

DOI:10.3969/j.issn.1005-202X.2023.01.018

医学生物物理

基于时间干涉无创神经调控方法研究进展

朱浩然, 槐瑞托, 张平丘, 汪慧

山东科技大学电气与自动化工程学院, 山东 青岛 266400

【摘要】时间干涉(TI)是一种新型的无创伤神经调控方法,可以应用于中枢及外周神经系统等部位,产生局部效应。尽管TI的刺激效果已经得到证实,但因其聚焦性、刺激深度和调节机制等尚不完全清楚,因此近年来成为无创刺激领域的研究热门。TI是通过两组流经组织的互不干扰的高频交变电流产生的频率差,改变作用区域神经元的活动,从而实现以无创方式调控刺激区域神经功能的目的。TI从提出到现在,具有诸多方面的研究,如磁感应TI、交流刺激的干扰刺激、经颅直流刺激的脉冲交叉策略等。本文从TI无创刺激方法的原理、聚焦性及其应用等几个方面综述TI刺激方法的最近进展,指出TI刺激目前存在的问题及挑战,最后,对TI无创神经调控方法的研究趋势和方向进行展望。

【关键词】时间干涉;无创脑刺激;神经调控;聚焦性;综述

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)01-0107-06

Advances in noninvasive neuromodulation methods based on temporally interfering electric fields

ZHU Haoran, HUAI Ruituo, ZHANG Pingqiu, WANG Hui

College of Electrical Engineering and Automation, Shandong University of Science and Technology, Qingdao 266400, China

Abstract: Temporally interfering electric fields (TI) is a novel non-invasive neuromodulation method that can be applied to produce effects of locality in the central and peripheral nervous system. Although the stimulation effect of TI has been proven, its focality, stimulation depth and modulation mechanism still remain unclear. Therefore, TI has become one of the research hotspots in non-invasive stimulation in recent years. TI changes the activity of neurons in the action area through the frequency difference generated by two groups of non-interference high-frequency alternating current flowing through the tissues, so as to achieve the non-invasive regulation of nerve function in the stimulation area. Up to now, TI has been studied in many aspects, such as magnetic induction TI, alternating current interference, pulse crossover strategy of transcranial direct current stimulation, etc. Herein the advances in TI non-invasive neuromodulation methods are discussed from the aspects of its principle, focality and applications; and the existing problems and challenges of TI stimulation are pointed out; and finally, an outlook on the research trends and directions of TI non-invasive neuromodulation methods is provided.

Keywords: temporally interfering electric field; non-invasive brain stimulation; neuromodulation; focality; review

前言

大脑神经调控按照操作方式可以分为有创神经调控和无创神经调控两种。有创神经调控有深部脑刺激(Deep Brain Stimulation, DBS)和光遗传学等方式。DBS系统通常由电极、刺激导线、刺激器3部分

组成,这3个部件均需要通过手术植入到患者体内^[1-2]。光遗传技术是使用一种特定波长的光通过侵入性光纤来刺激表达过光敏蛋白的神经元,实现激活或关闭神经元离子通道,从而达到调控神经元电活动的目的^[3]。光遗传学技术相对于DBS其针对性更强,具有精准靶向性、高时空分辨率、毫秒级快速响应等优点,在神经元兴奋控制、神经信号传导等领域中得到广泛应用^[4]。基于有创方式实现的光遗传技术以及DBS^[5]虽然聚焦性好、响应速度快,但是由于需要通过精密的外科手术在体内埋入电极和相关的电刺激装置(电池等),其伴随着一定的手术风险和损害性,因此无创伤的神经调控方式逐渐成为一个新的研究热点^[6]。无创神经调控方式包括经颅磁

【收稿日期】2022-05-21

【基金项目】国家自然科学基金(61903230);山东省自然科学基金(ZR2020MF098)

【作者简介】朱浩然,硕士研究生,研究方向:动物机器人, E-mail: 2683254487@qq.com

【通信作者】槐瑞托,副教授,研究方向:动物机器人、脑机接口, E-mail: huairuituo@163.com

刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, tMS)、经颅电刺激(Transcranial Electrical Stimulation, tES)、经颅超声刺激(Transcranial Ultrasound Stimulation, tUS)等^[7-8]。但是,这些无创刺激方式只能聚焦在大脑表皮或者大脑浅层区域。基于传统无创刺激只能聚焦在大脑浅层区域等问题,2017年 Grossman 等^[9]提出 TI 无创神经调控方法,该方法是一种电刺激深度聚集神经元的非侵入性策略,通过以较高频率向大脑传递多个电场,产生低频的包络电场,以招募神经元放电,达到调控大脑特定区域的目的。该文通过脑部建模和物理实验验证了 TI 这一概念,并验证了小鼠大脑中的神经元可以跟随包络电场,在小鼠实验中操纵不同的运动模式,而且未招募到覆盖皮层表面的神经元放电。TI 无创刺激方法提出至今,对聚焦深度、聚焦的位置和准确性、刺激电流的大小、验证模型的精确性以及实际应用等问题进行了广泛研究。研究表明增加电极的数量以及改变电极的配置可以提高包络电场在相应脑区的聚焦性。聚焦的位置可以通过调整电极的位置和调整两组刺激电流或电压之比来调整。在聚焦性的验证上可以通过建立精确的三维模型,设置刺激参数,检验 TI 的聚焦性和聚集深度。本文首先介绍 TI 方法的原理,在此基础上介绍与 TI 相结合的一些新方法的作用原理,然后详细讨论 TI 聚焦性的相关研究进展,最后叙述 TI 的应用、发展及该方法的实际意义。

1 TI方法的原理

1.1 TI无创刺激的作用原理

TI 通过放置于特定位置的电极同时在颅外施加两个高频电场,并且两个电场的频率存在微小差异[比如同时施加 f (2 kHz) 和 $f+\Delta f$ (2.01 kHz) 的电流],大脑深部就会产生 Δf (10 Hz) 的包络频率,调控脑深部区域的神经元,而高频频率不会作用于大脑皮质部分。Grossman 等^[9]通过自动膜片钳记录了小鼠海马体的不同深度神经元放电,发现 10 Hz 的 Δf 频率能够招募与包络同步的神经放电。TI 刺激的振幅、载波频率会对聚焦性产生一定影响,包络频率 Δf 的大小与刺激脑区的脑电自发信号频率有一定关联。关于刺激振幅大小的确定,先是使用一个较小的初始振幅,然后在这个振幅的基础上以等差的方式递增,直到在脑部出现聚焦性电场为止。Grossman 等^[9]以 50 μA 幅值为步长,通过调节两组电极的幅值之比探索 TI 电场对小鼠运动的影响。Missey 等^[10]在实验中将刺激幅度以 50 μA 为步长增加,从 50 μA 开始,直至癫痫发作,或直至动物表现出强烈的运动反应。在小鼠大脑中,总电流为 0.776 mA, TI 电场强度可达

383 V/m,证实小鼠可能存在超阈值刺激的实验结果。但是超阈值刺激的结果在人脑中并不能得到验证^[11]。Grossman 等^[9]使用的是 2 kHz 的高频频率,产生 10 Hz 的包络电场。Missey 等^[10]使用 1.2 kHz 的高频频率。Gomez-Tames 等^[12]证明频率差 (Δf) 并不会对刺激造成影响。关于 TI 刺激的幅值、包络电场以及载波频率还没有准确的数据说明其对聚焦性的影响。

在 TI 基本原理的基础上, Terasawa 等^[13]提出了相位调制法,在刺激时间内通过两组频率相同的正弦波叠加产生包络电场,在非刺激时间内由两组频率相同但是相位相差 π 的电场进行叠加。肖巧勤^[14]提出使用相同载波频率的正弦电流的电场分布替代预调制中频包络电场。Missey 等^[10]验证了方波脉宽调制法可以替代正弦波,使用频率为 1.2 和 1.25 kHz 的电刺激器通过 500 μs 双相双极脉冲进行电刺激,总刺激时间为 10 s,以小鼠的海马 (CA3) 区为目标,实验中使用包络频率 Δf 为 50 Hz,通过脉宽调制法可以诱发频率在 β/γ 范围内癫痫事件。神经元的活动对于探讨 TI 无创神经调控的作用机制具有重要意义。Gomez-Tames 等^[12]通过建立小鼠多个轴突神经研究 TI 刺激。肖巧勤^[14]通过建立多神经节模型仿真不同调制深度的 TI 电场对神经细胞的作用效果。Grossman 等^[9]通过记录麻醉状态下的神经元峰电位的频率验证刺激反应,发现包络频率能够招募与包络同步的神经放电。

1.2 TI与其他无创刺激方法相结合的作用机制

tMS 是使用线圈将脉冲磁场作用于大脑,改变皮层神经细胞的膜电位,从而使大脑产生感应电流,进而调节脑内代谢和神经元活动。tMS 因其聚焦性不够好,所以 Xin 等^[15]提出了磁感应时间干扰的无创刺激的方法对 tMS 进行改进。该方法将 TI 无创神经调控的概念与四线圈配置的磁刺激相结合,通过两个独立的线圈感应出两个频率略有差异的高频电场,然后寻找两个线圈的最佳位置和方向控制包络电场的聚焦位置^[16]。同时,通过改变两个线圈的电压比,可以动态驱动调整刺激的目标区域,这样可以获得能够接受的空间分布和更深的刺激。这一研究改进了 tMS 无创刺激方法,提高了聚焦性。

tES 是一种通过低强度电流刺激大脑,从而改变患者大脑状态的方法。tES 与 DBS 等侵入式方法相比, tES 的穿透性和时空分辨率较差^[17]。因此在 tES 的基础上提出了交流电刺激 (IF-tACS) 的干扰策略和经颅直流电刺激 (IS-tDCS) 的脉冲/交叉策略,该方法解决了 tES 的一些局限性^[18-19]。IF-tACS 的干扰策略与 TI 的原理相类似, IF-tACS 的干扰策略是通过两组

高频电流产生一个较低的包络电场,并在这个基础上通过调整两组电流大小之比调节包络电场的包络波形,通过评估干扰电场之间的电流比值分布评估 IF-tACS 的聚焦性/选择性。IS-tDCS 脉冲/交叉策略通过无重复的单脉冲构造出直接连续的交叉(伪直流)波形,物理上相当于增加独立源的数量,或者通过连续脉冲序列构成两个交叉波形。

Missey 等^[20]提出利用 TI 与有机电解光电容激光驱动脑深部的刺激方法,该方法使用了有机光电容作为无束缚的光驱动电极,将深红色的光转化为电流,成对这种装置可以使两种不同频率的激光进行驱动,通过时间上的干扰电场实现在脑深部传递刺激。

2 TI 的聚焦性

在聚焦性研究中,载波频率、包络频率以及施加的电流大小对其具有一定影响,通过控制算法和电极阵列的配置等方法可以进一步提高聚焦性。对聚焦位置的改变,可以通过改变两组刺激电流或电压之比实现。

2.1 载波频率以及包络频率对聚焦性的影响

Gomez-Tames 等^[12]通过将注入的两个电极的总电流固定为 0.776 mA,研究载波频率与包络频率对模型脑区产生的干扰电流的影响,证明载波频率对干扰电流不会产生影响,而其阈值会随着载波频率的增加而增加。Esmailpour 等^[21]报道 TI 空间选择性仅依赖于大脑深部区域神经振荡的相位调制。肖巧勤^[14]研究表明更高的载波频率在人体组织内具有更好的穿透性,但当载波频率从 6 kHz 增加到 10 kHz 时,电流密度的增量幅度较小,所以应该存在一个最优的载波频率,对人体组织的穿透性达到最强。

2.2 电极及其控制算法可有效提高聚焦性

在改善聚焦性方面,对电极和控制算法的改进取得了丰硕成果。Lee 等^[22]建立了多个真实人类头部模型,优化了电极配置和注射电流的大小,使其能向脑部特定区域传递最大的干扰电流。他们首先对于电极对的每种可能组合进行了实验研究,确定传递到大脑右侧海马区域的最佳注射电流,然后将优化的 TI 电流的分布、未优化的 TI 电流的分布和常规交流电刺激的分布进行比较,最终得到最佳的电极配置和注射电流的大小。在电极配置上,Huang 等^[23]使用算法优化识别每个电极所需的电流,用以瞄准大脑中的所需位置,实现最大调制深度。Karimi 等^[24]通过两种自动算法,使用人工神经网络针对 2 个和 4 个电极的同类模型,提出用于估计刺激参数的方法,通过神经元模型,评估精确的激活区域位置。电

极对数的研究设计中,Xiao 等^[25]设计了一种多重(时分、频率和极性)调制合成方法,使用低频包络去刺激深层神经元,该方法使用 4 对电极调制包络电场,有效地提高了 TI 刺激的空间分辨率。增加电极对数可以对 TI 无创刺激方法的聚焦性进行改善。Honarbakhsh 等^[26]通过研究表明将激发源的数量增加到 40 个,系统空间分辨率至少可以提高 5.8 倍,表明通过增加电极的数量,并且只使用 2 个频率就可以将包络电场聚焦在任意位置。Song 等^[27]为了精确定位大脑中的较小区域,提出多通道 TI 无创刺激的概念,通过单通道(1 个电极对)与多通道(3 个电极对) TI 相比,得到多通道 TI 刺激强度在动物实验中平均提高了 28.5% 的结论。Cao 等^[28]提出时空干扰的刺激聚焦策略,该策略使用多个电极对构成的“贴片对”替换多电极 TI 刺激中的电极对,每个贴片对产生相同频率的电流,这样使得 TI 刺激的量化精度提高。在电极的设计以及电极的数量上,若能设计出较小的电极,并且能够牢固地固定在大脑的头皮上,可以在治疗疾病时提高使用的便捷性^[29]。虽然增加电极对的数量可以提高聚焦效果,但是过多的电极可能会带来不便携带,难以管理等问题,所以,需要寻找最佳的电极对数量配置。在提高聚焦性方面,除了对电极的配置和设计外,通过算法实现最佳刺激效果可能是未来的趋势。

2.3 3D 模型对聚焦性的验证

验证聚焦性时,其构建的 3D 模型的精确性会对实验所得到的结果产生一定影响。在目前的研究中,对于人脑的模型建立大多采用精确的核磁共振成像进行 3D 模型重建,得到精确的 3D 模型,然后通过有限元方法进行物理场分析其聚焦性。人脑的 3D 重建主要重现头皮、头骨、脑脊液、大脑灰质、大脑白质 5 个部分^[22]。其次,还有建立人脑简单的 4 层球形模型,通过给 4 层球体赋予不同的电导率模拟人脑进行仿真求解^[25,27]。在重建小鼠脑部模型时,采用 CT 成像进行 3D 模型重建,研究中主要重现了小鼠的头骨、脑脊液、皮质和各种深层脑部区域^[11-12]。

2.4 聚焦位置的改变

对聚焦位置的探索中,最常用的方法是通过改变 2 对电极注入的电流/电压之比实现改变聚焦的位置^[12,30]。Cao 等^[28]提出基于时空干扰的刺激聚焦策略,他们利用 Hodgkin-Huxley 神经元模型和头部有限元模型进行验证,结果表明该方法可以实现可控的多点刺激。除了改变电流或电压之比以外,有学者指出刺激效应的位置(即峰值发展调制的位置)取决于多个外加电流的幅度和方向^[9,31]。在聚焦性上,尽管在刺激的载波频率和包络频率上已经有了一些

结论,但是会对聚焦产生怎样的影响还有待验证。刺激的幅度设置多少才能达到最佳的刺激效果,并没有人提出具体数据。在算法和电极的优化方面,通过算法以及相应的电极配置,提高了在大脑聚焦的空间分辨率,目前存在一些控制算法和优化的电极配置,并且得到了很好的结果。

3 TI方法的应用

TI在中枢神经系统的一些疾病上具有很好的应用前景,同时在外周神经上TI无创刺激方法也得到了很好的应用,它可以激活肌肉神经,用于肌电刺激。TI无创刺激在其他组织上也具有一定应用,如检测异常组织、视网膜以及眼部的应用等。

3.1 TI在中枢神经系统的应用

已有研究证实, TI的包络电场可以聚焦在大脑深层区域。Missey等^[10]通过对小鼠的海马体(CA1、CA3)进行实验验证TI的可行性,以小鼠海马CA3区域为目标,通过TI刺激引发了具有放电频率的癫痫事件。该研究对使用TI无创刺激治疗癫痫病提供了实验依据^[32]。Esmailpour等^[21]通过未调制的(0.05~2.00) kHz正弦波和载波频率为(0.1~2.0) kHz的5 Hz调幅波,测定调制卡巴胆碱诱发大鼠海马脑片 γ 振荡的电场阈值,结果表明幅度调制的电场在大脑深层区域更强,而未调制的电场则聚焦在皮层区域。Rampersad等^[11]通过人脑模型和小鼠脑部模型验证TI无创神经调控的电场强度,指出人脑模型中的最大场强远低于小鼠模型,并提出了最佳的4电极电流模式,用来最大化苍白球(0.37 V/m)、海马(0.24 V/m)和运动皮层(0.57 V/m)等区域的TI电场强度。在人脑研究中,目前仅对人脑的神经元^[17-18]和特定的脑区^[15](如人脑海马区域)进行聚焦性探索,海马体与大脑的记忆和认知功能密切相关^[33]。von Conta等^[34]研究大脑的左海马、左运动区和丘脑等区域,说明TI电场强度对受试者大脑的可变性,通过对25个人脑进行模型仿真,总结在不同脑区的电场强度。

DBS已经帮助了10万多名帕金森病、原发性震颤、肌张力障碍和强迫症患者^[35-37],并且在治疗抑郁症和其他神经精神疾病等方面具有巨大潜力^[38-39]。但是DBS因其有创性会存在一些潜在问题,而TI作为一种新型的无创刺激方法可在深度较深和组织体积较大的区域(如帕金森^[40]、意识障碍^[41]、中风、强迫症、癫痫、抑郁症和脊髓损伤中的区域)中进行相应的疾病治疗。

3.2 TI在外周神经的应用

TI不仅可以进行中枢神经系统的调控,还可以应用于外周神经。王子木等^[42]进行了大鼠坐骨神经

的建模与仿真,实验结果表明在刺激电极对连线上具有明显的包络电场。吴永亮等^[43]通过小鼠实验进行验证TI在外周神经的可行性,证明载波频率 f 可以改变刺激的电流的大小,而 Δf 对电流的影响不大。仓臣等^[44]设计了一种用于外周神经电刺激的干涉电流刺激器,完成了硬件电路和上位机系统的搭建,该刺激器能够准确产生4种波形,并且恒流效果良好。Li等^[45]在人体手臂上进行TI刺激实验,通过光谱与时间信息预测和驱动神经活动,实现局部电场激活神经肌肉的方法,并在5名健康志愿者双前臂上进行实验,该方法可有效激活非机械转向选择性神经肌肉,其中3根神经/肌肉控制人的手指被2通道的刺激器独立地激活。Ju等^[46]通过小鼠坐骨神经实验对比有创与无创对挤压后的神经再生的影响。

3.3 TI在视网膜上的应用

由于TI良好的聚焦性,在视网膜退行性疾病方面 also 具有很好的应用。Su等^[30]通过对视网膜施加电刺激使视网膜变性疾病患者恢复视力功能,结果表明随着作用电极向眼球后部移动和靠近时, TI刺激会在视网膜上逐渐产生越来越局部化的高强度电场。此外,会聚区的位置可以通过调节不同电极通道的电流比来调节,多位点可控刺激的TI策略能够刺激局部视网膜区域,且具有一定的收敛性和较大的刺激范围,是一种可行的空间选择性视网膜神经调节方法。Perucca等^[47]通过相位调制干扰法改善TI刺激,该方法对远离刺激电极的神经组织进行更加精确的刺激。TI对视网膜疾病的研究中,还需要进一步的验证视网膜对TI无创刺激的适用性。Song等^[48]报告TI刺激可诱发小鼠SC深层的眼球运动和神经活动,改变TI刺激的差异频率可以调节小鼠的神经活动和眼球运动的频率。

此外, TI还在异常细胞组织检测^[49]、神经振荡^[21]、治疗膀胱的过度活动^[50]、恢复药物过量和脊髓损伤后的呼吸问题^[51]等方面具有一定的实用效果,可见TI无创刺激方法的应用场景广泛。

4 结语与展望

综上所述, TI在治疗帕金森^[41, 52]、癫痫^[33]、强迫症^[37]等疾病方面具有巨大潜力,还对缓解肌张力障碍^[24]等神经组织具有良好前景。磁感应TI的无创刺激、IF-tACS和IS-tDCS方法在理论上已经得到一定的成果,磁感应TI刺激要比tMS的聚焦性好,干扰性脉冲经颅电刺激方法比tES的作用效果好,并且不会作用于大脑皮质。对改进方法应该进行与TI的对照实验,使这些改进方法得到更加广泛的应用。

目前关于TI无创神经调控方法的研究已经取得

了一些重要进展,但是仍然存在一些问题有待于进一步研究。首先可以在精确模型^[53-54]方面进行相关研究,减小与实际的误差。其次,在聚焦性上,还需要对刺激的深度、强度和位置的精确性进行量化探索。载波频率、包络频率和注入的电流大小对大脑聚焦的影响还有待进一步研究。最后,由于该方法的研究还停留在模型仿真和小鼠实验上,在实际应用中还需要对安全性、可行性等方面进行充分验证,建立完善的无创刺激系统^[55],将刺激系统与采集系统^[56-58]相结合形成闭环的人脑调节系统^[59],检测刺激作用位置以及刺激强度。

【参考文献】

- [1] 伊国胜,焦立峰,王江,等.深部脑刺激的逆向激活效应及其研究进展[J].中国生物医学工程学报,2021,40(3):364-374.
- [2] Yin GS, Jiao LF, Wang J, et al. Recent advances on antidromic activation of deep brain stimulation[J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering, 2021, 40(3): 364-374.
- [3] Vissani M, Isaías IU, Mazzoni A. Deep brain stimulation: a review of the open neural engineering challenges[J]. J Neural Eng, 2020, 17(5): 051002.
- [4] Lin JY, Knutsen PM, Muller A, et al. ReaChR: a red-shifted variant of channel rhodopsin enables deep transcranial optogenetic excitation[J]. Nat Neurosci, 2013, 16(10): 1499-1508.
- [5] Polanía R, Nitsche MA, Ruff CC. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(2): 174-187.
- [6] Cagnan H, Denison T, McIntyre C, et al. Emerging technologies for improved deep brain stimulation[J]. Nat Biotechnol, 2019, 37(9): 1024-1033.
- [7] Lozano AM. Waving hello to noninvasive deep-brain stimulation[J]. N Engl J Med, 2017, 377(11): 1096-1098.
- [8] Azimi P, Zali A. Noninvasive deep brain stimulation[J]. Int Clin Neurosci J, 2020, 7(3): 113-114.
- [9] Wang JB, Aryal M, Zhong Q, et al. Noninvasive ultrasonic drug uncaging maps whole-brain functional networks[J]. Neuron, 2018, 100(3): 728-738.
- [10] Grossman N, Bono D, Dedic N, et al. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields[J]. Cell, 2017, 169(6): 1029-1041.
- [11] Missey F, Rusina E, Acerbo E, et al. Orientation of temporal interference for non-invasive deep brain stimulation in epilepsy[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 633988.
- [12] Rampersad S, Roig-Solvas B, Yarossi M, et al. Prospects for transcranial temporal interference stimulation in humans: a computational study[J]. NeuroImage, 2019, 202: 116124.
- [13] Gomez-Tames J, Asai A, Hirata A. Multiscale computational model reveals nerve response in a mouse model for temporal interference brain stimulation[J]. Front Neurosci, 2021, 15: 684465.
- [14] Terasawa Y, Tashiro H, Ueno T, et al. Precise temporal control of interferential neural stimulation via phase modulation[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2021, 69(1): 220-228.
- [15] 肖巧勤.基于时间干涉的电刺激研究[D].广州:华南理工大学,2019.
- [16] Xiao QQ. Electrical neurostimulation based on temporally interfering [D]. Guangzhou: South China University of Technology, 2019.
- [17] Xin Z, Kuwahata A, Liu S, et al. Magnetically induced temporal interference for focal and deep-brain stimulation[J]. Front Hum Neurosci, 2021, 15: 693207.
- [18] Sorkhabi MM, Wendt K, Denison T. Temporally interfering TMS: focal and dynamic stimulation location[C]//2020 42nd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). IEEE, 2020: 3537-3543.
- [19] Howell B, McIntyre CC. Feasibility of interferential and pulsed transcranial electrical stimulation for neuromodulation at the human scale[J]. Neuromodulation, 2021, 24(5): 843-853.
- [20] Turovets S, Fernández-Corazza M, Luu P, et al. Temporal interference transcranial electrical stimulation in humans: actual doses and steerability[C]//2018 NYC Neuromodulation Conference, 2018.
- [21] Howell B, McIntyre C. Mimicking and mitigating the cutaneous response to transcranial electrical stimulation using interferential and combinatorial techniques[J]. Brain Stimul, 2021, 14(6): 1604.
- [22] Missey F, Donahue MJ, Weber P, et al. Laser-driven wireless deep brain stimulation using temporal interference and organic electrolytic photocapacitors[J]. Adv Funct Mater, 2022, 32(33): 2200691.
- [23] Esmaeilpour Z, Kronberg G, Reato D, et al. Temporal interference stimulation targets deep brain regions by modulating neural oscillations[J]. Brain Stimul, 2021, 14(1): 55-65.
- [24] Lee S, Lee C, Park J, et al. Individually customized transcranial temporal interference stimulation for focused modulation of deep brain structures: a simulation study with different head models[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11730.
- [25] Huang Y, Datta A, Parra LC. Optimization of interferential stimulation of the human brain with electrode arrays[J]. J Neural Eng, 2020, 17(3): 036023.
- [26] Karimi F, Attarpour A, Amirfattahi R, et al. Computational analysis of non-invasive deep brain stimulation based on interfering electric fields[J]. Phys Med Biol, 2019, 64(23): 235010.
- [27] Xiao Q, Zhong Z, Lai X, et al. A multiple modulation synthesis method with high spatial resolution for noninvasive neurostimulation[J]. PLoS One, 2019, 14(6): e0218293.
- [28] Honarbakhsh B, Mohammadzadeh M. Focusing the temporally interfering electric fields in non-invasive deep brain stimulation[J]. Electron Lett, 2020, 56(25): 1401-1403.
- [29] Song X, Zhao X, Li X, et al. Multi-channel transcranial temporally interfering stimulation (tTIS): application to living mice brain[J]. J Neural Eng, 2021, 18(3): 036003.
- [30] Cao J, Grover P. Stimulus: noninvasive dynamic patterns of neurostimulation using spatio-temporal interference[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2019, 67(3): 726-737.
- [31] Song X, Zhao X, Zhou Y, et al. Typical electrode configuration analysis for temporally interfering deep brain stimulation[C]//2019 9th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER). IEEE, 2019: 770-773.
- [32] Su X, Guo J, Zhou M, et al. Computational modeling of spatially selective retinal stimulation with temporally interfering electric fields[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2021, 29: 418-428.
- [33] Grossman N, Okun MS, Boyden ES. Translating temporal interference brain stimulation to treat neurological and psychiatric conditions[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(11): 1307-1308.
- [34] Davis P, Gaitanis J. Neuromodulation for the treatment of epilepsy: a review of current approaches and future directions[J]. Clin Therap, 2020, 42(7): 1140-1154.
- [35] Deadwyler SA, Hampson RE, Song D, et al. A cognitive prosthesis for memory facilitation by closed-loop functional ensemble stimulation of hippocampal neurons in primate brain[J]. Exp Neurol, 2017, 287: 452-460.
- [36] von Conta J, Kasten FH, Ćurčić-Blake B, et al. Interindividual variability of electric fields during transcranial temporal interference stimulation (tTIS)[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 20357.
- [37] Widge AS, Malone Jr DA, Dougherty DD. Closing the loop on deep brain stimulation for treatment-resistant depression[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 175.
- [38] Elkouzi A, Vedam-Mai V, Eisinger RS, et al. Emerging therapies in Parkinson disease-repurposed drugs and new approaches[J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(4): 204-223.
- [39] Buss SS, Fried PJ, Pascual-Leone A. Therapeutic noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease and related dementias[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(2): 292.
- [40] Lee DJ, Lozano CS, Dallapiazza RF, et al. Current and future directions of deep brain stimulation for neurological and psychiatric disorders: JNSPG 75th Anniversary Invited Review Article[J]. J Neurosurg, 2019, 131(2): 333-342.
- [41] Pycroft L, Stein J, Aziz T. Deep brain stimulation: An overview of history, methods, and future developments[J]. Brain Neurosci Adv, 2018, 2: 2398212818816017.
- [42] Lee DJ, Lozano AM. The future of surgical treatments for Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Disease, 2018, 8(s1): S79-S83.

- [41] Shou Z, Li Z, Wang X, et al. Non-invasive brain intervention techniques used in patients with disorders of consciousness[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(4): 390-404.
- [42] 王子木, 吴永亮, 郑政. 大鼠坐骨神经时间相干电场刺激建模与仿真[J]. *软件导刊*, 2019, 18(10): 157-161.
Wang ZM, Wu YL, Zheng Z. Modeling and stimulation of rat sciatic nerve stimulation via temporally interfering electric field[J]. *Software Guide*, 2019, 18(10): 157-161.
- [43] 吴永亮, 王子木, 丁孝宇, 等. 时间相干电场的外周神经无损刺激[J]. *中国生物医学工程学报*, 2020, 39(1): 50-56.
Wu YL, Wang ZM, Ding XY, et al. Peripheral nerve noninvasive stimulation via temporally interfering electric field [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2020, 39(1): 50-56.
- [44] 仓臣, 丁孝宇, 郑政. 用于外周神经的干涉电流刺激器设计[J]. *中国医学物理学杂志*, 2020, 37(8): 1062-1067.
Cang C, Ding XY, Zheng Z. Design of interference current stimulation for peripheral nerve[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2020, 37(8): 1062-1067.
- [45] Li J, Lee KM, Bai K. Analytical and experimental investigation of temporal interference for selective neuromuscular activation[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020, 28(12): 3100-3112.
- [46] Ju C, Park E, Kim T, et al. Effectiveness of electrical stimulation on nerve regeneration after crush injury: comparison between invasive and non-invasive stimulation[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0233531.
- [47] Perucca P, Dubeau F, Gotman J. Intracranial electroencephalographic seizure-onset patterns: effect of underlying pathology[J]. *Brain*, 2014, 137(1): 183-196.
- [48] Song S, Zhang J, Tian Y, et al. Temporal Interference Stimulation Regulates Eye Movements and Neural Activity in the Mice Superior Colliculus[C]//2021 43rd Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society (EMBC). IEEE, 2021: 6231-6234.
- [49] Lee KM, Li J, Bai K. A novel current-interference scanning method for detection of abnormal tissues[C]//Dynamic Systems and Control Conference. American Society of Mechanical Engineers, 2018: V002T24A008.
- [50] Lee J, Park E, Kang W, et al. An efficient noninvasive neuromodulation modality for overactive bladder using time interfering current method[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2020, 68(1): 214-224.
- [51] Sunshine MD, Cassarà AM, Neufeld E, et al. Restoration of breathing after opioid overdose and spinal cord injury using temporal interference stimulation[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1): 107.
- [52] Chen KH, Chen R. Invasive and noninvasive brain stimulation in Parkinson's disease: clinical effects and future perspectives[J]. *Clin Pharm Ther*, 2019, 106(4): 763-775.
- [53] Huang Y, Parra LC, Haufe S. The New York Head: a precise standardized volume conductor model for EEG source localization and tES targeting[J]. *Neuro image*, 2016, 140: 150-162.
- [54] Huang Y, Parra LC. Can transcranial electric stimulation with multiple electrodes reach deep targets?[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(1): 30-40.
- [55] Kasten FH, Negahbani E, Fröhlich F, et al. Non-linear transfer characteristics of stimulation and recording hardware account for spurious low-frequency artifacts during amplitude modulated transcranial alternating current stimulation (AM-tACS) [J]. *Neuroimage*, 2018, 179: 134-143.
- [56] Fallahrad M, Zannou AL, Khadka N, et al. Electrophysiology equipment for reliable study of kHz electrical stimulation [J]. *J Physiol*, 2019, 597(8): 2131-2137.
- [57] Pinnell RC, Dempster J, Pratt J. Miniature wireless recording and stimulation system for rodent behavioural testing[J]. *J Neural Eng*, 2015, 12(6): 066015.
- [58] Zhao Z, Cea C, Gelinas JN, et al. Responsive manipulation of neural circuit pathology by fully implantable, front-end multiplexed embedded neuroelectronics[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2021, 118(20): e2022659118.
- [59] 罗余. 穿戴式多通道脑电记录结合神经刺激系统的研发和应用[D]. 深圳: 中国科学院大学, 2020.
Luo Y. Development and application of wearable multichannel EEG recording combined with neural stimulation system[D]. Shenzhen: University of Chinese Academy of Sciences, 2020.

(编辑: 黄开颜)