

·综述·

经颅直流电刺激技术在慢性腰痛康复中的应用进展

时 间¹, 万芮含², 王亚飞^{1,3,4}, 公 晨^{1,3,4}, 王于领^{1,3,4*}

1 中山大学附属第六医院, 广东 广州 510655;

2 福建中医药大学康复医学院, 福建 福州 350122;

3 广东省康复医学临床医学研究中心, 广东 广州 510655;

4 广州市黄埔区中六生物医学创新研究院, 广东 广州 510655

* 通信作者: 王于领, E-mail: wangyul@mail.sysu.edu.cn

收稿日期: 2023-03-16; 接受日期: 2023-07-08

基金项目: 国家重点研发计划项目(2020YFC2007700); 广东省合生珠江教育发展基金会“健康中国, 康复行动”

(H20190116202012724); 广东省康复医学临床医学研究中心项目(2023B110003)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2023.05011

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 腰痛(LBP)是临床上常见的慢性疼痛之一,约2/3的腰痛患者在初次发病后持续演变为慢性腰痛(CLBP),给家庭和社会带来了沉重的经济负担。当前CLBP常用的治疗方法以药物治疗为主,但缺乏长期疗效,并且可能存在严重不良反应,如增加骨折、抑郁等风险。有研究表明,CLBP患者参与疼痛调节的大脑结构和功能存在异常,通过中枢刺激的方式来调节参与疼痛处理的异常脑区可能是有效的治疗方法。经颅直流电刺激(tDCS)作为一种新兴的非侵入性脑刺激技术,具有安全性高、毒副作用少的优势,已被广泛用于慢性疼痛的康复治疗。tDCS可通过电极将特定的低强度电流作用于目标脑区,改变皮质兴奋性,实现对大脑神经活动的调控以达到镇痛的目的。然而,由于CLBP发病机制的复杂性和刺激参数的一致, tDCS在这一疾病中的临床疗效存在较大差异。现对国内外近年来tDCS在CLBP康复中的研究现状进行综述,重点探讨影响疗效的因素(刺激靶点、频率、协同治疗方案等)和潜在有效的治疗模式,归纳总结了tDCS的镇痛机制,以期能够为CLBP的非药物治疗提供新的思路。研究发现,单次tDCS刺激或联合外周干预协同治疗CLBP的效果较好,但仅使用tDCS进行重复多次刺激的疗效并不理想。与初级运动皮质区相比,前额叶区作为tDCS的刺激靶点在治疗CLBP方面显示出更大的潜力。此外,tDCS治疗CLBP的效应机制可能与其对疼痛相关神经信号通路、局部区域脑血流量和神经突触可塑性的调节作用有关。下一步还需围绕CLBP患者的不同症状,开展多中心、大样本、长期随访、不同刺激参数对比等高质量临床研究,从多个维度探讨tDCS在CLBP治疗中的潜力,优化刺激方案。

关键词 慢性腰痛;神经调控;非侵入性脑刺激;经颅直流电刺激;镇痛

腰痛(low back pain, LBP)被定义为发生在肋缘以下和臀部褶皱以上的疼痛,是临床上最常见的疾病之一^[1],成年人终身患病率高达84%^[2]。尽管LBP是非致命疾病,但会显著影响伤残寿命损失年(years lived with disability, YLD),目前已是我国YLD负担的第二大原因。流行病学调查显示,LBP患病率随年龄增长呈线性增长,女性患病率和YLD高于男

性,在重体力劳动者及久坐或久站职业人群中最为高发^[3-4]。近2/3的LBP患者在初次发病后继续发展为持续至少12周的慢性腰痛(chronic low back pain, CLBP)^[5]。随着老龄化趋势的不断加剧,CLBP已成为导致残疾发生的主要原因^[6],影响了约20%~25% 65岁以上老年人群^[7],给患者和社会带来巨大的经济负担。由于缺乏长期疗效,且存在严重的

引用格式: 时间, 万芮含, 王亚飞, 等. 经颅直流电刺激技术在慢性腰痛康复中的应用进展[J]. 康复学报, 2023, 33(5): 463-469.

SHI J, WAN R H, WANG Y F, et al. Application progress of transcranial direct current stimulation in rehabilitation of chronic low back pain [J]. Rehabil Med, 2023, 33(5): 463-469.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2023.05011

不良反应,当前指南并不推荐将药物和手术作为CLBP的首选治疗方式^[8],进一步为CLBP患者探明安全有效的非药物疗法已逐渐成为学界关注的热点问题。

既往研究发现,CLBP患者的大脑多个神经网络存在结构和功能的异常,通过中枢刺激的方式,直接调节与疼痛处理相关的脑区可能是潜在有效的方法^[9-10]。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是近年来新兴的非侵入性脑刺激技术,因其特有的优势和在慢性疾病治疗中的巨大潜力而广受欢迎。目前,tDCS已被应用于疼痛康复领域,但在CLBP中尚处于探索阶段,仍需在治疗参数、效应机制和协同治疗等多个方面进行系统梳理。现对近年来tDCS技术在CLBP中的研究进行综述,并对未来探索方向提出展望,以期能够为临床应用和研究提供参考。

1 tDCS技术简介

tDCS设备通过放置于头皮上的至少2个表面电极传递带正电荷或负电荷的直流电来调节大脑皮层的兴奋性,电流通过头皮和颅骨作用于大脑皮质,激活神经细胞,调节大脑皮层的活动状态^[11]。阳极刺激诱导神经元去极化,增加皮质兴奋性和自发的神经放电,而阴极刺激则相反。

除传统tDCS外,新型tDCS刺激模式也逐渐出现,如高精度经颅直流电刺激(high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)。HD-tDCS通过特定的电极排列方式,即其中一个为目标电极(阳/阴极),周围放置一组4个极性相反的等距电极,来增强目标靶点电流刺激的聚焦性,以达到更有针对性地调节局部大脑皮质活动^[12]。慢性疼痛所引起的脑区异常变化并非孤立存在,每个脑区在疼痛处理的过程中也并不是单独响应。RUFFINI等^[13]提出了一种基于静息态功能连接网络的多焦点经颅直流电刺激模式(multifocal transcranial direct current stimulation, MtDCS),同时靶向刺激整个区域皮质网络。与传统tDCS模式相比,MtDCS可更加显著增加目标靶点的皮质兴奋性^[14]。GREGO-RET等^[15]发现,MtDCS刺激模式干预静息状态运动网络可能是治疗慢性疼痛的潜在有效方式,尤其是在运动皮质兴奋性降低和下行疼痛调节系统异常的患者中。上述几种刺激模式均在疼痛相关研究中有所应用,且疗效已得到一定证实。

2 tDCS在CLBP中的临床应用

tDCS的治疗效果与刺激参数(靶点、强度、频率等)密切相关。当前应用于CLBP的研究中,刺激性、强度和时长等参数基本趋于一致,多选择2 mA的阳极刺激,20 min/次。参数的差异主要集中在刺激频率和靶点2个方面。此外,部分研究还探讨了与外周疗法协同干预的疗效。

2.1 刺激频率

2.1.1 单次刺激 多项Meta分析结果显示,单次tDCS刺激对改善CLBP患者的疼痛程度可能具有短期疗效^[16-17]。JIANG等^[18]招募60例CLBP患者,对左侧初级运动皮层(primary motor cortex, M1)进行20 min、2 mA的单次阳极刺激。结果发现,与伪刺激组相比,真刺激组受试者疼痛强度明显降低,大部分患者显示出达到最小临床意义差值的疼痛缓解(数字疼痛评分降低 ≥ 2 分)。SCHABRUN等^[19]将单次阳极tDCS刺激与外周电刺激技术(peripheral electrical stimulation, PES)联合运用于CLBP患者,观察到与伪刺激组相比,无论是单独还是与PES联用,真刺激组均可有效减轻疼痛。但LUEDTKE等^[20]的研究发现了不同的结果,他们同样选择左侧M1区为靶点,运用1 mA的单次阳极刺激15 min,评估患者对于实验性诱发疼痛的影响。结果显示,单次tDCS刺激并不会显著改变CLBP患者的实验性疼痛感知强度。这可能和使用的刺激参数有关。尽管这一参数(1 mA, 15 min, 单次刺激)是tDCS在实验性诱发疼痛研究中最常用的模式^[21],但多用于健康受试者,刺激强度和时长可能不足以影响CLBP患者已发生改变的脑区结构和功能连接。综上所述,单次tDCS治疗CLBP显示出一定疗效,但研究数量有限,且即时效应的探究并不能反映长期效应的存在。此外,部分研究存在局限性,如未评估受试者的盲法质量等,这可能会造成研究结果产生正向偏移,更有利于真刺激组。

2.1.2 重复刺激 目前医学界大部分研究选择了重复刺激的方式,但疗效并不显著。MCPHEE和GRAVEN-NIELSEN^[22]进行连续3 d、20 min/次、强度2 mA的HD-tDCS刺激内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)。结果显示,与伪刺激组相比,真刺激组在改善CLBP患者疼痛强度、心理症状及条件性疼痛调节(conditioned pain modulation, CPM)等多项结果方面差异无统计学意义,推测可能和该研究样本特征有关,研究中受试者的基线疼痛

程度和CPM受损程度较轻,远低于有就诊需求的CLBP患者。正常的CPM效率反映出mPFC-导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)通路的激活,额外的阳极刺激可能会产生抑制性稳态反应,对CPM产生负面影响^[23]。而CPM严重受损的患者则反映出上述通路兴奋性的降低,这可能会受益于阳极刺激所产生的兴奋作用。因此,CLBP患者基线CPM水平可能是预测tDCS疗效的潜在因素。O'CONNELL等^[24]对CLBP患者进行了20 min/次、5次/周、持续3周的左侧M1区阳极tDCS刺激。结果显示,与伪刺激组相比,真刺激并未显著改善受试者疼痛、残疾、抑郁和焦虑程度。但也有部分研究发现了积极的结果,MARIANO等^[25]对21名CLBP患者左背侧前扣带回皮质(dorsal anterior cingulate cortex, dACC)进行了20 min/次、5次/周、连续2周的2 mA恒定电流刺激或伪刺激,结果并未观察到真刺激治疗后疼痛程度有显著降低。但在6周随访时,与伪刺激组相比,真刺激组受试者的残疾程度、疼痛干扰和抑郁症状评分显著降低。CORTI等^[26]首次发现,以左侧背外侧前额叶皮质区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)为靶点进行重复阳极tDCS刺激(20 min/次,2次/周,持续4周),可调节CLBP患者的运动皮层兴奋性,并减轻患者疼痛和残疾程度。这可能是由于DLPFC与PAG和运动皮层之间的相互连接而产生效应,但该研究样本量较小,结果应当被谨慎解释。

以上研究表明,单独应用重复多次tDCS刺激进行治疗并不能显著改善CLBP患者的疼痛症状和残疾程度。这可能与缺乏长期随访有关,tDCS产生的效应随着时间的推移而累积,需要数周才能完全显现,而大部分研究未进行长期随访。此外,考虑到CLBP疾病复杂性,样本间同质性不佳也可能是产生上述结果的潜在原因。未来研究应考虑严格控制受试者之间差异,开展大样本、长随访的高质量临床研究,以明确更适合tDCS治疗的CLBP群体。

2.2 刺激靶点

M1区作为指南推荐tDCS治疗慢性疼痛的靶点^[27],仍被大部分CLBP研究沿用,但疗效并不显著。作为一种中枢调控技术,tDCS通过调节大脑皮质活动来产生效应。KNOTKOVA等^[28]研究表明tDCS可通过增加M1区的皮质兴奋性,进而影响丘脑的疼痛相关神经网络来调节疼痛。然而最新研究发现了不同的结果,阳极tDCS刺激对CLBP患者M1区皮质兴奋性并无显著影响,位于该靶点的传统

刺激方案可能不适用于这一疾病人群^[29]。由于缺乏显著疗效,《拉丁美洲和加勒比地区关于非侵入性中枢神经系统神经调控治疗慢性疼痛的专家共识》^[30]明确指出不推荐使用M1区的阳极tDCS刺激作为CLBP的治疗方式(A级建议),探明有效的刺激靶点已成为康复学界迫切需要解决的问题。

CLBP不仅表现为躯体疼痛,其疼痛感受更是一种高度主观评价的慢性疼痛感知,被认为是一种复杂的多维度主观体验,并会导致认知、心理状态异常化。前额叶皮层通过下行疼痛抑制系统和认知-注意机制,在疼痛调节中起关键作用。研究发现,CLBP患者mPFC与默认模式网络(default mode network, DMN)以及其他脑网络的功能连接异常与疼痛持续时间和严重程度有关^[31]。mPFC可能是CLBP患者DMN与感觉运动、中央执行脑网络相互连接的重要枢纽。此外,CLBP患者DLPFC和ACC脑区激活减弱,且表现出对疼痛反应的降低,进而导致的下行疼痛抑制系统功能紊乱可能成为LBP慢性化的重要原因。当前已有研究将前额叶皮质作为刺激靶点在CLBP患者中进行了初步探索。MCPHEE和GRAVEN-NIELSEN^[22]选择mPFC为靶点,探究tDCS干预CLBP的疗效。尽管整体疗效并未显示出积极的结果,但亚组分析发现,位于该靶点的刺激在治疗具有下行疼痛抑制系统障碍的CLBP人群中具有很大潜力。MARIANO等^[25]在6周随访时发现,以dACC为靶点的tDCS治疗可显著改善CLBP患者的残疾程度和疼痛相关的情感症状。CORTI等^[26]通过对左侧DLPFC的重复阳极tDCS刺激,发现CLBP患者的运动皮层兴奋性、疼痛及残疾程度均有显著改变。因此,未来研究应重点关注前额叶皮层,进一步明确tDCS治疗CLBP的有效参数。

2.3 协同治疗

除作为单一疗法外,部分研究重点讨论了tDCS与外周干预协同治疗CLBP的疗效,如运动疗法或PES技术。JAFARZADEH等^[32]将tDCS与姿势训练进行联合干预,所有受试者均接受相同的训练方案,在姿势训练的基础上进行左侧M1区、20 min/次、3次/周、持续2周的阳极刺激和伪刺激。结果发现,在姿势训练中加入阳极刺激,可显著增强CLBP患者姿势稳定性、平衡性,降低疼痛强度。STRAUDI等^[33]将tDCS与团体运动治疗相结合,招募35名CLBP患者,随机分配至真刺激组和伪刺激组。真刺激组受试者接受5次M1区、20 min/次的2 mA阳极刺激,所有受试者均在刺激后接受10次团体运动

治疗。发现与伪刺激组相比,真刺激组受试者疼痛程度显著降低。冷波^[34]招募74名CLBP患者,在8周集体运动疗法开始前,对真/伪刺激组受试者左侧M1区分别给予持续5 d、每次20 min的2 mA真/伪tDCS刺激。结果发现,与伪刺激组相比,真刺激可显著提高CLBP患者集体运动锻炼效果,改善疼痛残疾以及心理症状。

tDCS联合外周电刺激研究方面,SCHABRUN等^[19]发现,单次阳极tDCS干预联合PES可更显著增加CLBP患者的压痛阈值和腰椎屈曲无痛活动范围。任英杰等^[35]将tDCS与经皮神经电刺激联合应用于CLBP中,发现联合治疗组在改善CLBP患者疼痛强度和功能障碍方面均显著优于单独治疗。然而,部分联合治疗的研究并未发现积极的结果。LU-EDTKE等^[36]探索了tDCS联合认知行为管理对CLBP患者的疗效,135名CLBP患者被随机分配至联合组和对照组。受试者在认知行为管理前接受连续5 d应用于左侧M1区的阳极(强度2 mA,20 min/次)或伪刺激。结果显示,与对照组相比,联合治疗组在改善CLBP患者的疼痛强度和残疾水平方面差异无统计学意义,这可能与协同治疗方式之间所影响的脑区不一致有关。上述研究中,选择认知行为疗法以及所涉及的皮质区域与tDCS靶向刺激的脑区(M1区)并不一致,缺乏空间相关性。此外,考虑到总治疗时长超过80 h,该研究可能存在天花板效应。

综上所述,协同治疗相较于单独tDCS干预在CLBP中更有效。作用于外周系统的刺激产生“自下而上”的效应,反馈给中枢神经系统后,大脑发出信号,增强核心稳定肌的活性。tDCS则“自上而下”作用于目标大脑皮质,调节疼痛神经网络,形成闭环康复模式。目前大多数治疗方案仅针对单一因素进行干预,而鉴于CLBP疾病的复杂性,外周与中枢调控的结合可能是未来研究关注的焦点。

3 tDCS治疗CLBP的潜在机制

脑网络机制紊乱被认为是LBP慢性化的原因之一^[37]。研究发现,CLBP患者的疼痛调节系统存在异常^[38]。与健康受试者相比,CLBP患者PAG中心疼痛调制网络的功能连接差异^[39]。功能性磁共振成像研究显示,CLBP患者部分区域脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF)存在异常,在受到疼痛刺激时PAG区域rCBF的增加显著低于健康人群^[40]。此外,突触微环境的紊乱也是CLBP发生的潜在机制之一。THAPA等^[41]研究发现,CLBP患

者M1区突触内稳态可塑性受损,这潜在解释了这类患者突触可塑性失调和症状持续存在的原因。

3.1 调节疼痛相关信号通路

tDCS可通过一定强度的直流电刺激来调节与疼痛处理相关的中枢神经活动。阳极刺激引起神经细胞膜去极化,增加皮层兴奋性,阴极刺激则相反。此外,tDCS的神经生理效应并不局限于电极下的区域,还可以改变未受刺激脑区的结构和脑区间的功能连接^[42]。由于疼痛处理的神经通路较为复杂,涉及较远的大脑区域,因此这种效应尤为重要。MEEKER等^[43]研究发现,对健康人左侧M1区使用强度1 mA、持续20 min的单次阳极tDCS刺激,可减少继发的痛觉过敏,增加左侧mPFC、右侧尾状核和脑桥核的活动,降低由于疼痛刺激引起的左侧中央前回的活动,这些区域在疼痛的处理过程中均起着重要作用。

3.2 调节突触微环境

tDCS还可通过与多种神经递质的相互作用,调节突触微环境。它可以通过改变N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)或γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)的活性来调节突触可塑性,诱导临床效应的产生。研究发现,NMDA受体激动剂D-环丝氨酸可使tDCS对M1区兴奋性的影响延长,而在使用GABA受体激动剂劳拉西泮后,也可观察到tDCS后续效应的增强和延长^[44]。此外,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)作为神经可塑性的驱动力,是慢性疼痛人群治疗后可塑性改变的重要基础,其具有的抗伤害性感受和抗炎活性,使BDNF可能成为CLBP新的治疗靶向^[45]。SUCHTING等^[46]研究发现,tDCS可通过降低BDNF水平来减轻疼痛。相关动物研究同样显示,tDCS可通过调节BDNF水平变化来增强突触可塑性^[47-48]。

3.3 调节脑血流量

tDCS可引起rCBF的变化,且刺激极性的差异对rCBF具有不同的影响^[49]。ZHENG等^[50]研究发现,阴极和阳极刺激均可引起目标区域rCBF的增加,但阳极刺激引起的变化幅度约是阴极刺激的3倍。阳极刺激终止后,rCBF恢复到基线水平;阴极刺激结束后,rCBF降至低于基线水平并持续下降。此外,相关动物研究发现,对大鼠大脑皮质进行阴极tDCS刺激,同样可引起大鼠脑局部血流量下降^[51]。

综上所述,针对CLBP的异常中枢变化,tDCS的治疗效应可能涉及对疼痛信号通路的调节、突触可

塑性及脑血流量的影响3个方面。未来研究应更多结合脑成像技术,观察神经影像学以及神经电生理指标的变化,进一步探索tDCS治疗CLBP的中枢效应机制。

4 tDCS 技术治疗 CLBP 的安全性

tDCS目前被认为是一种安全的非侵入性脑调控技术,尚未发现严重不良反应。相关研究报告的不良反应主要包括轻微皮肤发红、轻微头痛、刺痛、瘙痒、情绪变化、注意力无法集中等,刺激结束后24 h内即可恢复^[18,24,32-33]。

5 未来展望

目前tDCS在CLBP康复中的应用仍处于初步探索阶段,该领域许多科学问题值得被进一步探讨:①刺激参数中的有效靶点及模式尚不明确。推测前额叶区可能是未来潜在的治疗靶点之一。MtDCS刺激模式可能是治疗下行疼痛调节系统异常CLBP患者可供选择的有效刺激方式。②在协同治疗方面,考虑到不同外周干预以及序贯效应对结果的影响^[52],对于tDCS在CLBP治疗中可与哪些外周调控技术产生叠加疗效,以及闭环调控的交互机制,仍需进一步研究。③在受试人群方面,建议未来研究将研究对象进一步分层细化,减少被试间的异质性因素,如年龄、性别、下行疼痛调节系统异常程度等,以明确更适合tDCS治疗的CLBP群体。

6 小 结

tDCS作为一种非侵入性脑刺激技术,通过调节患者异常的脑区结构和功能,为CLBP的康复提供了新的思路。从镇痛效果来看,单次刺激或联合外周干预协同治疗CLBP似乎具有一定的疗效,但单独应用tDCS进行重复刺激的效果并不理想。在效应机制方面,tDCS治疗CLBP可能通过对疼痛相关神经信号通路、局部区域脑血流量和神经突触可塑性的调节来产生作用。基于目前的研究,不能否认tDCS在CLBP中的作用,但其能否进一步成为CLBP的有效干预方式还需更多、更全面的循证医学证据来支持。未来应考虑进行高质量、多中心、大样本、长期随访的临床研究,从多个维度进一步明确tDCS应用于CLBP的疗效以及最佳刺激方案。

参考文献

[1] CHIAROTTO A, KOES B W. Nonspecific low back pain [J]. *New Engl J Med*, 2022, 386(18): 1732-1740.

- [2] HARTVIGSEN J, HANCOCK M J, KONGSTED A, et al. What low back pain is and why we need to pay attention? [J]. *Lancet*, 2018, 391(10137): 2356-2367.
- [3] WU A M, DONG W L, LIU S W, et al. The prevalence and years lived with disability caused by low back pain in China, 1990 to 2016: findings from the global burden of disease study 2016 [J]. *Pain*, 2019, 160(1): 237-245.
- [4] JIA N, ZHANG M B, ZHANG H D, et al. Prevalence and risk factors analysis for low back pain among occupational groups in key industries of China [J]. *BMC public health*, 2022, 22(1): 1493.
- [5] MAHER C, UNDERWOOD M, BUCHBINDER R. Non-specific low back pain [J]. *Lancet*, 2017, 389(10070): 736-747.
- [6] CIEZA A, CAUSEY K, KAMENOV K, et al. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease Study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet*, 2021, 396(10267): 2006-2017.
- [7] VADALÀ G, RUSSO F, DE SALVATORE S, et al. Physical activity for the treatment of chronic low back pain in elderly patients: a systematic review [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1023.
- [8] FOSTER N E, ANEMA J R, CHERKIN D, et al. Prevention and treatment of low back pain: evidence, challenges, and promising directions [J]. *Lancet*, 2018, 391(10137): 2368-2383.
- [9] MEDRANO-ESCALADA Y, PLAZA-MANZANO G, FERNÁNDEZ-DE-LAS-PEÑAS C, et al. Structural, functional and neurochemical cortical brain changes associated with chronic low back pain [J]. *Tomography*, 2022, 8(5): 2153-2163.
- [10] ASADA M, SHIBATA M, HIRABAYASHI N, et al. Association between chronic low back pain and regional brain atrophy in a Japanese older population: the Hisayama Study [J]. *Pain*, 2022, 163(11): 2185-2193.
- [11] CHASE H W, BOUDEWYN M A, CARTER C S, et al. Transcranial direct current stimulation: a roadmap for research, from mechanism of action to clinical implementation [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(2): 397-407.
- [12] KOLD S, GRAVEN-NIELSEN T. Effect of anodal high-definition transcranial direct current stimulation on the pain sensitivity in a healthy population: a double-blind, sham-controlled study [J]. *Pain*, 2021, 162(6): 1659-1668.
- [13] RUFFINI G, FOX M D, RIPOLES O, et al. Optimization of multifocal transcranial current stimulation for weighted cortical pattern targeting from realistic modeling of electric fields [J]. *NeuroImage*, 2014, 89: 216-225.
- [14] FISCHER D B, FRIED P J, RUFFINI G, et al. Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex [J]. *NeuroImage*, 2017, 157: 34-44.
- [15] GREGORET L, ZAMORANO A M, GRAVEN-NIELSEN T. Effects of multifocal transcranial direct current stimulation targeting the motor network during prolonged experimental pain [J]. *Eur J Pain*, 2021, 25(6): 1241-1253.
- [16] PATRICIO P, ROY J S, ROHEL A, et al. The effect of noninvasive brain stimulation to reduce nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin J Pain*, 2021, 37(6):

- 475-485.
- [17] O'CONNELL N E, MARSTON L, SPENCER S, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3(3): CD008208.
- [18] JIANG N F, WEI J S, LI G S, et al. Effect of dry-electrode-based transcranial direct current stimulation on chronic low back pain and low back muscle activities: a double-blind sham-controlled study [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2020, 38(1): 41-54.
- [19] SCHABRUN S M, JONES E, ELGUETA CANCINO E L, et al. Targeting chronic recurrent low back pain from the top-down and the bottom-up: a combined transcranial direct current stimulation and peripheral electrical stimulation intervention [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(3): 451-459.
- [20] LUEDTKE K, MAY A, JÜRGENS T P. No effect of a single session of transcranial direct current stimulation on experimentally induced pain in patients with chronic low back pain: an exploratory study [J]. *PLoS one*, 2012, 7(11): e48857.
- [21] LI X Y, YAO J J, ZHANG W Y, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on experimental pain perception: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(9): 2163-2175.
- [22] MCPHEE M E, GRAVEN-NIELSEN T. Medial prefrontal high-definition transcranial direct current stimulation to improve pain modulation in chronic low back pain: a pilot randomized double-blinded placebo-controlled crossover trial [J]. *J Pain*, 2021, 22(8): 952-967.
- [23] MAGERL W, HANSEN N, TREEDE R D, et al. The human pain system exhibits higher-order plasticity (metaplasticity) [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2018, 154: 112-120.
- [24] O'CONNELL N E, COSSAR J, MARSTON L, et al. Transcranial direct current stimulation of the motor cortex in the treatment of chronic nonspecific low back pain: a randomized, double-blind exploratory study [J]. *Clin J Pain*, 2013, 29(1): 26-34.
- [25] MARIANO T Y, BURGESS F W, BOWKER M, et al. Transcranial direct current stimulation for affective symptoms and functioning in chronic low back pain: a pilot double-blinded, randomized, placebo-controlled trial [J]. *Pain Med*, 2019, 20(6): 1166-1177.
- [26] CORTI E J, NGUYEN A T, MARINOVIC W, et al. Anodal-tDCS over left-DLPFC modulates motor cortex excitability in chronic lower back pain [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(12): 1654.
- [27] ALWARDAT M, PISANI A, ETOOM M, et al. Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for chronic low back pain? A systematic review and meta-analysis [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127(9): 1257-1270.
- [28] KNOTKOVA H, NITSCHKE M A, CRUCIANI R A. Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects [J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 628.
- [29] SCHABRUN S M, BURNS E, THAPA T, et al. The response of the primary motor cortex to neuromodulation is altered in chronic low back pain: a preliminary study [J]. *Pain Med*, 2018, 19(6): 1227-1236.
- [30] BAPTISTA A F, FERNANDES A, SÁ K N, et al. Latin American and Caribbean Consensus on noninvasive central nervous system neuromodulation for chronic pain management (LAC₂-NIN-CP) [J]. *Pain Rep*, 2019, 4(1): e692.
- [31] TU Y H, JUNG M, GOLLUB R L, et al. Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain [J]. *Pain*, 2019, 160(6): 1308-1318.
- [32] JAFARZADEH A, EHSANI F, YOSEPHI M H, et al. Concurrent postural training and M1 anodal transcranial direct current stimulation improve postural impairment in patients with chronic low back pain [J]. *J Clin Neurosci*, 2019, 68: 224-234.
- [33] STRAUDI S, BUJA S, BARONI A, et al. The effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) combined with group exercise treatment in subjects with chronic low back pain: a pilot randomized control trial [J]. *Clin Rehabil*, 2018, 32(10): 1348-1356.
- [34] 冷波. 经颅直流电刺激联合集体运动疗法治疗慢性腰痛的疗效[J]. *颈腰痛杂志*, 2022, 43(1): 106-108.
- LENG B. Effect of transcranial direct current stimulation combined with group exercise therapy on chronic low back pain [J]. *J Cervicodynia Lumbodynia*, 2022, 43(1): 106-108.
- [35] 任英杰, 汪桂青, 赵美英, 等. 脑电刺激和外周电刺激治疗慢性非特异性腰痛的镇痛效果[J]. *颈腰痛杂志*, 2021, 42(3): 330-333.
- REN Y J, WANG G Q, ZHAO M Y, et al. Analgesic effect of brain electrical stimulation and peripheral electrical stimulation on chronic nonspecific low back pain [J]. *J Cervicodynia Lumbodynia*, 2021, 42(3): 330-333.
- [36] LUEDTKE K, RUSHTON A, WRIGHT C, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation preceding cognitive behavioural management for chronic low back pain: sham controlled double blinded randomised controlled trial [J]. *BMJ*, 2015, 350: h1640.
- [37] MANO H, KOTTECHA G, LEIBNITZ K, et al. Classification and characterisation of brain network changes in chronic back pain: a multicenter study [J]. *Wellcome Open Res*, 2018, 3: 19.
- [38] VLAEYEN J W S, MAHER C G, WIECH K, et al. Low back pain [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 52.
- [39] YU R, GOLLUB R L, SPAETH R, et al. Disrupted functional connectivity of the periaqueductal gray in chronic low back pain [J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 6: 100-108.
- [40] GIESECKE T, GRACELY R H, CLAUW D J, et al. Central pain processing in chronic low back pain. Evidence for reduced pain inhibition [J]. *Schmerz*, 2006, 20(5): 411-414, 416-417.
- [41] THAPA T, GRAVEN-NIELSEN T, CHIPCHASE L S, et al. Disruption of cortical synaptic homeostasis in individuals with chronic low back pain [J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(5): 1090-1096.
- [42] LIN R L, DOUAUD G, FILIPPINI N, et al. Structural connectivity variances underlie functional and behavioral changes during pain relief induced by neuromodulation [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41603.
- [43] MEEKER T J, KEASER M L, KHAN S A, et al. Non-invasive motor cortex neuromodulation reduces secondary hyperalgesia and enhances activation of the descending pain modulatory network [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 467.
- [44] NITSCHKE M A, LIEBETANZ D, SCHLITTLERLAU A, et al. GAB-

- Aergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans [J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(10): 2720–2726.
- [45] MALFAIT A M, MILLER R E, BLOCK J A. Targeting neurotrophic factors: novel approaches to musculoskeletal pain [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 211: 107553.
- [46] SUCHTING R, TEIXEIRA A L, AHN B, et al. Changes in brain-derived neurotrophic factor from active and sham transcranial direct current stimulation in older adults with knee osteoarthritis [J]. *Clin J Pain*, 2021, 37(12): 898–903.
- [47] SANTOS D S, MEDEIROS L F, STEIN D J, et al. Bimodal transcranial direct current stimulation reduces alcohol consumption and induces long-term neurochemical changes in rats with neuropathic pain [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 759: 136014.
- [48] DA SILVA MOREIRA S F, MEDEIROS L F, DE SOUZA A, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) neuromodulatory effects on mechanical hyperalgesia and cortical BDNF levels in ovariectomized rats [J]. *Life Sci*, 2016, 145: 233–239.
- [49] SHINDE A B, LERUD K D, MUNSCH F, et al. Effects of tDCS dose and electrode montage on regional cerebral blood flow and motor behavior [J]. *NeuroImage*, 2021, 237: 118144.
- [50] ZHENG X, ALSOP D C, SCHLAUG G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow [J]. *NeuroImage*, 2011, 58(1): 26–33.
- [51] MIELKE D, WREDE A, SCHULZ-SCHAEFFER W, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation induces regional, long-lasting reductions of cortical blood flow in rats [J]. *Neurol Res*, 2013, 35(10): 1029–1037.
- [52] ŽIVANOVIĆ M, PAUNOVIĆ D, KONSTANTINOVIĆ U, et al. The effects of offline and online prefrontal vs parietal transcranial direct current stimulation (tDCS) on verbal and spatial working memory [J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2021, 179: 107398.

Application Progress of Transcranial Direct Current Stimulation in Rehabilitation of Chronic Low Back Pain

SHI Jian¹, WAN Ruihan², WANG Yafei^{1,3,4}, GONG Chen^{1,3,4}, WANG Yuling^{1,3,4*}

¹ The Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510655, China;

² College of Rehabilitation Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350122, China;

³ Guangdong Provincial Clinical Research Center for Rehabilitation Medicine, Guangzhou, Guangdong 510655, China;

⁴ Biomedical Innovation Center, the Sixth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Guangdong 510655, China

*Correspondence: WANG Yuling, E-mail: wangyul@mail.sysu.edu.cn

ABSTRACT Low back pain (LBP) is one of the common chronic pains in clinical practice, affecting about two-thirds of LBP patients continue to deteriorate into Chronic low back pain (CLBP) after the initial onset. CLBP imposes a significant financial burden on both patients and society. At present, pharmacological treatments remains the primary treatment approach in clinical practice, but its long-term efficacy is limited. Long-term use of analgesics may result in some adverse effects in such patients, including the increased risk of depression and fracture. Notably, patients with CLBP have abnormalities in brain function and structure involved in pain regulation and stimulation of the brain region involved in pain processing may be an effective treatment for them. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a burgeoning non-invasive brain neuromodulation technique, which has the advantages of improved safety and few negative side effects. It applies specific low-intensity current to specific brain areas through electrodes, regulate synaptic plasticity, change cortical excitability, and achieve the regulation of neural activity in the brain, and has shown certain efficacy in the treatment of chronic pain. However, due to the complexity of the pathogenesis of CLBP and the inconsistency of stimulus parameters, the results of clinical studies on tDCS in this disease are quite different. This article reviews the current domestic and international research progress of tDCS in CLBP rehabilitation in recent years and discusses the factors that affect its curative effect (e.g., stimulation target, frequency, and synergistic treatment scheme) and possibly effective treatment modes. Additionally, the paper summarized the potential analgesic mechanism of tDCS in the treatment of CLBP, aiming to provide new ideas for the non-pharmacologic treatment of this disease. The review found that a single session of tDCS or a combination of tDCS and peripheral intervention significantly improved the pain intensity of patients with CLBP, but the effects of multiple sessions of tDCS on CLBP were not significant. Compared with the primary motor cortex, the prefrontal area showed a better therapeutic effect as the stimulating site for tDCS treatment of CLBP. In addition, the mechanism of the effect of tDCS on CLBP may be related to its regulatory effects on pain-related neural signaling pathways, regional cerebral blood flow, and synaptic plasticity. In the future, high-quality clinical studies with multi-center, large samples, long-term follow-up, and comparison of different stimulus parameters of tDCS should be further carried out to explore the therapeutic potential of tDCS to treat patients with CLBP from multiple dimensions and optimize the stimulation protocols of tDCS.

KEY WORDS chronic low back pain; neuromodulation; non-invasive brain stimulation; transcranial direct current stimulation; analgesia

DOI:10.3724/SP.J.1329.2023.05011