

· 综述 ·

## 基于频率调谐的非侵入性神经调制手段在 精神疾病中的应用

刘静静<sup>1</sup> 丁悦<sup>1</sup> 杨志<sup>1,2</sup>

**摘要** 大脑中不同节律的神经振荡与认知、注意、记忆、情绪等功能,及多种神经精神疾病的临床症状密切相关。通过外部施加节律性刺激可以调制神经活动。大脑内特定频率的神经振荡被外界节律性刺激调制而产生相位锁定的现象称为神经振荡-外界节律同步化。这种同步化现象为非侵入性神经调制提供了新思路。目前,基于频率调谐的非侵入性神经调制方法已被应用于精神疾病干预,通过调控神经活动可缓解精神疾病患者的症状。对基于频率调谐的非侵入性神经调制方法及其临床应用进行总结将有助于促进其技术发展及进一步的应用推广。本文首先介绍了神经振荡-外界节律同步化的潜在机制,然后总结了当前基于频率调谐的非侵入性神经调制方法,接着梳理了其在精神疾病领域的应用,最后对其未来的发展方向进行了展望。基于频率调谐的非侵入性神经调制手段不仅有助于理解神经振荡与精神疾病的关系,发现精神疾病的神经标志物,而且为精神疾病的非侵入性神经调控提供了新的方法和思路。

**关键词** 频率调谐;神经调制;神经振荡;非侵入性;精神疾病

**DOI:** 10.3969/j.issn.1002-3208.2021.06.012.

**中图分类号** R318 **文献标志码** A **文章编号** 1002-3208(2021)06-0622-07

**本文著录格式** 刘静静,丁悦,杨志.基于频率调谐的非侵入性神经调制手段在精神疾病中的应用[J].北京生物医学工程,2021,40(6):622-628,634. LIU Jingjing, DING Yue, YANG Zhi. Applications of frequency-tuned non-invasive neural modulation in neuropsychiatric diseases [J]. Beijing Biomedical Engineering, 2021, 40(6): 622-628, 634.

### Applications of frequency-tuned non-invasive neural modulation in neuropsychiatric diseases

LIU Jingjing<sup>1</sup>, DING Yue<sup>1</sup>, YANG Zhi<sup>1,2</sup>

1 Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030;

2 Institute of Psychological and Behavioral Science, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030

Corresponding author: DING Yue (E-mail: yueding@smhc.org.cn)

**【Abstract】** Neural oscillations of different rhythms in the brain are closely related to human cognition,

attention, memory, emotion and the clinical symptoms of neurological and mental disorders. The rhythm of external stimulation can modulate neural activity. Neural entrainment refers to the phenomenon that the neural oscillation of a specific frequency in the brain is modulated by the external rhythmic stimulation, resulting in phase locking. This kind of synchronization provides

基金项目:上海市青年科技英才扬帆计划(20YF1442000)、上海市精神卫生中心启航计划(2020-QH-01)、上海市精神卫生中心院级课题(20120-YJ01)资助

作者单位:1 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(上海 200030)

2 上海交通大学心理与行为科学研究院(上海 200030)

通信作者:丁悦. E-mail: yueding@smhc.org.cn

new ideas for non-invasive neural modulation. The frequency-tuned non-invasive neural modulation has been applied to mental disorders intervention, as the symptoms of patients can be alleviated by effective modulation of neural activity. A summary of the methodology and clinical applications of frequency-tuned non-invasive neural modulation could help with the technical development and further application promotion. This paper reviews the potential mechanisms and applications of current frequency-tuned non-invasive neuromodulation methods in the field of mental disorders, and discusses the future research directions. Frequency-tuned non-invasive neural modulation not only helps to study the relationship between neural oscillations and psychiatric disorders so as to uncover neural markers of mental disorders, but also provides new ideas and methods for non-invasive neuromodulation of mental disorders.

**【Keywords】** frequency-tuning; neural entrainment; neural oscillation; non-invasive; mental disorder

## 0 引言

大脑中存在与人的意识及行为等密切相关的不同节律的神经振荡,已有研究证实这些神经振荡在多种精神障碍中存在异常的表现,例如,theta/beta 幅度比值作为注意缺陷多动障碍的常用神经标志物<sup>[1]</sup>。同时,越来越多的研究表明,外界的节律刺激包括声音<sup>[2]</sup>、光闪烁<sup>[3]</sup>及电磁刺激<sup>[4]</sup>等均可以通过调制大脑中的神经振荡从而影响相应的生理及心理效应,这种通过神经振荡-外界节律同步化(neural entrainment, NE)使神经活动与外界刺激同步的手段在精神疾病领域中可能可以作为辅助药物治疗的物理调控手段,从而为难治性精神疾病提供新的治疗方案。本文将综述 NE 的机制及作用、常见的基于频率调谐的非侵入性神经调制手段及其在精神疾病领域中的应用,并讨论未来的研究方向及应用前景。

## 1 神经振荡-外界节律同步化的机制及作用

节律同步化现象是指两个独立的非线性振荡器在彼此的互相影响下各自节律逐渐趋向同步协调的物理或者生理现象<sup>[5]</sup>。许多生理活动,包括心脏周期性活动、睡眠周期、呼吸活动、月经周期、激素的调节与释放等,均可以视作振荡系统,这些振荡系统以一定的节律动态地与外界环境相互作用,从而维持人体的生理适应性。在大脑中,单个神经元或神经细胞群兴奋与抑制水平的周期性变化,则可以表现为在 0.5~200 Hz 范围内不同频段的神经振荡,包括 delta 频段(0.5~3.5 Hz)、theta 频段(4~7 Hz)、alpha 频段(8~12 Hz)、beta 频段(13~30 Hz)、gamma 频段(>30 Hz)<sup>[6]</sup>。神经振荡之间可以自发

地或随外界刺激地产生节律同步化,节律同步化可以发生在跨频段之间,也可以发生在相同或者不同的脑区<sup>[7]</sup>。神经振荡的同步化对于人类的感知有重要作用,通过随外界刺激或行为的改变动态地影响神经细胞群间的信息传递<sup>[8]</sup>,可以整合多种认知行为过程,包括知觉<sup>[9]</sup>、注意<sup>[10]</sup>、记忆<sup>[11]</sup>、情绪<sup>[12]</sup>等方面。

生活中的外界刺激,如音乐、语音、光、生物活动等,都包含了丰富的节律信息。已经有研究证明有节律的外界刺激可以引起大脑中相应频段的神经振荡产生相位锁定,即神经兴奋性周期活动在外界刺激动态特性的影响下逐渐趋近外界刺激的周期活动,如图 1 所示<sup>[13]</sup>。有节律的外界刺激可以通过不断重置神经细胞集群的兴奋性从而调制其节律,除了最常见的使神经兴奋性节律与外界节律发生相位锁定,也可以增大神经兴奋性节律的幅度<sup>[7]</sup>。对于神经振荡-外界刺激同步化现象的神经机制目前有存在争议的两种理论:Thut 理论模型和 Arnold 三角理论模型<sup>[14]</sup>。Thut 理论模型[图 2(a)]认为,外界刺激,比如声音、光闪烁、电磁等刺激,可以重置神

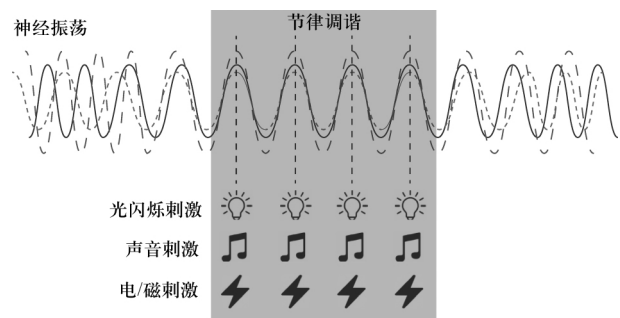


图 1 神经振荡-外界刺激同步化现象

Figure 1 The demonstration of neural entrainment

经振荡的相位,并对神经振荡的幅度进行调制<sup>[13]</sup>。而 Arnold 三角理论模型[图 2(b)]则认为存在一个可供外界刺激成功调谐内生神经振荡的倒三角形区,只有在这个三角区内的幅度和频率组合可以动态调制神经振荡;在调制过程中,内在神经振荡器间歇性地耦合到相应时间段的外部刺激节律上,而到达恒定的状态时,内部振荡器滑回固有频率,直到它再次由外部刺激驱动<sup>[14]</sup>。

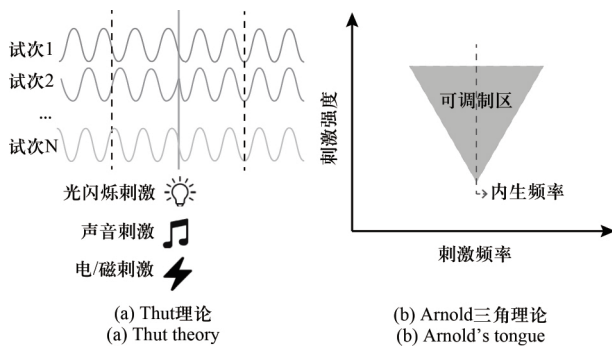


图 2 神经振荡-外界刺激同步化的两种理论假说

Figure 2 Two theoretical hypotheses of neural entrainment

尽管产生的神经机制尚存争议,但两种理论均认为神经振荡节律的频率调制具有重要的生理作用。例如,经过 alpha 频段的视觉刺激调制后,大脑视觉区域出现了该频段的神经振荡响应<sup>[15]</sup>;不同频段的声音刺激诱发大脑听觉区出现了相应的频段的神经振荡<sup>[7]</sup>。这种同步化可能意味着神经振荡的振幅及相位可以编码信息,而相位同步则可能代表了信息间的传递与交流<sup>[16]</sup>。当受试者接受同步听觉节奏刺激而不做任何动作时,在听觉区与运动区中存在 beta 频段( ~20 Hz) 的同步化,反映了不同功能网络可能通过神经振荡进行神经活动的协调作用<sup>[17]</sup>。

## 2 基于频率调谐的非侵入性神经调制手段

基于神经振荡-外界刺激同步化的上述性质,通过将外部施加的频率与大脑内反映神经活动的神经振荡固有频率相匹配,即频率调谐(frequency-tuning)<sup>[13]</sup>,可以形成非侵入性的神经调制,是探索大脑与行为的关系的众多潜在手段之一。越来越多的研究发现,基于频率调谐的神经调制可以改善人的认知及行为,且具有易于实施、无创性等特点,因而越来越受到重视。外界物理节律性的刺激主要来

自经由感觉系统输入和直接作用于细胞群神经活动的经颅电磁刺激。经由感觉系统输入的信号包括视觉光闪烁刺激<sup>[15]</sup>、视听觉刺激<sup>[10]</sup>、单音听觉刺激<sup>[9]</sup>、频率调谐后的音符刺激<sup>[14]</sup>及语音刺激<sup>[18]</sup>等;直接作用于神经活动的刺激主要包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)及经颅电刺激(transcranial current stimulation, tES),后者主要包括经颅振荡直流电刺激(oscillatory transcranial direct current stimulation, otDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)等。这些神经调制手段虽然在原理上存在差异,但是均以各自优势在研究及临床领域得到了相应的应用。

对于经由感觉系统输入的节律性信号,视觉刺激与听觉刺激是常用的手段。视觉刺激多采用光刺激,大多数设备使用带灯的护目镜或闪烁的屏幕,期间受试者的眼睛保持闭合状态,光脉冲可以以不同的波形或颜色呈现,同时也可以独立地呈现在每只眼睛或每个视野中,以便更有效地将刺激作用于大脑的右半球或左半球<sup>[19]</sup>。听觉刺激可以以多种形式调控神经振荡。其中,听觉节拍刺激(auditory beat stimulation, ABS)主要包括等时时间序列、单耳节拍和双耳节拍<sup>[20]</sup>。等时时间序列是间隔均匀出现及消失的音调;而单耳和双耳节拍是当相邻频率的正弦波以稳定的振幅同时呈现在两耳(单耳节拍)或分别呈现在两耳(双耳节拍)时产生的<sup>[20]</sup>。此外还有视听觉刺激,即光和声音的重复、间歇性的呈现,频率在 1~40 Hz 范围内,将光线射入眼睛,同时将音调脉冲送入耳朵<sup>[21]</sup>。

直接作用于神经活动的刺激手段主要包括磁刺激和电刺激。其中, rTMS 利用电流通过磁线圈产生一个短暂、高强度的磁场,以一定的节律产生可以激发或抑制线圈下特定脑区的电流活动以诱发神经细胞去极化,同时影响神经突触的可塑性,从而使局部神经细胞群乃至神经环路的神经振荡发生改变并且持续较长时间<sup>[22]</sup>,产生短期及长期的神经生理或行为效应<sup>[12]</sup>。特定频率的 rTMS 可以引起线圈下的脑区产生相应频率的神经振荡,可以诱发 delta 慢波至 gamma 快波振荡<sup>[23]</sup>。尽管 TMS 的敏感性在个体层面存在差异,但现有研究的结果总体上表明,高频率的神经振荡(5~20 Hz)会增加大脑兴奋性,而低频率的神经振荡(~1 Hz)则降低大脑兴奋性<sup>[24]</sup>。

otDCS 及 tACS 也可以影响大脑神经可塑性。通过向放置在大脑不同位置的两个或多个电极片施加微弱的周期性交替电流( $\leq 2$  mA)刺激大脑,otDCS 及 tACS 可以诱导阈下极化作用进而改变神经元静息膜电位,使神经元膜交替超极化和去极化,从而导致受刺激神经元放电模式的改变<sup>[25]</sup>。根据电流的方向,otDCS 及 tACS 通过阳极刺激增大神经元兴奋性,或通过阴极刺激降低神经元兴奋性。

### 3 频率调谐在精神疾病领域中的应用

目前,心理健康问题已经成为全球的问题,心理健康处在一个连续的过程中,可以从轻度的、有时间限制的痛苦到慢性进行性的、严重的致残性精神疾病。精神疾病是一种由遗传生物学因素、心理及环境因素以及其他因素引起的情感、意志和行为障碍的异常现象,是一组主要由精神活动异常和大脑功能障碍引起的神经系统疾病。各类精神障碍都给社会带来了巨大的疾病负担<sup>[26]</sup>,因此对于精神疾病病因、发病机制及治疗手段的挖掘迫在眉睫。神经振荡作为正常神经活动基础性的协调机制,不仅在脑器质性疾病存在异常的改变<sup>[27]</sup>,在多种精神疾病当中也存在异常,静息态脑电研究显示不同的精神疾病患者的神经振荡在各频段内较健康人相比都存在异常<sup>[28]</sup>。此外,临床上对于精神疾病的治疗,应用包括 TMS、otDCS 及 tACS 在内的神经调控手段,已经证实可以缓解部分患有精神疾病患者的症状,有一定的疗愈效果<sup>[29]</sup>。其中,TMS 已经获得 FDA 批准可以作为部分精神疾病的治疗手段。以上均提示精神疾病患者的大脑功能障碍可能与神经振荡的异常有关,而基于频率调谐的非侵入性神经调制手段的应用可以进一步揭露精神疾病患者大脑异常的神经活动状态并对此进行调控干预<sup>[4]</sup>。由于目前对于精神疾病发病机制未明,对于不同的精神疾病类型,神经调控的区域、频率、治疗周期等参数的探索仍处于初期阶段,治疗效果及效果维持存有争议,近年主要研究的精神疾病包括精神分裂症、抑郁症及双相情感障碍。

精神分裂症是以阳性症状群、阴性症状群及认知功能障碍为特征的慢性进展性疾病。前额叶(prefrontal cortex, PFC)的神经活动异常可能主导了患者的认知损害<sup>[30]</sup>,该区域存在 alpha 波异常<sup>[31]</sup>。精神分裂症患者在视觉稳态诱发试验中出

现了 alpha 波的幅度减弱<sup>[32]</sup>;而听觉稳态诱发试验则发现精神分裂症的 gamma 波幅度减弱<sup>[33]</sup>。针对精神分裂症的不同症状及治疗方式,神经振荡表现出不同的改变。从脑电指标改善方面,有研究发现精神分裂症患者较健康人在经过 8~10 min 的低频 TMS(0.5~0.7 Hz)治疗后的前 100 ms 内发生的诱发 gamma 波明显降低,位于 PFC 的 gamma 振荡的振幅、同步性均显著降低,并且大多局限于受刺激的大脑区域<sup>[34]</sup>。近期的一个研究发现低频 TMS(0.4~0.6 Hz)治疗后早发精神分裂症患者 PFC 的 gamma 波及 beta 波明显降低<sup>[35]</sup>。从主观量表评估症状层面,不同脉冲及频率的 TMS 作用于精神分裂症患者的不同脑区位置可以有效缓解相应的症状,3 600~12 000 次 1 Hz 的 TMS 作用于左右脑两侧颞顶叶可以降低患者的幻听评定分数及阳性症状分数,8 000~22 500 次 10~20 Hz 的 TMS 作用于左脑背外侧 PFC 可以有效降低阴性症状分数<sup>[36]</sup>。tACS 同样可以改善精神分裂症患者的症状<sup>[37]</sup>,应用 20 min 的 6 Hz 和 40 Hz 的 tACS 可以改善他们的工作记忆<sup>[37]</sup>。20 min 4.5 Hz 作用于背外侧 PFC 和每日 2 次 20 min 的 10 Hz tACS 作用于内侧 PFC 可以改善患者报告的阳性症状、阴性症状及焦虑情绪分数<sup>[38-39]</sup>。另外有研究发现以 5 日为一个治疗周期,每日 2 次 20 min 10 Hz 的 tACS 增强了 alpha 振荡并调制了 alpha 频段的功能连接,同时减少了患者 40 Hz 的听觉稳态反应,并且发现幻听的临床改善评估分数与 alpha 波和 40 Hz 的听觉稳态反应均存在正相关关系<sup>[40]</sup>。

情感认知加工过程异常是抑郁症疾病进程中的关键因素,其可能与背外侧 PFC、腹内侧 PFC、海马、纹状体和杏仁核等脑区结构及功能异常有关<sup>[41]</sup>,且抑郁症患者存在大脑功能的半球偏侧化,左脑背外侧 PFC 的激活与处理积极情绪有关,而右脑背外侧 PFC 的激活被认为与处理消极情绪有关<sup>[42]</sup>,并且进一步提出了神经网络失衡假说,情感加工的异常增强及认知控制功能的下降,进而可能导致抑郁症患者更强烈的负面情绪体验<sup>[43]</sup>。神经调制手段的干预进一步验证了此假说。TMS 在临床上已经成为治疗抑郁症的常用手段之一。其中多数 rTMS 调控研究发现,针对抑郁症患者的不同症状,经过 4 周疗程(每周 5 日,每日 2 次),高频 rTMS(10~20 Hz)调制左脑背外侧 PFC 及低频 rTMS( $\leq 1$  Hz)调制右脑背

外侧 PFC 均可以有效改善患者的症状报告分数并持续缓解 1 个月以上<sup>[44]</sup>。其中,一个 TMS-EEG 的研究以 80 次 theta 频率对双侧背外侧 PFC 为靶点进行脉冲调制,发现药物抵抗的抑郁症患者治疗后较基线同样出现了大脑活动的半球偏侧化,左侧 PFC 以 alpha 振荡为主,右侧 PFC 以 beta、gamma 振荡为主<sup>[45]</sup>。另外,tACS 的研究发现抑郁症患者经过 4 周每日 10~40 min 10 Hz 及 40 Hz 的 tACS 干预后,左侧 PFC alpha 幅度显著降低<sup>[12,46]</sup>,有效缓解患者的症状<sup>[12]</sup>。

双相情感障碍除了抑郁发作之外存在躁狂发作,其与抑郁症共享部分异常的情绪调节网络<sup>[47]</sup>,同样存在异常的神经振荡<sup>[48-50]</sup>。例如,双相患者由跨频段的听觉刺激诱发的 beta 波及 gamma 波幅度较健康人降低<sup>[48]</sup>,且 gamma 波锁相能力减弱<sup>[49]</sup>,进一步发现初级听觉区 gamma 波存在异常的偏侧化<sup>[50]</sup>。而在语音听觉刺激下,双相患者则出现了更明显的 beta 波及 gamma 波<sup>[18]</sup>。对双相情感障碍的 TMS 临床试验表明,双相患者较健康对照组经 TMS 治疗前后均表现出左侧前运动区的 beta 及 gamma 振荡的明显减少<sup>[51]</sup>。虽然对患有双相情感障碍个体上最有效的 rTMS 方案(例如,高频率与低频率,右侧与左侧,双边与单边)及治疗周期存在差异,但总体上 rTMS 具有减轻抑郁症状的潜力,而对缓解躁狂症状的研究结果则具有更大的异质性<sup>[52]</sup>。

虽然目前的临床研究发现 TMS 干预对抑郁症最为有效,但对于以上 3 种精神疾病的神经调制机制及策略尚未彻底研究清楚,未来仍需要进一步地细化并且进行临床试验。同时,非侵入性的神经调制手段正在被积极应用于其他精神疾病。例如,在注意缺陷多动障碍中,早期的研究分别使用 4~7 周(每周 2~5 次每次 20~35 min)视听刺激(< 40 Hz)改善了多动症儿童的注意力<sup>[10]</sup>和智力<sup>[53]</sup>,2 周每日 40~50 min 光刺激(12~14 Hz)则改善了他们的冲动控制<sup>[54]</sup>。近期的一个研究在儿童睡眠状态中使用 0.75 Hz 的 tDCS 增加了多动症儿童睡眠期间的大脑慢振荡能力,可以提高他们的记忆能力,进而进一步地缓解多动症儿童的陈述性记忆缺陷<sup>[11]</sup>。同样地,焦虑症状也同样可以经由神经调制有所缓解,包括频率调制的双耳节拍刺激(delta 和 theta)<sup>[55]</sup>及临床 TMS 干预<sup>[29]</sup>。近期的一篇 Meta 分析发现对于焦虑障碍谱系,广泛焦虑障碍及创伤后应激障碍对

于以右侧背外侧 PFC 为靶点的高频 rTMS 的反应良好<sup>[29]</sup>。在随访过程中,每周 2 次每次 20 min 40 Hz 的 tACS 的干预对于强迫症同样起到了临床症状缓解的作用<sup>[56]</sup>。综上,异常神经振荡可能作为精神障碍与症状行为之间的关键因素,各种基于频率调谐的非侵入性神经调制手段可以进一步探索精神疾病的神经生物学基础,是开发精神病学生物标志物的独特工具。

#### 4 未来的研究方向及应用前景

以上的研究均表明,异常的神经振荡是精神疾病潜在的神经标志物,但是仍有许多科学问题在未来需要进一步解答:是否存在特定的神经振荡负责精神疾病中异常的神经活动反应;精神疾病患者的大脑神经振荡是否以多种模态进行信息编码;是否存在跨精神疾病类别的神经振荡负责相似或相异的功能;神经调制是否对精神疾病症状的改善存在特异性等等。基于频率调谐的非侵入性神经调制手段的应用,可以提高精神疾病领域神经振荡的研究效率,在传统研究定位行为与神经振荡相关性的基础上,通过调制手段改变神经振荡观察行为上的相应变化,验证神经振荡与行为表现之间的因果性。

基于频率调谐的神经调制可以引起相应频段的大脑内生神经振荡的反应,引起局部及广泛的神经回路兴奋性的改变,进而引起精神疾病患者的认知、情绪、记忆等脑功能及症状方面的改善。但这些调制手段究竟如何影响神经振荡进而改变行为,目前仍待探究。因此,未来的研究一方面可以结合神经调制手段与脑影像、脑电、脑磁图等多模态的技术,探索精神疾病异常活动的神经回路并予以相应的探索性治疗,经过临床试验的验证,逐步确立精神疾病的神经调制参数及其适应症;另一方面,考虑到精神疾病的个体差异较大,不同及相同精神疾病患者的症状表现及对药物反应层次不一,神经调制手段的参数灵活性可以有助于在个体上研究疗效的差异性,达到精神疾病的精准神经调制治疗,优化精神疾病的治疗策略。

综上所述,本文总结了神经振荡-外界节律同步化现象的神经机制,以及外界节律性刺激通过调谐大脑内在的神经振荡系统进而改善精神疾病症状的初步探索,未来可以继续扩大基于频率调谐的非侵入性神经调制的应用,一方面有助于继续发现精

神障碍的神经表征,另一方面可以优化各种精神障碍的神经调控参数,提高临床适用性,为精神诊断及干预提供了新的思路和方法。

#### 参考文献

- [ 1 ] Gloss D , Varma JK , Pringsheim T , et al. Practice advisory: the utility of EEG theta/beta power ratio in ADHD diagnosis: report of the Guideline Development , Dissemination , and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [ J ]. *Neurology* , 2016 , 87 ( 22 ) : 2375-2379.
- [ 2 ] Nozaradan S , Schönwiesner M , Keller PE , et al. Neural bases of rhythmic entrainment in humans: critical transformation between cortical and lower-level representations of auditory rhythm [ J ]. *The European Journal of Neuroscience* , 2018 , 47 ( 4 ) : 321-332.
- [ 3 ] Wälti MJ , Woolley DG , Wenderoth N. Assessing rhythmic visual entrainment and reinstatement of brain oscillations to modulate memory performance [ J ]. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* , 2020 , 14 : 118.
- [ 4 ] 丁雪,耿新玲.非药物疗法改善睡眠研究进展[J].*北京生物医学工程*,2016,35(5):544-548.  
Ding X , Geng XL. Research progress in enhancing sleep via non-pharmacologic therapy [ J ]. *Beijing Biomedical Engineering* , 2016 , 35 ( 5 ) : 544-548.
- [ 5 ] Henao D , Navarrete M , Valderrama M , et al. Entrainment and synchronization of brain oscillations to auditory stimulations [ J ]. *Neuroscience Research* , 2020 , 156 : 271-278.
- [ 6 ] Wang XJ. Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition [ J ]. *Physiological Reviews* , 2010 , 90 ( 3 ) : 1195-1268.
- [ 7 ] Doelling KB , Assaneo MF , Bevilacqua D , et al. An oscillator model better predicts cortical entrainment to music [ J ]. *Proceedings of the National Academy of Sciences* , 2019 , 116 ( 20 ) : 10113-10121.
- [ 8 ] Fries P. Rhythms for cognition: communication through coherence [ J ]. *Neuron* , 2015 , 88 ( 1 ) : 220-235.
- [ 9 ] Hong LE , Buchanan RW , Thaker GK , et al. Beta ( ~ 16 Hz ) frequency neural oscillations mediate auditory sensory gating in humans [ J ]. *Psychophysiology* , 2008 , 45 ( 2 ) : 197-204.
- [ 10 ] Joyce M , Siever D. Audio-visual entrainment program as a treatment for behavior disorders in a school setting [ J ]. *Journal of Neurotherapy* , 2000 , 4 ( 2 ) : 9-25.
- [ 11 ] Prehn-Kristensen A , Munz M , Göder R , et al. Transcranial oscillatory direct current stimulation during sleep improves declarative memory consolidation in children with attention-deficit/hyperactivity disorder to a level comparable to healthy controls [ J ]. *Brain Stimulation* , 2014 , 7 ( 6 ) : 793-799.
- [ 12 ] Haller N , Senner F , Brunoni AR , et al. Gamma transcranial alternating current stimulation improves mood and cognition in patients with major depression [ J ]. *Journal of Psychiatric Research* , 2020 , 130 : 31-34.
- [ 13 ] Thut G , Schyns PG , Gross J. Entrainment of perceptually relevant brain oscillations by non-invasive rhythmic stimulation of the human brain [ J ]. *Frontiers in Psychology* , 2011 , 2 : 170.
- [ 14 ] Henao D , Navarrete M , Valderrama M , et al. Entrainment and synchronization of brain oscillations to auditory stimulations [ J ]. *Neuroscience Research* , 2020 , 156 : 271-278.
- [ 15 ] de Graaf TA , Gross J , Paterson G , et al. Alpha-band rhythms in visual task performance: phase-locking by rhythmic sensory stimulation [ J ]. *PLoS One* , 2013 , 8 ( 3 ) : e60035.
- [ 16 ] Thut G , Miniussi C , Gross J. The functional importance of rhythmic activity in the brain [ J ]. *Current Biology* , 2012 , 22 ( 16 ) : R658-R663.
- [ 17 ] Fujioka T , Trainor LJ , Large EW , et al. Internalized timing of isochronous sounds is represented in neuromagnetic beta oscillations [ J ]. *Journal of Neuroscience* , 2012 , 32 ( 5 ) : 1791-1802.
- [ 18 ] Oribe N , Onitsuka T , Hirano S , et al. Differentiation between bipolar disorder and schizophrenia revealed by neural oscillation to speech sounds: an MEG study [ J ]. *Bipolar Disorders* , 2010 , 12 ( 8 ) : 804-812.
- [ 19 ] Vialatte FB , Maurice M , Dauwels J , et al. Steady-state visually evoked potentials: focus on essential paradigms and future perspectives [ J ]. *Progress in Neurobiology* , 2010 , 90 ( 4 ) : 418-438.
- [ 20 ] Chaieb L , Wilpert EC , Reber TP , et al. Auditory beat stimulation and its effects on cognition and mood states [ J ]. *Front Psychiatry* , 2015 , 6 : 70.
- [ 21 ] Siever D , Collura T. Chapter 3 - Audio-visual entrainment: physiological mechanisms and clinical outcomes [ M ] // Evans JR , Turner RP. *Rhythmic stimulation procedures in neuromodulation*. New York , USA : Academic Press , 2017 : 51-95.
- [ 22 ] 张力新,常美榕,王仲朋,等.基于经颅电、磁刺激神经调控方法的卒中康复研究进展[J].*北京生物医学工程*,2021,40(2):190-197.  
Zhang LX , Chang MR , Wang ZP , et al. Research progress of stroke rehabilitation based on transcranial electrical and magnetic stimulation [ J ]. *Beijing Biomedical Engineering* , 2021 , 40 ( 2 ) : 190-197.
- [ 23 ] Thut G , Miniussi C. New insights into rhythmic brain activity from TMS-EEG studies [ J ]. *Trends in Cognitive Sciences* , 2009 , 13 ( 4 ) : 182-189.
- [ 24 ] Chail A , Saini RK , Bhat PS , et al. Transcranial magnetic stimulation: a review of its evolution and current applications [ J ]. *Industrial Psychiatry Journal* , 2018 , 27 ( 2 ) : 172-180.
- [ 25 ] Veniero D , Vossen A , Gross J , et al. Lasting EEG/MEG aftereffects of rhythmic transcranial brain stimulation: level of control over oscillatory network activity [ J ]. *Frontiers in Cellular Neuroscience* , 2015 , 9 : 477.

- [26] Patel V , Saxena S , Lund C , et al. The *Lancet* commission on global mental health and sustainable development [J]. *Lancet* , 2018 , 392( 10157) : 1553–1598.
- [27] Fuggetta G , Noh NA. A neurophysiological insight into the potential link between transcranial magnetic stimulation , thalamocortical dysrhythmia and neuropsychiatric disorders [J]. *Experimental Neurology* , 2013 , 245: 87–95.
- [28] Newson JJ , Thiagarajan TC. EEG frequency bands in psychiatric disorders: a review of resting state studies [J]. *Frontiers in Human Neuroscience* , 2019 , 12: 521.
- [29] Cirillo P , Gold AK , Nardi AE , et al. Transcranial magnetic stimulation in anxiety and trauma-related disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Brain and Behavior* , 2019 , 9( 6) : e01284.
- [30] Bast T , Pezze M , McGarrity S. Cognitive deficits caused by prefrontal cortical and hippocampal neural disinhibition [J]. *British Journal of Pharmacology* , 2017 , 174( 19) : 3211–3225.
- [31] Jang KI , Lee C , Lee S , et al. Comparison of frontal alpha asymmetry among schizophrenia patients , major depressive disorder patients , and healthy controls [J]. *BMC Psychiatry* , 2020 , 20( 1) : 586.
- [32] Rice DM , Potkin SG , Isenhardt R. EEG alpha photic driving abnormalities in chronic schizophrenia [J]. *Psychiatry Research* , 1990 , 30( 3) : 313–324.
- [33] Hong LE , Summerfelt A , McMahon R , et al. Evoked gamma band synchronization and the liability for schizophrenia [J]. *Schizophrenia Research* , 2004 , 70( 2–3) : 293–302.
- [34] Ferrarelli F , Massimini M , Peterson MJ , et al. Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: a TMS/EEG study [J]. *The American Journal of Psychiatry* , 2008 , 165( 8) : 996–1005.
- [35] Ferrarelli F , Kaskie RE , Graziano B , et al. Abnormalities in the evoked frontal oscillatory activity of first-episode psychosis: a TMS/EEG study [J]. *Schizophrenia Research* , 2019 , 206: 436–439.
- [36] Cole JC , Bernacki CG , Helmer A , et al. Efficacy of transcranial magnetic stimulation ( TMS ) in the treatment of schizophrenia: a review of the literature to date [J]. *Innovations in Clinical Neuroscience* , 2015 , 12( 7–8) : 12–19.
- [37] Vs S , Shanbhag V , Nawani H , et al. Feasibility of online neuromodulation using transcranial alternating current stimulation in schizophrenia [J]. *Indian Journal of Psychological Medicine* , 2017 , 39( 1) : 92–95.
- [38] Kallel L , Mondino M , Brunelin J. Effects of theta-rhythm transcranial alternating current stimulation ( 4.5 Hz – tACS ) in patients with clozapine-resistant negative symptoms of schizophrenia: a case series [J]. *Journal of Neural Transmission* , 2016 , 123( 10) : 1213–1217.
- [39] Sreeraj VS , Suhas S , Parlikar R , et al. Effect of add-on transcranial alternating current stimulation ( tACS ) on persistent delusions in schizophrenia [J]. *Psychiatry Research* , 2020 , 290: 113106.
- [40] Ahn S , Mellin JM , Alagapan S , et al. Targeting reduced neural oscillations in patients with schizophrenia by transcranial alternating current stimulation [J]. *NeuroImage* , 2019 , 186: 126–136.
- [41] Helm K , Viol K , Weiger TM , et al. Neuronal connectivity in major depressive disorder: a systematic review [J]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* , 2018 , 14: 2715–2737.
- [42] Prete G , Laeng B , Fabri M , et al. Right hemisphere or valence hypothesis , or both? The processing of hybrid faces in the intact and callosotomized brain [J]. *Neuropsychologia* , 2015 , 68: 94–106.
- [43] Liu S , Sheng J , Li B , et al. Recent advances in non-invasive brain stimulation for major depressive disorder [J]. *Frontiers in Human Neuroscience* , 2017 , 11: 526.
- [44] Isenberg K , Downs D , Pierce K , et al. Low frequency rTMS stimulation of the right frontal cortex is as effective as high frequency rTMS stimulation of the left frontal cortex for antidepressant-free , treatment-resistant depressed patients [J]. *Annals of Clinical Psychiatry* , 2005 , 17( 3) : 153–159.
- [45] Pellicciari MC , Ponzio V , Caltagirone C , et al. Restored asymmetry of prefrontal cortical oscillatory activity after bilateral theta burst stimulation treatment in a patient with major depressive disorder: a TMS-EEG study [J]. *Brain Stimulation* , 2017 , 10( 1) : 147–149.
- [46] 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]. *Translational Psychiatry* , 2019 , 9( 1) : 106.
- [47] Breukelaar IA , Erlinger M , Harris A , et al. Investigating the neural basis of cognitive control dysfunction in mood disorders [J]. *Bipolar Disorders* , 2020 , 22( 3) : 286–295.
- [48] Özerdem A , Güntekin B , Atagün Mİ , et al. Chapter 14 – Brain oscillations in bipolar disorder in search of new biomarkers [M] // Başar E , Başar-Eroğlu C , Özerdem A , et al. *Supplements to clinical neurophysiology*. Amsterdam , NL: Elsevier , 2013 , 62: 207–221.
- [49] Spencer KM , Salisbury DF , Shenton ME , et al. Gamma-band auditory steady-state responses are impaired in first episode psychosis [J]. *Biological Psychiatry* , 2008 , 64( 5) : 369–375.
- [50] Reite M , Teale P , Rojas DC , et al. MEG auditory evoked fields suggest altered structural/functional asymmetry in primary but not secondary auditory cortex in bipolar disorder [J]. *Bipolar Disorders* , 2009 , 11( 4) : 371–381.
- [51] Gold AK , Ormelas AC , Cirillo P , et al. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in bipolar disorder [J]. *Brain and Behavior* , 2019 , 9( 10) : e01419.

( 下转第 634 页)

- anticancer drug in silk fibroin based 3D distribution model of bone-breast cancer cells [J]. *ACS Applied Materials & Interfaces* 2015 ,7( 4) : 2269–2279.
- [32] Pierantoni L ,Ribeiro VP ,Costa L ,et al. Horseradish peroxidase–crosslinked calcium-containing silk fibroin hydrogels as artificial matrices for bone cancer research [J]. *Macromolecular Bioscience* 2021 21( 4) : e2000425.
- [33] 文强强 ,刘岩 ,苏子龙 ,等. 金黄色葡萄球菌骨髓炎发病机制的研究进展[J]. *实用骨科杂志* 2020 26( 10) : 901–905.
- [34] Ingoe HM ,Coleman E ,Eardley W ,et al. Systematic review of systematic reviews for effectiveness of internal fixation for flail chest and rib fractures in adults [J]. *BMJ Open* ,2019 ,9( 4) : e023444.
- [35] Fathi M ,Akbari B ,Taberiazam A. Antibiotics drug release controlling and osteoblast adhesion from Titania nanotubes arrays using silk fibroin coating [J]. *Materials Science and Engineering: C* 2019 ,103: 109743.
- [36] Zhou W ,Zhang T ,Yan J ,et al. In vitro and in vivo evaluation of structurally-controlled silk fibroin coatings for orthopedic infection and in-situ osteogenesis [J]. *Acta Biomaterialia* ,2020 ,116: 223–245.
- ( 2021–05–07 收稿 2021–07–13 修回)

~~~~~

( 上接第 583 页)

- [18] Kleinstreuer C ,Li Z ,Basciano CA ,et al. Computational mechanics of nitinol stent grafts [J]. *Journal of Biomechanics* ,2008 ,41( 11) : 2370–2378.
- [19] Monson KL ,Goldsmith W ,Barbaro NM ,et al. Axial mechanical properties of fresh human cerebral blood vessels [J]. *Journal of Biomechanical Engineering* 2003 ,125( 2) : 288–294.
- [20] Machi P ,Jourdan F ,Ambard D ,et al. Experimental evaluation of stent retrievers’ mechanical properties and effectiveness [J]. *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2017 ,9( 3) : 257–263.
- [21] 张成超 ,郭连瑞 ,谷涌泉 ,等. 补救性支架在脾动脉瘤介入治疗中的应用体会 1 例 [J]. *中国医药导报* ,2020 ,17( 2) : 173–176.
- Zhang CC ,Guo LR ,Gu YQ ,et al. Application of salvage stent in interventional treatment of splenic aneurysm: a case report [J]. *China Medical Herald* 2020 ,17( 2) : 173–176.
- ( 2020–08–10 收稿 2021–01–14 修回)

~~~~~

( 上接第 628 页)

- [52] Canali P ,Casarotto S ,Rosanova M , et al. Abnormal brain oscillations persist after recovery from bipolar depression [J]. *European Psychiatry* ,41: 10–15.
- [53] Olmstead R. Use of auditory and visual stimulation to improve cognitive abilities in learning-disabled children [J]. *Journal of Neurotherapy* ,2005 ,9( 2) : 49–61.
- [54] Patrick GJ. Improved neuronal regulation in ADHD: an application of 15 sessions of photic-driven EEG neurotherapy [J]. *Journal of Neurotherapy* ,1996 ,1( 4) : 27–36.
- [55] Le Scouarnec RP ,Poirier RM ,Owens JE , et al. Use of binaural beat tapes for treatment of anxiety: a pilot study of tape preference and outcomes [J]. *Alternative Therapies in Health and Medicine* , 2001 ,7( 1) : 58–63.
- [56] Klimke A ,Nitsche MA ,Maurer K , et al. Case report: successful treatment of therapy-resistant OCD with application of transcranial alternating current stimulation ( tACS) [J]. *Brain Stimulation* , 2016 ,9( 3) : 463–465.
- ( 2021–06–28 收稿 2021–08–06 修回)