

经颅直流电刺激技术应用于脑卒中患者康复治疗 治疗的专家共识

中国经颅直流电刺激脑卒中康复临床应用专家共识组

通信作者:刘宏亮,Email:liuhongliangkf@163.com;郭铁成,Email:pmr@tjh.tjmu.edu.cn

【摘要】 经颅直流电刺激(tDCS)是一种适用于人体的非侵入性脑刺激新技术,具有无创、便捷、费用低、副作用少等优点。近年来 tDCS 被逐渐引入康复治疗领域,其在脑卒中患者神经功能康复中的应用不断增多。本共识由国内脑卒中康复及神经调控等相关领域的专家在循证医学方法学指导下,通过系统检索临床研究数据、评价临床证据及判断证据质量,再经讨论后制订,以期对脑卒中患者的 tDCS 康复治疗提供临床指导意见。

【关键词】 经颅直流电刺激; 脑卒中; 康复; 共识

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1308500)

Funding: National Key Research and Development Project(2017YFC1308500)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.04.001

脑卒中是一种严重威胁人类健康的疾病,具有高发病率、高致残率及高复发率等特点,给患者、家庭及社会带来沉重负担。自二十世纪九十年代开始,经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种适用于人类的非侵入性脑刺激新技术被应用于临床^[1-2],具有无创、便捷、费用低、副作用少等优点^[3]。近年来,随着 tDCS 在脑卒中神经功能康复中的应用逐渐增多,有必要对我国脑卒中康复领域现有的 tDCS 治疗方案进行规范或建议。本共识由国内脑卒中康复及神经调控等相关领域的专家在循证医学方法学指导下,通过系统检索临床研究数据、评价临床证据及判断证据质量,再经讨论后制订,以期对脑卒中患者的 tDCS 康复治疗提供临床指导意见。

本共识适用范围及目的

本共识主要用于脑卒中患者的 tDCS 康复治疗,为脑卒中患者康复过程中神经功能恢复及常见并发症的治疗提供临床循证医学证据。

本共识制订方法

本共识制订采用德尔菲法(Delphi method),首先由国内脑卒中康复及神经调控等相关领域的专家共同讨论并确定共识的相关问题,再由专家组成员系统检索临床研究证据、评估临床证据等级,最后通过 3 轮讨论,共同确定临床证据等级及推荐级别。在检索临床研究数据时遵照循证医学的方法,总结 tDCS 技术在脑卒中患者康复治疗方面的适应证;检索数据库包括:

Embase, PubMed, Web of Science, Center for Reviewers and Dissemination Database。入选文献标准包括:①以脑卒中患者为研究对象;②实验设计为随机对照临床研究;③干预措施为 tDCS 治疗技术;④对照组中包括空白对照组;⑤入选患者主要功能障碍包括运动功能、认知功能受损、疼痛、抑郁、失语、意识障碍、吞咽障碍及痉挛等。同时根据 GRADE 证据质量和推荐强度分级方法,对检索入选文献证据进行分级及等级推荐。证据等级包括:①高——非常确信真实的效应值接近效应估计值;②中——对效应估计值有中等程度的信心,真实值有可能接近估计值,但仍存在二者差异性较大的可能性;③低——对效应估计值的确信程度有限,真实值可能与估计值差异较大;④极低——对效应估计值几乎没有信心,真实值很可能与估计值差异较大。推荐级别包括:①强——明确显示干预措施利大于弊或弊大于利;②弱——干预措施利弊不确定,或无论质量高低的证据均显示利弊相当。

tDCS 原理及作用机制

tDCS 治疗是一种利用恒定、低强度直流电(0.5~2.0 mA)调节大脑皮质神经元活动的非侵入性神经调控技术,其主要作用机制是对神经元膜电位进行阈下调制及改变大脑皮质兴奋性^[4];此外, tDCS 产生的其他生物效应(如影响神经递质变化、改变突触可塑性及调节皮质下脑网络连接等)可能也对神经功能恢复具有促进作用^[5-6]。

相关神经生理学实验证实,当 tDCS 正极(阳极)刺激神经元胞体或树突时,大脑皮质神经元放电增加,

而当阴极刺激时神经元放电则减少^[7]。tDCS 刺激的后效应与刺激持续时间及电流强度密切相关,有研究报道 tDCS 产生的后效应可持续长达 1 h^[8]。由于 tDCS 只能影响处于活动状态的神经元,不能使处于静息状态的神经元产生动作电位,故 tDCS 只能作为神经调控技术,而经颅磁刺激既可作为神经调控技术,也可作为神经刺激技术。

tDCS 治疗系统通常由两个不同的电极及供电设备,外加一套控制软件(设置刺激类型等参数)等组成。常见的刺激方式包括 3 种,即阳极刺激、阴极刺激和伪刺激。阳极刺激及阴极刺激的作用如上所述,可增强或降低刺激部位神经元兴奋性;伪刺激多是作为对照刺激用于临床试验。

近年来高精度经颅直流电刺激(high definition-transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)也逐渐应用于临床,通过使用多个(2~5 个通道)小电极,可在选定脑区进行更多、更精确的局部刺激^[9-11]。相关研究表明,使用 HD-tDCS 对健康成年人多个脑区进行长期、重复的刺激安全、可行,其初步脑电图结果显示,HD-tDCS 干预可能会导致受试者大脑兴奋性长期变化^[12]。但在脑卒中患者中应用 HD-tDCS 的临床研究目前鲜见报道,其安全性及疗效仍有待证明。

tDCS 刺激电极及参数

一、电极组成

tDCS 电极的作用是将刺激装置电流传导至头皮,通常包括:①金属或导电橡胶电极;②海绵电极;③导电介质(如盐水、凝胶或导电膏)等。

二、电极放置

准确放置 tDCS 电极是保证疗效的前提,目前常用的定位方法包括:①国际 10-20(或 10-5)电极放置系统^[13-14];②解剖坐标定位^[13];③神经导航系统^[14-16];④电生理检查引导定位等。目前我国临床应用比较多的是解剖定位及电生理检查引导定位。

三、刺激参数

目前临床研究中通常采用的 tDCS 刺激参数如下:电流强度 0.5~2.0 mA,电极尺寸 16 cm²(4 cm×4 cm)~36 cm²(6 cm×6 cm)不等,每次持续刺激 5~30 min,上述参数范围的 tDCS 治疗相对安全、有效^[17]。

四、安全性及不良反应

tDCS 治疗具有较高的安全性,它不直接诱发动作电位产生,因此无诱发癫痫发作的风险。在目前推荐的 tDCS 治疗参数范围内,其不良反应较少,鲜见有严重不良反应的报道。最常见的不良反应为治疗过程中电极片下有轻微麻刺感和痛感等,但持续时间较短,一般数小时内即消失;其它罕见的不良反应包括轻度瘙

痒、头痛、恶心及失眠等。通过 MRI 检查发现,受试者经 tDCS 刺激 30 min 和 1 h 后,未发现脑组织水肿、血-脑屏障失衡或脑组织结构改变等异常^[18];另一项研究发现,tDCS 刺激后即刻或 1 h 后均未发现受试者神经烯醇化酶增加,提示 tDCS 是一种安全的经颅非侵袭性刺激方式^[19]。

tDCS 治疗脑卒中后常见临床问题推荐意见

一、卒中后运动功能障碍

脑卒中后运动功能恢复是神经康复领域的热点问题之一。正常双侧大脑半球通过交互性半球间抑制,达到并维持双侧大脑半球功能匹配及平衡状态。半球间抑制是指一侧大脑半球初级运动区(M1 区)对另一侧大脑半球 M1 区的抑制^[20]。相关研究显示,当发生脑卒中后,大脑半球间这种抑制平衡遭到破坏,一方面患侧半球因本身病灶导致兴奋性降低,另一方面健侧半球对患侧半球的抑制作用增强,导致患侧大脑半球支配运动区域功能减弱^[21],这可能是卒中后功能障碍的重要原因之一。tDCS 治疗的目的,是增强患侧 M1 区兴奋性或降低健侧 M1 区兴奋性。卒中后功能恢复取决于神经网络活性平衡,有 Meta 分析结果显示,tDCS 能通过抑制健侧运动区兴奋或提高患侧运动区兴奋,促使患侧半球与健侧半球兴奋性重新达到平衡,从而有利于卒中患者运动功能恢复^[22]。

治疗方法:刺激电极选用 5 cm×5 cm~5 cm×7 cm 规格,阳极刺激患侧 M1 区,阴极刺激对侧眶上区域,电刺激强度 1~2 mA,10~20 min/次,1 次/d,每周治疗 5 次,持续治疗 1~2 周^[23-29]。证据等级:中;推荐级别:弱。

二、卒中后认知功能障碍

tDCS 通过刺激大脑皮质进行神经功能调节,能促进受试者提高注意力、专注力及记忆力,这可能与其潜在神经通路被激活有关^[30]。当大脑兴奋性被调控后,通过易化或加强局部神经元活性并与其他部位脑组织发生联系,有助于再学习能力改善,从而提高认知功能。近年来有研究指出,tDCS 联合认知训练有助于脑卒中患者技能获取,促其认知功能恢复^[31]。关于 tDCS 治疗卒中后认知功能障碍的疗效还需更多大样本临床研究验证,同时 tDCS 与其他康复手段联用以及其远期疗效也需进一步探讨。

治疗方法:刺激电极选用 5 cm×5 cm~5 cm×7 cm 规格,阳极刺激左侧背外侧前额叶区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)或左前额叶,阴极刺激右眼眶上区域,电刺激强度 1~2 mA,20 min/次,1 次/d,每周治疗 5 次,持续治疗 2~4 周^[30,32-34]。证据等级:中;推荐级别:强。

三、卒中后疼痛

卒中后疼痛是一种发生于脑卒中后的神经性疼痛综合征,属于慢性中枢性神经痛,由中枢神经系统病变或功能障碍所致。疼痛可为自发性、持续性或间断性发生,也可因外来刺激诱发。卒中后疼痛最早可在卒中后 1 个月时出现,但多以卒中后 3~6 个月时出现较常见^[35]。目前关于脑卒中后中枢性疼痛的发病机制尚未明确,可能与受损感觉传导通路过度兴奋和(或)中枢抑制性通路受损有关^[36],最常提及的理论包括去抑制、中枢失调、中枢致敏和皮质丘脑束功能改变等^[37]。tDCS 阳极刺激 M1 区可能通过激活中央前回中存在的各种神经回路来减轻疼痛,这些回路可能连接处理疼痛的传入或传出结构(如丘脑或 DLPFC 等),另外 tDCS 可能通过增强下行通路对疼痛的抑制调节作用^[38-39],从而缓解卒中后患者的中枢性疼痛^[40]。

治疗方法:刺激电极选用 5 cm×5 cm~5 cm×7 cm 规格,阳极刺激患侧 M1 区或左侧 DLPFC 区;阴极刺激对侧眶上区域,电刺激强度 2 mA,20~30 min/次,1 次/d,每周治疗 5 次,持续治疗 2~3 周^[41-42]。证据等级:低;推荐级别:弱。

四、卒中后抑郁

tDCS 治疗抑郁症的理论基础是基于抑郁症患者双侧背外侧、腹内侧前额叶皮质、杏仁核、海马区功能及结构存在异常^[43-44];上述理论也促进了重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗的发展,如高频 rTMS 刺激左侧 DLPFC 或低频 rTMS 刺激右侧 DLPFC 被证实具有抗抑郁疗效。tDCS 是通过阳极刺激增强 DLPFC 的神经活动促使受试者情绪兴奋,或通过阴极刺激减少 DLPFC 的神经活动促使受试者沉默、内向^[45]。针对 tDCS 的神经成像研究表明,tDCS 还能在很大程度上影响更深层的大脑结构,如杏仁核及海马等组织^[46-48]。

治疗方法:刺激电极选用 5 cm×5 cm~5 cm×7 cm 规格,阳极刺激左侧 DLPFC,阴极刺激右眼眶上区域或右侧 DLPFC,电刺激强度 1~2 mA,20~30 min/次,1 次/d,每周治疗 5 次,持续治疗 1~4 周^[49-54]。证据等级:中;推荐级别:强。

五、卒中后失语

左侧 DLPFC 对机体言语功能具有重要作用,如相关研究显示,阳极 tDCS 刺激健康右手受试者左侧 DLPFC,能提高受试者词汇速度、流利程度及命名精确性^[55-56]。阳极 tDCS 刺激健康受试者 Wernicke 区则能提高语言处理能力^[56],阳极 tDCS 刺激右手失语者左侧 Broca 区,可提高受试者命名准确率^[57]。还有研究发现,阳极 tDCS 刺激联合言语训练能改善卒中后失

语症患者图片命名及听理解能力,认为 tDCS 刺激不仅能影响刺激区域大脑白质兴奋性,而且还能调控相应区域神经网络功能^[58]。

治疗方法:刺激电极选用 5 cm×5 cm~5 cm×7 cm 规格,阳极刺激左侧 Wernicke 区或 Broca 区,阴极刺激右侧与 Wernicke 区和 Broca 区相对应的语言区,电刺激强度 1~2 mA,10~20 min/次,1 次/d,每周治疗 5 次,持续治疗 2~3 周^[59-65]。证据等级:中;推荐级别:弱。

六、卒中后意识障碍

近年来研究表明,tDCS 治疗可改善最小意识状态患者的意识状态水平^[66-67],提高患者昏迷恢复指数评分,其作用机制可能与 tDCS 阳极刺激能兴奋大脑皮质有关^[66-68]。

治疗方法:刺激电极选用 5 cm×7 cm 规格,阳极刺激左侧 DLPFC,阴极刺激右眼眶上区域,电刺激强度 1~2 mA,20 min/次,1 次/d,每周治疗 5 次,持续治疗 1~2 周^[69-75]。证据等级:中;推荐级别:弱。

七、卒中后吞咽功能障碍

目前鲜见采用 tDCS 治疗脑卒中后吞咽功能障碍的临床报道,有研究发现阳极 tDCS 刺激能促进卒中后吞咽障碍改善,其治疗机制可能包括:tDCS 刺激能增强脑干吞咽感觉及运动控制功能,有助于受损吞咽功能恢复(目前临床证据尚不足)^[76]。

八、卒中后痉挛

目前关于 tDCS 改善脑卒中后痉挛症状的临床研究极少。通过检索英文文献未发现相关报道,中文文献中虽有 tDCS 缓解卒中患者上肢痉挛的报道^[77],但由于相关研究数量太少,其结果具有不确定性。关于 tDCS 对脑卒中后痉挛症状的影响还有待进一步探讨。

结束语

到目前为止,对于卒中后常见功能障碍,tDCS 治疗还没有达到高证据等级和强推荐级别,但对部分功能障碍,tDCS 治疗可达到中等证据和强推荐级别。需要强调的是,在没有高等级证据和强推荐级别情形下,没有证据不应被视为没有效果的证据。tDCS 这种安全、不良反应少的皮质刺激手段为临床医务人员提供了新的治疗思路;随着人们对 tDCS 研究的不断深入,它将作为临床治疗的辅助手段,越来越广泛地应用于临床实践中。

本共识仅代表参与编写及审议的专家们的观点,不具备法律效力。

本共识专家组成员(按姓氏拼音顺序排列):

牵头专家:刘宏亮(陆军军医大学西南医院)

参与编写专家: 白定群(重庆医科大学附属第一医院)、陈翰(陆军军医大学西南医院)、陈卫东(浙江大学求是高等研究院)、冯晓东(河南中医药大学第一附属医院)、符俏(海南省人民医院)、高长越(陆军特色医学中心)、顾新(北京医院)、顾旭东(浙江嘉兴市第二医院)、郭铁成(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、侯景明(陆军军医大学西南医院)、胡昔权(中山大学第三附属医院)、黄国志(南方医科大学珠江医院)、贾子善(中国人民解放军总医院第一医学中心)、蒋鸿杰(浙江大学医学院附属第二医院)、李建华(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、李玲(解放军总医院第四医学中心)、李蕊(贵州省人民医院)、牟翔(空军军医大学西京医院)、屈云(四川大学华西医院)、宋林(福州市第二医院)、万春晓(天津医科大学总医院)、王宁华(北京大学第一医院)、谢青(上海交通大学附属瑞金医院)、谢欲晓(中日友好医院)、徐冬溶(华东师范大学心理与认知科学学院)、徐光华(西安交通大学机械工程学院)、许光旭(南京医科大学第一附属医院)、叶祥明(浙江省人民医院)、袁华(空军军医大学西京医院)、岳寿伟(山东大学齐鲁医院)、张建民(浙江大学医学院附属第二医院)、张韶岷(浙江大学求是高等研究院)、张长杰(中南大学湘雅二医院)、周谋望(北京大学第三医院)、朱君明(浙江大学医学院附属第二医院)

编写秘书: 陈翰、侯景明

参 考 文 献

- [1] Priori A, Berardelli A, Rona S, et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp [J]. *Neuroreport*, 1998, 9 (10): 2257-2260. DOI: 10.1097/00001756-199807130-00020.
- [2] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation [J]. *J Physiol*, 2000, 527 (3): 633-639. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.101-1-00633.x.
- [3] Williams JA, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine [J]. *J Rehabil Med*, 2009, 41 (5): 305-311. DOI: 10.2340/16501977-0356.
- [4] Purpura DP, Mcmurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex [J]. *J Neurophysiol*, 1965, 28: 166-185. DOI: 10.1152/jn.1965.28.1.166.
- [5] Di LV, Manganelli F, Dileone M, et al. The effects of prolonged cathodal direct current stimulation on the excitatory and inhibitory circuits of the ipsilateral and contralateral motor cortex [J]. *J Neural Transm*, 2012, 119 (12): 1499-1506. DOI: 10.1007/s00702-012-0845-4.
- [6] Tremblay S, Beaulieu V, Lepage JF, et al. Anodal transcranial direct current stimulation modulates GABA_B-related intracortical inhibition in the M1 of healthy individuals [J]. *Neuroreport*, 2013, 24 (1): 46-50. DOI: 10.1097/WNR.0b013e32835c36b8.
- [7] Lefaucheur JP. Methods of therapeutic cortical stimulation [J]. *Neurophysiol Clin*, 2009, 39 (1): 1-14. DOI: 10.1016/j.neucli.2008.11.001.
- [8] Nitsche MA, Lampe C, Antal A, et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex [J]. *Eur J Neurosci*, 2006, 23 (6): 1651-1657. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04676.x.
- [9] Garnett EO, den Ouden DB. Validating a sham condition for use in high definition transcranial direct current stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8 (3): 551-554.
- [10] Dasilva AF, Truong DQ, Dossantos MF, et al. State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control [J]. *Front Neuroanat*, 2015, 9: 89. DOI: 10.3389/fnana.2015.00089.
- [11] Donnell A, Lawrence M. High-definition and non-invasive brain modulation of pain and motor dysfunction in chronic TMD [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8 (6): 1085-1092. DOI: 10.1016/j.brs.2015.06.008.
- [12] Turski CA, Kessler-Jones A, Chow C, et al. Extended multiple-field high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) is well tolerated and safe in healthy adults [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35 (6): 631-642. DOI: 10.3233/RNN-170757.
- [13] Seibt O, Brunoni AR, Huang Y, et al. The pursuit of DLPFC: non-neuronavigated methods to target the left dorsolateral pre-frontal cortex with symmetric bicephalic transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8 (3): 590-602.
- [14] Feurra M, Bianco G, Santarnecchi E, et al. Frequency-dependent tuning of the human motor system induced by transcranial oscillatory potentials [J]. *J Neurosci*, 2011, 31 (34): 12165-12170. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0978-11.2011.
- [15] Feurra M, Pasqualetti P, Bianco G, et al. State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: what you think matters [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (44): 17483-17489. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1414-13.2013.
- [16] Santarnecchi E, Feurra M, Barneschi F, et al. Time course of corticospinal excitability and autonomic function interplay during and following monopolar tDCS [J]. *Front Psychiatry*, 2014, 5: 86. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00086.
- [17] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128 (1): 56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- [18] Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex [J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115 (10): 2419-2423. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.05.001.
- [19] Nitsche MA, Paulus W. Transcranial direct current stimulation-update 2011 [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2011, 29 (6): 463-492. DOI: 10.3233/RNN-2011-0618.
- [20] Tazoe T, Endoh T, Kitamura T, et al. Polarity specific effects of transcranial direct current stimulation on interhemispheric inhibition [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (12): e114244. DOI: 10.1371/journal.pone.0114244.
- [21] Grefkes C, Ward NS. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional [J]. *Neuroscientist*, 2014, 20 (1): 56-70. DOI: 10.1177/1073858413491147.
- [22] Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87 (4): 345-355. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311242.
- [23] Rossi C, Sallustio F, Di Legge 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. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2012.03703.x.
- [24] Sattler V, Acket B, Raposo N, et al. Anodal tDCS combined with radial

- nerve stimulation promotes hand motor recovery in the acute phase after ischemic stroke [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29 (8) : 743-754. DOI: 10.1177/1545968314565465.
- [25] Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, et al. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011, 25 (9) : 838-846. DOI: 10.1177/1545968311413906.
- [26] Khedr EM, Shawky OA, El-Hammady DH, et al. Effect of anodal versus cathodal transcranial direct current stimulation on stroke rehabilitation: a pilot randomized controlled trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27 (7) : 592-601. DOI: 10.1177/1545968313484808.
- [27] 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. DOI: 10.1016/j.brs.2015.01.411.
- [28] Geroin 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. DOI: 10.1177/0269215510389497.
- [29] Viana RT, Laurentino GE, Souza RJ, et al. Effects of the addition of transcranial direct current stimulation to virtual reality therapy after stroke: a pilot randomized controlled trial [J]. *NeuroRehabilitation*, 2014, 34 (3) : 437-446. DOI: 10.3233/NRE-141065.
- [30] Shaker HA, Sawan S, Fahmy EM, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on cognitive function in stroke patients [J]. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*, 2018, 54 (1) : 32. DOI: 10.1186/s41983-018-0037-8.
- [31] Draaisma LR, Wessel MJ, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation to enhance cognitive rehabilitation after stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 719 : 133678. DOI: 10.1016/j.neulet.2018.06.047.
- [32] Antonenko D, Floel A. Non-invasive brain stimulation in neurology: transcranial direct current stimulation to enhance cognitive functioning [J]. *Nervenarzt*, 2016, 87 (8) : 838-845. DOI: 10.1007/s00115-016-0115-z.
- [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. DOI: 10.5853/jos.2015.17.3.354.
- [34] Jo JM, Kim YH, Ko MH, et al. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2009, 88 (5) : 404-409. DOI: 10.1097/PHM.0b013e3181a0e4cb.
- [35] Harrison RA, Field TS. Post stroke pain: identification, assessment, and therapy [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39 (3-4) : 190-201. DOI: 10.1159/000375397.
- [36] Kim JS. Pharmacological management of central post-stroke pain: a practical guide [J]. *CNS Drugs*, 2014, 28 (9) : 787-797. DOI: 10.1007/s40263-014-0194-y.
- [37] Oh H, Seo W. A comprehensive review of central post-stroke pain [J]. *Pain Manag Nurs*, 2015, 16 (5) : 804-818. DOI: 10.1016/j.pmn.2015.03.002.
- [38] Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain [J]. *Neurophysiol Clin*, 2006, 36 (3) : 117-124. DOI: 10.1016/j.neucli.2006.08.002.
- [39] Nguyen JP, Nizard J, Keravel Y, et al. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain [J]. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7 (12) : 699-709. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.138.
- [40] David M, Moraes AA, Costa M, et al. Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review [J]. *Neurol Res*, 2018, 40 (7) : 555-563. DOI: 10.1080/01616412.2018.1453190.
- [41] de Souza JA, Correa J, Agnol LD, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on the rehabilitation of painful shoulder following a stroke: protocol for a randomized, controlled, double-blind, clinical trial [J]. *Trials*, 2019, 20 (1) : 165. DOI: 10.1186/s13063-019-3266-y.
- [42] Bae SH, Kim GD, Kim KY. Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2014, 234 (3) : 189-195. DOI: 10.1620/tjem.234.189.
- [43] Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies [J]. *Mol Psychiatry*, 2008, 13 (11) : 993-1000. DOI: 10.1038/mp.2008.57.
- [44] Koenigs M, Grafman J. The functional neuroanatomy of depression: distinct roles for ventromedial and dorsolateral prefrontal cortex [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 201 (2) : 239-243. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.03.004.
- [45] Brunoni AR, Ferrucci R, Fregni F, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: a summary of preclinical, clinical and translational findings [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39 (1) : 9-16. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.05.016.
- [46] Keeser D, Meindl T, Bor J, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI [J]. *J Neurosci*, 2011, 31 (43) : 15284-15293. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0542-11.2011.
- [47] Bikson M, Rahman A, Datta A. Computational models of transcranial direct current stimulation [J]. *Clin EEG Neurosci*, 2012, 43 (3) : 176-183. DOI: 10.1177/1550059412445138.
- [48] Keeser D, Padberg F, Reisinger E, et al. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORETA) study [J]. *Neuroimage*, 2011, 55 (2) : 644-657.
- [49] 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. DOI: 10.1016/j.brs.2019.10.019.
- [50] Starkstein SE, Hayhow BD. Treatment of post-stroke depression [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2019, 21 (7) : 31. DOI: 10.1007/s11940-019-0570-5.
- [51] Li H, Zhu N, Klomprens EA, et al. Application of functional near-infrared spectroscopy to explore the neural mechanism of transcranial direct current stimulation for post-stroke depression [J]. *Neurol Res*, 2019, 41 (8) : 714-721. DOI: 10.1080/01616412.2019.1612539.
- [52] Li X, Morton SM. Effects of chronic antidepressant use on neurophysiological responses to tDCS post-stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 717 : 134723. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134723.
- [53] An TG, Kim SH, Kim KU. Effect of transcranial direct current stimulation of stroke patients on depression and quality of life [J]. *J Phys Ther Sci*, 2017, 29 (3) : 505-507. DOI: 10.1589/jpts.29.505.
- [54] 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. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314075.
- [55] Fertonani A, Rosini S, Cotelli M, et al. Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation [J]. *Behav Brain Res*, 2010, 208 (2) : 311-318. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.10.030.
- [56] Sparing R, Dafotakis M, Meister IG, et al. Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation-a transcranial direct current stimulation study in healthy humans [J]. *Neuropsychologia*, 2008, 46 (1) : 261-268. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.07.009.
- [57] Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79 (4) : 451-453. DOI: 10.1136/jnnp.2007.135277.
- [58] 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. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.01.045.
- [59] Vila-Nova C, Lucena PH, Lucena R, et al. Effect of anodal tDCS on articulatory accuracy, word production, and syllable repetition in subjects with aphasia: a crossover, double-blinded, sham-controlled trial [J]. *Neurol Ther*, 2019, 8(2) : 411-424. DOI: 10.1007/s40120-019-00149-4.
- [60] Spielmann K, van de Sandt-Koenderman WM, Heijnenbroek-Kal MH, et al. Transcranial direct current stimulation in post-stroke sub-acute aphasia: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2016, 17: 380. DOI: 10.1186/s13063-016-1505-z.
- [61] Thiel A, Black SE, Rochon EA, et al. Non-invasive repeated therapeutic stimulation for aphasia recovery: a multilingual, multicenter aphasia trial [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (4) : 751-758. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.10.021.
- [62] 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. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.2287.
- [63] Fridriksson J, Elm J, Stark BC, et al. BDNF genotype and tDCS interaction in aphasia treatment [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11 (6) : 1276-1281. DOI: 10.1016/j.brs.2018.08.009.
- [64] Darkow R, Martin A, Wurtz A, et al. Transcranial direct current stimulation effects on neural processing in post-stroke aphasia [J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(3) : 1518-1531. DOI: 10.1002/hbm.23469.
- [65] Branscheidt M, Hoppe J, Zwieterlood P, et al. tDCS over the motor cortex improves lexical retrieval of action words in poststroke aphasia [J]. *J Neurophysiol*, 2018, 119 (2) : 621-630. DOI: 10.1152/jn.00285.2017.
- [66] Estraneo A, Pascarella A, Moretta P, et al. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: a double-blind cross-over study [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 375: 464-470. DOI: 10.1016/j.jns.2017.02.036.
- [67] Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, et al. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(2) : 283-289. DOI: 10.1016/j.apmr.2013.09.002.
- [68] Li S, Dong X, Sun W, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on patients with disorders of consciousness after traumatic brain injury: study protocol for a randomized, double-blind controlled trial [J]. *Trials*, 2019, 20(1) : 596. DOI: 10.1186/s13063-019-3680-1.
- [69] Wang X, Guo Y, Zhang Y, et al. Combined behavioral and mismatch negativity evidence for the effects of long-lasting high-definition tDCS in disorders of consciousness: a pilot study [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 381. DOI: 10.3389/fnins.2020.00381.
- [70] Wu M, Yu Y, Luo L, et al. Efficiency of repetitive transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in disorders of consciousness: a randomized sham-controlled study [J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 7089543. DOI: 10.1155/2019/7089543.
- [71] Guo Y, Bai Y, Xia X, et al. Effects of long-lasting high-definition transcranial direct current stimulation in chronic disorders of consciousness: a pilot study [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 412. DOI: 10.3389/fnins.2019.00412.
- [72] Thibaut A, Piarulli A, Martens G, et al. Effect of multichannel transcranial direct current stimulation to reduce hypertonia in individuals with prolonged disorders of consciousness: a randomized controlled pilot study [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62 (6) : 418-425. DOI: 10.1016/j.rehab.2019.05.009.
- [73] Cavinato M, Genna C, Formaggio E, et al. Behavioural and electrophysiological effects of tDCS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness [J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(2) : 231-238. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.10.018.
- [74] Zhang Y, Song W, Du J, et al. Transcranial direct current stimulation in patients with prolonged disorders of consciousness: combined behavioral and event-related potential evidence [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 620. DOI: 10.3389/fneur.2017.00620.
- [75] Bai Y, Xia X, Wang Y, et al. Fronto-parietal coherence response to tDCS modulation in patients with disorders of consciousness [J]. *Int J Neurosci*, 2018, 128 (7) : 587-594. DOI: 10.1080/00207454.2017.1403440.
- [76] Marchina S, Schlaug G, Kumar S. Study design for the fostering eating after stroke with transcranial direct current stimulation trial: a randomized controlled intervention for improving dysphagia after acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24 (3) : 511-520. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.027.
- [77] 屈亚萍, 吴东宇, 涂显琴, 等. 经颅直流电刺激对缓解卒中患者上肢痉挛的疗效观察 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2009, 6(11) : 586-589. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2009.11.007.

(修回日期: 2020-12-29)

(本文编辑: 易 浩)