

非侵入性脑部刺激技术改善认知障碍的研究进展

张优媚^{1,2} 陈健尔^{1,2,3} 陈伟海⁴ 裴忠才⁴

¹浙江中医药大学第三临床医学院, 杭州 310053; ²浙江中医药大学附属第三医院, 杭州 310005;

³浙江康复医疗中心, 杭州 310052; ⁴北京航空航天大学杭州创新研究院, 杭州 300000

通信作者: 陈健尔, Email: cje28@foxmail.com

【摘要】 非侵入性脑部刺激技术(NIBS)作为一种安全、新型的治疗技术,在改善脑卒中、帕金森病、阿尔茨海默病等器质性或非器质性疾病引起的认知功能障碍中均显示出较好的应用前景。近年来重复经颅磁刺激(rTMS)临床应用和临床研究较多,改善认知功能障碍效果相对明确,经颅直流电刺激(tDCS)与经颅交流电刺激(tACS)的应用研究也展现出较大的潜力。三者无论是单独治疗或联合治疗均显示出可改善认知功能的效果。其治疗模式选择、参数设置、联合治疗方案是治疗效果的关键要素,需要个体化治疗设计。本文结合三者改善认知功能的作用机制、临床效果、刺激参数、新型刺激模式、安全性等进行综合分析比较,展望其未来的临床应用前景。

【关键词】 认知功能障碍; 重复经颅磁刺激; 经颅直流电刺激; 经颅交流电刺激

基金项目: 浙江省重点研发计划项目(2021C03050); 浙江康复医疗中心院级课题(ZK2001)

Funding: Key Research and Development Program of Zhejiang Province (2021C03050); Hospital-Level Project of Zhejiang Rehabilitation Medical Center (ZK2001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.11.022

认知功能障碍指轻度到重度的认知功能受损,临床上可表现为记忆障碍,计算力损害,失语,失用,抽象思维和视空间能力损害等。近年来各文献研究中发现认知功能障碍的患病率约为 20%~30%^[1-2],除脑梗死、帕金森病等器质性病变外,抑郁症、阿尔茨海默病等都有可能引起认知功能障碍。临床上改善认知功能的药物主要有乙酰胆碱酯酶抑制剂, N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂等,认知障碍治疗效果较为局限^[3]。

近年来,非侵入性脑部刺激技术(non-invasive brain stimulation, NIBS)改善认知功能障碍的应用和研究,展现了良好的前景。本文就重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)及经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)三种主要非侵入性脑部刺激技术的神经调控作用机制,以及在调控大脑认知网络和改善认知功能的临床应用等方面进行讨论与比较,以期为临床应用提供参考依据。

rTMS

一、治疗认知障碍作用机制

经颅磁刺激是一种非侵入性脑部刺激技术,脉冲电流通过线圈时瞬变磁场产生感应电流,作用于大脑皮质神经元产生动作电位,改变皮质兴奋性。rTMS 是以固定频率连续发放多个脉冲,高频 rTMS (> 5.0 Hz)可增加皮质兴奋性,低频 rTMS (<1.0 Hz)则相反,且可通过长时程增强(可能是当突触前神经元去极化后,通过对 N-甲基-D-天冬氨酸受体等的调节,使大量钙离子内流,产生级联反应)与长时程抑制(可能是 Ca²⁺含量的少量缓慢增加导致)调节突触可塑性^[4],调节细胞内多种蛋白质的水平,如受体原肌球蛋白激酶 B^[5]、神经生长因子^[6]等,也

可调节脑血流量^[7],促进受损组织修复和再生,从而调控认知神经网络。此外,有研究发现,低频 rTMS 刺激不仅可调节海马 CA1 区的长时程增强效应,还可降低 β-淀粉样前体蛋白及其裂解酶的水平从而减少阿尔茨海默病患者大脑中的 β-淀粉样蛋白^[8]。

二、治疗认知障碍研究进展

目前 rTMS 越来越多地用于认知功能障碍患者的治疗,可明显改善患者语言流利度及执行能力等,在临床上有着较大的发展潜力;治疗模式上,临床上尚无统一标准。rTMS 刺激部位多选择背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),强度为运动阈值的 80%~120%,频率 5~25 Hz,时间间隔通常为 20~30 s,治疗 3 周以上^[9-10]。

在刺激频率方面,各项研究对高频刺激的效果较为肯定^[11]。Liao 等^[11]的荟萃分析发现,高频 rTMS 刺激 DLPFC 在改善执行功能方面更占优势,而低频 rTMS 则在情景记忆和视觉感知方面作用更佳,但低频 rTMS 作用效果弱于高频 rTMS。Ma 等^[5]研究发现在改善空间学习和记忆障碍作用上 5 Hz 较 25 Hz 刺激效果更明显,但刺激频率与效果的相关性尚缺乏足够的证据。

关于刺激部位,DLPFC 对维持执行记忆、认知等非常重要,在轻度认知障碍患者中,DLPFC 的功能改变可能是导致认知障碍的神经基础之一^[12],因此临床上 rTMS 刺激靶点常选择 DLPFC(尤其是左 DLPFC^[13])。Tsai 等^[14]在对脑卒中后认知障碍患者的研究中发现,使用 5 Hz 的 rTMS 刺激左侧 DLPFC 的患者在神经心理状态总得分以及注意力和延迟记忆方面较假刺激组患者明显进步。除 DLPFC 外,各项研究还发现左下顶叶、楔前叶等部位的高频刺激也可改善认知功能,如 Wang 等^[15]研究发现高频 rTMS 刺激健康人左下顶叶可显著改善记忆相关任

务, Koch 等^[10]用 20 Hz rTMS 刺激阿尔茨海默病患者左楔前叶 2 周后, 患者记忆力较假刺激组改善。此外, 目前功能磁共振引导下的经颅磁刺激等提高了对大脑区域定位的精准度, 也为刺激部位及参数的研究提供了更佳条件。

在联合治疗方面, Lee 等^[9]对轻中度阿尔茨海默病患者进行高频 rTMS 联合认知训练治疗后, 患者的阿尔茨海默病评估量表认知分量表评分明显改善, Rabey 等^[16]还发现认知改善效果最长可持续一年。鉴于 rTMS 改善认知功能的发展潜力, 亟待更大样本量研究来支持 rTMS 与常规康复治疗的联合治疗效果。

在刺激模式方面, 除 rTMS 模式外, 还有爆发式刺激和配对刺激模式两种: ①爆发式刺激——是一种模拟 θ 脑电节律的特殊刺激模式, 间歇爆发式刺激可兴奋皮质功能, 连续爆发式刺激效果则相反。临床上关于爆发式刺激的研究发现其具有较大的潜力, 如 Su 等^[17]的研究发现间歇爆发式刺激可以在不降低效果的前提下减少刺激时间, 在缩短患者治疗时间的同时提高治疗效率; ②配对刺激——可将目标周围神经传入的刺激与运动区域的经颅磁刺激结合, 已被证明可用于治疗阿尔茨海默病, 且其相较于 rTMS 来说作用效果可能更佳^[18]。Momi 等^[19]对健康人的顶叶和额叶进行配对刺激, 发现不仅可增加流体智力任务(如逻辑推理、关系推理等)的准确性, 且能通过选择性参与相关网络从而改善特定的认知功能, 但配对刺激中仅 60% 左右受试者治疗效果明显^[20], 个体差异性较大, 具体作用效果还需进一步探讨。

在安全性方面, rTMS 安全性较高, 不良事件(如头痛、局部疼痛及听力改变等)发生率较低, 且大多可自行缓解^[21]。此外, 高频 rTMS 治疗可能诱发癫痫, 癫痫患者的粗略风险估计为 1.4%; 无癫痫相关病史人群则小于 1%^[22], 极为罕见。

tDCS

一、治疗认知障碍作用机制

tDCS 利用低强度直流电(1~2 mA)刺激改变静息状态的膜电位, 调节大脑皮质神经元活动。阳极 tDCS 刺激通过极化依赖通路, 打开大量的电压门控通道, 产生去极化效应, 使静息电位阈值降低, 且可产生持久后效^[23], 从而调节大脑兴奋性, 调控认知网络。

此外, tDCS 还可引起长时间的脑血管舒张(与一氧化氮合酶激活引起的一氧化氮升高有关, 一氧化氮合酶对 tDCS 诱导的电场敏感)^[24], 调节脑血流量及代谢水平, 且当病理蛋白(如 β -淀粉样蛋白)暴露在 tDCS 的电场中时, 可能会改变其敏感性使之降解^[25], 从而促进脑功能康复。

二、治疗认知障碍研究进展

tDCS 不仅可改善疾病引起的认知功能障碍, 也可改善健康成人的认知水平^[10]。如 Shaker 等^[26]对卒中后认知障碍患者进行 tDCS 治疗后患者注意力、逻辑推理等能力明显改善, Mattioli 等^[27]的研究还发现, 阳极 tDCS 联合认知训练较单独认知训练更能改善多发性硬化患者的注意力和执行功能。

在刺激参数方面, tDCS 目前尚无明确统一的刺激模式, 临床上, tDCS 通常将 5 cm×7 cm 的电极片作用于 DLPFC, 电流强度为 1~2 mA, 频率为 20~30 min/次^[12, 28-29]。

在刺激部位上, 刺激常用的 DLPFC 可提高执行能力与视觉

空间记忆等, 相关学者还研究发现, 刺激颞顶叶等部位对改善认知功能也有明显效果。如 Boggio 等^[30]对阿尔茨海默病患者的颞顶叶进行 2 mA 的 tDCS 刺激后, 发现其文字与视觉识别记忆有一定的改善。近年来为解决 tDCS 的定位问题, 出现了高精度 tDCS。高精度 tDCS 使用凝胶电极, 多采用 4×1 环状结构, 在中心电极周围放置四个极性相反的电极, 将其作用范围限制在 4 个电极的半径之内, 且可能诱发较常规 tDCS 更大更持久的效应^[31]。高精度 tDCS 还可进一步展现不同刺激参数的刺激效果, 如 Fiori 等^[32]研究发现, 2 mA 组的高精度 tDCS 刺激失语症患者 Broca 区后患者动词命名有明显改善, 且有持续 1 周的后效应, 但 1 mA 组中未观察到改善。此外, 最新的闭环 EEG-tDCS 系统在检测到特定的脑电图活动后可进行快速干预, 通过调节异常的脑电活动改善认知功能^[33], 且 tDCS 与脑电图结合也可对其治疗效果进行阶段性评估, 在治疗过程中优化其参数, 并能预防癫痫发作等神经系统疾病^[34]。

在联合治疗方面, 曾雅琴等^[28]对血管性痴呆患者进行 2 mA 的 tDCS 刺激联合常规康复治疗, 结果显示该组患者在定向、动作运用、思维操作、注意力等方面较常规康复治疗组明显改善。Cotelli 等^[35]研究也发现, 阳极 tDCS 刺激联合记忆训练治疗 2 周可以显著改善阿尔茨海默病患者的记忆力, 但 tDCS 联合记忆训练对治疗认知功能障碍有无累加效果尚需要更严格的临床证据来确定。

此外, 近年出现的经皮脊柱直流电刺激和小脑经颅直流电刺激也可改善认知障碍。脊髓电流极化可改善学习与记忆相关的细胞群^[36], 从而改善认知障碍。如 Marangolo 等^[37]对健康人进行研究, 发现经皮脊柱直流电刺激组的受试者在动词命名和图片描述等方面较假刺激组进步更明显。小脑经颅直流电刺激在调节运动学习的同时可以影响认知和情绪过程^[24], 如 Pope 等^[38]发现健康受试者小脑经颅直流电刺激组的心理算术任务减法版本评分较假刺激组提高更多。

在安全性方面, 常见的 tDCS 不良反应包括烧灼感、皮肤发红、头皮疼痛、发痒和刺痛等^[39]。

tACS

一、治疗认知障碍作用机制

tACS 以一定频率向头皮施加正弦电流, 在快速交变的电场中膜电位发生去极化或超极化, 使 Ca^{2+} 在突触前神经末梢蓄积, 产生短暂的突触可塑性效应, 根据依赖于尖峰时序的可塑性规则可增加触发其他神经元共振可能性(谐振效应)^[40]。改变脉冲序列参数可能会影响皮质回路内的兴奋-抑制平衡, 较长的低速率脉冲序列会导致兴奋为主的活动, 而较短的高速率脉冲序列会导致抑制占据主导^[41]。通过以上作用改变大脑皮质兴奋性和突触可塑性, 维持大脑半球间的平衡且改善脑血流量, 从而调控神经网络(如认知网络)和大脑代谢活动。

二、治疗认知障碍研究进展

tACS 不仅可以改善认知功能, 而且在某些研究中发现相对于 tDCS 疗效更佳。如 Del Felice 等^[42]对帕金森认知障碍患者进行个体化 tACS 治疗, 患者蒙特利尔认知评估量表评分较前改善, Hoy 等^[43]在 tACS 组以 750 μA 的 tACS 刺激左 DLPFC, tDCS 组以 2 mA 的强度刺激相同部位, 发现 tACS 组患者 3-back 任务中表现较 tDCS 组和假刺激组更佳。

在刺激参数方面,tACS 目前没有明确统一的刺激模式,临床上刺激部位通常为 DLPFC,根据脑电图频段设置个体化刺激频率,电流强度为 0.75~1 mA,频率为 20~30 min/次^[43-44]。

关于刺激频率,Gonzalez-Perez 等^[45]发现右枕皮质上的伽马频率(40 Hz)tACS 可以调节人类的视觉感知,其作用效果与刺激频率有关,且与神经电生理学结果相符,人脸和物体识别依赖于枕颞皮质在 γ 波段(即>30 Hz)的神经网络活动。此外,Feurra 等^[46]发现当以阿尔法(10~14 Hz)和高伽马(52~70 Hz)频率刺激时,tACS 最有效。因此不同频率的 tACS 对认知功能改善的效果影响较大,需要综合神经电生理学证据与更多 tACS 临床研究进行讨论。

在刺激部位方面,除传统的 DLPFC 外,许多研究还探讨了刺激额叶、顶叶等部位对认知功能改善的效果。相比较而言,刺激顶叶对认知功能可能有更佳的改善效果。如 Jausovec 等^[44]的研究发现,tACS 刺激健康人两侧顶叶对记忆网络存储容量均有积极影响,而刺激左侧额叶则无明显效果。此外,Abellana-Pérez 等^[47]发现与 tDCS 组相比,tACS 组在额叶区域,前皮质区和左下顶叶内的疗效更强。

在刺激模式方面,近年基于频率稍有不同的两个波形干扰产生调幅刺激波形原理,出现了振幅调制高频波形 tACS,其波形由三个频率为载波频率、(载波频率+调制频率)、(载波频率-调制频率)的正弦波组成,可缩小刺激范围,提高刺激精准度,但其机制目前尚未明确^[48]。Negahbani 等^[48]的研究发现,当电流强度相同时,振幅调制高频波形 tACS 可能比常规 tACS 更具耐受性,但需比常规 tACS 强的刺激幅度才能达到与其相当的效果。因此需要更多研究以期在精准度与刺激强度等选择中找到平衡点,使其在临床应用中达到更好的效果。

在安全性方面,有报道轻度头痛、耳痛、头晕等不良事件,但报道的 tACS 不良事件都是暂时性的^[21]。

讨论

目前 rTMS 相较于 tDCS 与 tACS 来说,临床应用和研究更多,治疗认知功能障碍效果也相对明确。tDCS 与 tACS 临床潜力也较为可观,如闭环 EEG-tDCS 的应用可对治疗效果进行阶段性评估,有利于制定个体化治疗方案;高精度 tDCS 对于刺激参数的变化可能更为敏感,有利于对参数的深入研究,其刺激深度、电场强度随电极距离的增加而增加,但精确度会随之降低,因此在其具有更大效果可能的前提下,对其电极数量、电极距离等参数的确定是十分必要的。tACS 较另两者而言,其刺激模式更加契合生物脑电节律,且对认知障碍的治疗效果及持续效应上可能会有选择性的提高,也需进行更深入的研究。在不良事件方面,tDCS 与 tACS 目前尚没有明确诱发癫痫的报道,且两者成本低体积小,便携性以及家庭应用的可能性方面也较 rTMS 更佳。

目前,国内外研究显示了非侵入性脑部刺激技术治疗认知障碍的有效性^[13,49],如在欧洲专家 rTMS 治疗循证指南(2014-2018)更新版^[13]中,低频 rTMS 刺激右额下回治疗慢性脑卒中后的非流利性失语已达到 B 级证据标准,rTMS 联合认知训练可有效改善早期阿尔茨海默病患者的认知功能,已达到 C 级证据标准等。NIBS 可以治疗脑卒中、帕金森病等多种器质性病变以及阿尔茨海默病、抑郁症等非器质性病变所引起的认知障

碍,由于高频 rTMS 有诱发癫痫的可能(概率较低),癫痫人群为其使用的相对禁忌,在其使用过程中应监测患者情况。此外 tDCS 由于其成本低,体积小,可供家庭使用,但需要注意使用者及看护者的培训、医疗监督,并评估临床效果或副作用等。

刺激部位是影响 NIBS 治疗效果的关键参数之一,不同方面的认知功能在大脑的主要控制部位不甚相同,鉴于认知神经机制的复杂性,更佳刺激部位的确定以及多部位刺激的探索都很有价值,如 Liu 等^[50]认为,应优先考虑 DLPFC、额下回、颞顶交界处三个部位。如在高精度 tDCS 以及振幅调制高频波形 tACS 使刺激定位更加精确的前提下,不仅需要确定除传统 DLPFC 外是否有使 NIBS 治疗效果更佳的刺激部位,还需探究两个部位的配对刺激(如 DLPFC 与楔前叶等)是否具有累加效果,以期发挥更大的作用。

总而言之,NIBS 无论是单独治疗还是联合治疗均显示出改善认知功能的效果,安全性较高,临床应用价值和潜力很大。NIBS 也亟待更多的临床试验和大样本量的研究证据支持,进一步明确其改善认知障碍的作用机制、优化治疗模式和参数设置等以指导临床实践,且在临床中也需探索更佳的个体化治疗方案,并通过阶段性评估及时调整治疗方案,以期达到最佳治疗效果。

参考文献

- [1] Moraros J, Nwankwo C, Patten SB, et al. The association of antidepressant drug usage with cognitive impairment or dementia, including Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Depress Anxiety*, 2017, 34(3): 217-226. DOI: 10.1002/da.22584.
- [2] Overton M, Pihlgard M, Elmstahl S. Prevalence and incidence of mild cognitive impairment across subtypes, age, and sex[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2019, 47(4-6): 219-232. DOI: 10.1159/000499763.
- [3] Perng CH, Chang YC, Tzang RF. The treatment of cognitive dysfunction in dementia: a multiple treatments meta-analysis[J]. *Psychopharmacology*, 2018, 235(5): 1571-1580. DOI: 10.1007/s00213-018-4867-y.
- [4] Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Lazzaro VD. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain[J]. *Brain Stimul*, 2010, 3(2): 95-118. DOI: 10.1016/j.brs.2009.10.005.
- [5] Ma QY, Geng Y, Wang HL, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation alleviates cognitive impairment and modulates hippocampal synaptic structural plasticity in aged mice[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 235. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00235.
- [6] Zhao CG, Sun W, Ju F, et al. Analgesic effects of directed repetitive transcranial magnetic stimulation in acute neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Pain Med*, 2020, 21(6): 1216-1223. DOI: 10.1093/pm/pnz290.
- [7] 王奎, 邹礼梁, 陈健尔, 等. 重复经颅磁刺激在脑卒中康复治疗中的研究进展[J]. *中国康复*, 2015, 30(3): 177-180. DOI: 10.3870/zgkf.2015.03.005.
- [8] Huang ZL, Tan T, Du YH, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates cognitive function and synaptic plasticity in APP23/PS45 mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 292. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00292.

- [9] Lee J, Choi BH, Oh E, et al. Treatment of Alzheimer's disease with repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12(1):57-64. DOI:10.3988/jcn.2016.12.1.57.
- [10] Koch G, Bonni S, Pellicciari MC, et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2018, 169:302-311. DOI:10.1016/j.neuroimage.2017.12.048.
- [11] Liao X, Li GM, Wang AG, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for cognitive impairment in Alzheimer's disease: a meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 48(2):463-472. DOI:10.3233/JAD-150346.
- [12] Gomes MA, Akiba HT, Gomes JS, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in elderly with mild cognitive impairment: a pilot study[J]. *Dement Neuropsychol*, 2019, 13(2):187-195. DOI:10.1590/1980-57642018dn13-020007.
- [13] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2):474-528. DOI:10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [14] Tsai PY, Lin WS, Tsai KT, et al. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45(4):262-270. DOI:10.1503/jpn.190060.
- [15] Wang CP, Hsieh CY, Tsai PY, et al. Efficacy of synchronous verbal training during repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chronic aphasia[J]. *Stroke*, 2014, 45(12):3656-3662. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.007058.
- [16] Rabey JM, Dobronevsky E. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training is a safe and effective modality for the treatment of Alzheimer's disease: clinical experience [J]. *J Neural Transm*, 2016, 123(12):1449-1455. DOI:10.1007/s00702-016-1606-6.
- [17] Su H, Chen TZ, Jiang HF, et al. Intermittent theta burst transcranial magnetic stimulation for methamphetamine addiction: a randomized clinical trial [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 31:158-161. DOI:10.1016/j.euroneuro.2019.12.114.
- [18] Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation[J]. *J Neurophysiol*, 2011, 105(5):2150-2156. DOI:10.1152/jn.00781.2010.
- [19] Momi D, Neri F, Coiro G, et al. Cognitive enhancement via network-targeted cortico-cortical associative brain stimulation[J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(3):1516-1527. DOI:10.1093/cercor/bhz182.
- [20] Carmen T, Antonino S, Francesca M, et al. Impairment of sensory-motor plasticity in mild Alzheimer's Disease[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(1):62-66. DOI:10.1016/j.brs.2012.01.010.
- [21] Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: a review [J]. *Clin Neurophysiol Pract*, 2016, 2:19-25. DOI:10.1016/j.cnp.2016.12.003.
- [22] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(12):2008-2039. DOI:10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [23] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008 [J]. *Brain Stimul*, 2008, 1(3):206-223. DOI:10.1016/j.brs.2008.06.004.
- [24] Bragina OA, Semyachkina-Glushkovskaya OV, Nemoto EM, et al. Anodal transcranial direct current stimulation improves impaired cerebrovascular reactivity in traumatized mouse brain[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232:47-53. DOI:10.1007/978-3-030-34461-0_7.
- [25] 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.
- [26] Shaker HA, Sawan SAE, 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.
- [27] Mattioli F, Bellomi F, Stampatori C, et al. Neuroenhancement through cognitive training and anodal tDCS in multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2016, 22(2):222-230. DOI:10.1177/1352458515587597.
- [28] 曾雅琴, 张利, 梁丰, 等. 经颅直流电刺激左侧背外侧前额叶改善卒中后血管性认知功能障碍的临床观察 [J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(4):417-421. DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.04.009.
- [29] Naka M, Matsuzawa D, Ishii D, et al. Differential effects of high-definition transcranial direct current stimulation on verbal working memory performance according to sensory modality [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 687:131-136. DOI:10.1016/j.neulet.2018.09.047.
- [30] Boggio PS, Ferrucci R, Mameli F, et al. Prolonged visual memory enhancement after direct current stimulation in Alzheimer's disease [J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(3):223-230. DOI:10.1016/j.brs.2011.06.006.
- [31] Alam M, Truong DQ, Khadka N, et al. Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(12):4506-4521. DOI:10.1088/0031-9155/61/12/4506.
- [32] Fiori V, Nitsche MA, Cucuzza G, et al. High-definition transcranial direct current stimulation improves verb recovery in aphasic patients depending on current intensity [J]. *Neurosci*, 2019, 406:159-166. DOI:10.1016/j.neuroscience.2019.03.010.
- [33] Leite J, Morales-Quezada L, Carvalho S, et al. Surface EEG-transcranial direct current stimulation (tDCS) closed-loop system [J]. *Int J Neural Syst*, 2017, 27(6):1750026. DOI:10.1142/S0129065717500265.
- [34] Schestatsky P, Morales-Quezada L, Fregni F. Simultaneous EEG monitoring during transcranial direct current stimulation [J]. *J Vis Exp*, 2013, 8(76):e50426. DOI:10.3791/50426.
- [35] Cotelli M, Manenti R, Brambilla M, et al. Anodal tDCS during face-name associations memory training in Alzheimer's patients [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6:38. DOI:10.3389/fnagi.2014.00038.
- [36] Morya E, Monte-Silva K, Bikson M, et al. Beyond the target area: an integrative view of tDCS-induced motor cortex modulation in patients and athletes [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16(1):141. DOI:10.1186/s12984-019-0581-1.
- [37] Marangolo P, Fiori V, Caltagirone C, et al. Stairways to the brain: transcortaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) modulates a cerebellar-cortical network enhancing verb recovery [J]. *Brain Res*, 2020, 1727:146564. DOI:10.1016/j.brainres.2019.146564.
- [38] Pope PA, Miall RC. Task-specific facilitation of cognition by cathodal

- transcranial direct current stimulation of the cerebellum [J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(2):84-94. DOI:10.1016/j.brs.2012.03.006
- [39] Chhabra H, Bose A, Shivakumar V, et al. Tolerance of transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders: an analysis of 2000+ sessions [J]. *Psychiat Res*, 2020, 284: 112744. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112744.
- [40] Zaehle T, Rach S, Herrmann CS. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG [J]. *PLoS one*, 2010, 5(11): e13766. DOI: 10.1371/journal.pone.0013766.
- [41] Khatoun A, Asamoah B, Mc Laughlin M. Simultaneously excitatory and inhibitory effects of transcranial alternating current stimulation revealed using selective pulse-train stimulation in the rat motor cortex [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(39): 9389-9402. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1390-17.2017.
- [42] Del Felice A, Castiglia L, Formaggio E, et al. Personalized transcranial alternating current stimulation (tACS) and physical therapy to treat motor and cognitive symptoms in Parkinson's disease: a randomized cross-over trial [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 22: 101768. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101768.
- [43] Hoy KE, Bailey N, Arnold S, et al. The effect of γ -tACS on working memory performance in healthy controls [J]. *Brain Cogn*, 2015, 101: 51-56. DOI:10.1016/j.bandc.2015.11.002.
- [44] Jausovec N, Jausovec K, Pahor A. The influence of theta transcranial alternating current stimulation (tACS) on working memory storage and processing functions [J]. *Acta Psychol*, 2014, 146:1-6. DOI:10.1016/j.actpsy.2013.11.011.
- [45] Gonzalez-Perez M, Wakui E, Thoma V, et al. Transcranial alternating current stimulation (tACS) at 40 Hz enhances face and object perception [J]. *Neuropsychologia*, 2019, 135: 107237. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2019.107237.
- [46] Feurra M, Paulus W, Walsh V, et al. Frequency specific modulation of human somatosensory cortex [J]. *Front Psychol*, 2011, 2: 13. DOI: 10.3389/fpsyg.2011.00013.
- [47] Abellana-Pérez K, Vaqué-Alcázar L, Perellón-Alfonso R, et al. Differential tDCS and tACS effects on working memory-related neural activity and resting-state connectivity [J]. *Front Neurosci*, 2020, 13: 1440. DOI:10.3389/fnins.2019.01440.
- [48] Negahbani E, Kasten FH, Herrmann CS, et al. Targeting alpha-band oscillations in a cortical model with amplitude-modulated high-frequency transcranial electric stimulation [J]. *Neuroimage*, 2018, 173: 3-12. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.005.
- [49] 许毅, 李达, 谭立文, 等. 重复经颅磁刺激治疗专家共识 [J]. *转化医学杂志*, 2018, 7(1): 4-9. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2018.01.002.
- [50] Liu J, Zhang BL, Wilson G, et al. New perspective for non-invasive brain stimulation site selection in mild cognitive impairment: based on meta- and functional connectivity analyses [J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 228. DOI:10.3389/fnagi.2019.00228.

(修回日期:2021-09-03)

(本文编辑:汪玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,《中华物理医学与康复杂志》对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:①品种、品系及亚系的确切名称;②遗传背景或其来源;③微生物检测状况;④性别、年龄、体重;⑤质量等级及合格证书编号;⑥饲养环境和实验环境;⑦健康状况;⑧对实验动物的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级。卫生部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。