



非侵入性脑刺激技术在工作记忆研究中的应用*

李莉莉^{1,2)} 李勇辉^{3,4)} 申寻兵^{1,2)}** 董昕文³⁾**⁽¹⁾ 江西中医药大学人文学院, 南昌 330004; ⁽²⁾ 江西中医药大学江西省中医药管理局中医心理与脑科学重点实验室, 南昌 330004;⁽³⁾ 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101; ⁽⁴⁾ 中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

摘要 工作记忆是人类认知功能的核心组成部分, 负责信息的短暂存储与加工, 并在日常任务执行中发挥重要作用。工作记忆的缺陷会导致高级认知过程和发展障碍, 并且随着个体年龄的增长, 工作记忆能力往往会衰退。鉴于大脑具有可塑性的特点, 非侵入性脑刺激 (noninvasive brain stimulation, NIBS) 已经被用于激活特定大脑区域, 以改善工作记忆功能。目前的证据表明, NIBS 有潜力成为改善工作记忆的有效工具, 主要包括经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅电刺激 (transcranial electrical stimulation, tES) 等。本文首先综述了工作记忆的神经生理基础, 然后回顾了近年来 NIBS 在健康成人工作记忆干预中的应用, 讨论了其在提升工作记忆方面的潜在效益和局限, 为工作记忆的深入研究和临床转化提供一定参考。

关键词 工作记忆, 非侵入性脑刺激, 干预**中图分类号** B842, B845**DOI:** 10.16476/j.pibb.2023.0458

工作记忆是一个短暂存储和处理有限信息的系统, 是人类思维活动的核心。它支持执行各类认知功能, 包括但不限于语言理解、逻辑推理和问题解决等复杂任务^[1]。研究表明, 具有较高工作记忆能力的学生在学业上表现更为出色^[2-3], 除此之外, 工作记忆也在儿童、老年人等多个人群中扮演着关键的认知角色。然而, 工作记忆与流体智力紧密相关, 通常会随着年龄的增长而逐步衰退^[4-5], 影响工作和生活。另外, 工作记忆缺陷也是导致高级认知过程和发展障碍的关键因素^[6]。因此, 深入研究工作记忆的生理机制并确定预防和干预工作记忆缺陷的有效措施显得尤为关键。

大脑皮层中的持续活动是工作记忆的潜在神经基础之一^[7]。一种可能的生物物理机制涉及到通过再生离子电流引发的电位变化, 这可能会对维持神经元的活跃状态产生影响。脑内不同区域承担着不同的功能, 并且特定的脑电振荡与不同的大脑功能和状态相对应^[8]。此外, 不同脑区之间的互联和信息交流, 以及这些区域内的脑振荡同步, 对工作记忆的运行至关重要^[9]。近年来, 非侵入性脑刺激 (noninvasive brain stimulation, NIBS) 作为一项神经调控技术, 已经成为逐渐深入研究的领域,

该技术能够对特定脑区的活动进行调节。研究表明, 它对于包括记忆力在内的多种认知能力有着不同程度的增进作用^[10-11], 研究涵盖了老年人、青年人等不同群体, 是一种充满前景的干预方法。

NIBS 不单能在应用期间调整神经活动, 而且能够引发大脑皮层兴奋性及活动模式的长期变化。经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 和经颅电刺激 (transcranial electrical stimulation, tES) 是目前 NIBS 领域内应用最为广泛的两种技术, 这两种技术基于不同的物理原理在大脑中产生不同的影响。TMS 利用磁场产生的电流来激发或抑制大脑中的神经元, 而 tES 通过直接施加微弱的电流来调节神经元的活动。tES 主要包括经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation, tACS) 等。

* 科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目(2021ZD0202104)资助。

** 通讯联系人。

董昕文 Tel: 010-64850437, E-mail: dongxw@psych.ac.cn

申寻兵 Tel: 0791-87119577, E-mail: 20060923@jxutcm.edu.cn

收稿日期: 2023-11-20, 接受日期: 2024-01-26

本文旨在综述工作记忆的潜在生理机制,并探讨几种常见的NIBS技术以及一些新技术干预工作记忆的研究。这些内容将有助于深化对工作记忆机制的理解,并促进更安全、更有效干预策略的发展。

1 工作记忆生理机制

1.1 工作记忆的生物物理机制

近几十年的生理学研究揭示了大脑神经元的持续放电活动是维持工作记忆功能的关键神经基础。在早期研究中观察到,在需要保持信息的延迟期间,灵长类动物前额叶的特定神经元展现出持续而增强的放电活动^[12]。这一现象在啮齿类动物以及人类的前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)中也得到了验证^[13-14]。

引发神经元这种持续性放电的生物物理机制之一,被认为是由再生的钙离子(Ca^{2+})或钠离子(Na^{+})电流所介导的平台电位。去极化刺激使得膜电位发生改变,激活电压依赖性的离子通道,并引起 Ca^{2+} 或 Na^{+} 内流,从而持续地去极化神经元。这一初始电流触发更多离子通道开放,导致进一步去极化,进而产生重复的尖峰放电^[15]。神经群体维持持久性状态的一种机制是通过网络中活跃神经元之间的反复突触连接强化而形成特定的“特权”活动模式,该模式最终将神经群体的活动导向预定的状态^[16]。此外,N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体突触的慢速动态特性使得通过NMDA受体介导的兴奋成为产生神经回路中稳定持续活动的一个关键因素^[17]。

1.2 工作记忆的一些相关脑区

电生理学研究在灵长类动物的前额叶皮层中首次揭示了一个重要现象:即使在需要记忆的短暂感觉刺激消失后,这一区域的神经元群仍持续放电^[18]。在人类中,Courtney等^[13]以及Zarahn等^[19]也报告了在执行工作记忆任务时,PFC表现出持续的神经活动,这一发现通过脑损伤研究得到了进一步证实^[20]。PFC的职能不限于信息存储,它还承担着自上而下的调节作用,通过维护高级表征并调节整个大脑网络的活动流来执行此功能^[4, 21-23]。特别是,脑成像研究已经确认了工作记忆能力与左侧背外侧前额叶皮层(the dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)的活跃程度密切相关^[24]。DLPFC通过检索存储的信息、抑制无关刺激、更新信息以及自上而下的控制记忆过程,在维

持工作记忆方面起着核心作用^[25]。此外,DLPFC是美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准用于治疗抑郁症的重复TMS(rTMS)的靶点。

工作记忆容量的脑活动与顶叶皮层密切相关,这些活动首先在后顶叶区域被观察到。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和脑电(electroencephalography, EEG)研究显示,后顶叶皮层的激活程度会随着记忆负荷的增加而线性增长^[26-27]。进一步研究显示,顶内沟(intraparietal sulcus, IPS)的活动,特别是下顶内沟,对于工作记忆中维持的项目数量十分敏感,而上顶内沟对任务的复杂度更敏感^[28],暗示了顶叶皮层可能也参与工作记忆精度的维持^[29]。

近年来,通过脑成像等技术,研究者发现工作记忆的稳定运作需要多个脑区间的紧密合作^[30]。Gazzaley等^[31]研究揭示,在任务执行的延迟期间,前额叶皮层和顶叶皮层之间的功能性连接显著增强。这种前额叶与顶叶之间的神经同步活动,特别是神经元群体间的同步振荡,被认为是工作记忆中一个关键的调节机制^[9, 32-33]。

1.3 工作记忆的神经振荡机制

神经振荡是大脑中神经元群间兴奋与抑制回路同步周期性波动的表现,它为不同脑区的协同工作奠定了基础^[34]。振荡的功率表示局部区域的激活状态,区域间的相位锁定则反映了不同脑区神经元群兴奋性的动态变化。工作记忆依赖于这些振荡介导的脑区间协调作用,它通过将神经集合组织成序列化的代码,保持工作记忆中各项目的时序关系^[35]。

工作记忆过程包括编码、信息的维护与操作以及检索三个关键步骤^[36]。其中 θ (4~8 Hz)、 α (8~13 Hz)、 γ (>30 Hz)波是与工作记忆各环节最为相关的频段。 θ 波主要参与记忆项目的时序组织, γ 波则与信息维持相关, α 波协助抑制任务无关信息^[37-39]。

θ 波指示了皮层与海马体的信息交流,通常其强度的增加与记忆负荷的上升成正比,与工作记忆加工、保持和提取过程紧密相连^[40-44]。 γ 波的活跃与工作记忆中信息的维持有关^[45],其活动强度也随着工作记忆负荷的增加而提升^[45-46]。 γ 波也与有意识的感知、信息的选择性处理、记忆内容的主动保存有关,这些过程有助于记忆^[47-49]。与此同时, α 波的增强则反映了对分心刺激抑制需求的增加,

有助于提高对任务相关信息的注意力^[50]。

脑区间的同步振荡对工作记忆功能至关重要^[51]。电生理学证据表明, 额顶叶区域的 θ 波活动和相位同步是工作记忆加工的关键^[52]。同时, 有研究使用 Weight K-order Propagation Number (WKPN) 算法发现, 随着记忆负荷的增加, 额叶和顶枕叶之间在 θ 和 β 频带的连接强度也相应增强^[53]。此外, 增强的额顶叶 θ 相位锁定促进了中央执行功能和存储缓冲区之间的连接, 支持了多个脑区在维持任务相关信息时的协同工作^[54-55]。

交叉频率耦合是不同频段脑振荡间相互作用的另一种形式, 其中 θ - γ 相位振幅耦合对工作记忆尤为关键。这种模式下, γ 波嵌套于 θ 波周期内, 组织记忆内容, θ 周期的长度决定了能容纳的 γ 波数量, 进而影响工作记忆容量^[35, 56-58]。相较于 θ 波谷的 γ 波, θ 波峰上的 γ 波更能显著提升工作记忆表现, 尤其是在80~100 Hz频率范围内^[59]。因此, 延长 θ 周期增加内嵌 γ 波的数量可提高记忆容量。而神经振荡的夹带理论提出, 当外部刺激与大脑振荡频率匹配时, 即使是低强度刺激也可提高认知处理效率^[60]。

2 NIBS干预工作记忆的研究现状

2.1 TMS干预工作记忆的研究现状

TMS通过在大脑皮层引发短暂而强烈的电磁场, 激发神经元活动, 产生动作电位, 进而诱导神经激活发生变化。其应用形式包括单脉冲和重复脉冲(如rTMS)等。rTMS是目前使用最广泛的形式, 可以通过高频(>5 Hz)或低频(1 Hz)刺激来增加或减少皮质的兴奋性, 分别产生长时程增强或长时程抑制效应^[61]。这些效应与NMDA受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体和钙通道调控下的谷氨酸突触强度变化有关^[62]。通常使用的是传统的8字形线圈, 深度经颅磁刺激使用H线圈, 可以到达更深的皮层结构^[63]。

通常, 低频刺激被用于前额叶区域进行干预, 结果显示, 有时仅出现生理变化而无行为改善, 有时两者并存^[64-67]。一项针对中老年人的研究发现, 局部反应与工作记忆仅在左前额叶刺激后显著相关^[68]。未发现行为改善的原因可能是个体头部解剖结构不同, 刺激强度可能未带来期望的诱导电场, 刺激应用的时机及任务等的不同。Albouy

等^[64]的研究首次展示了通过 θ -rTMS(5 Hz)提高了工作记忆任务中特定大脑区域的活动及其准确性。在任务执行期间, θ -rTMS显著提升了IPS的诱发活动及其持续性, 并增强了额顶叶区域的 θ 振荡和锁相值。在Webler等^[65]的研究中, 单脉冲TMS应用在左背外侧前额皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)提高了被试在高负荷N-back任务中的准确性, 并增加了默认模式网络节点的失活。Gordon等^[69]研究了 θ - γ 相位振幅耦合对工作记忆的影响, 发现在 θ 波负峰施加 γ 波刺激可增加 θ 波功率和缩短反应时间。有证据表明, 结合经颅磁刺激和认知任务可增强干预的效应^[70], 可能是因为二者在相同的神经基质上产生累积效应^[65]。

θ 爆发脉冲刺激(theta-burst stimulation, TBS)是一种新的rTMS方案, 更贴近大脑自然的振荡活动。包含间歇TBS(intermittent TBS, iTBS)和连续TBS(continuous TBS, cTBS)两种主要模式, 通过模拟神经节律活动来诱导神经回路中的长时程增强或抑制效应, 相较于传统的rTMS, 对突触可塑性的影响更快速且持久。例如, Hoy等^[71]研究发现, 将iTBS应用于左侧DLPFC 190 s就能显著改善健康被试的工作记忆表现, 并引起任务相关的额-顶叶 θ 同步和顶叶 γ 波段功率的增加。有研究将iTBS应用于右侧DLPFC显著改善了中等负荷工作记忆任务的行为表现, 而将cTBS应用于右侧DLPFC则损害了中等负荷任务中工作记忆表现^[72-73]。一项元分析表明, 尽管iTBS可能会增强认知功能, 但研究间存在着显著的异质性^[74]。在有的研究中, 对右侧DLPFC施加iTBS增强了视觉空间工作记忆表现, 而在其他研究中, 刺激可能没有显著的行为效应, 或仅表现出显著的神经效应^[75-76]。没有观察到显著的行为效应可能由于健康被试对单次iTBS反应的变异性。此前有研究发现, 通过对运动皮质进行单次iTBS刺激引起的运动诱发电位增强仅在67.9%的被试中观察到^[77]。也可能是通过翻转线圈进行伪刺激时, 线圈的一个部分与头皮接触, 可能在皮层中引起一些电流流动^[78]。另外, 相对于生理测量, 行为测量的灵敏度较低, 因此有些研究仅发现了显著的神经效应, 但在行为结果上未显示出显著效应。

综上所述, 通常采用低频TMS刺激来研究健康成人的工作记忆, 刺激的主要区域大多位于前额叶。使用TBS可以缩短干预时间, 一般来说,

iTBS 可以改善工作记忆，cTBS 则具有抑制效果。实验方案、个体差异、行为任务、测量内容以及测量方式都可能影响实验结果。因此，应根据具体的研究目的设计实验方案，用电场建模来确定刺激幅

度，使用个体化的定位方法，并选择合适的任务和测量方法。生理测量更为直接，使用带有 EEG 的闭环方法也可能提高功效。TMS 干预工作记忆的部分研究汇总如表 1 所示。

Table 1 Summary of some studies on TMS modulation of working memory
表1 TMS干预工作记忆的部分研究总结

作者	类型	被试和设计	刺激位点	刺激频率/ 持续时间/次数	干预效果
Albouy等 ^[64]	rTMS	17人，被试内，节律性和非节律性刺激	左IPS	5 Hz/11 min	行为任务准确性提高， θ 波功率更强，额顶叶区域的 θ 锁相也有增加
Webler等 ^[65]	单脉冲TMS	20人，被试内，真伪刺激	左DLPFC	5 min	被试在高负荷任务中的准确性提高，默认模式网络节点的死活增加
Beynel等 ^[66]	rTMS	29人，被试内，真伪刺激	左DLPFC、左外侧顶叶皮质	5 Hz/19 min	未发现显著的行为改善
van der Plas等 ^[67]	rTMS	40人，被试间，按刺激位点分组	左DLPFC、头顶	1 Hz/5 min	左DLPFC刺激提升了记忆表现，在顶叶引起了更强的 β 波功率
Redondo-Camós等 ^[68]	双相单脉冲	52人（中老年人），按刺激位点分为两种条件，一部分人完成两种条件，一部分人完成其中一种	左前额叶、左下顶叶	~9 min	局部反应与工作记忆仅在左前额叶刺激后显著相关
Gordon等 ^[69]	rTMS	16人，被试内，刺激应用在 θ 波振荡的负峰、正峰或随机相位	前额叶	100 Hz/21 min	负峰rTMS增加了前额叶 θ 波功率和 θ - γ 相位幅度耦合，减少工作记忆反应时。正峰rTMS降低了前额叶 θ 波功率，随机相位rTMS后没有观察到变化
Hoy等 ^[71]	iTBS	19人，被试内，真伪刺激	左DLPFC	50 Hz/3 min	刺激后40 min内工作记忆表现得到显著提升，额顶叶 θ 同步和顶叶 γ 波段功率增加
Ngetich等 ^[72]	cTBS	20人，被试内，按刺激位点分为两种条件	右DLPFC、头顶	50 Hz/190 s	cTBS在右DLPFC损害了被试在2-back任务的辨别力指数，而对4-back任务的辨别力指数无显著影响
Ngetich等 ^[73]	iTBS	24人，被试内，按刺激位点分为两种条件	右DLPFC、头顶	50 Hz/190 s	在右DLPFC进行的iTBS显著改善了2-back任务中辨别力指数和反应时间，对4-back任务的辨别力指数无显著影响
Feng等 ^[75]	iTBS	26人，被试内，左、右DLPFC、伪刺激	左、右DLPFC	50 Hz/190 s	除了练习效应未发现额外的改善
Deng等 ^[76]	iTBS	22人，被试内，真伪刺激	左顶叶	50 Hz/192 s/5次	刺激显著改善了生理结果（对侧延迟活动），但未显著改变行为结果

2.2 tES干预工作记忆的研究现状

tES 通过调整神经元的静息膜电位来影响其放电概率，是一种阈下调控方式^[79]。它与 rTMS 相比，在进行认知任务时的干扰更小，适用于边进行任务边应用的研究场景^[80]。tES 的优势在于成本低、操作简便。虽然在刺激期间可能会有光幻视、痒、针刺感、烧灼感，但这种感觉十分温和，未发现长期副作用^[81-82]，适合长期或重复的认知功能研究。虽然空间精度不如 TMS，但其低干扰性使其在双盲研究中尤为有用。无论是 TMS 还是 tES，短时间内的应用均可在大脑中诱发持久的可塑性变

化，有潜力改善工作记忆。

2.2.1 tDCS干预工作记忆的研究现状

tDCS是最广泛使用的一种 tES，该技术利用阳极和阴极电极在头皮上形成的电场来诱导目标区域神经元的去极化或超极化，这些改变直接作用于神经细胞的膜电位^[80]。阳极刺激倾向于降低神经元的激活阈值，增强脑区的兴奋性；而阴极刺激则可能增加激活阈值，从而降低兴奋性^[83]。长期的 tDCS 刺激可导致突触后改变^[84]，影响 NMDA 受体的活性^[83]，NMDA 受体与学习和记忆过程中的突触可塑性调节紧密相关^[85]。

tDCS对工作记忆的刺激效果依赖于多种参数,如电极的位置、刺激持续时间、刺激强度、电极极性和电极尺寸等。tDCS一般按照脑电国际10-20系统来确定刺激位置,通常将电极放置于前额叶皮层,特别是DLPFC^[86]。刺激通常持续10~30 min,电流设置在1~2 mA范围内,一般使用阳极来改善工作记忆,电极尺寸介于25~35 cm²^[87-88]。

Hill等^[89]的元分析发现,阳极tDCS能显著提升健康参与者执行工作记忆任务的正确率和反应时间,尽管不同研究间存在一定的异质性。有研究表明,刺激额顶叶对于工作记忆容量较高的个体有积极的改善效果,而前额叶刺激产生一般性的、轻微的表现提升^[90]。有研究发现,刺激能引起行为和生理变化,并且这两者之间存在相关性^[91]。也有研究发现,刺激后前额叶 θ 波活动的降低,反应时更慢^[92],或者未观察到行为改变,甚至阳极刺激后DLPFC与顶叶皮质的功能连接降低^[93-94],在一个老年人被试的研究中,刺激仅在干预后和一个月后的随访提高了一项近迁移工作记忆任务的表现^[95]。 θ 波活动的降低可能表明,tDCS干扰了工作记忆过程,但干扰的强度未引起明显性能损害。另外,可能记忆任务与tDCS刺激产生不同的交互作用,导致 θ 波减少。未观察到行为改变可能是由于最佳刺激强度和电极配置的问题仍未解决,刺激强度过低或电极尺寸过大,无法在刺激后显现对任务激活和任务表现的持久影响。被试个体变异,如头发厚度、汗水、头部大小、颅骨厚度等可能导致电流未完全达到目标区域。此外,年轻被试的基线水平较高,可能导致天花板效应,行为改善的空间有限。在刺激后测量任务激活,可能导致错过直接刺激效应。一般情况下,阳极刺激可以增加功能性连接,而刺激后连接降低可能是由于在老化过程中发生的连接增加现象可能会通过刺激而逆转^[96]。

对健康成人的tDCS干预通常只进行一次,但也有研究进行了重复刺激,研究发现,重复刺激显著改善行为表现或者仅带来生理变化^[97-98]。另一项研究比较了单次刺激和两次刺激间隔10 min和20 min的结果,发现相比单次tDCS,间隔20 min进行的重复tDCS提高了任务的反应速度^[99]。

在刺激效应持续时间上,有研究发现,阳极tDCS作用于初级运动皮层时,刺激效果可持续长达2 h^[100]。进一步的研究指出,20~30 min的tDCS刺激可以让这些效果维持90 min甚至更长时间^[101]。在Ohn等^[102]的研究中,发现对左侧

DLPFC进行20~30 min的阳极tDCS刺激,其对工作记忆的促进作用可维持30 min。

单独的工作记忆训练虽能带来近迁移效应,但这些效应通常持续时间短暂,且难以实现远迁移效应^[103]。有元分析显示,相比单独的工作记忆训练,tDCS能更有效促进学习,并能使训练及刺激结束后的改善效果持续数周甚至数月^[104]。在以年轻人为被试的研究中,有研究发现,刺激显著增强了训练的行为效益,并且脑活动增加^[105]。然而,也有研究在刺激后及一个月后进行了随访,未发现刺激在行为或脑活动方面有显著效果^[106],甚至有研究发现在训练后刺激损害了训练表现^[107]。这种缺乏积极效应的现象可能是由于刺激方案或者被试原因(例如,样本量小、基线水平不一致),或者效应太微弱难以观察到。另外,DLPFC在记忆加工中既有促进记忆巩固的功能,同时也通过选择和抑制竞争性记忆来实现记忆抑制的功能,因此,刺激DLPFC可能导致记忆表现的降低^[107]。在以老年人为被试的研究中,有研究发现,工作记忆训练与tDCS结合可以提升行为表现,增加不同脑区间的连通性^[108]。一项研究包括了年轻和年长被试,发现在一个月后仍可观察到增强训练表现和迁移^[109],或者仅在近迁移和远迁移中显示出显著改善^[110],也有研究发现,干预仅增强了容量较低的老年人的工作记忆表现^[111]。

在tES领域,tDCS的研究和应用相对而言更为广泛。虽然有异质性的结果,但有大量研究发现tDCS干预健康成人工作记忆的积极效果,并且tDCS与工作记忆训练结合不仅可以增强训练效果,还可能提高迁移效益,并延长改进效果的维持时间。同样,仍需要大量研究来确定最佳刺激强度和电极配置,使用电场模拟软件进行电场的数值模拟优化刺激设置,同时精确定位刺激区域,充分考虑被试个体差异,选择合适的测量方式。

2.2.2 tACS干预工作记忆的研究现状

tACS通过模拟大脑的自然振荡节律,在皮层神经元上产生振荡的电位变化,影响细胞体和树突的去极化或过极化状态,从而调节大脑内的神经振荡节律^[112]。tACS的作用机制主要包括:a.内源性振荡的夹带效应,即当外部交流电的频率与大脑内部振荡频率匹配时,可以实现暂时同步;b.刺激后效应或离线效应,由于脉冲时间依赖可塑性引起的突触变化,其中,交流电场的反复去极化和超极化作用可能导致长时程的皮层兴奋性改变^[33, 113-114]。

tACS在诱导和夹带内源性脑振荡方面被认为特别有效,因为它模拟了自然振荡的交替性质^[115]。与rTMS相比,tACS诱导的神经振荡夹带效应更集中在特定频率上^[116]。

tACS的刺激参数通常包括电极位置、电流强度、刺激持续时间、刺激频率、相位以及电极大小等因素。在研究中,最常关注的区域是额叶。一般而言,电流强度设置在0.75~2 mA之间,刺激持续时间大约在10~30 min^[117]。在针对健康成人工作记忆的干预研究中,最常使用的频率是 θ 波和 γ 波^[118-119]。为了改善工作记忆表现,通常采用同相刺激,其中研究最多的是传统电极的应用。

很多研究已经发现, θ -tACS能够有效改善工作记忆。有研究发现,低频 θ -tACS能够改善行为表现,但高频 θ -tACS可能会对行为表现产生不利影响^[120]。一些研究使用个性化 θ 波刺激,根据每个人固有的 θ 波频率设置刺激频率,这种方法可以提升行为表现以及额顶叶 θ 波段连接,或者增加 θ 波功率^[121]。此外,也有研究指出, θ -tACS仅在高认知负荷任务中提高^[122-123]。

有研究表明, γ -tACS可以改善行为表现^[124],或者虽然未对行为表现产生显著影响,但引起了生理上的变化^[125],或仅对基线水平较高的被试有效^[126]。还有研究比较了 θ -tACS和 γ -tACS的干预效果,在该研究中,8 Hz的刺激在提高高认知负荷任务的准确性方面,显著优于40 Hz和伪刺激组^[127]。

tACS的干预效果可能会受到刺激相位的影响。当两个大脑区域间的电流相位是同步(0°)或者相反(180°)时,可能产生不同的效果。通常情况下,使用同相 θ 波刺激可以增强工作记忆的表现,而反相 θ 波刺激可能导致记忆表现的下降。有研究通过比较同相和反相刺激发现,仅同相刺激与伪刺激相比提升了任务表现^[122]。然而,也有研究报道了反相 θ 波刺激对工作记忆表现的增强作用^[128]。

在传统电刺激期间,大脑内的电流相对分散,从而限制了电流靶向特定皮层结构的准确性。高精度经颅直流电刺激(high-definition tDCS, HD-tDCS)和高精度经颅交流电刺激(high-definition tACS, HD-tACS)是对传统tES的改进,它们用更小的电极,增加大脑表面电流密度和刺激聚焦性,以有效地限制电流在目标区域外的传播。有限元电场模型的预测显示,这种电极配置能更精确地控制电流,主要集中在活动电极下方的脑区^[129-131]。Hill等^[132]研究发现,与传统的tDCS相比,HD-tDCS在刺激后5 min和30 min时能够引起更广泛的神经调节变化,这种变化在顶枕部通道中特别明显,表现为 β 和 γ 波功率的显著降低。在一项HD-tACS研究中,相比于固定频率刺激,只有个性化的 θ 波刺激可以提升健康成年人的工作记忆能力^[133]。另外有研究发现,HD-tACS不仅提高了行为表现,还增强了额顶叶 θ 波的同步性^[134]和 θ 波段的EEG功率^[135]。有研究使用多位置多相位tACS(multi-site multi-phase-tACS, msmp-tACS)比较了同相位tACS,右侧IPS比左侧IPS滞后 90° (RL)和左侧IPS比右侧IPS滞后 90° (LR)分别应用在双边IPS的干预效果,结果发现RL显著影响了工作记忆表现^[136]。有研究比较了HD-tDCS和HD-tACS对工作记忆的干预效果,在该研究中,相对于伪刺激,在左侧DLPFC应用HD-tACS仅在高负荷条件下显著改善工作记忆表现^[137]。

综上所述,除了刺激参数外,tACS对工作记忆的干预效果还可能受到任务难度和被试基线水平的影响。目前,确定最佳刺激参数仍需要进行更多实证研究,同时要充分考虑被试的基线水平和所选行为任务的难度。未来的研究可以考虑运用个性化的刺激频率,采用更小的电极以及刺激电流更为聚焦的高精度仪器,以进一步提升干预效果。tES干预工作记忆的部分研究汇总如表2所示。

Table 2 Summary of some studies on tES modulation of working memory

表2 tES干预工作记忆的部分研究总结

作者	类型	被试和设计	刺激位点	刺激频率/刺激强度 /持续时间/次数	干预效果
Menze等 ^[90]	tDCS	124人,被试间,按刺激位点分组+伪刺激	右前额叶和左后顶叶、右前额叶	1.5 mA/10 min	刺激额顶叶对于工作记忆容量较高的个体有积极的改善效果,前额叶刺激产生一般性的、轻微的表现提升

续表2

作者	类型	被试和设计	刺激位点	刺激频率/刺激强度 /持续时间/次数	干预效果
Pupíková等 ^[91]	tDCS	27人, 被试内, 真伪刺激	右额顶叶	2 mA/20 min	与伪刺激相比, tDCS提高了认知速度, 与受刺激的前额顶网络与默认模式网络之间静息态功能连接减少的幅度相关
Nikolin等 ^[92]	tDCS	100 人, 被试间, 真伪刺激组	左DLPFC	1 mA、2 mA/15 min	刺激后前额θ事件相关同步显著减少, 反应时较伪刺激更长, 行为和生理变化没有显著相关
Claaß等 ^[93]	tDCS	36人, 被试内, 阴极、阳极、伪刺激	左DLPFC	1 mA/21 min	未发现阳极刺激导致行为表现、任务激活、有效连接和定向连接的改变, 阳极刺激后DLPFC与顶叶皮质的功能连接降低
Dumont等 ^[94]	tDCS	47人, 被试内, 阳极、阴极、伪刺激	左顶内沟	2 mA/20 min	未发现阳极、阴极和伪刺激之间的准确性或反应时方面的显著差异
Antonenko等 ^[95]	tDCS	56人 (老年人), 被试间, 真伪刺激组	左DLPFC	1 mA/20 min/9次	刺激仅在干预后和一个月后的随访提高了一个近迁移工作记忆任务的表现
Voegtle等 ^[97]	tDCS	20人, 被试间, 真伪刺激组	左DLPFC	1 mA/1 min/5次	刺激对行为表现没有显著影响, 重复性阳极tDCS后P300幅度显著增加, 与任务表现呈正相关
Moghadas等 ^[98]	tDCS	54人, 被试间, 4组 (不同位点的真伪刺激)	右DLPFC、右PPC	1.5 mA/15 min/5次	对额叶和顶叶的刺激均显著增强了工作记忆容量、导致更快的反应速度。与右PPC相比, 对左DLPFC的刺激导致了更短的反应时间
Zhu等 ^[99]	tDCS	36人, 被试间, 单独刺激组、重复刺激组 (间隔10 min和20 min)、伪刺激组	右后顶叶	1.5 mA/10 min	重复刺激显著改善了行为任务的反应速度。相对于单次tDCS, 间隔20 min进行的重复刺激提高了被试在3-back任务的反应速度
Ohn等 ^[102]	tDCS	15人, 被试内, 真伪刺激	左DLPFC	1 mA/30 min	任务准确性提升, 改善在刺激结束后维持了30 min
Ke等 ^[105]	HD-tDCS和训练	34人, 被试间, 真伪刺激组	左DLPFC	2 mA/30 min/10次	刺激显著增强了训练的行为效益, 与安慰组相比, 实验组在训练结束时显示出增强的θ、α、β和γ任务相关振荡, 并且在训练后3周P300反应显著增加
Assecondi等 ^[106]	tDCS和训练	26人, 被试间, 真伪刺激	右DLPFC	2 mA/20 min/3次	未发现刺激在行为或脑活动方面有显著效果
Au等 ^[107]	tDCS和训练	81人, 被试间, 真伪刺激	右DLPFC	2 mA/25 min/6次	与伪刺激相比, 刺激未增强训练表现, 但在训练后刺激损害了训练表现
Assecondi等 ^[111]	tDCS和训练	28人 (老年人), 被试间, 真伪刺激组	右DLPFC	2 mA/20 min/5次	干预增强了容量较低的老年人的工作记忆表现
Teixeira-Santos等 ^[110]	tDCS和训练	54人 (老年人), 被试间, 刺激+训练、伪刺激+训练、双伪	左DLPFC	2 mA/20 min/5次	训练改善了老年被试在任务中的表现, 但只有接受刺激加训练在近迁移和远迁移中显示出显著改善
Nissim等 ^[108]	tDCS和训练	28人 (老年人), 被试间, 真伪刺激	双边DLPFC	2 mA/20 min/2周	干预后行为任务的准确性显著提升, 左DLPFC和右顶叶下小叶之间连通性显著增加
Antonenko等 ^[109]	tDCS和训练	40人 (年轻和老长被试都包括), 被试间, 真伪刺激	右额顶叶	1 mA/20 min/3次	tDCS和训练在训练后能够提升训练表现, 与记忆网络变化相关, 在一个月后增强训练表现和迁移
Guo等 ^[120]	tACS	44 人, 被试内, 4 Hz, 7 Hz, 伪刺激	右顶叶	4 Hz、7 Hz/ 1.5 mA/20 min	4 Hz刺激增强了记忆表征的质量, 7 Hz刺激减少了工作记忆的容量

续表2

作者	类型	被试和设计	刺激位点	刺激频率/刺激强度/持续时间/次数	干预效果
Tuba等 ^[121]	tACS	46人, 被试间, 个性化 θ 波、个性化 θ 波-1 Hz, 伪刺激	左额顶叶	个性化 θ 波、个性化 θ 波-1 Hz/1.5 mA/20 min	个性化 θ 波-1 Hz刺激增强了刺激后视觉记忆任务的表现, 任务表现的增强与左额顶叶 θ 波段连接相关; 个性化 θ 波后静息状态下的 θ 波功率增加
Biel等 ^[122]	tACS	46人(被试间), 20人(被试内)反相, 伪刺激, 同相Cz(共享回路)、同相聚焦(环回路)	左额顶叶(同相和反相)	1 mA、1.5 mA/14 min	在高负荷任务中同相和同相聚焦刺激与伪刺激相比提升了任务表现
Draaisma等 ^[123]	tACS	20人(老年人), 被试内, 真伪刺激	右额顶叶	个性化 θ 波/2 mA/30 min/2次	刺激在高负荷任务中提升了任务表现
Park等 ^[124]	tACS	20人, 被试内, 80 Hz、40 Hz、伪刺激	右IPS	40 Hz, 80 Hz/1 mA/20 min	80 Hz的刺激可以提高工作记忆容量
Kvašňák等 ^[125]	tACS	41人, 被试间, 真伪刺激	前额叶	40 Hz/1.5 mA/10 min	刺激使高 β 和低 γ 脑电频带的功率谱密度增加和左右相干性下降, 对行为结果没有显著影响
Thompson等 ^[126]	tACS	51人, 被试内, 10 Hz、35 Hz, 伪刺激	双边顶叶	10 Hz、35 Hz/1.5 mA/20 min	γ -tACS显著提高被试工作记忆回忆精度。但是与伪刺激相比, 低绩效者在刺激后的行为结果没有显著变化
Zeng等 ^[127]	tACS	48人, 被试间, 8 Hz组、40 Hz组、伪刺激组	前额叶	8 Hz、40 Hz/2 mA/20 min	8 Hz刺激在3-back、4-back任务准确性的改善显著大于40 Hz和伪刺激组
Sahu等 ^[128]	tACS	18人, 被试内, 真伪刺激	右额顶叶(反相)	6 Hz/1.5 mA/15 min	反相刺激提升被试在任务中的准确性、容量, 低表现者获益更多
Hill等 ^[132]	HD-tDCS	19人, 被试内, HD-tDCS, 双极tDCS、伪刺激	左DLPFC	1 mA/20 min	刺激后5 min和30 min时引起更广泛的神经调节变化, β 和 γ 波功率的显著降低
Zhang等 ^[133]	HD-tACS	20人, 被试内, 固定频率、个性化频率, 伪刺激	右额顶叶	4 Hz、个性化 θ 波/1 mA/25 min	只有个性化 θ 刺激提升健康成年人一般空间能力
Hu等 ^[134]	HD-tACS	20人, 被试内, 同相、反相、伪刺激	左额顶叶	个性化 θ 波/1 mA/30 min	同相刺激提高了工作记忆容量高的被试在高记忆负荷下的任务表现以及额顶叶 θ 波同步
Yang等 ^[135]	HD-tACS	15人, 被试内, 刺激位点和伪刺激	左右前额, 左右额前	5 Hz/1 mA/16 min	在tACS期间和之后, 工作记忆行为任务、血流动力学反应强度、 θ 和 δ 波段的脑电图功率均有所增加
Park等 ^[136]	msmp-tACS	16人, 被试内, 同相位, RL, LR	双边IPS	80 Hz/1 mA/约18 min	RL显著影响了工作记忆表现
Rauh等 ^[137]	HD-tACS、HD-tDCS	16人, 被试内, tACS、tDCS、伪刺激	tACS: 左DLPFC、右顶叶 tDCS: 左DLPFC	1.5 mA/21 min tACS: 5 Hz	与伪刺激相比, 在左侧DLPFC应用tACS在高记忆负荷条件下显著改善工作记忆表现

2.3 其他NIBS技术干预工作记忆的研究现状

经颅随机噪声刺激(transcranial random noise stimulation, tRNS)是一种将随机噪声电信号施加于大脑的技术,它在0.1~640 Hz的频率范围内产生随机波动的电流,以此调节神经元活动。研究发现,在初级运动皮层上应用10 min的tRNS可以增

强该区域的兴奋性,其效果可持续约60 min,这与阳极tDCS引发的神经可塑性效应相似^[138]。在达到理想噪声水平的强度时,tRNS的效果尤为明显。

Murphy等^[139]的研究中包含了年轻和年长的被试,他们在左DLPFC分别应用阳极tDCS、高频tRNS以及伪刺激,使用Sternberg工作记忆任务评

估行为变化。研究结果表明, 与tDCS和伪刺激相比, tRNS显著提升了工作记忆准确性, 并在编码阶段引起 θ 波和 γ 波振荡增强, 显示出tRNS在增强健康成年人工作记忆表现方面的潜力。但也有研究显示, tRNS显著增强通过认知训练提高的工作记忆效果^[140], 该结果可能受到干预效果存在显著个体差异的影响。首先, 该研究的被试具有较高的受教育水平, 认知水平可能达到了天花板。其次, 不同研究使用的刺激参数不尽相同。此外, 该研究使用的认知测试可能并不适用于老年人。

传统的tES主要针对脑皮层表面神经元, 受限于安全刺激强度, 难以直接影响深层脑区。相位干涉刺激(temporal interference stimulation, TIS)作为一种新型无创脑刺激技术, 通过同时施加频率相近的高频电流于多个脑区, 利用两种高频电流间低频包络波特异性激活深层脑结构(如海马)中的神经元, 而不影响周围组织, 这一方法在啮齿类动物模型中已被证实有效^[141]。高频刺激由于超出神经膜时间常数, 减少皮肤感知和视网膜反应, 两个频率的电流在交叉点处产生干涉信号, 即两个电场频率之差形成的新频率, 这种信号足以调控神经元活动^[142]。Zhang等^[143]的研究比较了TIS和tACS在健康受试者执行*n*-back任务时的效果, 刺激靶点位于右额顶叶区域, 两个通道的电流频率分别设定为2 000 Hz和2 006 Hz。每对电极的电流峰峰值为2 mA, 刺激时长约15 min。结果显示, TIS在3-back任务中仅轻微改善了反应时间。尽管如此, 该研究验证了TIS的安全性, 并为其他研究提供一

定参考。

另外, 有研究把不同NIBS技术联合应用。例如, 一项研究联合应用了tDCS和iTBS, 并与单独应用这些技术的效果进行了比较, 结果显示, iTBS导致更快的反应时间^[144]。另一项研究把tDCS和经皮迷走神经刺激(transcutaneous vagus nerve stimulation, taVNS)结合使用, taVNS刺激电极放置在耳廓上, 通过耳迷走神经的耳支和其神经连接, 向脑干、额叶、顶叶以及其他亚皮层区域发送脉冲。该研究发现, 联合刺激和单独使用taVNS都显著提高了准确率, 且联合刺激的改善程度显著大于两种刺激各自单独进行^[145]。

经颅超声刺激(transcranial ultrasound stimulation, TUS)通过超声波以非侵入性方式激活大脑, 不仅具有高空间精度和低成本, 还能够触及并激活深层脑结构, 且安全性良好^[146]。TUS的神经调节效果可能来源于超声波与神经元膜及其机械敏感离子通道的相互作用, 导致神经元兴奋性和放电率的短期和长期变化^[147]。虽然TUS在人类应用中仍处于初步阶段, 但早期研究已显示其有助于缓解慢性疼痛患者的疼痛与情绪问题^[148]。作为一种新兴的非侵入性神经调节手段, TUS不仅与EEG、fMRI等脑成像技术以及TMS等神经调节技术兼容, 还在基础和应用研究中展现出巨大的潜力。

以上技术在干预工作记忆的研究和应用尚处于起步阶段, 但仍展出其潜力。其他NIBS技术干预工作记忆的部分研究汇总如表3所示。

Table 3 Summary of some studies on other NIBS modulation of working memory

表3 其他NIBS技术干预工作记忆的部分研究总结

作者	类型	被试和设计	刺激位点	刺激频率/刺激强度/ 持续时间/次数	干预效果
Murphy等 ^[139]	tRNS	49人(年轻和年长被试都包括), 被试间, tDCS组、tRNS组、伪刺激组	左DLPFC	100~640 Hz/1 mA/11 min	工作记忆准确性显著提高, 编码阶段 θ 波和 γ 波振荡增强
Brambilla等 ^[140]	tRNS	47人, 被试间, 真伪刺激组	双侧DLPFC	0.705 mA、1 mA/20 min/5次	刺激未显著调节工作记忆
Zhang等 ^[143]	TIS	60人, 被试间, TIS组、tACS组、伪刺激组	右额顶叶	两个通道为2 000 Hz, 另外两个通道为2 006 Hz/4 mA/15 min	被试在行为任务中反应时轻微减少
Razza等 ^[144]	tDCS + iTBS	54人, 被试内, tDCS、iTBS、联合刺激、伪刺激	tDCS: 双边DLPFC TBS: 左DLPFC	tDCS: 2 mA/11 min TBS: 8 min 40 s 联合刺激: 两种刺激依次进行	iTBS导致反应时更短

续表3

作者	类型	被试和设计	刺激位点	刺激频率/刺激强度/ 持续时间/次数	干预效果
Zhao等 ^[145]	tDCS+taVNS	实验一：60人，被试内， tDCS、taVNS、联合刺激 实验二：72人，被试内， tDCS、taVNS、联合刺激、 伪刺激	实验一：左 DLPFC 实验二：右 DLPFC	tDCS：1 mA/30 min taVNS：25 Hz/30 min/电流强度 个性化 联合刺激：两种刺激同时进行， 共30 min	联合刺激和taVNS显著提高了任务准确率，联合刺激改善程度显著大于两种刺激单独进行

NIBS干预工作记忆的研究众多，结果有较大可变性^[149-151]。虽然很多研究展示了NIBS干预工作记忆的有效性，但是也有元分析显示，包括rTMS和tDCS在内的NIBS对工作记忆的表现并没有影响^[152]，这可能主要由刺激参数差异引起^[153-154]。建模研究表明，电流分布受解剖结构、颅骨厚度及皮层折叠等多种因素影响^[155-157]，个体差异如年龄、基线能力和教育水平也是关键变量^[158-160]。同时，刺激对神经元的影响因其状态（静息或激活）而异，这使得不同的评估时间点（在线或离线）可能导致不同的效果^[161]。NIBS效果的这种变异性为理解认知过程的脑机制、优化及提供个性化干预措施提供了重要信息^[162-163]。

3 总结与展望

本文全面评述了NIBS在改善健康成人工作记忆方面的研究进展，不仅包括工作记忆的生理机制和各种NIBS技术的原理，还总结了这些技术在工作记忆领域中的应用现状，为深入研究工作记忆机制以及在临床实践中应用提供了一定参考。然而，由于篇幅所限，本文未涵盖NIBS在神经和精神障碍人群工作记忆方面的研究。近年来，通过结合EEG、fMRI、眼动追踪等神经成像技术，研究不仅聚焦于NIBS对工作记忆行为表现的改善，也扩展到其引发的神经生理变化，从而为深入探索工作记忆机制以及NIBS的调节作用提供了科学证据。

尽管研究表明NIBS能够调节工作记忆，但其具体机制尚不明晰。当前研究存在局限，如样本量小、刺激参数及靶点选取不明确，导致干预效果通常呈现较弱、不稳定且难以复制的特点。未来研究可关注以下几点。首先，采用神经导航技术精确定位刺激区域，提高刺激的聚焦性和个体化适配^[164]。其次，结合神经影像学手段，直接量化NIBS对感兴趣的局部神经效应的影响，并测量应用刺激对连接的大脑网络产生的影响^[161, 165]。此

外，鉴于NIBS效应的可变性可能与实时神经活动相关，闭环系统的设计有助于实现更精确的刺激控制^[166-169]。未来的研究需进一步关注神经生理信息，以确立工作记忆的生理基础。同时，考虑影响行为和生理结果的变异性因素，开发和验证更精细化的刺激参数及干预策略。

参 考 文 献

- [1] Baddeley A. Working memory. *Science*, 1992, **255**(5044): 556-559
- [2] St Clair-Thompson H L, Gathercole S E. Executive functions and achievements in school: shifting, updating, inhibition, and working memory. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 2006, **59**(4): 745-759
- [3] Magalhães S, Carneiro L, Limpo T, *et al.* Executive functions predict literacy and mathematics achievements: the unique contribution of cognitive flexibility in grades 2, 4, and 6. *Child Neuropsychol*, 2020, **26**(7): 934-952
- [4] Haque Z Z, Samandra R, Mansouri F A. Neural substrate and underlying mechanisms of working memory: insights from brain stimulation studies. *J Neurophysiol*, 2021, **125**(6): 2038-2053
- [5] Vyleta N P, Snyder J S. Prolonged development of long-term potentiation at lateral entorhinal cortex synapses onto adult-born neurons. *PLoS One*, 2021, **16**(6): e0253642
- [6] Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, 2003, **4**(10): 829-839
- [7] Barbosa J, Lozano-Soldevilla D, Compte A. Pinging the brain with visual impulses reveals electrically active, not activity-silent, working memories. *PLoS Biol*, 2021, **19**(10): e3001436
- [8] Herrmann C S, Strüder D, Helfrich R F, *et al.* EEG oscillations: from correlation to causality. *Int J Psychophysiol*, 2016, **103**: 12-21
- [9] Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*, 2005, **9**(10): 474-480
- [10] Herrmann C S, Rach S, Neuling T, *et al.* Transcranial alternating current stimulation: a review of the underlying mechanisms and modulation of cognitive processes. *Front Hum Neurosci*, 2013, **7**: 279
- [11] Hanslmayr S, Axmacher N, Inman C S. Modulating human memory *via* entrainment of brain oscillations. *Trends Neurosci*, 2019, **42**(7): 485-499
- [12] Fuster J M. Unit activity in prefrontal cortex during delayed-response performance: neuronal correlates of transient memory. *J*

- Neurophysiol, 1973, **36**(1): 61-78
- [13] Courtney S M, Ungerleider L G, Keil K, *et al.* Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, 1997, **386**(6625): 608-611
- [14] Pastalkova E, Itskov V, Amarasingham A, *et al.* Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus. *Science*, 2008, **321**(5894): 1322-1327
- [15] Zylberberg J, Strowbridge B W. Mechanisms of persistent activity in cortical circuits: possible neural substrates for working memory. *Annu Rev Neurosci*, 2017, **40**: 603-627
- [16] Hopfield J J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, **79**(8): 2554-2558
- [17] Wang X J. Synaptic basis of cortical persistent activity: the importance of NMDA receptors to working memory. *J Neurosci*, 1999, **19**(21): 9587-9603
- [18] Fuster J M, Alexander G E. Neuron activity related to short-term memory. *Science*, 1971, **173**(3997): 652-654
- [19] Zarahn E, Aguirre G, D'esposito M. A trial-based experimental design for fMRI. *NeuroImage*, 1997, **6**(2): 122-138
- [20] Szczepanski S M, Knight R T. Insights into human behavior from lesions to the prefrontal cortex. *Neuron*, 2014, **83**(5): 1002-1018
- [21] Smith E E, Jonides J. Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 1999, **283**(5408): 1657-1661
- [22] Han S, Zhou H, Tian Y, *et al.* Early top-down control of internal selection induced by retrospective cues in visual working memory: advantage of peripheral over central cues. *Prog Neurobiol*, 2023, **230**: 102521
- [23] Comeaux P, Clark K, Noudoost B. A recruitment through coherence theory of working memory. *Prog Neurobiol*, 2023, **228**: 102491
- [24] Curtis C E, D'esposito M. Persistent activity in the prefrontal cortex during working memory. *Trends Cogn Sci*, 2003, **7**(9): 415-423
- [25] Kim C, Kroger J K, Calhoun V D, *et al.* The role of the frontopolar cortex in manipulation of integrated information in working memory. *Neurosci Lett*, 2015, **595**: 25-29
- [26] Vogel E K, Machizawa M G. Neural activity predicts individual differences in visual working memory capacity. *Nature*, 2004, **428**(6984): 748-751
- [27] Todd J J, Marois R. Capacity limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature*, 2004, **428**(6984): 751-754
- [28] Xu Y, Chun M M. Dissociable neural mechanisms supporting visual short-term memory for objects. *Nature*, 2006, **440**(7080): 91-95
- [29] 库逸轩. 工作记忆的认知神经机制. *生理学报*, 2019, **71**(1): 173-185
Ku Y X. *Acta physiol Sin*, 2019, **71**(1): 173-185
- [30] Uddin L Q. Cognitive and behavioural flexibility: neural mechanisms and clinical considerations. *Nat Rev Neurosci*, 2021, **22**(3): 167-179
- [31] Gazzaley A, Rissman J, D'esposito M. Functional connectivity during working memory maintenance. *Cogn Affect Behav Neurosci*, 2004, **4**(4): 580-599
- [32] Reinhart R M G. Synchronizing neural rhythms: personalized, noninvasive network-based neuromodulation aids impaired cognition. *Science*, 2022, **377**(6606): 588-589
- [33] Grover S, Nguyen J A, Reinhart R M G. Synchronizing brain rhythms to improve cognition. *Annu Rev Med*, 2021, **72**: 29-43
- [34] 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**(36): eaaz2747
- [35] Lisman J E, Jensen O. The θ - γ neural code. *Neuron*, 2013, **77**(6): 1002-1016
- [36] Baddeley A. Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*, 2012, **63**: 1-29
- [37] Roux F, Uhlhaas P J. Working memory and neural oscillations: α - γ versus θ - γ codes for distinct WM information?. *Trends Cogn Sci*, 2014, **18**(1): 16-25
- [38] Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*, 2007, **53**(1): 63-88
- [39] Riddle J, Scimeca J M, Cellier D, *et al.* Causal evidence for a role of theta and alpha oscillations in the control of working memory. *Curr Biol*, 2020, **30**(9): 1748-1754.e1744
- [40] Gevins A, Smith M E, McEvoy L, *et al.* High-resolution EEG mapping of cortical activation related to working memory: effects of task difficulty, type of processing, and practice. *Cereb Cortex*, 1997, **7**(4): 374-385
- [41] Nakamura-Palacios E M, Façoni Júnior, A T, Anders Q S, *et al.* Would frontal midline theta indicate cognitive changes induced by non-invasive brain stimulation? A mini review. *Front Hum Neurosci*, 2023, **17**: 1116890
- [42] Lisman J. Working memory: the importance of theta and gamma oscillations. *Curr Biol*, 2010, **20**(11): R490-R492
- [43] Jensen O, Tesche C D. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur J Neurosci*, 2002, **15**(8): 1395-1399
- [44] Klimesch W, Doppelmayr M, Stadler W, *et al.* Episodic retrieval is reflected by a process specific increase in human electroencephalographic theta activity. *Neurosci Lett*, 2001, **302**(1): 49-52
- [45] Honkanen R, Rouhinen S, Wang S H, *et al.* Gamma oscillations underlie the maintenance of feature-specific information and the contents of visual working memory. *Cereb Cortex*, 2015, **25**(10): 3788-3801
- [46] Howard M W, Rizzuto D S, Caplan J B, *et al.* Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cereb Cortex*, 2003, **13**(12): 1369-1374
- [47] Engel A K, Singer W. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci*, 2001, **5**(1): 16-25
- [48] Fries P. Neuronal gamma-band synchronization as a fundamental process in cortical computation. *Annu Rev Neurosci*, 2009, **32**: 209-224
- [49] Herrmann C S, Munk M H, Engel A K. Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci*, 2004, **8**(8): 347-355

- [50] Bonnefond M, Jensen O. Alpha oscillations serve to protect working memory maintenance against anticipated distracters. *Curr Biol*, 2012, **22**(20): 1969-1974
- [51] Crespo-Garcia M, Pinal D, Cantero J L, *et al.* Working memory processes are mediated by local and long-range synchronization of alpha oscillations. *J Cogn Neurosci*, 2013, **25**(8): 1343-1357
- [52] Eriksson J, Vogel E K, Lansner A, *et al.* Neurocognitive architecture of working memory. *Neuron*, 2015, **88**(1): 33-46
- [53] Ding W, Zhang Y, Huang L. Using a novel functional brain network approach to locate important nodes for working memory tasks. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, **19**(6): 3564
- [54] Baddeley A. Working memory. *Curr Biol*, 2010, **20**(4): R136-140
- [55] Sauseng P, Klimesch W, Schabus M, *et al.* Fronto-parietal EEG coherence in theta and upper alpha reflect central executive functions of working memory. *Int J Psychophysiol*, 2005, **57**(2): 97-103
- [56] Kim S E, Kim H S, Kwak Y, *et al.* Neurodynamic correlates for the cross-frequency coupled transcranial alternating current stimulation during working memory performance. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 1013691
- [57] Abubaker M, Al Qasem W, Kvašňák E. Working memory and cross-frequency coupling of neuronal oscillations. *Front Psychol*, 2021, **12**: 756661
- [58] Siebenhühner F, Wang S H, Arnulfo G, *et al.* Genuine cross-frequency coupling networks in human resting-state electrophysiological recordings. *PLoS Biol*, 2020, **18**(5): e3000685
- [59] Alekseichuk I, Turi Z, Amador De Lara G, *et al.* Spatial working memory in humans depends on theta and high gamma synchronization in the prefrontal cortex. *Curr Biol*, 2016, **26**(12): 1513-1521
- [60] Thut G, Bergmann T O, Fröhlich F, *et al.* Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: a position paper. *Clin Neurophysiol*, 2017, **128**(5): 843-857
- [61] Rossi S, Hallett M, Rossini P M, *et al.* Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, 2009, **120**(12): 2008-2039
- [62] Nitsche M A, Müller-Dahlhaus F, Paulus W, *et al.* The pharmacology of neuroplasticity induced by non-invasive brain stimulation: building models for the clinical use of CNS active drugs. *J Physiol*, 2012, **590**(19): 4641-4662
- [63] Camacho-Conde J A, Del Rosario Gonzalez-Bermudez M, Carretero-Rey M, *et al.* Therapeutic potential of brain stimulation techniques in the treatment of mental, psychiatric, and cognitive disorders. *CNS Neurosci Ther*, 2023, **29**(1): 8-23
- [64] Albouy P, Weiss A, Baillet S, *et al.* Selective entrainment of theta oscillations in the dorsal stream causally enhances auditory working memory performance. *Neuron*, 2017, **94**(1): 193-206. e195
- [65] Webler R D, Fox J, McTeague L M, *et al.* DLPFC stimulation alters working memory related activations and performance: an interleaved TMS-fMRI study. *Brain Stimul*, 2022, **15**(3): 823-832
- [66] Beynel L, Dannhauer M, Palmer H, *et al.* Network-based rTMS to modulate working memory: the difficult choice of effective parameters for online interventions. *Brain Behav*, 2021, **11**(11): e2361
- [67] van der Plas M, Braun V, Stauch B J, *et al.* Stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex with slow rTMS enhances verbal memory formation. *PLoS Biol*, 2021, **19**(9): e3001363
- [68] Redondo-Camós M, Cattaneo G, Perellón-Alfonso R, *et al.* Local prefrontal cortex TMS-induced reactivity is related to working memory and reasoning in middle-aged adults. *Front Psychol*, 2022, **13**: 813444
- [69] Gordon P C, Belardinelli P, Stenroos M, *et al.* Prefrontal theta phase-dependent rTMS-induced plasticity of cortical and behavioral responses in human cortex. *Brain Stimul*, 2022, **15**(2): 391-402
- [70] Sathappan A V, Luber B M, Lisanby S H. The Dynamic Duo: combining noninvasive brain stimulation with cognitive interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, **89**: 347-360
- [71] Hoy K E, Bailey N, Michael M, *et al.* Enhancement of working memory and task-related oscillatory activity following intermittent theta burst stimulation in healthy controls. *Cereb Cortex*, 2016, **26**(12): 4563-4573
- [72] Ngetich R, Li W, Jin D, *et al.* Continuous theta-burst stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex impairs visuospatial working memory performance in medium load task. *Neuroreport*, 2021, **32**(9): 808-814
- [73] Ngetich R, Jin D, Li W, *et al.* Enhancing visuospatial working memory performance using intermittent theta-burst stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci*, 2022, **16**: 752519
- [74] Pabst A, Proksch S, Médé B, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on cognitive enhancement. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, **135**: 104587
- [75] Feng Y, Zhang J J, Zhu J, *et al.* Does intermittent theta burst stimulation improve working memory capacity? A randomized controlled cross-over experiment. *Behav Brain Res*, 2023, **436**: 114086
- [76] Deng X, Wang J, Zang Y, *et al.* Intermittent theta burst stimulation over the parietal cortex has a significant neural effect on working memory. *Hum Brain Mapp*, 2022, **43**(3): 1076-1086
- [77] Corp D T, Bereznicki H G K, Clark G M, *et al.* Large-scale analysis of interindividual variability in theta-burst stimulation data: results from the 'Big TMS Data Collaboration'. *Brain Stimul*, 2020, **13**(5): 1476-1488
- [78] Lisanby S H, Gutman D, Luber B, *et al.* Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry*, 2001, **49**(5): 460-463
- [79] Nitsche M A, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 2000, **527** Pt 3(Pt 3): 633-639

- [80] Yavari F, Jamil A, Mosayebi Samani M, *et al.* Basic and functional effects of transcranial electrical stimulation (tES)-an introduction. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, **85**: 81-92
- [81] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, *et al.* Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*, 2017, **128**(9): 1774-1809
- [82] Bhattacharya A, Mrudula K, Sreepada S S, *et al.* An overview of noninvasive brain stimulation: basic principles and clinical applications. *Can J Neurol Sci*, 2022, **49**(4): 479-492
- [83] Nitsche M A, Fricke K, Henschke U, *et al.* Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol*, 2003, **553**(Pt 1): 293-301
- [84] Stagg C J, Nitsche M A. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*, 2011, **17**(1): 37-53
- [85] Monte-Silva K, Kuo M F, Hessenthaler S, *et al.* Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation. *Brain Stimul*, 2013, **6**(3): 424-432
- [86] D'esposito M, Aguirre G K, Zarahn E, *et al.* Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Brain Res Cogn Brain Res*, 1998, **7**(1): 1-13
- [87] Katsoulaki M, Kastrinis A, Tsekoura M. The effects of anodal transcranial direct current stimulation on working memory. *Adv Exp Med Biol*, 2017, **987**: 283-289
- [88] Mancuso L E, Ilieva I P, Hamilton R H, *et al.* Does transcranial direct current stimulation improve healthy working memory? A meta-analytic review. *J Cogn Neurosci*, 2016, **28**(8): 1063-1089
- [89] Hill A T, Fitzgerald P B, Hoy K E. Effects of anodal transcranial direct current stimulation on working memory: a systematic review and meta-analysis of findings from healthy and neuropsychiatric populations. *Brain Stimul*, 2016, **9**(2): 197-208
- [90] Menze I, Mueller N G, Zaehle T, *et al.* Individual response to transcranial direct current stimulation as a function of working memory capacity and electrode montage. *Front Hum Neurosci*, 2023, **17**: 1134632
- [91] Pupiková M, Šimko P, Gajdoš M, *et al.* Modulation of working memory and resting-state fMRI by tDCS of the right frontoparietal network. *Neural Plast*, 2021, **2021**: 5594305
- [92] Nikolin S, Martin D, Loo C K, *et al.* Transcranial direct current stimulation modulates working memory maintenance processes in healthy individuals. *J Cogn Neurosci*, 2023, **35**(3): 468-484
- [93] Claab L V, Hedrich A, Reinelt J, *et al.* Influence of noninvasive brain stimulation on connectivity and local activation: a combined tDCS and fMRI study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2024, **274**(4): 827-835
- [94] Dumont R, Majerus S, Hansenne M. Transcranial direct current stimulation (tDCS) over the intraparietal sulcus does not influence working memory performance. *Psychol Belg*, 2021, **61**(1): 200-211
- [95] Antonenko D, Thams F, Grittner U, *et al.* Randomized trial of cognitive training and brain stimulation in non-demented older adults. *Alzheimers Dement (NY)*, 2022, **8**(1): e12262
- [96] Antonenko D, Schubert F, Bohm F, *et al.* tDCS-induced modulation of GABA levels and resting-state functional connectivity in older adults. *J Neurosci*, 2017, **37**(15): 4065-4073
- [97] Voegtle A, Reichert C, Hinrichs H, *et al.* Repetitive anodal tDCS to the frontal cortex increases the P300 during working memory processing. *Brain Sci*, 2022, **12**(11): 1545
- [98] Moghadas Tabrizi Y, Yavari Kateb M, Shahrbanian S. Enhancement of visuospatial working memory by transcranial direct current stimulation on prefrontal and parietal cortices. *Basic Clin Neurosci*, 2023, **14**(1): 129-136
- [99] Zhu R, Luo Y, Wang Z, *et al.* Within-session repeated transcranial direct current stimulation of the posterior parietal cortex enhances spatial working memory. *Cogn Neurosci*, 2022, **13**(1): 26-37
- [100] Hummel F, Celnik P, Giraux P, *et al.* Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke. *Brain*, 2005, **128**(Pt 3): 490-499
- [101] Moffa A H, Brunoni A R, Fregni F, *et al.* Safety and acceptability of transcranial direct current stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: analysis of individual patient data. *J Affect Disord*, 2017, **221**: 1-5
- [102] 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. *Neuroreport*, 2008, **19**(1): 43-47
- [103] Melby-Lervåg M, Hulme C. Is working memory training effective? A meta-analytic review. *Dev Psychol*, 2013, **49**(2): 270-291
- [104] Pergher V, Au J, Alizadeh Shalchy M, *et al.* The benefits of simultaneous tDCS and working memory training on transfer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul*, 2022, **15**(6): 1541-1551
- [105] Ke Y, Liu S, Chen L, *et al.* Lasting enhancements in neural efficiency by multi-session transcranial direct current stimulation during working memory training. *NPJ Sci Learn*, 2023, **8**(1): 48
- [106] Asseconci S, Villa-Sánchez B, Shapiro K. Event-related potentials as markers of efficacy for combined working memory training and transcranial direct current stimulation regimens: a proof-of-concept study. *Front Syst Neurosci*, 2022, **16**: 837979
- [107] Au J, Katz B, Moon A, *et al.* Post-training stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex impairs working memory training performance. *J Neurosci Res*, 2021, **99**(10): 2351-2363
- [108] Nissim N R, O'shea A, Indahlastari A, *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation paired with cognitive training on functional connectivity of the working memory network in older adults. *Front Aging Neurosci*, 2019, **11**: 340
- [109] Antonenko D, Külzow N, Sousa A, *et al.* Neuronal and behavioral effects of multi-day brain stimulation and memory training. *Neurobiol Aging*, 2018, **61**: 245-254
- [110] Teixeira-Santos A C, Moreira C S, Pereira D R, *et al.* Working memory training coupled with transcranial direct current stimulation in older adults: a randomized controlled experiment. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 827188
- [111] Asseconci S, Hu R, Kroeker J, *et al.* Older adults with lower working memory capacity benefit from transcranial direct current

- stimulation when combined with working memory training: a preliminary study. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 1009262
- [112] Kuo M F, Nitsche M A. Exploring prefrontal cortex functions in healthy humans by transcranial electrical stimulation. *Neurosci Bull*, 2015, **31**(2): 198-206
- [113] Elyamany O, Leicht G, Herrmann C S, *et al*. Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, **271**(1): 135-156
- [114] Wischniewski M, Alekseichuk I, Opitz A. Neurocognitive, physiological, and biophysical effects of transcranial alternating current stimulation. *Trends Cogn Sci*, 2023, **27**(2): 189-205
- [115] Kanai R, Chaieb L, Antal A, *et al*. Frequency-dependent electrical stimulation of the visual cortex. *Curr Biol*, 2008, **18**(23): 1839-1843
- [116] 王鑫麟, 邱晓悦, 翁旭初, 等. 工作记忆的神经振荡调控: 基于神经振荡夹带现象. *心理科学进展*, 2022: 802-816
Wang X L, Qiu X Y, Weng X C, *et al*. *Adv Psychol Sci*, 2022: 802-816
- [117] Grover S, Fayzullina R, Bullard B M, *et al*. A meta-analysis suggests that tACS improves cognition in healthy, aging, and psychiatric populations. *Sci Transl Med*, 2023, **15**(697): eabo2044
- [118] Booth S J, Taylor J R, Brown L J E, *et al*. The effects of transcranial alternating current stimulation on memory performance in healthy adults: a systematic review. *Cortex*, 2022, **147**: 112-139
- [119] Lee T L, Lee H, Kang N. A meta-analysis showing improved cognitive performance in healthy young adults with transcranial alternating current stimulation. *NPJ Sci Learn*, 2023, **8**(1): 1
- [120] Guo X, Li Z, Zhang L, *et al*. Modulation of visual working memory performance via different theta frequency stimulations. *Brain Sci*, 2021, **11**(10): 1358
- [121] Tuba Aktürk, Tom a De Graaf, Bahar Güntekin, *et al*. Enhancing memory capacity by experimentally slowing theta frequency oscillations using combined EEG-tACS. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 14199
- [122] Biel A L, Sterner E, Röhl L, *et al*. Modulating verbal working memory with fronto-parietal transcranial electric stimulation at theta frequency: does it work?. *Eur J Neurosci*, 2022, **55**(2): 405-425
- [123] Draaisma L R, Wessel M J, Moyne M, *et al*. Targeting the frontoparietal network using bifocal transcranial alternating current stimulation during a motor sequence learning task in healthy older adults. *Brain Stimul*, 2022, **15**(4): 968-979
- [124] Park J, Lee C, Lee S, *et al*. 80 Hz but not 40 Hz, transcranial alternating current stimulation of 80 Hz over right intraparietal sulcus increases visuospatial working memory capacity. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 13762
- [125] Kvašňák E, Magyarová E, Domankuš M, *et al*. 10 minutes frontal 40 Hz tACS-effects on working memory tested by Luck-Vogel Task. *Behav Sci (Basel)*, 2022, **13**(1): 39
- [126] Thompson L, Khuc J, Saccani M S, *et al*. Gamma oscillations modulate working memory recall precision. *Exp Brain Res*, 2021, **239**(9): 2711-2724
- [127] Zeng L, Guo M, Wu R, *et al*. The Effects of electroencephalogram feature-based transcranial alternating current stimulation on working memory and electrophysiology. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 828377
- [128] Sahu P P, Tseng P. Frontoparietal theta tACS nonselectively enhances encoding, maintenance, and retrieval stages in visuospatial working memory overall. *Neurosci Res*, 2021, **172**: 41-50
- [129] Saturnino G B, Antunes A, Thielscher A. On the importance of electrode parameters for shaping electric field patterns generated by tDCS. *NeuroImage*, 2015, **120**: 25-35
- [130] Kuo H I, Bikson M, Datta A, *et al*. Comparing cortical plasticity induced by conventional and high-definition 4×1 ring tDCS: a neurophysiological study. *Brain Stimul*, 2013, **6**(4): 644-648
- [131] Datta A, Elwassif M, Battaglia F, *et al*. Transcranial current stimulation focality using disc and ring electrode configurations: FEM analysis. *J Neural Eng*, 2008, **5**(2): 163-174
- [132] Hill A T, Rogasch N C, Fitzgerald P B, *et al*. Effects of prefrontal bipolar and high-definition transcranial direct current stimulation on cortical reactivity and working memory in healthy adults. *NeuroImage*, 2017, **152**: 142-157
- [133] Zhang D W, Moraidis A, Klingberg T. Individually tuned theta HD-tACS improves spatial performance. *Brain Stimul*, 2022, **15**(6): 1439-1447
- [134] Hu Z, Samuel I B H, Meyyappan S, *et al*. Aftereffects of frontoparietal theta tACS on verbal working memory: behavioral and neurophysiological analysis. *IBRO Neurosci Rep*, 2022, **13**: 469-477
- [135] Yang D, Ghafoor U, Eggebrecht A T, *et al*. Effectiveness assessment of repetitive transcranial alternating current stimulation with concurrent EEG and fNIRS measurement. *Health InfSci Syst*, 2023, **11**(1): 35
- [136] Park J, Lee S, Park S, *et al*. Transcranial alternating current stimulation over multiple brain areas with non-zero phase delays other than 180 degrees modulates visuospatial working memory performance. *Sci Rep*, 2023, **13**(1): 12710
- [137] Rauh J, Müller A S M, Nolte G, *et al*. Comparison of transcranial brain stimulation approaches: prefrontal theta alternating current stimulation enhances working memory performance. *Front Psychiatry*, 2023, **14**: 1140361
- [138] Terney D, Chaieb L, Moliadze V, *et al*. Increasing human brain excitability by transcranial high-frequency random noise stimulation. *J Neurosci*, 2008, **28**(52): 14147-14155
- [139] Murphy O W, Hoy K E, Wong D, *et al*. Transcranial random noise stimulation is more effective than transcranial direct current stimulation for enhancing working memory in healthy individuals: behavioural and electrophysiological evidence. *Brain Stimul*, 2020, **13**(5): 1370-1380
- [140] Brambilla M, Dinkelbach L, Bigler A, *et al*. The effect of transcranial random noise stimulation on cognitive training outcome in healthy aging. *Front Neurol*, 2021, **12**: 625359
- [141] Grossman N, Bono D, Dedic N, *et al*. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields. *Cell*, 2017,

- 169(6): 1029-1041.e1016
- [142] Liu A, Vöröslakos M, Kronberg G, *et al.* Immediate neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 5092
- [143] Zhang Y, Zhou Z, Zhou J, *et al.* Temporal interference stimulation targeting right frontoparietal areas enhances working memory in healthy individuals. *Front Hum Neurosci*, 2022, **16**: 918470
- [144] Razza L B, Luethi M S, Zanão T, *et al.* Transcranial direct current stimulation versus intermittent theta-burst stimulation for the improvement of working memory performance. *Int J Clin Health Psychol*, 2023, **23**(1): 100334
- [145] Zhao R, He Z Y, Cheng C, *et al.* Assessing the effect of simultaneous combining of transcranial direct current stimulation and transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on the improvement of working memory performance in healthy individuals. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 947236
- [146] Sarica C, Nankoo J F, Fomenko A, *et al.* Human studies of transcranial ultrasound neuromodulation: a systematic review of effectiveness and safety. *Brain Stimul*, 2022, **15**(3): 737-746
- [147] Darmani G, Bergmann T O, Butts Pauly K, *et al.* Non-invasive transcranial ultrasound stimulation for neuromodulation. *Clin Neurophysiol*, 2022, **135**: 51-73
- [148] Hameroff S, Trakas M, Duffield C, *et al.* Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study. *Brain Stimul*, 2013, **6**(3): 409-415
- [149] Nissim N R, McAfee D C, Edwards S, *et al.* Efficacy of transcranial alternating current stimulation in the enhancement of working memory performance in healthy adults: a systematic meta-analysis. *Neuromodulation*, 2023, **26**(4): 728-737
- [150] Müller D, Habel U, Brodtkin E S, *et al.* High-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) for the enhancement of working memory-a systematic review and meta-analysis of healthy adults. *Brain Stimul*, 2022, **15**(6): 1475-1485
- [151] Goldthorpe R A, Rapley J M, Violante I R. A systematic review of non-invasive brain stimulation applications to memory in healthy aging. *Front Neurol*, 2020, **11**: 575075
- [152] De Boer N S, Schluter R S, Daams J G, *et al.* The effect of non-invasive brain stimulation on executive functioning in healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, **125**: 122-147
- [153] Antal A, Luber B, Brem A K, *et al.* Non-invasive brain stimulation and neuroenhancement. *Clin Neurophysiol Pract*, 2022, **7**: 146-165
- [154] Wischniewski M, Mantell K E, Opitz A. Identifying regions in prefrontal cortex related to working memory improvement: a novel meta-analytic method using electric field modeling. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, **130**: 147-161
- [155] Opitz A, Paulus W, Will S, *et al.* Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 2015, **109**: 140-150
- [156] Razza L B, Vanderhasselt M A, Luethi M S, *et al.* Cortical thickness is related to working memory performance after non-invasive brain stimulation. *Braz J Med Biol Res*, 2023, **56**: e12945
- [157] Antonenko D, Grittner U, Saturnino G, *et al.* Inter-individual and age-dependent variability in simulated electric fields induced by conventional transcranial electrical stimulation. *NeuroImage*, 2021, **224**: 117413
- [158] Al Qasem W, Abubaker M, Kvašňák E. Working memory and transcranial-alternating current stimulation-state of the art: findings, missing, and challenges. *Front Psychol*, 2022, **13**: 822545
- [159] Johnson E L, Arciniega H, Jones K T, *et al.* Individual predictors and electrophysiological signatures of working memory enhancement in aging. *NeuroImage*, 2022, **250**: 118939
- [160] Schmicker M, Menze I, Schneider C, *et al.* Making the rich richer: frontoparietal tDCS enhances transfer effects of a single-session distractor inhibition training on working memory in high capacity individuals but reduces them in low capacity individuals. *NeuroImage*, 2021, **242**: 118438
- [161] Polania R, Nitsche M A, Ruff C C. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. *Nat Neurosci*, 2018, **21**(2): 174-187
- [162] Caulfield K A, Indahlastari A, Nissim N R, *et al.* Electric field strength from prefrontal transcranial direct current stimulation determines degree of working memory response: a potential application of reverse-calculation modeling?. *Neuromodulation*, 2022, **25**(4): 578-587
- [163] Bjekić J, Živanović M, Filipović S R. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for memory enhancement. *J Vis Exp*, 2021, **175**: e62681
- [164] Menardi A, Ozdemir R A, Momi D, *et al.* Effect of group-based vs individualized stimulation site selection on reliability of network-targeted TMS. *NeuroImage*, 2022, **264**: 119714
- [165] Sollmann N, Julkunen P. Modern developments in transcranial magnetic stimulation: the editorial. *Brain Sci*, 2022, **12**(5): 628
- [166] Ngo H V, Martinetz T, Born J, *et al.* Auditory closed-loop stimulation of the sleep slow oscillation enhances memory. *Neuron*, 2013, **78**(3): 545-553
- [167] Mulyana B, Tsuchiyagaito A, Misaki M, *et al.* Online closed-loop real-time tES-fMRI for brain modulation: a technical report. *Brain Behav*, 2022, **12**(10): e2667
- [168] Lustenberger C, Boyle M R, Alagapan S, *et al.* Feedback-controlled transcranial alternating current stimulation reveals a functional role of sleep spindles in motor memory consolidation. *Curr Biol*, 2016, **26**(16): 2127-2136
- [169] Tervo A E, Nieminen J O, Lioumis P, *et al.* Closed-loop optimization of transcranial magnetic stimulation with electroencephalography feedback. *Brain Stimul*, 2022, **15**(2): 523-531

Application of Non-invasive Brain Stimulation Techniques in Working Memory Research*

LI Li-Li^{1,2)}, LI Yong-Hui^{3,4)}, SHEN Xun-Bing^{1,2)**}, DONG Xin-Wen^{3)**}

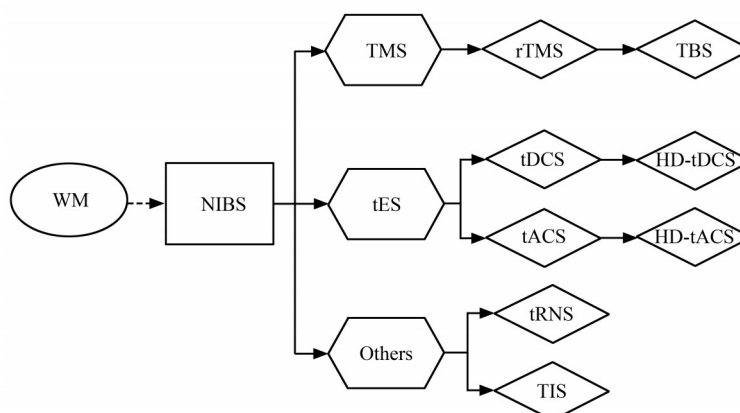
¹⁾College of Humanities, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

²⁾Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine Key Research Laboratory of Chinese Medicine Psychology and Brain Science, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004, China;

³⁾Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁴⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Graphical abstract



Abstract Working memory is a core component of human cognitive functions, responsible for the temporary storage and manipulation of information, and plays a vital role in the execution of daily tasks. Working memory includes information encoding, maintenance, manipulation, and retrieval, with the underlying mechanisms corresponding to neural oscillations. The frequency bands most related to each step of working memory are θ (4–8 Hz), α (8–13 Hz), and γ (>30 Hz) waves. θ waves mainly correspond to the temporal organization of memory items; γ waves are related to information maintenance; α waves indicate inhibition of irrelevant information. These neural oscillations can be regulated by external rhythmic stimulation, gradually synchronizing to the rhythm and phase of external stimulation. This phenomenon is called neural entrainment. Non-invasive brain stimulation (NIBS) can regulate working memory related neural oscillations through entrainment, and has the potential to become a method to enhance working memory performance. Another possible intervention approach to improve working memory is to enhance the excitability of key brain regions involved in working memory

* This work was supported by a grant from Science and Technology Innovation 2030- “Brain Science and Brain like Research” Major Project (2021ZD0202104).

** Corresponding author.

DONG Xin-Wen. Tel: 86-10-64850437, E-mail: dongxw@psych.ac.cn

SHEN Xun-Bing. Tel: 86-791-87119577, E-mail: 20060923@jxutcm.edu.cn

Received: November 20, 2023 Accepted: January 26, 2024

through NIBS. In this review, we reviewed more than 50 studies applying NIBS for working memory in healthy adults, including transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial alternating current stimulation (tACS), and other NIBS techniques. In terms of research paradigm, working memory NIBS studies with healthy adults usually adopt classic working memory behavioral paradigms, *e.g.*, *n*-back tasks with numbers or space positions, Sternberg tasks, relatively few stimulating sessions, mainly focus on the simultaneous or short-term effects on behavioral performance. For stimulation sites, the prefrontal cortex (especially dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)) is the most commonly choice for it's a vital role in functions such as information maintenance and cognitive resource allocation. The parietal lobe (especially the intraparietal sulcus (IPS)) also plays an important role in information maintenance and manipulation, and is the second common stimulation site after DLPFC. Studies targeting the temporal lobe, occipital lobe, and motor cortex are relatively limited. For stimulation methods, TMS studies mainly use repetitive TMS (rTMS) and θ burst stimulation (TBS) with stimulating frequency in θ or γ band, one-sided or bilateral prefrontal cortex as the stimulation site. The specific intervention effects may also depend on the phase of the neural oscillation that TMS targets. For tDCS studies, anodal stimulation of DLPFC or parietal lobe is widely utilized. The heterogeneous intervention effects such as relatively weak enhancement or impairment of working memory performance after intervention, may result from varied stimulation protocol or participants' factors (*e.g.*, small sample size, inconsistent baseline levels). For tACS studies, the most widely used stimulation frequencies are θ and γ bands, usually with in-phase manner, fixed or individualized frequencies. Enhancement of working memory performance has been reported for both settings, and the effects are also affected by stimulation parameters, task difficulty and baseline levels of participants. Transcranial random noise stimulation (tRNS), temporal interference stimulation (TIS), transcranial ultrasound stimulation (TUS) are emerging NIBS techniques, of which TIS and TUS can stimulate deep brain regions. Current studies modulating working memory based on these cutting-edge techniques are limited, but they have potential in mechanism exploration and clinical applications in working memory research.

Key words working memory, noninvasive brain stimulation, intervention

DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0458