

神经调控技术在帕金森病康复中的临床研究与应用

林春 孟兆祥 金星 王鑫

江苏省苏北人民医院康复医学科, 扬州 225001

通信作者: 孟兆祥, Email: yzmzx001@163.com

【摘要】 帕金森病(PD)是中老年人常见的神经系统退行性疾病,左旋多巴替代疗法一直被认为是治疗PD最经典的方法之一,在PD早期可以改善患者的运动症状,但随着疾病的发展疗效也会逐渐减弱,长期服药患者还可能出现运动症状并发症,甚至加速神经退行性变。本综述旨在为神经调控技术[包括经颅磁刺激(TMS)、经颅直流电刺激(tDCS)、脑深部电刺激(DBS)以及经颅交流电刺激(tACS)等]在调控PD患者运动和非运动功能等方面的积极作用提供初步的证据。

【关键词】 帕金森病; 神经调控技术; 经颅磁刺激; 经颅直流电刺激

基金项目:江苏省苏北人民医院科研基金(yzucms201818)

Funding:Scientific Research Fund of Subei People's Hospital of Jiangsu Province(yzucms201818)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.03.019

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人常见的神经系统退行性疾病,患者不仅出现静止性震颤、肌张力增高、运动迟缓、姿势异常、步态(步速、步幅)异常、冻结步态等运动功能症状,还会出现如认知功能、吞咽、言语和睡眠障碍,以及抑郁、疼痛等非运动功能症状。PD是世界第二大神经退行性疾病^[1],其发病特点集中于老年人群。目前,该病的病因和发病机制尚未完全明确,研究认为,可能与遗传、年龄、环境等因素有关^[1]。PD主要的病理学改变是脑部纹状体-黑体变性,胞浆内出现路易小体(Lewy body, LB)及纹状体多巴胺含量降低。随着我国老龄化社会发展,帕金森病患者数量呈上升趋势,将带来沉重的社会和经济负担。

迄今为止,左旋多巴替代疗法一直被认为是治疗PD最经典的方法之一,在PD早期可以改善患者的运动症状,但随着疾病的发展疗效也会逐渐减弱,长期服药患者还可能出现运动症状并发症^[2-3],甚至加速神经退行性变,这种缺陷对传统的药物治疗带来严峻挑战。自1994年以来,在研究各种神经和精神疾病的认知、大脑行为关系和病理生理学方面,国际科学界看到了脑调控技术的快速增长^[4]。大量的研究和临床试验已经证明了这项技术的临床应用价值,在过去的几年里,非侵入性脑调控技术因其无创、无痛、安全可靠等优点引起了越来越多的关注,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是两种主要的非侵入性调控技术。本综述旨在提出初步的证据,以证明TMS和tDCS在调控PD患者运动和非运动功能的积极作用^[5]。

经颅磁刺激

一、TMS的概述

TMS是Barker等在1985年首次创立的一种皮质刺激技术,即采用一定强度的瞬变磁场在颅外特定部位诱发颅内的瞬变感应电场,通过感应电流来刺激周围的神经组织,从而影响脑代谢和神经电的活动^[6]。TMS主要由主机、线圈系统和控制

系统组成。线圈常用的有大型圆线圈和小型8字线圈,圆线圈的穿透性好但产生的效应针对性较弱;小的8字线圈针对性较好,但穿透性较弱。

TMS的基本原理是利用电容充电放电使线圈产生磁场,该磁场作用于中枢神经系统(大脑皮质)后,可通过感应电流调节神经细胞动作电位,影响脑内代谢和神经电生理活动。TMS包括单脉冲TMS(single TMS, sTMS),对脉冲TMS(Paired TMS, pTMS),和重复性TMS(repetitive TMS, rTMS)3种刺激模式。sTMS每次只发放1个刺激脉冲,多用于临床诊断和评估^[7-8];pTMS每次连续发放2个脉冲,脉冲间隔可以调整,最短间隔时间是1 ms,主要用于大脑皮质兴奋的研究;而rTMS是指磁刺激器以相等的时间间隔连续发放脉冲,最快达到100次/s(100 Hz),每个序列持续1 min, rTMS即使在神经元不应期也可进行刺激,以此加强治疗效率,尤其受到研究人员的青睐。TMS根据频率的不同可分为高频刺激和低频刺激,频率 ≤ 1 Hz为低频刺激, > 1 Hz为高频刺激,也有研究认为, ≤ 5 Hz为低频刺激, > 5 Hz为高频刺激^[9]。

TMS的难点是测定运动阈值(motor threshold, MT)和运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)。MT是皮质兴奋性指标,也是治疗时刺激磁场强度的基本单位。MT测量时,记录电极放于健手拇短展肌肌腹,参考电极放于拇指第一关节。线圈放在左侧大脑,调整线圈位置,找出诱发最大的波幅、最短潜伏期的最佳刺激部位和刺激强度,然后逐渐降低输出强度,找出10次连续刺激,至少5次引发对侧拇短展肌运动诱发电位50 μ V的刺激强度,即为MT^[9]。目前,临床治疗多采用80%~120%的刺激强度^[10]。

二、TMS调控机制

TMS刺激大脑的生理效应基础主要是TMS可使感应器的感应线圈产生磁场,并在脑内产生感应电流,通过皮质内的电流激活椎体神经元,引起轴突内微观变化,使电生理和功能产生变化来兴奋或抑制大脑皮质。TMS影响神经突触的可塑性表现在,高频刺激使谷氨酸和天冬氨酸受体激活水平增高,从

而使大量的钙离子进入突触后,突触后膜电位持续增强,产生长时程增强(long term potentiation,LTP)现象,促进突触与突触之间的连接,修复未完全受损的神经细胞,促进神经元的修复^[11]。另外 TMS 还可通过影响电路水平模式引起神经网络振荡^[10],调节脑内神经递质和氨基酸的代谢和神经元兴奋性的基因表达^[12-13]。

三、TMS 临床研究及应用

Ba 等^[14]通过动物实验得出,rTMS 可明显减轻内皮组织中酪氨酸羟化酶阳性多巴胺能神经元的丧失,防止纹状体多巴胺水平的丢失。此外,rTMS 还可降低病变黑质中凋亡蛋白 cleaved-caspase-3 和炎症因子环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)及肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 的水平。该研究结果表明,rTMS 治疗可作为一种可行的神经保护方法来保护退行性多巴胺能神经元且抗凋亡。

1994 年,rTMS 被首次应用于 PD 患者的运动障碍干预^[15],这一技术在临床上得到广泛应用和不断更新。Boggio 等^[16]研究显示,在情绪改善的情况下进行 rTMS 可以提高 PD 患者的某些认知功能。最近的研究显示,5 Hz 的 rTMS 可在皮质水平诱导 LTP 现象,且在运动技能习得后应用 rTMS 可以增强 PD 患者的技能记忆^[17]。

Brys 等^[18]将 160 例抑郁症的 PD 患者纳入一个多中心、双盲、假性控制、平行组研究的真假 rTMS 刺激实验,2 组患者在治疗后均采用统一的帕金森病评定量表评估其运动功能的变化,并采用汉密尔顿抑郁评分量表观察其情绪变化。结果显示,在 PD 合并抑郁症的患者中,rTMS 刺激 M1 区是一种有效的运动症状治疗方法,但 2 周后,在左背外侧前额叶(left dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)进行 rTMS,对情绪的改善效果并不理想。Epstein 等^[19]的实验结果则显示,在 DLPFC 进行 rTMS 后,可显著改善 PD 患者的抑郁、焦虑和运动评分。目前,通过先进的医学影像技术对于 rTMS 治疗 PD 患者的抑郁症状已经有了初步的认识^[20-21],即认为 DLPFC 是 rTMS 治疗 PD 患者抑郁的公认靶点。

冻结步态(freezing of gait, FOG)是最困扰 PD 患者的步态缺陷之一,其会增加患者的跌倒风险,降低患者的生活质量,而帕金森药物的效用对冻结步态的作用通常非常有限的。最近研究表明,前额皮质(prefrontal cortex, PFC)功能障碍会导致冻结步态,而以前的大部分研究只提供了间接的证据。为了更好地了解 PFC 的作用,Dagan 等^[22]通过一项随机交叉探索性实验研究了内侧 PFC 的高频、深部、重复性经颅磁刺激对冻结步态的影响,结果发现,统一帕金森病评分量表的运动部分和步态可变性在刺激后均显著改善,这些初步发现支持了 PFC 对帕金森病患者冻结步态的作用。但由于该研究样本量较小,因此尚需要进一步的研究来更全面地评估内侧 PFC 在冻结步态潜在机制中的作用。

大量研究已经证实,TMS 是研究 PD 的神经生理学的一项有用的技术,并且显示了在治疗运动功能^[23]和非运动功能(包括抑郁和言语功能)方面的潜力^[24, 25]。

经颅直流电刺激

一、tDCS 的概述

tDCS 的系统研究始于 20 世纪 60 年代,近十余年国内外学

者研究确定了 tDCS 作用于大脑皮质的有效性,使 tDCS 技术成为研究的热点。tDCS 由直流微电刺激器、供电电池设备、一个阴极电极和一个阳极电极组成。电极放置在大脑表面,通过刺激器输出微弱电流,使电流从阳极流到阴极形成一个封闭环路,利用这种低强度、恒定的微弱电流作用于大脑皮质,可改变神经元膜电位的电荷分布,实现对大脑功能的调控。研究认为,作用于人体的刺激电流应 <2 mA,但实际临床操作多采用 1 mA 甚至更小的电流^[26]。

二、tDCS 脑调控机制

tDCS 对脑功能区兴奋性的影响主要是利用大脑两侧半球间抑制原理,通过抑制健侧兴奋,增加患侧兴奋,从而使患侧半球和健侧半球兴奋性重新达到平衡。tDCS 阳极刺激可使大脑皮质细胞膜的静息电位去极化增加兴奋性,阴极刺激可使静息电位超级化降低兴奋性。有研究通过 TMS 诱发 MEP 振幅变化证明,阳极刺激可增加皮质兴奋性,阴极刺激可降低皮质兴奋性^[27]。与 TMS 相似,tDCS 也可增加突触可塑性,这主要与其对 N-甲基-D-天冬氨酸受体的调节作用有关^[28]。tDCS 不仅可以调节单个神经元活动,还会影响多个神经元和神经元群的整体活动,实现对局部皮质和脑网联系的调节^[29]。近几年的研究还发现,tDCS 对局部脑血流也有显著的调节作用^[30-31]。

三、tDCS 临床研究应用

在神经科学实验和临床研究中,tDCS 阳极在促进神经元活动方面得到广泛的应用。Winkler^[32]等,对 PD 小鼠进行每日 20 min,连续 14 d 的 tDCS 干预,结果发现,tDCS 阳极的周围纹状组织的多巴胺能神经支配增强,提示,tDCS 阳极有助于促进细胞的修复。Lu^[33]等对 PD 小鼠进行 3 周的 tDCS 治疗后发现,小鼠的多巴胺水平升高,小鼠行为障碍有所改善。在人体实验研究方面,Hadoush 等^[34]对 20 例 PD 患者的左、右侧前额叶和运动区域进行了 10 次 tDCS 阳极治疗,结果发现,脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)水平显著升高,运动功能明显改善,多巴胺水平却无变化,且运动功能的改善与 BDNF 水平的升高无显著的相关性。

Manenti^[35]等将 22 例 PD 患者随机分为 tDCS 加强认知训练组和伪 tDCS 加强认知训练组。受试者每天对前额叶皮质功能区进行每日 25 min,连续 2 周的 tDCS 治疗和强化认知训练,结果显示,2 组 PD 患者的认知功能均有改善,但是 tDCS 加强认知训练组的语言流畅性显著优于组内治疗前和伪 tDCS 加强认知训练组治疗后。由此得出,认知训练联合 tDCS 是一种有效治疗 PD 患者情绪和认知功能障碍的方法。

Dagan 等^[36]对 PD 患者 M1 区和 DLPFC 进行了 20 min 的 tDCS 治疗,并于治疗前、后进行了步态评估,结果显示,tDCS 可改善 PD 患者的冻结步态。Costa-Ribeiro 等^[37]认为,tDCS 对步态训练的疗效具有积极的促进作用;而 Schabrun 等^[38]的研究认为,在 PD 患者双重任务步态训练中增加 tDCS 可显著改善 PD 患者认知能力,但对步态改善不明显。据此,对 PD 患者 M1 区进行阳极 tDCS 治疗可能不是双重任务步行训练有效的辅助手段。

其它调控方式

脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)是把电极植于脑深部特定的神经核团,通过植于胸前的颅外脑刺激器产生的

电脉冲刺激来达到治疗目的的侵入性脑调控方式。DBS 对 PD 有良好的治疗效果^[39],是神经外科治疗 PD 比较流行的手术方法。然而,尽管 DBS 取得了一定的临床疗效,但目前对于脑深部电刺激治疗 PD 作用机制的了解仍十分有限。目前关于 DBS 治疗 PD 的机制研究主要在电生理学、影像学、生物化学和分子生物学方面。临床上刺激的主要靶点是丘脑腹中间核(ventral intermediate nucleus, Vim)、苍白球内侧部(Globus pallidus internus, Gpi)和丘脑底核(subthalamic nucleus, STN),其中最常用的靶点是 STN 和 Gpi^[39]。研究和临床应用证明,DBS 是治疗帕金森病的有效手段,但 DBS 治疗的长期疗效及其侵入性手术带来的危害还有待于进一步的临床论证。

经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)在 PD 症状学上的应用仍处于实验阶段。过去的 15 年里,关于 tACS 的研究有所增加,但是依然鲜见 tACS 在 PD 患者中应用的研究。近年来,运动皮质直接刺激(direct cortical stimulation, DCS)治疗 PD 的试验取得了不同程度的成功,DCS 可以在硬膜下进行刺激,因可以降低手术风险使得硬膜外微创方法更受青睐,但疗效通常认为不如 DBS 明显^[2]。与硬膜外麻醉相比,DBS 有更大的手术风险,而且不是对所有 PD 患者都有效,尤其是那些对多巴胺能药物无反应的患者^[40]。事实上那些对 DBS 反应迟钝或有其他禁忌的患者,DCS 仍然是一种很好的选择。

结语

目前,虽然脑调控技术在 PD 患者的运动和非运动症状的改善方面取得了一定的进展,但是其作用机制仍不十分清楚,需要临床和科研工作者更进一步进行临床试验。DBS 是治疗晚期 PD 比较流行的外科手术,而非侵入性脑调控技术 TMS 和 tCS 技术因其安全、无痛、经济、方便等优势,将给 PD 患者带来新的曙光。将来有必要对标准化方法、大小适当和特征良好的样本进行更仔细的对照试验,并纳入多模态方法。

参考文献

- [1] Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review [J]. JAMA, 2014, 311(16): 1670-1683. DOI: 10.1001/jama.2014.3654.
- [2] Brittain JS, Cagnan H. Recent trends in the use of electrical neuro-modulation in Parkinson's disease [J]. Curr Behav Neurosci Rep, 2018, 5(2): 170-178. DOI: 10.1007/s40473-018-0154-9.
- [3] Pandey S, Srivasthachapoom P. Levodopa-induced dyskinesia: clinical features, pathophysiology, and medical management [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2017, 20(3): 190-198. DOI: 10.4103/aian.AIAN_239_17.
- [4] Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee [J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126(6): 1071-1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001.
- [5] Rektorová I, Anderková L. Noninvasive brain stimulation and implications for nonmotor symptoms in Parkinson's disease [J]. Int Rev Neurobiol, 2017, 134: 1091-1110. DOI: 10.1016/bs.irn.2017.05.009.
- [6] Goetz SM, Deng ZD. The development and modelling of devices and paradigms for transcranial magnetic stimulation [J]. Int Rev Psychiatry, 2017, 29(2): 115-145. DOI: 10.1080/09540261.2017.1305949.
- [7] Vucic S, Kiernan MC. Transcranial magnetic stimulation for the assessment of neurodegenerative disease [J]. Neurotherapeutics, 2017, 14(1): 91-106. DOI: 10.1007/s13311-016-0487-6.
- [8] Chen M, Summers RL, Goding GS, et al. Evaluation of the cortical silent period of the laryngeal motor cortex in healthy individuals [J]. Front Neurosci, 2017, 11: 88. DOI: 10.3389/fnins.2017.00088.
- [9] Bey A, Leue S, Wienbruch C. A neuronal network model for simulating the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on local field potential power spectra [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49097. DOI: 10.1371/journal.pone.0049097.
- [10] Hallett M, Di Iorio R, Rossini PM, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to assessment of brain connectivity and networks [J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(11): 2125-2139. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.08.007.
- [11] 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. DOI: 10.1016/j.brs.2016.11.009.
- [12] Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, et al. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain [J]. Exp Brain Res, 2008, 188(2): 249-261. DOI: 10.1007/s00221-008-1356-2.
- [13] Dubin M. Imaging TMS: antidepressant mechanisms and treatment optimization [J]. Int Rev Psychiatry, 2017, 29(2): 89-97. DOI: 10.1080/09540261.2017.1283297.
- [14] Ba M, Ma G, Ren C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of lactacystin-induced Parkinsonian rat model [J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 50921-50929. DOI: 10.18632/oncotarget.17285.
- [15] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation [J]. Neurology, 1994, 44(5): 892-898. DOI: 10.1212/wnl.44.5.892.
- [16] Boggio PS, Fregni F, Berman F, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression [J]. Mov Disord, 2005, 20(9): 1178-1184. DOI: 10.1002/mds.20508.
- [17] Moisello C, Blanco D, Fontanesi C, et al. TMS enhances retention of a motor skill in Parkinson's disease [J]. Brain Stimul, 2015, 8(2): 224-230. DOI: 10.1016/j.brs.2014.11.005.
- [18] Brys M, Fox MD, Agarwal S, et al. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: a randomized trial [J]. Neurology, 2016, 87(18): 1907-1915. DOI: 10.1212/WNL.0000000000003279.
- [19] Epstein CM, Evatt ML, Funk A, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease [J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(10): 2189-2194. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.07.010.
- [20] Song X, Hu X, Zhou S, et al. Association of specific frequency bands of functional MRI signal oscillations with motor symptoms and depression in Parkinson's disease [J]. Sci Rep, 2015, 5: 16376. DOI: 10.1038/srep16376.
- [21] Kim YD, Jeong HS, Song IU, et al. Brain perfusion alterations in de-

- pressed patients with Parkinson's disease[J]. *Ann Nucl Med*, 2016, 30(10):731-737. DOI: 10.1007/s12149-016-1119-2.
- [22] Dagan M, Herman T, Mirelman A, et al. The role of the prefrontal cortex in freezing of gait in Parkinson's disease; insights from a deep repetitive transcranial magnetic stimulation exploratory study[J]. *Exp Brain Res*, 2017, 235(8):2463-2472. DOI: 10.1007/s00221-017-4981-9.
- [23] Wagle Shukla A, Vaillancourt DE. Treatment and physiology in Parkinson's disease and dystonia; using transcranial magnetic stimulation to uncover the mechanisms of action[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(6):449. DOI: 10.1007/s11910-014-0449-5.
- [24] Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, et al. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(11):2530-2541. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.05.025.
- [25] Vonloh M, Chen R, Kluger B. Safety of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease; a review of the literature[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(6):573-585. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.01.007.
- [26] Zhao H, Qiao L, Fan D, et al. Modulation of brain activity with non-invasive transcranial direct current stimulation (tDCS): clinical applications and safety concerns[J]. *Front Psychol*, 2017, 8:685. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00685.
- [27] Rizzo V, Terranova C, Crupi D, et al. Increased transcranial direct current stimulation after effects during concurrent peripheral electrical nerve stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(1):113-121. DOI: 10.1016/j.brs.2013.10.002.
- [28] Roche N, Geiger M, Bussel B. Mechanisms underlying transcranial direct current stimulation in rehabilitation[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58(4):214-219. DOI: 10.1016/j.j.rehab.2015.04.009.
- [29] Polanía R, Paulus W, Antal A, et al. Introducing graph theory to track for neuroplastic alterations in the resting human brain; a transcranial direct current stimulation study[J]. *Neuroimage*, 2011, 54(3):2287-2296. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.085.
- [30] Shiozawa P, Santos MM, Piovesan FX, et al. Cerebral blood flow changes after transcranial direct current stimulation for a patient with schizophrenia; a case report[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2014, 26(2):E3-5. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.13020039.
- [31] 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. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.018.
- [32] Winkler C, Reis J, Hoffmann N, et al. Anodal transcranial direct current stimulation enhances survival and integration of dopaminergic cell transplants in a rat Parkinson model[J]. *eNeuro*, 2017, 4(5):103-105. DOI: 10.1523/ENEURO.0063-17.2017.
- [33] Lu C, Wei Y, Hu R, et al. Transcranial direct current stimulation ameliorates behavioral deficits and reduces oxidative stress in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(6):442-446; discussion 447. DOI: 10.1111/ner.12302.
- [34] Hadoush H, Banihani SA, Khalil H, et al. Dopamine, BDNF and motor function postbilateral anodal transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease[J]. *Neurodegener Dis Manag*, 2018, 8(3):171-179. DOI: 10.2217/nmt-2017-0048.
- [35] Manenti R, Cotelli MS, Cobelli C, et al. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson disease: a randomized, placebo-controlled study[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(6):1251-1262. DOI: 10.1016/j.brs.2018.07.046.
- [36] Dagan M, Herman T, Harrison R, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(4):642-646. DOI: 10.1002/mds.27300.
- [37] 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]. *J Rehabil Med*, 2016, 48(9):819-823. DOI: 10.2340/16501977-2134.
- [38] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0158497.
- [39] Klepitskaya O, Liu Y, Sharma S, et al. Deep brain stimulation improves restless legs syndrome in patients with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2018, 91(11):e1013-1013e1021. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006162.
- [40] Suarez-Cedeno G, Suescun J, Schiess MC. Earlier intervention with deep brain stimulation for Parkinson's disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2017, 2017:9358153. DOI: 10.1155/2017/9358153.

(修回日期:2020-02-13)

(本文编辑:阮仕衡)