

## 经颅随机噪声刺激干预精神障碍的研究进展

高芳 史战明 罗丽霞 曾真 鲁陆 赵新民

401147 重庆市精神卫生中心(高芳、曾真、鲁陆、赵新民、罗丽霞); 401346 重庆市江北区精神卫生中心(史战明)

通信作者: 史战明, Email: www1986\_@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.02.011

**【摘要】** 经颅随机噪声刺激(tRNS)是一种新型、安全、有效、无创的神经调控技术,目前在精神障碍群体中已有初步应用。本文就tRNS的作用机制、在精神疾病中的应用进行综述,以期提高广大精神科临床及科研工作者对tRNS的认识,促进tRNS在临床中的应用。

**【关键词】** 精神障碍; 经颅随机噪声刺激; 神经调控; 综述

**Research progress of transcranial random noise stimulation for mental disorders** Gao Fang, Shi Zhanming, Luo Lixia, Zeng Zhen, Lu Lu, Zhao Xinmin  
Chongqing Mental Health Center, Chongqing 401147, China (Gao F, Zeng Z, Lu L, Zhao XM, Luo LX);  
Mental Health Center of Jiangbei District, Chongqing 401346, China (Shi ZM)  
Corresponding author: Shi Zhanming, Email: www1986\_@126.com

**【Abstract】** Transcranial random noise stimulation (tRNS) is a novel, safe, effective, and non-invasive neuromodulation technique that has been initially applied in patients with mental disorders. This paper aims to reviews the mechanism and application of tRNS in mental diseases, in order to improve the understanding of tRNS for clinical and scientific researchers and promote its clinical application.

**【Key words】** Mental disorders; Transcranial random noise stimulation; Neuromodulation; Review

随机噪声刺激是指将光、电、声音以随机方式施加到大脑或感觉受体,以增强感觉、运动或认知功能,最初被应用于听觉及皮肤刺激中。Terney等<sup>[1]</sup>于2008年开发了经颅随机噪声刺激(transcranial random noise stimulation, tRNS),其是一种非侵入性脑刺激技术。tRNS应用低强度交流电进行刺激,电流的强度和频率以随机方式呈现。tRNS的电流围绕一个特定的振幅随机分布传输,也有部分tRNS以直流偏置(交流电力系统中存在的直流电流)形式进行传输,引起随机共振,提高神经元的敏感性。目前有3种形式的tRNS,分别为全频tRNS(full frequency spectrum tRNS, FF-tRNS)(频率为0.1~640.0 Hz)、低频tRNS(low frequency spectrum tRNS, LF-tRNS)(频率为0.1~100.0 Hz)和高频tRNS(high frequency spectrum tRNS, HF-tRNS)(频率为100.0~640.0 Hz)。tRNS可产生与其他类型的经颅电刺激相似的神经生理学效应,作为一种比较新的物理治疗技术,tRNS具有感觉阈限较高、刺痛感较轻的特点,这提示tRNS在精神科物理治疗领域有较

广阔的应用前景。

### 一、tRNS的作用机制

1. 调节神经元兴奋性: tRNS可增加经颅电刺激引起的皮质脊髓运动诱发电位的振幅,引发随机共振。在大脑中,随机共振在多巴胺信号传递中起重要作用,多巴胺通过增强背景与刺激之间的区别提高信噪比,从而调节神经反应和功能。多巴胺对自发活动产生抑制作用,同时在响应刺激时引起兴奋增强。过低或过高的神经调节活性会导致低信噪比,从而影响精神、行为及认知表现。不同类型的神经元对不同频率的刺激反应不同,tRNS会刺激许多不同类型的神经元,因此与其他非侵入性脑刺激技术如经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternative current stimulation, tACS)、经颅脉冲电刺激相比,tRNS对大脑皮层兴奋性调节作用最为强烈,提示tRNS可能是一种很有前景的用于干预精神障碍的神经调控技术<sup>[2]</sup>。研究显示,LF-tRNS与HF-tRNS对大脑神经元作用相反,HF-tRNS可以提高

神经元兴奋性,而LF-tRNS对神经元兴奋性起抑制作用<sup>[3]</sup>。也有研究认为,与较常见的无直流偏置的tRNS相比,带有直流偏置的tRNS可以更有效地提高运动皮层兴奋性。tRNS中偏置电流可以确保电流流向保持稳定,同时使电流随时间随机振荡,使钠离子通道保持开放状态,提高神经元敏感性,缩短超极化时间,从而使神经元处于兴奋状态<sup>[4]</sup>。总之,tRNS可以通过调节中枢神经系统活动的兴奋性使机体对内外界刺激的反应更协调准确。

2. 提高神经可塑性: tRNS重复的阈下刺激可以调节大脑的内稳态,这种效应会增强参与认知任务的神经群活动,通过加强神经元之间的突触传递促进大脑皮层的可塑性。突触传递效能的调制可改变特定皮层网络的兴奋性和活性,这些变化与行为层面的认知可塑性相关。双相障碍、抑郁障碍、精神分裂症患者听觉皮层血氧水平依赖(blood-oxygen level dependent, BOLD)信号降低,听觉稳态反应存在缺陷<sup>[5-7]</sup>,tRNS可诱导听觉皮层兴奋性增加,调节大脑异常神经振荡,提高神经可塑性。心境障碍、精神分裂症患者运动皮层、前额叶皮层可塑性降低<sup>[8]</sup>,HF-tRNS可促进运动皮层、前额叶皮层兴奋性增加,提高神经可塑性<sup>[9]</sup>。精神分裂症患者存在默认网络抑制活动减弱,双相障碍患者存在皮质-纹状体通路异常活动,精神分裂症、双相障碍患者部分脑区全脑BOLD信号增强,HF-tRNS可减少视觉运动学习期间的BOLD活动,这可能与正在进行的神经元振荡的相互作用有关<sup>[10]</sup>。此外,tRNS还可上调关键脑区BDNF基因表达水平,增强中枢神经元的可塑性。精神障碍患者存在多种感知觉障碍,tRNS可通过调节初级感觉皮层的神经元活动改善感知觉异常<sup>[11]</sup>。由此,tRNS通过提高机体的神经可塑性调控神经元的生长、发育、轴突生长及新神经元链接的形成,进而对精神症状产生潜在影响。

3. 对神经递质的影响: 精神障碍患者多存在多巴胺、谷氨酸、GABA、5-HT、去甲肾上腺素等方面的异常。研究显示,tRNS可降低GABA活性水平<sup>[12]</sup>、调节去甲肾上腺素水平<sup>[13]</sup>。目前在精神障碍研究领域,tRNS影响神经递质的研究较少。脑神经元的电信号在突触处转化为化学信号,继而又转化为电信号,在这些转化过程中,神经递质起非常关键的作用。神经递质与精神障碍密切相关,需加强tRNS对神经递质影响的研究,进一步阐述机制,为tRNS干预精神障碍提供理论依据。

## 二、tRNS在精神疾病应用中的疗效与安全性

1. 精神分裂症: 功能性神经解剖学证据表明,精神分裂症患者阴性症状与前额叶皮层区域的功能障碍或结构异常有关。随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)显示,不同形式的非侵入性脑刺激技术如重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、tDCS、tACS对精神分裂症患者干预有效<sup>[14-16]</sup>。Chang等<sup>[17]</sup>对36例稳定期精神分裂症患者进行HF-tRNS干预,电极结构为4 cm × 1 cm,共5个电极,电极正极放置于患者左额叶皮层AF3区,负极放置于右额叶皮层F4区周围的AF4、F2、F6及FC4区域,参数设置为直流电2 mA、偏置电流1 mA,渐入/渐出时长15 s,每次持续20 min,每日2次,2次的时间间隔≥2 h,连续干预5 d,研究结果显示,HF-tRNS对精神分裂症患者阴性症状、瓦解症状、服药依从性及由精神病药物引起的椎体外系反应的改善效果显著,未观察到不良反应。Yeh等<sup>[18-19]</sup>的RCT研究结果也支持此结论,HF-tRNS可调节精神分裂症患者的伽玛波段(33 ~ 45 Hz)、阿尔法波段(8 ~ 12 Hz)功能网络连接,可能在减轻精神分裂症患者的阴性症状中发挥关键作用。从目前的报道分析,tRNS主要对精神分裂症的阴性症状干预有效,可能与tACS主要通过交流电以特定的振幅传输调节大脑皮层兴奋性有关,可以认为tRNS是一种特殊形式的tACS。tRNS改善阴性症状的潜在神经元机制可能是其可诱导脑网络振荡。精神分裂症阴性症状通常与认知障碍和中皮质边缘通路[包括腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、腹侧纹状体、海马体和前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)]内多巴胺能传递失调有关。PFC、VTA和海马体之间错误的功能耦合被认为在这些异常的表现中起关键作用。在信息加工过程中,节律振荡协调PFC-VTA-海马体轴的神经元活动。综上,tRNS治疗精神分裂症患者临床有效性的潜在神经元机制可能包括与刺激频率同步的内在脑震荡以及在远端脑区域之间建立的远程振荡连接,进而影响精神分裂症病理表现。

2. 抑郁症: 鉴于tRNS与rTMS、tDCS、tACS相似的作用机制及其在精神分裂症群体中的良好表现,以及一项个案研究报告展示的tRNS良好的抗抑郁作用<sup>[20]</sup>,Nikolin等<sup>[21]</sup>通过RCT研究设计检验HF-tRNS干预抑郁症的疗效,64例急性期抑郁发作患者接受了参数设置为直流电2 mA、偏置电流2 mA,渐入时长10 s,渐出时长30 s,每次持续30 min,电极结构为7 cm × 5 cm的HF-tRNS干预,共2个电极,电极正极放置于患者左额叶皮层AF3区,负极放置于

右额叶皮层F8区,干预持续4周,工作日每日接受1次刺激,共20次,结果显示,干预结束后真刺激与假刺激tRNS抑郁量表评分与干预前相比均明显下降,但两组间差异无统计学意义;tRNS的不良反应主要有红斑、皮肤感觉异常、疲劳、头晕。无效的原因可能是多种多样的,Nikolin等<sup>[21]</sup>的研究中被试者为电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)干预无效的患者,ECT作为一种不良反应较大的干预手段,一般会在药物治疗无效或抑郁症患者病情相当严重,甚至出现自杀的状态时才会选择应用。尽管不良反应明显,但是ECT对抑郁症的疗效同样显著,如果患者在接受ECT治疗后仍无效,可能其他非侵入性物理治疗也很难表现出治疗效果。因此,可能是入组样本的偏差导致了tRNS干预抑郁症无效,tRNS对抑郁症的影响仍需进一步研究验证。Schecklman等<sup>[22]</sup>的RCT研究中,真刺激与假刺激tRNS抑郁量表评分与干预前相比均明显下降,两组间差异无统计学意义,然而时间效应显著,提示tRNS可能缓解抑郁症状;该研究中,tRNS真刺激与假刺激组差异无统计学意义,可能是由于被试者为住院患者,tRNS属于附加疗法,患者还接受了药物治疗、心理治疗、精神康复等,其他干预手段与tRNS共同促进了患者的症状改善。tRNS干预抑郁症的效果还可能与患者的年龄、抑郁特征等因素有关<sup>[23]</sup>,tRNS干预抑郁症尚需进一步研究。

3. 注意缺陷与多动障碍(attention deficit and hyperactivity disorder, ADHD): ADHD的发病与前额叶皮层、多巴胺、GABA、去甲肾上腺素等功能异常有关,患者的冲动控制能力较差。Meta分析结果显示,tRNS对ADHD干预有效<sup>[24]</sup>。Berger等<sup>[25]</sup>通过RCT研究设计比较HF-tRNS与tDCS对未用药ADHD儿童的干预效果,干预设置方面,振幅为0.75 mA的电流,电极结构为5 cm × 5 cm,共2个电极,电极正极放置于患者左额叶皮层F3区,负极放置于右额下回F8区,渐入/渐出时长30 s,每次刺激20 min,共刺激5次。结果显示,干预结束后HF-tRNS对ADHD患者的工作记忆、注意缺陷、多动冲动改善优于tDCS,干预结束1周后的干预效果进一步改善,提示可能与神经可塑性提高有关。HF-tRNS的不良反应主要表现为刺痛感和发痒,其出现的频率、种类及严重程度均低于tDCS。Dakwar-Kawar等<sup>[26]</sup>的RCT研究也进一步确定了HF-tRNS对ADHD的疗效。tRNS对ADHD的临床改善可能与皮质注意网络的改善有关,注意力依赖于额叶-顶叶-颞叶内同步和额叶-

顶叶-颞叶间同步。该网络内和网络间的有效沟通需足够强的信噪比,但并非所有神经元都能达到适当的去极化阈值,这种特征在ADHD中更明显,并对神经可塑性产生后续影响。tRNS可改善区域间传递和同步,通过提高注意网络中的信噪比可能提高神经元兴奋抑制比的水平,进而改善ADHD症状。

### 三、总结与展望

目前已有研究显示HF-tRNS对精神分裂症、ADHD干预有效,但其对其他精神障碍的疗效仍需进一步探索,且目前的研究存在样本量较小、来自不同地区的研究报告较少等问题。此外,有研究报告显示HF-tRNS可改善精神分裂症患者的自知力、阳性症状、阴性症状、难治性幻听,但其疗效仍需进一步验证。HF-tRNS与其他经颅电刺激治疗技术有相似的作用机制,也可以在tDCS等干预有效的其他类型精神疾病如焦虑症、失眠等群体中探索tRNS的疗效。目前,tRNS在临床中的应用多集中于HF-tRNS,未来可以探索FF-tRNS、LF-tRNS的干预效果。tRNS的治疗效果取决于多种刺激参数,如刺激时长、刺激次数、刺激强度、电极位置以及患者的大脑功能状态等,但其治疗参数尚缺乏明确的标准,需进一步研究,未来临床中也可以应用神经成像等技术为患者制订个性化的刺激参数干预方案。

**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** 论文撰写为高芳,文献检索为罗丽霞、赵新民,数据提取为曾真,论文设计为鲁陆,史战明审校

### 参 考 文 献

- [1] Terney D, Chaieb L, Moliadze V, et al. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(52): 14147-14155. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4248-08.2008.
- [2] Inukai Y, Saito K, Sasaki R, et al. Comparison of three non-invasive transcranial electrical stimulation methods for increasing cortical excitability[J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 668. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00668.
- [3] Campana G, Camilleri R, Moret B, et al. Opposite effects of high- and low-frequency transcranial random noise stimulation probed with visual motion adaptation[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 38919. DOI: 10.1038/srep38919.
- [4] Ho KA, Taylor JL, Loo CK. Comparison of the effects of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on motor cortical excitability[J]. *J ECT*, 2015, 31(1): 67-72. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000155.
- [5] Zhang W, Liu W, Liu S, et al. Altered fronto-central theta-gamma coupling in major depressive disorder during auditory steady-state responses[J]. *Clin Neurophysiol*, 2023, 146: 65-76. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.11.013.

- [ 6 ] Ogyu K, Matsushita K, Honda S, et al. Decrease in gamma-band auditory steady-state response in patients with treatment-resistant schizophrenia[ J ]. *Schizophr Res*, 2023, 252: 129-137. DOI: 10.1016/j.schres.2023.01.011.
- [ 7 ] Okamoto H, Onitsuka T, Kuga H, et al. Decreased BOLD signals elicited by 40-Hz auditory stimulation of the right primary auditory cortex in bipolar disorder: an fMRI study[ J ]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 833896. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.833896.
- [ 8 ] Cotovio G, Rodrigues da Silva D, Real Lage E, et al. Hemispheric asymmetry of motor cortex excitability in mood disorders - evidence from a systematic review and meta-analysis[ J ]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 137: 25-37. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.01.137.
- [ 9 ] Yeh TC, Huang CC, Chung YA, et al. High-frequency transcranial random noise stimulation over the left prefrontal cortex increases resting-state EEG frontal alpha asymmetry in patients with schizophrenia[ J ]. *J Pers Med*, 2022, 12(10): 1667. DOI: 10.3390/jpm12101667.
- [ 10 ] Saiote C, Polanía R, Rosenberger K, et al. High-frequency TRNS reduces BOLD activity during visuomotor learning[ J ]. *PLoS One*, 2013, 8(3): e59669. DOI: 10.1371/journal.pone.0059669.
- [ 11 ] Saito K, Otsuru N, Inukai Y, et al. Comparison of transcranial electrical stimulation regimens for effects on inhibitory circuit activity in primary somatosensory cortex and tactile spatial discrimination performance[ J ]. *Behav Brain Res*, 2019, 375: 112168. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112168.
- [ 12 ] Sánchez-León CA, Sánchez-López Á, Gómez-Climent MA, et al. Impact of chronic transcranial random noise stimulation (tRNS) on GABAergic and glutamatergic activity markers in the prefrontal cortex of juvenile mice[ J ]. *Prog Brain Res*, 2021, 264: 323-341. DOI: 10.1016/bs.pbr.2021.01.017.
- [ 13 ] Rufener KS, Geyer U, Janitzky K, et al. Modulating auditory selective attention by non-invasive brain stimulation: differential effects of transcutaneous vagal nerve stimulation and transcranial random noise stimulation[ J ]. *Eur J Neurosci*, 2018, 48(6): 2301-2309. DOI: 10.1111/ejn.14128.
- [ 14 ] Chang CC, Huang CC, Chung YA, et al. Online left-hemispheric in-phase frontoparietal theta tACS for the treatment of negative symptoms of schizophrenia[ J ]. *J Pers Med*, 2021, 11(11): 1114. DOI: 10.3390/jpm11111114.
- [ 15 ] Kumar N, Vishnubhatla S, Wadhawan AN, et al. A randomized, double blind, sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of negative symptoms in schizophrenia[ J ]. *Brain Stimul*, 2020, 13(3): 840-849. DOI: 10.1016/j.brs.2020.02.016.
- [ 16 ] Chang CC, Kao YC, Chao CY, et al. Examining bi-anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) over bilateral dorsolateral prefrontal cortex coupled with bilateral extracephalic references as a treatment for negative symptoms in non-acute schizophrenia patients: a randomized, double-blind, sham-controlled trial[ J ]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020, 96: 109715. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.109715.
- [ 17 ] Chang CC, Lin YY, Tzeng NS, et al. Adjunct high-frequency transcranial random noise stimulation over the lateral prefrontal cortex improves negative symptoms of schizophrenia: a randomized, double-blind, sham-controlled pilot study[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2021, 132: 151-160. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.10.008.
- [ 18 ] Yeh TC, Huang CC, Chung YA, et al. High-frequency transcranial random noise stimulation modulates gamma-band EEG source-based large-scale functional network connectivity in patients with schizophrenia: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial[ J ]. *J Pers Med*, 2022, 12(10): 1617. DOI: 10.3390/jpm12101617.
- [ 19 ] Yeh TC, Huang CC, Chung YA, et al. High-frequency transcranial random noise stimulation over the left prefrontal cortex increases resting-state EEG frontal alpha asymmetry in patients with schizophrenia[ J ]. *J Pers Med*, 2022, 12(10): 1667. DOI: 10.3390/jpm12101667.
- [ 20 ] Chan HN, Alonzo A, Martin DM, et al. Treatment of major depressive disorder by transcranial random noise stimulation: case report of a novel treatment[ J ]. *Biol Psychiatry*, 2012, 72(4): e9-e10. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.02.009.
- [ 21 ] Nikolin S, Alonzo A, Martin D, et al. Transcranial random noise stimulation for the acute treatment of depression: a randomized controlled trial[ J ]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2020, 23(3): 146-156. DOI: 10.1093/ijnp/pyz072.
- [ 22 ] Schecklmann M, Nejati V, Poepl TB, et al. Bifrontal high-frequency transcranial random noise stimulation is not effective as an add-on treatment in depression[ J ]. *J Psychiatr Res*, 2021, 132: 116-122. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.10.011.
- [ 23 ] Evans C, Banissy MJ, Charlton RA. The efficacy of transcranial random noise stimulation (tRNS) on mood may depend on individual differences including age and trait mood[ J ]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(6): 1201-1208. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.03.012.
- [ 24 ] Brauer H, Breitling-Ziegler C, Moliadze V, et al. Transcranial direct current stimulation in attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analysis of clinical efficacy outcomes[ J ]. *Prog Brain Res*, 2021, 264: 91-116. DOI: 10.1016/bs.pbr.2021.01.013.
- [ 25 ] Berger I, Dakwar-Kawar O, Grossman ES, et al. Scaffolding the attention-deficit/hyperactivity disorder brain using transcranial direct current and random noise stimulation: a randomized controlled trial[ J ]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(3): 699-707. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.01.005.
- [ 26 ] Dakwar-Kawar O, Mairon N, Hochman S, et al. Transcranial random noise stimulation combined with cognitive training for treating ADHD: a randomized, sham-controlled clinical trial[ J ]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 271. DOI: 10.1038/s41398-023-02547-7.

(收稿日期: 2023-07-10)

(本文编辑: 郑圣洁)