

高压氧同步舱内经颅直流电刺激治疗卒中后疲劳的临床研究

郑双双^a, 滕进忠^a, 曾小平^a, 夏昆^a, 黎普刚^b

【摘要】 目的: 评估高压氧同步舱内经颅直流电刺激治疗卒中后疲劳的临床疗效及对血清炎性因子的影响。方法: 收集 2021 年 6 月~2022 年 11 月在我院住院的 90 例出现卒中后疲劳的缺血性脑卒中患者, 将其随机分为 3 组, 每组 30 例。A 组给予常规治疗, B 组在 A 组治疗基础上加用高压氧同步舱内经颅直流电刺激治疗, C 组在 A 组治疗基础上加用高压氧同步舱内经颅直流电假刺激治疗。评估 3 组治疗前及治疗 4 周后疲劳严重程度量表 (FSS)、多维疲劳量表 (MFI-20) 评分变化, 并检测血清 C 反应蛋白 (CRP)、血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 浓度变化。结果: 治疗后, A 组 FSS 及 MFI-20 评分与治疗前相比有下降趋势, 但差异无统计学意义, B 组和 C 组的 FSS 及 MFI-20 评分均较治疗前及 A 组下降 (均 $P < 0.05$), 且 B 组低于 C 组 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度均较治疗前降低 ($P < 0.05$)。治疗后, 3 组血清 CRP 浓度比较差异无统计学意义; B 组和 C 组的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度均低于 A 组 (均 $P < 0.05$), 且 B 组低于 C 组 ($P < 0.05$)。B 组治疗 4 周后血清 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 浓度与 FSS 评分、MFI-20 评分均成正相关 ($P < 0.05$)。结论: 高压氧同步舱内经颅直流电刺激能有效改善卒中后疲劳患者的疲劳程度, 其机制可能与血清炎性因子浓度降低有关。

【关键词】 卒中后疲劳; 高压氧; 经颅直流电刺激; 血清炎性因子

【中图分类号】 R49; R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2023.09.002

Clinical study on synchronized transcranial direct current stimulation in hyperbaric oxygen chamber in the treatment of post-stroke fatigue Zheng Shuangshuang, Teng Jinzhong, Zeng Xiaoping, et al. The 334th Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330024, China

【Abstract】 Objective: To evaluate the clinical effect of synchronized transcranial direct current stimulation (tDCS) in hyperbaric oxygen chamber on post-stroke fatigue and its impact on serum inflammatory factors. **Methods:** A total of 90 patients with post-stroke fatigue hospitalized in our hospital from June 2021 to November 2022 were randomly divided into three groups: A, B and C, with 30 patients in each group. Group A was given routine treatment, group B was treated with hyperbaric oxygen combined with synchronized tDCS on the basis of group A, and group C was treated with hyperbaric oxygen combined with Sham synchronized tDCS on the basis of group A. The changes in the scores of fatigue severity scale (FSS) and multidimensional fatigue scale (MFI-20) in three groups before and 4 weeks after treatment were evaluated, and the serum levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-1 β (IL-1 β), IL-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected. **Results:** For comparison before and after treatment in each group, and among groups after treatment, FSS score and MFI-20 score in group A showed a downward trend, but the difference was not statistically significant; The FSS score and MFI-20 score in group B and group C decreased significantly ($P < 0.05$); In three groups, serum levels of CRP, IL-1 β , IL-6 and TNF- α were all decreased with statistically significant difference ($P < 0.05$). After 4 weeks of treatment, the FSS score and MFI-20 score in group B and group C were lower than those in the group A, and those in group B were the lowest ($P < 0.05$). There was no significant difference in serum CRP concentration among the three groups. IL-1 β , IL-6 and TNF- α concentrations in groups B and C were lower than those in the group A, and those in the group B was the lowest ($P < 0.05$). IL-1 β , TNF- α and IL-6 concentrations were positively correlated with FSS score and MFI-20 score in group B at 4th week after treatment. **Conclusion:** Synchronized tDCS in hyperbaric oxygen chamber can effectively improve the degree of fatigue in patients with post-stroke fatigue, and its mechanism may be related to the reduction of the concentration of serum proinflammatory cytokines.

基金项目: 江西省卫生健康科技计划项目 (202211509)

收稿日期: 2023-03-14

作者单位: 南昌大学附属三三四医院 a. 康复科, b. 神经内科, 南昌 330024

作者简介: 郑双双 (1987-), 女, 主治医师, 主要从事神经康复、心肺康复方面的研究。

通讯作者: 黎普刚, lpgdare1986@163.com

【Key words】 post-stroke fatigue; hyperbaric oxygen; transcranial direct current stimulation; serum proinflammatory cytokines

卒中后疲劳 (post-stroke fatigue, PSF) 是脑卒中

常见并发症,常伴发抑郁焦虑情绪和睡眠障碍,严重影响患者的功能康复及远期预后^[1-2]。目前研究显示PSF是脑卒中后脑组织损伤、神经功能缺损、心理和行为等多种因素综合作用的结果,缺乏单一有效的治疗措施^[3-6]。研究发现高压氧可改善卒中后抑郁情绪,同时改善患者神经功能及日常生活能力^[7-9]。吴丽敏等^[10]研究发现高压氧治疗能够降低慢性疲劳综合征患者的疲劳评分,缓解慢性疲劳综合征的相关症状。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种新兴的无创脑调控技术,近几年研究显示tDCS可以改善PSF患者的疲劳程度^[11-13]。Gyawali等^[14-17]研究发现PSF发生可能与细胞炎性因子:血清C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、血清白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等浓度变化相关。本研究拟采用高压氧同步舱内经颅直流电刺激治疗卒中后疲劳,探讨疲劳程度与血清炎性因子水平的相关性,力求为PSF患者建立一种安全有效的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2021年6月~2022年11月在我院康复医学科和神经内科住院的PSF患者90例,纳入标准:符合2018版《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》中缺血性脑卒中的诊断标准^[18],并且经头颅MRI和(或)CT证实,病程1~6个月;符合PSF诊断^[19]:有疲劳症状;疲劳严重度量表(fatigue severity scale, FSS) ≥ 27 分,多维疲劳量表(multidimensional fatigue inventory, MFI-20) ≥ 50 分;神志清醒,可配合问卷的回答或可自己填写量表;年龄35~80岁。排除标准:合并有严重心、肝、脾、肺、肾等脏器的疾病及中重度感染者;拒绝入组或合并因较严重认知障碍及完全性失语不能配合者;存在严重抑郁,汉密尔顿抑郁量表评分 ≥ 24 分;存在高压氧治疗及经颅直流电刺激治疗禁忌症者。剔除标准:患者转院或家属提出退出治疗;接受治疗过程中出现严重并发症而终止治疗者等。采用抽签法将患者分为3组,每组30例。3组一般资料比较差异无统计学意义。见表1。

表1 3组一般资料比较

组别	n	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	合并症(例)	
		男	女			高血压	糖尿病
A组	30	20	10	69.27 \pm 8.57	2.99 \pm 0.79	25	11
B组	30	18	12	69.20 \pm 9.23	3.07 \pm 0.78	27	13
C组	30	23	7	70.43 \pm 6.89	3.19 \pm 0.61	24	9

1.2 方法 A组给予脑卒中常规对症支持治疗和康复训练,B组在A组治疗基础上加用高压氧同步舱内

经颅直流电刺激治疗,C组在A组治疗基础上加用高压氧同步舱内经颅直流电假刺激治疗。①康复训练:包含患肢良肢位摆放、关节活动训练、肌肉力量训练、平衡能力训练、ADL训练等。主被动训练1次/d,40min/次,5d/周,疗程4周。②高压氧治疗:治疗压力1.6ATA,每天1次,每次90min(稳压吸氧方案:升压吸空气10min \rightarrow 稳压阶段吸氧30min \rightarrow 吸空气5min \rightarrow 吸氧30min \rightarrow 减压不吸氧15min),5d/周,疗程4周。③经颅直流电刺激^[13]:前额叶背外侧(dorso-lateral prefrontal cortex, DLPFC)区定位采用国际脑电图10-20系统,DLPFC区位于F3和F4电极处。阳极位于左眶额叶,阴极位于右侧DLPFC。高压氧稳压吸氧阶段开始刺激,刺激量为1000~2000 μ A,每天1次,5d/周,疗程4周。④经颅直流电假刺激^[11]:给予非常短暂的直流电刺激(15s),仅使被试产生与真刺激相同的主观感觉,而对照假刺激的电极放置模式同其相应的真刺激的放置模式一致。

1.3 评定标准 ①不良反应:在高压氧及经颅直流电刺激治疗过程中及治疗后,观察并记录3组患者的不良反应,包括有无局部疼痛、瘙痒、头痛、耳鸣、耳痛、听力障碍、癫痫发作、头晕症状明显加重等任何不适情况,所有研究对象基线期无此类症状。②疗效评价:治疗前后采用FSS及MFI-20评定患者的疲劳程度。FSS评分共有9个条目,7个分值点评价,总分63分,分值越高代表疲劳程度越重;MFI-20评分共有20个条目,每个维度各有4个条目。总分范围为20~100分。总分越高,说明疲劳程度越高。③血清炎症因子浓度检测:治疗前后分别采集3组患者的血液标本5ml,在3000r/min下离心分离血清,分离的血清在-70 $^{\circ}$ C下保存。采用酶联免疫吸附试验检测血清CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平。

1.4 统计学分析 采用SPSS 23.0软件进行统计分析,所有定量数值均首先采用Kolmogorov-Smirnov检验进行正态性检验,满足正态分布的数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的资料,采用中位数、上下四分位数进行描述。两样本均数间的比较用独立样本 t 检验,多个样本均数间的比较采用单因素方差分析(其两两比较采用LSD法),定性资料比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用非参数Spearman相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3组患者均完成研究,无脱落。不良反应监测情况:高压氧同步舱内经颅直流电刺激治疗过程中2例患者出现耳痛,其中1例在高压氧舱内同步进行经颅

直流电刺激时出现,予停止经颅直流电刺激治疗后症状缓解。另1例在经颅直流电刺激治疗结束后,在高压氧舱内出现,停止治疗休息后缓解。

治疗前,3组 FSS 及 MFI-20 评分比较差异无统计学意义。治疗后,A组 FSS 及 MFI-20 评分与治疗前相比有下降趋势,但差异无统计学意义,B组和C组的 FSS 及 MFI-20 评分均较治疗前及 A 组下降(均 $P < 0.05$),且 B 组低于 C 组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 3 组治疗前后 FSS 及 MFI-20 评分比较 分, $\bar{x} \pm s$

组别	n	FSS		MFI-20	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	30	44.63±6.90	41.93±6.15	65.60±8.36	61.80±7.52
B 组	30	45.13±6.03	28.17±5.47 ^{ab}	67.37±7.47	44.10±7.00 ^{ab}
C 组	30	44.20±5.70	33.43±4.94 ^{abc}	66.03±6.39	52.87±5.61 ^{abc}

与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与 A 组比较,^b $P < 0.05$;与 B 组比较,^c $P < 0.05$

治疗前,3 组血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度组间比较差异无统计学意义。治疗 4 周后,3 组血清 CRP、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度均较治疗前降低($P < 0.05$)。治疗后,3 组血清 CRP 浓度比较差异无统计学

意义;B 组和 C 组的 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度均低于 A 组(均 $P < 0.05$),且 B 组低于 C 组($P < 0.05$)。见表 3。

治疗 4 周后,B 组的 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 浓度与对应时间的 FSS 评分、MFI-20 评分相关性分析均呈正相关。见表 4,图 1。

表 4 B 组 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 浓度与 FSS 评分、MFI-20 评分的相关性分析

相关性分析指标	FSS	MFI-20
IL-1 β	$r = 0.63 (P < 0.05)$	$r = 0.48 (P < 0.05)$
TNF- α	$r = 0.52 (P < 0.05)$	$r = 0.51 (P < 0.05)$
IL-6	$r = 0.64 (P < 0.05)$	$r = 0.61 (P < 0.05)$

注:r 为相关系数

3 讨论

PSF 是一种病理性、慢性、持续性的躯体乏力和精神乏力的综合征,发病率高,严重影响患者的神经功能恢复及生活质量。其发病机制复杂,治疗疗效个体差异较大,综合治疗是 PSF 治疗的发展方向^[20]。

1965 年 Ingvar 等^[21]学者首次应用高压氧治疗缺

表 3 3 组治疗前后血清炎症因子浓度比较

$\bar{x} \pm s$

组别	n	CRP(mg/L)		IL-1 β (ug/L)		IL-6(ug/ml)		TNF- α (pg/ml)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A 组	30	14.37±4.71	11.40±3.63 ^a	25.33±4.29	19.27±3.61 ^a	32.43±3.64	26.13±3.48 ^a	30.63±3.28	24.83±3.31 ^a
B 组	30	13.77±4.30	9.90±2.20 ^a	26.47±3.79	15.20±3.30 ^{ab}	33.73±3.98	21.80±3.24 ^{ab}	32.43±3.45	19.93±3.50 ^{ab}
C 组	30	15.47±3.71	10.83±2.61 ^a	24.77±4.40	17.97±3.88 ^{abc}	34.17±3.70	23.70±3.25 ^{abc}	31.50±3.75	23.40±3.47 ^{abc}

与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与 A 组比较,^b $P < 0.05$;与 B 组比较,^c $P < 0.05$

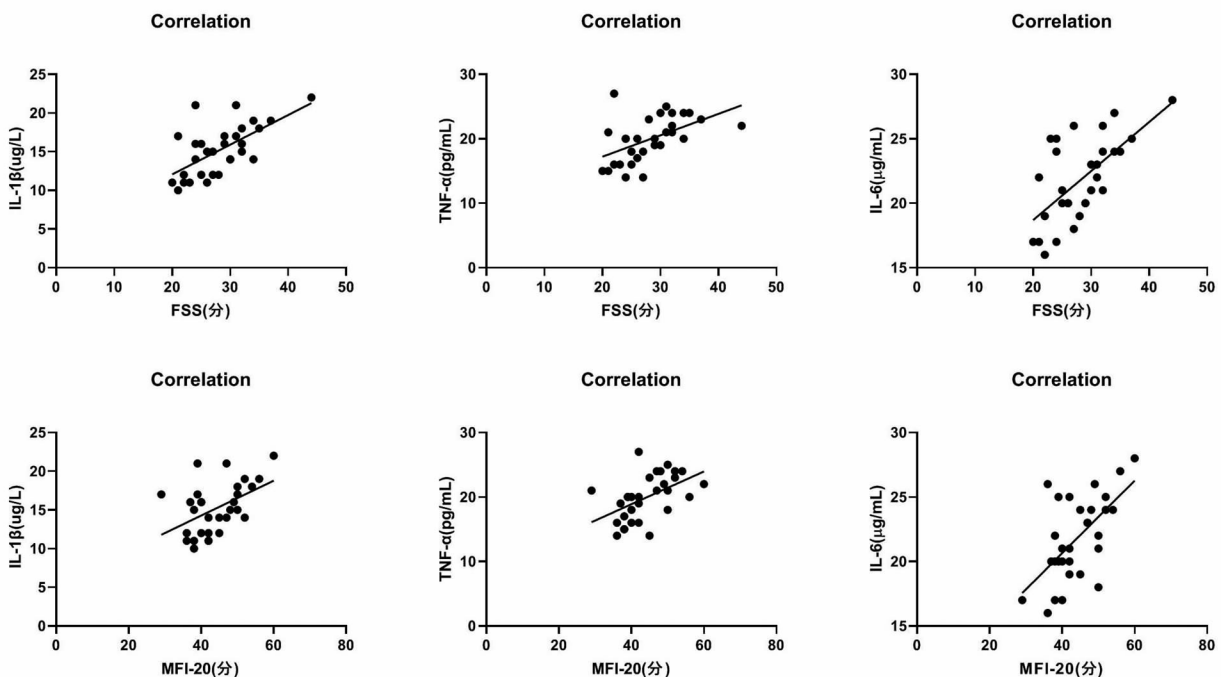


图 1 B 组治疗 4 周后 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 浓度与对应时间的 FSS 评分、MFI-20 评分的相关性

血性脑卒中患者,随着研究深入,高压氧已被广泛用于缺血性脑卒中的治疗。研究发现高压氧可改善缺血性脑卒中患者神经功能,提高患者日常生活能力^[22-24]。Liang等^[7]研究证实高压氧能够改善卒中后抑郁。吴丽敏等^[10]研究发现高压氧可缓解慢性疲劳综合征的疲劳症状。Kitala等^[25]发现高压氧可改善新冠病毒感染后的疲劳、乏力和紧张焦虑情绪。但目前高压氧应用于卒中后疲劳研究报道甚少。

tDCS是一种新兴的无创脑调控技术,因其无创、便携、易操作、低成本等突出优点,在各种神经和精神疾病的研究中已取得一定的成果^[26]。研究显示tDCS可改善卒中患者运动功能^[26-27],改善抑郁症患者抑郁症状^[28]。tDCS亦可改善多发性硬化患者的疲劳症状^[29]。

本研究应用高压氧同步舱内经颅直流电刺激治疗PSF患者,研究分组时特意设置了高压氧联合舱内经颅直流电假刺激组,能更好地比较单独治疗与联合治疗的临床疗效。FSS主要用于评价脑卒中患者当前疲劳状况的单维度量表。MFI-20不仅可进行全方面疲劳的评定,而且可将某个维度单独抽出来进行评定,对总体疲劳的评定更有意义。因此我们同时采用FSS和MFI-20来评定PSF患者的疲劳程度,能够综合多维度评定疲劳程度,提高研究可信度。结果显示A组经过常规治疗后疲劳程度改善不明显,提示常规治疗PSF效果不佳。经治疗4周后B组和C组的FSS评分、MFI-20评分均低于A组,且B组评分最低,表明高压氧联合tDCS治疗PSF疗效明显高于单纯高压氧治疗和常规治疗。Dong等^[11]研究证实tDCS可有效降低卒中后的疲劳程度,改善患者的运动功能和日常生活能力。Sun等^[12]进行的一项随机双盲临床试验结果显示,tDCS治疗PSF临床效果显著。安全性方面,Kolmos等^[30]研究tDCS是一种安全的治疗方法,可用于卒中患者的康复治疗。Dong等^[11]研究中,tDCS治疗过程中仅7.69%的患者有轻度瘙痒,无明显其他不适。De等^[13]的研究中仅1例患者在tDCS治疗过程中出现局部刺痛,停止治疗后好转。邓明其等^[31]研究中有2例出现头痛头晕症状。高压氧治疗最常见的不良反应是中耳气压伤,研究显示低压力治疗中耳气压伤等不良反应发生率低,安全性更高^[32]。因此本研究高压氧压力选择1.6ATA,以减少不良反应发生。我们研究中监测到高压氧联合舱内tDCS治疗过程中仅2例患者出现耳痛,停止治疗休息后缓解,提示高压氧舱内同步进行经颅直流电刺激治疗安全性较高。

尽管PSF发病机制尚不明确,但细胞炎性因子学

说可能是其重要机制。Zeng等^[33]研究发现脑卒中患者的血清IL-6、IL-8和TNF- α 水平显著升高。Orms-tad等^[34]研究发现卒中患者IL-1 β 水平与卒中6个月后的疲劳程度呈正相关。Gyawali等^[14]研究显示PSF与血清CRP、IL-6存在相关性。Kutlubaev等^[35]荟萃分析发现IL-6、IL-1 β 与卒中后疲劳程度相关。Wen等^[16]发现PSF与IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度相关。孙瑞等^[36]研究发现经过治疗后PSF患者的IL-1 β 、TNF- α 、CRP浓度下降,且PSF疲劳症状改善与IL-1 β 、TNF- α 、CRP浓度成正相关。李慧仙等^[22]研究发现患者神经功能改善与血清IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度下降相关。刘岱等^[37]研究发现,高压氧治疗能有效减轻重型颅脑损伤患者的氧化应激损伤和炎症反应,治疗后患者的CRP、TNF- α 、IL-6浓度明显下降。本研究结果显示,经治疗后,3组血清CRP浓度比较无明显差异,这与其他部分研究结果不一致,可能与样本量偏少或其他干扰因素有关。通过相关性分析显示,IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度与FSS评分、MFI-20评分呈正相关。提示疲劳程度减轻可能与IL-1 β 、IL-6、TNF- α 浓度下降存在相关性。

综上所述,高压氧舱内同步进行经颅直流电刺激治疗能有效改善PSF患者的疲劳程度,其机制可能与血清炎性因子浓度降低有关。但本研究为探索性研究,样本量小,且部分患者基础疾病多,可能对结果产生一定影响,需进一步多中心大样本研究证实。

【参考文献】

- [1] Paciaroni M, Acciarresi M. Poststroke Fatigue[J]. Stroke, 2019, 50(7):1927-1933.
- [2] Wu S, Mead G, Macleod M, et al. Model of understanding fatigue after stroke[J]. Stroke, 2015, 46(3): 893-898.
- [3] Zhang S, Cheng S, Zhang Z, et al. Related risk factors associated with post-stroke fatigue: a systematic review and meta-analysis [J]. Neurol Sci, 2021, 42(4):1463-1471.
- [4] Blackwell S, Crowfoot G, Davey J, et al. Management of post-stroke fatigue: an Australian health professional survey[J]. Disabil Rehabil, 2022, 11(11):1-7.
- [5] Ablewhite J, Nouri F, Whisker A, et al. How do stroke survivors and their caregivers manage post-stroke fatigue? A qualitative study[J]. Clin Rehabil, 2022, 36(10):1400-1410.
- [6] Aarnes R, Stubberud J, Lerdal A. A literature review of factors associated with fatigue after stroke and a proposal for a framework for clinical utility[J]. Neuropsychol Rehabil, 2019, 24(3):1-28.
- [7] Liang XX, Hao YG, Duan XM, et al. Hyperbaric oxygen therapy for post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 195(8):105910.
- [8] Schiavo S, Richardson D, Santa M D, et al. Hyperbaric Oxygen

- and Focused Rehabilitation Program: A Feasibility Study in Improving Upper Limb Motor Function After Stroke[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(12):1345-1352.
- [9] Cozene B, Sadanandan N, Gonzales-Portillo B, et al. An Extra Breath of Fresh Air: Hyperbaric Oxygenation as a Stroke Therapeutic[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(9):1279.
- [10] 吴丽敏, 王相林, 张建岐. 高压氧治疗某海岛作业人员慢性疲劳综合征的临床研究[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*, 2014, 19(2):112-113.
- [11] Dong XL, Sun X, Sun WM, et al. A randomized controlled trial to explore the efficacy and safety of transcranial direct current stimulation on patients with post-stroke fatigue [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(41):e27504.
- [12] Sun X, Dong X, Yuan Q, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on patients with post-stroke fatigue: a study protocol for a double-blind randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2022, 23(1):200.
- [13] De Doncker W, Ondobaka S, Kuppaswamy A. Effect of transcranial direct current stimulation on post-stroke fatigue[J]. *J Neurol*, 2021, 268(8):2831-2842.
- [14] Gyawali P, Hinwood M, Chow WZ, et al. Exploring the relationship between fatigue and circulating levels of the pro-inflammatory biomarkers interleukin-6 and C-reactive protein in the chronic stage of stroke recovery: A cross-sectional study[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2020, 9(9):100157.
- [15] Kirchberger I, Meisinger C, Freuer D, et al. Association between fatigue and cytokine profiles in patients with ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2023, 13(1):1075383.
- [16] Hongmei Wen, Kristianna B, Weymann, et al. Inflammatory Signaling in Post-Stroke Fatigue and Depression[J]. *Eur Neurol*, 2018, 80(3):138-148.
- [17] 陶静琰, 超敏 C 反应蛋白与卒中后疲劳[J]. *中国康复*, 2021, 36(1):55-58.
- [18] 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. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [19] Cumming TB, Packer M, Kramer SF, et al. The prevalence of fatigue after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(9):968-977.
- [20] 李磊, 李锡泽, 何竟. 脑卒中后疲劳的研究现状分析[J]. *中国康复*, 2020, 35(6):329-332.
- [21] Ingvar DH, Lassen NA. Treatment of focal cerebral ischemia with hyperbaric oxygen[J]. *Nord Med*, 1965, 41(1):92-95.
- [22] 李慧仙, 辛明明, 李季园, 等. 高压氧治疗急性缺血性脑卒中的疗效及对脂质代谢与血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平的影响[J]. *中华航海医学与高气压医学杂志*. 2021, 28(4):464-468.
- [23] Cevolani D, Di Donato F, Santarella L, et al. Functional MRI (fMRI) Evaluation of Hyperbaric Oxygen Therapy (HBOT) Efficacy in Chronic Cerebral Stroke: A Small Retrospective Consecutive Case Series. [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 18(1):190-206.
- [24] Hadanny A, Rittblat M, Bitterman M, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions of post-stroke patients—a retrospective analysis[J]. *Restor Neurol Neuro sci*, 2020, 38(1):93-107.
- [25] Kitala D, Łabuś W, Kozielski J, et al. Preliminary Research on the Effect of Hyperbaric Oxygen Therapy in Patients with Post-COVID-19 Syndrome[J]. *J Clin Med*. 2022, 12(1):308-320.
- [26] Machado D, Unal G, Andrade S, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on exercise performance: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(3):593-605.
- [27] Yasaroglu S, Liepert J. Transcranial direct current stimulation in stroke—Motor excitability and motor function[J]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 144(12):16-22.
- [28] Kenney-Jung DL, Blacker CJ, Camsari DD, et al. Transcranial Direct Current Stimulation: Mechanisms and Psychiatric Applications. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*[J]. 2019, 28(1):53-60.
- [29] Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, et al. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 372(1):131-137.
- [30] Kolmos M, Madsen MJ, Liu ML, et al. Patient-tailored transcranial direct current stimulation to improve stroke rehabilitation: study protocol of a randomized sham-controlled trial[J]. *Trials*. 2023, 24(1):216.
- [31] 邓明其, 冯尚武, 陈颂玲. 经颅直流电刺激治疗轻中度焦虑和抑郁障碍共病患者的随机对照研究[J]. *中国康复*, 2015, 30(4):268-270.
- [32] Ishihara A. Mild hyperbaric oxygen: mechanisms and effects[J]. *J Physiol Sci*. 2019, 69(4):573-580.
- [33] Zeng L, Wang Y, Liu J, et al. Pro-inflammatory cytokine network in peripheral inflammation response to cerebral ischemia[J]. *Neurosci Lett* 2013(8):548-559.
- [34] Ormstad H, Aass HC, Amthor KF, et al. Serum cytokine and glucose levels as predictors of poststroke fatigue in acute ischemic stroke patients[J]. *J Neurol* 2011, 258(4):670-676.
- [35] Kutlubaev MA, Duncan FH, Mead GE. Biological correlates of post-stroke fatigue: a systematic review[J]. *Acta Neurol Scand* 2012; 125(4):219-227.
- [36] 孙瑞, 李洁, 李祖虹, 等. 经颅磁刺激联合运动疗法对脑卒中后疲劳患者疲劳程度及炎性细胞因子的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(1):23-27.
- [37] 刘岱, 杨虎银. 高压氧对重型颅脑损伤患者血清炎性因子、氧化应激、内皮素及颅内压的影响[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(5):651-654.