

引用:刘博阳,孙海博,刘皓. 经颅电刺激技术在睡眠调节方面的应用[J]. 聊城大学学报(自然科学版),2025,38(3):430-437.

Citation:LIU Boyang,SUN Haibo,LIU Hao. Application of transcranial electrical stimulation technology in sleep regulation [J]. Journal of Liaocheng University (Natural Science Edition),2025,38(3):430-437.

文章编号 1672-6634(2025)03-0430-08

DOI 10.19728/j.issn1672-6634.2024110006

经颅电刺激技术在睡眠调节方面的应用

刘博阳,孙海博,刘皓

(天津工业大学 纺织科学与工程学院,天津 300380)

摘要 经颅电刺激(Transcranial Electrical Stimulation, tES)是一种非侵入性的神经调控技术,通过在头皮上施加微弱电流来达到调节神经的目的。目前 tES 已被广泛应用于睡眠调节,包括在临床上改善患者的睡眠质量和对健康受试者睡眠状况的研究。本文首先总结了睡眠分期中的脑电波特征,介绍了不同波形及其在睡眠中的重要性。接着,综述了 tES 在改善睡眠方面的相关研究,按入睡前和睡眠中两种情况分类,结果表明:入睡前施加中低频交流电刺激能更有效地诱导睡眠;而睡眠中施加低频交流电刺激对维持深度睡眠有显著效果。同时也评估了直流和高频交流电刺激对抑制困倦的影响,这表明不同的刺激方案对最后所产生的刺激效果是不同的。最后讨论了 tES 对于所产生结果的刺激机制以及实时 EEG 信号反馈的闭环 tES 的发展趋势。

关键词 经颅电刺激;睡眠调节;EEG;睡眠慢波;睡眠分期

中图分类号 R740;TN911.7

文献标志码 A

开放科学(资源服务)标识码(OSID)



Application of transcranial electrical stimulation technology in sleep regulation

LIU Boyang,SUN Haibo,LIU Hao

(School of Textile Science and Engineering, Tiangong University, Tianjin 300380, China)

Abstract Transcranial Electrical Stimulation (tES) is a non-invasive neural regulation technique that regulates nerves by applying weak electrical currents to the scalp. At present, tES has been widely used in sleep regulation, including improving the sleep quality of patients in clinical practice and studying the sleep status of healthy subjects. This article first summarizes the EEG characteristics in sleep staging, introduces different waveforms and their importance in sleep. Subsequently, the relevant research on tES in improving sleep was reviewed, classified into two situations: before bedtime and during sleep. The results showed that applying mid low frequency alternating current stimulation before bedtime can more effectively induce sleep; Applying low-frequency alternating current stimulation during sleep has a significant effect on maintaining deep sleep. At the same time, the effects of direct current and high-frequency alternating current stimulation on suppressing drowsiness were also evaluated, indicating that different stimulation

收稿日期:2024-11-16

基金项目:国家自然科学基金项目(51473122);国家重点研发计划“科技冬奥”重点专项(2019YFF0302105);中国博士后科学基金(2016M591390);天津市自然科学基金项目(18JCYBJC18500)资助

通信作者:刘皓,男,汉族,博士,教授,博士生导师,研究方向:柔性电子、智能可穿戴,Email: liuhao_0760@163.com.

schemes have different effects on the final stimulation. Finally, the stimulation mechanism of tES on the generated results and the development trend of closed-loop tES with real-time EEG signal feedback were discussed.

Keywords transcranial electrical stimulation; sleep regulation; EEG; sleep slow wave; sleep staging

0 引言

睡眠对我们健康的身体和积极的心态起着至关重要的作用。它关联着大脑的许多重要过程,包括记忆巩固、警觉和决策能力^[1-2],睡眠对这些过程的健康调节与生活质量、整体功能有着密切关系。医学上定义的睡眠障碍具有重要的公共卫生影响,据报道有近三分之一的人患有失眠症,并且多达四分之一的人白天过度嗜睡。此外,研究表明睡眠障碍是许多身体和精神疾病风险的标志,主观睡眠质量降低、睡眠持续时间波动、睡眠周期节律性改变通常与风险更高的病症相关,例如肥胖、糖尿病以及精神障碍等^[3-4]。

当涉及到改善睡眠的相关方法时,我们通常会想到药物治疗。药物治疗可以帮助人们快速入睡或保持睡眠,安眠药、催眠药和抗抑郁药等已被广泛用于睡眠障碍患者的治疗,但长期使用可能会导致依赖性、耐受性和副作用,并且药物不能在根本上解决相关的睡眠问题。近些年来,经颅电刺激技术在改善睡眠方面已经成为一种潜在的非药物治疗方式。tES是一种非侵入性的神经调控技术,通过电极在受试者头部施加微弱电流(0.5~2 mA),以一种安全、经济、耐受性良好的方式调节大脑皮层兴奋性和自发脑活动^[5]。tES根据电流施加的方式可以分为经颅直流电刺激(tDCS)、经颅交流电刺激(tACS)和直流慢震荡刺激(SO-tDCS),tDCS是恒定的单向电流,tACS在相位、幅度和频率方面发生变化,而SO-tDCS则是一种通过应用特定频率和持续时间的直流电刺激,是直流与交流的结合。

为了更好地了解睡眠中的结构、识别个体的睡眠状态,目前已经使用多导睡眠图(PSG)用来客观评估和检验睡眠质量。多导睡眠图^[6]是一种准确监测和评估睡眠的方法,它记录各种生理信号,包括脑电图(EEG)、眼电图(EOG)、肌电图(EMG)和心电图(ECG)等,其中脑电图具有成本低、时间分辨率高、操作简便等优点,被认为是睡眠分期中最重要、可靠的睡眠信息。同时,一些主观问卷和心理测量表已经被证实可以主观评估睡眠的质量,并被广泛用于临床试验作为主要结果。

1 睡眠中不同时期的脑电波

睡眠分期是睡眠评价和疾病诊断的基础,是睡眠研究的重要内容。睡眠状态分为非快速眼动睡眠(NREM)和快速眼动睡眠(REM),二者以周期性更替。NREM睡眠又分为S1、S2、S3、S4四个阶段,依次表示睡眠程度的加深,其中由于S3与S4阶段特征较为相近,因此被合并为N3阶段,S1、S2则分别对应N1、N2阶段^[7]。在睡眠周期中一些重要的脑电波可以表征睡眠阶段,包括 δ 波、 θ 波、 α 波、睡眠纺锤波和k-复合波等。

1.1 脑电中特征波形的特征

δ 波(0.5~4 Hz)即为睡眠慢波,代表着稳态睡眠,主要出现在N2期和N3期的前额叶区域,不同时期比例不同^[8]。 θ 波(4~7 Hz)是重要的入睡过渡标志,在入睡期间(N1期)会显著升高^[9]。睡眠纺锤波(12.5~15.5 Hz)主要出现在N2期,N3期也会有睡眠纺锤波的出现,其中N2期间以快纺锤波(12.5~15.5 Hz)为主,主要发生在顶叶区域,N3期间其频率会衰减,以慢纺锤波(10~12.5 Hz)为主,主要发生在额叶区域^[8]。 α 波(8~13 Hz)通常出现在清醒和快速眼动阶段,快速眼动睡眠阶段是大多数梦发生的阶段,其波形与清醒状态相似^[10]。k-复合波则是尖波和睡眠纺锤波的结合,无特定频率,同样主要发生在额叶区域,而那些代表清醒的快频率波(如 β 波、 γ 波)主要发生在枕叶和颞叶区域^[8]。研究表明人在睡眠过程中的各个阶段是连续变化的,并且各个阶段之间没有明确的界限^[10],下面的表格(表1)中总结了不同睡眠阶段脑电波的种类和空间分布。

表 1 睡眠阶段脑电波的空间分布,“/”表示没有出现

Tab. 1 The spatial distribution of brain waves during sleep, where “/” indicates no occurrence

	Wake	N1/S1	N2/S2	N3		REM
				S3	S4	
δ 波	/	/	20%~25%	25%~50%	>50%,主要在额叶区域	/
θ 波	/	>50%,主要在额叶	<20%	/	/	/
α 波	>50%,主要在枕叶	<50%	/	/	/	>50%,主要在枕叶
β 波	10%~20%,16~25 Hz,主要在颞叶区	/	/	/	/	10%~20%
睡眠纺锤波	/	/	>50%,12.5~16 Hz,发生在双侧额叶、顶叶、颞叶、前额主要发生在额叶	10~12.5 Hz, 6~10 Hz,逐渐消失,逐渐降低,主要在额叶	主要在额叶	/
k-复合波	/	/		10%~20%	/	/

1.2 脑电中特征波形的重要性

相关研究表明,大脑皮层中的 α 波和 θ 波是两个重要的入睡标志。Dkhil 等人^[11]提出了 α 波段在评价困倦中的重要性,实验表明高度困倦者的 α 波功率显著提高。Knaut 等人^[12]的研究表明,α 振荡的变化反映了与不同清醒程度相关的大脑状态,其功率会随着困意的增加而增强。在 Hung 等人^[13]的实验中,志愿者接受 24h 的睡眠剥夺实验,实验结束过后在 EEG 中观察到 θ 波功率的明显增加,并在随后的睡眠恢复实验中伴有较为严重的嗜睡症状,这间接表明了 θ 波对于诱导大脑睡眠、加速睡眠稳态的重要性。睡眠慢波和睡眠纺锤波则是两个重要的睡眠稳态标志,它们的出现与人体在睡眠过程中的多种生理功能相关,包括记忆巩固、激素调节、神经系统的稳定等^[14-15]。目前已经证实睡眠慢波的发生率和功率受到许多其他因素的调节,包括入睡之前的活动,大脑所受的压力水平,以及 GABA、胆碱能和谷氨酸能等神经递质^[16]。

在大脑睡眠-觉醒的过程中,皮层信号伴随着有节律“自上而下”的周期性改变^[17],这是一种大脑皮层中神经元活动的特定模式,EEG 中的慢波信号在大脑皮层产生,随后向大脑的其他区域局部扩散,这为 tES 技术通过刺激大脑皮层来调节睡眠提供了理论基础。

2 经颅电刺激调节睡眠的评价

睡眠不是单一的持续状态,而是一个复杂的动态过程,涉及到大脑功能的几种不同状态。脑功能网络(fMRI)研究证实,每个睡眠阶段都与特定的功能连接模式相关^[18]。因此,在睡眠中施加相同的刺激可能会产生不同的结果,这在一定程度上取决于大脑当前的活动状态。从电生理学的角度来看,促进睡意、提高睡眠质量可以指皮层活动的调节,通过在清醒期间增强 θ 和 α 活动来诱导睡眠,或在睡眠期间增强慢波活动(SWA,0.5~4 Hz)来维持高质量睡眠。因此,目前有两种较为流行且实用的途径:一种是在睡前进行干预,使受试者在较短的时间内进入睡眠周期,更快地达到睡眠稳态;二是增强睡眠内稳态,改善睡眠时慢波震荡的同步性,观察睡眠慢波、纺锤波等特征脑电波是否明显改善。

2.1 入睡前进行 tES 对改善睡眠的影响

在入睡前进行 tES 有助于解决轻度睡眠问题,缩短受试者的入睡时间,使受试者快速进入睡眠状态,表 2 中总结了这种方法相关的刺激文献,对于文献检索的方法为在 web of science 上以主题“transcranial electrical stimulation”+“sleep”的检索方式,最终文献筛选结果包括不同的受试群体和不同的刺激处方,且所有实验均包含双盲对照条件。

表格 1、2 总结了入睡前不同刺激模式和方法对于睡眠质量改善的结果。综合上面的研究,大多数的刺激点位均位于背外侧前额叶皮层,先前有证据表明额叶区域是最先“入睡”的区域^[28]。对于诱导睡眠的结果,5 Hz 较 0.75 Hz 的交流电刺激似乎可以更好的诱导入睡^[19],证实了即使是相同的受试者,不同的刺激所产生的效果是不同的。结合 Xie 的研究结果^[20]与表 1 中睡眠不同阶段的脑电特征波,人体在入睡过程中

伴随着 θ 波功率的提高,5 Hz 的刺激似乎可以引导 θ 波段,进而加速人体的入睡过程。在 Frase^[24]的研究中可以看出,阳极直流刺激导致了总睡眠时长的下降,而阴极刺激与假刺激组受试者的睡眠几乎没有被影响,但这并不表明阴极刺激不会对睡眠产生影响,这可能是由于健康志愿者自身具有较好的睡眠质量,其“睡眠质量天花板”难以被突破。相关研究表明,入睡困难患者在清醒期和 N1 期额叶区域的 β 波能量更高,并且在入睡过程中 β 波的能量没有急剧下降的趋势^[9],这从健康志愿者和非健康志愿者的实验结果对比中可以看出^[19,21],施加同样的刺激似乎可以更大程度上改善非健康志愿者的睡眠质量,这间接表明了健康志愿者具有较好的睡眠瓶颈,提高其睡眠质量可能需要更加激进的刺激方法。先前的研究还发现,焦虑、抑郁通常与睡眠障碍有关^[15],上面的内容总结道,tES 在改善睡眠的同时通常伴随着焦虑、抑郁症状的改善^[27],这间接表明睡眠障碍与一些其他的神经类疾病的发病机理是相似的,可能存在着相似的神经递质失调现象,对于这些继发性睡眠症状,可能由于睡眠改善的结果,患者的身体活力、情绪稳定性和整体健康状态常常得到显著提升。

表2 入睡前进行经颅电刺激对改善睡眠的效果

Tab. 2 The effect of transcranial electrical stimulation on improving sleep before falling asleep

文献	受试群体	刺激模式	刺激处方	电极放置位置	刺激时机与刺激持续时间	结果
D'atri, 2016 ^[19]	健康志愿者	SO-tDCS	0.75 Hz 和 5 Hz	双阳极放置 F3、F4, 阴极置于双侧 M1	午睡前, 10 min	成功地诱导了健康志愿者的困倦, 发现与 0.75 Hz 的刺激相比, 5 Hz 的阳极刺激后 δ 和 θ 活动显著增强 ($p=0.002$)。
Xie, 2021 ^[20]	健康受试者	tACS	5 Hz, 1.4 mA	双阳极放置 F3、F4, 阴极置于双侧 M1	午睡前, 15 min	δ 波段的脑电活动总功率以及 1~7 Hz 的低频功率明显被牵引和增加 ($p<0.005$), α 活动衰减更快, 在受试者入睡的 900s 内进入 N2 的概率提高约一倍。
Felice, 2015 ^[21]	颞叶癫痫患者	SO-tDCS	0.75 Hz; 250 mV	双阳极放置 F7、F8, 阴极置于双侧 M1	午睡前, 30 min	总睡眠时间增加(约 30%), 入睡潜伏期减少(约 32%), 深度睡眠 N3 持续时间增加(约 150%), 陈述性言语记忆和视觉空间记忆改善 ($p<0.05$)。
Wang, 2023 ^[22]	健康志愿者	tDCS	2 mA	阳极放置于 F3 点, 阴极放置于 Fp1 点	夜间入睡前, 30 min	增加 δ 波功率和右侧枕叶区域的 θ 波功率 ($p<0.05$), 睡眠剥夺受试者的中性表情比例明显升高 ($p=0.005$)。
Sun, 2024 ^[23]	健康志愿者	tPCS	1 kHz, 0.6 mA	F3 阳极和 F4 阴极	闭眼静息状态, 10 min	δ 波段和 α 前半段波段(8~10 Hz)功率提升, 受试者较假刺激组更容易进入睡眠阶段。
Frase, 2016 ^[24]	健康志愿者	tDCS	1 mA	双阳极放置 F3、F4, 双阴极置于 C3、C4	夜间入睡前, 阳极刺激 13 min、阴极刺激 9 min	双额叶阳极刺激导致睡眠总时长显著降低(约 25 min), 而阴极刺激与假刺激组的总睡眠时长没有增加。
Motamedi, 2023 ^[25]	慢性失眠症患者	tACS	0.75 mA, 0.75 Hz	双阳极放置 F3、F4, 阴极置于双侧 M1	夜间入睡前, 5 min	入睡潜伏期下降(约由 39.9 min 降至 22.2 min), PSQI 分数降低(约 6 分), 总睡眠时间提高(约 20%)。
Minichino, 2014 ^[26]	双相情感障碍患者	tDCS	2 mA	阳极置于 F3, 阴极置于 P4 (右小脑皮层)	日间, 20 min, 持续 3 周	睡眠质量提升(约 90%), 睡眠潜伏期减少(约 41%), PSQI 总分显著降低(约 4 分)。
Sriram, 2018 ^[27]	癌症晚期患者	tACS	0.5 Hz, 0.1 mA	耳夹舒适地贴在耳垂(A1、A2)上	日间, 60 min, 持续 4 周	使用 tES 与抑郁 ($p<0.001$)、焦虑 ($p<0.001$)、疼痛 ($p<0.013$) 和睡眠评分 ($p<0.002$) 的显著改善相关。

注:根据国际标准 10-20 脑点位图, F3、F4、Fz 代表背外侧前额叶皮层(DLPFC)的位置, M1、M2 代表主要运动皮层(Primary Motor Cortex)的位置,也称为乳突(Mastoid)。 p 代表“概率”或“显著性水平”,通常用来表示一个观察到的结果在假设检验中的统计显著性。匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)是一种常用的评估睡眠质量的评分表,该得分范围为 0~21 分,分数越高表示睡眠质量越差。

2.2 睡眠稳态内进行 tES 对睡眠的影响

在睡眠稳态时进行 tES 则更注重受试者睡眠期间稳态的调节,提高睡眠过程中的整体质量。大多数睡眠稳态期间刺激的研究都是在 N2 或 N3 期间进行刺激,以促进和巩固睡眠慢波的活动。相关研究表明睡眠时 SWA 在额叶区域占主导地位^[8],表 3 中总结的大部分文献在健康受试者和睡眠障碍患者中刺激额叶区域,并获得了 SWA 频谱功率和深度睡眠阶段改变的结果。

表 3 睡眠稳态内进行的经颅电刺激对改善睡眠的效果

Tab. 3 The effect of transcranial electrical stimulation on improving sleep during sleep homeostasis

文献	受试群体	刺激模式	刺激处方	电极放置位置	刺激时机与刺激持续时间	结果
Cellini, 2019 ^[29]	健康志愿者	SO-tDCS	0.75 Hz, 1 mA	双阳极放置 F3、F4, 阴极置于双侧 M1	午睡期间, 重复电刺激(30 s 一周, 刺激时间 8 秒)	NREM1 睡眠减少(约 11%), NREM3 睡眠增加(约 18%), 陈述性记忆测试评分较对照组提高(约 10%)。
Saebipour, 2015 ^[30]	睡眠维持困难症患者	SO-tDCS	0.75 Hz	双阳极放置 F3、F4, 阴极置于双侧 M1	夜间睡眠期间, 25 min	夜间 N3 持续时间增加约 33 min ($p=0.026$), N1 阶段持续时间减少 22 min ($p=0.028$), 使睡眠效率提高约 9% ($p=0.026$)。
Aseem, 2022 ^[31]	轻度睡眠障碍患者	tACS	0.5 Hz, 100 μ A	两个电极固定在双侧耳垂	N1 睡眠持续 30 s, 60 min	夜间 N3 持续时间增加约 16% ($p<0.001$), N1 阶段持续时间减少 45% ($p<0.001$), PSQI 分数降低约 2.3 分 ($p<0.001$)。
Reato, 2013 ^[32]	健康志愿者	SO-tDCS	0.75 Hz, 0.26 mA	双阳极放置 F3、F4, 阴极置于双侧 M1	夜间深度睡眠期间, 25 min	减缓夜间 SWA 功率的衰减(约 2.5%)和空间相干性的衰减(约 2.7%)
Hathaway, 2021 ^[33]	健康志愿者	tACS	0.5 Hz, 0.5 mA	在额下部位(额极和额下外侧)和后脑部位(枕部和颈部之间)	夜间 N2 睡眠期间, 25 min	增加了 N3 睡眠的持续时间(约 13%), 还显著提高了左颞顶叶 ($p=0.021$) 和左枕部头皮区域 ($p=0.04$) 的 0.5~1 Hz 频段频谱功率。
Marshall, 2006 ^[34]	健康志愿者	SO-tDCS	0.75 Hz	双阳极放置 F3、F4, 阴极置于双侧 M1	夜间深度睡眠期间, 25 min	0.75 Hz 的刺激显著提高夜间 SWA 睡眠的时间(约 37%), 而 5 Hz 的刺激则减少了 SWA 的时间(约 32.5%)。
Lustenberger, 2016 ^[35]	慢性失眠症患者	tACS	12 Hz	双阳极放置 F3、F4, 阴极置于 Cz	N2 时期, 仅在纺锤波出现的时候才进行刺激	纺锤波在 11~16 Hz 左右的活动广泛增加, 显著降低了 N2 和 N3 期间 δ 和 θ 范围的功率, 选择性地增强了皮层在纺锤波频率范围内的功率, 而整体的睡眠结构没有改变。

注: 根据国际标准 10~20 脑点位图, F3、F4、Fz 代表背外侧额叶皮层(DLPFC)的位置, M1、M2 代表主要运动皮层(Primary Motor Cortex)的位置, 也称为乳突(Mastoid)。 p 代表“概率”或“显著性水平”, 通常用来表示一个观察到的结果在假设检验中的统计显著性。匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)是一种常用的评估睡眠质量的评分表, 该得分范围为 0~21 分, 分数越高表示睡眠质量越差。

表中的结果可以看出, 在睡眠期间施加交流电刺激对睡眠改善有着更好的效果, 交流电的震荡效果似乎可以更好地诱导皮层所进行的慢波活动。比如在夜间睡眠期间施加 0.75 Hz 的交流电刺激可以更好的引导与 δ 波(0.5~4 Hz)相关的深度睡眠活动, 进而使得夜间深度睡眠时间增加, 浅睡眠阶段的比例下降, 整体的睡眠效率提升^[29-31]。我们可以推测, 刺激频率与目标区域进行的皮层活动之间的一致性在决定刺激结果方面起着关键性作用。例如, 当在夜间的前半段(慢波丰富的时期)施加 0.75 Hz 的刺激时, 能够增加睡眠慢波震荡(0.5~1 Hz), 而在 5 Hz(θ 范围)的刺激不会增加而是减少慢波振荡, 相反, 在清醒时期施加 5 Hz 的刺激, 则会诱导困意, 其效果较 0.75 Hz 的刺激更明显^[34], 而在睡眠纺锤波较为丰富的 N2 时期施加 12 Hz 的刺激选择性地增强了刺激范围内睡眠纺锤波的功率^[35]。在一项普通 tACS 和个性化 tACS 的对比实验中^[36], 个性化的 tACS 可以根据受试者 EEG 信号中 4~6 Hz(θ 波段)和 9~11 Hz(α 波段)频段的 EEG 峰值频率来确定刺激频率, 这种个性化的刺激模式(也可以理解为闭环刺激)较普通刺激在宏观上加深了受试者入睡时间和总睡眠时间的改善程度。有趣的是, 在快速眼动睡眠期间, 在额颞叶区域施加 γ 频率(25~40

Hz)的 tACS 则可以影响正在进行的大脑活动,诱导梦境中的意识,使做梦者有可能对他的梦境保持清醒并控制其内容^[37]。

2.3 经颅电刺激促进兴奋

根据前面慢频电刺激调节大脑皮层波段来促进困意的概念,减少慢频活动和增强快频活动来调节皮层活动似乎可以提高兴奋性水平。高频 tACS 与阳极 tDCS 似乎能够诱导这种脑电图模式,在 D'Atri 的另一项研究中^[38],采用刺激频率为 30 Hz(刺激 10 min,强度 600 μ A)的 tACS 对参与者有一种“预防瞌睡作用”,对照实验中志愿者困意的增加与 δ 功率增强有关,而高频的 tACS 似乎阻断了这些生理过程,在 30 Hz 的 tACS 后也观察到微弱的 γ 功率增加,这些效应与皮层激活效应相一致。在使用直流电刺激的研究中也发现了支持经颅电刺激降低睡眠倾向的证据,Fraser 及其同事在健康受试者身上应用了双侧额叶阳极 tDCS (26 分钟,1 mA),发现总睡眠时间显著减少,睡眠效率在下半部分下降^[24]。在 Nelson 的实验中^[39],受试者在任务期间接受 10 min 的 1 mA 直流电刺激会导致血流流速下降幅度减缓,脑氧合增加幅度变大,较假刺激组有着更高的警觉性水平。在近期的一项研究中,Alfonsi 等人^[40]通过在睡眠剥夺志愿者的额叶区域施加 30 min 1.5 mA 的 tDCS,实验结束后可以达到降低受试者的睡眠倾向、提高警觉性的目的。这些宏观结构的变化表明,刺激后的睡眠深度和稳定性大大降低,表明生理睡眠压力的减弱是刺激的结果。此外,在早晨清醒期间的脑电图中存在显著的 γ 活动增强^[24],间接支持了这一解释。

3 讨论

在总结的大多数研究中,电刺激的点位选择都处在背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex DLPFC)区域,有相关的研究表明,DLPFC 在大脑的认知能力、注意力和执行能力中发挥着重要作用^[41,42],这些功能在“自上而下”的神经调节模型中起着关键作用。早在 Gujar 的研究中^[43],睡眠剥夺阻碍了大脑神经通路中内侧额叶和眶额叶区域的反应性,包括腹侧被盖核和纹状体对愉悦刺激的反应;在近期一项对失眠机制的研究中^[44],大脑局部神经网络连接受损是失眠症状的特征,这种受损与睡眠、认知、情感和记忆的下降低密切相关。

既然人体的睡眠过程与大脑局部神经网络连接相关,那么在 tES 改善睡眠的机制层面讲,tES 可以通过改善神经网络连接进而促进睡眠的改善。在一项关于刺激后大脑连接性的研究中^[45],受试者经历 24h 的睡眠剥夺后,刺激右侧 DLPFC 使得丘脑与颞叶、左尾状核两个区域的连接性提高。在一项通过 fMRI 探索 tES 对大脑功能网络结构的影响研究中^[46],通过在特定的脑区施加 tES,可以显著改变大脑整体功能网络的连接模式。这项研究的关键发现是:当 tES 被施加到特定的脑区时,不仅刺激区域本身的神经活动发生了改变,还能通过跨脑区的功能性连接性变化,影响到整个大脑网络的结构和功能。在一项视觉注意力研究中^[47],通过 tDCS 选择性地刺激前额叶皮层,结果发现左侧 DLPFC 的刺激使得右侧额叶视觉网络的连通性发生变化,最终使得检测目标的视觉神经振荡产生变化,同样证明了 tES 改变局部神经活动的同时,能够影响其他脑区的神经网络互动。在失眠症患者中,我们可以猜测长期睡眠剥夺可能会对前额叶联结的大脑神经网络连通性产生负面影响,从 Wang^[22]的实验中可以看出,刺激后睡眠剥夺志愿者的中性表情比例增加,这也间接表明了电刺激可能对神经网络的连通性有改善作用。综合上面的结果,我们可以认为通过刺激 DLPFC 可以恢复神经网络连接受损和改善认知控制功能,从而缓解睡眠问题。

在总结的研究中,尽管 tES 在调节睡眠方面取得了积极的结果,但我们可以发现不同研究之间的刺激方案是参差不齐的。由于受试者内部的动态性以及不同受试者之间的差异性,在实际临床治疗中的不同患者的最佳参数(如刺激强度、时间、频率、靶点等)仍难以确定,因此对大脑活动变化具有实时监测功能的闭环 tES 成为了研究的热点。上面我们提到的 Lustenberger 的研究中^[35]应用了闭环电刺激技术,在实验过程中仅在纺锤波出现时才进行刺激,与其他时段相比,刺激后的纺锤体活动显著增加,这种方法选择性地增强了皮层在纺锤波频率范围内的功率,而不改变睡眠结构。在近期的一项研究中,Jones 等人^[48]设计了一项闭环经颅交流电刺激实验,该实验则是仅在夜间睡眠慢波出现的阶段施加 tACS(0.5~1.2 Hz,双阳极位于 F3、F4,阴极位于 Pz),受试者在实验结束后学习任务的回溯干扰显著下降(即先前学习的内容对当前学习内容

的影响下降)。在理想情况下,闭环 tES 能够识别不同的情况,并选择症状特异性的 tES 参数,从而提高刺激的针对性,尽可能消除个体之间差异性的影响。

目前,很多经颅电刺激仪都是针对家庭使用而研发的,不仅具有便携性,操作起来也更加简便,这为患者的治疗提供了便捷性与连续性。此外,tES 通常是安全的,没有已知的严重不良事件,疲劳、刺痛、瘙痒和灼烧是最常见的副作用,一些反复使用的电极可能会导致皮肤损伤,然而长期夜间使用的副作用尚不清楚。最后,需要注意的是,由于总结文献中的刺激区域大都位于 DLPFC,这使我们无法得出 tES 对睡眠的一般影响,如果只关注刺激额叶区的研究,那我们得出的结论可能会近似一致,未来的研究可以更多关注在边缘皮层的 tES 对于睡眠的影响,进而完善 tES 对于睡眠调节更为全面的方案。

4 结论

这篇综述总结了睡眠过程中 EEG 的变化规律,通过不同刺激方式来调节人体的睡眠与兴奋,以及使用精确的 EEG 评估反馈电刺激达到更好的预期效果。在睡眠期间的睡眠慢波和睡眠纺锤波是提高睡眠质量和记忆巩固的关键信号,通过设置特定的电刺激处方增强这些信号已成为现实:大多数研究表明在前额叶区域施加中频交流电刺激(5 Hz)可以更好地诱导睡眠的发生,低频交流刺激(0.75 Hz)则可以加深睡眠状态,而在相同区域施加高频 tACS 或阳极直流电刺激会抑制困倦,提高大脑兴奋性。通过总结 tES 对于睡眠所产生的一般性结果,我们认为 tES 的机制在于通过物理层面改善大脑不同区域的连接性,进而改善睡眠。在这里我们也讨论了闭环神经调控系统,该系统较 EEG 采集系统和经颅电刺激两个单独的系统具有更大的优势,将是未来发展的趋势。

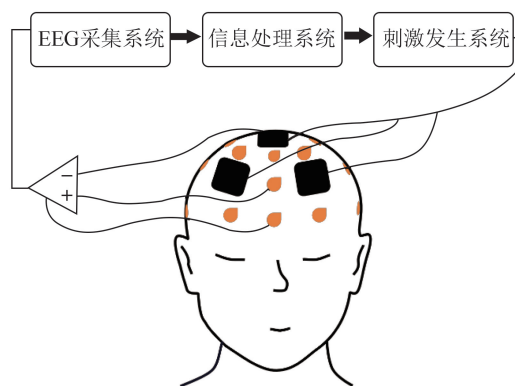


图1 理想的闭环经颅电刺激系统

Fig. 1 Ideal for closed-loop transcranial electrical stimulation systems

参 考 文 献

- [1] 朱玥, 龚姝. 睡眠剥夺对工作记忆的影响及其作用机制研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(2): 240-245.
- [2] HUDSON A N, VAN DONGEN H P A, HONN K A. Sleep deprivation, vigilant attention, and brain function: a review[J]. Neuropsychopharmacology, 2019, 45(1): 21-30.
- [3] ANTZA C, KOSTOPOULOS G, MOSTAFA S, et al. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. Journal of Endocrinology, 2022, 252(2): 125-141.
- [4] CHENLLAPPA S L, AESCHBACH D. Sleep and anxiety: from mechanisms to interventions[J]. Sleep Medicine Reviews, 2022, 61: 101583.
- [5] MORENO-DUARTE I, GEBODH N, SCHESTATSKY P, et al. Transcranial Electrical Stimulation: Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)[M]. New York: Academic Press, 2014.
- [6] 陈璋玥, 李桃美, 唐向东. 多导睡眠图在常见神经变性疾病中的应用研究[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(5): 1058-1064.
- [7] BERRY R B, BROOKS R, GAMALDO C E, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events[J]. American Academy of Sleep Medicine, 2012, 176: 2012.
- [8] NIR Y, STABA R J, ANDRILLON T, et al. Regional slow waves and spindles in human sleep[J]. Neuron, 2011, 70(1): 153-169.
- [9] CORSI-CABRERA M, FIGUEREDO-RODRÍGUEZ P, DEL RÍO-PORTILLA Y, et al. Enhanced frontoparietal synchronized activation during the wake-sleep transition in patients with primary insomnia[J]. Sleep, 2012, 35(4): 501-511.
- [10] GORGONI M, D'ATRI A, SCARPELLI S, et al. The electroencephalographic features of the sleep onset process and their experimental manipulation with sleep deprivation and transcranial electrical stimulation protocols[J]. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2020, 114: 25-37.
- [11] BEN DKHIL M, CHAWECH N, WALI A, et al. Towards an automatic drowsiness detection system by evaluating the alpha band of EEG signals[C]//Proceedings of IEEE 15th International Symposium on Applied Machine Intelligence and Informatics, IEEE, 2017.

- [12] KNAUT P, VON WEGNER F, MORZELEWSKI A, et al. EEG-correlated fMRI of human alpha (de-) synchronization[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2019, 130(8): 1375-1386.
- [13] HUNG C S, SARASSO S, FERRARELLI F, et al. Local experience-dependent changes in the wake EEG after prolonged wakefulness[J]. *Sleep*, 2013, 36(1): 59-72.
- [14] KAWAI M, SCHNEIDER L D, LINKOVSKI O, et al. High-resolution spectral sleep analysis reveals a novel association between slow oscillations and memory retention in elderly adults[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2021, 12: 540424.
- [15] BESEDOVSKY L, CORDI M, WIBLICEN L, et al. Hypnotic enhancement of slow-wave sleep increases sleep-associated hormone secretion and reduces sympathetic predominance in healthy humans[J]. *Communications Biology*, 2022, 5(1): 747.
- [16] GREENE R W, FRANK M G. Slow wave activity during sleep: functional and therapeutic implications[J]. *The Neuroscientist*, 2010, 16(6): 618-633.
- [17] STEVNER A B A, VIDAURRE D, CABRAL J, et al. Discovery of key whole-brain transitions and dynamics during human wakefulness and non-REM sleep[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1035.
- [18] D'ATRI A, DE SIMONI E, GORGONI M, et al. Electrical stimulation of the frontal cortex enhances slow-frequency EEG activity and sleepiness[J]. *Neuroscience*, 2016, 324: 119-130.
- [19] XIE J X, WANG L, XIAO C, et al. Low frequency transcranial alternating current stimulation accelerates sleep onset process[J]. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, 2021, 29: 2540-2549.
- [20] DEL FELICE A, MAGALINI A, MASIERO S. Slow-oscillatory transcranial direct current stimulation modulates memory in temporal lobe epilepsy by altering sleep spindle generators: a possible rehabilitation tool[J]. *Brain Stimulation*, 2015, 8(3): 567-573.
- [21] WANG Y H, CAO Q F, WEI C Y, et al. The Effect of Transcranial Electrical Stimulation on the Recovery of Sleep Quality after Sleep Deprivation Based on an EEG Analysis[J]. *Brain Sciences*, 2023, 13(6): 933.
- [22] 孙海博, 刘皓. 5 Hz 经颅脉冲电刺激对 EEG 影响的研究[J]. *聊城大学学报(自然科学版)*, 2024, 37(5): 1-7.
- [23] FRASE L, PIOSZYK H, ZITTEL S, et al. Modulation of total sleep time by transcranial direct current stimulation (tDCS)[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(10): 2577-2586.
- [24] MOTAMEDI G K, JELIAZKOV P G, OYEGBILE-CHIDI T O, et al. Transcranial alternating current stimulation (tACS) as a treatment for insomnia[J]. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2023, 50(3): 446-449.
- [25] MINICHINO A, BERSANI F S, SPAGNOLI F, et al. Prefronto-cerebellar transcranial direct current stimulation improves sleep quality in euthymic bipolar patients: a brief report[J]. *Behavioural Neurology*, 2014: 876521.
- [26] YENNURAJALINGAM S, KANG D H, HWU W J, et al. Cranial electrotherapy stimulation for the management of depression, anxiety, sleep disturbance, and pain in patients with advanced cancer: a preliminary study[J]. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2018, 55(2): 198-206.
- [27] MARZANO C, MORONI F, GORGONI M, et al. How we fall asleep: regional and temporal differences in electroencephalographic synchronization at sleep onset[J]. *Sleep Medicine*, 2013, 14(11): 1112-1122.
- [28] CELLINI N, SHIMIZU R E, CONNOLLY P M, et al. Short duration repetitive transcranial electrical stimulation during sleep enhances declarative memory of facts[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2019, 13(13): 123.
- [29] SAEBIPOUR M R, JOGHATAEI M T, YOONESSI A, et al. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during sleep has a sleep-stabilizing effect in chronic insomnia: a pilot study[J]. *Journal of Sleep Research*, 2015, 24(5): 518-525.
- [30] ASEEM A, CHAUDHRY N, HUSSAIN M E. Cranial electrostimulation improves slow wave sleep in collegiate population: a polysomnographic study[J]. *Sleep Science*, 2022, 15(1): 88-94.
- [31] REATO D, GASCA F, DATTA A, et al. Transcranial electrical stimulation accelerates human sleep homeostasis[J]. *PLoS Computational Biology*, 2013, 9(2): e1002898.
- [32] HATHAWAY E, MORGAN K, CARSON M, et al. Transcranial electrical stimulation targeting limbic cortex increases the duration of human deep sleep[J]. *Sleep Medicine*, 2021, 81: 350-357.
- [33] MARSHALL L, HELGADÓTTIR H, MÖLLE M, et al. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory[J]. *Nature*, 2006, 444(7119): 610-613.
- [34] LUSTENBERGER C, BOYLE M R, ALAAPAN S, et al. Feedback-controlled transcranial alternating current stimulation reveals a functional role of sleep spindles in motor memory consolidation[J]. *Current Biology*, 2016, 26(16): 2127-2136.
- [35] AYANAMPUDI V, KUMAR V, KRISHNAN A, et al. Personalized transcranial alternating current stimulation improves sleep quality: Initial findings[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2023, 16: 1066453.

- [36] SOOMAN L, OLIW E H. Discovery of a novel linoleate dioxygenase of fusarium oxysporum and linoleate diol synthase of Colletotrichum graminicola[J]. Lipids, 2015, 50(12): 1243-1252.
- [37] OLIW E H. Linoleate diol synthase related enzymes of the human pathogens histoplasma capsulatum and blastomyces dermatitidis[J]. Archives of Biochemistry and Biophysics, 2020, 696: 108669.
- [38] TOPORKOVA Y Y, SMIRNOVA E O, LANTSOVA N V, et al. Detection of the first epoxyalcohol synthase/allene oxide synthase (CYP74 Clan) in the Lancelet (Branchiostoma belcheri, Chordata)[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(9): 4737.
- [39] GUENGERICH F P, WATERMAN M R, EGLI M. Recent structural insights into cytochrome P450 function[J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2016, 37(8): 625-640.
- [40] XU J R, ZHANG Y. How significant is a protein structure similarity with TM-score=0.5[J]. Bioinformatics, 2010, 26(7): 889-895.
- [41] 刘春浩, 梁楠松, 于磊, 等. 水曲柳丙二烯氧化物合成酶基因 FmAOS 序列与表达模式分析[J]. 植物生理学报, 2018, 54(5): 855-862.
- [42] 冯莹莹, 张钟秀, 董先娟, 等. 白木香丙二烯氧化物合成酶基因的表达分析[J]. 药学报, 2017, 52(12): 1962-1969.
- [43] 陈丽兰, 王亚如, 郭燕芳, 等. 甘蔗丙二烯氧化物合成酶 ScAOS 的克隆与表达分析[J]. 分子植物育种, 2021, 19(11): 3549-3558.
- [44] 王燕. 唐古特白刺茉莉酸合成途径关键酶基因 NtAOC 和 NtAOS 的克隆及功能分析[D]. 呼和浩特: 内蒙古大学, 2017.
- [45] 曹晏彬, 柏素花, 戴洪义. 苹果丙二烯氧化物合成酶 MdAOS 的克隆和表达分析[J]. 基因组学与应用生物学, 2014, 33(2): 273-281.
- [46] DOBRITZSCH S, WEYHE M, SCHUBERT R, et al. Dissection of jasmonate functions in tomato stamen development by transcriptome and metabolome analyses[J]. BMC Biology, 2015, 13: 28.
- [47] JEWELL J B, BROWSE J. Epidermal jasmonate perception is sufficient for all aspects of jasmonate-mediated male fertility in Arabidopsis[J]. The Plant Journal, 2016, 85(5): 634-647.
- [48] ZHANG G F, ZHAO F, CHEN L Q, et al. Jasmonate-mediated wound signalling promotes plant regeneration[J]. Nature Plants, 2019, 5(5): 491-497.
- [49] ZHOU W K, LOZANO-TORRES J L, BLILOU I, et al. A jasmonate signaling network activates root stem cells and promotes regeneration[J]. Cell, 2019, 177(4): 942-956.

(责任编辑:刘庆松)

(上接第 437 页)

- [36] VOSS U, HOLZMANN R, HOBSON A, et al. Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity[J]. Nature Neuroscience, 2014, 17(6): 810-812.
- [37] DATRI A, GORGONI M, TORRIGLIA I G, et al. 30 Hz transcranial alternating current stimulation on frontal cortex blocks the spontaneous sleepiness associated with resting state with eyes closed[J]. Journal of Sleep Research, 2016, 25(Suppl. 1): 143-143.
- [38] NELSON J T, MCKINLEY R A, GOLOB E J, et al. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS)[J]. Neuroimage, 2014, 85: 909-917.
- [39] ALFONSI V, DATRI A, SCARPELLI S, et al. The effects of bifrontal anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) on sleepiness and vigilance in partially sleep-deprived subjects: a multidimensional study[J]. Journal of Sleep Research, 2023, 32(4): e13869.
- [40] WHITE L K, MAKHOUL W, TEFERI M, et al. The role of dlPFC laterality in the expression and regulation of anxiety[J]. Neuropsychopharmacology, 2022, 224: 109355.
- [41] SALEHINEJAD M A, GHANAFAI E, ROSTAMI R, et al. Cognitive control dysfunction in emotion dysregulation and psychopathology of major depression (MD)[J]. Journal of Affective Disorders, 2017, 210: 241-248.
- [42] GUJAR N, YOO S S, HU P, et al. Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences[J]. Journal of Neuroscience, 2011, 31(12): 4466-4474.
- [43] FASIELLO E, GORGONI M, SCARPELLI S, et al. Functional connectivity changes in insomnia disorder: a systematic review[J]. Sleep Medicine Reviews, 2022, 61: 101569.
- [44] GUO D L, LI J Y, ZHANG Y, et al. Transcranial direct current stimulation reconstructs diminished thalamocortical connectivity during prolonged resting wakefulness: a resting-state fMRI pilot study[J]. Brain Imaging and Behavior, 2020, 14(1): 278-288.
- [45] RUTTORF M, KRISTENSEN S, SCHAD L R, et al. Transcranial direct current stimulation alters functional network structure in humans: a graph theoretical analysis[J]. IEEE Transactions on Medical Imaging, 2019, 38(12): 2829-2837.
- [46] SPOONER R K, EASTMAN J A, REZICH M T, et al. HD-tDCS dissociates fronto-visual theta lateralization during visual selective attention[J]. Journal of physiology, 2020, 598(5): 987.
- [47] JONES A P, BRYANT N B, ROBERT B M, et al. Closed-loop tACS delivered during slow-wave sleep reduces retroactive interference on a paired-associates learning task[J]. Brain Sciences, 2023, 13(3): 468.

(责任编辑:刘庆松)