

· 综述 ·

经颅直流电刺激在脑卒中康复应用中的研究进展

夏文广 郑婵娟 王娟

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是利用低强度、恒定的微弱电流(1~2 mA)作用于大脑皮质,通过改变神经元膜电位的电荷分布,促其去极化或超极化,从而影响大脑皮质神经细胞兴奋性,最终调控大脑功能。早在1963年tDCS在动物实验中被首次提到,但因检测装置及实验重复性等问题,限制了该技术进一步发展。随着重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET)、脑电信号(electroencephalogram, EEG)分析、功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)及神经影像技术等快速发展,tDCS作为新的非侵入性脑刺激技术,在临床神经、精神领域均得到广泛应用^[1]。

脑血管病是严重威胁人类健康的主要疾病之一,具有高发病率、高致残率和高死亡率等特点,给患者、家庭及社会带来沉重负担。临床针对脑卒中患者的康复措施较多,但均不能直接调节大脑皮质兴奋性,其疗效有限^[2]。与rTMS比较,tDCS作为一种新的神经调节技术具有无创、操作方便、费用低、副作用少等优点^[3],在我国更容易普及、开展。

tDCS 的技术原理

tDCS治疗设备通常由恒定电流刺激器、电极片及输出装置等部件组成。刺激电极通常置于目标皮质区域颅骨上方,参考电极则置于对侧眼窝上、肩或颅外其他部位,电流从阳极流向阴极,并形成一个电流环路。电流在穿过颅骨作用于大脑皮质过程中,电流强度发生了衰减,故其治疗效果与电极片尺寸、极性、刺激部位、电流强度、电流密度、刺激时间、被刺激组织性质等多方面因素有关^[4]。

大尺寸刺激电极会影响其聚焦性,致使其他脑组织受到影响,但小尺寸刺激电极容易在电极边缘产生逆电场。相关研究发现,增大电极面积并增加额外参考电极可解决上述问题,如Datta等^[5]采用圆形电极作为刺激电极,并辅以多个参考电极将其围绕中间,能有效增加小尺寸电极的聚焦性。

tDCS主要包括3种刺激方式:阳极刺激、阴极刺激和假刺激。阳极刺激使刺激部位神经元兴奋性增强,阴极刺激则使刺激部位神经元兴奋性降低,假刺激能引起与真tDCS阳极或阴极刺激相同的皮肤感觉,但不会诱发神经元兴奋性改变,通常作为一种对照刺激^[6]。

在tDCS治疗过程中,电极片的放置位置非常关键,它决定电流的方向和空间分布,对治疗疗效具有重要影响^[7]。负责人体各项功能活动的最高中枢在大脑皮质中均有其特定功能区,这些脑功能区是执行某种特定功能的核心部位,包括躯体感觉皮质、躯体运动皮质、视觉皮质、听觉皮质、语言功能区等。针对患者功能障碍特点及治疗目标,电极片需放置在特定部位以有效刺激对应脑功能区,从而促进患者病情改善^[4,8]。在一定范围内,电流密度(mA/cm²)和刺激时长对tDCS疗效及持续时间具有重要影响;通常tDCS电流密度低于25 mA/cm²时,不会导致脑组织损伤,目前公认作用于人体的刺激电流强度应小于2 mA^[9];当tDCS作用于人体时,其电流密度一般为0.029~0.080 mA/cm²。目前临床对于tDCS刺激时间没有严格限制,相关报道显示,持续10 min或13 min的阳极tDCS刺激均会产生中等量疗效,在安全限制范围内,tDCS刺激时间越长则效果越显著,一般推荐tDCS持续刺激时间为20 min^[10]。

tDCS 作用机制研究

目前关于tDCS促进功能障碍恢复的确切机制尚不清楚,单一机制无法解释tDCS的多种作用,故通常认为tDCS对机体神经功能的调控是多种因素、多种机制相互作用的结果。

一、tDCS 对脑功能区兴奋性的影响

正常大脑两侧半球通过交互性半球间抑制(reciprocal inter-hemispheric inhibition, rIHI)达到并维持两侧大脑半球功能匹配及平衡。半球间抑制(interhemispheric inhibition, IHI)表现为一侧半球初级运动区(M1)对另一侧半球M1区的抑制,它可能是由发出抑制作用的M1区,通过兴奋性神经元经胼胝体与对侧抑制性酪氨酸能中间神经元形成突触而实现的^[11]。当发生脑卒中后,大脑半球间这种平衡遭到破坏,一方面患侧半球因本身病灶使兴奋性降低,另一方面健侧半球对患侧半球过度抑制,这可能是卒中后功能障碍的重要原因之一。卒中后功能恢复取决于神经网络活性平衡,tDCS能通过抑制健侧运动区兴奋或增加患侧运动区兴奋,促使患侧半球与健侧半球兴奋性重新达到平衡,从而有利于卒中后运动功能恢复^[12]。

二、tDCS 对膜电位及离子通道的影响

有研究发现,tDCS可改变神经元静息电位,不同极性刺激可引起膜静息电位超极化或去极化改变,通过改变神经元兴奋性,进而达到调控神经活动目的。Nitsche等^[13]研究发现,tDCS阳极刺激可增加运动诱发电位幅度,使神经元兴奋性增强;阴极刺激则能降低运动诱发电位幅度,能抑制神经元兴奋性。相关动物实验也显示,阳极刺激可使神经元胞体和树突静息电位阈值降低,神经元放电增加,而阴极刺激则可使静息电位阈值升高,神经元放电减少^[14]。有离体实验结果显示,tDCS阳极刺激的兴奋作用能被电压依赖性钠通道和钙通道拮抗剂阻断^[15]。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.08.025

基金项目:武汉市中青年医学骨干人才基金项目(武卫计201363);人力资源和社会保障部留学人员科技活动项目择优资助(2015192)

作者单位:430015 武汉,湖北省中西医结合医院(湖北省新华医院)康复医学科

通信作者:夏文广,Email:docxwg@163.com

三、tDCS 的后效应及对突触可塑性的影响

tDCS 除上述即刻效应外,后效应也是其发挥治疗作用的关键因素。Ardolino 等^[16]提出了非突触机制,包括膜兴奋性和离子通道改变等,如 tDCS 正极与负极间形成的恒定电场能对大脑皮质神经元产生影响,促使钠-钾泵运转及局部跨膜离子浓度变化,这些非突触改变对 tDCS 后续疗效具有重要作用。相关研究发现,多种神经递质均参与 tDCS 诱导的后效应,其中以谷氨酸系统最为突出^[17]。当 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体被拮抗剂阻断后,tDCS 的后效应会即刻消失。另外多巴胺系统也参与 tDCS 的后效应,如对受试者使用多巴胺 D2 受体阻断剂后,tDCS 增强运动皮质兴奋性的效应几乎完全消失;然而当多巴胺 D2 受体阻断后再给予多巴胺 D1 受体激动剂,tDCS 持续增强运动皮质兴奋性的效应会再次建立,但作用强度相对较弱,提示多巴胺受体介导的突触活动在 tDCS 后效应中具有重要作用,特别是多巴胺 D2 受体。

目前研究认为,tDCS 的后效应机制与突触长时程增强及长时程抑制类似,与突触的可塑性调节作用关系密切。如有研究报道,tDCS 可降低神经间隙局部总的氨基丁酸(aminobutyric acid, GABA)能神经递质水平,但其具体调控机制有待进一步证实^[18]。激活 5 羟色胺系统可延长 tDCS 阳极兴奋作用的后效应,并逆转阴极刺激的抑制作用,使其发挥兴奋性作用。tDCS 对突触可塑性中间环节也有影响,tDCS 一方面通过促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达而影响突触可塑性改变^[19],另一方面可能通过诱导运动诱发电位变化而影响突触可塑性^[20]。

四、tDCS 的局部及远程效应

tDCS 不仅能调节单个神经元活动,还可影响多个神经元和神经元群的整体活动,PET 检测发现 tDCS 阳极刺激 M1 区能引起丘脑核腹后外侧神经元兴奋,导致特异神经传导物质释放,考虑与 tDCS 广泛作用可能影响了皮质-纹状体-丘脑回路有关^[21]。相关 fMRI 研究发现^[22],对 M1 区进行 tDCS 会导致包括刺激区域之外其他区域的激活;tDCS 虽然作用在皮质,但可通过神经元间相互连接,影响到其他脑组织,因此 tDCS 的治疗作用也可认为是神经元间相互作用的结果。当进行 tDCS 刺激时,机体整个大脑均处于微弱直流电场中,其神经网络系统较单个神经元受到的影响更大,从而能较好地调节大脑皮质功能,促进脑可塑化进程,实现脑功能重组^[23]。

五、tDCS 对大脑血流量的影响

tDCS 能通过调节神经-血管耦合或调节脑血管反应性而改善损伤侧大脑血供,挽救缺血半暗带可逆转脑组织,促进受损功能恢复^[24]。Wachter 等^[25]通过动物实验发现,100 μ A tDCS 阳极电刺激能促使大鼠脑血流量增加约 25%,且该作用至少持续 30 min,而阴极电刺激则能降低大鼠脑血流量,因此认为 tDCS 可以通过改变极性这种特殊方式来调节脑血流量,这可能为急性脑卒中患者提供了一种新的治疗手段。Merzagora 等^[26]研究显示,tDCS 阳极刺激能导致较长时间的脑血管扩张。上述结果提示 tDCS 能通过调节血管直径,促使脑部血流动力学发生改变,增加大脑血流量,从而促进脑卒中患者功能恢复。Mielke 等^[27]研究也证实,tDCS 除了调节神经元兴奋性以外,还有调节血管流量功能,在改善大脑血流量方面与相关研究结果基本一致。

tDCS 的安全性及优缺点分析

tDCS 具有较高的安全性,它不直接诱发动作电位产生,没有引起癫痫发作的危险,在目前 tDCS 推荐治疗参数范围内,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电极片下轻微麻刺感、痛感和疲惫感等,但存留时间较短,一般几小时内即消失;其他罕见的不良反应还包括轻度瘙痒、头痛、恶心及失眠等^[28]。tDCS 治疗的安全性与电流强度、电极片尺寸及刺激时间相关,目前认为 1~2 mA 的电流强度、21 cm² 的电极尺寸、每次持续刺激 20 min 均相对安全。Nitsche 等^[29]通过 MRI 检查发现,入选受试者经公认安全参数 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;Nitsche 等^[30]另一项研究发现,tDCS 刺激后即刻或 1 h 后均未发现神经烯醇化酶增加,提示 tDCS 是一种安全的经颅非侵袭性刺激方式。尽管有大量研究证实单次 tDCS 刺激和多次重复刺激是安全的,但延长 tDCS 刺激周期的安全性仍有待进一步证实。

tDCS 相对于其他非侵袭性脑刺激方法的优点包括操作方便、费用经济、能使用大尺寸电极、设备简单可携带等,方便患者在进行作业或物理治疗同时辅以 tDCS 刺激,且操作过程中不伴有刺激器声音,容易进行双盲对照研究。其局限性包括有限的空间分辨率、刺激部位解剖学受限及在穿越头发、头皮及骨骼组织时电流发生衰减等^[31]。

tDCS 在脑卒中患者临床治疗中的应用

一、tDCS 对脑卒中后运动功能的影响

近年来应用 tDCS 治疗脑卒中后运动功能障碍的临床研究逐渐增多。一项 Meta 分析发现,采用阳性电极刺激损伤侧上肢运动功能区,能促进慢性脑卒中患者上肢功能恢复,但不同患者间恢复程度差异较大;采用阴性电极刺激损伤对侧 M1 区,有助于上肢瘫痪较重的慢性脑卒中患者运动功能恢复;通过对阴性刺激和阳性刺激的治疗作用进行比较,发现阴性刺激更有利于脑卒中患者手功能恢复^[32];同时有研究发现,双侧刺激治疗效果较单一的阴性或阳性刺激更好。Kim 等^[33]研究了 tDCS 联合虚拟现实训练对恢复期脑卒中患者和正常志愿者运动功能的影响,发现 tDCS 联合虚拟现实训练较单一 tDCS 或虚拟现实训练有更好的治疗疗效,认为两者联用具有协同作用,且后续效应可持续 20 min,为临床上 tDCS 联合其他康复措施治疗脑卒中患者提供了参考资料。Lüdemann-Podubecká 等^[34]研究认为,tDCS 与卒中后上肢运动功能恢复具有一定联系,但是否直接促进其恢复目前证据仍不充分,还需进一步探索。

目前涉及 tDCS 对下肢及步行能力的影响则相对较少。Tahtis 等^[35]研究发现,tDCS 作为一种辅助治疗手段有助于脑卒中恢复期患者步行能力恢复(如患者起立功能及行走计时测试均较治疗前改善),但平衡功能及步态量表评分与对照组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

Fusco 等^[36]通过一个随机双盲对照临床试验发现,于脑卒中急性期给予阴极 tDCS 治疗,患者治疗后其运动功能较对照组无明显改善,因此认为针对脑卒中急性期患者的 tDCS 治疗方案需进一步探讨;而 Notturmo 等^[37]应用 tDCS 治疗脑卒中大鼠模

型却得到不同结果,发现阴极 tDCS 刺激能减少大鼠脑梗死面积并抑制脑组织去极化,从而在脑卒中早期发挥神经保护作用。因此 tDCS 是否能促进脑卒中患者运动功能恢复尚需更多严格设计的高质量、大样本、多中心临床试验证实。

二、tDCS 对脑卒中后认知功能的影响

认知功能障碍是脑卒中后较常见功能障碍之一。随着 tDCS 在神经、精神领域中的广泛应用,tDCS 被逐渐认为是一种能促进认知功能恢复的潜在治疗方法。tDCS 通过刺激大脑皮质进行神经功能调节,能促进研究对象提高再学习能力及获取新的执行能力,这可能与潜在神经通路被激活等机制有关。当大脑兴奋性被修饰后,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^[38]。近年来有研究指出,阳性 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^[39]。但 tDCS 治疗大规模人群、与其他康复手段联用及远期疗效还需进一步研究探讨。

三、tDCS 对脑卒中后言语功能的影响

相关行为学研究发现,阳极 tDCS 刺激能提高健康受试者词汇速度、流利程度及命名精确性^[40],如阳极 tDCS 刺激左侧颞顶联合区能促进词汇学习,而刺激 Wernicke's 区则能提高语言学习能力。目前还没有明显证据证明阳极或阴极 tDCS 刺激对脑卒中后失语症患者有明显疗效^[41],但阴极刺激较阳极刺激更有临床价值。Wu 等^[42]研究发现,阳极 tDCS 刺激联合言语训练能明显改善卒中后失语症患者图片命名及听理解能力,认为 tDCS 刺激不仅能直接调节极片下大脑白质兴奋性,而且还能够调控相应区域神经网络功能。

四、tDCS 对脑卒中后吞咽功能的影响

Cosentino 等^[43]研究认为,阳极 tDCS 刺激能够增强健康受试者对液体的吮吸能力,可能与 tDCS 刺激能促进与吞咽有关的大脑皮质神经网络募集有关。Kumar 等^[44]发现阳极 tDCS 刺激能促进卒中后吞咽障碍恢复,其治疗机制可能包括 tDCS 能促进脑皮质输入及输出,增强与脑干相关吞咽感觉及运动控制能力,有助于吞咽障碍改善。Marchina 等^[45]研究发现,阳极 tDCS 刺激联合吞咽训练能促进卒中急性期患者吞咽功能恢复,可作为吞咽障碍康复治疗的有益补充。

五、tDCS 对脑卒中后抑郁的影响

据统计约 33% 的脑卒中患者会发生卒中后抑郁,这会增加患者致死率,而抗抑郁药物通常有较多副作用,因此需改进治疗手段以提高卒中后抗抑郁疗效。目前许多临床试验发现 tDCS 能够改善神经精神病患者的情绪及认知^[46],因此 Bueno 等^[47]采用 tDCS 对 1 例卒中后抑郁患者进行治疗,发现治疗后该患者抑郁症状得到明显缓解。但关于 tDCS 对卒中患者抑郁的影响,还需进一步随机对照研究。

结语

tDCS 作为一种简单、安全、非侵袭性的脑神经调节技术,对脑卒中所导致的功能障碍虽有一定疗效,但在许多方面仍存在争议,其刺激模式、刺激时间、治疗周期、介入时间、远期疗效等还需进一步研究探讨;在 tDCS 疗效研究中除采用各种评定量表外,还需与神经电生理技术、MRI、PET 等联合应用,对治疗后患者脑功能重组情况进行分析。关于 tDCS 治疗脑卒中的作用机

制目前尚未明确,可从分子生物学、免疫组学、细胞学、血管生成、神经保护等方面进行探讨。

参 考 文 献

- [1] Paulus W, Peterchev AV, Ridding M. Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 116:329-342.
- [2] Kwakkel G, Kollen BJ, van der Grond J, et al. Probability of regaining dexterity in the flaccid upper limb: impact of severity of paresis and time since onset in acute stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(9):2181-2186.
- [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.
- [4] Nitsche MA, Liebetanz D, Tergau F, et al. Modulation of cortical excitability by transcranial direct current stimulation [J]. *Nervenarzt*, 2002, 73(4):332-335.
- [5] Datta A, Bansal V, Diaz J, et al. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad [J]. *Brain Stimul*, 2009, 2(4):201-207.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Rhoton AL. The cerebrum [J]. *Neurosurgery*, 2002, 51(4):S1-S1.
- [9] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation [J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(1):37-53.
- [10] Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, et al. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans [J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(11):2220-2222.
- [11] 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.
- [12] Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients [J]. *Neuroreport*, 2005, 16(14):1551-1555.
- [13] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans [J]. *Neurology*, 2001, 57(10):1899-1901.
- [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] Ranieri F, Podda MV, Riccardi E, et al. Modulation of LTP at rat hippocampal CA3-CA1 synapses by direct current stimulation [J]. *J Neurophysiol*, 2012, 107(7):1868-1880.
- [16] Ardolino G, Bossi B, Barbieri S, et al. Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain [J]. *J Physiol*, 2005, 568(2):653-663.
- [17] 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.
- [18] Tremblay S, Beaulé 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.
- [19] Di Lazzaro V, 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.
- [20] Teo JT, Bentley G, Lawrence P, et al. Late cortical plasticity in motor and auditory cortex: role of met-allele in BDNF Val66Met polymorphism[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(5):705-713.
- [21] Yoon EJ, Kim YK, Kim HR, et al. Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(3):250-259.
- [22] Amadi U, Ilie A, Johansen-Berg H, et al. Polarity-specific effects of motor transcranial direct current stimulation on fMRI resting state networks[J]. *Neuroimage*, 2013, 88(100):155-161.
- [23] Meinzer M, Lindenberg R, Phan MT, et al. Transcranial direct current stimulation in mild cognitive impairment: behavioral effects and neural mechanisms[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 20:S1552-5260.
- [24] 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):3-5.
- [25] Wachter D, Wrede A, Schulz-Schaeffer W, et al. Transcranial direct current stimulation induces polarity-specific changes of cortical blood perfusion in the rat[J]. *Exp Neurol*, 2011, 227(2):322-327.
- [26] Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation[J]. *Neuroimage*, 2010, 49(3):2304-2310.
- [27] 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]. *Neurol Res*, 2013, 35(10):1029-1037.
- [28] Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(8):1133-1145.
- [29] 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.
- [30] Nitsche MA, Paulus W. Transcranial direct current stimulation-update 2011[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2011, 29(6):463-492.
- [31] Kandel M, Beis JM, Le Chapelain L, et al. Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke: a review[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2012, 55(9-10):657-680.
- [32] Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving function and activities of daily living in patients after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 11:CD009645.
- [33] Kim YJ, Ku J, Cho S, et al. Facilitation of corticospinal excitability by virtual reality exercise following anodal transcranial direct current stimulation in healthy volunteers and subacute stroke subjects[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2014, 11(8):124.
- [34] Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Rothhardt S, et al. Transcranial direct current stimulation for motor recovery of upper limb function after stroke[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2014, 47(11):245-259.
- [35] Tahtis V, Kaski D, Seemungal BM. The effect of single session bi-cephalic transcranial direct current stimulation on gait performance in sub-acute stroke: A pilot study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2014, 32(4):527-532.
- [36] Fusco A, Assenza F, Iosa M, et al. The ineffective role of cathodal tDCS in enhancing the functional motor outcomes in early phase of stroke rehabilitation: an experimental trial[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:547290.
- [37] 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.
- [38] Bennabi D, Pedron S, Haffen E, et al. Transcranial direct current stimulation for memory enhancement: from clinical research to animal models[J]. *Front Syst Neurosci*, 2014, 8(4):159.
- [39] Martin DM, Liu R, Alonzo A, et al. Can transcranial direct current stimulation enhance outcomes from cognitive training? A randomized controlled trial in healthy participants[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(9):1927-1936.
- [40] 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.
- [41] Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in patients after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 6:CD009760.
- [42] 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(4):115-120.
- [43] Cosentino G, Alfonsi E, Brighina F, et al. Transcranial direct current stimulation enhances sucking of a liquid bolus in healthy humans[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(6):817-822.
- [44] Kumar S, Wagner CW, Frayne C, et al. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study[J]. *Stroke*, 2011, 42(4):1035-1040.
- [45] 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.
- [46] Ferrucci R, Priori A. Transcranial cerebellar direct current stimulation (tcDCS): motor control, cognition, learning and emotions[J]. *Neuroimage*, 2014, 85(3):918-923.
- [47] Bueno VF, Brunoni AR, Boggio PS, et al. Mood and cognitive effects of transcranial direct current stimulation in post-stroke depression[J]. *Neurocase*, 2011, 17(4):318-322.

(修回日期:2015-06-17)

(本文编辑:易浩)