

经颅直流电刺激治疗心境障碍的研究进展

翟璇 韩露 王育梅

050031 石家庄, 河北医科大学第一医院精神卫生中心 河北医科大学精神卫生研究所 河北省脑老化与认知神经科学实验室

通信作者: 王育梅, Email: wangyumei19771021@hotmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.04.010

【摘要】 心境障碍以心境或情感改变为基础, 常表现为情绪低落或情感高涨, 大多数症状多继发于心境改变。此类疾病发作时常与应激事件等因素有关, 易复发, 且疾病经济负担重。心境障碍的治疗以药物治疗为主, 接受药物治疗后部分患者症状可以完全缓解, 而部分患者单药治疗的疗效不佳, 因此迫切需要新的治疗方式辅助药物治疗。经颅直流电刺激作为一种无创性脑刺激技术广泛应用于心境障碍已十余年, 具有易操作、成本低和安全性高的特点, 被证明单一或联合药物治疗能够有效地缓解心境障碍患者的症状, 但其尚无推荐的最佳刺激参数以及具体的作用机制尚不明确。现就经颅直流电刺激治疗心境障碍(以抑郁障碍与双相情感障碍为主)相关的作用机制、刺激参数、应用疗效、局限性及展望进行综述, 为将来经颅直流电刺激的相关研究及临床应用提供依据。

【关键词】 经颅直流电刺激; 抑郁症; 双相情感障碍; 综述

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81771463)

Progress of transcranial direct current stimulation in the treatment of mood disorders Zhai Xuan, Han Lu, Wang Yumei

Department of Psychiatry, the First Hospital of Hebei Medical University, Mental Health Institute of Hebei Medical University, Brain Aging and Cognitive Neuroscience Laboratory, Hebei Key Laboratory of Brain Science and Psychiatric-Psychologic Disease, Shijiazhuang 050031, China

Corresponding author: Wang Yumei, Email: wangyumei19771021@hotmail.com

【Abstract】 Mood disorders are based on mood or emotional changes, often characterized by low or high mood, and most symptoms secondary to mood changes. Such disease attack is usually related to stress events and other factors, easy to relapse, and the economic burden of the disease is heavy. The treatment of mood disorders is mainly drug treatment. After receiving monotherapy, parts of patients' symptoms can be completely relieved, while the efficacy of monotherapy alone is not enough for some patients. Therefore, there is an urgent need for new treatment methods as an adjunctive for mood disorders. As a non-invasive brain stimulation technique, transcranial direct current stimulation (tDCS) has been widely used in mood disorders for more than ten years, which has the characteristics of easy operation, low cost and high safety. It has been proved that tDCS alone or combined with drug therapy can effectively treat some patients with mood disorders, but there is no recommended best treatment parameters and the specific mechanism remains unclear. The mechanism, parameters, efficacy, limitation and prospect of tDCS in the treatment of mood disorders (mainly depression and bipolar disorder) will be reviewed in order to provide the basis for the future research and clinical application of transcranial direct current stimulation.

【Key words】 Transcranial direct current stimulation; Depressive disorder; Bipolar disorder; Review

Fund program: General Program of National Natural Science Foundation of China (81771463)

心境障碍是一组精神疾病, 主要包含抑郁障碍、双相情感障碍^[1]等, 具有高患病率、高自杀率、高复发率和高致残性等特点^[2]。国内一项关于全国性的心境障碍流行病学调查研究发现, 心境障碍任何情绪发作的12个月患病率为4.0%、终身患病率为7.4%^[3]。

罹患心境障碍常导致患者的生活质量下降、死亡率增加^[4]以及认知功能下降(如持续注意力、言语记忆、定势转换能力以及抑制控制能力等)^[5]。药物治疗是目前主要的治疗方法, 但部分患者对药物治疗的临床反应率稍差, 或受药物不良反应的影响导

致其对治疗的依从性差。因此,物理治疗在心境障碍中的治疗可以作为药物治疗的重要补充。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性脑调节技术中的一种治疗措施。早在20世纪60年代开始应用于动物研究,主要用于调节静息膜电位,研究早期发现其具有抗抑郁疗效,但研究结果存在不一致性。在21世纪初Nitsche等^[6]证明了在头皮施加微弱直流电刺激可以调节大脑皮质兴奋性,阳极刺激使兴奋性增加,而通过阴极刺激抑制其兴奋性。通过改变电流强度和持续时间,可以控制疗效的持久性。自此以后,有关tDCS的研究逐渐兴起。tDCS主要是通过头皮的电极向特定的脑皮质区域输送微弱电流(0.5~2 mA),电极之间的电流引起神经元膜的变化,从而产生治疗作用。

作为新型治疗方式,tDCS在国外已广泛应用于抑郁障碍、双相障碍研究,相关研究致力于探索更有效的治疗方案。tDCS在心境障碍应用中有较多优势。首先,它是一种非侵入性干预方式,容易被接受,且不局限于医院内使用,目前已有基于远程的家庭使用的tDCS;其次,tDCS操作简单,利于临床大规模实施;最后,tDCS干预花费少,能够降低疾病带来的经济负担。但国内关于tDCS的研究及临床应用均较少。尽管国外尚不缺乏tDCS研究应用于心境障碍的研究,但tDCS起作用的机制及最佳有效参数等仍需继续探究。因此,现对tDCS治疗心境障碍的相关进展进行综述,以期提高对新技术的了解,从而使其更好地应用于心境障碍人群,同时提出目前研究的局限及可能的研究方向,为未来的相关研究提供依据。

一、tDCS治疗心境障碍的机制研究

1. tDCS对脑内神经可塑性的调节:神经可塑性是记忆、学习的基础,突触是神经可塑性变化的敏感位置。在心境障碍的病理生理学中单胺能不足假说起主导作用,越来越多的证据表明,氨基酸神经递质系统[谷氨酸和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)]在其病理生理学中起着核心作用^[7]。tDCS可能通过影响谷氨酸系统,影响神经突触可塑性^[8]。具体来说,tDCS影响N-甲基-D天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体和电压门控钙通道,通过增强或减少钙内流,使得神经突触膜去极化或超极化。通过依赖钙离子变化,使酶级联反应激活,将谷氨酸能AMPA受体插入或从突触后膜中去除,从而加强或减弱突触连接^[9]。tDCS在谷氨酸能突触中诱导钙依赖性可塑性,可能是由GABA活

性的降低所决定的。阳极tDCS干预后使GABA水平显著降低^[10],但在儿童青少年中未观察到tDCS对GABA的调节作用^[11]。5-羟色胺能受体与作为脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和细胞内信号级联的神经营养蛋白之间的密切联系,负责细胞骨架重排^[12]。5-羟色胺通过调节谷氨酸能的转运,可能导致了NMDA受体依赖的可塑性。研究表明,5-羟色胺能增强了谷氨酸能诱导的长时程增强(long-term potentiation, LTP)神经可塑性^[13],且5-羟色胺转运体基因启动子区域(5-HTTLPR)基因多态性可以预测tDCS的效果^[14]。神经营养因子是分泌蛋白神经营养素家族的成员,在许多脑回路中,同步释放的BDNF是结构和功能LTP所必需的^[15]。然而,tDCS治疗后抑郁症状改善,但血浆中BDNF、神经营养素3、神经营养因子4以及神经生长因子的水平没有明显变化,提示这些神经营养因子可能不直接参与tDCS抗抑郁机制^[16-17]。

2. tDCS对神经元膜电位的亚阈值调节:神经元是电兴奋细胞,它们的功能依赖于动作电位的产生,当静息膜电位达到阈值后产生动作电位。tDCS通过调节神经元静息电位而发挥作用。当tDCS使神经元膜电位去极化时,诱导动作电位需要较少传入活动,神经膜电位超极化时自发活动减少^[9]。通过改变神经元活动的阈值,从而调节皮层的兴奋性^[18]。抑郁心境时左侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)相对低激活而右侧同一区域处于高活动。因此,tDCS治疗心境障碍(尤其双相抑郁)中多采用阳极置于左侧DLPFC^[19],阴极置于右侧DLPFC^[20]。抑郁障碍中的研究发现阳极置于左侧DLPFC、阴极置于对侧眶上区可以调节前额叶和扣带前皮质的区域电活动^[21]。

3.其他:在多巴胺能系统方面,多巴胺激动剂和拮抗剂的使用改变了tDCS诱导的皮层兴奋性^[22]。通过研究tDCS对皮质-皮层下功能网络的影响发现,tDCS治疗后可以调节皮质-纹状体和丘脑-皮层环路的神经网络功能连通性^[23]。

二、tDCS在心境障碍中的应用

(一)刺激方案的选择

tDCS治疗方案的选择中主要涉及选择电极放置位置、电流持续时间、tDCS疗程、刺激频率以及电流强度等。电极放置位置根据国际脑电图10-20电极定位系统确定。tDCS治疗心境障碍的研究中多采用阳极置于左侧的DLPFC-F3,并证明可有效地改善抑郁症状^[19]。阴极放置位置各异,抑郁障碍研究中主要涉及右侧DLPFC-F4、眶上区、右侧前额

叶-F8、右上臂(脑外-EC)以及右侧眶额叶-Fp2; 双相抑郁研究中以右背外侧前额叶为主, 还包括右侧小脑、左腹外侧前额叶皮层(ventrolateral prefrontal cortex, vIPFC); 双相躁狂研究采用阳极-F4、阴极-右侧小脑。欧洲专家共识指出: tDCS阳极-F3、阴极-Fp2, 属于治疗非难治性抑郁发作的B级推荐^[24]。电流持续时间一般为20 min或30 min。研究发现, 在轻中度抑郁障碍中20 min tDCS以及30 min tDCS都有抗抑郁效果, 但30 min tDCS疗效可能更佳^[25]。双相抑郁的研究中电流持续时间以30 min为主。tDCS疗程为2~6周不等(常在工作日进行治疗)。加拿大情绪和焦虑治疗网络指南提出: 抗抑郁治疗时2 mA、30 min、持续2周是最低限度^[26]。在tDCS治疗心境障碍的随访研究中多采用每周2次、隔周一次tDCS治疗。出于安全性考虑, 目前研究多采用2 mA电流, 最大电流探索至2.5 mA^[27]。

伪刺激组一般选择刺激30 s后关闭机器, 或刺激45 s后关闭机器(30 s迅速上升、15 s迅速下降——被证明是一种可靠的对受试者采用盲法的参数)。Loo等^[16]伪刺激组电流在前10 s迅速上升至1 mA, 在之后1 min缓慢上升, 使参与者感觉到与tDCS真刺激组类似的典型初始感觉(如刺痛、电极部位瘙痒), 在10 min或20 min内第二次上升和下降到0.5 mA超过1 min, 从而对受试者采用盲法。同时伪刺激组整个过程中给予恒定0.034 mA电流的刺激, 结果却发现与真刺激组相比, 抗抑郁疗效无明显差异。因此伪刺激条件下传递的低电流可能具有的生物活性是不可低估的。

(二)应用疗效

1. 抑郁障碍的抑郁症状: 英国国家临床卓越研究所推荐用于治疗单相抑郁障碍, 安全性良好。tDCS单一/联合可有效改善非难治性抑郁障碍患者的抑郁症状, 但不可替代抗抑郁药物。Pavlova等^[25]纳入69例轻度至中度单相抑郁发作患者进行为期2周研究, 随机分为3组, 即20 min tDCS、30 min tDCS、伪刺激, 同时联用舍曲林50 mg/d, 结果发现与伪刺激比, 20 min/30 min的tDCS联合舍曲林治疗后汉密尔顿抑郁量表均显著改善。一项针对tDCS对治疗急性期单相抑郁发作效果的研究进行系统综述共纳入14项RCTs研究, 结果发现抑郁障碍患者对tDCS耐受性好, 且呈现出低到中度的抗抑郁疗效^[28]。Brunoni等^[29]对比了tDCS与草酸艾司西酞普兰改善抑郁症状的疗效, 结果发现草酸艾司西酞普兰疗效优于tDCS, 表明tDCS尚不能被视为抗抑郁药的替代治疗。短期的tDCS治疗后抗抑郁疗效可能维持

至随访期。Sharafi等^[30]纳入30例难治性单相抑郁发作患者, 在给予tDCS治疗(双额叶20 min, 2 mA)后刺激组抑郁评分与伪刺激组有显著差异, 且抗抑郁效果至少维持1个月。tDCS治疗难治性抑郁障碍患者的疗效不显著。Bennabi等^[31]纳入24例难治性抑郁发作患者, 进行为期5 d的tDCS治疗, 结果发现抗抑郁疗效有限, 与伪刺激组无明显差异。tDCS是干预抑郁障碍的一种有效手段, 但部分患者对其的临床反应率差, 因此了解反应的预测因素显得尤为重要。一项研究纳入171例抑郁发作患者(单相及双相抑郁), 发现年龄、性别及诊断与临床反应率无关, 而基线时汉密尔顿抑郁量表中的认知障碍、迟滞以及焦虑/躯体化等分因子是潜在预测因子, 与tDCS疗效呈负相关^[32]。欧洲专家共识提出tDCS阳极-F3、阴极-Fp2治疗难治性抑郁发作, 为B级推荐(可能无效)。目前有一种改进的手段即“功能靶向”方法, 将与认知有关的训练(如使用计算机完成认知任务、冥想等)与tDCS联合, 旨在提高DLPFC活性, 从而改善抑郁症状^[33]。研究发现, 认知控制治疗(cognitive control therapy, CCT)联合tDCS显示出较大的抗抑郁疗效^[34], 且该方法尤其有利于老年抑郁障碍患者的治疗^[35]。

2. 抑郁障碍的特殊人群抑郁症状疗效: 围产期抑郁障碍常见, 一线抗抑郁药物及心理治疗的疗效可能不足或导致严重的不良反应。研究发现tDCS治疗围产期抑郁障碍患者有效, 未发现严重的不良反应(包括胎儿并发症)。Vigod等^[36]纳入20例产前抑郁患者给予tDCS治疗, 产后4周75%妇女抑郁症状缓解(伪刺激组12.5%), 未发生严重不良反应。Kurzeck等^[37]系统综述发现, 虽然tDCS治疗围产期抑郁的研究尚缺乏, 但可能是治疗这一特殊群体很有希望的理想治疗方案。

3. 抑郁障碍的其他症状(失眠、认知): tDCS可以有效地抑郁障碍患者的失眠症状。一项研究纳入90例有失眠症状的重度抑郁症患者, 结果发现连续4周双侧DLPFC的tDCS有效地改善了抑郁及失眠症状, 可作为药物治疗的良好补充^[38]。tDCS对于改善抑郁障碍患者认知缺陷的疗效并不显著。Martin等^[33]的荟萃分析纳入7项tDCS治疗抑郁发作的随机对照研究, 发现tDCS未显示出独立于情绪效应的认知益处, 可能研究中发现的认知提高是随情绪的改善而变化。且发现真刺激组的信息处理速度反而较伪刺激组低。

4. 双相障碍的抑郁、躁狂症状: 关于tDCS治疗双相障碍的循证证据不足, 目前的研究提示其治疗

双相抑郁有效。Sampaio-Junior等^[39]纳入59例患有I型或II型双相情感障碍的成人,随机分为刺激组、伪刺激组,给予连续2周的tDCS治疗,随访至6周(每2周一次),结果刺激组抑郁症状明显改善。Dondé等^[40]的系统综述纳入19项研究,其中10项研究的数据表明,tDCS改善了双相情感障碍的抑郁症状。考虑到其他非侵入性脑刺激技术对治疗躁狂发作有积极作用,tDCS也可能是改善躁狂症状的一种潜在治疗方式,但目前相关研究较少,可能与tDCS存在诱发躁狂发作的作用有关。Schestatsky等^[41]的个案报道中,在给予5 d tDCS(阳极-F4,阴极-眶上区)治疗后,杨氏躁狂量表的评分显著下降且持续3 d,后量表评分有所升高,但在随后30 d内有一个稳定下降的趋势。

5. 双相障碍的其他症状(幻听、认知、睡眠障碍等): tDCS可能通过改善部分脑区的功能连接密度,从而改善双相障碍患者的言语性幻听。一项研究招募80例双相抑郁患者(40例伴言语性幻听、40例无言语性幻听)及40例健康对照,给予伴言语性幻听(auditory verbal hallucinations, AVHS)的40例双相情感障碍患者急性5周tDCS,通过功能核磁发现伴AVHS的双相情感障碍患者Broca和Wernicke区整体功能连接密度(global functional connectivity density, GFCD)增加,海马GFCD减少,治疗后幻听症状减轻,且海马GFCD异常轻度减轻^[42]。tDCS可能对于改善双相情感障碍患者的部分神经认知缺陷有效。缓解期双相情感障碍患者存在额叶低活性以及小脑的高活性,tDCS(阳极-F3,阴极-右侧小脑)治疗后改善了缓解期双相情感障碍患者的视觉空间记忆和执行功能^[43]。tDCS对言语记忆、工作记忆和持续注意力的影响均无统计学意义^[40]。缓解期双相障碍共病睡眠障碍比率较高,睡眠质量与抑郁或躁狂的复发有关,tDCS可能是改善缓解期双相存在睡眠障碍的一种方式。Minichino等^[44]纳入25例双相情感障碍I或II型缓解期患者,在给予3周tDCS治疗后睡眠治疗改善,可能是通过调节了前额叶-丘脑-小脑回路,改善睡眠。vIPFC是与奖励有关的区域,双相情感障碍患者表现为异常升高的奖励预期(reward expectancy, RE)。Phillips等^[45]通过对比双相情感障碍患者与健康对照的功能核磁扫描结果,发现tDCS刺激左侧vIPFC后降低了RE相关活性。

三、tDCS安全性

tDCS已经被证明是一种相对安全的治疗方式,有皮肤烧灼感、皮肤红肿、头皮疼痛、瘙痒以及局部

刺痛感等不良反应^[46],当治疗停止后,这些不良反应大多数能够消失。罕见有持续性皮肤病变^[47-48],大多类似于皮肤烧伤,多发生在前额或额叶皮质区。皮肤的特性可能是是否发生烧伤的关键因素,但电极特性也同样重要。电极的形状决定了边缘电流密度的高低,电极材料的完整性可能会影响各向同性电导率。因此tDCS电极需要定期更换,圆形电极比矩形电极(矩形电极容易引起较高的电流峰值浓度)更具有优势^[48]。应用tDCS后还能诱发轻躁狂、躁狂发作^[49],Berlow等^[50]最近更新的Meta分析纳入5项RCT研究,也证明与伪刺激组相比,刺激组增加了诱发抑郁发作患者出现躁狂发作的风险。同时tDCS诱发躁狂发作的风险高于经颅磁刺激。在儿童中使用tDCS后出现癫痫发作^[51],因此使用时要注意tDCS诱发癫痫的可能性,尤其在儿童中,两者的因果关系尚不清楚。

四、局限性

目前关于tDCS研究的局限性,分为两个方面:

1. 研究的局限性:(1)样本量少。缺乏多中心、大样本的随机对照研究。(2)刺激参数不一。已有的研究刺激参数各异,对比不同刺激参数疗效差异的研究较少,未来需要探索最佳刺激参数。(3)随机对照研究少。(4)在特殊人群中的应用的研究较少。(5)与其他物理治疗疗效对比的研究少,难以评估tDCS治疗疗效的优势。(6)基于远程的、家庭使用的tDCS的研究缺乏。(7)tDCS在双相障碍中应用的研究少。

2. 临床应用的局限性:(1)尽管有tDCS应用于抑郁障碍的循证证据,且加拿大情绪和焦虑治疗网络指南中将tDCS视为三线抗抑郁推荐^[26],tDCS应用于双相障碍的循证证据不足,且尚无明确的最佳刺激参数。(2)局限于临床或研究中心使用,导致患者依从性差。

五、小结及展望

tDCS在疗效方面存在不一致性,应进一步研究可能影响疗效的因素,需要探索治疗参数与疗效之间的关系。部分研究机制仅于动物研究中进行,可以结合脑电图、功能核磁共振成像进一步明确tDCS的作用机制。目前研究未发现tDCS可替代药物治疗,需在大样本研究中得到证据支持以及未来的研究还应侧重于tDCS与药物治疗或其他治疗联合应用时的增效作用。研究证明基于远程的、家庭使用的tDCS抗抑郁治疗有效,但如何教会患者使用计算机,远程应用,仍是一个新的挑战^[52],未来的研究需进一步探究其有效性以及如何提高患者治疗依从

性、tDCS 自行操作完成率等。由于 tDCS 能够引起皮肤红肿等不良反应,因而难以对受试者采用盲法,未来的研究应深入地研究伪刺激的参数从而使所研究人群不易辨别其所接受的干预措施。

总之, tDCS 在心境障碍治疗中是一种有前景的治疗方法。未来需要大样本、多中心的随机双盲对照研究对 tDCS 进行更深层次的研究,提升其在临床应用中的地位,为心境障碍的治疗提供一种新的选择。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为翟璇,论文修订为韩露、王育梅

参 考 文 献

- [1] Kesebir S. Epigenetics of Metabolic Syndrome as a Mood Disorder[J]. *J Clin Med Res*, 2018, 10(6): 453-460. DOI: 10.14740/jocmr3389w.
- [2] 陈俊, 吴志国, 苑成梅, 等. ICD-11 精神与行为障碍(草案)关于心境障碍诊断标准的进展[J]. *中华精神科杂志*, 2017, 50(6): 417-419. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1006-7884.2017.06.005.
- [3] Huang Y, Wang Y, Wang H, et al. Prevalence of mental disorders in China: a cross-sectional epidemiological study[J]. *Lancet Psychiatry*, 2019, 6(3): 211-224. DOI: 10.1016/S2215-0366(18)30511-X.
- [4] Jorge RE. Mood disorders[J]. *Handb Clin Neurol*, 2015, 128: 613-631. DOI: 10.1016/B978-0-444-63521-1.00038-8.
- [5] MacQueen GM, Mamedovich KA. Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: Assessment and treatment options[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2017, 71(1): 18-27. DOI: 10.1111/pcn.12463.
- [6] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. *J Physiol*, 2000, 527 (Pt 3): 633-639. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.
- [7] Wilkinson ST, Sanacora G. A new generation of antidepressants: an update on the pharmaceutical pipeline for novel and rapid-acting therapeutics in mood disorders based on glutamate/GABA neurotransmitter systems[J]. *Drug Discov Today*, 2019, 24(2): 606-615. DOI: 10.1016/j.drudis.2018.11.007.
- [8] Impey D, de la Salle S, Baddeley A, et al. Effects of an NMDA antagonist on the auditory mismatch negativity response to transcranial direct current stimulation[J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(5): 614-624. DOI: 10.1177/0269881116665336.
- [9] Stagg CJ, Antal A, Nitsche MA. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation[J]. *J ECT*, 2018, 34(3): 144-152. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000510.
- [10] Antonenko D, Schubert F, Bohm F, et al. tDCS-Induced Modulation of GABA Levels and Resting-State Functional Connectivity in Older Adults[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(15): 4065-4073. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0079-17.2017.
- [11] Nwaroh C, Giuffre A, Cole L, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on GABA and Glx in Children: A pilot study[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0222620. DOI: 10.1371/journal.pone.0222620.
- [12] Kraus C, Castrén E, Kasper S, et al. Serotonin and neuroplasticity - Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 77: 317-326. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.03.007.
- [13] Kuo HI, Paulus W, Batsikadze G, et al. Chronic Enhancement of Serotonin Facilitates Excitatory Transcranial Direct Current Stimulation-Induced Neuroplasticity[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(5): 1223-1230. DOI: 10.1038/npp.2015.270.
- [14] Brunoni AR, Kemp AH, Shiozawa P, et al. Impact of 5-HTTLPR and BDNF polymorphisms on response to sertraline versus transcranial direct current stimulation: implications for the serotonergic system[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(11): 1530-1540. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2013.03.009.
- [15] Sasi M, Vignoli B, Canossa M, et al. Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling[J]. *Pflügers Arch*, 2017, 469(5-6): 593-610. DOI: 10.1007/s00424-017-1964-4.
- [16] Loo CK, Husain MM, McDonald WM, et al. International randomized-controlled trial of transcranial Direct Current Stimulation in depression[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(1): 125-133. DOI: 10.1016/j.brs.2017.10.011.
- [17] Brunoni AR, Machado-Vieira R, Zarate CA Jr, et al. Assessment of non-BDNF neurotrophins and GDNF levels after depression treatment with sertraline and transcranial direct current stimulation in a factorial, randomized, sham-controlled trial (SELECT-TDCS): an exploratory analysis[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 56: 91-96. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.08.009.
- [18] Herrera-Melendez AL, Bajbouj M, Aust S. Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry[J]. *Neuropsychobiology*, 2020, 79(6): 372-383. DOI: 10.1159/000501227.
- [19] Hou WH, Wang TY, Kang JH. The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, 55(8): 1507-1517. DOI: 10.1093/rheumatology/kew205.
- [20] Aparicio L, Rosa V, Razza LM, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for preventing major depressive disorder relapse: Results of a 6-month follow-up[J]. *Depress Anxiety*, 2019, 36(3): 262-268. DOI: 10.1002/da.22878.
- [21] 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 (sLORETA) study[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(2): 644-657. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.004.
- [22] Nitsche MA, Kuo MF, Grosch J, et al. D1-receptor impact on neuroplasticity in humans[J]. *J Neurosci*, 2009, 29(8): 2648-2653. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5366-08.2009.
- [23] Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(10): 2499-2508. DOI: 10.1002/hbm.21380.
- [24] 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. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- [25] Pavlova EL, Menshikova AA, Semenov RV, et al. Transcranial direct current stimulation of 20- and 30-minutes combined with sertraline for the treatment of depression[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 82: 31-38. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2017.12.004.
- [26] Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments[J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 561-575. DOI: 10.1177/0706743716660033.
- [27] Martin DM, McClintock SM, Aaronson ST, et al. Pre-treatment

- attentional processing speed and antidepressant response to transcranial direct current stimulation: Results from an international randomized controlled trial [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(6): 1282-1290. DOI: 10.1016/j.brs.2018.08.011.
- [28] Borriore L, Moffa AH, Martin D, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in the Acute Depressive Episode: A Systematic Review of Current Knowledge [J]. *J ECT*, 2018, 34(3): 153-163. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000512.
- [29] Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Junior B, et al. Trial of Electrical Direct-Current Therapy versus Escitalopram for Depression [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(26): 2523-2533. DOI: 10.1056/NEJMoa1612999.
- [30] Sharafi E, Taghva A, Arbabi M, et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Treatment-Resistant Major Depression: A Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial [J]. *Clin EEG Neurosci*, 2019, 50(6): 375-382. DOI: 10.1177/1550059419863209.
- [31] Bennabi D, Nicolier M, Monnin J, et al. Pilot study of feasibility of the effect of treatment with tDCS in patients suffering from treatment-resistant depression treated with escitalopram [J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(6): 1185-1189. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.09.026.
- [32] D'Urso G, Dell'Osso B, Rossi R, et al. Clinical predictors of acute response to transcranial direct current stimulation (tDCS) in major depression [J]. *J Affect Disord*, 2017, 219: 25-30. DOI: 10.1016/j.jad.2017.05.019.
- [33] Martin DM, Moffa A, Nikolin S, et al. Cognitive effects of transcranial direct current stimulation treatment in patients with major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis of randomised, sham-controlled trials [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90: 137-145. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.008.
- [34] Segrave RA, Arnold S, Hoy K, et al. Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: a pilot study [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(2): 325-331. DOI: 10.1016/j.brs.2013.12.008.
- [35] Brunoni AR, Boggio PS, De Raedt R, et al. Cognitive control therapy and transcranial direct current stimulation for depression: a randomized, double-blinded, controlled trial [J]. *J Affect Disord*, 2014, 162: 43-49. DOI: 10.1016/j.jad.2014.03.026.
- [36] Vigod SN, Murphy KE, Dennis CL, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for depression in pregnancy: A pilot randomized controlled trial [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(6): 1475-1483. DOI: 10.1016/j.brs.2019.06.019.
- [37] Kurzeck AK, Kirsch B, Weidinger E, et al. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Depression during Pregnancy: Scientific Evidence and What Is Being Said in the Media-A Systematic Review [J]. *Brain Sci*, 2018, 8(8): 155. DOI: 10.3390/brainsci8080155.
- [38] 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. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.02.003.
- [39] Sampaio-Junior B, Tortella G, Borriore L, et al. Efficacy and Safety of Transcranial Direct Current Stimulation as an Add-on Treatment of Bipolar Depression: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2018, 75(2): 158-166. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.4040.
- [40] Dondé C, Neufeld NH, Geoffroy PA. The Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Bipolar Depression, Mania, and Euthymia: a Systematic Review of Preliminary Data [J]. *Psychiatr Q*, 2018, 89(4): 855-867. DOI: 10.1007/s11126-018-9584-5.
- [41] Schestatsky P, Janovik N, Lobato MI, et al. Rapid therapeutic response to anodal tDCS of right dorsolateral prefrontal cortex in acute mania [J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(4): 701-703. DOI: 10.1016/j.brs.2012.10.008.
- [42] Zhuo C, Ji F, Lin X, et al. Global functional connectivity density alterations in patients with bipolar disorder with auditory verbal hallucinations and modest short-term effects of transcranial direct current stimulation augmentation treatment-Baseline and follow-up study [J]. *Brain Behav*, 2020, 10(6): e01637. DOI: 10.1002/brb3.1637.
- [43] Bersani FS, Minichino A, Bernabei L, et al. Prefronto-cerebellar tDCS enhances neurocognition in euthymic bipolar patients. Findings from a placebo-controlled neuropsychological and psychophysiological investigation [J]. *J Affect Disord*, 2017, 209: 262-269. DOI: 10.1016/j.jad.2016.11.037.
- [44] 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. DOI: 10.1155/2014/876521.
- [45] Phillips M, Bertocci M, Chase H, et al. Targeted Non-Invasive Neuromodulation Impacts Reward Expectancy-Related Reward Circuitry Activity and Affect in Bipolar Disorder and Healthy Adults [J]. *Biological Psychiatry*, 2020, 87(9): S92. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.02.256.
- [46] Chhabra H, Bose A, Shivakumar V, et al. Tolerance of transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders: An analysis of 2000+ sessions [J]. *Psychiatry Res*, 2020, 284: 112744. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112744.
- [47] Wang J, Wei Y, Wen J, et al. Skin burn after single session of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(1): 165-166. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.015.
- [48] Rodríguez N, Opisso E, Pascual-Leone A, et al. Skin lesions induced by transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(5): 765-767. DOI: 10.1016/j.brs.2014.06.005.
- [49] Brunoni AR, Valiengo L, Baccaro A, et al. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2013, 70(4): 383-391. DOI: 10.1001/2013.jamapsychiatry.32.
- [50] Berlow YA, Zandvakili A, Carpenter LL, et al. Transcranial direct current stimulation for unipolar depression and risk of treatment emergent mania: An updated meta-analysis [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(4): 1066-1068. DOI: 10.1016/j.brs.2019.03.025.
- [51] Ekici B. Transcranial direct current stimulation-induced seizure: analysis of a case [J]. *Clin EEG Neurosci*, 2015, 46(2): 169. DOI: 10.1177/1550059414540647.
- [52] Alonzo A, Fong J, Ball N, et al. Pilot trial of home-administered transcranial direct current stimulation for the treatment of depression [J]. *J Affect Disord*, 2019, 252: 475-483. DOI: 10.1016/j.jad.2019.04.041.

(收稿日期: 2020-12-24)

(本文编辑: 戚红丹)