



时域干涉刺激在慢性疼痛管理中的潜力与挑战*

段昊青^{1,2)} 苟钰琦^{1,2)} 李雅雯^{1,3)} 胡理^{1,3)} 吕雪靖^{1,3)**}⁽¹⁾ 中国科学院心理研究所认知科学与心理健康全国重点实验室, 北京 100101;²⁾ 首都师范大学心理学院, 北京市“学习与认知”重点实验室, 北京 100048; ³⁾ 中国科学院大学心理学系, 北京 100049)

摘要 慢性疼痛是一种复杂的生理和心理状态, 其发生与深层脑区的可塑性重塑以及多系统功能紊乱密切相关。长期依赖药物镇痛不仅疗效有限, 还可能带来显著副作用, 因此亟须研发安全有效的非药物镇痛策略。神经调控技术通过物理或化学手段调节神经通路活动, 为慢性疼痛干预提供了新思路。在现有神经调控体系中, 侵入性的深部脑刺激虽可直接作用于深部靶点, 但因手术创伤和成本较高等因素应用受限, 而现有非侵入式技术又存在刺激深度有限、空间定位不准等局限, 难以精准作用于与疼痛密切相关的深部脑区。时域干涉 (temporal interference, TI) 刺激技术通过高频电流在体内的干涉作用形成低频调制电场, 可实现对深层靶点的无创聚焦刺激, 在很大程度上突破了传统神经调控技术在深部脑刺激中的局限。本文综述了慢性疼痛的神经机制及其关键脑区的功能异常, 系统阐释了时域干涉这一新型神经调控技术的工作原理及其相较于现有技术的优势, 重点讨论了针对慢性疼痛潜在干预靶点的选择依据, 并介绍了TI技术在安全性、耐受性和个性化参数优化方面的研究进展。TI具备非侵入、舒适可耐受及精准调控深部脑区的独特优势, 在慢性难治性疼痛管理中展现出巨大潜力, 未来有望发展为新一代精准高效的非药物镇痛策略。

关键词 时域干涉, 慢性疼痛, 神经调控, 非药物镇痛, 深部脑刺激

中图分类号 Q64, R35

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0405

CSTR: 32369.14.pibb.20250405

疼痛是一种复杂的生理和心理状态, 涉及感觉与情绪的多维体验。慢性疼痛是指持续或反复存在超过3个月的疼痛, 常伴随情绪和认知方面的变化, 影响患者的生活质量和社会功能^[1]。全球约30%的人群受到慢性疼痛的影响, 其已被广泛视为一种独立疾病^[2]。长期以来, 慢性疼痛的临床治疗以药物干预为主, 尤其以阿片类药物的使用最为普遍^[3]。虽然阿片类药物通过抑制中枢痛觉信号通路可快速缓解疼痛, 但长期使用易导致耐受性增加、药物依赖和成瘾等严重副作用^[4]。其他非阿片类镇痛药物, 如非甾体抗炎药 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、抗惊厥药和抗抑郁药等, 也存在不同程度的不良反应^[5-7]。药物治疗的局限性促使研究者不断探索更为安全、有效的非药物干预方式。

近年来, 神经调控技术作为一种新兴的非药物干预方式, 在慢性疼痛管理中受到广泛关注。该技术通过外部刺激直接或间接地作用于神经系统, 以

达到改善神经功能或缓解疼痛的目的^[8]。目前常用的神经调控技术可分为侵入式和非侵入式两类^[9]。侵入式方法, 如深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 和脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS), 在帕金森病和难治性疼痛等领域显示出良好疗效, 但由于需手术植入电极, 存在手术风险高、费用昂贵及适用人群有限等问题^[10]。相比之下, 非侵入式方法, 如经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimulation, tACS) 及经皮神经电刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation,

* 国家自然科学基金 (32171077), 北京市自然科学基金 (JQ22018) 和中国科学院青年创新促进会人才专项 (2022084) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 17801062149, E-mail: luxj@psych.ac.cn

收稿日期: 2025-09-10, 接受日期: 2025-12-29

TENS), 因其操作简便、安全性高和患者依从性好而被广泛应用^[11-14]。然而, 这些传统非侵入式技术普遍受限于刺激深度不足和空间定位不精准等问题。例如, TMS所产生的磁场强度随与线圈距离的增加迅速衰减, 通常只能刺激皮层浅表区域^[15], tACS在穿透头皮与颅骨时电流易扩散, 导致靶向性较差, 从而限制其在深部神经结构调控中的应用^[16]。

为克服上述问题, 探索能够精准作用于深层脑区的非侵入性神经刺激技术, 已成为神经调控领域发展的关键方向。时域干涉(temporal interference, TI)技术通过在头皮施加两路频率相近的高频电流, 在深部脑区形成低频调制电场, 从而实现对深层神经结构的聚焦性无创调控^[17]。相较于传统非侵入式技术刺激深度和空间精度的局限性, TI具有显著优势, 能够无创地作用于疼痛相关深部靶点。TI有望打破传统非侵入式神经调控在深度与精度方面的瓶颈, 成为当前慢性疼痛治疗领域的重要手段之一。

1 慢性疼痛的神经机制

1.1 中枢痛觉通路的适应性重组

慢性疼痛不仅源于持续的外周伤害信号输入, 还伴随着脊髓和脑干水平的显著神经可塑性重塑。研究表明, 外周损伤刺激可诱导脊髓背角神经元出现去抑制和高度兴奋的状态, 同时激活胶质细胞释放促炎性细胞因子, 进而加剧中枢敏化反应^[18]。与此同时, 脊髓背角由 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA) A型受体介导的抑制减弱导致脊髓痛觉发生敏化, 并导致痛阈下降^[19]。在脑干层面, 慢性疼痛引起下行抑制系统功能失调。中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray matter, PAG)作为下行镇痛系统的核心枢纽, 其经延髓头端腹内侧(rostral ventromedial medulla, RVM)投射至脊髓背角, 可调节伤害信号的传入强度, 并在内源性阿片系统介导的痛觉抑制中发挥关键作用^[20]。值得注意的是, 下行系统虽以脑干为枢纽, 但其功能显著依赖于前额叶-边缘系统的自上而下调节。因此, 上游皮层的功能减弱会直接削弱该系统的抑制能力。例如, 慢性腰背痛患者在机械性疼痛刺激下表现出前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)和背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)的激活减弱, 表明对伤害性输入的调控能力下降, 从而削弱

了疼痛信号的抑制反馈^[21-22]。在皮层及边缘系统层面, 慢性疼痛导致灰质体积、皮质厚度及内源性神经活动的广泛重塑。影像学研究发现, 初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)、ACC与岛叶皮层(insular cortex, INS)等区域的形态和功能均发生显著改变^[23-24]。当疼痛持续存在时, ACC与dlPFC等高级调控中枢的活动下降, 而INS、杏仁核(amygdala, AMG)、海马(hippocampus, HIP)等边缘系统脑区则呈过度激活状态, 表明情绪与记忆加工系统深度参与疼痛信号的放大与维持^[25-28]。慢性疼痛的中枢机制表现为一种多层级适应性重组, 胶质细胞介导的炎症放大痛觉、下行抑制减弱以及皮层和边缘系统的协同可塑性变化共同作用于痛觉通路^[29-30]。这些由脊髓、脑干到皮层-边缘系统的多层级变化共同构成了当前关于疼痛神经回路的总体框架, 为理解慢性疼痛的跨区域网络重组提供了重要参考^[31]。图1对这些关键脑区、环路及网络的相互作用进行了直观展示。

1.2 疼痛相关脑区与“丘脑-皮层环路”异常

丘脑(thalamus)作为外周感觉输入与大脑皮层处理之间的重要枢纽, 在疼痛信号的传递与中枢调控中具有核心作用。在慢性疼痛状态下, 丘脑-皮层通路常出现节律性紊乱(thalamo-cortical dysrhythmia, TCD), 表现为丘脑低频振荡异常增强, 扰乱其与皮层的正常信息交流, 从而导致疼痛信息持续传递并伴随感觉-认知功能障碍^[32-33]。进一步的静息态功能连接研究表明, 慢性广泛性疼痛患者默认模式网络(default mode network, DMN)与突显网络(salience network, SN)的皮层连接模式发生紊乱, 且该网络连接异常程度可随个体疼痛敏感性而变化, 揭示慢性疼痛与大尺度脑网络整合异常及网络间信息切换效率降低相关^[34]。脑电图证据进一步揭示, 患者常表现为 α 波功率下降及 θ 波活动增强, 表明其脑网络存在低频异常同步化, 并伴随多模态感觉信息处理的广泛紊乱^[35-37]。

除丘脑外, INS在慢性疼痛中同样发挥关键作用, 主要参与疼痛的主观体验、情绪调控及内感受整合。研究发现, 慢性疼痛患者的INS体积显著减少, 功能连接异常增强, 提示其在痛觉认知与情绪共病形成中具有核心作用^[38-39]。INS与ACC等区域的交互亦被认为是负性情绪状态与疼痛感受增强的重要神经机制之一^[40]。因此, 通过调控INS有望改善疼痛的情绪维度和内感受异常, 是潜在的干

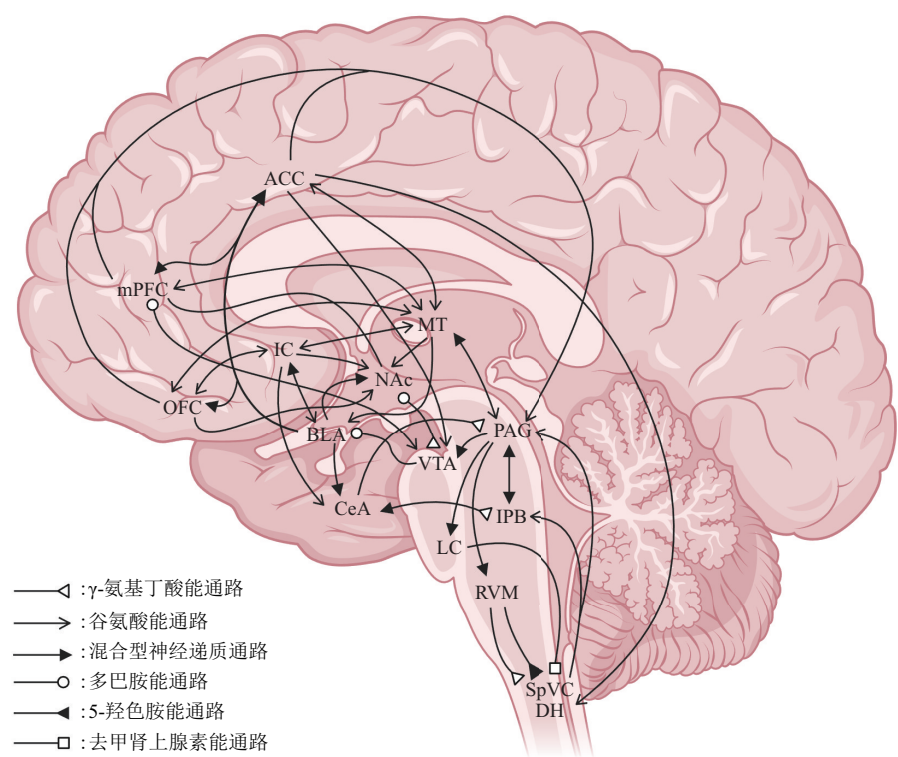


Fig. 1 Schematic illustration of brain regions, circuits, and neurotransmitter systems involved in chronic pain

图 1 慢性疼痛相关的脑区、环路及神经递质类型示意图

本图综合展示了慢性疼痛相关的关键脑区, 以及下行抑制通路与情绪、认知网络在疼痛调控中的作用。mPFC: 内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex); OFC: 眶额皮层 (orbitofrontal cortex); ACC: 前扣带皮层 (anterior cingulate cortex); IC: 岛叶皮层 (insular cortex); MT: 丘脑内侧/中线核群 (medial/midline thalamic nuclei); NAc: 伏隔核 (nucleus accumbens); BLA: 杏仁核外侧基底部 (basolateral amygdala); CeA: 杏仁核中央核 (central amygdala); VTA: 腹侧被盖区 (ventral tegmental area); PAG: 导水管周围灰质 (periaqueductal gray); IPBN: 外侧臂旁核 (lateral parabrachial nucleus); LC: 蓝斑核 (locus coeruleus); RVM: 延髓腹内侧吻侧区 (rostral ventromedial medulla); SpVC: 三叉神经脊束核尾部 (spinal trigeminal nucleus caudalis); DH: 脊髓背角 (dorsal horn)。图片改自文献 [31]。

预靶点。ACC 则主要参与疼痛的不适感、注意调控及情绪加工^[41]。研究发现, 慢性下背痛患者 mPFC、ACC 与 DMN 内的脑区以及其他脑网络功能连接异常, 并与疼痛程度及功能受损相关^[42]。同时, ACC 也为多个下行镇痛系统的上游节点, 对痛觉的情绪和注意调节过程具有显著影响^[43]。鉴于 ACC 在疼痛情绪加工和下行调控中的核心作用, 其是慢性疼痛干预的重要靶点之一。伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 是奖赏-动机系统的核心结构, 近年来被证实在慢性疼痛的情绪调节及疼痛慢性化过程中扮演重要角色^[44]。研究表明, 慢性疼痛患者 NAc 的低频神经活动显著下降, 并与 ACC 之间的功能连接异常增强, 这种变化可预测疼痛从急性向慢性转化, 表明奖赏动机系统功能障碍是疼痛慢性化的重要机制^[45]。此外, NAc 的多

巴胺能活动受损亦与疼痛快感缺失及抑郁样行为相关, 为其作为潜在干预靶点提供了重要依据^[46]。前额叶区特别是内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 作为连接 DMN 与感觉运动网络 (sensorimotor network, SMN) 及情绪调控网络 (emotion regulation network, ERN) 的关键节点, 在慢性疼痛状态下功能连接紊乱, 也可能导致与疼痛相关的认知与情感加工失衡^[47-49]。mPFC 参与痛觉认知-情绪加工, 并通过下行通路调节 PAG 活性, 在认知-情绪与感觉维度的痛觉整合中起关键作用, 是潜在的干预靶点。

慢性疼痛不仅表现为局部脑区及特定通路的功能异常, 更体现为多脑区间长期而广泛的网络层级重构。丘脑、INS、ACC 及 NAc 等关键节点的节律失衡与连接重塑最终汇聚为跨网络的信息整合障

碍, 构成慢性疼痛的系统性神经基础。基于上述通路和网络异常, 研究者开始探索通过新型非侵入性刺激技术有针对性地调控深部脑区, 以恢复异常脑环路的节律活动与网络功能。值得注意的是, TI刺激可通过叠加高频电场实现深脑特异性调控, 选择性激活海马等结构而不显著影响表层皮质^[50]。这些发现不仅验证了调节丘脑-皮层环路以矫正节律异常的可行性, 也为后续从脑网络重塑角度系统阐释慢性疼痛机制提供了理论支撑。

1.3 脑网络重塑与多维症状表现

慢性疼痛可理解为由局部脑区功能障碍发展成跨网络的动态重构。功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 研究表明, SN、DMN 与执行控制网络 (central executive network, CEN) 之间的耦合异常, 是疼痛持续化及其情绪认知共病的关键神经特征^[51]。针对慢性疼痛的干预, 核心在于识别并调控这些功能失调的关键节点与连接。其中, mPFC 作为连接 DMN、SMN 及 CEN 的枢纽节点, 其功能失衡导致 SN 对内在痛觉信号的过度捕捉与注意, 同时削弱了对下行镇痛通路的调控能力, 从而成为慢性疼痛干预的重要神经靶点。mPFC 在下行镇痛系统中通过投射至 PAG 实现自上而下的抑制, 其功能失衡直接影响内源性镇痛效能^[52]。因此, 调控 mPFC-PAG 通路有望恢复认知-情绪层面的镇痛控制。边缘系统的功能异常在疼痛情绪共病中占据重要位置。慢性疼痛患者 NAc 体积缩小、mPFC-NAc 功能连接增强, 表明奖赏-动机系统功能障碍是疼痛慢性化的重要机制^[45]。因此, NAc 作为整合疼痛与情绪反应的枢纽, 其异常活动为 TI 靶向干预提供了可行神经基础。此外, HIP-mPFC 通路在情绪记忆与疼痛认知加工中同样关键。慢性疼痛状态下, 该通路功能减弱并伴随树突棘损伤, 导致情绪调节能力下降^[53-54]。针对该通路的调控有望改善疼痛伴发的焦虑与抑郁症状, 并恢复适应性情绪反应。相关研究提示利用节律性神经刺激 (如 θ 频段 TI) 可促进 HIP-mPFC 同步活动。AMG 在疼痛的负性情绪加工中具有关键作用, 其与 ACC、mPFC 的功能连接改变被认为是痛觉过度情绪化的神经基础^[55-56]。因此, ACC-AMG 及 mPFC-AMG 通路的异常调控也构成情绪维度的重要干预靶点。调节这些环路有望削弱疼痛相关焦虑反应并增强下行抑制系统功能。总体而言, 慢性疼痛诱发的脑网络重塑反映了感

知、情绪与认知功能的深度耦合。丘脑、mPFC、ACC、NAc、HIP 及 PAG 等节点共同构成多维可塑性网络, 其功能失衡为神经调控干预提供了多层次靶点。随着研究重心由局部脑区异常转向网络层级调控, TI 等新型非侵入性技术的深部聚焦特性为实现跨网络多靶点干预提供了可行路径。

2 TI的原理与优势

2.1 原理与生物机制

TI 刺激是一种新兴的非侵入性神经调控技术, 其核心机制在于通过在头皮表面放置两对电极, 施加频率略有差异的高频正弦电流 (≥ 1 kHz), 在脑组织中产生一个低频调制包络的干涉电场。该干涉场的包络频率等于两载波频率之差, 例如 2.00 kHz 与 2.01 kHz 所形成的 10 Hz 调制频率, 落入神经元电生理活动所能响应的频率范围^[17]。其技术原理示意图如图 2 所示。由于神经元膜具有显著的低通滤波特性, 单一的高频正弦电场通常不足以驱动神经元放电^[57]。然而, 当两个略有频差的高频信号叠加后, 其调制包络可在空间上形成峰值区, 使目标区域内的神经元受到显著的调制影响^[58]。膜片钳实验表明, 神经元在单一高频电场下不产生动作电位, 但在双频干涉形成的包络作用下, 则能以差频节律发生同步放电, 这一现象揭示了调制成分在诱发神经兴奋中的关键作用^[17]。进一步研究表明, TI 的神经激活机制并非仅源于膜的被动滤波响应。神经元, 尤其是轴突, 展现出非线性整流特性, 即在高频场中通过离子通道的非线性电流动力学行为提取出低频包络信号, 从而实现对神经活动的调制^[59-60]。这种非线性整流机制涉及电压门控离子通道对高频电场的特异性响应, 使得神经元能够有效提取并响应低频包络信号。相关计算模型与实验证据表明, 轴突中段可发生与包络频率同步的节律性放电, 而轴突末端则可能因高频电流负载出现传导阻滞现象^[59-61]。

此外, TI 刺激的空间聚焦能力与神经膜的时间常数密切相关。建模与实验证据表明, kHz 载频下的幅度调制电场对脑网络活动的动态调制存在较高阈值 (如 1 kHz 载频、5 Hz 包络约需 ≥ 60 V/m), 且阈值随载频升高而升高, 缩短膜时间常数可提高对 kHz 场的敏感性, 这表明时间常数较短的神经元成分 (如轴突) 对 TI 诱发的调制更为敏感^[62]。

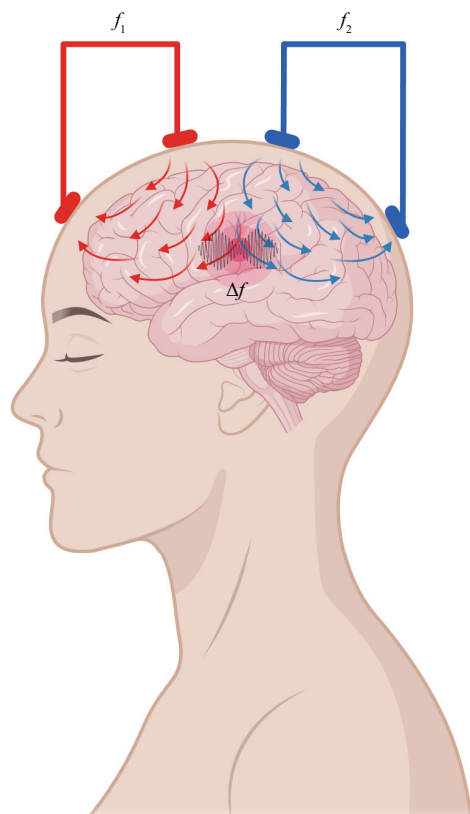


Fig. 2 Schematic illustration of the principle of temporal interference (TI) stimulation

图2 时域干涉 (TI) 技术原理示意图

时域干涉 (TI) 刺激通过在头皮施加频率略有差异的两路高频正弦电流 f_1 (红线) 和 f_2 (蓝线), 在脑内形成频率为 Δf 的差频调制包络电场 (黑色包络), 从而在大脑深部产生相对聚焦的刺激效应。

2.2 聚焦特性与定向控制

TI 刺激的显著优势在于能够非侵入地将调制焦点定位于深部脑区。与传统 tDCS、tACS 主要在皮层产生刺激不同, TI 通过干涉场叠加在深部区域形成低频调制包络电场, 从而实现靶向刺激, 而表层皮层则主要暴露于高频电场^[63]。为了提供更具体的实证支持, 多项研究已验证了 TI 的深层聚焦能力和可控性。例如, 基于人脑有限元模型的系统模拟研究表明, TI 刺激可在左海马区和右侧苍白球区分别产生约 0.24 V/m 和 0.37 V/m 的峰值电场, 其靶区强度与 tACS 相当, 但在非靶区皮层及白质中的刺激体积显著更小, 体现出更优的空间聚焦性^[64]。进一步的猴脑立体脑电图 (stereo-electroencephalography, sEEG) 研究表明, TI 可在中线深部区域产生 0.2~0.5 V/m 的包络调制电场, 验证了其在真实生理条件下的深层可达性和空间聚焦能力^[65]。

TI 焦点位置可通过电极排布与电流比调节实现动态控制^[66]。例如在小鼠实验中通过调节两对电极的相对电流强度, 可以在不移动电极的情况下沿电极轴方向动态移动 TI 刺激焦点, 实现深部脑区的可控聚焦^[67]。最新电场建模与实验也验证了这一点, 降低一对电极的电流而提高另一对电极的电流 (保持总电流恒定) 可以把调制包络的峰值偏向弱电流对应的电极对方向^[68]。在小型猪模型中通过植入电极记录的局部场电位 (local field potential, LFP) 发现, TI 在电流 1~2 mA 时可在脑深部诱发稳定的调制包络振荡, 调制包络振荡谱功率随两电极对刺激强度比的调节呈规律性改变, 表明 TI 具有良好的深层可达性^[69]。

尽管 TI 技术在深部脑区展现出潜在的聚焦优势, 但其空间聚焦性仍受到“频率散射” (frequency scattering) 与个体解剖差异的影响。在灵长类大脑研究中发现, 虽然 TI 主要改变目标区尖峰放电的时间结构, 但相邻视觉皮层 (V4、MT) 也出现了放电节律轻度扰动, 表明包络频率可能沿神经通路产生能量扩散^[70]。类似现象在人类研究中也存在, 在以 20 Hz TI 靶向尾状核时观察到眶额皮层及海马旁回的血氧水平依赖信号 (blood-oxygen-level-dependent signal, BOLD) 信号同步增强, 显示 TI 可能引发通路共激活效应^[71]。该“频率散射”现象提示 TI 在实际应用中存在潜在的离靶调控风险, 需要进一步研究其在不同脑区和通路中的传导特性。此外, 脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 等高导电组织对电场分布具有显著影响, 从而给深部靶点的精确定位带来挑战。研究表明, 个体间在头皮、颅骨、脑组织构型及 CSF 厚度等解剖学特征上的差异, 能够引发电场强度与空间分布的显著变异, 进而削弱刺激焦点的稳定性与可重复性^[72]。因此, 需引入个体化建模与优化算法, 通过合理设计电极布置及电流参数, 实现跨个体的电场聚焦一致性并提升深部神经调控的有效性^[73]。

针对上述挑战, 近期研究开始采用更精细的电场预测模型与多尺度计算框架, 以揭示不同神经元亚型对不同频率组合电场刺激的特异性响应机制。Karimi 等^[74]基于电场分布与兴奋-抑制计算网络耦合的多尺度模型显示, TI 在脑网络层面引发可测量的节律同步性调制效果, 但通常需要更高刺激强度且非靶区亦可能出现轻度变化, 提示参数选择需兼顾效应强度与空间特异性。多尺度生物物理建模

表明, TI 的有效调制更依赖离子通道介导的非线性整流而非被动低通滤波, 同时包络频率与通道时间常数共同影响激活阈值与最佳响应范围, 且离靶轴突可能出现包括传导阻滞在内的非预期效应, 表明参数优化需兼顾靶向效应与安全性^[59]。同时, 个体化参数优化逐渐成为 TI 聚焦特性增强的重要方向。已有研究利用基于个体 MRI 的高分辨率头模型, 结合遗传算法、机器学习等自动化手段来搜索最佳电极布局与电流组合, 从而在每个头模型中实现靶点包络强度最大化与离靶场包络强度最小化。例如, Lee 等^[72] 利用个体化 MRI 头模型系统评估并优化电极与电流配置, 有效提升了深部目标区域的包络电场强度与聚焦性。Stoupis 等^[66] 则将遗传算法引入 TI 参数空间搜索, 通过自动化迭代优化电极位置与电流分配, 进一步提高了目标电场的聚焦程度并减少了离靶偏移。这些 AI 驱动的优化框架表明, TI 参数调控正加速从传统的经验式调参迈向个体化、数据驱动的智能优化范式。

2.3 安全性

现有的动物实验和人体研究普遍支持 TI 刺激在常规参数下具有良好的耐受性与安全性。多项研究在常用刺激参数(如 2 mA, 载波频率 2 kHz, 刺激时长 20~30 min)下进行神经生理评估, 结果显示, 实验组与对照组在脑电图(electroencephalogram, EEG)活动模式、认知表现、血清神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)等指标上无显著差异, 且未观察到严重不良事件^[75-76]。即便在高电流强度条件下, TI 也未引起癫痫样脑电活动或神经功能损害, 进一步支持其神经生理安全性^[77]。受试者对 TI 的耐受性良好, 仅报告轻微副作用如皮肤刺痒或短暂疲倦感, 这些反应通常为轻度且可耐受^[78-79]。同时, 研究发现, TI 的皮肤感知电流阈值显著高于传统 tACS, 表明 TI 更易实现无感知刺激, 从而提升舒适度^[80]。动物实验也为 TI 的安全性提供了机制支持。在大鼠上的研究进一步确认 TI 可在较厚颅骨动物中有效聚焦至深部脑区, 通过电生理记录和免疫荧光分析均显示出神经元被成功激活, 且干预过程未出现不良行为表现或体重变化, 支持其在更大动物中的安全性与有效性^[81]。

尽管如此, TI 的非靶向效应引发的安全问题仍需关注。例如, 模拟与动物实验表明, 在包络幅度较低的区域, TI 刺激可能诱发动作电位传导阻

滞, 从而导致局部神经活动的抑制效应, 这种非预期的抑制机制提示 TI 存在双向调控潜力^[59]。此外, 由于 TI 采用高频电流, 其在携带金属植入物或心脏起搏器等装置的人群中可能诱发电磁干扰或局部热点效应, 需要特别关注其安全性边界^[82-83]。个体间解剖结构差异亦显著影响 TI 刺激在脑内的电场分布, 研究显示, 即使在相同电极参数下, 不同人群的包络电场焦点和强度也可能显著不同, 因此需要基于个体 fMRI 数据进行个性化建模优化, 以提升刺激的准确性与一致性^[76]。当前证据表明, TI 在常规参数下具有良好的安全性和可耐受性, 但对于高强度、长期使用及特定人群的风险仍需更多大规模临床和机制研究以明确安全界限。

3 TI技术的应用研究进展

3.1 跨物种应用进展

近年来, 跨物种的实验与临床研究不断验证了 TI 技术在人类和动物模型中的可行性与神经调控潜力。这些研究不仅覆盖了记忆、运动、认知和成瘾行为等多个功能领域, 也为其未来在慢性疼痛干预中的应用提供了间接证据。

动物实验为 TI 刺激的可行性验证及机制探索提供了重要依据。Grossman 等^[17] 最早在小鼠模型中提出并验证了 TI 原理, 发现两路高频电流在海马区形成的低频包络可诱发深部神经元节律性放电, 而表层皮层未出现过激激活, 从而奠定了 TI 用于深部非侵入性刺激的理论基础。随后, Acerbo 等^[84] 随后在动物模型中进一步验证了 TI 的深部调控效应, 发现其能够选择性作用于特定海马区域并有效抑制异常放电活动, 显示出在病理性神经节律调节中的潜在应用价值。在作用机制方面, Missey 等^[85] 的研究进一步揭示, TI 的作用具有明显的方向与波形依赖性: 当电场与神经纤维走向一致时, 能更有效地诱发同步化神经活动, 而垂直方向的刺激效应显著减弱; 此外, 经脉冲宽度调制的方波同样可形成稳定的干涉包络, 提示 TI 在神经响应上具有方向选择性与波形敏感性。在运动功能调控方面, 多项研究证实, TI 可增强运动皮层兴奋性并促进行为学表现。Qi 等^[86] 与 Liu 等^[87] 均表明 TI 可显著改善小鼠运动功能, 前者强调该效应与神经递质代谢及突触结构重塑有关, 提示 TI 可能通过调节兴奋-抑制平衡并促进突触可塑性实现功能恢复, 后者则认为 TI 可通过增强神经营养支持和神

经保护作用促进神经环路重建, 从而改善运动表现。Nguyen 等^[88]在大鼠实验中发现, 不同频率的 TI 均可增强运动诱发电位, 其中高频刺激还伴随皮质内抑制的显著下降, 呈现出明显的频率依赖性效应。Wu 等^[89]提出的 θ -burst TI 进一步验证了其可诱导与 rTMS 类似的双向可塑性变化: 间歇模式增强皮层兴奋性, 而连续模式则产生抑制效应。Wang 等^[90]的研究则表明, TI 能够精准调控感觉-运动环路的神经活动, 并诱发与刺激节律相关的行为反应, 体现了该技术在皮层节律调控中的高时频精度。在奖赏及成瘾行为研究中, Mojiri 等^[91]利用药物成瘾模型发现, 靶向 NAc 的 TI 刺激可显著降低药物偏好行为, 提示其可能通过调节奖赏-动机环路实现对情绪驱动性行为的非药物干预, 为理解疼痛与成瘾的共病机制提供了新的思路。在外周神经调控方面, Botzanowski 等^[92]发现, TI 能够以低于传统电刺激阈值的强度有效激活外周神经, 显示其在深层神经刺激中的效率优势。Missey 等^[93]进一步提出双侧 TI 刺激方案, 在动物模型中实现了低阈值下的对称性神经激活, 为睡眠呼吸障碍等功能性疾病的非侵入性治疗提供了潜在方向。跨物种实验进一步验证了 TI 在大型脑模型中的适用性。Liu 等^[65]在猕猴研究中发现, TI 可在深部脑区产生有效调制效应, 并在运动障碍患者中观察到症状改善。Lin 等^[69]在小型猪帕金森病模型中发现, TI 能够以剂量依赖方式调控深部节律中枢的神经活动, 表现出稳定的电生理可塑性。Vieira 等^[70]通过灵长类单神经元记录进一步指出, TI 主要改变神经放电的时间结构而非整体放电率, 提示其在打破异常神经节律同步方面具有优势, 而非依赖强制性神经元激活。动物实验参数及主要结果见表 1。

在人类研究中, TI 已逐步显示出对深部脑区的特异性调控作用。在记忆领域, Violante 等^[50]通过电场建模、尸体验证及 fMRI 证实, θ 频段 TI 靶向 HIP 能够选择性增强其活动并改善情景记忆表现。随后 Kurtin 等^[94]进一步发现, θ 频段 TI 在任务后亦能增强 HIP 与前颞网络及后内侧网络的功能连接, 提示其在长期记忆系统中具有持续的可塑性调控效应。这些结果表明, TI 能以非侵入方式靶向与记忆相关的深部结构。在运动功能方面, Ma 等^[95]发现, 不同频段的 TI 均可促进 M1 相关的学习效应, 其中 β 频段作用更为显著。Wang 等^[96]的

随机交叉实验进一步证实, TI 能够显著提升 M1 皮质兴奋性, 并具有较持久的效应。Zheng 等^[97]在为期多日的干预中观察到, 连续 TI 刺激可显著改善运动表现, 表明其可能通过累积性和可塑性促进运动能力提升。Wessel 等^[98]则通过 θ -burst 模式刺激纹状体, 发现其活动及运动技能学习均显著增强, 进一步支持了 TI 在运动网络调控与运动学习促进中的应用潜力。在认知调控方面, Zhang 等^[99]验证了前额-顶叶 TI 的安全性及可行性, 并在高负荷工作记忆任务中观察到轻度改善。Zheng 等^[100]结合 fMRI 发现, 低频 TI 不仅改善工作记忆表现, 还增强了前额-顶叶网络的功能连接, 提示其在执行控制与注意调节中的潜在作用。Thiele 等^[101]在顶叶皮层实施个体化 α 频率 TI, 虽未观察到显著的行为改善, 但电生理结果显示 α 节律活动增强, 反映出 TI 对皮层节律同步性的调节效应。Modak 等^[71]通过靶向纹状体的 TI 刺激发现, 不仅靶区活动增强, OFC 和海马旁回 (parahippocampal gyrus, PHG) 等区域也出现同步激活, 提示 TI 可能通过通路级网络调控影响情绪与认知加工。在临床应用探索中, Yang 等^[102]在帕金森病患者中对右侧苍白球实施高频 TI 刺激, 观察到运动迟缓与震颤显著改善, 表明 TI 可在深部节律中枢实现类似 DBS 的非侵入性调控效应。Lamoš 等^[103]对丘脑底核的 TI 刺激也表现出缓解运动症状的潜力。相比之下, Jia 等^[104]在健康受试者研究中发现, 丘脑腹后外侧核的低频 TI 未产生明显镇痛作用, 而初级感觉运动皮层的高精度 tACS 刺激则表现出更显著效应, 提示靶点选择与频率参数对 TI 的临床疗效具有关键影响。详细实验参数及主要结果见表 2。

总体来看这些跨物种研究共同指向一个核心论点, TI 能在非侵入条件下选择性调控深部脑区的节律活动, 并通过频率和靶点的差异展现出不同的功能和效应。虽然现有研究主要集中于记忆、运动和成瘾等领域, 但其机制与疼痛相关脑区 (如丘脑、ACC、NAc、PAG 等) 的异常节律高度相似。因此, 这些证据间接支持 TI 在慢性疼痛干预中的潜力。一方面, TI 的深部靶向能力能够突破传统 tDCS、tACS 的局限; 另一方面, 其在情绪、认知和奖赏系统中的调控作用提示其有望影响慢性疼痛的多维度神经网络, 为未来个体化镇痛提供新途径。

Table 1 Recent animal studies on temporal interference (TI) stimulation

表1 近年来TI技术在动物方面的研究

作者	研究对象	靶区	刺激参数	实验内容	主要结果
Grossman等 ^[17] , 2017	小鼠20余只	海马、运动皮层	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=10\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 2 s; 200~400 mA; 20 min	神经元记录、c-Fos标记、运动诱发、安全性检测	TI可激活深部海马而不影响皮层; 调节电流比率可定向运动诱发; 无明显组织损伤或温升
Acerbo等 ^[84] , 2022	小鼠29只; 人类尸体2具	海马	$f_1=1.3\text{ kHz}$; $\Delta f=130\text{ Hz}$; $f_2=1.3\text{ kHz}+\Delta f$; 1 h; 60%AD threshold μA ; 2 min; 1~3 mA	小鼠Kindling模型诱发并研究癫痫样放电; 人类sEEG记录	TI在小鼠癫痫模型中显著增强海马生理节律并抑制癫痫相关放电指标, 在人体解剖模型中验证了其能量聚焦于海马、皮层受影响较小, 显示出作为非侵入性深部神经调控手段的潜力
Botzanowski等 ^[92] , 2022	小鼠4只	坐骨神经	$f_1=3\text{ kHz}$; $\Delta f=0.5\sim 4\text{ Hz}$; $f_2=3\text{ kHz}+\Delta f$; 350 μA	观察腿部运动、肌电(CMAP)记录; 对比TI与TENS电场分布	TI可在低电流下有效激活坐骨神经, 诱发规律腿部运动和复合肌肉动作电位(CMAP); TENS需更高电流才有效; 建模显示TI聚焦深层, 表层影响弱
Missey等 ^[85] , 2021	小鼠32只	海马	$f_1=1.2\text{ kHz}$; $\Delta f=50\text{ Hz}$; $f_2=1.2\text{ kHz}+\Delta f$; 10 s; 600~900 μA	TI与植入电极对比; 局部场电位(LFP)记录、行为评分	在小鼠海马中, 电极方向决定TI的效果; 当电场与轴突平行时, TI能有效诱发20~40 Hz的发作样事件并伴随行为性癫痫, 而垂直方向几乎无效; 此外, 方波经脉冲宽度调制也可形成有效TI包络
Missey等 ^[93] , 2023	小鼠8只; 睡眠呼吸暂停综合征患者12人	舌下神经	$f_1=3\text{ kHz}$; $\Delta f=5\text{ Hz}$; $f_2=3\text{ kHz}+\Delta f$; 1.7~2.7 mA; $f_1=5/6\text{ kHz}$; $\Delta f=50\text{ Hz}$; $f_2=5/6\text{ kHz}+\Delta f$; 6~8 h; 1~8 mA	小鼠: 舌肌CMAP与舌运动、力学记录 患者: 多导睡眠监测(PSG)、呼吸暂停低通气指数(AHI)	双侧TI在小鼠中以更低电流有效激活舌下神经, 在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSA)患者中部分人群(尤其女性)显著降低呼吸暂停低通气指数(AHI), 安全耐受性良好
Mojiri等 ^[91] , 2024	大鼠32只	前额叶皮层	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=25\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 10 min; 0.5 mA	建立吗啡诱导的条件位置偏爱(CPP)模型	TI刺激显著降低了大鼠吗啡诱导的条件性位置偏好, 削弱成瘾行为, 而对照组无效; 提示TI可作为非侵入性干预手段在药物成瘾治疗中具有潜在应用价值
Qi等 ^[86] , 2024	小鼠126只	初级运动皮层	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=20\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 10/20 min; 0.15 mA	单颗粒抓取任务; 代谢组学; 光纤记录 Ca^{2+} 、Glu、DA; WB检测突触蛋白; 树突棘与PSD结构分析	在小鼠M1施加20 Hz TI能显著提升运动技能表现, 并通过促进神经递质代谢、增加树突棘密度和上调突触相关蛋白来增强突触可塑性; 其效果优于10 Hz TI和常规tACS
Liu等 ^[87] , 2024	小鼠126只	初级运动皮层	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=10/20\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 10 min; 150 μA	前肢握力、转棒、爬杆、悬线测试; fEPSP & LTP; Ca^{2+} 光纤记录; 树突棘成像; WB检测BDNF、PSD-95、PI3K、AKT等	20 Hz在小鼠运动皮层显著提升运动表现, 增强突触传递和可塑性, 增加树突棘密度, 并上调脑源性神经营养因子及突触相关蛋白, 整体安全性良好
Nguyen等 ^[88] , 2025	大鼠32只	初级运动皮层	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=10/20/70\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 20 min; 1.5 mA	测量MEP、IO曲线、LICI; 免疫组化检测c-Fos、GAD-65、GFAP	单次10 Hz与70 Hz TI能显著增强大鼠运动皮层兴奋性, 提高MEP幅度; 其中70 Hz还降低皮质内抑制; 与此同时, 抑制性神经元和星形胶质细胞未受影响, 说明TI具有频率依赖性、特异性及良好安全性

续表1					
作者	研究对象	靶区	刺激参数	实验内容	主要结果
Wu等 ^[89] , 2024	大鼠17只	初级运动皮层	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=50\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; iTBS: 2 s on/ 8 s off $\times 20$; cTBS: 40 s; 2.8 $\pm$ 0.9 mA	记录皮层电场、前肢肌肉 EMG; 干预前后测MEP幅 度变化	TI可实现 θ -burst刺激 (TBS), 在大鼠M1中表现出与传统TBS相同的双向调控效应: 间歇性TBS增强皮层兴奋性, 连续性TBS抑制兴奋性, 且无不良反应, 验证了TI实现深部TBS调控的可行性
Wang等 ^[90] , 2025	小鼠6只	上丘	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=1/2/5\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 20 s $\times$ 5; 0.2~1.2 mA	组织幻影实验、FEM建模; 在体Ca ²⁺ 光纤记录; 眼动 跟踪	TI在SC产生更聚焦电场; $\geq 0.8\text{ mA}$ 显著增强SC神经Ca ²⁺ 活动; 0.4 mA起诱发眼动; 包络频率调控眼动频率与SC神经活动; 效果优于tACS
Liu等 ^[65] , 2024	猕猴2只; 运动障碍患者3人	中线深部脑区、黑质	$f_1=0.99\text{ kHz}$; $\Delta f=10\text{ Hz}$; $f_2=0.99\text{ kHz}+\Delta f$; 20 s; 0.25~2 mA $f_1=0.9\text{ kHz}$; $\Delta f=130\text{ Hz}$; $f_2=0.9\text{ kHz}+\Delta f$; 10~20 min; 1.5~2 mA	猕猴: 植入SEEG记录+建模对比; 人类: UPDRS-III运动评估	TI在猕猴脑内形成0.2~0.5 V/m有效电场, 与仿真一致; 在运动障碍患者中显著减轻震颤, 安全耐受性良好
Lin等 ^[69] , 2025	小型猪3只	丘脑底核	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=20\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 10~15 s; 1~2 mA	LFP记录, 分析刺激强度、载波频率、 Δf 范围、左右电极强度比的影响	TI在小型猪STN内产生强度依赖的20 Hz包络振荡, 1~2 kHz载波及10~200 Hz差频最有效, 并呈现右侧优势, 验证了在大型动物深脑调控的可行性
Vieira等 ^[70] , 2024	恒河猴2只	皮层区V4、7A、MT	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=5/10/20\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 3~5 min/block; 2~5 mA	视觉固视任务; 单细胞电生理记录; 对比TI与tACS	TI在灵长类大脑中改变神经元放电时序但不影响发放率, 效应弱于tACS, 主要表现为去同步化, 提示其潜用于抑制病理节律

Δf : 差频 (difference frequency); c-Fos: 神经元活化标志物; CMAP: 复合肌肉动作电位 (compound muscle action potential); TENS: 经皮神经电刺激 (transcutaneous electrical nerve stimulation); LFP: 局部场电位 (local field potential); CPP: 条件位置偏爱 (conditioned place preference); Ca²⁺: 钙离子; Glu: 谷氨酸; DA: 多巴胺; WB: 蛋白质印迹 (Western blot); PSD-95: 突触后致密物蛋白95; BDNF: 脑源性神经营养因子; PI3K、AKT: 信号通路关键分子; MEP: 运动诱发电位; IO曲线: 输入-输出曲线; LICI: 长间隔皮质内抑制; GAD-65: 谷氨酸脱羧酶65; GFAP: 胶质纤维酸性蛋白; iTBS、cTBS: 间歇性、连续性 θ 爆发刺激; EMG: 肌电图; SC: 上丘 (superior colliculus); fEPSP: 场兴奋性突触后电位; LTP: 长时程增强; AD threshold: 放电后阈值 (afterdischarge threshold); Kindling模型: 点燃模型, 一种诱发癫痫的经典动物模型 (kindling model); LICI: 长间隔皮质内抑制 (long-interval intracortical inhibition); FEM: 有限元方法建模 (finite element method modeling); PSD分析: 功率谱密度分析 (power spectral density); V4: 视觉皮层第4区 (visual area 4); 7A: 后顶叶皮层第7区A亚区 (Brodmann area 7A); MT: 中颞视觉区 (middle temporal visual area)。

Table 2 Recent human studies on temporal interference (TI) stimulation
表2 近年来TI技术在人类被试上的研究

作者	研究对象	靶向脑区	刺激参数	实验内容	主要结果
Violante等 ^[50] , 2023	健康成人 41人	海马	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=5\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 1.6 min/block, ~34.5 min/block; TI 1: 1=2 mA+2 mA; TI 1: 3=1 mA+3 mA	面孔-姓名关联记忆任务	建模和尸体实验证实TI可聚焦海马并靶向其前部; TI 1: 3在编码阶段显著降低左海马BOLD信号; 行为实验中回忆准确率提高约12%, 且延迟保持; 良好耐受, 仅出现轻微皮肤瘙痒

续表2

作者	研究对象	靶向脑区	刺激参数	实验内容	主要结果
Kurtin等 ^[94] , 2025	健康成人 20人	海马	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=5\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 7.9 min/block; 26.8 min/block; TI 1: 1=2 mA+2 mA; TI 1: 3=1 mA+3 mA	面孔-姓名联想记忆任务	记忆任务后静息态功能连接显著下降, 尤其在海马前颞网络(AT)、后内侧网络(PM)网络; TI在任务后施加可增加海马及AT、PM网络的功能连接; TI效果局部显著, 未改变全局效率等指标; TI能够调控任务后形成的记忆相关网络连接模式
Ma等 ^[95] , 2022	健康成人 50人	初级运动皮层	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=20/70\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 30 min; 2 mA+2 mA	RRTT: 随机反应时任务 SRTT: 序列反应时任务	RRTT: 70 Hz TI显著缩短反应时并增强M1兴奋性; SRTT: 20 Hz TI显著促进隐性运动学习, 且与MEP增强正相关; 不良反应轻微, 耐受性良好
Wang等 ^[96] , 2025	健康成人 26人	初级运动皮层	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=10/20/40\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 20 min; 2 mA	TMS测量MEP与RMT	20 Hz的TI显著增强同侧M1的运动诱发电位(MEP), 效应在30~60 min出现并保持; 10 Hz与40 Hz TI及sham组相比无显著效果; 静息运动阈值(RMT)无变化; 无严重不良反应, 仅轻度皮肤感觉
Zheng等 ^[97] , 2024	健康男性 46人	初级运动皮层	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=20\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 20 min; 2 mA	垂直跳(CMJ、SJ、CJ)和Y-balance测试	TI组在反向跳(CMJ)、蹲跳(SJ)以及连续跳(CJ)前15秒平均高度显著增加; Y-balance无显著改善; 无严重不良反应, 仅报告轻微感觉
Zhang等 ^[99] , 2022	健康青年 60人	右前顶叶区	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=6\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 15 min; 2 mA	N-back工作记忆任务	TI靶向右额顶区在高负荷3-back任务中改善工作记忆表现, 但与TI-sham或tACS整体差异不显著, 安全性良好
Zheng等 ^[100] , 2025	健康成人 25人	中额回、下顶小叶	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=6\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 20 min; 2 mA	N-back工作记忆任务	TI显著提高高负荷(3-back)工作记忆d'指标; 下顶叶小叶与楔前叶激活下降(效率提高); 中额回-下顶小叶功能连接增强; 功能连接增强与行为改善显著正相关; 良好耐受, 仅报告轻微感觉
Modak等 ^[71] , 2024	健康成人 16人	左尾状核	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=20\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 8 min/block; 2 mA	PANAS问卷、工作记忆数字广度任务	TI在双侧中眶额皮层和海马旁回诱发显著BOLD增强; 目标区尾状核未见显著激活, 空间聚焦性有限; 在CPz电极附近出现BOLD抑制; 整体耐受性良好, 无严重不良反应; 负面情绪显著下降
Thiele等 ^[101] , 2024	健康成人 67人	枕顶区	$f_1=1\text{ kHz}$; $\Delta f=8\sim 12\text{ Hz}$; $f_2=1\text{ kHz}+\Delta f$; 20 min; 2 mA	Shepard心理旋转任务; 静息警觉任务	TI在心理旋转任务中显著增强 α -ERD(与tACS相当), 但未改善准确率或反应时, 静息态 α 功率无显著变化; TI耐受性良好, 无严重不良反应
Wessel等 ^[98] , 2023	健康成人 52人	右纹状体	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=100\text{ Hz } \theta\text{-burst}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 30 min; 2 mA	序列指敲任务; 运动学习任务	θ -burst TI显著提升壳核及相关运动网络活动, 促进运动技能学习, 效果在老年人群尤为明显, 而静息态下无效, 提示依赖任务诱发活动耐受性良好, 刺激相关感觉轻微
Yang等 ^[102] , 2025	帕金森病患者12人	右苍白球内侧	$f_1=1.3\text{ kHz}$; $\Delta f=130\text{ Hz}$; $f_2=1.3\text{ kHz}+\Delta f$; 20 min; $I_1=2.5\text{ mA}$, $I_2=2\text{ mA}$	MDS-UPDRS-III量表评分	单次130 Hz TI靶向右GPI在轻度帕金森病患者中显著改善运动症状, 尤其是运动迟缓和震颤, 效应偏向对侧, 安全耐受性良好
Lamoš等 ^[103] , 2025	帕金森病患者8人	丘脑底核	$f_1=9\text{ kHz}$; $\Delta f=130\text{ Hz}$; $f_2=9\text{ kHz}+\Delta f$; 3 min; 4 mA	MDS-UPDRS-III量表评分	TI与DBS均可显著抑制丘脑底核高 β 频段功率峰值; Sham组、非靶点刺激或低频TI均无效; 部分患者的运动障碍评分(MDS-UPDRS III)出现轻微改善; 整体安全性与耐受性良好

续表2

作者	研究对象	靶向脑区	刺激参数	实验内容	主要结果
Jia等 ^[104] , 2025	健康成人 63人	丘脑、初级感觉运动皮层	$f_1=2\text{ kHz}$; $\Delta f=10\text{ Hz}$; $f_2=2\text{ kHz}+\Delta f$; 30 min; 1~2 mA	对辣椒素膏诱导持续性疼痛进行NRS疼痛评分	在辣椒素诱导的持续疼痛模型中, 对感觉运动皮层的HD-tACS显著减轻疼痛并延续至刺激后, 而对丘脑外侧腹后核的TI未见明显镇痛效应, 均安全耐受良好

SEEG: 立体脑电图 (stereo-electroencephalography); UPDRS-III: 帕金森病评分量表第III部分; STN: 丘脑底核 (subthalamic nucleus); BOLD: 血氧水平依赖信号; PANAS: 积极与消极情绪量表; ERD: 事件相关去同步化; RRTT: 随机反应时任务; SRTT: 序列反应时任务; RMT: 静息运动阈值; CMJ: 反向跳; SJ: 蹲跳; CJ: 连续跳; NRS: 数字评分量表; HD-tACS: 高密度经颅交流电刺激; GPi: 苍白球内侧部; d': 信号检测理论指标; TMS: 经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation); MEP: 运动诱发电位 (motor evoked potential); RMT: 静息运动阈值 (resting motor threshold); Y-balance: Y 字平衡测试 (Y-balance test)。

3.2 TI在慢性疼痛调控中应用前景

基于第1节中所述的慢性疼痛关键脑区及其病理机制, 临床DBS研究已将丘脑、ACC、mPFC、NAc、PAG等节点确立为主要的镇痛刺激靶点^[105-107]。这些靶区的典型DBS刺激参数及其对应的TI参数建议见表3。其中, 丘脑内侧核团在疼痛信号的传入调节中具有重要作用, 尤其是中央外侧核 (central lateral nucleus, CL), 与疼痛显著性处理密切相关。针对CL的DBS可在最小意识状态患者中诱发即时觉醒反应并调节脑网络连接, 其中50 Hz显著增强全脑功能连接与神经变异性^[108]。有研究表明, 针对CL施加超高频DBS (1 000 Hz、90 μ s、3.5~5.0 mA) 可通过干扰病理性丘脑振荡实现镇痛, 相比之下, 针对VPL的DBS刺激多采用低频方案 (如50 Hz、200 μ s、0.7~1.2 mA), 此类低频刺激有助于抑制伤害信号传入而减轻疼痛^[109]。CM-Pf相关DBS则通常选择较高频率 (如100~200 Hz), 以调节其与多模态感觉及觉醒状态相关的丘脑-皮层广泛连接^[110-111]。

PAG是下行镇痛通路的核心节点, 通过调节内源性阿片系统发挥抑制作用。临床研究显示, PAG-DBS常采用低频刺激 (如50 Hz、60 μ s、1~5 V), 可产生稳定的镇痛效应^[112]。研究发现, 低频PAG刺激能产生良好的镇痛效果并伴随血压下降等自主神经变化^[113]。此外, 研究表明, 针对PAG与丘脑的低频DBS (<50 Hz) 多数具有镇痛作用, 而高频DBS (>70 Hz) 则可能诱发痛觉增敏^[114]。低频 (5 Hz) 腹外侧PAG刺激被证实可减轻机械性痛敏, 主要通过激活延髓腹侧网状结构的下行5-HT抑制系统实现镇痛作用^[115]。因此, PAG区的低频刺激通过激活下行抑制回路和释放内啡肽, 在多种慢性疼痛模型中展现出可靠的镇痛

作用^[116-117]。

ACC是与疼痛的情绪-认知维度密切相关的关键脑区。ACC-DBS主要用于调节疼痛的情感成分, 临床研究常采用130 Hz、330 μ s、3 V的高频参数, 可显著缓解神经性疼痛^[118]。相关研究表明, 此类高频刺激可能通过调节ACC与边缘系统 (如AMG、HIP) 的连接, 改善与疼痛相关的焦虑、抑郁及痛苦体验, 从而提升患者的生活质量^[119]。

NAc作为奖赏-动机系统的关键节点, 也被证实慢性疼痛的情绪维度和负性体验中发挥重要作用。临床研究表明, 在中枢性疼痛患者中植入NAc与PVG的DBS电极时, NAc单独刺激即可显著增强镇痛效果^[120]。NAc-DBS一般采用与治疗抑郁症相似的高频参数, 如100~150 Hz、脉宽60~210 μ s、电压1.5~10 V^[121-122]。动物研究进一步发现, 慢性疼痛会抑制VTA-NAc的多巴胺能投射, 诱发痛觉敏化, 通过光遗传技术重新激活该通路可恢复痛阈^[123]。临床研究发现, 在中风后中枢性疼痛患者中, NAc-DBS不仅降低疼痛评分, 还能改善患者的情感体验和主观疼痛评价^[120], 表现出调控NAc在调节疼痛情绪与奖赏缺失方面的潜力。

mPFC、ACC等前额叶区域则主要参与疼痛的认知-情绪加工, 并通过向PAG的皮质投射参与自上而下的抑制调控。虽然mPFC-DBS的相关研究目前较少, 但一系列非侵入性研究 (如TMS、tDCS) 已表明调控mPFC可显著改善慢性疼痛的情绪和认知症状, 提示其可能成为未来的潜在镇痛靶点^[124-126]。综上, 这些疼痛相关脑区的空间分布、功能特性及其DBS证据共同为TI技术在慢性疼痛中的深部靶向提供了关键依据, 其潜在靶点如图3所示。

Table 3 Target parameters of key brain regions for pain modulation via DBS and recommended TI parameters
表3 DBS调控疼痛关键脑区的靶点参数及TI参数建议

靶点	典型DBS参数 (频率/脉宽/电流)	DBS干预效果	TI参数建议 (包络/载波)	潜在机制或应用方向
丘脑	100~130Hz; 60~90 μs; 1~4 V	缓解神经病理性疼痛、减轻感觉过敏	$f_1=2\text{ kHz}; \Delta f=10\sim20\text{ Hz};$ $f_2=2\text{ kHz}\pm\Delta f$	调整丘脑-皮层节律异常, 恢复感觉处理功能
前扣带回皮层	130 Hz; 90 μs; 2~5 V	缓解顽固性疼痛的情绪痛苦, 改善疼痛耐受度	$f_1=2\text{ kHz}; \Delta f=20\text{ Hz};$ $f_2=2\text{ kHz}\pm\Delta f$	调节疼痛情绪维度, 抑制负性情感反应
伏隔核	130 Hz; 60 μs; 3~5 V	改善疼痛相关抑郁与快感缺失	$f_1=2\text{ kHz}; \Delta f=20\sim25\text{ Hz};$ $f_2=2\text{ kHz}\pm\Delta f$	调节奖赏-动机环路, 缓解情绪共病
中脑导水管周围灰质	50~100 Hz; 60~120 μs; 1~3 V	激活内源性镇痛通路, 增强下行抑制功能	$f_1=2\text{ kHz}; \Delta f=5\sim10\text{ Hz};$ $f_2=2\text{ kHz}\pm\Delta f$	增强内源性镇痛系统功能
内侧前额叶皮层	20~60 Hz; 60~100 μs; 2~4 V	改善疼痛认知评估与情绪调控	$f_1=2\text{ kHz}; \Delta f=5\sim20\text{ Hz};$ $f_2=2\text{ kHz}\pm\Delta f$	恢复认知-情绪整合与下行调控能力

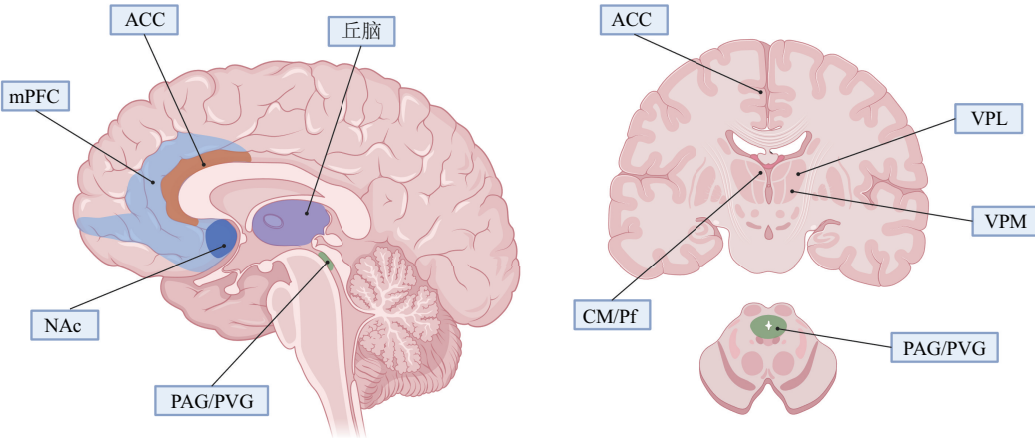


Fig. 3 Potential targets of temporal interference (TI) stimulation in chronic pain modulation
图3 TI在慢性疼痛调控中的潜在靶点

mPFC: 内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex); ACC: 前扣带皮层 (anterior cingulate cortex); NAc: 伏隔核 (nucleus accumbens); VPL: 腹后外侧核 (ventral posterolateral nucleus); VPM: 腹后内侧核 (ventral posteromedial nucleus); CM-Pf: 中央-束旁复合体 (centromedian-parafascicular complex); PAG: 中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray); PVG: 室周围灰质 (periventricular gray)。

4 总结与展望

TI作为一种新兴的非侵入性神经调控技术, 通过施加高频电流在体内产生低频包络电场, 从而实现 对深部脑结构的特异性刺激。与传统的TMS、tACS、tDCS等方法相比, TI兼具更深的刺激深度和更好的空间聚焦性, 可以在不显著影响表层皮层的前提下调控丘脑、ACC、NAc、INS、mPFC、PAG 等与疼痛相关的核心脑区。跨物种研究已表明, TI能够调节丘脑-皮层节律活动、增强运动皮层可塑性并改善情绪与奖赏环路功能, 为慢性疼痛的多维干预提供了新的思路。初步的临床研究结果

也显示, TI在改善运动障碍和感觉异常方面呈现出与DBS相似的趋势, 进一步验证了其安全性与可行性。

然而, TI在慢性疼痛领域的应用仍处于起步阶段, 还存在若干关键问题亟待解决。首先, 不同实验范式和人群的镇痛效果差异较大, 其稳定性和可重复性有待进一步验证。其次, 刺激参数尚未形成标准化体系, 不同研究所采用的载频、差频、电流强度和电极布置等条件各异, 导致研究结果缺乏可比性。第三, 由于不同个体的解剖结构和神经网络状态不同, TI作用下的电场分布和刺激效应也呈现明显的个体差异。最后, TI的长期安全性及

其对神经可塑性的影响尚缺乏系统性的研究评估。为此, 未来的研究可以从以下几个方向进一步深入和拓展:

a. 个体化电场建模与参数优化。基于个体MRI与有限元建模, 实现TI电场的可视化预测, 并结合人工智能算法进行刺激参数的自动化优化, 以提高刺激靶向性和可重复性。

b. 从细胞到网络的多尺度机制研究。在细胞、神经环路和脑网络等多个层面上, 系统地揭示TI调控神经活动的作用机制。重点探索TI对疼痛相关神经节律(如 θ 、 β 、 γ 波)以及突触可塑性变化的影响, 为理解TI镇痛效应的神经基础提供实验证据。

c. 闭环与多模态联合调控。结合EEG、心率监测等实时神经反馈技术, 构建闭环刺激体系, 实现根据神经活动状态自适应地调整TI参数。与此同时, 探索TI与TMS、tDCS、药物治疗及神经反馈等手段之间的协同效应, 以实现跨层级的综合调控。

d. 多靶点协同刺激策略。基于多通道电极阵列与可控聚焦技术, 可在空间上实现对丘脑-前额叶-边缘系统等多个靶点的联合调控, 促进疼痛相关的感觉、认知与情绪功能的协同恢复。在时间维度引入序列刺激, 构建“感觉调节、情绪缓解、奖赏-动机恢复、下行抑制增强”的递进干预框架。以此构建全脑网络层面的镇痛模型。

e. 脊髓与外周神经应用拓展。探索TI在脊髓以及外周神经系统中的应用可行性, 并评估其对神经病理性疼痛、术后疼痛及炎症性疼痛的干预潜力。进一步推动从中枢到外周的多层级神经调控体系的构建。

f. 临床验证与长期安全性评估。开展不同靶点、频率及电流强度的多中心、随机对照的临床试验, 系统验证TI在不同类型慢性疼痛中的疗效和安全性。结合长期随访研究, 评估TI所引发的神经可塑性变化和功能恢复的持久性。

g. 便携化与智能化设备研发。推进小型化、低功耗、多通道的可穿戴式TI设备研发。结合移动监测技术和云端参数优化, 实现TI在家庭场景下的个体化疼痛管理, 促进TI从实验研究向临床应用乃至日常使用的转化。

总之, TI在慢性疼痛干预领域展现出显著的理论潜力与应用前景。其独特的深部聚焦优势为疼痛的多维调控提供了新的技术路径, 但仍需在机制

研究、参数优化及临床验证等方面不断完善。未来, 随着个体化建模、人工智能优化与多模态联合调控的深入发展, TI有望成为未来精准镇痛与神经功能重塑的重要工具, 为实现个体化、非侵入性镇痛提供新的解决方案。

参 考 文 献

- [1] Treede R D, Rief W, Barke A, *et al.* Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*, 2019, **160**(1): 19-27
- [2] Cohen S P, Vase L, Hooten W M. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*, 2021, **397**(10289): 2082-2097
- [3] Costa A R, Tavares I, Martins I. How do opioids control pain circuits in the brainstem during opioid-induced disorders and in chronic pain Implications for the treatment of chronic pain. *Pain*, 2024, **165**(2): 324-336
- [4] Volkow N D, McLellan A T. Opioid abuse in chronic pain—misconceptions and mitigation strategies. *N Engl J Med*, 2016, **374**(13): 1253-1263
- [5] Onder G, Pellicciotti F, Gambassi G, *et al.* NSAID-related psychiatric adverse events: who is at risk. *Drugs*, 2004, **64**(23): 2619-2627
- [6] Jiang H K, Chang D M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs with adverse psychiatric reactions: five case reports. *Clin Rheumatol*, 1999, **18**(4): 339-345
- [7] Hammad T A, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry*, 2006, **63**(3): 332-339
- [8] Knotkova H, Hamani C, Sivanesan E, *et al.* Neuromodulation for chronic pain. *Lancet*, 2021, **397**(10289): 2111-2124
- [9] Moisset X, Lanteri-Minet M, Fontaine D. Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, **127**(4): 673-686
- [10] Lozano A M, Lipsman N, Bergman H, *et al.* Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol*, 2019, **15**(3): 148-160
- [11] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, **58**(4): 208-213
- [12] Farnell Sharp A, Witney A. Optimising electrode montages in conventional transcranial direct current stimulation and high-definition transcranial direct current stimulation of the cerebellum for pain modulation. *Brain Sci*, 2025, **15**(4): 344
- [13] Elyamany O, Leicht G, Herrmann C S, *et al.* Transcranial alternating current stimulation (tACS): from basic mechanisms towards first applications in psychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2021, **271**(1): 135-156
- [14] Johnson M I, Paley C A, Jones G, *et al.* Efficacy and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and

- chronic pain in adults: a systematic review and meta-analysis of 381 studies (the meta-TENS study). *BMJ Open*, 2022, **12**(2): e051073
- [15] Liu X, Qiu F, Hou L, *et al.* Review of noninvasive or minimally invasive deep brain stimulation. *Front Behav Neurosci*, 2021, **15**: 820017
- [16] Wang H, Sun W, Zhang J, *et al.* Influence of layered skull modeling on the frequency sensitivity and target accuracy in simulations of transcranial current stimulation. *Hum Brain Mapp*, 2021, **42**(16): 5345-5356
- [17] Grossman N. Noninvasive deep brain stimulation *via* delivery of temporally interfering electric fields. *Cell*, 2017, **169**(6): 1029-1041.e16
- [18] Tassou A, Richebe P, Rivat C. Mechanisms of chronic postsurgical pain. *Reg Anesth Pain Med*, 2025, **50**(2): 77-85
- [19] Li L, Shi L, Xu Y M, *et al.* GABAergic inhibition regulated pain sensitization through STEP61 signaling in spinal dorsal horn of mice. *Anesthesiology*, 2015, **122**(3): 686-697
- [20] Ossipov M H, Dussor G O, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*, 2010, **120**(11): 3779-3787
- [21] Matsuo Y, Kurata J, Sekiguchi M, *et al.* Attenuation of cortical activity triggering descending pain inhibition in chronic low back pain patients: a functional magnetic resonance imaging study. *J Anesth*, 2017, **31**(4): 523-530
- [22] Bannister K, Hughes S. One size does not fit all: towards optimising the therapeutic potential of endogenous pain modulatory systems. *Pain*, 2023, **164**(1): e5-e9
- [23] Neumann N, Domin M, Schmidt C O, *et al.* Chronic pain is associated with less grey matter volume in the anterior cingulum, anterior and posterior insula and hippocampus across three different chronic pain conditions. *Eur J Pain*, 2023, **27**(10): 1239-1248
- [24] Jaffal S M. Neuroplasticity in chronic pain: insights into diagnosis and treatment. *Korean J Pain*, 2025, **38**(2): 89-102
- [25] Mutso A A, Radzicki D, Baliki M N, *et al.* Abnormalities in hippocampal functioning with persistent pain. *J Neurosci*, 2012, **32**(17): 5747-5756
- [26] McIlwrath S L, Montera M A, Gott K M, *et al.* Manganese-enhanced MRI reveals changes within brain anxiety and aversion circuitry in rats with chronic neuropathic pain- and anxiety-like behaviors. *Neuroimage*, 2020, **223**: 117343
- [27] Apkarian A V, Mutso A A, Centeno M V, *et al.* Role of adult hippocampal neurogenesis in persistent pain. *Pain*, 2016, **157**(2): 418-428
- [28] Radzicki D, Pollema-Mays S L, Sanz-Clemente A, *et al.* Loss of M1 receptor dependent cholinergic excitation contributes to mPFC deactivation in neuropathic pain. *J Neurosci*, 2017, **37**(9): 2292-2304
- [29] Latremoliere A, Woolf C J. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*, 2009, **10**(9): 895-926
- [30] Porreca F, Ossipov M H, Gebhart G F. Chronic pain and medullary descending facilitation. *Trends Neurosci*, 2002, **25**(6): 319-325
- [31] Mercer Lindsay N, Chen C, Gilam G, *et al.* Brain circuits for pain and its treatment. *Sci Transl Med*, 2021, **13**(619): eabj7360
- [32] Di Pietro F, Macey P M, Rae C D, *et al.* The relationship between thalamic GABA content and resting cortical rhythm in neuropathic pain. *Hum Brain Mapp*, 2018, **39**(5): 1945-1956
- [33] Stern J, Jeanmonod D, Sarnthein J. Persistent EEG overactivation in the cortical pain matrix of neurogenic pain patients. *Neuroimage*, 2006, **31**(2): 721-731
- [34] van Ettinger-Veenstra H, Lundberg P, Alföldi P, *et al.* Chronic widespread pain patients show disrupted cortical connectivity in default mode and salience networks, modulated by pain sensitivity. *J Pain Res*, 2019, **12**: 1743-1755
- [35] Ding K, Arginteanu T, Anderson White M, *et al.* Electroencephalographic power ratio and peak frequency difference associate with central sensitization in chronic pain. *J Neural Eng*, 2024, **21**(6): 066035
- [36] dos Santos Pinheiro E S, de Queirós F C, Montoya P, *et al.* Electroencephalographic patterns in chronic pain: a systematic review of the literature. *PLoS One*, 2016, **11**(2): e0149085
- [37] Kenefati G, Rockholt M M, Ok D, *et al.* Changes in alpha, theta, and gamma oscillations in distinct cortical areas are associated with altered acute pain responses in chronic low back pain patients. *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1278183
- [38] Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, *et al.* Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci*, 2009, **29**(44): 13746-13750
- [39] Kim J H, Choi S H, Jang J H, *et al.* Impaired insula functional connectivity associated with persistent pain perception in patients with complex regional pain syndrome. *PLoS One*, 2017, **12**(7): e0180479
- [40] Kim J, Namgung E, Lee S, *et al.* Disturbed insular functional connectivity and its clinical implication in patients with complex regional pain syndrome. *Neuroimage Clin*, 2023, **38**: 103440
- [41] Fuchs P N, Peng Y B, Boyette-Davis J A, *et al.* The anterior cingulate cortex and pain processing. *Front Integr Neurosci*, 2014, **8**: 35
- [42] Tu Y, Jung M, Gollub R L, *et al.* Abnormal medial prefrontal cortex functional connectivity and its association with clinical symptoms in chronic low back pain. *Pain*, 2019, **160**(6): 1308-1318
- [43] Lançon K, Séguéla P. Dysregulated neuromodulation in the anterior cingulate cortex in chronic pain. *Front Pharmacol*, 2023, **14**: 1289218
- [44] Benarroch E E. Involvement of the nucleus accumbens and dopamine system in chronic pain. *Neurology*, 2016, **87**(16): 1720-1726
- [45] Makary M M, Polosecki P, Cecchi G A, *et al.* Loss of nucleus accumbens low-frequency fluctuations is a signature of chronic pain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, **117**(18): 10015-10023
- [46] Chang P C, Pollema-Mays S L, Centeno M V, *et al.* Role of nucleus

- accumbens in neuropathic pain: linked multi-scale evidence in the rat transitioning to neuropathic pain. *Pain*, 2014, **155**(6): 1128-1139
- [47] Ng S K, Urquhart D M, Fitzgerald P B, *et al.* Examining resting-state functional connectivity in key hubs of the default mode network in chronic low back pain. *Scand J Pain*, 2021, **21**(4): 839-846
- [48] Androulakis X M, Krebs K, Peterlin B L, *et al.* Modulation of intrinsic resting-state fMRI networks in women with chronic migraine. *Neurology*, 2017, **89**(2): 163-169
- [49] Kummer K K, Mitrić M, Kalpachidou T, *et al.* The medial prefrontal cortex as a central hub for mental comorbidities associated with chronic pain. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(10): 3440
- [50] Violante I R, Alania K, Cassarà A M, *et al.* Non-invasive temporal interference electrical stimulation of the human hippocampus. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(11): 1994-2004
- [51] Liu X, Silverman A, Kern M, *et al.* Excessive coupling of the salience network with intrinsic neurocognitive brain networks during rectal distension in adolescents with irritable bowel syndrome: a preliminary report. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, **28**(1): 43-53
- [52] Drake R A, Steel K A, Apps R, *et al.* Loss of cortical control over the descending pain modulatory system determines the development of the neuropathic pain state in rats. *Elife*, 2021, **10**: e65156
- [53] Ma L, Yue L, Zhang Y, *et al.* Spontaneous pain disrupts ventral hippocampal CA1-infralimbic cortex connectivity and modulates pain progression in rats with peripheral inflammation. *Cell Rep*, 2019, **29**(6): 1579-1593.e6
- [54] Tajerian M, Hung V, Nguyen H, *et al.* The hippocampal extracellular matrix regulates pain and memory after injury. *Mol Psychiatry*, 2018, **23**(12): 2302-2313
- [55] Timmers I, López-Solà M, Heathcote L C, *et al.* Amygdala functional connectivity mediates the association between catastrophizing and threat-safety learning in youth with chronic pain. *Pain*, 2022, **163**(4): 719-728
- [56] Becker L J, Fillinger C, Waegaert R, *et al.* The basolateral amygdala-anterior cingulate pathway contributes to depression-like behaviors and comorbidity with chronic pain behaviors in male mice. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 2198
- [57] Bédard C, Kröger H, Destexhe A. Model of low-pass filtering of local field potentials in brain tissue. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 2006, **73**(5 Pt 1): 051911
- [58] Wang B, Abera A, Grill W, *et al.* Comparing temporal interference stimulation and other kilohertz stimulation modalities using computational models. *Brain Stimul*, 2021, **14**(6): 1679
- [59] Mirzakhilili E, Barra B, Capogrosso M, *et al.* Biophysics of temporal interference stimulation. *Cell Syst*, 2020, **11**(6): 557-572.e5
- [60] Plovie T, Schoeters R, Tarnaud T, *et al.* Nonlinearities and timescales in neural models of temporal interference stimulation. *Bioelectromagnetics*, 2025, **46**(1): e22522
- [61] Budde R B, Williams M T, Irazoqui P P. Temporal interference current stimulation in peripheral nerves is not driven by envelope extraction. *J Neural Eng*, 2023, **20**(2): 026041
- [62] Esmailpour Z, Kronberg G, Reato D, *et al.* Temporal interference stimulation targets deep brain regions by modulating neural oscillations. *Brain Stimul*, 2021, **14**(1): 55-65
- [63] Yatsuda K, Yu W, Gomez-Tames J. Population-level insights into temporal interference for focused deep brain neuromodulation. *Front Hum Neurosci*, 2024, **18**: 1308549
- [64] Rampersad S, Roig-Solvas B, Yarossi M, *et al.* Prospects for transcranial temporal interference stimulation in humans: a computational study. *Neuroimage*, 2019, **202**: 116124
- [65] Liu R, Zhu G, Wu Z, *et al.* Temporal interference stimulation targets deep primate brain. *Neuroimage*, 2024, **291**: 120581
- [66] Stoupis D, Samaras T. Non-invasive stimulation with temporal interference: optimization of the electric field deep in the brain with the use of a genetic algorithm. *J Neural Eng*, 2022, **19**(5): 056018
- [67] Grossman N, Okun M S, Boyden E S. Translating temporal interference brain stimulation to treat neurological and psychiatric conditions. *JAMA Neurol*, 2018, **75**(11): 1307-1308
- [68] Huang Y. Visualizing interferential stimulation of human brains. *Front Hum Neurosci*, 2023, **17**: 1239114
- [69] Lin H C, Wu Y H, Ker M D. Modulation of local field potentials in the deep brain of minipigs through transcranial temporal interference stimulation. *Neuromodulation*, 2025, **28**(3): 434-443
- [70] Vieira P G, Krause M R, Pack C C. Temporal interference stimulation disrupts spike timing in the primate brain. *Nat Commun*, 2024, **15**(1): 4558
- [71] 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. *Brain Stimul*, 2024, **17**(4): 867-875
- [72] 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. *Sci Rep*, 2020, **10**(1): 11730
- [73] 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. *Brain Stimul*, 2025, **18**(5): 1373-1388
- [74] Karimi N, Amirfattahi R, Zeidaabadi Nezhad A. Neuromodulation effect of temporal interference stimulation based on network computational model. *Front Hum Neurosci*, 2024, **18**: 1436205
- [75] Piao Y, Ma R, Weng Y, *et al.* Safety evaluation of employing temporal interference transcranial alternating current stimulation in human studies. *Brain Sci*, 2022, **12**(9): 1194
- [76] Cassarà A M, Newton T H, Zhuang K, *et al.* Recommendations for the safe application of temporal interference stimulation in the human brain part I: principles of electrical neuromodulation and adverse effects. *Bioelectromagnetics*, 2025, **46**(2): e22542
- [77] Wang Y, Zeng G Q, Wang M, *et al.* The safety and efficacy of

- applying a high-current temporal interference electrical stimulation in humans. *Front Hum Neurosci*, 2024, **18**: 1484593
- [78] Zhu Z, Yin L. A mini-review: recent advancements in temporal interference stimulation in modulating brain function and behavior. *Front Hum Neurosci*, 2023, **17**: 1266753
- [79] Cassarà A M, Newton T H, Zhuang K, *et al.* Recommendations for the safe application of temporal interference stimulation in the human brain part II: biophysics, dosimetry, and safety recommendations. *Bioelectromagnetics*, 2025, **46**(1): e22536
- [80] Thiele C, Tamm C, Ruhnau P, *et al.* Perceptibility and pain thresholds in low- and high-frequency alternating current stimulation: implications for tACS and tTIS. *J Cogn Enhanc*, 2025, **9**(1): 79-91
- [81] Li L, Bai H, Wu L, *et al.* Non-invasive modulation of deep brain nuclei by temporal interference stimulation. *Neurosci Bull*, 2025, **41**(5): 853-865
- [82] Barmore W, Patel H, Voong C, *et al.* Effects of medically generated electromagnetic interference from medical devices on cardiac implantable electronic devices: a review. *World J Cardiol*, 2022, **14**(8): 446-453
- [83] Suhail Arain S, Cretnik A, Huemer M, *et al.* Risk of occurrence of electromagnetic interference from the application of transcutaneous electrical nerve stimulation on the sensing function of implantable defibrillators. *Europace*, 2023, **25**(7): eua206
- [84] Acerbo E, Jegou A, Luff C, *et al.* Focal non-invasive deep-brain stimulation with temporal interference for the suppression of epileptic biomarkers. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 945221
- [85] Missey F, Rusina E, Acerbo E, *et al.* Orientation of temporal interference for non-invasive deep brain stimulation in epilepsy. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 633988
- [86] 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. *Brain Stimul*, 2024, **17**(2): 245-257
- [87] 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. *Mol Neurobiol*, 2024, **61**(6): 3314-3329
- [88] Nguyen T X D, Chen K T, Liu H L, *et al.* Temporal interference stimulation over the motor cortex enhances cortical excitability in rats. *Sci Rep*, 2025, **15**(1): 16933
- [89] Wu C W, Lin B S, Zhang Z, *et al.* Pilot study of using transcranial temporal interfering theta-burst stimulation for modulating motor excitability in rat. *J Neuroeng Rehabil*, 2024, **21**(1): 147
- [90] Wang M, Song S, Li D, *et al.* Transcranial temporal interference stimulation precisely targets deep brain regions to regulate eye movements. *Neurosci Bull*, 2025, **41**(8): 1390-1402
- [91] Mojiri Z, Rouhani E, Akhavan A, *et al.* Non-invasive temporal interference brain stimulation reduces preference on morphine-induced conditioned place preference in rats. *Sci Rep*, 2024, **14**: 21040
- [92] Botzanowski B, Donahue M J, Ejneby M S, *et al.* Noninvasive stimulation of peripheral nerves using temporally-interfering electrical fields. *Adv Healthc Mater*, 2022, **11**(17): e2200075
- [93] Missey F, Ejneby M S, Ngom I, *et al.* Obstructive sleep apnea improves with non-invasive hypoglossal nerve stimulation using temporal interference. *Bioelectron Med*, 2023, **9**(1): 18
- [94] Kurtin D L, Alania K, Rhodes E, *et al.* Task-related changes in resting state connectivity are affected by temporal interference (TI) stimulation. *Brain Stimul*, 2025, **18**(3): 937-947
- [95] Ma R, Xia X, Zhang W, *et al.* High gamma and beta temporal interference stimulation in the human motor cortex improves motor functions. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 800436
- [96] 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. *Front Hum Neurosci*, 2025, **19**: 1524485
- [97] Zheng S, Fu T, Yan J, *et al.* Repetitive temporal interference stimulation improves jump performance but not the postural stability in young healthy males: a randomized controlled trial. *J Neuroeng Rehabil*, 2024, **21**(1): 38
- [98] Wessel M J, Beanato E, Popa T, *et al.* Noninvasive theta-burst stimulation of the human striatum enhances striatal activity and motor skill learning. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(11): 2005-2016
- [99] Zhang Y, Zhou Z, Zhou J, *et al.* Temporal interference stimulation targeting right frontoparietal areas enhances working memory in healthy individuals. *Front Hum Neurosci*, 2022, **16**: 918470
- [100] Zheng S, Zhang Y, Huang K, *et al.* Temporal interference stimulation boosts working memory performance in the frontoparietal network. *Hum Brain Mapp*, 2025, **46**(3): e70160
- [101] Thiele C, Rufener K S, Repplinger S, *et al.* Transcranial temporal interference stimulation (tTIS) influences event-related alpha activity during mental rotation. *Psychophysiology*, 2024, **61**(11): e14651
- [102] Yang C, Xu Y, Feng X, *et al.* Transcranial temporal interference stimulation of the right globus pallidus in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2025, **40**(6): 1061-1069
- [103] Lamoš M, Bočková M, Missey F, *et al.* Noninvasive temporal interference stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease reduces beta activity. *Mov Disord*, 2025, **40**(6): 1051-1060
- [104] Jia T, Xia J, Zhang C, *et al.* Comparing analgesic effects of temporal interference stimulation on ventral posterolateral thalamus and high-definition transcranial alternating current stimulation on sensorimotor cortex during sustained experimental pain. *Brain Stimul*, 2025, **18**(3): 701-703
- [105] Farrell S M, Green A, Aziz T. The current state of deep brain stimulation for chronic pain and its context in other forms of neuromodulation. *Brain Sci*, 2018, **8**(8): 158
- [106] Levy R, Deer T R, Henderson J. Intracranial neurostimulation for pain control: a review. *Pain Physician*, 2010, **13**(2): 157-165
- [107] Bittar R G, Kar-Purkayastha I, Owen S L, *et al.* Deep brain stimulation for pain relief: a meta-analysis. *J Clin Neurosci*, 2005, **12**(5): 515-519
- [108] Arnts H, Tewarie P, van Erp W S, *et al.* Clinical and

- neurophysiological effects of central thalamic deep brain stimulation in the minimally conscious state after severe brain injury. *Sci Rep*, 2022, **12**(1): 12932
- [109] Nowacki A, Zhang D, Barlatay S, *et al.* Deep brain stimulation of the central lateral and ventral posterior thalamus for central poststroke pain syndrome: preliminary experience. *Neuromodulation*, 2023, **26**(8): 1747-1756
- [110] Iwata M, LeBlanc B W, Kadasi L M, *et al.* High-frequency stimulation in the ventral posterolateral thalamus reverses electrophysiologic changes and hyperalgesia in a rat model of peripheral neuropathic pain. *Pain*, 2011, **152**(11): 2505-2513
- [111] Arnts H, Coolen S E, Fernandes F W, *et al.* The intralaminar thalamus: a review of its role as a target in functional neurosurgery. *Brain Commun*, 2023, **5**(3): fcad003
- [112] Mandat V, Zdunek P R, Krolicki B, *et al.* Periaqueductal/ periventricular gray deep brain stimulation for the treatment of neuropathic facial pain. *Front Neurol*, 2023, **14**: 1239092
- [113] Ems R, Garg A, Ostergard T A, *et al.* Potential deep brain stimulation targets for the management of refractory hypertension. *Front Neurosci*, 2019, **13**: 93
- [114] Pereira E A C, Aziz T Z. Neuropathic pain and deep brain stimulation. *Neurotherapeutics*, 2014, **11**(3): 496-507
- [115] Park M, Koh C S, Chang H, *et al.* Low-frequency (5-Hz) stimulation of ventrolateral periaqueductal gray modulates the descending serotonergic system in the peripheral neuropathic pain. *Pain*, 2024, **165**(8): 1774-1783
- [116] Ossipov M H, Morimura K, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2014, **8**(2): 143-151
- [117] Sims-Williams H, Matthews J C, Talbot P S, *et al.* Deep brain stimulation of the periaqueductal gray releases endogenous opioids in humans. *Neuroimage*, 2017, **146**: 833-842
- [118] Boccard S G J, Pereira E A C, Moir L, *et al.* Deep brain stimulation of the anterior cingulate cortex: targeting the affective component of chronic pain. *Neuroreport*, 2014, **25**(2): 83-88
- [119] Rolls E T. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct Funct*, 2019, **224**(9): 3001-3018
- [120] Mallory G W, Abulseoud O, Hwang S C, *et al.* The nucleus accumbens as a potential target for central poststroke pain. *Mayo Clin Proc*, 2012, **87**(10): 1025-1031
- [121] Ramasubbu R, Lang S, Kiss Z H T. Dosing of electrical parameters in deep brain stimulation (DBS) for intractable depression: a review of clinical studies. *Front Psychiatry*, 2018, **9**: 302
- [122] McCracken C B, Grace A A. Nucleus accumbens deep brain stimulation produces region-specific alterations in local field potential oscillations and evoked responses *in vivo*. *J Neurosci*, 2009, **29**(16): 5354-5363
- [123] Sato D, Narita M, Hamada Y, *et al.* Relief of neuropathic pain by cell-specific manipulation of nucleus accumbens dopamine D1- and D2-receptor-expressing neurons. *Mol Brain*, 2022, **15**(1): 10
- [124] Ong W Y, Stohler C S, Herr D R. Role of the prefrontal cortex in pain processing. *Mol Neurobiol*, 2019, **56**(2): 1137-1166
- [125] Qiu X, He Z, Cao X, *et al.* Transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation affect explicit but not implicit emotion regulation: a meta-analysis. *Behav Brain Funct*, 2023, **19**(1): 15
- [126] Yin J B, Liang S H, Li F, *et al.* dmPFC-vIPAG projection neurons contribute to pain threshold maintenance and antianxiety behaviors. *J Clin Invest*, 2020, **130**(12): 6555-6570

The Potential and Challenges of Temporal Interference Stimulation in Chronic Pain Management*

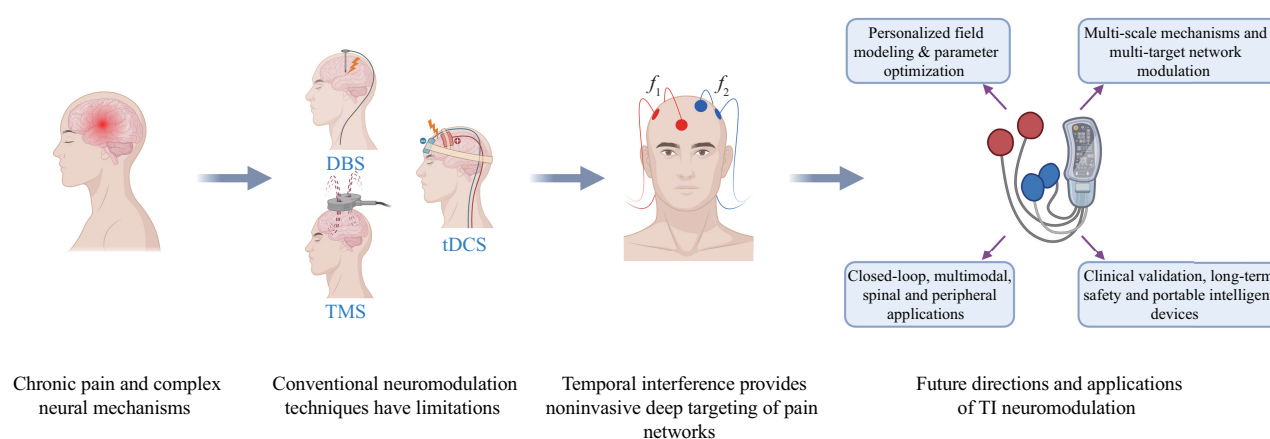
DUAN Hao-Qing^{1,2)}, GOU Yu-Qi^{1,2)}, LI Ya-Wen^{1,3)}, HU Li^{1,3)}, LÜ Xue-Jing^{1,3)**}

⁽¹⁾State Key Laboratory of Cognitive Science and Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾Beijing Key Laboratory of Learning and Cognition, School of Psychology, Capital Normal University, Beijing 100048, China;

⁽³⁾Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Graphical abstract



Abstract Chronic pain is a complex condition shaped by long-standing alterations in both physiological and psychological processes. Rather than representing a simple continuation of acute nociceptive signaling, chronic pain is increasingly understood as the outcome of progressive dysregulation within distributed neural systems that govern sensation, affect, motivation, and cognitive control. Neuroimaging and electrophysiological studies indicate that this state is accompanied by extensive plastic changes in deep brain structures and large-scale networks. Beyond well-described central sensitization processes, chronic pain is characterized by disrupted oscillatory rhythms and altered connectivity within large-scale brain networks, including thalamo-cortical circuits and prefrontal-limbic-reward networks. These findings support a conceptual shift from viewing chronic pain as a focal, lesion-driven phenomenon toward recognizing it as a disorder of distributed network pathology. Pharmacological treatments remain central to clinical practice, yet their long-term efficacy is often limited and frequently accompanied by substantial side effects. The ongoing concerns about opioid-related risks and the inadequate therapeutic response in a subset of patients highlight the need for safe, non-pharmacological approaches that can address not only pain but also comorbid disturbances in mood, sleep, and social functioning.

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (32171077), the Beijing Natural Science Foundation (JQ22018), and the Youth Innovation Promotion Association of the Chinese Academy of Sciences (2022084).

** Corresponding author.

Tel: 86-17801062149, E-mail: luxj@psych.ac.cn

Received: September 10, 2025 Accepted: December 29, 2025

Neuromodulation provides a promising path toward mechanism-based and non-pharmacological management of chronic pain by employing physical or chemical stimulation to alter the excitability and synchrony of specific neural populations within central, peripheral, and autonomic systems. While invasive deep brain stimulation demonstrates that targeting deep brain structures can be effective, its clinical application is restricted by surgical risks and cost, highlighting the importance of non-invasive techniques capable of reaching deep targets. Current non-invasive approaches, such as transcranial electric stimulation, are constrained by limited penetration depth and insufficient spatial precision. These limitations hinder reliable engagement of deep regions implicated in pain, including the thalamus and nucleus accumbens, and tend to produce broad, non-specific modulation of cross-network oscillatory activity. Temporal interference (TI) stimulation has emerged as a means of overcoming these obstacles. By delivering interacting high-frequency currents that generate a low-frequency envelope within the head, TI enables focal stimulation of deep targets while minimizing superficial current delivery. Recent multiscale modeling and animal studies indicate that TI exploits the nonlinear rectification properties of neuronal membranes in response to high-frequency carriers, as well as their phase-locked responses to low-frequency envelopes, to generate “peak-focused” electric fields in deep regions under relatively low superficial current loads. Moreover, TI appears to exhibit potential advantages in terms of cell-type selectivity and rhythm-specific engagement, including differential responses across neuronal subtypes and distinct coupling to θ -, β -, and γ -band oscillations. These features suggest a promising avenue for correcting abnormal rhythms and network dynamics that contribute to chronic pain. This review summarizes current knowledge of the neural mechanisms underlying chronic pain and recent advances in TI research. It examines functional disturbances across key pain-related regions and networks, outlines the principles and technical characteristics of TI, and discusses potential deep-brain targets and stimulation strategies relevant to chronic pain. Evidence to date indicates that TI, with its non-invasiveness, tolerability, and capacity for precise deep brain modulation, holds great promise for the management of treatment-resistant chronic pain and may evolve into a new generation of precise and efficient non-pharmacological analgesic strategies.

Key words temporal interference, chronic pain, neuromodulation, non-pharmacological analgesia, deep brain stimulation

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0405

CSTR: 32369.14.pibb.20250405