

# 经颅直流电刺激技术在物质依赖治疗中的应用\*

李雪姣 邹枝玲

(认知与人格教育部重点实验室(西南大学); 西南大学心理学部, 重庆 400715)

**摘要** 物质依赖是一种慢性、复发性脑部疾病, 给个体及社会带来极大损害。研究发现, 经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)可以通过调节背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)脑区的兴奋性降低物质依赖者的渴求, 并改善受损的认知功能。tDCS具有副作用小、操作简便、费用低廉等优点, 因此在物质依赖治疗领域应用前景广泛。未来应考虑确定最佳的刺激参数及刺激位置, 同时考虑物质依赖者的种类及个体差异, 与其他疗法结合使用, 并进一步深入探索 tDCS 治疗物质依赖的神经机制。

**关键词** 物质依赖, 背外侧前额叶, tDCS, 渴求

**分类号** B845

## 1 引言

物质依赖/物质成瘾(substance dependence/addiction)是由于反复使用成瘾物质而导致的一种慢性、复发性脑部疾病, 以强迫性觅药、用药为特征, 并伴有社会功能受损(齐畅, 2013; 周双桨, 王学义, 2010), 给个人、家庭、社会造成了严重的危害(李锦, 2006)。目前国内外主要采用药物治疗法、认知行为疗法及联合疗法(Carroll & Onken, 2005; 潘淑均, 赵敏, 杜江, 李质彬, 江海峰, 2011)、针刺治疗(崔彩莲, 吴璠楨, 罗非, 韩济生, 2008)、外科手术法(秦广彪, 马羽, 张伟, 2009; Kuhn, Möller, Lenartz, Bührle, & Visser-Vandewalle, 2015)等方法治疗物质成瘾, 但疗效并不理想, 长期成功戒断率较低(Feil & Zangen, 2010)。

近年来, 不少研究者开始探索研究脑刺激技术在物质依赖治疗中的应用(Feil & Zangen, 2010; Gorelick, Zangen, & George, 2014; Hone-Blanchet & Fecteau, 2014; Kuhn et al., 2015), 尤其是经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和 tDCS 这两种非侵入性脑刺激技术。相比于 TMS,

tDCS 有着更加明显的优势(Priori, Hallett, & Rothwell, 2009)。自 Fregni 等人(2008)发表第一篇 tDCS 减少吸烟渴求的文献以来, 该技术开始受到了越来越多研究者的关注。本文先简要介绍了 tDCS 的发展历程、作用原理及在研究应用中的优缺点。接着重点总结了 tDCS 治疗物质依赖的相关研究成果及可能的神经机制, 最后针对目前的不足提出对未来的展望。旨在针对 tDCS 在物质依赖治疗中的应用做一综述性总结。

## 2 tDCS 的基本介绍

### 2.1 tDCS 发展历程

公元 43~48 年, 古罗马医生发现, 电鳗鱼产生的电流可以缓解头痛, 这是文献中记载的最早的电刺激治疗(Brunoni et al., 2012)。18 世纪, Galvani 等发明了电池, 随后, 电流被应用到临床医学尤其是精神疾病的治疗(Priori, 2003), 但研究结果并不一致。因此当 19 世纪 30 年代 Bini 等发明电休克疗法后, 研究者暂时放弃了对电刺激治疗的研究应用(Priori, 2003)。19 世纪 60 年代, 研究者开始系统的将 tDCS 技术应用于病人。如 Redfearn, Lippold 和 Costain (1964)发现, 接受电刺激后, 25 个抑郁病人中有 13 人的临床症状得到了改善。但也有其他一些研究并没有发现类似的疗效, 这可能是样本量小、测量疗效方法不完善、缺乏严格的诊断标准、电极放置位置不一致等多

收稿日期: 2015-12-04

\* 重庆市教育科学“十二五”规划 2015 年度重点课题(2015-JC-005); 中央高校基本业务经费重点项目(SWU1509134)。

通讯作者: 邹枝玲, E-mail: zouzhl@swu.edu.cn

种原因所致。再加上精神疾病治疗药物的突破性发展,从19世纪70年代起,该技术再次受到冷落(Priori, 2003)。近十几年来,随着对中枢神经功能和神经病理学研究的不断深入,以及一系列评估和优化tDCS效果的方法的发现(Nitsche & Paulus, 2000; Nitsche et al., 2003), tDCS再次成为研究热点,并在临床治疗中取得了一些成果。2008年, Fregni等首次利用tDCS技术成功减少了吸烟者的渴求,拉开了tDCS在物质依赖治疗中应用的序幕。此后,研究者陆续将tDCS用于减少酒精、可卡因、大麻等物质依赖者(Boggio et al., 2008; Fecteau et al., 2014; Klauss et al., 2014; Batista, Klauss, Fregni, Nitsche, & Nakamura-Palacios, 2015)及行为和食物成瘾者(Sauvaget et al., 2015)的自发渴求及线索诱发渴求,改善其受损的认知功能及负面情绪。

## 2.2 tDCS作用原理

tDCS可以通过盐水浸湿的电极向大脑皮层发送恒定的低频直流电,电流从阳极流入,从阴极流出,在阳极与阴极之间形成回路。其中一部分电流分散在头皮上,另一部分穿透颅骨到达脑内,引起颅内电流。早期研究发现,这些电流可以有效调节大脑皮质的兴奋性(Nitsche & Paulus, 2000, 2001),阳极刺激增加神经元自发发放频率,使静息电位去极化,神经元兴奋性增加;阴极刺激引起静息电位超极化,抑制神经元的兴奋性。值得注意的是,tDCS不直接引起动作电位的变化,而是在适度范围内增强或减弱自发活动的细胞兴奋性,这就避免了传统的脑刺激技术引起的兴奋性毒性作用(Nitsche et al., 2008)。

tDCS的效果一般可以维持几秒甚至长达1小时,主要取决于电流刺激的强度及持续时间(Nitsche & Paulus, 2001)。研究者大多将tDCS引发的短暂效果归因于膜电位的变化,而长久的效果不仅与膜电位的变化有关,更可能取决于N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体的活动(Liebetanz, Nitsche, Tergau, & Paulus, 2002; Nitsche et al., 2003)。也有研究表明,tDCS可以通过调节皮质内及皮质脊髓神经元改变大脑兴奋性(Ardolino, Bossi, Barbieri, & Priori, 2005)。对周围神经和脊髓刺激实验则表明,tDCS能够引起非突触性的变化,如电极下蛋白质通道密度的变化及持久的生物化学变化(Cogiamanian, Vergari,

Pulecchi, Marceglia, & Priori, 2008)。

除了上述直接的效应外,tDCS也可以通过脑区间的功能连接驱动远距离皮质及皮质下脑区的变化(Boros, Poreisz, Münchau, Paulus, & Nitsche, 2008; Lang et al., 2005)。研究表明,tDCS能够调节两半球间的抑制性投射(Vines, Nair, & Schlaug, 2006),促进左右脑半球之间的功能连接(Park et al., 2013),改变静息状态下默认网络(the default mode network, DMN)及额顶网络(the frontal-parietal networks, FPNs)的功能连接(Keiser et al., 2011)。

## 2.3 tDCS在研究应用中的优势及缺点

TMS是另一种常见的非侵入性脑刺激技术,基本原理是通过快速变化的脉冲磁场来引发脑内产生电脉冲,调节神经元放电,从而影响大脑的神经活动(George & Aston-Jones, 2010),一般低频TMS减少神经元活动及皮质兴奋性,高频TMS相反。当前研究中广泛使用的是重复经颅磁刺激(repetitive TMS/rTMS),能连续多次发射脉冲,也被用来研究和治疗物质依赖(Gorelick et al., 2014)。相比于TMS,tDCS有着一些独特的优势(Priori et al., 2009): (1) tDCS设备小巧轻便,容易操作,且价格更低廉,更适宜家用以及医疗研究使用; (2) tDCS设备可以很方便的设置伪刺激组,排除安慰剂效应; (3) tDCS的电极能固定在头皮上,因而不受被试头动的影响,当被试接受刺激的同时需要执行运动或者认知任务时,tDCS更适合; (4) 每一套tDCS设备商家会提供不同大小的海绵电极供实验者选择,以适应不同的实验需求; (5) tDCS设备可以同时刺激多个被试; (6) tDCS主要的副作用则是电极下暂时的皮肤反应,相比TMS而言更安全(Priori et al., 2009)。

但tDCS也有一些不足之处(Priori et al., 2009)。一方面,tDCS的聚焦性要低于TMS(Gandiga, Hummel, & Cohen, 2006)。TMS可以将刺激范围限制在25 mm<sup>2</sup>左右,传统tDCS使用的电极板大多是35 mm<sup>2</sup>,相对较大的电极不仅覆盖了目标脑区,也可能覆盖了相邻脑区,使得对研究结果的解释更加困难(Nitsche et al., 2007)。目前已有两种方式改善tDCS的空间定位问题:保持电流密度(电流强度/电极大小)不变的情况下采用较小的刺激电极(Nitsche et al., 2007);或者使用高精度(high-definition, HD) tDCS(Minhas et al., 2010)。另一方面,大多数研究者将tDCS的两个电极都放

置在头皮,但参照电极和目标电极都有电流,都能刺激脑区,引发脑区兴奋性的变化,导致不能十分确定的将效果归因于目标电极刺激(Nitsche et al., 2007)。可以考虑通过保持电流强度不变但增加电极面积来使参照电极功能上无效(Nitsche et al., 2007)或者将参考电极放置在头皮外的位置如脖子,肩膀等(Nitsche et al., 2008)来减少参照电极刺激对研究结果的影响。

#### 2.4 tDCS 的安全性

从目前的研究结果来看, tDCS 是一项较为安全的脑刺激技术。生理学研究表明, tDCS 刺激没有引发神经元特异性烯醇化酶的水平(对神经元损伤敏感的标志酶)的显著变化(Nitsche & Paulus, 2001),也不会导致大脑组织水肿、血脑屏障失衡、脑组织结构改变(Nitsche et al., 2004)。认知功能相关研究发现, tDCS 不仅没有对认知功能产生不利的影响(Iyer et al., 2005)。相反,适当模式的 tDCS 可以有效的改善工作记忆(Fregni et al., 2005),提高语言流畅性(Iyer et al., 2005)及触觉空间辨别能力(Ragert, Vandermeeren, Camus, & Cohen, 2008)等,增加了认知障碍患者康复的可能性。从身体反应上看, tDCS 也仅引发了刺激部位轻微的刺痛感、痒感、少量的灼伤,以及被试轻微的疲劳、恶心等感觉(Gandiga et al., 2006; Poreisz, Boros, Antal, & Paulus, 2007; Brunoni et al., 2011)。

### 3 tDCS 治疗物质依赖的实证研究

复吸是物质依赖的一个重要特征,也是物质依赖治疗中非常难以解决而又亟待解决的问题。虽然对复吸的影响因素及其神经生物学机制不十分清楚,但是越来越多的证据表明渴求影响复吸最主要的始动因子之一(梁建辉,刘锐克,2001)。因此,物质依赖治疗的一个主要方面就是减少渴求,这也是 tDCS 在物质依赖治疗应用领域研究的主题。此外,也有少量的文章探索了 tDCS 对物质依赖者认知功能及负面情绪的改善(da Silva et al., 2013; Xu, Fregni, Brody, & Rahman, 2013)。

物质依赖的神经机制非常复杂,涉及到多个脑区。研究者一般将 tDCS 的目标电极放置特定的大脑皮层区域,通过恒定的弱电流刺激来改善相应的脑功能,从而改善或减轻神经疾病的症状。考虑到 tDCS 只能刺激皮层区域,以及前额叶

尤其是 DLPFC 功能失调在物质依赖者决策障碍(严万森,李纾,隋南,2011)、抑制控制受损(Verdejo-García, Lawrence, & Clark, 2008)及自发渴求与诱发渴求的产生(廖艳辉等,2013)中的重要作用,研究者通常选取 DLPFC 作为治疗物质依赖的目标刺激区域。

#### 3.1 tDCS 用于降低物质依赖者的渴求

尽管处于早期研究阶段,以尼古丁依赖者,酒精依赖者,大麻依赖者,甲基苯丙胺依赖者为被试的 tDCS 研究一致发现, tDCS 能有效减少渴求,疗效持久并且稳定(见表1)。

##### 3.1.1 尼古丁

Fregni 等人(2008)开展了一项随机、双盲、伪刺激控制研究。24 名吸烟者均接受单次阳极左侧 DLPFC、阳极-右侧 DLPFC 以及伪 tDCS 刺激(顺序随机,阴极放置在对侧 DLPFC,采用 100 cm<sup>2</sup> 大电极使阴极刺激功能上无效)。结果发现,除了伪刺激组,另两组被试的自发渴求及线索诱发渴求都显著减少。Boggio 等(2009)采用重复阳极-左侧 DLPFC 刺激(阴极放置在对侧 DLPFC,采用 100 cm<sup>2</sup> 大电极使阴极刺激功能上无效)证实了 tDCS 的抗渴求(anti-craving)疗效,并发现被试吸烟数目显著减少。Fecteau 等人(2014)则发现,连续 5 次(一天一次)双侧 DLPFC (阳极-右侧/阴极-左侧)刺激同样能减少吸烟者吸烟的数目,且该效果持续了 4 天。与这些结果不一致的是, Xu 等(2013)没有发现单次阳极-左侧 DLPFC 刺激能有效减少渴求,可能的原因存在于被试在实验前戒断时间的不同、被试差异以及渴求测量方法的差异等。

另外,有研究者发现,使用阴极 tDCS 同时刺激双侧额叶-顶叶-颞叶交汇区(the frontal-parietal-temporal association area, FPT)也能显著减少吸烟者每日吸烟的数目,同时吸烟者对香烟相关线索的注意偏向减少,但该差异无统计学意义(Meng, Liu, Yu, & Ma, 2014)。

##### 3.1.2 酒精

Boggio 等(2008)对 13 个酒精依赖者(平均年龄 41.3 岁)进行真实的双侧 DLPFC 刺激或者伪刺激,采用酒精饮用的视频诱发渴求。结果表明,相比于伪刺激组,阳极刺激左侧或者右侧 DLPFC,同时阴极刺激对侧 DLPFC,均能显著减少线索诱发渴求。Rudder (2013)证实并拓展了该研究结果,他招募了 22 名(18 人完成所有实验程序)健康以及

表 1 tDCS 减少物质依赖者渴求的相关研究

研究	依赖物质种类	被试筛选标准	戒断时间	N	电极位置	电极 cm <sup>2</sup>	电流 mA	时间 min	次数	副作用	主要结果
Fregni et al., 2008	尼古丁	>15 支每天/至少 1 年	90 min	24 (23 <sup>a</sup> )	A-l/C-r; A-r/C-l DLPFC <sup>b</sup>	A-35 C-100	2	20	1	mild	自发渴求水平↓; 线索诱发渴求水平↓;
Boggio et al., 2009	尼古丁	>10 支每天/至少 1 年	90 min	27 (23 <sup>a</sup> )	A-r/C-l DLPFC <sup>b</sup>	A-35 C-100	2	20	5	mild	渴求水平↓, 每日吸烟数↓; 线索诱发的渴求逐渐↓(除了第五天)
Xu et al., 2013	尼古丁	>10 支每天/至少 2 年	Over-night	24	A-l DLPFC <sup>b</sup> C-右眼眶	35	2	20	1	不显著	渴求水平△
Fecteau et al., 2014	尼古丁	轻度、中度及重度依赖	?	12	A-r/C-l DLPFC <sup>b</sup>	35	2	30	5	mild	每日吸烟数↓; 香烟版 UG 任务中接受率↓; 香烟欲求(Desire to smoke scale)维度分数↓
Meng et al., 2014	尼古丁	>8 支每天/至少 2 年	?	30	C-l/C-r FTP; C-r FTP <sup>e</sup>	(6.5/2) <sup>2</sup>	1	20	1	mild	每日吸烟数↓; 对香烟相关线索的注意偏向↓
Boggio et al., 2008	酒精	DSM-IV	41.0±51.3 天	13	A-l/C-r; A-r/C-l DLPFC <sup>b</sup>	35	2	20	1	mild	线索诱发渴求↓; 酒精线索不再增加渴求水平
Nakamura-Palacios et al., 2012	酒精	ICD-10	>7 天	49	A-l DLPFC <sup>b</sup> C-右肩	35	1	10	1	itch	渴求△
da Silva et al., 2013	酒精	Lesch's IV	?	13	A-lDLPFC <sup>b</sup> C-右肩	35	2	20	5	?	渴求分数↓
Klauss et al., 2014	酒精	DSM-IV 重度酗酒	已生理解毒	35 (33 <sup>a</sup> )	A-r/C-l DLPFC <sup>b</sup>	35	2	13	10(2/天)	Itch, red	渴求△; 6 个月后, 真实刺激组 50%处于戒断状态, 而 sham 组仅有 11.8%
Rudder, 2014	酒精	酒精使用/酒精依赖	?	21 (18 <sup>a</sup> )	A-l/C-r DLPFC <sup>c</sup>	35	2	20	1	?	渴求分数↓; 真实刺激的效果与酒精滥用严重程度及回忆的过去一周内渴求水平显著相关
Uyl et al., 2015	酒精	AUDIT>8	?	48 (41 <sup>a</sup> )	A-l DLPFC <sup>b</sup> ; A-l IFG <sup>d</sup> / C-右眼眶	35	1	10	1	Tolerate well	刺激左侧 DLPFC 后, 渴求分数↓; 刺激 IFG 不影响渴求分数
Boggio et al., 2010	大麻	>3 次/周 >3 年	>24 h	25	A-l/C-r; A-r/C-l DLPFC <sup>b</sup>	35	2	15	1	mild	A-r/C-l 刺激后, 渴求水平↓
Shahbabaie et al., 2014	甲基苯丙胺	DSM-IV 依赖史>12 月	>7 天	32 (30 <sup>a</sup> )	A-rDLPFC <sup>b</sup> C-左眼眶	35	2	20	1	mild	真实刺激 10 min 后, 自发渴求↓; 真实刺激中, 线索诱发渴求↑
Batista et al., 2015	霹雳可卡因	ICD-10 DSM-IV	?	36	A-r/C-l DLPFC <sup>b</sup>	35	2	20	5	tingling	渴求分数显著↓; 抑郁及焦虑分数↓; 感知到的生活质量和健康↑

注: (1) A: anode / C: cathode ; r: right / l: left (2) <sup>a</sup>: 完成了整个实验的被试数量; (3) ? 表示未报道; (4) ↓代表减少, △代表没有变化, ↑表示增加; (5) DLPFC: 背外侧前额叶; FTP: 额顶颞交汇区; IFG: 额下回; (6)基于 EEG 定位系统, b: left DLPFC 定位于 F3, right DLPFC 定位于 F4; c: left DLPFC 定位于接近 F5 的位置, right DLPFC 定位于接近 F6 的位置; d: left IFG 定位于 F7、Cz、Fz、T3 交界处; e: FTP 定位于 T3、F3、C3、F7 之间的脑区。

有酒精使用障碍的大学生被试(平均年龄 23.8 岁)。研究发现, 阳极刺激左侧同时阴极刺激右侧 DLPFC 后, 渴求分数显著减少, 但在伪刺激组则没有这样的效果, 证实了 Boggio (2008) 等的结果。da Silva 等人(2013)的结果表明重复的(每周一次连续 5 周)阳极-左侧 DLPFC 刺激范式(阴极刺激放置在右侧肩膀上)能有效减低酒精依赖者的渴求水平, 但研究者也发现了真实刺激组比伪刺激组复发率更高这样的趋势, 可能的原因在于真实刺激组被试有着比伪刺激组更高的日饮酒量。Klauss 等人(2014)的研究再次证实了重复刺激的有效性, 同时发现每天刺激两次(每次 13 min), 中间间隔 20 min, 连续 5 天的刺激范式更有效, 治疗结束 6 个月后, 真实刺激组 50% 的饮酒者依然处于戒断状态, 伪刺激组的这一比例仅有 11.8%。对比以往酒精依赖治疗效果(Moos & Moos, 2006)可以发现, tDCS 治疗有着更好的疗效。但在另一项研究中, Nakamura-Palacios 等人(2012)发现阳极左侧 DLPFC-tDCS 这样的设置没有减少线索诱发渴求, 一方面可能是因为该研究中采用的是听觉刺激, 不能更有效的诱发渴求, 以至于不能检测出治疗前后渴求水平的微弱差异。另一方面, 也可能是 1 mA 相比于 2 mA 的刺激疗效有限(Boggio et al., 2006)。在最新的一项研究中, den Uyl, Gladwin 和 Wiers (2015)对比了阳极右侧额下回(inferior frontal gyrus, IFG)以及左侧 DLPFC 刺激对酒精依赖者渴求水平的影响, 发现只有刺激 DLPFC 脑区才会引发渴求水平的减少。

### 3.1.3 大麻、冰毒、霹雳可卡因

Boggio 等(2010)将 tDCS 应用于大麻依赖者, 发现阳极右侧/阴极左侧 DLPFC-tDCS 刺激能够显著减少大麻渴求。以霹雳可卡因依赖者为被试的研究证实了这一刺激范式的有效性(Batista et al., 2015), 并发现重复刺激能延长 tDCS 的抗渴求疗效至 4 周。此外, 右侧 DLPFC-tDCS 刺激(阴极-左侧眼眶上方)也能减少被试对冰毒的自发渴求, 但线索诱发渴求出现了显著增加(Shahbabaie et al., 2014), 这可能是因为 tDCS 刺激增强了被试对冰毒相关线索的持续注意(Nelson, McKinley, Golob, Warm, & Parasuraman, 2014)。

### 3.2 tDCS 改善物质依赖者的认知功能及负面情绪

风险决策被认为是物质依赖的一种典型的行为表现, 在物质使用和滥用的维持及复发中起着

关键的作用(Fishbein et al., 2005)。近年来, 研究者发现, 阳极刺激右侧 DLPFC, 同时阴极刺激左侧 DLPFC 的尼古丁依赖者相比于伪刺激组被试在香烟版 UG 任务(Ultimatum Game)中表现出更多的拒绝行为(Fecteau et al., 2014)。Gorini, Lucchiari, Russell-Edu 和 Pravettoni (2014)对比双侧 DLPFC-tDCS 刺激对健康人群、戒断期可卡因依赖者风险任务的影响, 发现在气球风险模拟任务(the balloon analog risk task, BART)中, 阳极右侧/阴极左侧 DLPFC-tDCS 及阳极左侧/阴极右侧 DLPFC-tDCS 都能减少健康群体及可卡因依赖者的风险行为; 在骰子游戏(the game of dice task, GDT)中, 阳极右侧/阴极左侧 DLPFC-tDCS 增加健康群体及可卡因依赖者的安全行为, 但阳极左侧/阴极右侧 DLPFC-tDCS 仅影响可卡因依赖者的表现, 导致冒险行为增加。

除了影响风险行为外, tDCS 刺激也能改善 Lesch's IV 型酒精依赖者的执行控制功能(da Silva et al., 2013; Nakamura-Palacios et al., 2012), 减少尼古丁依赖者的消极情感(Xu et al., 2013)和酒精依赖者的抑郁状态(da Silva et al., 2013)。此外, 接受 tDCS 刺激后, 酒精依赖者报告生活质量上升(Klauss et al., 2014)。

综上所述, 采用 tDCS 调节 DLPFC 的活动, 能够有效减少物质依赖者的自发渴求及线索诱发渴求水平, 改善受损的认知功能及负面情绪, 疗效持续稳定。这为 tDCS 应用于物质依赖的临床治疗提供了有力的证据。

## 4 tDCS 治疗物质依赖可能的神经机制

### 4.1 物质依赖的神经机制

在过去的几十年中, 研究者们广泛的研究了成瘾行为的发展与维持, 一致认为包含 3 个不同的重复阶段(Koob & Volkow, 2010)。第一阶段是放纵/中毒(binge/intoxication), 个体一再滥用依赖性物质。接着是戒断/负性情感状态阶段(withdrawal/negative affect stage), 处于这个阶段的个体会出现各种戒断症状, 包括负性情感状态。最后一个阶段是先占/预期(渴求)阶段[preoccupation/anticipation (craving) stage], 物质依赖相关的记忆和感觉作为条件性线索引发个体复吸, 重新进入第一阶段, 并加强物质依赖行为。

动物及人类的影像学研究揭示了参与这些阶

段的六个相互联系的脑神经回路(Volkow, Wang, Fowler, Tomasi, & Telang, 2011; Volkow & Baler, 2014): (1) 奖赏[伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、腹侧苍白球(ventral pallidum)]; (2) 记忆/条件反射习得/习惯[杏仁核(amygdala)、海马(hippocampus)]; (3) 抑制控制/执行功能[DLPFC、额下回(inferior frontal cortex, IFC)、眶额叶皮层(orbitofrontal cortex, OFC)、前扣带回(anterior cingulate gyrus, ACC)]; (4) 动机/驱力[OFC、胼胝体皮层(subcallosal cortex)、背侧纹状体(dorsal striatum)、运动皮层(motor cortex)]; (5) 内感受(interoception)[(脑岛(insula)、ACC)]; (6) 厌恶避免/压力反应[缰核(habenula)、杏仁核(amygdala)]。

#### 4.2 tDCS 治疗物质依赖可能的神经机制

tDCS 治疗物质依赖的神经机制目前并不十分清楚, 但可以考虑从 tDCS 的作用原理及 DLPFC 功能两个方面入手。

前额叶系统(包括 DLPFC、OFC、ACC 等)在人类的决策活动(严万森等, 2011)以及认知控制(Miller & Cohen, 2001)中具有重要作用。长期使用依赖性物质会引发前额叶脑区及中脑边缘多巴胺系统等神经可塑性变化(Koob & Volkow, 2010), 导致物质依赖者出现决策障碍(严万森等, 2011)、抑制控制功能受损(Verdejo-García et al., 2008)等, 进一步表现出强迫性药物寻求、对药物的使用失去控制等成瘾行为。而 tDCS 能够引起并调节神经可塑性(Kuo, Paulus, & Nitsche, 2014), 因此刺激 DLPFC 脑区可能改变了前额叶皮层病态的可塑性, 从而改善前额叶认知功能, 减少相应的成瘾行为。

根据 tDCS 的原理, 它不仅能调节目标脑区的兴奋性及神经可塑性, 还能通过脑区间的功能连接影响远距离皮层及皮层下脑区活动。DLPFC 与其他脑皮层和皮层下结构有非常广泛联系, 刺激 DLPFC 也可能引发了对其他相关脑区激活的调节。Conti 和 Nakamura-Palacios (2014)的研究表明, 控制组被试暴露于可卡因相关线索后, ACC 脑区活动增加, 但接受 DLPFC 刺激的被试 ACC 活动减少。尽管研究者没有同时考察被试物质依赖相关行为的变化, 考虑到对可卡因线索的注意偏向引发更大的 ACC (右侧 dorsal ACC)激活预示着更多的可卡因使用行为(Marhe, Luijten, van de Wetering, Smits, & Franken, 2013), DLPFC 刺激减

少 ACC 活动可能减少了物质依赖者对药物相关线索的注意偏向及相伴随的渴求, 进而减少了依赖性物质的使用, 不过这仍需要进一步的实验验证。此外, 有研究者发现, DLPFC 刺激能改变健康人群皮质和皮质下奖赏系统(如尾状核)的激活及功能连接(Weber, Messing, Rao, Detre, & Thompson-Schill, 2014)。接受刺激后, 被试眶额叶皮层(OFC)及右侧尾状核(caudate)的静息血流灌注减少, 风险模拟任务中 ACC 对损失的反应增加。右侧 ACC 到全脑功能连接的强度与被试获得气球的意愿正相关, 而 tDCS 能减少 ACC 与全脑的功能连接强度。鉴于此, tDCS 刺激 DLPFC 可能通过调节 ACC、OFC 及尾状核等物质依赖相关脑区的活动来改善物质依赖者的行为。与此一致的是, Hayashi, Ko, Strafella 和 Dagher (2013)结合 TMS 与 fMRI 发现, DLPFC 激活减少后, 渴求相关的内侧眶额叶皮层(medial OFC)激活减少。此外, 参与将价值信号转变为行为的 ACC 及腹侧纹状体(ventral striatum)脑区激活同样减少。

从 DLPFC 的功能看, 它负责对传入的信息(包括可能的负性及正性结果)进行加工、整合, 并选择适当的认知及目标导向行为。该脑区及相关回路的损伤可能与物质依赖者不恰当的行为选择有关, 如尽管可能存在着负面结果, 仍然选择寻求并使用药物(Feil et al., 2010)。因此, 通过 tDCS 改善 DLPFC 脑区的功能能够减少依赖性物质的使用(Boggio et al., 2009; Fecteau et al., 2014; Klauss et al., 2014)。DLPFC 也在情绪加工中起着自上而下调节的重要作用(Banks, Eddy, Angstadt, Nathan, & Phan, 2007), 这可以解释为何 DLPFC 刺激能减少尼古丁依赖者的消极情感(Xu et al., 2013), 减少酒精依赖者的抑郁状态(da Silva et al., 2013)。

## 5 需要注意的问题及未来研究展望

渴求物质是物质依赖者脱毒治疗后反复发作的主要因素之一, 如果能有效地控制渴求, 将极大地提高物质依赖治疗的成功率。目前采用的各种方法虽有疗效, 但彻底治愈的比率较低。tDCS 是一项非侵入性脑刺激治疗方式, 广泛应用于精神及神经疾病的治疗, 对物质依赖也有一定的疗效。而且 tDCS 是一种相对简单, 易于使用的技术, 副作用小, 花费少, 便于携带, 临床应用前景广阔。

尽管如此, tDCS 在物质依赖治疗中的应用依然处于探索阶段, 未来可以着重从以下几个方面加强研究:

第一, 确定最佳刺激参数(如刺激位置、频率、强度、持续时间等)并进一步验证 tDCS 的疗效。DLPFC 脑区在物质依赖中具有重要作用, 且处于大脑的浅层区, 所以现有的研究大多以 DLPFC 为刺激点。但是 DLPFC 包括左右两侧, tDCS 刺激也有着阳极和阴极之分, 因此即使刺激同一个脑区 DLPFC, 也有着不同的组合方式(多达 6 种)。目前并没有确定哪种刺激位置有着最佳效果, 这需要在未来进一步探索。除了 DLPFC 之外, 也应该考虑将其他在物质依赖中具有重要作用且能刺激到的脑区如 FPT (Meng et al., 2014)、ACC (De Ridder, Vanneste, Kovacs, Snaert, & Dom, 2011)等作为刺激点探索 tDCS 在物质依赖中的疗效。tDCS 刺激的电流强度和刺激时间既影响刺激效果, 又影响安全性(张大山, 史慧颖, 刘威, 邱江, 范丰慧, 2015), 未来的研究应探索最适宜的电流强度及刺激时间。tDCS 研究发现, 单次 tDCS 的效果有限 (Nitsche & Paulus, 2001), 重复性 tDCS 有着更持久的疗效 (Alonzo, Brassil, Taylor, Martin, & Loo, 2012), 并且现有的研究样本量较小, 为了将实验室研究结果推广到临床应用中, 需要加强大样本及重复性 tDCS 的相关研究。

第二, 考虑个体差异的影响。Truong, Magerowski, Blackburn, Bikson 和 Alonso-Alonso (2013)的研究表明, 不同个体的大脑组织(头皮, 脂肪, 颅骨, 脑脊液, 灰白质)在解剖上存在着显著差异。当对不同个体采用同一刺激参数时, 这些不同的脑组织将会引发不同的电流分布 (Truong et al., 2013)。也就是说, 同一实验中被试得到的真实电流刺激其实是不一致的 (Kim et al., 2014)。此外, 线索诱发渴求激活的大脑皮层也存在着个体差异 (Hanlon et al., 2012), 因此有必要根据单个被试的 MRI 数据, 给每个被试建立一个单独的模型 (subject specific modeling), 以进一步提升结果的一致性, 并增加 tDCS 的有效性 (Datta, Truong, Minhas, Parra, & Bikson, 2012)。

第三, 细分物质依赖者的依赖程度及戒断的阶段。Fregni 等 (2008) 的研究表明, tDCS 阳极单次刺激左侧 DLPFC 可以显著减少被试的自发及诱发渴求, 但在另一项研究中, 却没有发现这样的

结果 (Xu et al., 2013)。一种可能的原因是被试群体的成瘾严重程度不同。Fregni 等 (2008) 招募的被试 FTND 量表的平均得分为 4.96 (范围 0~10), Xu 等 (2013) 人研究中被试的平均得分为 5.7 (范围 0~9), 表明单次的 tDCS 对成瘾更严重的被试可能疗效有限, 这与 Fregni 等 (2008) 发现一致: 吸烟者年龄及吸烟的年数与渴求的减少显著负相关。但 Rudder (2013) 的结果表明, tDCS 对依赖水平更高的酒精使用障碍患者或许有着更显著的疗效。此外, 被试戒断时间的差异可能也是导致实验结果不一致的原因 (Fregni et al., 2008; Xu et al., 2013)。因此, 在未来的研究中应考虑被试的成瘾严重程度及所处的戒断阶段, 以确定 tDCS 治疗最适用的物质依赖群体。

第四, 考虑 tDCS 与其他疗法结合。研究者发现, 使用 tDCS 治疗抑郁症时与其他疗法如药物治疗、心理治疗、行为训练结合能取得更好的效果 (张大山等, 2015)。Clarke, Browning, Hammond, Notebaert 和 MacLeod (2014) 的研究也表明注意偏见训练 (attention bias modification training) 的同时施加 tDCS 刺激能取得更好的效果。可见, tDCS 能增加其他疗法的效果。但在 den Uyl, Gladwin, Rinck, Lindenmeyer 和 Wiers (2015) 的研究中, 酒精回避训练 (alcohol avoidance training) 结合 tDCS 并没有更好的效果。tDCS 与其他物质依赖治疗方法联合是否能取得更优的疗效值得在未来进一步检验, 以更有效的治疗物质依赖。

第五, tDCS 治疗物质依赖的具体机制需要加强研究。一系列的 tDCS 研究表明, 该技术可以减少渴求, 改善认知功能及负面情绪等, 但具体的影响机制尚不明确。在未来的研究中需要将 tDCS 技术与其他的大脑成像及神经生理成像技术如 fMRI, PET 或者 EEG (Pripfl, Tomova, Rieckensky, & Lamm, 2014) 等结合深入探索 tDCS 治疗成瘾的神经机制, 这将极大的促进 tDCS 在成瘾领域中的应用。

## 参考文献

- 崔彩莲, 吴鑒桢, 罗非, 韩济生. (2008). 针刺治疗药物成瘾的研究进展. *生理科学进展*, 39(4), 325-330.
- 李锦. (2006). 国家重点基础研究发展计划(973 计划)项目“精神活性物质依赖的生物学基础及防治、(2003CB515400)”研究进展. *中国药物依赖性杂志*, 15(3), 163-164.
- 梁建辉, 刘锐克. (2001). 药物渴求对复吸行为的始动作用.

- 中国药物滥用防治杂志, (4), 31–33.
- 廖艳辉, 唐劲松, 王绪铁, 刘铁桥, 陈晓岗, 郝伟. (2013). 成瘾物质线索相关刺激的脑功能磁共振成像研究进展. *中华精神科杂志*, 46(1), 53–56.
- 潘淑均, 赵敏, 杜江, 李质彬, 江海峰. (2011). 物质依赖的认知行为治疗. *精神医学杂志*, 24(1), 69–72.
- 齐畅. (2013). 中国物质依赖者治疗阻碍因素的初步研究 (硕士学位论文). 中南大学.
- 秦广彪, 马羽, 张伟. (2009). 药物成瘾机制与治疗的研究进展. *中国康复理论与实践*, 15, 1144–1146.
- 严万森, 李纾, 隋南. (2011). 成瘾人群的决策障碍: 研究范式与神经机制. *心理科学进展*, 19(5), 652–663.
- 张大山, 史慧颖, 刘威, 邱江, 范丰慧. (2015). 经颅直流电刺激在抑郁症治疗中的应用. *心理科学进展*, 23(10), 1789–1798.
- 周双桨, 王学义. (2010). NMDA 受体在精神活性物质依赖中的作用. *神经疾病与精神卫生*, 10(4), 415–418.
- Alonzo, A., Brassil, J., Taylor, J. L., Martin, D., & Loo, C. K. (2012). Daily transcranial direct current stimulation (tDCS) leads to greater increases in cortical excitability than second daily transcranial direct current stimulation. *Brain Stimulation*, 5(3), 208–213.
- Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of Physiology*, 568(2), 653–663.
- Banks, S. J., Eddy, K. T., Angstadt, M., Nathan, P. J., & Phan, K. L. (2007). Amygdala–frontal connectivity during emotion regulation. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(4), 303–312.
- Batista, E. K., Klauss, J., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Nakamura-Palacios, E. M. (2015). A randomized placebo-controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with bilateral tDCS in patients with crack-cocaine dependence. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18, pyv066.
- Boggio, P. S., Ferrucci, R., Rigonatti, S. P., Covre, P., Nitsche, M., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2006). Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences*, 249(1), 31–38.
- Boggio, P. S., Liguori, P., Sultani, N., Rezende, L., Fecteau, S., & Fregni, F. (2009). Cumulative priming effects of cortical stimulation on smoking cue-induced craving. *Neuroscience Letters*, 463(1), 82–86.
- Boggio, P. S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., ... Fregni, F. (2008). Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. *Drug and Alcohol Dependence*, 92(1–3), 55–60.
- Boggio, P. S., Zaghi, S., Villani, A. B., Fecteau, S., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2010). Modulation of risk-taking in marijuana users by transcranial direct current stimulation (tDCS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). *Drug and Alcohol Dependence*, 112(3), 220–225.
- Boros, K., Poreisz, C., Münchau, A., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2008). Premotor transcranial direct current stimulation (tDCS) affects primary motor excitability in humans. *European Journal of Neuroscience*, 27(5), 1292–1300.
- Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 14(8), 1133–1145.
- Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... Fregni, F. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimulation*, 5(3), 175–195.
- Carroll, K. M., & Onken, L. S. (2005). Behavioral therapies for drug abuse. *American Journal of Psychiatry*, 162(8), 1452–1460.
- Clarke, P. J. F., Browning, M., Hammond, G., Notebaert, L., & MacLeod, C. (2014). The causal role of the dorsolateral prefrontal cortex in the modification of attentional bias: Evidence from transcranial direct current stimulation. *Biological Psychiatry*, 76(12), 946–952.
- Cogiamanian, F., Vergari, M., Pulecchi, F., Marceglia, S., & Priori, A. (2008). Effect of spinal transcutaneous direct current stimulation on somatosensory evoked potentials in humans. *Clinical Neurophysiology*, 119(11), 2636–2640.
- Conti, C. L., & Nakamura-Palacios, E. M. (2014). Bilateral transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex changes the drug-cued reactivity in the anterior cingulate cortex of crack-cocaine addicts. *Brain Stimulation*, 7(1), 130–132.
- da Silva, M. C., Conti, C. L., Klauss, J., Alves, L. G., do Nascimento Cavalcante, H. M., Fregni, F., ... Nakamura-Palacios, E. M. (2013). Behavioral effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) induced dorsolateral prefrontal cortex plasticity in alcohol dependence. *Journal of Physiology-Paris*, 107(6), 493–502.
- Datta, A., Truong, D., Minhas, P., Parra, L. C., & Bikson, M. (2012). Inter-individual variation during transcranial direct current stimulation and normalization of dose using MRI-derived computational models. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 91.
- De Ridder, D., Vanneste, S., Kovacs, S., Sunaert, S., & Dom, G. (2011). Transient alcohol craving suppression by rTMS of dorsal anterior cingulate: An fMRI and LORETA EEG



- study. *Neuroscience Letters*, 496(1), 5–10.
- den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., Rinck, M., Lindenmeyer, J., & Wiers, R. W. (2015). The effects of combined transcranial direct current stimulation and alcohol avoidance training as a treatment for alcoholic inpatients. *European Neuropsychopharmacology*, 25(Supplement 2), S606.
- den Uyl, T. E., Gladwin, T. E., & Wiers, R. W. (2015). Transcranial direct current stimulation, implicit alcohol associations and craving. *Biological Psychology*, 105, 37–42.
- Fecteau, S., Agosta, S., Hone-Blanchet, A., Fregni, F., Boggio, P., Ciraulo, D., & Pascual-Leone, A. (2014). Modulation of smoking and decision-making behaviors with transcranial direct current stimulation in tobacco smokers: A preliminary study. *Drug and Alcohol Dependence*, 140, 78–84.
- Feil, J., Sheppard, D., Fitzgerald, P. B., Yücel, M., Lubman, D. I., & Bradshaw, J. L. (2010). Addiction, compulsive drug seeking, and the role of frontostriatal mechanisms in regulating inhibitory control. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(2), 248–275.
- Feil, J., & Zangen, A. (2010). Brain stimulation in the study and treatment of addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 34(4), 559–574.
- Fishbein, D. H., Eldreth, D. L., Hyde, C., Matochik, J. A., London, E. D., Contoreggi, C., ... Grant, S. (2005). Risky decision making and the anterior cingulate cortex in abstinent drug abusers and nonusers. *Cognitive Brain Research*, 23(1), 119–136.
- Fregni, F., Boggio, P. S., Nitsche, M., Bormpohl, F., Antal, A., Feredoes, E., ... Pascual-Leone, A. (2005). Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Experimental Brain Research*, 166(1), 23–30.
- Fregni, F., Liguori, P., Fecteau, S., Nitsche, M. A., Pascual-Leone, A., & Boggio, P. S. (2008). Cortical stimulation of the prefrontal cortex with transcranial direct current stimulation reduces cue-provoked smoking craving. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(1), 32–40.
- Gandiga, P. C., Hummel, F. C., & Cohen, L. G. (2006). Transcranial DC stimulation (tDCS): A tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 845–850.
- George, M. S., & Aston-Jones, G. (2010). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: Vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 301–316.
- Gorelick, D. A., Zangen, A., & George, M. S. (2014). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of substance addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1327, 79–93.
- Gorini, A., Lucchiari, C., Russell-Edu, W., & Pravettoni, G. (2014). Modulation of risky choices in recently abstinent dependent cocaine users: A transcranial direct-current stimulation study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 661.
- Hanlon, C. A., Jones, E. M., Li, X. B., Hartwell, K. J., Brady, K. T., & George, M. S. (2012). Individual variability in the locus of prefrontal craving for nicotine: Implications for brain stimulation studies and treatments. *Drug and Alcohol Dependence*, 125(3), 239–243.
- Hayashi, T., Ko, J. H., Strafella, A. P., & Dagher, A. (2013). Dorsolateral prefrontal and orbitofrontal cortex interactions during self-control of cigarette craving. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(11), 4422–4427.
- Hone-Blanchet, A., & Fecteau, S. (2014). The use of non-invasive brain stimulation in drug addictions. In *The stimulated brain* (pp. 425–452). San Diego: Academic Press.
- Iyer, M. B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., & Wassermann, E. M. (2005). Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, 64(5), 872–875.
- Keiser, D., Meindl, T., Bor, J., Palm, U., Pogarell, O., Mulert, C., ... Padberg, F. (2011). Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *The Journal of Neuroscience*, 31(43), 15284–15293.
- Kim, J. H., Kim, D. W., Chang, W. H., Kim, Y. H., Kim, K., & Im, C. H. (2014). Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: Electric field simulation using individual MRI data. *Neuroscience Letters*, 564, 6–10.
- Klauss, J., Pinheiro, L. C. P., Merlo, B. L. S., Santos, G. D. A. C., Fregni, F., Nitsche, M. A., & Nakamura-Palacios, E. M. (2014). A randomized controlled trial of targeted prefrontal cortex modulation with tDCS in patients with alcohol dependence. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(11), 1793–1803.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238.
- Kuhn, J., Möller, M., Lenartz, D., Bührle, C. P., & Visser-Vandewalle, V. (2015). Neuromodulation for addiction. In *Textbook of neuromodulation* (pp. 247–255). New York: Springer.
- Kuo, M. F., Paulus, W., & Nitsche, M. A. (2014). Therapeutic effects of non-invasive brain stimulation with direct currents (tDCS) in neuropsychiatric diseases. *NeuroImage*, 85, 948–960.

- Lang, N., Siebner, H. R., Ward, N. S., Lee, L., Nitsche, M. A., Paulus, W., ... Frackowiak, R. S. (2005). How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *European Journal of Neuroscience*, 22(2), 495–504.
- Liebetanz, D., Nitsche, M. A., Tergau, F., & Paulus, W. (2002). Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain*, 125(10), 2238–2247.
- Marhe, R., Luijten, M., van de Wetering, B. J., Smits, M., & Franken, I. H. A. (2013). Individual differences in anterior cingulate activation associated with attentional bias predict cocaine use after treatment. *Neuropsychopharmacology*, 38(6), 1085–1093.
- Meng, Z. Q., Liu, C., Yu, C. Y., & Ma, Y. Y. (2014). Transcranial direct current stimulation of the frontal-parietal-temporal area attenuates smoking behavior. *Journal of Psychiatric Research*, 54, 19–25.
- Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual Review of Neuroscience*, 24(1), 167–202.
- Minhas, P., Bansal, V., Patel, J., Ho, J. S., Diaz, J., Datta, A., & Bikson, M. (2010). Electrodes for high-definition transcutaneous DC stimulation for applications in drug delivery and electrotherapy, including tDCS. *Journal of Neuroscience Methods*, 190(2), 188–197.
- Moos, R. H., & Moos, B. S. (2006). Rates and predictors of relapse after natural and treated remission from alcohol use disorders. *Addiction*, 101(2), 212–222.
- Nakamura-Palacios, E. M., de Almeida Benevides, M. C., da Penha Zago-Gomes, M., de Oliveira, R. W., de Vasconcellos, V. F., de Castro, L. N., ... Fregni, F. (2012). Auditory event-related potentials (P3) and cognitive changes induced by frontal direct current stimulation in alcoholics according to Lesch alcoholism typology. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 15(5), 601–616.
- Nelson, J. T., McKinley, R. A., Golob, E. J., Warm, J. S., & Parasuraman, R. (2014). Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *NeuroImage*, 85, 909–917.
- Nitsche, M. A., Cohen, L. G., Wassermann, E. M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., ... Pascual-Leone, A. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulation*, 1(3), 206–223.
- Nitsche, M. A., Doemkes, S., Karaköse, T., Antal, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2007). Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 97(4), 3109–3117.
- Nitsche, M. A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., ... Paulus, W. (2003). Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *The Journal of Physiology*, 553(1), 293–301.
- Nitsche, M. A., Niehaus, L., Hoffmann, K. T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., & Meyer, B. U. (2004). MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. *Clinical Neurophysiology*, 115(10), 2419–2423.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527(3), 633–639.
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901.
- Park, C. H., Chang, W. H., Park, J. Y., Shin, Y. I., Kim, S. T., & Kim, Y. H. (2013). Transcranial direct current stimulation increases resting state interhemispheric connectivity. *Neuroscience Letters*, 539, 7–10.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. *Brain Research Bulletin*, 72(4-6), 208–214.
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: A reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clinical Neurophysiology*, 114(4), 589–595.
- Priori, A., Hallett, M., & Rothwell, J. C. (2009). Repetitive transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation? *Brain Stimulation*, 2(4), 241–245.
- Pripfl, J., Tomova, L., Rieckens, I., & Lamm, C. (2014). Transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex decreases cue-induced nicotine craving and EEG delta power. *Brain Stimulation*, 7(2), 226–233.
- Ragert, P., Vandermeeren, Y., Camus, M., & Cohen, L. G. (2008). Improvement of spatial tactile acuity by transcranial direct current stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 119(4), 805–811.
- Redfearn, J. W. T., Lippold, O. C. J., & Costain, R. (1964). Preliminary account of the clinical effects of polarizing the brain in certain psychiatric disorders. *The British Journal of Psychiatry*, 110(469), 773–785.
- Rudder, D. (2013). *Transcranial direct current stimulation for the reduction of alcohol craving* (Unpublished master's thesis). University of New Mexico.
- Sauvaget, A., Trojak, B., Bulteau, S., Jiménez-Murcia, S., Fernández-Aranda, F., Wolz, I., ... Grall-Bronnec, M. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in behavioral and food addiction: A systematic review of efficacy, technical, and methodological issues. *Frontiers in Neuroscience*, 9, 349.

- Shahbabaie, A., Golesorkhi, M., Zamanian, B., Ebrahimipoor, M., Keshvari, F., Nejati, V., ... Ekhtiari, H. (2014). State dependent effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on methamphetamine craving. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(10), 1591–1598.
- Truong, D. Q., Magerowski, G., Blackburn, G. L., Bikson, M., & Alonso-Alonso, M. (2013). Computational modeling of transcranial direct current stimulation (tDCS) in obesity: Impact of head fat and dose guidelines. *NeuroImage: Clinical*, 2, 759–766.
- Verdejo-García, A., Lawrence, A. J., & Clark, L. (2008). Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(4), 777–810.
- Vines, B. W., Nair, D. G., & Schlaug, G. (2006). Contralateral and ipsilateral motor effects after transcranial direct current stimulation. *Neuroreport*, 17(6), 671–674.
- Volkow, N. D., & Baler, R. D. (2014). Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. *Neuropharmacology*, 76, 235–249.
- Volkow, N. D., Wang, G. J., Fowler, J. S., Tomasi, D., & Telang, F. (2011). Addiction: Beyond dopamine reward circuitry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(37), 15037–15042.
- Weber, M. J., Messing, S. B., Rao, H. Y., Detre, J. A., & Thompson-Schill, S. L. (2014). Prefrontal transcranial direct current stimulation alters activation and connectivity in cortical and subcortical reward systems: A tDCS-fMRI study. *Human Brain Mapping*, 35(8), 3673–3686.
- Xu, J. S., Fregni, F., Brody, A. L., & Rahman, A. S. (2013). Transcranial direct current stimulation reduces negative affect but not cigarette craving in overnight abstinent smokers. *Front Psychiatry*, 4, 112.

## The application of transcranial direct current stimulation (tDCS) in the treatment of substance dependence

LI Xuejiao; ZOU Zhiling

(Key Laboratory of Cognition and Personality (SWU), Ministry of Education;  
School of Psychology, Southwest University, Chongqing 400715, China)

**Abstract:** Substance dependence is a chronic, prevalent brain disorder that harms not only the individual suffering from it, but also the whole of society. Previous studies indicated that transcranial direct current stimulation (tDCS) can effectively reduce drug craving (a key aspect of dependence) and improve cognitive function by temporarily regulating the excitability of dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Several advantages such as very few side effects, user-friendly manipulation and low cost, make the application of tDCS in the field of substance dependence treatment research very attractive and viable, with broad potential and promise. Future studies should continue to determine the best stimulation parameters for different types of drug and other individual differences found between abusers, investigate ways for combining tDCS with other therapeutic methods, and further explore the underlying neural mechanisms of tDCS treatment in substance dependence.

**Key words:** substance dependence, dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), transcranial direct current stimulation (tDCS), craving