

经颅直流电刺激治疗难治性癫痫研究进展

陈海涓 邓钰蕾

【摘要】 经颅直流电刺激(tDCS)作为一种新兴的非侵入性神经调控技术,安全性较高,为无手术适应证或无法手术获益的难治性癫痫患者提供了选择,其中,阴极经颅直流电刺激通过抑制皮质兴奋性,恢复脑功能网络平衡,减少痫样放电和癫痫发作频率。但是由于各项研究之间存在异质性,其在癫痫治疗中的应用有待进一步探索。本文综述经颅直流电刺激原理及其治疗癫痫的潜在机制,以及近 3 年在癫痫临床应用中的进展,为经颅直流电刺激应用于难治性癫痫临床治疗的潜力和安全性提供依据。

【关键词】 经颅直流电刺激; 耐药性癫痫; 综述

Recent advances on transcranial direct current stimulation in intractable epilepsy

CHEN Hai-juan, DENG Yu-lei

Department of Neurology, Ruijin Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: DENG Yu-lei (Email: dyl10786@rjh.com.cn)

【Abstract】 Transcranial direct current stimulation (tDCS), as an emerging non-invasive neuromodulation technology, has high safety and provides a choice for intractable epilepsy patients without surgical indications or unable to benefit from surgical treatment. Among them, negative electrode tDCS can reduce epileptic discharge and seizure frequency by inhibiting abnormal cortical excitation in epilepsy patients, restoring the balance of brain functional network. However, due to the heterogeneity among the results of various studies, its application in the treatment of epilepsy still needs further exploration. This article reviews the principle of tDCS, its potential mechanism in the treatment of epilepsy and its clinical application in intractable epilepsy in the past three years, providing evidence for the potential and safety of tDCS in the clinical treatment of intractable epilepsy.

【Key words】 Transcranial direct current stimulation; Drug resistant epilepsy; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82171400), and Natural Science Foundation of Shanghai (No. 19ZR1432500).

Conflicts of interest: none declared

癫痫是临床常见的慢性神经系统疾病,具有病程长、突发性、反复性、发作性等特征^[1]。目前,全球超过 7000 万人受其影响^[2-3],仅中国约有 1000 万例癫痫患者^[4],其病死率约为普通人群的 3 倍,据全球疾病负担(GBD)研究估计,癫痫在神经系统疾病伤残调整寿命年(DALY)中居第 5 位,约占 4.886%,给家庭、社会带来沉重负担^[5-7],中国癫痫负担占全球

负担的 12%,占东亚的 95%^[4]。一线治疗方案为抗癫痫发作药物(ASM),但近 1/3 的患者药物治疗无效^[1,5,8]。两种及以上抗癫痫发作药物联用后仍无法控制发作称为难治性癫痫,尤以颞叶癫痫最常见^[6]。外科手术是难治性癫痫的推荐治疗方法^[9-11],但是由于癫痫灶多发或紧邻皮质,导致手术难度大、风险高且价格昂贵,仅 10%~50% 的难治性癫痫患者接受手术治疗^[5-6,8]。经颅直流电刺激(tDCS)、迷走神经刺激术(VNS)、脑深部电刺激术(DBS)、反应性神经电刺激术(RNS)等神经调控技术作为新兴的治疗手段^[1,6,12],为无手术适应证或无法手术获益的难治性癫痫患者提供了选择,其中,经颅直流电刺激作为一种无创、便捷的非侵入性神经调控技术,在癫痫治疗中具有巨大发展前景,成为国内外热点技

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.02.007

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82171400);
上海市自然科学基金资助项目(项目编号:19ZR1432500)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科

通讯作者:邓钰蕾,Email:dyl10786@rjh.com.cn

术^[1-2]。本文综述经颅直流电刺激原理及其治疗癫痫的潜在机制,以及近 3 年在癫痫临床应用中的进展,以为经颅直流电刺激应用于癫痫治疗的潜力和安全性提供依据。

一、经颅直流电刺激原理

经颅直流电刺激是一种利用恒定的低强度(1~2 mA)直流电刺激目标脑区以调节大脑皮质神经活动的非侵入性神经调控技术,由阳极和阴极两个电极组成,刺激部位为头皮,电流穿过颅骨后诱导皮质静息膜电位和兴奋性改变^[1],风险较低且可控性较强^[6,13]。经颅直流电刺激主要通过阴极刺激以抑制皮质兴奋性,根据癫痫灶部位不同,阴极电极放置的位置也不同^[1]。动物实验和临床研究均证实经颅直流电刺激具有抗癫痫作用,但其神经生物学机制尚未完全阐明^[14]。目前,经颅直流电刺激主要分为传统型和高精度型两种,二者均表现出较好的抗癫痫效果^[1,8,15]。传统经颅直流电刺激采用海绵电极片,刺激电流在目标区域的分布相对分散,基于经颅直流电刺激作用机制与电场强度相关,研究者研发出一种可增加目标区域焦点刺激的电刺激仪,以小型圆环状电极片替代空间精度较差的海绵电极片,称为高精度经颅直流电刺激(HD-tDCS),阳极与阴极之间距离更短,调控脑区的电流密度更大,产生的电场更强,可以更好地调控各脑区皮质的可塑性^[16-17]。

二、经颅直流电刺激治疗癫痫的潜在机制

经颅直流电刺激治疗癫痫有确切疗效,但具体作用机制尚未完全阐明^[14],目前认为该项技术可以调控皮质兴奋性和痫样放电^[18]。相关研究主要集中于神经电生理机制以及脑代谢和神经内分泌等非神经电生理机制^[19]。

1. 神经电生理机制 电生理学研究显示,阳极刺激可对单个或同时对多个神经元共同作用,增加其细胞膜电位,诱导神经元去极化,表现出对神经电活动的促进效应;阴极刺激导致神经元超极化,表现出对神经电活动的抑制效应^[1,6,14,20-21]。经颅直流电刺激对神经元电活动的作用取决于刺激强度、持续时间、重复次数和径向电场分布^[18-19,22]。阴极刺激可以抑制癫痫患者皮质兴奋性,恢复脑网络功能连接,减少痫样放电和癫痫发作频率,广泛应用于癫痫治疗领域^[20]。长时间或重复多次电刺激可将更多的电荷传入大脑,对皮质兴奋性产生更加持久的影响^[6],皮质兴奋性长期变化取决于突触可塑

性过程,包括长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)^[6,23-24]。长时程增强被认为是阳极刺激发挥作用的可能机制,其长期调节作用通常向皮质兴奋性增强方向发展^[25];长时程抑制则是阴极刺激发挥作用的可能机制,可增强对皮质兴奋性和神经电活动的抑制作用^[6]。

2. 非神经电生理机制 经颅直流电刺激引起神经递质和脑代谢变化的研究表明,阳极刺激通过促进大脑皮质谷氨酸能传递和抑制大脑皮质 γ -氨基丁酸(GABA)能传递以增强兴奋性突触传递,同时还可正向或负向调控脑组织多巴胺能、血清素能和乙酰胆碱(ACh)能传递,进而改变大脑兴奋性与抑制性传入之间的平衡,调控脑区之间功能连接,可以改善情感障碍患者精神症状和认知功能^[19,26]。Kunze等^[27]构建涵盖 74 个大脑皮质区域的模型,发现经颅直流电刺激可以改变脑网络功能连接和各脑区脑电节律同步状态(阳极刺激增强、阴极刺激降低),尤其对右侧前扣带皮质和左侧内侧前额皮质的影响最为显著。Daoud等^[18]发现,难治性局灶性癫痫患者予以阴极刺激后癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 者可见脑电图记录的脑电功能连接减弱,表明阴极刺激可靶向癫痫灶并通过改变该脑区功能连接以发挥抗癫痫作用。神经胶质细胞和神经内分泌系统作为经颅直流电刺激的潜在机制亦发挥重要的抗癫痫作用^[6]。电刺激星形胶质细胞 $\alpha 1$ -肾上腺素受体($\alpha 1$ -AR)可促进细胞内钙离子内流,诱导长时程增强^[6,19]。动物模型显示,接受经颅直流电刺激的失神癫痫大鼠血浆皮质酮水平显著降低^[14]。此外,经颅直流电刺激通过调控下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴发挥神经内分泌调节作用,下调唾液皮质醇水平,表明 HPA 轴是经颅直流电刺激发挥抗癫痫作用的神经生物学机制之一^[14]。

三、经颅直流电刺激治疗难治性癫痫相关研究

2006年,Fregni等^[28]首次开展经颅直流电刺激治疗癫痫的临床试验,其结果显示,接受单次阴极刺激(1 mA)的难治性癫痫伴皮质发育畸形(MCD)患者脑电图痫样放电次数显著减少,且癫痫发作频率呈下降趋势,治疗期间至治疗后 1 个月并未出现痫样放电增加或癫痫发作,表明单次阴极刺激即具有一定的抗癫痫作用。2020年,Yang等^[29]探讨经颅直流电刺激治疗癫痫的最佳参数,纳入 70 例难治性局灶性癫痫患者,随机分为假刺激组(21 例)、阴极刺激(2 mA)20 分钟组(24 例)和阳极刺激(2 mA)

40 分钟组(25 例),每天刺激 1 次、连续 14 天,结果显示,两阴极刺激组平均每周癫痫发作频率均减少,且 40 分钟组减少更显著,表明最佳刺激参数为阴极刺激(2 mA)40 分钟,持续刺激 20 分钟后间隔 20 分钟再刺激 20 分钟。此后,Hao 等^[30]发现癫痫患者阴极刺激反应与脑功能网络改变相关,他们将癫痫发作频率减少 > 20% 定义为阴极刺激有效,fMRI 显示阴极刺激有效的患者脑功能连接减弱,电刺激前后脑网络密度阈值存在显著差异;该项研究还发现并非所有局灶性癫痫患者均可从阴性刺激中获益,建议可以通过 fMRI、脑电图、脑磁图等识别可从阴极刺激中获益的潜在人群,并对其电刺激方案加以改善,从而筛选出对经颅直流电刺激敏感的患者并发挥其最大治疗效果,表明 fMRI 的脑网络参数等客观标志物可以早期预测经颅直流电刺激治疗效果,为后续研究奠定基础。

Daoud 等^[18]设计出一种基于难治性局灶性癫痫患者解剖结构和癫痫网络的个体化多通道经颅直流电刺激方案,通过立体定向脑电图(SEEG)对癫痫灶进行定位,实现多通道阴极刺激最佳靶点,刺激参数为 1.99 mA,20 min/次、2 次/d,每周连续 5 天,每 2 个月为一周期,共 3 个周期,结果显示,阴极刺激可以显著降低癫痫发作频率,治疗后癫痫发作频率平均减少 48%,且疗效持续至少 8 周;此外,他们还发现,阴极刺激反应与脑功能网络改变相关,治疗后癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 的患者呈脑功能连接降低趋势,但这种改变仅局限于 α 波和 β 波,证实长期阴极经颅直流电刺激治疗难治性癫痫的可行性。Kaufmann 等^[31]采用间隔刺激模式(9 min/次、2 次/d,每次间隔 20 分钟)的阴极经颅直流电刺激(2 mA)治疗难治性局灶性癫痫,发现刺激后发作间期痫样放电频率和癫痫发作频率显著减少;24 小时连续监测发现,重复间隔刺激模式可以巩固和增强癫痫发作减少的效果,该项研究是在药物减量或停药情况下进行的,并根据个体波动和昼夜节律调整痫样放电频率,结果可靠性较高。Yang 等^[29]在伴或不伴局灶性发作的难治性全面性强直-阵挛发作(GTCS)患者中亦发现,重复间隔刺激模式较单次刺激具有更好的抗癫痫效果。Rezakhani 等^[1]采用高精度阴极经颅直流电刺激治疗成人难治性局灶性癫痫,刺激强度 2 mA,刺激频率 30 min/d、每周连续 5 天,共 2 周,其结果显示,治疗 2 周、1 个月和 2 个月时癫痫发作频率显著降低,且癫痫患者生活质量问卷-89

(QOLIE-89)评分增加,表明高精度阴极刺激对减少难治性局灶性癫痫发作频率和发作间期痫样放电具有积极作用,亦可改善患者生活质量,证实高精度经颅直流电刺激用于癫痫治疗的潜力。除外上述常用评价指标,伴随症状也是评价疗效的重要指标^[32]。癫痫动物模型是探究神经调控技术作用机制和效果的重要工具,可为临床提供理论依据^[14,33]。Gouveia 等^[14]制备表现为焦虑样和抑郁样行为的全面性癫痫伴失神发作 Wistar 大鼠模型并随机分为空白对照组、假刺激组和阴极经颅直流电刺激组(阴极刺激组),连续干预 15 天,采用敞箱实验、强迫游泳实验评估行为学变化,结果显示,与假刺激组相比,阴极刺激组大鼠焦虑样和抑郁样行为减少(敞箱实验进入开放场地中心次数增加、强迫游泳实验不动时间减少),表明经颅直流电刺激可以有效减轻癫痫模型大鼠焦虑和抑郁情绪,为临床治疗癫痫伴情绪障碍提供理论依据。Mota 等^[15]的随机对照临床试验纳入 26 例伴中度抑郁和焦虑[Beck 抑郁量表(BDI)评分 > 28.54 分,汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分 > 24 分]的颞叶癫痫患者,分别予以为期 4 周的假刺激(假刺激组,13 例)和阴性经颅直流电刺激(阴性刺激组,13 例),并于刺激过程中将阳极和阴极分别置于背外侧前额皮质(DLPFC)左侧和右侧,结果显示,干预 60 天后所有患者均改善为轻度抑郁,焦虑症状有所改善但未达到轻度焦虑,生活质量有所提高,阴极刺激组和假刺激组 BDI 评分下降 43.93% 和 44.67%,HAMA 评分下降 10.07% 和 22.42%,QOLIE-31 评分增加 25.51% 和 20.91%,组间差异未达到统计学意义,且两组癫痫发作频率减少差异亦无统计学意义,推测可能是由于患者依从性较差、心理暗示较明显(安慰剂对抑郁和焦虑症状有效),影响了经颅直流电刺激的疗效。Azmoodeh 等^[32]认为经颅直流电刺激对伴情绪障碍的颞叶癫痫患者具有一定的积极作用,他们采用阴极经颅直流电刺激,刺激强度 1.50 mA,刺激频率 20 min/次,共 10 次(前 5 次每天 1 次、后 5 次间隔一天 1 次),结果显示,与假刺激组相比,阴极刺激组抑郁、焦虑和压力评分降低,但同样未发现经颅直流电刺激可以减少癫痫发作频率。

尽管上述高级别循证医学证据证实经颅直流电刺激治疗难治性癫痫的安全性和耐受性,但是各项研究结果之间存在异质性,今后尚待进一步探究其最佳刺激参数^[34]。此外,还有一些低级别循证医

学证据(如非对照试验和病例报告)样本量较小,刺激方案设计存在一定差异,仍可以为经颅直流电刺激研究提供初步理论基础,并可为随机对照临床试验方案的完善做出贡献。Splittgerber 等^[35]首次报告 1 例健康儿童接受经颅直流电刺激(2 mA, 20 min/d, 共 5 天)后出现全面性强直-阵挛发作。虽经一系列临床评估认为二者之间并无因果关联,但仍提示研究者在设计临床试验方案时注意患者纳入标准,且在研究前进行全面筛查以避免出现癫痫风险患者特别是儿童和青少年诱发癫痫发作的情况,必要时建议儿科会诊^[35-36]。San-Juan 等^[37]纳入 3 例难治性癫痫频繁发作患儿,予以阴极经颅直流电刺激,刺激参数为 2 mA, 30 min/d, 共 10 天,治疗期间 3 例患儿共发生 6 次全面性强直发作,总持续时间 81 秒,脑电图显示的总痫样放电时间为 47 秒,较临床发作时间平均减少 58%,但治疗前后癫痫发作持续时间无明显差异,随访 2 个月患儿癫痫发作频率平均下降 69%,表明阴极经颅直流电刺激并未延长癫痫发作持续时间,亦未减少癫痫发作频率。Meiron 等^[38]采用高精度经颅直流电刺激治疗 1 例 40 月龄的癫痫综合征新生儿,刺激参数为 1 mA, 20 min/d, 连续 20 天,发作间期痫样放电减少但并未持续至治疗后期,但发现治疗后期肌阵挛发作频率减少并有持续效果。

上述 10 项临床试验总结近 3 年经颅直流电刺激在成人和儿童难治性癫痫中的治疗进展,其中有 8 项提示阴极刺激与癫痫发作频率减少密切相关;无一项报告诱发癫痫发作或癫痫持续状态等严重不良事件;偶有轻微且短暂性刺痛或烧灼感,停止刺激即可缓解^[31-32,39],初步证明采用阴极经颅直流电刺激治疗难治性癫痫安全、有效。但这些研究在样本量、电极放置部位、刺激参数和随访时间等方面存在较大差异,使得各项试验数据之间的可比性和可重复性受到限制^[18],治疗效果呈动态变化,最佳重复刺激间隔及其对癫痫类型和病理生理改变是否具有特异性和有效性等重要临床因素,仍知之甚少^[31]。从循证医学证据等级考量,一项 Meta 分析显示,阴极经颅直流电刺激治疗局灶性癫痫为 B 级推荐,效应值为 -0.70(95%CI: -1.380 ~ -0.020)^[40],表明目前关于经颅直流电刺激治疗难治性癫痫的证据等级仍处于中等水平,标准化最佳刺激参数仍是悬而未决的问题。

综上所述,既往 20 年对经颅直流电刺激在癫痫

治疗中的价值进行多方位探索,但目前所获进展尚不足以推荐其在癫痫患者中广泛应用,未来有待大规模的随机对照临床试验、纳入更多同质性样本,进一步验证经颅直流电刺激的临床可靠性,同时以其治疗癫痫的作用机制为理论依据优化治疗方案。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Rezakhani S, Amiri M, Weckhuysen S, Keliris GA. Therapeutic efficacy of seizure onset zone-targeting high-definition cathodal tDCS in patients with drug-resistant focal epilepsy [J]. Clin Neurophysiol, 2022, 136:219-227.
- [2] Ellrich J. Cortical stimulation in pharmacoresistant focal epilepsies [J]. Bioelectron Med, 2020, 6:19.
- [3] Mbizvo GK, Bennett K, Simpson CR, Duncan SE, Chin RFM. Epilepsy-related and other causes of mortality in people with epilepsy: a systematic review of systematic reviews [J]. Epilepsy Res, 2019, 157:106192.
- [4] Ding D, Zhou D, Sander JW, Wang W, Li S, Hong Z. Epilepsy in China: major progress in the past two decades [J]. Lancet Neurol, 2021, 20:316-326.
- [5] Sudbrack-Oliveira P, Razza LB, Brunoni AR. Non-invasive cortical stimulation: transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. Int Rev Neurobiol, 2021, 159:1-22.
- [6] Sudbrack-Oliveira P, Barbosa MZ, Thome-Souza S, Razza LB, Gallucci-Neto J, da Costa Lane Valiengo L, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the management of epilepsy: a systematic review [J]. Seizure, 2021, 86:85-95.
- [7] GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. Lancet Neurol, 2019, 18:459-480.
- [8] Yang D, Shin YI, Hong KS. Systemic review on transcranial electrical stimulation parameters and EEG/fNIRS features for brain diseases [J]. Front Neurosci, 2021, 15:629323.
- [9] Schiltz NK, Fernandez-Baca Vaca G. Epidemiologist's view: addressing the epilepsy surgery treatment gap with minimally-invasive techniques [J]. Epilepsy Res, 2018, 142:179-181.
- [10] Qiu Y, Zhang J, Yan Y, Liu W, Zhan S, Huang P, Deng Y. Predictors of meaningful improvement in quality of life after selective amygdalohippocampectomy in Chinese patients with refractory temporal lobe epilepsy: a prospective study [J]. Epilepsy Behav, 2019, 97:1-7.
- [11] Liu W, Tian S, Zhang J, Huang P, Wang T, Deng Y, Liu X, Miao F, Sun B, Zhan S. Utility of stereo-electroencephalography recording guided by magnetoencephalography in the surgical treatment of epilepsy patients with negative magnetic resonance imaging results [J]. Int J Neurosci, 2019, 129:1045-1052.
- [12] Ryvlin P, Jehi LE. Neuromodulation for refractory epilepsy [J]. Epilepsy Curr, 2021, 22:11-17.
- [13] Chase HW, Boudewyn MA, Carter CS, Phillips ML. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation [J]. Mol Psychiatry, 2020, 25:397-407.
- [14] Gouveia FV, Germann J, Oliveira CC, Castro MC, Antunes GF, Gomes GCV, Pinto TRC, Martinez RCR, Valle AC. Transcranial direct current stimulation reduces anxiety, depression and plasmatic corticosterone in a rat model of atypical generalized

- epilepsy[J]. *Neuroscience*, 2022, 480:32-41.
- [15] Mota SM, Amaral de Castro L, Riedel PG, Torres CM, Bragatti JA, Brondani R, Secchi TL, Sanches PRS, Caumo W, Bianchin MM. Home-based transcranial direct current stimulation for the treatment of symptoms of depression and anxiety in temporal lobe epilepsy: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial [J]. *Front Integr Neurosci*, 2021, 15:753995.
- [16] Földi T, Lőrincz ML, Berényi A. Temporally targeted interactions with pathologic oscillations as therapeutic targets in epilepsy and beyond[J]. *Front Neural Circuits*, 2021, 15:784085.
- [17] Alam M, Truong DQ, Khadka N, Bikson M. Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS)[J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61:4506-4521.
- [18] Daoud M, Salvador R, El Youssef N, Fierain A, Garnier E, Biagi MC, Medina Villalon S, Wendling F, Benar C, Ruffini G, Bartolomei F. Stereo-EEG based personalized multichannel transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 137:142-151.
- [19] Yamada Y, Sumiyoshi T. Neurobiological mechanisms of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders; neurophysiological, chemical, and anatomical considerations[J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15:631838.
- [20] Luo WY, Liu H, Feng Y, Hao JX, Zhang YJ, Peng WF, Zhang PM, Ding J, Wang X. Efficacy of cathodal transcranial direct current stimulation on electroencephalographic functional networks in patients with focal epilepsy: preliminary findings[J]. *Epilepsy Res*, 2021, 178:106791.
- [21] Kim T, Nguyen P, Pham N, Bui N, Truong H, Ha S, Vu T. Epileptic seizure detection and experimental treatment: a review [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:701.
- [22] Seo H, Jun SC. Relation between the electric field and activation of cortical neurons in transcranial electrical stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12:275-289.
- [23] Denoyer Y, Merlet I, Wendling F, Benquet P. Modelling acute and lasting effects of tDCS on epileptic activity[J]. *J Comput Neurosci*, 2020, 48:161-176.
- [24] Yu TH, Wu YJ, Chien ME, Hsu KS. Transcranial direct current stimulation induces hippocampal metaplasticity mediated by brain-derived neurotrophic factor[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 144:358-367.
- [25] Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of transcranial direct current stimulation[J]. *J ECT*, 2018, 34:144-152.
- [26] Devinsky O, Vezzani A, O'Brien TJ, Jette N, Scheffer IE, de Curtis M, Perucca P. Epilepsy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4:18024.
- [27] Kunze T, Hunold A, Haueisen J, Jirsa V, Spiegler A. Transcranial direct current stimulation changes resting state functional connectivity: a large-scale brain network modeling study [J]. *Neuroimage*, 2016, 140:174-187.
- [28] Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, Freedman SD, Valente KD, Pascual-Leone A. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2006, 47:335-342.
- [29] Yang D, Wang Q, Xu C, Fang F, Fan J, Li L, Du Q, Zhang R, Wang Y, Lin Y, Huang Z, Wang H, Chen C, Xu Q, Wang Y, Zhang Y, Zhang Z, Zhao X, Zhao X, Li T, Liu C, Niu Y, Zhou Q, Zhou Q, Duan Y, Liu X, Yu T, Xue Q, Li J, Dai X, Han J, Ren C, Xu H, Li N, Zhang J, Xu N, Yang K, Wang Y. Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: a randomized, double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13:109-116.
- [30] Hao J, Luo W, Xie Y, Feng Y, Sun W, Peng W, Zhao J, Zhang P, Ding J, Wang X. Functional network alterations as markers for predicting the treatment outcome of cathodal transcranial direct current stimulation in focal epilepsy [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15:637071.
- [31] Kaufmann E, Hordt M, Lauseker M, Palm U, Noachtar S. Acute effects of spaced cathodal transcranial direct current stimulation in drug resistant focal epilepsies[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132:1444-1451.
- [32] Azmoodeh S, Soleimani E, Issazadegan A. The effects of transcranial direct current stimulation on depression, anxiety, and stress in patients with epilepsy: a randomized clinical trial[J]. *Iran J Med Sci*, 2021, 46:272-280.
- [33] Medlej Y, Salah H, Wadi L, Saad S, Asdikian R, Karnib N, Ghazal D, Bashir B, Allam J, Obeid M. Overview on emotional behavioral testing in rodent models of pediatric epilepsy[J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2011:345-367.
- [34] VanHaerents S, Chang BS, Rotenberg A, Pascual-Leone A, Shafi MM. Noninvasive brain stimulation in epilepsy [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2020, 37:118-130.
- [35] Splittgerber M, Japaridze N, Sierawska A, Gimenez S, Nowak R, Siniatchkin M, Moliadze V. First generalized tonic clonic seizure in the context of pediatric tDCS: a case report[J]. *Neurophysiol Clin*, 2020, 50:69-72.
- [36] Kaal KJ, Aguiar M, Harrison M, McDonald PJ, Illes J. The clinical research landscape of pediatric drug-resistant epilepsy[J]. *J Child Neurol*, 2020, 35:763-766.
- [37] San-Juan D, Morales Buez JA, Farías Fernández LD, López NG, Segovia DR, Pesqueira GQ, Vázquez ML, Ruffini G, Rotenberg A. In-session seizures during transcranial direct current stimulation in patients with epilepsy[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14:152-153.
- [38] Meiron O, Gale R, Namestnic J, Bennet-Back O, Gebodh N, Esmaeilpour Z, Mandzhiyev V, Bikson M. Antiepileptic effects of a novel non-invasive neuromodulation treatment in a subject with early-onset epileptic encephalopathy: case report with 20 sessions of HD-tDCS intervention[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:547.
- [39] Zewdie E, Ciechanski P, Kuo HC, Giuffre A, Kahl C, King R, Cole L, Godfrey H, Seeger T, Swansburg R, Damji O, Rajapakse T, Hodge J, Nelson S, Selby B, Gan L, Jadavji Z, Larson JR, MacMaster F, Yang JF, Barlow K, Gorassini M, Brunton K, Kirton A. Safety and tolerability of transcranial magnetic and direct current stimulation in children: prospective single center evidence from 3.5 million stimulations[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13:565-575.
- [40] Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, Carvalho S, Leite J, Simis M, Brunelin J, Nakamura-Palacios EM, Marangolo P, Venkatasubramanian G, San-Juan D, Caumo W, Bikson M, Brunoni AR; Neuromodulation Center Working Group. 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, 24:256-313.

(收稿日期:2023-02-19)

(本文编辑:柏钰)