

· 抑郁症精准治疗专题 ·

非侵入性脑刺激在抑郁症精准医疗中的研究进展

梁思想 刘心宇 张玲 王刚

100088 首都医科大学附属北京安定医院 国家精神疾病医学中心 国家精神心理疾病临床医学研究中心 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室; 100069 首都医科大学人脑保护高精尖创新中心

通信作者: 王刚, Email: gangwangdoc@gmail.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.06.005

【摘要】 抑郁症严重影响患者的日常工作生活, 并导致巨大的经济和医疗负担。非侵入性脑刺激(NIBS)作为一种无创的神经调控手段在抑郁症的非药物治疗中应用越来越广泛。精准医疗模式是现阶段精神科诊疗领域的新趋势。经过近二十年的飞速发展, 目前NIBS治疗精神疾病的技术已经拥有了较为丰富的神经影像学研究基础, 这使其可以在一个精准医学的框架内从多个维度上开发个性化的干预措施, 例如寻找更加精确的治疗参数算法, 关注大脑状态目标扩展频率参数空间和寻找患者的生物亚型证据等以达到提升患者疗效的目的。现对目前NIBS在抑郁症治疗领域向精准医疗方向的努力和进展进行综述。

【关键词】 抑郁症; 非侵入性脑刺激; 精准医疗; 综述

Research progress on non-invasive brain stimulation in precision medicine for depression Liang Sixiang, Liu Xinyu, Zhang Ling, Wang Gang
Beijing Key Laboratory of Mental Disorders, National Clinical Research Center for Mental Disorders & National Center for Mental Disorders, Beijing Anding Hospital, Capital Medical University, Beijing 100088, China; Advanced Innovation Center for Human Brain Protection, Capital Medical University, Beijing 100069, China
Corresponding author: Wang Gang, Email: gangwangdoc@gmail.com

【Abstract】 Depression seriously affects the daily work and life of patients, and leads to a huge financial and medical burden. Non-invasive brain stimulation (NIBS), as a non-invasive neuromodulation method, has been widely used in the non-drug treatment of depression. Precision medicine is a new trend in biomedical oriented depression diagnosis and treatment. After nearly two decades of rapid development, NIBS is now based on rich data from neuroimaging studies, which allows it to develop personalized interventions from multiple dimensions within a precision medicine framework, such as finding more precise treatment parameter algorithms, focus on brain state goals to expand frequency parameter space and search for evidence of patients' biological subtypes to achieve the purpose of improving patient efficacy. This paper reviews the current NIBS efforts and progress towards precision medicine in the field of depression treatment.

【Key words】 Depressive disorder; Non-invasive brain stimulation; Precision medicine; Review

WHO预测, 到2030年, 重度抑郁症将成为世界人口残疾的主要原因^[1-2]。超过一半的抑郁症患者在首次抑郁发作后病情会变得迁延反复^[3], 严重影响患者的日常工作生活, 并导致巨大的经济和医疗负担^[4], 成为重大的公共卫生问题。

非侵入性脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)即不需要植入就可以进行的刺激^[5], 具有价格低廉, 不良反应较小的优点^[6-7]。在所有NIBS的方法中, 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和经颅电刺激(transcranial

electrical stimulation, tES)是目前研究最多的两种技术^[8], 而tES又包含经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)和经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)两种刺激法。近年来, 经颅聚焦超声刺激(transcranial focused ultrasound stimulation, tFUS)也逐渐走进了研究者和临床医生的视野。

精准医疗是随着生物技术等的进步而逐渐发展的一种新的医学概念, 相比传统经验医学和循证医学, 更加重视疾病的个体特征和治疗方案的精准适

宜,致力于为患者提供最有效、最安全和最经济的医疗服务^[9]。抑郁症的精准医疗模式是生物医学模式下抑郁症诊疗领域的新趋势^[10]。经过近20年的飞速发展,目前NIBS治疗精神疾病的技术已经具备了一定的神经影像学基础研究^[11],这使得NIBS可以在一个精准医疗的框架内,从多个维度上开发个体化的干预措施,例如寻找更加精确的治疗参数算法^[12-13],关注大脑状态目标扩展频率参数空间^[14]和寻找患者的生物亚型证据^[15-16]等,以达到患者干预方案制订个体化的目的。本文对NIBS在抑郁症治疗领域向精准医疗方向的努力和进展进行综述,以期对抑郁症的精准神经调控治疗提供参考。

一、精准靶点重复经颅磁刺激进展

rTMS是最有代表性的NIBS之一,应用于抑郁症的临床治疗已有20年左右的历史^[17],其有效性和安全性已被大规模的临床试验所证实^[18]。早期经颅磁刺激在治疗抑郁症时会选择刺激患者的前额叶,这一方法是基于神经影像学发现的抑郁症前额叶皮质活动功能障碍^[19-21]。将刺激强度与运动阈值(motor threshold, MT)相关的个体滴定和将100%~120%的MT强度确定为有效剂量,是实现经颅磁刺激个体化治疗的早期成果^[22-23]。近年来,研究焦点逐渐从关注患者水平的个体因素(如药物摄入量和抑郁发作的特征^[20-21])转移至如何通过精准靶点rTMS治疗进一步提高抗抑郁疗效。目前,研究者们一方面根据抑郁症亚型从全脑皮质范围内选择更有针对性的靶点,另一方面是关注精准定位,讨论如何进一步优化常规背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)靶点来试图将靶点精准化,故本节将从这两方面分别进行阐述。

1. 精准靶点选择: DLPFC是传统rTMS使用的经典治疗靶点。随着同样具有改善抑郁的疗效且安全性也更高的背内侧前额叶(dorsomedial prefrontal cortex, DMPFC)和眶额叶(orbital frontal cortex, OFC)作为新靶点被应用于临床实践^[24],更多的研究证据指出不同的靶点选择可能针对不同的抑郁症状群有不同的效果^[25-28]。2017年的一项研究中,抑郁症基于临床(快感缺乏与焦虑相关特征)和功能连接(额纹状体与边缘连接特征)特征被细分为4种可识别的生物型,其中2个生物型在以DMPFC为靶点的经颅磁刺激治疗中疗效更显著^[15],且后续有研究成功重复他们的研究成果^[16],这种基于精准医学的方法为更精确的抑郁症诊断分类奠定了基础。后续有研究在“快感缺失型”和“焦虑型”两种抑郁症亚

型的基础上对比发现:前者所对应的靶点更偏向左侧DLPFC前侧,对改善伤心、兴趣减退和自杀等具有忧郁色彩的临床症状更有效;而后者靶点更偏向DLPFC后侧,对失眠、性欲减退和易激惹等具有“焦虑”特征的临床症状更有效^[26]。还有研究发现,基线抑郁发作入组时具有快感缺乏症状(例如悲观、缺乏快乐的体验和兴趣缺乏)的患者进行左侧DMPFC高频刺激治疗效果不佳,而快感缺乏不明显的患者疗效更好^[29]。

除抑郁症亚型之外,脑网络特征的个体差异也是抑郁症患者rTMS治疗效果异质性的另一大原因。一项基于功能MRI所显示大脑功能连接的聚类分析将抑郁症分为4种亚型^[15],并指出不同亚型的抑郁症患者对rTMS治疗的响应程度差异显著。另一项研究发现,有较高的经典奖赏环路功能连接的抑郁症患者在刺激相同靶点(DMPFC)时,临床疗效更佳^[29]。这些研究均表明抑郁症的脑网络特征分型对确定精准rTMS的靶点选择具有指导价值。

2. 精准靶点定位: NIBS靶向技术的发展与人们对大脑功能和连通性的理解紧密相关,在抑郁症的早期研究中,经颅磁刺激的目标遵循前额叶功能障碍的地形学概念^[19]。目前广泛应用的针对左侧DLPFC的“标准5 cm法”准确性很低,只有1/3的患者实际干预靶点定位在DLPFC内^[30]。Herwig等^[12]试图基于识别18氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(¹⁸FDG-PET)的低代谢区域来功能定位相关DLPFC位置,然而与没有低代谢靶点相比,没有观察到更好的抗抑郁效果。

神经导航技术的应用使得靶点精准定位的问题有了质的飞跃,其基本原理是将虚拟的数字化影像与实际的大脑解剖结构之间建立起动态的联系,利用患者的MRI结构像或者功能像定位靶点位置,计算出位于头皮的rTMS干预位置和入射路径^[31]。这一技术保证了每一次干预治疗的精准度,并且可以聚焦比DLPFC范围更小的子脑区,甚至可以为每位患者提供个体化靶点。Fitzgerald等^[13]基于结构MRI的神经导航方法,根据结构解剖标志选择了DLPFC的解剖靶点,并证明了其治疗方法在抗抑郁作用方面优于“标准5 cm法”。

在神经导航技术的基础上,更深入的研究开始关注群体水平或者个体水平精准结构靶点和精准功能靶点的计算定位。精准结构靶点是指基于结构MRI定义的可以代表经典刺激脑区靶点的坐标位置,例如目前使用最多的Talairach坐标(-45, 45,

35)就是可以代表经典的结构DLPFC靶点^[32]。精准功能靶点是基于功能MRI计算DLPFC与前扣带回膝部(subgenual anterior cingulate cortex, sgACC)间的功能连接所得。功能连接测量可能代表了个体靶向NIBS最有前途的发展方向^[33]。Fox等^[34]的研究证实, DLPFC靶点和sgACC之间的个体连接是经颅磁刺激治疗抑郁症的一个非常有价值的靶点, 并指出干预靶点(DLPFC内)与sgACC功能连接负相关性越强, rTMS抗抑郁疗效越好。基于群体功能MRI, Fox找出sgACC与DLPFC负相关程度最大的位置(DLPFC内)所对应MNI坐标(-38, 44, 26), 推荐该坐标为rTMS治疗抑郁症的最优靶点^[34]。像这种基于大样本健康对照的功能MRI数据, 以DLPFC内与sgACC功能连接最强的位点作为rTMS干预靶点, 称为群体水平的精准功能靶点。细化到个体层面, 每例抑郁症患者的干预靶点由各自的功能MRI数据确定, 不同患者的rTMS干预靶点虽仍在DLPFC内, 但具体坐标并不相同。在个体水平基于sgACC与DLPFC功能连接上计算出的靶点坐标, 即为个体水平的精准功能靶点。最近一项“斯坦福加速式rTMS”治疗抑郁症的研究^[35], 选用个体水平功能靶点最终抑郁症患者治愈率高达90.5%, 远高于FDA批准的标准rTMS抑郁症治愈率(仅约37%)^[36]。综上, 精准定位个体水平功能靶点可能相较于群体水平更有助于提高临床反应^[37], 但是目前相关大样本临床对照试验仍较少, 需要更多证据支持。

二、tDCS/tACS的研究进展

tES在抑郁症的神经调控治疗中使用越来越广泛, 其基本原理都是通过对头皮上的电极施加微弱的直流或交流电刺激, 通过调节神经网络功能连接、改变大脑皮质兴奋性、改变局部脑血流灌注、调节突触可塑性等机制达到抗抑郁治疗效果^[38], 根据电流的不同分为tDCS和tACS。tACS由于可以完全避免感官刺激, 在患者治疗依从性上可能比传统的刺激技术(tDCS、rTMS)更具一定优势^[39], Haller等^[40]的研究发现40 Hz tACS治疗重性抑郁障碍安全有效, 并且每天2次10 min的刺激可能比每天1次20 min刺激更具优势。另一项用tACS治疗32例重性抑郁障碍的双盲、随机试验性临床试验发现10 Hz-tACS组的治疗有效率比40 Hz-tACS组和伪刺激组更高^[41]。从现有的研究成果来看, tACS治疗抑郁障碍的效果较为确切^[39, 42-43], 但是最佳治疗频率、电流强度、刺激时间、刺激频率等参数仍需探索。未来将tACS与脑电图、功能磁共振等技术结合, 利用脑电生理信号的反馈来提供个体化和适应性的刺激参数是其发展的趋势。

传统tDCS的抗抑郁障碍疗效的影响因素众多, 电流刺激位置^[44-45]、电流强度、刺激时间、刺激频率^[14]以及合并用药^[46]等都会对疗效产生影响。电极的位置不同, 甚至会出现相反的结果^[45]。传统tDCS使用的电极体积较大, 有证据表明, 最高皮层电流密度可能不会直接在靶电极下方感应^[45], 传统tDCS的空间焦点仍然值得怀疑。这意味着tDCS的治疗效果可能会受到不利影响。

高分辨率经颅直流电刺激(high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)使该项技术在精准医学层面获得了重要的更新, 与传统的tDCS不同, HD-tDCS通常使用两个或更多个较小的电极进行管理。4×1环设置将是最典型的设计, 其中1个中央阳极电极被4个返回阴极电极包围, 可以通过改变环设置的直径来调整皮质场的密度和空间焦点^[47]。HD-tDCS优于tDCS的其他优势包括由于更精确的皮层区域和更好的耐受性^[48]。一项开放标签研究证明了在老年抑郁症患者DLPFC进行2周的HD-tDCS刺激(连续5 d, 每次30 min, 持续2周)作为抗抑郁药的增强疗法, 在改善抑郁症状严重程度方面具有不错的治疗效果, 并且可以轻度增强患者整体认知功能和语言流畅度^[49]。也有在健康人群的研究中发现HD-tDCS刺激左侧顶下小叶和左前额叶均可以有效提升被试者第二外语学习表现^[50], 这都提示HD-tDCS对抑郁症人群认知功能损害具备一定的治疗潜力。最近有研究验证了新型HD-tDCS装置与同步功能MRI之间具有良好的兼容性^[48], 这为下一步基于神经影像数据的HD-tDCS精准医疗提供了技术保障, 未来可以通过在抑郁症人群中尝试进行相关随机对照试验研究, 为拓展精准HD-tDCS在抑郁症治疗中的应用空间提供更多依据。

三、经颅聚焦超声刺激研究进展

近年来兴起的tFUS与已建立的非侵入性脑刺激方法相比, 超声波可以聚焦在皮质和深部脑目标上, 具有前所未有的空间分辨率^[51]。tFUS可以专门针对小的皮层下结构^[52], 打破了以往同等精度只能使用侵入性的深部脑刺激的局限性。tFUS的神经调节作用可能源自超声波与神经元膜及其组成的机械敏感离子通道的动力学相互作用, 从而产生神经元兴奋性和自发电率的短期和长期变化^[53]。经过数十年的机械和安全调查, 这项技术终于成熟了, 预计会有越来越多的人类研究。鉴于其与脑电图和功能性磁共振成像等非侵入性脑映射技术以及

经颅磁刺激等神经调节技术具有出色的兼容性,因此可以很容易地评估全身tFUS效应基础研究和临床研究。

FDA已在2016年批准tFUS技术用于治疗难治性特发性震颤^[54],该技术在PD^[55]、神经性疼痛^[56]、脑肿瘤^[57]等其他疾病。目前,tFUS技术治疗抑郁症已成为一个潜在的研究方向。目前临床上高强度超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)结合MRI技术,可实现精确定位,主要用于肿瘤热消融和脑神经核团毁损治疗,由于作用不可逆,存在一定安全隐患,限制了其在精神疾病领域的应用^[58]。低强度聚焦超声刺激(low-intensity focused ultrasound stimulation, LIFUS)则利用能量仅为HIFU万分之一的超声生物学效应,实现对神经元和神经环路的刺激和调控。一项动物实验发现,一定参数的tFUS刺激活体小鼠海马可提高小鼠海马BDNF蛋白表达水平^[59],据此研究结果,有人提出LIFUS可通过增加海马组织BDNF水平治疗或辅助治疗抑郁症^[60]。另外,在一定的参数下,LIFUS可不经消融而可逆性地打开局部的血脑屏障^[61],在此基础上经颅聚焦超声联合微泡载药技术可以使BDNF等通过血脑屏障到达脑组织改善抑郁症状。在一项随机、安慰剂对照的双盲研究发现,结果证明接受30s、500kHz tFUS的健康被试者相比伪刺激组情绪发生了积极的转变^[62],该研究为tFUS可用于调节前额叶皮层的情绪提供了证据。未来在抑郁症人群中可开展大样本随机双盲对照试验验证该参数下治疗抑郁症的有效性和安全性。

尽管tFUS存在诸多优势使其本身具备较大的精准医学潜力,但目前其在精神障碍治疗临床实践中的应用仍存在困境,主要难题就是颅骨的复杂结构(多层、充液、多孔非均匀性)会使聚焦超声发生显著的相位畸变和能量衰减,超声焦域出现形状扭曲和位置偏移,这是亟待攻克的技术难关。tFUS作为一种潜在的抑郁非药物治疗新途径,在抑郁症的精准医疗领域极有可能做出较大的贡献。

四、总结与展望

精准NIBS治疗在抑郁症治疗手段中具有广阔发展前景。精准靶点rTMS可以基于抑郁症亚型进行刺激靶点的个体化选择或者通过精准定位优化常规DLPFC靶点提高治疗效果。tES通过改变电极环设置的直径来调整皮质场的密度和空间焦点,并且与功能MRI结合实现高分辨率精准定位。与电磁学方法相比,tFUS具有高空间分辨率和到达大脑深处

目标的能力,亟需大样本、多中心、长期随访及影像学临床证据的研究来探索该技术在抑郁症临床治疗中的效果。

发展精准NIBS意味着必须解决患者体质特征和疾病其他相关影响因素的相互作用。在下一步研究中,多模式、生物标志物信息的随机对照试验以及大型队列也可能揭示个体因素研究的新途径。虽然还有诸多未知数,抑郁症的精准NIBS技术都将为抑郁症研究评估系统添加一个非常有价值的交互和干预方式。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思设计与论文撰写为梁思想、刘心宇,论文修订为张玲、王刚

参 考 文 献

- [1] GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet* (London, England), 2017, 390(10100): 1211-1259. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32154-2.
- [2] Yang L, Zhao Y, Wang Y, et al. The Effects of Psychological Stress on Depression [J]. *Current Neuropharmacol*, 2015, 13(4): 494-504. DOI: 10.2174/1570159x1304150831150507.
- [3] Rakel RE. Depression [J]. *Prim Care*, 1999, 26(2): 211-224. DOI: 10.1016/s0095-4543(08)70003-4.
- [4] Liu Q, He H, Yang J, et al. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study [J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 126: 134-140. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2019.08.002.
- [5] Terranova C, Rizzo V, Cacciola A, et al. Is There a Future for Non-invasive Brain Stimulation as a Therapeutic Tool? [J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 1146. DOI: 10.3389/fneur.2018.01146.
- [6] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(9): 1774-1809. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.06.001.
- [7] Milev RV, Giacobbe P, Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 4. Neurostimulation Treatments [J]. *Can J Psychiatry*, 2016, 61(9): 561-575. DOI: 10.1177/0706743716660033.
- [8] O'Brien AT, Bertolucci F, Torrealba-Acosta G, et al. Non-invasive brain stimulation for fine motor improvement after stroke: a meta-analysis [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(8): 1017-1026. DOI: 10.1111/ene.13643.
- [9] 杨玉洁,毛阿燕,乔琛,等. 精准医疗的概念内涵及其服务应用 [J]. *中国医院管理*, 2020, 40(1): 5-8.
Yang YJ, Mao AY, Qiao C, et al. Conceptual Connotation of Precision Medicine and its Service Application [J]. *Chinese Hospital Management*, 2020, 40(1): 5-8.
- [10] 陈子晨,姜鹤,吕小康. 抑郁症的精准医学诊疗模式新进展

- 展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2018, 18(12): 899-903. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.12.014.
- Chen ZC, Jiang H, Lyu XK. Precision medicine in the diagnosis and treatment of depression[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2018, 18(12): 899-903.
- [11] Coughlin JM, Horti AG, Pomper MG. Opportunities in precision psychiatry using PET neuroimaging in psychosis[J]. Neurobiol Dis, 2019, 131: 104428. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.03.016.
- [12] Herwig U, Lampe Y, Juengling FD, et al. Add-on rTMS for treatment of depression: a pilot study using stereotaxic coil-navigation according to PET data[J]. J Psychiatr Res, 2003, 37(4): 267-275. DOI: 10.1016/S0022-3956(03)00042-6.
- [13] Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2009, 34(5): 1255-1262. DOI: 10.1038/npp.2008.233.
- [14] Zanao TA, Moffa AH, Shiozawa P, et al. Impact of two or less missing treatment sessions on tDCS clinical efficacy: results from a factorial, randomized, controlled trial in major depression[J]. Neuromodulation, 2014, 17(8): 737-742; discussion 742. DOI: 10.1111/ner.12167.
- [15] Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression[J]. Nat Med, 2017, 23(1): 28-38. DOI: 10.1038/nm.4246.
- [16] Dinga R, Schmaal L, Penninx B, et al. Evaluating the evidence for biotypes of depression: Methodological replication and extension of[J]. Neuroimage Clin, 2019, 22: 101796. DOI: 10.1016/j.nicl.2019.101796.
- [17] O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial[J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(11): 1208-1216. DOI: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018.
- [18] George MS, Lisanby SH, Avery D, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial[J]. Arch Gen Psychiatry, 2010, 67(5): 507-516. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.46.
- [19] Baxter LR Jr, Schwartz JM, Phelps ME, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression[J]. Arch Gen Psychiatry, 1989, 46(3): 243-250. DOI: 10.1001/archpsyc.1989.01810030049007.
- [20] George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression[J]. Neuroreport, 1995, 6(14): 1853-1856. DOI: 10.1097/00001756-199510020-00008.
- [21] Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F, et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression[J]. Lancet, 1996, 348(9022): 233-237. DOI: 10.1016/S0140-6736(96)01219-6.
- [22] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial[J]. Lancet, 2018, 391(10131): 1683-1692. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
- [23] Sackeim HA, Aaronson ST, Carpenter LL, et al. Clinical outcomes in a large registry of patients with major depressive disorder treated with Transcranial Magnetic Stimulation[J]. J Affect Disord, 2020, 277: 65-74. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.005.
- [24] Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major Depressive Disorder: New Clinical, Neurobiological, and Treatment Perspectives[J]. Focus, 2016, 14(2): 266-276. DOI: 10.1176/appi.focus.140208.
- [25] Weigand A, Horn A, Caballero R, et al. Prospective Validation That Subgenual Connectivity Predicts Antidepressant Efficacy of Transcranial Magnetic Stimulation Sites[J]. Biol Psychiatry, 2018, 84(1): 28-37. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.10.028.
- [26] Siddiqi SH, Taylor SF, Cooke D, et al. Distinct Symptom-Specific Treatment Targets for Circuit-Based Neuromodulation[J]. Am J Psychiatry, 2020, 177(5): 435-446. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19090915.
- [27] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Corrigendum to "Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)" [Clin. Neurophysiol. 131 (2020) 474-528] [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(5): 1168-1169. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.02.003.
- [28] Cash RFH, Weigand A, Zalesky A, et al. Using Brain Imaging to Improve Spatial Targeting of Transcranial Magnetic Stimulation for Depression[J]. Biol Psychiatry, 2021, 90(10): 689-700. DOI: 10.1016/j.biopsych.2020.05.033.
- [29] Downar J, Geraci J, Salomons TV, et al. Anhedonia and reward-circuit connectivity distinguish nonresponders from responders to dorsomedial prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression[J]. Biol Psychiatry, 2014, 76(3): 176-185. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.10.026.
- [30] Herwig U, Padberg F, Unger J, et al. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of "standard" coil positioning by neuronavigation[J]. Biol Psychiatry, 2001, 50(1): 58-61. DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01153-2.
- [31] Chang WH, Fried PJ, Saxena S, et al. Optimal number of pulses as outcome measures of neuronavigated transcranial magnetic stimulation[J]. Clin Neurophysiology, 2016, 127(8): 2892-2897. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.001.
- [32] Fitzgerald PB, Oxley TJ, Laird AR, et al. An analysis of functional neuroimaging studies of dorsolateral prefrontal cortical activity in depression[J]. Psychiatry Res, 2006, 148(1): 33-45. DOI: 10.1016/j.psychres.2006.04.006.
- [33] Abellaneda-Perez K, Vaque-Alcazar L, Sole-Padullés C, et al. Combining non-invasive brain stimulation with functional magnetic resonance imaging to investigate the neural substrates of cognitive aging[J]. J Neurosci Res, 2022, 100(5): 1159-1170. DOI: 10.1002/jnr.24514.
- [34] Fox MD, Buckner RL, White MP, et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate[J]. Biol Psychiatry, 2012, 72(7): 595-603. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.04.028.
- [35] Cole EJ, Stimpson KH, Bentzley BS, et al. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression[J]. Am J Psychiatry, 2020, 177(8): 716-726. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19070720.

- [36] Carpenter LL, Janicak PG, Aaronson ST, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice[J]. *Depress Anxiety*, 2012, 29(7): 587-596. DOI: 10.1002/da.21969.
- [37] Cash RFH, Cocchi L, Lyu J, et al. Functional Magnetic Resonance Imaging-Guided Personalization of Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Depression[J]. *JAMA Psychiatry*, 2021, 78(3): 337-339. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3794.
- [38] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. *J Physiol*, 2000, 527 Pt 3(Pt 3): 633-639. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.
- [39] Elyamany O, Leicht G, Herrmann CS, et al. Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, 271(1): 135-156. DOI: 10.1007/s00406-020-01209-9.
- [40] Haller N, Senner F, Brunoni AR, et al. Gamma transcranial alternating current stimulation improves mood and cognition in patients with major depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 130: 31-34. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.07.009.
- [41] Alexander ML, Alagapan S, Lugo CE, et al. Double-blind, randomized pilot clinical trial targeting alpha oscillations with transcranial alternating current stimulation (tACS) for the treatment of major depressive disorder (MDD) [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 106. DOI: 10.1038/s41398-019-0439-0.
- [42] Vosskuhl J, Struber D, Herrmann CS. Transcranial alternating current stimulation. Entrainment and function control of neuronal networks[J]. *Der Nervenarzt*, 2015, 86(12): 1516-1522. DOI: 10.1007/s00115-015-4317-6.
- [43] Tavakoli AV, Yun K. Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Mechanisms and Protocols[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 214. DOI: 10.3389/fncel.2017.00214.
- [44] Bikson M, Datta A, Rahman A, et al. Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: role of "return" electrode's position and size[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(12): 1976-1978. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.05.020.
- [45] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation[J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(1): 37-53. DOI: 10.1177/1073858410386614.
- [46] Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 10): 2238-2247. DOI: 10.1093/brain/awf238.
- [47] Kaur N, Whitman ET, Moser AD, et al. Targeting the anterior cingulate with bipolar and high-definition transcranial direct current stimulation[J]. *Neuroreport*, 2020, 31(4): 346-351. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001413.
- [48] Gbadeyan O, Steinhäuser M, McMahon K, et al. Safety, Tolerability, Blinding Efficacy and Behavioural Effects of a Novel MRI-Compatible, High-Definition tDCS Set-Up[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(4): 545-552. DOI: 10.1016/j.brs.2016.03.018.
- [49] Wong HL, Chan WC, Wong YL, et al. High-definition transcranial direct current stimulation-An open-label pilot intervention in alleviating depressive symptoms and cognitive deficits in late-life depression[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(11): 1244-1253. DOI: 10.1111/ens.13253.
- [50] 郝学元, 张诚超, 徐星亮, 等. 高分辨率经颅直流电刺激对第二外语联想记忆能力的影响[J]. *航天医学与医学工程*, 2021, 34(6): 7. DOI: 10.16289/j.cnki.1002-0837.2021.06.006.
- [51] Hao XY, Zhang CC, Xu XL, et al. Effects of HD-tDCS on Second Foreign Language Associative Memory[J]. *Space Medicine & Medical Engineering*, 2021, 34(6): 7.
- [52] Biase L, Falato E, Lazzaro V. Transcranial Focused Ultrasound (tFUS) and Transcranial Unfocused Ultrasound (tUS) Neuromodulation: From Theoretical Principles to Stimulation Practices[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 549. DOI: 10.3389/fneur.2019.00549.
- [53] Niu X, Yu K, He B. On the Neuromodulatory Pathways of the In Vivo Brain by Means of Transcranial Focused Ultrasound[J]. *Curr Opin Biomed Eng*, 2018, 8: 61-69. DOI: 10.1016/j.cobme.2018.10.004.
- [54] Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels[J]. *Science*, 2010, 330(6000): 55-60. DOI: 10.1126/science.1193270.
- [55] Wintermark M, Druzgal J, Huss DS, et al. Imaging findings in MR imaging-guided focused ultrasound treatment for patients with essential tremor[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35(5): 891-896. DOI: 10.3174/ajnr.A3808.
- [56] Na YC, Chang WS, Jung HH, et al. Unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2015, 85(6): 549-551. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001826.
- [57] Martin E, Jeanmonod D, Morel A, et al. High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(6): 858-861. DOI: 10.1002/ana.21801.
- [58] McDannold N, Clement GT, Black P, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery of brain tumors: initial findings in 3 patients[J]. *Neurosurgery*, 2010, 66(2): 323-332, discussion 332. DOI: 10.1227/01.NEU.0000360379.95800.2F.
- [59] Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A Randomized Trial of Focused Ultrasound Thalamotomy for Essential Tremor[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 730-739. DOI: 10.1056/NEJMoa1600159.
- [60] Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits[J]. *Neuron*, 2010, 66(5): 681-694. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.05.008.
- [61] Tsai SJ. Transcranial focused ultrasound as a possible treatment for major depression[J]. *Med Hypotheses*, 2015, 84(4): 381-383. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.01.030.
- [62] Huang Y, Alkins R, Schwartz ML, et al. Opening the Blood-Brain Barrier with MR Imaging-guided Focused Ultrasound; Preclinical Testing on a Trans-Human Skull Porcine Model[J]. *Radiology*, 2017, 282(1): 123-130. DOI: 10.1148/radiol.2016152154.
- [63] Sanguinetti JL, Hameroff S, Smith EE, et al. Transcranial Focused Ultrasound to the Right Prefrontal Cortex Improves Mood and Alters Functional Connectivity in Humans[J]. *Front Hum Neurosci*, 2020, 14: 52. DOI: 10.3389/fnhum.2020.00052.

(收稿日期: 2022-03-25)

(本文编辑: 赵金鑫)