

经颅电刺激在意识障碍中的应用及研究进展

王伟敏^{1,2} 程云³ 何红⁴ 郭粉娥² 李红玲¹

¹河北医科大学第二医院康复医学二科, 石家庄 050000; ²邯郸市中心医院康复医学科, 邯郸 056008; ³淮安市第三人民医院, 淮安 223001; ⁴保定市第一中心医院康复医学一科, 保定 071000

通信作者: 李红玲, Email: 1413585368@qq.com

【摘要】 意识障碍(DOC)常继发于严重脑损伤, 会显著降低患者的生活质量, 加重家庭和社会的经济负担。目前, DOC的发病机制尚未完全阐明, 临床上亦缺乏有效的诊断和治疗手段。经颅电刺激(tES)作为一种无创脑刺激技术, 在促醒康复领域内逐渐成为研究热点, 但有关作用机制、临床疗效、最佳刺激参数、长期安全性等仍需深入探讨。本文就tES的促醒机制及其在DOC中的应用进展作一综述。

【关键词】 意识障碍; 经颅电刺激; 脑损伤; 机制

DOI: 10.3760/cma.j.cn421666-20250119-00058

意识障碍(disorders of consciousness, DOC)是指由严重创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)、脑血管意外、缺血缺氧性脑病或其它严重脑损伤引起的, 以觉醒度和/或意识内容改变为特征的病理状态, 可细分为昏迷(coma)、植物状态(vegetative state, VS)或无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)、最小意识状态(minimally conscious state, MCS)以及脱离最小意识状态(emergence from minimally conscious state, eMCS)^[1]。根据病程发展, DOC又可分为损伤后的急性期、觉醒度和意识逐渐改善的亚急性期以及需要长期管理并存在潜在功能恢复可能的慢性期^[2]。随着急诊和重症医学的发展, 神经危重症患者的死亡率显著下降, 但幸存者中DOC的发生率却急剧上升^[3], 不仅严重损害患者的生存质量, 也给其家庭和社会带来了沉重的负担。据估计, 我国每年新增DOC患者超过10万人^[4]。

目前, 针对DOC仍缺乏明确有效的治疗方案, 亟需寻找有循证医学证据支持的促醒干预措施。对于DOC患者, 首要任务是快速识别并纠正导致意识状态改变的可逆性原因(如感染、脑损伤等), 干预手段除药物干预(如金刚烷胺、哌醋甲酯、左旋多巴、溴隐亭等)之外, 还包括针灸、高压氧及神经调控技术等。其中无创神经调控技术是一种具有重要价值和发展前景的干预措施, 具有无创、易操作、副作用小等优势, 相对于侵入性神经调控更易被患者接受^[5]。经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, tES)是一种典型的无创神经调控技术, 其原理是将低强度电流(一般为0~2 mA, 可为脉冲或直流形式)作用于大脑皮质靶区域, 以调节神经活动并改善脑功能状态^[5]。本文围绕tES的促醒机制、临床应用及安全性等作一综述, 旨在为相关研究提供参考。

tES的分类及促醒机制

tES根据电流形式主要分为: 经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)、经颅脉冲电刺激(transcranial pulse current stimulation, tPCS)及经颅随机噪声刺激(transcranial random noise stimulation, tRNS); 其刺激参数及个体间差

异是影响疗效的关键因素^[6]。尽管tES机制研究逐渐增多, 但其改善DOC的确切机制尚未完全明确。

一、tDCS

作为当前应用最为广泛的tES技术, tDCS可通过低强度直流电(0.5~2.0 mA)调节大脑皮质兴奋性, 在DOC的治疗中显示出较好的效果^[5]。其机制可能如下。

1. 神经元兴奋性调控: tDCS不直接引发动作电位, 而是主要通过改变神经元的跨膜电位实现^[7]; 阳极刺激促进细胞膜去极化, 提高大脑皮质兴奋性; 阴极刺激则导致超极化, 降低大脑皮质兴奋性^[8]。

2. 突触可塑性调节: tDCS可促进大脑皮质神经元N甲基D天冬氨酸(N-methylD-aspartic acid, NMDA)受体表达及 γ -氨基丁酸、多巴胺等神经递质释放, 介导长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)^[9], 进而提高突触效能及神经通路的信号转导效率。

3. 脑电活动与血流调节: 单次前额叶tDCS可减少与意识缺失相关的慢波活动^[10]。一项关于tES对脑平均血流速度影响的Meta分析表明, tES能显著增加脑动脉的血流速度和血流量^[11], 促进脑损伤区域的代谢与恢复。

4. 脑网络功能改善: 有研究者对12例受试者的主运动区和辅助运动区进行4种不同范式的tDCS, 并分析其脑电信号网络特征, 结果发现tDCS可以增加患者大脑功能网络的聚集程度, 增强脑网络的连通性, 提高脑网络的全局效率和网络信息的传递速度^[12]。在一项双盲随机交叉试验中, Cavaliere等^[13]回顾了16例MCS患者接受单次左背外侧前额叶皮质(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)tDCS后的静息态功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI), 结果表明左侧DLPFC等脑区残留的代谢活性及其与外部控制网络的高功能连接状态, 与意识恢复有关。

二、tACS

利用tACS在头皮施加低强度交流电, 可在大脑中产生电场, 从而调节神经活动^[14]。tACS不会产生动作电位, 而是引起神经元膜电位的节律性波动, 并可能导致峰值时间的偏差^[15]。其振幅、频率和相位是确定刺激方案时的关键考虑因素^[16]。

tACS 的潜在机制包括:①大脑皮质具有多个固定的频率, δ (0~4 Hz)、 θ (4~7 Hz)、 α (8~13 Hz)、 β (13~30 Hz)、 γ (30~80 Hz),每个频率的夹带效应都会对大脑功能产生不同的影响^[17];tACS 通过在大脑中产生振荡电场,夹带局部神经活动,进而调节内源性神经振荡^[18];Agnihotri 等^[19]运用计算机模型探究 tACS 诱导的皮质网络振荡变化,结果发现 tACS 与网络内在振荡频率一致时,可有效增强网络同步性并维持兴奋/抑制平衡;② tACS 可以增强 NMDA 介导的突触可塑性,且可以维持较长时间^[20];③两个或多个区域的 tACS 可以将受影响的区域同步到相同或不同的交流电相位,进而增强或减弱远程连接^[21]。

与健康个体相比,DOC 患者的 α (8~13 Hz) 振荡减少,甚至消失^[22-24]。理论上,tACS 可以通过调节 DOC 患者皮质的神经振荡水平,进而改善意识状态。Zhou 等^[25]对 28 例健康对照者和 33 例急性或慢性 DOC 患者的脑电图频谱进行分析,结果发现脑电 α 频率的恢复可能是 DOC 患者认知恢复的早期敏感性特征。tACS 在选择性增加健康个体的 α 振荡方面显示出较好的前景^[26-27],其在 DOC 患者中的应用潜力及具体机制仍需进一步研究。

三、tPCS

tPCS 可将直流电转化为单相/双相脉冲电流,具有极性特异性(阳极兴奋、阴极抑制),可调节大脑皮质的兴奋性^[28]。与相同刺激量的 tDCS 相比,长脉冲(单个脉冲持续时间长)的 tPCS 可更为显著地引发皮质兴奋性^[29]。计算机建模结果显示,tPCS 除了可以调节皮质下神经回路,并改变皮质和皮质下结构的电活动以外^[30],还能改善额叶^[31]和半球间神经元的连接状况^[32]。提示与 tDCS 相比,tPCS 能更显著地作用于更深层的大脑结构。

tPCS 与 tACS 均具有频率特性,这一特性可能会影响到大脑内源性振荡活动^[33]。一项随机对照交叉双盲研究,对 15 例健康参与者给予单次阴极 tPCS 干预,旨在探讨其对皮质脊髓兴奋性的影响,结果发现 tPCS 能够以频率依赖性方式调节大脑振荡^[34]。

虽然 tPCS 已被证实可通过调节内源性振荡活动,来诱导神经行为和网络连接的改变,但能否将其在健康受试者中的生物学结果有效转化至 DOC 患者,仍需进一步研究。

四、tRNS

tRNS 可将随机强度和频率的噪声电流施加于大脑皮质,因其受皮质折叠的影响较小,故可以最大限度地减小不同受试者解剖学差异所导致的结果变异性,一般用于调节神经活动的 tRNS 振荡频谱为 0.1 Hz~640 Hz^[16]。tRNS 可能通过减少抑制性神经递质(γ -氨基丁酸)来调节兴奋/抑制比率^[35]。Inukai 等^[36]的研究表明,在类似的刺激条件下,tRNS 比 tDCS 和 tACS 能更显著地提升皮质兴奋性。

tRNS 的应用较 tDCS 和 tACS 晚,目前尚不清楚 tRNS 是否能够通过稳态机制干扰正在进行的网络活动或大脑可塑性变化^[37]。未来可以探讨特定频段 tRNS 对皮质兴奋性的影响^[38]。此外,tRNS 对 DOC 患者神经和行为水平上的影响及其机制,也需进一步探讨。

tES 在促醒中的应用

一、tDCS

既往有研究报道,单次、左侧 DLPFC 的 tDCS(2 mA)可短暂

改善 MCS 患者的昏迷恢复量表修订版(coma recovery scale-revised, CRS-R)评分^[39]。近年来,相关研究重点已逐渐转向重复 tDCS 干预。余泽等^[40]的研究发现,与常规治疗相比,辅以 20 次(每次 20 min、2 mA)的 tDCS 能更有效地改善慢性创伤性 MCS 患者的意识状态,患者的 CRS-R 总分和听觉脑干诱发电位(brainstem auditor evoked potentials, BAEP)评分明显提高。然而,多次刺激意味着长期治疗,受患者住院时长及经济花费水平的影响,目前的研究中重复刺激次数最多的为 80 次^[41]。

在刺激靶点方面,一项系统评价和荟萃分析发现,阳极 tDCS 的 DLPFC 刺激对改善慢性 DOC 患者的 CRS-R 评分具有显著的即时效果,而且不依赖于病程^[42]。随后,研究者对不同靶点的 tDCS 也进行了研究,如楔前叶^[43]、运动皮质^[44]、后顶叶皮质^[45]和额顶叶网络^[41]等。但到目前为止,研究结论较为统一的是,针对大脑左前额叶皮质^[46]的刺激可获得积极的效果。

高精度经颅直流电刺激(high-definition transcranial electrical stimulation, HD-tDCS)具有高空间分辨率等优势,利用这一技术可以更好地定位刺激靶点,通过靶向特定的大脑区域来调节神经活动,产生比传统 tDCS 更持久的可塑性变化^[47]。Wang 等^[48]研究发现,对 8 例 DOC 患者进行连续 14 d 的 HD-tDCS 皮质刺激,可以有效提高 DOC 患者的意识水平。Zhang 等^[49]对 15 例 UWS 患者和 20 例 MCS 患者给予连续 14 d 的 HD-tDCS 干预,结果发现 MCS 患者静息态功能性脑网络中的 β 、 γ 波段的局部和全局信息处理呈增加趋势,而 UWS 患者在这两个波段中未表现出明显变化。

在介入时机方面,一项针对 78 例 TBI 后 DOC(超过 1 周)患者的随机双盲临床对照试验发现,tDCS 可改善患者的部分神经生理学参数,但对临床结果无明显影响^[50]。池林等^[51]研究发现,对病程 3 个月以内的 DOC 患者辅以 tDCS 治疗的效果较好。但 Martens 等^[52]对 27 例慢性 MCS 患者(病程最短 10 个月、最长 33 年,中位数 8 年)进行基于家庭干预的 tDCS 治疗,结果显示在个体水平上,有 6 例(22%)患者出现了新的意识表现,考虑与神经可塑性有关,推测认为给予 DOC 患者较长时间的 tDCS 治疗,可能会收获有益效果。目前的研究从 DOC 急性期到慢性期均有涉及,但大部分研究病例的病程集中在 1~12 个月,可能与急性期患者生命体征不稳、应用镇静药物、诊断困难等相关,而病程时间越长,促醒干预的效果越有限,故 DOC 患者的 tDCS 最佳介入时机,仍需进一步研究。

在刺激参数方面,王珊珊等^[53]观察了不同 tDCS 方案(1 mA、20 min、每日 2 次;2 mA、20 min、每日 2 次;假刺激)对 MCS 患者的治疗作用,结果发现 tDCS 可改善 MCS 患者的意识状态,且 2 mA、20 min、每日 2 次的 tDCS 对患者的治疗效果最明显。《慢性 DOC 康复中国专家共识》推荐将 DLPFC、初级感觉运动皮质、前额叶作为阳极 tDCS 干预靶区,每次 20 min,电流密度 40~56 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$,刺激 10 d,可进行 1~2 个疗程^[54]。

综上所述,tDCS 在 DOC 促醒方面显示出明确的效果,且多针对的是 MCS 患者,考虑原因可能是 tDCS 治疗的有效性主要取决于大脑的可塑性,而 MCS 患者相对于 VS/UWS 患者来说,功能保留相对完整,大脑更具可塑性。刺激靶点以左侧 DLPFC 为主,初级运动皮质、楔前叶、角回次之,从单一靶点向多个靶点发展。tDCS 干预基本上以阳极刺激为主,相关研究也较多。刺激强度大多选择 2 mA,每次 20 min。在刺激次数方面,重复多次

干预的刺激次数尚缺乏统一的标准,虽然增加 tDCS 的刺激次数可能会获得更好、更持久的治疗效果,但潜在累积效应及长时间或密集刺激的安全性仍然未知。因此,有关 DOC 患者在不同病理、病程条件下的 tDCS 方案,仍需进一步研究及探讨。

二、tACS

Naro 等^[55]研究证实,单次、右侧的 DLPFC-tACS (γ 频带, 10 min) 可以短暂地恢复慢性 DOC 个体的脑网络连接中断,帮助临床医生区分 MCS 与 UWS 患者;tACS 可能在额叶区域内和跨额顶叶网络的范围内诱发同步振荡活动,从而加强感觉运动和额顶叶关联区域之间的局部信息处理和通信。一项随机对照研究对脑损伤 DOC 患者的大脑给予 10 Hz 的重复 tACS 干预,旨在验证对亚急性脑损伤所致 DOC 患者进行多次 tACS 干预的可行性,以及对意识恢复、相关脑振荡和脑网络动力学的影响,但截至目前该研究结果尚未完全发布,可持续关注^[56]。

tACS 可以通过结合空间和频率特异性,选择性地调节正在进行的神经同步过程,并高精度的在局部大脑区域或网络中诱发神经可塑性^[57]。但在 DOC 中应用的研究不多,其作用靶点、刺激参数、治疗时长等相关信息,尚需进一步研究。

三、tPCS

目前,tPCS 仅在少数神经系统疾病(如帕金森病)患者的治疗中有所应用^[58-59]。一项针对健康人的研究显示,tPCS 可以提高健康受试者的言语理解能力^[60]、算术能力^[61],增强运动技能和认知功能^[62]。提示 tPCS 可能有望促进 MCS 患者康复。

Barra 等^[63]随机给予 12 例 DOC 患者乳突 tPCS (6~10 Hz、2 mA、20 min)、前额叶 tDCS (2 mA、20 min) 和假刺激,记录刺激前后患者的 EEG 及 CRS-R 评分,结果发现单次乳突 tPCS 对患者的行为和电生理结局有显著影响。受限于相关研究少的现实情况,tPCS 在 DOC 临床应用中的相关参数,如电极大小、刺激靶点、脉冲的频率和强度、脉宽、脉间间隔、输出波形(单相或双相)等需进一步研究,以明确其治疗作用。

四、tRNS

高频 tRNS 是新近的一种经颅刺激方式,当将基于白噪声形式的振荡频谱作用于大脑皮质时,能够对皮质兴奋性产生持久的影响^[64-65]。Mancuso 等^[65]在 9 例 VS/UWS 患者中使用靶向 DLPFC 的 tRNS,并通过多个行为学量表和 EEG 的组合评估疗效,发现在改善意识或 EEG 数据方面,试验组和假刺激组之间没有显著差异,仅有 1 例患者在 tRNS 后从 VS/UWS 改善为 MCS。最近的一项研究表明,tRNS 可以改善感知,促进神经可塑性,提示其具有潜在的临床效用^[66]。

目前,tRNS 已被纳入促进 DOC 患者意识恢复的潜在干预措施^[64-68]。但鉴于其有效性尚未完全得到确定,故未来研究应进一步探查 tRNS 在促进严重脑损伤后意识恢复方面的作用。

tES 的安全性

tDCS 的主要风险是可能诱发癫痫发作,但总体安全性良好。Sun 等^[50]研究发现,有 10% 的参与者在长时程 tDCS 后出现短暂的轻微皮肤发红。而在 Barra 等^[63]的研究中,患者在接受 tDCS 和 tPCS 干预后,并未出现明显的不良反应,提示可行性和安全性较好。Antal 等^[69]详细概述了电流<4 mA、每日持续时间不超过 60 min 的低强度 tES 的安全性,在数千次疗程中,未报告有严重不良反应出现,常见的副作用是刺激部位的刺痛、瘙痒感或发红,

通过降低电极皮肤阻抗、缓慢增加或降低 tES 强度、局部使用镇痛药物等,均得到了有效缓解。还有研究报道, $\geq 95\%$ 的患者未出现任何不适,但 tACS 偶尔会引起幻觉或视力模糊^[70]。

目前为止,有关 tES 电流大小、密度及其它参数的安全阈值研究较少,其参数设置的安全范围还有待界定。

总结与展望

作为一种新兴的治疗手段,tES 对促醒的作用已得到了初步证实。但现有的研究存在局限性,如样本量较小、研究设计不够完善,且 tES 的作用机制及对意识恢复至关重要的大脑网络机制均未完全阐明;tES 治疗参数不统一,刺激部位不够精确,治疗时程相对较短且缺乏长期随访评估。因此,仍需进一步优化 tES 参数以提高疗效,并结合每例患者的临床特征,个体化制订诊疗方案。

综上所述,与研究较多的 tDCS 相比,HD-tDCS 技术能够聚焦大脑中的电流分布,更好地刺激特定区域;tACS 可增强特定脑电频率振荡;tPCS 可作用于大脑更深层区域;tRNS 可增强大脑可塑性。上述方法各有优势,均能或有望成为 DOC 的干预手段,在明确治疗安全性的基础上,今后的研究需完善设计,针对促醒机制、疗效、刺激参数及长期影响进行大样本的研究,以期早日更好地应用于临床。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Young MJ, Bodien YG, Giacino JT, et al. The neuroethics of disorders of consciousness: a brief history of evolving ideas [J]. Brain, 2021, 144 (11): 3291-3310. DOI: 10.1093/brain/awab290.
- [2] Edlow BL, Claassen J, Schiff ND, et al. Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies [J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17 (3): 135-156. DOI: 10.1038/s41582-020-00428-x.
- [3] Schnakers C. Update on diagnosis in disorders of consciousness [J]. Expert Rev Neurother, 2020, 20 (10): 997-1004. DOI: 10.1080/14737175.2020.1796641.
- [4] 赵继宗. 意识障碍临床诊疗的现状与进展 [J]. 临床神经外科杂志 202017 (1): 1-3. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2020.01.001.
- [5] Wan X, Zhang Y, Li Y, et al. An update on noninvasive neuromodulation in the treatment of patients with prolonged disorders of consciousness [J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30 (5): e14757. DOI: 10.1111/cns.14757.
- [6] 关龙舟, 魏云, 李小隼. 经颅电刺激——一项具有发展前景的脑刺激技术 [J]. 中国医疗设备, 2025, 11: 1674-1633. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633.2015.11.001.
- [7] Bourdillon P, Hermann B, Sitt JD, et al. Electromagnetic brain stimulation in patients with disorders of consciousness [J]. Front Neurosci, 2019, 13: 223. DOI: 10.3389/fnins.2019.00223.
- [8] Vinato M, Genna C, Formaggio E, et al. Behavioural and electrophysiological effects of tDCS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness [J]. Clin Neurophysiol, 2019, 130 (2): 231-238. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.10.018.
- [9] Kronberg G, Bridi M, Abel T, et al. Direct current stimulation modulates LTP and LTD: activity dependence and dendritic effects [J]. Brain Stimul, 2017, 10 (1): 51-58. DOI: 10.1016/j.brs.2016.10.001.

- [10] Mensen A, Bodart O, Thibaut A, et al. Decreased evoked slow-activity after tDCS in disorders of consciousness [J]. *Front Syst Neurosci*, 2020, 14: 62. DOI: 10.3389/fnsys.2020.00062.
- [11] 崔文瑞, 谭杰文, 刘河军. 经颅电刺激对脑平均血流速度影响的 meta 分析 [J]. *循证医学*, 2012, 27(6): 1001-1242.
- [12] 孟献龙, 罗志增, 史红斐, 等. 经颅直流电刺激对运动脑功能网络特征的影响 [J]. *航天医学与医学工程*, 2020, 33(4): 298-305. DOI: 10.16289/j.cnki.1002-0837.2020.04.003.
- [13] Cavaliere C, Aiello M, Di Perri C, et al. Functional connectivity substrates for tDCS response in minimally conscious state patients [J]. *Front Cell Neurosci*, 2016, 10: 257. DOI: 10.3389/fncel.2016.00257.
- [14] Frohlich F, Riddle J. Conducting double-blind placebo-controlled clinical trials of transcranial alternating current stimulation (tACS) [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11(1): 284. DOI: 10.1038/s41398-021-01391-x.
- [15] Krause MR, Vieira PG, Thivierge JP, et al. Brain stimulation competes with ongoing oscillations for control of spike timing in the primate brain [J]. *PLoS Biol*, 2022, 20(5): e3001650. DOI: 10.1371/journal.pbio.3001650.
- [16] He Y, Liu S, Chen L, et al. Neurophysiological mechanisms of transcranial alternating current stimulation [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1091925. DOI: 10.3389/fnins.2023.1091925.
- [17] Klink K, Paßmann S, Kasten FH, et al. The modulation of cognitive performance with transcranial alternating current stimulation: a systematic review of frequency-specific effects [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(12): 932. DOI: 10.3390/brainsci10120932.
- [18] Johnson L, Alekseichuk I, Krieg J, et al. Dose-dependent effects of transcranial alternating current stimulation on spike timing in awake non-human primates [J]. *Sci Adv*, 2020, 6(36): eaaz2747. DOI: 10.1126/sciadv.aaz2747.
- [19] Agnihotri SK, Cai J, Wang Z. Exploring the synchronization of cortical networks via entrainment to intrinsic frequencies [J]. *Heliyon*, 2024, 10(24): e41034. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e41034.
- [20] Wischnewski M, Engelhardt M, Salehinejad MA, et al. NMDA receptor-mediated motor cortex plasticity after 20 Hz transcranial alternating current stimulation [J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(7): 2924-2931. DOI: 10.1093/cercor/bhy160.
- [21] Alekseichuk I, Falchier AY, Linn G, et al. Electric field dynamics in the brain during multi-electrode transcranial electric stimulation [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 2573. DOI: 10.1038/s41467-019-10581-7.
- [22] Duszyk-Bogorodzka A, Zieleniewska M, et al. Brain activity characteristics of patients with disorders of consciousness in the EEG resting state paradigm: a review [J]. *Front Syst Neurosci*, 2022, 16: 654541. DOI: 10.3389/fnsys.2022.654541.
- [23] Lutkenhoff ES, Nigri A, Sebastiano DR, et al. EEG power spectra and subcortical pathology in chronic disorders of consciousness [J]. *Psychol Med*, 2022, 52(8): 1491-1500. DOI: 10.1017/S003329172000330X.
- [24] Maschke C, Duclos C, Owen AM, et al. Aperiodic brain activity and response to anesthesia vary in disorders of consciousness [J]. *Neuroimage*, 2023, 275: 120154. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2023.120154.
- [25] Zhou DW, Conte MM, Curley WH, et al. Alpha coherence is a network signature of cognitive recovery from disorders of consciousness [J]. *medRxiv*, 2024, 10: 24314953. DOI: 10.1101/2024.10.08.24314953.
- [26] De Koninck BP, Brazeau D, Guay S, et al. Transcranial alternating current stimulation to modulate alpha activity: a systematic review [J]. *Neuromodulation*, 2023, 26(8): 1549-1584. DOI: 10.1016/j.neurom.2022.12.007.
- [27] Zaehle T, Rach S, Hermann CS. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG [J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e13766. DOI: 10.1371/journal.pone.0013766.
- [28] Thibaut A, Russo C, Morales-Quezada L, et al. Neural signature of tDCS, tPCS and their combination: comparing the effects on neural plasticity [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 637: 207-214. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.10.026.
- [29] Jaberzadeh S, Bastani A, Zoghi M, et al. Anodal transcranial pulsed current stimulation: the effects of pulse duration on corticospinal excitability [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0131779. DOI: 10.1371/journal.pone.0131779.
- [30] Datta A, Dmochowski JP, Guleyupoglu B, et al. Cranial electrotherapy stimulation and transcranial pulsed current stimulation: a computer based high-resolution modeling study [J]. *NeuroImage*, 2013, 65: 280-287. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.09.062.
- [31] Saavedra LC, Morales-Quezada L, Doruk D, et al. QEEG indexed frontal connectivity effects of transcranial pulsed current stimulation (tPCS): a sham-controlled mechanistic trial [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 577: 61-65. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.06.021.
- [32] Morales-Quezada L, Saavedra LC, Rozisky J, et al. Intensity-dependent effects of transcranial pulsed current stimulation on interhemispheric connectivity: a high-resolution qEEG, sham-controlled study [J]. *Neuroreport*, 2014, 25(13): 1054-1058. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000228.
- [33] Jaberzadeh S, Bastani A, Zoghi M. Anodal transcranial pulsed current stimulation: a novel technique to enhance corticospinal excitability [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(2): 344-351. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.08.025.
- [34] Dissanayaka T, Zoghi M, Farrell M, et al. The effects of a single-session cathodal transcranial pulsed current stimulation on corticospinal excitability: a randomized sham-controlled double-blinded study [J]. *Eur J Neurosci*, 2020, 52(12): 4908-4922. DOI: 10.1111/ejn.14916.
- [35] Sánchez-León CA, Sánchez-López Á, Gómez-Climent MA, et al. Impact of chronic transcranial random noise stimulation (tRNS) on GABAergic and glutamatergic activity markers in the prefrontal cortex of juvenile mice [J]. *Prog Brain Res*, 2021, 264: 323-341. DOI: 10.1016/bs.pbr.2021.01.017.
- [36] Inukai Y, Saito K, Sasaki R, et al. Comparison of three noninvasive transcranial electrical stimulation methods for increasing cortical excitability [J]. *Front Hum Neurosci*, 2016, 10: 668. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00668.
- [37] Paulus W, Nitsche MA, Antal A. Application of transcranial electric stimulation (tDCS, tACS, tRNS): from motor-evoked potentials towards modulation of behaviour [J]. *Eur Psychol*, 2016, 21(1): 4-14. DOI: 10.1027/1016-9040/a000242.
- [38] Brown G, Brown M. Transcranial electrical stimulation in neurological disease [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17(10): 2221. DOI: 10.4103/1673-5374.335796.
- [39] Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, et al. tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study [J]. *Neurology*, 2014, 82(13): 1112-1118. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000260.
- [40] 余泽, 蒋秋霞, 董燕, 等. 常规治疗辅以长时程经颅直流电刺激对创伤性脑损伤后微意识状态患者意识恢复的作用 [J]. *中华创伤杂志*, 2022, 38(5): 401-406. DOI: 10.3760/cma.j.cn501098-20211104-00571.
- [41] Zhang X, Liu B, Li Y, et al. Multi-target and multi-session transcranial direct current stimulation in patients with prolonged disorders of consciousness: a controlled study [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 641951. DOI: 10.3389/fnins.2021.641951.
- [42] Liu S, Gao Q, Guan M, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in patients with prolonged

- disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 998953. DOI: 10.3389/fneur.2022.998953.
- [43] Zhang Y, Song W, Du J, et al. Transcranial direct current stimulation in patients with prolonged disorders of consciousness: combined behavioral and event-related potential evidence [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 620. DOI: 10.3389/fneur.2017.00620.
- [44] Martens G, Fregni F, Carrière M, et al. Single tDCS session of motor cortex in patients with disorders of consciousness: a pilot study [J]. *Brain Inj*, 2019, 33: 1679-1683. DOI: 10.1080/02699052.2019.1667537.
- [45] Huang W, Wannez S, Fregni F, et al. Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state: a sham-controlled randomized clinical trial [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10 (3): 718-720. DOI: 10.1016/j.brs.2017.02.001.
- [46] Thibaut A, Schiff N, Giacino J, et al. Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18 (6): 600-614. DOI: 10.1016/S1474-4422 (19) 30031-6.
- [47] 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.
- [48] Wang Y, Liu W, Wang Y, et al. Long-term HD-tDCS modulates dynamic changes of brain activity on patients with disorders of consciousness: a resting-state EEG study [J]. *Comput Biol Med*, 2024, 170: 108084. DOI: 10.1016/j.compbimed.2024.108084.
- [49] Zhang R, Zhang L, Guo Y, et al. Effects of high-definition transcranial direct-current stimulation on resting-state functional connectivity in patients with disorders of consciousness [J]. *Front Hum Neurosci*, 2020, 23, 14: 560586. DOI: 10.3389/fnhum.
- [50] Sun W, Liu G, Dong X, et al. Transcranial direct current stimulation improves some neurophysiological parameters but not clinical outcomes after severe traumatic brain injury [J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22 (1): 15. DOI: 10.31083/j.jin2201015.
- [51] 池林, 李红玲, 赵龙, 等. 经颅直流电刺激对意识障碍患者恢复的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40 (9): 652-656. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0245-1424.2018.09.004.
- [52] Martens G, Lejeune N, O'Brien AT, et al. Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11 (5): 982-990. DOI: 10.1016/j.brs.2018.04.021.
- [53] 王珊珊, 路伟, 李巧荣, 等. 经颅直流电刺激不同刺激参数对颅脑损伤后最小意识障碍患者的疗效 [J]. *武汉大学学报 (医学版)*, 2025, 46 (4): 517-523. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0378.
- [54] 中国残疾人康复协会, 中国康复医学会, 中国康复研究中心. 慢性意识障碍康复中国专家共识 [J]. *中国康复理论与实践*, 2023, 29 (2): 125-139. DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2023.02.001.
- [55] Naro A, Bramanti P, Leo A, et al. Transcranial alternating current stimulation in patients with chronic disorder of consciousness: a possible way to cut the diagnostic Gordian knot [J]. *Brain Topogr*, 2016, 29 (4): 623-644. DOI: 10.1007/s10548-016-0489-z.
- [56] De Koninck BP, Brazeau D, Deshaies AA, et al. Modulation of brain activity in brain-injured patients with a disorder of consciousness in intensive care with repeated 10-Hz transcranial alternating current stimulation (tACS): a randomised controlled trial protocol [J]. *BMJ Open*, 2024, 14 (7): e078281. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-078281.
- [57] Wischniewski M, Alekseichuk I, Opitz A. Neurocognitive, physiological, and biophysical effects of transcranial alternating current stimulation [J]. *Trends Cognit Sci*, 2023, 27 (2): 189-205. DOI: 10.1016/j.tics.2022.11.013.
- [58] Jensen BR, Mallin AS, Schmidt SI, et al. Long-term treatment with transcranial pulsed electromagnetic fields improves movement speed and elevates cerebrospinal erythropoietin in Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2021, 16 (4): e0248800. DOI: 10.1371/journal.pone.0248800.
- [59] Alon G, Yungher DA, Shulman LM, et al. Safety and immediate effect of noninvasive transcranial pulsed current stimulation on gait and balance in Parkinson disease [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26 (9): 1089-1095. DOI: 10.1177/1545968312448233.
- [60] Ruhnau P, Rufener KS, Heinze HJ, et al. Pulsed transcranial electric brain stimulation enhances speech comprehension [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13 (5): 1402-1411. DOI: 10.1016/j.brs.2020.07.011.
- [61] Morales-Quezada L, Cosmo C, Carvalho S, et al. Cognitive effects and autonomic responses to transcranial pulsed current stimulation [J]. *Exp Brain Res*, 2015, 233 (3): 701-709. DOI: 10.1007/s00221-014-4147-y.
- [62] Miniussi C, Harris J, Ruzzoli M. Modelling non-invasive brain stimulation in cognitive neuroscience [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37 (8): 1702-1712. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.06.014.
- [63] Barra A, Rosenfelder M, Mortaheb S, et al. Transcranial pulsed current stimulation versus transcranial direct current stimulation in patients with disorders of consciousness: a pilot, sham-controlled cross-over double-blind study [J]. *Brain Sci*, 2022, 12 (4): 429. DOI: 10.3390/brainsci12040429.
- [64] Snowball A, Tachtsidis I, Popescu T, et al. Long-term enhancement of brain function and cognition using cognitive training and brain stimulation [J]. *Curr Biol*, 2013, 23 (11): 987-992. DOI: 10.1016/j.cub.2013.04.045.
- [65] Mancuso M, Abbruzzese L, Canova S, et al. Transcranial random noise stimulation does not improve behavioral and neurophysiological measures in patients with subacute vegetative unresponsive wakefulness state (VS-UWS) [J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11: 524. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00524.
- [66] van der Groen O, Potok W, Wenderoth N, et al. Using noise for the better: the effects of transcranial random noise stimulation on the brain and behavior [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 138: 104702. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2022.104702.
- [67] Dong L, Li H, Dang H, et al. Corrigendum: efficacy of non-invasive brain stimulation for disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1293703. DOI: 10.3389/fnins.2023.1293703.
- [68] Malekahmad M, Frazer A, Zoghi M, et al. Transcranial pulsed current stimulation: a scoping review of the current literature on scope, nature, underlying mechanisms, and gaps [J]. *Psychophysiology*, 2024, 61 (3): e14521. DOI: 10.1111/psyp.14521.
- [69] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128 (9): 1774-1809. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.06.001.
- [70] Bjeki J, Živanović M, Stanković M, et al. The subjective experience of transcranial electrical stimulation: a within-subject comparison of tolerability and side effects between tDCS, tACS, and oDCS [J]. *Front Hum Neurosci*, 2024, 18: 1468538. DOI: 10.3389/fnhum.2024.1468538.

(修回日期: 2025-06-11)

(本文编辑: 凌 琛)