



非侵入性脑刺激应用于创伤后应激障碍和物质滥用障碍的记忆干预*

曾媛^{1,2)} 李勇辉^{3,4)} 申寻兵^{1,2)**} 董昕文^{3)**}

⁽¹⁾ 江西中医药大学人文学院, 南昌 330004; ⁽²⁾ 江西中医药大学江西省中医药管理局中医心理与脑科学重点实验室, 南昌 330004;

⁽³⁾ 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101; ⁽⁴⁾ 中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

摘要 记忆是进行思维、想象等高级心理活动的基础,是累积经验、促进个体生存的重要功能。然而,创伤后应激障碍和物质滥用障碍具有某种非适应性记忆过强的特征,不利于个体生存。因此,以病理性改变的记忆为靶点,通过削弱或更新非适应性记忆,可以达到缓解症状甚至治愈的目的。记忆并非是对经验的刻板记录,而是对经验不断更新整合的过程,因此记忆有被干预的可能。记忆的再次激活可能会诱发记忆消退和再巩固,这为记忆相关精神疾病的干预提供了思路和启发。非侵入性脑刺激(noninvasive brain stimulation, NIBS)技术作为一种时间、空间分辨率较高的无创神经调控技术,近年来开始被结合运用到记忆干预研究中。不同刺激参数的NIBS(如频率、极性,以及受刺激区域的初始神经激活状态)应用于特定大脑皮质区域,可以调节神经可塑性,增强或降低靶点脑区的兴奋性,从而削弱或增强行为表现,实现记忆消退增强或在再巩固时间窗内干预记忆。本文首先介绍了记忆相关的脑功能基础研究及与局部脑区干预方案的理论联系,继而回顾了近年来NIBS与记忆干预相结合应用于创伤或物质滥用相关障碍的临床干预研究,为精神疾病临床诊疗提供理论依据和启发。

关键词 非侵入性脑刺激技术, 记忆再巩固, 创伤后应激障碍, 物质滥用障碍

中图分类号 B842, B845

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0268

记忆是进行思维、想象等高级心理活动的基础,是累积经验、促进个体生存的重要功能。然而,非适应性记忆不利于个体的生存,比如过强的创伤记忆使个体长期处于经历创伤时的负性情绪体验中和强应激状态下,干扰对当下环境的适应;成瘾物质引起愉悦体验的记忆使个体将时间、精力持续投入到获取成瘾物质的行动中,丧失了其他重要社会功能。上述非适应性记忆导致情绪、动机系统功能障碍,产生创伤后应激障碍(post-traumatic stress disorder, PTSD)或物质滥用障碍(substance using disorder, SUD)的多种症状。由于记忆相关症状在上述精神障碍中的核心地位,对此类精神障碍的一种干预思路是以病理性改变的记忆为靶点,通过削弱或更新非适应性记忆,达到缓解症状甚至治愈的目的^[1-2]。

寻找干预创伤或成瘾记忆的生物学靶点非常困难。对特定事件的记忆并非储存在单一脑区,而是

以“印迹”(engram)的形式存在于神经回路中^[3],一段特定的记忆可以对应为一群特定相互连接的神经元中特定的活动模式^[4]。在印迹细胞处于激活状态时,细胞和突触的可塑性增加^[5],此时通过药理或行为的方法干预细胞或环路活动,能够形成持久的可塑性变化^[6-7],实现对记忆的调控。记忆编码后,记忆印记很脆弱,很容易被新的学习扰乱,直到通过“巩固”的过程稳定下来^[8-9]。然而,许多研究表明,巩固并不能使记忆印记永久稳定。重激活先前已巩固的记忆,可以使记忆印记再次不稳定,并受到新学习的干扰,记忆会经历再

* 科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0202104)和中国科学院心理研究所科研启动经费(E0CX481005)资助。

** 通讯联系人。

董昕文 Tel: 010-64850437, E-mail: dongxw@psych.ac.cn

申寻兵 Tel: 0791-87119577, E-mail: 20060923@jxutcm.edu.cn

收稿日期: 2022-06-07, 接受日期: 2022-08-30

一次的巩固过程^[10-15], 即记忆的再巩固。印迹细胞的激活状态对应着该印迹编码记忆的巩固和再巩固状态, 一般认为其时间在记忆形成或提取后的10 min至6 h^[11, 16]。记忆激活后, 短时间的相关线索呈现会诱发记忆的再巩固, 而长时间的呈现则会诱发记忆的消退^[17]。记忆的消退通常被认为是一种新的学习, 在条件刺激 (conditioned stimulus, CS) 与非条件刺激 (unconditioned stimulus, US) 形成联结后, 重新学习CS与无US的条件联结, 从而形成新的消退记忆来遏制原有记忆的过程。

在临床研究中, PTSD和SUD相关记忆的形成发生于特殊环境, 无法在记忆巩固阶段进行及时干预, 因此目前对记忆干预方式的探索主要集中于建立、增强消退记忆和干预再巩固阶段。传统的消退即暴露疗法 (cue exposure therapy, CET) 的干预效果不稳定, 容易复发, 而对记忆再巩固进行干预, 其效果持续时间长, 且没有消退记忆对场景的强依赖性^[8, 18]。对再巩固干预的早期研究发现, 再巩固时间窗内通过电休克^[19]或注射蛋白质合成抑制剂^[13]等干预措施可破坏原记忆, 但是具有巨大风险^[20-21], 不适用于记忆相关精神疾病的临床应用。近年来, 随着非侵入性脑刺激 (noninvasive brain stimulation, NIBS) 技术的发展, NIBS与消退或记忆再巩固干预技术的结合为改善人类记忆相关精神疾病的临床干预开创了新途径^[22-30]。本文回顾了近年来通过NIBS干预创伤、成瘾记忆的临床研究, 对PTSD、SUD等精神疾病的临床干预提供思路和启发。

1 记忆干预手段

1.1 纯行为消退干预效果不持久

行为消退是经典的干预恐惧、成瘾、强迫等问题行为的疗法, 通过重复暴露于CS, 但缺少先前与CS匹配的US, 从而建立CS不再与US连接的新记忆。消退并未损害原先形成的记忆, 而是形成了一种新的抑制性记忆, 这种记忆非常脆弱, 具有时间和场景的依赖性^[31]。更新 (renewal)、点燃 (reinstatement) 和自发恢复 (spontaneous recovery) 是3种最常见的消退后原记忆复现的情况^[31]。上述现象表明, 消退记忆高度依赖于消退训练的场景, 持续时间较短, 且极易受到US相关刺激的干扰, 因此在与非适应性记忆的竞争中处于劣势。临床中为了提高消退效果的持续时间和拓展消退效果的应用场景, 应用暴露疗法的同时往往结

合其他技术, 比如在认知行为疗法中将行为消退与认知、观念、态度的改变相结合。然而, 对认知行为疗法应用于焦虑障碍的临床研究发现, 约有50%患者在干预后没有明显改善^[32]。因此, 目前仍有大量研究试图将消退训练与药理干预或神经调控干预相结合, 以促进对非适应性记忆相关行为障碍的矫治^[33-34]。

1.2 对记忆再巩固过程进行干预的思路和方式

近20年来, 另一种干预非适应性记忆的思路受到越来越多的关注, 即在记忆再巩固阶段进行干预。不同于建立相对独立的抑制性消退记忆, 记忆再巩固干预强调对非适应性记忆本身进行调控。记忆在印记生成或重激活后进行巩固或再巩固, 即记忆形成后经历了多次再巩固过程。与记忆的巩固过程相似, 再巩固阶段的记忆具有较高可塑性^[35], 为已建立记忆的双向调节和修改, 包括对记忆的削弱、增强和更新提供了可能, 具有重要的临床意义^[36]。

如何重新激活并成功提取原始记忆, 诱导出再巩固过程是以记忆再巩固作为干预手段的关键前提。经研究发现, 并非每次记忆提取都能成功诱导出再巩固过程, 再巩固的发生具有一定的边界条件, 如记忆年龄^[37]、不完全的重激活过程^[38-39]。相应地, 如果希望提高重激活的成功率, 可采用更长时间的重激活过程^[40-41]、在重激活期间呈现新信息^[42-43]、增加重激活强度和使用促进可塑性药物^[44]的方式, 在通常不发生再巩固过程的条件下开启再巩固。一项对成年雄性大鼠的研究表明^[45], 海马 θ - γ 耦合与物体识别记忆的去稳定状态相关联, 通过干预手段提高海马 θ - γ 耦合可以提高再巩固期间的记忆干预效果。最近一项以人类为被试的颅内电生理记录与眼动相结合的研究也发现了相似的效应^[46], 海马的 θ - γ 耦合在注视到与原记忆有差异的物品位置时增强, 预示了记忆更新。与之类似, 一项情景记忆再巩固的研究^[47]发现, 在第1天进行了一系列物体识别学习后, 第2天给予一组提示 (提取第1天的记忆), 另一组无提示, 并随后进行第二列物体识别学习, 第3天对第一列物体回忆时, 给予提示的一组错误地混合了第二列物体的内容, 而无提示组则没有。这项研究表明线索提示对情景记忆的修正起着至关重要的作用, 且再巩固是一个建设性的过程, 它的发生需要在记忆中整合新信息。

1.3 再巩固干预与行为或药理干预结合的成果

再巩固与行为干预结合的干预方法以提取激活记忆后进行消退干预为主。已有文献表明, 基于记忆再巩固的提取-消退范式不仅能有效地消退恐惧记忆, 还克服了传统的消退干预后容易复发的缺点。提取-消退的基本范式是通过呈现条件刺激激活原有恐惧记忆至不稳定状态, 随后在不稳定时间窗内进行干预, 从而改变原有记忆^[11, 16]。提取-消退范式也从对恐惧记忆的干预迁移到对成瘾记忆的干预, 成为一种有效减少戒断期间药物渴求和复吸的非药理学方法^[48]。基于再巩固的提取-消退范式作为非侵入性、纯行为干预方式, 安全、无副作用^[49], 但是在干预有效性比例、参数等方面存在不一致^[49-50]。此外, 在大量线索暴露的干预中, 密集的创伤事件和长期再体验还会导致相当大比例的参与者退出^[51-52]。综上所述, 基于记忆再巩固技术的提取-消退范式仍然是一个可行但有争议的技术。

药理学干预最常用的药物是普萘洛尔 (propranolol)。普萘洛尔是一种去甲肾上腺素 β 受体拮抗剂, 有研究显示, 再巩固期间服用较低剂量的普萘洛尔能有效降低线索诱发的记忆表达^[21, 53-54]。对健康人类被试的研究发现, 普萘洛尔干预负性情绪关联的记忆效果明显, 但是对中性线索关联的记忆无效^[53]。另有研究发现, 再巩固期间服用普萘洛尔无法有效干预记忆^[55-57]。对 PTSD 病人的研究发现, 在记忆提取后, 服用普萘洛尔能有效减少 PTSD 的临床症状^[58]。普萘洛尔也同样被用于 SUD 记忆干预中, 能有效减少 SUD 患者对滥用物质的渴求^[59-60]。上述发现提示, 再巩固期间使用普萘洛尔, 可能通过降低去甲肾上腺素系统活动, 降低线索关联的情绪反应, 实现对过度恐惧或过度渴求有关症状的缓解。免疫抑制剂雷帕霉素 (rapamycin) 可在动物实验中破坏海马和杏仁核参与的恐惧记忆的再巩固^[36], 其作用通过抑制 mTOR 通路 (调节细胞代谢、增殖和蛋白质合成的胞内级联反应) 从而抑制记忆再巩固相关蛋白质合成来实现^[61]。糖皮质激素拮抗剂米非司酮 (mifepristone) 也能减少人类的条件性恐惧^[62], 单独使用或与 D-环丝氨酸联合使用能有效减轻 PTSD 症状^[63], 其作用机制是降低再巩固期间的应激内分泌反应。以上药理学干预方法所需时间较长, 且通常具有副作用, 如恶心、性功能受损和体重增加, 停药后存在戒断综合征和复发的风险, 干预结

果不稳定^[64]。

2 NIBS在记忆干预研究和临床应用中的潜力

2.1 NIBS技术介绍

NIBS 对再巩固状态下的记忆进行神经调控是近年来出现的记忆干预新思路。大多数关于再巩固的研究在动物模型中进行, 因为允许使用侵入性方法, 例如将蛋白质合成抑制剂注入指定的大脑区域, 以干扰记忆相关神经活动。NIBS 的出现为研究人类大脑功能提供了一种非侵入性的有力方法。近年来, 经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 和经颅电刺激 (transcranial electrical stimulation, tES) 已被作为安全、高效的方式用于记忆再巩固干预的探索。

NIBS 根据不同的刺激参数, 如频率、极性, 以及受刺激区域的初始神经激活状态, 应用于特定皮质区域, 调节神经可塑性, 改变皮层兴奋性, 从而破坏或增强行为表现^[25]。1980 年, Merton 和 Morton^[65] 首次报道了在人类运动皮层进行的未麻醉电刺激实验。四十多年来, TMS 和 tES 已成为主流的两类 NIBS 技术。TMS 是指使用高强度电流通过放置在头皮上的磁性线圈产生时变磁场, 穿透颅骨至皮质组织, 在特定区域产生较弱的感应电流, 非侵入性地刺激皮质神经元^[23], 调节皮层兴奋性^[66]。TMS 的刺激模式包括单脉冲刺激、双脉冲刺激, 还有在临床干预中最常用的重复刺激模式 (repetitive TMS, rTMS)。为了更快速调节皮层兴奋性、延长 rTMS 效应的持续时间, 研究人员在 rTMS 的基础上开发出了一种称为 θ 短阵快速脉冲刺激 (theta-burst stimulation, TBS) 的刺激技术^[67]。另外, 标准的 TMS 线圈只能通过刺激皮质区域来间接影响深部脑区, 而深部 TMS 线圈的出现, 实现了更深脑部的直接刺激^[37]。tES 通过在头皮释放微弱的电流调节神经细胞跨膜电位, 导致去极化或超极化, 从而改变皮层兴奋性^[68]。tES 包括经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation, tACS)、经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 和经颅随机噪声刺激 (transcranial random noise stimulation, tRNS)。tDCS 通过两个或多个电极向头皮提供微弱的直流电, 而 tACS 在 tDCS 的基础上, 加入刺激频率这一刺激源参数, 实现在特定频段的大脑微荡电刺激。与 tDCS 相比, tACS 的作用

和其潜在的生理机制知之甚少,这也是tACS应用较少的原因。tRNS是一种特殊的tACS,通常运用频率范围在0.1~640 Hz随机波动的电流^[69],其中0.1~100 Hz为低频tRNS,100~640 Hz为高频tRNS。高频tRNS通过明显高于神经元自发放电频率的随机高频刺激,能够引起靶点脑区及其所在环路在tRNS结束后持续激活^[70],具有提高感知觉功能等行为调节效果^[71],并且皮肤感觉阈限高于tDCS^[72],具有良好的临床应用前景。

TMS和tDCS有较多临床应用,相比之下时间干扰电场技术(temporally interfering electric fields, TI)和聚焦超声技术(focus ultrasound, FUS)的研究报道较为少见。Grossman等^[73]提出的TI属于无创的深部脑刺激技术。该技术的原理是对大脑施加两个频率差距较小的高频电场,二者会在大脑深处交叉的地方发生相互干扰,在发生干扰区域的神经元内产生低频电流,改变神经元的电活动,而高频电场对经过的组织不产生影响。通过对频率和位置的设定,可以让干扰电流直接产生在深部目标区域,如丘脑、基底神经节等,并不影响上层的神经元。FUS通过来自不同方向的低强度超声,汇聚于深部目标区域,通过影响目标脑区细胞膜上离子通道蛋白的机械运动,改变离子通道的通透性,从而改变膜电位和细胞的电活动^[74]。FUS与TI技术相比于TMS和tES,最突出的优势是能够作用于深部脑区,并且具有更高的空间分辨率和更好的耐受性。另一方面,由于深部脑区中有大量控制生命基本功能的核团,对深部脑区的刺激具有较高风险,需要高分辨率脑成像技术进行导航,因此FUS和TI的技术要求和经济成本远远高于TMS、tDCS以及侵入性的深部脑刺激技术。

TMS和tDCS是目前最常用的NIBS技术,随着刺激方案的不断更新,即使在停止刺激后,刺激脑区也能获得持续且显著的抑制或促进作用^[75-76]。NIBS与记忆再巩固技术相结合,充分利用TMS和tDCS高时间分辨率与高空间分辨率的特点,依据各类型疾病靶点干预特定区域,同时也能根据受试者特征设定不同刺激强度,上述特点均是药理干预或行为干预不具备的。TMS与tDCS对受试者来说都属于无痛且安全的干预技术手段,但由于TMS自身构造的复杂性只能在特定场所进行使用,相对而言tDCS应用场景则更多样化。除此之外,tDCS更易于在双盲或假对照研究中使用,并且更便于与行为任务同时应用,满足运用再巩固技术对多种疾

病进行干预的需求。

2.2 NIBS应用于记忆相关临床研究的理论基础

神经调控技术的临床运用基于脑组织结构与功能的联系和神经系统可塑性,即特定的行为或心理症状对应特定脑区或环路功能的变化。NIBS调节该脑区或与该脑区有联系的脑区,直接或间接地对目标脑区的功能及结构产生持续的改变^[77-78]。因此,NIBS刺激靶点的选择依赖于脑结构、神经回路功能的研究成果,例如,影像学研究表明,精神兴奋类物质成瘾者的额-顶叶回路功能障碍,导致其执行控制能力的缺陷^[79],而靶向前额叶皮质的rTMS刺激能影响其执行控制能力^[80]。同时,NIBS与功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术结合的研究结果表明,TMS刺激不仅能对目标脑区产生影响,对与受刺激区域相连的皮层下区域也具有间接调节作用^[81]。另一方面,在目标脑区处于某种特定的活动状态下进行神经调控,是产生特定可塑性变化的前提,因此需要NIBS刺激与行为任务的结合。例如,Javadi等^[82]在一项tDCS刺激背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)的研究中发现,只有在对词语记忆材料再认过程中给予tDCS刺激,才能起到增强下一次记忆提取的效果,不伴随任何行为任务的tDCS刺激无法影响后续记忆测试的表现。因此,NIBS刺激靶点和伴随NIBS的行为任务选择是理解NIBS研究结果的基础,也是设计研究和开发临床干预方案的基本原则。

3 NIBS对恐惧、创伤记忆的干预

3.1 恐惧、创伤记忆相关的脑结构、功能异常

创伤性恐惧记忆消退困难是PTSD的一个标志性症状。创伤性恐惧记忆以侵入性的方式不断被提取,导致对原始创伤经历的再体验、回避以及唤醒和负性心境的增加^[36],在记忆提取后消除或更新创伤性恐惧记忆(使创伤性恐惧记忆转化为安全记忆)是PTSD的一种干预思路。

内侧前额叶皮质(medial prefrontal cortex, mPFC)在存储和提取恐惧记忆方面起着重要作用^[83-84]。mPFC不仅参与远期记忆(即几周前学习的项目)的提取^[85-87],还与1~2 d前学习的近期记忆提取有关。抑制mPFC活动会损害对前一天习得的恐惧记忆的回忆^[88]。另一方面,采用标准消退训练(即重复呈现条件刺激而无厌恶结果)的动物研究发现,消退学习和消退记忆的提取受到mPFC

的边缘下皮层 (infralimbic cortex, IL) 到杏仁核间质细胞的神经投射调控^[89-90]。激活 IL 可以促进恐惧记忆消退, 在消退学习或消退记忆提取期间抑制或失活 IL 则会损害记忆消退^[91]。Milad 等^[92]通过影像学研究发现, 人类 mPFC 厚度与恐惧消退记忆呈正相关, mPFC 较厚的个体对 1 d 前经过消退学习的恐惧线索有更低的恐惧反应。临床影像学研究也发现, 以恐惧记忆为关键症状的疾病, 例如广泛性焦虑症和 PTSD, 也与更小的 mPFC 体积有关。较小的 mPFC 体积可能会导致消退过程的缺失, 从而易患 PTSD 或其他焦虑症^[93]。上述研究显示, mPFC 在恐惧记忆提取和消退记忆的习得、提取中都具有关键作用, 是理想的干预位点。

3.2 NIBS 靶向消退相关的脑区

对恐惧、创伤记忆进行干预研究, NIBS 作为非侵入性的安全干预方法提供了新的思路^[34, 94-102]。NIBS 对恐惧、创伤记忆的干预可以根据干预与恐惧记忆提取的关系分为两种: 在记忆再巩固时间窗内进行干预与线索暴露后直接干预。直接干预运用 NIBS 结合线索暴露, 直接靶向刺激 mPFC, 调节 mPFC 的活性, 从而增强恐惧、创伤记忆消退, 或将恐惧、创伤记忆转变为安全记忆^[103-105]。啮齿类动物研究表明, 在消退过程中对 IL 实施伴随条件刺激出现的电刺激可以减少回忆期间的恐惧行为。该研究组^[106]将这一发现运用到对健康人恐惧记忆的调控研究, 在消退学习中, 恐惧线索呈现后 100 ms 给予高频 rTMS 间接刺激 mPFC。由于 mPFC 位于额叶内侧, 而 TMS 的有效刺激深度在 1~2 cm^[107], 对人类被试难以实现无创的直接刺激, 因此研究者往往采用对与 mPFC 有强功能连接的距离头皮较近的皮层位点进行刺激, 实现对 mPFC 的间接刺激。该研究选择了左后侧 PFC 作为直接刺激位点, 因为 fMRI 结果显示该处与腹侧 mPFC 有强功能连接。结果发现, 伴随 rTMS 的消退训练能够增强恐惧记忆的消退效果, 从而有效减少恐惧。得益于 TMS 高时间分辨率和高空间分辨率的特点, 可以通过少量的 TMS 刺激左后侧 PFC, 减少对给定线索而不是其他线索的条件性恐惧。大脑皮层表面的行为加权电场图表明, 临近脑区具有差异明显的功能连接特征, 比如在该研究中选用的控制组刺激位置, 与干预组的刺激位点十分接近, 但是在那里进行 rTMS 刺激对恐惧/奖励回路和行为产生相反的影响, 这强调了寻找正确的刺激目标和基于 fMRI 的神经导航系统与 TMS 相结合的重要

性。Cobb 等^[108]通过一项随机临床研究发现, tDCS 刺激可增强行为消退训练效果: 实验组采用 20 min tDCS 刺激, 阳极刺激左侧 mPFC, 阴极刺激右侧 DLPFC, 之后在治疗师的指导下进行 30 min 钟恐惧记忆消退训练。结果显示, 相比进行伪刺激的控制组, 实验组更大程度地减少了恐惧记忆带来的痛苦和威胁, 说明对前额叶的神经调控能够增强 PTSD 病人消退训练效果。

3.3 NIBS 靶向再巩固相关脑区

另一种思路是 NIBS 与记忆再巩固技术结合, 在线索暴露后特定时间窗内进行干预, 最大程度唤醒恐惧记忆使其处于不稳定状态, 继而将原有记忆进行消除或更新^[109-110]。目前利用再巩固时间窗干预恐惧记忆的研究较少, 在最近发表的意向研究中, Borgomaneri 等^[111]选择了 DLPFC 作为刺激位点。原始记忆的成功提取或再激活是诱导出再巩固过程的前提, 作者认为记忆提取过程需要将提取线索与记忆进行比较, 直到满足对应关系确定目标记忆, 而 DLPFC 是记忆提取过程中执行监测和核实信息的重要脑区^[112]。他们的研究以健康人为被试, 首先在实验室内习得恐惧记忆, 1 d 后呈现恐惧线索提取记忆, 10 min 后进行 rTMS 干预, 24 h 后再次测量恐惧记忆表达。结果发现, rTMS 干预组比伪刺激组和刺激枕叶的控制组, 对恐惧线索有更低的皮肤电导变化, 而在 rTMS 干预后立即测试则没有上述恐惧降低的效果。该研究表明, rTMS 对恐惧记忆表达的干预效果存在位置、时间特异性以及状态依赖性, 对 DLPFC 的干预可以影响其后几小时内发生的记忆再巩固过程, 实现对再巩固之后恐惧记忆表达的调控。

恐惧记忆的异常表达是 PTSD 的重要病理基础, 相比实验室制造的恐惧记忆, 创伤相关的恐惧记忆要经历更多次的巩固与再巩固。目前罕有记忆再巩固期间采用 TMS 或 tES 对创伤记忆进行调控的临床研究报道。创伤记忆再巩固时间窗内采用 tDCS 的一项临床研究显示, 患有 PTSD 的老兵在 VR 中观看创伤相关影片后接受靶向 mPFC 的 tDCS 刺激, 相比伪刺激组有更明显的皮肤电反应降低和 PTSD 症状下降^[113]。Isserles 等^[114]主导的一项双盲研究发现, 靶向 mPFC 的高频深部脑刺激 (deep TMS, dTMS) 能有效促进恐惧消退。实验组 PTSD 患者短暂暴露于创伤事件之后通过 dTMS 刺激 mPFC, 相比伪刺激和短暂暴露于非创伤事件的对照组, 实验组 PTSD 诊断量表评分和皮肤电导反

应在数周内都明显降低。此外, 一项基于 PTSD 动物模型的研究发现, 对岛叶进行颅内电刺激可阻断恐惧记忆再巩固, 从而降低恐惧记忆表达^[115], 提示岛叶作为干预靶点的可能性。另有临床研究采用电休克疗法干预创伤记忆再巩固, 结果发现电休克能够改善 PTSD 症状, 但是非再巩固期间干预效果与再巩固期间干预效果相似^[116]。

NIBS 对恐惧、创伤记忆再巩固的干预作为安全、高效的干预方式, 能调节靶点区域的神经可塑性^[25], 从而在再巩固时间窗内干预记忆, 改善症状。NIBS 避免了传统干预方式的缺陷, 如药理学干预容易产生副作用, 行为干预疗法易复发且干预

效果不佳。但在评估 NIBS 对创伤性记忆干预的长期效果方面, 绝大多数研究仅报告干预后 1~4 周的结果, 未来应更注重干预效果的长期跟踪研究。同时, NIBS 对恐惧、创伤记忆的干预, 更多关注记忆本身, 而对伴随记忆过程的情绪状态、睡眠质量等方面关注较少, 但是情绪、睡眠等功能失调是恐惧相关的焦虑或应激障碍临床症状的重要组成部分, 应予以评估, 以全面衡量 NIBS 在恐惧、创伤相关精神疾病中的应用价值。本文汇总了部分 NIBS 靶向消退和靶向记忆再巩固相关脑区对恐惧、创伤记忆的干预研究 (表 1)。

Table 1 A summary of some intervention studies on fear and traumatic memories by NIBS targeting extinction and memory reconsolidation related brain regions

表1 部分NIBS靶向消退和靶向记忆再巩固相关脑区对恐惧、创伤记忆的干预研究汇总

研究内容	结合技术	NIBS 类型	刺激位点	刺激参数 (刺激强度/持续时间/干预次数)	干预效果	参考文献
健康人恐惧记忆调控	消退	rTMS	左侧mPFC	20 Hz/12 min/4次	伴随rTMS的消退训练能够增强恐惧记忆的消退效果, 从而有效减少恐惧	[106]
健康人恐惧记忆调控	消退	tDCS	阳极-左侧mPFC 阴极-右侧DLPFC	1.7 mA/20 min/次	相比进行伪刺激的控制组, 实验组更大程度地减少了恐惧记忆带来的痛苦和威胁	[108]
健康人恐惧记忆调控	记忆再巩固	rTMS	双侧DLPFC	1 Hz/15 min/次	rTMS干预组比伪刺激组和刺激枕叶的控制组对恐惧线索有更低的皮肤电导变化, 而在rTMS干预后立即测试则没有上述恐惧降低的效果	[111]
患有PTSD老兵的干预研究	记忆再巩固	tDCS	阳极-AF3 (与mPFC相连)	2 mA/10 min/次	相比伪刺激组有更明显的皮肤电反应降低和PTSD症状下降	[113]
PTSD患者的干预研究	记忆再巩固	dTMS	mPFC	20 Hz/20 min/12次	相比伪刺激和短暂暴露于非创伤事件的对照组, 实验组PTSD诊断量表评分和皮肤电导反应在数周内都明显降低	[114]

4 NIBS对成瘾记忆的干预

成瘾是一种慢性复发性疾病, 其特征是不计后果地反复用药或进行某特定行为, 成瘾者在物质或行为戒断后有长期复发的倾向。随着药物使用的增加, 与药物相关的线索 (CS) 与药物奖赏 (US) 反复匹配, 产生自动化连接, 形成成瘾记忆^[117]。有别于创伤记忆, 成瘾在人脑中形成持久、顽固、环境关联性极强的记忆, 并对大脑造成结构性破坏。持续存在与药物相关的非适应性记忆是阻碍戒毒的一个主要因素, 这种记忆可以维持药物寻求和

服用行为, 并促进这些习惯的无意识复发^[118]。因此, 抑制、改变成瘾记忆成为 SUD 干预方案的关键和目的。

NIBS 是成瘾相关精神障碍的有潜力的临床干预方式^[119-122], NIBS 可以直接靶向与成瘾记忆相关脑区, 如 DLPFC、mPFC, 调节靶点的神经可塑性, 达到抑制成瘾记忆的效果^[123-124]。目前 NIBS 在成瘾障碍临床研究中往往作用于 DLPFC 以增强成瘾者的执行控制能力^[68, 125-128]。对 18 项采用 tDCS 干预物质滥用障碍的研究结果的元分析表明^[129], 16 项以 DLPFC 为靶点的研究中, 8 项研究

显示tDCS能有效降低对成瘾物质的渴求。在对行为成瘾者的干预中也有类似发现^[130]。近年来,越来越多研究注意到成瘾记忆在诱发渴求和复吸中的关键地位,在NIBS干预中通过线索与神经调控的结合,力求达到更好的干预效果。

4.1 成瘾记忆相关的脑结构、功能异常

中脑边缘多巴胺系统是影响成瘾行为形成的重要脑区,其中包括腹侧被盖区、伏隔核、海马、杏仁核、前额叶。长期成瘾会导致涉及mPFC的边缘奖赏回路和涉及DLPFC的执行控制回路的功能障碍和中脑边缘多巴胺系统相关脑区发生形态学变化^[131-134]。同时,上述脑区也是记忆的关键脑区,是成瘾记忆干预的主要靶点^[135]。fMRI研究表明^[136-138],与中性线索相比,可卡因线索引起mPFC活性增加,同时,可卡因使用者的mPFC灰质体积低于对照组。除了mPFC,前额叶的其他区域,如年轻吸烟者的左侧DLPFC、左额内侧回和右侧胼胝体下回^[139],以及短期^[140]和长期酒精戒断者^[141]的两侧DLPFC和前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)均对药物相关线索的反应增强。在药物成瘾的研究中发现,前额叶多个亚区对相关线索的反应增强现象,在行为成瘾研究中也存在,每周玩网络游戏超过30 h的年轻男性观看游戏图片时,其眶额叶(orbitofrontal cortex, OFC)、ACC、mPFC和DLPFC明显激活,这些脑区的激活与玩游戏的冲动相关^[142]。此外,可卡因成瘾者渴求期间与成瘾相关的其他脑区如岛叶^[143]和海马^[144]区域同样被激活。

4.2 NIBS靶向消退相关的脑区

消退训练是成瘾干预中被广泛应用的行为干预方法,即在与药物相关的线索暴露后不给予药物奖赏,以抑制原有的成瘾记忆过程^[145]。消退与NIBS结合干预成瘾障碍的研究,一般采用神经调控刺激伴随药物线索呈现的方式,力求增强消退记忆。一项对酒精成瘾者的双盲对照神经影像学研究发现^[146],连续型 θ 短阵快速脉冲刺激(continuous TBS, cTBS)伴随呈现饮酒相关图片,能够减少酒精成瘾者饮酒行为,降低成瘾者奖赏相关神经回路对酒精线索的反应。该实验室前期fMRI结合TMS的脑功能成像研究显示,在左额极运用单脉冲TMS会导致mPFC和纹状体的活动发生显著变化^[147],因此在实验组采用酒精相关线索暴露后cTBS刺激左额极的方式,抑制左侧mPFC和纹状

体。结果显示,经过1个月共10次cTBS干预的3个月后,相比进行伪刺激的控制组,实验组大脑对酒精线索的反应性显著降低,尤其是mPFC-纹状体和mPFC-岛叶功能连接减少,说明对mPFC的神经调控能减少酒精成瘾者的饮酒行为,并降低大脑对酒精线索的反应性。一项超过百人参与的干预吸烟成瘾研究^[148]发现,靶向DLPFC和岛叶的dTMS刺激减少了吸烟成瘾者的香烟消费量和尼古丁依赖性,在干预结束时戒断率为44%,干预后6个月戒断率为33%。除此之外,与没有呈现吸烟线索的dTMS控制组相比,有吸烟线索的dTMS干预组减少的吸烟量更多。Herremans等^[149]主导的一项对酒精成瘾者的fMRI研究同样表明NIBS与线索结合对成瘾记忆的影响。经过15次靶向右侧DLPFC的高频rTMS干预后,酒精成瘾者一般渴求显著降低,而线索诱发的渴求并没有降低,脑成像结果也显示,线索暴露引起的神经活动与干预期没有明显差异。但是,在第1次和第15次rTMS干预后的脑功能成像结果显示,线索呈现后奖赏相关网络活动和默认模式网络活动相比接受rTMS干预前出现改变,说明与酒精相关的线索暴露期间,应用于右侧DLPFC的高频rTMS不会影响渴求神经回路,但可能会影响注意网络。

4.3 NIBS靶向再巩固相关的脑区

成瘾记忆是通过长久以来的用药行为不断巩固形成的,因此干预成瘾记忆可以在再巩固过程进行。让成瘾者暴露在成瘾记忆形成的环境下,却不给予相应的药物奖赏,就有助于成瘾记忆的修正^[150]。在消退训练的基础上,在再巩固时间窗内进行消退训练,有更好的抑制成瘾记忆效果^[48]。但提取-消退范式被证明干预效果并不一致,是一个存在争议的干预方式。对63项使用提取-消退范式干预动物恐惧回归或食欲反应的研究进行元分析表明,提取-消退范式对防止动物食欲反应的恢复有显著的影响,而对于防止动物的恐惧回归无显著影响^[151]。目前没有对成瘾记忆再巩固期间采用NIBS刺激成瘾记忆相关脑区的研究报告,也没有再巩固期间NIBS结合消退训练的研究证据。未来研究应进一步加强神经成像技术与NIBS技术的结合,以记忆再巩固相关区域或网络为目标,力求增强干预效果。本文汇总了部分NIBS靶向消退和靶向记忆再巩固相关脑区对成瘾记忆的干预研究(表2)。

Table 2 A summary of some intervention studies on addiction memories by NIBS targeting extinction and memory reconsolidation related brain regions

表2 部分NIBS靶向消退和靶向记忆再巩固相关脑区对成瘾记忆的干预研究汇总

研究内容	结合技术	NIBS类型	刺激位点	刺激参数 (刺激强度/持续时间/干预次数)	干预效果	参考文献
酒精成瘾的干预研究	消退	cTBS	左额极	50 Hz/5 min/10次	相比进行伪刺激的控制组, 实验组大脑对酒精线索的反应性显著降低, 尤其是mPFC-纹状体和mPFC-岛叶功能连接减少, 说明对mPFC的神经调控能减少酒精成瘾者的饮酒行为, 并降低大脑对酒精线索的反应性	[146]
吸烟成瘾的干预研究	消退	dTMS	LPFC & 岛叶	10 Hz/760 s/13次	在干预结束时戒断率为44%, 干预后6个月戒断率为33%; 与没有呈现吸烟线索的dTMS控制组相比, 有吸烟线索的dTMS干预组减少的吸烟量更多	[148]
酒精成瘾的干预研究	消退	rTMS	右侧DLPFC	20 Hz/88 s/15次	酒精成瘾者一般渴求显著降低, 而线索诱发的渴求并没有降低	[149]

5 总结与展望

NIBS 已经成为心理学研究和精神病诊疗中的一项重要工具。NIBS [22, 26] 如 TMS 和 tDCS 在记忆研究中可用于测试特定皮层区域的活动与记忆功能之间的因果关系, 和调节、干预记忆或学习的效果 [152-153]。随着 NIBS 刺激方案的不断优化升级, 硬件设备的更新迭代, 使得靶向皮层下更深的区域、实现精准的靶点刺激成为可能, 而 NIBS 与消退、记忆再巩固干预的结合, 为 NIBS 更安全、高效地干预神经性、精神性疾病患者的记忆创造了有利条件。NIBS 除了对以非适应性记忆为主要症状的精神类疾病存在干预效果, 在增强记忆 [154] 和遏制与神经退行性疾病相关的认知下降同样存在干预效果 [155], 并且发现 NIBS 与认知训练结合、多次干预, 能够更有效地达到增强记忆和提高认知功能的目的。目前, rTMS 作为一种重要的干预手段, 已广泛应用于包括抑郁症、精神分裂症、强迫症等在内的多种精神疾病 [156]。与抑郁症等精神疾病相比, PTSD 和 SUD 的 NIBS 干预同样以重复刺激关键脑区产生持久的作用并产生可塑性变化为特点, 但 PTSD [157] 和 SUD 因其特定的症状簇来形成整体诊断, 每个症状簇都有自己的神经学基础, 为了取得 PTSD 和 SUD 的神经调控干预效果, 两者的干预研究需要阐明与特定症状簇相关的神经机制, 以及如何用 NIBS 干预这些症状簇, 因此 NIBS 在 PTSD 和 SUD 的临床应用目前尚未成熟。

NIBS 在干预记忆方面的研究还面临一些问题需要进一步探索。首先, NIBS 的干预效果有非常明显的刺激参数、刺激位置特异性, 这就要求在干

预不同神经、精神疾病患者的记忆时, 需要依照不同疾病的特征, 探索最优的干预方案。其次, 对于 NIBS 干预效果的评估, 除了主观的记忆测量外, 还需要纳入客观的生理、情感、行为、认知等多维度数据, 单一测量方法会限制评估的可靠性。除此之外, 记忆激活的方式会导致成瘾记忆唤醒程度的不同, 从而影响原有记忆的提取激活 [158-159], 最终可能影响 NIBS 干预效果。有研究认为, 提取过程中与原记忆的预期错误是启动再巩固的必要条件 [160-162], 也有研究发现, 提取期间采用与原记忆无关的改变唤醒水平的方法, 可提高再巩固干预效果 [163-164]。近年来, 随着虚拟现实技术的发展, 利用虚拟现实场景的沉浸性、交互性、构想性, 可以获得增强的线索反应模式 [165]。上述发现为增强非适应性记忆的再巩固干预效果提供了思路, 可与 NIBS 技术相结合, 从而实现更好的干预效果 [166]。总之, 基于记忆再巩固运用 NIBS 干预精神类疾病未来的发展还有很长的路要走, 这是一条充满希望和挑战的路。

参 考 文 献

[1] Parsons R G, Ressler K J. Implications of memory modulation for post-traumatic stress and fear disorders. *Nat Neurosci*, 2013, **16**(2): 146-153

[2] Monfils M H, Holmes E A. Memory boundaries: opening a window inspired by reconsolidation to treat anxiety, trauma-related, and addiction disorders. *Lancet Psychiatry*, 2018, **5**(12): 1032-1042

[3] Tonegawa S, Liu X, Ramirez S, *et al.* Memory engram cells have come of age. *Neuron*, 2015, **87**(5): 918-931

[4] Josselyn S A, Tonegawa S. Memory engrams: recalling the past and imagining the future. *Science*, 2020, **367**(6473): eaaw4325

- [5] Mozzachiodi R, Byrne J H. More than synaptic plasticity: role of nonsynaptic plasticity in learning and memory. *Trends Neurosci*, 2010, **33**(1): 17-26
- [6] Quirk G J, Paré D, Richardson R, *et al*. Erasing fear memories with extinction training. *J Neurosci*, 2010, **30**(45): 14993-14997
- [7] Rodríguez M L C, Campos J, Forcato C, *et al*. Enhancing a declarative memory in humans: the effect of clonazepam on reconsolidation. *Neuropharmacology*, 2013, **64**: 432-442
- [8] Dudai Y. The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram?. *Annu Rev Psychol*, 2004, **55**: 51-86
- [9] Alvarez P, Squire L R. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(15): 7041-7045
- [10] Dayan E, Laor-Maayany R, Censor N. Reward disrupts reactivated human skill memory. *Sci Rep*, 2016, **6**: 28270
- [11] Monfils M-H, Cowansage K K, Klann E, *et al*. Extinction-reconsolidation boundaries: key to persistent attenuation of fear memories. *Science*, 2009, **324**(5929): 951-955
- [12] Björkstrand J, Agren T, Åhs F, *et al*. Disrupting reconsolidation attenuates long-term fear memory in the human amygdala and facilitates approach behavior. *Curr Biol*, 2016, **26**(19): 2690-2695
- [13] Nader K, Schafe G E, Le Doux J E. Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 2000, **406**(6797): 722-726
- [14] Walker M P, Brakefield T, Hobson J A, *et al*. Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 2003, **425**(6958): 616-620
- [15] Robertson E M. New insights in human memory interference and consolidation. *Curr Biol*, 2012, **22**(2): R66-71
- [16] Schiller D, Monfils M H, Raio C M, *et al*. Preventing the return of fear in humans using reconsolidation update mechanisms. *Nature*, 2010, **463**(7277): 49-53
- [17] Pedreira M E, Maldonado H. Protein synthesis subserves reconsolidation or extinction depending on reminder duration. *Neuron*, 2003, **38**(6): 863-869
- [18] Torregrossa M M, Taylor J R. Learning to forget: manipulating extinction and reconsolidation processes to treat addiction. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, **226**(4): 659-672
- [19] Misanin J R, Miller R R, Lewis D J. Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, 1968, **160**(3827): 554-555
- [20] Brunet A, Orr S P, Tremblay J, *et al*. Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *J Psychiatr Res*, 2008, **42**(6): 503-506
- [21] Kindt M, Soeter M, Vervliet B. Beyond extinction: erasing human fear responses and preventing the return of fear. *Nat Neurosci*, 2009, **12**(3): 256-258
- [22] Dayan E, Censor N, Buch E R, *et al*. Noninvasive brain stimulation: from physiology to network dynamics and back. *Nat Neurosci*, 2013, **16**(7): 838-844
- [23] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*, 2007, **55**(2): 187-199
- [24] Nitsche M A, Cohen L G, Wassermann E M, *et al*. Transcranial direct current stimulation: state of the art 2008. *Brain Stimul*, 2008, **1**(3): 206-223
- [25] Miniussi C, Harris J A, Ruzzoli M. Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, **37**(8): 1702-1712
- [26] Sandrini M, Umiltà C, Rusconi E. The use of transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience: a new synthesis of methodological issues. *Neurosci Biobehav Rev*, 2011, **35**(3): 516-536
- [27] Censor N, Cohen L G. Using repetitive transcranial magnetic stimulation to study the underlying neural mechanisms of human motor learning and memory. *J Physiol*, 2011, **589**(Pt 1): 21-28
- [28] Chen T, Su H, Li R, *et al*. The exploration of optimized protocol for repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of methamphetamine use disorder: a randomized sham-controlled study. *EBioMedicine*, 2020, **60**: 103027
- [29] Yang L Z, Yang Z, Zhang X. Non-invasive brain stimulation for the treatment of nicotine addiction: potential and challenges. *Neurosci Bull*, 2016, **32**(6): 550-556
- [30] Li X, Qi G, Yu C, *et al*. Cortical plasticity is correlated with cognitive improvement in Alzheimer's disease patients after rtms treatment. *Brain Stimul*, 2021, **14**(3): 503-510
- [31] Bouton M E. Context, time, and memory retrieval in the interference paradigms of pavlovian learning. *Psychol Bull*, 1993, **114**(1): 80-99
- [32] Loerinc A G, Meuret A E, Twohig M P, *et al*. Response rates for cbt for anxiety disorders: need for standardized criteria. *Clin Psychol Rev*, 2015, **42**: 72-82
- [33] Lebois L A M, Seligowski A V, Wolff J D, *et al*. Augmentation of extinction and inhibitory learning in anxiety and trauma-related disorders. *Annu Rev Clin Psychol*, 2019, **15**: 257-284
- [34] Marković V, Vicario C M, Yavari F, *et al*. A systematic review on the effect of transcranial direct current and magnetic stimulation on fear memory and extinction. *Front Hum Neurosci*, 2021, **15**: 655947
- [35] Lee J L C, Nader K, Schiller D. An update on memory reconsolidation updating. *Trends Cogn Sci*, 2017, **21**(7): 531-545
- [36] Alberini C M, Ledoux J E. Memory reconsolidation. *Curr Biol*, 2013, **23**(17): R746-R750
- [37] Sandrini M, Cohen L G, Censor N. Modulating reconsolidation: a link to causal systems-level dynamics of human memories. *Trends Cogn Sci*, 2015, **19**(8): 475-482
- [38] Bustos S G, Maldonado H, Molina V A. Disruptive effect of midazolam on fear memory reconsolidation: decisive influence of reactivation time span and memory age. *Neuropsychopharmacology*, 2009, **34**(2): 446-457
- [39] Lagasse F, Devaud J M, Mery F. A switch from cycloheximide-resistant consolidated memory to cycloheximide-sensitive reconsolidation and extinction in drosophila. *J Neurosci*, 2009, **29**(7): 2225-2230
- [40] Frankland P W, Ding H K, Takahashi E, *et al*. Stability of recent and remote contextual fear memory. *Learn Mem*, 2006, **13**(4):

- 451-457
- [41] Suzuki A, Josselyn S A, Frankland P W, *et al.* Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J Neurosci*, 2004, **24**(20): 4787-4795
- [42] Lee J L C. Reconsolidation: maintaining memory relevance. *Trends Neurosci*, 2009, **32**(8): 413-420
- [43] Winters B D, Tucci M C, DaCosta-Furtado M. Older and stronger object memories are selectively destabilized by reactivation in the presence of new information. *Learn Mem*, 2009, **16**(9): 545-553
- [44] Gräff J, Joseph N F, Horn M E, *et al.* Epigenetic priming of memory updating during reconsolidation to attenuate remote fear memories. *Cell*, 2014, **156**(1-2): 261-276
- [45] Gonzalez M C, Radiske A, Conde-Ocazonez S, *et al.* Reactivation-dependent amnesia for object recognition memory is contingent on hippocampal theta-gamma coupling during recall. *Learn Mem*, 2022, **29**(1): 1-6
- [46] Kragel J E, VanHaerents S, Templer J W, *et al.* Hippocampal theta coordinates memory processing during visual exploration. *Elife*, 2020, **9**: e52108
- [47] Hupbach A, Gomez R, Hardt O, *et al.* Reconsolidation of episodic memories: a subtle reminder triggers integration of new information. *Learn Mem*, 2007, **14**(1-2): 47-53
- [48] Xue Y X, Luo Y X, Wu P, *et al.* A memory retrieval-extinction procedure to prevent drug craving and relapse. *Science*, 2012, **336**(6078): 241-245
- [49] Elsey B W J, Ast V A V, Kindt M. Human memory reconsolidation: a guiding framework and critical review of the evidence. *Psychol Bull*, 2018, **144**(8): 797-848
- [50] Millan E Z, Milligan-Saville J, McNally G P. Memory retrieval, extinction, and reinstatement of alcohol seeking. *Neurobiol Learn Mem*, 2013, **101**: 26-32
- [51] Mello P G, Silva G R, Donat J C, *et al.* An update on the efficacy of cognitive-behavioral therapy, cognitive therapy, and exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *Int J Psychiatry Med*, 2013, **46**(4): 339-357
- [52] Bisson J I, Roberts N P, Andrew M, *et al.* Psychological therapies for chronic post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013(12): CD003388
- [53] Schwabe L, Nader K, Wolf O T, *et al.* Neural signature of reconsolidation impairments by propranolol in humans. *Biol Psychiatry*, 2012, **71**(4): 380-386
- [54] Nasehi M, Khani-Abyaneh M, Ebrahimi-Ghiri M, *et al.* The effect of left frontal transcranial direct-current stimulation on propranolol-induced fear memory acquisition and consolidation deficits. *Behav Brain Res*, 2017, **331**: 76-83
- [55] Tollenaar M S, Elzinga B M, Spinhoven P, *et al.* Psychophysiological responding to emotional memories in healthy young men after cortisol and propranolol administration. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, **203**(4): 793-803
- [56] Tollenaar M S, Elzinga B M, Spinhoven P, *et al.* Immediate and prolonged effects of cortisol, but not propranolol, on memory retrieval in healthy young men. *Neurobiol Learn Mem*, 2009, **91**(1): 23-31
- [57] Bos M G N, Schuijjer J, Lodestijn F, *et al.* Stress enhances reconsolidation of declarative memory. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, **46**: 102-113
- [58] Brunet A, Saumier D, Liu A, *et al.* Reduction of PTSD symptoms with pre-reactivation propranolol therapy: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, 2018, **175**(5): 427-433
- [59] Saladin M E, Gray K M, McRae-Clark A L, *et al.* A double blind, placebo-controlled study of the effects of post-retrieval propranolol on reconsolidation of memory for craving and cue reactivity in cocaine dependent humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 2013, **226**(4): 721-737
- [60] Lonergan M, Saumier D, Tremblay J, *et al.* Reactivating addiction-related memories under propranolol to reduce craving: a pilot randomized controlled trial. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 2016, **50**: 245-249
- [61] Weichhart T. Mammalian target of rapamycin: a signaling kinase for every aspect of cellular life. *Methods Mol Biol*, 2012, **821**: 1-14
- [62] Pitman R K, Milad M R, Igoe S A, *et al.* Systemic mifepristone blocks reconsolidation of cue-conditioned fear; propranolol prevents this effect. *Behav Neurosci*, 2011, **125**(4): 632-638
- [63] Wood N E, Rosasco M L, Suris A M, *et al.* Pharmacological blockade of memory reconsolidation in posttraumatic stress disorder: three negative psychophysiological studies. *Psychiatry Res*, 2015, **225**(1-2): 31-39
- [64] Ipser J C, Stein D J. Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, **15**(6): 825-840
- [65] Merton P A, Morton H B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*, 1980, **285**(5762): 227
- [66] Rossi S, Antal A, Bestmann S, *et al.* Safety and recommendations for tms use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines. *Clin Neurophysiol*, 2021, **132**(1): 269-306
- [67] Huang Y Z, Edwards M J, Rounis E, *et al.* Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 2005, **45**(2): 201-206
- [68] Ekhtiari H, Tavakoli H, Addolorato G, *et al.* Transcranial electrical and magnetic stimulation (tes and tms) for addiction medicine: a consensus paper on the present state of the science and the road ahead. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, **104**: 118-140
- [69] Fatemeh Y, Asif J, Mohsen M S, *et al.* Basic and functional effects of transcranial electrical stimulation (tes) -an introduction. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, **85**: 81-92
- [70] Terney D, Chaieb L, Moliadze V, *et al.* Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci*, 2008, **28**(52): 14147-14155
- [71] Potok W, Van der Groen O, Bächinger M, *et al.* Transcranial random noise stimulation modulates neural processing of sensory and motor circuits, from potential cellular mechanisms to behavior: a scoping review. *ENeuro*, 2022, **9**(1): ENEURO.0248-21.2021
- [72] Ambrus G G, Paulus W, Antal A. Cutaneous perception thresholds of electrical stimulation methods: comparison of tdes and trns. *Clin Neurophysiol*, 2010, **121**(11): 1908-1914

- [73] Grossman N, Bono D, Dedie N, *et al.* Noninvasive deep brain stimulation *via* temporally interfering electric fields. *Cell*, 2017, **169**(6): 1029-1041.e16
- [74] Rezayat E, Toostani I G. A review on brain stimulation using low intensity focused ultrasound. *Basic Clin Neurosci*, 2016, **7**(3): 187-194
- [75] Sparing R, Mottaghy F M. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (tms/tcds)-from insights into human memory to therapy of its dysfunction. *Methods*, 2008, **44**(4): 329-337
- [76] Chu C S, Li C T, Brunoni A R, *et al.* Cognitive effects and acceptability of non-invasive brain stimulation on Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a component network meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, **92**(2): 195-203
- [77] De Boer N S, Schluter R S, Daams J G, *et al.* The effect of non-invasive brain stimulation on executive functioning in healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, **125**: 122-147
- [78] Floel A, Cohen L G. Contribution of noninvasive cortical stimulation to the study of memory functions. *Brain Res Rev*, 2007, **53**(2): 250-259
- [79] Goldstein R Z, Volkow N D. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry*, 2002, **159**(10): 1642-1652
- [80] Stürmer B, Redlich M, Irlbacher K, *et al.* Executive control over response priming and conflict: a transcranial magnetic stimulation study. *Exp Brain Res*, 2007, **183**(3): 329-339
- [81] De Ridder D, Vanneste S, Kovacs S, *et al.* Transient alcohol craving suppression by rtms of dorsal anterior cingulate: an fmri and loreta eeg study. *Neurosci Lett*, 2011, **496**(1): 5-10
- [82] Javadi A H, Cheng P. Transcranial direct current stimulation (TDCS) enhances reconsolidation of long-term memory. *Brain Stimul*, 2013, **6**(4): 668-674
- [83] Phelps E A, Delgado M R, Nearing K I, *et al.* Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron*, 2004, **43**(6): 897-905
- [84] Hartley C A, Phelps E A. Changing fear: the neurocircuitry of emotion regulation. *Neuropsychopharmacology*, 2010, **35**(1): 136-146
- [85] Bontempi B, Laurent-Demir C, Destrade C, *et al.* Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature*, 1999, **400**(6745): 671-675
- [86] Frankland P W, Bontempi B, Talton L E, *et al.* The involvement of the anterior cingulate cortex in remote contextual fear memory. *Science*, 2004, **304**(5672): 881-883
- [87] Takashima A, Petersson K M, Rutters F, *et al.* Declarative memory consolidation in humans: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, **103**(3): 756-761
- [88] Corcoran K A, Quirk G J. Activity in prelimbic cortex is necessary for the expression of learned, but not innate, fears. *J Neurosci*, 2007, **27**(4): 840-844
- [89] Pare D, Duvarci S. Amygdala microcircuits mediating fear expression and extinction. *Curr Opin Neurobiol*, 2012, **22**(4): 717-723
- [90] Sotres-Bayon F, Quirk G J. Prefrontal control of fear: more than just extinction. *Curr Opin Neurobiol*, 2010, **20**(2): 231-235
- [91] Omura J, Fuchikami M, Araki M, *et al.* Chemogenetic activation of the mpfc alleviates impaired fear memory extinction in an animal model of PTSD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, **108**: 110090
- [92] Milad M R, Quinn B T, Pitman R K, *et al.* Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(30): 10706-10711
- [93] Rauch S L, Shin L M, Phelps E A. Neurocircuitry models of posttraumatic stress disorder and extinction: human neuroimaging research--past, present, and future. *Biol Psychiatry*, 2006, **60**(4): 376-382
- [94] Abbasi S, Nasehi M, Lichaei H R S, *et al.* Effects of left prefrontal transcranial direct current stimulation on the acquisition of contextual and cued fear memory. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, **20**(6): 623-630
- [95] Manteghi F, Nasehi M, Zarrindast M R. Precondition of right frontal region with anodal tDCS can restore the fear memory impairment induced by acpa in male mice. *EXCLI J*, 2017, **16**: 1-13
- [96] Nasehi M, Soltanpour R, Ebrahimi-Ghiri M, *et al.* Interference effects of transcranial direct current stimulation over the right frontal cortex and adrenergic system on conditioned fear. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, **234**(22): 3407-3416
- [97] Guhn A, Dresler T, Andreatta M, *et al.* Medial prefrontal cortex stimulation modulates the processing of conditioned fear. *Front Behav Neurosci*, 2014, **8**: 44
- [98] Spiers H J, Bendor D. Enhance, delete, incept: manipulating hippocampus-dependent memories. *Brain Res Bull*, 2014, **105**(100): 2-7
- [99] Tan S Z K, Sheng V, Chan Y-S, *et al.* Eternal sunshine of the neuromodulated mind: altering fear memories through neuromodulation. *Exp Neurol*, 2019, **314**: 9-19
- [100] Marin M F, Camprodon J A, Dougherty D D, *et al.* Device-based brain stimulation to augment fear extinction: implications for PTSD treatment and beyond. *Depress Anxiety*, 2014, **31**(4): 269-278
- [101] Yosephi M H, Ehsani F, Daghighi M, *et al.* The effects of transcranial direct current stimulation intervention on fear: a systematic review of literature. *J Clin Neurosci*, 2019, **62**: 7-13
- [102] Steinberg H. Treatment of fear by trans-cranial direct current stimulation (TDCS) in history. *J Clin Neurosci*, 2019, **67**: 295-296
- [103] Legrand M, Troubat R, Brizard B, *et al.* Prefrontal cortex rtms reverses behavioral impairments and differentially activates c-fos in a mouse model of post-traumatic stress disorder. *Brain Stimul*, 2019, **12**(1): 87-95
- [104] Abend R, Jalon I, Gurevitch G, *et al.* Modulation of fear extinction processes using transcranial electrical stimulation. *Transl Psychiatry*, 2016, **6**(10): e913

- [105] Isserles M, Tendler A, Roth Y, *et al.* Deep transcranial magnetic stimulation combined with brief exposure for posttraumatic stress disorder: a prospective multisite randomized trial. *Biol Psychiatry*, 2021, **90**(10): 721-728
- [106] Raij T, Nummenmaa A, Marin M F, *et al.* Prefrontal cortex stimulation enhances fear extinction memory in humans. *Biol Psychiatry*, 2018, **84**(2): 129-137
- [107] Alba-Ferrara L M, Fernandez F, De Erausquin G A. The use of neuromodulation in the treatment of cocaine dependence. *Addict Disord Their Treat*, 2014, **13**(1): 1-7
- [108] Cobb A R, O'Connor P, Zaizar E, *et al.* tDCS-augmented *in vivo* exposure therapy for specific fears: a randomized clinical trial. *J Anxiety Disord*, 2021, **78**: 102344
- [109] Duran J M, Sierra R O, Corredor K, *et al.* Cathodal transcranial direct current stimulation on the prefrontal cortex applied after reactivation attenuates fear memories and prevent reinstatement after extinction. *J Psychiatr Res*, 2021, **145**: 213-221
- [110] Asthana M, Nueckel K, Mühlberger A, *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on consolidation of fear memory. *Front Psychiatry*, 2013, **4**: 107
- [111] Borgomaneri S, Battaglia S, Garofalo S, *et al.* State-dependent tms over prefrontal cortex disrupts fear-memory reconsolidation and prevents the return of fear. *Curr Biol*, 2020, **30**(18): 3672-3679.e4
- [112] Simons S J, Spiers J H. Prefrontal and medial temporal lobe interactions in long-term memory. *Nat Rev Neurosci*, 2003, **4**(8): 637-48
- [113] Van't Wout M, Longo S M, Reddy M K, *et al.* Transcranial direct current stimulation may modulate extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Brain Behav*, 2017, **7**(5): e00681
- [114] Isserles M, Shalev A Y, Roth Y, *et al.* Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder--a pilot study. *Brain Stimul*, 2013, **6**(3): 377-383
- [115] Stehberg J, Levy D, Zangen A. Impairment of aversive memory reconsolidation by localized intracranial electrical stimulation. *Eur J Neurosci*, 2009, **29**(5): 964-969
- [116] Tang V M, Trought K, Gicas K M, *et al.* Electroconvulsive therapy with a memory reactivation intervention for post-traumatic stress disorder: a randomized controlled trial. *Brain Stimul*, 2021, **14**(3): 635-642
- [117] Robinson T E, Berridge K C. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Brain Res Rev*, 1993, **18**(3): 247-291
- [118] Milton A L, Everitt B J. The persistence of maladaptive memory: addiction, drug memories and anti-relapse treatments. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, **36**(4): 1119-1139
- [119] Fattore L, Diana M. Drug addiction: an affective-cognitive disorder in need of a cure. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, **65**: 341-361
- [120] Bickel W K, Athamneh L N, Snider S E, *et al.* Reinforcer pathology: implications for substance abuse intervention. *Curr Top Behav Neurosci*, 2020, **47**: 139-162
- [121] Gomis-Vicent E, Thoma V, Turner J J D, *et al.* Review: non-invasive brain stimulation in behavioral addictions: insights from direct comparisons with substance use disorders. *Am J Addict*, 2019, **28**(6): 431-454
- [122] Schluter R S, Daams J G, Van Holst R J, *et al.* Effects of non-invasive neuromodulation on executive and other cognitive functions in addictive disorders: a systematic review. *Front Neurosci*, 2018, **12**: 642
- [123] Pedron S, Monnin J, Haffen E, *et al.* Repeated transcranial direct current stimulation prevents abnormal behaviors associated with abstinence from chronic nicotine consumption. *Neuropsychopharmacology*, 2014, **39**(4): 981-988
- [124] Den Uyl T E, Gladwin T E, Wiers R W. Transcranial direct current stimulation, implicit alcohol associations and craving. *Biol Psychol* 2015, **105**: 37-42
- [125] Philip N S, Sorensen D O, McCalley D M, *et al.* Non-invasive brain stimulation for alcohol use disorders: state of the art and future directions. *Neurotherapeutics*, 2020, **17**(1): 116-126
- [126] Alizadehgoradel J, Nejati V, Sadeghi Movahed F, *et al.* Repeated stimulation of the dorsolateral-prefrontal cortex improves executive dysfunctions and craving in drug addiction: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Brain Stimul*, 2020, **13**(3): 582-593
- [127] Fayaz Feyzi Y, Vahed N, Sadeghamal Nikraftar N, *et al.* Synergistic effect of combined transcranial direct current stimulation and matrix model on the reduction of methamphetamine craving and improvement of cognitive functioning: a randomized sham-controlled study. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2022, **48**(3): 311-320
- [128] Boggio PS, Zaghi S, Villani AB, *et al.* Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (TDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug Alcohol Depend*, 2010, **112**(3): 220-225
- [129] Lupi M, Martinotti G, Santacroce R, *et al.* Transcranial direct current stimulation in substance use disorders: a systematic review of scientific literature. *J ECT*, 2017, **33**(3): 203-209
- [130] Cuppone D, Gómez Pérez L J, Cardullo S, *et al.* The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of behavioral addictions: two case reports and review of the literature. *J Behav Addict*, 2021, **10**(2): 361-370
- [131] Berridge K C, Robinson T E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience?. *Brain Res Brain Res Rev*, 1998, **28**(3): 309-369
- [132] Kelley E A, Berridge C K. The neuroscience of natural rewards: relevance to addictive drugs. *J Neurosci*, 2002, **22**(9): 3306-3311
- [133] Koob F G, Nestler J E. The neurobiology of drug addiction. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997, **9**(3): 760-773
- [134] Aronson Fischell S, Ross T J, Deng Z D, *et al.* Transcranial direct current stimulation applied to the dorsolateral and ventromedial prefrontal cortices in smokers modifies cognitive circuits implicated in the nicotine withdrawal syndrome. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2020, **5**(4): 448-460
- [135] Hyman S E. Addiction: a disease of learning and memory. *Am J Psychiatry*, 2005, **162**(8): 1414-1422

- [136] Childress A R, Ehrman R N, Wang Z, *et al.* Prelude to passion: limbic activation by “unseen” drug and sexual cues. *PLoS One*, 2008, **3**(1): e1506
- [137] Hester R, Garavan H. Neural mechanisms underlying drug-related cue distraction in active cocaine users. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, **93**(3): 270-277
- [138] Prisciandaro J J, Myrick H, Henderson S, *et al.* Prospective associations between brain activation to cocaine and no-go cues and cocaine relapse. *Drug Alcohol Depend*, 2013, **131**(1-2): 44-49
- [139] Yalachkov Y, Kaiser J, Naumer M J. Brain regions related to tool use and action knowledge reflect nicotine dependence. *J Neurosci*, 2009, **29**(15): 4922-4929
- [140] Heinz A, Wrase J, Kahnt T, *et al.* Brain activation elicited by affectively positive stimuli is associated with a lower risk of relapse in detoxified alcoholic subjects. *Alcohol Clin Exp Res*, 2007, **31**(7): 1138-1147
- [141] Grüsser S M, Wrase J, Klein S, *et al.* Cue-induced activation of the striatum and medial prefrontal cortex is associated with subsequent relapse in abstinent alcoholics. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, **175**(3): 296-302
- [142] Ko C H, Liu G C, Hsiao S, *et al.* Brain activities associated with gaming urge of online gaming addiction. *J Psychiatr Res*, 2009, **43**(7): 739-747
- [143] Wang G J, Volkow N D, Fowler J S, *et al.* Regional brain metabolic activation during craving elicited by recall of previous drug experiences. *Life Sci*, 1999, **64**(9): 775-784
- [144] Grant S, London E D, Newlin D B, *et al.* Activation of memory circuits during cue-elicited cocaine craving. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(21): 12040-12045
- [145] Woods A M, Bouton M E. Occasional reinforced responses during extinction can slow the rate of reacquisition of an operant response. *Learn Motiv*, 2007, **38**(1): 56-74
- [146] McCalley D M, Kaur N, Wolf J P, *et al.* Medial prefrontal cortex theta burst stimulation improves treatment outcomes in alcohol use disorder: a double-blind, sham-controlled neuroimaging study. *Biol Psychiatry Glob Open Sci*, 2022, **3**(2): 301-310
- [147] Hanlon C A, Beveridge T J R, Porrino L J. Recovering from cocaine: insights from clinical and preclinical investigations. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, **37**(9 Pt A): 2037-2046
- [148] Dinur-Klein L, Dannon P, Hadar A, *et al.* Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: a prospective, randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*, 2014, **76**(9): 742-749
- [149] Herremans C S, Schuerbeek V P, Raedt D R, *et al.* The impact of accelerated right prefrontal high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on cue-reactivity: an fMRI study on craving in recently detoxified alcohol-dependent patients. *PLoS One*, 2015, **10**(8): e0136182
- [150] Milton A L. Drink, drugs and disruption: memory manipulation for the treatment of addiction. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, **23**(4): 706-712
- [151] Kredlow M A, Unger L D, Otto M W. Harnessing reconsolidation to weaken fear and appetitive memories: a meta-analysis of post-retrieval extinction effects. *Psychol Bull*, 2016, **142**(3): 314-336
- [152] Zimerman M, Hummel F C. Non-invasive brain stimulation: enhancing motor and cognitive functions in healthy old subjects. *Front Aging Neurosci*, 2010, **2**: 149
- [153] Sandrini M, Cohen L G. Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation. *Handb Clin Neurol*, 2013, **116**: 499-524
- [154] Tatti E, Rossi S, Innocenti I, *et al.* Non-invasive brain stimulation of the aging brain: state of the art and future perspectives. *Ageing Res Rev*, 2016, **29**: 66-89
- [155] Sanches C, Stengel C, Godard J, *et al.* Past, present, and future of non-invasive brain stimulation approaches to treat cognitive impairment in neurodegenerative diseases: time for a comprehensive critical review. *Front Aging Neurosci*, 2021, **12**: 578339
- [156] 巫彩莲, 吴晓雄, 郁缪宇. 重复经颅磁刺激治疗精神疾病临床研究进展. *临床精神医学杂志*, 2022, **32**(3): 243-245
Wu C L, Wu X X, Yu M Y. *J Clin Psychiat*, 2022, **32**(3): 243-245
- [157] Kunitatsu A, Yasaka K, Akai H, *et al.* MRI findings in posttraumatic stress disorder. *J Magn Reson Imaging*, 2020, **52**(2): 380-396
- [158] Yuan K, Cao L, Xue Y X, *et al.* Basolateral amygdala is required for reconsolidation updating of heroin-associated memory after prolonged withdrawal. *Addict Biol*, 2020, **25**(4): e12793
- [159] Lane D R, Ryan L, Nadel L, *et al.* Memory reconsolidation, emotional arousal, and the process of change in psychotherapy: new insights from brain science. *Behav Brain Sci*, 2015, **38**: e1
- [160] Sinclair H A, Barense D M. Surprise and destabilize: prediction error influences episodic memory reconsolidation. *Learn Mem*, 2018, **25**(8): 369-381
- [161] Long M N, Lee H, Kuhl A B. Hippocampal mismatch signals are modulated by the strength of neural predictions and their similarity to outcomes. *J Neurosci*, 2016, **36**(50): 12677-12687
- [162] Sevenster D, Beckers T, Kindt M. Prediction error demarcates the transition from retrieval, to reconsolidation, to new learning. *Learn Mem*, 2014, **21**(11): 580-584
- [163] Finn B, Roediger L H. Enhancing retention through reconsolidation: negative emotional arousal following retrieval enhances later recall. *Psychol Sci*, 2011, **22**(6): 781-786
- [164] Antypa D, Perrault A A, Vuilleumier P, *et al.* Suppressing the morning cortisol rise after memory reactivation at 4 a.m. enhances episodic memory reconsolidation in humans. *J Neurosci*, 2021, **41**(34): 7259-7266
- [165] 周力丹, 陈慧静, 王春光, 等. 虚拟现实技术在物质滥用治疗中的研究进展. *科学通报*, 2017, **62**(9): 888-896
Zhou L D, Chen X J, Wang C G, *et al.* *Chin Sci Bull*, 2017, **62**(9): 888-896
- [166] Van't Wout-Frank M, Philip N S. Simultaneous application of transcranial direct current stimulation during virtual reality exposure. *J Vis Exp*, 2021(167): 10.3791/61795

A Review of Memory Intervention With Noninvasive Brain Stimulation in Post-traumatic Stress Disorder and Substance Use Disorder*

ZENG Yuan^{1,2)}, LI Yong-Hui^{3,4)}, SHEN Xun-Bing^{1,2)**}, DONG Xin-Wen^{3)**}

⁽¹⁾Jiangxi University of Chinese Medicine College of Humanities, Nanchang 330004, China;

²⁾Jiangxi University of Chinese Medicine Jiangxi Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Key Research Laboratory of Chinese Medicine Psychology and Brain Science, Nanchang 330004, China;

³⁾CAS Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁴⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract Memory is an essential function for accumulating experience and promoting individual survival. However, post-traumatic stress disorder (PTSD) and substance use disorders (SUD) are characterized by maladaptive memory, which is unfavorable for individual survival. Therefore, one idea to develop treatment for PTSD and SUD, psychiatric disorders characterized by excessive fear memories or addiction memories, is to extinguish or update maladaptive memories. Memory intervention is based on the fact that memory is an ongoing process that allows updating and integrating information. The reactivation of memory may induce memory retrieval and reconsolidation, rendering a time window with increase plasticity of the neural circuits underlying the pieces of the retrieved memory. Interventions within this critical time window may have better therapeutic effect compared to interventions outside the time window. Noninvasive brain stimulation (NIBS), as a non-invasive physical therapy, has been viewed a candidate for maladaptive memory intervention. NIBS can be applied with specific stimulation parameters (anatomical targets, frequency, polarity, behavioral state, *etc.*) to achieve varied stimulation effects. NIBS can alter cortical excitability and modulate neuroplasticity in the targeted region or other brain regions connected to the targeted region. When NIBS is applied to memory related brain areas, it may disrupt or alter memory-related neural circuit activity thereby changing memory related emotion or behavioral performance. In this review, we summarize recent studies using NIBS (transcranial magnetic stimulation, TMS, and transcranial direct current stimulation, tDCS, mainly) interventions for trauma- or substance-use-related memory during memory reconsolidation, along with theoretical basis from brain imaging or preclinical evidence from rodent studies. There are two basic ideas for NIBS interventions in maladaptive memories, to enhance activity in extinction-related neural circuit by TMS or tDCS, or to suppress activity in brain areas related to maladaptive emotional or motivational processing during memory reconsolidation. Both ideas got supporting results from research in the laboratory, while there has been no convincing evidence from clinical application yet. This review summarizes research evidence about the application of NIBS in fear and addiction memory intervention and hopes to contribute to breed insights for the development of NIBS treatment for memory-related psychiatric disorders targeting reconsolidation process.

Key words noninvasive brain stimulation, memory reconsolidation, post-traumatic stress disorder, substance use disorder

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0268

* This work was supported by grants from Science and Technology Innovation 2030- “Brain Science and Brain-like Research” Major Project (2021ZD0202104) and Scientific Foundation of Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences (E0CX481005).

** Corresponding author.

DONG Xin-Wen. Tel: 86-10-64850437, E-mail: dongxw@psych.ac.cn

SHEN Xun-Bing. Tel: 86-791-87119577, E-mail: 20060923@jxutcm.edu.cn

Received: June 7, 2022 Accepted: August 30, 2022