

- [20] Umeda M, Williams JP, Marino CA, et al. Muscle pain and blood pressure responses during isometric handgrip exercise in healthy African American and non-Hispanic White adults[J]. *Physiol Behav*, 2015, 138: 242-246. doi: 10.1016/j.physbeh.2014.09.013. [Epub ahead of print]
- [21] Garg R, Malhotra V, Kumar A, et al. Effect of isometric handgrip exercise training on resting blood pressure in normal healthy adults[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(9): C8-C10.
- [22] Umeda M, Newcomb LW, Ellingson LD, et al. Examination of the dose-response relationship between pain perception and blood pressure elevations induced by isometric exercise in men and women[J]. *Biol Psychol*, 2010, 85(1): 90-96.
- [23] Atkinson CL, Carter HH, Dawson EA, et al. Impact of handgrip exercise intensity on brachial artery flow-mediated dilation[J]. *Eur J Appl Physiol*, 2015, 115(8): 1705-1713.
- [24] Rizzi A, Benagiano V, Ribatti D. Angiogenesis versus arteriogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2017, 58(1): 15-19.
- [25] Troidl C, Nef H, Voss S, et al. Calcium-dependent signalling is essential during collateral growth in the pig hind limb-ischemia model[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2010, 49(1): 142-151.
- [26] Chen CK, Hsu PY, Wang TM, et al. TRPV4 Activation Contributes Functional Recovery from Ischemic Stroke via Angiogenesis and Neurogenesis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017.
- [27] Lecarpentier E, Atallah A, Guibourdenche J, et al. Fluid Shear Stress Promotes Placental Growth Factor Upregulation in Human Syncytiotrophoblast Through the cAMP-PKA Signaling Pathway[J]. *Hypertension*, 2016, 68(6): 1438-1446.
- [28] Chen Z, Tzima E. PECAM-1 is necessary for flow-induced vascular remodeling[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(7): 1067-1073.
- [29] Masumura T, Yamamoto K, Shimizu N, et al. Shear stress increases expression of the arterial endothelial marker ephrinB2 in murine ES cells via the VEGF-Notch signaling pathways[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(12): 2125-2131.
- [30] Inoue M, Hayabuchi Y, Kagami S. Development of systemic-to-pulmonary collateral arteries in a patient with hypoplastic left cardiac syndrome after bilateral pulmonary artery banding[J]. *Cardiol Young*, 2010, 20(4): 465-467.
- [31] Ren C, Li S, Wang B, et al. Limb remote ischemic conditioning increases Notch signaling activity and promotes arteriogenesis in the ischemic rat brain[J]. *Behav Brain Res*, 2016. doi: 10.1016/j.bbr.2016.10.036. [Epub ahead of print]
- [32] Tajfard M, Latiff LA, Rahimi HR, et al. Serum concentrations of MCP-1 and IL-6 in combination predict the presence of coronary artery disease and mortality in subjects undergoing coronary angiography[J]. *Mol Cell Biochem*, 2017. doi: 10.1007/s11010-017-3054-5. [Epub ahead of print]
- [33] Poling J, Szibor M, Schimanski S, et al. Induction of smooth muscle cell migration during arteriogenesis is mediated by Rap2[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2011, 31(10): 2297-2305.

## 经颅直流电刺激对慢性疼痛的管理作用

朱昌娥<sup>1</sup>, 魏嵘<sup>1</sup>, 陈文华<sup>2</sup>, 余波<sup>2</sup>, 缪云<sup>2</sup>

【关键词】 慢性疼痛; 经颅直流电刺激; 康复

【中图分类号】 R49; R493 【DOI】 10.3870/zgkf.2017.04.021

疼痛是一种复杂的生理心理活动,包括伤害性刺激作用于机体所引起的痛感,以及机体对伤害性刺激的痛反应<sup>[2]</sup>。疼痛的常见治疗方法包括药物治疗与非药物治疗,药物治疗的慢性病理性疼痛患者,仅有30%~40%患者疼痛可以缓解50%<sup>[2]</sup>,那么对于严重疼痛患者,也许对非药物治疗的需求会更加明显。各种有创或无创头颅刺激技术因可以调节刺激区域神经系统功能而被认为具有镇痛潜能<sup>[4]</sup>,经颅直流电刺激作为一种无创头颅刺激技术受到广泛关注。刺激主要运动区(M1区),经颅直流电刺激(Transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)可以通过调制丘脑抑制网

络,干预疼痛形成有关的皮层-皮层及皮层-皮层下突触联系来减轻疼痛<sup>[4]</sup>。

### 1 慢性疼痛

一般疼痛时间超过3~6个月则被称作慢性疼痛,慢性疼痛被认为与中枢皮层及皮层下网络调节疼痛的功能发生紊乱有关<sup>[3]</sup>,各种慢性疼痛发生机制不尽相同,目前尚无统一的分类方法。

1.1 脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCI)后疼痛 神经病理性疼痛通常被认为由中枢神经系统产生,常发生于SCI后或神经损害后,因此神经病理性疼痛也被称作“中枢痛”。SCI后疼痛可以发生于一侧肢体,也可发生在双侧。疼痛的产生与骨骼肌肉系统的运动有关,通常在过度使用肩关节及腕关节后产生,也可因感染、梗阻、膀胱充盈、皮肤溃疡等诱发<sup>[5]</sup>。约50%的SCI患者经历过慢性疼痛<sup>[6]</sup>,疼痛严重影响SCI患者

收稿日期:2015-11-09

作者单位:1.上海市儿童医院,上海200000;2.上海市第一人民医院,上海200000

作者简介:朱昌娥(1991-),女,住院医师,主要从事疼痛康复方面的研究。

通讯作者:陈文华,wenhuachen@live.cn

生活质量、认知功能及肢体功能<sup>[7]</sup>。临床常见治疗方法为药物治疗,包括抗抑郁药、抗癫痫药、局部麻醉药及阿片类等。然而只有 40% 的患者获得较满意的镇痛效果<sup>[8]</sup>。另外,药物治疗副作用导致患者治疗依从性差。

1.2 纤维肌痛综合征(Fibromyalgia Syndrome, FMS) 纤维肌痛是一种病因不明的以全身广泛性疼痛及以明显躯体不适为主要特征的临床综合征,常伴有疲劳、睡眠障碍、晨僵抑郁及焦虑等精神症状<sup>[9]</sup>。纤维肌痛分原发性及继发性两类,前者不伴有任何器质性疾病,而后者继发于骨关节炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等各种风湿性疾病,也可继发于甲状腺功能低下、恶性肿瘤等非风湿性疾病<sup>[3]</sup>。人群 FMS 患病率为 2%~5%,其发病机制尚不明确,目前多认为 FMS 是慢性疼痛综合征的一种,因中枢神经系统功能紊乱导致<sup>[3]</sup>。FMS 的治疗目前仍然是一个棘手问题。当前证据提示,小剂量三环类抗抑郁药、心血管运动锻炼、认知行为治疗和患者教育等治疗有一定疗效<sup>[10]</sup>,但其疗效往往不尽人意<sup>[11]</sup>。

1.3 肌筋膜疼痛综合征(Myofascial Pain Syndrome, MPS) MPS 被描述为累及局部肌肉并包含一处或多处扳机点的急性或慢性非特异性疼痛。一处或多处扳机点的存在是诊断 MPS 的必要标准之一<sup>[12]</sup>。当疼痛转向慢性化时,疼痛不限于一处,反而泛化。其疼痛发生机制被认为与外周敏化、肌肉缺血性痉挛、神经肌肉功能障碍、运动终板超敏、中枢敏化有关<sup>[13]</sup>,标准的治疗方案通常为肌肉牵伸、理疗<sup>[14]</sup>,但是两种治疗并不是对所有患者的疼痛及功能障碍均有效<sup>[15]</sup>。

## 2 经颅直流电刺激

经颅直流电刺激是一种通过微弱电流(1~2mA)调节皮层兴奋性的无创头颅刺激技术,“直流”意味着电流从阳极到阴极<sup>[16]</sup>,约有 45% 电流通过颅骨到达大脑皮层<sup>[17]</sup>,阳极增加皮层兴奋性,阴极降低皮层兴奋性<sup>[18]</sup>。

2.1 tDCS 在 SCI 中的应用 中枢抑制机制失调导致脊髓背角神经元兴奋性及反应性增加是 SCI 后疼痛发生的重要原因<sup>[19]</sup>,因此原理上讲,调节中枢皮层的兴奋性可以控制疼痛。Fregni 等<sup>[20]</sup>首次报道了 tDCS 对脊髓损伤后病理性疼痛的作用。受试者随机分为阳极组和伪刺激组,接受运动皮层刺激,阳极组电流强度为 2mA,每次刺激 20min,持续 5d,评估者盲法,结局指标为 VAS 疼痛指数及受试者整体评估、抑郁及焦虑评估。刺激结束后阳极组受试者疼痛明显减轻而伪刺激组无明显变化,两组抑郁和焦虑评分无明

显变化。试验过程中两组受试者认知功能无明显变化。最近,Murray 等<sup>[21]</sup>研究了电流强度对脊髓损伤后疼痛作用的影响。受试者随机分为低强度组、高强度组和伪刺激组,分别接受运动皮层 1mA 刺激、运动皮层 2mA 刺激和运动皮层伪刺激,结果发现 2mA tDCS 运动皮层刺激后数分钟内运动诱发电位增加约 40%,而 1mA 组和伪刺激组无明显变化。由此我们可推测电流强度可能会影响经颅直流电刺激的临床效果。另外 Soler 等<sup>[22]</sup>将视错觉技术与 tDCS 应用于脊髓损伤后病理性疼痛患者,相比单一疗法,两者的结合可更加有效地减轻疼痛。Hansen 等<sup>[23]</sup>的研究发现阳极 tDCS 运动皮层刺激后疼痛的减轻与脑电图中  $\theta$ - $\alpha$  波范围内峰值频谱密度的增加密切相关,而伪刺激却没有发现相应的关联,这种发现将来有可能成为 tDCS 管理 NPP 效果的测量工具。

2.2 tDCS 在 FMS 中的应用 Fregni 等<sup>[24]</sup>首次报道 tDCS 对纤维肌痛的作用。研究将受试者随机分为阳极运动皮层(M1)刺激组、阳极左侧前额叶背外侧皮层刺激组与伪刺激组分别接受阳极刺激(2mA, 20min, 连续 5d)和伪刺激,结果发现阳极组 M1 区刺激后疼痛减轻,伪刺激组无明显变化。Villamar 等<sup>[4]</sup>将受试者随机分为阳极组、阴极组与伪刺激组,刺激 M1 区(2mA, 20min, 单次刺激),试验结束后评估患者疼痛变化及生活质量的变化,结果发现单次的阳极/阴极刺激 M1 区可以有效地减轻疼痛,而伪刺激组无明显变化。运动皮层刺激技术早在 90 年代用于慢性疼痛患者,最早采用硬膜外刺激,随着无创刺激技术的发展,逐渐替代硬膜外刺激,这其中最具有代表性的则为经颅磁刺激和经颅直流电刺激。感觉皮层刺激以及背外侧前额叶皮质(Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC)区刺激相对研究较少,不同区域以及不同的电极,可能会带来不同的临床效果<sup>[25]</sup>。

2.3 tDCS 在 MPS 中的应用 Sakrajai 等<sup>[13]</sup>研究了 tDCS 对肌筋膜疼痛综合征的作用。研究将受试者随机分为常规康复组、阳极刺激与常规康复结合组、阴极刺激与常规康复结合组。分别刺激 M1 区,治疗结束后、结束后 1 周随访时,结合组的疼痛和关节活动度均有所改善,尤其是阳极结合组,而伪刺激组无明显变化。Choi 等<sup>[18]</sup>研究了针灸结合 tDCS 对肌筋膜疼痛综合征的作用(刺激参数为 2mA, 20min, 连续 5d),刺激部位分别为 M1 区和 DLPFC 区, M1 区刺激前后疼痛评分无明显变化,而 DLPFC 区刺激后疼痛明显降低。国外关于 tDCS 对肌筋膜疼痛综合征的作用研究颇为丰富,也建立了一些常用刺激参数,而最佳的刺激模式仍是诸多研究关注的焦点<sup>[26]</sup>,除了运动皮质,前

额叶 tDCS 也影响其他网络活性, tDCS 刺激脑电图 10~20 系统 F3 处, 可增加 DLPFC 血流灌注, 同时伴有双丘脑血流的功能性减低, 提示 tDCS 可能参与调节了 DLPFC 和丘脑间的功能性连接<sup>[27]</sup>。M1 区刺激被认为通过调节疼痛的感觉部分, 而刺激左侧 DLPFC 区被认为与认知调节、疼痛的情绪部分有关<sup>[28]</sup>。

### 3 tDCS 的可能机制

经颅直流电刺激与其他头颅刺激技术不同的是, 弱电流(1~2mA)不引起皮层神经元动作电位, 只能通过改变静息电位影响神经元兴奋性<sup>[29]</sup>。到近 5 年 tDCS 结合功能磁共振成像(fMRI)、单光子发射断层成像(PET)、脑电信号分析(EEG)等现代医学信号分析技术和成像技术, 使单纯电刺激进入到了更可靠的脑组织功能分析和神经生理学的层面<sup>[30]</sup>。功能性磁共振成像的研究表明, 运动皮层刺激不仅激活刺激下的主要运动区皮层活动, 同时激活同侧辅助运动区、对侧后顶叶活动<sup>[31]</sup>。对慢性病理性疼痛患者进行 PET 检查发现, 运动皮层刺激作为一个“闸门”, 激发了刺激部位及远隔部位脑组织的活动, 包括丘脑、前脑岛、导水管周围灰质及脑干<sup>[32]</sup>。因此经颅直流电刺激发挥其镇痛作用可能与刺激部位以及远隔部位神经元兴奋性改变均有关。

tDCS 除了改变膜电位的极性外, 还可以调节突触的微环境, 如改变 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor, NMDA 受体)或  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -Amino-Hutyric Acid, GABA)的活性, 从而起到调节突触可塑性的作用, 通过调节突触联系诱导临床效应。乙酰胆碱在发挥这一神经可塑性中发挥重要作用<sup>[33]</sup>。另外 tDCS 可以影响脑血流量。阳极刺激诱导区域性脑血流增加 17.1%, 当刺激停止时, 血流量恢复到基线水平, 阴极刺激时诱导较小的血流增加(5.6%), 停止刺激后血流量与基线比较显著降低(-6.5%)<sup>[34]</sup>。

### 4 tDCS 安全性

tDCS 是一项非常安全的技术, 目前研究还未观察到严重不良反应<sup>[35]</sup>, 只有非常轻微的不良反应, 例如头痛、头皮上主观感觉<sup>[36]</sup>, 电极片下轻微的烧灼感<sup>[37]</sup>。与 rTMS 相比, tDCS 没有声音, 刺痛感短暂、温和, 不会诱发抽搐, 刺痛感仅持续刺激的最初几秒, 而 rTMS 整个过程中均有刺痛感<sup>[38]</sup>。值得一提的是, Krishnan 等<sup>[39]</sup>研究了 tDCS 对儿童及青少年的安全性, 结果发现受试者的不良反应均为轻微、短暂的。麻木发生率 11.5%, 瘙痒发生率为 5.8%, 电极片下皮肤发红的几

率为 4.7%, 头皮不适仅有 3.1%, 严重的不良反应极其少见<sup>[39]</sup>; Simone 等<sup>[40]</sup>首次研究了 tDCS 在孕妇中的应用, 发现经 tDCS 对于有中至重度抑郁的孕妇安全可行, tDCS 对于孕期疼痛症状, 也许是一种潜在的理想治疗技术。

### 5 总结与展望

我们对 tDCS 管理临床常见慢性疼痛的研究进行了综述。虽然多项研究倾向于 tDCS 可以有效控制慢性疼痛, 但总体研究的质量并不高, 研究的样本量较小, 目前 Cochrane 数据库中尚无一篇文章系统证实其对慢性疼痛的有效性。tDCS 对于慢性疼痛的管理作用仍无法充分肯定。但是, tDCS 作为一种新兴无创头颅刺激技术, 为临床各类慢性疼痛管理提供了新的思路。未来还需要大样本、多中心、高质量的随机双盲对照研究, 以检验 tDCS 刺激参数、部位、疗程等变量的不同影响, 进一步确定 tDCS 治疗各种慢性疼痛的最佳模式, 也将为各种复合型疼痛患者提供康复的新希望。

### 【参考文献】

- [1] Polania R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(10): 2499-2508.
- [2] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: Evidence-based recommendations[J]. *PAIN*, 2007, 132(3): 237-251.
- [3] Henry DE, Chiodo AE, Yang W. Central nervous system reorganization in a variety of chronic pain states; a review[J]. *PMR*, 2011, 3(12): 1116-1125.
- [4] Villamar MF, Wivatvongvana P, Patumanond J, et al. Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4x1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation[J]. *J Pain*, 2013, 14(4): 371-383.
- [5] Finnerup NB. Pain in patients with spinal cord injury[J]. *PAIN*, 2013, 154(S1): S71-S76.
- [6] Widerström-Noga E, Biering-Sorensen F, Bryce T, et al. The international spinal cord injury pain basic data set[J]. *Spinal Cord*, 2014, 52(4): 282-286.
- [7] Boldt I, Eriks-Hoogland I, Brinkhof MW, et al. Non-pharmacological interventions for chronic pain in people with spinal cord injury[J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 11CD009177. doi: 10.1002/14651858.CD009177.pub2.
- [8] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations [J]. *Pain*, 2007, 132(3): 237-251.
- [9] Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia:

- a randomized controlled trial[J]. *Pain*, 2015, 156(1): 62-71.
- [10] Hauser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome—a systematic review[J]. *Eur J Pain*, 2010, 14(1): 5-10.
- [11] Marcus DA, Bernstein CD, Haq A, et al. Including a range of outcome targets offers a broader view of fibromyalgia treatment outcome: results from a retrospective review of multidisciplinary treatment[J]. *Musculoskeletal Care*, 2014, 12(2): 74-81.
- [12] Rickards LD. The effectiveness of non-invasive treatments for active myofascial trigger point pain: A systematic review of the literature[J]. *International Journal of Osteopathic Medicine*, 2006, 9(4): 120-136.
- [13] Sakrajai P, Janyacharoen T, Jensen MP, et al. Pain reduction in myofascial pain syndrome by anodal transcranial direct current stimulation combined with standard treatment: a randomized controlled study[J]. *Clin J Pain*, 2014, 30(12): 1076-1083.
- [14] Theoharides TC, Tsilioni I, Arbetman L, et al. Fibromyalgia syndrome in need of effective Treatments[J]. *Pharmacol Exp Ther*, 2015, 355(2): 255-263.
- [15] Wheeler AH. Myofascial pain disorders: theory to therapy[J]. *Drugs*, 2004, 64(1): 45-62.
- [16] Lefaucheur JP. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(10): 2179-2184.
- [17] Dymond AM, Cogger RW, Serafetinides EA. Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy[J]. *Biol Psychiatry*, 1975, 10(1): 101-104.
- [18] Rizzo V, Terranova C, Crupi D, et al. Increased transcranial direct current stimulation after effects during concurrent peripheral electrical nerve stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(1): 113-121.
- [19] Tung KW, Behera D, Biswal S. Neuropathic pain mechanisms and imaging[J]. *Semin Musculoskelet Radiol*, 2015, 19(2): 103-111.
- [20] Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury[J]. *Pain*, 2006, 122(1-2): 197-209.
- [21] Murray LM, Edwards DJ, Ruffini G, et al. Intensity dependent effects of transcranial direct current stimulation on corticospinal excitability in chronic spinal cord injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(4): S114-121.
- [22] Soler MD, Kumru H, Pelayo R, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury[J]. *Brain*, 2010, 133(9): 2565-2577.
- [23] Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial[J]. *Pain*, 2015, 156(1): 62-71.
- [24] Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(12): 3988-3998.
- [25] Choi YH, Jung SJ, Lee CH, et al. Additional effects of transcranial direct-current stimulation and trigger-point injection for treatment of myofascial pain syndrome: a pilot study with randomized, single-blinded trial[J]. *J Altern Complement Med*, 2014, 20(9): 698-704.
- [26] 吴春薇, 谢瑛. 经颅直流电刺激的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2015, 11(2): 171-175.
- [27] Stagg CJ, Lin RL, Mezu M, et al. Widespread modulation of cerebral perfusion induced during and after transcranial direct current stimulation applied to the left dorsolateral prefrontal cortex[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(28): 11425-11431.
- [28] Duquette M, Roy M, Lepore F, et al. Cerebral mechanisms involved in the interaction between pain and emotion[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2007, 163(2): 169-179.
- [29] Gunduz A, Kumru H, Pascual-Leone A. Outcomes in spasticity after repetitive transcranial magnetic and transcranial direct current stimulations[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(7): 712-718.
- [30] 钱龙, 李一言, 蒋巍巍, 等. 无创脑刺激在神经退行性疾病治疗中的应用研究进展[J]. *中国医疗器械信息*, 2011, 17(12): 38-43.
- [31] Lang N, Siebner HR, Ward NS, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain[J]? *Eur J Neurosci*, 2005, 22(2): 495-504.
- [32] Garcia-Larrea L, Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: from phenomenology to mechanisms[J]. *Neuroimage*, 2007, 37(S1): S71-S79.
- [33] Kuo MF, Grosch J, Fregni F, et al. Focusing effect of acetylcholine on neuroplasticity in the human motor cortex[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(52): 14442-14447.
- [35] Nitsche MA, Boggio PS, Fregni F, et al. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A Review[J]. *Experimental Neurology*, 2009, 219(1): 14-19.
- [36] 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.
- [37] Ferrucci R, Vergari M, Cogiamanian F, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis[J]. *NeuroRehabilitation*, 2014, 34(1): 121-127.
- [38] Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke[J]. *Brain*, 2005, 128(3): 490-499.
- [39] Krishnan C, Santos L, Peterson MD, et al. Safety of Noninvasive Brain Stimulation in Children and Adolescents[J]. *Brain Stimulation*, 2015, 8(1): 76-87.
- [40] Vigod S, Dennis CL, Daskalakis Z, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for treatment of major depression during pregnancy: study protocol for a pilot randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2014, 15(1): 366-366.