

经皮脊髓直流电刺激在神经康复领域的应用和研究进展

王豪楠^{1,2} 韩永谦¹ 陈倩¹ 董焱菲¹ 陈志艳¹ 李咏梅¹

¹昆明医科大学第二附属医院康复医学科, 昆明 650000; ²解放军总医院第四医学中心烧伤整形医学部, 北京 100048

通信作者: 李咏梅, Email: cherry2009666@139.com

【摘要】经皮脊髓直流电刺激(tsDCS)是在经颅直流电刺激(tDCS)被成熟应用于临床上治疗各种神经系统疾病的基础上被提出来的,其作用原理与tDCS相似,也是以极性依赖的方式诱导神经元兴奋性的改变。不同的是,tsDCS是通过将极性相反的电极置于目标脊髓的棘突皮肤上来调节脊髓的兴奋性。近年来,因操作简单、安全性好、副作用少等特点,tsDCS受到研究者的广泛关注,结果发现,tsDCS不仅可以调节脊髓水平的神经活动,还可调节大脑皮质网络以及诱导皮质-脊髓神经回路的兴奋性。本文主要从tsDCS的生理学效应、临床应用及效果、安全性等方面展开综述,旨在为临床上治疗神经系统疾患提供新的思路。

【关键词】 经皮脊髓直流电刺激; 生理学效应; 神经系统疾病; 康复; 综述

基金项目: 云南省科技厅项目-昆医联合专项(202101AY070001-146)

Funding: Yunnan Provincial Department of Science and Technology Project-Kunming Medical Joint Special Project(202101AY070001-146)

DOI: 10.3760/cma.j.cn421666-20220112-00037

近年来,包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)在内的非侵入性脑刺激技术,因其操作简单、花费成本低、安全性及耐受性好等优点受到广大研究者的关注^[1]。研究表明,tDCS可通过诱导皮质兴奋性的显著变化来调节大脑皮质特定区域的活动,并可诱导大脑皮质回路的可塑性变化^[2]。基于其作用机制,tDCS被广泛应用于治疗抑郁、运动障碍、神经病理性疼痛等疾患^[3]。

研究发现,直流电刺激虽然直接刺激的是脊椎棘突的皮肤,但其却可透过皮肤将电流传至脊髓,从而调节脊髓的兴奋性^[4],故有研究将这种刺激方式命名为经皮脊髓直流电刺激(transcutaneous spinal direct current stimulation, tsDCS)^[5]。tsDCS是由一个电流输出装置和一对极性相反的矩形电极组成,在两个极性相反的电极中,将刺激电极置于脊椎棘突皮肤(目的是作用于脊髓),参考电极则置于远离刺激电极的位置^[5]。研究提出,tsDCS的刺激强度和持续时间保持相对恒定,刺激强度为2~3 mA,持续时间为15~30 min^[6]。tsDCS不仅可在受刺激的脊髓区域产生节段性效应,还可以诱导大脑皮质和皮质脊髓兴奋性的改变,因此在治疗脊髓和大脑疾病中具有较好的应用前景^[7]。本文从tsDCS的生理学效应、临床应用及效果、安全性等方面展开综述,旨在为临床上治疗神经系统疾患提供新的思路。

tsDCS 的生理学效应

一、tsDCS 可诱导脊髓兴奋性的改变

中枢神经系统电刺激的作用主要依赖于在神经组织中诱导的电场,这些电场可能有助于抑制或促进神经元反应,并受到刺激传递特性的影响^[8]。目前的研究证实,tDCS所产生的电场可影响大脑皮质的兴奋性^[2]。由于大脑和脊髓解剖结构的

差异,tsDCS能否影响脊髓神经元的兴奋性受到关注。Parazzini等^[9]的研究发现,tsDCS产生的电流密度主要沿脊髓和马尾纵向分布,其在横断面上电流密度呈均匀分布,但电场强度受参考电极位置的影响。还有研究也认为,tsDCS可作用于脊髓,且tsDCS产生的直流电可影响脊髓神经元的兴奋性^[10-11]。

与tsDCS相比,脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)也可作用于脊髓,但SCS是通过手术方式将电极植入到硬膜外,再施加脉冲电流刺激脊髓来达到治疗疾病的目的^[12]。两者特征的差异表现在刺激参数方面,如脉冲电流与恒定电流、刺激位置、电极与刺激靶点的距离、电极表面大小和刺激强度^[13]。因此,tsDCS和SCS对脊髓兴奋性的影响可能存在差异,这需要进一步的研究加以证实。但相比于SCS价格昂贵,术后有发生感染、导线移位的风险^[14],tsDCS以其无创、廉价、操作简便等优点,有望成为临床上治疗的首选。

二、tsDCS 可调节脊髓的神经活动

Hoffman反射简称为H反射,是脊髓的单突触反射,其代表脊髓前角运动神经元的兴奋性,正常H反射波幅在Ia类传入纤维激活后8~12 s内降低^[15]。一项评估tsDCS对健康受试者H反射影响的meta分析发现,不同刺激模式下(阳极、阴极、假刺激),tsDCS对H反射的影响不存在显著差异,说明tsDCS可能对单突触反射回路和 α -运动神经元的兴奋性没有显著影响,但可能影响Ia类传入纤维-运动神经元突触的效能^[16]。

脊髓反射(spinal reflex, SR)是由胫神经皮肤传入的无害刺激引起的,可以用于评估脊髓神经元回路的兴奋性^[17]。脊髓损伤后,SR会发生变化,在慢性严重脊髓损伤患者中,晚期SR成分占主导地位,而在健康受试者中,早期SR成分占主导地位^[18]。Hubli等^[19]研究了tsDCS或Lokomat驱动步态矫形器训练对17例运动完全性损伤的脊髓损伤患者和17例健康受试者脊髓神经元回路兴奋性的影响,结果发现阳极tsDCS干预后,脊

髓损伤患者的 SR 振幅增加,阈值降低,提示阳极 tsDCS 可调节脊髓损伤后脊髓神经元回路的兴奋性。

三、tsDCS 可调节大脑皮质网络活动

研究证实, tDCS 以极性依赖的方式影响大脑皮质的兴奋性^[2]。有研究探索了 tsDCS 对半球间运动连接和视觉处理的影响,结果发现,阳极 tsDCS 可延长经胼胝体的传导时间,增加视觉诱发电位两个主要成分的半球间延迟,抑制同侧沉默期的持续时间,而阴极则相反。该结果表明,阳极 tsDCS 刺激可导致大脑半球间的功能连接断开,且其原理可能与 tDCS 相似^[20]。

Schweizer 等^[21]的研究发现,阳极 tsDCS 可减少双侧大脑半球中初级躯体感觉皮质区(primary somatosensory cortex, S1)和同侧后岛叶间的功能联系,而阴极 tsDCS 则会增加后岛叶与丘脑间的功能联系。Bocci 等^[22]的研究也发现,tsDCS 可能是特异性地干扰皮质的抑制网络,而非易化网络。因此,在治疗大脑半球间抑制和易化异常的神经疾病如急性脑损伤、脊髓损伤或疼痛综合征等时,可将 tsDCS 纳入早期的康复策略中。

四、tsDCS 可调节皮质-脊髓神经回路的兴奋性

Lim 等^[23]的研究发现,单次 tsDCS 刺激颈段棘突可显著增加健康受试者运动诱发电位的波幅,效果可持续 2 h,该结果表明,颈段 tsDCS 可增加皮质-脊髓神经回路的兴奋性。Dongés 等^[24]的研究与 Lim 等研究中的电极放置和 tsDCS 参数相同,但并未发现颈段 tsDCS 对皮质-脊髓神经回路的兴奋性产生阳性结果。

相比于颈段 tsDCS,有研究发现,下胸段 tsDCS 似乎可以调节皮质-脊髓神经回路的兴奋性。Murray 等^[25]的研究中比较了单次阳极、阴极和假 tsDCS 对健康受试者皮质-脊髓神经回路兴奋性的影响,结果显示,相较于假刺激,下胸段阳极和阴极 tsDCS 均可显著增加皮质-脊髓神经回路的兴奋性。Yamaguchi 等^[26]的研究也证实,健康受试者下胸段经阴极 tsDCS 干预后,其比目鱼肌激活显著增加,并伴随着 TMS 在 M1 区上引起的比目鱼肌 H 反射的短潜伏期易化(short-latency facilitation, SLF)。由于这种 SLF 已被证实是由单突触皮质运动神经元投射直接激活引起的,因此有研究认为,tsDCS 可能是通过增加运动皮质中皮质-脊髓神经元的兴奋性来促进皮质-脊髓神经回路的驱动^[27]。以上研究表明,下胸段 tsDCS 可增加皮质-脊髓神经回路的兴奋性,而颈段 tsDCS 能否影响皮质-脊髓神经回路的兴奋性仍需要更多研究的来证实。

五、tsDCS 对伤害性痛觉传导的影响

有研究证实, tDCS 可影响疼痛的阈值^[28]。研究认为,激光诱发电位(laser evoked potentials, LEPs)是评估伤害性痛觉通路最容易和最可靠的神经生理学方法^[29]。为了探索 tsDCS 能否影响疼痛的传导,Thordstein 等^[30]的研究观察了 tsDCS 对健康受试者手背和足背疼痛阈值的影响,结果表明,阳极 tsDCS 可提高足部疼痛刺激的感知阈值,其效果可持续至少 30 min,但对手部疼痛感知的阈值无显著影响。Truini 等^[31]的研究也发现,阳极 tsDCS 可降低刺激足部产生的 LEPs 波幅,并在足部冷压实验中增加受试者对疼痛的耐受性。还有研究也发现,阳极 tsDCS 可显著降低针刺引起的疼痛感觉,其效果可至少持续 1 h^[32]。以上研究表明,下胸段阳极 tsDCS 的生理学效应可能是通过干扰伤害性痛觉的传导来减少受试者对疼痛的感知。

tsDCS 在神经康复领域的应用

一、tsDCS 对不宁腿综合征的疗效

不宁腿综合征(restless leg syndrome, RLS)的患者通常在静息状态下出现难以形容的双下肢不适感,迫使其出现不可抗拒想要活动腿的冲动,主要描述为“刺痛”、“灼烧感”、“蚁走感”、“电击痛”。Heide 等^[33]的研究发现,阳极和阴极 tsDCS 均可降低 RLS 患者的视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS),且没有明显的副作用。

近期的一项研究指出,视觉处理网络和感觉运动网络的功能连接中断可能参与了 RLS 的发病机制,而 tsDCS 可以调节感觉运动皮质和视觉处理皮质的功能连接来缓解 RLS 症状,且连续多次 tsDCS 可实现长期的治疗效果^[34]。Zeng 等^[35]的研究也发现,tsDCS 可使神经元活动正常化,进而有效地改善 RLS 患者的睡眠和其它临床症状。

二、tsDCS 对神经病理性疼痛的疗效

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)被认为是由躯体感觉系统的损伤或疾病引起的疼痛。国际疼痛研究协会兴趣小组通过筛查分析发现, NP 的患病率约为 3.3%~8.2%^[36],且患病率随着人口老龄化、糖尿病流行和癌症生存率的提高而增加^[37]。Berra 等^[38]的研究发现,阳极 tsDCS 可显著缓解多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者的 NP,且效果至少持续 4 周。近期的一项研究也发现,tsDCS 可调节慢性疼痛患者伤害性疼痛信号的传递和痛觉感知,降低其 VAS 和神经病理性疼痛症状量表评分^[39]。

与上述结果不同,Choi 等^[40]的研究发现,单次 tsDCS 干预后,假刺激组脊髓损伤患者 NP 较阳极 tsDCS 组改善显著;而 Ngernyam 等^[41]的研究则发现,单次 tDCS 可显著减轻脊髓损伤患者的 NP。这种差异可能是由于直流电对大脑和脊髓兴奋性的影响不同,进而导致大脑和脊髓调节疼痛传导通路的差异。目前关于 tsDCS 对 NP 影响的研究质量不高,仍需要更多大样本、多中心的随机对照试验来明确 tsDCS 对 NP 的效果。

三、tsDCS 对脑卒中后运动功能障碍的疗效

脑卒中后遗症期,传统康复训练的效果往往并不明显,患者自行恢复能力显著降低,基于此,有研究将 tsDCS 作为一种无创性的神经调控技术用于脑卒中后遗症期患者的运动功能的干预,结果发现,阳极 tDCS 联合阴极 tsDCS 可显著改善慢性脑卒中患者的下肢步行功能^[42]。研究证实,小脑兴奋性的改变与步行过程中适应性运动学习密切相关^[43]。Picelli 等^[44]比较了小脑阴极 tDCS 联合阴极 tsDCS 与患侧 M1 区阳极 tDCS 联合阴极 tsDCS 对 20 例慢性脑卒中患者步行功能的影响,结果发现,健侧小脑阴极 tDCS 联合阴极 tsDCS 对慢性脑卒中患者步行功能的改善更为显著。之后, Picelli 等^[45]的后续研究又发现,无论视刺激健侧,还是刺激患侧小脑半球,阴极 tDCS 联合阴极 tsDCS 均可改善慢性脑卒中患者的步行功能。而 Awosika 等^[46]的研究则发现,下胸段阳极 tsDCS 对慢性脑卒中患者步行速度和能力的改善与假刺激的差异无统计学意义。以上研究提示,阴极 tsDCS 在改善脑卒中患者的步行能力方面似乎比阳极 tsDCS 的效果更好,但其确切的疗效仍需后续研究来明确。

四、tsDCS 对脊髓损伤后运动功能障碍的疗效

随着神经调控技术的日渐成熟,tsDCS 作为一种新兴的神经调控技术已显示出在改善脊髓损伤后运动功能方面的潜在应用价值。一项对照研究发现,与 Lokomat 训练联合假 tsDCS 治疗相比,阴极 tsDCS 联合 Lokomat 训练能显著改善运动不完全性脊髓损伤患者的运动功能(如步行、平衡及独立转移功能),并增加其双侧皮质脊髓的兴奋性^[47]。Abualait 等^[48]的研究也表明,下胸段阴极 tsDCS 联合机器人辅助下步行训练可显著增加运动不完全性脊髓损伤患者皮质脊髓的兴奋性,阳极则相反。

除了将 tsDCS 与机器人联合,Zhang 等^[49]的研究发现,20 Hz 的 rTMS 联合 2.5 mA 的阴极 tsDCS 可显著增加不完全性脊髓损伤患者皮质脊髓的兴奋性。Adeel 等^[50]的研究也发现,间歇性 θ 脉冲刺激联合 tsDCS 可显著可显著增加皮质脊髓的兴奋性,进而诱导不完全性脊髓损伤患者的神经可塑性。

Hawkins 等^[51]的研究中,阳极 tsDCS 联合运动训练比单一的运动训练更能改善运动不完全性脊髓损伤患者的步行功能。Abualait 等^[48]的研究发现,在步行训练期间联合施加下胸段阳极 tsDCS 可改善运动不完全性脊髓损伤患者的步行功能,而阴极不明显。最新的一项研究也表明,下胸段阳极 tsDCS 有助于诱导脊髓损伤患者在行走过程中引起髋关节活动的肌肉激活,特别是髋关节外展肌,将 tsDCS 与骨盆双侧干扰同步应用时,有助于提高脊髓损伤患者在行走过程中平衡控制的能力^[52]。以上研究提示,当刺激电极为阴极时,下胸段 tsDCS 可增加皮质脊髓的兴奋性;当刺激电极为阳极时,下胸段 tsDCS 可改善脊髓损伤患者的下肢功能。目前,关于颈段 tsDCS 对脊髓损伤患者皮质脊髓兴奋性和运动功能的影响是否也与下胸段 tsDCS 的效应相似,仍需进一步的研究去探索。

五、tsDCS 对脑卒中后失语的疗效

言语是人类最复杂的运动技能之一,优势半球(通常是左半球)的局灶性脑损伤会导致这种运动编排的改变,被称为“言语失用症”。这是一种获得性运动言语障碍,特征是协调产生语言所必需的顺序、发音的能力受损。Marangolo 等^[53]的研究发现,阳极 tsDCS 联合言语训练可显著改善慢性失语症患者的动词命名能力;其后续研究还发现,慢性失语症患者经阳极 tsDCS 治疗后,在其小脑皮质网络募集区域,如左小脑、右顶叶和前运动皮质区均表现出显著的功能连接变化,而其作用机制可能是,阳极 tsDCS 可通过增强与动词处理相关皮质的功能连接来促进神经可塑性^[54]。

近期的一项研究发现,阳极 tsDCS 联合言语训练可显著提高失语症患者复述的准确性,效果维持 1 周^[55]。研究证实,因 tsDCS 更易作用于脊髓,且 tsDCS 可调节与动词加工相关的神经回路,故 tsDCS 可能是治疗失语症的新工具^[56]。

六、tsDCS 对阿尔兹海默病的疗效

在神经系统疾病中,阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的导致认知障碍和痴呆的疾病,经常发生在老年人口中,表现为渐进性认知能力下降,严重影响患者的日常生活能力。有研究证实,tDCS 刺激运动皮质或小脑可改善健康受试者视觉空间记忆和执行功能^[57]。研究发现,tsDCS 可改善脑卒中失语症患者的动词发音^[53]。更重要的是,经阳极 tsDCS 干预后,在小脑-皮质网络中发现了显著的功能连接变化,该网络

募集了小脑和已知参与感觉运动加工的运动前皮质等区域^[54]。基于此,Pisano 等^[58]的研究发现,认知训练联合阳极 tsDCS 可显著改善 AD 患者的执行功能,且效果可持续 1 个月。目前对 tsDCS 改善 AD 患者的认知功能的作用机制仍不明确,未来的研究可进一步地验证 tsDCS 对 AD 患者认知功能的影响,并探索相关机制。

tsDCS 的安全性

虽然 tDCS 和 tsDCS 被认为是安全的,但仍需谨慎。迄今为止,治疗方案中使用 tDCS 并没有报道严重的副作用,且文献数据表明,人类试验中使用传统的 tDCS 方案尚未在受试者中产生任何严重不良反应或不可逆伤害^[59]。tDCS 和 tsDCS 通常在刺激开始和结束都会引起短暂的刺痛感,有时会伴有电极部位下皮肤发红,但这些大多在治疗结束 30 min 后消除^[59]。目前,关于 tsDCS 安全方面的数据很少,但鲜见 tsDCS 治疗后不良事件的报道。Cogiamanian 等^[4]检测了直流电刺激前、后血清神经元特异性烯醇化酶的浓度,结果发现,tsDCS 不会对脊髓产生有害影响。虽然涉及 tsDCS 和 tDCS 研究中使用的刺激参数具有可比性,但由于大脑和脊髓解剖结构的差异,不能排除直流电刺激脊髓时局部高电流密度而产生的有害影响。因此,未来的研究可使用常规磁共振成像或光谱学等手段来监测 tsDCS 的不良反应,为 tsDCS 的安全应用提供更多的依据。

总结与展望

综上所述,tsDCS 不仅可以诱导脊髓功能的改变,调节大脑皮质网络活动和皮质-脊髓神经回路的兴奋性,还可影响伤害性痛觉的传导。在神经康复领域中,tsDCS 在治疗疼痛综合征、神经系统损伤导致的运动障碍、失语症以及阿尔兹海默病等方面均表现出显著的效果,这将为 tsDCS 治疗神经系统疾患提供依据,但其作用机制仍需进一步的研究去探索。

参 考 文 献

- [1] Zewdie E, Ciechanski P, Kuo HC, et al. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: prospective single center evidence from 3.5 million stimulations[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(3):565-575. DOI: 10.1016/j.brs.2019.12.025.
- [2] 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.
- [3] Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-Based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(4):256-313. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa051.
- [4] Cogiamanian F, Vergari M, Pulecchi F, et al. Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans [J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(11):2636-2640. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.07.249.
- [5] Cogiamanian F, Ardolino G, Vergari M, et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation [J]. *Front Psychiatry*, 2012, 3:63. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00063.

- [6] Fernández-Pérez JJ, Serrano-Muñoz D, Beltran-Alacreu H, et al. Trans-spinal direct current stimulation in neurological disorders: a systematic review [J]. *J Neurol Phys Ther*, 2024, 48 (2): 66-74. DOI: 10.1097/NPT.0000000000000463.
- [7] Knikou M, Dixon L, Santora D, et al. Transspinal constant-current long-lasting stimulation: a new method to induce cortical and corticospinal plasticity [J]. *J Neurophysiol*, 2015, 114 (3): 1486-1499. DOI: 10.1152/jn.00449.2015.
- [8] 孙莉, 王舒, 沈晓艳. 不同强度经颅直流电刺激治疗真性球麻痹吞咽障碍的疗效观察 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17 (10): 587-590. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgnj.20220518.
- [9] Parazzini M, Fiocchi S, Liorni I, et al. Modeling the current density generated by transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125 (11): 2260-2270. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.02.027.
- [10] Kuck A, Stegeman DF, van Asseldonk EHF. Modeling trans-spinal direct current stimulation for the modulation of the lumbar spinal motor pathways [J]. *J Neural Eng*, 2017, 14 (5): 056014. DOI: 10.1088/1741-2552/aa7960.
- [11] Fernandes SR, Salvador R, Wenger C, et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation of the lumbar and sacral spinal cord: a modeling study [J]. *J Neural Eng*, 2018, 15 (3): 036008. DOI: 10.1088/1741-2552/aaac38.
- [12] Rigoard P, Luong AT, Delmotte A, et al. Multicolumn spinal cord stimulation lead implantation using an optic transligamentar minimally invasive technique [J]. *Neurosurgery*, 2013, 73 (3): 550-553. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000008.
- [13] Cogiamanian F, Ardolino G, Vergari M, et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation [J]. *Front Psychiatry*, 2012, 3: 63. DOI: 10.3389/fpsy.2012.00063.
- [14] Baranidharan G, Edgar D, Bretherton B, et al. Efficacy and safety of 10 kHz spinal cord stimulation for the treatment of chronic pain: a systematic review and narrative synthesis of real-world retrospective studies [J]. *Biomedicines*, 2021, 9 (2): 180. DOI: 10.3390/biomedicines9020180.
- [15] Zehr EP. Considerations for use of the Hoffmann reflex in exercise studies [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2002, 86 (6): 455-468. DOI: 10.1007/s00421-002-0577-5.
- [16] Albuquerque PL, Mendonça T, Campêlo M, et al. Does trans-spinal direct current stimulation modulate the Hoffmann reflexes of healthy individuals? A systematic review and meta-analysis [J]. *Spinal Cord*, 2018, 56 (11): 1022-1031. DOI: 10.1038/s41393-018-0149-0.
- [17] Kipp K, Johnson ST, Doeringer JR, et al. Spinal reflex excitability and homosynaptic depression after a bout of whole-body vibration [J]. *Muscle Nerve*, 2011, 43 (2): 259-262. DOI: 10.1002/mus.21844.
- [18] Dietz V. Behavior of spinal neurons deprived of supraspinal input [J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6 (3): 167-174. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.227.
- [19] Hubli M, Dietz V, Schrafl-Altarmatt M, et al. Modulation of spinal neuronal excitability by spinal direct currents and locomotion after spinal cord injury [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124 (6): 1187-1195. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.11.021.
- [20] Bocci T, Caleo M, Vannini B, et al. An unexpected target of spinal direct current stimulation: Interhemispheric connectivity in humans [J]. *J Neurosci Methods*, 2015, 254: 18-26. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.07.012.
- [21] Schweizer L, Meyer-Frießem CH, Zahn PK, et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation alters resting-state functional connectivity [J]. *Brain Connect*, 2017, 7 (6): 357-365. DOI: 10.1089/brain.2017.0505.
- [22] Bocci T, Barloscio D, Vergari M, et al. Spinal direct current stimulation modulates short intracortical inhibition [J]. *Neuromodulation*, 2015, 18 (8): 686-693. DOI: 10.1111/ner.12298.
- [23] Lim CY, Shin HI. Noninvasive DC stimulation on neck changes MEP [J]. *Neuroreport*, 2011, 22 (16): 819-823. DOI: 10.1097/WNR.0b013e32834b939d.
- [24] Dongés SC, D'Amico JM, Butler JE, et al. The effects of cervical transcutaneous spinal direct current stimulation on motor pathways supplying the upper limb in humans [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (2): e0172333. DOI: 10.1371/journal.pone.0172333.
- [25] Murray LM, Tahayori B, Knikou M. Transspinal direct current stimulation produces persistent plasticity in human motor pathways [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 717. DOI: 10.1038/s41598-017-18872-z.
- [26] Yamaguchi T, Beck MM, Therkildsen ER, et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation increases corticospinal transmission and enhances voluntary motor output in humans [J]. *Physiol Rep*, 2020, 8 (16): e14531. DOI: 10.14814/phy2.14531.
- [27] Nielsen J, Petersen N. Changes in the effect of magnetic brain stimulation accompanying voluntary dynamic contraction in man [J]. *J Physiol*, 1995, 484 (Pt 3): 777-789. DOI: 10.1113/jphysiol.1995.sp020703.
- [28] Bachmann CG, Muschinsky S, Nitsche MA, et al. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts [J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121 (12): 2083-2089. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.05.005.
- [29] Cruccu G, Sommer C, Anand P, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: revised 2009 [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17 (8): 1010-1018. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x.
- [30] Thordstein M, Svantesson M, Rahin H. Effect of transspinal direct current stimulation on afferent pain signalling in humans [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 77: 163-167. DOI: 10.1016/j.jocn.2020.04.116.
- [31] Truini A, Vergari M, Biansiotta A, et al. Transcutaneous spinal direct current stimulation inhibits nociceptive spinal pathway conduction and increases pain tolerance in humans [J]. *Eur J Pain*, 2011, 15 (10): 1023-1027. DOI: 10.1016/j.ejpain.2011.04.009.
- [32] Meyer-Frießem CH, Haag LM, Schmidt-Wilcke T, et al. Transcutaneous spinal DC stimulation reduces pain sensitivity in humans [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 589: 153-158. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.01.029.
- [33] Heide AC, Winkler T, Helms HJ, et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation in idiopathic restless legs patients [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7 (5): 636-642. DOI: 10.1016/j.brs.2014.06.008.
- [34] Wang L, Liu C, Hou Y, et al. Altered cortical gray matter volume and functional connectivity after transcutaneous spinal cord direct current stimulation in idiopathic restless legs syndrome [J]. *Sleep Med*, 2020, 74: 254-261. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.07.026.
- [35] Zeng M, Wang L, Cheng B, et al. Transcutaneous spinal cord direct-current stimulation modulates functional activity and integration in idiopathic restless legs syndrome [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 873. DOI: 10.3389/fnins.2020.00873.
- [36] Haampää M, Attal N, Backonja M, et al. NeuPSIG guidelines on neuro-

- pathic pain assessment [J]. Pain, 2011, 152 (1) : 14-27. DOI: 10.1016/j.pain.2010.07.031.
- [37] van Hecke O, Austin SK, Khan RA, et al. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies [J]. Pain, 2014, 155 (4) : 654-662. DOI: 10.1016/j.pain.2013.11.013.
- [38] Berra E, Bergamaschi R, De Icco R, et al. The effects of transcutaneous spinal direct current stimulation on neuropathic pain in multiple sclerosis: Clinical and neurophysiological assessment [J]. Front Hum Neurosci, 2019, 13 : 31. DOI: 10.3389/fnhum.2019.00031.
- [39] Guidetti M, Ferrucci R, Vergari M, et al. Effects of transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) in patients with chronic pain: a clinical and neurophysiological study [J]. Front Neurol, 2021, 12 : 695910. DOI: 10.3389/fneur.2021.695910.
- [40] Choi YA, Kim Y, Shin HI. Pilot study of feasibility and effect of anodal transcutaneous spinal direct current stimulation on chronic neuropathic pain after spinal cord injury [J]. Spinal Cord, 2019, 57 (6) : 461-470. DOI: 10.1038/s41393-019-0244-x.
- [41] Ngernyam N, Jensen MP, Arayawichanon P, et al. The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury [J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126 (2) : 382-390. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.034.
- [42] Picelli A, Chemello E, Castellazzi P, et al. Combined effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) and transcutaneous spinal direct current stimulation (tsDCS) on robot-assisted gait training in patients with chronic stroke: a pilot, double blind, randomized controlled trial [J]. Restor Neurol Neurosci, 2015, 33 (3) : 357-368. DOI: 10.3233/RNN-140474.
- [43] Jayaram G, Tang B, Pallegadda R, et al. Modulating locomotor adaptation with cerebellar stimulation [J]. J Neurophysiol, 2012, 107 (11) : 2950-2957. DOI: 10.1152/jn.00645.2011.
- [44] Picelli A, Chemello E, Castellazzi P, et al. Combined effects of cerebellar transcranial direct current stimulation and transcutaneous spinal direct current stimulation on robot-assisted gait training in patients with chronic brain stroke: A pilot, single blind, randomized controlled trial [J]. Restor Neurol Neurosci, 2018, 36 (2) : 161-171. DOI: 10.3233/RNN-170784.
- [45] Picelli A, Brugnera A, Filippetti M, et al. Effects of two different protocols of cerebellar transcranial direct current stimulation combined with transcutaneous spinal direct current stimulation on robot-assisted gait training in patients with chronic supratentorial stroke: a single blind, randomized controlled trial [J]. Restor Neurol Neurosci, 2019, 37 (2) : 97-107. DOI: 10.3233/RNN-180895.
- [46] Awosika OO, Matthews S, Staggs EJ, et al. Backward locomotor treadmill training combined with transcutaneous spinal direct current stimulation in stroke: a randomized pilot feasibility and safety study [J]. Brain Commun, 2020, 2 (1) : fcaa045. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa045.
- [47] Powell ES, Carrico C, Raithatha R, et al. Transvertebral direct current stimulation paired with locomotor training in chronic spinal cord injury: a case study [J]. NeuroRehabilitation, 2016, 38 (1) : 27-35. DOI: 10.3233/NRE-151292.
- [48] Abualait TS, Ibrahim AI. Spinal direct current stimulation with locomotor training in chronic spinal cord injury [J]. Saudi Med J, 2020, 41 (1) : 88-93. DOI: 10.15537/smj.2020.1.24818.
- [49] Zhang Z, Lin BS, Peng CW, et al. Design of a novel paired associative nerve stimulation system and treatment strategy for incomplete spinal cord injury: a preliminary study [J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2021, 29 : 1341-1349. DOI: 10.1109/TNSRE.2021.3095842.
- [50] Adeel M, Lai CH, Lin BS, et al. Effects of paired stimulation with specific waveforms on cortical and spinal plasticity in subjects with a chronic spinal cord injury [J]. J Formos Med Assoc, 2022, 121 (10) : 2044-2056. DOI: 10.1016/j.jfma.2022.02.016.
- [51] Hawkins KA, DeMark LA, Vistamehr A, et al. Feasibility of transcutaneous spinal direct current stimulation combined with locomotor training after spinal cord injury [J]. Spinal Cord, 2022, 60 (11) : 971-977. DOI: 10.1038/s41393-022-00801-1.
- [52] Lin JT, Hsu CJ, Dee W, et al. Anodal transcutaneous DC stimulation enhances learning of dynamic balance control during walking in humans with spinal cord injury [J]. Exp Brain Res, 2022, 240 (7-8) : 1943-1955. DOI: 10.1007/s00221-022-06388-6.
- [53] Marangolo P, Fiori V, Shofany J, et al. Moving beyond the brain: Transcutaneous spinal direct current stimulation in post-stroke aphasia [J]. Front Neurol, 2017, 8 : 400. DOI: 10.3389/fneur.2017.00400.
- [54] Marangolo P, Fiori V, Caltagirone C, et al. Stairways to the brain: transcutaneous 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.
- [55] Pisano F, Caltagirone C, Incoccia C, et al. Spinal or cortical direct current stimulation: Which is the best? Evidence from apraxia of speech in post-stroke aphasia [J]. Behav Brain Res, 2021, 399 : 113019. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.113019.
- [56] Marangolo P, Fiori V, Sabatini U, et al. Bilateral transcranial direct current stimulation language treatment enhances functional connectivity in the left hemisphere: preliminary data from aphasia [J]. J Cogn Neurosci, 2016, 28 (5) : 724-738. DOI: 10.1162/jocn_a_00927.
- [57] Oldrati V, Schutter DJLG. Targeting the human cerebellum with transcranial direct current stimulation to modulate behavior: a meta-analysis [J]. Cerebellum, 2018, 17 (2) : 228-236. DOI: 10.1007/s12311-017-0877-2.
- [58] Pisano F, Caltagirone C, Satriano F, et al. Can Alzheimer's disease be prevented? First evidence from spinal stimulation efficacy on executive functions [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 77 (4) : 1755-1764. DOI: 10.3233/JAD-200695.
- [59] Bikson M, Grossman P, Thomas C, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: Evidence based update 2016 [J]. Brain Stimul, 2016, 9 (5) : 641-661. DOI: 10.1016/j.brs.2016.06.004.

(修回日期:2024-11-28)

(本文编辑:阮仕衡)