

《心理科学进展》审稿意见与作者回应

题目：TIs 干预精神分裂症工作记忆缺陷有效性与脑区特异性及跨频耦合机制

作者：邓虎 符艳冉 吴刚

第一轮

审稿人意见：

本研究提出了通过时间干涉刺激（Temporal Interference Stimulation, TIs）改善精神分裂症患者的工作记忆缺陷（WMD）这一科学问题。此研究聚焦在特定脑区（顶下小叶和背外侧前额叶）的 θ 节律异常，并探讨 TIs 在改善工作记忆方面的作用机制与临床有效性。相比 tACS, TIs 具备更强的聚焦性和靶向性，能够以无创方式精准激活目标脑区，诱导特定频率响应。作者希望借助 TIs 的这些优势，为精神分裂症的无创干预提供更为有效的治疗手段和理论支撑。研究采用随机对照研究设计，构建基于行为学和神经机制的多重实验，确保了方案的系统性和严谨性。在变量的构建上，通过引入 θ 振荡频率和 θ - γ 跨频耦合机制，将工作记忆缺陷与神经调控技术（TIs 和 tACS）的干预效果紧密关联，多角度探讨 TIs 对不同脑区的干预效果后，研究还提出了脑区特异性对改善效果的影响，完善了各变量之间的关联性和自洽性。

总体上，该研究具备了科学问题明确、研究方案系统周延、变量间关联自洽的优点，能够在精神分裂症患者的认知干预领域提供创新性和理论支撑。但仍存在不足之处，希望作者能够针对以下建议/问题优化研究设计：

意见 1：本研究的科学问题是基于 TIs 可产生类似 tACS 调控效应的基础上提出的，两者相比，作者特别强调了 TIs 在聚焦性和空间分辨率上的优势。事实上，在调控深部脑区（如海马、基底神经节等），TIs 作为一种无创脑刺激技术，确实具有强烈而鲜明的调控优势；但是，针对额顶叶浅层脑区来说，与 tACS（工作记忆调控上已实现了针对相位、频率和多脑区同步的高精度调控）相比，TIs 技术聚焦性和靶向性的优势较弱（目前还无法针对相位和多脑区精准调控），反而其电场模拟计算难度则更高、差频电场所形成包络波位置/强度等个体差异性更高。因此，建议进一步聚焦在 TIs 与 tACS 技术特点与调控机制差异上，强化对 TIs 疗效优越性的论证。

回复：非常感谢审稿人的意见。我们十分认同您的观点，TIs 技术在针对额顶叶浅层脑区时，技术优越性存在一定不足。因此，按照您的建议和思路，我们在靶向浅层脑区时可能更多聚焦于背外侧前额叶及顶下小叶的亚区进行干预（分别描述在第 19 页 323 行和第 20 页 339 行）以在一定程度上突出其技术优势。同时，本研究的研究目的是为了验证 TIs 与 tACS 在临床疗效上的等效性，提供一种新的治疗方法与治疗手段的可行性，并以此为未来拓展至深部脑区的干预奠定基础。所以在靶向脑区的设置上选择了 tACS 可到达的浅层脑区。最后，我们在理论建构与创新部分也增加了一段比较，指出了 TIs 和 tACS 在调控机制上的差异，突出强调了 TIs 在无创激活深部脑区方面的优势，本研究的初步探索将为后续的深部脑区研究提供基础，我们也将以此项研究中的脑区特异性为基础，未来将靶向脑区扩展至深部脑区展开进一步研究以提升临床疗效。（详细修正见第 22 页，第 395-403 行）

意见 2：问题提出中，作者认为“TIs 具有较高的空间分辨精度、靶向性和无创性”，尽管如此，但这种优势是建立在针对性或靶向性的电场模拟和算法优化的前提下，本研究的对象是精神分裂患者，与健康人群相比，病灶位置、疾病程度或临床特征不同，个体脑模差异性也更大，这可能严重影响 TIs 的靶向性、聚焦性和电流衰减。但是，作者在实验设计中，似乎并未提及如何克服这些因素，建议在这方面做适当补充，充分考虑个体化变量的控制。

回复：感谢审稿人仔细且详尽的意见，我们非常认同审稿人的观点。精神分裂症患者个体差异较大，与健康人群相比，病灶位置、疾病程度或临床特征不同，个体脑模差异性也更大，这可能严重影响 TIs 的靶向性、聚焦性和电流衰减。为了克服个体差异影响 TIs 调控效果，我们将结合先进的电场模拟和算法优化技术，借助 HD-target 给出的初步参数，并在 simuNIBS 软件中通过代码的编写，不停迭代更新寻找出基于个体化脑模的个性化最优调控参数，以避免个体差异影响 TIs 的靶向性和聚焦性及电流衰减。（详细修正见第 19 页，第 314-315 行，327-332 行）

意见 3：本研究设计上选择平行对照研究，但针对精神分类人群（异质性较高），建议考虑交叉试验。每个受试者在不同时间点接受不同刺激条件（如 TIs 和 tACS），可与自身进行对照，减少个体差异对调控效果的影响。

回复：十分谢谢审稿人的建议。我们非常认同审稿人的意见，精神分裂症患者的个体异质性较高，为了能够尽可能的降低精神分裂症患者的异质性对本研究的影响，本研究确定了

以首发精神分裂症患者为研究对象,并且限定了年龄范围为 18-55 岁来尽可能降低患者群体内部异质性的影响。同时,审稿人所给出的交叉试验自身对照研究是一个十分优秀的研究设计,因此,我们增设了新的一项研究,研究 4 来进行交叉实验进行自身对照,让每个受试者在不同时间点接受不同刺激条件(如 TIs 和 tACS),减少个体差异对调控效果的影响,并与前述研究 1 与研究 2 进行干预疗效的对比。(详细修正见第 18 页 304-305 行,20 页 348-354 行)

第二轮

审稿人意见:

作者已针对审稿意见做出了合理的解释和修改,建议小修后发表。

具体意见:电场优化工具,请进一步明确软件名称,是 simuNIBS 还是 SimNIBS?

回复:感谢审稿人的意见,我们已经对电场优化工具的软件名称进行了确认,软件名称为 SimNIBS,并且在正文中进行了对应修改。(详细修正见第 20 页 329 行和第 331 行)

第三轮

编委意见:

这篇研究构想稿件探讨 TIs 干预精神分裂症工作记忆缺陷有效性与脑区特异性及跨频耦合机制。在修改稿中,作者逐一回答了审稿人的意见并修改稿件。研究构想思路清晰、创新性较强,文章框架合理、表达清晰,达到发表水平,同意发表。