

· 抑郁症专题 ·

无创神经调控治疗抑郁症伴疼痛症状的研究进展

曲天宇 张玲 王刚

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神疾病医学中心 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室; 100069 北京, 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心

通信作者: 王刚, Email: gangwangdoc@ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.07.004

【摘要】 抑郁症常伴有疼痛症状, 共同的感觉通路、神经环路可能是导致抑郁和疼痛症状同时存在的原因, 为神经调控治疗提供了理论依据和潜在靶点。目前, 电休克治疗、经颅磁刺激、经颅电刺激、经皮迷走神经刺激、光照治疗、经颅超声刺激等无创神经调控治疗抑郁和疼痛症状的相关研究与实践正在快速发展并取得了一定的成果, 为治疗抑郁症伴疼痛症状提供了新的思路。本文对此进行综述, 旨在进一步为临床实践及科研提供参考。

【关键词】 抑郁症; 无创神经调控; 疼痛; 综述

基金项目: 北京市医院管理中心临床医学发展专项“扬帆”计划临床技术创新项目(XMLX202128)

Research progress on noninvasive neuromodulation therapy of depression with pain symptoms

Qu Tianyu, Zhang Ling, Wang Gang

Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, National Clinical Research Center for Mental Disorders & National Center for Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China; Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: Wang Gang, Email: gangwangdoc@ccmu.edu.cn

【Abstract】 Depression is often accompanied by pain symptoms, and common sensory pathways and neural circuits may be the reasons for the coexistence of depression and pain symptoms, providing theoretical basis and potential targets for neuroregulatory therapy. In recent years, many researches and practices of noninvasive neuromodulation such as electroconvulsive shock therapy, transcranial magnetic stimulation, transcranial electrical stimulation, transcutaneous vagal nerve stimulation, light therapy and transcranial ultrasound stimulation in the treatment of depression and pain symptoms are developing rapidly. All the above noninvasive neuromodulation therapy may provide new therapeutic choices in the treatment of depression with pain symptoms. We reviewed the progress in this field which may provide references for further research and clinical practice.

【Key words】 Depressive disorder; Noninvasive neuromodulation; Pain; Review

Fund program: Beijing Hospital Management Center Clinical Medicine Development Special "Yangfan" Program Clinical Technology Innovation Project (XMLX202128)

抑郁症是一种临床表现复杂的精神障碍, 疼痛是抑郁症的常见伴随症状, 47.9%~62.3%的抑郁症患者伴有躯体疼痛症状^[1]。相较于健康对照, 抑郁症患者的疼痛敏感性显著增加^[2]。疼痛与抑郁症状的严重程度高度相关, 疼痛程度越高的患者越容易产生自杀倾向^[3]。疼痛也导致病程迁延及社会功能恢复不佳, 影响患者生活质量^[4]。

抑郁和疼痛症状拥有部分共同的分子机制, 如5-HT转运体的多态性、抑制和兴奋性神经传递失调、促炎和抗炎细胞因子的失衡等^[5]。编码疼痛和

情绪的感觉通路还涉及相同的大脑结构, 如岛叶皮层、前额叶皮层、前扣带回、丘脑、海马和杏仁核^[6]。此外, 中缝背核的5-HT直接投射到杏仁体中央核中生长抑素阳性和阴性的中间神经元, 激活该神经环路能缓解疼痛症状, 同时参与调节抑郁症状^[7]。这些研究为无创神经调控治疗提供了理论依据及潜在靶点。虽然药物治疗是抑郁症伴疼痛症状的常用方法, 但个体疗效差异大, 且因不良反应和用药依从性不佳而存在一定局限性; 而无创神经调控展现出安全性佳、依从性高、起效快等优势, 相关临床实践

越来越多,因此本文就无创神经调控治疗抑郁症伴疼痛症状的研究进展进行综述。

一、电休克治疗(electroconvulsive shock therapy, ECT)

ECT是目前对抑郁症最有效的物理治疗方法之一^[8],同时也适用于治疗顽固性疼痛,如躯体化障碍及幻肢痛^[9]。Lin等^[10]纳入了97例难治性抑郁症患者,其中82例患者接受了至少3次ECT,在基线和治疗结束采用HAMD及抑郁和躯体症状量表的疼痛分量表进行评估,结果发现ECT后,患者抑郁和疼痛症状均减轻。此外,也有个案报道了创伤后神经性疼痛合并抑郁症的患者接受12次ECT后抑郁和神经疼痛症状均显著缓解,并且继续服用药物后1年内未复发,但相关的机制并不清楚^[11]。Zhang等^[12]研究了34例接受了6~12次ECT的抑郁症伴疼痛症状患者,发现治疗后两组患者症状明显减轻;rs-fMRI显示,杏仁核的活动及疼痛相关功能网络改变在此过程中发挥了关键作用。ECT对疼痛的疗效还可能与改变丘脑局部脑血流量、脑内神经递质,使细胞和突触连接增加等有关^[13],并且ECT也可能提高抑郁症患者的疼痛阈值和耐受性^[14]。ECT后可能出现头痛、肌肉酸痛等不适,短暂加重患者疼痛体验,可联合其他干预方式如肌肉松弛疗法^[15],减轻患者术后疼痛症状。

总体而言,在不同研究中ECT较为一致地展现出治疗抑郁症伴疼痛的价值,甚至对于难治性抑郁症患者也有疗效,但各项研究中的治疗对象、次数、频率存在差异,并且总体样本量较少,缺乏大规模、多中心的研究和系统性评价。接受ECT治疗常需住院,且患者及家属普遍不易接受,限制了ECT的使用范围。

二、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)

TMS是一种安全、非侵入性的神经调控疗法,作用于背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)可以治疗抑郁症^[16],作用于运动皮质或左侧DLPFC可以治疗疼痛症状^[17],说明TMS单独治疗抑郁或疼痛均有效,但作用靶点存在一定的差异,因此需要分别讨论其在治疗抑郁或疼痛时对另一症状的影响。

一项研究纳入了162例难治性抑郁症患者,其中105例患者伴有中或重度的疼痛症状,在接受精神科药物治疗的同时,对左侧DLPFC进行了30次TMS治疗,并采用抑郁症状自评量表(Inventory of Depressive Symptomatology Self Report Version, IDS-SR)和视觉模拟评分(Visual Analog Scale, VAS)评估患

者的症状,发现治疗后两组抑郁和疼痛症状评分均显著降低^[18],说明TMS作用于左侧DLPFC能同时改善抑郁症患者的抑郁和疼痛症状。在TMS治疗疼痛(如纤维肌痛、头痛等)的研究中,研究者也注意到治疗对情绪症状的改善。Leung等^[17]发现尽管很多研究显示生活质量测评中的情感评分有改善,但未能表明患者的抑郁症状有好转。目前没有确凿的证据表明单独对运动皮质的刺激有助于治疗慢性疼痛患者的抑郁症状;而以DLPFC为作用靶点的研究中,在4~10次治疗后,只有少数患者抑郁症状有显著改善,这可能与大部分研究的治疗次数少于传统TMS治疗抑郁症的次数(30~36次)有关,因此很难判断继续进行是否会更加有利于抑郁症状的改善。对于以抑郁症状为主的慢性疼痛患者,以DLPFC为TMS的治疗靶点,并尽量延长疗程可能达到更好的效果。Meta分析提示,TMS治疗期间出现头部不适或疼痛症状的可能性增加,尤其是治疗早期,但这种不适程度通常较轻,随着治疗的进行患者逐渐耐受,且不会影响相关疗效^[19]。

目前,以DLPFC为靶点的TMS已展现出治疗抑郁症伴疼痛症状的价值,但仍需要进一步扩大样本量以确定其疗效;而以运动皮质为作用靶点能有效治疗疼痛,但对情绪改善作用不明确,可能与治疗次数少有关。因此,在未来选择精确靶点、严格控制变量进行长期治疗的研究十分必要。

三、经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, tES)

tES通过头皮电极调节皮质的兴奋性,分为经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)和经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)。

基于系统回顾和Meta分析的循证指南指出,tDCS阳极置于左侧DLPFC时对抑郁症的疗效确切^[20]。也有研究发现,针对该靶点的治疗能改善纤维肌痛^[21]。此外,有个案报道发现短疗程(3周)周期性对DLPFC进行tDCS可以改善卒中患者的卒中后疼痛和抑郁症状^[22]。tDCS阳极置于运动皮质时对治疗神经性疼痛、纤维肌痛、偏头痛有效^[20]。Khedr等^[23]纳入40例纤维肌痛患者,随机分为两组,一组在左侧运动皮质接受tDCS治疗,另外一组在相同位置接受伪刺激,每天接受1次治疗,采用广泛性疼痛指数(widespread pain index, WPI)、纤维肌痛症状严重程度(symptom severity of fibromyalgia, SS)、VAS评估患者的疼痛症状,采用HAMD评估患者抑郁症状,于治疗前和治疗10 d评估患者的以上症状,发现tDCS组的抑郁和疼痛均有显著缓解。tDCS治疗常见的不

不良反应包括灼热感、皮肤红肿、头皮疼痛、瘙痒和刺痛等,但大多数不良反应是轻微、短暂的且耐受性良好^[24]。目前,以DLPFC和运动皮质为靶点的tDCS均显示出对疼痛和抑郁症状的治疗潜力,但对于抑郁症伴疼痛症状患者的疗效缺少直接的证据,因此未来需要以此类患者为研究对象进行研究,并对两个靶点及不同治疗参数的疗效进行对比,以确定最佳的治疗方案。

tACS在抑郁症伴疼痛症状患者中的研究较为少见,但因其改善脑区之间的同步性在处理疼痛中有关键作用,因此在开发疼痛的治疗方法方面具有巨大潜力^[25],未来需要继续开展疗效及机制方面的研究。精准的治疗技术在tES治疗中也有一定的应用价值,基于神经导航技术,tES的电极放置可以更加精确,能够准确刺激目标靶点,减少配准误差^[26]。

四、经皮迷走神经刺激(transcutaneous vagus nerve stimulation, tVNS)

相较于植入性迷走神经刺激术,tVNS因为不需要额外外科手术植入相关电极,可减少对身体的再次伤害,分为经皮耳支迷走神经刺激术(transcutaneous auricular vagus nerve stimulators, taVNS)和经皮颈支迷走神经刺激(transcutaneous cervical vagus nerve stimulators, tcVNS)。研究表明,tVNS借助迷走传入功能不仅可以通过孤束核-边缘叶的默认网络产生抗抑郁效果^[27],也能够影响疼痛的加工,并对机械痛、热痛和压痛均有抑制作用^[28]。

taVNS在抑郁症、疼痛(包括偏头痛)等疾病中的应用发展迅速^[29],但同时评价疼痛症状和抑郁症状改善的研究还很少。在一项对抑郁共病慢性躯体疼痛大鼠的研究中发现,taVNS的抗抑郁和镇痛作用可能与抑制TNF- α 相关的神经炎症有关^[30]。有研究对60例伴慢性疼痛的抑郁症患者进行随机对照试验,并采用麦吉尔疼痛问卷(McGill Pain Questionnaire, SF-MPQ)评估患者的疼痛症状,两组患者分别接受taVNS联合电针治疗(taVNS: 8周,每周3次;电针: 8周,每天2次;无基础用药)或单一西酞普兰治疗(8周,40 mg/d),结果显示,8周时两组患者抑郁和疼痛症状的改善效果相当,但taVNS联合电针组患者的治疗费用更低,不良反应更少^[31]。由于两种治疗重叠,因此无法排除电针对于治疗效果的影响,未来需要更严格的临床对照研究以证实taVNS的治疗价值。

tcVNS用于治疗抑郁症的研究尚缺乏,但在一项随机对照试验中发现其能显著改善偏头痛^[32],并且来自颈支的刺激最终也会投射到孤束核,因此在此类患者的疼痛症状治疗中有一定的潜力,未来需要

更进一步的临床研究以明确其疗效。目前,tVNS尚未明确最优的刺激靶点、参数和设备选择方案,疗效及机制仍在探索。

五、光照治疗(light therapy)

光照治疗对季节性和非季节性抑郁症都有一定的疗效^[33],强光治疗因疗效好、安全性佳,目前被广泛应用于季节性抑郁症的治疗。也有研究发现,这种治疗在改善疼痛(如慢性腰痛^[34])强度方面有效。光照治疗抗抑郁效果主要与感光系统有关,光信息通过感光视网膜神经节细胞,传递到大脑的20多个神经核团,如杏仁核、外侧缰核和视交叉上核等,形成神经环路参与调节情绪^[35]。此外,光刺激除了可以调节伏隔核等中枢核团的神经兴奋性从而抑制丘脑活动、缓解疼痛之外,也可以通过皮肤的外周机制产生中枢镇痛作用^[36-37]。小样本研究偶然发现,接受了背部、腿部光照(近红外光850 nm和红光660 nm)治疗的慢性腰痛伴有抑郁症状患者的抑郁症状也有明显改善^[38],说明外周的光照治疗也能发挥一定的抗抑郁作用,这可能与外周光照射到皮肤及皮下血管系统,并显著影响细胞代谢、氧化应激、炎症等与抑郁症相关的病理生理学机制有关。Meta分析提示,蓝光与标准光照在治疗抑郁症时疗效相似,总体耐受性较好^[39],且蓝光治疗能显著降低健康人群实验性疼痛模型的疼痛强度^[40]。因此,可在未来进行高质量研究以确定蓝光治疗抑郁症伴疼痛症状的价值。部分患者可能在治疗过程中出现眼干、头晕、头痛、睡眠不佳、恶心呕吐等不良反应,但程度相对轻微且可自行缓解^[35]。目前,光照治疗抑郁和疼痛症状均有一定的研究依据,但近年来未发现对抑郁症伴疼痛症状疗效的直接证据,未来可以此类患者为研究对象进一步研究,也需要在治疗抑郁或疼痛症状时更多评估患者的躯体或情绪症状,而最优的光照治疗参数等仍有待进一步探索。

六、经颅超声刺激(transcranial ultrasound stimulation, TUS)

经颅聚焦超声刺激(transcranial focused ultrasound stimulation, tFUS)可以将信号聚焦到一个相对较小的区域,与TMS和tDCS相比具有高分辨率和能够刺激大脑深部靶点的优势。Sanguinetti等^[41]在健康人群中的研究发现,tFUS可以用于调节额颞叶皮层的情绪和情绪调节网络。Hameroff等^[42]的研究表明,与安慰剂组相比,慢性疼痛患者前额叶皮层TUS治疗10 min和40 min后,患者VAS评分显著降低,且40 min治疗后,患者疼痛数字评价量表报告的疼痛症状也略有改善($P=0.07$)。既往研究聚焦于对于运动皮质和初级运动皮层的刺激,发现其对目标脑区

的显著激活作用^[43],这两个脑区与疼痛的发生有着密切的关系,说明tFUS可能通过改变中枢神经活动兴奋性,进而改善疼痛症状。高频超声可能引起组织热损伤,因此治疗中往往采用低频刺激。既往研究中仅有3.3%的患者报告了轻或中度且短暂的不良反应,如头痛、情绪恶化、头皮发热、颈部头痛、嗜睡、焦虑、瘙痒等^[43],因此该治疗耐受性及安全性较好。目前,TUS研究尚处于早期,在治疗抑郁症伴疼痛症状患者时的潜力有待开发,因此需更多证据支持。

七、总结与展望

综上所述,多种无创神经调控技术在治疗抑郁症伴疼痛症状方面已展现出各自的潜力,为未来治疗提供了更多有效的选择,但现有的研究也存在一定的不足:(1)各项技术的治疗参数仍在摸索中,整体上小样本量的研究占绝大多数;(2)缺乏对疗效及不良反应的中长期评价;(3)各技术与其他治疗技术的联合应用效果缺少研究证据,因此迫切需要开展经过严谨设计的高质量临床研究。此外,近年来有关抑郁症的神经调控治疗研究越来越多,但部分研究未关注患者疼痛症状的变化,考虑到抑郁和疼痛的共病情况,未来对抑郁症患者的研究可考虑加入对疼痛症状的评估,为今后的研究和临床实践提供参考。

目前,采用神经影像或神经电生理技术寻找最佳刺激位点并通过神经导航精确定位,或应用多靶点调控技术、多种神经调控技术相结合的模式等已处于研究和探索阶段,这对提高无创神经调控治疗效果意义重大,有必要在治疗抑郁症伴疼痛症状中开展研究。

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 文献调研与整理、论文撰写为曲天宇,修订与质量控制为张玲、王刚

参 考 文 献

- [1] Liu ZH, Jin Y, Rao WW, et al. The prevalence of painful physical symptoms in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 111: 110372. DOI: 10.1016/j.pnpb.2021.110372.
- [2] Hermesdorf M, Berger K, Baune BT, et al. Pain sensitivity in patients with major depression: differential effect of pain sensitivity measures, somatic cofactors, and disease characteristics[J]. *J Pain*, 2016, 17(5): 606-616. DOI: 10.1016/j.jpain.2016.01.474.
- [3] Conejero I, Olić E, Calati R, et al. Psychological pain, depression, and suicide: recent evidences and future directions[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2018, 20(5): 33. DOI: 10.1007/s11920-018-0893-z.
- [4] Jian Y, Jia S, Shi Z, et al. Characteristics of somatic symptoms among Chinese patients diagnosed with major depressive episode[J]. *Arch Psychiatr Nurs*, 2021, 35(1): 27-33. DOI: 10.1016/j.apnu.2020.11.001.
- [5] Humo M, Lu H, Yalcin I. The molecular neurobiology of chronic pain-induced depression[J]. *Cell Tissue Res*, 2019, 377(1): 21-43. DOI: 10.1007/s00441-019-03003-z.
- [6] McCarberg B, Peppin J. Pain pathways and nervous system plasticity: learning and memory in pain[J]. *Pain Med*, 2019, 20(12): 2421-2437. DOI: 10.1093/pm/pnz017.
- [7] 邵寒雨, 张志军. 慢性疼痛共患抑郁症的神经环路[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(11): 808-810, 816. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9852.2019.11.002.
- [8] Giacobbe P, Rakita U, Penner-Goeke K, et al. Improvements in health-related quality of life with electroconvulsive therapy: a Meta-analysis[J]. *J ECT*, 2018, 34(2): 87-94. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000486.
- [9] 中国医师协会神经调控专业委员会电休克与神经刺激学组, 中国医师协会睡眠专业委员会精神心理学组, 中国医师协会麻醉学医师分会. 改良电休克治疗专家共识(2019版)[J]. *转化医学杂志*, 2019, 8(3): 129-134. DOI: 10.3969/j.issn.2095-3097.2019.03.001. Chinese Association of Neurological Regulation Committee for Electroconvulsive Therapy and Nerve Stimulation, Chinese Association of Sleep Committee for Mental Psychology, Chinese Association of Anesthesiology. Expert consensus on modified electroconvulsive therapy (2019) [J]. *Translational Medicine Journal*, 2019, 8(3): 129-134.
- [10] Lin CH, Yang WC, Chan MH, et al. The relationship between depression and pain during acute electroconvulsive therapy and follow-up period for patients with treatment-resistant depression[J]. *J ECT*, 2022, 38(3): 192-199. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000830.
- [11] Ueda M, Konishi Y, Sakurai K, et al. Efficacy of electroconvulsive therapy for neuropathic pain comorbid with major depression[J]. *Case Rep Psychiatry*, 2020, 2020: 8818553. DOI: 10.1155/2020/8818553.
- [12] Zhang T, Hou Q, Bai T, et al. Functional and structural alterations in the pain-related circuit in major depressive disorder induced by electroconvulsive therapy[J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100(2): 477-489. DOI: 10.1002/jnr.24979.
- [13] Borisovskaya A, Augsburger JA. Somatic symptom disorder treated with electroconvulsive therapy[J]. *Pain Manag*, 2017, 7(3): 167-170. DOI: 10.2217/pmt-2016-0048.
- [14] Wahlund B, von Rosen D. ECT of major depressed patients in relation to biological and clinical variables: a brief overview[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28 Suppl 1: S21-S26. DOI: 10.1038/sj.npp.1300135.
- [15] 游辉芳, 陈文英, 旷燕珍. 肌肉松弛疗法对抑郁症患者无抽搐电休克治疗后疼痛的影响[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(15): 66-69. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2020.15.018. You HF, Chen WY, Kuang YZ. Effect of muscle relaxation therapy on post-treatment pain of patients with depression non-convulsive electric shock[J]. *China Modern Medicine*, 2020, 27(15): 66-69.
- [16] Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network Meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2017, 74(2): 143-152. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2016.3644.
- [17] Leung A, Shirvalkar P, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain, headache, and comorbid depression: INS-NANS expert consensus panel review and recommendation[J].

- Neuromodulation, 2020, 23(3): 267-290. DOI: 10.1111/ner.13094.
- [18] Corlier J, Tadayonnejad R, Wilson AC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment of major depressive disorder and comorbid chronic pain: response rates and neurophysiologic biomarkers[J]. Psychol Med, 2021, 53(3): 1-10. DOI: 10.1017/S0033291721002178.
- [19] Jeffrey JB, Ziad HN, John T, et al. The painfulness of active, but not sham, transcranial magnetic stimulation decreases rapidly over time: results from the double-blind phase of the OPT-TMS trial[J]. Brain Stimul, 2013, 6(6): 925-928. DOI: 10.1016/j.brs.2013.04.009.
- [20] Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. 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(4): 256-313. DOI: 10.1093/ijnp/pyaa051.
- [21] Yoo HB, Ost J, Joos W, et al. Adding prefrontal transcranial direct current stimulation before occipital nerve stimulation in fibromyalgia[J]. Clin J Pain, 2018, 34(5): 421-427. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000552.
- [22] Hassan AB, Danazumi MS, Abdullahi A, et al. Effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered via dorsolateral prefrontal cortex on central post-stroke pain and depression: a case report[J]. Physiother Theory Pract, 2022, 38(11): 1799-1806. DOI: 10.1080/09593985.2021.1891591.
- [23] Khedr EM, Omran E, Ismail NM, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: a double blinded, randomized clinical trial[J]. Brain Stimul, 2017, 10(5): 893-901. DOI: 10.1016/j.brs.2017.06.006.
- [24] Chhabra H, Bose A, Shivakumar V, et al. Tolerance of transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders: an analysis of 2 000+ sessions[J]. Psychiatry Res, 2020, 284: 112744. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112744.
- [25] Hohn VD, May ES, Ploner M. From correlation towards causality: modulating brain rhythms of pain using transcranial alternating current stimulation[J]. Pain Rep, 2019, 4(4): e723. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000723.
- [26] Jog M, Anderson C, Kim E, et al. A novel technique for accurate electrode placement over cortical targets for transcranial electrical stimulation (tES) clinical trials[J]. J Neural Eng, 2021, 18(5): 10. DOI: 10.1088/1741-2552/ac297d.
- [27] Fang J, Rong P, Hong Y, et al. Transcutaneous vagus nerve stimulation modulates default mode network in major depressive disorder[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(4): 266-273. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.03.025.
- [28] Busch V, Zeman F, Heckel A, et al. The effect of transcutaneous vagus nerve stimulation on pain perception-an experimental study[J]. Brain Stimul, 2013, 6(2): 202-209. DOI: 10.1016/j.brs.2012.04.006.
- [29] Hilz MJ. Transcutaneous vagus nerve stimulation - a brief introduction and overview[J]. Auton Neurosci, 2022, 243: 103038. DOI: 10.1016/j.autneu.2022.103038.
- [30] Guo X, Zhao Y, Huang F, et al. Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on peripheral and central tumor necrosis factor alpha in rats with depression-chronic somatic pain comorbidity[J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8885729. DOI: 10.1155/2020/8885729.
- [31] Li S, Zhang Z, Jiao Y, et al. An assessor-blinded, randomized comparative trial of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) combined with cranial electroacupuncture vs. citalopram for depression with chronic pain[J]. Front Psychiatry, 2022, 13: 902450. DOI: 10.3389/fpsy.2022.902450.
- [32] Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: the multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial[J]. Cephalalgia, 2019, 39(12): 1475-1487. DOI: 10.1177/0333102419876920.
- [33] Tao L, Jiang R, Zhang K, et al. Light therapy in non-seasonal depression: an update meta-analysis[J]. Psychiatry Res, 2020, 291: 113247. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113247.
- [34] Burns JW, Gerhart J, Rizvydeen M, et al. Morning bright light treatment for chronic low back pain: potential impact on the volatility of pain, mood, function, and sleep[J]. Pain Med, 2020, 21(6): 1153-1161. DOI: 10.1093/pm/pnz235.
- [35] Chen Y, Chen T, Cai X. Light-sensitive circuits related to emotional processing underlie the antidepressant neural targets of light therapy[J]. Behav Brain Res, 2021, 396: 112862. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112862.
- [36] Kc E, Moon HC, Kim S, et al. Optical modulation on the nucleus accumbens core in the alleviation of neuropathic pain in chronic dorsal root ganglion compression rat model[J]. Neuromodulation, 2020, 23(2): 167-176. DOI: 10.1111/ner.13059.
- [37] Cheng K, Martin LF, Slepian MJ, et al. Mechanisms and pathways of pain photobiomodulation: a narrative review[J]. J Pain, 2021, 22(7): 763-777. DOI: 10.1016/j.jpain.2021.02.005.
- [38] Gabel CP, Petrie SR, Mischoulon D, et al. A case control series for the effect of photobiomodulation in patients with low back pain and concurrent depression[J]. Laser Ther, 2018, 27(3): 167-173. DOI: 10.5978/islsm.27_18-OR-18.
- [39] Do A, Li VW, Huang S, et al. Blue-light therapy for seasonal and non-seasonal depression: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Can J Psychiatry, 2022, 67(10): 745-754. DOI: 10.1177/07067437221097903.
- [40] Reuss AM, Groos D, Scholl R, et al. Blue-light treatment reduces spontaneous and evoked pain in a human experimental pain model[J]. Pain Rep, 2021, 6(4): e968. DOI: 10.1097/PR9.0000000000000968.
- [41] Sanguinetti JL, Hameroff S, Smith EE, et al. Transcranial focused ultrasound to the right prefrontal cortex improves mood and alters functional connectivity in humans[J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 52. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00052.
- [42] Hameroff S, Trakas M, Duffield C, et al. Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study[J]. Brain Stimul, 2013, 6(3): 409-415. DOI: 10.1016/j.brs.2012.05.002.
- [43] Sarica C, Nankoo JF, Fomenko A, et al. Human Studies of Transcranial Ultrasound neuromodulation: a systematic review of effectiveness and safety[J]. Brain Stimul, 2022, 15(3): 737-746. DOI: 10.1016/j.brs.2022.05.002.

(收稿日期: 2022-12-22)

(本文编辑: 赵金鑫)