

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20210325

• 短篇论著 •

重复经颅直流电刺激对健康大学生前额叶功能连接的影响

卢宏亮, 王昕璐, 王莹霜, 隋佳汝, 朱霞*

空军军医大学军事医学心理学系军事心理学教研室, 西安 710032

[摘要] **目的** 探究重复经颅直流电刺激后健康大学生前额叶脑区功能连接的变化。**方法** 选取某大学在读本科生 39 名, 利用随机数表法将被试分为刺激组 ($n=21$) 和对照组 ($n=18$), 使用强度为 1.5 mA 的经颅直流电刺激对两组被试实施为期 4 周、共 12 次的干预 (对照组为假刺激), 每次干预持续 20 min, 通过功能性近红外光谱技术在试验前 (基线)、试验中 (第 14 天)、试验后 (第 28 天) 3 个时间点对被试的前额叶静息态功能连接进行评估。**结果** 近红外光谱数据显示, P 值校正前刺激组发生功能连接变化的通道占比 (29.71%) 远高于对照组 (7.03%); 采用 Bonferroni 法对 P 值进行校正后显示, 试验后刺激组两侧额叶及额叶间的功能连接较实验前减弱 ($P<0.05$), 而对照组无明显变化。**结论** 重复经颅直流电刺激能够降低功能连接, 提升前额叶皮质的连通效率。

[关键词] 经颅直流电刺激; 功能近红外光谱成像技术; 前额叶皮质; 功能连接

[中图分类号] R 388.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)03-0335-06

Effects of repeated transcranial direct current stimulation on functional connectivity of prefrontal cortex in healthy undergraduates

LU Hong-liang, WANG Xin-lu, WANG Ying-shuang, SUI Jia-ru, ZHU Xia*

Department of Military Psychology, Faculty of Military Medical Psychology, Air Force Medical University, Xi'an 710032, Shaanxi, China

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of functional connectivity of prefrontal cortex in healthy undergraduates after repeated transcranial direct current stimulation (tDCS). **Methods** Thirty-nine undergraduates were selected and divided into stimulation group ($n=21$) and control group ($n=18$) by random number table. tDCS with intensity of 1.5 mA was used to implement 12 interventions for 4 weeks in the stimulation group, and each intervention lasted for 20 min; and the control group was stimulated in the same way by sham tDCS. Functional near infrared spectroscopy (fNIRS) was used to measure the resting prefrontal functional connectivity of pre-test (baseline), in-test (the 14th day) and post-test (the 28th day). **Results** fNIRS data indicated that the proportion of channels with functional connectivity changes (before P value correction) was much higher in the stimulation group (29.71%) than in the control group (7.03%). The functional connectivity of the bilateral prefrontal lobe and between cerebral hemispheres in the stimulation group was decreased after the experiment compared with before the experiment ($P<0.05$ after Bonferroni correction), but there was no significant change in the control group. **Conclusion** Repeated tDCS can improve the connectivity efficiency of prefrontal cortex by reducing the strength of functional connectivity.

[Key words] transcranial direct current stimulation; functional near infrared spectroscopy; prefrontal cortex; functional connectivity

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(3): 335-340]

使用经颅直流电刺激对左侧背外侧前额叶进行刺激能够有效调节认知功能^[1], 但是关于经颅直流电刺激提升认知功能的神经机制存在争议。研究发现, 经颅直流电刺激可以增加个体大脑皮质的血流活动及功能连接^[2-3]。但也有研究结果显示,

经颅直流电刺激导致双侧大脑皮质的激活状态及功能脑区的连接降低^[4]。所以经颅直流电刺激对于大脑皮质功能连接的影响需要进一步验证。短程、单次的传统经颅直流电刺激方案产生的效益并不稳健^[5-6]。重复经颅直流电刺激被证明是安全、有效

[收稿日期] 2021-03-29

[接受日期] 2021-11-04

[基金项目] 军队“十三五”重大项目(AWS17J012). Supported by “13th Five-Year” Major Project of PLA (AWS17J012).

[作者简介] 卢宏亮, 博士生. E-mail: 2639395572@qq.com

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 029-84712517, E-mail: zhuxia@fmmu.edu.cn

的,长程、多次电刺激能够引起累积效应,使干预效果更为显著^[7-8]。临床研究一般会使用多次经颅直流电刺激来缓解患者症状^[9],但是目前对于健康被试的多次电刺激的研究较少。研究证明充足的睡眠和休息对于电刺激效果有积极作用^[10-11],所以本研究采用重复经颅直流电刺激对被试进行隔天干预,以获得更为有效的大脑皮质活动性改变。

功能近红外光谱成像技术通过强穿透力的近红外光探测脑皮质血氧信息,间接反映大脑皮质神经元活动及大脑皮质功能连接情况。与功能MRI和脑电波相比,功能近红外光谱成像技术对运动的耐受性更强,可以做长时间持续测量,而且具有较高的时间、空间分辨率^[12]。研究发现,使用近红外光谱技术研究静息态大脑皮质功能连接是可靠和有效的^[13]。本研究采用经颅直流电刺激方案对健康成年人左侧背外侧前额叶进行长时程、多次干预,借助功能性近红外光谱技术探究试验过程中被试脑功能连接的变化特点,以更好地理解重复经颅直流电刺激下健康大学生的神经机制改变。

1 对象和方法

1.1 研究对象 招募并筛选出39名符合纳入标准并愿意参加试验的某大学本科生作为健康志愿者。纳入组标准:(1)18~24岁在读本科生;(2)右利手,听力正常,视力或矫正视力正常;(3)无精神障碍和头部创伤史;(4)无其他可能

影响试验的疾病;(5)近3个月未服用精神类药物;(6)近1个月内未参加过类似试验。通过随机数表法将被试分为两组:刺激组21人,其中男11人、女10人,平均年龄(21.57 ± 2.04)岁;对照组18人,其中男9人、女9人,平均年龄(20.67 ± 1.28)岁。本研究经过空军军医大学唐都医院伦理委员会审批(NCT02420470)。试验前被试均填写知情同意书,完成试验后获得一定酬劳。

1.2 经颅直流电刺激及参数设置 采用美国Soterix Medical公司的高精度经颅直流电刺激设备(型号1300A&4×1-C3A)对被试实施刺激干预。较传统电刺激,高精度直流电刺激的电流输送更加精准,电流密度更高,可以获得更好的刺激效果^[14]。参考本课题组以往研究^[15-16],根据国际10~20系统对覆盖在左侧背外侧前额叶的电极进行选取,以F3作为阳极位点,以AF3、F1、F5及FC3作为阴极位点。使用高精度探索软件对电流分布进行计算机模拟,使电流的密度、方向等参数可视化,评估刺激的精确性(图1)。国际上一般认为安全、有效的刺激电流强度不高于2 mA,根据被试耐受情况,本研究的电流强度设置为1.5 mA。刺激组使用1.5 mA电流持续输入;对照组使用假刺激模式(刺激前30 s内逐渐增加电流至1.5 mA,随即在30 s内逐渐降为0 mA)给被试带来皮肤上的电流感,但并无持续电流刺激。本研究中所有被试在试验过程中和试验后均未无不适反应。

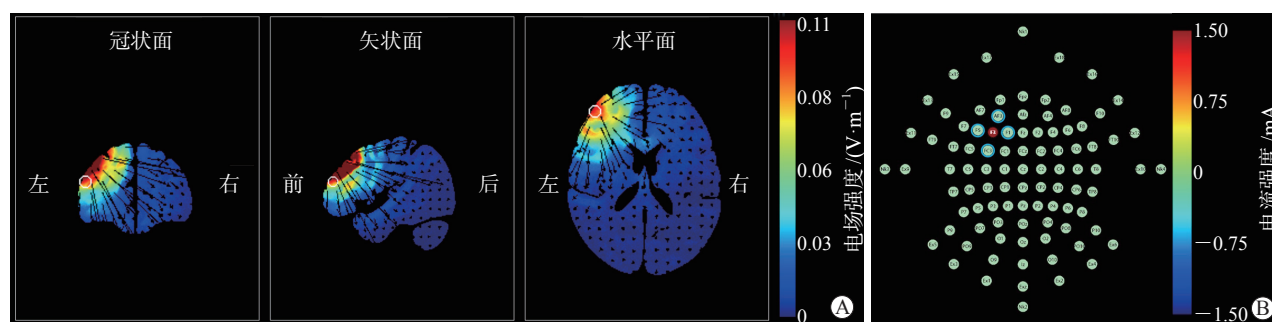


图1 高精度探索软件中生成的电场强度(A)及电极位点排布(B)理论模拟图

1.3 功能性近红外脑成像 本研究使用英国Gowerlabs公司的42通道(激光光源)连续波(780~850 nm)近红外脑成像系统。本研究使用了16个光源,16个探测器,左右共42个通道。为保证通道的有效性,光源与探测器的距离设置为

30 mm,采样率为10 Hz。使用3D定位笔对通道进行定位,绘制通道排布图(图2)。

本研究采取被试3 min静息态近红外数据进行大脑功能连接分析。

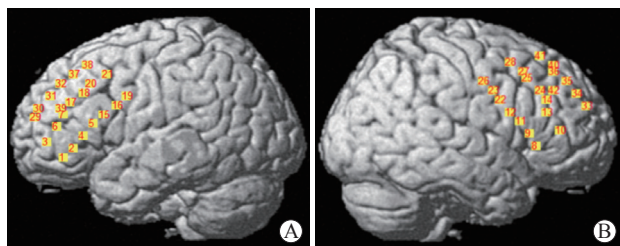


图2 左(A)、右(B)侧前额叶近红外光谱通道排布图
数字代表通道编号.

1.4 试验流程 本试验为单盲、随机、混合设计, 两组被试在正式试验前完成1次近红外光谱检测, 作为基线水平。正式试验时刺激组、对照组分别采用经颅直流电刺激、假刺激进行为期4周、共12次的干预(每周一、三、五各干预1次, 每次20 min), 于第14、28天采集被试的近红外光谱检测数据。所有被试均顺利完成了12次干预和3次近红外光谱信息采集。试验结束后, 对被试进行询问, 所有被试均认为接受了真刺激, 试验后无不良反应发生。

1.5 近红外光谱数据预处理 使用MATLAB 2013b软件编写代码对近红外原始数据进行预处理。首先, 将所有原始光强度信号转换为光密度信

号; 其次, 使用主成分分析法对运动伪迹进行校正; 之后, 利用0.01~0.08 Hz的滤波进行带通滤波, 去除生理噪声; 最后, 根据修正的比尔-朗伯定律将光密度信号转化为血红蛋白浓度。

1.6 统计学处理 采用SPSS 25.0软件对数据进行分析。本研究对42个通道总血红蛋白浓度进行Pearson相关分析, 得到各通道间的相关系数。为增加分析效率, 对所有相关系数进行了Fisher-Z变换, 对变换后的近红外静息态数据进行单因素(时间: 试验前、试验中、试验后)重复测量方差分析, 事后两两比较采用Bonferroni法。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计数资料以百分数(目标数/观测总数)表示。检验水准(α)为0.05。

2 结果

分别将两组试验前(基线)、试验中(第14天)、试验后(第28天)通道间经Fisher-Z转换的相关系数进行平均。在MATLAB 2013b软件中以该平均数为指标绘制通道间的功能连接图(图3), 可见刺激组的通道连接强度在试验的3个阶段整体上呈下降趋势, 而对照组几乎保持不变。

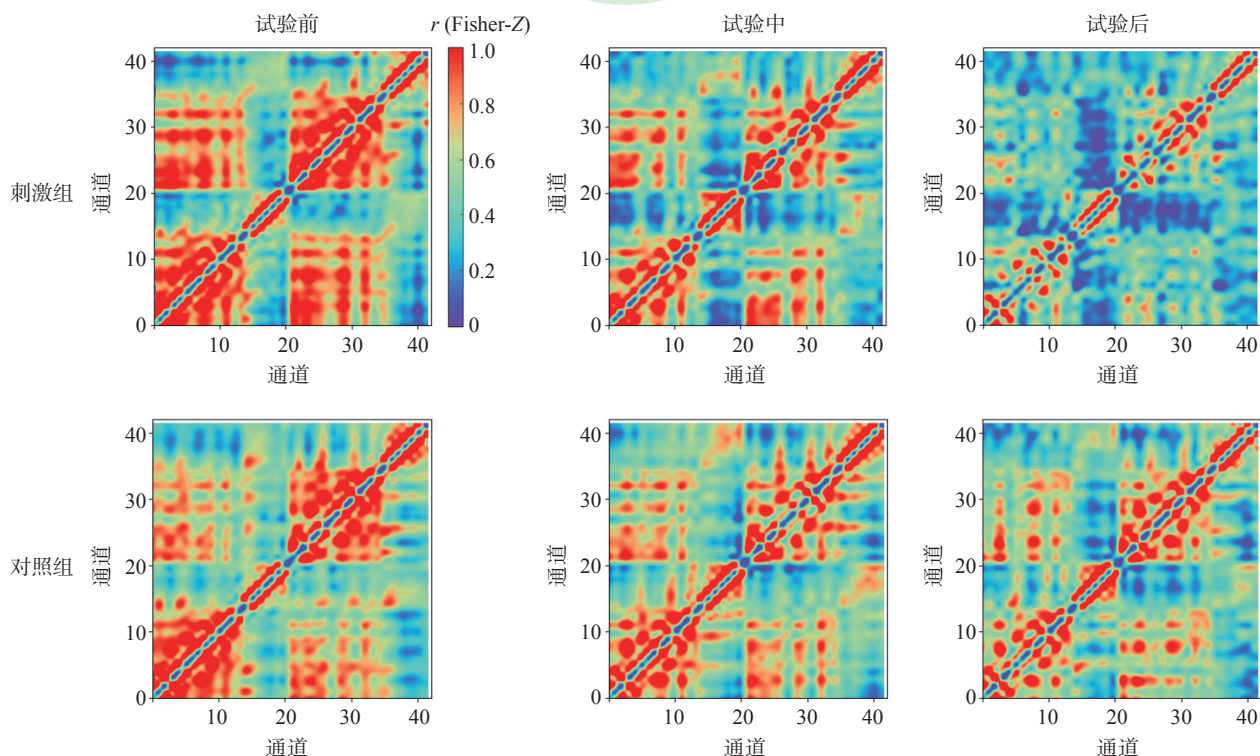


图3 刺激组与对照组被试静息态脑功能连接组内平均图

每个色块代表相应通道间功能连接的强度(经Fisher-Z转换的相关系数), 颜色越红代表连接强度越高, 颜色越蓝代表连接强度越低。

根据单因素重复测量方差分析结果,基于 $P < 0.05$ 绘制矩阵图(图4)。 P 值校正前(图4A)两组发生变化的功能连接占比,刺激组远高于对照组(29.71% vs 7.03%);使用Bonferroni法对 P 值进行校正后显示,试验后刺激组的左、右侧额叶及额叶间的功能连接(包括左侧大脑半球:通道7-通

道1,通道7-通道3,通道30-通道6,通道15-通道7;右侧大脑半球:通道24-通道8,通道23-通道22,通道25-通道22,通道24-通道25;左右大脑半球间:通道24-通道4)较试验前减弱($P < 0.05$),对照组无明显变化(图4B,表1)。

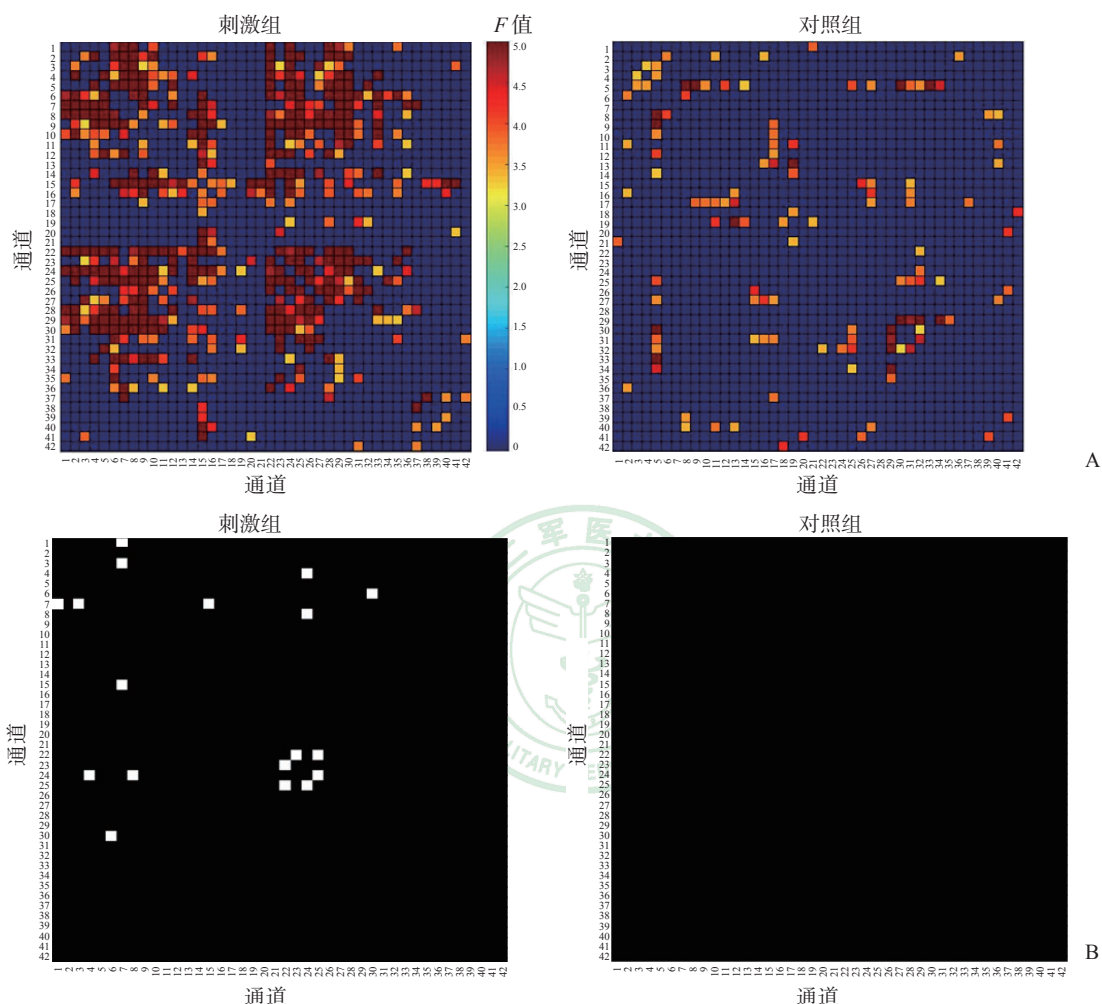


图4 两组被试通道间功能连接经过单因素重复测量方差分析后绘制的矩阵图

A: 基于 $P < 0.05$ (采用Bonferroni校正前)的 F 值绘制的矩阵图。每个色块代表一对通道间功能连接经过重复测量方差分析后的 F 值,颜色越红 F 值越大,颜色越蓝 F 值越小。B: 基于Bonferroni校正后的 P 值绘制的矩阵图。白色说明 $P < 0.05$,黑色说明 $P \geq 0.05$ 。

表1 校正 P 值后功能连接变化的通道及位置信息

通道	蒙特利尔神经科学研究所坐标			布罗德曼分区	解部分区	覆盖率/%
	X	Y	Z			
1	-53	40	-8	47	左侧前额下回	98
3	-48	51	2	10	左侧前额叶	53
4	-58	27	6	45	左侧三角区	63
6	-50	44	12	46	左侧背外侧前额叶	81
7	-50	41	21	46	左侧背外侧前额叶	93
8	58	24	0	47	右侧前额下回	59
15	-60	17	20	45	左侧三角区	47
22	67	2	29	6	右侧前运动和辅助运动区	77
23	66	-3	36	6	右侧前运动和辅助运动区	98
24	54	25	37	9	右侧背外侧前额叶	72
25	52	18	44	9	右侧背外侧前额叶	38
30	-38	56	25	10	左侧前额叶	88

3 讨论

作为一种无创脑刺激工具,经颅直流电刺激已经越来越多地被应用在健康人群认知提升的研究中。笔者前期研究已经探讨了重复经颅直流电刺激与传统注意训练对健康大学生注意功能的提升特点,结果显示,4周12次、1.5 mA、单次20 min的电刺激干预增强了被试的注意广度、注意集中、注意转换等功能,甚至比传统注意训练更有效^[17]。本研究通过高精度经颅直流电刺激技术对健康大学生进行长期、多次干预,以近红外光谱成像技术记录并分析大脑皮质血氧变化情况,从而与前期的行为学研究相互补充,加深对电刺激后神经机制改变的理解。

与以往经颅直流电刺激研究中对大脑皮质状态进行单次观测或前后观测的模式有所不同,本研究对于多次重复刺激后产生的血氧变化进行多次记录,即使用近红外脑成像技术对被试试验前、试验中、试验后的背外侧前额叶及邻近脑区进行了静息态功能监测,所得试验结果更加连续。一般认为,经颅直流电刺激通过调节神经元重塑对大脑皮质产生稳定的调控作用^[18]。本研究结果显示,刺激组与对照组的静息态功能连接的变化特点存在区别。在刺激组中,试验中与试验后的两侧背外侧前额叶及邻近脑区的功能连接相较试验前减弱,而笔者前期研究结果发现经颅直流电刺激可以显著提升个体的注意功能^[17],这说明重复经颅直流电刺激确实能够促进大脑神经元之间的连接效率,即动用较弱的神经元连接便可以维持良好甚至是更高的认知功能,这与以往研究结果^[4]类似。Muthalib等^[19]发现单侧的经颅直流电刺激导致双侧大脑皮质的激活状态降低,他们推测高精度经颅直流电刺激可以诱导更为有效的大脑半球间神经元信号传递。本研究发现,虽然经颅直流电刺激的干预部位集中在左侧(左侧背外侧前额叶),但是左右大脑半球间的连通功效(通道24-通道4)却在干预后得到了提升,为电刺激诱导高效的大脑半球间神经元传递提供了直接证据。大脑半球间连通功效的上升使电刺激产生的效益在大脑半球间得到“转移”,表现为右侧大脑半球额叶皮质连接效率提升,即功能连接强度降低,这也从侧面支持了大脑半球间的协同理论^[20]。在对照组中,由于未对被试进行真正的电刺激干预,经过 P 值校正后并未发现明显变化的通道间功

能连接。稳定的行为学改变一般会伴随着功能脑区的变化,在未来的研究及应用中近红外光谱可以作为一种有效的测量手段来评估电刺激对健康人群相关脑区的干预效果,以期有效预测行为学改变。

综上所述,重复经颅直流电刺激可以降低脑区功能连接,即增强大脑皮质的连通效率。本研究对电刺激相关的大脑机制进行了探讨,为长期、多次经颅直流电刺激下大脑功能连接的变化提供证据。未来的研究还可以尝试采用不同的刺激参数来探究电刺激对大脑皮质的干预效果,还可以采用多模态研究模式对电刺激前、中、后等不同时间点的脑区状态进行全面监测,以从神经科学层面更好地评估和理解经颅直流电刺激引发的神经机制改变。

【参考文献】

- [1] DEDONCKER J, BRUNONI A R, BAEKEN C, VANDERHASSELT M A. 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 Stimul*, 2016, 9: 501-517.
- [2] Yaqub M A, Woo S W, Hong K S. Effects of HD-tDCS on resting-state functional connectivity in the prefrontal cortex: an fNIRS study[J/OL]. *Complexity*, 2018, 2018: 1613402. DOI: 10.1155/2018/1613402.
- [3] GIOVANNELLA M, IBAÑEZ D, GREGORI-PLA C, KACPRZAK M, MITJÀ G, RUFFINI G, et al. Concurrent measurement of cerebral hemodynamics and electroencephalography during transcranial direct current stimulation[J/OL]. *Neurophotonics*, 2018, 5: 015001. DOI: 10.1117/1.NPh.5.1.015001.
- [4] FIORI V, KUNZ L, KUHNKE P, MARANGOLO P, HARTWIGSEN G. Transcranial direct current stimulation (tDCS) facilitates verb learning by altering effective connectivity in the healthy brain[J]. *NeuroImage*, 2018, 181: 550-559.
- [5] FRINGS C, BRINKMANN T, FRIEHS M A, VAN LIPZIG T. Single session tDCS over the left DLPFC disrupts interference processing[J]. *Brain Cogn*, 2018, 120: 1-7.
- [6] NIKOLIN S, LAUF S, LOO C K, MARTIN D. Effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) of the intraparietal sulcus and dorsolateral prefrontal cortex on working memory and divided attention[J/OL]. *Front Integr Neurosci*, 2019, 12: 64. DOI: 10.3389/fnint.2018.00064.
- [7] BESSON P, PERREY S, TEO W P, MUTHALIB M.

- Commentary: cumulative effects of anodal and priming cathodal tDCS on pegboard test performance and motor cortical excitability[J/OL]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 70. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00070.
- [8] TURSKI C A, KESSLER-JONES A, CHOW C, HERMANN B, HSU D, JONES J, et al. Extended multiple-field high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) is well tolerated and safe in healthy adults[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2017, 35: 631-642.
- [9] IM J J, JEONG H, BIKSON M, WOODS A J, UNAL G, OH J K, et al. Effects of 6-month at-home transcranial direct current stimulation on cognition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12: 1222-1228.
- [10] ROMCY-PEREIRA R, PAVLIDES C. Distinct modulatory effects of sleep on the maintenance of hippocampal and medial prefrontal cortex LTP[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20: 3453-3462.
- [11] MONTE-SILVA K, KUO M F, HESSENTHALER S, FRESNOZA S, LIEBETANZ D, PAULUS W, et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6: 424-432.
- [12] PINTI P L, TACHTSIDIS I, HAMILTON A, HIRSCH J, AICHELBURG C, GILBERT S, et al. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1464: 5-29.
- [13] ZHANG H, ZHANG Y J, DUAN L, MA S Y, LU C M, ZHU C Z. Is resting-state functional connectivity revealed by functional near-infrared spectroscopy test-retest reliable? [J/OL]. *J Biomed Opt*, 2011, 16: 067008. DOI: 10.1117/1.3591020.
- [14] KUO H I, BIKSON M, DATTA A, MINHAS P, PAULUS W, KUO M F, et al. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4×1 ring tDCS: a neurophysiological study[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6: 644-648.
- [15] LU H L, GONG Y, HUANG P, ZHANG Y J, GUO Z H, ZHU X, et al. Effect of Repeated anodal hd-tDCS on executive functions: evidence from a pilot and single-blinded fNIRS study[J/OL]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 14: 583730. DOI: 10.3389/fnhum.2020.583730.
- [16] 刘权辉, 卢宏亮, 周广鑫, 黄鹏, 朱霞. 经颅直流电刺激与 2-back 训练对大学生刷新功能的影响[J]. *中华保健医学杂志*, 2020, 22: 122-124.
- [17] 卢宏亮, 刘权辉, 朱霞. 重复经颅直流电刺激与舒尔特方格训练对健康大学生注意力的提升效果[J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42: 197-202.
- LU H L, LIU Q H, ZHU X. Enhancing effect of repetitive transcranial direct current stimulation and Schulte grid training on attention of healthy undergraduates[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2021, 42: 197-202.
- [18] KRONBERG G, RAHMAN A, SHARMA M, BIKSON M, PARRA L C. Direct Current stimulation boosts hebbian plasticity *in vitro*[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13: 287-301.
- [19] MUTHALIB M, BESSON P, ROTHWELL J, WARD T, PERREY S. Effects of anodal high-definition transcranial direct current stimulation on bilateral sensorimotor cortex activation during sequential finger movements: an fNIRS study[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 876: 351-359.
- [20] BANICH M T. The missing link: the role of interhemispheric interaction in attentional processing[J]. *Brain Cogn*, 1998, 36: 128-157.

[本文编辑] 尹 茶