

引用本文:徐盼盼,练涛.经颅直流电刺激在记忆障碍治疗的研究进展[J].安徽医药,2023,27(6):1069-1072.DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2023.06.003.



◇ 综述 ◇

经颅直流电刺激在记忆障碍治疗的研究进展

徐盼盼¹,练涛²

作者单位:¹山西医科大学第一临床医学院,山西 太原 030000;

²山西医科大学第一医院康复医学科,山西 太原 030000

通信作者:练涛,女,主任医师,硕士生导师,研究方向为神经康复,Email:taolian10@126.com

摘要: 记忆功能是认知功能的重要组成部分之一,其功能损害严重影响人们的生活及工作,因此,记忆障碍的治疗显得尤为重要。综述经颅直流电刺激(tDCS)技术的作用机制及其在记忆治疗方面的研究进展,以期寻求更为有效的治疗记忆障碍的方法。

关键词: 经颅直流电刺激; 受体,谷氨酸; 膜电位; 作用机制; 记忆障碍; 研究进展; 综述

Research progress of transcranial direct current stimulation in the treatment of memory disorders

XU Panpan¹, LIAN Tao²

Author Affiliations:¹The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030000, China;

²Department of Rehabilitation Medicine, the First Hospital of Shanxi Medical University,

Taiyuan, Shanxi 030000, China

Abstract: Memory function is one of the important components of cognitive function, and its impairment seriously affects people's lives and work. Therefore, the treatment of memory disorders is particularly important. The mechanism of transcranial direct current stimulation (tDCS) and its research progress in memory treatment are reviewed to find a more effective treatment for memory disorders.

Key words: Transcranial direct current stimulation; Receptors, glutamate; Membrane potential; Mechanism of action; Memory disorder; Research progress; Review

记忆是个体对其日常生活和经验的识记、保持以及对其进行回忆或再认。记忆功能作为一种基本的认知功能,其功能损害严重影响人们的日常生活、工作和社会能力。常规治疗以药物治疗为主,但治疗效果欠佳。而近年来新的技术不断涌现,如经颅直流电刺激,它作为一种非侵入性脑刺激技术,已被证实能显著改善认知功能,有效促进记忆功能恢复。现就经颅直流电刺激的作用机制及其对不同类型记忆功能的相关研究进行综述,为记忆功能障碍的康复治疗提供理论依据。

1 经颅直流电刺激(tDCS)技术作用机制

1.1 调节皮层兴奋性和突触可塑性 最早关于tDCS的研究是以初级运动皮层(M1)作为刺激靶点,阳极置于M1上时,tDCS可增强皮层兴奋性;反之,M1阴极刺激使得自发活性和兴奋性降低,充分证明了tDCS可调控人类初级运动皮层兴奋性^[1]。有研究表明,tDCS可能通过选择性地调节γ-氨基丁酸(GABA)及谷氨酸的合成,从而增强或抑制受刺激脑区神经元的兴奋性^[2]。一些关于人类和动物的

运动皮层模型的实验表明,谷氨酸能突触或许是直流电刺激诱导突触可塑性的主要驱动因素之一,特别是N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体^[3]。tDCS还可以增强脑源性神经营养因子的分泌和酪氨酸受体激酶B的活性,从而增强突触可塑性^[4]。这些研究提示,tDCS可以通过调节神经递质含量、神经营养因子的分泌和活性、脑代谢活动等,进而调节皮层兴奋性及突触可塑性。

1.2 调节局部脑血流量 有研究称前额叶皮层(PFC)受到阳极tDCS刺激时,该区域脑血流速度更快,血氧饱和度更高,脑血流灌注增多^[5]。Trofimov等^[6]研究也提示在使用tDCS刺激时,阳极侧额颞区脑血流量及脑血容量显著增加。而不同剂量的tDCS刺激,区域脑血流量的变化亦存在差异^[7]。

1.3 调节脑网络之间的联系 tDCS产生的影响不仅局限于受刺激局部脑区,而是网络级的^[8-9]。一项探讨tDCS对卒中后上肢功能影响的研究中^[10]指出tDCS作用于患侧脑功能区时,不仅增强了同侧脑网络联系,同时可使病灶对侧相应脑区之间的连接增

强。一些学者利用功能性磁共振成像技术等脑网络研究,也证实了tDCS对不同脑区之间功能联系的调节作用^[11-12]。

1.4 平衡大脑半球间的交互抑制 越来越多的研究表明使用tDCS兴奋患侧大脑半球^[13]或抑制健侧大脑半球^[14],均有利于病人各项功能恢复。曲斯伟、宋为群^[15]研究发现,阴极tDCS可通过降低病灶对侧大脑皮质兴奋性,产生长时程抑制,进而帮助恢复卒中病人运动功能。

1.5 tDCS的即刻和后遗效应 目前对于tDCS即刻效应的产生,较为认同的观点是由tDCS对脑细胞膜静息电位的调节所引起,使得膜电位发生极性变化^[16]。而tDCS的后遗效应可能与NMDA受体或GABA能神经元的长期活动性有关,特别是NMDA受体系统所介导的长时程增强或长时程抑制作用^[17]。一项探索tDCS对于单极和双极抑郁的疗效研究,结果表明:双额叶tDCS刺激能迅速改善抑郁症状,效果可持续至试验结束后第4周^[18]。Moffa等^[19]的研究也提示即使在急性tDCS治疗结束后仍可观察到持续的正向临床改善。

2 tDCS对不同类型记忆功能影响的研究进展

2.1 tDCS与工作记忆 工作记忆是人类日常认知心理活动的核心,作为学习的基础,是一项基本的认知加工过程^[20]。不同类型的工作记忆,所相关的功能区有所不同。例如,与言语工作记忆相关的功能区包括前额叶皮层、额叶视野、辅助运动区和顶叶皮层,这在许多神经影像学研究中已得到证实^[21]。目前,关于tDCS对工作记忆影响的研究中,所选择的刺激靶点主要在左侧前额叶背外侧皮质(DLPFC)^[22-24]。有研究表明,应用于左侧DLPFC区上方的阳极tDCS对健康受试者的工作记忆具有时间依赖性的积极影响。使用tDCS刺激左侧DLPFC区,可显著改善帕金森病人的工作记忆,这在n-back认知任务的准确性上得到了证明^[23]。Dedoncker等^[24]的一项Meta分析结果显示,阳极tDCS通过刺激DLPFC区域可有效改善反应时间、工作记忆等认知指标。随后,Jo等^[25]选取了10名首次卒中后存在认知功能障碍的病人设计了一项随机对照研究,结果显示阳极tDCS能显著提高记忆准确率、减少错误的发生。以上研究均证实了tDCS刺激DLPFC区能有效提高工作记忆,为今后tDCS应用于临床记忆障碍的治疗提供了有力依据。然而,关于tDCS调节工作记忆的神经机制尚缺乏相关研究,另外是否存在除DLPFC之外新刺激靶点,未来仍需进一步探究。

2.2 tDCS与程序性记忆 程序性记忆是长时记忆的一种,又称技能记忆,独立于任何认知过程。

Rumpf等^[26]使用tDCS刺激M1区,观察其对健康老年人记忆的影响,结果发现,阳极tDCS可有效促进对程序性学习任务的巩固。而Ladenbauer等^[27]在一项关于轻度认知功能障碍老年人的随机对照试验中,以前额叶区为刺激靶点,结果显示在阳极tDCS作用下,受试者在视觉记忆任务中的任务识别正确率显著提高、错误率显著降低。另有多项研究报道,tDCS刺激左侧DLPFC区对程序性记忆各阶段均有积极影响。

2.3 tDCS与陈述性记忆 陈述性记忆是指对知识、事件的外显记忆。Javadi、Walsh^[28]将所有受试者随机分为两组,一组在记忆编码阶段接受刺激,另一组在记忆再认阶段接受刺激,两组均以DLPFC区为刺激靶点,结果表明,在陈述性记忆各阶段中,阳极tDCS刺激均会提高记忆表现,而阴性刺激会降低记忆表现。随后,Pisoni等^[29]在一项单盲平行对照实验中,使用tDCS分别刺激颞叶和顶叶区,其结果发现:在记忆的识别阶段,顶叶和颞叶皮层兴奋性的增强均可以导致记忆表现的显著提高,且两者的作用无明显差异。上述研究,分别在陈述性记忆各阶段中选择不同位置使用tDCS加以刺激,结果均证实了tDCS对陈述性记忆的积极影响。

2.4 tDCS与语义记忆 语义记忆在广义上是指对世界的所有认识,而狭义上单纯指对于词义的知识。tDCS用于治疗轻度认知功能障碍病人语义记忆的刺激部位主要为左侧DLPFC和颞叶区,其中颞叶区被认为是语义记忆的整合中心^[30]。Boggio等^[31]利用阳极tDCS刺激颞叶脑区时,可见tDCS能有效提高语义记忆的正确识别率。此外,有学者采用计算机认知功能训练和tDCS相结合的方法对33例存在早期认知功能障碍的病人进行随机对照研究^[32],结果发现:tDCS可有效改善认知功能障碍病人的记忆回忆、言语流畅性等。而Sumiyoshi等^[33]以28名精神分裂症病人为研究对象,利用2 mA阳极tDCS进行为期5 d的刺激,结果证实了tDCS对精神分裂症病人语义记忆组织有明显的促进作用,且多期tDCS治疗后,这些病人的语义关联接近正常状态,充分印证了tDCS对于语义记忆功能恢复具有正向作用。

2.5 tDCS与情景记忆 情景记忆是高级成熟的记忆系统,与人们的日常生活关系密切^[34]。海马是情景记忆的重要脑部结构,情景记忆缺陷与内侧颞叶、丘脑、额叶、晶状体和半卵圆中心区域的病变有关,且以左半球占优势^[35]。与工作记忆相同,左侧DLPFC区亦是tDCS作用于情景记忆的重要靶点,此外也有部分研究将tDCS阳极电极片放置于后顶叶

(PPC)区^[36]。Manuel等^[37]研究结果表明:阳极tDCS刺激PPC区显著增强了受试者对语言资料的正确反应,同时减少了错误发生率。Manenti等^[38]的研究也提示在使用tDCS刺激左侧PFC区时,可见tDCS明显增强了老年人情景记忆,且可以通过促进记忆的巩固阶段来诱导产生更为持久的记忆效果。同样,一项关于tDCS对情景记忆形成和提取的影响过程的研究中^[39],以阳极tDCS刺激腹外侧前额叶皮层(VLPFC)结果表明,刺激组的识别率显著增高,但与假刺激组相比,两组在命中率、反应时间方面却无明显差异。阳极tDCS刺激VLPFC是在记忆编码过程中提高了之后的记忆能力,这在一些功能磁共振成像研究中得到了证实^[40]。

3 总结与展望

tDCS作为一种新型神经调控技术,在各类中枢神经系统及精神系统疾病所致的记忆功能障碍病人的治疗中已经取得了良好的效果,但该领域研究仍存在较多不足。首先,关于tDCS提高记忆功能的机制尚不完全明确。其次,不同的记忆类型对于tDCS刺激部位的特异性不同,而目前大多数研究均采用DLPFC、PPC等经典脑功能区,额外的精准定位仍存在一定的困难。此外,现有研究多设置为单次刺激或短期干预,长时重复刺激对于记忆功能是否存在同样作用尚未可知。

参考文献

- [1] NITSCHKE MA, PAULUS W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. J Physiol, 2000, 527(Pt 3): 633-639.
- [2] ZHAO X, DING J, PAN H, et al. Anodal and cathodal tDCS modulate neural activity and selectively affect GABA and glutamate syntheses in the visual cortex of cats [J]. J Physiol, 2020, 598(17): 3727-3745.
- [3] BANKS PJ, BASHIR ZI. NMDARs in prefrontal cortex - regulation of synaptic transmission and plasticity[J]. Neuropharmacology, 2021, 192: 108614. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2021.108614.
- [4] PODDA MV, COCCO S, MASTRODONATO A, et al. P020 epigenetic regulation of brain-derived neurotrophic factor (Bdnf) expression mediates the effects of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on hippocampal synaptic plasticity and memory in mice[J/OL]. Clinical Neurophysiology, 2017, 128(3): e19-e20. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.149.
- [5] NELSON JT, MCKINLEY RA, GOLOB EJ, et al. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS)[J]. Neuroimage, 2014, 85 Pt 3: 909-917.
- [6] TROFIMOV AO, KALENTIEV G, KARELSKV M, et al. Cerebral hemodynamics after transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with consequences of traumatic brain injury [J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1072: 59-62.
- [7] SHINDE AB, LERUD KD, MUNSCH F, et al. Effects of tDCS dose and electrode montage on regional cerebral blood flow and motor behavior [J]. NeuroImage, 2021, 237: 118144. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.118144.
- [8] 刘蒙蒙, 徐桂芝, 于洪丽, 等. 经颅直流电刺激下脑卒中患者康复期脑功能网络特性研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2021, 38(3): 498-506, 511.
- [9] SHI Y, ZENG Y, WU L, et al. A study of the brain functional network of post-stroke depression in three different lesion locations [J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 14795.
- [10] PAI MYB, TERRANOVA TT, SIMIS M, et al. The combined use of transcranial direct current stimulation and robotic therapy for the upper limb[J]. J Vis Exp, 2018(139): 58495.
- [11] POLANIA R, PAULUS W, NITSCHKE MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation [J]. Human Brain Mapping, 2012, 33(10): 2499-2508.
- [12] LI LM, VIOLANTE IR, LEECH R, et al. Brain state and polarity dependent modulation of brain networks by transcranial direct current stimulation [J]. Human Brain Mapping, 2019, 40(3): 904-915.
- [13] ALEXOUDI A, PATRIKELIS P, FASILIS T, et al. Effects of anodal tDCS on motor and cognitive function in a patient with multiple system atrophy[J]. Disabil Rehabil, 2020, 42(6): 887-891.
- [14] FUJIMOTO S, TANAKA S, LAAKSO I, et al. The Effect of dual-hemisphere transcranial direct current stimulation over the parietal operculum on tactile orientation discrimination[J]. Front Behav Neurosci, 2017, 11: 173.
- [15] 曲斯伟, 宋为群. 阴极经颅直流电刺激在脑卒中后上肢功能障碍康复中的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(1): 122-126.
- [16] LEFAUCHEUR JP, ANTAL A, AYACHE SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. Clinical Neurophysiology, 2017, 128(1): 56-92.
- [17] 马晓娇, 承欧梅, 校欢, 等. 经颅直流电刺激促进小鼠脑缺血后海马神经发生涉及NMDA受体上调[J]. 中国药理学通报, 2020, 36(2): 175-181.
- [18] LIN Y, CHANG C, HUANG C, et al. Efficacy and neurophysiological predictors of treatment response of adjunct bifrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) in treating unipolar and bipolar depression[J]. Journal of Affective Disorders, 2021, 280(PA): 295-304.
- [19] MOFFA AH, MARTIN D, ALONZO A, et al. Efficacy and acceptability of transcranial direct current stimulation (tDCS) for major depressive disorder: An individual patient data meta-analysis[J]. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 2020, 99(C): 109836. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.109836.
- [20] 赵鑫, 周仁来. 基于中央执行功能的儿童工作记忆可塑性机制[J]. 心理科学进展, 2014, 22(2): 220-226.
- [21] D'ESPOSITO M, POSTLE BR, RYPM A B. Prefrontal cortical contributions to working memory: evidence from event-related fMRI studies[J]. Experimental brain research, 2000, 133(1): 3-11.
- [22] BAUMERT A, BUCHHOLZ N, ZINKERNAGEL A, et al. Causal underpinnings of working memory and Stroop interference control: testing the effects of anodal and cathodal tDCS over the left

- DLPFC[J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2020, 20(1): 34-48.
- [23] BOGGIO PS, FERRUCCI R, RIGONATTI SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease [J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2006, 249(1): 31-38.
- [24] DEDONCKER J, BRUNONI AR, BAEKEN C, et al. A systematic review and meta-analysis of the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) over the dorsolateral prefrontal cortex in healthy and neuropsychiatric samples: influence of stimulation parameters [J]. *Brain Stimulation*, 2016, 9(4): 501-517.
- [25] JO JM, KIM YH, KO MH, et al. Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2009, 88(5): 404-409.
- [26] RUMPF JJ, WEGSCHIEDER M, HINSELMANN K, et al. Enhancement of motor consolidation by post-training transcranial direct current stimulation in older people [J]. *Neurobiol Aging*, 2017, 49: 1-8.
- [27] LADENBAUER J, LADENBAUER J, KULZOW N, et al. Promoting sleep oscillations and their functional coupling by transcranial stimulation enhances memory consolidation in mild cognitive impairment [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(30): 7111-7124.
- [28] JAVADI AH, WALSH V. Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory [J]. *Brain Stimulation*, 2012, 5(3): 231-241.
- [29] PISONI A, TURI Z, RAITHEL A, et al. Separating recognition processes of declarative memory via anodal tDCS: boosting old item recognition by temporal and new item detection by parietal stimulation [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0123085. DOI: 10.1371/journal.pone.0123085.
- [30] DIEZ E, GOMEZ-ARIZA CJ, DIEZ-ALAMO AM, et al. The processing of semantic relatedness in the brain: Evidence from associative and categorical false recognition effects following transcranial direct current stimulation of the left anterior temporal lobe [J]. *Cortex*, 2017, 93: 133-145.
- [31] BOGGIO PS, FREGNI F, VALASEK C, et al. Temporal lobe cortical electrical stimulation during the encoding and retrieval phase reduces false memories [J/OL]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4959. DOI: 10.1371/journal.pone.0004959.
- [32] RODELLA C, BERNINI S, PANZARASA S, et al. A double-blind randomized controlled trial combining cognitive training (CoRe) and neurostimulation (tDCS) in the early stages of cognitive impairment [J]. *Aging Clin Exp Res*, 2022, 34(1): 73-83.
- [33] SUMIYOSHI C, NARITA Z, INAGAWA T, et al. Facilitative effects of transcranial direct current stimulation on semantic memory examined by text-mining analysis in patients with schizophrenia [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 583027. DOI: 10.3389/fneur.2021.583027.
- [34] GODEFROY O, ROUSSEL M, LECLERC X, et al. Deficit of episodic memory: anatomy and related patterns in stroke patients [J]. *European neurology*, 2009, 61(4): 223-229.
- [35] COMPER SM, JARDIM AP, CORSO JT, et al. Impact of hippocampal subfield histopathology in episodic memory impairment in mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis [J]. *Epilepsy & Behavior*, 2017, 75: 183-189.
- [36] BARTL, JANOS G, BLACKSHAW, et al. Systematic review and network meta-analysis of anodal tDCS effects on verbal episodic memory: modeling heterogeneity of stimulation locations [J]. *Zeitschrift Für Psychologie*, 2020, 228(1): 3-13.
- [37] MANUEL AL, SCHNIDER A. Effect of prefrontal and parietal tDCS on learning and recognition of verbal and non-verbal material [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(7): 2592-2598.
- [38] MANENTI R, SANDRINI M, GOBBI E, et al. Strengthening of existing episodic memories through non-invasive stimulation of prefrontal cortex in older adults with subjective memory complaints [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 401. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00401.
- [39] MEDVEDEVA A, MATERASSI M, NEACSU V, et al. Effects of Anodal transcranial direct current stimulation over the ventrolateral prefrontal cortex on episodic memory formation and retrieval [J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(2): 657-665.
- [40] GALLI G, FEURRA M, PAVONE EF, et al. Dynamic changes in prefrontal cortex involvement during verbal episodic memory formation [J]. *Biological Psychology*, 2017, 125: 36-44.

(收稿日期: 2022-01-04, 修回日期: 2022-01-29)

◇ 编读往来 ◇

《安徽医药》杂志关于书写论文作者单位名称的要求

单位名称书写不规范, 将影响编辑部与作者、读者与作者之间的联系及文稿发表后文献计量学的统计等工作。为此, 本刊就作者单位名称的书写要求如下: (1) 作者在投稿时, 应列出单位名称的全称, 具体到所在科室, 并且写明单位所在城市名及邮编。(2) 单位的英文名称应根据所在单位统一的英文名称书写。(3) “论文投送介绍信及授权书”的公章内容, 须与文稿中所书写的单位名称一致。(4) 由不同单位共同撰写的文稿, 各个单位的名称均须分别列出, 由论文的资料提供单位 (一般即为第一作者所在单位) 开具“论文投送介绍信及授权书”。(5) 如文稿作者为集体作者, 英文摘要的作者项中, 应列出本文稿第一整理者 (即第一执笔者) 的姓名及工作单位。(6) 通信作者必须注明性别、职称、研究方向和电子信箱 (Email)。