

经颅交流电刺激在失眠障碍中的应用研究进展

李畅¹ 周东升² 禹海航²

¹宁波大学医学部, 宁波 315000; ²宁波市康宁医院, 宁波 315000

通信作者: 禹海航, Email: yuhaihang0414@sina.com

【摘要】 我国约 45.5% 的人存在不同程度的睡眠问题, 其中失眠障碍是最常见的一种睡眠问题。经颅交流电刺激(tACS)是一种非侵入性电刺激疗法, 有研究表明, tACS 是一种治疗失眠障碍(ID)的可行办法。本文旨在通过对 tACS 在 ID 中的临床应用、治疗机制、研究局限性和未来展望等方面进行综述, 以期对 ID 的临床治疗提供参考。

【关键词】 失眠障碍; 经颅交流电刺激; 治疗

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(LGF21H090008)

Funding: Basic Public Welfare Research Program of Zhejiang Province(LGF21H090008)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.03.019

研究报道, 我国约 45.5% 的人群存在有不同程度的睡眠问题, 其中失眠障碍(insomnia disorder, ID)是最常见的一种睡眠问题^[1-2]。美国《精神障碍诊断与统计手册》第五版中将 ID 定义为: 难以入睡、睡眠维持困难、早醒及醒后不清醒感, 并伴有明显的日间功能障碍, 并指出 ID 既可以单独诊断, 也可作为其他疾病的并发症^[3]。ID 不仅会降低人们的工作效率, 增加未来发生精神疾病的风险, 同时也会给患者带来了重大的经济负担^[4]。目前, 治疗 ID 的主要手段为认知行为疗法(cognitive-behavior therapy, CBT)和一些镇静催眠类的药物。研究报道, CBT 治疗总耗时长和治疗师水平的参差不齐往往影响其对 ID 的疗效, 且镇静催眠药物存在潜在的依赖性问题, 往往致使患者对 ID 的治疗望而却步^[4]。基于此, 非药物干预措施成为现在以及未来治疗 ID 的趋势, 有研究提出, 有节奏的非侵入性脑经颅电刺激对于治疗 ID 可能有效^[5]。

经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)是一种低强度的非侵入性经颅电刺激(cranial electrical stimulation, CES), 其以特定的大脑区域为目标, 利用头皮上的电极向这些大脑区域施加特定频率的低强度正弦电流, 从而调节大脑皮质的兴奋性和自发脑电活动^[6-8]。研究证实, tACS 可将电极下方的大脑皮质振荡吸引到特定的频率并诱导突触可塑性来调节大脑的功能^[9]。近来国内、外的研究发现, tACS 对抑郁症、强迫症以及 ID 等均有积极的改善作用^[10-11]。本文旨在通过对 tACS 在 ID 中的临床应用、治疗机制、研究局限性和未来展望等方面进行综述, 以期对 ID 的临床治疗提供参考。

tACS 对 ID 治疗的相关作用和不良反应

一、tACS 对 ID 患者的治疗作用

目前的研究表明, tACS 对睡眠结构和睡眠时长有调节作用, 未来可能成为一种治疗 ID 的有效手段^[7]。Venugopal 等^[12]的研究发现, 40 Hz 的 tACS 可使健康受试者的慢波睡眠时间显著增长, 睡眠结构发生改变。Wang 等^[5]的研究也发现, 经过 20 次 77.5 Hz 的 tACS 治疗后, 30 例慢性 ID 患者的总睡眠时长较伪刺激组患者(未接通电源)明显增加。由于目前针对 tACS 治

疗 ID 的研究较少, 且临床上也未将 tACS 作为常规治疗 ID 的治疗手段, 因此鲜见更大样本量的相关临床应用研究。

二、tACS 对 ID 的其他作用

1. tACS 对 ID 所致认知功能障碍的可能的作用: 认知功能障碍是慢性 ID 患者最常见的主诉之一, 主要表现为日间注意力、非言语记忆和工作记忆等方面, 尤其是学习记忆困难。实验研究发现, 大脑的 γ 振荡可以通过增加小胶质细胞的活动来改善阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)动物的认知能力^[13-15]。Kehler 等^[16]对 AD 患者的初级运动皮质(M1)和小脑皮质区域施加 70 Hz 的 tACS 干预后发现, 患者的工作记忆和认知功能均显著改善。还有研究表明, 在健康受试者的睡眠期给予 40 Hz 频率的 tACS, 可显著改善其认知功能^[12]。综上, 本课题组认为, tACS 可改善因 ID 所损伤的认知功能。

2. tACS 对与 ID 有共病关系的疾病的作用: 有研究认为, ID 与精神障碍可能在某种机制上是共病关系, 且精神疾病(抑郁症、焦虑症、精神分裂症等)与 ID 互为因果关系^[17]。临床上被诊断为 ID 的患者中, 有 50% 的患者存在焦虑症状或者抑郁症状, 或者两者都存在, 且精神分裂症患者的 ID 发病率为 36%~80%^[18]。Kar 和 Sarkar^[19]对 12 例广泛性焦虑症患者进行了 3~6 周的 tACS(0.5 Hz、0.3 mA)干预, 结果发现, 患者的焦虑程度显著降低。Alexander 等^[20]的研究发现, 10 Hz 和 40 Hz 的 tACS 刺激左背外侧前额叶皮质, 可显著改善重度抑郁障碍患者的临床症状。Kallel 等^[21]的研究也发现, 4.5 Hz 的 tACS 刺激背外侧前额叶皮质可显著改善精神分裂症患者的阴性症状。综上, 本课题组认为, tACS 可缓解与 ID 有共病关系的疾病的临床症状。

三、tACS 的不良反应

目前的研究中, 在 tACS 治疗过程中所发现的不良反应有: 电极接触处皮肤感异常、轻度脑鸣、头痛、眩晕、头晕, 以及背部疼痛和脖子僵硬等身体不适, 这些不良反应可能与 tACS 电极放置的位置有一定的关系, 且均不需医学干预就可自行缓解^[7, 11, 22]。本课题组也发现, 上述临床研究中, 并未见到因 tACS 刺激而引发的视幻觉、躁狂或癫痫等不良反应, 这可能与上述研究均为短期观察, 缺乏随访研究有关。

tACS 治疗 ID 的相关机制

tACS 治疗 ID 的机制目前尚不清楚,本课题组归纳了以下几点。

1. tACS 可调节脑电波节律:tACS 调节睡眠活动的理论基础主要是依托其调节睡眠过程中脑电波节律的能力^[23]。由于人从清醒状态转向非快速眼动睡眠是一个脑电图 (electroencephalogram, EEG) 节律逐渐放缓的过程,因此神经振荡被认为是大脑区域之间交流和活动的重要机制^[24]。Donde 等^[25]的研究表明,在非快速眼动睡眠 (non-rapid eye movement sleep, NREM sleep) 的早期给予受试者 0.75 Hz 的 tACS 可增加受试者睡眠期间的慢波活动。D'atri 等^[26]的研究也发现,在清醒状态下给受试者施加 5 Hz 的 tACS,可明显唤起 θ 频段的脑电波活动,有效地促进困意的产生;且该团队 2017 年的研究也发现,变换刺激位点后,即在双前额-颞区给予 5 Hz 的 tACS,可显著唤起 θ 频段的脑电波活动^[27]。本课题组认为,tACS 是通过在大脑外部施加一个特定频率的电流从而调节大脑固有的内源性神经振荡模式,诱导内源性脑电振荡频率与 tACS 频率同步化,从而在相应的大脑区域中产生神经振荡^[28-29]。

2. tACS 可调节神经递质水平:大脑中的多种神经递质都参与到人类的睡眠-觉醒周期调节中。现代神经生物学研究发现,ID 的患者无论在夜晚和白天都存在神经内分泌层面的紊乱^[30]。tACS 可通过诱导突触前膜钙离子的短暂积累来诱发动作电位爆发,从而致使神经递质释放发生变化^[31]。有研究发现,tACS 可以改变神经化学物质的水平,使机体自行调整 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素等神经递质的分泌,使治疗者体内的神经内分泌水平趋向“正常化”^[32-33]。5-HT 能神经元主要分布于中缝核,其特点是放电缓慢有规律,有利于维持慢波睡眠,增加脑内 5-HT 可以增加慢波睡眠 (slow-wave sleep, SWS) 的时间,有效改善睡眠结构^[34]。还有研究发现,抑制蓝斑去甲肾上腺素能系统,激活中缝背核 5-HT 可以增加大鼠的睡眠时间^[35],使用 77.5 Hz 的 tACS 可明显升高脑脊液中 5-HT 浓度,且有些频率的 tACS 可干预蓝斑,调节肾上腺素-胆碱能系统的再平衡^[7,36]。本课题组认为,tACS 可通过调节 ID 患者异常的神经递质水平来起到相应的治疗作用。

3. tACS 可改善异常的大脑网络活动:研究表明,不同的脑区和核团与睡眠-觉醒存在相关性,当促觉醒系统过度激活和/或促睡眠系统受到抑制时,均会使睡眠-觉醒周期紊乱,继而导致失眠的发生^[37]。Wei 等^[38]对 ID 患者的大脑网络功能的进行了研究,结果发现,ID 患者控制大脑网络之间的功能连接的变异性较小。还有研究发现,tACS 可调节皮质之间的连通性^[39],且在清醒状态下施加 tACS,可显著增强受试者大脑皮质的同步性,改善其睡眠^[40]。本课题组认为,tACS 可能通过改善异常的大脑网络活动来治疗 ID^[12-13]。

4. tACS 可诱导神经元突触的可塑性:慢性 ID 会对神经可塑性产生负面影响,导致神经可塑性的退化^[41]。研究表明,tACS 诱导突触前神经元产生动作电位,而突触后的神经元在生理状态下会发生相反方向传播的动作电位,因此会致使突触前神经元的动作电位的产生早于突触后神经元动作电位^[31,42],而突触前、后神经元产生动作电位的时间差可诱导其发生可塑性变化^[43]。Guerra 等^[44]的研究也发现,tACS 可逆转由持续短阵

脉冲刺激 (continuous theta burst stimulation, cTBS) 所诱导的受损的运动皮质的神经可塑性。本课题组认为,tACS 诱导神经元突触的可塑性可能是其治疗 ID 的重要作用机制。

tACS 研究的局限性

尽管上述研究对 tACS 治疗 ID 的临床疗效进行了有益的探索,具有一定的参考价值,但仍存在一些局限性:①缺乏对照研究——关于 tACS 治疗 ID 仅有初步探究,鲜见对照试验来验证其最有效的刺激频率、刺激电流数值以及刺激持续时间等治疗参数;②欠缺规范的治疗指南——需进一步确定 tACS 治疗 ID 最佳的治疗参数;③研究样本量小——现有的关于疗效报道中均是小样本量的研究结果,降低了研究结果的可接受度;④缺乏随访——失眠分为短期和长期,目前的研究多集中于短期观察,缺乏长时程的随访来证明 tACS 的疗效;⑤缺乏睡眠情况的客观评估指标——目前对于治疗 ID 的疗效评价多使用主观评估工具,鲜见客观、量化指标的应用。上述不足均限制了 tACS 在 ID 临床治疗中的推广。

小结与展望

综上所述,tACS 作为无创神经调控技术是一种安全性较好的治疗方案,在 ID 的临床治疗中,具有药物治疗和 CBT 治疗无可比拟的优点。今后可进一步开展下列研究:①从神经生理或脑电图方面探讨 tACS 的作用机制;②进行大样本、严格设计的随机双盲研究实验,以探究 tACS 的不同参数对于疗效的影响,以制定更为有效的、安全的临床治疗指南。

参考文献

- [1] Wong S, Zhang D, Li C, et al. Comparing the effects of mindfulness-based cognitive therapy and sleep psycho-education with exercise on chronic insomnia: a randomised controlled trial[J]. *Psychother Psychosom*, 2017, 86(4): 241-253. DOI:10.1159/000470847.
- [2] 叶增杰, 梁木子, 胡隼, 等. 失眠障碍的国内外研究进展[J]. *医学与哲学*, 2017, 38(5): 60-63. DOI:10.12014/j.issn.1002-0772.2017.05b.17.
- [3] 刘帅, 张斌. 《中国失眠障碍诊断和治疗指南》解读[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17(9): 633-638. DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.09.002.
- [4] Wickwire E, Shaya F, Scharf S. Health economics of insomnia treatments: the return on investment for a good night's sleep[J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 30: 72-82. DOI:10.1016/j.smrv.2015.11.004.
- [5] Wang HX, Wang L, Zhang WR, et al. Effect of Transcranial alternating current stimulation for the treatment of chronic insomnia: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial[J]. *Psychother Psychosom*, 2020, 89(1): 38-47. DOI:10.1159/000504609.
- [6] Fehér K, Morishima Y. Concurrent electroencephalography recording during transcranial alternating current stimulation[J]. *J Vis Exp*, 2016(107): e53527. DOI:10.3791/53527.
- [7] 王红星, 王坤, 孙志超, 等. 经颅交流电刺激干预从未药物治疗的抑郁患者的疗效初探[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(3): 197-201. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.03.008.
- [8] Benussi A, Cantoni V, Cotelli M, et al. Exposure to gamma tACS in

- Alzheimer's disease; a randomized, double-blind, sham-controlled, crossover, pilot study [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14 (3): 531-540. DOI:10.1016/j.brs.2021.03.007.
- [9] Annarumma L, D'atri A, Alfonsi V, et al. The efficacy of transcranial current stimulation techniques to modulate resting-state EEG, to affect vigilance and to promote sleepiness [J]. *Brain Sci*, 2018, 8(7): 137. DOI:10.3390/brainsci8070137.
- [10] Elyamany O, Leicht G, Herrmann CS, et al. Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271(1): 135-156. DOI: 10.1007/s00406-020-01209-9.
- [11] Fröhlich F, Riddle J. Conducting double-blind placebo-controlled clinical trials of transcranial alternating current stimulation (tACS) [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11 (1): 284. DOI: 10.1038/s41398-021-01391-x.
- [12] Venugopal R, Sasidharan A, Marigowda V, et al. Beyond hypnograms: assessing sleep stability using acoustic and electrical stimulation [J]. *Neuromodulation*, 2019, 22 (8): 911-915. DOI:10.1111/ner.12847.
- [13] Adaikkan C, Middleton S, Marco A, et al. Gamma entrainment binds higher-order brain regions and offers neuroprotection [J]. *Neuron*, 2019, 102(5): 929-943. DOI:10.1016/j.neuron.2019.04.011.
- [14] Martorell A, Paulson A, Suk H, et al. Multi-sensory gamma stimulation ameliorates alzheimer's-associated pathology and improves cognition [J]. *Cell*, 2019, 177 (2): 256-271. DOI:10.1016/j.cell.2019.02.014.
- [15] Iaccarino H, Singer A, Martorell A, et al. Author correction: Gamma frequency entrainment attenuates amyloid load and modifies microglia [J]. *Nature*, 2018, 562 (7725): E1. DOI: 10.1038/s41586-018-0351-4.
- [16] Kehler L, Francisco C, Uehara M, et al. The effect of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cognitive function in older adults with dementia [J]. *Ann Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2020, 2020: 3649-3653. DOI:10.1109/embe44109.2020.9175903.
- [17] 张辉祥, 谭光鑫. 精神分裂症共病失眠患者睡眠认知特征及相关因素分析 [J]. *世界睡眠医学杂志*, 2021, 8 (5): 904-905. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7130.2021.05.070.
- [18] 张继辉, 刘亚平, 潘集阳. 失眠与抑郁关系 2008-2013 年研究进展及存在问题 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29(2): 81-86. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2015.02.001.
- [19] Kar S, Sarkar S. Neuro-stimulation techniques for the management of anxiety disorders: an update [J]. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 2016, 14(4): 330-337. DOI:10.9758/cpn.2016.14.4.330.
- [20] Alexander M, Alagapan S, Lugo C, et al. Double-blind, randomized pilot clinical trial targeting alpha oscillations with transcranial alternating current stimulation (tACS) for the treatment of major depressive disorder (MDD) [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 106. DOI:10.1038/s41398-019-0439-0.
- [21] Kallel L, Mondino M, Brunelin J. Effects of theta-rhythm transcranial alternating current stimulation (4.5 Hz-tACS) in patients with clozapine-resistant negative symptoms of schizophrenia: a case series [J]. *J Neural Transm*, 2016, 123(10): 1213-1217. DOI:10.1007/s00702-016-1574-x.
- [22] Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: a review [J]. *Clin Neurophysiol Pract*, 2017, 2: 19-25. DOI:10.1016/j.cnp.2016.12.003.
- [23] Thorpy M. Classification of sleep disorders [J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9(4): 687-701. DOI:10.1007/s13311-012-0145-6.
- [24] Fries P. Rhythms for cognition: communication through coherence [J]. *Neuron*, 2015, 88 (1): 220-235. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.09.034.
- [25] Donde C, Brunelin J, Micoulaud-Franchi JA, et al. The effects of transcranial electrical stimulation of the brain on sleep: a systematic review [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 646569. DOI:10.3389/fpsy.2021.646569.
- [26] D'atri A, De Simoni E, Gorgoni M, et al. Electrical stimulation of the frontal cortex enhances slow-frequency EEG activity and sleepiness [J]. *Neuroscience*, 2016, 324: 119-130. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.007.
- [27] D'atri A, Romano C, Gorgoni M, et al. Bilateral 5 Hz transcranial alternating current stimulation on fronto-temporal areas modulates resting-state EEG [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 15672. DOI:10.1038/s41598-017-16003-2.
- [28] Herrmann C, Rach S, Neuling T, et al. Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes [J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 279. DOI:10.3389/fnhum.2013.00279.
- [29] Fröhlich F. Experiments and models of cortical oscillations as a target for noninvasive brain stimulation [J]. *Progress Brain Res*, 2015, 222: 41-73. DOI:10.1016/bs.pbr.2015.07.025.
- [30] Riemann D, Spiegelhalter K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 19-31. DOI:10.1016/j.smrv.2009.04.002.
- [31] Honoré E, Khlaifia A, Bosson A, et al. Hippocampal somatostatin interneurons, long-term synaptic plasticity and memory [J]. *Front Neural Circ*, 2021, 15: 687558. DOI:10.3389/fncir.2021.687558.
- [32] Strüber D, Rach S, Neuling T, et al. On the possible role of stimulation duration for after-effects of transcranial alternating current stimulation [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 311. DOI: 10.3389/fncel.2015.00311.
- [33] Gabis L, Shklar B, Baruch Y, et al. Pain reduction using transcranial electrostimulation: a double blind "active placebo" controlled trial [J]. *J Rehabil Med*, 2009, 41 (4): 256-261. DOI: 10.2340/16501977-0315.
- [34] Dos Santos T, Krüger J, Melleu F, et al. Distribution of serotonin 5-HT_{1A}-binding sites in the brainstem and the hypothalamus, and their roles in 5-HT-induced sleep and ingestive behaviors in rock pigeons (*Columba livia*) [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 295: 45-63. DOI:10.1016/j.bbr.2015.03.059.
- [35] Xu Y, Cui X, Liu Y, et al. Ginsenoside Rg1 promotes sleep in rats by modulating the noradrenergic system in the locus coeruleus and serotonergic system in the dorsal raphe nucleus [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109009. DOI:10.1016/j.biopha.2019.109009.
- [36] Zaghi S, Acar M, Hultgren B, et al. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation [J]. *Neuroscientist*, 2010, 16(3): 285-307. DOI:10.1177/1073858409336227.
- [37] 裴豫琦, 曹国定, 崔涛, 等. 失眠症的神经生物学机制研究进展 [J]. *中国医药导刊*, 2020, 22(11): 794-799. DOI:10.3969/j.issn.1009-0959.2020.11.013.

- [38] Wei Y, Leerssen J, Wassing R, et al. Reduced dynamic functional connectivity between salience and executive brain networks in insomnia disorder[J]. J Sleep Res, 2020, 29(2): e12953. DOI:10.1111/jsr.12953.
- [39] Preisig B, Riecke L, Sjerps M, et al. Selective modulation of inter-hemispheric connectivity by transcranial alternating current stimulation influences binaural integration[J]. Proc Nat Acad Sci U S A, 2021, 118(7): e2015488118. DOI:10.1073/pnas.2015488118.
- [40] D'atri A, Scarpelli S, Gorgoni M, et al. Bilateral theta transcranial alternating current stimulation (tACS) modulates EEG activity: when tACS works awake it also works asleep[J]. Nat Sci Sleep, 2019, 11: 343-356. DOI:10.2147/nss.S229925.
- [41] Bruni O, Angriman M, Melegari M, et al. Pharmacotherapeutic management of sleep disorders in children with neurodevelopmental disorders[J]. Exp Opin Pharmacother, 2019, 20(18): 2257-2271. DOI: 10.1080/14656566.2019.1674283.
- [42] Sreeraj V, Shivakumar V, Sowmya S, et al. Online theta frequency transcranial alternating current stimulation for cognitive remediation in schizophrenia: a case report and review of literature[J]. J ECT, 2019, 35(2): 139-143. DOI:10.1097/ycet.0000000000000523.
- [43] Vose L, Stanton P. Synaptic plasticity, metaplasticity and depression[J]. Curr Neuropharmacol, 2017, 15(1): 71-86. DOI:10.2174/1570159x14666160202121111.
- [44] Guerra A, Suppa A, Ascì F, et al. LTD-like plasticity of the human primary motor cortex can be reversed by γ -tACS[J]. Brain Stimul, 2019, 12(6): 1490-1499. DOI:10.1016/j.brs.2019.06.029.
- (修回日期:2023-03-01)
(本文编辑:阮仕衡)

公益广告

共建共享 全民健康

人人参与

人人尽责

人人共享

-- 健康优先、改革创新、科学发展、公平公正 --

《中华物理医学与康复杂志》编辑部宣

