

·综述·

经颅直流电刺激联合上肢康复治疗对脑卒中偏瘫患者上肢功能影响的应用进展*

陈 思¹ 陈汉波^{1,4} 廖秋霞¹ 燕铁斌^{2,3}

脑卒中后早期、合理的康复治疗,能够明显改善患者的预后,降低致残率,但仍有50%—60%的患者遗留不同程度的运动功能损害^[1]。非侵入性脑刺激(noninvasive brain stimulation, NIBS)是一种新兴的中枢干预技术,可以调节大脑皮质兴奋性^[2]。将NIBS与外周性干预按照一定的模式相结合,可促进大脑功能重塑^[3],然而,不同的结合方式所产生的效果不同^[4]。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是基础神经科学和临床应用中最常用的NIBS技术^[5-7]。由于tDCS不会诱发神经元产生动作电位,诱发癫痫发作的风险小,临床应用上比TMS更安全^[8],且tDCS携带更加方便,近年来的临床应用受到关注。本文仅就tDCS联合上肢康复治疗技术在脑卒中偏瘫上肢康复中的国内外应用做一综述。

1 tDCS联合上肢康复治疗的模式

循证研究证明,NIBS等以脑部作为靶器官的康复技术和功能性电刺激(functional electrical stimulation, FES)等以肢体作为靶器官的康复技术均能有效改善脑病患者的运动障碍^[9-10],虽然干预部位不同,但治疗目的一致,国内外有研究报道将某些作用于不同靶器官的治疗联合应用时可以提高治疗效果,即“将作用于脑部和肢体的、治疗目的相同、有效的康复技术,同时或按照一定的顺序分别应用于患者的脑部和肢体,产生中枢-外周同时或先后有序刺激的环境,激活中枢-外周的功能调控,发挥二者的协同作用,以提高或增强单一作用于脑部或肢体的治疗效果”^[11-12]。研究发现,tDCS阳极刺激增强刺激部位神经元的兴奋性,阴极刺激降低刺激部位神经元的兴奋性^[13],进而影响相应的感知觉、运动功能和认知行为功能,因此,tDCS联合上肢康复治疗技术在脑卒中上肢康复中的应用日见增多^[14-16]。根据tDCS与治疗上肢技术的不同时间组合模式,又可以分为同步治疗模式

和非同步治疗模式。

2 tDCS同步联合上肢康复治疗应用于脑卒中偏瘫上肢

2.1 国际研究证据

2.1.1 tDCS双极调节同步联合上肢康复治疗:tDCS双极调节(电极的阳极放在患侧M1区、阴极放在健侧M1区)是临床常用方案。Bolognini等^[17]对14例脑卒中亚急性期患者采用40min、2mA的双极tDCS治疗,结合每天4h的上肢强制性使用治疗(constrained-induced movement therapy, CIMT),治疗2周后发现,同步治疗比单独采用CIMT的患者在上肢Fugl-Meyer评分(Fugl-Meyer assessment extremity of upper, FMA-UE)、Jebsons手功能评分、运动活动日志等评估均有显著改善,该研究同时也发现同步治疗组受损半球胼胝体抑制效应减弱、皮质脊髓束兴奋性增强,而两组对象未受累半球皮质脊髓束兴奋性均降低,证明患者运动功能改善可能与tDCS阳极与阴极刺激引起的神经生理学变化相关。Salazar等^[18]将30例中重度脑卒中患者分成两组,在上肢FES(刺激三角肌前部、斜方肌、肱三头肌和腕伸肌)辅助下进行上肢特殊任务训练,观察组同步给予2mA双极tDCS治疗,对照组给予安慰tDCS治疗,每项治疗均为30min,通过三维运动分析系统评估治疗前后的运动表现(运动周期、速度曲线)和运动质量(流畅性、躯干影响、关节角度),治疗2周后发现,同步治疗较单独上肢任务训练结合FES治疗可显著提高中重度上肢功能障碍患者的运动表现和抓握能力。

2.1.2 tDCS单极调节同步联合上肢康复治疗:Figlewski等^[19]对44例脑卒中患者采用30min、1.5mA阳极tDCS(阳极放在患侧M1区、阴极置于对侧眼眶上缘),结合每天6h上肢CIMT,结果也发现tDCS同步CIMT较安慰tDCS同步CIMT可显著改善偏瘫患者上肢的运动功能。该研究进一步证明,不论tDCS双极还是阳极刺激M1区同步CIMT的治疗模式,较单用CIMT可显著改善脑卒中患者上肢运动功能。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.10.021

*基金项目:国家自然科学基金项目(81772447);广东省医学科研基金项目(A2021407)

1 广东三九脑科医院康复治疗科,广州市,510510; 2 中山大学孙逸仙纪念医院康复科; 3 广东省康复与养老工程技术研究中心;

4 通讯作者

第一作者简介:陈思,女,主管技师; 收稿日期:2021-06-28

Mortensen等^[20]将15例脑出血患者分成两组,对照组每天30min家庭作业活动,实验组在对照组的基础上同步对患侧M1区给予20min、1.5mA阳极tDCS治疗,治疗5天后发现,实验组上肢握力较对照组显著提高,随访发现这种差异在停止tDCS治疗后逐渐减少,1周后两组间功能变化没有显著差异。

2.2 国内研究证据

2.2.1 tDCS双极调节同步联合上肢康复治疗:国内tDCS联合上肢康复治疗模式近年来也有报告。陈创等^[21]对15例发病3个月以上的脑卒中患者和15例健康受试者,每天接受20min、2mA的双极tDCS治疗,并给予60min的FES辅助下任务导向性训练,治疗4周后,与健康受试者对比发现,联合治疗对脑卒中患者静息态脑自发性活动产生显著影响,其中右侧小脑前叶静息态低频振幅(amplitude of low frequency fluctuate, ALFF)显著增高。孙武东等^[22]将60例脑卒中患者分成3组,研究发现使用20min、2mA双极tDCS治疗联合双侧等速运动训练(bilateral isokinematic training, BIT),与单独tDCS治疗和单独BIT训练比较,治疗4周后,前者可显著改善患者上肢运动诱发电位的皮质潜伏期(cortical latency, CL)、中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)、FMA-UE及偏瘫上肢功能测试-中国香港版评分。张洁等^[23]将40例脑卒中患者随机分成试验组和对照组,在常规康复治疗的基础上,试验组给予30min 1.5mA阴极tDCS(阴极置于健侧皮质M1区、阳极置于对侧眼眶上缘)同步30min上肢机器人训练(robot training, RT),对照组给予安慰tDCS联合RT治疗,1次/天、5d/周,治疗2周后发现,试验组患者FMA-UE、组块试验、动作活动记录(同一动作次数、动作质量)、日常生活自理能力等较对照组显著改善。

2.2.2 tDCS单极调节同步联合上肢康复治疗:肖露等^[24]研究发现tDCS(阳极放在患侧M1区,阴极放在对侧眶上裂)联合上肢肌电生物反馈,较单独使用肌电生物反馈可显著提高偏瘫上肢的FMA-UE和改良Barthel指数(modified Barthel index, MBI)的评分以及肩外展和腕背伸时的表面肌电均值。刘远文^[25]、华强^[26]等报告,tDCS(阳极放置在患侧C3或C4区,阴极放在对侧眶上缘)联合虚拟情景治疗,较单独tDCS治疗和单独虚拟情景治疗,可显著改善偏瘫患者的FMA-UL、MBI评分。李亚斌^[27]、陈慧^[28]等发现,tDCS阳极治疗同步镜像治疗较单独使用tDCS和镜像治疗可以更显著改善脑卒中患者患侧大脑诱发电位N20的潜伏期及波幅、皮质兴奋性和上肢运动功能。

2.2.3 tDCS同步联合中医治疗:在联合中医治疗方面,郑苏等^[29]报告,将120例脑卒中患者分成tDCS组、分期针刺组和tDCS联合分期针刺组,tDCS阳极放置在患侧中央前回上肢支配区,阴极放在健侧肩部,分期针刺根据分期(弛缓期、痉挛期、恢复期)实施针刺不同的穴位。tDCS 20min/次,分期

针刺30min/次,1次/天,6d/周,治疗6周。研究发现tDCS联合分期针刺较单独tDCS和单独分期针刺可以更显著改善卒中偏瘫上肢的FMA、MBI及MAS评分。

2.3 tDCS同步联合上肢康复治疗研究的启示

正常情况下人脑两个半球相互抑制和平衡,脑卒中后,患侧初级运动皮层(M1)兴奋性降低,对健侧皮层的抑制减少,导致健侧M1活动性更高,且更加抑制患侧M1的活动,这种运动皮层兴奋性失衡对肢体功能的恢复产生严重负面影响,因此重建大脑的平衡是脑功能重塑的重要基础。目前关于tDCS同步上肢康复治疗技术在脑卒中偏瘫上肢康复中应用较广泛,多项研究表明,tDCS不论双极、阴极或阳极同步上肢治疗均可改善上肢运动功能及肌肉力量,虽然有部分随访发现这种差异会随着tDCS治疗结束而逐渐减少,但这种同步的上肢治疗模式为中、重度功能障碍患者的康复治疗提供了新的思路,或许可以产生协同作用。鉴于不同研究中的治疗方案及效果存在较大差异,未来需要进一步研究相同治疗模式下,tDCS不同刺激时间、不同电流强度、不同电流密度或不同上肢治疗方法、不同治疗时间以及应用于不同功能障碍情况的疗效。

3 非同步tDCS联合上肢康复治疗模式应用于脑卒中偏瘫上肢

非同步联合治疗技术临床上一一直在应用,但由于所采用的并非是固定的时序组合,因此,疗效无法保证一致性。目前的研究根据作用于靶器官的先后时序,分为以下两种模式。

3.1 先刺激脑部,后刺激肢体

该治疗模式是指先治疗脑部,以脑部作为治疗的靶器官,为其他治疗创造环境,再进行肢体的治疗。

3.1.1 联合上肢机器人治疗:Giacobbe等^[30]对12例发病6个月以上的脑卒中患者分成4组采用内部重复测量的设计研究,1—3组分别在20min的上肢机器人训练之前、期间、之后给予单次20min、2mA的阳极tDCS治疗,第4组在机器人训练期间给予安慰tDCS治疗,干预前后评估患者的运动表现。研究发现,机器人训练前先给予tDCS治疗组的运动平稳性提高了15%;训练期间给予tDCS治疗组的运动准确度降低了15%,但运动速度和其他运动学指标没有明显改变;训练之后再给予tDCS治疗组的运动速度降低了10%;训练期间给予安慰tDCS治疗的运动速度提高了20%。说明在机器人训练的不同时期(前、期间、后)给予tDCS治疗,可以明显影响机器人的训练效果,但该研究样本量较少,需要更大样本量及更长治疗周期的研究。

3.1.2 联合上肢任务导向治疗:Ilić NV等^[31]将26例发病9个月以上的脑卒中恢复期患者分为治疗组(阳极tDCS+作业

治疗(OT))和安慰组(安慰 tDCS+OT),治疗前先进行 20min、2mA 阳极 tDCS 治疗或安慰 tDCS 治疗,后进行 45min 以任务导向为主的上肢 OT 治疗,治疗前后采用改良 Jebsen Taylor 手功能测试(modified Jebsen Taylor hand function test, mJTHFT)、手握力测力仪和上肢 FMA 评估疗效,治疗 1 次/天,共 10 天,并在 40 天后随访。结果发现治疗结束后和随访时治疗组 mJTHFT 时间较安慰组明显缩短,而握力和上肢 FMA 评分无明显改变。该研究说明对脑卒中恢复期患者在患侧大脑半球先进行阳极 tDCS 治疗后进行任务导向强化训练,可改善手的精细运动功能。

3.1.3 联合上肢 CIMIT 治疗:Takebayashi 等^[32]将 20 例脑卒中恢复期患者随机分为干预组 and 对照组,干预组先接受 2mA、20min 双极 tDCS 治疗,然后立即行周围神经肌肉电刺激,再行 CIMIT 治疗,对照组仅接受 CIMIT 治疗。所有患者 CIMIT 治疗 2h/次,2 次/天,5 次/周,连续治疗 2 周后发现,干预组上肢 FMA 评分改善明显优于对照组,而运动质量差异无显著性。说明双极 tDCS 联合周围神经肌肉电刺激的预处理治疗策略可以提高 CIMIT 的效果。Shaheiwola 等^[33-34]将 30 例病程 >6 个月、Brunnstrom 分期 ≤Ⅲ 期的脑卒中患者随机分成双极 tDCS 联合 FES 组和安慰 tDCS 联合 FES 组,分别先给予 20min、2mA 的 tDCS 治疗(阳极置于患侧 M1 区、阴极置于健侧 M1 区)或安慰 tDCS 治疗,然后给予 60min FES(刺激患侧肩部和上臂)辅助下的任务导向性训练。治疗 4 周后发现,tDCS 联合 FES 与安慰 tDCS 联合 FES 治疗比较,前者可显著改善脑卒中恢复期患者上肢 FMA 评分、Wolf 运动功能测试(Wolf motor function test, WMFT)及表面肌电(surface electromyography, sEMG)的测试结果。

3.2 先刺激肢体,后刺激脑部

单纯先刺激肢体后刺激脑部的研究相对较少,文献中的大部分方案为先刺激肢体、后刺激脑部、再刺激肢体的外周-中枢-外周模式或肢体-脑-肢体模式。

Celnik 等^[35]对 9 例可执行手指活动任务的轻度脑卒中患者进行交叉对照研究,分成周围神经刺激(peripheral nerve stimulation, PNS)联合 tDCS、PNS 联合安慰 tDCS、安慰 PNS 联合 tDCS、安慰 PNS 联合安慰 tDCS 4 种方案。每种方案均先在腕部的正中神经和尺神经上给予单次 2h 的 PNS 或安慰 PNS 治疗,在 PNS 或安慰 PNS 的最后 20min 给予 1mA 阳极 tDCS 或安慰 tDCS 治疗,然后再给予 30min 的敲击键盘训练,在训练结束后的 30min、24h、6 天 3 个时间点进行运动速度和准确度的评估。结果显示,PNS 联合 tDCS 组的正确按键次数较 PNS 联合安慰 tDCS 组提高了 15.4%、较安慰 PNS 联合 tDCS 组提高了 22.7%、较安慰 PNS 联合安慰 tDCS 组提高了 41.3%,且这些差异保持到第 6 天。该研究说明 PNS 联合 tDCS 治疗可显著提高手指精细运动的效果。但 Menezes

等^[36]对 20 例发病 6 个月以上中、重度脑卒中上肢功能障碍者采用与 Celnik 等^[35]相同的联合方案,单次治疗后各项指标未发现显著性差异,说明在较重的患者中,单次非同步 PNS 联合 1mA 阳极 tDCS 并不能增强训练效果。Powell 等^[37]对 10 例病程大于 12 个月的中、重度脑卒中患者,给予 2h 的 PNS,联合 2mA 阳极 tDCS 治疗后,再给予 2h 高强度的上肢机器人治疗,其中 4 例在 PNS 训练前 20min 给予 tDCS 治疗,6 例在 PNS 训练的后 20min 给予 tDCS 治疗,治疗 10 天后发现,两种协同方式 FMA-UE 评分和脑卒中影响量表(stroke impact scale, SIS)无显著性差异,说明 PNS 联合 tDCS 治疗的方案具有选择性,对于中、重度功能障碍者还需要进一步研究。

3.3 非同步 tDCS 联合上肢康复治疗研究的启示

从现有文献来看,非同步治疗中,先给予 tDCS 治疗,后实施上肢康复治疗的研究报告多于先实施上肢治疗,后给予 tDCS 治疗的研究,且治疗效果前者优于后者,特别是对于中、重度功能障碍者。但不论是先给予 tDCS 治疗,还是先实施上肢治疗的模式,单次刺激时优势不明显,可能与所协同的上肢治疗方案相关。而同步治疗模式与非同步治疗模式之间长期治疗效果的对比,文献也甚少,还需要进一步的观察。

4 小结和展望

从现有研究文献来看,tDCS 联合上肢康复治疗是一种很有潜力的康复模式。首先 tDCS 刺激大脑皮层,改善皮层活性并为脑功能重组创造条件;同时,重复的肢体刺激(类似于强制性使用),通过感觉、运动传导通路上行反馈至中枢,构成双刺激的协同干预,促进神经重塑及肢体功能康复^[18]。现有研究表明,tDCS 刺激初级运动皮层联合上肢康复技术的治疗模式,可明显改善脑卒中偏瘫患者上肢运动功能。下列问题值得临床进一步研究:

4.1 明确作用于脑-肢体靶器官的最佳联合顺序

如在肢体治疗前、中、后给予 tDCS 治疗。研究表明,在单次 1mA tDCS 阳极干预结束后,运动皮质兴奋性比基线增加约 150%,持续 90min^[38]。这意味着在肢体治疗前给予 tDCS 治疗,后续的肢体治疗可能全部在 tDCS 的持续作用时间内,较治疗中给予可以获得更长时间的刺激。另外,脑-肢体的同步刺激模式,可能激活大脑“稳态机制”并降低治疗效果,因为稳态机制起到防止皮层网络兴奋性过度增加并维持其稳定性的作用^[39]。根据神经可塑性的稳态规律,在肢体治疗前应用阳极 tDCS 治疗可增强肢体治疗的效果、应用阴极 tDCS 治疗则可减弱健侧的抑制性作用。当 tDCS 与肢体刺激同时应用时,阳极 tDCS 会抑制肢体治疗对大脑的兴奋,阴极 tDCS 可增强肢体治疗对大脑的兴奋。

4.2 探讨 tDCS 联合肢体治疗疗效的机制

理论上,tDCS 双极刺激方案,一方面通过阴极 tDCS 抑

制非损伤半球的神经活动,另一方面通过阳极 tDCS 兴奋损伤半球的神经活动,比单阳极和单阴极方案更能有助于恢复因“胼胝体抑制机制”而导致的运动皮层兴奋性失衡,更有助与脑卒中后运动功能的恢复。但是 tDCS 的效应受脑卒中严重程度、皮质连接完整性及病程的影响,因此,对于脑卒中后遗症期或重度运动功能障碍者,tDCS 协同肢体治疗的可能机制还需要进一步研究。

4.3 选择更合适的上肢康复治疗技术

机器人辅助治疗是神经康复的重要手段,2021 年 tDCS 指南明确指出,脑卒中恢复期患者,应用 tDCS 阳极刺激患侧 M1 区不能提高机器人训练效果(B 级推荐);脑卒中亚急性期患者,应用 tDCS 阳极刺激患侧 M1 区(A 级推荐)、tDCS 阴极健侧 M1 区(B 级推荐)均不能提高机器人训练的效果^[40]。因此,探索合适的上肢康复技术进行联合也是有效协同增强治疗效果的基础。

4.4 探索最适宜刺激电流密度(电流强度/电极面积)

大多数研究者 tDCS 治疗多采用 1—2mA 的电流强度、25—35cm²规格的电极片、0.04mA/cm²或者 0.06mA/cm²的电流密度,电极片较大有利于减小电流密度,增加其安全性,可同时刺激较大区域的脑部皮质,但另一方面其聚焦性和精准度也较差^[41]。减小刺激电极片面积或增大电流强度可改善 tDCS 聚焦效果,增加其作用深度,但治疗安全性可能降低,是否进一步增加电流密度有待进一步研究。

4.5 其它值得研究的热点

①tDCS 治疗时间及疗程。报告显示,单次阳极刺激 9—13min,运动皮层兴奋性可以延续 90min^[38],阴极刺激可以抑制 60min,而目前大部分治疗采用 20min,此时间是否是最佳时间? ②tDCS 阳极、阴极电极如何放置。研究发现,刺激电极与正中矢状面成 45°时所形成的电场,可以覆盖更大的运动皮层区域,更好的诱导 M1 区的神经可塑性效应^[42]。③可以应用更加聚焦的刺激方法,如应用高精度 tDCS(high definition tDCS,HD-tDCS),采用脑电图、脑功能成像、导航机器人等技术对目标脑区进行更精确的定位等措施,进一步提高治疗效果。

参考文献

- [1] Richards CL, Malouin F, Nadeau S. Stroke rehabilitation: clinical picture, assessment, and therapeutic challenge[J]. Prog Brain Res, 2015, 218: 253—280.
- [2] Hernandez-Pavon JC, Harvey RL. Noninvasive transcranial magnetic brain stimulation in stroke[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2019, 30(2): 319—335.
- [3] Meng HJ, Cao N, Lin YT, et al. Motor learning enhanced by combined motor imagery and noninvasive brain stimulation is associated with reduced short-interval intracortical in-

- hibition[J]. Brain Behav, 2019, 9(4): e01252—1260.
- [4] Vaz PG, Salazar APDS, Stein C, et al. Noninvasive brain stimulation combined with other therapies improves gait speed after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Top Stroke Rehabil, 2019, 26(3): 201—213.
- [5] Santos Ferreira I, Teixeira Costa B, Lima Ramos C, et al. Searching for the optimal tDCS target for motor rehabilitation[J]. J Neuroeng Rehabil, 2019, 16(1): 90—101.
- [6] Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation[J]. Handb Clin Neurol, 2019, 160: 559—580.
- [7] 燕铁斌. 推动经颅直流电刺激的临床应用[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(9): 641—643.
- [8] Buchanan DM, Bogdanowicz T, Khanna N, et al. Systematic review on the safety and tolerability of transcranial direct current stimulation in children and adolescents[J]. Brain Sci, 2021, 11(2): 212—232.
- [9] Kang N, Lee RD, Lee JH, et al. Functional balance and postural control improvements in patients with stroke after noninvasive brain stimulation: a meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2020, 101(1): 141—153.
- [10] Marquez-Chin C, Popovic MR. Functional electrical stimulation therapy for restoration of motor function after spinal cord injury and stroke: a review[J]. Biomed Eng Online, 2020, 19(1): 34—58.
- [11] 燕铁斌. 神经康复治疗技术发展的新趋势[J]. 康复学报, 2017(1): 2—5.
- [12] 燕铁斌. 脑病康复新模式: 从治疗肢体到脑-肢体协同调控[J]. 华西医学, 2018, 33(10): 10—15.
- [13] Solomons CD, Shanmugasundaram V. A review of transcranial electrical stimulation methods in stroke rehabilitation[J]. Neurol India, 2019, 67(2): 417—423.
- [14] Lerma-Lara S, De Cherade Montbron M, Guérin M, et al. Transcranial direct-current stimulation (tDCS) in the primary motor cortex and its effects on sensorimotor function: a quasi-experimental single-blind sham-controlled trial[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 6566—6575.
- [15] Dong K, Meng S, Guo Z, et al. The effects of transcranial direct current stimulation on balance and gait in stroke patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Neurol, 2021, 12: 650925—34.
- [16] 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, 2020, 11(11): CD009645.
- [17] Bolognini N, Vallar G, Casati C, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients[J]. Neuroreha-

- bil Neural Repair, 2011, 25(9): 819—829.
- [18] Salazar AP, Cimolin V, Schifino GP, et al. Bi-cephalic transcranial direct current stimulation combined with functional electrical stimulation for upper-limb stroke rehabilitation: A double-blind randomized controlled trial[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2020, 63(1): 4—11.
- [19] Figlewski K, Blicher JU, Mortensen J, et al. Transcranial direct current stimulation potentiates improvements in functional ability in patients with chronic stroke receiving constraint-induced movement therapy[J]. *Stroke*, 2017, 48(1): 229—232.
- [20] Mortensen J, Figlewski K, Andersen H. Combined transcranial direct current stimulation and home-based occupational therapy for upper limb motor impairment following intracerebral hemorrhage: a double-blind randomized controlled trial[J]. *Disabil Rehabil*, 2016, 38(7): 637—643.
- [21] 陈创, 唐朝正, 王桂丽, 等. 经颅直流电刺激结合任务导向性训练改善脑卒中患者上肢运动功能的静息态 fMRI 研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(11): 1183—1188.
- [22] 孙武东, 蔡倩, 徐亮, 等. 经颅直流电刺激联合双侧训练对脑卒中患者上肢功能恢复的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2020, 42(3): 205—208.
- [23] 张洁, 王春方, 杨飞, 等. 阴极经颅直流电刺激联合机器人治疗对脑卒中后上肢功能障碍的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43(3): 235—238.
- [24] 肖露, 代菁, 樊巍, 等. tDCS 联合肌电生物反馈改善脑卒中上肢运动功能障碍的疗效观察[J]. *中国康复*, 2020, 35(9): 459—462.
- [25] 刘远文, 黄丽, 张淑娟, 等. 经颅直流电刺激联合虚拟现实训练治疗脑卒中患者上肢功能的随机对照单盲研究[J]. *华西医学*, 2020, 35(5): 46—51.
- [26] 华强, 夏文广, 李冰冰, 等. 经颅直流电刺激联合虚拟情景互动训练对脑梗死偏瘫上肢功能及 ADL 的影响[J]. *中国康复*, 2020, 35(1): 15—18.
- [27] 李亚斌, 冯海霞, 王红霞, 等. 经颅直流电刺激结合镜像神经元康复训练对脑卒中患者上肢功能及体感诱发电位的影响[J]. *中国康复*, 2019, 34(4): 22—25.
- [28] 陈慧, 蔡倩, 徐亮, 等. 经颅直流电刺激联合镜像疗法对脑卒中患者上肢运动功能的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(3): 301—305.
- [29] 郑苏, 彭力, 穆敬平. 经颅直流电刺激联合分期针刺对脑卒中偏瘫患者上肢运动功能的影响[J]. *中国医药导报*, 2020, 17(10): 86—89.
- [30] Giacobbe V, Krebs HI, Volpe BT, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) and robotic practice in chronic stroke: the dimension of timing[J]. *NeuroRehabilitation*, 2013, 33(1): 49—56.
- [31] Ilić NV, Dubljanin-Raspopović E, Nedeljković U, et al. Effects of anodal tDCS and occupational therapy on fine motor skill deficits in patients with chronic stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34(6): 935—945.
- [32] Takebayashi T, Takahashi K, Moriwaki M, et al. Improvement of upper extremity deficit after constraint-induced movement therapy combined with and without preconditioning stimulation using dual-hemisphere transcranial direct current stimulation and peripheral neuromuscular stimulation in chronic stroke patients: a pilot randomized controlled trial[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 568—575.
- [33] Shaheiwola N, Zhang B, Jia J, et al. Using tDCS as an add-on treatment prior to FES therapy in improving upper limb function in severe chronic stroke patients: a randomized controlled Study[J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12: 233—243.
- [34] 努尔加依·沙黑窝拉, 贾杰, 张定国. 经颅直流电刺激结合功能性电刺激对脑卒中平台期患者上肢运动功能康复影响的研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(9): 1000—1005.
- [35] Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, et al. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(5): 1764—1771.
- [36] Menezes IS, Cohen LG, Mello EA, et al. Combined brain and peripheral nerve stimulation in chronic stroke patients with moderate to severe motor impairment[J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(2): 176—183.
- [37] Powell ES, Carrico C, Westgate PM, et al. Time configuration of combined neuromodulation and motor training after stroke: A proof-of-concept study[J]. *NeuroRehabilitation*, 2016, 39(3): 439—449.
- [38] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans[J]. *Neurology*, 2001, 57(10): 1899—1901.
- [39] Nitsche MA, Roth A, Kuo MF, et al. Timing-dependent modulation of associative plasticity by general network excitability in the human motor cortex[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(14): 3807—3812.
- [40] 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.
- [41] Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex[J]. *J Neurophysiol*, 2007, 97(4): 3109—3117.
- [42] Foerster Á, Yavari F, Farnad L, et al. Effects of electrode angle-orientation on the impact of transcranial direct current stimulation on motor cortex excitability[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(2): 263—266.