·综述·

经颅电刺激治疗缺血性脑卒中之作用机制的研究进展

张渝佳　毛琳　叶天凤　刘思贝　田伟　孔渝菡
重庆医科大学附属第一医院康复医学科，重庆市卫生健康委物理医学与精准康复重点实验室，重庆　400016
通信作者：孔渝菡，Email：kongyuhan@ hospital.cqmu.edu.cn

【摘要】 经颅电刺激（tES）作为一种非侵入性神经调控技术，在缺血性脑卒中康复中展现出广泛潜力，但其确切的作用机制尚未完全阐明。本文系统综述了 tES 在缺血性脑卒中康复中的多维度作用机制，包括调节突触可塑性、影响神经递质传递、调控神经胶质细胞活性、促进神经营养因子释放及激活相关信号通路，深入探讨了其在分子和细胞水平的调控特征，以期为后续 tES 的作用机制研究提供参考。

【关键词】 缺血性脑卒中；　康复治疗；　经颅电刺激；　作用机制
基金项目：重庆市科技局自然科学基金面上项目（cstc2019jcyj-msxmX0339）
Funding：Natural Science Foundation General Project Of Chongqing Municipal Science and Technology Bureau（cstc2019jcyj-msxmX0339）
DOI：10.3760/cma.j.cn421666-20250724-00622

近年来，随着人口老龄化加剧及生活方式改变，我国脑卒中发病率持续上升，其中以缺血性脑卒中为主，约占全部新发病例的 72%[1]。经颅电刺激（transcranial electric stimulation，tES）作为一种非侵入性神经调控技术，凭借其便携、安全性高、副作用小等优势，在脑卒中后康复和脑功能研究领域备受关注[2-5]。研究证实，tES 在改善缺血性脑卒中后运动[2]、感觉[3]、认知[4]及情感障碍（如抑郁）[5]等方面均展现出积极的疗效，临床应用前景广阔。机制层面，tES 被认为可通过调节突触可塑性、神经递质释放、胶质细胞活性、神经营养因子表达及相关信号通路等多重途径参与神经功能重塑，然而其确切的分子和网络调控机制尚未完全阐明[4]。本文旨在系统地梳理 tES 在缺血性脑卒中康复中潜在的作用机制，以期为推动该技术的临床转化与基础研究提供理论依据。

tES 的分类和治疗参数

根据电信号发放模式的不同，tES 可分为经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation，tDCS）、经颅交流电刺激（transcranial alternating current stimulation，tACS）、经颅脉冲电流刺激（transcranial pulsed current stimulation，tPCS）、经颅随机噪声刺激（transcranial random noise stimulation，tRNS）[6]。其中，tDCS 是通过头皮电极施加恒定低强度电流，影响钠离子和钙离子依赖性膜通道开放来调控局部脑区功能[7]。而 tACS 采用特定频率交流电，通过神经夹带（neural entrainment）原理，诱导大脑内源性神经振荡与 tACS 频率同步，从而增强皮质 α 或 β 波振荡，影响神经元之间的信息传递[8]。tPCS 通过在脑部施加高频脉冲电流，刺激脑皮质的神经元，可产生兴奋或抑制性神经调控作用[9]。tRNS 则利用随机电流波动干扰神经元膜电位，可以刺激许多不同类型的神经元[10]。2017 年，Grossman 等[11]提出了时域干涉（temporally interfering stimulation，TIS）刺激，相较于传统电刺激，TIS 是通过两路高频电流干涉产生低频包络波，兼具深部刺激靶向性和无创性优势，近年来逐渐成为脑科学研究中的热门。目前，已有临床研究将 TIS 应用于脑卒中后运动和平衡功能[12]，以及认知障碍[13]的康复研究，然而受限于 TIS 作用机制尚未完全阐明、刺激参数缺乏统一标准，且现有研究多为小样本、短随访的初步探索，疗效异质性较大，该技术在临床上的推广仍有待更多的验证[14]。研究表明，tES 治疗脑卒中的方案应结合个体差异和治疗目标来选择[6]，表 1 为各类 tES 治疗脑卒中时常用的刺激参数和靶向脑区（由于 TIS 刺激通常作用于脑深部核团，与 tDCS、tACS、tRNS、tPCS 等的皮质调控机制不同，因此未列入表 1[14]）。

tES 治疗脑卒中的作用机制

一、调节突触可塑性

突触可塑性是大脑适应性改变的核心机制，其异常与缺血性脑卒中的病理过程密切相关[22]。Longo 等[23]在小鼠光血栓性脑卒中模型中发现，梗死灶周围运动皮质Ⅱ/Ⅲ层锥体神经元的树突棘数量显著减少，而经阳极 tDCS（0.25 mA，20 min/次）连续干预 3 d 后，树突棘的密度恢复至正常水平，该结果提示，tDCS 可通过促进树突棘新生和成熟，以及增强突触连接复杂性来改善小鼠前肢的运动功能，且 tDCS 对树突棘重塑的调控是改善脑卒中后运动功能的关键机制。

树突微管相关蛋白（microtubule-associated protein-2，MAP-2）与生长相关蛋白-43（growth-associated protein-43，GAP-43）在树突生长、重塑及轴突再生中起关键作用，因此可通过检测这些蛋白的表达来观察树突可塑性的潜力。Yoon 等[24]的研究发现，大脑中动脉再灌注（middle cerebral artery occlusion，MCAO）模型大鼠经 tDCS（0.2 mA、20 min）干预 20 min 后，其 MAP-2 和 GAP-43 的表达均显著增加，提示阳极 tDCS 可能具有调节树突可塑性的潜力，进一步对比急性期与亚急性期的干预效果，发现亚急性期行 tDCS 可更为显著地促进突触可塑性和轴突再生。Wang 等[25]也对 MCAO 模型大鼠的 M1 区进行了 tPCS 干预（0.2 mA，20 min，10 Hz），经过免疫荧光染色和蛋白质印迹

表 1　经典 tES 的分类及其常用的治疗参数

类别	电流强度	刺激时间	频率	不同脑卒中后功能障碍的靶向刺激脑区及其作用
tDCS	1~2 mA	10~30 min	-	tDCS、tACS、tRNS、tPCS 均可通过作用于以下大脑皮质而起到改善功能的作用：刺激中央前回初级运动皮质（Primary Motor Cortex, M1）[15]，可改善偏瘫、痉挛、平衡等运动功能障碍；刺激中央后回初级躯体感觉皮质（somatosensory area, S1）[16]，可改善感觉减退、麻木等感觉功能障碍；刺激背外侧前额叶皮质（dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC）[17-19]，可改善记忆、执行功能、失认症等认知障碍，以及脑卒中后抑郁、情绪不稳等精神障碍；刺激 Broca 区或 Wernicke 区[20]，可改善失语症；刺激 M1 区和 S1 区[21]，可辅助改善吞咽困难、饮水呛咳等吞咽障碍。
tACS	0.25~2 mA	15~30 min	低频 θ 波（4~7 Hz）和较高频率 γ 波（30~100 Hz）	
tRNS	1~2 mA	5~30 min	低频刺激（0.1~100 Hz）和高频刺激（101~640 Hz）	
tPCS	0.6~1 mA	10~30 min	1 Hz~167 kHz	

注：-为 tDCS 无频率参数，tDCS 为经颅直流电刺激，tACS 为经颅交流电刺激，tRNS 为经颅随机噪声刺激，tPCS 为经颅脉冲电流刺激

（Western blotting, WB）测定发现，tPCS 不仅可上调大鼠 MAP-2 和 GAP-43 的表达，还可增强神经血管单元的耦合效应，该结果提示，tPCS 可通过电刺激物理特性与神经血管调控的协同作用，为突触可塑性增强提供更全面的微环境支持。

长时程增强（long-term potentiation, LTP）和长时程抑制（long-term depression, LTD）是突触可塑性的重要体现，是学习和记忆过程中的关键机制[26]。tDCS 和 tACS 均可通过诱导 LTP 和 LTD 对突触可塑性进行调节，促进学习和记忆功能的恢复[27-28]，但目前相关研究多集中于阿尔茨海默病，其在脑卒中后认知障碍中的作用机制仍有待进一步的深入研究。

二、影响神经递质的传递

tES 与大脑内 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）、谷氨酸（glutamic acid, Glu）、γ-氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid, GABA）等神经递质释放密切相关[29]，通过调节递质释放及突触传递效率，发挥神经调控作用。中缝背核神经元释放的 5-HT 可广泛投射至皮质、皮质下及脑干区域，参与情绪、社会行为、睡眠和记忆的调节[30]；而脑卒中会损伤该通路，导致 5-HT 分泌减少，进而诱发脑卒中后焦虑、抑郁[31]及睡眠障碍[32]。Cambiaghi 等[33]的研究发现，tDCS 可调节中缝背核 5-HT 神经元活性，抑制 5-HT 再摄取，从而产生类似抗抑郁剂的效果；苏牟潇等[18]采用 tDCS（1.5 mA, 30 min）刺激脑卒中后抑郁患者 F3 或 F4 区，结果发现，患者血液或脑脊液中 5-HT 的含量显著提高，抑郁症状显著改善，并提出其机制可能与调控谷氨酸能及 5-HT 能的神经传递相关。Glu 是中枢神经系统主要的兴奋性递质，其相关的 N-甲基-D-天冬氨酸受体（N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA-R）在 tDCS 介导的神经调控中起关键作用。研究发现，突触后 NMDA-R 受体与 Glu 结合后，会触发构象改变，开放离子通道，促使 Na^+、K^+、Ca^{2+} 内流，并引起细胞去极化，从而通过调节神经元兴奋性来促进信号传递，针对该机制，研究者利用药理学手段对受体进行了特异性阻断或增强，不仅证实了该通路，也为后续研究奠定了理论框架[34]。Ma 等[35]探讨了 tDCS 对小鼠脑缺血后海马神经发生的影响及其作用机制，该研究对脑缺血小鼠额叶皮质施加 30 min 的阳极 tDCS，结果发现，小鼠NMDA-R 的 mRNA 和蛋白表达水平均显著升高，学习和记忆能力也显著改善，该研究结果可为后续机制研究提供实验依据。还有研究发现，tDCS、tACS 以及 TIS 等均可通过调节 Glu 和GABA的浓度来促进神经的恢复[36-38]，但这些研究多针对健康受试者或健康的动物模型，鲜见针对脑卒中模型的研究。

上述研究表明，tES 可通过调节多种神经递质释放来改善脑卒中后抑郁和认知功能障碍。未来仍需在脑卒中康复领域开展更多高质量临床研究，以优化 tES 的干预方案，进一步提升患者的康复效果和生活质量。

三、对神经胶质细胞的影响

神经胶质细胞对神经元具有支持和保护作用，这在神经损伤后的修复和再生过程中尤为重要[39]。研究发现，脑卒中后，星形胶质细胞可通过调节轴突再生、维持离子稳态以及释放神经营养因子等方式发挥神经元保护作用[40]；同时，活化的星形胶质细胞和小胶质细胞亦会释放多种炎性因子，参与神经炎症的启动和级联放大过程[41]。Zhang 等[42]的研究发现，15 min 的阴极 tDCS（0.5 mA）刺激 DLPFC 区，相较于假刺激组，可更为显著地抑制急性期 MCAO 大鼠皮质 $GFAP^+$ 星形胶质细胞和 $Iba-1^+$ 小胶质细胞的活化，改善其神经功能缺损评分，减少脑梗死体积。酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）结果显示，tDCS 在显著降低大鼠血清中的白细胞介素 6（interleukin-6, IL-6）、白细胞介素-1β（interleukin-1β, IL-1β）和肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）等促炎因子水平的同时，还可显著升高白细胞介素-10（interleukin-10, IL-10）等抗炎因子的水平，通过减轻胶质细胞的神经炎症反应，为神经元存活创造抗炎微环境，从而促进运动功能的恢复。Braun 等[43]的研究发现，对 MCAO 大鼠 DLPFC 区进行阴极和阳极 tDCS（0.5 mA, 15 min），均可促进其运动功能的恢复，特别是阴极刺激，不仅可以促进缺血半暗带中少突胶质细胞前体的增殖、迁移及分化，还可显著改善白质的完整性，并增强髓鞘的再生能力，为神经传导功能的恢复奠定结构基础。此外，Wang 等[44]的研究也发现，30 min 的 tPCS 刺激 MCAO 大鼠 S1 区，可显著抑制其皮质活化胶质细胞的增殖，减少神经元凋亡，其潜在的作用机制可能与调控小胶质细胞向具有抗炎和修复功能的 M2 型转化相关。

综上，未来通过个性化治疗，有望实现 tES 对不同胶质细胞亚型的精准调控。目前，tDCS 对神经胶质细胞作用的研究已取得一定成果，但其他电刺激方式的研究仍然相对匮乏，亟待进一步的深入探索。

四、影响神经营养因子的释放

神经营养因子包括脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor, BDNF）、神经生长因子（nerve growth factor, NGF）及成纤维细胞生长因子（fibroblast growth factor, FGF）等，对神经元的发育、存活与维持至关重要；而 tES 可通过上调上述因子的表达水平，为神经可塑性提供必需的营养支持微环境，进而介

导神经功能恢复。例如，BDNF 是中枢神经系统中分布最广泛的神经营养因子之一，其表达水平与学习、记忆、神经元存活以及再生密切相关[45]。临床研究表明，脑卒中患者血清中 BDNF 的含量低于健康人群[46]；而对缺血再灌注模型大鼠 M1 区进行 tDCS（0.5 mA，20 min）刺激，可上调其大脑皮质 BDNF 及其受体酪氨酸激酶受体 B（Tyrosine Kinase receptor B，TrkB）的表达，激活下游信号，促进神经元再生和行为功能恢复[47]。Huang 等[48]的研究发现，对 MCAO 模型大鼠进行 tDCS 干预，可以通过升高 NGF 含量来促进其神经元存活和轴突再生，该结果可为神经修复提供微环境支持。Lee 等[49]的研究发现，高精度经颅交流电刺激（high-definition tACS，HD-tACS）和高精度经颅直流电刺激（high-definition tDCS，HD-tDCS）均可显著提升 MCAO 模型小鼠缺血半暗带中 BDNF 和 FGF9 的表达水平，增强其神经元的抗凋亡能力，并提高缺血性脑卒中后神经元的存活率，促进功能恢复。Wang 等[44]的研究也发现，tPCS 可显著上调 MCAO 模型大鼠缺血半暗带中 BDNF 的表达。上述研究结果提示，tES 可以通过调控外周神经营养因子的水平来参与中枢神经系统的修复。

尽管 tDCS、tACS 及 tPCS 已经在促进神经营养因子释放方面展现出一定积极的作用，但仍需对 tES 各种电刺激方式的相应作用及其对各神经营养因子的作用机制进行更深入的探究，以便为脑卒中康复治疗提供更坚实的理论基础和更多的治疗选择。

五、调节相关信号通路

目前，tES 调控神经信号通路的研究主要集中于 tDCS，且相关证据较为丰富。鉴于 BDNF-原肌球蛋白受体激酶 B（tropomyosin receptor kinase B，TrkB）信号通路在神经元的存活、结构重塑和可塑性中发挥关键作用[50]，且对学习和记忆等认知功能的影响显著[51]，有学者开展了相关研究，发现 tDCS 可上调缺血脑组织中 BDNF 的表达，激活 TrkB 受体及其下游的磷脂酰肌醇 3-激酶（phosphoinositide 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶 B（protein kinase B，Akt）、丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）等信号蛋白，进而促进神经元的存活、突触的再生以及运动功能的恢复，重塑受损神经网络的可塑性，有效减轻脑卒中所造成的损伤[47]。此外，Notch 信号通路在神经发育和功能恢复中扮演关键角色，涉及细胞分化、增殖和凋亡[52]。段军秀等[53]的研究观察了脑缺血大鼠 tDCS 干预前、后 Notch 下游转录因子表达的变化，结果发现，脑缺血可激活 Notch 信号通路，而 tDCS 干预可显著上调 Notch 信号通路相关 mRNA 的表达水平，促进神经干细胞的增殖、抑制神经元的凋亡，减少脑梗死体积，并加速神经功能的恢复。Wang 等[44]的研究发现，tPCS 不仅可以显著增强躯体感觉皮质中 BDNF/TrkB 通路的活性，还能激活 PI3K/Akt/雷帕霉素机制靶蛋白（mechanistic target of rapamycin，mTOR）信号级联反应，通过抑制细胞凋亡、促进自噬和蛋白质合成，有效地减轻缺血/再灌注损伤，表明 BDNF/TrkB 通路与 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的共同激活可驱动神经元存活、轴突生长和突触重塑，为神经功能恢复提供多层次的支持。

除了上述提到的通路之外，Eph 受体相互作用蛋白 B1（Eph receptor interacting protein B1，ephrinb1）/促红细胞生成素产生肝细胞癌受体 B2（erythropoietin-producing hepatocellular receptor B2，ephrinb1/EPHB2）、PTEN 诱导激酶 1（PTEN-induced kinase 1，PINK-1）/帕金蛋白（Parkin）信号[54]、环磷酸鸟苷-腺苷合成酶（cyclic GMP-AMP synthase，cGAS）-干扰素基因刺激蛋白（stimulator of interferon genes，STING）信号[48]、Cezanne 依赖信号[55]等信号通路也被认为可能在神经保护中发挥作用，但目前关于这些信号通路的研究大多为个例报道，其机制仍有待更深入的研究去进一步地验证。同样，对于 tDCS 调节机制的研究目前也不够深入，而 tACS、tPCS 等 tES 方式的信号通路研究仍需扩展，未来需深入解析不同 tES 方式对信号网络的调控特征，以期为临床治疗提供更有力的理论支撑。

总结和展望

综上所述，tES 在缺血性脑卒中康复中的作用机制研究目前主要集中于 tDCS，其在调节突触可塑性、影响神经递质传递、调控神经胶质细胞活性、促进神经营养因子释放及激活相关信号通路等方面已积累了一定证据；而 tACS、tPCS、tRNS 及 TIS 等其它刺激方式在脑卒中康复中的机制探索仍比较匮乏，尤其是 TIS 和 tRNS 在脑卒中的康复中仍缺乏临床和基础研究，其作用机制仍有待进一步研究去探索（表 2）。

具体而言，突触可塑性方面，tDCS 和 tPCS 可促进树突棘重塑及 MAP-2、GAP-43 表达，但 tDCS 和 tACS 诱导 LTP/LTD 的机制在脑卒中后认知障碍中的研究仍有待深入；神经递质层面，

表 2　不同 tES 类型在缺血性脑卒中治疗中作用机制的比较

作用机制	tDCS	tACS	tPCS	tRNS	TIS
促进突触可塑性	促进树突棘新生、成熟及 MAP-2、GAP-43 相关蛋白表达	仅在阿尔茨海默病中证实	协同上调 MAP-2、GAP-43 表达，同时增强神经血管单元耦合效应，为突触重塑提供微环境支持	-	-
影响神经递质传递	影响 5-HT 等	仅在健康个体中证实	-	-	仅在健康个体中证实
调控神经胶质细胞活性	抑制小胶质/星形胶质细胞过度活化，促进少突胶质细胞再生	-	抑制皮质活化胶质细胞增殖，减少神经元凋亡，可能促进小胶质细胞向 M2 型转化	-	-
促进神经营养因子释放	上调 BDNF、NGF 等表达	上调 BDNF、FGF9 表达	上调 BDNF 表达，介导神经保护效应	-	-
激活细胞相关信号通路	激活 BDNF-TrkB、Notch、PI3K/AKT 等多条通路	-	激活 BDNF/TrkB 通路、PI3K/AKT/mTOR 等多条通路	-	-

注：-为暂未搜索到相关研究

tDCS 调节 5-HT、NMDA 受体通道及 Glu/GABA 浓度的研究多基于健康受试者或健康动物模型,针对脑卒中模型的证据有限;胶质细胞调控方面,tDCS 和 tPCS 可抑制神经炎症并促进髓鞘再生,但其他电刺激方式的相关研究相对匮乏;在神经营养因子释放方面,tDCS、HD-tACS、HD-tDCS 及 tPCS 均可上调 BDNF等因子表达,但各 tES 方式对不同神经营养因子的特异性作用机制仍需深入探究;信号通路层面,tDCS 可激活 BDNF-TrkB、PI3K/Akt、MAPK 等通路,tPCS 可协同激活 BDNF/TrkB 和 PI3K/AKT/mTOR 通路,而 ephrinb1/EPHB2、PINK-1/Parkin、cGAS-STING、Cezanne 依赖等通路的研究多为个例报道,且 tACS、tPCS 等方式的信号通路研究仍需扩展。

需要注意的是,上述作用机制主要基于 tES 治疗缺血性脑卒中,出血性脑卒中因其病理过程涉及血肿压迫、血液毒性产物和铁代谢紊乱等,其作用机制可能与缺血性脑卒中存在差异,该领域的研究仍需进一步补充。技术层面,传统 tES 常因电极尺寸或间距较大导致非靶区连带刺激,而高精度 tES 可实现靶向性调控并提高耐受性,有望提升治疗效果。此外,TIS 刺激能够无创地作用于深部神经核团,可能弥补传统 tES 作用范围表浅的局限,在脑卒中康复中展现出潜力价值,未来值得进一步探索其刺激模式,以更好地促进脑卒中患者的恢复。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(10): 795-820. DOI: 10.1016/s1474-4422(21)00252-0.

[2] Wang WJ, Zhong YB, Zhao JJ, et al. Transcranial pulse current stimulation improves the locomotor function in a rat model of stroke[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(7): 1229-1234. DOI: 10.4103/1673-5374.301018.

[3] 王伟,宋为群,张艳明,等.经颅直流电刺激结合感觉训练对卒中后感觉障碍及手功能的疗效分析[J].中国脑血管病杂志,2021,18(5):289-295. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2021.05.001.

[4] Kim J, Kim H, Jeong H, et al. tACS as a promising therapeutic option for improving cognitive function in mild cognitive impairment: a direct comparison between tACS and tDCS[J]. J Psychiatr Res, 2021, 141: 248-256. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2021.07.012.

[5] Liang J, Feng J, He J, et al. Effects of noninvasive brain stimulation combined with antidepressants in patients with poststroke depression: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 887115. DOI: 10.3389/fphar.2022.887115.

[6] Malekahmad M, Frazer A, Zoghi M, et al. Transcranial pulsed current stimulation: a scoping review of the current literature on scope, nature, underlying mechanisms, and gaps[J]. Psychophysiology, 2024, 61(3): e14521. DOI: 10.1111/psyp.14521.

[7] Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability[J]. Brain, 2002, 125(Pt 10): 2238-2247. DOI: 10.1093/brain/awf238.

[8] 汪晓,张庆娥.经颅交流电刺激在精神神经疾病中应用及作用机制的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2022,22(6):444-447. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.012.

[9] Jaberzadeh S, Bastani A, Zoghi M. Anodal transcranial pulsed current stimulation: a novel technique to enhance corticospinal excitability[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(2): 344-351. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.08.025.

[10] 邹惠茹,张治国,黄淦,等.经颅随机噪声刺激的研究进展[J].中国生物医学工程学报,2024,43(2):227-239. DOI: 10.3969/j.issn.0258-8021.2024.02.010.

[11] Grossman N, Bono D, Dedic N, et al. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields[J]. Cell, 2017, 169(6): 1029-1041.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.024.

[12] He L, Wei Y, Gao C, et al. Magnetic resonance imaging-guided temporal interference stimulation of the cerebellar fastigial nucleus in stroke patients for balance[J]. J Vis Exp, 2026: (231). DOI: 10.3791/70982.

[13] Maimaitiaili D, Shi X, Wu J, et al. Investigate the therapeutic differences between temporal interference stimulation and transcranial alternating current stimulation on post-stroke cognitive dysfunction: a protocol for a randomized controlled clinical trial[J]. Trials, 2025, 27: 6. DOI: 10.1186/s13063-025-09001-7.

[14] Ivanov B, Toth JE, Mandali A, et al. Beyond the surface: a review of transcranial temporal interference stimulation for deep brain modulation[J]. Front Neurol, 2025, 16: 1661049. DOI: 10.3389/fneur.2025.1661049.

[15] 杨婷,陈慧柚,高政,等.经颅直流电刺激联合上肢机器人训练对脑卒中后偏瘫上肢运动功能影响的磁共振弥散张量成像研究[J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(9):781-786. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.09.003.

[16] Koo WR, Jang BH, Kim CR. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on somatosensory recovery after stroke: a randomized controlled trial[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2018, 97(7): 507-513. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000910.

[17] De Luca R, Gangemi A, Fabio RA, et al. Role of tDCS plus virtual reality in enhancing cognitive function in patients with chronic stroke: a quasi-randomized clinical trial[J]. Top Stroke Rehabil, 2026, 33(4): 351-363. DOI: 10.1080/10749357.2025.2563227.

[18] 苏牟潇,姚力英,陈忠伦,等.经颅直流电刺激对卒中后抑郁患者的疗效及谷氨酸、5-羟色胺表达的影响[J].医学临床研究,2018,35(11):2127-2129,2132. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2018.11.016.

[19] Wang H, Zhang W, Zhao W, et al. The efficacy of transcranial alternating current stimulation for treating post-stroke depression: study protocol clinical trial[J]. Medicine, 2020, 99(16): e19671. DOI: 10.1097/md.0000000000019671.

[20] 孙思奇,董斌.早期经颅直流电刺激治疗急性缺血性卒中后失语:初步随机对照试验[J].国际脑血管病杂志,2024,32(3):172-179. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2024.03.003.

[21] 罗为礼,左旭政,唐亚梅.重复经颅磁刺激或经颅直流电刺激治疗脑卒中后吞咽困难疗效的 Meta 分析[J].中华神经医学杂志,2023,22(12):1248-1254. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20231024-00184.

[22] Cirillo G, Di Pino G, Capone F, et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation[J]. Brain Stimul, 2017, 10(1): 1-18. DOI: 10.1016/j.brs.2016.11.009.

[23] Longo V, Barbati SA, Re A, et al. Transcranial direct current stimulation enhances neuroplasticity and accelerates motor recovery in a stroke mouse model[J]. Stroke, 2022, 53(5): 1746-1758. DOI: 10.1161/strokeaha.121.034200.

[24] Yoon KJ, Oh BM, Kim DY. Functional improvement and neuroplastic effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS)

delivered 1 day vs. 1 week after cerebral ischemia in rats[J]. Brain Res, 2012, 1452: 61-72. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.02.062.

[25] Wang WJ, Zhong YB, Zhao JJ, et al. Transcranial pulse current stimulation improves the locomotor function in a rat model of stroke[J]. Neural Regen Res, 2021, 16(7): 1229-1234. DOI: 10.4103/1673-5374.301018.

[26] Gellner AK, Reis J, Fiebich BL, et al. Electrified microglia: Impact of direct current stimulation on diverse properties of the most versatile brain cell[J]. Brain Stimul, 2021, 14(5): 1248-1258. DOI: 10.1016/j.brs.2021.08.007.

[27] Yu TH, Wu YJ, Chien ME, et al. Transcranial direct current stimulation induces hippocampal metaplasticity mediated by brain-derived neurotrophic factor[J]. Neuropharmacology, 2019, 144: 358-367. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2018.11.012.

[28] Jeong WH, Kim WI, Lee JW, et al. Modulation of long-term potentiation by gamma frequency transcranial alternating current stimulation in transgenic mouse models of Alzheimer's disease[J]. Brain Sci, 2021, 11(11): 1532. DOI: 10.3390/brainsci11111532.

[29] 张雪琳,杨秋丽,司夏樱,等.经颅交流电刺激治疗神经精神疾病认知功能损害研究进展[J].中国神经精神疾病杂志,2024,50(1):43-48.DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2024.01.008.

[30] 湛清扬,孔繁一,吕亚男,等.综述脑卒中后抑郁发病机制的研究进展[J].中风与神经疾病杂志,2022,39(4):369-371.DOI:10.19845/j.cnki.zfysjjbzz.2022.0096.

[31] 姚娇,杨岩涛,艾启迪,等.神经递质功能与抑郁症发病的研究进展[J].中国药理学通报,2023,39(7):1217-1221.DOI:10.12356/CPB202204076.

[32] Baldassarri SR, Park E, Finnema SJ, et al. Inverse changes in raphe and cortical 5-HT(1B) receptor availability after acute tryptophan depletion in healthy human subjects[J]. Synapse, 2020, 74(10): e22159. DOI: 10.1002/syn.22159.

[33] Cambiaghi M, Buffelli M, Masin L, et al. Transcranial direct current stimulation of the mouse prefrontal cortex modulates serotonergic neural activity of the dorsal raphe nucleus[J]. Brain Stimul, 2020, 13(3): 548-550. DOI: 10.1016/j.brs.2020.01.012.

[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. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.049916.

[35] Ma X, Cheng O, Jiang Q, et al. Activation of ephrinb1/EPHB2/MAP-2/NMDAR mediates hippocampal neurogenesis promoted by transcranial direct current stimulation in cerebral-ischemic mice[J]. Neuromolecular Med, 2021, 23(4): 521-530. DOI: 10.1007/s12017-021-08654-2.

[36] Bachtiar V, Johnstone A, Berrington A, et al. Modulating regional motor cortical excitability with noninvasive brain stimulation results in neurochemical changes in bilateral motor cortices[J]. J Neurosci, 2018, 38(33): 7327-7336. DOI: 10.1523/jneurosci.2853-17.2018.

[37] 亓朔.相位干涉电场脑刺激提升运动技能的作用及机制研究[D].上海:上海体育学院,2023.DOI:10.7666/D03227173..

[38] Heimrath K, Brechmann A, Blobel-lüer R, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) over the auditory cortex modulates GABA and glutamate: a 7T MR-spectroscopy study[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 20111. DOI: 10.1038/s41598-020-77111-0.

[39] Korai SA, Ranieri F, Di Lazzaro V, et al. Neurobiological after-effects of low intensity transcranial electric stimulation of the human nervous system: from basic mechanisms to metaplasticity[J]. Front Neurol, 2021, 12: 587771. DOI: 10.3389/fneur.2021.587771.

[40] Liu Z, Chopp M. Astrocytes, therapeutic targets for neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke[J]. Prog Neurobiol, 2016, 144: 103-120. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2015.09.008

[41] 袁苏苏,贾锋.缺血性脑卒中后神经炎症的研究进展[J].同济大学学报(医学版),2024,45(4):591-599.DOI:10.12289/j.issn.2097-4345.23324.

[42] Zhang KY, Rui G, Zhang JP, et al. Cathodal tDCS exerts neuroprotective effect in rat brain after acute ischemic stroke[J]. BMC Neurosci, 2020, 21(1): 21. DOI: 10.1186/s12868-020-00570-8.

[43] Braun R, Klein R, Walter HL, et al. Transcranial direct current stimulation accelerates recovery of function, induces neurogenesis and recruits oligodendrocyte precursors in a rat model of stroke[J]. Exp Neurol, 2016, 279: 127-136. DOI: 10.1016/j.expneurol.2016.02.018.

[44] Wang LC, Wei WY, Ho PC, et al. Somatosensory cortical electrical stimulation after reperfusion attenuates ischemia/reperfusion injury of rat brain[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 741168. DOI: 10.3389/fnagi.2021.741168.

[45] 郝佳丽,李雯燕,武俊英.基于神经营养因子探讨经颅直流电刺激对缺血性脑卒中患者的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2024,46(3):237-241.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2024.03.009.

[46] 黄宝丽,李翔翔,张慧,等.脑卒中血清游离 DNA 及脑源性神经营养因子水平变化及临床意义[J].基因组学与应用生物学,2016,35(9):2262-2268.DOI:10.13417/j.gab.035.002262.

[47] Chen Y, Mao L, Zhou Q, et al. Role of BDNF-TrkB signaling in the improvement of motor function and neuroplasticity after ischemic stroke in rats by transcranial direct current stimulation[J]. Brain Res Bull, 2024, 220: 111164. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.111164.

[48] Huang J, Bao C, Yang C, et al. Dual-tDCS ameliorates cerebral injury and promotes motor function recovery via cGAS-STING signaling pathway in a rat model of ischemic stroke[J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(4): 4484-4498. DOI: 10.1007/s12035-024-04574-x.

[49] Lee H, Lee J, Jung D, et al. Neuroprotection of transcranial cortical and peripheral somatosensory electrical stimulation by modulating a common neuronal death pathway in mice with ischemic stroke[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7546. DOI: 10.3390/ijms25147546.

[50] Wang Y, Liang J, Xu B, et al. TrkB/BDNF signaling pathway and its small molecular agonists in CNS injury[J]. Life Sci, 2024, 336: 122282. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.122282.

[51] 杨恩璐,孙秉贵.BDNF 及其下游通路与 GABA 能神经元发育相关性的研究进展[J].生命科学,2020,32(6):544-550.DOI:10.13376/j.cbls/2020067.

[52] Arumugam TV, Baik SH, Balaganapathy P, et al. Notch signaling and neuronal death in stroke[J]. Prog Neurobiol, 2018, 165-167: 103-116. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2018.03.002.

[53] 段军秀,郑崛戈,穆淑花,等.tDCS 对中风大鼠功能恢复和 Notch 信号通路的影响[J].深圳大学学报(理工版),2020,37(5):521-527.DOI:10.3724/SP.J.1249.2020.05521.

[54] 徐彪平.tDCS 通过调控 PINK-1/Parkin 信号通路介导的线粒体自噬对 MCAO 大鼠认知功能调节的机制研究[D].江西:赣南医科大学,2024.DOI:10.27959/d.cnki.ggnyx.2024.000237.

[55] Cheng J, Fan YQ, Jiang HX, et al. Transcranial direct-current stimulation protects against cerebral ischemia-reperfusion injury through regulating Cezanne-dependent signaling[J]. Exp Neurol, 2021, 345: 113818. DOI: 10.1016/j.expneurol.2021.113818.

(修回日期:2026-08-20)
(本文编辑:阮仕衡)