广泛的脑低灌注的形式出现在PD患者中,这些脑血管症状的存在和PD的变化考虑是脑血管疾病对PD患者的潜在影响^[44]。2009年Nanhoe-Mahabier等^[45]使用脑检查、放射学、影像学等在死亡后的PD患者中发现了脑血管疾病的证据,从而怀疑这些血管变化可能对晚期PD患者出现非运动症状

(如认知障碍)有重大影响。2009年Gattellaro等^[46]选取10例PD患者作为试验组,再选取10例与之年龄匹配的健康人组成对照组,使用磁共振对两组受试者进行检查,结果显示PD患者存在广泛的微结构脑白质损伤,而脑白质损伤与脑血流低灌注关系密切^[47]。所以我们有理由相信tDCS所致的CBF增加在帕金森病的治疗中起着不可或缺的作用。

6 tDCS的展望

进入21世纪以后,tDCS迅猛发展,不仅广泛应用于神经系统疾病(如脑卒中、阿尔茨海默病、帕金森病等)患者的康复研究,并且取得了很好的成果,还应用于健康人来提高学习、记忆、注意力等能力^[48]。但到目前为止,tDCS的发展仍存在问题:①虽然从各个方面以及从各种方式研究tDCS作用机制的试验很多,但对此仍没有统一的结论,且tDCS生理效应间的关系也待明确^[49];②tDCS对各种病的刺激模式不尽相同,另外相同的刺激模式作用于不同个体上可能造成不同的后果^[50],所以为了使tDCS的作用达到最佳效果,研究是趋向于大众化还是个体化是值得思考的问题;③tDCS使用期间会有一些不良反应,比如电极部位轻度刺痛和瘙痒,治疗后可能会出现头疼和恶心的情况,但安全性还是可以保障的^[51];④tDCS作用于人体的大脑皮层虽然有分区,比如额叶、颞叶,但是并不是很精准,最近研发的高精度经颅直流电刺激(HD—tDCS)能够有效地解决此种问题^[52]。

相较于tDCS的作用机制在皮层兴奋性、神经可塑性等方面的研究,tDCS对脑血流影响的研究相对较少,tDCS-脑血流-精神神经疾病之间关系的研究更是很少,而且科研人员对tDCS的研究部位主要集中在大脑运动皮层(尤其是M1区),是不是作用于别的区域会有更好的效果仍待商榷。

综上所述,tDCS作为一种新型治疗技术具备应用广泛、安全有效、易操作、便携、价廉等优势,且在精神神经疾病领域有突出的治疗效果,因此受到越来越多科研人员的关注,相信在不久的将来此项技术会有更多突破,在临床中应用地更加广泛。

参考文献

- [1] 崔娜,姜瑾.平衡针法结合虚拟现实技术治疗脑卒中偏瘫临床观察[J].世界中医药,2017,12(6):1421—1424.
- [2] 郝欧,焦富英,马进,等.头皮针联合康复训练对脑卒中后轻度认知障碍患者脑血流动力学及血管内皮功能的影响[J].世界中医药,2019,14(2):477—480.
- [3] 杨飞,田蓉,王春方,等.经颅直流电刺激联合机器人治疗对脑卒中患者上肢功能康复的研究进展[J].国际生物医学工程杂志,2018,41(4):325—330.
- [4] 甘甜,石睿,刘超,等.经颅直流电刺激右侧颞顶联合区对助人意图加工的影响[J].心理学报,2018,50(1):36—46.
- [5] He B, Baxter B, Edelman BJ, et al. Noninvasive brain-computer interfaces based on sensorimotor rhythms[J]. Proceedings of the IEEE, 2015, 103(6):907925.
- [6] Bindman LJ, Lippold OCJ, Redfearn JWT. Long - lasting changes in the level of the electrical activity of the cerebral cortex produced by polarizing currents[J]. Nature, 1962, 196(4854):584—585.
- [7] Priori A, Berardelli A, Rona S, et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp[J]. NeuroReport, 1998, 9(10):2257—2260.
- [8] 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]. European Journal of Neuroscience, 2005, 22(2):495—504.
- [9] Dutta A, Jacob A, Chowdhury SR, et al. EEG- NIRS based assessment of neurovascular coupling during anodal transcranial direct current stimulation--a stroke case series[J]. Journal of Medical Systems, 2015, 39(4):205.
- [10] Yuan T, Yadollahpour A, Salgado-Ramírez, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of tinnitus: a review of clinical trials and mechanisms of action[J]. BMC Neuroscience, 2018, 19(1):66.
- [11] Kenney-Jung DL, Blacker CJ, Camsari DD, et al. Transcranial direct current stimulation: mechanisms and psychiatric applications[J]. Child Adolesc Psychiatr Clin N Am, 2019, 28(1):53—60.
- [12] Nitsche MA, 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.
- [13] Horvath JC, Forte JD, Carter O. Evidence that transcranial direct current stimulation(tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: a systematic review[J]. Neuropsychologia, 2015, 66:213—236.
- [14] Notturmo F, Pace M, Zappasodi F, et al. Neuroprotective effect of cathodal transcranial direct current stimulation in a rat stroke model[J]. J Neurol Sci, 2014, 342(1—2): 146—151.
- [15] Bestmann S, De Berker AO, Bonaiuto J. Understanding the behavioural consequences of noninvasive brain stimulation[J]. Trends in Cognitive Sciences, 2015, 19(1):13—20.
- [16] 陈韵佳,陈柱,朱燕,等.神经调控技术在失语症治疗中的应用进展[J].中国康复理论与实践,2019,25(8):930—935.
- [17] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans[J]. Neurology, 2001, 57(10):1899—1901.
- [18] 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.
- [19] Monai H, Ohkura M, Tanaka M, et al. Calcium imaging reveals glial involvement in transcranial direct current stimulation-induced plasticity in mouse brain[J]. Nature Communications, 2016, 7:11100.
- [20] Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial di-

- rect current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow[J]. *Neuroimage*, 2011, 58(1):26—33.
- [21] 尚圆奇. 基于脑灌注成像的rTMS神经机制研究[D]. 杭州:杭州师范大学, 2019.
- [22] Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2004, 5(5):347.
- [23] Daneman R, Prat A. The blood- brain barrier[J]. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2015, 7(1):32—34.
- [24] Pulgar VM. Direct electric stimulation to increase cerebrovascular function[J]. *Frontiers in Systems Neuroence*, 2015, 9(54):54.
- [25] Giovannella M, Mitjà G, Gregori-Pla C, et al. Concurrent diffuse optical measurement of cerebral hemodynamics and EEG during transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans[J]. *Brain Stimulation*, 2017, 10(2):383—383.
- [26] 张嫣然, 袁勇贵. 经颅直流电刺激在抑郁症治疗中的应用[J]. *实用医院临床杂志*, 2015, 12(6):12—15.
- [27] Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(3):2304—2310.
- [28] 李泓钰, 宋鲁平. 经颅直流电刺激在卒中后抑郁中的研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2018, 16(3):61—64.
- [29] Mielke D, Wrede A, Schulz-Schaeffer W, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation induces regional, long-lasting reductions of cortical blood flow in rats[J]. *Neurological Research*, 2013, 35(10):1029—1037.
- [30] 王婕, 刘津津, 吴祖河, 等. 不同刺激条件下经颅直流电刺激的仿真[J]. *清华大学学报(自然科学版)*, 2014, 54(9):1225—1229.
- [31] Nikolin S, Martin D, Loo CK, et al. Effects of tDCS dosage on working memory in healthy participants[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(3):518—527.
- [32] Jindal U, Sood M, Chowdhury SR, et al. Corticospinal excitability changes to anodal tDCS elucidated with NIRS-EEG joint-imaging: an ischemic stroke study[J]. *Engineering in Medicine & Biology Society*, 2015, 2015:3399—3402.
- [33] Lacalle-Aurioles M, Mateos- Perez JM, et al. Cerebral blood flow is an earlier indicator of perfusion abnormalities than cerebral blood volume in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Cerebral Blood Flow & metabolism*, 2014, 34(4):654—659.
- [34] Johnson NA, Jahng GH, Weiner MW, et al. Pattern of cerebral hypoperfusion in Alzheimer disease and mild cognitive impairment measured with arterial spin-labeling MR imaging: initial experience[J]. *Radiology*, 2005;234(3):851-859.
- [35] Penolazzi B, Bergamaschi S, Pastore M, et al. Transcranial direct current stimulation and cognitive training in the rehabilitation of Alzheimer disease: A case study[J]. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2015:799—817.
- [36] Beek AH, Lagro J, Olde-Rikkert MG, et al. Oscillations in cerebral blood flow and cortical oxygenation in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiology of Aging*, 2012, 33(2):428.e21—e31.
- [37] Pisoni Alberto, Mattavelli Giulia, Papagno Costanza, et al. Cognitive enhancement induced by anodal tDCS drives circuit-specific cortical plasticity[J]. *Cerebral Cortex*, 2018, 28(4):1132—1140.
- [38] Starkstein SE, Hayhow BD. Treatment of post-stroke depression[J]. *Current Treatment Options in Neurology*, 2019, 21(7):31.
- [39] 胡孝朋, 鹿麒麟, 金珏, 等. 应用SPECT探索抑郁症局部脑血流变化规律[J]. *中国医学影像技术*, 2006, 22(9):1418—1420.
- [40] Shiozawa P, da Silva ME, Cordeiro Q, et al. Transcranial direct current stimulation for treating depression in a patient with right hemispheric dominance: a case study[J]. *The Journal of ECT*, 2015, 31(3):201—202.
- [41] Brunoni AR, Bernardo SJ, Henrique MA, et al. The Escitalopram versus Electric current therapy for treating depression clinical study(ELECT-TDCS): rationale and study design of a non-inferiority, triple-arm, placebo-controlled clinical trial[J]. *Sao Paulo Medical Journal*, 2015, 133(3):252—263.
- [42] Schabrun SM, Lamont RM, Brauer SG, et al. Transcranial Direct Current Stimulation to Enhance Dual-Task Gait Training in Parkinson's Disease: A Pilot RCT[J]. *PloS One*, 2016, 11(6):e0158497.
- [43] 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]. *Developmental Neurorehabilitation*, 2017, 20(3):121—128.
- [44] Carey A, Julian R, Kristeller K, et al. The cardiovascular and cerebrovascular effects on cognition in persons with Parkinson's disease: a systematic review of the literature[J]. *Advances in Parkinson's Disease*, 2015, 4(2):28—42.
- [45] Nanhoe-Mahabier W, Laat KF, Visser JE, et al. Parkinson disease and comorbid cerebrovascular disease[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2009, 5(10):533—541.
- [46] Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study[J]. *Ajnr American Journal of Neuroradiology*, 2009, 30(6):1222.
- [47] 朱睿明. 脑血流低灌注所致脑白质损伤在帕金森病认知障碍中的作用及机制研究[D]. 南方医科大学, 2015.
- [48] Mancuso LE, Ilieva IP, Hamilton RH, et al. Does transcranial direct current stimulation improve healthy working memory: a meta-analytic review[J]. *Journal of Cognitive Neuroence*, 2016, 28(8):1063—1089.
- [49] 周鹏, 魏晋文, 孙畅, 等. 经颅直流电刺激调控大脑认知功能的研究进展[J]. *中国生物医学工程学报*, 2018, 37(2):208—214.
- [50] Filmer HL, Dux PE, Mattingley JB. Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function[J]. *Trends in Neuroences*, 2014, 37(12):742—753.
- [51] 姚杰, 刘晓林, 桂中豪. 脑卒中后抑郁的病因机制及相关治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2018, 24(4):728—731.
- [52] To WT, Hart J, De Ridder D, et al. Considering the influence of stimulation parameters on the effect of conventional and high-definition transcranial direct current stimulation[J]. *Expert review of medical devices*, 2016, 13(4):391—404.