



精准定位脑刺激对运动功能调控研究进展*

刘晓东 王晓慧**

(上海体育学院运动科学学院, 上海 200438)

摘要 脑刺激是神经科学研究的重要手段, 传统的经颅磁刺激和经颅电刺激等脑刺激方法尽管能调控运动功能 (包括减轻运动性障碍疾病的运动障碍、提高运动能力等), 但存在空间分辨率低且无法刺激深部脑组织的局限性. 近年来迅速发展的深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS)、光遗传学、经颅超声刺激 (transcranial ultrasound stimulation, TUS)、时间干涉 (temporal interference, TI) 等精准定位脑刺激方法, 具有空间分辨率高、可聚焦深部脑组织等优点. 本文综述了上述几种脑刺激方法的原理、特点, 对运动功能调控的研究进展, 以及面临的挑战和发展前景, 从而为神经科学研究提供更好的研究工具, 为临床实践提供更多的干预治疗手段.

关键词 运动功能调控, 深部脑刺激, 光遗传学, 经颅超声刺激, 时间干涉刺激

中图分类号 R318, Q426

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0311

近年来, 脑科学研究备受全球重视、发展迅速. 为加速推进脑科学研究进程, 世界各国加大投入, 美国、欧盟、日本、中国等国家相继推出了自己的“脑计划”. 脑刺激作为神经调控的重要手段, 属于“脑计划”的重要组成部分, 对于认识脑、改善脑、保护脑和模拟脑具有重要意义. 脑刺激神经调控是通过人工刺激影响脑内代谢和神经元活动, 达到治疗疾病和增强功能的作用, 是主要涉及神经科学、生物学、生物工程、计算机、电子等多学科交叉的研究领域.

大脑运动皮层参与计划、控制、执行运动, 而皮层下结构是调节运动功能的重要脑区, 正常生理情况下对运动起着整合、优化并配合大脑皮层完成运动任务, 病理情况下, 如帕金森病、舞蹈症、手足徐动症患者, 由于皮层下结构基底神经节的病变导致运动功能异常^[1]. 传统的经颅磁刺激和经颅电刺激等脑刺激方法已广泛应用于神经科学研究和临床实践, 被证实可改善运动性障碍疾病和提高运动能力^[2-3]. 但经颅磁刺激和经颅电刺激的空间分辨率低且无法刺激到深部脑组织, 已不能满足当前需要精准定位的脑科学研究需求. 所以, 可以精准聚焦且能达到深部脑组织的刺激方法对临床相关疾病

的治疗、运动功能的调节, 以及神经科学研究至关重要. 近年来迅速发展的精准定位脑刺激方法具有空间分辨率高、可聚焦深部脑组织等特点, 主要有深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS)、光遗传学、经颅超声刺激 (transcranial ultrasound stimulation, TUS)、时间干涉 (temporal interference, TI) 等, 本文就上述这几种脑刺激对运动功能调控的研究进展做一综述.

1 深部脑刺激

深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS) 是通过脑立体定向技术将微刺激电极植入脑区、并施加电脉冲刺激 (图1), 以达到调节目标脑区活动、改善临床症状的神经调控方式. 相较于脑损毁手术, DBS 具有手术微创、副作用小、刺激可控、治疗可逆等特点, 已广泛用于帕金森病、原发性震颤、肌张力障碍等运动功能障碍疾病的治疗^[4].

* 国家自然科学基金重点项目(11932013)资助.

** 通讯联系人.

Tel: 021-65507509, E-mail: wangpan96@126.com

收稿日期: 2020-08-26, 接受日期: 2020-11-24

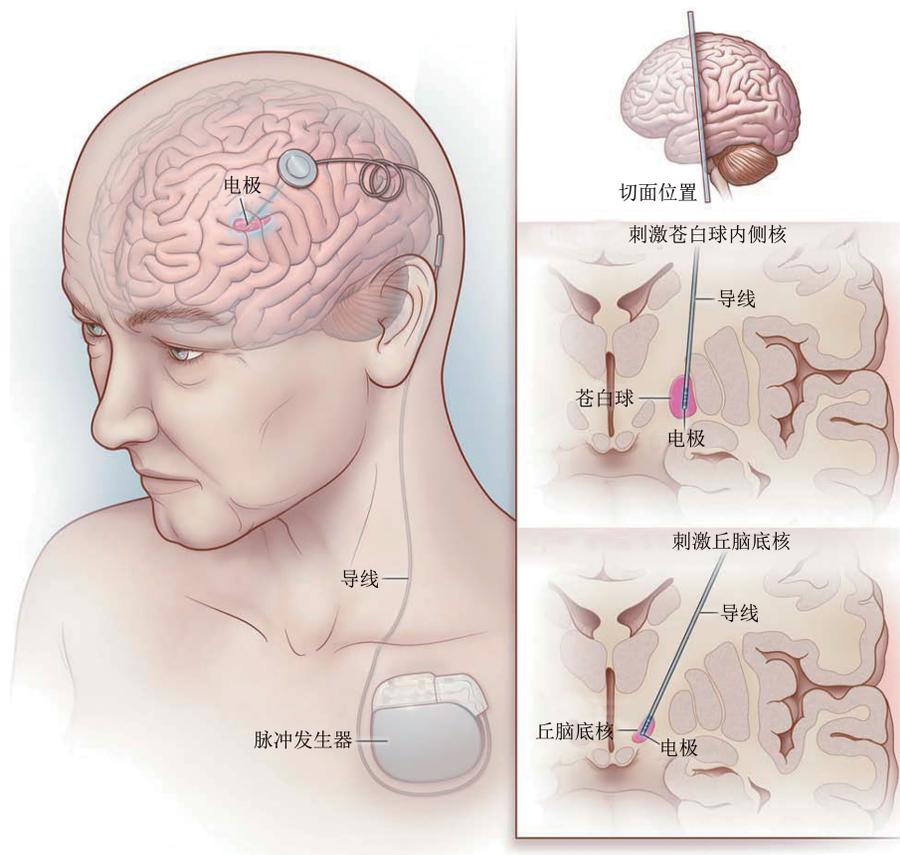


Fig. 1 Deep brain stimulation diagram^[5]

图1 深部脑刺激示意图^[5]

深部脑刺激电极植入丘脑底核或苍白球等核团，导线经皮下与埋置在锁骨下部的刺激脉冲发生器相连接，通过刺激脉冲发生器发放电刺激，实现向植入电极的深部脑进行电刺激的目的。

1.1 DBS对运动功能的调控

DBS可以改善因疾病导致的运动功能障碍，缓解帕金森病患者的震颤、肌僵直和运动迟缓等症状以及药物并发症。Schuepbach等^[6]对251名帕金森病早期病人进行持续2年的追踪研究，结果显示DBS结合药物治疗组的疗效优于单纯药物治疗组。此外，对脑卒中患者进行DBS治疗，发现DBS可有效缓解中风后遗症、减轻运动功能障碍^[7]。

DBS的临床应用先于机制研究，到目前为止其确切作用机制尚未阐明。其潜在机制包括对相关神经核团的去极化阻滞、神经递质释放、神经网络功能、神经可塑性、神经再生的调控，以及诱发神经保护等^[8]。目前发现，DBS治疗运动障碍疾病的常见神经核团靶点有丘脑底核、苍白球内侧核以及丘脑腹中间核等，且对不同脑核团进行刺激可以产生不同的效果。丘脑底核的DBS可起到类似多巴胺能药物的作用、帮助帕金森病患者恢复皮质内抑

制，其原因可能是激活了皮质-基底神经节-丘脑-皮质环路^[9]；苍白球内侧核是肌张力障碍常见的DBS靶点，Loher等^[10]对肌张力障碍患者进行了10年追踪，发现苍白球内侧核的DBS对大多数肌张力障碍患者的症状和功能可持续改善，且疗效在术后几个月内逐渐增加；双侧丘脑腹中间核的DBS可明显改善原发性震颤的症状，包括减少上肢、头颈部震颤和声音震颤，改善运动、姿势以及减轻疼痛^[11]；另外，DBS可通过改变神经胶质细胞活动，调节谷氨酸和 γ -氨基丁酸等神经递质的释放，进而影响神经元的兴奋性^[12]。需要注意的是，DBS只是减轻临床症状、可有效提高生活质量，但不能治愈疾病，且在手术及治疗过程中有很多注意事项和禁忌症，需要相关人员严格掌握治疗方案，安全科学地操作，防止意外和并发症的发生。

1.2 DBS的挑战与前景

DBS已成为运动障碍疾病治疗的重要手段，

但DBS为侵入式刺激, 不可避免会出现一些副作用, 如颅内出血、感染、电极移位等. 另外, DBS只能应用于病人, 无法对健康人进行研究, 某种程度上限制了该技术的发展. DBS有广阔的应用前景, 临床应用范围逐渐扩大, 机制探索已分别从生物电、细胞、分子、神经化学等方面展开研究^[8]. 随着研究的不断深入, 需要临床医学、生物工程、神经科学、影像学、计算机、电子机械等多学科知识交叉融合、协同创新, 在靶点快速精确的定位、潜在有效靶点的寻找、适宜刺激参数的确定、可视化与自动化诊疗等方面加大投入, 以期最终实现实时监测脑结构和功能代谢变化, 从而使医生可远程指导控制并可实时反馈, 使患者可通过自身生理信号变化自动调整刺激参数的闭环神经调控模式.

2 光遗传学

光遗传学(optogenetics)是结合了光学和遗传学等多学科交叉的神经调控技术. 利用病毒载体或转基因技术将光敏蛋白在特定神经元细胞表达, 采用不同波长和频率的光进行照射, 含光敏蛋白的细胞受刺激会发生去极化或超极化(图2), 导致神经元兴奋或抑制, 从而调控特定神经元活动和功能, 实现对动物行为的控制. 自2005年Deisseroth团队首次介绍并成功利用光遗传学技术调控哺乳动物海马神经元以来, 由于具有细胞类型特异性强、创伤性小、时空分辨率高、双向调节(激活/抑制)等特点, 光遗传学技术迅速发展并被广泛应用于神经回路研究、神经递质传递、神经系统疾病诊断治疗、动物行为、运动功能、人工智能等研究领域^[13-14].

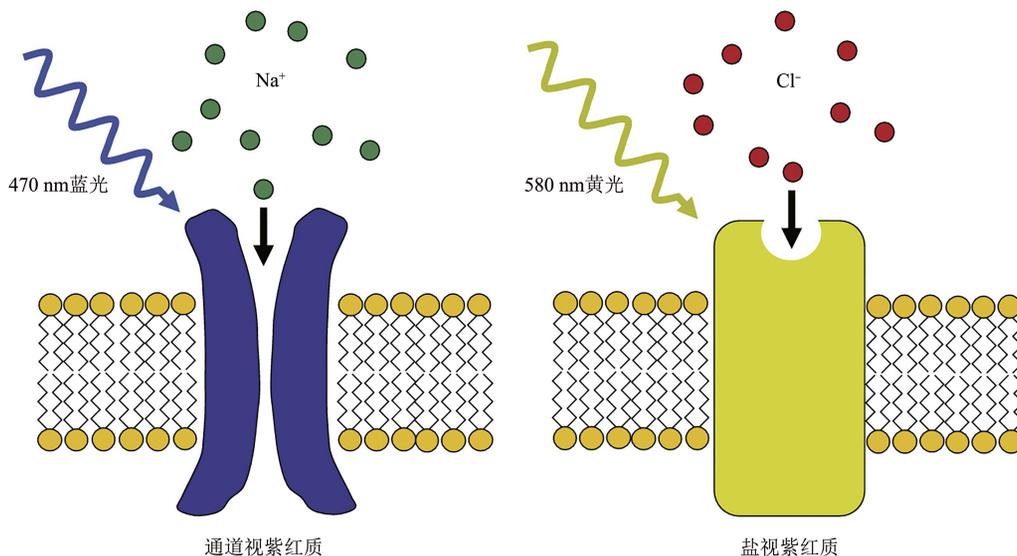


Fig. 2 Optogenetics principle^[15]

图2 光遗传学原理^[15]

通道视紫红质(左)是光敏阳离子通道蛋白, 当470 nm蓝光照射时, 阳离子通道开放, 阳离子内流, 引起去极化; 盐视紫红质(右)是光敏氯离子通道蛋白, 当580 nm黄光照射时, 氯离子通道开放, 氯离子内流, 引起超极化.

2.1 光遗传学对运动功能的调控

研究显示, 光遗传学技术刺激大鼠或小鼠的多个中枢神经核团, 可改善相关疾病的运动障碍以及调控非疾病状态下的运动功能. 用光遗传学技术抑制大鼠脚内核和丘脑底核的谷氨酸能神经元活动, 可改善帕金森病的前肢运动障碍^[16-17]; 光遗传学技术刺激脑卒中小鼠的初级运动皮层, 可促进功能恢复、增加脑血流量和神经血管耦合, 以及增加脑

源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子、生长相关蛋白43等的表达^[18]. 对于普通小鼠, 光遗传技术刺激小鼠背侧纹状体可使小鼠肢体移动速度发生改变^[19]; 而刺激在跑台上自主行走小鼠的小脑浦肯野细胞, 可使70%的小鼠运动减慢或停止^[20]. 对于力竭大鼠, 侯莉娟团队的研究发现利用光遗传技术激活黑质多巴胺神经元, 可改善其自主行为活动及纹状体

α 、 β 脑电波，并参与运动疲劳的中枢调控，其机制是通过调节间接通路中型多棘神经元的多巴胺 2 型受体和腺苷酸 A2A 受体活性所介导^[21]。此外，对于视紫红质通道蛋白 2 (channelrhodopsin 2, CHR2) 转基因小鼠，长时间光刺激清醒状态下的该小鼠运动皮层可引起小鼠前肢发生离散运动和节律运动，进一步的研究发现是两个不同的运动皮层脑区分别负责离散运动和节律运动^[22]。

光遗传学技术不仅在中枢神经系统，在外周神经系统也具有很高的应用价值。Srinivasan 团队用光遗传手段进行神经肌肉闭环控制实验，用光刺激大鼠的胫神经和腓神经，导致肌肉收缩，引起踝关节运动，并用设备测量并反馈给控制器，然后控制器调节刺激使肢体达到预定的关节角度，完成闭环实验，此方法比电刺激驱动更准确，且不易疲劳，在控制假肢和驱动机械臂方面有较大应用价值^[23]。

尽管近些年利用光遗传学技术调控运动功能研究已取得较多研究成果，但主要是以啮齿类动物为模型。比啮齿类动物有更强的免疫系统、更复杂的细胞类型、更大的脑体积的非人灵长类动物，其光遗传学研究整体发展落后于啮齿类动物模型，处于起步阶段。最新研究报道了用光遗传技术刺激猕猴运动皮层，可增加神经元放电、调节前肢自主运动，并且前肢自主运动与刺激部位和刺激时间高度相关^[24]；而刺激猕猴的初级运动皮层也可引起肌肉活动和手臂运动^[25]。由于非人灵长类动物在解剖、生理、遗传和行为特征上更接近人类，是人类脑功能和疾病研究的最佳动物模型，因此光遗传学技术的安全性、有效性、持续性必须在非人灵长类动物得到验证，才能最终应用于人类^[26]。

2.2 光遗传学的挑战与前景

光遗传学技术作为一种新型神经调控技术，实现了前所未有的空间分辨率和选择性，还实现了调控细胞类型的特异性，并且在多种动物模型上得到验证，部分成果开始走向临床应用。但应用到人类还面临巨大的科学和伦理挑战，由于涉及到转基因生物工程，病毒能否在人体内安全、有效、持续表达，是否会引起免疫反应，都将是光遗传学能否成功应用到人体的关键^[27]。

3 经颅超声刺激

经颅超声刺激 (transcranial ultrasound stimulation, TUS) 是利用低频超声波透过颅骨作用于大脑特定区域和核团的无创神经调控技术，其

作用机理可能是通过超声波的机械效应和空化效应介导。机械效应主要是通过超声波作用于细胞膜磷脂双分子层上的机械敏感通道，机械振动引起离子通道开放或关闭，影响神经元细胞的去极化或超极化；空化效应是指通过超声波振荡形成微小气泡，气泡在超声波作用下反复振荡，进而激活细胞膜上的机械敏感性通道，改变细胞膜兴奋性^[28]。超声波刺激神经始于 20 世纪 20 年代，Harvey^[29] 发现利用超声波刺激蛙坐骨神经可引起腓肠肌收缩。2008 年 Tyler 研究团队发现 TUS 刺激小鼠离体海马脑片可改变钠离子和钙离子通道的通透性，引发神经元动作电位^[30]。随后几年 TUS 研究引起高度关注，广泛应用在细胞、脑片、昆虫、啮齿类动物、非人灵长类以及人类的研究。TUS 作为近年来发展起来的新型神经调控技术，具有穿透力强、聚焦性好、非侵入性、易操作等优点，已经成为神经调控技术的研究热点，具有巨大的临床应用潜力（如血脑屏障改变与药物传递、神经再生、细胞增殖、超声溶栓、基因治疗等），未来可应用在神经功能障碍和精神类疾病等方面（图 3）。

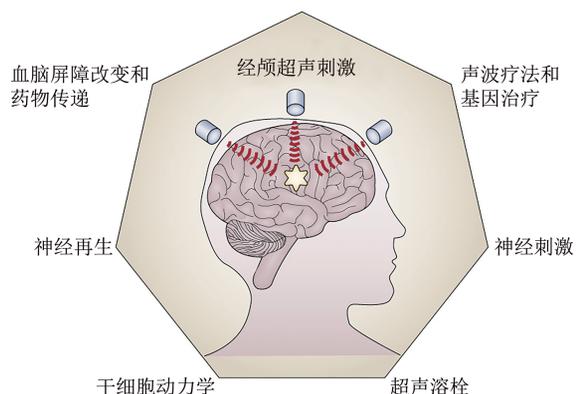


Fig. 3 Potential applications of transcranial ultrasound stimulation^[31]

图3 经颅超声刺激潜在应用^[31]

经颅超声刺激具有巨大临床应用潜力（如血脑屏障改变与药物传递、神经再生、细胞增殖、超声溶栓、基因治疗等），为神经功能障碍和精神类疾病提供非侵入治疗手段。

3.1 TUS对运动功能的调控

目前 TUS 对运动功能的调控研究多集中在对运动皮层的刺激，发现运动皮层的 TUS 可改善相关疾病的运动障碍，以及非疾病状态下多种动物和人的运动功能。例如，对帕金森病模型小鼠，运动皮层的 TUS 干预可直接影响其运动皮层的兴奋性，减少帕金森病导致的异常活动^[32]。再如，对麻醉

小鼠的初级运动皮层进行TUS刺激发现, 局部场电位和复合电位幅值升高, 可诱发小鼠前肢、胡须和尾巴运动, 且TUS可促进BDNF的分泌^[33], 进一步研究发现, BDNF表达量增加可能是通过激活酪氨酸激酶受体B (trorsine kinase receptor B, TrkB) /磷脂酰肌醇3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) 和Ca²⁺/钙调蛋白激酶 (calmodulin kinase, CaMK) 信号通路介导^[34]. TUS刺激大鼠和兔子的运动皮层也可诱发相应的肢体运动反应^[35-36]. 此外, Deffieux等^[37]在2013年首次对非人灵长类TUS进行报道, 发现对猕猴的前运动皮层进行频率为320 kHz的TUS刺激可调节其眼肌运动; 而TUS可增加猕猴视空间运动任务的速度和准确性^[38]. 近年来, TUS对人类运动功能调控也有相关报道. Legon团队利用TUS刺激人的初级运动皮层, 导致运动诱发电位振幅减小, 刺激反应时间缩短, 并用血氧水平依赖功能磁共振成像证实TUS可激活初级运动皮层、调控运动皮层兴奋性, 更重要的是可调节人的运动行为^[39-40]. 然而, 也有不同报道, Yoon等^[41]的研究发现羊运动皮层的TUS刺激尽管可记录到后肢肌电信号, 但不会产生明显的肢体运动.

3.2 TUS的挑战与前景

TUS已被充分证明可对动物和人的大脑进行有效调控, 可刺激深部脑组织且空间分辨率可达毫米级, 已应用到临床实践, 取得了较好的治疗效果^[42]. TUS兼具无创、穿透力强、精准聚焦等特点, 并且与功能核磁共振等成像技术完美兼容, 不存在相互干扰, 其研究和临床应用价值前景广阔. 目前已有研究团队研发出可清醒、自由移动状态下进行干预的经颅超声刺激设备以及阵列式多点深部脑刺激的神经调控装置^[43-44]. 相较于其他脑刺激, TUS展现出其特有的应用价值和潜力, 有望成为神经科学研究和临床应用的热点. 但对TUS的刺激参数和安全阈值缺乏长期深入的研究和临床数据, 还需开展更多的临床试验.

4 时间干涉刺激

时间干涉 (temporal interference, TI) 刺激, 其原理是使用两组高频且差异较小的正弦交流电 (如2 000 Hz和2 010 Hz) 施加于头部的不同位置, 单纯高频电流不会引起神经元兴奋性改变, 而两组电流会在深部脑区会形成一个有频率差值的包络波

(图4), 而低频包络波可以激活神经元. TI刺激最早于1965年由苏联科学家提出^[45], 并利用TI刺激神经来治疗疼痛. 1996年, Reiss等^[46]申请了一项“用于局部电刺激治疗的时间干涉刺激器”; 2017年, Grossman团队第一次将TI刺激应用于大脑, 并用计算机模型和小鼠实验等验证了TI刺激方法的可行性、安全性和有效性^[47]. TI刺激作为一种非侵入脑刺激方式, 通过改变电极放置位置、电流强度和频率可精准聚焦到深层脑区, 而不会影响附近脑区和皮层部位的兴奋性, 为精准调控大脑深部核团提供了可能^[48]. 对于TI的安全性, 目前研究显示, TI刺激是安全的, 不会引起癫痫、局部组织高温、细胞凋亡、DNA损伤等^[47].

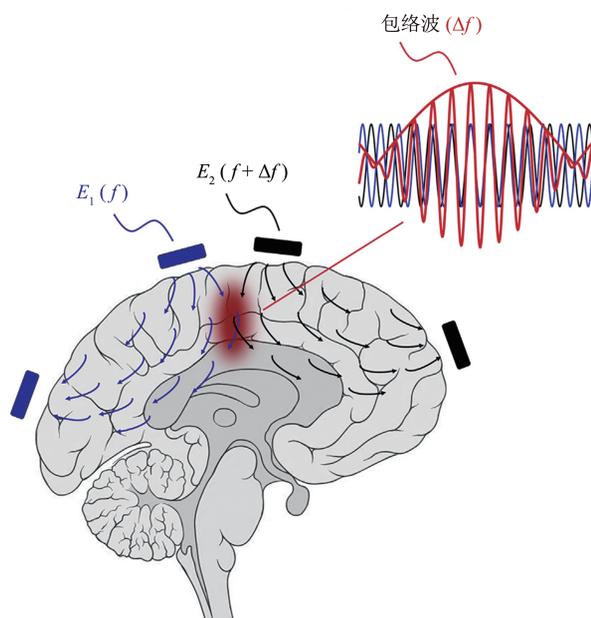


Fig. 4 Temporal interference stimulation principle^[47]

图4 时间干涉刺激原理^[47]

时间干涉刺激通过两组高频电刺激间频率差所产生的包络波, 实现精准聚焦地刺激大脑深部组织的目的.

4.1 TI刺激对运动功能的调控

目前, TI刺激应用于脑的研究还不多, Grossman团队近期在这方面做了大量工作. 首先, 利用计算机和生理盐水模型对TI有效性进行论证; 其次, 利用在体全细胞膜片钳技术在小鼠躯体感觉皮层和海马神经元分别施加2 000 Hz和2 010 Hz交流电的TI刺激, 发现可记录到与包络波频率相同的神经元锋电位; 然后, 利用免疫荧光观察神经功能活动代谢标志物即早基因c-fos的表达情况, 发

现TI刺激可使海马部位神经元大量激活、而皮层不被激活,这一结果为TI刺激可以精准聚焦深部脑组织提供了直接证据;最后,在体水平证实了TI刺激小鼠运动皮层可诱发小鼠前肢运动,且小鼠的前肢运动与两组电流的频率、强度和比值高度相关^[47]。此外,中国科学院深圳先进技术研究院在这方面也取得巨大进展,他们利用TI刺激实现对小鼠下颚和尾巴运动的控制,并用光学手段记录到了海马神经元活动,而且还研发了一款以脑电数据反馈为基础的TI刺激干预的闭环神经调控系统装置^[49]。值得注意的是,人脑有限元建模分析发现TI刺激可以到达皮层下的较大结构(如海马、前扣带皮层等),而非深且小的大脑结构(如丘脑底核)能否精准刺激还需更多研究证实^[50]。

4.2 TI刺激的挑战与前景

TI刺激作为一种非侵入、可聚焦、可深入的神经调控技术,有巨大的临床应用价值,不仅为临床治疗帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍等疾病提供了更多的潜在治疗方法,而且在运动科学领域也有巨大应用潜力,如提高运动能力、预防运动疲劳、促进疲劳伤病恢复、改善心理状态等。但目前还面临诸多挑战:首先,安全性方面还需要大量研究论证;其次,人和动物的大脑有很大区别,人脑的体积大约是小鼠的1400倍,如何将动物实验结果转化到人脑研究也是需要解决的问题;再次,TI刺激需要专业设备和人员操作精确定位脑部核团,而有些病人如帕金森病患者需要持续不断的刺激,无法实现病人自己操控,这是制约TI刺激技术向临床转化的重要因素。

5 小结和展望

精准定位脑刺激是神经调控的发展方向,也是脑科学研究的常用技术手段和工具。DBS、光遗传学、TUS、TI等神经调控技术具有较高的时空分辨率,而且能定位深部脑区,为神经科学研究提供了更多可能。在调控运动功能上,精准定位脑刺激的主要目标是减轻运动障碍性疾病症状和提高运动能力,并已取得了巨大进展,但调控机制有待深入研究,实验参数、安全性、持续性还需更多研究论证。

多学科交叉研究将成为推进精准定位脑刺激神经调控技术发展的关键。开发基于受试者生理参数的个性化调控闭环智能神经调控系统,结合计算机模型和图像导航探索更多有效刺激靶点最终实现无

创、可逆、精准、安全的调控,扩大精准定位脑刺激的应用领域至更多神经系统疾病,以及认知、心理、运动科学、脑机接口等领域,都是未来精准定位脑刺激的发展趋势。

参 考 文 献

- [1] Nelson A B, Kreitzer A C. Reassessing models of basal ganglia function and dysfunction. *Annu Rev Neurosci*, 2014, **37**: 117-135
- [2] Chang C H, Lane H Y, Lin C H. Brain stimulation in Alzheimer's disease. *Front Psychiatry*, 2018, **9**: 201
- [3] Hornyak T. Smarter, not harder. *Nature*, 2017, **549**: S1-S3
- [4] Kuhn A A, Volkman J. Innovations in deep brain stimulation methodology. *Mov Disord*, 2017, **32**(1): 11-19
- [5] Okun M S. Deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *New Engl J Med*, 2012, **367**(16): 1529-1538
- [6] Schuepbach W M, Rau J, Knudsen K, *et al.* Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *New Engl J Med*, 2013, **368**(7): 610-622
- [7] Elias G J B, Namasivayam A A, Lozano A M. Deep brain stimulation for stroke: current uses and future directions. *Brain Stimul*, 2018, **11**(1): 3-28
- [8] Jakobs M, Fomenko A, Lozano A M, *et al.* Cellular, molecular, and clinical mechanisms of action of deep brain stimulation—a systematic review on established indications and outlook on future developments. *EMBO Mol Med*, 2019, **11**(4): e9575
- [9] McIntyre C C, Hahn P J. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiol Dis*, 2010, **38**(3): 329-337
- [10] Lohr T J, Capelle H H, Kaelin-Lang A, *et al.* Deep brain stimulation for dystonia: outcome at long-term follow-up. *J Neurol*, 2008, **255**(6): 881-884
- [11] Dallapiazza R F, Lee D J, De Vloot P, *et al.* Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, **90**(4): 474-482
- [12] Jantz J J, Watanabe M. Pallidal deep brain stimulation modulates afferent fibers, efferent fibers, and glia. *J Neurosci*, 2013, **33**(24): 9873-9875
- [13] Boyden E S, Zhang F, Bamberg E, *et al.* Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat Neurosci*, 2005, **8**(9): 1263-1268
- [14] Bedbrook C N, Yang K K, Robinson J E, *et al.* Machine learning-guided channelrhodopsin engineering enables minimally invasive optogenetics. *Nat Methods*, 2019, **16**(11): 1176-1184
- [15] Lalumiere R T. A new technique for controlling the brain: optogenetics and its potential for use in research and the clinic. *Brain Stimul*, 2011, **4**(1): 1-6
- [16] Moon H C, Won S Y, Kim E G, *et al.* Effect of optogenetic modulation on entopeduncular input affects thalamic discharge and behavior in an AAV2-alpha-synuclein-induced hemiparkinson rat model. *Neurosci Lett*, 2018, **662**: 129-135
- [17] Yoon H H, Park J H, Kim Y H, *et al.* Optogenetic inactivation of the subthalamic nucleus improves forelimb akinesia in a rat model of

- Parkinson disease. *Neurosurgery*, 2014, **74**(5): 533-541
- [18] Cheng M Y, Wang E H, Woodson W J, *et al.* Optogenetic neuronal stimulation promotes functional recovery after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, **111**(35): 12913-12918
- [19] Yttri E A, Dudman J T. Opponent and bidirectional control of movement velocity in the basal ganglia. *Nature*, 2016, **533**(7603): 402-406
- [20] Hoogland T M, De Grujil J R, Witter L, *et al.* Role of synchronous activation of cerebellar Purkinje cell ensembles in multi-joint movement control. *Curr Biol*, 2015, **25**(9): 1157-1165
- [21] 李科, 陈孟娇, 赵旭东, 等. 光遗传激活 DA 系统调节运动疲劳大鼠纹状体低频振荡的电生理学研究. *体育科学*, 2019, **39**(10): 75-82
- Li K, Chen M, Zhao X, *et al.* *Chin Sport Sci*, 2019, **39**(10): 75-82
- [22] Hira R, Terada S, Kondo M, *et al.* Distinct functional modules for discrete and rhythmic forelimb movements in the mouse motor cortex. *J Neurosci*, 2015, **35**(39): 13311-13322
- [23] Srinivasan S S, Maimon B E, Diaz M, *et al.* Closed-loop functional optogenetic stimulation. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 5303
- [24] Ebina T, Obara K, Watakabe A, *et al.* Arm movements induced by noninvasive optogenetic stimulation of the motor cortex in the common marmoset. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, **116**(45): 22844-22850
- [25] Watanabe H, Sano H, Chiken S, *et al.* Forelimb movements evoked by optogenetic stimulation of the macaque motor cortex. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 3253
- [26] Galvan A, Stauffer W R, Acker L, *et al.* Nonhuman primate optogenetics: recent advances and future directions. *J Neurosci*, 2017, **37**(45): 10894-10903
- [27] Xu X, Mee T, Jia X. New era of optogenetics: from the central to peripheral nervous system. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2020, **55**(1): 1-16
- [28] Kubanek J. Neuromodulation with transcranial focused ultrasound. *Neurosurg Focus*, 2018, **44**(2): E14
- [29] Harvey E. The effect of high frequency sound waves on heart muscle and other irritable tissues. *Am J Physiol*, 1929, **91**(1): 284-290
- [30] Tyler W J, Tufail Y, Finsterwald M, *et al.* Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound. *Plos One*, 2008, **3**(10): e3511
- [31] Tyler W J, Tufail Y, Pati S. Pain: noninvasive functional neurosurgery using ultrasound. *Nat Rev Neurol*, 2010, **6**(1): 13-14
- [32] Wang Z, Yan J, Wang X, *et al.* Transcranial ultrasound stimulation directly influences the cortical excitability of the motor cortex in Parkinsonian mice. *Mov Disord*, 2020, **35**(4): 693-698
- [33] Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, *et al.* Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits. *Neuron*, 2010, **66**(5): 681-694
- [34] Liu S H, Lai Y L, Chen B L, *et al.* Ultrasound enhances the expression of brain-derived neurotrophic factor in astrocyte through activation of TrkB-Akt and calcium-CaMK signaling pathways. *Cereb Cortex*, 2017, **27**(6): 3152-3160
- [35] Kim H, Chiu A, Lee S D, *et al.* Focused ultrasound-mediated non-invasive brain stimulation: examination of sonication parameters. *Brain Stimul*, 2014, **7**(5): 748-756
- [36] Yoo S-S, Bystritsky A, Lee J-H, *et al.* Focused ultrasound modulates region-specific brain activity. *NeuroImage*, 2011, **56**(3): 1267-1275
- [37] Deffieux T, Younan Y, Wattiez N, *et al.* Low-intensity focused ultrasound modulates monkey visuomotor behavior. *Curr Biol*, 2013, **23**(23): 2430-2433
- [38] Downs M E, Teichert T, Buch A, *et al.* Toward a cognitive neural prosthesis using focused ultrasound. *Front Neurosci*, 2017, **11**: 607
- [39] Legon W, Bansal P, Tyshynsky R, *et al.* Transcranial focused ultrasound neuromodulation of the human primary motor cortex. *Sci Rep*, 2018, **8**(1): 10007
- [40] Ai L, Bansal P, Mueller J K, *et al.* Effects of transcranial focused ultrasound on human primary motor cortex using 7T fMRI: a pilot study. *BMC Neurosci*, 2018, **19**(1): 56
- [41] Yoon K, Lee W, Lee J E, *et al.* Effects of sonication parameters on transcranial focused ultrasound brain stimulation in an ovine model. *Plos One*, 2019, **14**(10): e0224311
- [42] Darrow D P. Focused ultrasound for neuromodulation. *Neurotherapeutics*, 2019, **16**(1): 88-99
- [43] Li G, Qiu W, Zhang Z, *et al.* Noninvasive ultrasonic neuromodulation in freely moving mice. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, **66**(1): 217-224
- [44] Li G, Qiu W, Hong J, *et al.* Imaging-guided dual-target neuromodulation of the mouse brain using array ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2018, **65**(9): 1583-1589
- [45] Guleyupoglu B, Schestatsky P, Edwards D, *et al.* Classification of methods in transcranial Electrical Stimulation (tES) and evolving strategy from historical approaches to contemporary innovations. *J Neurosci Methods*, 2013, **219**(2): 297-311
- [46] Reiss H, Lafreniere B. Interferential Stimulator For Applying Localized Stimulation: USA, US5512057. 1996-04-30
- [47] Grossman N, Bono D, Dedic N, *et al.* Noninvasive deep brain stimulation *via* temporally interfering electric fields. *Cell*, 2017, **169**(6): 1029-1041
- [48] 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
- [49] 罗余. 穿戴式多通道脑电记录结合神经刺激系统的研发和应用[D]. 深圳: 中国科学院大学, 2020
- Luo Y. Development and Application of Wearable Multichannel EEG Recording Combined With Neural Stimulation System[D]. Shen Zhen: University of Chinese Academy of Sciences, 2020
- [50] Grossman N. Modulation without surgical intervention. *Science*, 2018, **361**(6401): 461-462

Progress in Regulation of Accurate Positioning Brain Stimulation on Motor Function*

LIU Xiao-Dong, WANG Xiao-Hui**

(School of Kinesiology, Shanghai University of Sport, Shanghai 200438, China)

Abstract Brain stimulation is an important means in neuroscience research. Traditional brain stimulation such as transcranial magnetic stimulation and transcranial electrical stimulation can regulate motor function (including alleviation of motor disorders and improvement of motor ability), but they have low spatial resolution and are unable to stimulate deep brain tissue. In recent years, some brain stimulation methods with accurate positioning such as deep brain stimulation (DBS), optogenetics, transcranial ultrasound stimulation (TUS), temporal interference (TI) stimulation have achieved rapid development, showing higher spatial resolution and reaching deeper brain tissue. We summarized the principles and characteristics of the above brain stimulation methods, and progress in the regulation of these brain stimulation on motor function as well as their challenges and prospects, for providing more neuroscience research tool and clinical intervention means.

Key words regulation on motor function, deep brain stimulation, optogenetics, transcranial ultrasound stimulation, temporal interference stimulation

DOI: 10.16476/j.pibb.2020.0311

* This work was supported by a grant from the key program of The National Natural Science Foundation of China (11932013).

** Corresponding author.

Tel: 86-21-65507509, E-mail: wangpan96@126.com

Received: August 26, 2020 Accepted: November 24, 2020