

经颅直流电刺激在感知觉中的应用

王伟, 宋为群

【关键词】 经颅直流电刺激; 躯体感觉; 视觉; 听觉; 疼痛

【中图分类号】 R49; R494 【DOI】 10.3870/zgkf.2021.01.012

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为一种非侵入性,利用持续低强度直流电的技术,来改变神经可塑性和皮质兴奋性。在基础研究和康复领域日益受到人们的重视。在临床应用中具有操作简便、安全性高的优点,已应用在心理学、神经病学、精神病学等多学科的临床研究与基础研究中。作为研究感知觉的一种工具,可以从直接干扰大脑活动中和测量行为结果中获益。在本文中我们认为经颅直流电刺激是一个有价值的工具,并列相关临床实例。目前的研究主要集中在相关方法(比如影像学 and 脑电图)和行为评估,这些方法和直接脑刺激结合,对临床研究和基础研究具有重要的意义,并讨论 tDCS 在研究中存在的局限性和结果差异。通过感知觉的研究现状,启发 tDCS 在未来研究中的应用前景。

1 tDCS 作用机制

在过去的 15 年中,通过大量的动物实验与临床试验,对 tDCS 的作用机理提出一系列假说,如神经元细胞膜的阈下去极化和谷氨酸能神经元的可塑性改变等,其治疗效应主要来自于自发的神经元活动辅助直流电诱导的膜极化效应和大脑网络的区域可塑性效应^[1]。目前推断 tDCS 的可能作用机制:阳极 tDCS 使细胞膜静息电位去极化,增加刺激了皮质的兴奋性,阴极 tDCS 使细胞膜静息电位超极化,抑制了皮质的兴奋性。有研究表明,tDCS 在突触水平对神经元功能的调节,阳极 tDCS 对氨基丁酸(aminobutyric acid, GABA)有抑制作用,阴极电刺激抑制谷氨酸^[2]。然而 tDCS 还具有非突触效应,这是一种可能对整个轴突产生长期持续作用的刺激后效应。轴突周围各种分子的构象和功能的变化可能是非突触效应产生的机制。当暴露于直流电场时,轴突周围会出现跨膜离子电导、膜结构变化、细胞骨架改变或轴突传输等现象^[3]。有研究者推测,tDCS 引起的神经元激活不仅改变细胞

膜电位和放电速率,还能减小膜电阻。降低神经元的膜电阻可能对 tDCS 产生的效应有意义。除此之外,tDCS 的作用效应还与刺激位点、投射区、周围结构有关,最重要的影响因素是刺激强度、刺激时间、刺激方式、刺激参数和安全性^[4]。

2 tDCS 在感知觉中的临床应用

相比在运动系统损伤和神经精神疾病的应用,经颅直流电刺激在感知觉的研究与应用非常有限,但是未来的应用前景还是比较乐观的。在此,我们主要介绍 tDCS 的研究现状,对感知觉加工及其在感官康复中的应用。

2.1 视觉 最早的动物实验已经证明 tDCS 可以影响视觉的感知和辨别^[5],随后在一项人体研究中,观察到 tDCS 可以调节短序列经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)诱发的光敏阈值(phosphene thresholds, PTs),也是视觉皮质兴奋性的指标^[6]。tDCS 在人类视觉皮层与极性相关的主要是对比敏感度、视觉诱发电位振幅、光幻视觉,发现 tDCS 对视觉皮层有兴奋或抑制作用,但许多研究发现对运动皮层的影响更显著,这与早期的动物研究结果一致,可能的原因包括:①运动手区位于皮层表面,而视觉皮层大部分深埋于胼胝体裂隙中;②运动区和视觉区存在不同的优势神经元类型,视皮层颗粒细胞由于体积较小,对 tDCS 的敏感性可能低于锥体细胞;③神经递质系统及水平的差异或包括受体表达在内的神经膜特性^[7]。视觉恢复的可能机制包括:“沉默”神经元的重新激活和受损区域周边的兴奋性改变,神经递质的增强和促进突触可塑性,神经元同步化和重组来改善大脑的功能,因此恢复的机制是若干种机制的组合^[8]。Nitsche 等^[9]最早将 tDCS 应用在视觉对比敏感度上,该领域最常用的是将阳极 tDCS 放置在初级视觉皮层,将阴极 tDCS 放置于非视觉区域。研究发现阴极 tDCS 会引起光栅对比敏感度的损伤,而阳极刺激则无明显效果。阳极降低了幻视阈值,阴极提高了幻视阈值^[8]。阳极 tDCS 增加了视觉诱发电位对震荡光栅的幅度,而阴极相反^[6]。这些早期研究表明,tDCS 对

收稿日期:2020-01-05

作者单位:首都医科大学宣武医院,北京 100032

作者简介:王伟(1990-),女,技师,主要从事神经康复的研究。

通讯作者:宋为群, songwq66@vip.163.com

视觉处理具有一定的特异性,但直到最近才对其特异性进行评估,Costa等^[10]通过在一项颜色识别任务中应用tDCS来探索这一问题,该任务已知用于测量代表单细胞和近细胞通路功能的阈值(已知分别介导红绿和蓝黄识别)。对于阳极tDCS,研究者发现蓝黄范围阈值有显著提高,红绿范围无影响,阴极tDCS削弱了推断的小细胞驱动辨别,但增加了近细胞驱动辨别。上述研究表明,tDCS对视觉皮层具有颜色辨别的特异性作用,对受刺激区域不同细胞群的作用有差异。Costa等^[11]研究枕叶tDCS对不同空间频率通道的影响是否存在差异,发现tDCS对中央视野阈值和外围视野阈值的影响不同,即tDCS在空间域的聚焦性较低,但其在功能域的影响可能是高度聚焦的。上述研究关注的是层次低的视觉功能。tDCS还可用于研究视觉中的半球不对称性。Bardi等^[12]研究后顶叶皮层(posterior parietal cortex, PPC)局部与整体特征处理是否可以用刺激的相对显著性来解释,而不是经典的局部/整体二分法。他们的研究结果证实了前期关于右PPC处理高显著性刺激报道,而左PPC处理低显著性刺激报道更为关键。有新的证据表明tDCS对视知觉的影响可能并不局限于增强对比敏感度和视野边界。在发展性阅读障碍的成年人中,阳极后顶叶皮层tDCS刺激提高了阅读的流畅性和速度^[13]。从临床的角度来看,这些结果非常重要,因为成人阅读障碍患者的治疗选择有限。从基础研究的角度来看,这些结果有助于支持背流在阅读和词汇处理过程中对正字法输入的处理作用。总之,在基础和临床研究中,使用tDCS来调节视知觉,研究范围从最基本的功能(如对比敏感度)到更复杂的功能(如面部感知、阅读)。由于许多视觉功能的神经关联比高级认知功能或大多数其他感官的神经关联更为人所知,因此视知觉研究也帮助我们了解特定的tDCS效应是如何产生的。

2.2 听觉

人类的听觉系统能够很容易的从多个不相干的声学事件中提取感兴趣的声源,并将注意力集中在它的来源上,为了探索“鸡尾酒会”效应的神经基础,应用功能磁共振技术,在“鸡尾酒会”场景中,激活特定的注意力指向目标,并从干扰物中提取兴趣来源,研究揭示了存在大脑皮层的听觉空间注意网络,主要显示颞平面,后颞上回,楔前叶和额下回^[14]。tDCS对听觉皮层的作用机制还不是很明确,但有研究显示,tDCS可以抑制耳鸣患者听觉相关神经元的异常电活动,同时可以降低相关皮质的过度兴奋,神经元的电活性也可以被电刺激形成的电流所影响,形成一个自上而下的抑制作用^[15]。在基础研究领域,tDCS诱导的听觉处理的变化。Zaehle等^[14]发现tDCS对不同部位

的听觉诱发电位的不同成分具有不同的影响。颞叶皮层的阳极刺激增加了P50振幅,而颞顶叶区域的阴极刺激增加了N1。这一结果证实不同的听觉区域会产生不同的听觉诱发电位的假设。Loui等^[16]研究表明,位于额下回和颞上回的阴极tDCS在进行音高匹配任务时显著降低了性能,这为这些区域参与音高处理提供了证据。额叶皮层在听觉和注意力中的作用是一个丰富的研究领域。Chen等^[17]在右下额叶皮层进行tDCS发现阳极tDCS能显著降低听觉失配负性MMN(一种变化检测的电生理特征)的频率,而在刺激持续时间上没有影响。有研究表明,左侧听觉皮层专门负责语言处理,而右侧听觉皮层专门负责语言的韵律和情感内容^[18]。tDCS在听觉系统的临床研究中,大多数关于耳鸣,这是一种与听觉皮层同步亢进相关的疾病。Fregni等^[19]发现阳极tDCS对耳鸣的抑制作用与rTMS相似,但对耳鸣的抑制作用持续时间较短。Shekhawat等^[20]研究tDCS不同强度(1~2 mA)和持续时间(10~20 min)对耳鸣抑制的作用,发现2 mA阳极刺激20 min被证明是更有效的参数,56%的参与者的耳鸣产生短暂抑制。Faber等^[21]发现在双侧额前叶背外侧(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)进行tDCS可减少耳鸣,非感觉区域的tDCS可能对听觉康复有效果。Brunelin等^[22]在30例药物难治性幻听精神分裂症患者中,在左侧颞顶叶皮质上应用假刺激或2 mA阴极tDCS,同时对左侧DLPFC进行阳极刺激,听幻觉明显减少(平均减少31%),并持续3个月。在临床研究中,tDCS主要用于治疗耳鸣和幻听,效果良好。相对视觉康复,听觉康复还处于起步阶段,但帮助我们扩大对听觉皮层和听觉诱发电位的理解。

2.3 躯体感觉

在躯体感觉系统,感知学习与皮质兴奋性密切相关。有研究表明,tDCS以极性依赖的方式调节人体运动皮层和视觉皮层的兴奋性,阴极tDCS降低皮层神经元放电率,通过阈下刺激使神经细胞膜超极化,阳极tDCS作用反之。随后有神经电生理研究显示,初级感觉皮层(primary sensory cortex, S1)tDCS的作用与运动皮层和视觉皮层相似,同样是以极性依赖的方式诱导其兴奋性改变^[23]。躯体感觉是应用tDCS进行研究最多的感觉系统之一,该领域的研究还在不断发展。研究最多的是将活性电极置于S1区,并将参考电极置于对侧眶上区。有研究表明,在S1区施加1 mA阴极刺激,触觉刺激下降,但没有观察到阳极效应^[24]。这些发现被电生理学证实,当阴极tDCS施加于S1区时,躯体感觉诱发电位显著降低^[25]。躯体感觉处理的调节也可以通过刺激初级运

动皮层(Primary motor region, M1)实现。Matsunaga 等^[26]在左侧 M1 区施加 1mA 阳极 tDCS 可使体感诱发电位振幅增加 60min。Ragert 等^[27]在 S1 区施加阳极 tDCS,在刺激结束后长达 40min 的光栅定向任务中显著提高了触觉辨别能力。M1 区阴极 tDCS 提高了冷检测和机械检测阈值,而阳极 tDCS 没有影响^[28]。此外,还发现左侧 S1 刺激对热感觉的影响,阴极 tDCS 增加了双手的冷检测阈值,仅增加了对侧手的热检测阈值^[29]。盲人和感觉缺失者的视觉皮层可能是通过触觉刺激被激活的。在某些情况下,触觉信息可能会在健康受试者的视觉和听觉区域内产生,这就导致了一种假设,即这种交叉模态过程可能是感官处理的一个典型特征,而不是剥夺的结果。Yau 等^[30]在空间定向和时间频率触觉识别任务中,将 tDCS 应用于听觉或视觉皮质,在视觉皮层应用 tDCS 过程中,触觉空间定向觉有显著改善,而听觉皮层没有。阐明了不同的空间和时间信息通路在躯体感觉系统中的作用。感觉皮层区域处理来自不同输入模式的感觉信息。Fujimoto 等^[31]比较了双半球和一侧半球 tDCS 在右手食指触觉空间辨别任务中的表现,发现双侧大脑半球的正确反应率要高得多。躯体感觉输入的减少,影响运动控制,躯体感觉输入的增加,改善运动功能。因此,躯体感觉康复至关重要,目前临床改善躯体感觉功能的治疗方法相对集中在外周康复,tDCS 作为一种中枢刺激,将能很好地补充躯体感觉康复的治疗方法。但治疗参数,病变部位,刺激位点仍需我们更多的研究确定。

2.4 疼痛 疼痛是一种复杂的生理心理活动,主要包括伤害性刺激引起的痛感和机体对伤害性刺激的痛反应,疼痛治疗主要包括药物治疗和非药物治疗。tDCS 作为一种无创的头颅刺激技术得到广泛关注,主要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^[32]。有研究发现,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,tDCS 激发挥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有关^[33]。tDCS 能显著减轻神经性疼痛症状,在 tDCS 和 TMS 治疗疼痛的研究中,M1 区是最常见的靶区^[34],且 tDCS 在 M1 区引起的痛觉减轻效果更优于 TMS。Fregni 等^[35]报道了在脊髓损伤患者中,连续 5d 在 M1 区给予阳极 tDCS,疼痛明显减轻,也发现这种 tDCS 方案可使纤维肌痛症患者在刺激结束后的 3 周内减轻疼痛^[36]。Boggio 等^[37]在健康志愿者中发现,在 DLPFC 上施加阳极 tDCS 可引起疼痛阈值的增加。这些结果与

DLPFC 作为疼痛情绪成分处理中心的概念相一致,tDCS 可能被成功地用于临床病例中疼痛情绪方面的调节。Bocci 等^[38]发现小脑 tDCS 能够以依赖于两极的方式调节疼痛阈值,这一结果有助于将小脑与疼痛处理联系起来,除此之外,无论是阳极还是阴极刺激都调制了激光诱发电位的不同成分,小脑不仅与疼痛处理有关,而且可能与涉及躯体感觉皮质和扣带皮质的处理基质有关。tDCS 可以与其他治疗干预手段相结合。8 例神经源性臂痛患者在 M1 区进行阳极 tDCS 联合上肢的经皮电神经刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)明显比 tDCS 或单独的 TENS 更能减轻上肢疼痛^[39]。Bolognini 等^[40]在截肢患者的 M1 区阳极 tDCS 治疗后,幻肢疼痛立即减少。同时,幻肢感觉在阴极顶叶后皮层 tDCS 治后立即下降。tDCS 也可用于减少手术镇痛,接受 tDCS 治疗的患者所需的镇痛药物比假 tDCS 组少 22%^[41]。多项研究表明,tDCS 对临床治疗慢性疼痛有一定疗效,但还需更多大样本量的研究,从 tDCS 的治疗参数、部位、疗程着手,进一步确定治疗的最佳模式,应用于复合型疼痛患者的康复治疗。

2.5 嗅觉和味觉 虽然一些临床症状会导致嗅觉和味觉灵敏度下降,从而影响生活质量,但我们还没有发现任何使用 tDCS 调节这些功能的研究。考虑到这些感觉在适应生活中所起的作用,以及嗅觉和味觉处理中存在的一些问题,我们建议在未来对这些功能的研究中使用 tDCS。

2.6 多模态整合 在研究知觉时,每一种感觉形态常常是独立的。然而,大多数的外部事件和物体同时影响不同的感觉模式,因此它们的整合是必要的。理解多模态刺激是如何整合的,甚至每种特定的模态是如何影响跨模态感知是非常相关的。意大利的一个研究小组率先开展了对后顶叶皮层 tDCS 效应的多感觉整合研究,阳极 tDCS 能够调节特定模态和多模态刺激的处理。同样关于空间注意,刺激右侧后顶叶皮层可显著改善听觉辅助下的视知觉^[42]。有研究发现颞上沟阴极 tDCS 导致错觉反应减少,而后顶叶皮层阴极 tDCS 导致错觉反应增加^[43]。神经调节效应也揭示了在视觉运动任务中起作用的其他相关区域。在视觉引导的跟踪任务的学习阶段,颞中视区和 M1 的阳极刺激均可显著增加正确的手部运动^[44]。因此,在多感觉整合领域,tDCS 有助于强调不同大脑区域在不同感觉整合过程中的作用。此外,在结合视觉和触觉实验时发现,听觉和触觉同时刺激可以增加光幻视知觉。在枕叶、颞叶和顶叶皮层上应用阳极 tDCS,枕侧阳极 tDCS 增强了视知觉,与声音刺激相结合时,颞叶 tDCS

增加了光幻视感知。与触觉刺激相结合时,顶叶阳极tDCS增加了光幻视感知。这些结果进一步证明,联合交叉模态感觉输入可能会增加视觉皮层的兴奋性^[45]。tDCS已被证明是研究多个感官整合有效工具,它能确定一种感官形态对另一种感官形态的影响,定义多个联想区域在多模式感知中的作用。最后,考虑到目前为止还没有发现单一的初级痛觉或痛觉特异性皮层,这可能包含一个有效的方法来探索可能涉及痛觉编码的区域。

3 问题与展望

目前,tDCS在感知觉的临床研究应用广泛。而且,有多个研究证实,tDCS可以促进神经缺损功能的恢复,改善患者的感知觉功能,从而提高患者的生活质量。然而,tDCS还存在许多问题,首先,tDCS作为一种新型技术,在阐明大脑行为关系的潜力还未被发掘;其次,tDCS的行为机制还需更大样本量的研究;tDCS只是一种辅助治疗方法,只能达到促进恢复作用,不能代替药物或康复治疗作为主要临床手段。所以,应当更多研究tDCS联合药物或联合其他治疗方法的联合应用。此外,针对研究者提出不同的研究结果。主要与患者的病变部位、刺激部位、治疗时间、刺激参数相关,因此tDCS还需要更多的参数研究以及大样本量的多中心的随机对照临床研究。

总之,这些研究有力地说明了tDCS在感知康复中的基础研究和临床应用。tDCS已被证明是当代神经科学研究的一个有价值的工具。虽然tDCS在感知觉功能研究中的应用仍不如其他领域广泛,但本文的研究证实了tDCS的适用性及其调节感知觉功能的潜力。

【参考文献】

- [1] Liebetanz D. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability[J]. *Brain*, 2002, 125(10):2238-2247.
- [2] Nitsche M A, Liebetanz D, Schlitterlau A, et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2004, 19(10):2720-2726.
- [3] Stagg C J, Best J G, Stephenson M C, et al. Polarity-Sensitive Modulation of Cortical Neurotransmitters by Transcranial Stimulation[J]. *Journal of Neuroscience*, 2009, 29(16):5202-5206.
- [4] Paulus W, Rothwell J C. Membrane resistance and shunting inhibition: where biophysics meets state-dependent human neurophysiology[J]. *The Journal of Physiology*, 2016, 594(10):2719-2728.
- [5] Creutzfeldt O, Fromm G, Kapp H. Influence of transcortical dc-currents on cortical neuronal activity[J]. *Exp Neurol*. 1962, 5(6):436 - 452.
- [6] Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA P, et al. Manipulation of phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation in man[J]. *Exp Brain Res*. 2003,150(3):375-378.
- [7] Bernhard A. Sabel, Vision modulation, plasticity and restoration using non-invasive brain stimulation-An IFCN-sponsored review [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2020, 131(4):887-911.
- [8] Antal A, Kincses T Z, Nitsche M A, et al. Excitability Changes Induced in the Human Primary Visual Cortex by Transcranial Direct Current Stimulation; Direct Electrophysiological Evidence [J]. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2004, 45(2):702-707.
- [9] Nitsche M A, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation [J]. *The Journal of Physiology*, 2000, 527(3):633-639.
- [10] Costa T L, Nagy Balázs V, Barboni M T S, et al. Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Human Color Discrimination in a Pathway-Specific Manner[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2012, 3(78):1-9.
- [11] Costa T L, Hamer R D, Nagy, et al. Transcranial direct current stimulation can selectively affect different processing channels in human visual cortex[J]. *Experimental Brain Research*, 2015, 233(4):1213-1223.
- [12] Bardi L, Kanai R, Mapelli D, et al. Direct current stimulation (tDCS) reveals parietal asymmetry in local/global and salience-based selection[J]. *Cortex*, 2013, 49(3):850-860.
- [13] Heth I, Lavidor M. Improved reading measures in adults with dyslexia following transcranial direct current stimulation treatment[J]. *Neuropsychologia*, 2015, 70(2015):107-113.
- [14] Zaehle T, Beretta M, Lutz J ncke, et al. Excitability changes induced in the human auditory cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence[J]. *Experimental Brain Research. experimentelle Hirnforschung. expérimentation Cérébrale*, 2011, 215(2):135-140.
- [15] Mitchell TV, Morey RA, Inan S, et al. Functional magnetic resonance imaging measure of automatic and controlled auditory processing[J]. *Neuroreport* 2005, 16(5):457-461.
- [16] Loui P, Hohmann A, Schlaug G. Inducing Disorders in Pitch Perception and Production; a Reverse-Engineering Approach [J]. *Proceedings of meetings on acoustics Acoustical Society of America*, 2010, 9(1):50002.
- [17] Jui-Cheng Chen, Dorothea Himmerer, Kevin D'Ostilio, et al. Bi-directional modulation of somatosensory mismatch negativity with transcranial direct current stimulation; an event related potential study[J]. *The Journal of Physiology*, 2014, 592(4):745-757.
- [18] Scott S K, Mcgettigan C. Do temporal processes underlie left hemisphere dominance in speech perception? [J]. *Brain and Language*, 2013, 127(1):36-45.
- [19] Fregni F, Marcondes R, Boggio P S, et al. Transient tinnitus suppression induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation [J]. *European Journal of Neurology*, 2006, 13(9):996-1001.

- [20] Shekhawat G S, Stinear C M, Searchfield G D. Transcranial Direct Current Stimulation Intensity and Duration Effects on Tinnitus Suppression [J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2013, 27(2):164-172.
- [21] Faber M, Vanneste S, Fregni F, et al. Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex [J]. *Brain stimulation*, 2012, 5 (4): 492-498.
- [22] Brunelin J, Mondino M, Gassab L, et al. Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia [J]. *American Journal of Psychiatry*, 2012, 169(7):719-724.
- [23] Robert R, Matthias S K, Melanie L, et al. Polarity-Specific Cortical Effects of Transcranial Direct Current Stimulation in Primary Somatosensory Cortex of Healthy Humans [J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2016, 10(208):1-7.
- [24] Rogalewski A, Breitenstein C, Nitsche M A, et al. Transcranial direct current stimulation disrupts tactile perception [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2004, 20(1):313-316.
- [25] Anne Dieckh fer, Till Dino Waberski, Michael Nitsche, et al. Transcranial direct current stimulation applied over the somatosensory cortex-Differential effect on low and high frequency SEPs [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2006, 117(10):2221-2227.
- [26] Matsunaga K, Nitsche M A, Tsuji S, et al. Effect of transcranial DC sensorimotor cortex stimulation on somatosensory evoked potentials in humans [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2004, 115 (2): 456-460.
- [27] Ragert P, Vandermeeren Y, Camus M, et al. Improvement of spatial tactile acuity by transcranial direct current stimulation [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2008, 119(4):805-811.
- [28] Bachmann C G, Muschinsky S, Nitsche M A, et al. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex induces distinct changes in thermal and mechanical sensory percepts [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2010, 121(12):2083-2089.
- [29] Grundmann L, Rolke R, Nitsche M A, et al. Effects of transcranial direct current stimulation of the primary sensory cortex on somatosensory perception [J]. *Brain Stimulation*, 2011, 4 (4): 253-260.
- [30] Yau J M, Celnik P, Hsiao S S, et al. Feeling Better: Separate Pathways for Targeted Enhancement of Spatial and Temporal Touch [J]. *Psychological Science*, 2014, 25(2):555-565.
- [31] Fujimoto S, Yamaguchi T, Otaka Y, et al. Dual-hemisphere transcranial direct current stimulation improves performance in a tactile spatial discrimination task [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2014, 125(8):1669-1674.
- [32] 朱昌娥, 魏嵘, 陈文华, 等. 经颅直流电刺激对慢性疼痛的管理作用 [J]. *中国康复*, 2017, 32(4): 333-336.
- [33] Garcia-Larrea L, Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms [J]. *Neuroimage*, 2007, 37:71-79.
- [34] Mylius V, Borckardt J J, Lefaucheur J P. Noninvasive cortical modulation of experimental pain [J]. *Pain*, 2012, 153 (7): 1350-1363.
- [35] Fregni F, Boggio P S, Lima M C, 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):0-209.
- [36] Fregni F, Gimenes R, Valle A C, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia [J]. *Arthritis & Rheumatism*, 2006, 54(12):3988-3998.
- [37] Boggio P S, Zaghi S, Lopes M, et al. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers [J]. *European Journal of Neurology*, 2008, 15(10):1124-1130.
- [38] Bocci T, Santarcangelo E, Vannini B, et al. Cerebellar direct current stimulation modulates pain perception in humans [J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2015, 33(5):597-609.
- [39] Boggio P S, Amancio E J, Correa C F, et al. Transcranial DC Stimulation Coupled With TENS for the Treatment of Chronic Pain [J]. *The Clinical journal of pain*, 2009, 25(8):691-695.
- [40] Bolognini N, Olgiati E, Maravita A, et al. Motor and parietal cortex stimulation for phantom limb pain and sensations [J]. *Pain*, 2013, 154(8):1274-1280.
- [41] Borckardt J J, Reeves S T, Milliken C, et al. Prefrontal versus motor cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) effects on post-surgical opioid use [J]. *Brain Stimulation*, 2017; 10(6): 1069-1101.
- [42] Bolognini N, Fregni F, Casati C, et al. Brain polarization of parietal cortex augments training-induced improvement of visual exploratory and attentional skills [J]. *Brain Research*, 2010, 1349 (1): 76-89.
- [43] Murrins M L, Morgan L O, Merabet L B, et al. Tuning and disrupting the brain [J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2014, 8 (533):1-9.
- [44] Antal A, Varga E T, Nitsche M A, et al. Direct current stimulation over MT+/V5 modulates motion aftereffect in humans [J]. *Neuroreport*, 2004, 15(16):2491-2494.
- [45] Convento S, Vallar G, Galantini C, et al. Neuromodulation of Early Multisensory Interactions in the Visual Cortex [J]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2013, 25(5):685-696.