

· 综述 ·

高精度经颅直流电刺激治疗脑高级功能障碍的研究进展

张双双 张劼 童奇峰 叶祥明

233030 蚌埠医学院研究生院(张双双);310014 杭州,浙江省人民医院康复医学科(张双双、张劼、童奇峰、叶祥明);310053 杭州,浙江中医药大学第二临床医学院(童奇峰)

通信作者:叶祥明, Email: yexmdr@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.06.012

【摘要】 中枢神经系统病变或损伤后常合并脑高级功能障碍,部分患者单药物治疗效果不佳,因此迫切需要新的治疗方式辅助药物治疗。高精度经颅直流电刺激作为一种新型的神经康复技术,通过特别设计的高精度电极以低强度的电流作用于特定的脑区,调节大脑皮层神经活动。目前,高精度经颅直流电刺激对于卒中后失语、意识障碍、抑郁症、癫痫后认知障碍等脑高级功能障碍疾病有不同程度的改善。本文从作用原理及机制为切入点,结合国内外研究成果,概述高精度经颅直流电刺激相关研究及其在脑高级功能障碍中的临床应用,旨在对未来的发展提供依据。

【关键词】 高精度经颅直流电刺激; 脑高级功能障碍; 神经康复; 综述

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(LGF22H170003, LGF20H170011)

Research progress on high-definition transcranial direct current stimulation in the treatment of advanced brain dysfunction

Zhang Shuangshuang, Zhang Jie, Tong Qifeng, Ye Xiangming
Graduate School, Bengbu Medical University, Bengbu 233030, China (Zhang SS); Department of Rehabilitation, Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou 310014, China (Zhang SS, Zhang J, Tong QF, Ye XM); The Second Clinical Medical College, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China (Tong QF)

Corresponding author: Ye Xiangming, Email: yexmdr@126.com

【Abstract】 Central nervous system lesions or injuries are often associated with advanced brain dysfunction, and some patients have poor efficacy in monotherapy. Therefore, there is an urgent need for new treatment methods to assist drug therapy. As a new type of neural rehabilitation technology, high-definition transcranial direct current stimulation regulates the neural activity of the cerebral cortex by acting on specific brain regions with low-intensity current through specially designed high-precision electrodes. At present, high-definition transcranial direct current stimulation has shown varying degrees of improvement in post-stroke aphasia, disturbance of consciousness, depression, cognitive impairment after epilepsy and other advanced brain dysfunction diseases. This article takes the principle and mechanism of action as the starting point, and combines domestic and foreign research results to summarize the research on high-precision transcranial direct current stimulation and its clinical application in advanced brain dysfunction, aiming to provide a basis for future development.

【Key words】 High-definition transcranial direct current stimulation; Advanced brain dysfunction; Neurological rehabilitation; Review

Fund programs: Zhejiang Natural Science Foundation (F20H170003; LGF20H170011)

脑高级功能需要多个脑区之间协作共同完成,既往研究表明临床多种脑部疾病患者都存在不同程度的脑高级功能障碍^[1],其治疗往往需要较长的恢复期,显著降低了患者的生活质量。因为脑高级功能障碍往往涉及多种脑高级皮层受损,单一的物

和手术治疗很难取得满意的临床疗效,需要多种治疗手段综合运用,尤其需要神经康复技术的介入。非侵入性脑刺激技术中较为典型的方法是经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)。tDCS是一种耐受性良好的无创性神经调节技术。

tDCS通过头皮电极施加微弱恒定电流来调节皮层兴奋性,对各种神经系统疾病,如意识障碍、失语症,甚至一些神经系统疾病如癫痫并发的认知功能障碍都有一定的治疗作用^[2]。由于传统的tDCS使用大电极垫,刺激的区域相对较大,当一部分电流被头皮分流后,其余的电流被输送到大脑组织,引起大脑皮层兴奋性的扩散性变化^[3]。高精度经颅直流电刺激(high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)是新型的非侵入性神经调控技术,是传统tDCS的技术优化,被认为更聚焦、更精确、效果更好^[4]。不同于传统tDCS的较大电极软垫,HD-tDCS通过使用特别设计的小面积、高精度的电极排列,提供更好的靶向局部皮层刺激或抑制及更好的皮层穿透,来调节大脑皮层的神经活性^[5-8]。本文对常见脑高级功能障碍相关疾病的HD-tDCS干预研究进行综述,从而总结其在临床应用中的治疗效果,介绍相关功能机制的研究进展和讨论亟待解决的问题。

一、高级脑功能的概述

大脑是对内外环境信息进行储存、处理、整合并产生行为的最高中枢,其高级功能包括认知、语言、记忆、思维、情绪、学习等各种心理活动,这些都是参与社会活动不可或缺的功能^[9-10]。中枢神经系统病变或损伤后常合并脑高级功能障碍,包括记忆障碍、注意力障碍、运动障碍以及痴呆和意识障碍等大脑整体功能障碍,直接影响到患者的功能预后及康复治疗^[10-11]。在康复治疗中,需要以一定的方式输入刺激,通过大脑结构和功能网络的重建或适应性变化以改善神经功能^[11]。神经影像学研究表明,支持语言、执行功能、记忆等高级脑功能的脑区主要包括Broca区、前额叶、楔前叶、背外侧前额叶皮层、额叶等脑区。因此,根据不同的靶点选择合适的个体精准化HD-tDCS治疗,可能是提高临床疗效的重要手段,有助于患者恢复脑高级功能,重返社会。

二、HD-tDCS的作用机制和治疗原理

tDCS的确切作用机制仍在探索中,现提出的作用机制主要是通过改变静息膜电位来调节大脑皮层的神经活性,在预定的电极位置使用阳极或阴极来上调或下调区域皮层神经元放电^[5]。研究发现通过调整HD-tDCS的电极排列方式,可以调节靶区的刺激效果^[7-8]。其中较为常用的电极排列之一是4×1环,该方法是由覆盖在目标皮层区域上的中心环形电极(阳极或阴极)和周围环绕的4个返回电极组成

环状限制。与传统的tDCS相比,4×1环形HD-tDCS可以产生更多的局灶性脑刺激,诱发的皮层兴奋性调节区域被限制在环状电极的范围内,使电场的峰值处在中心电极区域。该电极排列方式提高了刺激的精确性和电流的强度,确保了目标区域的高电流密度,减少对非目标大脑区域刺激的不良反应^[6,8]。通过精确靶向刺激脑高级皮层,HD-tDCS在脑高级功能障碍相关疾病中的应用具有巨大的潜力。

三、HD-tDCS治疗脑高级功能障碍中的研究应用

(一)失语症

失语症是由大脑损伤引起的获得性语言障碍,它可由多种脑部疾病引起,尤其是脑血管病,约1/3卒中患者会发生失语,主要涉及言语生成和言语理解两个方面,引起不同程度的听、说、读、写、计算等方面的障碍^[12-13]。传统的语言治疗难以使患者的语言功能在短期内得到提高,尤其是损伤较重或处于平台期的患者^[14]。

在语言领域,大量研究已经表明tDCS在改善健康和失语症个体的语言功能方面的潜力^[15]。但HD-tDCS治疗失语症的研究数量仍较少,作为临床治疗手段的优越性有待进一步证实。Richardson等^[16]比较传统tDCS及HD-tDCS,发现两者均能提高患者命名的准确性和反应时间,但HD-tDCS改善训练词命名准确性的效果显著高于传统tDCS。Fiori等^[17]对慢性失语症患者进行言语训练的同时进行了右侧Broca区阴极HD-tDCS,结果显示阴极HD-tDCS辅助传统言语训练能够加快慢性失语症患者命名速度,提高其命名准确性。该研究提示,虽然优势半球损伤后患者大脑半球间的抑制平衡被破坏,结构功能完整的右半球抑制左半球语言区^[18],但阴极HD-tDCS具有恢复这种抑制平衡的能力。此外,另有研究表明阳极刺激病灶区域或阴极刺激对侧同源区域均可短暂地改善短语和句子的表达准确性,且这种行为学改变与异常脑磁图的改善存在关联^[19]。上述研究表明,HD-tDCS凭借其电流空间分布聚焦的优点,可精确定位并对其实施适度刺激治疗,通过改善神经电生理活动进而促进失语症的恢复。

(二)意识障碍

意识障碍是指个体对周围环境以及自身状态的感知能力出现障碍。根据觉醒和意识内容的不同可细分为昏迷、植物状态或无反应觉醒综合征、最小意识状态和脱离最小意识状态^[20]。尽管意识障碍的转归预测和促醒治疗研究取得了一定的进展,但尚无特效疗法在短时间内改变患者的总体预后^[21]。

研究表明传统 tDCS 可以提高意识障碍患者的皮质兴奋性和连接性,对意识的恢复具有一定的促进作用。但是传统 tDCS 仅能调控浅表皮质,对深部脑结构作用有限,且其电流分布分散。HD-tDCS 可以弥补传统 tDCS 的以上不足,近年来已逐渐涌现了 HD-tDCS 对意识障碍患者促醒效果的探索研究。国内有研究对意识障碍患者的楔前叶进行长时重复的 2 mA HD-tDCS 刺激,结果显示可以促进意识障碍患者的意识恢复,特别是在视觉、听觉、运动等意识行为方面有显著的恢复^[22]。Wang 等^[23]使用 HD-tDCS 方案(2 mA, 20 min)来治疗 11 例意识障碍患者,采用脑电图和昏迷恢复量表-修订评分(Coma Recovery Scale-Revision, CRS-R)在治疗前、单次治疗后、治疗 7 d 后和治疗 14 d 后评估治疗效果,结果显示使用 HD-tDCS 刺激楔前叶 2 周可以促进意识障碍患者的意识恢复。在另一项研究中,有研究者采取类似 HD-tDCS 的楔前叶刺激方案,脑电图监测提示 δ 波段与中央顶叶的相关性下降,而在 δ 波段与 CRS-R 评分在一定程度上呈负相关^[24]。Han 等^[25]使用阳极 HD-tDCS 连续多次刺激左背外侧前额叶皮层,结果显示反应组的 CRS-R 显著增加,且脑电图检测反应组在多个频段均有增加,但对非反应组无明显变化。上述研究均表明 HD-tDCS 对意识障碍患者具有一定的促醒作用。

(三)阿尔茨海默谱系病

阿尔茨海默谱系病包括轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)、AD 等一系列序贯发展、影响认知功能的神经退行性病变^[26]。AD 主要特征是认知功能的进展型损害,并伴有行为损害,而 MCI 被广泛认为是介于正常认知老化和 AD 之间的过渡阶段^[27]。有研究表明, MCI 患者仍保留有一定认知能力和认知可塑性,是实施干预与预防痴呆的最佳时期^[28]。已有较多的研究显示 tDCS 具有改善认知功能的效果,但是 HD-tDCS 对于治疗 MCI 是否具有优势仍需要进一步探索。近期有研究者将阳极 HD-tDCS 作用于 MCI 患者的左侧背外侧前额叶皮层,结果显示,真假刺激组间治疗后无明显改变,但功能磁共振观察到重复多次阳极 HD-tDCS 可以改变大脑活动的强度和增强区域同步性^[29]。Jordan 等^[30]发现,右侧顶叶皮层 HD-tDCS 对记忆力无明显改善,但可使空间导航期间关联网络的分离和整合平衡正常化,表明 HD-tDCS 有恢复 MCI 患者大脑认知能力的潜能。目前, HD-tDCS 虽未明显改善 MCI 患者的认知功能,但影像学研究表明其可调节脑部活动,仍有待进一步研究。

(四)其他神经系统疾病伴发的认知功能障碍

1. 癫痫:部分癫痫患者可出现认知功能障碍等脑高级功能障碍,主要表现为注意力下降和对事物的感知、抽象概括、计划判断、阅读学习等方面的能力减退等^[31]。此外,传统的抗癫痫治疗也会导致患者不同程度的认知功能障碍^[32]。虽然癫痫患者的认知障碍尚未得到广泛的重视,预防和减轻癫痫患者的认知功能障碍对于提高患者生活质量十分重要。

目前有试验证明,阴极 tDCS 刺激脑皮质可抑制癫痫发作以及对其引起的认知功能障碍起到改善作用,且其在成人中的耐受性已得到认可^[32]。在认知功能方面, Karvigh 等^[6]将阴极 HD-tDCS 放在致痫区对 10 例成人顽固性额叶癫痫患者进行治疗,连续 10 d 使用 20 min 的 2 mA 刺激后患者的注意力和记忆出现了显著改善。该结果提示 HD-tDCS 对难治性额叶癫痫患者的认知功能障碍症状具有改善效果。一项研究使用阴极 HD-tDCS 作用于致痫区,同时设置相应的假对照组。结果显示,相较于假对照组,试验组癫痫的发作频率减少,患者生活质量量表分数提高^[33]。目前的研究均表明 HD-tDCS 对认知功能的改善存在一定作用,但相关研究样本量偏少,未来需要扩大样本量来探索对癫痫患者的疗效。

2. 缺氧后脑白质病:缺氧脑损伤是低循环动脉氧或减少脑灌注引起神经元不同程度的损伤,其中缺氧后脑白质病可通过全身的脱髓鞘对大脑造成损伤,从而引起不同程度的认知功能障碍^[34]。Garcia 和 Hampstead^[35]将 HD-tDCS 作用于 1 例患有慢性缺氧后脑白质病的患者左侧前额叶皮质区,患者接受为期 29 d 的阳极 HD-tDCS(2 mA, 20 min)刺激,通过多种方式的疗效评估,患者的记忆力、语言流畅度和日常功能明显提高。

(五)精神疾病中的认知功能障碍

1. 精神分裂症:精神分裂症是一种严重精神疾病,患者常伴有认知功能及行为障碍。精神分裂症的认知功能障碍包括语言、记忆、注意力及理解等多个领域损害^[36]。近年来非侵入性脑刺激技术被逐渐应用于辅助治疗精神分裂症,其中, HD-tDCS 作为一项新兴技术,在国内外应用的研究目前仍相对较少。

何孔亮等^[37]发现阳极 HD-tDCS 可以改善精神分裂症患者的认知情况。患者随机分组接受阳极 HD-tDCS(1.5 mA, 20 min)以及假刺激(20 min)治疗 10 d,同时接受药物及心理干预。结果表明,相对于假刺激组,患者接受阳极 HD-tDCS 后,信息处理速

度、注意力、记忆力显著提高。类似地,有学者采用 2 mA 直流电、20 min 的 HD-tDCS 刺激模式,对患者背外侧前额叶皮层进行兴奋刺激后可改善患者精神症状,提高注意力及记忆力^[38]。Dharani 等^[39]使用 HD-tDCS 刺激阴性症状的患者左侧背外侧前额叶皮层并结合评估量表的测试,发现接受 HD-tDCS 刺激后,患者精神状态有所改善,注意力、记忆力提高。以上研究针对左侧背外侧前额叶皮层靶点进行阳极电流兴奋刺激,支持了 HD-tDCS 能够改善患者的精神状况、提高注意力及工作记忆等认知功能。

2. 情感障碍:情感障碍包括抑郁症和双相情感障碍的各种综合征和亚综合征形式,往往是慢性、易复发,并可能具有致残性^[40]。其中,老年抑郁症目前发病率为 3%~10%^[41],常伴有认知功能障碍,认知功能障碍的患者又常伴有抑郁症,两者相互交叠^[42]。目前使用药物改善老年抑郁症疗效及安全性的报道比较少,即使患者抑郁症状缓解,其认知功能受损仍长期存在,并会增加远期痴呆的风险,需要新的治疗方向来改善认知功能^[43]。Wong 等^[44]选取 15 例老年抑郁症患者接受每周连续 5 次,每天 20 min 的 HD-tDCS 的干预,结果显示 2 周的前额叶 HD-tDCS 刺激可有效降低抑郁症的严重程度,后期随访中效果均具有持续作用,且观察到了总体认知功能和语言流畅性方面的改善,证实 HD-tDCS 是增强药物疗效改善抑郁症状的安全有效的方法。HD-tDCS 有潜力成为治疗老年抑郁症的方式,但是需要进一步的大规模随机对照试验来证实这一结果。

四、安全性

近年来,tDCS 研究数量大幅增加,特别是在治疗认知、意识和情绪障碍等脑高级功能障碍的临床应用领域。任何试验不论采用何种类型的干预,耐受性是一个需要考虑的关键因素,并应在试验研究过程中详细记录不良反应。传统 tDCS 的应用相对安全,有部分文献报道受试者治疗局部出现轻度的瘙痒和刺痛等轻度不良反应^[3,45-46]。与传统 tDCS 相似,现有的 HD-tDCS 试验仅报道了轻度瘙痒刺痛和刺激部位短暂发红等不良反应,没有产生严重的不良事件,提示 HD-tDCS 符合基本安全标准^[47]。

五、总结和展望

综上所述,HD-tDCS 作为新型非侵入性神经调控技术,相对于传统治疗手段,其通过精确和聚焦的特性,诱发局灶性的大脑皮层兴奋性来精准地调节神经可塑性,从而改善患者的脑高级功能障碍。从目前的研究来看,HD-tDCS 可作为多种神经精神

系统疾病相关脑高级功能障碍的治疗手段,尤其在神经系统疾病康复方面取得较好的成果,也促进了研究者对这些疾病的康复机制的理解。

但仍存在一些问题:(1)HD-tDCS 对于改善脑高级功能障碍的研究仍较少、选取的样本量普遍偏少、部分研究方法学质量还有待进一步提高;(2)刺激参数及靶区不一,已有的研究对于治疗的参数各异,对比不同参数及靶区的疗效差异尚少;(3)目前研究未发现 HD-tDCS 可替代药物治疗,需要大样本研究证实,未来研究可侧重 HD-tDCS 联合药物及其他治疗的临床效果;(4)HD-tDCS 作为新型调控技术,仍需要大量的基础研究及临床研究扩展其应用范围,明确其远期效果及潜在风险。

今后的研究可从神经调控参数(如刺激部位、刺激时间、刺激强度及刺激的频率等方面)、扩大研究样本量、细化研究对象的病程及分型等角度进行改良,建立个体化治疗方案。治疗机制方面,未来的研究可联合神经心理学量表、影像手段、脑电图、事件相关诱发电位等电生理方法,深入探究 HD-tDCS 治疗的作用机制和脑高级功能障碍的康复机制。相信随着大量随机对照试验筛选出最佳治疗方案,制定操作规范及标准参数运用于临床实践,最终成为治疗和研究高级功能障碍疾病的一大助力。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章构思与设计、文献收集及整理、文章撰写为张双双,审校与修订为张劼、童奇峰、叶祥明

参 考 文 献

- [1] 刘鼎,宋治,胡中扬.高级脑功能检查的教学新思路[J].中国继续医学教育,2017,9(5):42-43. DOI:10.3969/j.issn.1674-9308.2017.05.021.
Liu D, Song Z, Hu ZY. New Teaching Methods on Advanced Brain Function Examination[J]. China Continuing Medical Education, 2017, 9(05): 42-43.
- [2] Begemann MJ, Brand BA, Ćurčić-Blake B, et al. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta-analysis[J]. Psychol Med, 2020, 50(15): 2465-2486. DOI:10.1017/S0033291720003670.
- [3] Nikolin S, Loo CK, Bai S, et al. Focalised stimulation using high definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) to investigate declarative verbal learning and memory functioning[J]. Neuroimage, 2015, 117: 11-19. DOI:10.1016/j.neuroimage.2015.05.019.
- [4] Masina F, Arcara G, Galletti E, et al. Neurophysiological and behavioural effects of conventional and high definition tDCS[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 7659. DOI:10.1038/s41598-021-87371-z.
- [5] Donaldson PH, Kirkovski M, Rinehart NJ, et al. Autism-relevant traits interact with temporoparietal junction stimulation effects on social cognition: a high-definition transcranial direct

- current stimulation and electroencephalography study[J]. *Eur J Neurosci*, 2018, 47(6): 669-681. DOI: 10.1111/ejn.13675.
- [6] Karvigh SA, Motamedi M, Arzani M, et al. HD-tDCS in refractory lateral frontal lobe epilepsy patients[J]. *Seizure*, 2017, 47: 74-80. DOI: 10.1016/j.seizure.2017.03.005.
- [7] Alam M, Truong DQ, Khadka N, et al. Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(12): 4506-4521. DOI: 10.1088/0031-9155/61/12/4506.
- [8] To WT, Hart J, De Ridder D, et al. Considering the influence of stimulation parameters on the effect of conventional and high-definition transcranial direct current stimulation[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2016, 13(4): 391-404. DOI: 10.1586/17434440.2016.1153968.
- [9] 陈珂, 李哲, 郝道剑, 等. 经颅磁刺激治疗小脑性共济失调机制的研究[J]. *系统医学*, 2019, 4(23): 187-191. DOI: 10.19368/j.cnki.2096-1782.2019.23.187.
- Chen K, Li Z, Hao DJ, et al. Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Cerebellar Ataxia[J]. *System Medicine*, 2019, 4(23): 187-191.
- [10] Crosson B, Hampstead BM, Krishnamurthy LC, et al. Advances in neurocognitive rehabilitation research from 1992 to 2017: The ascension of neural plasticity[J]. *Neuropsychology*, 2017, 31(8): 900-920. DOI: 10.1037/neu0000396.
- [11] 殷稚飞, 程清, 秦义婷, 等. 小脑经颅磁刺激调控脑高级功能的研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(10): 791-794. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1424.2018.10.019.
- [12] 周瑾, 何小俊. 脑卒中后失语症康复治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(3): 529-533. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2021.03.021.
- Zhou J, He XJ. Research progress on rehabilitation treatment of post-stroke aphasia [J]. *Medical Review*, 2021, 27(3): 529-533.
- [13] Crosson B, Rodriguez AD, Copland D, et al. Neuroplasticity and aphasia treatments: new approaches for an old problem[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90(10): 1147-1155. DOI: 10.1136/jnnp-2018-319649.
- [14] Wortman-Jutt S, Edwards DJ. Transcranial Direct Current Stimulation in Poststroke Aphasia Recovery[J]. *Stroke*, 2017, 48(3): 820-826. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015626.
- [15] Zettin M, Bondesan C, Nada G, et al. Transcranial Direct-Current Stimulation and Behavioral Training, a Promising Tool for a Tailor-Made Post-stroke Aphasia Rehabilitation: A Review[J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 742136. DOI: 10.3389/fnhum.2021.742136.
- [16] Richardson J, Datta A, Dmochowski J, et al. Feasibility of using high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) to enhance treatment outcomes in persons with aphasia[J]. *NeuroRehabilitation*, 2015, 36(1): 115-126. DOI: 10.3233/NRE-141199.
- [17] Fiori V, Nitsche MA, Cucuzza G, et al. High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Improves Verb Recovery in Aphasic Patients Depending on Current Intensity[J]. *Neuroscience*, 2019, 406: 159-166. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2019.03.010.
- [18] 舒璇, 刘淑芬, 陈丽霞. 非侵入性脑刺激技术在神经系统疾病康复中的应用进展[J]. *华西医学*, 2021, 36(5): 566-571. DOI: 10.7507/1002-0179.202103284.
- Shu X, Liu SF, Chen LX. Application progress of non-invasive brain stimulation technique in rehabilitation of neurological diseases[J]. *West China Medicine*, 2021, 36(5): 566-571.
- [19] Shah-Basak PP, Sivaratnam G, Teti S, et al. High definition transcranial direct current stimulation modulates abnormal neurophysiological activity in post-stroke aphasia[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19625. DOI: 10.1038/s41598-020-76533-0.
- [20] 钟树场, 张劼, 张利, 等. 经颅直流电刺激在意识障碍患者康复诊疗中的研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(3): 297-301. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-8925.2019.03.017.
- Zhong SC, Zhang J, Zhang L, et al. Recent advance in transcranial direct current stimulation in rehabilitation of patients with disorder of consciousness[J]. *Chin J Neuromed*, 2019, 18(3): 297-301.
- [21] 李冬霞, 万力, 陈妙玲, 等. 意识障碍治疗方法的研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43(3): 264-267. DOI: 10.3760/ema.j.issn.0254-1424.2021.03.019.
- [22] 郭永坤, 刘春颖, 杨艺, 等. 长时程重复高精度经颅直流电刺激对微意识状态患者意识恢复的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(15): 1454-1459. DOI: 10.16016/j.1000-5404.202102118.
- Guo YK, Liu CY, Yang Y, et al. Effect of long-lasting repeated high-definition transcranial direct current stimulation on consciousness recovery in minimally conscious state patients[J]. *Journal of Third Military Medical University*, 2021, 43(15): 1454-1459.
- [23] Wang X, Guo Y, Zhang Y, et al. Combined Behavioral and Mismatch Negativity Evidence for the Effects of Long-Lasting High-Definition tDCS in Disorders of Consciousness: A Pilot Study[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 381. DOI: 10.3389/fnins.2020.00381.
- [24] Guo Y, Bai Y, Xia X, et al. Effects of Long-Lasting High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Chronic Disorders of Consciousness: A Pilot Study[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 412. DOI: 10.3389/fnins.2019.00412.
- [25] Han J, Chen C, Zheng S, et al. High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex Modulates the Electroencephalography Rhythmic Activity of Parietal Occipital Lobe in Patients With Chronic Disorders of Consciousness[J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 889023. DOI: 10.3389/fnhum.2022.889023.
- [26] 薛晨, 戚文章, 陈玖, 等. 阿尔茨海默病疾病谱系脑网络中富人俱乐部组织的研究进展[J]. *国际医学放射学杂志*, 2021, 44(6): 653-656. DOI: 10.19300/j.2021.Z18102.
- Xue C, Qi WZ, Chen J, et al. Research progress of rich-club brain network in Alzheimer's disease spectrum[J]. *International Journal of Medical Radiology*, 2021, 44(6): 653-656. DOI: 10.19300/j.2021.Z18102.
- [27] 张惠玲, 钟冬灵, 李涓, 等. 中国老年轻度认知障碍患病率的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(1): 17-25. DOI: 10.7507/1672-2531.201906097.
- Zhang HL, Zhong DL, Li J, et al. Epidemiological of mild cognitive impairment in Chinese elderly population: a systematic review[J]. *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine*, 2020, 20(1): 17-25.
- [28] Sherman DS, Mauser J, Nuno M, et al. The Efficacy of Cognitive Intervention in Mild Cognitive Impairment (MCI): a Meta-

- Analysis of Outcomes on Neuropsychological Measures[J]. *Neuropsychol Rev*, 2017, 27(4): 440-484. DOI: 10.1007/s11065-017-9363-3.
- [29] He F, Li Y, Li C, et al. Repeated anodal high-definition transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in mild cognitive impairment patients increased regional homogeneity in multiple brain regions[J]. *PLoS One*, 2021, 16(8): e256100. DOI: 10.1371/journal.pone.0256100.
- [30] Iordan AD, Ryan S, Tyszkowski T, et al. High-definition transcranial direct current stimulation enhances network segregation during spatial navigation in mild cognitive impairment[J]. *Cereb Cortex*, 2022. DOI: 10.1093/cercor/bhac010.
- [31] 牛茜, 崔华伟, 王维平. 癫痫及抗癫痫药对癫痫患者认知功能的影响[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(3): 356-359. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2018.03.027.
- Niu Q, Cui HW, Wang WP. Effects of epilepsy and antiepileptic drugs on cognitive function in patients with epilepsy[J]. *Journal of Hebei Medical University*, 2018, 39(3): 356-359.
- [32] 杨亚红, 常小敬, 徐文宁, 等. 癫痫及抗癫痫药对癫痫患者认知功能的影响[J]. *山西医药杂志*, 2021, 50(22): 3157-3159. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9926.2021.22.021.
- Yang YH, Chang XJ, Xu WN, et al. Effects of epilepsy and antiepileptic drugs on cognitive function in patients with epilepsy[J]. *Shanxi Medical Journal*, 2021, 50(22): 3157-3159.
- [33] Rezakhani S, Amiri M, Weckhuysen S, et al. Therapeutic efficacy of seizure onset zone-targeting high-definition cathodal tDCS in patients with drug-resistant focal epilepsy[J]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 136: 219-227. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.01.130.
- [34] Phan MN, Nakawah MO. Longitudinal magnetic resonance findings in delayed posthypoxic leukoencephalopathy[J]. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 2020, 33(4): 679-680. DOI: 10.1080/08998280.2020.1778423.
- [35] Garcia S, Hampstead BM. HD-tDCS as a neurorehabilitation technique for a case of post-anoxic leukoencephalopathy[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2022, 32(6): 946-966. DOI: 10.1080/09602011.2020.1845749.
- [36] 孙争宇, 顾丽红, 李林. 精神分裂症认知障碍的研究进展[J]. *精神医学杂志*, 2017, 30(5): 394-400. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9346.2017.05.021.
- [37] 何孔亮, 梁丹丹, 李智勇, 等. 高精度经颅直流电刺激对精神分裂症患者认知及社会功能的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(11): 1787-1791. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2020.11.028.
- He KL, Liang DD, Li ZY, et al. Effects of high definition transcranial direct current stimulation on cognitive and social functions in convalescent schizophrenics[J]. *Acta Universitatis Medicinalis Anhui*, 2020, 55(11): 1787-1791.
- [38] Kathiravan S, Shouan A, Kumari S, et al. The Utility of HD-tDCS as Add on Treatment for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Case Report[J]. *Psychiatr Danub*, 2021, 33(3): 366-367. DOI: 10.24869/psyd.2021.366.
- [39] Dharani R, Goyal N, Mukherjee A, et al. Adjuvant High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation for Negative Symptoms in Schizophrenia: A Pilot Study[J]. *J ECT*, 2021, 37(3): 195-201. DOI: 10.1097/YCT.0000000000000756.
- [40] Datta S, Suryadevara U, Cheong J. Mood Disorders[J]. *Continuum (Minneapolis, Minn)*, 2021, 27(6): 1712-1737. DOI: 10.1212/CON.0000000000001051.
- [41] 罗爱华, 李丹, 王任昌, 等. 高低频率重复经颅磁刺激对老年抑郁症患者的疗效及安全性探讨[J]. *国际精神病学杂志*, 2018, 45(6): 1050-1053. DOI: 10.13479/j.cnki.jip.2018.06.028.
- Luo AH, Li D, Wang RC, et al. Efficacy and safety of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in elderly patients with depression[J]. *Journal of International Psychiatry*, 2018, 45(6): 1050-1053.
- [42] 王永军, 孙丽丽, 贾建军. 老年抑郁症与认知功能障碍研究进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21(7): 777-779. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2019.07.028.
- [43] 叶增杰, 梁木子, 余远亮, 等. 老年抑郁症诊治的研究进展[J]. *医学与哲学(B)*, 2017, 38(6): 76-79. DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2017.06b.21.
- [44] Wong HL, Chan WC, Wong YL, et al. High-definition transcranial direct current stimulation-An open-label pilot intervention in alleviating depressive symptoms and cognitive deficits in late-life depression[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(11): 1244-1253. DOI: 10.1111/cns.13253.
- [45] Nikolin S, Huggins C, Martin D, et al. Safety of repeated sessions of transcranial direct current stimulation: A systematic review[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 278-288. DOI: 10.1016/j.brs.2017.10.020.
- [46] Aparicio L, Guarienti F, Razza LB, et al. A Systematic Review on the Acceptability and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment in Neuropsychiatry Trials[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(5): 671-681. DOI: 10.1016/j.brs.2016.05.004.
- [47] Reckow J, Rahman-Filipiak A, Garcia S, et al. Tolerability and blinding of 4x1 high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) at two and three milliamperes[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(5): 991-997. DOI: 10.1016/j.brs.2018.04.022.

(收稿日期: 2022-08-04)

(本文编辑: 赵金鑫)