

· 综述 ·

经颅直流电刺激对不同人群抑郁症疗效的研究进展

袁廉 李哲 杜向东

215137 苏州大学附属广济医院 苏州市广济医院精神科

通信作者: 杜向东, Email: xiangdong-du@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.07.015

【摘要】 经颅直流电刺激作为一种非侵入性神经刺激技术, 具有经济、便携等特点, 诸多学者认为它可能是治疗抑郁症有潜力的新方式。目前关于其治疗一般人群抑郁症的研究主要聚焦于优化治疗方案, 不同方案疗效的结果尚不一致。其治疗特殊人群抑郁症的研究尚处于起步阶段, 但已取得了一些初步结果。现就近年来经颅直流电刺激对不同人群抑郁症疗效的研究进展进行综述, 以期提供一些循证证据。

【关键词】 抑郁症; 经颅直流电刺激; 疗效; 综述

基金项目: 苏州市精神疾病临床医学中心(Szzx201509); 江苏省卫生计生委课题(H2017069); 苏州市科技计划项目(SS201752); 姑苏卫生人才计划项目(GSWS2019070)

Advance on the efficacy of transcranial direct current stimulation in the treatment of major depressive disorder in different populations Yuan Lian, Li Zhe, Du Xiangdong

Department of Psychiatry, Affiliated Guangji Hospital of Soochow University, Suzhou Guangji Hospital, Suzhou 215137, China

Corresponding author: Du Xiangdong, Email: xiangdong-du@163.com

【Abstract】 Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulations technique, with characteristics of low-cost and portability. Many scholars believe that it may be a potential new way to treat depressive disorder. At present, the research on the treatment of depression in general population mainly focuses on optimizing the treatment protocols, and the results of different treatment protocols are inconsistent. Although the research on the treatment of depressive disorder in particular population is still in its infancy, some preliminary results have been achieved. This article reviews the research progress of tDCS on depression in different populations in recent years, with a view to providing some evidence-based evidence.

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

Fund programs: Suzhou Clinical Medical Center of Psychiatric Disease (Szzx201509); Provincial Health Commission of Jiangsu Province (H2017069); Science and Technology Planning Program of Suzhou (SS201752); Gusu Health Talent Planning Program (GSWS2019070)

抑郁症是最常见的一种精神障碍, 以显著而持久的心境低落为主要临床特征。全球有超过3亿人患有抑郁症, 遍布各个年龄组, 抑郁症是世界各地的主要致残原因, 也是导致全球疾病负担的一个重要因素^[1]。目前研究显示抑郁症患者即使在接受系统的药物治疗之后, 依然至少有1/3的患者未能达到临床治愈^[2]。临床上部分患者因药物不良反应, 导致服药依从性差; 此外在一些特殊人群, 如儿童、老年人、孕产妇等, 抗抑郁药物的使用也受到限制。因此, 迫切需要寻找新型、更安全、更有效的治疗方法。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation,

tDCS) 技术是一种将电极置于头皮, 对大脑施加微弱恒定直流电的非侵入性神经刺激技术^[3], 其可以调节皮质兴奋性和神经活动, 这种调节具有极性依赖性, 阳极增加兴奋性, 阴极反之^[4], 这种调节效应在刺激结束后可持续数小时, 这为治疗抑郁症提供了可能性^[5]。近十余年以来关于tDCS治疗抑郁症的研究日益增多, 越来越多的证据表明tDCS可能是治疗抑郁症有前景的新手段^[6]。本文主要针对tDCS对不同人群抑郁症疗效的研究进展加以综述。

一、tDCS治疗概述

1. tDCS治疗参数: tDCS技术真正意义上被首次

描述是在20世纪50年代,随后几年有学者在动物模型和人体研究中进行了探索^[7]。20世纪60年代初人们开始探究tDCS对抑郁症人群情绪和症状的影响^[8],近些年来tDCS在抑郁症中的研究和应用呈方兴未艾之势。tDCS对大脑的影响主要取决于电流强度、持续时间、治疗频率、治疗次数、电极位置、电极片大小等。目前多数研究应用1~3 mA的电流,每次治疗持续20~40 min;治疗频率多为1次/d、5次/周,也有研究采用2次/d、10次/周;治疗次数一般为10~20次。现有研究表明抑郁症患者左侧前额叶皮层活动减退、右侧额叶皮层活动增加^[9],因此目前采用tDCS治疗抑郁症时,电极位置的放置主要基于国际10-20 EEG系统,将阳极置于F3[左侧背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)区域],阴极置于F8(右侧眶额区域)、F4(右侧DLPFC区域)或Fp2(右侧额叶皮层区域)或额外区域^[10];电极片大小多为25 cm²或35 cm²。电流密度受电流强度与电极片大小的影响,与前者成正比、后者成反比。tDCS治疗抑郁症,目前尚无公认、统一的治疗参数。

2. tDCS作用机制:tDCS研究面临的重要挑战之一是阐明其作用机制。现有研究提示,tDCS的作用机制主要包括:(1)即时效应:调节特定区域皮质兴奋性改变内源性神经元放电进而改变动作电位的发生频率^[11];(2)刺激后效应:调节突触可塑性,主要通过长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LPD)引起兴奋和抑制效应,如:①效应依赖于基线期脑网络活动;②阻断N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体或钙离子通道抑制效应;③NMDA激动剂可增强效应;④刺激后可能引起参与LTP的蛋白如脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)表达增加^[3]。未来应通过进一步研究来探索其潜在机制。

3. tDCS治疗安全性评估:安全性评估是临床研究的重要环节,目前研究中安全性评估主要还是基于标准化问卷^[12]。2016年发表的关于tDCS不良反应的综述结果显示,tDCS总体不良反应轻微,主要是皮肤灼伤,最严重的不良反应为一例诱发癫痫发作的个案报告,但其癫痫发作与tDCS的关系并不清楚^[13]。Moffa等^[14]的Meta分析结果显示,tDCS治疗抑郁症时真、伪刺激组在可接受性和安全性上没有差异,表明tDCS可以安全用于抑郁症的治疗,耐受好。抗抑郁治疗时需要警惕治疗诱发躁狂或轻躁狂

发作,虽然有少数研究报道tDCS治疗抑郁症患者出现躁狂发作,但这些患者多在同时合并应用抗抑郁药物,因此并不能证明躁狂发作一定是由tDCS所诱发^[15]。Brunoni等^[16]的Meta分析指出,真刺激tDCS与伪刺激tDCS相比,没有出现更多数量的治疗所致躁狂/轻躁狂发作。囿于病例报告的数量很少,尚未发现治疗所致躁狂/轻躁狂与tDCS治疗之间存在明确相关性。基于当前的研究数据,tDCS用于抑郁症的治疗安全性好。未来拟开展大样本随访研究,观察其远期安全性与耐受性。

二、tDCS治疗在一般人群抑郁症的应用

1. 单一tDCS治疗:早期应用tDCS治疗抑郁症的研究主要通过比较真、伪刺激组之间疗效和不良反应的差异来初步评估其疗效和安全性。Fregni等^[17]于2006年发表了第一项单一应用tDCS治疗抑郁症的双盲随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),研究人员将10例患者分为真、伪刺激两组,进行为期5 d的tDCS治疗(1 mA, 20 min;阳极:F3;阴极:Fp2),结果发现真刺激组患者汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)与贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory, BDI)评分较伪刺激组显著降低。后来,Loo等^[18]采用相同刺激参数,样本量为40例抑郁症患者的RCT研究,结果发现5次tDCS治疗后真、伪刺激组抑郁量表评分无差异,经10次tDCS治疗后真刺激组抑郁量表评分明显改善,提示tDCS治疗抑郁症至少需要2周的疗程。Boggio等^[19]探索了电极位置对疗效的影响,将40例停药2个月及以上的抑郁症患者分为3组:真刺激-左侧DLPFC组、真刺激-枕叶组、伪刺激组,经过为期2周的tDCS治疗(2 mA, 20 min;阳极:F3或枕叶;阴极:Fp2)后,3组HDRS减分率分别为(40.4±25.8)%、(21.3±12.9)%、(10.4±36.6)%,且真刺激-DLPFC组的疗效持续至治疗后1个月。随后有学者开始探索更多的治疗参数(如额外tDCS)^[20],也有研究尝试应用tDCS治疗难治性抑郁症^[21]或预防抑郁症复发^[22],均获得一定疗效。

2017年一项单中心、双盲、RCT研究共纳入245例抑郁症患者,患者被分为3组:真刺激+口服安慰剂组94例,伪刺激+艾司西酞普兰组91例,伪刺激+口服安慰剂组60例。前3周对患者予以5次/周共15次tDCS治疗(2 mA, 30 min;阳极:F3;阴极:F4),随后1次/周治疗7周。艾司西酞普兰的剂量为10 mg/d应用3周,之后20 mg/d。结果表明tDCS与艾司西酞普兰的疗效均优于安慰剂,但未能证明tDCS不差

于艾司西酞普兰,且tDCS组出现2例躁狂发作^[23]。2018年Loo等^[24]公布了一项国际RCT试验的结果,研究纳入130例抑郁发作期患者(包括36例双相抑郁患者),研究期间予以1次/d,4周共20次的tDCS治疗(2.5 mA, 30 min; 阳极:F3; 阴极:F8),结果显示虽然患者在治疗期间表现出情绪改善,但真、伪刺激组抗抑郁效果无差异,这可能与该研究中伪刺激组采用了实验设计时被认为没有生物学活性的低电流刺激有关。既往研究中的伪刺激组虽然也有低电流,但低于此次试验中的电流,整个研究过程每次30 min,共20次可能会产生累计效应。

随后,Aparicio等^[25]对上述两项试验中治疗有效的患者进行了为期6个月的随访研究,结果表明对tDCS急性治疗有效(接受15次tDCS治疗后HDRS减分率至少达到50%)的患者再继续给予2次/周的tDCS维持治疗能降低复发率,这一现象在非难治性抑郁症患者中更为突出。以上研究提示tDCS治疗对部分患者有一定疗效,未来研究应考虑寻找tDCS的最佳适用人群,也应通过不断优化治疗方案来最大程度发挥tDCS的治疗效果。

2. tDCS联合药物治疗:早期的研究已证实tDCS单一治疗抑郁症有效,并探索了相关治疗参数。渐之,更多的临床研究表明,tDCS联合药物治疗可以辅助改善抑郁症患者的病情。2013年,Brunoni等^[26]在一项纳入120例患者的双盲RCT研究中比较了12次tDCS治疗(2 mA, 30 min; 阳极:F3; 阴极:F4)与舍曲林(50 mg/d)及两者联合应用之间的疗效差异,结果提示tDCS与舍曲林联合应用可以增加tDCS或舍曲林单一治疗的疗效,且tDCS与舍曲林疗效相当。最近,一项旨在优化治疗参数的RCT研究纳入了69例患者,结果显示20 min或者30 min的tDCS(0.5 mA, 阳极:F3)联合舍曲林(50 mg/d)对轻度至中度抑郁症有效,并且30 min的刺激优于20 min的刺激^[27]。Palm等^[28]进行了一项关于联合SSRIs与两阶段tDCS治疗抑郁症的研究,第一阶段患者在2周内接受2次/d共20次的tDCS治疗,第二阶段对患者予以1次/d共10次的tDCS治疗,结果显示这种方式可以显著改善患者的抑郁量表评分,提示SSRIs与tDCS联用可以改善抑郁症状。这些研究证实了tDCS联合药物治疗有增效效应,并进一步优化了tDCS的治疗参数。

3. tDCS联合其他非药物治疗:已有研究表明tDCS与心理治疗联合应用能增强抗抑郁效果。Segrave等^[29]首次将认知控制训练(cognitive control

training, CCT)与tDCS(2 mA, 24 min; 阳极:F3; 阴极:F8)联合应用,经过5次治疗后3组患者均有改善,但随访期间(治疗结束3周后)仅tDCS与CCT联用组表现出持续的改善,提示两者联用可能抗抑郁疗效更持久。2018年,Martin等^[30]将认知情绪训练(cognitive emotional training, CET)与tDCS联合应用治疗难治性抑郁症,在CET治疗期间予以3次/周的tDCS治疗(2 mA, 阳极:F3; 阴极:右上臂),每次30 min或者40 min,6周共进行18次治疗,结果表明tDCS与CET联合应用治疗难治性抑郁症是行之有效且安全的,在第6周时表现出显著的抗抑郁效应。未来研究可以考虑将tDCS与CET联合应用作为难治性抑郁症优化治疗的新方法。

澳大利亚(2018年)的一项为期2周的双盲、伪刺激、RCT研究联合应用6次CET与10次tDCS(2 mA, 30 min; 阳极:F3; 阴极:F4),结果表明虽然这种方式治疗抑郁症是可行并且安全的,但在第1周和第2周时tDCS并没有增加CET的抗抑郁疗效。这个结果可能与研究时间较短、tDCS总治疗次数较少有关,也有可能是CET显著的抗抑郁效果掩盖了tDCS较弱的抗抑郁效果^[31]。未来可以考虑扩大样本量,增加治疗次数来进行更加深入的探索。

4. 其他:最近有学者在一项纳入34例患者的开放性研究中初次探索了家用、远程监控的tDCS(2 mA, 30 min; 阳极:F3; 阴极:F8)治疗抑郁症的疗效及可行性,结果表明蒙哥马利-艾斯伯格抑郁评分量表(montgomery-asberg depression rating scale, MDARS)评分从基线期(24.47分)至急性治疗结束后1个月(15.48分)下降显著,患者抑郁情绪明显改善,治疗期间仅有短暂、轻微的不良反应^[32]。提示家用、远程监控的tDCS治疗抑郁症是行之有效的,这对探索便携式、依从性更好的抗抑郁治疗手段具有现实意义。

迄今为止,虽然循证证据尚不多,但多数学者认为tDCS是治疗抑郁症的一种新选择。较早前的Meta分析提示在抑郁症急性发作期予以真刺激tDCS在抑郁改善、有效和临床治愈方面要优于伪刺激tDCS,tDCS与抗抑郁药物和rTMS有相似的疗效^[33]。2018年,Mutz等^[34]指出tDCS有治疗非难治性抑郁症的潜力。王威等^[35]对11项RCT研究的Meta分析提示tDCS可以有效改善抑郁症患者的抑郁症状。2019年一项纳入623例患者的Meta分析也得到相似的结果,认为tDCS可能是治疗抑郁症的有效手段^[36]。但由于部分研究样本量小、样本间存在临床异质性、

发表偏移等因素,也有学者指出关于tDCS治疗抑郁症的有效性仍需进一步研究^[37]。

三、tDCS治疗特殊人群抑郁症的应用

1. 妊娠期抑郁症: 长期以来,妊娠期抑郁症的治疗面临诸多挑战。目前研究表明,虽然妊娠期患者接受药物治疗出现胎儿畸形和产后并发症的风险在可接受范围之内,但大多数罹患抑郁症的女性在妊娠期仍然不愿意选择药物治疗,而现有非药物治疗方式疗效有限^[38]。

2016年首次报道单用tDCS(2 mA, 30 min; 阳极: F3; 阴极: F4)治疗1例23岁妊娠期抑郁发作患者,结果发现tDCS治疗明显改善了患者的抑郁、焦虑症状,治疗期间仅刺激部位出现短暂、轻微的灼烧感,未出现难以耐受的不良反应^[39]。2017年, Palm等^[40]发表了一项关于tDCS治疗妊娠期抑郁症开放性研究的初步结果,3例患者先住院接受2次/d共10 d的tDCS治疗(2 mA, 30 min; 阳极: F3; 阴极: F4),再门诊接受1次/d共10 d的tDCS治疗,2例患者完成治疗,1例患者获临床治愈,治疗期间未出现不良反应。2019年, Vigod等^[41]开展了tDCS治疗妊娠期抑郁症的第一项RCT研究,共纳入20例患者,16例患者完成治疗,治疗期间患者接受为期3周,共15次tDCS治疗(2 mA, 30 min; 阳极: F3; 阴极: F4),治疗结束后真刺激组MDARS评分 $[(11.8 \pm 2.66) \text{分}]$ 低于伪刺激组 $[(15.4 \pm 2.51) \text{分}]$,产后4周的临床治愈率真刺激组(75%)高于伪刺激组(12.5%),提示tDCS具有改善该组人群抑郁症状的潜力。

虽然已有的研究样本量尚小,但也初步证实tDCS治疗对妊娠期抑郁症是安全有效的。妊娠期抑郁症的治疗,存在孕期用药风险,而tDCS主要改变靶向区域的局部神经活动,并可以通过改变脑网络来改变大脑其他区域的神经活动进而调节前额叶功能。tDCS治疗效应属于局部效应,目前尚未发现外周不良反应。虽然大样本研究、RCT研究尚不多,但tDCS可能是治疗妊娠期抑郁症的一种新选择。

2. 老年期抑郁症: 60岁以上人群抑郁症的患病率约为7%^[42],老年期抑郁症患者躯体疾病共病率高,而抑郁症会恶化共病躯体疾病的预后,患者自杀率以及与自杀无关的早死率也更高^[43]。老年抑郁症患者对常规治疗应答较差,合并用药较多,抗抑郁药物治疗更具挑战性,因此寻求更安全的非药物治疗手段尤为重要。

2014年 Shiozawa等^[44]发表了一项关于应用tDCS(2 mA, 30 min; 阳极: F3)治疗1例92岁老年抑

郁症患者的病例报告,10次tDCS治疗后患者HDRS评分与基线相比下降了17分(减分率94.4%),且持续到3周随访结束,治疗期间患者耐受良好,未报告不良反应。2015年 Gálvez等^[45]在一篇文章中单独分析了他们先前应用tDCS治疗抑郁症的RCT研究^[46]中老年患者的数据,研究包括15例老年患者(平均年龄68.47岁,60~90岁),该亚组患者平均抑郁评分在tDCS(2 mA, 20 min; 阳极: F3; 阴极: F8)治疗3周(共15次)后改善24%,治疗6周(共30次)后改善48%。

现有的资料提示tDCS也是治疗老年期抑郁症的潜在方案。现阶段多数tDCS治疗抑郁症研究的年龄纳入标准为18~65岁,未来可以考虑对现有的各项RCT研究中老年患者的数据做荟萃分析,也可以考虑开展针对老年人群这个特殊群体的大规模RCT研究来进一步评估tDCS治疗老年期抑郁症的疗效。

3. 儿童青少年期抑郁症: 儿童头围较小,颅骨组织电导率较高,脑脊液含量与成人不同,神经递质系统不断发展。这些因素可能改变基线皮质的兴奋性,因此儿童和青少年对tDCS的临床和神经生理反应可能与成人相去甚远^[47]。考虑到tDCS对儿童期发育尚不成熟大脑的安全性仍不确定,目前尚有关于tDCS治疗儿童青少年期抑郁症的研究。现阶段关于tDCS在儿童青少年中的应用主要聚焦于神经发育障碍,已有研究初步证实tDCS在孤独症谱系障碍^[48]、注意缺陷多动障碍^[49]及阅读障碍^[50-51]中具有较好的耐受性和安全性,但仍需扩大样本量,延长随访时间,进一步观察其有效性和安全性。

迄今为止,虽尚无tDCS治疗儿童抑郁症的研究报道,但值得高兴的是已经有学者关注tDCS在青春期抑郁症中的应用^[52]。也有研究人员采用计算机模拟儿童大脑电场来推测儿童和青少年tDCS的参数设置问题^[53]。梅奥诊所正在开展一项关于tDCS治疗儿童和青少年期癫痫合并抑郁症耐受性和疗效的初步研究(临床试验编号: NCT03368469),目前正在招募被试者,研究主要结局指标拟采用治疗2周时儿童抑郁评定量表修订版(Children's Depression Rating Scale-Revised, CDRS-R)总分。期待不久的未来,能呈现出令人惊喜的研究结果。

四、总结与展望

tDCS作为一种非侵入性神经调节技术近年来越来越多地用于抑郁症的治疗,其具有经济、便携、耐受好的特点,也有良好的家用转化潜能。2016

年加拿大心境障碍与焦虑障碍治疗联盟指南推荐 tDCS 为抑郁症的三线治疗,其急性疗效具有二级证据^[54]。欧洲专家将 tDCS 列为治疗非难治性抑郁症 B 级推荐(可能有效)^[55]。目前关于 tDCS 治疗抑郁症的有效性尚未得出一致结论,可能与设备、研究方案、刺激参数、疗效指标、样本量小及个体间差异等因素相关,仍需进一步优化治疗方案、参数设置。tDCS 在妊娠期、老年期、儿童青少年期抑郁症治疗中应用,尚处于探索阶段,初步显示具有潜在的收益。

总之,已有的证据显示 tDCS 是治疗抑郁症的一种新选择,未来应进行大规模、多中心、长期随访的 RCT 研究来进一步评估疗效,并从多个维度评估安全性,并针对特殊人群进行细化研究,同时进一步探索与疗效相关的临床指标和生物学标志物以寻找 tDCS 的最佳应用指征。

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 文章撰写为袁廉,论文修订为李哲、杜向东,杜向东 审核

参 考 文 献

- [1] WHO. Depression [EB/OL]. [2019-05-30]. <https://www.who.int/NEWS-ROOM/FACT-SHEETS/DETAIL/DEPRESSION>.
- [2] Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report [J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(11): 1905-1917. DOI: 10.1176/ajp.2006.163.11.1905.
- [3] Brunoni AR, Sampaio-Junior B, Moffa AH, et al. Noninvasive brain stimulation in psychiatric disorders: a primer [J]. *Braz J Psychiatry*, 2019, 41(1): 70-81. DOI: 10.1590/1516-4446-2017-0018.
- [4] Nitsche MA, Liebetanz D, Antal A, et al. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation--technical, safety and functional aspects [J]. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2003, 56: 255-276. DOI: 10.1016/S1567-424X(09)70230-2.
- [5] Zhao H, Qiao L, Fan D, et al. Modulation of Brain Activity with Noninvasive Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): Clinical Applications and Safety Concerns [J]. *Front Psychol*, 2017, 8: 685. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.00685.
- [6] Liu S, Sheng J, Li B, et al. Recent Advances in Non-invasive Brain Stimulation for Major Depressive Disorder [J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11: 526. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00526.
- [7] 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.
- [8] Shahsavari Y, Ghoshuni M, Talaei A. Quantifying clinical improvements in patients with depression under the treatment of transcranial direct current stimulation using event related potentials [J]. *Australas Phys Eng Sci Med*, 2018, 41(4): 973-983. DOI: 10.1007/s13246-018-0696-x.
- [9] Khayyer Z, Ngaosuvan L, Sikström S, et al. Transcranial direct current stimulation based on quantitative electroencephalogram combining positive psychotherapy for major depression [J]. *J Integr Neurosci*, 2018, 17(2): 89-96. DOI: 10.31083/JIN-170045.
- [10] 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.
- [11] Boes AD, Kelly MS, Trapp NT, et al. Noninvasive Brain Stimulation: Challenges and Opportunities for a New Clinical Specialty [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2018, 30(3): 173-179. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.17110262.
- [12] Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, et al. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(8): 1133-1145. DOI: 10.1017/S1461145710001690.
- [13] Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review [J]. *Clin Neurophysiol Pract*, 2016, 2: 19-25. DOI: 10.1016/j.cnp.2016.12.003.
- [14] Moffa AH, Brunoni AR, Fregni F, et al. Safety and acceptability of transcranial direct current stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: Analysis of individual patient data [J]. *J Affect Disord*, 2017, 221: 1-5. DOI: 10.1016/j.jad.2017.06.021.
- [15] Shiozawa P, Cordeiro Q, Cho HJ, et al. A critical review of trials of transcranial direct current stimulation and trigeminal nerve stimulation for depression: the issue of treatment-emergent mania [J]. *Trends Psychiatry Psychother*, 2017, 39(1): 48-53. DOI: 10.1590/2237-6089-2016-0027.
- [16] Brunoni AR, Moffa AH, Sampaio-Júnior B, et al. Treatment-emergent mania/hypomania during antidepressant treatment with transcranial direct current stimulation (tDCS): A systematic review and meta-analysis [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2): 260-262. DOI: 10.1016/j.brs.2016.11.005.
- [17] Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, et al. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation [J]. *Bipolar Disord*, 2006, 8(2): 203-204. DOI: 10.1111/j.1399-5618.2006.00291.x.
- [18] 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. DOI: 10.1017/S1461145709990411.
- [19] Boggio PS, Rigonatti SP, Riberiro RB, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(2): 249-254. DOI: 10.1017/S1461145707007833.
- [20] Martin DM, Alonzo A, Mitchell PB, et al. Fronto-extracerebral transcranial direct current stimulation as a treatment for major depression: an open-label pilot study [J]. *J Affect Disord*, 2011, 134(1-3): 459-463. DOI: 10.1016/j.jad.2011.05.018.
- [21] Palm U, Schiller C, Fintescu Z, et al. Transcranial direct current stimulation in treatment resistant depression: a randomized double-blind, placebo-controlled study [J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(3): 242-251. DOI: 10.1016/j.brs.2011.08.005.
- [22] Martin DM, Alonzo A, Ho KA, et al. Continuation transcranial direct current stimulation for the prevention of relapse in major depression [J]. *J Affect Disord*, 2013, 144(3): 274-278. DOI: 10.1016/j.jad.2012.10.012.

- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Aparicio LVM, 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.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Palm U, Goerigk S, Kirsch B, et al. Treatment of major depression with a two-step tDCS protocol add-on to SSRI: Results from a naturalistic study[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(1): 195-197. DOI: 10.1016/j.brs.2018.10.003.
- [29] 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.
- [30] Martin DM, Teng JZ, Lo TY, et al. Clinical pilot study of transcranial direct current stimulation combined with Cognitive Emotional Training for medication resistant depression[J]. *J Affect Disord*, 2018, 232: 89-95. DOI: 10.1016/j.jad.2018.02.021.
- [31] Mayur P, Howari R, Byth K, et al. Concomitant Transcranial Direct Current Stimulation With Ultrabrief Electroconvulsive Therapy: A 2-Week Double-Blind Randomized Sham-Controlled Trial[J]. *J ECT*, 2018, 34(4): 291-295. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000479.
- [32] 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.
- [33] Brunoni AR, Moffa AH, Fregni F, et al. Transcranial direct current stimulation for acute major depressive episodes: meta-analysis of individual patient data[J]. *Br J Psychiatry*, 2016, 208(6): 522-531. DOI: 10.1192/bjp.bp.115.164715.
- [34] Mutz J, Edgcumbe DR, Brunoni AR, et al. Efficacy and acceptability of non-invasive brain stimulation for the treatment of adult unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomised sham-controlled trials[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 92: 291-303. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.05.015.
- [35] 王威, 江伟锋, 项洁. 经颅直流电刺激治疗抑郁症疗效的 Meta 分析[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(9): 689-694. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.09.015.
- Wang W, Jiang WF, Xiang J. Transcranial direct current stimulation for depression: A meta-analysis of randomized and controlled trials[J]. *Chin J Phys Med Rehabil*, 2018, 40(9): 689-694.
- [36] Wang Y. Transcranial direct current stimulation for the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Psychiatry Res*, 2019, 276: 186-190. DOI: 10.1016/j.psychres.2019.05.012.
- [37] Palm U, Hasan A, Strube W, et al. tDCS for the treatment of depression: a comprehensive review[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2016, 266(8): 681-694. DOI: 10.1007/s00406-016-0674-9.
- [38] Kittel-Schneider S, Reif A. Treatment of psychiatric disorders during pregnancy and the breast feeding: Psychotherapy and other nondrug therapies[J]. *Nervenarzt*, 2016, 87(9): 967-973. DOI: 10.1007/s00115-016-0177-y.
- [39] Sreeraj VS, Bose A, Shanbhag V, et al. Monotherapy With tDCS for Treatment of Depressive Episode During Pregnancy: A Case Report[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(3): 457-458. DOI: 10.1016/j.brs.2016.03.007.
- [40] Palm U, Kirsch B, Leitner B, et al. P017 P017 Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of depression during pregnancy: A pilot study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(3): e17-e18. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.146.
- [41] 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. DOI: 10.1016/j.brs.2019.06.019.
- [42] WHO. Mental health of older adults [EB/OL]. [2019-05-30]. <https://www.who.int/NEWS-ROOM/FACT-SHEETS/DETAIL/MENTAL-HEALTH-OF-OLDER-ADULTS>.
- [43] Masse-Sibille C, Djamil B, Julie G, et al. Predictors of Response and Remission to Antidepressants in Geriatric Depression: A Systematic Review[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2018, 31(6): 283-302. DOI: 10.1177/0891988718807099.
- [44] Shiozawa P, da Silva ME, Dias DR, et al. Transcranial direct current stimulation for depression in a 92-year-old patient: a case study[J]. *Psychogeriatrics*, 2014, 14(4): 269-270. DOI: 10.1111/psyg.12100.
- [45] Gálvez V, Ho KA, Alonzo A, et al. Neuromodulation therapies for geriatric depression[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2015, 17(7): 59. DOI: 10.1007/s11920-015-0592-y.
- [46] 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. DOI: 10.1192/bjp.bp.111.097634.
- [47] Muszkat D, Polanczyk GV, Dias TG, et al. Transcranial Direct Current Stimulation in Child and Adolescent Psychiatry[J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2016, 26(7): 590-597. DOI: 10.1089/cap.2015.0172.
- [48] Osório AAC, Brunoni AR. Transcranial direct current stimulation in children with autism spectrum disorder: a systematic scoping review[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2019, 61(3): 298-304. DOI: 10.1111/dmcn.14104.