

## 《心理学报》审稿意见与作者回应

题目：双靶点经颅直流电刺激调控短时和持续性疼痛：一项双盲、随机对照研究

作者：邱义，常香玉，涂毅恒

---

### 第一轮

#### 审稿人 1 意见：

该研究旨在探索双靶点 tDCS 在疼痛管理中的潜在效果，并通过实验设计和结果分析得出了一些有价值的发现。在总体上，该研究在推动 tDCS 在疼痛治疗领域的应用具有一定的贡献。然而，还有一些需要完善和修改的地方，具体如下：

**意见 1：**在论文前言的理论介绍和最后讨论部分，对并行处理理论的阐述和与研究结果的关联性讨论不够充分。建议在前言中对并行处理理论进行简要介绍，并在讨论部分深入探讨该理论与研究结果的关系，以凸显该研究在理论上的创新和贡献。

**回应：**感谢审稿人的评论。我们已在论文“1.引言”第四段对并行处理理论进行简要介绍，并强调多靶点调节疼痛认知的重要性。

修改如下：“此外，一项综述研究指出，中枢神经系统中，伤害性信息的加工以高度分布的方式进行，即伤害性信息的加工并不是信息流从一个脑区依次传递到其他脑区的串行处理，而是信息流经一个脑区以平行路径的方式传递至其他脑区的并行处理，这种并行处理中一个脑区的活动受到影响并不会破坏伤害性信息的加工过程(Coghill, 2020)。然而，当前的 tDCS 镇痛研究主要以 M1 为靶点调节疼痛感觉，或以 DLPFC 作为靶点调节疼痛认知，这种单一靶点的刺激方式难以对分布范围较广的神经网络施加调控，对并行的伤害性处理过程无法产生全局性的影响，因此调控效果缺乏稳定性。基于此，我们认为对处理疼痛感觉和认知的脑区进行双靶点同步调控，可以提高 tDCS 对疼痛的缓解效果。”

此外，“4.讨论”第二段进一步详细讨论了并行处理理论与研究结果的关联。具体来说，Coghill 提出的分布式伤害感知理论认为，伤害性信息在大脑中以并行方式传递和加工。首先，除了通过脊髓丘脑束传递到皮层的途径，脊髓传来的信息还会平行地传导到其他脑区，如脑桥-延髓网状结构、臂旁核、蓝斑、导水管周围灰质、苍白球、杏仁核和下丘脑等。这些脑区再将信息传递至丘脑或其他区域，进一步影响伤害性信息的传递和加工。其次，多个大脑皮层区域接收来自丘脑的平行输入，并且这些皮层区域高度互联，信息在其间相互平行流动。这种广泛的并行结构使得伤害性信息在大脑中进行了复杂的加工(Coghill, 2020)。因此，靶向单个脑区的调控可能无法全面干预伤害性信息的传递和加工过程，难以有效缓解疼痛。本研究中发现，双靶点 tDCS 能够有效地缓解疼痛，这表明其可能同时参与调节了多个

疼痛系统。这一发现进一步加深了我们对多脑区在疼痛加工中协同作用的理解。

**意见 2:** 两个实验有没有控制利手？疼痛是施加在左手的，被试用右手填写疼痛评定问卷，利手是否会和疼痛诱发、tDCS 刺激位点产生交互作用？

**回应:** 在这两个实验中，我们都严格控制了利手因素，确保所招募被试均为右利手。疼痛刺激则施加于他们的非利手，即左手。相关细节和补充说明已分别在文中“2.1.1 样本量和被试入组”及“2.1.3 伤害性刺激及实验任务”两节中以蓝色字体标出。此外，经颅直流电刺激(tDCS)施加于右侧初级运动皮层(M1)，以期调控在左手诱发的疼痛。在这一过程，被试用其右利手进行疼痛强度按键评分。考虑到大脑两半球的运动区对身体部位的管理是左右交叉且上下倒置的，因此右手按键评分不会与 tDCS 刺激右侧 M1 产生交互作用。

**意见 3:** 为什么实验 2 要改用被试内设计，另外 3.2.1 第一段第一句说“3 个 tDCS”组的表述不太符合被试内设计，需要进行修正和澄清，以避免读者的误解。

**回应:** 实验 2 改用被试内设计的原因在于，本研究的预实验结果表明，辣椒素诱发持续性疼痛的过程中，辣椒素生效时间和疼痛的时间进程存在较大个体差异。通过参考前人运用辣椒素开展疼痛研究的实验设计(Lin et al., 2017)，我们决定在实验 2 中采用被试内设计，最大程度降低辣椒素反应的个体差异对实验结果的影响。此设计的选择已在文中“1.引言”最后一段进行说明，并以蓝色字体标注。根据审稿人的意见，对“3.2.1 问卷统计结果”的相关描述进行了修正，避免读者误解。

**意见 4:** 方法部分，tDCS 刺激参数还是需要再次介绍刺激时长。

**回应:** 根据审稿人的建议，文章“2.2.3 经颅直流电刺激”部分再次介绍刺激时长，指出实验二对被试施加持续 20 分钟的 tDCS 调控，以确保实验条件与实验一的一致性。

**意见 5:** 在讨论部分，作者提到双靶点 tDCS 对疼痛的调控效应可能与刺激 DLPFC 抑制了被试的注意力和认知资源分配有关。然而，作者并没有报告单独刺激 DLPFC 组的相关结果。建议对为什么单独刺激 DLPFC 组没有展现这种效应进行解释，并就这一点展开进一步的讨论。

**回应:** 感谢审稿人提出的建议。双靶点 tDCS 调控同时刺激 DLPFC 及 M1，这一过程可能具有双重效果：刺激 DLPFC 可能抑制被试注意力和认知资源分配的不平衡，从而改变个体对疼痛的不良认知并降低疼痛恐惧思维；另一方面，刺激 M1 直接调节疼痛感知。两者的协同作用最终共同缓解疼痛。我们在“4. 讨论”第五段对双靶点 tDCS 对疼痛的调控效应的描述进行了修正。

此外，根据审稿人的建议，文中“4. 讨论”第五段对刺激单靶点为何没有展现显著的调控效应进行如下探讨：

本研究中，单独刺激 DLPFC 或单独刺激 M1 均未展现出显著的镇痛效果。这一结果与部分现有研究结果相符，这些研究采用了类似的刺激方案，同样未观察到单独刺激 DLPFC 或单独刺激 M1 的镇痛作用(Jiang et al., 2022; Kold & Graven-Nielsen, 2021)。然而，也有研究者的研究结果显示，单独刺激 DLPFC 或 M1 的对疼痛缓解是有效的(Boggio et al., 2008; Vaseghi et al., 2015)。这一分歧说明 tDCS 对单一脑区的镇痛效果并不稳定，且进一步支持了疼痛信息加工的并行处理理论，表明单一脑区的 tDCS 可能无法全面干预伤害性信息的传递和加工过程，因而疗效不佳。

**意见 6:** 该研究是首次采用双靶点 tDCS 技术干预疼痛吗？如果不是，作者需要在前言中提及及其他已有研究的发现，并进一步阐述该研究在哪些方面具有创新性。此外，与其他领域的多个位点的 tDCS 刺激研究相比，该研究有什么创新之处？请在讨论部分详细阐述。

**回应:** 这项研究并非首次采用双靶点 tDCS 技术干预疼痛。Kold 等人首次使用双靶点 tDCS 技术，探究其对健康人群疼痛及体感敏感性的影响。该项研究仅关注双靶点 tDCS 对阈限以下的疼痛的调控效应，并未发现显著的镇痛效果(Kold & Graven-Nielsen, 2021)。随后，其他研究者使用双靶点 tDCS 或多靶点网络 tDCS 技术也未发现其可以缓解健康被试的疼痛感受(Gregoret et al., 2023; Gregoret et al., 2021; Gurdziel-Álvarez et al., 2021)。综合来看，虽然前述部分研究显示双靶点 tDCS 可以在一定程度上影响脑响应，但在行为层面未显著降低被试的主观疼痛体验，未呈现显著的镇痛效果。一个可能的原因是，部分研究未充分考虑靶点位于同一侧脑区电流的交互作用，从而干扰了调控效应。同时，值得注意的是，Gurdziel-Álvarez 等人的研究采用的是传统的双极排布的 tDCS，电极面积较大(10cm<sup>2</sup>/25cm<sup>2</sup>)，电场分布弥散，刺激影响区域比较广不够精准(Gurdziel-Álvarez et al., 2021)。还有可能是部分研究中仅调节了加工疼痛感觉维度的脑区(双侧 M1)，而未涉及疼痛加工的认知维度，因而不足以产生显著的镇痛效果(Gregoret et al., 2023; Gregoret et al., 2021)。此外，这些研究没有对阈限以上不同强度的疼痛进行镇痛效果的检验，也未考察同时调控疼痛感觉及认知维度时对与更接近临床条件的持续性疼痛的影响。根据审稿人的建议，我们在前言中增加了上述研究的发现，并阐述了本研究的创新性。

目前双靶点神经调控的研究仍处于新兴阶段，已发表的研究较少。在疼痛研究领域之外，目前主要应用于对老年人的步态和平衡问题进行调节并产生了积极效果(Zhou et al., 2021)，并发现双靶点 tDCS 可以改善帕金森患者中轻微至中等严重程度步态冻结问题的自报告症状(Manor et al., 2021)。此外，一项研究报告指出，双靶点 tDCS 相较单靶点组，可以更有效地改善健康人群的反应抑制(Guo et al., 2022)。这些研究提示，双靶点 tDCS 是一种可以有效增强调控效应的电极排布方式，有望在实验室及临床研究中发挥显著疗效。因为我们的研究与以上研究领域不同，不能直接进行创新性的比较，然而在 tDCS 调控技术层面，我们的研究使用了更高精度的双靶点技术，即每个靶点独立为一组(5 个电极，其中 1 个阳极，4 个阴极；两组共 10 个电极)。相比于传统的双极 tDCS 及步态研究中两个脑区 6 个电极的排布方式，

我们所使用的刺激方式有更高的精度和电场强度。根据审稿人的建议，我们已在讨论部分添加了相关内容。

.....  
**审稿人 2 意见:**

这项研究通过实验性短时和长时疼痛模型,探讨了双靶点(左侧 DLPFC 和右侧 M1)tDCS 的镇痛效果,并比较了双靶点与单靶点的优势。研究结果表明,双靶点 tDCS 组在低强度短时接触性热痛、辣椒素诱发的持续性疼痛以及压痛阈限方面具有显著的调控效应。这些发现为双靶点 tDCS 在疼痛治疗中的潜在应用提供了科学依据。总体而言,研究的主题和问题具有较强的理论和临床应用价值,论文的实验设计和数据分析方法合理,图表详略得当,表达流畅。

**意见 1:** 论文标题突出了这是一项双盲的随机对照试验。考虑到 tDCS 干预中可能涉及的安慰剂效应,建议作者在方法和结果部分说明研究中是如何做到双盲的?如何检验被试的盲性? tDCS 的副作用上是否有测量?

**回应:** “2.1.4 经颅直流电刺激”部分的蓝色字体中,文章增加了关于双盲操作以及如何检验被试盲性的描述。具体来说,我们在四组条件中采用同一电极排布方式,确保主试和被试双方对刺激条件的不知情。同时,实验使用了不同账户来管理刺激参数,并采取了特定的命名规则,确保刺激条件的保密性。为了检验被试的盲性,在实验结束后向被试提供一份关于 tES 的主观感觉评分问卷。通过分析这些问卷评分,我们可以评估双盲控制的成功程度以及 tDCS 可能产生的副作用。

在“3.1.1 人口学变量及量表结果”部分,我们增加了对 tDCS 潜在副作用的测量报告。具体补充如下:“tDCS 主观感觉评分显示,各组之间差异不显著。这一结果表明,tDCS 引起的副作用在不同组间没有显著差异,也在一定程度上验证了双盲控制的有效性。”

**意见 2:** 根据本文中所用的 0-10NRS,其中 0 分表示不痛,1-3 分为轻度痛,4-6 分为中度痛,7-9 为重度痛,10 分表示难以忍受的疼痛,实验中所用的 NRS=5 分的刺激强度应定义为“中等强度的疼痛”。

**回应:** 根据审稿人的建议,我们将实验中所使用的 NRS=5 分的刺激强度定义为“中等强度的疼痛”。

**意见 3:** 实验一中采用了两个实验性疼痛模态,包括热痛和压力疼痛。那么,在镇痛效果上,不同模态是否具有一致性?例如,缓解热痛效果越好的被试是否在压力疼痛模态上也表现出很好的镇痛效果?

**回应:** 我们发现镇痛效果在不同模态之间不具有一致性。具体来说,实验一中,双靶点 tDCS 组热痛强度评分与压痛阈限前后测变化值之间没有显著相关关系(图 A,  $r=-0.3146$ ,

p=0.1649)。我们进一步将热痛前后测变化值从高到低排序，将一半被试归类为镇痛效果较好的组，另一半被试归类为镇痛效果相对弱的组，但两组在压痛效果上仍没有显著差异。这种不一致性可能与被试对不同模态的疼痛敏感性存在差异有关。对双靶点 tDCS 组调控前基线状态的压痛阈限及中等强度热痛评分进行相关分析，未发现二者之间的相关性(图 B， $r=-0.0657$ ， $p=0.7771$ )。这说明被试对不同模态的疼痛敏感性确实存在差异。此外，不一致性也可能与两种模态的疼痛涉及不同的加工机制有关。阈上的热痛在中枢神经系统中的加工可能更为复杂，受到情绪、认知等因素的影响较大；压痛更多地受到阈下局部机械刺激的影响，受情绪、认知等因素的影响较小。

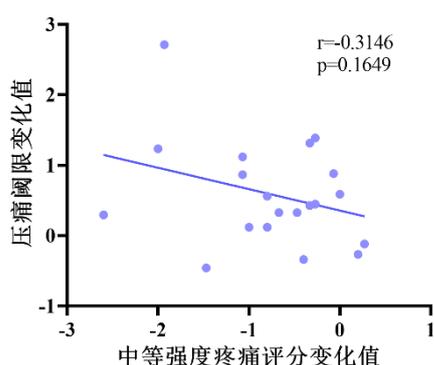


图 A 热痛与压痛阈限前后测变化值相关分析

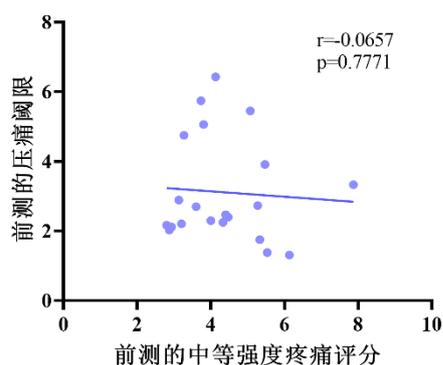


图 B 基线热痛评分与压痛阈限相关分析

意见 4： 实验一中讨论了疼痛相关的个人特质与镇痛效果之间的关系，实验二是否也有相关的分析？

回应：实验一中，我们观察到双靶点 tDCS 组镇痛效果与疼痛恐惧特质之间的相关。但是比较遗憾的是，实验二采用被试内设计，未能在双靶点 tDCS 条件之前对疼痛特质进行测量，导致无法对此进行相应的分析。

意见 5： 实验二中每名被试均要接受三种 tDCS(双靶点 tDCS (IDL PFC+rM1-tDCS)、单靶点 tDCS (IDL PFC-tDCS 或 rM1-tDCS)、假刺激)的调控，这似乎意味着双靶点和假刺激条件可以较好的对比，但是双靶点和单靶点在样本量上似乎不大一致。请作者在数据统计分析上能解释一下如何处理这一问题。

回应：由于实验二为被试内设计，如果单靶点 tDCS 条件中 IDLPFC-tDCS 及 rM1-tDCS 分别单独设置，被试将需要参加 4 次实验。这无疑会延长实验周期，增加样本脱落的几率，并可能引入因辣椒素重复刺激而产生的适应性反应，从而影响实验结果的准确性。此外，实验二的目的是检验双靶点 tDCS 相较单靶点是否在持续性疼痛的镇痛效果上具有优势，而非比较双靶点 tDCS 与两个单靶点条件之间镇痛效果的差异。因此，统计分析中，我们将单靶点 tDCS (n=26, IDLPFC-tDCS 及 rM1-tDCS 各 13 名)作为一个整体与双靶点 tDCS (n=26)进行比较，二者不存在样本量上的差异。

**意见 6:** 建议作者在讨论部分能讨论 IDLPFC+rM1-tDCS 镇痛效果的可能机制。根据本文的研究结果, IDLPFC+rM1-tDCS 并不一定是总是优于单靶点, 例如在热刺激为 LP 强度时, IDLPFC+rM1-tDCS 组的疼痛强度评分变化幅度显著高于 IDLPFC-tDCS 组及假刺激组; 在压力疼痛阈限上, IDLPFC+rM1-tDCS 组的镇痛效应显著高于 rM1-tDCS 组及假刺激组。我认为这可能说明 IDLPFC+rM1-tDCS 的镇痛效果更为稳定一些, 而不一定总是比单靶点镇痛效果更强。

**回应:** 感谢审稿人的建议。我们认同审稿人的看法, 即本文研究结果可能说明 IDLPFC+rM1-tDCS 并非总是优于单靶点组, 而是展现出更稳定的镇痛效果。这一点已在全文进行描述上的修正。

此外, 根据审稿人的建议, 讨论部分对 IDLPFC+rM1-tDCS 镇痛效果的可能机制进行了讨论。于“4.讨论”第二段(参阅蓝色字体部分)做了如下描述: “IDLPFC+rM1-tDCS 可能同时干预了多个疼痛调节系统, 引发疼痛信号在感觉、情绪和认知评价等维度上的协同响应而促进疼痛缓解”。在“4.讨论”倒数第二段(参阅蓝色字体部分)中, 我们进一步做出如下补充描述: “双靶点 tDCS 调控中, 同时刺激 DLPFC 及 M1, 这一过程可能具有双重效果: 刺激 DLPFC 可能抑制被试注意力和认知资源分配的不平衡, 从而改变个体对疼痛的不良认知并降低疼痛恐惧思维; 另一方面, 刺激 M1 直接调节疼痛感知。两者的协同作用最终共同缓解疼痛。”

**意见 7:** 建议作者在讨论部分能讨论 IDLPFC+rM1-tDCS 对临床疼痛的调控效果, 是否能与本文结果有一定的一致性? 另外, 建议作者在方法部分提及为何要设计两种强度的疼痛刺激, 这么做背后的考虑是什么?

**回应:** 讨论部分最后一段中, 我们探讨了 IDLPFC+rM1-tDCS 对临床疼痛调控的效果。鉴于慢性疼痛的复杂性, 这种临床疼痛的调节是否能与本文结果有一定的一致性需要进一步开展相关研究进行验证。

出于探究 tDCS 对不同程度疼痛的调控效果, 并防止受试者对固定疼痛强度的适应或疼痛敏化影响效果评估的考虑, 实验一设计两种强度的疼痛刺激。这一原因在手稿“1.引言第六段(参阅蓝色字体部分)中进行补充描述。

---

## 第二轮

**审稿人 1 意见:**

**意见 1:** 请提供盲性和副作用评分以及统计数据在文章表格。

**回应:** 感谢您的宝贵建议。我们已经在问卷统计结果中补充提供了实验一及实验二中的经颅电刺激感觉问卷评分统计结果, 分别见附表 1 及附表 2 最后一行。在结果中也对统计结果进行了描述, 分别如下:

“3.1.1 人口学变量及量表结果”描述如下: “tDCS 主观感觉评分显示, 各组之间差异不显著( $F_{(3,76)}=1.71, p=0.171, \eta_p^2=0.06$ ; IDLPFC+rM1-tDCS 组:  $16.86 \pm 0.75$ , IDLPFC-tDCS 组:

17.05 ±0.77, rM1-tDCS 组: 17.55 ±0.77, 假刺激组: 19.11 ±0.78)。这一结果表明, tDCS 引起的副作用在不同组间没有显著差异, 也一定程度上验证了双盲控制的有效性。”

“3.2.1 问卷统计结果”描述如下: “tDCS 主观感觉评分, 各个干预条件之间差异不显著 ( $F_{(2,50)}=1.58, p=0.215, \eta_p^2=0.06$ ; 双靶点 tDCS: 16.54 ±0.68, 单靶点 tDCS: 16.35 ±0.54, 假刺激组: 17.31 ±0.57), 表明双盲控制成功。”

**意见 2:** 双靶点似乎表现出更加稳定的镇痛效果, 但有个可能的问题是双靶点刺激相对于单靶点刺激需要施加更大的电场于头皮表面, 这是不是可能是因为较大的电流刺激导致了更为稳定的镇痛效果。建议作者在局限性提及这个问题, 未来的研究可能需要更好的对照去排除这个问题。

**回应:** 感谢您的宝贵建议, 根据您的建议在“4.讨论”最后一段的研究局限中, 讨论了这一问题。描述如下:

“本研究中, 双靶点 tDCS 相对于单靶点 tDCS 需要施加更大的电场于头皮表面, 双靶点 tDCS 更为稳定的镇痛效果有可能是较大的电流刺激所产生的, 未来研究应探究更为完善合理的对照来排除这一问题”。

**审稿人 2 意见:**

修改稿较好地回答了一审问题, 目前文章篇幅略长, 请作者酌情修改精简, 部分内容和图表(如表 1、附件三等)可考虑作为补充材料, 不放到正文中, 正文中最好标注出各个图表的具体位置。

**回应:** 感谢您的宝贵建议。根据您的建议, 我们对全文进行了适当精简, 并将文章中表 1、表 2 以及附件三作为补充材料。正文中, 此次修改已将图表插入文章中对应位置, 并在文中进行了具体标注。

---

**编委意见:**

作者很好的回应了外审专家的意见, AE 认为可以发表。

**主编意见:**

同意外审和编委意见, 建议录用。