·综述·

时域相干电刺激在深部脑调控中的机制与应用研究进展

杨明　吴霜　曾妮　陈彦
贵州医科大学附属医院康复医学科，贵阳　550004
通信作者：陈彦，Email：fido11@163.com

【摘要】 时域相干电刺激（TIS）是一种非侵入性深部脑调控技术，能通过两路频率相近的高频电流在脑内形成一个低频包络，进而实现对特定深部脑区的选择性调控。近年来随着计算建模、动物实验及临床研究的持续推进，TIS 在深部脑调控中的应用价值逐渐受到关注。本文主要围绕 TIS 的物理机制、神经响应特征、技术优化及应用进展等进行综述，并分析该技术在临床转化时面临的主要问题，以期为后续研究提供参考。

【关键词】 时域相干电刺激；　深部脑调控；　非侵入性；　深部脑刺激

基金项目：贵州省科技计划项目（黔科合基础-ZK［2023］一般 388、黔科合基础-ZK［2023］一般 342）；贵州省卫生健康委科学技术基金项目（gzwkj2021-075）；贵州省研究生科研基金立项课题（黔教合 YJSKYJJ［2021］159）

Funding：Basic Research Project of Guizhou Provincial Department of Science and Technology［Qian Ke He Foundation-ZK（2023）General 388, Qian Ke He Foundation-ZK（2023）General 342］; Science and Technology Fund of Guizhou Provincial Health Commission（gzwkj2021-075）; Guizhou Provincial Postgraduate Research Fund Project［Qian Jiao He YJSKYJJ（2021）159］

DOI：10.3760/cma.j.cn421666-20251226-01161

深部脑组织在运动控制、认知加工及情绪调节中具有重要作用，相关神经环路异常与多种神经精神疾病密切相关[1]。现有深部脑刺激技术虽可直接作用于深部靶点，但其侵入性限制了临床推广；经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation，TMS）和经颅电刺激（transcranial electrical stimulation，tES）虽具有无创优势，但主要作用于浅表皮质，对深部脑区的精准干预能力仍有限[2]。近年来，时域相干电刺激（temporal interference stimulation，TIS）作为一种新兴的非侵入性深部脑调控技术逐渐受到关注[3]。该技术通过两路频率相近的高频电流在脑内形成低频包络，可在减轻浅表直接刺激的同时，进一步增强对深部靶区的调控能力[4]。随着计算建模、相关动物实验及临床研究的不断深入，TIS 在深部靶向调控方面展现出一定应用潜力，但其作用机制、刺激选择性及临床应用价值仍有待进一步明确[5]。本文旨在综述近年来国内、外关于 TIS 在深部脑调控中的研究进展，并从机制基础、技术优化、应用探索及转化挑战等方面进行归纳，以期为后续基础研究及临床应用提供参考。

TIS 的物理机制与神经响应特性

一、核心物理原理：高频干扰与低频包络形成

TIS 是一种新兴的非侵入性深部脑刺激技术，其基本物理机制源于波的叠加原理与包络调制理论[2]。具体而言，通过在头皮布置多组电极，向脑内同时输入两路频率相近但存在微小差异的高频载波正弦电流，通常载波频率 f_1 和 f_2 均≥1 kHz；两路电场在脑内特定区域发生物理叠加后，可形成振幅随时间周期性变化的复合电场，即低频包络信号，其调制频率等于两路高频信号的差频，即 $\Delta f=|f_1-f_2|$[6-7]。在此过程中，浅表皮质主要受未调制的高频载波作用，通常难以有效诱发神经元放电；而在深部聚焦区（如图 1 中橙黄色区域所示，对应底丘脑核等潜在靶点），此时低频包络幅度达到峰值，从而实现对深部神经组织的选择性调控。

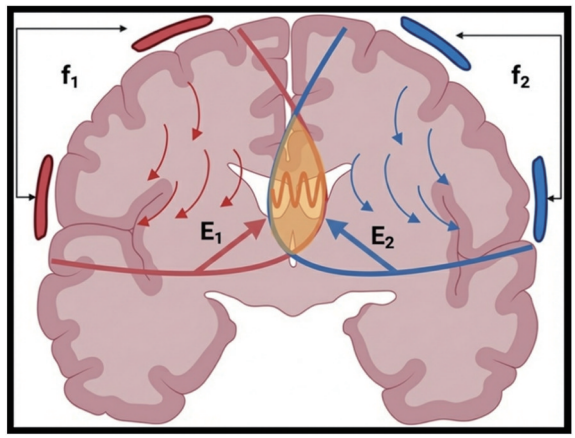

图 1　时域相干电刺激（TIS）基本原理示意图。注：f_1、f_2 分别表示两路高频载波的频率，E_1、E_2 表示对应电场，Δf 表示两载波的差频并决定包络调制频率

从神经生物物理学角度分析，神经元细胞膜具有类似低通滤波器的电学属性，其离子通道动力学难以跟随千赫兹（kHz）量级的高频载波电场变化。因此，当高频电流通过浅表脑组织时，通常较难直接引起神经元去极化放电，可在一定程度上减少对皮质的过度刺激[8-9]，但这并不意味着 TIS 对电极下浅表区域完全无作用。已有研究提示，浅表皮质主要承受未调制的 kHz 电场作用或纯正弦波输入[4]，而这类信号仍可能引起膜极化，并通过抑制性中间神经元介导的网络效应影响局部神经活动[10]，因此 TIS 的在体效应并不限于深部干扰区的低频包络调制[11]。与之相对，在两路电流场交汇的深部目标靶区，神经元

可通过非线性整流机制感知并响应低频包络调制波。该频率通常处于神经生理活动的有效阈值范围内,可诱发局灶性的神经元同步放电或功能调节[6-9]。此外,通过调节各通道输入电流的相对强度,TIS 可在不移动电极的情况下改变刺激焦点,使其偏向海马体、底丘脑核(subthalamic nucleus,STN)等深部脑结构[6,8-9]。

二、神经频率选择性与节律匹配机制

有研究表明,TIS 诱发的神经调控效应具有明显的频率依赖性与选择性;只有当包络频率 Δf 与目标神经网络的固有振荡频段接近或相匹配时,神经元群体才更容易产生同步化放电或节律性募集响应[7]。TIS 的调控效能不仅与刺激频率有关,还受到局部网络兴奋-抑制状态及调制深度的影响[12]。近期有动物实验进一步支持了该观点,如在相同刺激框架下,α 频段与 γ 频段 TIS 均可有效增强大鼠运动皮质兴奋性,而 β 频段并未表现出同样稳定的促进效应;其中仅 γ 频段可显著降低皮质内抑制水平[13]。所谓“频率匹配”更适合理解为刺激频率与特定神经网络动力学之间的耦合,而不是针对某一脑节律的简单对应。

在机制层面,传统观点多将 TIS 的选择性效应归因于神经元膜对 kHz 载波的非线性整流,即细胞膜及离子通道动力学难以跟随高频载波变化,但可对其形成的低频包络产生响应[14]。近年来研究显示,该过程并非单细胞层面的膜效应,还受到细胞类型差异及局部网络连接方式的影响。Caldas-Martinez 等[10]针对皮质切片研究后发现,皮质第 2/3 层小清蛋白(parvalbumin,PV)阳性中间神经元与锥体细胞对纯正弦波和调幅正弦波的反应模式存在差异,例如靶区外 PV 神经元在纯正弦波刺激条件下更易维持较高的放电率,而锥体细胞在完整网络中更倾向于表现 TIS 样选择性;当突触传递被阻断后,多数锥体细胞会失去这种选择性。除单细胞膜特性外,TIS 效应还与局部抑制网络有关。靶区外 PV 介导的抑制可能会提高锥体细胞的激活阈值,而靶区内调幅波刺激则会削弱该抑制作用,从而增强区域选择性。

当前关于胶质细胞的直接证据仍较少,且主要集中于星形胶质细胞。已有研究显示,2 Hz 低频电场可提高星形胶质细胞囊泡的方向性和非方向性迁移速度,而在 20 Hz 和 200 Hz 条件下未观察到类似变化[15]。不同类型细胞对不同频率电场的敏感性可能存在差异;与此同时,神经元与胶质细胞的响应时间窗也可能不同。2024 年有体外研究显示,经 10 Hz 包络 TIS 干预 24 h 后,皮质神经元的电生理活动显著增强,表现为放电频率及爆发放电频率均显著升高;而匹配的低频刺激或未调制的高频刺激均未观察到类似效应[16]。与之相对,2025 年有动物实验虽观察到 α 频段及 γ 频段 TIS 能增强大鼠运动皮质运动诱发电位(motor evoked potential,MEP),并增加 c-Fos 阳性细胞数量,但单次刺激后胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)表达并未出现明显变化[13]。上述发现提示,TIS 的神经效应可能先于胶质反应出现,不同细胞成分间的响应时序尚需进一步阐明。

三、空间选择性与电场方向优化策略

为提高深部刺激的聚焦性及特异性,有研究探索了多电极布置及电场方向优化策略。通过分析仿真计算模型发现,增加干扰电极对的数量或根据个体头部解剖特征放置电极,均可显著提高深部电场集中度,并减少对非目标区域的影响[17-18]。如与传统单对电极方案比较,同时使用多对电极施加干扰电流刺激,可在目标区域形成更陡峭的包络电场梯度,进一步提升对目标区域的相对选择性[18]。电场方向性对神经激活模式亦有重要影响,通过研究海马体等结构发现,当 TIS 产生的包络电场方向垂直于神经纤维纵轴时,能更有效地诱发神经元放电[19]。

技术优化路径与跨物种验证

一、刺激强度优化与大电流设备开发

提高深部靶区的有效电场强度,是 TIS 技术优化的重要方向之一。由于电流在经过头皮及颅骨时会产生明显衰减,当无创电刺激到达深部脑区时,其实际电场强度往往较为有限。适度提高输出电流,是增强深部调控效应的一种常见思路。已有研究采用大电流 TIS 刺激人类初级运动皮质,结果显示单通道高达 15 mA(零到峰值)的刺激强度其总体安全性可接受,未发现受试者血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase,NSE)明显升高,其认知功能、情绪状态及脑电指标也未见明显异常。同时,为减轻大电流刺激带来的皮肤不适感,有学者还采用 20 kHz 高载波频率,以提高患者对 TIS 刺激的耐受性[20]。总体而言,非侵入性深部 TIS 刺激技术在安全性、患者治疗依从性方面具有较好的应用前景[21]。然而,大电流 TIS 干预并非一定带来更好的调控效果。如有研究发现,在相同刺激强度下,不同包络频率可产生不同的行为学干预效果,如 20 Hz 更容易影响复杂运动任务,70 Hz 则更容易影响简单反应任务[22]。与此同时,专用 TIS 设备的开发亦在同步推进,稳定的大电流输出、多通道同步控制以及安全监测,是目前开发相关设备时需重点考虑的几个方面。

二、闭环脑机接口融合

将脑机接口(brain-computer interface,BCI)技术引入 TIS 是另一个优化方向,可以实现闭环自适应刺激[23]。闭环调控需依赖脑状态反馈,实时调整刺激频率、幅度或相位。Darbin 等[24]根据帕金森病猴模型的初级运动皮质 γ2 频段(80~200 Hz)局部场电位活动情况,实时调整底丘脑核刺激,结果显示闭环刺激在改善运动迟缓方面可达到与持续刺激相近的效果,同时还能降低总电荷量。对 TIS 而言,这类研究目前更多提供的是方法学层面的参考。尽管近年来相关临床研究数量不断增加,但闭环 TIS 研究仍处于早期阶段。已有系统综述纳入了截至 2024 年底的 20 项已发表人体研究和 28 项在研试验,其中已发表研究共涉及 820 例参与者,结果显示人体 TIS 在安全性、耐受性及深部靶点调控方面总体表现良好,但其治疗价值仍需进一步验证[5]。当前,反馈信号的稳定获取、参数的快速更新、刺激系统与算法的协同运行以及安全剂量边界的界定,仍是需亟待解决的主要问题[25]。

三、计算模型与跨物种实验验证

TIS 的有效性在计算模型及跨物种实验中也获得验证。基于精细化的人体头部模型仿真显示,头皮和颅骨等组织会明显削弱并分散电流,使得深部靶区实际获得的电场强度低于浅表脑区[17]。另一项硬膜外电极模拟研究表明,将电极植入硬膜上方可减轻颅骨对电流的衰减作用,进而增强深部电场强度[26]。

有动物实验也提供了支持证据,如对正常小鼠模型运动皮质施加 TIS 可诱发运动反应,并伴随神经可塑性改变[27];但在

应用于脑体积更大的灵长类动物乃至人类时，仍面临更大挑战。一项针对食蟹猴的研究显示，TIS 虽可在一定程度上影响深部脑区神经活动，但整体作用效应有限，往往需更高强度或特定参数的 TIS 刺激才能产生较明显的效应[28]；此外，有研究尝试利用 θ 节律 TIS 靶向刺激人类健康志愿者的纹状体，发现其深部脑区活动有所改变，且运动学习能力较干预前提升[29]。目前 TIS 研究涉及的深部刺激靶点主要包括海马、纹状体及底丘脑核，但作用深度并非固定值，而是受靶点位置、电极布置、电流参数及个体解剖差异等因素共同影响[30]。

关于 TIS 刺激过程中的局部温度变化，目前相关的直接证据仍较有限。现有研究认为，kHz 级 TIS 刺激的热效应总体较小；近期有动物实验进一步发现，TIS 刺激在 20 min 内仅引起轻度、稳定的温度升高，未见明显热应激或炎症标志物水平升高[31]。此外，跨物种研究还提供了更直接的局部电信号证据。Vieira 等[32]通过观察非人类灵长类动物单神经元发现，TIS 刺激主要改变神经元放电时序，对平均放电率的影响较小。另有小鼠研究显示，TIS 刺激不仅能改善运动技能，还可能影响神经递质的代谢、释放及突触可塑性[33]。

临床应用潜力与转化挑战

一、有效刺激强度与浅表耐受性间的矛盾

TIS 临床转化面临的首要挑战是刺激强度与耐受性之间的平衡。要在深部脑区形成足够有效的电场，常需提高头皮电刺激强度。但电流进入脑内需先经过皮肤、皮下组织及颅骨，在此过程中电场强度逐渐衰减，导致深部靶区电场强度尚未达到理想剂量时，浅表组织就已出现刺痛、瘙痒或灼热等不适[25]。近年来临床研究表明，在特定条件下采用大电流方案具有一定可行性，但这并不意味着电流强度可以无限上调[20]。已有研究针对 250 余次刺激调研后发现，TIS 总体安全性及耐受性良好，受试者不适反应较轻微[21]。当前亟待解决的关键问题是，在保证浅表组织耐受的前提下，尽可能提高深部脑组织的有效刺激强度。

二、个体解剖差异导致的聚焦不确定性

个体解剖差异也是 TIS 临床转化中的重要限制因素。TIS 的聚焦效果并不只取决于电极位置及输出参数，还会受到颅骨厚度、脑脊液分布、脑组织形态以及组织电导率差异等多重因素的共同影响[34]。当将同一组电极布置方案应用于不同个体时，电场峰值位置、调制深度及非靶区暴露范围均可能发生变化[35]。Yatsuda 等[34]通过群体层面分析发现，同一电极布置方案虽可在不同人群中形成深部调制热点，但聚焦效果及个体间变异度并不一致。Brahma 等[35]于 2025 年进一步指出，若直接沿用公共头模或固定电极布置方案，其聚焦效果会明显下降，因此个体间差异不容忽视。随后 Yatsuda 等[36]提出，群体优化方案虽可在一定程度上接近个体化结果，但其准确性仍受样本构成及人群匹配度影响。个体差异不仅会增加电场分布的不确定性，还可能导致刺激焦点偏移及剂量波动，进而影响疗效评估与参数优化的可靠性。

三、作用机制尚未阐明，缺乏直接人体神经生理证据

尽管 TIS 在临床中已显示出一定的可行性，但其具体作用机制仍未完全阐明。现有机制研究（主要来自于计算模型、体外实验和动物实验等）多围绕膜电特性、包络调制和频率匹配等方面展开[10,14]。Demchenko 等[5]在 2025 年通过分析大量文献后指出，已发表的临床研究多聚焦于安全性、初步行为学效应和神经影像学改变等方面，直接的人体神经生理学证据仍较匮乏。近两年上述局面开始出现变化，如 Wang 等[37]在 2025 年通过 TMS 评估发现，20 Hz TIS 可增强初级运动皮质 MEP，提示其能够影响皮质兴奋性。Missey 等[38]在 2026 年通过分析癫痫患者立体定向脑电图（stereoelectroencephalography，sEEG）数据后发现，TIS 刺激海马组织可抑制部分癫痫相关生物标志物表达。上述研究开始提供更为直接的人体电生理证据。

与此同时，关于 TIS 的血流动力学证据亦在增加，如有学者通过功能磁共振成像（functional magnetic resonance imaging，fMRI）发现，TIS 可调节海马相关活动，并在特定参数刺激时能引起眶额皮质和海马旁回等区域血氧水平依赖（blood oxygen level-dependent，BOLD）信号增强[9,39]，但该结果仅能间接反映血流动力学变化，尚不能等同于局部脑血流或脑代谢的直接定量改变。未来通过结合脑电图（electroencephalography，EEG）、TMS、fMRI 及条件允许时的侵入性记录，有助于进一步观察 TIS 在不同频率、不同靶点和不同脑状态时的真实神经效应。为便于归纳当前 TIS 研究的关键证据、参数范围及主要局限，现将相关代表性研究汇总于表 1。

未来发展方向

在上述证据基础上，后续 TIS 研究可聚焦于作用机制、个体化优化调控及临床转化等方面[41]，其中多模态融合有助于深化机制认知，而适应证拓展则与临床应用推进密切相关[42]。

一、作用机制研究

在作用机制研究方面，后续工作应更多关注 TIS 对全脑网络的在体影响，而非仅停留于局部靶点[43]。现有研究提示，TIS 不仅可调节海马活动并改善情景记忆表现[9]，还可在特定参数刺激下增强眶额皮质 BOLD 信号[39]。近年来研究进一步发现，20 Hz TIS 刺激可改变初级运动皮质的动态功能连接[44]，此外额顶区 TIS 刺激在改善工作记忆的同时，还能增强额顶网络耦合[45]。上述结果提示，TIS 的治疗效应可能涉及神经网络层面的信号传播及功能重组，而不只是单一脑区的局部反应。与此同时，已有研究显示，TIS 可影响心理旋转任务中的事件相关 α 活动[46]。目前针对 TIS 作用机制的临床证据仍多来自于单一模态研究，关于局部脑血流及脑代谢的直接定量数据仍较匮乏[3,5]。未来将 fMRI 与脑电图等多模态技术联合应用，有助于更准确地追踪 TIS 对深部靶点及全脑网络的时空动态影响。

二、个体化优化调控：解剖建模与参数优化

在个体化优化调控方面，后续研究应重点聚焦于解剖建模、参数优化及智能算法的融合应用。TIS 的电场分布受颅骨厚度、脑脊液空间、脑组织形态及组织电导率差异的影响显著，因此同一布极方案在不同个体中的聚焦位置及刺激强度并不一致。近年来研究表明，若直接沿用公共头模或固定布极方案，TIS 的聚焦性能将明显下降；而基于个体影像建立电场模型后再进行优化，可更精准地提高深部靶区电场强度并减少偏靶刺激[35]。然而完全依赖个体 MRI 的方案成本较高，也在一定程度上限制了其临床推广。为此，基于群体层面的电场优化方法开始受到关注。相关研究显示，基于人群代理模型的布极优化方案在聚焦性及强度方面接近于个体化方案，为 TIS 临床应用提供了更具可行性的操作路径[36]。

表 1　时域相干电刺激关键研究证据汇总

证据簇/对象	关键参数	主要结论	安全/局限
工程优化与个体化聚焦[17-19,26,28]	f_1 约为 2.00 kHz；f_2 = 2.01～2.05 kHz；Δf = 10～70 Hz；2～4 对电极；包络电场方向垂直于神经纤维；可硬膜外刺激	多电极与个体化布极可增强深部场强及聚焦度，旁刺激更少；当包络电场方向垂直于神经纤维时响应更强	在工程上具有可行性，但在临床实施时仍需在侵入性、聚焦性和可操作性间权衡
频段匹配与微观机制[10,12,14,16]	载波 1.5～3.0 kHz；Δf = 5～70 Hz；体外/模型研究	Δf 可经膜动力学和非线性整流影响兴奋性，支持“对齐内在节律”	现阶段仍以模型、体外和动物证据为主，在临床应用时需谨慎
人体可行性与安全性[5,9,21,37]	f_1 约为 2.00 kHz；f_2 = 2.01～2.07 kHz；Δf = 10～70 Hz；2～3 对电极；约 1～2 mA；作用 10～30 min	记忆功能、BOLD 信号、MEP 及功能连接均呈现一定改变；总体提示有临床可行性及深部靶点参与	总体耐受较好；个体差异、盲法和阴性结果仍需关注
大电流输出与装置优化[20-22,25]	载波可至 20 kHz；峰值最高达 15 mA；专用多通道；作用 10～30 min	大电流和专用设备有助于增强深部调控效应并支持参数扩展	更接近皮肤/周围神经耐受阈值，需考虑剂量与安全性间的平衡
帕金森病相关节律调控[6]	Δf 约为 130 Hz；STN 靶向；作用3 min	可诱导 β 频段去同步化，且症状改善方向与理论预期一致	仍属早期疗效观察，且疗效受参数及个体差异影响
情绪与行为相关探索[27,29,39-40]	Δf 约为 20 Hz；深部情绪/行为相关靶点；作用 20～30 min	实验动物可见抑郁及运动功能改善；人类可见眶额皮质 BOLD 信号增强；抑郁症随机对照试验已启动	总体上仅有轻度皮肤感觉；不同任务及频段效应不一
群体差异与敏感性[34-36]	沿用群体头模；对骨厚/电导率/脑脊液/布极偏差敏感	深部场强和聚焦度高度依赖个体解剖特征；群体优化仅部分指标接近个体化水平	提示临床应用时需加强个体化建模、参数优化与动态监测等

注：f_1、f_2 表示载波频率，单位为 kHz；Δf 表示差频或包络频率，单位为 Hz；电流强度单位为 mA；刺激时长单位为 min

与此同时，多电极 TIS 治疗时涉及电极位置、电流强度及电极数量等多维参数的科学设置，而传统优化方法计算负担较大，无法满足临床实际需求。近年来有研究尝试将强化学习等方法应用于多电极 TIS 焦点优化[47]，同时部分开源平台已将影像预处理、布极优化、电场仿真和靶区分析整合到同一流程中，以降低技术门槛并提高结果可重复性[48]。总体而言，个体化优化仍需在精度、效率及可实施性三者间寻求最佳平衡。

三、临床转化

在临床转化方面，下一步的工作重点已不只是证明 TIS 总体可行，而是着力推进更高质量的临床研究。当前研究多处于早期阶段，样本量较小，研究中心分散，刺激参数、靶点选择及结局指标也缺乏统一标准[3]。这些问题限制了不同研究间的横向对比，也影响了结果的外推价值。在适应证方面，未来可在帕金森病、抑郁症等既往研究基础上，进一步拓展至更多与深部脑网络异常相关的神经及精神类疾病[49]。目前，已有研究采用 TIS 靶向刺激抑郁症患者皮质下扣带回等深部情绪调控网络，并已开展随机假刺激对照临床试验[40]。

然而，现阶段仍缺乏围绕明确适应证及关键靶点的多中心、大样本、随机双盲、假刺激对照试验，后续需系统评估不同参数及疗程下的疗效稳定性、剂量反应关系及盲法质量[1,5]；同时还需加强长期随访，关注重复刺激后的累积安全性、疗效维持时间及不良反应谱变化，并逐步完善针对老年人及神经精神疾病患者等不同人群的数据分析[1,25]。总体而言，目前针对不同参数 TIS 的疗效评估、不良反应评定及疗效评价仍缺乏统一标准，这也是影响不同研究间可比性的重要原因[3,25]。

结语

TIS 为非侵入性深部脑调控提供了新的技术路线，在调控运动、认知及情绪相关脑网络方面已初步展现出应用前景。目前，该技术仍处于由基础研究向临床研究转化的关键过渡阶段，深部有效刺激强度不足、个体差异导致的聚焦不稳定、作用机制尚未阐明及高质量临床证据有限，仍是当前亟待解决的主要问题。后续研究需进一步优化设备及刺激参数，深入探索作用机制，并完善临床验证体系。总体而言，TIS 作为一项多学科交叉的前沿技术，其发展有赖于生物医学工程、神经科学及临床医学的协同推进；随着相关问题逐步获得解决，TIS 有望为神经精神疾病患者的非侵入性治疗带来新的选择。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Wang F, Jiang M, Deng D, et al. Temporal interference stimulation for human brain: opportunities and challenges [J]. Innovation (Camb), 2025, 6(4): 100803. DOI: 10.1016/j.xinn.2025.100803.

[2] Guo W, He Y, Zhang W, et al. A novel non-invasive brain stimulation technique: "temporally interfering electrical stimulation" [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1092539. DOI: 10.3389/fnins.2023.1092539.

[3] Peng J, Du Z, Piao Y, et al. Advances in the application of temporal interference stimulation: a scoping review [J]. Front Hum Neurosci, 2025, 19: 1536906. DOI: 10.3389/fnhum.2025.1536906.

[4] 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. DOI: 10.1016/j.brs.2020.11.007.

[5] Demchenko I, Tailor I, Chegini S, et al. Human applications of transcranial temporal interference stimulation: a systematic review [J]. Brain Stimul, 2025, 18(6): 2054-2066. DOI: 10.1016/j.brs.2025.10.023.

[6] Lamos M, Bockova M, Missey F, et al. Noninvasive temporal interference stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease re-

duces beta activity[J]. Mov Disord, 2025, 40(6): 1051-1060. DOI: 10.1002/mds.30134.

[7] Luff CE, Dzialecka P, Acerbo E, et al. Pulse-width modulated temporal interference (PWM-TI) brain stimulation[J]. Brain Stimul, 2024, 17(1): 92-103. DOI: 10.1016/j.brs.2023.12.010.

[8] Khalifa A, Abrishami SM, Zaeimbashi M, et al. Magnetic temporal interference for noninvasive and focal brain stimulation[J]. J Neural Eng, 2023, 20(1): 016002. DOI: 10.1088/1741-2552/acb015.

[9] Violante IR, Alania K, Cassara AM, et al. Non-invasive temporal interference electrical stimulation of the human hippocampus[J]. Nat Neurosci, 2023, 26(11): 1994-2004. DOI: 10.1038/s41593-023-01456-8.

[10] Caldas-Martinez S, Goswami C, Forssell M, et al. Cell-specific effects of temporal interference stimulation on cortical function[J]. Commun Biol, 2024, 7(1): 1076. DOI: 10.1038/s42003-024-06728-y.

[11] Semenov I, Kim V, Silkuniene G, et al. Excitation and polarization of isolated neurons by high-frequency sine waves for temporal interference stimulation[J]. Cell Rep Phys Sci, 2025, 6(7): 102660. DOI: 10.1016/j.xcrp.2025.102660.

[12] Karimi N, Amirfattahi R, Zeidaabadi Nezhad A, et al. Neuromodulation effect of temporal interference stimulation based on network computational model[J]. Front Hum Neurosci, 2024, 18: 1436205. DOI: 10.3389/fnhum.2024.1436205.

[13] Nguyen TXD, Chen KT, Liu HL, et al. Temporal interference stimulation over the motor cortex enhances cortical excitability in rats[J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 16933. DOI: 10.1038/s41598-025-01008-z.

[14] Wang B, Aberra AS, Grill WM, et al. Responses of model cortical neurons to temporal interference stimulation and related transcranial alternating current stimulation modalities[J]. J Neural Eng, 2023, 19(6): 066047. DOI: 10.1088/1741-2552/acab30.

[15] Wang Y, Burghardt TP, Worrell GA, et al. The frequency-dependent effect of electrical fields on the mobility of intracellular vesicles in astrocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 534: 429-435. DOI: 10.1016/j.bbrc.2020.11.064.

[16] Ahtiainen A, Leydolph L, Tanskanen JMA, et al. Electric field temporal interference stimulation of neurons in vitro[J]. Lab Chip, 2024, 24(16): 3945-3957. DOI: 10.1039/d4lc00224e.

[17] 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. DOI: 10.1038/s41598-020-68660-5.

[18] Lee S, Park J, Choi DS, et al. Multipair transcranial temporal interference stimulation for improved focalized stimulation of deep brain regions: a simulation study[J]. Comput Biol Med, 2022, 143: 105337. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2022.105337.

[19] Meng W, Zhang C, Wu C, et al. Direction of TIS envelope electric field: perpendicular to the longitudinal axis of the hippocampus[J]. J Neurosci Methods, 2025, 418: 110416. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2025.110416.

[20] Wang Y, Zeng GQ, Wang M, et al. The safety and efficacy of applying a high-current temporal interference electrical stimulation in humans[J]. Front Hum Neurosci, 2024, 18: 1484593. DOI: 10.3389/fnhum.2024.1484593.

[21] Vassiliadis P, Stiennon E, Windel F, et al. Safety, tolerability and blinding efficiency of non-invasive deep transcranial temporal interference stimulation: first experience from more than 250 sessions[J]. J Neural Eng, 2024, 21(2): 024001. DOI: 10.1088/1741-2552/ad2d32.

[22] Zhang Z, Lin BS, Wu CG, et al. Designing and pilot testing a novel transcranial temporal interference stimulation device for neuromodulation[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2022, 30: 1483-1493. DOI: 10.1109/TNSRE.2022.3179537.

[23] 王月莹,徐宁,王润芳,等.脑机接口技术在神经系统疾病康复中的应用进展[J].中华物理医学与康复杂志,2023,45(11):1031-1034. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.11.018.

[24] Darbin O, Hatanaka N, Takara S, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation driven by primary motor cortex gamma2 activity in Parkinsonian monkeys[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 6493. DOI: 10.1038/s41598-022-10130-1.

[25] Cassara AM, Newton TH, Zhuang K, et al. Recommendations for the safe application of temporal interference stimulation in the human brain part II: biophysics, dosimetry, and safety recommendations[J]. Bioelectromagnetics, 2025, 46(1): e22536. DOI: 10.1002/bem.22536.

[26] Lee S, Park J, Choi DS, et al. Feasibility of epidural temporal interference stimulation for minimally invasive electrical deep brain stimulation: simulation and phantom experimental studies[J]. J Neural Eng, 2022, 19(5): 056003. DOI: 10.1088/1741-2552/ac8503.

[27] Liu X, Qi S, Hou L, et al. Noninvasive deep brain stimulation via temporal interference electric fields enhanced motor performance of mice and its neuroplasticity mechanisms[J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(6): 3314-3329. DOI: 10.1007/s12035-023-03721-0.

[28] Liu R, Zhu G, Wu Z, et al. Temporal interference stimulation targets deep primate brain[J]. Neuroimage, 2024, 291: 120581. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2024.120581.

[29] Wessel MJ, Beanato E, Popa T, et al. Noninvasive theta-burst stimulation of the human striatum enhances striatal activity and motor skill learning[J]. Nat Neurosci, 2023, 26(11): 2005-2016. DOI: 10.1038/s41593-023-01457-7.

[30] Vassiliadis P, Beanato E, Popa T, et al. Non-invasive stimulation of the human striatum disrupts reinforcement learning of motor skills[J]. Nat Hum Behav, 2024, 8(8): 1581-1598. DOI: 10.1038/s41562-024-01901-z.

[31] Hou R, Acerbo E, Yoshimoto R, et al. Safety assessment of temporal interference stimulation[J]. Front Neurosci, 2026, 20: 1751719. DOI: 10.3389/fnins.2026.1751719.

[32] Vieira PG, Krause MR, Pack CC. Temporal interference stimulation disrupts spike timing in the primate brain[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 4558. DOI: 10.1038/s41467-024-48962-2.

[33] Qi S, Liu X, Yu J, et al. Temporally interfering electric fields brain stimulation in primary motor cortex of mice promotes motor skill through enhancing neuroplasticity[J]. Brain Stimul, 2024, 17(2): 245-257. DOI: 10.1016/j.brs.2024.02.014.

[34] Yatsuda K, Yu W, Gomez-Tames J. Population-level insights into temporal interference for focused deep brain neuromodulation[J]. Front Hum Neurosci, 2024, 18: 1308549. DOI: 10.3389/fnhum.2024.1308549.

[35] Brahma T, Guillen A, Moreno J, et al. On the need of individually optimizing temporal interference stimulation of human brains due to inter-individual variability[J]. Brain Stimul, 2025, 18(5): 1373-1388. DOI: 10.1016/j.brs.2025.07.006.

[36] Yatsuda K, Fernandez-Corazza M, Yu W, et al. Population-optimized electrode montage approximates individualized optimization in transcra-

nial temporal interference stimulation[J]. Comput Biol Med, 2025, 192(Pt A): 110223. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2025.110223.

[37] Wang Y, Zhu C, Zhou J, et al. 20 Hz temporal interference stimulation can more effectively enhance motor evoked potentials in the primary motor cortex[J]. Front Hum Neurosci, 2025, 19: 1524485. DOI: 10.3389/fnhum.2025.1524485.

[38] Missey F, Acerbo E, Dickey AS, et al. Non-invasive temporal interference stimulation of the hippocampus suppresses epileptic biomarkers in patients with epilepsy: biophysical differences between kilohertz and amplitude modulated stimulation[J]. Brain Stimul, 2026, 19(1): 102981. DOI: 10.1016/j.brs.2025.11.008.

[39] Modak P, Fine J, Colon B, et al. Temporal interference electrical neurostimulation at 20 Hz beat frequency leads to increased fMRI BOLD activation in orbitofrontal cortex in humans[J]. Brain Stimul, 2024, 17(4): 867-875. DOI: 10.1016/j.brs.2024.07.014.

[40] Demchenko I, Rampersad S, Datta A, et al. Target engagement of the subgenual anterior cingulate cortex with transcranial temporal interference stimulation in major depressive disorder: a protocol for a randomized sham-controlled trial[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1390250. DOI: 10.3389/fnins.2024.1390250.

[41] 吴毅. 脑损伤后精准康复治疗技术的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43(11): 1040-1043. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.11.020.

[42] 黄亮, 徐彬翔, 王凯, 等. 时间干涉刺激的发展: 从技术原理到临床应用[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2025, 19(5): 353-363. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9248.2025.05.001.

[43] 李莉莉, 李勇辉, 申寻兵, 等. 非侵入性脑刺激技术在工作记忆研究中的应用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(8): 1733-1749. DOI: 10.16476/j.pibb.2023.0458.

[44] Zhu Z, Tang D, Qin L, et al. Syncing the brain's networks: dynamic functional connectivity shifts from temporal interference[J]. Front Hum Neurosci, 2024, 18: 1453638. DOI: 10.3389/fnhum.2024.1453638.

[45] Zheng S, Zhang Y, Huang K, et al. Temporal interference stimulation boosts working memory performance in the frontoparietal network[J]. Hum Brain Mapp, 2025, 46(3): e70160. DOI: 10.1002/hbm.70160.

[46] Thiele C, Rufener KS, Repplinger S, et al. Transcranial temporal interference stimulation (tTIS) influences event-related alpha activity during mental rotation[J]. Psychophysiology, 2024, 61(11): e14651. DOI: 10.1111/psyp.14651.

[47] Chen X, Chan W, Hu S, et al. Reinforcement learning-based focality optimization for multi-electrode temporal interference stimulation[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2026, 73(6): 2177-2186. DOI: 10.1109/TBME.2025.3624869.

[48] Haber I, Jackson A, Thielscher A, et al. TI-Toolbox: an open-source software for temporal interference stimulation research[J]. Brain Stimul, 2026, 19(1): 103016. DOI: 10.1016/j.brs.2025.103016.

[49] 胡灿芳, 钟传钰, 曹立. 神经调控技术在帕金森病治疗中的应用研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2024, 44(2): 258-263. DOI: 10.3969/j.issn.1674-8115.2024.02.012.

(修回日期: 2026-03-22)
(本文编辑: 易 浩)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会系列杂志对作者署名的要求

作者排序应在投稿前由全体作者共同讨论确定, 在投稿后不应再作改动, 确需改动时必须出示单位证明以及所有作者亲笔签名的署名无异议书面证明。

作者应同时具备以下四项条件: ①参与论文选题和设计, 或参与资料分析与解释; ②起草或修改论文中关键性理论或其他主要内容; ③能按编辑部的修改意见进行核修, 对学术问题进行解答, 并最终同意论文发表; ④除了负责本人的研究贡献外, 同意对研究工作各方面的诚信问题负责。

仅参与获得资金或收集资料者不能列为作者, 仅对科研小组进行一般管理者也不宜列为作者。集体署名的文章于题名下列署名单位, 于文末列整理者姓名, 并须明确该文的主要责任者, 在论文首页脚注通信作者的姓名、单位、邮政编码及 Email 地址。通信作者一般只列 1 位, 由投稿者确定。如需注明学组(协作组、专家组)成员, 则于文末参考文献前列出其成员的姓名和单位。

中华医学会系列杂志关于伦理委员会的审批以及知情同意的规范

在临床试验研究中涉及人体数据的研究时, 应该在文中说明所采用的试验程序是否已经通过伦理审查委员会(单位或国家)的评估, 并著录其审批文号; 如果没有正式的伦理委员会, 则应在文中描述该研究是否符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》(www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html)的要求。通常情况下, 涉及人的研究包括以下几种。

1. 针对个体采取干预措施, 获得相关安全性和(或)有效性的信息: 如药物、医疗器械、手术疗法、健康宣教等。

2. 与个体直接接触, 通过采血或组织标本、访谈或调查问卷等形式收集个人信息。

3. 收集既往保存的个人信息, 涉及隐私且可辨别个人身份。