



[专家简介] 刘洪运,解放军总医院医学创新研究部副研究员,工学博士。主要从事生物医学电子学、神经调控技术及其应用、生理信号检测处理等研究。主持国家自然科学基金、国家科技支撑计划等国家、军队课题4项,参与科技创新2030—“新一代人工智能”重大项目等国家、军队课题10余项,发表论文60余篇(SCI收录21篇),授权专利18项(美国专利2项),参与《医学计量标准建立指南》《神经调控技术与应用》《迷走神经刺激术》等专著的出版,获军队科技进步二等奖、第70届德国纽伦堡国际发明展金奖、中国发明协会创业奖创新奖二等奖、军队优秀专业技术人员三类岗位津贴等奖励。

神经调控——从技术研究到临床应用

刘洪运

解放军总医院医学创新研究部,工业和信息化部生物医学工程与转化医学重点实验室,北京 100853

摘要:基于电、磁、光、声、药物等物理、化学作用方式的神经调控技术,在柔性神经电子学、人工智能、大数据、可持续计算等新兴技术的加持下取得了突飞猛进的发展,为神经、免疫、心血管、代谢等系统相关疾病的研究和治疗提供了新的工具和手段。本文主要综述脊髓电刺激、脑深部刺激、迷走神经刺激、磁神经调控、低强度聚焦超声、光遗传学和化学遗传学等神经调控技术的最新研究和应用进展,分析其存在的不足并展望发展趋势,为精准化、智能化、个性化神经调控技术的创新提供思路。

关键词:神经调控;神经系统疾病;精准化;智能化;个性化

中图分类号:R318; R741.05

文献标志码:A

文章编号:2095-5227(2025)01-0061-12

DOI: 10.12435/j.issn.2095-5227.24052901

引用本文:刘洪运.神经调控——从技术研究到临床应用[J].解放军医学院学报,2025,46(1):61-72.

Neuromodulation: from technical research to clinical application

LIU Hongyun

Medical Innovation Research Department of PLA General Hospital, Key Laboratory of Biomedical Engineering and Translational Medicine, Ministry of Industry and Information Technology, Beijing 100853, China

Corresponding author: LIU Hongyun. Email: ylooliu@163.com

Abstract: The neuromodulation techniques based on physical and chemical modes of action like electricity, magnetism, light, sound, and drugs have made rapid progress with the support of emerging technologies such as flexible neural electronics, artificial intelligence, big data, and sustainable computing, providing new tools and means for the research and treatment of diseases related to nervous, immune, cardiovascular, metabolic and other systems. This paper mainly reviews the research advances and application achievements of neuromodulation techniques including spinal cord stimulation, deep brain stimulation, vagus nerve stimulation, magnetic neuromodulation, low-intensity focused ultrasound, optogenetics and chemogenetics, analyzes the existing shortcomings and presents prospects for the future development trend, so as to provide ideas for the innovation of precision, intelligence, and personalized neuromodulation techniques in the future.

Keywords: neuromodulation; neurological disorders; precision; intelligentization; personalization

Cited as: Liu HY. Neuromodulation: from technical research to clinical application[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2025, 46(1): 61-72.

神经系统疾病影响世界近1/3的人口,是健康不良和致残的主要原因,也是全球第2大死亡原因^[1-2]。脑卒中、脑损伤、偏头痛、痴呆症、糖尿病性神经病变、脑膜炎、癫痫、早产儿神经系统

并发症、自闭症谱系障碍和神经系统癌症等导致的残疾和死亡人数在过去30多年增加了18%^[2],由于人口增长和老龄化,该趋势预计还会进一步加剧。然而,受限于研发成功率和周期,主要制药公司投资的神经系统疾病治疗药物开发项目却减少了50%以上^[3]。因此,探索新型非药物疗法至关

收稿日期:2024-05-29

通信作者:刘洪运,博士,副研究员。Email: ylooliu@163.com

重要。作为“电子药物”^[4]，神经调控技术及产品在脑科学和临床医学领域展现了无与伦比的独特优势，它依托植入式或非植入式装置，通过电、磁、光、声、药物等物理化学作用方式，对中枢神经系统、周围神经系统和自主神经系统进行调节^[5]，从不同时间和空间尺度诱发神经元、神经环路甚至功能连接的改变，可以为大脑功能研究、神经系统疾病的机制解析和干预治疗提供有效的工具和手段。

神经调控技术在过去几十年取得了突飞猛进的发展，新型产品不断在市场出现，其定义和范畴也在不断发展和完善。据统计，神经调控产品2022年的市场规模为59亿美元，预计下一步该数据将从2023年的65.8亿美元增长到2032年的157.2亿美元，预测期内的复合年增长率为11.5%^[6]。如此快速增长主要源于经济快速发展和患者的临床需求。如图1所示，脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)、脑深部刺激(deep brain stimulation, DBS)、迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)、骶神经调控、经颅电刺激、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、人工耳蜗、视觉假体、植入式心脏起搏器/除颤器等已经被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于相应疾病的临床治疗，且临床适应证不断拓展^[7]。低强度聚焦超声(low-intensity focused ultrasound, LIFU)、光遗传学、化学遗传学等神经调控技术也在疾病干预的科学试验和临床研究中展现了巨大潜力，具有非常广阔的临床应用前景。本文将重点总结分析主要神经调控技术的最新研究和应用进展，述评在柔性神经电子学、人工智能、大数据、可持续计算等技术兴起的趋势下，神经调控技术未来在精准化、智能化、个性化方向面临的挑战和机遇。

1 主要神经调控技术最新进展

1.1 脊髓电刺激(SCS)

基于Melzack和Wall^[8]提出的疼痛门控理论，SCS最初通过植入皮下组织的脉冲发生器，向置于解剖结构和功能完整的目标脊髓节段硬膜外腔电极输出特定参数的电脉冲，以阻断痛觉信号传递实现疼痛控制。自1989年FDA许可以来，SCS疗法已被多个国家临床指南推荐用于腰椎术后疼痛综合征、复杂性区域疼痛综合征、痛性糖尿病周围神经病变、带状疱疹后神经痛、心绞痛、周围

血管性疾病、癌性疼痛等神经性疼痛的治疗。尽管技术不断进步，传统SCS(40~100 Hz)镇痛疗效却停滞不前。系统性综述分析表明，仅50%左右的患者在接受传统SCS治疗后疼痛程度减轻 $\geq 50\%$ ^[9]。5项开放标签的SCS研究确认了其镇痛的短期和中期收益，但纳入908例参与者的15项随机对照试验发现，SCS疗法存在患者获益和潜在风险不确定性较大的问题^[10]。这种疗效的巨大差异可能与SCS疗法相关的背景效应有关，需要综合考虑设备、手术等并发症来综合评估SCS收益。

针对传统SCS的疗效局限和低频刺激带来的靶区感觉异常，高频(10kHz)、爆发(簇频40 Hz，每簇5个500 Hz频率脉冲)、闭环SCS及背根神经节刺激(10~50 Hz)等新型技术应运而生。虽然少数科学研究的疗效喜忧参半，但大多数临床研究的数据表明，新型SCS相较传统SCS在缓解疼痛、改善生活质量方面更胜一筹^[11]。为了突破SCS植入脉冲发生器电池寿命的限制、避免多次手术及引起的潜在并发症，研发通过近场功率传输提供刺激能量的无线SCS成为新的尝试。小样本试验表明，在平均51.7 d的测试期内，75%的患者疼痛减轻50%以上，一定程度上验证了无线SCS这种微创植入技术的可行性和安全性^[12]。但无线SCS若要进一步实现临床应用，必须解决无线能量传输效率难题，确保电极在预期工作电压下产生慢性功能性电刺激的效应。2022年，澳大利亚Saluda Medical公司的Evoke型号SCS系统通过FDA批准用于治疗慢性疼痛，这是全球首个通过诱发复合动作电位(evoked compound action potential, ECAP)实现闭环控制功能的SCS产品。EVOKE研究表明，慢性顽固性背/腿疼痛患者在治疗36个月后，77.6%的ECAP闭环SCS患者疼痛减轻 $\geq 50\%$ ，显著高于接受传统开环SCS治疗的患者(49.3%)，证实了新型ECAP闭环SCS疗效的优越性和持久性^[13]。2024年4月，Medtronic公司基于ECAP控制的Inceptiv闭环SCS产品上市，其不仅能够根据患者姿态和功能变化实时调整参数进行自适应刺激，且兼容3.0T MRI，为相关疾病的诊疗提供了更多选择。近几年，Courtine团队利用柔性神经电子学技术不断优化SCS电极，开发出了由人工智能软件控制的系列柔性个性化桨叶电极的同时，积极探索潜在适应证，先后将SCS用于多系统萎缩^[14]和完全瘫痪患者^[15]，结合人工智能技术为每种类型的活动编写相应的电刺激程序进

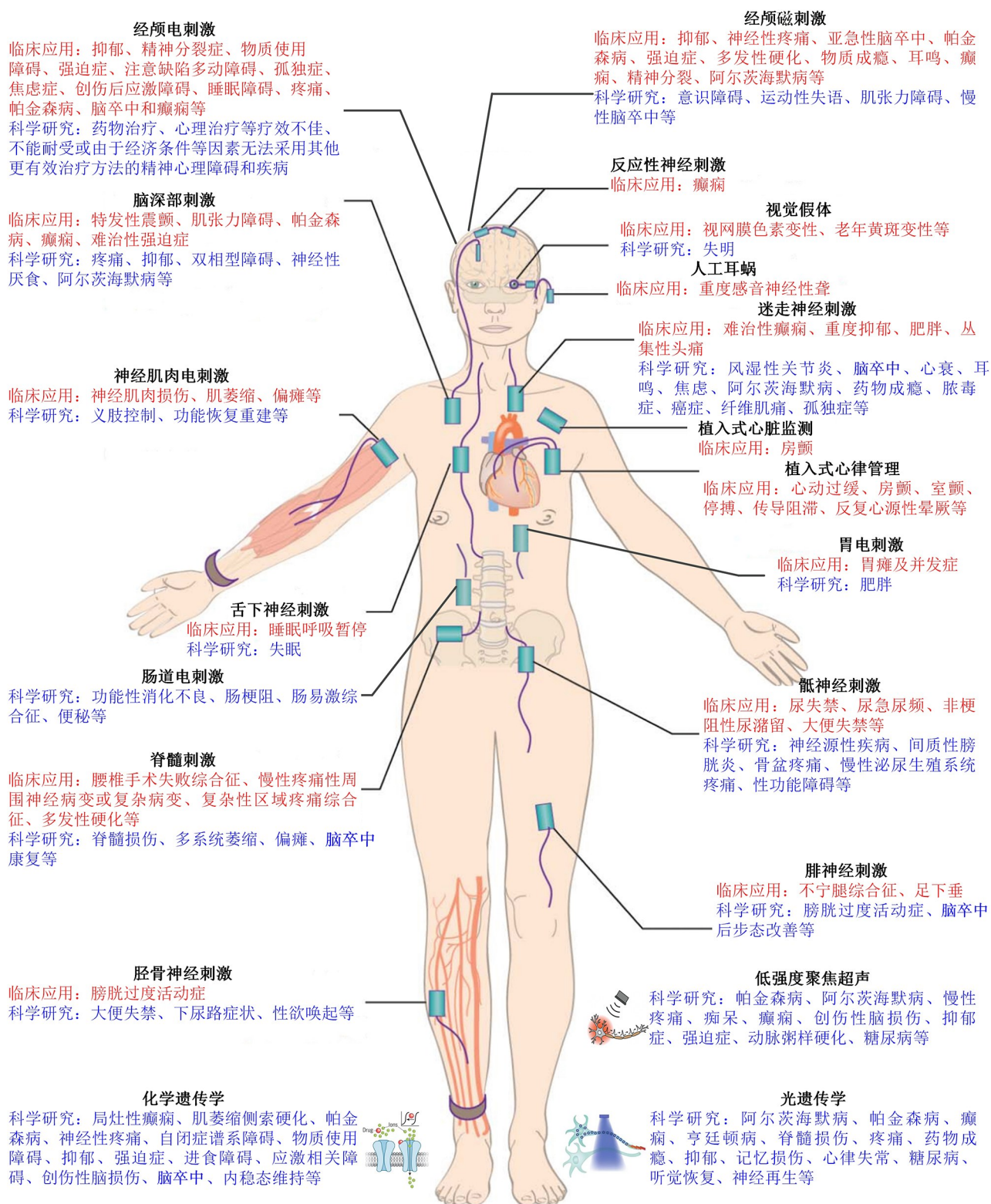


图 1 FDA 已批准或处于研究中的用于疾病治疗的部分神经调控技术^[7]

Fig. 1 Partial neuromodulation techniques approved or investigated by FDA for treatment of symptoms and disorders^[7]

行特定脊髓神经元的激活，为神经退行性疾病和脊髓损伤患者恢复独立运动能力提供了新的希望。

1.2 脑深部刺激(DBS)

DBS 通过微创手术将电极置于大脑特定靶点

核团，绝缘延长导线经皮下与植入胸前锁骨下方的脉冲发生器连接，对电极和脉冲发生器参数配置后，相应电极触点输出电脉冲以调控大脑活动进而实现脑疾病的治疗。目前，以丘脑底核、苍

白球内侧部为主要靶点的DBS已经成为帕金森病、肌张力障碍及特发性震颤等难治性运动障碍的临床标准疗法，全球植入量超过200 000例次，其安全性和有效性也获得广泛认可^[16]。在适应证研究方面，Harmsen等^[17]分析了涉及28种疾病、涵盖26个不同大脑靶点的384项DBS临床试验，其中38%的试验是针对运动障碍以外的心理障碍、认知障碍、癫痫、疼痛、昏迷等疾病，近1/3研究主要关注DBS的影像/电生理效应，突出了DBS作用机制解析在其临床应用上的重要价值。Hollunder等^[18]对接受丘脑底核DBS的帕金森病、肌张力障碍、强迫症和图雷特综合征的患者进行功能失调大脑环路绘制，揭示了不同疾病丘脑底核与大脑皮质存在特定映射及其与DBS治疗的相关性，并基于这一现象指导后续治疗，为疾病大脑环路认识、DBS潜在靶点发现和疗法优化提供了新的策略。

当前DBS技术主要通过系统设计、非侵入刺激、自适应控制及与医学成像融合等创新进一步提高临床疗效、患者安全性和舒适度，减少不良反应和并发症。随着DBS植入量的增加，相关临床数据迅速累积，对传统的统计和数据分析方法也提出了挑战。利用人工智能技术对DBS大数据进行分析和网络训练，构建运动障碍、帕金森病等适应证患者筛选、刺激靶点确定和刺激参数优化模型，为实现DBS精准治疗提供了可能^[19-20]。2024年，世界最小(13.79 cc)的可充电DBS脉冲发生器通过FDA许可，其搭载虚拟诊所平台，集成远程编程和视频通信功能，便于设备治疗处方更新和医患沟通，开创了DBS新范式。传统DBS电极有4个环形触点，虽可通过阴极、阳极配置产生多种组合，但形成的电场均沿电极轴向分布，刺激区域难以精准控制且易诱发不良反应。与传统DBS电极不同，DBS方向性电极采用径向分段触点(数量达64个)的结构，经配置能够在垂直于电极的水平面上形成可移动刺激电场，也可用阳极、阴极将电流导向特定方向，在临床应用中除了具有减少不良反应、避免非靶区组织刺激、延长治疗窗口的优势，其疗效也毫不逊色于传统DBS电极，甚至更佳^[21]。在刺激模式和参数上，DBS系统已经实现所需激活组织体积的可视化图像引导计算编程，使程控时间减少56%^[22]。针对DBS高频(130 Hz)刺激所致的步态冻结、吞咽困难以及低频(60 Hz)刺激的运动症状疗效局限，李路明团队

基于刺激频率与人体运动节律调控的相关性，提出了变频刺激(130 Hz与60 Hz交替30 s)的新方法，改善了长期DBS对晚期帕金森病运动和中线症状的疗效^[23]。而SCS领域的高频和爆发刺激技术在不久的将来也有望应用于DBS程控进而发挥重要作用。为了避免手术风险和植入物相关并发症，Grossman等^[24]提出了时域相干(temporal interference, TI)非侵入式DBS技术，基于计算机仿真及小鼠行为学实验，指出通过改变电极位置、数量和电流强度等参数可以实现小鼠大脑深部不同靶点的刺激。在对尸体大脑测量建模的基础上，该团队利用TI技术刺激记忆任务态健康志愿者的海马，提高了受试者记忆的准确性^[25]。研究首次表明非侵入式TI能够有效刺激人类大脑的深部特定区域，开辟了神经系统疾病治疗的全新途径。不难想象，如果进一步解决个性化人脑模型快速构建、电极和刺激参数配置、空间分辨率、可穿戴工艺等问题，TI技术将很快实现临床推广应用。基于反馈信号实时调整干预策略的自适应DBS也是领域关注焦点。NeuroPace反应性神经刺激系统是全球唯一通过FDA批准用于癫痫治疗的自适应DBS技术，其利用半波、线长、面积、能量等算法对感知电极采集的颅内皮质脑电进行实时处理和阈值分析，预判有癫痫发作则通过深部刺激电极对靶点施加电脉冲予以抑制。临床研究结果表明，经9年反应性神经刺激治疗，230例癫痫患者的整体发作频率减少达75%，发作频率减少90%以上的患者占35%，癫痫猝死发生率也显著低于预期^[26]。对标NeuroPace产品，浙江大学利用脑机接口技术研制了一款闭环神经刺激器，并于2021年开始临床试验。相较于国外产品，国产设备更加紧凑，寿命更长(10年)，通过实时监测癫痫患者大脑电活动进行预警和反应性刺激实现闭环调控功能。基于局部场电位(local field potential, LFP)提取的 θ 、 β 、 γ 震荡也可以作为自适应DBS反馈控制的神经生物标记物，并在初步的研究中证明了其不仅可以使系统功耗降低50%以上，而且在预测性症状管理上也有独特优势^[27]。自适应DBS的研究和临床应用仍处于早期阶段，其疗效、不良反应有待进一步观察，个性化控制策略和自适应反馈模型尚需深入研究。医学成像技术的进步在提升DBS靶点可视化和植入电极定位精度的同时，也有助于DBS作用机制的理解，尤其是3.0T磁共振兼容DBS技术的推出，为神经调控新领域的研

究打开了大门。

1.3 迷走神经刺激(VNS)

迷走神经是自主神经系统的分支,由传入和传出纤维组成,控制和支配人体多个器官、腺体及非自主肌肉,在维持机体内稳态、疾病发生和进展方面发挥重要作用。以迷走神经为靶点的经典VNS(幅度0~3.5 mA,脉宽130~1 000 μ s、频率1~30 Hz、刺激7~30 s、间歇0.2~180 min)技术通过埋植在胸前皮肤下方的脉冲发生器通过皮下走线,向缠绕在左侧颈部迷走神经上的螺旋cuff电极施加间歇性电刺激,以实现治疗疾病的作用。目前已被FDA批准用于药物难治性癫痫、重度抑郁、肥胖和丛集性头痛的临床治疗。Genovese等^[28]对美国5个临床机构的14例中重度活动性类风湿性关节炎患者进行了两个阶段的VNS干预,第1阶段开放标签,3例患者每天接受1次持续1 min的VNS;第2阶段根据每日VNS处方将11例患者按1:1:1比例随机分配为1次 \times 1 min、4次 \times 1 min和伪刺激组,12周随访结果表明VNS能够降低类风湿关节炎生物标志物并缓解临床症状,这与VNS激活胆碱能抗炎通路的机制密切相关。针对缺血性脑卒中所致中重度手臂功能丧失,Dawson等^[29]联合VNS和康复训练对108例患者进行随机对照研究,VNS组在完成治疗的第1天上肢评分即显著高于对照组,90 d后47%的临床响应率也优于对照组的24%。该研究为VNS联合康复训练治疗缺血性脑卒中所致中重度手臂功能丧失提供了高等级循证医学证据,也证实了VNS的神经可塑性作用,其长期突触效应仍有待观察。此外,VNS在糖尿病、耳鸣、偏头痛、炎症、焦虑、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、药物成瘾、脓毒病、癌症、纤维肌痛、孤独症等疾病的研究中也展示出了良好的效果,将来有望实现临床应用^[30]。

非侵入是VNS技术的发展趋势之一。最初被作为非侵入式电刺激干预技术提出的VNS,在100多年后的今天再次成为神经调控领域的焦点,而以耳部、颈部迷走神经为刺激靶点的非侵入式VNS因其无创、易于使用和价格较低的特点也成为当下移动医疗健康领域研究的重点产品。与侵入式VNS主要参数不同,非侵入式VNS的刺激强度为0~60 mA、脉宽100~1 000 μ s、低频0.5~200 Hz、高频8~12 kHz,工作模式也在间歇刺激的基础上增加了连续和稀疏刺激。然而,由于各

类非侵入式VNS产品的电极材料不尽相同、刺激靶点分散、刺激参数不统一、开环刺激以及应用标准缺乏,非侵入式VNS研究大多停留于试验阶段^[31]。非侵入式VNS未来应在产品智能化和小型化、碳硅胶高电容电极材料、基于多模态效应的个性化刺激处方、基于大数据分析的闭环控制模型、患者管理及技术标准等方面进行重点研究,突破技术瓶颈进而推动其临床应用。

精准化是当前VNS技术研究的重要方向,只有实现目标靶点的精准刺激,避免“脱靶效应”,才能确保临床疗效。颈迷走神经内电极虽然可以实现特定纤维束的选择性刺激,但这种有创方式不可避免地会对神经造成不可逆损伤,近器官迷走神经分支和器官迷走神经终端刺激也会提高手术难度和风险。Blanz等^[32]将6触点神经表面电极植入猪颈部迷走神经,通过试验阐明了VNS效果与不良反应阈值饱和度的神经解剖学依赖性,利用功能和组织学数据开发了靶点位置特异性激活计算模型,为颈部迷走神经的空间选择性激活和精准刺激提供了量化框架。Ahmed等^[33]分析传统颈部cuff电极阳极头端、阴极头端植入情况下VNS引起的呼吸、心率变化量和复合动作电位,发现两种术式分别激活了迷走神经的传出和传入纤维。这种电极极性差异分别实现了B纤维和A纤维的刺激,与VNS的阳极阻滞机制有关。Villalobos等^[34]设计了迷走神经3电极对阵列并提出了低频、高频、传出、传入等刺激策略,在动物试验中对植入腹部迷走神经前干的中间电极对施加26 kHz高频脉冲、对远端电极对施加15 Hz低频脉冲,通过阻断迷走神经传入通路实现了传出迷走神经通路的有效激活。与此类似的神经滴定、千赫兹刺激等迷走神经选择性刺激技术都需要与合适的个性化刺激参数配合,在实际中很难实现完美的迷走神经定向激活。Tanaka等^[35]利用光遗传学技术对靶细胞进行基因编辑以表达光敏阳离子通道,实现了迷走神经传入、传出神经元的选择性激活并精确绘制了其潜在疗效的神经环路,为精准化VNS打开了思路。Terutsuki等^[36]将具有自然卷曲特性的水凝胶基底材料和可拉伸导电聚氨酯进行整合,研制了一种新型的自封闭无金属材料VNS柔性电极,提高了电极与神经接触的可靠性,降低了损伤效应,为安全、准确、持久VNS提供了保证。迷走神经的拓扑结构、分支、支配区域和纤维谱准确解析,能够为精准VNS提

供客观依据,但目前迷走神经的功能解剖特征仍不完善,针对不同疾病的VNS确切作用机制尚未完全清楚,从神经化学、分子、细胞、生理、网络层面探索VNS效应及其与疗效的关系是推动VNS技术发展需要解决的根本问题。

1.4 磁神经调控

TMS利用时变磁场产生感应电场,引起生物电流在组织中传导,使得神经元去极化产生动作电位,进而影响中枢神经系统功能,是临床神经、心理疾病诊疗常用的非侵入式磁神经调控技术。TMS主要分为单脉冲(single pulse TMS, spTMS)、成对脉冲(paired pulse TMS, ppTMS)和重复脉冲(repetitive TMS, rTMS) 3种刺激模式。spTMS、ppTMS因其脑区定位精确、运动诱发电位改变效应常被用于皮质兴奋性、皮质内信息处理及大脑功能检测。Noda等^[37]利用spTMS干预精神分裂症患者、健康青年人和老年人左侧运动皮质和背外侧前额叶皮质,分析发现3类人群TMS诱发电位的振幅和潜伏期存在差异,反映了老龄化和疾病状态的潜在神经生理变化及所致TMS诱发电位的抑制和兴奋机制改变,提示可以通过spTMS-EEG诱发电位探查大脑从健康到病态的皮质连接和信号传播变化。基于spTMS和ppTMS范式,Helling等^[38]实现了癫痫患者运动皮质兴奋性的检测,为癫痫病因、分类、治疗和患者管理提供了借鉴。Weise等^[39]介绍了spTMS-EMG范式在初级运动皮质内精确定位皮层肌肉表征的方法,利用皮质水平的诱导电场与外周肌肉激活之间的功能关系,精确绘制大脑运动图谱,对脑肿瘤、癫痫患者的术前评估具有实际临床意义。此外,TMS-fMRI、TMS-fNIRS、TMS-PET等范式的发展也为大脑皮质兴奋性和TMS效应量化评估提供了多模态融合技术手段。低频(≤ 1 Hz)和高频(5~20 Hz)rTMS分别对大脑皮质具有抑制和兴奋作用,常用于疾病治疗^[40]。最近人们提出了间歇性 θ 爆发刺激(刺激时间2 s,间歇时间10 s,簇内频率50 Hz)、连续 θ 爆发刺激、四脉冲和加速刺激等策略以改进传统rTMS的可靠性,并证实了新型刺激模式在抑郁、创伤后应激障碍、帕金森病、癫痫等疾病治疗方面的安全性、有效性以及相较于传统rTMS在容量、成本和临床实用性方面的优势,但其长期效应仍需通过大样本随机对照研究予以验证^[40-42]。

TMS全局刺激同时作用于多个神经回路,进而对大脑功能产生广泛影响,可能引起非目标靶

区活动异常或不良反应。因此,通过线圈几何模型及位置、脉冲电流发生电路、导航系统等设计进行刺激强度、靶区深度和聚焦度优化,实现靶点精准刺激以获得最佳治疗效果,是当前TMS技术亟待解决的问题。8字形线圈的刺激深度为2~3 cm^[43],聚焦度得到很大提升,而采用头盔形式设计的三维H线圈的刺激深度可达6~8 cm^[44],但聚焦度较差^[45]。多线圈阵列通过控制不同线圈的刺激参数,能够同时实现聚焦、多点和深部刺激,是当前研究的热点^[46]。由于目前仍未攻克部署方式、配套系统及相应脉冲电流发生器技术难题,多线圈阵列尚处于实验研究阶段。在过去几年,随着不同大功率固态设备的使用,TMS脉冲电流发生器技术不断进步,磁场强度、激励电压和电流分别可达4 T、10 kV和10 kA,多层次优化也使得其效率大大提高,并能通过调整波形、重复频率等参数输出复杂刺激策略,一定程度上提升了TMS调控精度^[47]。此外,针对患者接受rTMS治疗的反应变异性,Dong等^[48]基于精神分裂症患者MRI、临床数据、人口统计学特征以及多基因风险评分等利用人工智能技术构建rTMS反应预测模型,明确了与疗效相关的预测因子,可有效减少rTMS临床诊疗负担,具有广阔的临床实施和推广前景。

1.5 低强度聚焦超声(LIFU)

LIFU的频率范围一般为0.2~1.1 MHz,空间峰值平均脉冲声强(spatial peak-pulse average intensity, I_{sppa}) ≤ 190 W/cm²,空间峰值平均时间声强(spatial peak-temporal average intensity, I_{spta}) ≤ 720 mW/cm²,是新型的非侵入式神经调控工具,主要通过机械效应、空化效应对目标靶区的神经元活动进行调控,在神经元的激活和抑制、神经和组织的再生、认知和行为的改善方面发挥重要作用^[49]。近5年,基于LIFU神经调控技术研究的中枢神经系统疾病主要包括帕金森病、AD、抑郁症、慢性疼痛、意识障碍、癫痫及脑卒中等。动物实验研究表明,LIFU通过调节丘脑、黑质、运动皮质等靶区的小胶质细胞、神经营养因子、氧化应激、神经修复和再生以改善帕金森病的运动症状,但其最佳刺激参数尚无统一认识^[50]。在Jeong等^[51-52]开展的临床前研究中,利用250 kHz、簇持续时间20 ms、重复频率2 Hz的超声(I_{sppa} : 0.5~3 W/cm²; I_{spta} : 0.02~0.12 W/cm²)对AD患者海马区进行干预,结果表明LIFU能够改善患者的

大脑糖代谢和认知功能。由于个体差异性,对癫痫患者发作灶进行LIFU(重复频率100 Hz,簇持续时间10 ms,占空比30%, $I_{\text{sp}} = 2.8 \text{ W/cm}^2$)刺激,癫痫发作和发作间期异常放电频率出现降低或升高的现象,而LIFU治疗意识障碍、慢性疼痛、抑郁的研究结果也相对分散,其疗效仍需通过大样本随机对照试验予以验证^[53]。在外周神经和器官干预方面,Riis和Kubanek^[54]发现频率较低的300 kHz短脉冲超声波能更有效地刺激人体外周神经系统中的可兴奋细胞和神经纤维,为后续选择超声波换能器进行有效的超声神经调控提供了指导;通过LIFU靶向脾、肝以激活自主神经系统的副交感分支,调动胆碱能抗炎通路、神经-免疫-内分泌互作实现促炎性细胞因子、激素的调节,进而控制炎症反应、葡萄糖代谢也是该领域的研究热点^[55]。

目前,LIFU空间分辨率已经能够达到厘米级。为了进一步提高LIFU的调控精度,Gougheri等^[56]基于直径0.2~4.5 mm、厚度0.2~0.5 mm、频率0.5~5 MHz的微型化换能器研发了微超声刺激原型样机,通过有限元模拟证实系统可以提供亚厘米空间分辨率。Ye等^[57]结合超声辐射力和机械敏感性离子通道MscL,利用0.25 MPa的超声在抑制背景神经元响应的前提下激活目标神经元,实现超声精准调控,使超声神经调控的空间分辨率产生质的飞跃,奠定了超声遗传学的理论基础。为了规避超声遗传学的基因改造环节及潜在风险,可注射独立超声介导物质成为非遗传替代首选。Hou等^[58]将生物源性纳米气体囊泡输送至小鼠特定脑区,通过1.0 MHz低强度超声刺激实现小鼠深部脑区亚毫米区域激活,进而诱发其抑郁行为改善。Han等^[59]开发了直径20 μm 的硅基压电磁性Janus微颗粒,通过立体定向注射至目标脑区后,可在 $< 100 \text{ mW/cm}^2$ 低强度聚焦超声下对靶区神经元进行高频刺激。上述研究不仅创建了超声神经调控新的范式,也为神经系统相关疾病的治疗提供了无线超声刺激的独特模式。随着柔性电子器件的发展,穿戴式超声系统开始崭露头角,并实现了人体活动状态下的深层组织成像。基于现有可穿戴超声技术,在长时间连续监测血压、心率、心输出量等生理信号和深层组织的基础上,结合大脑电活动特征,拓展超声刺激功能,通过机器学习和人工智能技术构建可穿戴式闭环超声神经调控系统,为患者提供精准化、智能化、个性化干预

计划和方案是该领域的重要研究方向。

1.6 光遗传学神经调控

光遗传学将光学和遗传学技术结合,利用光敏蛋白实现特定神经细胞行为的精准调控,其高时空分辨率和细胞特异性颠覆了神经生物学研究和疾病治疗。尽管在神经系统疾病和细胞治疗方面潜力巨大,但目前仅视网膜色素变性和Stargardt病的光遗传学治疗进入临床试验阶段^[60],其他多为临床前研究或动物实验。Valverde等^[61]综合利用电生理学、光遗传学、行为任务和数学建模发现,刺激丘脑下部可使运动皮质锥体细胞的病理性过度活跃恢复正常,在体内通过光(465 nm, 100 ms, 0.5 Hz, 10 mW)激活皮质生长抑素中间神经元可减轻帕金森病小鼠模型的运动症状,提示与刺激丘脑下神经元相比,激活皮质生长抑素中间神经元可能是一种损伤更小的方案。Fougère等^[62]采用光刺激(470 nm, 10 ms, 20 Hz)帕金森病小鼠楔形核中Vglut2⁺神经元,可以增加小鼠运动启动次数、运动时长和运动速度,基于深度学习的运动分析表明病理条件下光遗传诱发的运动肢体运动学与健康动物的记录基本相似,指出楔形核Vglut2⁺神经元可能是改善帕金森病运动活动的临床相关靶点。研究表明,利用光遗传学技术激活内嗅皮质的锥体神经元、双侧齿状回Vglut2神经元或抑制齿状回GABA能中间神经元均能改善AD小鼠的记忆^[63]。Lv等^[64]提出光刺激(470 nm, 5 ms, 20 Hz, 5 mW)小胶质细胞使其去极化能够增强吞噬能力,结合补体C1q可以在有效清除A β 的同时避免突触损伤,为AD治疗提供了一种新型的联合策略。40 Hz光遗传学刺激是干预AD的新型疗法,通过夹带或同步 γ 振荡的40 Hz光遗传刺激可以降低A β 负荷并激活小胶质细胞,进而修复AD小鼠学习和记忆能力^[65]。Soula等^[66]的最新研究指出40 Hz光刺激既不能诱发AD小鼠脑内出现 γ 振荡,也不能清除A β ,提示40 Hz光可能并非调控大脑深层结构的有效参数。40 Hz光刺激治疗AD面临的普适性挑战,可能与AD的个体化差异和多样化病理特征有关,这促使光声联合的40 Hz多感官刺激新技术的出现,也揭示了其促进AD小鼠脑脊液和间质液交换、加速A β 淋巴清除的新机制^[67]。此外,光遗传学技术在房颤、糖尿病、神经和炎性疼痛、癌症等疾病的治疗方面也显示出一定的潜力,但相关分子和细胞机制仍需进一步阐明。

光遗传学工具的创新和发展主要集中在调节

靶细胞功能的光敏蛋白、向靶细胞传递光敏蛋白的转基因载体和光递送装置开发方面。视紫红质通道蛋白(channelrhodopsin, ChR)是常用的激活性光敏蛋白, 激发波长范围为445~610 nm甚至更宽。其亚型ChR2最早应用于体外光控激活小鼠海马神经元, 基于ChR2人们对ChR的动力学、离子选择性、活化及吸收波长等特性有了全面认识并加以改良, 目前已经确定的ChR序列将近900个, 许多变体的性能优于原型^[68]。盐碱古菌视紫红质(natronomonas pharaonis halorhodopsin, NpHR)是一种常用的抑制性光敏蛋白, 在590 nm左右的光驱动下, 氯离子进入细胞内引起神经元超极化进而诱发抑制作用^[69]。针对在单一实验中同时激活和抑制相同神经元的双向调控需求, Gao等^[70]开发了包含NpHR和ChR2双顺反子序列的双色光敏蛋白eNPAC2.0, 可分别使用590~620 nm波长橙/红光激活或448 nm蓝光抑制神经元活动。Vierock等^[71]将蓝光抑制的GtACR2和红光激活的Chrimson融合构造出新型双色光敏蛋白BiPOLES, 并在动物实验中予以验证。双色光敏蛋白的开发突破了以往使用两种不同病毒载体共同表达两种蛋白的局限, 避免了光敏蛋白在所有细胞中的不完全共同表达。此外, 诸如红移光敏蛋白、ChroME2s、ChroME2f、ChRmine等新型光敏蛋白的发现和合成, 进一步提升了光电流、光学灵敏度、时间精度、神经元控制数量等性能, 光解蛋白PhoCI通过紫光照射发生裂解控制单分子释放, 为单分子水平解析细胞蛋白质行为提供了工具, 扩展了光遗传学研究范式^[72]。通过腺相关病毒(adeno-associated viruses, AAV)载体进行光敏蛋白传递并在靶细胞实现特异性表达, 因其高感染率、大装载能力等优势在当前光遗传学神经环路研究中广泛应用^[69]。由于大多数患者携带AAV抗体, 可能诱发免疫反应, 因此需要对AAV序列中抗原部分基因进行修饰以提高其在靶细胞中表达的效率。McGregor等^[73]利用修饰合成的AAV2将GCaMP6s和ChrimsonR光敏蛋白递送至猕猴的玻璃体, 结果表明光遗传学介导的视网膜神经节细胞活动在转染12周后至少可持续12个月, 验证了AAV2实现光敏蛋白长期表达的有效性和稳定性。病毒的滴度、注射速度和体积、包装的启动子片段长度等因素都可能影响其递送精度和侵染水平, 立体定向技术能够解决部分空间位置准确性表达问题, 但会带来感染风险, 基于神经元基因特性、环路

特征等合成新型载体结合基因敲入技术实现光敏蛋白的精确递送和特异性表达可能更有发展前景。光递送装置的光源主要有激光、发光二极管(light-emitting diodes, LED)。激光具有窄光谱、低散射的优点, 但特定波段受限且价格昂贵; LED在控制和高频刺激方面具有明显优势, 其劣势是发散性大。基于双光子激发和光全息技术的神经元读写激光光学显微镜^[74]、基于全息图之间千赫兹快速切换的时间聚焦激光光束FLIT等具有更高的空间和时间分辨率, 将光遗传学带入崭新的精准时代^[75]。随着光电子半导体结构设计、先进制造、生物相容性材料及封装、远程控制电路、无线技术的发展, 出现了 μ LED^[76]、薄膜微尺度LED^[77], 改进了经典的光纤传输模式, 使无线光传输成为可能, 也推动了光遗传学与电生理、影像等技术的不断融合与创新。在大数据时代背景下, Tremblay等^[78]联合全球52家实验室对非人类灵长类动物光遗传学实验数据进行整合, 构建了光遗传学非人类灵长类动物实验大数据资源, 很大程度上推动了光遗传学技术在非人类灵长类动物的应用研究, 进一步加速了光遗传学技术的临床实验进程。尽管光遗传学技术在过去十几年取得了许多颠覆性进展, 但将其进行临床转化仍需解决光敏蛋白特性、载体基因毒性、植入式光器件、疾病模型等方面的难题。

1.7 化学遗传学神经调控

化学遗传学技术通过激活对内源性或外源性配体具有药理学选择性的工程化受体或通道, 实现靶细胞群的精确、无创和可逆性调节, 是解析神经系统相关疾病细胞、神经环路、行为等机制的有力工具^[79]。尽管化学遗传学技术是一种非常有潜力的神经系统疾病诊疗手段, 但受限于技术成熟度, 目前相关研究多处于临床前状态。针对局灶性癫痫发作起源于大脑特定区域及其传播神经环路异常兴奋的特征, 利用化学遗传学技术平衡兴奋性和抑制性神经元的状态进而控制癫痫发作是有效的方法。通过上述策略靶向啮齿动物癫痫模型的海马、丘脑、皮质神经元, 可以通过电生理和行为学等指标观察到癫痫发作症状、认知功能以及情绪障碍的改善^[80]。Whitebirch等^[81]基于颞叶癫痫持续状态模型探讨了海马CA2的作用, 证实CA2锥体细胞的选择性化学遗传学沉默可以显著降低癫痫发作频率, 指出CA2可能是一个潜在的癫痫治疗靶点。动物实验研究同样表明, 通

过皮质、皮质下和脊髓水平的化学遗传学调控减轻了AD^[82]、帕金森病^[83]、多发性硬化^[84]、肌萎缩侧索硬化症^[85]等神经退行性疾病的分子和行为缺陷。而纹状体、小脑、伏隔核、视前内侧区中特定神经元群以及下丘脑催产素神经元的化学遗传学激活,对破解自闭症谱系障碍动物模型的社交缺陷具有积极作用^[86]。Fogaça等^[87]发现利用化学遗传学方法抑制小鼠mPFC脑区Gad1后,会诱发抗抑郁行为反应,且这种反应具有剂量和时间依赖性,表明化学遗传学Gad1中间神经元的抑制产生了突触和行为效应,为mPFC中GABA能神经元的抗抑郁作用提供了关键证据。此外,化学遗传学对自主神经系统交感神经和副交感神经张力的调节作用,一方面有助于机体内稳态维持,另一方面可能为心衰、睡眠呼吸暂停等自主神经功能紊乱提供新的解决方案。

工程化受体是化学遗传学技术的核心,早期使用的是仅由合成配体激活的受体(receptors activated solely by synthetic ligands, RASSLs),但由于血脑屏障穿透性问题以及配体和受体的非靶向相互作用,其在神经调控方面的应用受到很大限制。为了弥补这一不足,研究人员对人毒蕈碱型乙酰胆碱受体进行突变后将其与特定的外源性生物惰性化学物质结合,形成了迄今为止研究应用最为广泛的由特定药物激活的受体(designer receptors exclusively activated by designer drugs, DREADDs),其对内源性配体乙酰胆碱不敏感,且能够被氯氮平氮氧化物(clozapine N-oxide, CNO)配体/激动剂激活^[88]。CNO与G_q-DREADD结合后,激活G_q介导的细胞膜去极化、Ca²⁺调动、离子通道活性调节增强神经元的兴奋性;G_i-DREADD则通过Gβγ介导的超极化GIRK通道的激活和神经递质的突触释放抑制神经元活性。为了降低CNO通过代谢转化为氯氮平与内源性受体结合产生的脱靶药理不良反应,PLP、C21、J60、DCZ、OZP等新型DREADD激动剂被相继开发出来,Nagai等^[89]基于小鼠和非人灵长类动物的实验证实DCZ是目前对DREADD亲和力、选择性、代谢稳定性最佳的激动配体。化学遗传学领域最新发展起来的药理学选择性激动模块(pharmacologically selective actuator modules, PSAMs)是一种基于修饰的α7烟碱型乙酰胆碱受体配体结合结构域,与药理选择性效应分子(pharmacologically selective effector molecules, PSEM)的透脑合成激动剂相互

作用,具有广阔前景^[86]。研究表明,PSAM⁴与甘氨酸受体结合形成PSAM⁴-GlyR,在Varenicline激动剂作用下激活氯化物通道,能够有效抑制小鼠感觉神经元活动、减轻机械超敏、缓解炎症和神经源性疼痛,为慢性疼痛提供了新的基因治疗手段^[90]。

2 展望和总结

21世纪人类进入脑科学时代,脑科学研究不仅有利于我们解析大脑的功能基础及原理,认识神经系统疾病的机制和规律以提高诊疗水平,还能够助力类脑和人工智能技术快速发展。神经调控技术作为脑科学研究领域的重要工具,其终极目标是要实现临床转化,造福患者,尽管一些神经调控技术已经获得非常成功的临床应用,但该领域总体态势与相关的材料、计算机、机械工程、电子学、信息学等技术的发展还不相称,实现神经调控的精准化、智能化和个性化未来需要在以下几个方面予以突破。

2.1 大脑功能及其相关疾病机制解析

大脑约有1 000亿个神经元,现代技术的进步使人们对单个神经元的分子、解剖和生理特征有了充分的认识。但大脑是一个复杂的动力学系统,具有多时空尺度特征,单个神经元不能独立发挥功能,大脑状态和行为的变化也并非直接由单个神经元调节,必须从神经元-微环路-脑网络-功能-行为这一系统神经科学的视角利用解剖追踪、生理记录、功能扰动和计算建模等方法深入解析大脑功能机制,为精准化神经调控靶点定位提供基础。

2.2 神经调控作用机制的探索

尽管现在电、磁神经调控技术在神经系统疾病治疗的疗效方面得到了认可,声、遗传学神经调控技术也在临床前试验中展现了巨大潜力,但其针对特定疾病的作用机制尚不完全清楚,导致在什么区域调控、以什么样的方式调控、何时调控等问题仍未很好地解决。需要从脑-体耦合、多系统互作层面结合影像、生理、生化检测技术分析神经调控的即时和长期神经、免疫、内分泌等效应,进一步阐释神经调控作用机制,为神经调控疗法的优化提供依据。

2.3 大数据、人工智能和网络技术驱动

大数据、人工智能和网络技术的飞速发展推动了医疗创新发生颠覆性变化。在神经调控技术

的研究与应用过程中,会产生基因组学、蛋白质组学、电子病历、生理、生化、影像、环境、微生物、调控前后的病情变化等海量、多维、异质化健康大数据,在网络强大算力的支持下,利用机器学习和人工智能技术对数据进行处理,不仅能够丰富我们对人类遗传密码与表观表型、生理与疾病、调控与响应关系的理解,驱动疾病早期诊断和精准干预,还可以破译神经调控与疗效的复杂相关性、发现敏感生物标记物、设计个性化调控策略、预测未来健康轨迹,为精准化、个性化、智能化神经调控发展及其整体疗效提升提供动力。

2.4 神经调控技术涉及的多学科交叉融合

整合材料学、生物电子学、神经科学、计算机科学、信息科学、临床医学等学科优势,一方面培养开展神经调控技术临床转化应用的新型综合神经科学家;另一方面,推动经典植入式神经调控系统的集成化、微型化、低功耗和智能化,以提高空间分辨率和减少创伤,提升非侵入式神经调控装置的便携性使其向可穿戴方向发展,开发和优化适用于人类的遗传学神经调控技术转基因载体,确保其安全可控和高度特异性,充分挖掘神经调控技术的高度靶向性、高时空分辨率、可逆性和持久性优势。

综上所述,神经调控技术是当前脑科学和临床医学研究领域的前沿,是大脑功能解析的重要工具。神经调控技术的临床转化应用,已证明其相对于传统药物治疗的优越性,同时也为目前缺乏有效干预措施的临床难治、罕见的神经、免疫和内分泌等系统疾病的治疗提供了可能选项。过去几十年神经调控技术领域取得的进展十分显著,其未来在临床适应证拓展、新疗法的临床转化以及技术自身的精准化、智能化、个性化研究方面充满机遇与挑战。相信随着多学科交叉融合和多行业协同配合的深入,神经调控技术一定会获得重大突破和长足发展,为人类健康作出更大贡献。

利益冲突 作者声明无利益冲突。

参考文献

- Feigin VL, Vos T, Nichols E, et al. The global burden of neurological disorders: translating evidence into policy [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19 (3): 255-265.
- GBD Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the global burden of disease study 2021 [J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23 (4): 344-381.
- Yokley BH, Hartman M, Slusher BS. Role of academic drug discovery in the quest for new CNS therapeutics [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, 8 (3): 429-431.
- Famm K, Litt B, Tracey KJ, et al. Drug discovery: a jump-start for electroceuticals [J]. *Nature*, 2013, 496 (7444): 159-161.
- Sivanesan E, North RB, Russo MA, et al. A definition of neuromodulation and classification of implantable electrical modulation for chronic pain [J]. *Neuromodulation*, 2024, 27 (1): 1-12.
- Market Research Future. Neuromodulation Devices Market Share, Growth and Insights By Type (Internal, External), Application (SCS, DBS, VNS, SNS, GES, TENS, TMS), Biomaterial (Metallic, Polymeric, Ceramic), End-User (Hospitals, Clinics, Homecare) Forecast Till 2032 [R/OL]. <https://www.marketresearchfuture.com/reports/neuromodulation-devices-market-1337>.
- Denison T, Morrell MJ. Neuromodulation in 2035: the neurology future forecasting series [J]. *Neurology*, 2022, 98 (2): 65-72.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory [J]. *Science*, 1965, 150 (3699): 971-979.
- Sdrulla AD, Guan Y, Raja SN. Spinal cord stimulation: clinical efficacy and potential mechanisms [J]. *Pain Pract*, 2018, 18 (8): 1048-1067.
- Ferraro MC, Gibson W, Rice ASC, et al. Spinal cord stimulation for chronic pain [J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21 (5): 405.
- Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, et al. Neuromodulation for chronic pain [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10289): 2111-2124.
- Ahmadi R, Hajiabadi MM, Unterberg A, et al. Wireless spinal cord stimulation technology for the treatment of neuropathic pain: a single-center experience [J]. *Neuromodulation*, 2021, 24 (3): 591-595.
- Mekhail NA, Levy RM, Deer TR, et al. ECAP-controlled closed-loop versus open-loop SCS for the treatment of chronic pain: 36-month results of the EVOKE blinded randomized clinical trial [J]. *Reg Anesth Pain Med*, 2024, 49 (5): 346-354.
- Squair JW, Berney M, Castro Jimenez M, et al. Implanted system for orthostatic hypotension in multiple-system atrophy [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386 (14): 1339-1344.
- Rowald A, Komi S, Demesmaeker R, et al. Activity-dependent spinal cord neuromodulation rapidly restores trunk and leg motor functions after complete paralysis [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (2): 260-271.
- Visser-Vandewalle V, Andrade P, Mosley PE, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a crisis of access [J]. *Nat Med*, 2022, 28 (8): 1529-1532.
- Harmsen IE, Elias GJB, Beyn ME, et al. Clinical trials for deep brain stimulation: current state of affairs [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13 (2): 378-385.
- Hollunder B, Ostrem JL, Sahin IA, et al. Mapping dysfunctional circuits in the frontal cortex using deep brain stimulation [J]. *Nat Neurosci*, 2024, 27 (3): 573-586.
- Patel UK, Anwar A, Saleem S, et al. Artificial intelligence as an emerging technology in the current care of neurological disorders [J]. *J Neurol*, 2021, 268 (5): 1623-1642.
- Watts J, Khojandi A, Shylo O, et al. Machine learning's application in deep brain stimulation for Parkinson's disease: a review [J]. *Brain Sci*, 2020, 10 (11): 809.
- Maçaneiro MT, Azevedo AC, Poerner BM, et al. Directional

- deep brain stimulation in the management of Parkinson's disease: efficacy and constraints-an analytical appraisal [J]. *Neurosurg Rev*, 2024, 47 (1): 43.
- 22 Lange F, Steigerwald F, Malzacher T, et al. Reduced programming time and strong symptom control even in chronic course through imaging-based DBS programming [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 785529.
- 23 Jia FM, Wagle Shukla A, Hu W, et al. Deep brain stimulation at variable frequency to improve motor outcomes in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 5 (5): 538-541.
- 24 Grossman N, Bono D, Dedic N, et al. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields [J]. *Cell*, 2017, 169 (6): 1029-1041.
- 25 Violante IR, Alania K, Cassarà AM, et al. Non-invasive temporal interference electrical stimulation of the human hippocampus [J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26 (11): 1994-2004.
- 26 Nair DR, Laxer KD, Weber PB, et al. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy [J]. *Neurology*, 2020, 95 (9): e1244-e1256.
- 27 Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, et al. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17 (2): 75-87.
- 28 Genovese MC, Gaylis NB, Sikes D, et al. Safety and efficacy of neurostimulation with a miniaturised vagus nerve stimulation device in patients with multidrug-refractory rheumatoid arthritis: a two-stage multicentre, randomised pilot study [J]. *Lancet Rheumatol*, 2020, 2 (9): e527-e538.
- 29 Dawson J, Liu CY, Francisco GE, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10284): 1545-1553.
- 30 Goggins E, Mitani S, Tanaka S. Clinical perspectives on vagus nerve stimulation: present and future [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136 (9): 695-709.
- 31 Wang L, Wang Y, Wang YF, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulators: a review of past, present, and future devices [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2022, 19 (1): 43-61.
- 32 Blanz SL, Musselman ED, Settell ML, et al. Spatially selective stimulation of the pig vagus nerve to modulate target effect versus side effect [J/OL]. <https://doi.org/10.1088/1741-2552/acb3fd>.
- 33 Ahmed U, Chang YC, Cracchiolo M, et al. Anodal block permits directional vagus nerve stimulation [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 9221.
- 34 Villalobos J, Payne SC, Ward GM, et al. Stimulation parameters for directional vagus nerve stimulation [J]. *Bioelectron Med*, 2023, 9 (1): 16.
- 35 Tanaka S, Abe C, Abbott SBG, et al. Vagus nerve stimulation activates two distinct neuroimmune circuits converging in the spleen to protect mice from kidney injury [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118 (12): e2021758118.
- 36 Terutsuki D, Yoroizuka H, Osawa SI, et al. Totally organic hydrogel-based self-closing cuff electrode for vagus nerve stimulation [J]. *Adv Healthc Mater*, 2022, 11 (23): e2201627.
- 37 Noda Y, Barr MS, Zomorodi R, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation-evoked potential amplitudes and latencies in the motor and dorsolateral prefrontal cortex among young, older healthy participants, and schizophrenia patients [J]. *J Pers Med*, 2021, 11 (1): 54.
- 38 Helling RM, Shmueli S, Bauer PR, et al. Tracking cortical excitability dynamics with transcranial magnetic stimulation in focal epilepsy [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2022, 9 (4): 540-551.
- 39 Weise K, Numssen O, Kalloch B, et al. Precise motor mapping with transcranial magnetic stimulation [J]. *Nat Protoc*, 2023, 18 (2): 293-318.
- 40 Sun W, Wu Q, Gao L, et al. Advancements in transcranial magnetic stimulation research and the path to precision [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2023, 19: 1841-1851.
- 41 Kishi T, Sakuma K, Matsuda Y, et al. Intermittent Theta burst stimulation vs. high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis [J]. *Psychiatry Res*, 2023, 328: 115452.
- 42 van Rooij SJH, Arulpragasam AR, McDonald WM, et al. Accelerated TMS - moving quickly into the future of depression treatment [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49 (1): 128-137.
- 43 Cosmo C, Zandvakili A, Petrosino NJ, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: recent critical advances in patient care [J]. *Curr Treat Options Psychiatry*, 2021, 8 (2): 47-63.
- 44 王学义, 陆林. 经颅磁刺激与神经精神疾病 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2014.
- 45 Mehta DD, Praecht A, Ward HB, et al. A systematic review and meta-analysis of neuromodulation therapies for substance use disorders [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49 (4): 649-680.
- 46 Wang TY, Yan LL, Yang XS, et al. Optimal design of array coils for multi-target adjustable electromagnetic brain stimulation system [J]. *Bioengineering*, 2023, 10 (5): 568.
- 47 Gutierrez MI, Poblete-Naredo I, Mercado-Gutierrez JA, et al. Devices and technology in transcranial magnetic stimulation: a systematic review [J]. *Brain Sci*, 2022, 12 (9): 1218.
- 48 Dong MS, Rokicki J, Dwyer D, et al. Multimodal workflows optimally predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia: a multisite machine learning analysis [J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14 (1): 196.
- 49 Zhu JJ, Xian QX, Hou XD, et al. The mechanosensitive ion channel Piezo1 contributes to ultrasound neuromodulation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2023, 120 (18): e2300291120.
- 50 Zhong YX, Liao JC, Liu X, et al. Low intensity focused ultrasound: a new prospect for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Ann Med*, 2023, 55 (2): 2251145.
- 51 Jeong H, Im JJ, Park JS, et al. A pilot clinical study of low-intensity transcranial focused ultrasound in Alzheimer's disease [J]. *Ultrasonography*, 2021, 40 (4): 512-519.
- 52 Jeong H, Song IU, Chung YA, et al. Short-term efficacy of transcranial focused ultrasound to the hippocampus in Alzheimer's disease: a preliminary study [J]. *J Pers Med*, 2022, 12 (2): 250.
- 53 Sarica C, Nankoo JF, Fomenko A, et al. Human studies of transcranial ultrasound neuromodulation: a systematic review of effectiveness and safety [J]. *Brain Stimul*, 2022, 15 (3): 737-746.
- 54 Riis T, Kubanek J. Effective ultrasonic stimulation in human peripheral nervous system [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2022, 69 (1): 15-22.
- 55 Bao SC, Li F, Xiao Y, et al. Peripheral focused ultrasound stimulation and its applications: from therapeutics to human-computer interaction [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1115946.
- 56 Gougheri HS, Dangi A, Kothapalli SR, et al. A comprehensive study of ultrasound transducer characteristics in microscopic ultrasound neuromodulation [J]. *IEEE Trans Biomed Circuits*

- Syst, 2019, 13 (5): 835-847.
- 57 Ye J, Tang SY, Meng L, et al. Ultrasonic control of neural activity through activation of the mechanosensitive channel MscL [J]. *Nano Lett*, 2018, 18 (7): 4148-4155.
- 58 Hou XD, Jing JN, Jiang YZ, et al. Nanobubble-actuated ultrasound neuromodulation for selectively shaping behavior in mice [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 2253.
- 59 Han M, Yildiz E, Bozuyuk U, et al. Janus microparticles-based targeted and spatially-controlled piezoelectric neural stimulation via low-intensity focused ultrasound [J]. *Nat Commun*, 2024, 15 (1): 2013.
- 60 Sahel JA, Boulanger-Scemama E, Pagot C, et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy [J]. *Nat Med*, 2021, 27 (7): 1223-1229.
- 61 Valverde S, Vandecasteele M, Piette C, et al. Deep brain stimulation-guided optogenetic rescue of parkinsonian symptoms [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 2388.
- 62 Fougère M, van der Zouwen CI, Boutin J, et al. Optogenetic stimulation of glutamatergic neurons in the cuneiform nucleus controls locomotion in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci US A*, 2021, 118 (43): e2110934118.
- 63 Ko H, Yoon SP. Optogenetic neuromodulation with gamma oscillation as a new strategy for Alzheimer disease: a narrative review [J]. *J Yeungnam Med Sci*, 2022, 39 (4): 269-277.
- 64 Lv ZZ, Chen LX, Chen P, et al. Clearance of β -amyloid and synapses by the optogenetic depolarization of microglia is complement selective [J]. *Neuron*, 2024, 112 (5): 740-754.
- 65 Singer AC, Martorell AJ, Douglas JM, et al. Noninvasive 40-Hz light flicker to recruit microglia and reduce amyloid beta load [J]. *Nat Protoc*, 2018, 13 (8): 1850-1868.
- 66 Soula M, Martín-Ávila A, Zhang YY, et al. Forty-hertz light stimulation does not entrain native gamma oscillations in Alzheimer's disease model mice [J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26: 570-578.
- 67 Murdock MH, Yang CY, Sun N, et al. Multisensory gamma stimulation promotes glymphatic clearance of amyloid [J]. *Nature*, 2024, 627 (8002): 149-156.
- 68 Rozenberg A, Oppermann J, Wietek J, et al. Lateral gene transfer of anion-conducting channelrhodopsins between green algae and giant viruses [J]. *Curr Biol*, 2020, 30 (24): 4910-4920.
- 69 Zhang HC, Fang H, Liu DQ, et al. Applications and challenges of rhodopsin-based optogenetics in biomedicine [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 966772.
- 70 Gao XJ, Bender F, Soh H, et al. Place fields of single spikes in hippocampus involve *Kcnq3* channel-dependent entrainment of complex spike bursts [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 4801.
- 71 Vierock J, Rodriguez-Rozada S, Dieter A, et al. BiPOLES is an optogenetic tool developed for bidirectional dual-color control of neurons [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 4527.
- 72 Kashyap P, Bertelli S, Cao FK, et al. An optogenetic method for the controlled release of single molecules [J]. *Nat Methods*, 2024, 21 (4): 666-672.
- 73 McGregor JE, Kunala K, Xu ZY, et al. Optogenetic therapy restores retinal activity in primate for at least a year following photoreceptor ablation [J]. *Mol Ther*, 2022, 30 (3): 1315-1328.
- 74 Yang WJ. Manipulating neuronal circuits, in concert [J]. *Science*, 2021, 373 (6555): 635.
- 75 Faini G, Tanese D, Molinier C, et al. Ultrafast light targeting for high-throughput precise control of neuronal networks [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1): 1888.
- 76 Lee JH, Lee S, Kim D, et al. Implantable Micro-Light-Emitting Diode (μ LED)-based optogenetic interfaces toward human applications [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2022, 187: 114399.
- 77 Zhang HJ, Peng YX, Zhang NH, et al. Emerging optoelectronic devices based on microscale LEDs and their use as implantable biomedical applications [J]. *Micromachines*, 2022, 13 (7): 1069.
- 78 Tremblay S, Acker L, Afraz A, et al. An open resource for non-human primate optogenetics [J]. *Neuron*, 2020, 108 (6): 1075-1090.
- 79 English JG, Roth BL. Chemogenetics—a transformational and translational platform [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72 (11): 1361-1366.
- 80 Forcelli PA. Seizing control of neuronal activity: chemogenetic applications in epilepsy [J]. *Epilepsy Curr*, 2022, 22 (5): 303-308.
- 81 Whitebirch AC, LaFrancois JJ, Jain S, et al. Enhanced excitability of the hippocampal CA2 region and its contribution to seizure activity in a mouse model of temporal lobe epilepsy [J]. *Neuron*, 2022, 110 (19): 3121-3138.
- 82 Rodriguez GA, Barrett GM, Duff KE, et al. Chemogenetic attenuation of neuronal activity in the entorhinal cortex reduces A β and tau pathology in the hippocampus [J]. *PLoS Biol*, 2020, 18 (8): e3000851.
- 83 Assaf F, Schiller Y. A chemogenetic approach for treating experimental Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34 (4): 469-479.
- 84 Torrellas-de la Cal A, Torres-Sanchez S, Bravo L, et al. Chemogenetic activation of locus coeruleus neurons ameliorates the severity of multiple sclerosis [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20 (1): 198.
- 85 Kanekura K, Yamanaka Y, Miyagi T, et al. Chemically oligomerizable TDP-43: a novel chemogenetic tool for studying the pathophysiology of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17 (11): 2434-2436.
- 86 Song JW, Patel RV, Sharif M, et al. Chemogenetics as a neuromodulatory approach to treating neuropsychiatric diseases and disorders [J]. *Mol Ther*, 2022, 30 (3): 990-1005.
- 87 Fogaça MV, Wu M, Li C, et al. Inhibition of GABA interneurons in the mPFC is sufficient and necessary for rapid antidepressant responses [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26 (7): 3277-3291.
- 88 Zhang SC, Gumpfer RH, Huang XP, et al. Molecular basis for selective activation of DREADD-based chemogenetics [J]. *Nature*, 2022, 612 (7939): 354-362.
- 89 Nagai YJ, Miyakawa N, Takuwa H, et al. Deschloroclozapine, a potent and selective chemogenetic actuator enables rapid neuronal and behavioral modulations in mice and monkeys [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23 (9): 1157-1167.
- 90 Perez-Sanchez J, Middleton SJ, Pattison LA, et al. A humanized chemogenetic system inhibits murine pain-related behavior and hyperactivity in human sensory neurons [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15 (716): eadh3839.

(责任编辑: 孙菲)