

经颅直流电刺激与失眠障碍的研究进展

李宛儒, 蔡李佳, 张亚男, 张筱彤, 周俊芳综述, 王 赞审校

摘要: 失眠障碍是最为常见的睡眠问题之一,近年来患病率呈现增高趋势。失眠的认知行为疗法和药物治疗是目前临床主要的治疗方法,但在临床上存在治疗费用高或副作用大等问题。经颅直流电刺激通过对大脑皮层施加微电流刺激改变皮质兴奋性、增加突触可塑性、增加慢波活动、调节脑血流等机制治疗失眠,安全性高,副作用小,有可能成为一种有价值的治疗方法。本文总结分析经颅直流电刺激治疗失眠障碍的安全性、使用方法及作用机制等,为失眠障碍的临床治疗提供新思路。

关键词: 经颅直流电刺激; 失眠障碍; 物理治疗

中图分类号: R338.63

文献标识码: A

Research advances in transcranial direct current stimulation and insomnia disorder LI Wanru, CAI Lijia, ZHANG Ya'an, et al. (Sleep Center, Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

Abstract: Insomnia is one of the most common sleep problems, and its prevalence rate has been increasing in recent years. At present, cognitive behavioral therapy and drug therapy remain the main treatment methods for insomnia in clinical practice, but they are associated with the problems such as high treatment costs and great side effects. Transcranial direct current stimulation exerts a therapeutic effect on insomnia by imposing microelectric current stimulation to change cortical excitability, improve synaptic plasticity, increase slow wave activity, and regulate cerebral blood flow, with a favorable safety profile and mild side effects. Therefore, it may become a valuable treatment method. This article analyzes the application of transcranial direct current stimulation in the treatment of insomnia in terms of safety, instructions, and mechanism of action, so as to provide new ideas for the clinical treatment of insomnia disorder.

Key words: Transcranial direct current stimulation; Insomnia disorder; Physical therapy

失眠障碍(insomnia disorder)是临床最常见的睡眠障碍之一,主要表现为入睡困难(入睡时间>30 min)、夜间觉醒次数≥2次、早醒、睡眠质量下降和总睡眠时间减少(<6 h),且存在与夜间睡眠紊乱相关的日间功能障碍,如疲劳、情绪低落、易怒、认知减退等。如今快节奏、高度紧张的生活模式,使得睡眠压力逐渐增加。2020年5月8日,一项针对亚洲国家2019冠状病毒疾病健康问题的荟萃分析发现,焦虑、抑郁和失眠患病率分别为23.20%、22.8%和34.32%^[1],在2019年新冠肺炎(COVID-19)流行期间,一项针对我国失眠患者的研究显示我国失眠率为29.2%^[2],本课题组对COVID-19期间东北地区患者失眠、焦虑和抑郁评估的研究结果显示,流行期间55.1%患者存在失眠、10.1%伴有焦虑、15.3%伴有抑郁、19.5%伴有焦虑伴抑郁,与新冠疫情前相比,失眠和严重抑郁患者的数量有所增加^[3]。目前失眠认知行为治疗(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBTI)是治疗失眠的首选方法,但因其治疗周期长、患者依从性差,临床应用中受到了限制,失眠药物治疗也存在药物依赖及药物伴随的副作用等因素影响其临床应用。

经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)作为一种物理治疗方式具有便携、操作难度

小、安全性好等优势,目前已被广泛应用于脑功能、神经可塑性调节、神经精神疾病中。电刺激的发展历程可以追溯到公元前2750年,希腊文献记录了人们使用雷鱼射雷治疗痛风及头痛,至1804年,电刺激已成为神经、精神科常见的治疗方法。1924年精神病学家Berger首次发现睡眠生理过程伴随着脑电活动的变化^[4],而提出通过施加电流直接调节大脑活动似乎是影响睡眠的一种可能有效的干预方法,1930年开始出现经颅交流电刺激电休克疗法,而后逐渐改为直流电疗法,治疗过程中患者完全保持清醒。近年来,随着人们对神经刺激技术的研究和关注加深,经颅直流电刺激技术得到了快速发展,包括经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)、经颅脉冲电刺激(transcranial pulsed current stimulation, tPCS)和经颅随机噪声(transcranial random noise stimulation, tRNS),按照刺

收稿日期:2024-01-04;修订日期:2024-02-11

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82071489)

作者单位:(吉林大学白求恩第一医院神经内科睡眠中心,吉林 长春 130021)

通信作者:王 赞, E-mail: wangzan@jlu.edu.cn

激电流的性质,分为经颅交流电刺激和经颅直流电刺激2种形式。tDCS是指通过对大脑皮质施加双向微电流刺激(一般不超过2 mA)形成一个半电流环,电流的流动方向是从阳极到阴极,该电流引起神经元电活动的改变。本文旨在对tDCS在失眠障碍中的安全性、使用方法及作用机制等做简要分析。

1 tDCS的安全性

经过多项人体对照试验,tDCS的安全性得到了直接支持。无论是儿童患者、老年患者、卒中患者、癫痫患者、颅骨缺损及颅内植入物患者,tDCS治疗过程中最常见的不良反应为电极下刺痛、不适感,患者会存在短暂的皮肤红斑,刺激后消退,未发现tDCS增加癫痫发作风险^[5],MRI显示tDCS不会引起脑水肿或血脑屏障、脑组织损伤^[6]。在广泛的刺激参数(≤ 40 min、 ≤ 4 mA、 ≤ 7.2 C)范围内,没有证据表明传统tDCS治疗产生了不可逆的损伤。

2 tDCS的应用方法

tDCS包括作用电极和参比电极,前者放置于目标脑区,调节大脑功能,后者放置于身体其他部位,不影响神经调节。作用电极通常阳极与阴极各置一端,阳极电极置于靶区上方称为阳极tDCS(anode tDCS, a-tDCS),而阴极电极置于靶区上方则称为阴极tDCS(cathode tDCS, c-tDCS)。当电极极性改变时,对皮质兴奋性的调节出现反向作用^[7]。电极放置位置常见于背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),运动皮质M1(按照国际10~20系统相当于C3/C4的位置),前额叶皮质、枕叶、眶上区、乳突等。治疗前,将套在阴阳两极输出的电极片外的海绵套使用生理盐水浸润,接着将阴阳两极电极片分别放置于目标靶区,用弹力绷带或弹力帽固定,最后由控制软件设置输出电流的大小及作用时间。

3 tDCS治疗失眠障碍的作用机制

3.1 tDCS改变膜电位的极性,改变皮质兴奋性 多项研究证实失眠患者存在皮质兴奋性增高^[8,9]。tDCS在突触水平上调节静息膜电位,阳极tDCS传递到受试者的运动皮质,增加其兴奋性,而阴极tDCS则降低兴奋性。该刺激不足以产生动作电位,但足够使受刺激神经元产生反应阈值变化。对接近放电阈值神经元的主要影响是静息膜电位向去极化或超极化的阈下转移,主要对活跃神经元产生效应^[10-12]。tDCS刺激后较长的刺激时间(几分钟)诱发神经元兴奋性变化,后续效应最长可达1 h或更长时间^[13]。

3.2 tDCS增加突触可塑性,调节皮质兴奋/抑制平衡 γ -氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA)是大脑中主要的抑制性神经递质,谷氨酸是主要兴奋性神经递质。GABA和谷氨酸及其受体共

同发挥着对神经元活动和功能可塑性的严格控制,深刻而迅速地影响情绪或认知行为^[14]。Winkelman等^[15]和Plante等^[16]通过磁共振波谱发现,与健康对照组相比,失眠患者的GABA水平较低,特别是在枕叶皮质(减少33%)和前扣带皮层(减少21%),这可能与失眠患者焦虑、抑郁情绪增加、日间记忆力下降有关,原发性失眠症患者谷氨酸/谷氨酰胺水平升高,这也与夜间醒来时间相关^[17]。一项随机、双盲的tDCS治疗后GABA浓度与多巴胺释放之间的相互作用研究中显示,DLPFC阳极tDCS上调同侧纹状体GABA浓度,左侧DLPFC中GABA减少^[18],更多研究报告,阳极tDCS刺激通过GABA抑制神经传递,而阴极刺激通过谷氨酸抑制神经传递^[19-21]。这种突触过程的调节表明tDCS影响突触可塑性,GABA和谷氨酸在tDCS对脑功能的影响中发挥作用。

3.3 tDCS改变皮质和皮质下同步电活动和振荡活动 睡眠期间,大脑产生0.5~4 Hz的脑电波活动,即慢波活动。慢波活动(slow wave sleep, SWS)在睡眠维持、生长发育、恢复体力、巩固记忆等方面具有重要价值,与日间功能相关。失眠症患者在多导睡眠监测(polysomnography, PSG)中出现频繁浅睡眠期睡眠转换,但一旦进入到SWS期,患者向觉醒或N1期转换减少,失眠患者SWS减少,快速频率的脑电图活动增加^[22,23],慢振荡tDCS在非快速眼动睡眠的第2阶段带入深睡眠频率(0.75 Hz)的脑电波,促进内源性慢振荡,同时在慢振荡频率范围内增加纺锤波计数和脑电功率,起到稳定睡眠的作用^[23]。

3.4 tDCS改善局部脑血流调节,调节局部皮质和脑网络连接 神经元依赖稳定的脑血流和供氧,缺血缺氧会导致神经元代谢环境的变化,时间过长引起神经元不可逆损伤甚至死亡。因此,脑血流是神经元活动的基础。脑血流(cerebral blood flow, CBF)具有自我调节功能且动态变化。在觉醒-睡眠周期中,白天任务时CBF增加,神经元的活动与之平行,至睡眠状态时非快速眼动睡眠期(non rapid eye movement, NREM)CBF较清醒时下降,快速眼动睡眠期(rapid eye movement, REM)CBF有所增加。发挥核心作用的脑组织神经元活动与CBF的失匹配可能在失眠患者的病理生理中发挥重要作用。失眠或睡眠剥夺患者CBF调节功能受损。一方面,tDCS通过诱导内皮细胞及神经胶质细胞发生的一氧化氮(NO)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、花生四烯酸代谢物等扩血管物质,促进新生血管再生^[24],另一方面,tDCS可增加大脑中氧合血红蛋白及血红蛋白等血流动力学相关指标^[25],从而增加CBF。

4 tDCS在失眠障碍中的作用

4.1 tDCS 治疗后主、客观睡眠质量改善 在一项对原发性失眠患者进行 0.75 Hz、F3、F4 位点阳极慢振荡 tDCS 的研究中显示,与假刺激组相比,慢振荡经颅直流电刺激使睡眠效率提高,NREM 3 期睡眠时间延长,入睡后 NREM 1 期和觉醒时间缩短,NREM 2 期睡眠向 NREM 3 期睡眠转换概率增加,NREM 2 期睡眠向觉醒转换概率减少^[26]。同样,在另一项随机、双盲的研究中,对 32 例纤维肌痛患者进行经颅直流电刺激组,阳极以 M1 或 DLPFC 为中心(2 mA, 20 min, 连续 5 d),结果显示阳极 M1 治疗后睡眠效率提高,夜间觉醒概率减少^[20]。对失眠伴抑郁患者的 tDCS 研究中,阳极和阴极分别放置在双侧 DLPFC(2 mA, 30 min, 每周 4 次,共 4 周),治疗后患者总睡眠时间 & 睡眠效率提高,较假刺激组有统计学意义^[27]。tDCS 不仅客观睡眠质量提高,主观睡眠质量也明显改善。多项对失眠障碍患者的研究显示^[28-31],匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)量表总分及所有 PSQI 子域,除“睡眠药物治疗”外,治疗后均下降,失眠严重程度指数(Insomnia severity index, ISI)量表总分下降。总之,失眠患者应用 tDCS 后增加深睡眠时间,减少浅睡眠时间及向觉醒转换概率,改善睡眠质量。

4.2 tDCS 治疗后情绪改善。失眠障碍患者与焦虑、抑郁存在共同的病理生理机制且往往共病,对失眠障碍患者进行 tDCS 治疗后焦虑自评量表(Self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating depression scale, SDS)量表评分降低,提示焦虑、抑郁情绪改善^[27]。许多研究表明,tDCS 对社交焦虑症(social anxiety disorder, SAD)和广泛性焦虑症(generalized anxiety disorder, GAD)有效,tDCS 刺激左侧内侧前额叶皮质(mPFC)并抑制右侧 DLPFC,显著降低了焦虑患者恐惧/回避症状和担忧,并改善了干预后的情绪调节和生活质量^[32]。另一项随机临床试验中发现,对重度抑郁患者进行分别进行 CBTI+tDCS 真刺激、CBTI+tDCS 假刺激、单独 CBTI 治疗,使用蒙哥马利抑郁评定量表(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS)评分,结果显示 CBTI+tDCS 真刺激组的治疗效果比其他两组的治疗效果好,tDCS 可有效缓解重度抑郁患者的症状,在作为其他干预措施的附加治疗时似乎有更好的效果^[33]。

4.3 tDCS 治疗后通过改变局部脑血流量改善睡眠 一项研究中,tDCS 阳极刺激诱导 CBF 增加,在阴极刺激诱导区,停止刺激后 CBF 较基线显著降低,并在下一次刺激时持续减少,这与 tDCS 的即时效应有关。此外,阳极(静息状态 CBF 增加)和阴极(静息状态 CBF 减少)的 CBF 的差异支持了阴极和阳

极 tDCS 后的后续效应^[13]。因此,tDCS 对 CBF 的调节在失眠中发挥重要作用。

5 tDCS与脑网络

大脑皮质网络保持在一个功能性的动态范围内活动。因此,tDCS 的最终效应是几个刺激参数和系统特征的整合。既往研究展示出 tDCS 对脑功能作用的复杂性,一方面是由于解剖特异性,即引导电流对目标脑区结构的作用不同,解剖靶点的数量、位置和大小具有应用特异性,另一方面是由于功能特异性,即主动神经元网络收到 tDCS 的有限调控,且不同的突触输入施加偏向^[10]。tDCS 治疗效果取决于刺激参数与时长,脑沟和脑回形成的皮层折叠即使在单个电极下也会导致皮质电流相对于皮层表面的极性反转。因此,建立 tDCS 反应的个体差异模型可能尤为关键。

6 讨论与总结

近年来,失眠障碍已经成为一项严峻的公共健康问题,严重影响人们的身心健康,寻求有效的治疗方式防止症状迁延反复已成为社会关注的热点话题。tDCS 作为非侵入性刺激手段之一,通过电流引起神经元电活动的改变,从而改变神经元的突触效率,调节重要神经传导物质,影响神经传导的微环境。同时,通过不同电极的刺激来改善脑部血流,增加缺血区域的血液循环。另外,tDCS 还可以通过影响脑网络功能连接,引起相应的神经元发放同步化神经冲动。因此,在睡眠障碍、脑损伤引起的运动、语言、吞咽障碍、各种认知障碍、精神疾病、帕金森、阿尔茨海默病、疼痛、耳鸣等疾病中运用,治疗有效性得到验证,有望成为辅助治疗方式。然而,tDCS 目前仍存在一些尚待解决的问题,需要更多样本探索规范化的电刺激方法与干预脑区指导,形成一种合理、规范、准确的应用方案。未来,得益于神经影像及高分辨率 EEG 技术的支持,tDCS 将实现更好的靶向治疗,也应考虑与药物或非药物治疗相结合,共同改善疾病预后。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 李宛儒、蔡李佳负责论文设计、查阅文献及撰写;张亚男、张筱彤、周俊芳负责文献收集;王赞负责拟定写作思路、指导撰写并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychiatry Res*, 2021, 295: 113599.
- [2] Shi L, Lu ZA, Que JY, et al. Prevalence of and risk factors associ-

- ated with mental health symptoms among the general population in China during the coronavirus disease 2019 pandemic [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(7): e2014053.
- [3] Li H, Zhang Y, Chen Q, et al. Anxiety and depression among patients with insomnia during the first wave and the release of the COVID-19 in Northeast China: a cross-sectional survey [J]. *J Affect Disord*, 2024, 349: 62-68.
- [4] Wagner X, Steinberg H. Electric neurostimulation in sleep disorders - yesterday and today. A comparative analysis of historical and contemporary case reports and clinical studies [J]. *Sleep Med*, 2021, 86: 1-6.
- [5] Godinho MM, Junqueira DR, Castro ML, et al. Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based update 2016 [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(5): 983-985.
- [6] Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions [J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(3): 175-195.
- [7] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1): 56-92.
- [8] Werf YD, Altena E, Dijk KD, et al. Is disturbed intracortical excitability a stable trait of chronic insomnia? A study using transcranial magnetic stimulation before and after multimodal sleep therapy [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68(10): 950-955.
- [9] Spiegelhalder K, Regen W, Baglioni C, et al. Neuroimaging studies in insomnia [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2013, 15(11): 405.
- [10] Bikson M, Name A, Rahman A. Origins of specificity during tDCS: anatomical, activity-selective, and input-bias mechanisms [J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 688.
- [11] Luft CD, Pereda E, Banissy MJ, et al. Best of both worlds: promise of combining brain stimulation and brain connectome [J]. *Front Syst Neurosci*, 2014, 8: 132.
- [12] Miniussi C, Harris JA, Ruzzoli M. Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(8): 1702-1712.
- [13] Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow [J]. *Neuroimage*, 2011, 58(1): 26-33.
- [14] Prevot TD, Li G, Vidojevic A, et al. Novel benzodiazepine-like ligands with various anxiolytic, antidepressant, or pro-cognitive profiles [J]. *Mol Neuropsychiatry*, 2019, 5(2): 84-97.
- [15] Winkelman JW, Buxton OM, Jensen JE, et al. Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) [J]. *Sleep*, 2008, 31(11): 1499-1506.
- [16] Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, et al. Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(6): 1548-1557.
- [17] Allen RP, Barker PB, Horsk   A, et al. Thalamic glutamate/glutamine in restless legs syndrome: increased and related to disturbed sleep [J]. *Neurology*, 2013, 80(22): 2028-2034.
- [18] Bunai T, Hirose T, Kikuchi M, et al. tDCS-induced modulation of GABA concentration and dopamine release in the human brain: a combination study of magnetic resonance spectroscopy and positron emission tomography [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(1): 154-160.
- [19] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation [J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(1): 37-53.
- [20] Stagg CJ, Best JG, Stephenson MC, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(16): 5202-5206.
- [21] Nitsche MA, Liebetanz D, Schl  terlau A, et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(10): 2720-2726.
- [22] Walsh JK. Enhancement of slow wave sleep: implications for insomnia [J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(2 Suppl): S27-S32.
- [23] Pa  mann S, K  lzow N, Ladenbauer J, et al. Boosting slow oscillatory activity using tDCS during early nocturnal slow wave sleep does not improve memory consolidation in healthy older adults [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(5): 730-739.
- [24] Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(1): a020412.
- [25] Giovannella M, Iba  ez D, Gregori-Pla C, et al. Concurrent measurement of cerebral hemodynamics and electroencephalography during transcranial direct current stimulation [J]. *Neurophotonics*, 2018, 5(1): 015001.
- [26] Saebipour MR, Joghataei MT, Yoonessi A, et al. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during sleep has a sleep-stabilizing effect in chronic insomnia: a pilot study [J]. *J Sleep Res*, 2015, 24(5): 518-525.
- [27] Zhou Q, Yu C, Yu H, et al. The effects of repeated transcranial direct current stimulation on sleep quality and depression symptoms in patients with major depression and insomnia [J]. *Sleep Med*, 2020, 70: 17-26.
- [28] Charest J, Marois A, Bastien CH. Can a tDCS treatment enhance subjective and objective sleep among student-athletes? [J]. *J Am Coll Health*, 2021, 69(4): 378-389.
- [29] Hadoush H, Al-Sharman A, Khalil H, et al. Sleep quality, depression, and quality of life after bilateral anodal transcranial direct current stimulation in patients with Parkinson's disease [J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2018, 24: 198-205.
- [30] Minichino A, Bersani FS, Spagnoli F, et al. Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves sleep quality in euthymic bipolar patients: a brief report [J]. *Behav Neurol*, 2014, 2014: 876521.
- [31] Acler M, Bocci T, Valenti D, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for sleep disturbances and fatigue in patients with post-polio syndrome [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2013, 31(5): 661-668.
- [32] Jafari E, Alizadehgoradel J, Pourmohseni Koluri F, et al. Intensified electrical stimulation targeting lateral and medial prefrontal cortices for the treatment of social anxiety disorder: a randomized, double-blind, parallel-group, dose-comparison study [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(4): 974-986.
- [33] Bajbouj M, Aust S, Spies J, et al. PsychotherapyPlus: augmentation of cognitive behavioral therapy (CBT) with prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depressive disorder-study design and methodology of a multicenter double-blind randomized placebo-controlled trial [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 268(8): 797-808.

引证本文:李宛儒,蔡李佳,张亚男,等. 经颅直流电刺激与失眠障碍的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(3): 255-258.