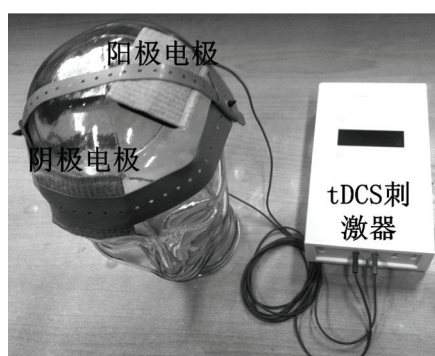


· 综述 ·

经颅直流微电刺激及其对认知功能的调控

王静 路承彪 李小俤

经颅直流微电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性的大脑神经调控技术,是由一个直流微电刺激器、一个阴极电极和一个阳极电极组成。电极放置在大脑表面后,刺激器输出 1~2 mA 的微弱直流电,使电流从阳极流动到阴极,从而形成一个环路。一部分电流在通过头皮和颅骨时衰减,另一部分电流则穿过颅骨作用于大脑皮质,进而调节大脑皮质活动,影响相应的感知觉、运动和认知行为(图 1)。



注:2 块导电橡胶电极分别通过导线连接在刺激器的阳极和阴极处,由盐水湿润的海绵套覆盖,通过可调节头带固定于颅骨上,图中显示的是最常见的阳极刺激初级运动皮质的电极放置模式,即阳极电极位于左侧的初级运动皮质,阴极参考电极位于对侧眶上区)

图 1 经颅直流微电刺激示意图

根据电极放置位置和刺激时间不同,tDCS 有三种常见的刺激模式:阳极经颅直流微电刺激即阳极电极置于目标脑区位置;阴极刺激即阴极电极置于目标脑区位置;对照假刺激即给予非常短暂的电流刺激(约 30 s),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一般同其相应的真刺激的放置模式一致。tDCS 作为一种新型的神经调控手段,与它的非侵入性大脑神经调节技术相比,如经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS),具有安全性较高的特点,因为 tDCS 不直接诱发动作电位的产生,故没有引发癫痫发作的危险性;同时 tDCS 在操作过程中不伴有刺激器的声音,使得双盲对照可信;此外,tDCS 设备费用低廉,操作简单,效果可靠,多项研究表明,tDCS 对帕金森、阿尔兹海默病(Alzheimer disease, AD)及抑郁症等多种精神神经疾病的症状具有改善作用^[1]。近年来,tDCS 受到广大科研工作者的关注,成为最新的研究热点。特别

是在认知科学领域中取得了丰富的进展,本综述主要介绍 tDCS 在认知领域中的研究进展。

经颅直流微电刺激的作用机制

目前,针对 tDCS 调节大脑活动改变行为输出的作用机制尚未阐明,不过前期的研究为 tDCS 的潜在机制提供了证据^[1-6]。研究认为,tDCS 可改变神经元的静息电位,调节神经元的兴奋性,进而达到调控神经活动的作用^[2-4]。有研究发现,阳极刺激可增加运动诱发电位的幅度,即可增加神经元的兴奋性,而阴极刺激则可降低运动诱发电位的幅度,即可抑制神经元的兴奋性^[2];动物实验研究结果也表明,阳极刺激可增加细胞的放电频率,阴极刺激则会降低细胞的放电频率^[3]。离体实验研究结果显示,阳极 tDCS 的兴奋作用被电压依赖性钠通道和钙通道的拮抗剂阻断^[4],而 tDCS 不仅能调节单个神经元的活动,还可影响多个神经元和神经元群的整体活动,如 tDCS 可以调控静息状态的 Delta 和 Theta 频段的脑电活动^[5-6]。

tDCS 除了即刻效应外,其后效应是与其功能相关的另一主要效应,即在刺激停止后,刺激作用依然会持续一段时间,这是 tDCS 发挥治疗作用的关键。研究发现,多种神经递质均参与 tDCS 诱导的后效应,其中谷氨酸系统最为突出。当 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体被拮抗剂阻断后,tDCS 的后效应会即刻消失^[4]。另有研究指出,多巴胺系统也参与了 tDCS 的后效应,对受试者使用多巴胺 D2 受体的阻断剂后,tDCS 增强运动皮质兴奋性的效应几乎完全消失;然而当多巴胺 D2 受体阻断后再给予多巴胺 D1 受体的激动剂,tDCS 持续增强运动皮质兴奋性的效应会再次建立,但程度较低^[7],该研究表明,多巴胺受体介导的突触活动在 tDCS 的后效应中具有重要作用,特别是多巴胺 D2 受体。因此 tDCS 的后效应与突触可塑性改变有关^[1]。最近,有研究发现,激活 5 羟色胺系统可延长阳极兴奋作用的后效应,并逆转阴极刺激的抑制作用,使其具有兴奋性作用^[8]。

综上所述,tDCS 的作用机制涉及多种神经递质和各种不同维度的神经活动。然而,是否存在特异性的 tDCS 作用机制,具体哪些因素是主导和关键的机制,而哪些是随从和次要的机制,这些还有待进一步探讨。针对这些问题的研究,有助于我们更深入地理解 tDCS 的作用原理。

经颅直流微电刺激对认知功能的调控

认知功能是高级的脑功能,主要包括记忆力、注意力、执行能力和语言等多种功能,而认知功能障碍是多种精神和神经疾病的主要症状,一直备受科研工作者的关注。

一、tDCS 对记忆能力的调控

记忆是认知功能中最重要的一个内容。工作记忆和短时记忆大多服务于我们的日常生活;长时记忆是知识积累与传递必不可少的功能,是高级生物的必要生理功能。记忆的神

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2014.05.020

基金项目:国家自然科学基金(61273063);国家杰出青年科学基金(661025019)

作者单位:100875 北京,北京师范大学脑与认知科学研究院、认知神经科学与学习国家重点实验室(王静、李小俤);燕山大学电气工程学院(路承彪)

通信作者:路承彪,Email:xiaoli@bnu.edu.cn

经信息处理非常复杂,涉及多个大脑区域和神经加工过程,多种神经和精神疾病都会影响到记忆功能,包括帕金森病、癫痫、疼痛和阿尔兹海默病等。tDCS 对记忆功能的调控和影响是 tDCS 在认知研究领域中最重要的问题之一,也是主要的热点^[9]。

有研究发现,对健康受试者的右侧前额叶施以阳极刺激的同时对左侧前额叶进行阴极刺激,可增强视觉记忆^[10],该研究结果显示,阳极刺激背外侧前额叶皮质(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)可提高健康受试者数字广度记忆任务的正确性和刺激后 10 min 内的隐形记忆功能(概率分类任务),而单纯采用阴极刺激 DLPFC 或采用阳极刺激其他部位均未见显著效果,提示 tDCS 不同的极性和刺激部位的具有其特异性。有研究提出不同的观点,Fregni 等^[11]在 n-back 记忆任务的实验中发现,尽管 DLPFC 阳性刺激对同时进行的 n-back 工作记忆任务有提高作用,但是幅度非常有限,正确反应和错误反应数目只是分别提高和减少了 2.0~2.5 个项目。Marshall 等^[12]的研究指出,对 DLPFC 行阳极和阴极 tDCS,与假刺激比较,Sternberg 工作记忆任务的反应时间延长,工作记忆能力反而下降;Marshall 等^[13]还发现,tDCS 的作用受大脑基础活动状态的影响,在清醒状态下,阳性 tDCS 刺激双侧 DLPFC,受试者的词语记忆能力未见显著改变,而在慢波睡眠时期给予相同参数的 tDCS,受试者的语言记忆能力却显著提高。上述研究结果提示,tDCS 作用具有状态和任务依赖性。

tDCS 的效应还具有刺激时间依赖性和刺激强度依赖性。Boggio 等^[14]的研究发现,对帕金森患者在接受 3-back 任务的同时给予左侧 DLPFC 强度为 1 mA,时间为 20 min 的阳极 tDCS,其工作记忆能力未见显著改变,而强度为 2 mA,时间为 20 min 的阳极 tDCS 可显著帕金森患者的工作记忆能力。还有研究发现,强度为 1 mA 的 tDC 刺激 10~15 min 后受试者的工作记忆的能力显著优于刺激时间为 15~20 min 的受试者,即刺激时间短的效果优于比刺激时间长的^[15],提示 tDCS 的作用依赖于刺激强度和刺激时间但并不呈线性关系。

上述研究结果表明,tDCS 对工作记忆能力的效果是提高还是降低,以及改变幅度的多少尚无定论,还有待进一步采用大样本同一任务和同一实验流程的研究进行探讨。

二、tDCS 对注意和决策的调控

注意力是认知领域中另一项重要功能。现有的证据表明,tDCS 同样对注意力具有调节作用。如右侧后顶叶行阳性 tDCS 可提高视听觉注意任务评分^[16],并改善注意相关的视觉搜索任务能力^[17]。tDCS 刺激顶叶皮质使注意能力增加与顶叶参与注意加工过程这一理论相吻合。因此,tDCS 不仅可以调控各种认知能力,还可作为兴奋或抑制某特定脑区活动的工具。通过刺激某一脑区,观测相应行为的变化,从而了解该脑区的功能,为人们了解脑区与行为之间的因果关系提供了一个重要的非侵入性手段。最新的研究即利用了 tDCS 调节大脑活动的特点,通过调控 DLPFC 的活动来确认 DLPFC 在注意偏向训练中的作用^[18]。

决策能力也受 tDCS 的调节。Hecht 等^[19]的研究发现,对正常受试者同时给予左侧阳极刺激和右侧阴极刺激,可明显缩短概率猜测任务的快速决定时间;同时,在赌博任务中更倾向于执行高风险的方法^[20]。

三、tDCS 对其他认知功能的调控

tDCS 可影响语言学习能力。研究发现,阳极 tDCS 刺激左侧 Broca 区(BA44/45)时,受试者的语法学习能力明显增强^[21];而阴极刺激 DLPFC,受试者的语言学习能力则显著下降^[22]。还有研究发现,tDCS 阴极刺激初级运动皮质可降低运动相关的词语学习能力^[23]。以上研究结果表明,tDCS 刺激不同的脑区均可调控语言学习过程,其可作为临床治疗失语症的潜在工具;同时也说明语言学习是一个多网络过程,涉及到语言加工区、语义加工区和记忆存储区的共同参与,调节任何一个环节都可改变相应的语言学习过程。

tDCS 可调节计划能力。有报道显示,计划执行能力也受 tDCS 的调控,阴极和阳极 tDCS 均可提高计划能力,但并不具有极性特异性^[24],这可能与认知活动是高级的、多网络参与的复杂活动有关^[25]。

四、tDCS 对患者的认知功能影响

tDCS 不仅可以调控正常受试者的认知功能,对 AD 患者的认知功能^[26]以及患有其他神经精神疾病如抑郁症^[27]、帕金森^[14]和脑卒中^[28]等患者的认知功能障碍均有调节作用。2 mA 阳极 tDCS 刺激颞顶区 30 min,可以显著提高 AD 患者的工作记忆和再认能力^[26];给予 AD 患者双侧颞叶强度为 1.2 mA 的 tDCS(每日 1 次,每次 30 min,连续刺激 5 d),可显著提高患者视觉再认记忆的能力,且作用可持续 4 周^[29],提示 tDCS 的治疗作用需要反复长时程的刺激。然而,长时反复刺激并不一定都有效果,治疗抑郁症时,tDCS 刺激背外侧前额叶皮质,无论是连续 2 周,每周 5 次,还是 1.5 周刺激 10 次,结果显示,tDCS 对抑郁症患者的记忆力、注意力等多种认知能力表现均无明显调控作用^[30-31];Loo 等的研究发现^[32],单次的 tDCS 即可改善抑郁症患者的记忆和注意能力,而连续 3 周的 tDCS 却没有此效果。上述研究提示,长程多次的 tDCS 刺激,其效果不一定是单次效果的叠加。

研究展望

近年来,tDCS 作为兴起的神经调控技术,其研究有了一定的进展,但其作用机制和调控作用仍有待进一步的研究,如:① tDCS 调控作用的证据目前并不一致,尚不能确定其特定的作用,因此在同一任务下,系统地比较不同参数对行为表现的影响,确定和细化有效的刺激参数是将来 tDCS 研究的重要方向之一;② tDCS 的疗效与大脑的背景活动状态有关,如何更好地将其与其他调节大脑背景活动的方法(如行为训练等手段)相结合以提高 tDCS 对认知的调控的能力,也是今后的研究重点;③ tDCS 对健康受试者的研究结果不能直接应用于患者,且 tDCS 在认知障碍患者中的作用机制还有待进一步研究;④ tDCS 应用于临床改善患者的认知能力的作用机制还需大样本、双盲、追踪实验设计的临床研究数据证实。

参 考 文 献

- [1] Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008[J]. Brain Stimul, 2008, 1(3): 206-223.
- [2] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. J

- Physiol, 2000, 527 (3): 633-639.
- [3] Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, et al. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology: a review of current data and future implications[J]. Neuropsychologia, 2010, 48 (10): 2789-2810.
 - [4] Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human[J]. J Cogn Neurosci, 2003, 15 (4): 619-626.
 - [5] Keeser D, Padberg F, Reisinger E, et al. Prefrontal direct current stimulation modulates resting EEG and event-related potentials in healthy subjects: a standardized low resolution tomography (sLORE-TA) study[J]. Neuroimage, 2011, 55 (2): 644-657.
 - [6] Pellicciari MC, Brignani D, Miniussi C. Excitability modulation of the motor system induced by transcranial direct current stimulation: a multimodal approach[J]. Neuroimage, 2013, 83:569-580.
 - [7] Nitsche MA, Lampe C, Antal A, et al. Dopaminergic modulation of long-lasting direct current-induced cortical excitability changes in the human motor cortex[J]. Eur J Neurosci, 2006, 23 (6): 1651-1657.
 - [8] Nitsche MA, Kuo MF, Karrasch R, et al. Serotonin affects transcranial direct current-induced neuroplasticity in humans[J]. Biol Psychiatry, 2009, 66 (5): 503-508.
 - [9] Brasil-Neto J P. Learning, memory, and transcranial direct current stimulation[J]. Front Psychiatry, 2012, (3): 80.
 - [10] Chi RP, Fregni F, Snyder AW. Visual memory improved by non-invasive brain stimulation[J]. Brain Res, 2010, (1353): 168-175.
 - [11] Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory[J]. Exp Brain Res, 2005, 166 (1): 23-30.
 - [12] Marshall L, Molle M, Siebner HR, et al. Bifrontal transcranial direct current stimulation slows reaction time in a working memory task[J]. BMC Neurosci, 2005, 6: 23.
 - [13] Marshall L, Mölle M, Hallschmid M, et al. Transcranial direct current stimulation during sleep improves declarative memory[J]. J Neurosci, 2004, 24 (44): 9985-9992.
 - [14] Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2006, 249 (1): 31-38.
 - [15] Teo F, Hoy KE, Daskalakis ZJ, et al. Investigating the role of current strength in tDCS modulation of working memory performance in healthy controls[J]. Front Psychiatry, 2011, 2: 45.
 - [16] Bolognini N, Olgiati E, Rossetti A, et al. Enhancing multisensory spatial orienting by brain polarization of the parietal cortex[J]. Eur J Neurosci, 2010, 31 (10): 1800-1806.
 - [17] Bolognini N, Fregni F, Casati C, et al. Brain polarization of parietal cortex augments training-induced improvement of visual exploratory and attentional skills[J]. Brain Res, 2010, 1349: 76-89.
 - [18] Clarke PJ, Browning M, Hammond G, et al. The causal role of the dorsolateral prefrontal cortex in the modification of attentional bias: evidence from transcranial direct current stimulation[J]. Biol Psychiatry, 2014, 11 (4): DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.03.003.
 - [19] Hecht D, Walsh V, Lavidor M. Transcranial direct current stimulation facilitates decision making in a probabilistic guessing task[J]. J Neurosci, 2010, 30 (12): 4241-4245.
 - [20] Boggio PS, Campanhã C, Valasek CA, et al. Modulation of decision-making in a gambling task in older adults with transcranial direct current stimulation[J]. Eur J Neurosci, 2010, 31 (3): 593-597.
 - [21] De Vries MH, Barth ACR, Maiworm S, et al. Electrical stimulation of Broca's area enhances implicit learning of an artificial grammar[J]. J Cogn Neurosci, 2010, 22 (11): 2427-2436.
 - [22] Elmer S, Burkard M, Renz B, et al. Direct current induced short-term modulation of the left dorsolateral prefrontal cortex while learning auditory presented nouns[J]. Behav Brain Funct, 2009, 5: 29.
 - [23] Liuzzi G, Freundlieb N, Ridder V, et al. The involvement of the left motor cortex in learning of a novel action word lexicon[J]. Curr Biol, 2010, 20 (19): 1745-1751.
 - [24] Dockery CA, Hueckel-Weng R, Birbaumer N, et al. Enhancement of planning ability by transcranial direct current stimulation[J]. J Neurosci, 2009, 29 (22): 7271-7277.
 - [25] Jacobson L, Koslowsky M, Lavidor M. tDCS polarity effects in motor and cognitive domains: a meta-analytical review[J]. Exp Brain Res, 2012, 216 (1): 1-10.
 - [26] Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease[J]. Neurology, 2008, 71 (7): 493-498.
 - [27] Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, et al. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2012, 42 (9): 1791-1800.
 - [28] Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79 (4): 451-453.
 - [29] Demirtas-Tatlidede A, Vahabzadeh-Hagh AM, Pascual-Leone A. Can noninvasive brain stimulation enhance cognition in neuropsychiatric disorders[J]? Neuropharmacology, 2013, 64 (1): 566-578.
 - [30] Loo CK, Sachdev P, Martin D, et al. A double-blind, sham-controlled trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of depression[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2010, 13 (1): 61-69.
 - [31] Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression[J]. J Affect Disord, 2009, 118 (1-3): 215-219.
 - [32] Loo CK, Alonzo A, Martin D, et al. Transcranial direct current stimulation for depression: 3-week, randomised, sham-controlled trial[J]. Br J Psychiatry, 2012, 200 (1): 52-59.

(修回日期:2014-03-12)

(本文编辑:阮仕衡)