



经颅电刺激镇痛研究的现状及展望*

邱义^{1,2)**} 马炜玮^{1,2)**} 张会娟^{1,2)***} 涂毅恒^{1,2)}

(¹) 中国科学院心理研究所, 中国科学院心理健康重点实验室, 北京 100101; (²) 中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

摘要 经颅电刺激技术是一种非侵入性神经调控方法, 因其具有卓越的安全性、良好的患者依从性以及高度便携性等特点, 被视为一种潜在的非药物镇痛手段。然而, 目前对于经颅电刺激镇痛效果的研究结果不一致且镇痛机制尚未完全阐明。本文通过系统归纳总结3种主要的经颅电刺激技术——经颅直流电刺激、经颅交流电刺激和经颅随机噪声刺激——在镇痛领域的研究进展, 评估了这些技术对短时、急性和慢性疼痛的镇痛效果, 并深入剖析了其潜在的镇痛机制。同时, 本文系统讨论了既往研究的局限性, 并对未来研究提出了一系列切实可行的建议, 如借助电场模拟技术实现个性化刺激以克服不同个体头部解剖结构差异的影响、应用多位点刺激和深部脑刺激技术来拓展刺激脑区、搭建经颅电刺激技术同步神经影像平台以制定个体特异性的刺激方案并深入揭示其镇痛机制、探索与其他治疗技术的联合应用以提高疗效等。这些建议的实施将有助于解决当前研究中存在的问题, 充分发挥经颅电刺激在疼痛治疗中的临床价值, 最终实现患者疼痛的缓解。

关键词 经颅电刺激, 神经调控, 镇痛, 经颅直流电刺激, 经颅交流电刺激, 经颅随机噪声刺激

中图分类号 B849, Q42, R33

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0367

疼痛是一种复杂的主观感觉和情绪体验, 包含了感觉、情绪、认知及行为反应等多个维度, 在生物学上具有保护机体免受伤害、促进损伤康复的重要功能, 对个体的生存适应至关重要。然而, 当疼痛发展为慢性疼痛时, 不仅失去了其防御作用, 还会严重影响患者的身体及心理健康, 进而降低患者的生活质量。据统计, 全球有高达1/5的成年人饱受疼痛的折磨^[1-2], 仅在中国就有超过1亿的慢性疼痛患者^[3], 每年给国家造成了数千亿人民币的巨额经济损失^[4-5]。药物镇痛是临床疼痛的主要治疗方法之一, 然而, 长期使用阿片类镇痛药可能会产生耐受性、依赖性和成瘾性, 甚至存在致命风险^[6-7]。因此, 亟需寻找安全、有效、副作用小且更经济的非药物镇痛手段。

经颅电刺激 (transcranial electrical stimulation, tES) 技术是一种利用电极向目标脑区施加微弱电流以调节皮层神经元活动的非侵入性神经调控技术。因其安全性高、患者依从性好、便携性高等优点, 成为了一种潜在的非药物镇痛手段。tES主要包括经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激

(transcranial alternating current stimulation, tACS) 和经颅随机噪声刺激 (transcranial random noise stimulation, tRNS) 3种技术。这些tES技术利用微弱的直流电或一定范围内频率的交流电刺激大脑皮层, 通过抑制或激活相关脑区的活动及调制相关神经振荡信号, 从而影响疼痛加工过程。

目前, 越来越多的研究证据显示tES可对疼痛产生显著的缓解作用, 这些成果令人鼓舞。然而, tES镇痛在临床中的应用仍面临着一些挑战, 如其镇痛效果在不同研究间存在不一致性、镇痛机制尚未完全阐明等。针对这一现状, 本文将系统总结3项tES技术在疼痛研究中的成果, 评估各项tES技术对于实验室诱发疼痛和临床疼痛的镇痛效果, 并深入探讨其镇痛的神经机制。在此基础上, 综合各项技术的特点, 总结当前研究中存在的问题, 提出

* 国家自然科学基金 (32200901, 32171078), 中国博士后科学基金 (2022M723363) 和中国科学院心理研究所科研启动经费 (E2CX6815CX, E0CX52, E2CX4015) 资助项目。

** 并列第一作者。

*** 通讯联系人。

Tel: 18518734882, E-mail: zhanghj@psych.ac.cn

收稿日期: 2023-09-16, 接受日期: 2023-11-05

相关建议并对未来可能的研究方向进行讨论。

1 tES镇痛研究现状

3种tES技术在实施和作用原理上存在差异(图1a)。tDCS通过向目标脑区施加低强度、恒定的直流电(通常在1~2 mA范围内)来调节大脑皮层神经元的兴奋性,进而调节相关脑区的活动以缓解疼痛。其中,阳极tDCS可增加皮层兴奋性,阴极tDCS可抑制皮层兴奋性。tACS和tRNS则是采用交流电。其中,tACS向大脑施加低强度、固定频率(0.1 Hz~5 kHz)的正弦交流电,主要通过影

响神经振荡信号来调节疼痛,而tRNS利用一定电流强度阈值范围内、以随机频率(100~640 Hz)在某一中心点(也称为偏移)上下振荡的高斯波形交流电对目标脑区进行调控,通过增强皮层兴奋性和对神经振荡信号进行调制而影响疼痛加工。此外,tACS和tRNS对皮层兴奋性的影响不依赖于电极的极性,对电流方向不敏感。既往疼痛研究中,3种tES技术主要将初级运动皮层(primary motor cortex, M1)或背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)作为靶点进行镇痛,在国际10-20系统中,M1中心电极对应于C3/C4位置,DLPFC对应于F3/F4位置(图1b)。

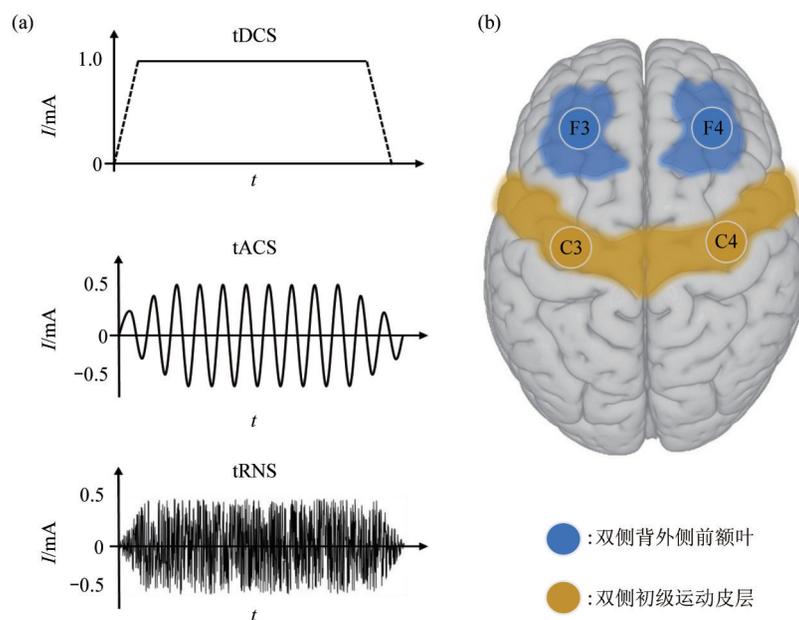


Fig. 1 Schematic diagram of current waveforms for the 3 tES techniques and main stimulation sites for tES analgesia

图1 3种tES技术电流波形示意图及tES镇痛主要刺激位点

(a) 经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)和经颅随机噪声刺激(transcranial random noise stimulation, tRNS)电流波形示意图(以电流强度1 mA为例,其中tACS及tRNS为峰值对应峰值的强度)。(b) tES镇痛刺激的脑区及对应脑区中心电极在国际10-20系统中的位置,F3/F4为刺激背外侧前额叶皮层中心电极位置,C3/C4为刺激初级运动皮层中心电极位置。

1.1 tDCS

1.1.1 tDCS的镇痛效果

在疼痛干预领域中,实验室和临床中已有大量研究考察了tDCS的镇痛效果,并且发现tDCS可显著缓解疼痛。实验室研究显示,tDCS可以有效提高被试对热^[8]、冷^[9]、电^[10]、压力^[11]等刺激诱发的疼痛阈限,降低主观疼痛强度评分。在临床研究中,tDCS对急性疼痛(如术后痛^[12])和慢性疼痛(如患肢痛^[13]、纤维肌痛^[14]、慢性腰背痛^[15]、骨

关节炎疼痛^[16]和偏头痛^[17]等)均显示出了积极疗效。此外,多项元分析(meta)研究进一步证实了tDCS在多种慢性疼痛治疗中的有效性(表1)^[18-20]。然而,也有少量研究发现,tDCS处理组与假刺激对照组相比,没有产生显著的疼痛缓解效果^[21-22]。总体来说,尽管有个别研究没有发现tDCS镇痛的有效性,然而目前已经积累的大量研究证据表明,tDCS可以有效缓解实验室诱发疼痛、临床急性疼痛和慢性疼痛。

Table 1 Summary of meta-analysis results of tDCS on analgesia in the past 10 years

表1 近十年tDCS镇痛研究的Meta分析汇总

纳入研究数	样本量	疼痛类型	主要调控脑区	镇痛相关的结果	参考文献
实验室诱发痛					
7	94	激光、热、冷及机械刺激诱发痛	M1	tDCS可显著提高健康被试的疼痛阈限, 效应量Hedge's g为12.57% (95% CI=[6.29, 18.85])	[19]
23	425	激光、热、冷、机械、电、压力等诱发痛	M1、DLPFC	tDCS可显著降低健康被试的主观疼痛强度评分, 效应量Hedge's g为-0.19 (95% CI=[-0.34, -0.04])。对疼痛耐受性及疼痛阈限无显著影响	[23]
临床疼痛					
13	276	纤维肌肉痛、腰背痛、偏头痛、三叉神经痛等	M1、DLPFC	tDCS表现出显著的镇痛作用, 效应量Hedge's g为9.84% (95% CI=[9.54, 10.14])	[19]
5	83	脊髓损伤后遗神经痛	M1	tDCS表现出显著的镇痛作用, SMD为0.51 (95% CI=[0.11, 0.91])	[24]
6	192	纤维肌肉痛	M1、DLPFC	M1-tDCS表现出显著的镇痛作用, SMD为-0.59 (95% CI=[-0.90, -0.27])。DLPFC-tDCS未显示镇痛作用	[25]
14	452	纤维肌肉痛	M1、DLPFC	tDCS表现出显著的镇痛作用, 调控后疼痛强度降低17% (95% CI=[5%, 29%]), 达到临床重要变化标准	[18]
5	250	慢性腰背痛	M1、DLPFC	tDCS未显示镇痛作用	[26]
5	104	偏头痛	M1、DLPFC	tDCS可显著降低疼痛强度, MD为-1.44 (95% CI=[-2.13, -0.76])	[27]
16	813	纤维肌肉痛	M1、DLPFC	tDCS表现出显著的镇痛作用, 调控后疼痛强度降低41%, 达到临床重要变化标准	[28]
22	959	神经病理性疼痛、纤维肌肉痛、腰背痛、慢性骨盆痛等	M1、DLPFC	tDCS可短期有效地改善慢性疼痛患者的疼痛强度, SMD为-0.43 (95% CI=[-0.75, -0.12])。并改善伴随的抑郁、焦虑症状	[20]

tDCS: 经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation); M1: 初级运动皮层 (primary motor cortex); DLPFC: 背外侧前额叶 (dorsolateral prefrontal cortex); SMD: 标准化均数差 (standardized mean difference); MD: 均数差 (mean difference); CI: 置信区间 (confidence interval)。

1.1.2 tDCS的镇痛机制

tDCS镇痛机制的揭示关键需要明确刺激的作用部位, 而刺激部位主要由电极位置决定。多数研究以M1和DLPFC作为靶点进行刺激以实现镇痛, 这些研究对于理解tDCS调节疼痛的神经生理机制有重要作用^[29-31]。

M1是加工疼痛感觉的脑区, 与丘脑、脑干、扣带回、前额叶皮层和岛叶等结构之间存在密切的联系^[32-34]。tDCS刺激M1镇痛有几种可能的机制。首先, 刺激M1可以影响以上与之相联系的脑区的活动, 在丘脑水平上抑制疼痛的上行传导通路, 从而抑制伤害性信号的传递, 达到减轻疼痛的效果^[35]。其次, M1与包括导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG) 和延髓吻端腹内侧 (rostral ventromedial medulla, RVM) 在内的下行疼痛调节通路有关, 刺激M1可以增强同侧PAG的

神经元放电率、降低GABA能中间神经元对PAG投射神经元的抑制作用, 从而激活下行疼痛调节通路, 促进内源性阿片类物质的释放, 这有助于抑制疼痛信号的传递, 进而降低疼痛感知^[35-36]。再次, M1是疼痛加工网络中的一部分, 刺激M1在抑制丘脑活动的同时可能降低丘脑与网络中相关脑区之间的功能连接^[37-38], 这种网络活动的调节可能改变疼痛传导和疼痛抑制之间的平衡, 从而缓解疼痛^[39]。最后, 慢性疼痛与中枢神经系统的非适应性可塑性有关^[40], tDCS刺激M1可诱导神经元可塑性发生改变, 恢复适应不良的神经过程, 促进正常神经功能的恢复, 最终改善疼痛加工过程, 降低疼痛感受。总的来说, tDCS刺激M1实现镇痛的机制可能涉及多个层面, 包括影响疼痛上行传导通路、激活疼痛下行抑制通路、调节疼痛加工网络的功能连接以及诱导神经可塑性的改变。

DLPFC是疼痛下行调节系统中的关键脑区, 不仅与疼痛评价有关, 还在疼痛抑制和维持疼痛抑制过程中起着至关重要的作用^[41]。tDCS刺激DLPFC镇痛有几种可能的机制。首先, tDCS刺激可能影响DLPFC与其他疼痛加工区域之间的连接性^[42], 通过改变神经网络的功能连接调节疼痛加工过程, 最终影响疼痛感知。例如, 阳极tDCS刺激右侧DLPFC可以抑制其与岛叶之间的功能连接性, 从而降低被试的主观疼痛感受^[43]。另一种可能的机制是, 在慢性疼痛条件下, 适应不良的神经可塑性可能导致注意力和认知资源分配不平衡, 从而使个体产生对疼痛的错误解读, DLPFC可能在这种适应不良的资源分配中发挥作用^[41]。阳极tDCS刺激兴奋DLPFC可能会抑制这种适应不良的认知和注意力资源分配, 有助于重新平衡疼痛感觉和认知之间的关系, 从而改善疼痛体验。总的来说, tDCS刺激DLPFC可能通过影响其与其他疼痛相关脑区的连接性和调节适应不良的神经可塑性, 最终影响疼痛感知。虽然对tDCS镇痛的机制有一定程度的了解, 但当前研究还不足以明确tDCS具体是如何通过个体脑响应而对疼痛感知产生影响。

1.2 tACS

1.2.1 tACS的镇痛效果

tACS的镇痛作用在近十年内才逐渐引起研究者的关注, 目前研究积累尚不充足。其中, 一项实验室研究评估了alpha频段的tACS(alpha-tACS)刺激躯体感觉皮层对个体压痛感知的影响, 结果显示, 在疼痛强度不确定的条件下, tACS刺激可有效减轻主观疼痛强度和愉悦度^[44]。在临床研究中, Antal等^[45]要求偏头痛患者在疼痛发作时在视觉皮层施加频率为140 Hz的tACS刺激, 结果表明, 高频tACS对急性发作的偏头痛产生了镇痛效果。而Angelakis等^[46]在一名特发性颈肌张力障碍患者的感觉运动皮层(sensorimotor cortex, SM1)施加15 Hz的tACS刺激。结果发现, tACS刺激后患者即时的躯体疼痛评分与基线相比降低了75%, 且经过3轮的tACS刺激, 疗效持续了超过1个月。这一个案研究提示, tACS在临床中治疗慢性疼痛具备一定的潜力。此外, 采用个性化定制alpha-tACS结合运动干预治疗方案可对纤维肌痛产生显著的镇痛效应^[47]。以上研究说明, tACS对实验室诱发的疼痛和临床疼痛均可产生镇痛效果。然而, 一项以慢性腰背痛患者为对象的研究采用alpha-

tACS刺激患者双侧前额区以干预SM1脑区的alpha神经振荡, 结果未发现tACS可有效缓解慢性腰背痛^[48]。另一项研究显示, 50 Hz的tACS刺激对纤维肌痛患者疼痛症状的改善作用也不显著^[49]。另外, 近期的两项实验室研究结合脑成像技术以评估tACS刺激前额叶皮层和SM1是如何影响疼痛感知的, 结果均未发现tACS可对脑活动产生持续性影响, 也未发现其有显著的镇痛效果^[50-51]。

综上所述, tACS在镇痛领域的研究较少, 且研究结果间存在不一致性(表2)。以目前证据来看, 较多研究采用以SM1为靶点的alpha-tACS刺激, 该方案获得了相对于其他方案更明显的刺激效应^[44, 48, 50-51]。

1.2.2 tACS的镇痛机制

就镇痛机制而言, tACS可能是通过调节与疼痛相关的神经振荡信号来实现疼痛调控的。一般认为, 0.1~80 Hz脑电节律范围内的tACS通过极性不断变化的电流带动神经元细胞膜的电位快速反转变, 进而诱导大脑特定频率的神经振荡增强, 并逐渐与外部施加的有节律的电场锁相, 产生神经夹带作用^[52]。这一神经振荡同步化过程可有效调控神经元振荡的活动模式, 提高脑区间的功能连接性。一般而言, 当tACS频率和神经振荡的主导频率相匹配时, 神经夹带作用更强^[53], 同时, tACS的调控效果也可能与振荡相位密切相关^[54]。已有的神经电生理研究证明, 疼痛信息加工和theta(4~7 Hz)、alpha(8~12 Hz)、beta(13~29 Hz)以及gamma(30~100 Hz)频段的神经振荡均有关联^[55]。比如, 在大脑前额区、中央区 and 顶叶区域, alpha频段振荡强度与疼痛刺激的神经响应和知觉强度呈负相关。这些脑区中与运动任务相关的beta频段振荡也可能有类似效应^[56-57]。再如, 疼痛信息处理相关的躯体感觉皮层、脑岛和前额叶皮层中的gamma振荡与主观疼痛强度呈显著正相关^[58]。前述研究以慢性腰背痛为alpha-tACS的调控对象, 发现tACS刺激显著提高了SM1的alpha振荡强度, 且刺激前的alpha频段振荡强度和疼痛症状呈现负相关^[48]。这说明alpha-tACS刺激SM1展现出的镇痛效果可能是由于外源alpha-tACS刺激对皮层内对应频段信号的增强所致。值得注意的是, 1 kHz以上高频tACS的镇痛机制尚不清楚。有研究者猜测高频tACS对急性发作偏头痛的镇痛机制可能是施加于视觉区的高频刺激激活了皮质脊髓神经元对应的皮

层内抑制性网络, 减弱了刺激局部的皮层兴奋性^[45]。然而, 尚未有实验证据证实这些猜测。此外, 其他频段 tACS 刺激的镇痛效果及机制研究仍相对缺乏, 有待更多研究进行深入探讨。

Table 2 Summary of tACS studies on pain management
表2 tACS镇痛研究汇总

研究设计	疼痛类型	样本量 (女性)	刺激布局	时长	电流频率	刺激次数	电流强度 /mA	镇痛相关的结果	参考文献
实验室诱发痛									
被试内设计	压痛	26 (22)	双极 S1 (CP3/CP4)	10 min	10 Hz	1	1	刺激强度不确定的条件下疼痛评分 (NRS) 显著降低	[44]
被试内设计	持续性热痛	29 (13)	双极 SM1 (CP3/CP4) 前额叶皮层 (F3/F4)	10 min	10 Hz/80 Hz	1	1	gamma-tACS未显著降低疼痛评分 (VAS); alpha-tACS的效应未有定论	[50]
被试间设计	激光热痛	60 (32)	4×1HD 1/rSM1 (中心电极: C3或C4)	20 min	10 Hz	1	1	tACS刺激组和安慰剂组在刺激后疼痛评分 (NRS) 未显著降低; 到达靶区的刺激强度与疼痛评分存在显著相关	[51]
临床急性疼痛									
平行对照	偏头痛发作	25人, 共102次发作记录	双极 视觉皮层 (Oz/Cz)	15 min	140 Hz	发作时由患者自行施加刺激	0.4	36.8%的偏头痛发作在tACS刺激后2 h内疼痛减轻 (NAS) (安慰剂组0%); 近一半发作需要额外的药物辅助才能结束	[45]
临床慢性疼痛									
个案研究 ABA设计 (前两轮)	特发性颈肌张力障碍	1 (1)	双极 1/rSM1 (C3/C4)	前两轮: 6 min/15 Hz+3 min/5 Hz+6 min/15 Hz; 第三轮: 20 min/次		前两轮间隔 12 d; 之后35 d 开始第三轮连续5 d的刺激	1.5	刺激后的即时躯体疼痛评分 (多伦多痉挛性斜颈量表的躯体疼痛量表) 降低了75%; 三轮刺激的疗效可持续超过30 d	[46]
交叉对照	慢性腰背痛	20 (12)	双极 前额叶皮层 (F3/F4, 返回电极Pz)	40 min	10 Hz/80 Hz	1	2	刺激后 SM1 的 alpha 振荡显著增强, 刺激前SM1的 alpha 振荡强度和疼痛症状 (DVPRS 和 ODI) 呈显著负相关	[48]

续表2

研究设计	疼痛类型	样本量 (女性)	刺激布局	时长	电流频率	刺激次数	电流强度 /mA	镇痛相关的 结果	参考 文献
交叉对照	纤维肌痛	15 (13)	双极 与控制组相比 能量谱差异最 大的区域/同侧 乳突位置	30 min/次	以健康控制组 2 周, 5 次/周, 脑电信号频段 为依据个性化 定制	配合专门的运 动训练	1~2 (个性 化定制)	治疗后疼痛评分 (VAS) 显著降低; 镇痛效果在刺激后 四个月内消退	[47]
平行对照	纤维肌痛	38 (30)	4×1HD ISM1 (中心电 极: C3)	20 min/次	50 Hz	2周内刺激10次	1	刺激后疼痛症状 (NRS) 无显著改 善; tACS 刺激组 的结果与安慰剂组 无显著差异	[49]

表中刺激布局部分标示的电极位置以国际10-20系统为标准; 刺激次数部分的“1”指单日刺激1次; 结果部分仅显示与镇痛效果相关的行为结果, 文献中的脑成像结果均不包含在内。tACS: 经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation); S1: 初级感觉皮层 (primary somatosensory cortex); l/rSM1: 左侧/右侧感觉运动皮层 (left/right sensorimotor cortex); HD: 高精度刺激 (high-definition); NAS: 数字模拟量表 (numerical analogue scale); NRS: 数字评分量表 (numeric rating scale); VAS: 视觉模拟量表 (visual analogue scale); DVPRS: 国防和退伍军人疼痛评定量表 (Defense and Veterans Pain Rating Scale); ODI: 奥斯威斯特朗功能障碍指数问卷表 (Oswestry Disability Index)。

综上所述, 目前tACS镇痛机制的研究仍不充分。未来应在充分查明tACS基本镇痛机制的基础上进一步探索tACS作用于不同类型慢性疼痛的特点。此外, 安慰剂效应^[49]和运动锻炼^[47]等常见的内外部因素可能影响tACS的镇痛效果。因此, 进一步研究tACS与这些因素发生相互作用的机制, 有助于从侧面更加全面透彻地理解tACS镇痛机制, 同时为tACS镇痛在实际生活中的综合应用夯实基础。

1.3 tRNS

1.3.1 tRNS的镇痛效果

既往研究提示, tRNS具有潜在的镇痛作用(表3)。例如, 一项研究对健康被试的右侧M1进行持续20 min, 强度为1 mA, 频率为100~640 Hz, 直流偏移1 mA的tRNS和强度为1 mA的阳极tDCS刺激, 评估两种刺激对电刺激诱发痛的疼痛预期及疼痛感知的影响^[59]。结果发现, 与假刺激组相比, tDCS及tRNS均产生了即时的镇痛效应, 而仅tRNS的镇痛效应持续到了刺激后30 min, 这种效应与疼痛期望的降低相关。另一项研究在此基础上, 使用相同的tRNS刺激参数, 评估tRNS刺激被试左侧DLPFC对疼痛预期及疼痛感知的影响。结果同样发现了tRNS具有即时镇痛效应, 但未发现tRNS具有持续的镇痛作用^[60]。在临床研究中, Alm等^[61]对4名神经病理性疼痛患者的M1进行重复多次的tRNS刺激, 结果发现其中一名患者的疼

痛得到了显著缓解, 且效果可持续1个月。另有一项针对纤维肌痛患者展开的双盲对照实验, 发现重复多次的tRNS刺激M1不仅能有效缓解患者的疼痛感受, 还能改善疼痛伴发的情绪和认知障碍^[62]。然而, 该研究的样本量较少(tRNS组与对照组各10人), 且仅包含女性患者, 因此, tRNS对于纤维肌痛及相关症状的缓解作用在男性群体中是否同样有效还需开展较大样本的研究进行验证。

综上所述, tRNS在急性疼痛和慢性疼痛缓解方面均显示出一定的效果, 然而目前使用tRNS进行镇痛的研究较少, 仍缺乏充分的证据以得出tRNS可缓解疼痛的结论。

1.3.2 tRNS的镇痛机制

由于既往研究较少, 人们对于tRNS镇痛的神经机制的了解还相对有限。虽然tRNS和tDCS都是通过增强皮层兴奋性来产生作用, 但tRNS镇痛研究中首次发现了tES可以对纤维肌痛患者的疼痛、情感和认知障碍产生全局性的影响^[62]。这与以往tDCS研究中的结果有所不同, 因为以往的tDCS研究主要关注刺激特定脑区对疼痛单个维度的影响, 例如, tDCS刺激运动皮层主要用于缓解疼痛感觉, 而刺激前额叶皮层主要用于改善情感和认知障碍^[63]。虽然目前还不清楚tRNS刺激M1所产生的这种全局性影响的具体原因, 但推测tRNS作用的内在机制可能与tDCS不同。有一种可能性是tRNS通过随机共振的机制来影响神经元放电的同步化,

从而对大脑神经活动产生更广泛和持久的影响^[64-65]。然而, 这一假设以及tRNS镇痛的确切神经机制仍需进一步的研究来加以验证和阐明。

Table 3 Summary of tRNS studies on pain management

表3 tRNS镇痛研究汇总

研究设计	疼痛类型	样本量 (女性)	刺激布局	时长	电流频率	刺激次数	电流强度 /mA	镇痛相关的结果	参考文献
实验室诱发痛									
被试间设计	电刺激诱发痛	150 (73)	双极 M1 (C4)	20 min	100~640 Hz	1	1	疼痛评分 (NRS) 显著降低, 并且镇痛效应持续到刺激后30 min	[59]
被试间设计	电刺激诱发痛	34 (16)	双极 DLPFC (F3)	20 min	100~640 Hz	1	1	疼痛评分 (NRS) 显著降低	[60]
临床疼痛									
个案研究	神经病理性疼痛	4 (0)	双极 M1 (C4)	10 min/次	100~600 Hz	连续5 d, 每天1次	1	1名被试治疗后疼痛评分 (VAS) 显著降低, 并在后两阶段治疗后6个月保持较高激励水平	[61]
被试间设计	纤维肌痛	20 (20)	双极 M1 (C3)	20 min/次	101~640 Hz	5 d内刺激5次	1.5	疼痛评分 (VAS) 显著降低, 并现状改善认知、情感障碍	[62]

表中刺激布局部分标示的电极位置以国际10-20系统为标准; 刺激次数部分的“1”指单日刺激1次。tRNS: 经颅直流电刺激 (transcranial random noise stimulation); M1: 初级运动皮层 (primary motor cortex); DLPFC: 背外侧前额叶 (dorsolateral prefrontal cortex); NRS: 数字评分量表 (numeric rating scale); VAS: 视觉模拟量表 (visual analogue scale)。

1.4 小结

总体而言, tDCS的镇痛作用已得到广泛认可, 而tACS及tRNS镇痛的研究相对较少, 其镇痛作用尚需开展更多的研究加以验证。虽然这些tES技术在疼痛治疗中显示出了巨大潜力, 但均面临着研究间结果不一致性的问题, 这一问题的原因是多方面的。首先, 样本量、被试选取、实验任务等与研究设计有关的因素对结果有较大影响。其次, tES的刺激效果可能受刺激强度、电极面积、刺激时长、电极位置等参数的影响^[66], 而不同研究在刺激参数的选择上存在较大差异。此外, 慢性疼痛疾病本身具有复杂性, 除了经受疼痛本身之外, 一些患者还伴有焦虑、抑郁等可能会影响治疗效果的负向情绪问题。因此, 还需要进一步研究来解决结果不一致性的问题, 进一步优化tES镇痛的治疗方案, 以满足不同患者的个体化需求, 最终提高治疗效果。

2 问题与展望

如前所述, tES在镇痛方面的应用已获得广泛关注。然而, 3种tES镇痛的研究均存在结果不一致、镇痛机制不明确的问题。合理的研究设计和实施对形成有关tES镇痛效果的共识、阐明tES镇痛的机制尤为重要。因此, 系统总结既往研究中存在

的局限性, 并就未来研究的设计和和实施进行展望能为以上问题的解决提供重要帮助。

首先, 在研究设计方面, 目前普遍存在样本量不足、实验任务和研究对象的选取不标准、未充分考虑多种被试来源的混淆因素等问题。a. 针对样本量不足的问题, 未来研究应增大样本量, 并依据实验目的, 借鉴既往一些研究中以统计检验力为依据估算样本量的做法, 科学合理地估计样本量, 以确保样本量充足 (图2a)。b. 在选取实验任务和研究对象时, 可以在既往研究的基础上尽可能考虑不同类型tES的刺激效应与不同特点的实验任务和实验对象间的交互作用, 以选取恰当的实验任务和对象。比如, May等^[50]指出, 如果实验任务本身会严重抑制神经振荡, 就会导致tACS调控效果不明显, 并且有时tACS镇痛的调控效果可能体现在逆转某种不利的过程, 而这种效果只有在患有疼痛相关疾病的个体上才能观察到。在这种情况下, 选取健康被试作为研究对象可能会掩盖调控效果。c. 研究对象在心理层面和生理层面均存在较大的个体差异, 产生诸多混淆因素可能影响tES的镇痛效果。心理层面的因素包括患者的疼痛恐惧特质、疼痛灾难化特质、焦虑抑郁状态和正负性情绪等, 应在被试入组、实验实施、统计分析等多个环节综合考虑这些因素, 如在被试入组前进行访谈、入组时填写

相关量表, 对被试的相关特质或状态进行评估, 并在统计分析时评估这些因素与tES镇痛效果之间的关联或将这些因素纳入为协变量进行分析; 而生理层面的因素包括个体头部解剖结构的个体差异和机体状态的波动等, 尤其是被试头部解剖结构的个体差异作为影响刺激效果的重要因素, 在未来tES镇痛研究中应予以重视(图2a)。由于不同个体的头皮、颅骨、脑脊液等解剖结构不同, 通过这些结构到达靶向脑区的实际物理电刺激存在较大的个体差异^[67-69]。特别是当镇痛效应微弱时, 这种个体差异可能掩盖刺激效果。比如, Peng等^[51]在左侧或右侧SM1施加alpha-tACS刺激以调控激光诱发的热痛感知, 未发现显著的镇痛效果, 然而通过计算模拟方法获取每名被试tACS刺激靶区的场强, 发现个体水平的靶区刺激强度与疼痛主观评分存在显著相关, 这提示了考虑物理刺激的个体差异可有效提高研究的敏感性。为控制tES靶区电场的个体差异问题, 可以借助基于有限元的计算建模方法提供技术支撑。目前, 基于MRI结构像的tES头部电场模拟逐渐走向系统化^[70], 并形成了若干综合性的头部神经调控电场仿真工具。这些工具既能利用用户输入的个体MRI结构像重建被试头部结构, 针对个体计算电场分布, 又能提供特定性别、年龄群体的电场模拟算例。未来研究可以充分利用已有工具和资源指导tES镇痛研究进行个性化刺激(图2a)。然而, 现有的算例是基于欧美白种人的头模建立的, 仍缺乏基于中国人磁共振成像的算例, 未来还应积极建立基于中国人MRI成像的标准头模, 同时验证头部电场仿模拟结果的可靠性。利用这些工具和算例, 在tES镇痛研究的实施中, 可以针对每名被试选取最佳的刺激靶点, 以优化刺激强度或刺激聚焦性^[71]; 同时, 未来也有望以被试头部解剖结构的个体差异为依据, 针对不同被试选用不同强度的刺激, 以减小实际到达靶向脑区的物理刺激的变异性^[72]。

第二, 在tES刺激方案的制定方面, 存在刺激靶点单一、研究间刺激参数差异较大的问题。为了应对刺激靶点单一的局限性, 未来研究需要更加充分地考虑疼痛的复杂性, 通过结合多位点电刺激技术, 将镇痛的靶点提升到神经网络水平(图2b)。既往的疼痛研究主要集中在以M1或者DLPFC为靶向脑区的单一脑区刺激, 然而, 疼痛是包括感觉、认知、情绪和行为成分的复杂感觉和情感体验。慢性疼痛则与多个脑网络(感觉运动网络

(sensorimotor network, SMN)、额顶网络(frontal-parietal network)、突显网络(salience network, SN)以及默认网络(default mode network, DMN)^[73-74])的功能连接变化有关。而当前单一靶点的刺激方式难以实现对分布范围较广的神经网络施加调控, 因而刺激效果可能不尽如人意。随着tES技术的发展, 目前已经可以使用多位点刺激技术, 以更全面地调控疼痛相关的神经网络, 从而实现对疼痛的感觉、认知和情绪等多个维度的综合影响。未来研究应探究多位点刺激的优势, 优化刺激方案, 拓展其在临床应用中的潜力。此外, tES技术仅能刺激到大脑表层组织, 而一些深部脑结构(如丘脑腹后外侧核(ventral posterior lateral nucleus, VPL)、丘脑腹后内侧核(ventral posterior medial nucleus, VPM)、PAG、前部扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)等)也与疼痛加工密切相关。新兴的干扰电刺激技术(interferential stimulation, IFS)可以在无需进行开颅手术的前提下实现对深部脑组织的刺激调控, 克服了tES技术只能刺激皮层区域的局限性, 在深度上拓宽了刺激靶点的选择范围。因此, 未来的研究可以进一步探索使用IFS刺激与疼痛加工相关的深部脑结构或神经网络, 以实现更有效地调控(图2b)。此外, 针对研究间刺激参数差异较大的问题, 未来研究需要综合考虑刺激靶向脑区、电极布局、电流强度、刺激时长等参数(tACS及tRNS刺激还需要考虑电流频率)。面对多样的刺激参数组合, 研究者可以考虑在一开始先固定几套基本的实验或治疗方案, 然后逐一改变参数, 明确不同参数对镇痛效果的影响。通过系统性研究不同刺激参数的作用、刺激参数之间的相互作用以及其对不同类型和不同维度疼痛的调节作用, 进而选取较佳的参数或者参数组合。这种方法将有助于在研究之间进行变量控制, 并更好地比较不同研究的镇痛效果。

第三, 在刺激脑响应的观测方面, 既往研究往往会忽略对刺激过程中即时的脑响应信号的观测, 从而限制了研究者对于tES如何实时改变大脑活动从而影响疼痛加工的神经机制的理解。为解决这一问题, 研究者可以将先进的神经影像技术, 如功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、脑电图(electroencephalograph, EEG)和脑磁图(magnetoencephalography, MEG)等, 与tES技术结合, 建立tES同步神经影像平台

(图2b), 研究者可以通过该平台更为全面、立体地解析脑活动, 同时考察刺激前的基础脑活动、刺激过程中脑活动的变化以及刺激后持续的脑响应。这种脑活动的观测对于揭示tES的镇痛机制至关重要。此外, 在理解tES镇痛的神经机制的基础上, 研究者还可以利用脑成像技术提供的脑结构和功能信息, 制定个性化的刺激方案。多项研究表明, 使用个性化的tES刺激方案更容易观察到镇痛效果。比如, 有研究通过事先记录每名纤维肌痛患者的神经振荡模式, 为患者个性化定制tACS治疗的电流强度(1~2 mA)、刺激频率和刺激位点^[47]。若患者神经振荡的低频活动更强, 则施加较高频段的刺激, 反之则施加较低频段的刺激, 电极置于患者与控制组相比能量谱差异最大的区域以及同侧乳突位置。患者在持续两周的tACS治疗后产生了显著的镇痛效应以及alpha频段神经活动的显著增强。与之相比, 另一项以固定频段的tACS刺激左侧SM1以缓解纤维肌痛的研究未发现显著的镇痛效果^[49]。由此可见, 个体独特的脑活动信息有助于确定针对该个体疼痛调控更为关键的脑区和刺激频段, 应据此确定刺激靶点和调控方向, 以期达到更好的调控效果。

第四, 在镇痛效果评估方面, 既往研究测量方法差异大, 且未对不同的疼痛强度进行精细区分。测量方法及结果报告上, 未来研究应当统一选择经过科学验证的合理有效的疼痛测量方法及标准化的效应量指标。例如, 采用数字评估量表(numerical rating scale, NRS)和视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)等标准测量工具以减少结果评估的不一致性(图2c)。制定一套标准化的效应量指标, 以便不同的研究可以使用统一的指标来报告结果, 这有助于在不同研究之间进行比较。在对慢性疼痛患者的疗效进行评估时, 还可参照临床试验的方法、测量和疼痛评估倡议(initiative on methods, measurement, and pain assessment in clinical trials, IMMPACT)所提供的建议, 对疼痛、身体机能、情绪功能、患者对治疗程度和治疗满意度的评分、症状和不良事件以及患者性格等6个核心内容进行综合全面的评估。采用这种综合评估方法有助于提高临床研究证据的一致性, 为进一步研究提供更为可靠的数据基础^[75]。针对评估未区分疼痛强度的问题, 首先, tES对不同程度的疼痛可能存在镇痛效果的差异, 例如, 在tES可以缓解中度疼痛、但对重度疼痛疗效甚微的

情况下, 不区分疼痛强度的评估可能会导致tES缓解中度疼痛的效果被掩盖。未来研究应全面评估tES对不同疼痛强度的镇痛效果(图2c)。此外, 有部分人群对tES没有响应, 不区分响应者与非响应者也会影响tES疗效的评估, 从而造成资源浪费。如前述的tRNS研究中, 4名患者中仅1例对tRNS有响应^[61]。为此, 未来可以开展大规模的临床研究, 收集大样本数据, 以找到与tES镇痛效果相关的预测因子。通过分析这些因子, 建立预测模型, 辅助医生在治疗前对患者tES的响应情况进行预测。基于响应者与非响应者响应预测因子的结果比较, 针对患者的个体特征和需求定制治疗策略, 以实现最佳的镇痛效果(图2c)。

第五, tES联合治疗及家用化尚未引起足够关注。在未来研究和应用中, 首先, 应该探索不同tES技术之间以及tES与其他非药物镇痛疗法之间的联合应用, 这种技术整合可能会激发出tES更大的镇痛潜力。a. 有研究表明将直流偏移与tRNS结合(tDCS+tRNS)可以增强皮层的兴奋性效应^[76], 因此未来研究可以尝试通过整合不同电刺激技术以增强镇痛效果(图2d)。b. 除了探索tES技术之间相互结合的可能性, 也应探索tES技术与其他非药物镇痛手段, 如外周电刺激、针灸、运动训练、音乐训练、正念疗法和虚拟现实技术(virtual reality, VR)等联合应用的效果(图2d)。例如, tDCS与外周电刺激联合治疗慢性腰背痛可以产生在tDCS单独治疗中未发现的持久性镇痛效果^[77], 也有多项研究证明了tDCS与VR的联合治疗对神经病理性疼痛和其他神经精神类疾病具有显著疗效^[78-80]。可见, tES与多种镇痛手段的联合应用, 有助于促进tES疗效的提升, 以综合发挥不同治疗方式的优势。其次, 在家用化方面, 由于tES尚未显示出明显的持续性镇痛效果, 因此研发有效、安全、易操作的家用tES治疗设备和方案非常重要^[81]。具体来说, 自我治疗的操作步骤应该简单明了, 患者需要得到详细的指导和标准的训练^[45], 同时应该建立反馈机制, 让患者及时报告刺激效果和不良反应, 并提高设备的易用性和便携性。通过不断的实验验证, 制定稳定、合理、低成本的tES自我治疗流程, 使患者能够在多种场景下进行治疗。

最后, tES在研究实施中的安全性仍需持续关注。tES刺激中可能会出现诸如皮肤发红、刺痛、瘙痒、眩晕、头痛和光幻视等不良反应。一般认为tES刺激具有安全性, 但这一结论^[82-83]仅限于已发

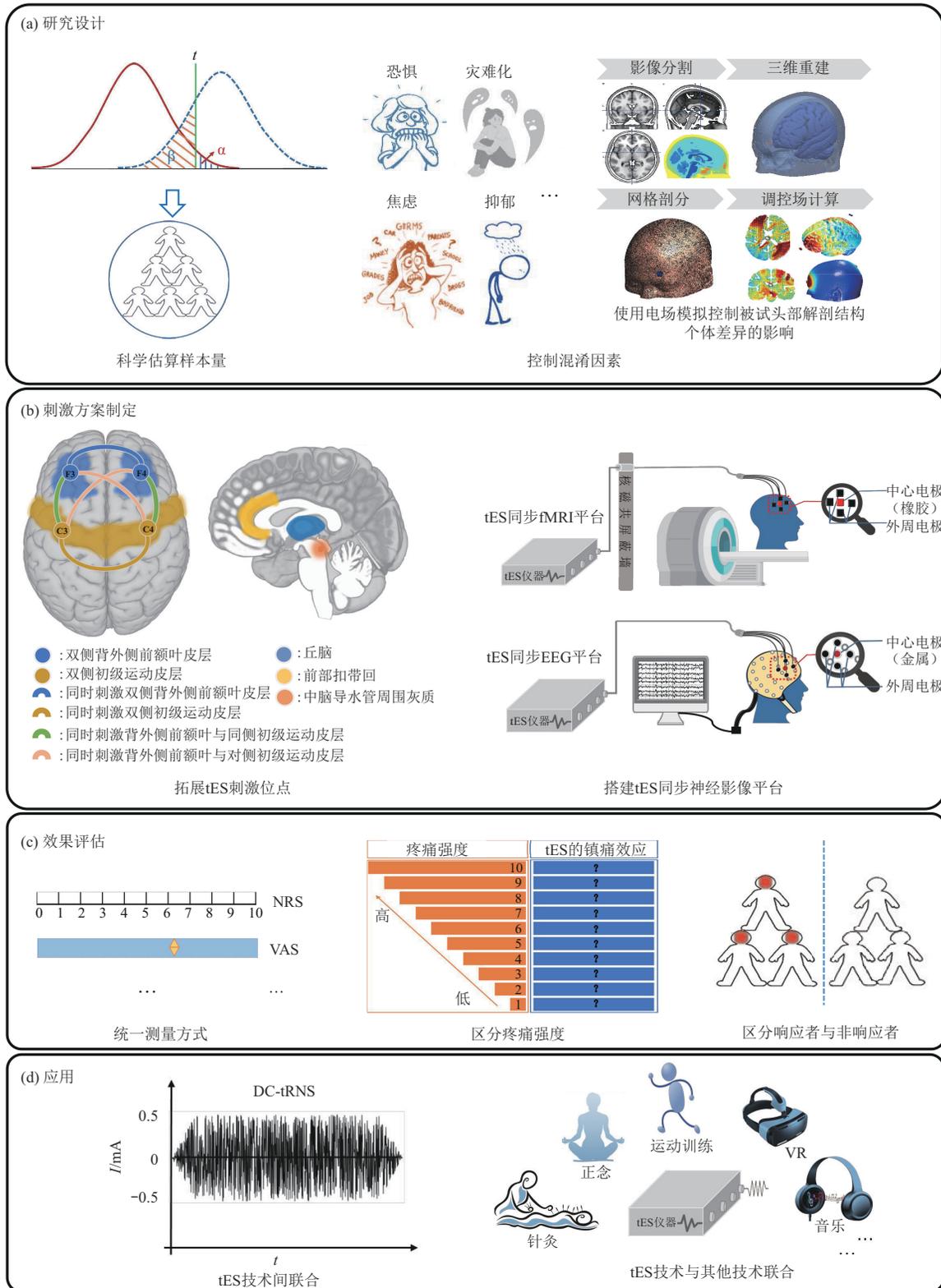


Fig. 2 Research design and implementation prospects for tES analgesia

图2 tES镇痛的研究设计和实施展望

(a) 研究设计展望, 首先应使用科学方法估算样本量, 保证样本量充足, 并对被试的心理层面 (包括疼痛恐惧、疼痛灾难化特质、抑郁和焦虑等) 和生理层面 (被试头部解剖结构) 的个体差异等因素进行控制。(b) tES镇痛刺激方案展望, 未来应探究多部位tES和无创深部干扰电刺激镇痛的优势, 并利用tES同步神经影像平台深入探究tES镇痛的神经机制。(c) 镇痛效果评估展望, 应选择信度和效度经由科学验证的疼痛测量方式, 评估镇痛效果时应考虑tES对不同强度疼痛刺激的镇痛效应, 并区分响应者及非响应者。(d) 在实际应用中, 应考虑tES技术间联合及tES技术与针灸、正念等其他技术联合的镇痛效应。

表研究使用的刺激参数,即在电流小于4 mA、刺激时长小于60 min的范围内。tES与EEG、MEG和fMRI联合研究时的安全问题值得注意。与EEG和MEG联合研究时导电介质应避免使用流动性强的液体,以规避短路风险;与fMRI联合研究时,应采用MRI兼容性设备和电极材料,以降低可能的安全隐患。未来研究中还应持续收集副作用评估数据,以确保tES在研究和应用中的安全性和可接受性。同时,研究人员在实施tES时应该严格遵循安全操作规程,对被试进行充分的评估和监测,及时处理和报告任何不良反应,确保研究过程中的安全性。

综上所述,未来开展tES镇痛研究应综合考虑研究设计、刺激方案制定、刺激脑响应观测、镇痛效果评估、联合治疗 and 安全性等方面的问题,克服以上局限性将有助于推动tES在镇痛研究中取得更加显著的进展,实现其临床应用效果的最大化,充分发挥tES在疼痛治疗及其他神经调控领域的临床价值。

参 考 文 献

- [1] Rice A S C, Smith B H, Blyth F M. Pain and the global burden of disease. *Pain*, 2016, **157**(4): 791-796
- [2] Goldberg D S, Mcgee S J. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*, 2011, **11**(1): 1-5
- [3] Zhou M, Wang H, Zeng X, *et al.* Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the global burden of disease study 2017. *Lancet*, 2019, **394**(10204): 1145-1158
- [4] Yu S, Liu R, Zhao G, *et al.* The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache*, 2012, **52**(4): 582-591
- [5] Zhang F, Xiang W, Li C Y, *et al.* Economic burden of irritable bowel syndrome in China. *World J Gastroenterol*, 2016, **22**(47): 10450-10460
- [6] Compton W M, Valentino R J, Dupont R L. Polysubstance use in the U.S. opioid crisis. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(1): 41-50
- [7] Benyamin R. Opioid complications and side effects. *Pain Physician*, 2008, **11**(2 suppl): S105-S120
- [8] Aslaksen P M, Vasylenko O, Fagerlund A J. The effect of transcranial direct current stimulation on experimentally induced heat pain. *Exp Brain Res*, 2014, **232**(6): 1865-1873
- [9] Zandieh A, Parhizgar S E, Fakhri M, *et al.* Modulation of cold pain perception by transcranial direct current stimulation in healthy individuals. *Neuromodulation*, 2013, **16**(4): 345-348; discussion 348
- [10] Boggio P S, Zaghi S, Lopes M, *et al.* Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol*, 2008, **15**(10): 1124-1130
- [11] Reidler J S, Mendonca M E, Santana M B, *et al.* Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *J Pain*, 2012, **13**(5): 450-458
- [12] Stamenkovic D M, Mladenovic K, Rancic N, *et al.* Effect of transcranial direct current stimulation combined with patient-controlled intravenous morphine analgesia on analgesic use and post-thoracotomy pain. A prospective, randomized, double-blind, sham-controlled, proof-of-concept clinical trial. *Front Pharmacol*, 2020, **11**: 125
- [13] Kikkert S, Mezue M, O'shea J, *et al.* Neural basis of induced phantom limb pain relief. *Ann Neurol*, 2019, **85**(1): 59-73
- [14] Khedr E M, Omran E a H, Ismail N M, *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. *Brain Stimul*, 2017, **10**(5): 893-901
- [15] Jiang N, Wei J, Li G, *et al.* Effect of dry-electrode-based transcranial direct current stimulation on chronic low back pain and low back muscle activities: a double-blind sham-controlled study. *Restor Neurol Neurosci*, 2020, **38**(1): 41-54
- [16] Ahn H, Suchting R, Woods A J, *et al.* Bayesian analysis of the effect of transcranial direct current stimulation on experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis: randomized sham-controlled pilot clinical study. *J Pain Res*, 2018, **11**: 2071-2082
- [17] Przeklasa-Muszynska A, Kocot-Kepska M, Dobrogowski J, *et al.* Transcranial direct current stimulation (tDCS) and its influence on analgesics effectiveness in patients suffering from migraine headache. *Pharmacol Rep*, 2017, **69**(4): 714-721
- [18] Lloyd D M, Wittkopf P G, Arendsen L J, *et al.* Is Transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *J Pain*, 2020, **21**(11-12): 1085-1100
- [19] Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clin Neurophysiol*, 2014, **125**(9): 1847-1858
- [20] Wen Y R, Shi J, Hu Z Y, *et al.* Is transcranial direct current stimulation beneficial for treating pain, depression, and anxiety symptoms in patients with chronic pain? A systematic review and meta-analysis. *Front Mol Neurosci*, 2022, **15**: 1056966
- [21] Jurgens T P, Schulte A, Klein T, *et al.* Transcranial direct current stimulation does neither modulate results of a quantitative sensory testing protocol nor ratings of suprathreshold heat stimuli in healthy volunteers. *Eur J Pain*, 2012, **16**(9): 1251-1263
- [22] Luedtke K, Rushton A, Wright C, *et al.* Effectiveness of transcranial direct current stimulation preceding cognitive behavioural management for chronic low back pain: sham controlled double blinded randomised controlled trial. *Br Med J*, 2015, **350**: h1640
- [23] Li X, Yao J, Zhang W, *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on experimental pain perception: a systematic review

- and meta-analysis. *Clin Neurophysiol*, 2021, **132**(9): 2163-2175
- [24] Mehta S, Mcintyre A, Guy S, *et al.* Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord*, 2015, **53**(11): 780-785
- [25] Zhu C E, Yu B, Zhang W, *et al.* Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*, 2017, **49**(1): 2-9
- [26] Alwardat M, Pisani A, Etoom M, *et al.* Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for chronic low back pain? A systematic review and meta-analysis. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, **127**(9): 1257-1270
- [27] Cai G, Xia Z, Charvet L, *et al.* A systematic review and meta-analysis on the efficacy of repeated transcranial direct current stimulation for migraine. *J Pain Res*, 2021, **14**: 1171-1183
- [28] Teixeira P E P, Pacheco-Barrios K, Branco L C, *et al.* The analgesic effect of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of potential influencers of clinical effect. *Neuromodulation*, 2023, **26**(4): 715-727
- [29] Baptista A F, Fernandes A, Sa K N, *et al.* Latin American and Caribbean consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC(2) -NIN-CP). *Pain Rep*, 2019, **4**(1): e692
- [30] David M, Moraes A A, Costa M L D, *et al.* Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review. *Neurol Res*, 2018, **40**(7): 555-563
- [31] Giannoni-Luza S, Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, *et al.* Noninvasive motor cortex stimulation effects on quantitative sensory testing in healthy and chronic pain subjects: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 2020, **161**(9): 1955-1975
- [32] Garcia-Larrea L, Peyron R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: from phenomenology to mechanisms. *Neuroimage*, 2007, **37**(1): S71-79
- [33] García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, *et al.* Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*, 1999, **83**(2): 259-273
- [34] Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber M P, *et al.* Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. *Pain*, 1995, **62**(3): 275-286
- [35] Pagano R L, Fonoff E T, Dale C S, *et al.* Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: possible pathways for antinociception. *Pain*, 2012, **153**(12): 2359-2369
- [36] Dasilva A F, Mendonca M E, Zaghi S, *et al.* tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*, 2012, **52**(8): 1283-1295
- [37] Cummiford C M, Nascimento T D, Foerster B R, *et al.* Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther*, 2016, **18**: 40
- [38] Peyron R, Faillenot I, Mertens P, *et al.* Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage*, 2007, **34**(1): 310-321
- [39] De Ridder D, Adhia D, Vanneste S. The anatomy of pain and suffering in the brain and its clinical implications. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, **130**: 125-146
- [40] Schmidt-Wilcke T. Neuroimaging of chronic pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2015, **29**(1): 29-41
- [41] Seminowicz D A, Moayed M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *J Pain*, 2017, **18**(9): 1027-1035
- [42] Lin R L, Douaud G, Filippini N, *et al.* Structural connectivity variances underlie functional and behavioral changes during pain relief induced by neuromodulation. *Sci Rep*, 2017, **7**: 41603
- [43] Tu Y, Wilson G, Camprodon J, *et al.* Manipulating placebo analgesia and nocebo hyperalgesia by changing brain excitability. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(19): e2101273118
- [44] Arendsen L J, Hugh-Jones S, Lloyd D M. Transcranial alternating current stimulation at alpha frequency reduces pain when the intensity of pain is uncertain. *J Pain*, 2018, **19**(7): 807-818
- [45] Antal A, Bischoff R, Stephani C, *et al.* Low intensity, transcranial, alternating current stimulation reduces migraine attack burden in a home application set-up: a double-blinded, randomized feasibility study. *Brain Sci*, 2020, **10**(11): 888
- [46] Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, *et al.* Transcranial alternating current stimulation reduces symptoms in intractable idiopathic cervical dystonia: a case study. *Neurosci Lett*, 2013, **533**: 39-43
- [47] Bernardi L, Bertuccelli M, Formaggio E, *et al.* Beyond physiotherapy and pharmacological treatment for fibromyalgia syndrome: tailored tACS as a new therapeutic tool. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, **271**(1): 199-210
- [48] Ahn S, Prim J H, Alexander M L, *et al.* Identifying and engaging neuronal oscillations by transcranial alternating current stimulation in patients with chronic low back pain: a randomized, crossover, double-blind, sham-controlled pilot study. *J Pain*, 2019, **20**(3): 277.e1-277.e11
- [49] Lin A P, Chiu C C, Chen S C, *et al.* Using high-definition transcranial alternating current stimulation to treat patients with fibromyalgia: a randomized double-blinded controlled study. *Life (Basel)*, 2022, **12**(9): 1364
- [50] May E S, Hohn V D, Nickel M M, *et al.* Modulating brain rhythms of pain using transcranial alternating current stimulation (tACS) - a sham-controlled study in healthy human participants. *J Pain*, 2021, **22**(10): 1256-1272
- [51] Peng W, Zhan Y, Jin R, *et al.* Aftereffects of alpha transcranial alternating current stimulation over the primary sensorimotor cortex on cortical processing of pain. *Pain*, 2023, **164**(6): 1280-1290
- [52] Thut G, Schyns P G, Gross J. Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain. *Front Psychol*, 2011, **2**: 170

- [53] Vosskuhl J, Strüber D, Herrmann C S. Non-invasive brain stimulation: a paradigm shift in understanding brain oscillations. *Front Hum Neurosci*, 2018, **12**: 211
- [54] Neuling T, Rach S, Wagner S, *et al.* Good vibrations: oscillatory phase shapes perception. *Neuroimage*, 2012, **63**(2): 771-778
- [55] Ploner M, Sorg C, Gross J. Brain rhythms of pain. *Trends Cogn Sci*, 2017, **21**(2): 100-110
- [56] Babiloni C, Brancucci A, Percio C D, *et al.* Anticipatory electroencephalography alpha rhythm predicts subjective perception of pain intensity. *J Pain*, 2006, **7**(10): 709-717
- [57] Ritter P, Moosmann M, Villringer A. Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Human Brain Mapping*, 2009, **30**(4): 1168-1187
- [58] Gross J, Schnitzler A, Timmermann L, *et al.* Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biol*, 2007, **5**(5): e133
- [59] Yao J, Li X, Zhang W, *et al.* Analgesia induced by anodal tDCS and high-frequency tRNS over the motor cortex: immediate and sustained effects on pain perception. *Brain Stimul*, 2021, **14**(5): 1174-1183
- [60] Li X, Yao J, Lin X, *et al.* Transcranial random noise stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex attenuates pain expectation and perception. *Clin Neurophysiol*, 2023, **147**: 1-10
- [61] Alm P A, Dreimanis K. Neuropathic pain: transcranial electric motor cortex stimulation using high frequency random noise. Case report of a novel treatment. *J Pain Res*, 2013, **6**: 479-486
- [62] Curatolo M, La Bianca G, Cosentino G, *et al.* Motor cortex tRNS improves pain, affective and cognitive impairment in patients with fibromyalgia: preliminary results of a randomised sham-controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*, 2017, **35**(Suppl 105): 100-105
- [63] Hou W H, Wang T Y, Kang J H. The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*, 2016, **55**(8): 1507-1517
- [64] Pavan A, Ghin F, Contillo A, *et al.* Modulatory mechanisms underlying high-frequency transcranial random noise stimulation (hf-tRNS): a combined stochastic resonance and equivalent noise approach. *Brain Stimul*, 2019, **12**(4): 967-977
- [65] Van Der Groen O, Mattingley J B, Wenderoth N. Altering brain dynamics with transcranial random noise stimulation. *Sci Rep*, 2019, **9**(1): 4029
- [66] To W T, Hart J, De Ridder D, *et al.* Considering the influence of stimulation parameters on the effect of conventional and high-definition transcranial direct current stimulation. *Expert Rev Med Devices*, 2016, **13**(4): 391-404
- [67] Bhattacharjee S, Kashyap R, Goodwill A M, *et al.* Sex difference in tDCS current mediated by changes in cortical anatomy: a study across young, middle and older adults. *Brain Stimul*, 2022, **15**(1): 125-140
- [68] Laakso I, Tanaka S, Koyama S, *et al.* Inter-subject variability in electric fields of motor cortical tDCS. *Brain Stimul*, 2015, **8**(5): 906-913
- [69] Mosayebi-Samani M, Jamil A, Salvador R, *et al.* The impact of individual electrical fields and anatomical factors on the neurophysiological outcomes of tDCS: a TMS-MEP and MRI study. *Brain Stimul*, 2021, **14**(2): 316-326
- [70] Bikson M, Rahman A, Datta A, *et al.* High-resolution modeling assisted design of customized and individualized transcranial direct current stimulation protocols. *Neuromodulation*, 2012, **15**(4): 306-315
- [71] Dmochowski J P, Datta A, Bikson M, *et al.* Optimized multi-electrode stimulation increases focality and intensity at target. *J Neural Eng*, 2011, **8**(4): 046011
- [72] Evans C, Bachmann C, Lee J S A, *et al.* Dose-controlled tDCS reduces electric field intensity variability at a cortical target site. *Brain Stimul*, 2020, **13**(1): 125-136
- [73] Ellingsen D-M, Isenburg K, Jung C, *et al.* Dynamic brain-to-brain concordance and behavioral mirroring as a mechanism of the patient-clinician interaction. *Sci Adv*, 2020, **6**(43): eabc1304
- [74] Farmer M A, Baliki M N, Apkarian A V. A dynamic network perspective of chronic pain. *Neurosci Lett*, 2012, **520**(2): 197-203
- [75] Dworkin R H, Turk D C, Farrar J T, *et al.* Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*, 2005, **113**(1-2): 9-19
- [76] Ho K A, Taylor J L, Loo C K. Comparison of the effects of transcranial random noise stimulation and transcranial direct current stimulation on motor cortical excitability. *J ECT*, 2015, **31**(1): 67-72
- [77] Hazime F A, Baptista A F, De Freitas D G, *et al.* Treating low back pain with combined cerebral and peripheral electrical stimulation: a randomized, double-blind, factorial clinical trial. *Eur J Pain*, 2017, **21**(7): 1132-1143
- [78] Cassani R, Novak G S, Falk T H, *et al.* Virtual reality and non-invasive brain stimulation for rehabilitation applications: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, **17**(1): 147
- [79] Soler M D, Kumru H, Pelayo R, *et al.* Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, 2010, **133**(9): 2565-2577
- [80] Kumru H, Soler D, Vidal J, *et al.* The effects of transcranial direct current stimulation with visual illusion in neuropathic pain due to spinal cord injury: an evoked potentials and quantitative thermal testing study. *Eur J Pain*, 2013, **17**(1): 55-66
- [81] Pacheco-Barrios K, Cardenas-Rojas A, Thibaut A, *et al.* Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. *Expert Rev Med Devices*, 2020, **17**(9): 879-898
- [82] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, *et al.* Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*, 2017, **128**(9): 1774-1809
- [83] Nikolin S, Huggins C, Martin D, *et al.* Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: a systematic review. *Brain Stimul*, 2018, **11**(2): 278-288

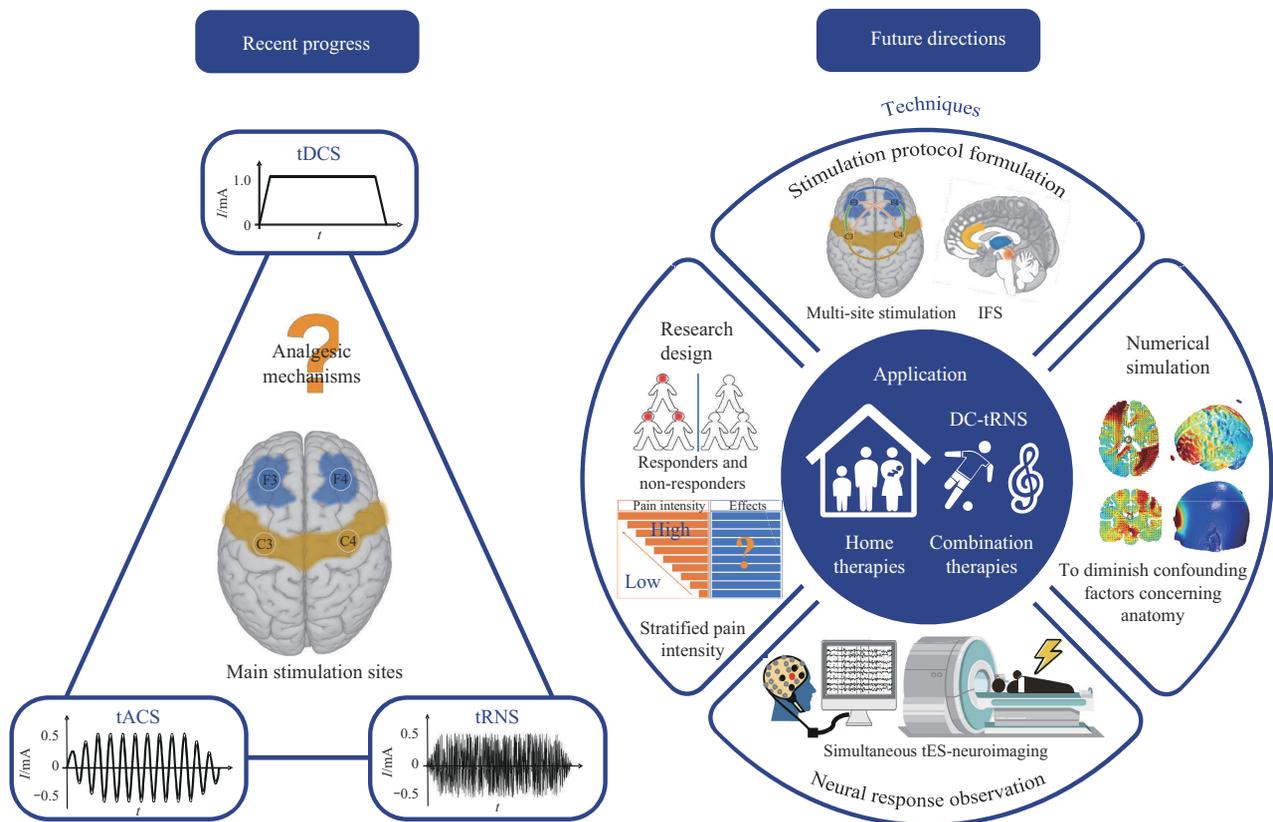
Recent Progress and Future Directions of Transcranial Electrical Stimulation for Analgesia*

QIU Yi^{1,2)**}, MA Wei-Wei^{1,2)**}, ZHANG Hui-Juan^{1,2)***}, TU Yi-Heng^{1,2)}

⁽¹⁾Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Graphical abstract



Abstract Transcranial electrical stimulation (tES) is a non-invasive neural modulation technique known for its high safety, patient compliance, and portability. It holds promise as a potential non-pharmacological method for analgesia. However, challenges persist in utilizing tES for pain management, including inconsistent research

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32200901, 32171078), the Project funded by China Postdoctoral Science Foundation (2022M723363), and the Scientific Foundation of Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences (E2CX6815CX, E0CX52, E2CX4015).

** These authors contributed equally to this work.

*** Corresponding author.

Tel: 86-18518734882, E-mail: zhanghj@psych.ac.cn

Received: September 16, 2023 Accepted: November 5, 2023

findings and limited understanding of its analgesic mechanisms. Therefore, by summarizing the advances in the analgesic researches employing the 3 primary tES techniques, transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial alternating current stimulation (tACS), and transcranial random noise stimulation (tRNS), we reviewed the analgesic effects on both acute and chronic pain, as well as the neural mechanisms underlying the analgesic effect of each technique. Accumulating evidence suggests that the analgesic effects of tDCS are significant, but studies on analgesic effects of tACS and tRNS remain limited. And the exact mechanisms of pain relief through tES turned out to be not yet well established. Furthermore, we systematically discussed the limitations of analgesia-related studies employing tES techniques across various aspects, involving research design, stimulation protocol formulation, neural response observation, analgesic effect assessment, and safety considerations. To address these limitations and advance clinical translation, we emphasized utilizing promising stimulation techniques and offered practical suggestions for future research endeavors. Specifically, employing numerical simulation of electric field guided by magnetic resonance imaging (MRI) would reduce variability of outcomes due to individual differences in head anatomy. For this purpose, it is advisable to establish standardized head models based on MRI data from the Chinese populations and validate simulated electric field results in tES research to diminish confounding factors concerning anatomy. Meanwhile, novel techniques like multi-site brain stimulation and interferential stimulation (IFS) could broaden the range of stimulation sites in both scope and depth. Multi-site brain stimulation facilitates modulation of entire neural networks, enabling more sophisticated investigations into the complexity of pain. IFS can reach deep brain tissues without invasive surgical procedures, achieving more comprehensive modulation. Regarding neural response observations, establishing a tES-neuroimaging synchronized platform would enable revealing its mechanisms and personalizing protocols based on inter-subject neural response variability detected through recordings. By integrating tES with various neuroimaging techniques, such as functional MRI, electroencephalography (EEG) and magnetoencephalography, into one unified platform, researchers could examine brain activities in baseline before stimulation, dynamic changes in brain activities during stimulation, and sustained brain responses after stimulation. Additionally, collecting finer-grained data on participant characteristics and pain intensity would enhance the sensitivity of future studies. In designing clinical trials to evaluate chronic pain treatments and reporting the results, adopting the six core outcome domain measures recommended by the Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT) could prove beneficial. Lastly, safety considerations can never be overemphasized in future tES studies especially when combining tES with MRI and EEG techniques. These efforts may help to broaden the research scope, reconcile inconsistencies in findings and elucidate the analgesic mechanisms of tES, thus facilitating the development of pragmatic pain management strategies such as combination therapies and home therapies. Ultimately, these suggestions will maximize the clinical application value of tES in pain treatment to achieve pain relief for patients.

Key words transcranial electrical stimulation, neuromodulation, analgesia, transcranial direct current stimulation, transcranial alternating current stimulation, transcranial random noise stimulation

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0367