

不同治疗时机的经颅直流电刺激治疗脑卒中后认知障碍的初步研究*

艾一楠¹ 李莉莉¹ 尹明宇¹ 赵文琦¹ 刘远文¹ 张淑娴¹ 黄丽¹ 胡昔权^{1,2}

摘要

目的:观察不同治疗时机的经颅直流电刺激(tDCS)对卒中后认知障碍(PSCI)患者认知功能和日常生活活动能力(ADL)的影响。

方法:选取中山大学附属第三医院康复医学科于2019年1月—2020年1月收治的卒中后认知障碍患者43例,用随机数字法分为试验组A(online治疗组)、试验组B(offline治疗组)以及对照组C(sham组)。试验组A患者在进行认知训练的同时进行2mA的阳极tDCS刺激;试验组B在认知训练结束4h以后进行相同tDCS刺激;对照组C在进行认知训练的同时进行tDCS假刺激。tDCS与认知康复训练均为30min/次,5次/周,连续2周。在治疗前、2周治疗后(治疗后)及治疗结束后1个月(随访时)三个时间点进行蒙特利尔认识评估量表(MoCA)、数字广度测试(DST)、连线测试A部分(TMT-A)及改良Barthel指数量表(MBI)的评估。

结果:本研究最终纳入统计分析的患者为41例(2例脱落)。治疗后、随访时3组患者的MoCA、DST、TMT-A及MBI评分均较治疗前明显提高($P < 0.05$)。试验组A在治疗后、随访时MoCA评分的改善差值均显著性优于对照组C($P < 0.05$);试验组B在治疗后、随访时MoCA评分的改善差值均优于对照组C,但仅在随访时差异有显著性意义($P < 0.05$);试验组A与试验组B MoCA改善差值组间无显著性差异($P > 0.05$)。试验组A治疗后、随访时数字广度正序、倒序均有显著性提高($P < 0.05$),试验组B在随访时数字广度倒序有显著性提高($P < 0.05$),对照组C治疗后数字广度的改善无显著性意义($P > 0.05$)。

结论:tDCS联合认知康复训练能够更好地改善PSCI患者的工作记忆等认知功能以及ADL能力,其效果可以维持到治疗结束后1个月。tDCS治疗与认知康复训练同时进行可能比tDCS与认知康复训练分开进行更有优势。

关键词 经颅直流电刺激;卒中后认知障碍;康复

中图分类号:R743.3,R454.1,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2021)-03-0315-07

Effects of different timing of transcranial direct current stimulation on post-stroke cognitive impairment/
AI Yanan, LI Lili, YIN Mingyu, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2021, 36(3): 315—321

Abstract

Objective:To observe the effects of different timing of transcranial direct current stimulation (tDCS) on cognitive function and activity of daily living(ADL) in patients with post-stroke cognitive impairment (PSCI).

Method:Forty-three patients with PSCI were randomly divided into group A (online), group B (offline) and control group C (sham). Patients in group A received 2mA anodal tDCS stimulation during cognitive training. Group B received the same tDCS stimulation 4 hours after the cognitive training. Group C received sham tDCS stimulation during cognitive training. TDCS and cognitive training were conducted for 30min, 5 times/week, for 2 continuous weeks. Montreal cognitive assessment scale (MoCA), digit span test (DST), trail mark-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.03.011

*基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2001603);广东省医学科学技术研究基金资助项目(A2017358)

1 中山大学附属第三医院,广东省广州市,510000; 2 通讯作者

第一作者简介:艾一楠,女,硕士,初级治疗师;收稿日期:2020-04-30

ing test (TMT) part A and modified Barthel index scale (MBI) were evaluated before treatment(T0), after treatment(T1), and 1 month after treatment(T2).

Result: In this study, 41 patients were included in the final statistical analysis. After treatment and during follow-up, the cognitive function and ADL ability of the 3 groups were improved when compared with the baseline ($P<0.05$). The differences of improvement in MoCA score in group A at T1 and T2 were better than that in control group C ($P<0.05$). The difference of improvement of MoCA score in group B was better than that in control group C only at T2 ($P<0.05$). There was no significant difference between group A and group B in MoCA improvement ($P>0.05$). The forward and backward DST in group A were significantly improved at T1 and T2 ($P<0.05$), while the backward DST in group B was significantly improved only during follow-up ($P<0.05$), the improvement of number breadth in group C was not significant ($P>0.05$).

Conclusion: tDCS combined with cognitive rehabilitation training can better improve the cognitive functions such as working memory, attention, and ADL ability of PSCI patients, and the effect can be maintained until 1 month after the end of treatment. Compared with offline tDCS treatment, online tDCS treatment maybe improve the cognitive function of patients better.

Author's address The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou, Guangdong, 510000

Key word transcranial direct current stimulation; post-stroke cognitive impairment; rehabilitation

卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)指在卒中这一临床“扳机点”事件后出现的具有不同程度认知障碍表现的一系列综合征。在卒中发病后6个月仍有50%的患者存在一个或多个认知域的损害^[1],严重影响患者及家属生活质量。目前针对PSCI的治疗手段主要有药物与认知康复训练,然而治疗效果并不令人满意。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种常见的无创性脑刺激技术,在神经调控中发挥重要作用,其在认知障碍中的应用也受到关注^[2]。

越来越多的学者将tDCS应用于PSCI的治疗,但tDCS的作用效果却因人而异,原因可能与tDCS的刺激方案、疾病性质类型不同及个体差异等有关^[3]。目前,tDCS改善PSCI的最佳治疗方案尚未确定。在以往的研究中,研究者常将tDCS与传统的康复治疗相结合,取得一定的疗效^[1,4-6],但少有人对tDCS与康复训练的结合方式及时机进行探讨,而与常规康复训练的结合时机可能是影响tDCS疗效的重要因素。因此,本研究旨在探究不同治疗时机的tDCS对PSCI患者认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:①符合2019年制定的脑卒中诊断标准^[7],且经头颅CT或MRI检查证实;②首次卒中,

病程为2周—6个月;③惯用手为右手;④年龄40—75岁;⑤简易精神状态量表筛查(Mini Mental State Examination, MMSE)存在轻到中度认知障碍(10分 \leq 总分 \leq 26分)^[8];⑥无严重失语并且能完成认知测试(西方失语症成套测验分值 \geq 93.8);⑦生命体征稳定,无进展的神经症状;⑧自愿参加并签署知情同意书。

排除标准:①左额叶完全损伤者;②存在以下tDCS治疗禁忌证:使用植入式电子装置(例如心脏起搏器)的患者;颅内金属植入器件的患者;发热、电解质紊乱或生命体征不稳定的患者;孕妇、儿童;有出血倾向的患者;颅内压增高的患者;存在严重心脏疾病或其他内科疾病的患者;急性大面积脑梗死的患者;癫痫患者及服用可能引起癫痫药物者;刺激区域有带有金属部件植入器件的患者;刺激区域有痛觉过敏的患者;局部皮肤损伤或炎症患者;③卒中前存在认知功能减退者;④明显精神障碍可能影响测试结果;⑤任何影响评估及治疗的其他因素。

本研究选取中山大学附属第三医院康复医学科于2019年1月—2020年1月收治且符合上述标准的卒中后认知障碍患者43例,并按随机数字法分为3组,试验过程中因出现不良反应2例脱落,纳入统计分析的41例患者分为治疗组A(14例)、治疗组B(13例)和对照组C(14例)。3组患者的性别、平均年龄、平均病程、MMSE评分及卒中类型等一般临床资料见表1,经统计学分析差异均无显著性意义

表1 患者一般资料

($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁)	平均病程 (周)	受教育程度 (年)	MMSE (分)	卒中类型(例)	
		男	女					梗死	出血
试验组A	14	11	3	61.64±10.33	7.75±6.66	10.50±3.86	20.14±4.40	10	4
试验组B	13	10	3	61.36±8.51	4.77±2.19	7.85±4.49	20.46±2.85	9	4
对照组C	14	10	4	58.77±9.61	6.77±5.70	10.07±4.84	21.21±4.35	10	4

($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

3组患者均接受常规脑卒中康复治疗,并在此基础上联合电脑辅助下的认知康复训练及持续2周的重复性tDCS治疗。治疗组A为online治疗组,在认知康复训练的同时进行tDCS治疗;治疗组B为offline治疗组,上午进行认知康复训练后,下午再进行tDCS治疗(相隔4h以上);对照组C在认知康复训练的同时进行tDCS假刺激治疗。

常规康复治疗包括药物治疗和康复训练。药物治疗采用脑卒中二级预防、营养神经、改善循环、改善认知等药物;常规康复训练包括物理治疗、作业治疗、针灸治疗等,根据患者病情总时间为每日4—5h。电脑辅助下的认知康复训练使用“六六脑系统”,根据每位患者认知损害情况制定个性化认知训练方案并进行认知训练,一周5次,每次30min,连续治疗2周。

tDCS治疗采用四川产IS300智能电刺激仪,将5cm×7cm的阳极电极片置于患者左侧前额叶背外侧区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),利用10—20脑电定位法选取F3区,阴极电极片置于右侧眶上区。电流强度为2mA,每次治疗30min,每周5次,连续治疗2周^[9]。假刺激治疗仅在认知训练30min的最前、最末30s进行电刺激,电流强度由0mA上升至2mA再回降至0mA。

1.3 评定指标

于治疗前、治疗2周后(治疗后)、治疗结束后1个月(随访时)三个时间点分别由经过统一培训并考核通过的康复治疗师对三组患者进行疗效评定^[10],不告知该评估人员分组情况,即对评估者设盲。具体评定内容包括以下方面:

认知功能评估:①蒙特利尔认识评估量表(montreal cognitive assessment, MoCA)常用于评价脑卒中患者的整体认知功能,包括视空间与执行

功能、命名、记忆力、注意力、语言、抽象、延迟回忆、定向力等,共计30分,受教育年限≤12年时总分加1分,分数≥26分认知功能正常。②数字广度测试(digit span test, DST)分为正序(forward-DST, FDST)和倒序(backward-DST, BDST)两部分,主要用于评估受试者工作记忆及注意力^[9],通常认为正序背诵数字位数≥7位为正常。

ADL能力评估:改良Barthel指数(modified Barthel index, MBI)用于评估患者日常生活活动能力,100分为正常,<60分为存在一定程度的生活依赖^[11]。

安全性评价:观察患者在治疗前后及过程中的一般情况,对患者进行舒适度询问,并及时记录不良反应的情况。

1.4 统计学分析

使用SPSS 20软件包对数据进行统计学分析。计量资料采用均数±标准差表示。使用配对样本t检验或配对样本符号秩和检验比较3组患者治疗前后的组内差异。其中MoCA评分及MBI符合正态分布,采用配对t检验进行组内前后对比;数字广度得分不满足正态分布,采用符号秩和检验进行组内前后对比。采用方差分析或秩和检验进行组间比较,三组存在显著性差异的情况,使用LSD检验进行多重比较。其中MoCA评分在治疗后的改变值不满足方差齐性,采用非参数检验进行组间比较;而MoCA评分在随访时的改变值满足方差齐性,采用了方差分析进行组间比较。DST、MBI均采用方差分析进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 tDCS对患者认知功能的影响

2.1.1 tDCS对患者MoCA评分的影响。组内比较:与治疗前相比,三组患者在治疗后MoCA评分均有显著性提高($P < 0.05$),三组患者随访时MoCA评分

较治疗前仍保持显著性提高($P < 0.05$)。但是随访时与治疗后相比,仅治疗组 A 的 MoCA 评分有明显提高($P_A=0.041$),而其余两组与治疗后相比 MoCA 评分无显著性差异($P_B=0.188, P_C=0.696$)。见表 2。

组间比较:治疗前、治疗后、随访时三组患者的 MoCA 评分无显著差异($P > 0.05$)。三组患者治疗后 MoCA 改变差值,由于治疗后 MoCA 差值不满足方差齐性,采用 Kruskal Wallis 检验进行组间比较以及两两比较。结果显示治疗后 MoCA 的改变值仅试验组 A 与对照组 C 之间存在显著性差异($P=0.007$,已校正)。随访时与治疗前相比差值服从正态分布且方差齐,三组之间单因素方差分析有显著性差异($P=0.011$),并采用 LSD 检验进行两两比较:试验组 A 与对照组 C 之间存在显著性差异($P=0.003$),试验组 B 与对照组 C 之间也存在显著性差异($P=0.040$),试验组 A 虽在改善分值上高于试验组 B,但差异无显著性意义($P=0.351$)。见表 3。

2.1.2 tDCS 对患者数字广度的影响。组内比较:与治疗前相比,试验组 A 在治疗后、随访时正序、倒序数字广度背诵的数位均有显著性提高($P_{T1F}=0.023, P_{T2F}=0.008, P_{T1B}=0.003, P_{T2B}=0.017$)。试验组 B 仅在随访时,与基线相比,倒序数字广度数位有显著性提高($P_{T2B}=0.007$)。对照组 C 的数字广度得分在治疗后及随访时的改变不明显($P > 0.05$)。见表 2。

组间比较:治疗前、治疗后以及随访时三组患者的数字广度正序与倒序背诵的数字数组间无显著性差异($P > 0.05$)。治疗后以及随访时三组患者的数字广度正序与倒序背诵的数位差值无显著性差异($P > 0.05$)。见表 3。

2.2 tDCS 对患者 ADL 能力的影响

组内比较:与治疗前相比,三组患者在治疗后 MBI 评分均有提高($P < 0.05$),三组患者随访时 MBI 评分较治疗前仍保持提高($P < 0.05$)。见表 2。

组间比较:治疗前、治疗后、随访时三组患者的 MBI 评分无显著差异($P > 0.05$)。治疗后与治疗前相比,三组患者的 MBI 改变量差异无显著性意义($P > 0.05$)。随访时与治疗前相比,三组患者单因素方差分析有显著性差异($P=0.008$),并采用 LSD 检验进行两两比较,其中试验组 B 的 MBI 提高明显优于其余两组,差异具有显著性意义($P_{BA}=0.003, P_{BC}=0.028$)。见表 3。

表 2 各访视点患者认知功能及 ADL 能力的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MoCA(分)	DST(位)		MBI(分)
			正序	倒序	
试验组 A (online)					
治疗前	14	13.00±4.84	5.36±0.50	2.64±0.50	61.64±31.49
治疗后	14	18.07±4.53 ^①	5.93±0.83 ^①	3.29±0.61 ^①	68.57±30.31 ^①
随访时	14	19.28±4.08 ^{①②}	6.07±0.62 ^①	3.50±0.94 ^①	76.14±25.94 ^{①②}
试验组 B (offline)					
治疗前	13	13.85±4.04	5.46±1.13	3.00±1.35	45.77±12.60
治疗后	13	17.92±4.25 ^①	5.54±1.05	3.38±1.19	56.38±17.48 ^①
随访时	13	18.92±4.13 ^①	5.85±0.80	3.77±1.09 ^①	76.08±14.44 ^{①②}
对照组 C (sham)					
治疗前	14	16.21±5.42	5.79±1.37	3.07±1.14	45.50±16.28
治疗后	14	18.36±6.03 ^①	5.86±1.46	3.57±1.45	60.57±24.02 ^①
随访时	14	18.57±5.97 ^①	6.21±1.31	3.29±1.07	64.57±24.24 ^{①②}

注:①与基线相比有显著性差异 $P < 0.05$,②与治疗前相比有显著性差异 $P < 0.05$ 。

表 3 各组间患者认知功能及 ADL 能力与基线的差值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MoCA(分)	DST(位)		MBI(分)
			正序	倒序	
试验组 A (online)					
治疗后	14	5.07±1.82 ^①	0.57±0.76	0.64±0.50	6.93±6.82
随访时	14	6.29±2.87 ^①	0.71±0.73	0.86±1.10	14.50±11.26
试验组 B (offline)					
治疗后	13	4.08±3.48	0.08±0.76	0.38±1.12	10.62±11.15
随访时	13	5.08±3.69 ^①	0.38±0.65	0.77±0.83	30.31±10.05 ^{①②}
对照组 C (sham)					
治疗后	14	2.14±2.69	0.07±1.21	0.50±0.86	12.79±14.45
随访时	14	2.36±3.39	0.43±0.76	0.21±0.70	19.07±15.97

注:①与对照组相比有显著性差异 $P < 0.05$,②与试验组 A 相比有显著性差异 $P < 0.05$ 。

2.3 不良反应及处理

在接受治疗的 43 例患者中,仅 7 例出现不良反应,2 例因此脱落。其中 3 例(3 组各 1 例)患者出现针刺感,但可以耐受,且在治疗结束后消失;另 2 例患者(试验组 A、B 各 1 例)仅出现刺激部位局部泛红无其他症状,治疗结束后泛红皮肤均在 2h 内恢复正常水平,患者同意继续进行治疗;1 例患者(试验组 B)出现轻微头晕,治疗结束后不良反应消失,患者因此中止了治疗并从试验中脱落;1 例患者(试验组 A)在治疗 1 次后出现刺激部位皮肤泛红且局部水泡,发现后及时对水泡进行了对应处理,并中止了治疗从试验中脱落,患者泛红当日消失,水泡在一周内消失。

总招募的 43 例患者不良反应情况经 χ^2 检验具有显著性差异($P < 0.05$),其中对照组 C 分别与 A、B 两组相比不良反应发生率明显较低($P < 0.05$),A、B

两组的不良反应情况差异无显著性意义($P > 0.05$)。

3 讨论

3.1 对PSCI患者认知功能及ADL能力的影响

既往的研究发现,tDCS对神经精神疾病以及认知功能损害均有一定的疗效^[12-13],tDCS对于PSCI的患者认知功能的恢复有促进的效果^[1,4],其中对于PSCI单侧忽略的改善效果较为明显^[14]。Shaker、Yun等^[9,15]使用2mA tDCS分别刺激PSCI患者双侧DLP-FC和左侧额颞叶,发现tDCS组较假刺激组能更好地改善患者注意力、记忆力、逻辑推理以及反应力等综合认知能力。本研究虽在治疗参数的选取上与前人研究略有不同,但也证明了tDCS对PSCI患者认知功能的改善效果,与前人研究结果相符。而Smit等^[16]的研究中tDCS作用于卒中后单侧忽略患者的后顶叶,治疗后患者单侧忽略的改善与对照组无显著性差异,这可能与治疗靶点不同及治疗时间短等因素有关。目前对于tDCS治疗PSCI研究者们选取的刺激参数及靶点不尽相同,还未出现公认的最佳治疗参数,因此tDCS最佳治疗方案仍是未来的研究方向之一。

目前国内外tDCS治疗PSCI的研究中,少有研究者对疗效进行随访报道。在Dockery等^[17]的研究中,tDCS对于健康人规划能力的提高效果在之后6个月及12个月的随访中均有保持。Fridriksson和Meinzer等^[10,18]的研究中,tDCS改善卒中后失语患者的疗效甚至能够维持至治疗后6个月。本研究中重复tDCS改善认知功能的效果可以维持到治疗后1个月,与前人的研究结果相符。相比于单次的tDCS刺激所产生的即刻效应和短暂的后效应,研究者们认为与训练同时进行的重复性tDCS是通过长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)来产生作用,而LTP/LTD与神经可塑性以及学习、记忆的保持有着密切的联系^[19-20]。本研究中tDCS可能通过调控了LTP/LTD作用一定时长地改变了突触可塑性,产生了远期后效应,从而使得tDCS对PSCI患者的认知改善得以巩固和维持。

在以往的tDCS研究中,较少研究会评测卒中患者ADL能力的改善情况。一项Meta分析表

明,只有低到中质量的证据表明tDCS能够改善卒中患者的ADL能力^[11]。而认知功能的下降在一定程度上影响着ADL能力^[21],经过认知训练后卒中患者认知功能的提高有利于ADL能力的改善^[22]。本研究中试验组B(offline)的ADL能力在治疗后1个月的改善效果优于其余两组,证明了offline治疗对ADL能力的改善效果要优于假刺激组,提示我们,相比于仅认知训练,tDCS联合认知训练可能更好的改善PSCI患者的ADL能力。但本研究中,试验组A(online)的ADL能力改善值与对照组C(sham)并无显著性差异,这可能与研究样本量较小、基线MBI得分不同有关。其中,三组患者基线MBI得分虽无显著性差异,但试验组A(online)中有4例患者在治疗后MBI评分已经达到了正常人水平(100分),使得分数无法继续增加,出现了“天花板效应”。

前人研究显示,tDCS受试者的不良反应以轻度为主,常可耐受^[23-25]。Russo等^[26]综述了2005—2015年期间tDCS治疗脑卒中的文献65篇,其中仅有11.62%报道出现了副作用。Zappasodi等^[27]对26例健康受试者在24h内进行了多达5次15min的tDCS刺激,结果显示受试者仅感受到了轻到中度的针刺感或灼烧感。以上研究报道证明了tDCS的安全性和可耐受性。本研究共出现不良反应的患者7例(16%),皆以轻中度为主,与前人研究结果相符。研究结果提示:tDCS的可能产生少量不良反应,且常为轻中度;online和offline治疗安全性相当,皆是安全性较高的无创性脑刺激治疗方法。

3.2 不同治疗时机的tDCS改善PSCI的疗效比较

在以往的研究中,研究者们会将tDCS与认知训练同时进行,或在tDCS之后进行认知训练^[15],将这些tDCS刺激方案与假刺激相比较,结果不尽相同,这可能与tDCS与认知训练的结合时机差异有关。在面向健康人单次tDCS刺激的研究中,tDCS与认知训练同时进行(online)的效果要优于tDCS与认知训练分开(offline)进行^[28],与本研究的结果相同。但也有研究提出了不同的观点,当tDCS作用于健康人第一视觉皮质(V1)时,在任务执行之前进行tDCS(offline)比任务执行同时进行tDCS(online)获得了更好的任务表现。除此之外,基础研究表明,足够时

长的单次tDCS刺激后突触后电位的兴奋性可以维持到60min以上^[29],以往的研究者常在tDCS刺激后立即进行任务或认知训练,此时大脑若仍处在兴奋性状态可能产生与tDCS刺激同时进行任务或认知训练相似的效果,即此时的“offline”效果可能与“online”相似。此外,目前关于tDCS与常规康复训练结合时机的研究中,受试对象大多为健康人而非患者,而当tDCS用于神经系统疾病的患者康复治疗时,也可能产生与健康人不同的疗效。

本研究以PSCI患者作为研究对象,采用了tDCS治疗与认知训练相隔较长时间的offline方案,及tDCS治疗与认知训练同时进行的online方案。结果显示online tDCS对PSCI患者MoCA的得分的改善值要高于offline治疗的改善值,但是此差异暂未显示显著性意义,提示我们online治疗可能比offline治疗更有优势,但由于本研究样本量较小未显示出明显差异。结合目前tDCS可能的作用机制,产生以上结果可能原因是:①当tDCS与认知训练同时进行, tDCS通过阈下刺激,改变神经元膜内外电位差从而调节神经元兴奋性,产生即刻效应^[30-32],让大脑处于兴奋状态,从而使被治疗患者能够更好的完成认知任务,获得更好的训练效果;而tDCS与认知训练相隔时间较长时,tDCS对大脑产生的兴奋作用减弱,从而减弱的认知训练的效果。②offline组的患者在认知训练时虽没有tDCS的即刻效应,但tDCS可以作用于PSCI患者大脑,调节LTP/LTD作用,从而改变大脑的突触可塑性^[33-34]。LTP/LTD和认知功能密切相关,是记忆和学习保持的重要机制,因此tDCS可以通过对LTP/LTD的调节增强认知训练的效果。③前人的研究也有假说认为,offline的tDCS产生效果的机制可能与技能和策略的巩固过程相关,即训练的内源性神经激活与外源性电刺激的互相作用^[28]。

综上,tDCS联合认知康复训练能够安全、有效地加强认知训练改善PSCI患者的工作记忆等认知功能,以及ADL能力的效果,并且可以维持到治疗结束后1个月。相较于offline-tDCS,online-tDCS治疗可能更具有优势。这提示我们在未来tDCS的应用和研究中,应注重治疗时机的选择,从而获得更好的疗效。本研究中还存在不足:①本研究为单中心

研究,样本量较小,在未来的研究中仍需尽可能的扩大样本量,开展多中心试验,以便获得更高质量的研究结果。②本研究仅限于观察tDCS的临床疗效,并未对其作用机制进行深入研究,未来的研究可结合影像学数据以及脑电数据客观地探究和评估tDCS的疗效及机制。

参考文献

- [1] Draaisma LR, Wessel MJ, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation to enhance cognitive rehabilitation after stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 719:133678.
- [2] Yavari F, Jamil A, Mosayebi Samani M, et al. Basic and functional effects of transcranial electrical stimulation (tes)-an introduction[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 85:81—92.
- [3] Bikson M, Esmailpour Z, Adair D, et al. Transcranial electrical stimulation nomenclature[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(6):1349—1366.
- [4] Sathappan AV, Luber BM, Lisanby SH. The dynamic duo: Combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 89:347—360.
- [5] Turgut N, Miranda M, Kastrup A, et al. Tdcs combined with optokinetic drift reduces egocentric neglect in severely impaired post- acute patients[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2018, 28(4):515—526.
- [6] Keser Z, Dehgan MW, Shadravan S, et al. Combined dextroamphetamine and transcranial direct current stimulation in poststroke aphasia[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017, 96(10 Suppl 1):S141—s145.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(9):710—715.
- [8] 张晨华. 认知干预结合心理护理对老年卒中后认知障碍患者的影响及mmse, adl和moca分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(98):352.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Elsner B, Kugler J, Pohl M, et al. Transcranial direct current stimulation (tdcs) for improving activities of daily living, and physical and cognitive functioning, in people after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev* 62, 2016, 3:

- Cd009645.
- [12] Kazuta T, Takeda K, Osu R, et al. Transcranial direct current stimulation improves audioverbal memory in stroke patients[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2017, 96(8):565—571.
- [13] Prehn K, Stengl H, Grittner U, et al. Effects of anodal transcranial direct current stimulation and serotonergic enhancement on memory performance in young and older adults[J]. *Neuropsychopharmacology* 6, 2017, 42(2):551—561.
- [14] Salazar APS, Vaz PG, Marchese RR, et al. Noninvasive brain stimulation improves hemispatial neglect after stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2018, 99(2):355—366.e351.
- [15] 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.
- [16] Smit M, Schutter DJ, Nijboer TC, et al. Transcranial direct current stimulation to the parietal cortex in hemispatial neglect: A feasibility study[J]. *Neuropsychologia*, 2015, 74:152—161.
- [17] Dockery CA, Hueckel-Weng R, Birbaumer N, et al. Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(22):7271—7277.
- [18] Meinzer M, Darkow R, Lindenberg R, et al. Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4):1152—1163.
- [19] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes bdnf-dependent synaptic plasticity: Potential implications for motor learning[J]. *Neuron*, 2010, 66(2):198—204.
- [20] Reis J, Fischer JT, Prichard G, et al. Time- but not sleep-dependent consolidation of tdcS-enhanced visuomotor skills[J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(1):109—117.
- [21] Hoffmann T, Bennett S, Koh CL, et al. A systematic review of cognitive interventions to improve functional ability in people who have cognitive impairment following stroke[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2010, 17(2):99—107.
- [22] Oh EY, Jung MS. Effects of a cognitive training program on cognitive function and activities of daily living in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Korean Acad Nurs*, 2017, 47(1):1—13.
- [23] Chhatbar PY, Chen R, Deardorff R, et al. Safety and tolerability of transcranial direct current stimulation to stroke patients - a phase I current escalation study[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(3):553—559.
- [24] Antal A, Alekseičuk I, Bikson M, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(9):1774—1809.
- [25] 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.
- [26] Russo C, Souza Carneiro MI, Bolognini N, et al. Safety review of transcranial direct current stimulation in stroke [J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(3):215—222.
- [27] Zappasodi F, Musumeci G, Navarra R, et al. Safety and effects on motor cortex excitability of five anodal transcranial direct current stimulation sessions in 24hours[J]. *Neurophysiol Clin*, 2019, 49(1):19—25.
- [28] Oldrati V, Colombo B, Antonietti A. Combination of a short cognitive training and tdcS to enhance visuospatial skills: A comparison between online and offline neuromodulation[J]. *Brain Res*, 2018, 1678:32—39.
- [29] Koo H, Kim MS, Han SW, et al. After-effects of anodal transcranial direct current stimulation on the excitability of the motor cortex in rats[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34(5):859—868.
- [30] Parkin BL, Ekhtiari H, Walsh VF. Non-invasive human brain stimulation in cognitive neuroscience: A primer[J]. *Neuron*, 2015, 87(5):932—945.
- [31] Andrade SM, Ferreira JJA, Rufino TS, et al. Effects of different montages of transcranial direct current stimulation on the risk of falls and lower limb function after stroke[J]. *Neurol Res*, 2017, 39(12):1037—1043.
- [32] Nitsche MA, Grunewald J, Liebetanz D, et al. Catecholaminergic consolidation of motor cortical neuroplasticity in humans[J]. *Cereb Cortex*, 2004, 14(11):1240—1245.
- [33] Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(16):5202—5206.
- [34] Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans[J]. *J Physiol*, 2003, 553(Pt 1):293—301.