



基于神经振荡信号调控的非侵入性镇痛研究：进展与展望

赵湘玥^{1,2}, 段昊青³, 魏诗雨^{1,2}, 郭雨桐¹, 毕研芝^{1,2*}

1. 中国科学院心理健康重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101

2. 中国科学院大学心理学系, 北京 100049

3. 首都师范大学心理学院, 北京市“学习与认知”重点实验室, 北京 100048

* 联系人, E-mail: biyz@psych.ac.cn

2024-04-26 收稿, 2024-06-07 修回, 2024-08-02 接受, 2024-09-05 网络版发表

国家自然科学基金(31800926)资助。

摘要 大脑神经振荡信号与疼痛信息处理密切相关, 然而, 两者之间的因果关系尚不明确。利用经颅交流电刺激、神经反馈和经颅直流电刺激等技术调节神经振荡信号并探究其对疼痛的影响, 不仅可深入揭示神经振荡信号在疼痛信息加工中的作用, 还可为临床疼痛管理提供替代性治疗方案。目前, 大部分研究证实调控 α 、 θ 、 β 等低频神经振荡(<30 Hz)可显著调节实验室诱发疼痛和慢性疼痛, 且重复多次的个性化治疗对于提升镇痛效果具有重要帮助。然而, 由于实验设计、调控参数及个体差异等诸多因素的影响, 不同研究之间的调控镇痛效果存在差异。未来研究有必要阐明影响调控效果的可能因素, 揭示调控机制及其长期干预效果, 探索高频神经振荡信号调控的镇痛效果, 从而为制定个性化神经调控方案、优化镇痛效果、改善疼痛管理现状提供科学理论指导。

关键词 神经振荡, 疼痛, 神经调控, 经颅交流电刺激, 神经反馈, 经颅直流电刺激, 镇痛

作为临床最常见的疾病症状之一, 疼痛(pain)被视为紧随心脑血管疾病、肿瘤之后的第三大健康问题。疼痛不仅会给患者带来身体上的不适, 还会导致失眠、焦虑、抑郁等负面问题, 严重影响了患者的身心健康和生活质量^[1]。因此, 科学有效镇痛策略的制定显得尤为重要, 它不仅可以促进患者疾病的康复, 提高其生活质量, 也可降低经济和社会负担, 优化医疗资源配置。目前, 药物治疗在临床镇痛治疗中最为常用, 然而, 几乎所有的镇痛药物都有潜在的副作用, 且长期服用诸如吗啡等阿片类镇痛药物具有成瘾风险^[2]。因此, 寻找能够有效缓解疼痛且副作用少的非药物替代疗法已成为疼痛领域的重要科学议题。

神经振荡(neuronal oscillations)信号是中枢神经系

统中节律性的神经活动模式, 是大脑实现特定认知功能的基础, 也是连接微观神经元活动与宏观行为的重要桥梁之一。越来越多的研究证据表明, 疼痛与大脑神经振荡信号密切相关^[3-6], 且自发神经振荡信号可以有效预测疼痛强度^[7]。光遗传学和侵入性电刺激的动物研究进一步证实, 通过调控神经振荡信号可以有效缓解疼痛^[8-10]。因此, 通过调节大脑神经振荡信号来缓解疼痛可能成为一种有效的疼痛治疗方法。目前, 经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)、神经反馈和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)技术因其可实现对大脑神经振荡信号的直接或间接调节, 已被广泛应用于镇痛研究中。其中, tACS通过在特定脑区施加特定频率的交

引用格式: 赵湘玥, 段昊青, 魏诗雨, 等. 基于神经振荡信号调控的非侵入性镇痛研究: 进展与展望. 科学通报, 2025, 70: 968–981

Zhao X Y, Duan H Q, Wei S Y, et al. Non-invasive analgesia research based on neural oscillation modulation: progress and outlook (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 968–981, doi: [10.1360/TB-2024-0460](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0460)

流电刺激直接改变大脑神经振荡^[11,12]；神经反馈(neurofeedback)通过实时反馈大脑神经振荡活动帮助个体实现自主调节^[13]；tDCS通过在特定脑区施加直流电刺激改变大脑的皮层兴奋性，从而对大脑神经振荡进行调节^[14]。三种神经调控技术均具有安全、无创、无副作用的优势。因此，利用以上神经调控技术对神经振荡进行调节，探究其缓解疼痛的效果，不仅可以揭示神经振荡信号在疼痛信息加工中的作用，还可以为临床的疼痛管理提供科学有效的替代性治疗方案。

为系统梳理大脑神经振荡信号与疼痛之间的相互关系，本文介绍了大脑神经振荡的生理基础及与疼痛有关的神经振荡信号，重点阐述了 tACS、神经反馈和 tDCS 三种非侵入性神经调控技术的作用原理及其对实验性疼痛和慢性疼痛的调节效果和作用机制，指出目前研究中尚待解决的关键性问题，并提出可能的解决方案。

1 大脑神经振荡与疼痛

1.1 神经振荡

神经元作为神经系统的基本单位，通过电信号进行信息的传递与交流。电信号的产生受到神经元细胞膜上的离子通道的控制，这些离子通道可以根据特定刺激开启或关闭，允许不同的离子(如钠、钾、钙等)进出细胞，从而产生电信号，当电信号到达神经元末梢(突触前膜)时，会引发神经递质的释放，这些神经递质穿过突触间隙，与下一个神经元的突触后膜上的受体结合，从而激发或抑制下一个神经元产生电信号^[15]。神经振荡作为神经元放电模式中的典型特征，是由神经网络中周期性电信号的同步活动产生，这种同步可通过神经元之间的相互兴奋或抑制来实现^[16]。这种周期性的神经活动在大脑的多个频率范围内呈现，其在不同脑区之间的信息传递和信息处理中发挥着至关重要的作用^[17]。

神经振荡根据频率主要分为5个主要频段：delta (<4 Hz)、theta(4~8 Hz)、alpha(8~13 Hz)、beta(13~30 Hz)和gamma(30~100 Hz)^[18~20]。大脑中各频带的神经振荡活动反映了神经元集群兴奋性水平的周期性变化和大脑的动态功能状态，并在大脑处理、传递和整合感知信息、巩固记忆以及高级认知活动(如注意、决策、行为等)中发挥重要的作用。例如，包含theta和delta振荡在内的较低频率的神经振荡与放松、冥想

和注意力集中等认知功能相关^[21]，而包含beta和gamma振荡在内的较高频率的神经振荡与注意力、工作记忆和信息处理等高级认知功能紧密相关^[22]。

综上所述，神经振荡作为大脑功能活动的一个重要特征，在感觉和认知信息处理中发挥着重要作用。对神经振荡的深入研究，将有助于加深我们对其功能的全面了解，并为临床和心理疾病的干预治疗提供新手段。

1.2 与疼痛相关的大脑神经振荡

疼痛是一种高度主观的感知，源于感觉刺激信息与认知、情绪和动机过程等因素的动态整合。研究表明，疼痛的信息处理不仅涉及特定的脑区或脑网络的功能活动改变，还与多个频段的神经振荡活动密切相关^[5,23,24]。

根据实验室诱发疼痛的时间长短，疼痛可以分为短时疼痛和长时疼痛。短时疼痛通常持续几秒到几分钟，用于模拟急性疼痛；而长时疼痛持续时间从几分钟到几十分钟，用于模拟慢性疼痛。脑电图(electroencephalography, EEG)和脑磁图(magnetoencephalography, MEG)研究表明，短时疼痛会诱发alpha振荡的减弱(alpha-band event-related desynchronization, alpha-ERD)和 gamma振荡的增强(gamma-band event-related synchronization, gamma-ERS)^[25]。其中，alpha-ERD包含任务相关和刺激相关等多种成分^[26]，其幅值大小与客观刺激强度和主观疼痛强度之间没有显著的线性关系^[27]，这表明alpha-ERD反映的可能是大脑对外界疼痛刺激信息处理的自上而下的认知调控机制。gamma-ERS不仅能够区分个体内疼痛主观评分，还能特异性地预测个体间疼痛敏感性^[28]，这一指标与客观刺激强度和主观疼痛强度均呈现显著相关^[29]，且不受刺激重复次数的影响，直接反映了大脑皮层对疼痛的感知。此外，实验诱发的长时疼痛不仅会诱发大脑alpha、beta和gamma等神经振荡的改变，还会诱发刺激强度与疼痛强度感知神经表征的分离现象。具体来说，刺激强度与躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)中的alpha和beta振荡的抑制紧密相关，而疼痛感知评分主要由内侧前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)的gamma神经振荡进行编码^[25,30]。因此，对于实验诱发的长时疼痛来说，随着施加的伤害性刺激转化为疼痛，大脑神经响应会从编码刺激强度的感觉运动区(sensorimotor cortex, SM1)转移到编码与情感、动机、评估和决策过程

相关的前额叶区域^[25,31]。

慢性疼痛通常持续时间大于3个月,并伴随神经振荡活动的异常^[19]。然而由于各类慢性疼痛疾病病因复杂,除了可能由组织器官损伤或神经系统疾病引起外,负面心理因素和不良生活习惯也可能是其诱因,这导致不同类型的慢性疼痛患者表现出不同的神经振荡活动异常模式。例如,慢性神经性疼痛患者不仅在顶枕叶表现出alpha神经振荡的增强,还可能与前额叶gamma频带的异常振荡有关^[32,33]。慢性背痛患者的疼痛强度与前额叶的gamma波幅呈正相关,这一发现支持了前额叶的gamma振荡增强可能是慢性疼痛的主要神经生理标志,为持续性疼痛的神经生理机制提供了重要线索^[34,35]。在神经源性痛患者中,研究者发现其丘脑theta振荡异常增多以及前脑区域beta振荡增加^[32,36],其中,异常的theta可能会导致疼痛感增强^[37],而beta振荡的异常可能与患者感知伤害与情境因素整合的干扰有关^[33]。在纤维肌痛患者中,研究者发现了theta、alpha、beta和gamma等多频段神经振荡的变化,这些不同频段的神经振荡改变可能共同作用导致了患者的长期疼痛^[38]。另有研究发现,与健康人相比,患有镰状细胞病的慢性疼痛患者的delta振荡活动增强,表现出更高的功率谱密度^[39]。

此外,疼痛感知不仅与单个神经振荡的功能活动有关,还涉及不同频率振荡之间的复杂模式和相互作用关系。例如,持续性的接触性热痛与alpha振荡和低频成分之间的相位-振幅耦合有关^[40]。在强直性疼痛中,颞叶、顶叶及枕叶的alpha振荡减少和beta振荡增加显示出明显的关联^[4]。在慢性疼痛中也发现theta振荡增加的现象,并观察到theta和beta振荡之间的耦合增强^[32]。

综上,疼痛信息处理与delta、theta、alpha、beta和gamma等多个频段的神经振荡活动及不同频段神经振荡之间的交互密切相关。然而,以上研究仅发现了疼痛主观体验和神经振荡之间的相关关系,两者之间的因果关系仍不明确^[41]。因此,利用神经调控技术调节大脑神经振荡探索其对疼痛的影响,对于揭示神经振荡与疼痛之间的因果关系至关重要。

2 神经振荡调控镇痛应用

2.1 tACS

2.1.1 工作原理

tACS作为一种非侵入性的神经调控技术,通过在

头皮特定脑区施加特定频率的交流电刺激来影响大脑神经活动,进而达到调节行为的效果^[42]。目前,应用于人类被试的tACS电流强度范围通常设置为1~4 mA。由于颅骨的导电能力有限,头皮施加的电流在到达大脑产生作用前,部分电流会在皮肤等大脑周围组织中进行分流,从而使得tACS实际作用于大脑的电场仅有0.1~1 mV/mm。这些外部产生的波动电场比神经元产生动作电位所需的电场(几十微伏到几百微伏)要弱,但与内在的局部场电位的电场(1~4 mV/mm)相当^[43]。因此,离体及活体动物研究表明,tACS会引起神经元膜电位的节律性波动,影响尖峰的时序,但并不会产生动作电位。tACS的这一效应叫作在线效应,即在刺激过程中对神经元活动的直接影响,如改变神经膜电位、增强或抑制特定频率的神经振荡等。此外,长时间或重复的tACS干预结束数分钟甚至1 h后可能还能观察到大脑神经振荡的变化,这一现象被称为tACS的离线效应,这一效应可能是通过诱发神经网络的功能可塑性产生^[44]。

2.1.2 镇痛效果:实验性疼痛

研究表明,静息状态下或疼痛刺激前S1的alpha活动水平越高,疼痛感受越弱^[7]。Arendsen等人通过在tACS干预过程中施加压痛刺激发现,在疼痛强度不确定的情况下,在S1施加15~20 min 10 Hz的alpha-tACS可以有效减轻压痛感知^[45]。基于此研究发现,研究者通过在tACS干预前后随机施加三种不同强度的激光痛刺激,使被试不能确定即将接受的刺激强度,并通过采集tACS干预前后接受疼痛刺激时的疼痛感受和磁共振成像数据,探究在初级运动皮层(primary motor cortex, M1)及S1施加20 min 10 Hz的alpha-tACS进行镇痛的离线效应及其神经机制。研究结果表明,尽管alpha-tACS没有直接改变干预后的疼痛感受,但它可以通过降低疼痛刺激诱发的SM1响应起到降低疼痛评分的效果。此外,alpha-tACS还能够降低作用脑区与疼痛相关脑区之间的功能连接。这一发现为tACS调控SM1的alpha神经振荡缓解疼痛提供了重要的科学依据^[46]。

为探索tACS对长时疼痛的在线及离线调节效果,Ploner教授团队在10 min的tACS干预过程中施加了持续热痛刺激,探索调节PFC和S1的alpha和gamma神经振荡对持续性热痛的缓解效果以及对自主神经反应的影响。结果并未发现此调控设置对疼痛感知和自主神经反应有显著影响^[47]。研究者认为未发现显著的在线效应可能源于实验参数设置等外部因素。因此,选择合

适的实验范式和优化实验参数可能能够改善调控效果^[48]。鉴于此,研究者利用辣椒素模型在左臂上诱发持续性疼痛,同时施加30 min的tACS调节左侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)和右侧SM1的alpha节律,结果发现tACS干预过程中虽然没有发现显著的镇痛效果,但其镇痛效果在干预结束后出现且持续时间达30 min^[49]。以上研究证实实验范式和刺激参数可能会显著影响tACS的镇痛效果。

此外,左侧DLPFC的theta和beta节律与持续性疼痛及慢性疼痛密切相关^[38,50~52]。研究者发现在左侧DLPFC施加20 min的tACS调节theta和beta节律可显著提高干预过程中及干预结束后5 min的接触性热痛阈限,且调节左侧DLPFC的模拟刺激电场可使得theta节律与镇痛效果之间存在倒U型曲线关系。本研究提示优化theta-tACS的刺激电场可能能够达到更好的镇痛效果^[53]。

2.1.3 镇痛效果:慢性疼痛

慢性疼痛通常伴随大脑神经振荡的改变,然而由于慢性疼痛病因复杂,不同慢性疼痛表现出的神经振荡活动异常情况存在一定差异。tACS干预可以根据不同慢性疼痛的病理机制,针对性地调节患者的异常振荡达到缓解疼痛的效果。目前,tACS干预已被应用于慢性腰背痛、偏头痛和纤维肌痛等慢性疼痛的治疗中^[54,55]。

疼痛感知与SM1的alpha神经振荡抑制有关^[26]。为探究调控S1的alpha振荡是否对疼痛产生影响,研究者招募了20名慢性腰背痛患者接受40 min 10 Hz的tACS干预,发现基线状态S1的alpha振荡强度与疼痛症状呈负相关。与假刺激对照相比,alpha-tACS干预可显著增强S1的alpha振荡,且tACS能够提高患者的alpha振荡强度,缓解慢性腰背痛^[55]。本研究证实了S1的alpha振荡与慢性腰背痛之间的密切联系。

在健康受试者中,将刺激频率为140 Hz、电流强度为0.4 mA的tACS施加在M1可显著降低静息状态下的运动诱发电位的幅值^[56]。鉴于偏头痛与视觉神经元的兴奋性或响应性较高有关^[57,58],研究者应用了这种“抑制性”刺激,旨在使偏头痛患者在头痛发作初期通过在家中应用tACS调节视觉皮层兴奋性达到缓解疼痛的效果。研究者将偏头痛患者随机分配至枕叶皮层接受140 Hz的tACS干预或假刺激干预组15 min,并要求患者在头痛发作初期进行干预治疗。结果发现tACS干预后2~4 h内患者的疼痛水平显著低于假刺激组,且

进行tACS干预的患者对药物的需求量显著低于假刺激组^[54]。

纤维肌痛伴随弥散性的疼痛和认知损伤^[59],研究者为了改善患者以上症状,招募了38名纤维肌痛患者接受为期两周、每周5次、每次30 min的tACS干预,刺激频率根据个体与健康受试者的频率振幅差异而定。具体而言,低频带(theta、delta、alpha[8~10 Hz])频谱功率较高的个体采用30 Hz的beta-tACS干预,较高频带(beta、alpha[10.5~12.5 Hz])频谱功率较高的个体采用4 Hz的theta-tACS干预。结果发现,个体化的tACS干预可显著增强alpha(8~10 Hz)活动,减轻纤维肌痛患者的疼痛症状,并改善患者的认知功能^[60]。另一项研究在纤维肌痛患者的左侧M1处施加为期两周、每周5次、每次20 min的固定50 Hz频率的tACS治疗,结果发现,尽管tACS可减轻患者的疼痛症状,但并未发现tACS干预与假刺激组间的差异^[61](表1)。

2.1.4 镇痛机制

tACS通过调节特定脑区的神经振荡可起到缓解实验性疼痛和慢性疼痛的效果(表1和图1)。在实验诱发疼痛的调控中,tACS的作用靶点通常设定为S1、M1及PFC区域的低频神经振荡信号。研究发现,tACS可能通过调节S1的alpha振荡或左侧DLPFC的alpha、theta和beta振荡来达到镇痛效果,且即使调控同一脑区的同一神经振荡,tACS在不同的研究和被试间产生的镇痛效果存在差异。其中,大脑神经结构的差异^[43]、自发神经活动的变异性^[62,63]、实验范式及刺激参数的差异,均可能导致不同研究间镇痛效果不一致。与实验诱发疼痛不同,tACS治疗慢性疼痛一般根据患者的个体特征及其病理机制选择相应的刺激参数(频率、强度、位置和时长),为提升治疗效果,通常进行重复多次的个体化干预治疗。研究表明,调控额叶的alpha、M1的beta、theta和gamma振荡可显著降低患者的疼痛感受。综上,鉴于实验性疼痛和慢性疼痛的产生机制和调控方式均存在差异,实验诱发疼痛的调控机制可能并不一定能在慢性疼痛患者中完全转化,如何将实验诱发疼痛的调控机制在慢性疼痛患者中进行转化还需要开展更多的研究进行实践验证。

2.2 神经反馈

2.2.1 工作原理

神经反馈作为一种生物反馈技术,可通过实时测量个体的神经活动并将其反馈给个体,帮助个体学习

表 1 近10年内使用tACS调节实验性疼痛及慢性疼痛的相关研究^{a)}

Table 1 Studies on the use of tACS to modulate experimental and chronic pain in the past decade

	作者 (年份)	疼痛 类型	实验 设计	调控类型	目标脑区 (电极位置)	刺激频率	电流强度	刺激时间	镇痛效果
实验性 疼痛	Arendsen et al., (2018) ^[45]	压痛	被试内	tACS; tRNS	S1(CP3、CP4)	10 Hz(alpha)	Peak to peak: 1 mA	15~20 min/次, 共2次, 间隔1周	在疼痛强度不确定时, 疼痛降低
	Peng et al., (2023) ^[46]	激光痛	被试间	tACS; sham	S1(C3、FC1、FC5、CP5、CP1); M1(C4、FC2、FC6、CP6、CP2)	10 Hz(alpha)	Peak to peak: 1 mA	20 min/次	双侧SM1对疼痛刺激的神经反应及SM1与疼痛处理相关脑区间的功能连接减弱; 主观疼痛感受没有显著变化
	May et al., (2021) ^[47]	热痛	被试内	tACS; sham	PFC(F3、F4); S1(CP3、CP4)	10 Hz(alpha); 80 Hz(gamma)	Peak to peak: 1 mA	10 min/次, 共6次, 间隔1 d 以上	疼痛感受没有显著性改变
	Qi et al., (2024) ^[49]	辣椒素	被试内	tACS; sham	SM1(FC2、FC6、CP6、CP2); DLPFC(FC1、FC5、F5、AF3)	10 Hz(alpha)	1.5 mA	30 min/次, 共4次, 间隔10 d	干预过程中无显著镇痛效果, 镇痛效果在干预结束后出现且持续时间达30 min
	Ikarashi et al., (2024) ^[53]	热痛	被试间	tACS; sham	DLPFC(F3、Fpz)	6 Hz(theta); 20 Hz(beta)	Peak to peak: 1 mA	20 min/次	痛阈提高, 疼痛感受降低
慢性 疼痛	Antal et al., (2020) ^[54]	偏头痛	被试间	tACS; sham	M1(Oz、Cz)	140 Hz	0.4 mA	15 min/次	疼痛感受显著降低
	Ahn et al., (2019) ^[55]	腰背痛	被试内	tACS; sham	Frontal Cortex(F3、F4、Pz)	10 Hz(alpha)	Zero to peak: 1 mA	40 min/次, 共2次, 间隔1~3 周	alpha振荡增强, 疼痛感受显著降低
	Bernardi et al., (2021) ^[60]	纤维肌痛	被试内	tACS; sham	M1(阳极: 功率谱差异最大位置; 阴极: 同侧乳突)	4 Hz(theta); 30 Hz(beta)	1~2 mA	30 min/次, 5次/周, 共2周, 随后交替组别	疼痛感受显著降低
	Lin et al., (2022) ^[61]	纤维肌痛	被试间	tACS; sham	M1(C3、Cz、F3、T7、P3)	50 Hz(gamma)	1 mA	20 min/次, 2周内共20次	疼痛感受降低, 但两组间疼痛感受没有显著差异

a) tRNS, 经颅随机噪声刺激; S1, 初级躯体感觉皮层; PFC, 前额叶皮层; M1, 初级运动皮层; SM1, 初级感觉运动皮层; DLPFC, 背外侧前额叶皮层

如何调节自己的神经活动, 从而达到改善行为或功能的效果^[64]. 鉴于EEG数据易获取且成本低, EEG测量大脑活动被广泛地应用于神经反馈中. 通常, 基于EEG的神经反馈主要改变特定振荡带宽中的活动振幅. 具体而言, 首先将一个或多个电极放置于被试的头皮用于测量不同频率带宽的振荡活动的振幅. 其次, EEG测得的原始电信号是电极下方皮层区域上百万个神经元活动的集合, 将该信号进行分析, 并将其以视觉或听觉方式反馈给被试, 帮助其了解自己的生理状态. 最后, 通过深呼吸、冥想、肌肉松弛等调节策略, 调整相关生理指标至目标范围, 以改变其行为表现. 通常, 改变大脑的功能活动需要重复多次且相对较长时间的训练, 想要达到较好的治疗效果一般需要15~50次、每次20~40 min的训练时间^[65,66]. 目前, 神经反馈技术已广泛应用于疼痛^[67]、创伤后应激障碍^[68]、癫痫、抑郁症^[69]等多种疾病的治疗中.

2.2.2 镇痛效果: 实验性疼痛

在对实验性疼痛的调节中, 基于疼痛诱发的机制及个体化的疼痛产生机制, 研究者对神经反馈调节疼痛的效果分别展开了研究(表2). 基于SM1的alpha振荡与疼痛感知之间的密切关系^[7], 研究者通过对SM1(C3或C4)的alpha振荡(8~12 Hz)进行10次3 min的神经反馈训练, 并采集训练前后被试对伤害性激光刺激的疼痛阈限和相同的疼痛性激光刺激的疼痛评分, 发现神经反馈训练可显著提高被试的疼痛阈限及疼痛不愉悦度评分. 通过计算10次训练过程中alpha振荡的回归斜率对神经反馈效率进行量化发现, 神经反馈效率高的被试会伴随疼痛阈限增加, 而效率低的被试会伴随疼痛评分增加. 此结果表明, 基于SM1的alpha神经反馈训练通过调节感觉-辨别层面降低疼痛, 但也会通过调节情感-动机层面增加疼痛, 而这两种疼痛调节均取决于神经反馈训练的效果. 此外, 神经反馈训练效率越高, 疼

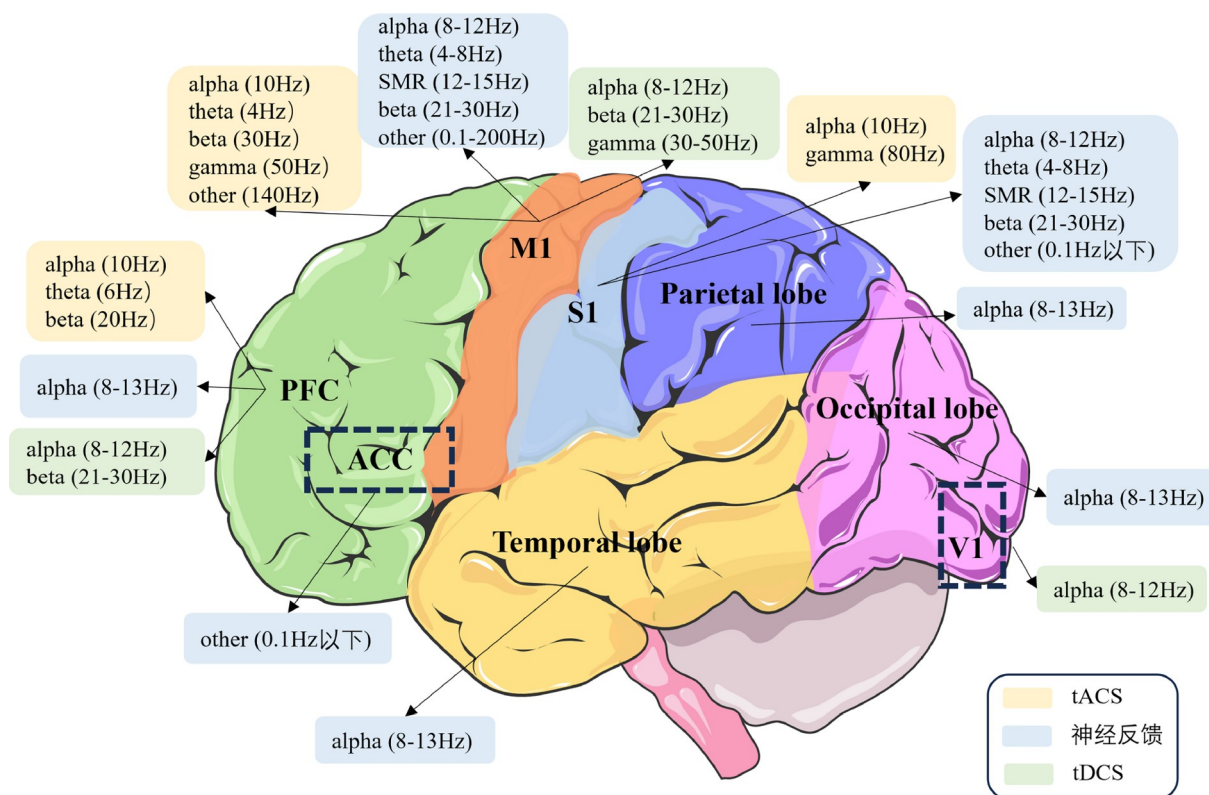


图1 (网络版彩色)不同神经调控技术的作用脑区及神经振荡(图片改自网站<https://smart.servier.com/>)

Figure 1 (Color online) Brain regions and neural oscillations targeted by different neuromodulation techniques (Reproduced from <https://smart.servier.com/>)

痛阈值的增加越多。此结果为SM1的alpha神经振荡与疼痛感觉-辨别方面之间的联系提供了因果证据,强调了个性化神经反馈对提高疼痛调节效果的重要性^[70]。在个体化神经反馈训练研究中,研究者采集了冷痛条件和温水非痛条件下的脑电数据,通过对比疼痛和非痛刺激之间幅度差异最大的频率确定神经反馈训练的电极位置和频带(alpha或theta)。其中,神经反馈训练包括10个环节,每周最多训练一个环节,每个环节进行3~7次,每次45~60 min。结果发现,尽管神经反馈组的疼痛评分在持续的训练中越来越低,但与假反馈对照组之间没有显著差异,此研究提示在未来研究中加入假训练对照组对于揭示是否具有调控效果的重要性^[71]。

2.2.3 镇痛效果:慢性疼痛

目前,神经反馈已在慢性腰背痛^[72~74]、幻肢痛^[75]、中枢神经痛^[76,77]和头痛^[78]等多种疼痛的治疗中得到了广泛应用。其中,神经反馈治疗慢性疼痛主要集中于调控低频段的神经振荡(<30 Hz),包括theta、beta

和alpha。

针对耐药性强且治疗无效的严重慢性腰背痛患者,Mayaud研究团队对患者进行了20次的alpha相位同步的神经反馈康复训练,并记录了患者在神经反馈训练前、干预完成后以及6和12个月随访中的疼痛等临床症状。结果表明,神经反馈训练可以改善患者的临床症状且效果可持续6个月之久。其中,alpha相位同步指标的相位而非振幅与临床症状的减轻显著相关^[72]。此外,有研究通过对患有创伤后应激障碍伴随慢性疼痛的退伍军人进行了3个月的前额叶的alpha振荡增强训练。结果显示,患者的疼痛强度、疼痛干扰、抑郁、创伤后应激障碍、愤怒、睡眠干扰和自杀意念在治疗后均有所减少^[79],此研究支持了alpha神经振荡与疼痛之间的联系。为对比神经反馈、认知行为疗法和物理训练缓解慢性腰背痛的效果,研究者将诊断为1年内的早期慢性患者和1年以上的慢性患者分别进行神经反馈、认知行为疗法、物理训练及神经反馈与两种训练疗法的组合治疗。其中,治疗每周一次,共8次。神经反馈训练

表 2 近10年内使用神经反馈调节实验性疼痛和慢性疼痛的相关研究^{a)}

Table 2 Studies on the use of neurofeedback to modulate experimental and chronic pain in the past decade

	作者(年份)	疼痛类型	实验设计	调控类型	目标脑区(电极位置)	反馈频率	反馈范式	反馈时间	镇痛效果
实验性疼痛	Peng et al., (2020) ^[70]	激光热痛	被试间	NFB; sham	SM1(C3、C4)	↑8~12 Hz(alpha)	视觉(迷宫游戏)	48 min/次	调控疼痛效果存在个体差异, 部分参与者的疼痛阈值增加, 部分参与者的疼痛评分增加
	Ide-Walters et al., (2021) ^[71]	冷痛	被试间	NFB; sham	全脑振幅最大位置	振幅最大的频带(alpha或theta)	视觉(反馈条)	45~60 min/次; 3~7次/周, 0~1次/d, 共10次	疼痛评分在训练过程中呈下降趋势, 但两组没有显著差别
慢性疼痛	Mayaud et al., (2019) ^[72]	腰背痛	被试内	NFB	PFC(Fp1、Fp2、F7、F3、Fz、F4、F8); 中央(C3、Cz、C4); 颞叶(T3、T4、T5、T6); 顶叶(P3、Pz、P4); 枕叶(O1、O2)	alpha(8~13 Hz) 相位同步	视觉(图形、颜色、动画等)	30 min/次, 2~3次/周, 共20次	alpha相位同步指标的相位而非振幅与临床症状的减轻显著相关
	Shimizu et al., (2022) ^[73]	腰背痛	被试间	NFB; 认知行为疗法; 物理训练	PFC(AF7、AF8)	↑8~13 Hz(alpha)	声音(音量)	10 min/次, 3次/d, 共8周	神经反馈训练增强了PFC的alpha振荡, 但不改变疼痛, 与认知行为疗法结合可降低疼痛
	Adhia et al., (2023) ^[74]	腰背痛	被试间	NFB; placebo	前扣带回膝前区、背侧前扣带回、S1	0.1 Hz以下	声音(音调)	30 min/次, 3次/周, 共4周, 12次	疼痛感受显著降低, 前扣带回膝前区的反馈训练效果尤其明显
	Yanagisawa et al., (2022) ^[75]	幻肢痛	被试内	NFB	M1	↑0.1~200 Hz	视觉(圆圈大小)	10 min/次, 共2次	在没有明确的幻手运动或类手视觉反馈的情况下, 改变了幻手表征并降低了疼痛感受
	Hassan et al., (2015) ^[76]	中枢神经病理性疼痛	被试内	NFB	SM1(C3、C4、Cz、Pz)	↑9~12 Hz(alpha); ↓4~8 Hz(theta); ↓21~30 Hz(高beta)	听觉/视觉	30~35 min/次, 1~3次/周, 共40次	中枢性神经损伤疼痛有即时和长期的降低
	Al-Taleb et al., (2019) ^[77]	中枢神经性疼痛	被试内	NFB	SM1(C4、C2)	↑9~12 Hz(alpha); ↓4~8 Hz(theta); ↓20~30 Hz(高beta)	视觉	20~30 min/次, 1~5次/周, 共2个月	疼痛感受显著降低
	Farahani et al., (2014) ^[78]	头痛	被试间	NFB; 经皮神经电刺激	SM1(T3、T4)	↓4~8 Hz(theta); ↑12~15 Hz(SMR); ↓21~30 Hz(高beta)	视觉(游戏/图案)	30 min/次, 3次/周, 共15次	两种治疗均可有效缓解头痛感受, 其中神经反馈在减轻头痛频率和严重程度方面更有效
	Elbogen et al., (2021) ^[79]	PTSD伴随痛	无对照	NFB	PFC(Fp1)	↑8~13 Hz(alpha)	声音(音乐)	10 min/次, 4次/周, 共3个月	alpha振荡增强, 疼痛感受降低
	Terrasa et al., (2020) ^[80]	纤维肌痛	被试间	NFB; sham	SM1(C3、CP1、CP5)	12~15 Hz(SMR)	视觉	40 min/次, 3次/周, 2周	脑功能连接改善, 疼痛症状减轻
	Alba et al., (2022) ^[81]	纤维肌痛	被试间	NFB; sham	SM1(C3、CP1、CP5)	12~15 Hz(SMR)	听觉/视觉	3次/周, 2周	良好SMR响应者反馈后疼痛感受降低, 假反馈者和差SMR响应者的疼痛症状没有显著变化
	Vučković et al., (2019) ^[82]	中枢神经性疼痛	无对照	NFB	M1(C4)	↑9~12 Hz(alpha); ↓4~8 Hz(theta); ↓20~30 Hz(高beta)	视觉	30 min/次, 2~3次/周, 4~12周	部分患者的疼痛感受降低, 其中增强alpha对于疼痛症状缓解效果显著
	Prinsloo et al., (2018) ^[83]	癌症化疗痛	被试间	NFB; sham	个性化设置	个性化设置	听觉/视觉	20 min/次, 至少2次/周, 10周共20次	疼痛感受显著降低

a) NFB, 神经反馈

要求患者进行3~30 min不等的前额叶的alpha振荡(8~12 Hz)反馈训练,训练过程中在听音乐的同时提升自己的alpha功率。结果表明,早期慢性患者的治疗效果最好。单独的神经反馈训练虽然显著增强了前额叶的alpha振荡,但没有降低患者的疼痛,而神经反馈结合认知行为疗法可有效改善患者的腰背痛^[73]。

除调节alpha神经振荡外,研究者还发现了感觉运动节律(sensorimotor rhythm, SMR)、慢波(0~0.1 Hz)及个体化频率对慢性疼痛的缓解效果。其中,SMR是指在S1和M1脑区记录到的12~15 Hz的神经振荡。基于SMR的神经反馈训练可缓解纤维肌痛^[80,81]和慢性脊髓损伤^[82],改善其他疾病相关症状。例如,Terrasa等人^[80,81]研究了基于SMR神经反馈训练如何影响纤维肌痛患者的疼痛和脑部功能连接,发现成功完成六次神经反馈训练的纤维肌痛患者SMR振荡升高,疼痛缓解,而未能完成训练及接受虚假反馈的患者没有显著变化。为探究调节疼痛相关脑区(包括前扣带回膝前区、背侧前扣带回、S1)的慢波神经振荡对慢性腰背痛的缓解效果,研究者进行了为期4周,每周3次,每次30 min的慢波神经反馈个体化治疗。结果表明,调节疼痛相关脑区(特别是前扣带回膝前区)的慢波神经振荡可以有效改善慢性腰背痛患者的痛感和功能障碍^[74]。除探究脑区对神经反馈调节效果的影响,研究者还探究了个体化设置调节脑区和频率对癌痛缓解的效果,发现通过对癌痛患者进行为期4个月(20次)、每次20 min的神经反馈训练,患者的疼痛、麻木和其他癌症相关症状相较于未训练组有了明显改善^[83]。

以上研究均基于单一频率的神经振荡调控,有研究基于多频段神经振荡同时调控发现也可改善患者的疼痛症状。鉴于较高的theta和beta振荡可能与头痛的发作有关,而增强SMR有助于减少肌肉紧张和调节自主神经系统,从而缓解头痛。研究者通过要求患者增强SM1的SMR、抑制theta和高beta振荡(21~30 Hz)或进行经皮神经电刺激干预治疗头痛。其中,神经反馈每次训练30 min,每周3次,共15次。结果表明,神经反馈和经皮神经电刺激可有效减轻患者的头痛症状,其中神经反馈在减少头痛频率和严重性方面的效果更佳^[78]。类似地,研究者对15名长期患有中枢神经性疼痛的脊髓损伤患者进行了居家的神经反馈训练,患者通过增强M1的alpha振荡(9~12 Hz)、抑制theta振荡以及高beta(20~30 Hz)振荡来调节疼痛,训练时间范围从4~20周不等,每周2~3次,每次训练持续约30 min。结果

显示,部分患者的疼痛感受降低,其中增强alpha对于疼痛症状缓解效果显著^[82]。针对慢性截瘫患者,研究者首先给7名患者通过听觉反馈枕叶的alpha振荡(7~10 Hz),并要求患者根据反馈调高alpha振荡的峰值阈限达到让患者放松的目的。随后要求患者进行提高alpha(9~12 Hz)和SMR振荡、抑制theta和高beta(20~30 Hz)振荡的强化视觉神经反馈训练。结果发现,六名患者在训练期间立即报告疼痛减轻,其中4名患者在治疗结束一个月后仍报告显著的长期疼痛减少(>30%)。此外,该研究还发现患病时间越短,神经反馈治疗效果可能越好,且训练次数越多,疼痛降低越多^[76](表2)。

2.2.4 镇痛机制

在实验诱发疼痛的研究中,调控SM1的alpha振荡在部分健康被试中存在镇痛效果,其效果受个体神经反馈效率的影响。对于慢性疼痛患者而言,神经反馈训练,特别是低频神经振荡(<30 Hz)反馈,能够有效减轻患者的疼痛感受并改善疼痛相关症状。其中,针对患者的疼痛类型和病理机制,采用个性化的反馈电极与反馈频率进行多次反馈治疗,可提升反馈镇痛的效果。值得注意的是,研究表明在慢性疼痛发生的早期进行干预治疗的效果最佳,提示我们早期干预对于疼痛缓解的重要性。综上,目前神经反馈调控实验性疼痛的策略相对单一,鉴于慢性疼痛受心理、生理和社会等多维度因素的共同影响,其病理机制复杂且在不同慢性疼痛中存在差异,个性化的神经反馈策略和长期的治疗方案有助于提升慢性疼痛的镇痛效果。因此,尽管实验性疼痛和慢性疼痛均涉及特定频率的神经振荡的改变(图1),然而目前实验性疼痛的调控策略并不一定能完全转化到慢性疼痛治疗中。

2.3 tDCS

tDCS通过对特定脑区施加直流电刺激来增加或降低神经元放电率,从而达到调节大脑皮层兴奋性的效果^[84]。在对疼痛调节方面,tDCS主要通过调控与疼痛信息处理相关的脑区和回路来发挥作用^[84],除调节脑区兴奋性外,tDCS也可以影响干预脑区的神经振荡信号。例如,在左侧DLPFC进行tDCS干预可降低alpha振荡、增强beta振荡、降低不愉悦情绪,此种干预方式可能会通过缓解疼痛相关的负性情绪对疼痛进行调节^[52]。此外,tDCS已被广泛应用于治疗偏头痛、纤维肌痛和神经病理性疼痛^[85,86]等慢性疼痛中。研究者发现,tDCS可有效降低alpha振荡,从而缓解偏头痛或纤维肌

痛^[86,87]. 针对头颈癌患者在化疗期间产生的疼痛, 研究者在患者的M1区域进行了为期7周的tDCS干预, 干预完成后, 患者的疼痛、体重减轻和吞咽困难等症状减轻, 并会伴随alpha、beta和gamma振荡的即刻改变, 而长期干预会使得alpha、delta和theta神经振荡改变^[88]. 研究者将tDCS施加于术后痛和神经病理性疼痛患者上, 也发现了神经振荡的改变及其与疼痛改变的相关. 具体来讲, Jiang等人^[89]将tDCS施加在术后痛患者的左侧SM1, 发现患者的疼痛评分在干预后显著下降, 且该评分降低与干预后高频alpha-低频beta的显著增加相关. 在神经病理性疼痛患者中, 施加在M1的tDCS能够诱发该脑区theta-alpha振荡的峰值频率增加, 且该变化与疼痛评分的下降相关显著^[90](表3).

以上研究表明, tDCS能够在缓解疼痛症状的同时调节大脑的神经振荡(图1), 且两者具有相关关系. 因此, tDCS相关研究可以为揭示神经振荡与疼痛之间的因果关系提供间接的科学依据.

3 研究展望

通过调控神经振荡实现镇痛有助于探明大脑神经振荡与疼痛之间的因果关系, 从神经振荡层面揭示疼痛的神经生理机制. 其次, 神经调控作为一种新兴的非药物非侵入性镇痛手段, 可帮助患者降低对药物的需

求, 从而减少药物滥用所产生的副作用^[91]. 根据慢性疼痛的病理神经机制及患者自身情况, 针对性地制定神经振荡调控方法从而实现个性化治疗, 有助于提升治疗效果, 更好地缓解患者的疼痛, 改善其生活质量^[92]. 最后, 除缓解疼痛外, 基于神经振荡调控的治疗方案还可以达到改善情绪^[93]和认知功能^[94]等效果, 多方位改善患者的生活质量和健康水平.

尽管神经振荡调控技术在疼痛管理上起着重要作用, 但目前仍存在着诸多挑战及关键性问题亟待解答.

(1) 不同个体在遗传、心理和生理等方面均存在显著差异, 这使得将相同神经振荡调控方案施加于不同个体时, 其镇痛效果不稳定. 例如, 内源性神经振荡可影响tACS调控效果^[62,63]. 在tACS干预过程中要求被试闭眼可以提高内源性alpha神经振荡振幅, 然而会降低tACS的调控效果^[63]. 通过想象特定的运动可以增强beta能量, 从而提高tACS的有效性^[95]. 然而, 影响调控效果的因素目前仍不明确.

(2) 尽管动物研究已证实tACS可调控大脑神经振荡, 但tACS对人类神经振荡调控的在线和离线机制尚不明确. 此外, 更强的电场与调控效率的提高密切相关^[96], 而模拟电场与其调控效率之间的关系并不总是线性的, 因此, 如何确定最佳的电场以达到最优的镇痛效果仍是未来研究亟需探究的问题.

表 3 近10年内使用tDCS调节实验性疼痛和慢性疼痛的相关研究^{a)}

Table 3 Studies on the use of tDCS to modulate experimental and chronic pain in the past decade

	作者(年份)	疼痛类型	实验设计	调控类型	目标脑区 (电极位置)	电流强度 (mA)	刺激时间	镇痛效果
实验性 疼痛	Maekawa et al., (2012) ^[52]	情绪图片 诱发疼痛	被试内	阳极tDCS; sham	阳极: 左侧DLPFC (F3、T3); 阴极: 右侧 眶上区域	1	20 min/次, 共2次, 间隔 1 d以上	alpha 振荡降低、beta 振荡增 强、疼痛的不愉悦度明显降低
	Géssika Araújo de Melo et al., (2020) ^[86]	纤维肌痛	被试间	阳极tDCS; sham	阳极: 左侧M1 (C3); 阴极: 右侧眶上区域	2	20 min/次, 连续5 d/10 d, 共5次/10次	连续五天治疗后, 额叶和顶叶 的alpha振荡降低, 疼痛感受显 著降低
	Rocha et al., (2021) ^[87]	偏头痛	被试间	阴极tDCS; sham	阴极: V1 (Oz); 阳极: vertex (Cz)	2	20 min/次, 每周3次, 共4周	静息状态下枕叶alpha振荡的活 动降低, 偏头痛发作概率降低, 发作时疼痛强度没有明显变化
慢性 疼痛	Hu et al., (2016) ^[88]	头颈癌化 疗痛	被试间	阳极tDCS	阳极: 右侧M1 (C5); 阴极: 右侧DLPFC (F4)	2	20 min/次, 共20次, 连续7周	alpha、beta和gamma 振荡显著 降低, 疼痛感受显著降低
	Jiang et al., (2018) ^[89]	术后痛	被试间	阳极tDCS; sham	阳极: 左侧M1 (C3); 阴极: 右侧眶上区	2	20 min/次, 共1次	疼痛评分显著下降, 且该评分 降低与干预后高频 alpha和-低 频 beta 能量的显著增加, 疼痛 感受显著降低相关
	Ngernyam et al., (2015) ^[90]	神经病理 性疼痛	被试内	阳极tDCS; sham	阳极: M1 (C3/C4); 阴 极: 阳极对侧肩膀	2	20 min/次, 共1次	M1脑区 theta-alpha 振荡的峰值 频率增加, 且该变化与疼痛评 分的下降显著相关

a) V1, 初级视觉皮层

(3) 基于神经振荡信号调控达到缓解疼痛的效果需要重复多次的长期干预, 长期干预的作用机制以及是否会导致耐受性及副作用尚未得到充分的阐明。

(4) 尽管高频gamma振荡与慢性疼痛密切相关, 目前在慢性疼痛的神经反馈治疗中较少应用gamma调控, 调节gamma振荡是否能缓解慢性疼痛尚不清楚。

基于上述问题, 在未来的研究中, 我们仍需做到以下几点。

(1) 基于遗传、心理和大脑神经影像数据, 多维度揭示慢性疼痛的病理神经机制, 寻找疼痛特异性的神经振荡模式, 有助于为靶向干预治疗提供科学指导。此外, 探索个体特征(遗传、心理和生理状态)及调控参数(电极位置、刺激频率、刺激强度和刺激时长等)对神经调控在线和离线镇痛效果的影响, 有利于制定个体化的调控方案以提升镇痛效果。

(2) 在tACS调控的前中后采集EEG数据, 通过分析不同阶段的神经振荡变化可揭示tACS的在线和离线调控机制。值得注意的是, tACS刺激干预过程中会伴随明显的电刺激伪迹, 寻找可靠的去噪方法分离tACS干预过程中的真实EEG信号对于揭示tACS的在线作用机制至关重要。此外, 基于个体大脑T1结构像的头部电场模拟对于tACS调控参数的选择以及提升干预效果具有重要帮助。

(3) 采集长期干预及随访过程中被试的疼痛、疾病相关及调控相关不适症状和脑成像数据, 可为探讨长期调控神经振荡镇痛的作用机制、耐受性及可能存

在的副作用提供科学依据。此外, 深入研究神经振荡调控的长期效果和安全性, 可为制定长期可持续的疼痛管理策略、提高患者的生活质量提供科学指导。

(4) 高频gamma振荡对于疼痛感知至关重要, 探索基于高频gamma振荡神经反馈的镇痛效果可为疼痛缓解治疗方案的制定提供新思路。

总之, 作为一种非药物的非侵入性镇痛手段, 基于神经振荡信号的疼痛调控方案不仅可为揭示神经振荡信号在疼痛信息加工中的作用提供科学依据, 还可减少患者对药物的依赖, 为临床疼痛管理提供替代性治疗方案。然而, 如何根据患者自身情况, 制定个体化神经振荡调控方案, 揭示调控的影响因素、作用机制和长期效应以及调控高频神经振荡的镇痛效果仍是未来研究需要探究的问题。此外, 鉴于神经反馈(内源性的自我调节)与tACS或tDCS(外源性的电刺激干预)调控神经振荡的方式不同且两者具有互补优势, 将其进行联合应用有望提高神经振荡的调控效率, 增强镇痛效果, 从而为临床疼痛管理提供新思路。值得注意的是, 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)因其安全、无创等优势, 已被广泛应用于镇痛领域且镇痛效果显著^[97]。基于实时EEG触发的闭环TMS技术通过与特定的大脑神经振荡同步释放TMS脉冲, 可实现对神经振荡的调控, 并调节特定的行为表现^[98,99]。因此, 基于神经振荡的闭环TMS通过定向调控与疼痛处理相关脑区的神经振荡, 如初级感觉皮层或前额叶皮层的特定神经振荡, 有望成为缓解疼痛的重要手段。

参考文献

- 1 Treede R D, Rief W, Barke A, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP classification of chronic pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 2019, 160: 19–27
- 2 Chen L, Michalsen A. Management of chronic pain using complementary and integrative medicine. *BMJ*, 2017, 357: j1284
- 3 Klimesch W. Alpha-band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn Sci*, 2012, 16: 606–617
- 4 Nickel M M, Ta Dinh S, May E S, et al. Neural oscillations and connectivity characterizing the state of tonic experimental pain in humans. *Hum Brain Mapp*, 2020, 41: 17–29
- 5 Zhang Z G, Hu L, Hung Y S, et al. Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex—A direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *J Neurosci*, 2012, 32: 7429–7438
- 6 Li Z J, Zhang L P, Zhang H J, et al. Pain-related gamma band oscillations: Progress and prospect (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2020, 65: 2752–2762 [李镇江, 张立波, 张会娟, 等. 疼痛相关高频振荡信号: 进展与展望. 科学通报, 2020, 65: 2752–2762]
- 7 Tu Y, Zhang Z, Tan A, et al. Alpha and gamma oscillation amplitudes synergistically predict the perception of forthcoming nociceptive stimuli. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37: 501–514
- 8 Tan L L, Oswald M J, Heintz C, et al. Gamma oscillations in somatosensory cortex recruit prefrontal and descending serotonergic pathways in aversion and nociception. *Nat Commun*, 2019, 10: 983
- 9 Zhou H, Zhang Q, Martinez E, et al. A novel neuromodulation strategy to enhance the prefrontal control to treat pain. *Mol Pain*, 2019, 15: 174480691984573

- 10 Li Z J, Zhang L B, Chen Y X, et al. Advancements and challenges in neuromodulation technology: Interdisciplinary opportunities and collaborative endeavors. *Sci Bull*, 2023, 68: 1978–1982
- 11 Polania R, Nitsche M A, Ruff C C. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nat Neurosci*, 2018, 21: 174–187
- 12 Vosskuhl J, Strüber D, Herrmann C S. Non-invasive brain stimulation: A paradigm shift in understanding brain oscillations. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12: 211
- 13 Batail J M, Bioulac S, Cabestaing F, et al. EEG neurofeedback research: A fertile ground for psychiatry? *Encephale*, 2019, 45: 245–255
- 14 Nitsche M A, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 2001, 57: 1899–1901
- 15 Mayer E A. Neuronal communication. *Biol Signals*, 1993, 2: 57–76
- 16 Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science*, 2004, 304: 1926–1929
- 17 Fries P. Rhythms for cognition: Communication through coherence. *Neuron*, 2015, 88: 220–235
- 18 Bonnefond M, Kastner S, Jensen O. Communication between brain areas based on nested oscillations. *eNeuro*, 2017, 4: ENEURO.0153-16.2017
- 19 Apkarian A V, Bushnell M C, Treede R, et al. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain*, 2005, 9: 463
- 20 Buzsáki G, Vöröslakos M. Brain rhythms have come of age. *Neuron*, 2023, 111: 922–926
- 21 Yoshida K, Takeda K, Kasai T, et al. Focused attention meditation training modifies neural activity and attention: Longitudinal EEG data in non-meditators. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2020, 15: 215–224
- 22 Bhattacharya S, Brincat S L, Lundqvist M, et al. Traveling waves in the prefrontal cortex during working memory. *PLoS Comput Biol*, 2022, 18: e1009827
- 23 Gross J, Schnitzler A, Timmermann L, et al. Gamma oscillations in human primary somatosensory cortex reflect pain perception. *PLoS Biol*, 2007, 5: e133
- 24 Ploner M, Gross J, Timmermann L, et al. Pain suppresses spontaneous brain rhythms. *Cereb Cortex*, 2006, 16: 537–540
- 25 Nickel M M, May E S, Tiemann L, et al. Brain oscillations differentially encode noxious stimulus intensity and pain intensity. *Neuroimage*, 2017, 148: 141–147
- 26 Hu L, Peng W, Valentini E, et al. Functional features of nociceptive-induced suppression of alpha band electroencephalographic oscillations. *J Pain*, 2013, 14: 89–99
- 27 Schulz E, Tiemann L, Schuster T, et al. Neurophysiological coding of traits and states in the perception of pain. *Cereb Cortex*, 2011, 21: 2408–2414
- 28 Hu L, Iannetti G D. Neural indicators of perceptual variability of pain across species. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 1782–1791
- 29 Schulz E, May E S, Postorino M, et al. Prefrontal gamma oscillations encode tonic pain in humans. *Cereb Cortex*, 2015, 25: 4407–4414
- 30 Peng W, Hu L, Zhang Z, et al. Changes of spontaneous oscillatory activity to tonic heat pain. *PLoS One*, 2014, 9: e91052
- 31 Grabenhorst F, Rolls E T. Value, pleasure and choice in the ventral prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15: 56–67
- 32 Sarnthein J, Stern J, Aufenberg C, et al. Increased EEG power and slowed dominant frequency in patients with neurogenic pain. *Brain*, 2006, 129: 55–64
- 33 Ploner M, Sorg C, Gross J. Brain rhythms of pain. *Trends Cogn Sci*, 2017, 21: 100–110
- 34 Schmidt S, Naranjo J R, Brenneisen C, et al. Pain ratings, psychological functioning and quantitative eeg in a controlled study of chronic back pain patients. *PLoS One*, 2012, 7: e31138
- 35 May E S, Nickel M M, Ta Dinh S, et al. Prefrontal gamma oscillations reflect ongoing pain intensity in chronic back pain patients. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40: 293–305
- 36 Green A L, Wang S, Stein J F, et al. Neural signatures in patients with neuropathic pain. *Neurology*, 2009, 72: 569–571
- 37 Stern J, Jeanmonod D, Sarnthein J. Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *Neuroimage*, 2006, 31: 721–731
- 38 Lim M, Kim J S, Kim D J, et al. Increased low- and high-frequency oscillatory activity in the prefrontal cortex of fibromyalgia patients. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 111
- 39 Lopes T S, Santana J E, Silva W S, et al. Increased delta and theta power density in sickle cell disease individuals with chronic pain secondary to hip osteonecrosis: A resting-state eeg study. *Brain Topogr*, 2023, 37: 859–873
- 40 Wang H, Guo Y, Tu Y, et al. Neural processes responsible for the translation of sustained nociceptive inputs into subjective pain experience. *Cereb Cortex*, 2023, 33: 634–650
- 41 Tan L L, Oswald M J, Kuner R. Neurobiology of brain oscillations in acute and chronic pain. *Trends Neurosci*, 2021, 44: 629–642
- 42 Guleyupoglu B, Schestatsky P, Edwards D, et al. Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *J Neurosci Methods*, 2013, 219: 297–311
- 43 Kasten F H, Duecker K, Maack M C, et al. Integrating electric field modeling and neuroimaging to explain inter-individual variability of tACS effects. *Nat Commun*, 2019, 10: 5427

- 44 Zaehle T, Rach S, Herrmann C S, et al. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG. *PLoS One*, 2010, 5: e13766
- 45 Arendsen L J, Hugh-Jones S, Lloyd D M. Transcranial alternating current stimulation at alpha frequency reduces pain when the intensity of pain is uncertain. *J Pain*, 2018, 19: 807–818
- 46 Peng W, Zhan Y, Jin R, et al. Aftereffects of alpha transcranial alternating current stimulation over the primary sensorimotor cortex on cortical processing of pain. *Pain*, 2023, 164: 1280–1290
- 47 May E S, Hohn V D, Nickel M M, et al. Modulating brain rhythms of pain using transcranial alternating current stimulation (tACS) - A sham-controlled study in healthy human participants. *J Pain*, 2021, 22: 1256–1272
- 48 De Koninck B P, Brazeau D, Guay S, et al. Transcranial alternating current stimulation to modulate alpha activity: A systematic review. *Neuromodulation*, 2023, 26: 1549–1584
- 49 Qi X, Jia T, Zhang C, et al. The different analgesic effects of alpha high-definition transcranial alternating current stimulation over the primary sensorimotor cortex and the left dorsolateral prefrontal cortex during sustained experimental pain. *Brain Stimul*, 2024, 17: 416–418
- 50 Huber M T, Bartling J, Pachur D, et al. EEG responses to tonic heat pain. *Exp Brain Res*, 2006, 173: 14–24
- 51 Shao S, Shen K, Yu K, et al. Frequency-domain EEG source analysis for acute tonic cold pain perception. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123: 2042–2049
- 52 Maeoka H, Matsuo A, Hiyanizu M, et al. Influence of transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex on pain related emotions: A study using electroencephalographic power spectrum analysis. *Neurosci Lett*, 2012, 512: 12–16
- 53 Ikarashi H, Otsuru N, Gomez-Tames J, et al. Modulation of pain perception through transcranial alternating current stimulation and its nonlinear relationship with the simulated electric field magnitude. *Eur J Pain*, 2024, 28: 1018–1028
- 54 Antal A, Bischoff R, Stephani C, et al. Low intensity, transcranial, alternating current stimulation reduces migraine attack burden in a home application set-up: A double-blinded, randomized feasibility study. *Brain Sci*, 2020, 10: 888
- 55 Ahn S, Prim J H, Alexander M L, et al. Identifying and engaging neuronal oscillations by transcranial alternating current stimulation in patients with chronic low back pain: A randomized, crossover, double-blind, sham-controlled pilot study. *J Pain*, 2019, 20: 277.e1–277.e11
- 56 Moliadze V, Atalay D, Antal A, et al. Close to threshold transcranial electrical stimulation preferentially activates inhibitory networks before switching to excitation with higher intensities. *Brain Stimul*, 2012, 5: 505–511
- 57 Haigh S M, Karanovic O, Wilkinson F, et al. Cortical hyperexcitability in migraine and aversion to patterns. *Cephalalgia*, 2012, 32: 236–240
- 58 Chen W T, Lin Y Y, Fuh J L, et al. Sustained visual cortex hyperexcitability in migraine with persistent visual aura. *Brain*, 2011, 134: 2387–2395
- 59 Sluka K A, Clauw D J. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*, 2016, 338: 114–129
- 60 Bernardi L, Bertuccelli M, Formaggio E, et al. Beyond physiotherapy and pharmacological treatment for fibromyalgia syndrome: Tailored tACS as a new therapeutic tool. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271: 199–210
- 61 Lin A P, Chiu C C, Chen S C, et al. Using High-definition transcranial alternating current stimulation to treat patients with fibromyalgia: A randomized double-blinded controlled study. *Life(Basel)*, 2022, 12: 1364
- 62 Alagapan S, Schmidt S L, Lefebvre J, et al. Modulation of cortical oscillations by low-frequency direct cortical stimulation is state-dependent. *PLoS Biol*, 2016, 14: e1002424
- 63 Neuling T, Rach S, Herrmann C S. Orchestrating neuronal networks: Sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7: 161
- 64 Mano M, Lécuyer A, Bannier E, et al. How to build a hybrid neurofeedback platform combining EEG and fMRI. *Front Neurosci*, 2017, 11: 140
- 65 Heinrich H, Gevensleben H, Strehl U. Annotation: Neurofeedback – train your brain to train behaviour. *J Child Psychol Psychiatry*, 2007, 48: 3–16
- 66 Hammond D C. What is neurofeedback: An update. *J Neurotherapy*, 2011, 15: 305–336
- 67 Birch N, Graham J, Ozolins C, et al. Home-based EEG neurofeedback intervention for the management of chronic pain. *Front Pain Res (Lausanne)*, 2022, 3: 855493
- 68 Hong J, Park J H. Efficacy of Neuro-Feedback Training for PTSD Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19: 13096
- 69 Kubik A, Kaciński M. Neurofeedback therapy in patients with non pain syndromes of chronic and paroxysmal character-literature review and own experience. *Przegl Lek*, 2013, 70: 973–975
- 70 Peng W, Zhan Y, Jiang Y, et al. Individual variation in alpha neurofeedback training efficacy predicts pain modulation. *Neuroimage Clin*, 2020, 28: 102454
- 71 Ide-Walters C, Thompson T. A sham-controlled study of neurofeedback for pain management. *Front Neurosci*, 2021, 15: 591006
- 72 Mayaud L, Wu H, Barthélemy Q, et al. Alpha-phase synchrony EEG training for multi-resistant chronic low back pain patients: An open-label pilot study. *Eur Spine J*, 2019, 28: 2487–2501
- 73 Shimizu K, Inage K, Morita M, et al. New treatment strategy for chronic low back pain with alpha wave neurofeedback. *Sci Rep*, 2022, 12: 14532
- 74 Adhia D B, Mani R, Mathew J, et al. Exploring electroencephalographic infraslow neurofeedback treatment for chronic low back pain: A double-

- blinded safety and feasibility randomized placebo-controlled trial. [Sci Rep](#), 2023, 13: 1177
- 75 Yanagisawa T, Fukuma R, Seymour B, et al. Neurofeedback training without explicit phantom hand movements and hand-like visual feedback to modulate pain: A randomized crossover feasibility trial. [J Pain](#), 2022, 23: 2080–2091
- 76 Hassan M A, Fraser M, Conway B A, et al. The mechanism of neurofeedback training for treatment of central neuropathic pain in paraplegia: A pilot study. [BMC Neurol](#), 2015, 15: 200
- 77 Al-Taleb M K H, Purcell M, Fraser M, et al. Home used, patient self-managed, brain-computer interface for the management of central neuropathic pain post spinal cord injury: Usability study. [J Neuroeng Rehabil](#), 2019, 16: 128
- 78 Moshkani Farahani D, Tavallaie S A, Ahmadi K, et al. Comparison of neurofeedback and transcutaneous electrical nerve stimulation efficacy on treatment of primary headaches: A randomized controlled clinical trial. [Iran Red Crescent Med J](#), 2014, 16: e17799
- 79 Elbogen E B, Alsobrooks A, Battles S, et al. Mobile neurofeedback for pain management in veterans with TBI and PTSD. [Pain Med](#), 2021, 22: 329–337
- 80 Terrasa J L, Barros-Loscertales A, Montoya P, et al. Self-regulation of SMR power led to an enhancement of functional connectivity of somatomotor cortices in fibromyalgia patients. [Front Neurosci](#), 2020, 14: 236
- 81 Alba G, Terrasa J L, Vila J, et al. EEG-heart rate connectivity changes after sensorimotor rhythm neurofeedback training: Ancillary study. [Neurophysiol Clin](#), 2022, 52: 58–68
- 82 Vučković A, Altaieb M K H, Fraser M, et al. EEG correlates of self-managed neurofeedback treatment of central neuropathic pain in chronic spinal cord injury. [Front Neurosci](#), 2019, 13: 762
- 83 Prinsloo S, Novy D, Driver L, et al. The long-term impact of neurofeedback on symptom burden and interference in patients with chronic chemotherapy-induced neuropathy: Analysis of a randomized controlled trial. [J Pain Symp Manage](#), 2018, 55: 1276–1285
- 84 De Icco R, Putorti A, De Paoli I, et al. Anodal transcranial direct current stimulation in chronic migraine and medication overuse headache: A pilot double-blind randomized sham-controlled trial. [Clin Neurophysiol](#), 2021, 132: 126–136
- 85 DaSilva A F, Mendonça M E, Zaghi S, et al. tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. [Headache](#), 2012, 52: 1283–1295
- 86 de Melo G A, de Oliveira E A, dos Santos Andrade S M M, et al. Comparison of two tDCS protocols on pain and EEG alpha-2 oscillations in women with fibromyalgia. [Sci Rep](#), 2020, 10: 18955
- 87 Rocha S, Rodrigues M C A, Mendonça M B, et al. Could cathodal transcranial direct current stimulation modulate the power spectral density of alpha-band in migrainous occipital lobe? [Neurosci Lett](#), 2021, 742: 135539
- 88 Hu X S, Fisher C A, Munz S M, et al. Feasibility of non-invasive brain modulation for management of pain related to chemoradiotherapy in patients with advanced head and neck cancer. [Front Hum Neurosci](#), 2016, 10: 466
- 89 Jiang N, Li G, Wei J, et al. Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex on postoperative pain and spontaneous oscillatory electroencephalographic activity following lumbar spine surgery: A pilot study. [Restor Neurol Neurosci](#), 2018, 36: 605–620
- 90 Ngernyam N, Jensen M P, Arayawichanon P, et al. The effects of transcranial direct current stimulation in patients with neuropathic pain from spinal cord injury. [Clin Neurophysiol](#), 2015, 126: 382–390
- 91 Dos Santos M F, Love T M, Martikainen I K, et al. Immediate effects of tDCS on the μ -opioid system of a chronic pain patient. [Front Psychiatry](#), 2012, 3: 93
- 92 Han Q, Yue L, Gao F, et al. The prediction of acute postoperative pain based on neural oscillations measured before the surgery. [Neural Plast](#), 2021, 2021: 1–12
- 93 Palm U, Hasan A, Strube W, et al. tDCS for the treatment of depression: A comprehensive review. [Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci](#), 2016, 266: 681–694
- 94 Garcia S, Nalven M, Ault A, et al. tDCS as a treatment for anxiety and related cognitive deficits. [Int J Psychophysiol](#), 2020, 158: 172–177
- 95 Feurra M, Pasqualetti P, Bianco G, et al. State-dependent effects of transcranial oscillatory currents on the motor system: What you think matters. [J Neurosci](#), 2013, 33: 17483–17489
- 96 Johnson L, Alekseichuk I, Krieg J, et al. Dose-dependent effects of transcranial alternating current stimulation on spike timing in awake nonhuman primates. [Sci Adv](#), 2020, 6: eaaz2747
- 97 Che X, Cash R F H, Luo X, et al. High-frequency rTMS over the dorsolateral prefrontal cortex on chronic and provoked pain: A systematic review and meta-analysis. [Brain Stimul](#), 2021, 14: 1135–1146
- 98 Zrenner B, Zrenner C, Gordon P C, et al. Brain oscillation-synchronized stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in depression using real-time EEG-triggered TMS. [Brain Stimul](#), 2020, 13: 197–205
- 99 Zrenner C, Desideri D, Belardinelli P, et al. Real-time EEG-defined excitability states determine efficacy of TMS-induced plasticity in human motor cortex. [Brain Stimul](#), 2018, 11: 374–389

Summary for “基于神经振荡信号调控的非侵入性镇痛研究: 进展与展望”

Non-invasive analgesia research based on neural oscillation modulation: progress and outlook

Xiangyue Zhao^{1,2}, Haoqing Duan³, Shiyu Wei^{1,2}, Yutong Guo¹ & Yanzhi Bi^{1,2*}

¹ Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

² Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

³ School of Psychology, Capital Normal University, Key Laboratory of Learning and Cognition, Beijing 100048, China

* Corresponding author, E-mail: biyz@psych.ac.cn

Pain not only causes physical discomfort but can also lead to adverse psychosocial outcomes such as sleep disturbances, anxiety, and depression, significantly affecting patients' quality of life. Traditional pharmacological treatments for pain relief, especially those involving opioids, often carry risks such as side effects and addiction, highlighting the need for alternative pain management methods. Accumulating evidence suggests that neuronal oscillations play an important role in pain processing. However, most findings are limited by their correlative nature, and their causal relationship remains largely unestablished. Transcranial alternating current stimulation (tACS), neurofeedback, and transcranial direct current stimulation (tDCS) are noninvasive neuromodulation techniques designed to directly or indirectly modulate neural oscillations, holding promise as suitable methods to investigate the contribution of neural oscillation to pain and providing alternative therapeutic options for clinical pain management. In this review, we first summarize the role of neural oscillations at different frequencies and their synchrony between brain regions in pain processing. Then, we review the basic mechanisms, applications, and effects of tACS, neurofeedback, and tDCS for alleviating experimental and chronic pain. Most studies on tACS, neurofeedback, and tDCS confirmed that modulating low-frequency neural oscillations (< 30 Hz) such as alpha, theta, and beta can significantly reduce experimentally induced pain and chronic pain. Repeated personalized treatments are crucial for enhancing analgesic effects. However, due to factors such as experimental design, stimulation parameters, and individual differences, there are conflicting findings related to the efficacy of neural oscillation modulation in relieving pain. The difficulty in determining the most effective approach for pain relief poses a significant challenge in translating these methods to clinical use. In addition to this challenge, we highlight other existing issues in using these techniques for pain relief. For example, although these techniques can directly or indirectly modulate neural oscillations, the online and offline modulatory mechanisms in humans remain largely unknown. From a long-term treatment perspective, the safety and efficacy of these techniques are unclear. Importantly, although gamma oscillations are regarded as one of the most promising biomarkers of pain processing, few studies have focused on modulating this oscillation to alleviate pain. Thus, whether modulating gamma oscillations could reduce pain perception remains unknown. To address these challenges and advance clinical translation, we propose that future research should elucidate possible factors influencing the analgesic effects of each neuromodulation technique, reveal their modulation mechanisms, assess their long-term analgesic effects, and explore the analgesic effects of high-frequency neural oscillation modulation. Additionally, considering that neurofeedback (endogenous self-regulation) and tACS or tDCS (exogenous electrical stimulation interventions) modulate neural oscillations in different ways and have complementary advantages, combining these interventions might improve the efficiency of neural oscillation modulation and enhance pain relief effects. These suggestions are essential for deepening our understanding of the role of neural oscillations in pain processing, providing scientific theoretical guidance for developing personalized neural modulation strategies, optimizing analgesic effects, and improving the current state of pain management.

neural oscillation, pain, neuromodulation, transcranial alternating current stimulation, neurofeedback, transcranial direct current stimulation, pain relief

doi: [10.1360/TB-2024-0460](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0460)