

经颅直流电刺激对脑小血管病患者执行功能和TREM2相对表达水平的影响及其相关性研究

王小龙^{1,2}, 郑凯³, 计樱莹³, 王彤^{4*}

1 南京医科大学康复医学院, 江苏 南京 210029;

2 无锡市新吴区康复医院, 江苏 无锡 214028;

3 江南大学附属精神卫生中心(无锡市精神卫生中心), 江苏 无锡 214151;

4 南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029

* 通信作者: 王彤, E-mail: wangtong60621@163.com

收稿日期: 2025-02-06; 接受日期: 2025-06-24

基金项目: 江苏省卫健委面上项目(H2023040); 无锡市“太湖之光”科技攻关项目(K20221040)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2026.01005

摘要 **目的** 探讨经颅直流电刺激(tDCS)对脑小血管病(CSVD)患者执行功能(EF)和髓系细胞触发受体2(TREM2)相对表达水平的影响及其相关性。**方法** 选取2022年5月—2023年12月在江南大学附属精神卫生中心(无锡市精神卫生中心)门诊和住院的CSVD患者共43例。采用随机数字表法分为对照组21例和试验组22例。治疗过程中对照组脱落1例,试验组脱落2例,最终试验组和对照组各纳入20例。2组均接受常规药物治疗和认知训练(30 min/次,1次/d,5 d/周,共4周)。试验组在认知训练的同时接受tDCS治疗,电流强度为2 mA,30 min/次,1次/d,5 d/周,共4周。对照组在认知训练的同时接受tDCS伪刺激,设备与操作流程、操作时间、频次、周期同试验组,为模拟真刺激带来的轻微刺痛感和保证电刺激的盲效,对照组在刺激始末设置了30 s的电流缓升(0→2 mA)与缓降(2→0 mA)过程,其余时间电流为0 mA。分别在治疗前后采用执行功能面谈量表(EXIT25)评估EF障碍程度;采用简易精神状态量表(MMSE)评估整体认知功能障碍程度;采用斯特鲁普色词测验(SCWT)评估EF;采用酶联免疫吸附法检测TREM2相对表达水平;采用tDCS体验问卷统计患者不良反应情况。**结果** 与治疗前比较,2组治疗后EXIT25评分均降低($P<0.05$);与对照组比较,试验组治疗后EXIT25评分更低($P<0.05$)。与治疗前比较,2组治疗后MMSE评分均升高($P<0.05$);治疗后2组MMSE评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,2组治疗后SCWT一致反应时间和不一致反应时间均减少($P<0.05$),SCWT一致正确率和不一致正确率差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,试验组治疗后SCWT一致反应时间更短($P<0.05$)。与治疗前比较,2组治疗后TREM2相对表达水平均升高($P<0.05$);与对照组比较,试验组治疗前TREM2相对表达水平更低($P<0.05$);与对照组比较,试验组TREM2相对表达水平差值(治疗后-治疗前)更大($P<0.05$)。试验组TREM2相对表达水平差值与EXIT25评分差值、一致反应时间差值、不一致反应时间差值均呈负相关($P<0.05$)。对照组不良反应0例;试验组轻度刺痛感20例(100%)、瘙痒13例(65%)、灼热感12例(60%)、嗜睡1例(5%)、皮肤发红15例(75%)。**结论** tDCS可改善CSVD患者EF,其机制可能与调节TREM2相对表达水平有关。

关键词 脑小血管病;经颅直流电刺激;执行功能;TREM2;相关性研究

引用格式: 王小龙, 郑凯, 计樱莹, 等. 经颅直流电刺激对脑小血管病患者执行功能和TREM2相对表达水平的影响及其相关性研究[J]. 康复学报, 2026, 36(1): 30-38.

WANG X L, ZHENG K, JI Y Y, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on executive function and TREM2 relative expression level in patients with cerebral small vessel disease and its correlation study [J]. Rehabil Med, 2026, 36(1): 30-38.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2026.01005

©《康复学报》编辑部, 开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)是指各种病因影响蛛网膜下腔及脑实质内的小动脉、微动脉、毛细血管网和小静脉、微静脉所致的一系列临床、影像、病理综合征^[1]。在CSVD患者中,执行功能(executive function, EF)障碍是认知损害最早期且最突出的表现,常表现为工作记忆、冲突抑制能力和认知灵活性下降,约50%的患者在5年内进展为血管性痴呆(vascular dementia, VaD),伴记忆、学习、信息处理速度及语言能力减退^[2-3]。目前尚无针对CSVD相关EF障碍的标准药物治疗方案,而重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅电刺激等非药物干预在《中国血管性认知障碍诊治指南(2024版)》^[4]中仅获C级推荐,疗效需进一步验证。

面对药物治疗的局限,非侵入性脑刺激技术为改善CSVD相关EF提供了新方向。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种安全、无创的神经调控方法,可通过调节皮层兴奋性和促进神经可塑性改善大脑功能^[5-6]。已有研究提示tDCS对多种神经系统疾病患者的EF具有潜在改善作用,但在CSVD人群中的应用证据仍十分有限,其作用机制亦不明确^[7]。

tDCS对EF的改善效应可能涉及神经免疫调控通路。髓系细胞触发受体2(triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2)是中枢神经系统先天免疫的关键调节因子,主要表达于小胶质细胞,参与调控炎症反应、吞噬功能及神经修复过程^[8]。TREM2通过与衔接蛋白DNAX活化蛋白12和DNAX活化蛋白10相互作用,激活下游信号通路,促进小胶质细胞向抗炎表型转化,从而抑制神经炎症、清除凋亡碎片并保护突触结构^[9-10]。临床研究发现,外周血和脑脊液中可溶性TREM2水平与CSVD脑白质病变严重程度呈正相关,且血液中可溶性TREM2是VaD患者认知损伤的独立危险因素^[11-13]。动物实验进一步表明,TREM2可通过调节海马小胶质细胞活性,减轻 β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)诱导的认知损伤并增强突触可塑性^[14]。这些证据提示,TREM2可能在CSVD患者EF障碍中扮演关键角色,并可能介导tDCS的神经保护作用。

目前尚无研究评估tDCS对CSVD患者EF的干预效果,亦缺乏关于该干预是否影响TREM2相对表达水平的证据,更未探讨EF变化与TREM2动态

改变之间的关联。因此,本研究旨在评估tDCS对CSVD患者EF的改善作用;检测tDCS干预前后外周血中TREM2相对表达水平的变化;分析TREM2相对表达水平变化幅度与EF改善程度的相关性,以期为tDCS的作用机制提供分子层面的依据,并为CSVD患者EF障碍的精准康复策略提供新思路。

1 临床资料

1.1 病例选择标准

1.1.1 诊断标准 符合中华医学会神经病学分会脑血管病学组《中国脑小血管病学诊治指南2020》^[15]的诊断标准。

1.1.2 纳入标准 ①首次发病,病程3~6个月;②年龄40~75岁;③爱丁堡利手量表(Edinburgh Handedness Inventory, EHI)评分结果为右利手;④Hachinski缺血指数量表评分 ≥ 7 分;⑤汉密尔顿焦虑量表及汉密尔顿抑郁量表评分均 < 7 分;⑥执行功能面谈量表(Executive Interview-25, EXIT25)评分 ≥ 15 分^[16];⑦依从性好,能配合完成认知量表评定。

1.1.3 排除标准 ①严重的脏器功能衰竭(如心、肾、肝等)或恶性肿瘤晚期者;②有颅内大血管病变引起的脑卒中、帕金森病、精神分裂症、阿尔茨海默病、颅脑外伤等其他中枢神经系统疾病者;③接受过改善认知药物和神经调控治疗者;④正在参与其他临床研究者。

1.1.4 中止和脱落标准 ①试验期间不愿继续试验,主动退出本试验者;②试验期间因各种不可控因素不能完成本试验者。

1.2 一般资料

本研究使用G*Power 3.1.9.2进行样本量估计。预试验以EXIT25评分作为主要观察指标,对照组和试验组每组6例患者,以EXIT25评分差值(干预后-干预前)的平均数和标准差[分别为 (-4.20 ± 2.30) 和 (-2.20 ± 1.81)]计算Cohen效应量 $d=0.97$,设定检验标准 α 为0.05,统计功效为0.8,确定每组的样本量为至少18例。考虑到预计的10%退出率,所需样本量增加至每组20例。选取2022年5月—2023年12月在江南大学附属精神卫生中心(无锡市精神卫生中心)门诊和住院的CSVD患者共43例。采用随机数字表法分为对照组21例和试验组22例。治疗过程中有3例因个人原因退出研究,其中对照

组脱落1例,试验组脱落2例,最终试验组和对照组各纳入20例。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经江南大学附属

精神卫生中心(无锡市精神卫生中心)伦理委员会批准通过(审批号:WXMHCIRB2022LLky009)。

表1 2组一般资料比较
Table 1 Comparison of general data between two groups

组别	例数	年龄/(\bar{x}±s,岁)	性别		身高/(\bar{x}±s,cm)	体质量/(\bar{x}±s,kg)
			男	女		
对照组	20	64.35±9.66	13	7	165.15±6.79	64.85±5.59
试验组	20	64.55±8.82	11	9	165.80±6.13	64.00±6.93

组别	例数	高血压病史		糖尿病史		教育年限/[M(P ₂₅ ,P ₇₅),年]	病程/(\bar{x}±s,d)
		有	无	有	无		
对照组	20	16	4	16	4	9.00(4.25,9.00)	138.55±21.63
试验组	20	17	3	16	4	8.50(5.00,10.00)	149.20±16.86

2 方法

2.1 治疗方法

2组均接受常规药物治疗和认知训练,每次30 min,1次/d,5 d/周,共4周。试验组在认知训练的同时接受tDCS治疗,电流强度为2 mA,每次30 min,1次/d,5 d/周,共4周。对照组在认知训练的同时接受tDCS伪刺激,设备与操作流程、操作时间、频次、周期同试验组,但电流强度为0 mA^[17-18]。

2.1.1 药物治疗 包括对因治疗药物、降血压药物、降血糖药物、抗血小板药物、抗凝药物以及他汀类调脂药物等。

2.1.2 认知训练 包括针对信息处理速度、注意力、记忆力、计算能力、推理和问题解决能力等方面的训练。具体训练范式有数字和物品匹配、字母和象棋选择、双重注意任务、注意广度测试、面孔-姓名配对联想记忆。患者每日需完成上述5个任务,每个任务持续6 min,各任务之间无间隔,总计30 min。各认知域训练依据任务评估结果进行个性化设置,并明确任务分组。训练采用多级难度设计,系统动态调整刺激类型、呈现频率、大小及时长,确保每次升级仅变动单一参数。当任务准确率超过正常人群平均水平的80%,即可升级至同领域更高难度任务。

2.1.3 tDCS治疗 患者取坐位,tDCS由四川省智能电子实业有限公司生产,2组电极放置位置相同。用生理盐水浸泡过的海绵覆盖在2个电极片(7 cm×5 cm)上,阳极和阴极分别置于左侧背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)和右侧眶上区,并用弹力带固定。体表定位采用10-20国际脑电图系统。试验组在tDCS使用过程中,刺激电流强

度为2 mA,刺激开始和结束包括30 s的电流上升和下降过程,以防止电流上升或下降过快引起的刺痛等不适症状。对照组的电极摆放位置与试验组tDCS一致,为模拟真刺激带来的轻微刺痛感和保证电刺激的盲效,对照组在刺激始末设置了30 s的电流缓升(0→2 mA)与缓降(2→0 mA)过程,其余时间电流为0 mA。在治疗过程中,确保患者在安静、舒适、无干扰的环境中接受治疗。治疗期间避免任何可能影响治疗效果的干扰因素(如噪音、电磁干扰等)。治疗过程中若患者感觉身体明显不适,则中止治疗。

2.2 观察指标

2.2.1 EF障碍程度 采用EXIT25评定EF障碍程度,EXIT25具有较高的内部一致性(Cronbach's $\alpha=0.7995$)和评定间信度($r=0.91$),可以较好识别早期EF障碍^[16]。EXIT25包括数字-文字测验、语言流畅性、图形设计流畅性、主题感知、社会习惯等25个条目,每个条目0~2分,需要耗费15 min完成,总分为0~50分,≥15分表示患者存在EF障碍。

2.2.2 整体认知功能障碍程度 采用简易精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评定整体认知功能障碍程度。MMSE共30个条目,1个条目正确为1分,错误为0分,总分为0~30分,MMSE测量结果与受教育程度有关,以文盲(未受教育)组≤17分,小学(受教育程度≤6年)组≤20分,中学或以上(受教育程度>6年)组≤24分为存在认知功能障碍。

2.2.3 EF 采用斯特鲁普色词测验(Stroop Color-Word Test, SCWT)用于评估EF。测验时屏幕中央会呈现一个彩色汉字,受试者尽可能快且准地判断该

汉字的颜色(而非其含义),并按下对应的反应键^[19]。颜色包括“红”“绿”“黄”3种颜色,所对应的按键依次为“1”“2”“3”,汉字为“红”“绿”“黄”3个字。在每次试验中,屏幕中央会出现1个0.5 s的注视点,然后是1个由3种颜色随机填充的汉字,直到患者对汉字的颜色做出反应。该区块包括120个试验,其中60个是词色一致,60个词色不一致,词色一致或不一致的呈现是随机的。正确率越高,反应时间越短,说明患者EF越好。

2.2.4 TREM2相对表达水平测定 晨起采集患者的无菌静脉血5 mL,收集于无抗凝剂的真空采血管中,让血液自然凝结,15~30 min后,使用离心机在室温下以3 000 r/min转速离心15 min,吸取上层清亮的血清部分,分装到预冷的冻存管中。使用中国南京乐普达生物技术有限公司提供的酶联免疫吸附测定试剂盒测定血清TREM2相对表达水平。TREM2水平越高,通常代表小胶质细胞活化趋向抗炎与修复方向,与更好的神经保护状态相关。

2.2.5 不良反应情况 治疗结束后,询问患者是否有轻微不适或轻度头痛、颈痛、头皮疼痛、刺痛感、瘙痒、烧灼感等症状,并填写1份tDCS体验问卷。

2.3 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。计量资料服从正态分布,数据采用($\bar{x}\pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对t检验,组间比较采用独立样本t检验;不服从正态分布,采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组内比较采用Wilcoxon符号秩和检验,组间比较用Mann-Whitney U检验。计数资料以[例(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用Spearman检验TREM2相对表达水平差值和EXIT25评分差值、MMSE评分差值、SCWT正确率和反应时间差值的相关性。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 2组治疗前后EXIT25评分比较

与治疗前比较,2组治疗后EXIT25评分均降低($P<0.05$);与对照组比较,试验组治疗后EXIT25评分更低($P<0.05$)。见表2。

表2 2组治疗前后EXIT25评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

Table 2 Comparison of EXIT25 scores between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$) Scores

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	20	23.45±2.04	22.55±2.65 ¹⁾
试验组	20	24.15±2.76	20.80±2.67 ¹⁾²⁾

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$;与对照组比较,2) $P<0.05$ 。

Note: compared with that before treatment, 1) $P<0.05$; compared with the control group, 2) $P<0.05$.

3.2 2组治疗前后MMSE评分比较

与治疗前比较,2组治疗后MMSE评分均升高($P<0.05$);治疗后2组MMSE评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 2组治疗前后MMSE评分比较[$M(P_{25}, P_{75})$] 分

Table 3 Comparison of MMSE scores between two groups before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$] Scores

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	20	20.00(18.00, 22.00)	22.50(21.00, 24.00) ¹⁾
试验组	20	20.00(19.00, 23.75)	23.00(22.00, 25.75) ¹⁾

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$ 。

Note: compared with that before treatment, 1) $P<0.05$.

3.3 2组治疗前后SCWT正确率和反应时间比较

与治疗前比较,2组治疗后SCWT一致反应时间和不一致反应时间均减少($P<0.05$),SCWT一致正确率和不一致正确率差异均无统计学意义($P>0.05$);与对照组比较,试验组治疗后SCWT一致反应时间更短($P<0.05$)。见表4。

表4 2组治疗前后SCWT正确率和反应时间比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

Table 4 Comparison of SCWT accuracy rate and reaction time between two groups before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	时间	一致正确率/%	一致反应时间/ms	不一致正确率/%	不一致反应时间/ms
对照组	20	治疗前	1.00(0.93, 1.00)	4 681.29(3 114.60, 8 906.07)	0.79(0.66, 0.98)	8 958.14±5 088.72
		治疗后	1.00(0.93, 1.00)	4 137.60(2 019.78, 8 259.07) ¹⁾	0.78(0.67, 0.98)	7 411.32±4 338.14 ¹⁾
试验组	20	治疗前	1.00(0.93, 1.00)	4 414.70(2 062.79, 8 346.64)	0.84(0.67, 1.00)	8 670.95±5 145.95
		治疗后	1.00(0.93, 1.00)	2 572.72(1 489.70, 3 596.70) ¹⁾²⁾	0.85(0.69, 1.00)	6 199.56±3 732.99 ¹⁾

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$;与对照组比较,2) $P<0.05$ 。

Note: compared with that before treatment, 1) $P<0.05$; compared with the control group, 2) $P<0.05$.

3.4 2组治疗前后 TREM2 相对表达水平和差值比较

与治疗前比较,2组治疗后 TREM2 相对表达水平平均升高($P<0.05$);与对照组比较,试验组治疗前

TREM2 相对表达水平更低($P<0.05$);与对照组比较,试验组 TREM2 相对表达水平差值(治疗后-治疗前)更大($P<0.05$)。见表5。

表5 2组治疗前后 TREM2 相对表达水平和差值比较($\bar{x}\pm s$)

pg/mL

Table 5 Comparison of TREM2 relative expression levels and differences between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

pg/mL

组别	例数	治疗前	治疗后	差值
对照组	20	154.09±14.04	207.20±20.28 ¹⁾	53.11±22.81
试验组	20	146.24±9.56 ²⁾	215.39±26.78 ¹⁾	69.14±22.37 ²⁾

注:与治疗前比较,1) $P<0.05$;与对照组比较,2) $P<0.05$ 。

Note: compared with that before treatment, 1) $P<0.05$; compared with the control group, 2) $P<0.05$.

3.5 TREM2 相对表达水平差值与 EXIT25 评分差值、MMSE 评分差值、SCWT 正确率和反应时间差值相关性结果

试验组 TREM2 相对表达水平差值与 EXIT25 评分差值、一致反应时间差值和不一致反应时间差值均呈负相关($P<0.05$)。见表6。

表6 TREM2 相对表达水平差值与 EXIT25 评分差值、MMSE 评分差值、SCWT 正确率和反应时间差值的相关性

Table 6 Correlation between the difference in TREM2 relative expression levels and EXIT25, MMSE and SCWT

组别	例数	参数	EXIT25 评分差值/分	MMSE 评分差值/分	SCWT 正确率和反应时间差值			
					一致正确率差值/%	一致反应时间差值/ms	不一致正确率差值/%	不一致反应时间差值/ms
对照组	20	相关系数	-0.087	0.282	0.151	-0.314	0.166	-0.250
		P值	0.716	0.228	0.524	0.177	0.485	0.289
试验组	20	相关系数	-0.557	-0.088	-0.083	-0.805	0.055	-0.475
		P值	0.011	0.713	0.728	0.000	0.817	0.034

3.6 2组治疗后不良反应发生率比较

对照组不良反应0例;试验组轻度刺痛感20例(100%)、瘙痒13例(65%)、灼热感12例(60%)、嗜睡1例(5%)、皮肤发红15例(75%)。

4 讨论

4.1 tDCS 对 CSVD 患者 EF 的改善作用

本研究观察到,与对照组比较,试验组在接受 tDCS 联合认知训练后,EXIT25 评分更低及 SCWT 一致反应时间较对照组更短,提示 tDCS 对 CSVD 患者 EF 具有明确的改善效果。该效应可能通过以下3个机制实现。① EF 的损害与额叶纹状体回路、DLPFC 等脑区的异常活动密切相关,该区域神经元环路完整性受损可导致 EF 障碍^[20]。tDCS 阳极刺激左侧 DLPFC,可增强该脑区神经元活动,促进额叶-纹状体回路的功能恢复和代偿,从而提高患者的 EF。多项研究支持这一假设:NIKOLIN 等^[21]发现,适当剂量的 tDCS 能提高健康受试者的工作记忆;FREGNI 等^[22]研究发现,前额叶阳极 tDCS 刺激后可增强工作记忆表现;OHN 等^[23]亦观察到,tDCS 刺激可提升被

试在三位回溯任务中的准确性。在帕金森病患者的临床试验中,单次 tDCS 刺激也显示出对 EF 的积极效果^[24]。MÜLLER 等^[25]系统综述并进一步指出,高精度 tDCS 可增强健康成人的工作记忆。这些结果与本研究结果一致,进一步验证了 tDCS 通过改善 DLPFC 功能来增强 EF 的效果。② 根据半球竞争理论,阴极刺激右侧眶上区,可能降低右侧额叶对左侧额叶的抑制,使双侧大脑半球处于相对平衡,从而有利于 EF 的恢复^[26]。③ tDCS 还可通过调节神经网络和神经递质影响远端脑区。在接受左侧 DLPFC tDCS 治疗的抑郁症患者中,观察到相关脑区(如双侧 DLPFC、后扣带皮层、右侧海马等)灰质体积增加^[27]。tDCS 刺激额叶皮层后,纹状体释放的多巴胺水平增加,可能与皮层-纹状体-丘脑回路的跨突触调节有关^[28]。动物实验也表明,tDCS 刺激小鼠左侧额叶后,双侧海马区神经细胞增殖明显^[29]。这些机制共同提示,tDCS 可通过增强神经可塑性、调节神经递质与促进跨脑区网络重组,改善 CSVD 患者 EF。

本研究除对认知领域中 EF 的积极影响外,还评估了 tDCS 联合认知训练对整体认知功能的综合效

应。结果显示,该联合方案对整体认知功能的改善并未达到统计学意义,这一发现与既往的荟萃分析结论一致^[30]。此结果可能源于tDCS空间聚焦性较弱,电流在经颅骨等组织时易被削弱和分散,难以与认知训练所依赖的精准神经可塑性机制形成深度协同^[31]。在SCWT任务中,治疗后一致反应时间明显缩短,而正确率未发生显著变化。这一结果提示,干预可能提升了认知处理效率,正确率未出现统计意义上的变化,可能受天花板效应影响,表明反应时间或许是更为灵敏的观测指标。因此,可以认为该干预在不损害任务执行正确率的同时,可有效提升认知加工速度。

4.2 tDCS对TREM2表达的调节作用及其潜在机制

小胶质细胞的激活是缺血缺氧损伤后恢复的关键步骤,动物实验观察到,tDCS可诱导大鼠中常驻小胶质细胞的短暂激活(5~10 d)^[32]。小胶质细胞激活后的极化反应则决定了认知障碍的预后^[33]。TREM2作为调控小胶质细胞增殖、存活、吞噬及表型转化的重要分子,可能介导tDCS的神经免疫调节效应^[34]。TREM2可通过多种信号通路促进小胶质细胞由促炎(M1)表型向抗炎(M2)表型转化,发挥抗炎作用^[35]。LEE等^[36]在急性脑缺血大鼠模型中发现,tDCS能够下调小胶质细胞表面TREM2并抑制转录激活因子1/核因子- κ 轻链增强子(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)通路,从而减轻急性炎症反应。这一机制与本研究观察到的“神经保护型”TREM2上调并不矛盾,tDCS在急性期主要通过抑制NF- κ B活性和小胶质细胞的过度活化,减少促炎性膜结合TREM2的表达。然而,在恢复期,tDCS则可能通过促进脑源性神经营养因子/成纤维细胞生长因子9分泌、驱动小胶质细胞向M2表型极化,反过来增强可溶性(神经保护型)TREM2水平,从而发挥长期的抗炎和神经营养作用。tDCS对神经炎症的抑制作用在其他神经调控技术中也得到了印证。研究表明,高频rTMS同样能够下调卒中后认知障碍患者炎症因子[白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor-alpha, TNF- α)和转化生长因子 β 信使核糖核酸]表达^[37]。动物实验进一步证实,阳极tDCS治疗能够减少VaD小鼠模型中海马和脑皮质的神经元丢失、收缩和松散排列,并减轻脱髓鞘和

胶质细胞的激活。此外,阳极tDCS还降低了VaD小鼠模型中海马IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的蛋白水平^[32]。值得注意的是,TREM2过表达已被证明能够调节VaD小鼠模型中的炎症反应,从而发挥神经保护作用,并减轻认知缺陷^[38]。这一发现为tDCS与TREM2的关系提供了进一步支持,提示tDCS可能通过上调TREM2的表达,抑制神经炎症,进而改善CSVD患者EF。

4.3 TREM2相对表达水平与EF改善的相关性及神经修复机制

本研究采用随机数字表法进行分组,但由于TREM2属于存在显著生物个体差异指标,且不可作为入组分层因素,因此基线存在一定偏差,所以本文通过差值分析处理该不平衡,确保结果解释不受基线差异影响。研究结果发现,试验组经治疗后TREM2相对表达水平差值提高,且TREM2相对表达水平差值与EXIT25评分、SCWT反应时间的差值呈负相关,表明TREM2相对表达水平变化与EF改善程度相关,提示TREM2可能参与了CSVD患者EF的恢复过程。TREM2是主要表达于小胶质细胞的关键免疫调节受体,参与调控神经炎症、吞噬功能及神经修复过程^[8-10]。研究显示,高表达TREM2的小胶质细胞亚型在缺血脑组织中具有增强的能量代谢与神经营养支持能力,去除小胶质细胞会加重脑损伤,而补充该高表达TREM2的亚群则可逆转损伤^[39]。为进一步理解TREM2在神经修复中的具体作用机制,已有研究从TREM2缺失模型中提供了补充证据^[40]。TREM2缺失导致小胶质细胞修复反应受损(如Wnt相关基因表达下降、载脂蛋白E积累、A β 寡聚体增加、轴突萎缩加剧),并通过下调磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B和NF- κ B通路抑制其促炎反应^[41-42]。中等强度体育锻炼通过调节TREM2促进髓鞘修复和功能恢复,抑制TREM2则阻断此效应^[43]。综上,TREM2是神经保护与修复的关键因子。基于此,推测tDCS可能通过类似机制调节TREM2,进而促进CSVD患者的神经修复。

5 小 结

tDCS阳极作用于左侧DLPFC可以改善CSVD患者的EF,其潜在机制可能与调节TREM2相对表达水平有关。本研究选取无创干预手段,患者耐受性较高,值得在临床上推广应用。本研究的不足之处在于样本量太少,没有进行追踪随访,未完全排

除影响EF的混杂因素。今后将进一步扩大样本量,进行随访观察远期疗效。其次,本研究TREM2相对表达水平的测定仅限于外周血,未来需结合动物实验等手段探讨其在脑内的表达与作用机制。关于最佳介入时机的问题仍需进一步的证据支持。本课题组后续计划探索tDCS在CSVD不同病程阶段(如急性期、亚急性期及慢性期)的疗效差异,并结合神经影像学与认知评估,系统分析tDCS对神经可塑性及脑网络的影响。

参考文献

- [1] DUPRÉ N, DRIEU A, JOUTEL A. Pathophysiology of cerebral small vessel disease: a journey through recent discoveries [J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(10): e172841.
- [2] LI Q, YANG Y, REIS C, et al. Cerebral small vessel disease [J]. *Cell Transplant*, 2018(12): 17111722.
- [3] SCHROETER M L. Beyond attention, executive function & memory—re-socializing cerebral small vessel disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(2): 378–379.
- [4] 中国卒中学会血管性认知障碍分会. 中国血管性认知障碍诊治指南(2024版)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(31): 2881–2894. Chinese Stroke Society, Vascular Cognitive Impairment Branch. Guidelines for diagnosis and treatment of vascular cognitive impairment in China (2024 edition) [J]. *Natl Med J China*, 2024, 104(31): 2881–2894.
- [5] RODRÍGUEZ-GÓMEZ J A, KAVANAGH E, ENGSKOG-VLACHOS P, et al. Microglia: agents of the CNS pro-inflammatory response [J]. *Cells*, 2020, 9(7): 1717.
- [6] SAIDI M, FIROOZABADI S M. Glial cells have more important role in tDCS-induced brain activities rather than neurons [J]. *Med Hypotheses*, 2021, 153: 110615.
- [7] TALAR K, VETROVSKY T, VAN HAREN M, et al. The effects of aerobic exercise and transcranial direct current stimulation on cognitive function in older adults with and without cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 81: 101738.
- [8] ARSENAULT R, MARSHALL S, SALOIS P, et al. sTREM2 differentially affects cytokine expression in myeloid-derived cell models via MAPK-JNK signaling pathway [J]. *Biology*, 2024, 13(2): 87.
- [9] DECZKOWSKA A, WEINER A, AMIT I. The physiology, pathology, and potential therapeutic applications of the TREM2 signaling pathway [J]. *Cell*, 2020, 181(6): 1207–1217.
- [10] MEILANDT W J, NGU H, GOGINENI A, et al. Trem2 deletion reduces late-stage amyloid plaque accumulation, elevates the A β 42: A β 40 ratio, and exacerbates axonal dystrophy and dendritic spine loss in the PS2APP Alzheimer's mouse model [J]. *J Neurosci*, 2020, 40(9): 1956–1974.
- [11] WU C, MA Y H, HU H, et al. Soluble TREM2, Alzheimer's disease pathology, and risk for progression of cerebral small vessel disease: a longitudinal study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 92(1): 311–322.
- [12] TSAI H H, CHEN Y F, YEN R F, et al. Plasma soluble TREM2 is associated with white matter lesions independent of amyloid and tau [J]. *Brain*, 2021, 144(11): 3371–3380.
- [13] WANG Q, XU Y Z, QI C H, et al. Association study of serum soluble TREM2 with vascular dementia in Chinese Han population [J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(7): 708–712.
- [14] ZHANG L L, LIU Y Z, WANG X, et al. Treadmill exercise ameliorates hippocampal synaptic injury and recognition memory deficits by TREM2 in AD rat model [J]. *Brain Res Bull*, 2025, 223: 111280.
- [15] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治指南2020[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(8): 807–818. Chinese Society of Neurology, Cerebrovascular Division of Chinese Society of Neurology. China guidelines for diagnosis and treatment of small cerebral vascular diseases 2020 [J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(8): 807–818.
- [16] CHAN S M S, CHIU F K H, LAM C W L. Correlational study of the Chinese Version of the Executive Interview (C-EXIT25) to other cognitive measures in a psychogeriatric population in Hong Kong Chinese [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21(6): 535–541.
- [17] JIN M X, ZHANG Z W, BAI Z F, et al. Timing-dependent interaction effects of tDCS with mirror therapy on upper extremity motor recovery in patients with chronic stroke: a randomized controlled pilot study [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 405: 116436.
- [18] BUCHWALD A, CALHOUN H, RIMIKIS S, et al. Using tDCS to facilitate motor learning in speech production: the role of timing [J]. *Cortex*, 2019, 111: 274–285.
- [19] DIAMOND A. Executive functions [J]. *Annu Rev Psychol*, 2013, 64: 135–168.
- [20] NIENDAM T A, LAIRD A R, RAY K L, et al. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions [J]. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2012, 12(2): 241–268.
- [21] NIKOLIN S, MARTIN D, LOO C K, et al. Effects of tDCS dosage on working memory in healthy participants [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(3): 518–527.
- [22] FREGNI F, BOGGIO P S, NITSCHKE M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory [J]. *Exp Brain Res*, 2005, 166(1): 23–30.
- [23] OHN S H, PARK C I, YOO W K, et al. Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory [J]. *Neuro Report*, 2008, 19(1): 43–47.
- [24] LAU C I, LIU M N, CHANG K C, et al. Effect of single-session transcranial direct current stimulation on cognition in Parkinson's disease [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(11): 1237–1243.
- [25] MÜLLER D, HABEL U, BRODKIN E S, et al. High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) for the enhance-

- ment of working memory—A systematic review and meta-analysis of healthy adults [J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(6): 1475–1485.
- [26] 吴毅. 重复经颅磁刺激在脑卒中康复中的临床应用与作用机制的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38(2): 147–150.
- WU Y. Research progress on the clinical application and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation [J]. *Chin J Rehabil Med*, 2023, 38(2): 147–150.
- [27] JOG M A, ANDERSON C, KUBICKI A, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) in depression induces structural plasticity [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 2841.
- [28] BORWICK C, LAL R, LIM L W, et al. Dopamine depletion effects on cognitive flexibility as modulated by tDCS of the dlPFC [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(1): 105–108.
- [29] DUMONTOY S, RAMADAN B, RISOLD P Y, et al. Repeated anodal transcranial direct current stimulation (RA-tDCS) over the left frontal lobe increases bilateral hippocampal cell proliferation in young adult but not middle-aged female mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(10): 8750.
- [30] YANG T, LIU W T, HE J L, et al. The cognitive effect of non-invasive brain stimulation combined with cognitive training in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 140.
- [31] GOMES-OSMAN J, INDAHLASTARI A, FRIED P J, et al. Non-invasive brain stimulation: probing intracortical circuits and improving cognition in the aging brain [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 177.
- [32] RUEGER M A, KEUTERS M H, WALBERER M, et al. Multi-session transcranial direct current stimulation (tDCS) elicits inflammatory and regenerative processes in the rat brain [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43776.
- [33] CHERCHI L, ANNI D, BUFFELLI M, et al. Early application of ipsilateral cathodal-tDCS in a mouse model of brain ischemia results in functional improvement and perilesional microglia modulation [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 588.
- [34] QIN Q, WANG M, YIN Y S, et al. The specific mechanism of TREM2 regulation of synaptic clearance in Alzheimer's disease [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 845897.
- [35] PENG X, YANG Z, GUO H, et al. TREM2 alleviates neuroinflammation and improves neurogenesis in ApoE^{-/-} mice by regulating M1/M2 microglial polarization [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 63(1): 105.
- [36] LEE H J, LEE J, JUNG D, et al. Neuroprotection of transcranial cortical and peripheral somatosensory electrical stimulation by modulating a common neuronal death pathway in mice with ischemic stroke [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7546.
- [37] CHA B, KIM J, KIM J M, et al. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for post-stroke vascular cognitive impairment: a prospective pilot study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 813597.
- [38] WANG Q, YANG W X, ZHANG J M, et al. TREM2 overexpression attenuates cognitive deficits in experimental models of vascular dementia [J]. *Neural Plast*, 2020, 2020(1): 8834275.
- [39] YANG S, QIN C, CHEN M, et al. TREM2-IGF1 mediated glucometabolic enhancement underlies microglial neuroprotective properties during ischemic stroke [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2024, 11(10): e2305614.
- [40] ZHOU J, YU W H, ZHANG M, et al. Imbalance of microglial TLR4/TREM2 in LPS-treated APP/PS1 transgenic mice: a potential link between Alzheimer's disease and systemic inflammation [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(5): 1138–1151.
- [41] FANG C, ZHONG R, LU S, et al. TREM2 promotes macrophage polarization from M1 to M2 and suppresses osteoarthritis through the NF- κ B/CXCL3 axis [J]. *Int J Biol Sci*, 2024, 20(6): 1992–2007.
- [42] TAKAHASHI K, PRINZ M, STAGI M, et al. TREM2-transduced myeloid precursors mediate nervous tissue debris clearance and facilitate recovery in an animal model of multiple sclerosis [J]. *PLoS Med*, 2007, 4(4): e124.
- [43] XU J H, ZHANG L Y, LI M Y, et al. TREM2 mediates physical exercise-promoted neural functional recovery in rats with ischemic stroke *via* microglia-promoted white matter repair [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 50.

Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Executive Function and TREM2 Relative Expression Level in Patients with Cerebral Small Vessel Disease and Its Correlation Study

WANG Xiaolong^{1,2}, ZHENG Kai³, JI Yingying³, WANG Tong^{4*}

¹ School of Rehabilitation Medicine Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China;

² Wuxi Xinwu District Rehabilitation Hospital, Wuxi, Jiangsu 214028, China;

³ Mental Health Center of Jiangnan University (Wuxi Mental Health Center), Wuxi, Jiangsu 214151, China;

⁴ The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

*Correspondence: WANG Tong, E-mail: wangtong60621@163.com

ABSTRACT Objective To investigate the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on executive function (EF) and the relative expression level of triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) in patients with cerebral small vessel disease (CSVD), and to explore their correlation. **Methods** A total of 43 CSVD patients from the outpatient and inpatient departments of Mental Health Center of Jiangnan University (Wuxi Mental Health Center) between May 2022 and December 2023 were enrolled. The patients were divided into control group with 21 cases and experimental group with 22 cases using the random number table method. During the treatment, one case dropped out from the control group and two from the experimental group, resulting in 20 cases included in each group for final analysis. Both groups received conventional medication and cognitive training (30 min per session, once daily, 5 days per week for 4 weeks). The experimental group additionally received tDCS treatment concurrent with cognitive training, with a current intensity of 2 mA, 30 min per session, once daily, 5 days per week for 4 weeks. The control group received sham tDCS during cognitive training, with identical equipment, procedures, duration, frequency, and period as the experimental group. To mimic the slight tingling sensation of real stimulation and ensure blinding, the control group received a 30-second current ramp-up (0→2 mA) at the beginning and a 30-second current ramp-down (2→0 mA) at the end, with 0 mA current for the remainder of the session. Before and after treatment, EF impairment was assessed using the Executive Interview-25 (EXIT25); global cognitive impairment was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE); EF was assessed using the Stroop Color-Word Test (SCWT); the relative expression level of TREM2 was measured by enzyme-linked immunosorbent assay; and adverse reactions were recorded using a tDCS experience questionnaire. **Results** Compared with pre-treatment, EXIT25 scores decreased in both groups after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the experimental group showed a lower EXIT25 score after treatment ($P<0.05$). Compared with pre-treatment, MMSE scores increased in both groups after treatment ($P<0.05$); there was no significant difference in MMSE scores between the two groups after treatment ($P>0.05$). Compared with pre-treatment, both groups showed reduced reaction time for both congruent and incongruent conditions in the SCWT after treatment ($P<0.05$), while no significant differences were found in accuracy between the congruent and incongruent conditions of the SCWT ($P>0.05$). Compared with the control group, the experimental group showed a shorter congruent reaction time in the SCWT after treatment ($P<0.05$). Compared with pre-treatment, the relative expression level of TREM2 increased in both groups after treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the experimental group had a lower TREM2 relative expression level before treatment ($P<0.05$). Compared with the control group, the experimental group showed a greater change (post-treatment minus before treatment) in the relative expression level of TREM2 ($P<0.05$). In the experimental group, the change in TREM2 relative expression level was negatively correlated with changes in EXIT25 scores, congruent reaction time, and incongruent reaction time ($P<0.05$). No adverse reactions were reported in the control group. In the experimental group, mild tingling was reported by 20 cases (100%), itching by 13 cases (65%), a burning sensation by 12 cases (60%), drowsiness by 1 cases (5%), and skin redness by 15 cases (75%). **Conclusion** tDCS can improve EF in CSVD patients, and its mechanism may be related to the modulation of the relative expression level of TREM2.

KEY WORDS cerebral small vessel disease; transcranial direct current stimulation; executive function; TREM2; correlation study

DOI:10.3724/SP.J.1329.2026.01005