专家述评

个体化神经调控治疗癫痫的挑战与融合式未来

张春青,吴 炬 陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院神经外科,全军癫痫病诊治中心,CAAE国家三级综合癫痫中心,重庆

[摘要] 癫痫治疗中,约三分之一的患者最终发展为药物难治性癫痫,而常规切除性手术的临床应用常受各种因素的严格限制。近年来,神经调控技术逐渐进入临床,为这类患者带来了新的治疗希望,但疗效仍远未臻理想。当前神经调控技术的发展正经历从经验性到数据驱动、再到模型驱动的范式演进,最终将走向数据与模型的深度融合。数据驱动方法以立体脑电等临床多模态数据为基础,从中识别个体癫痫网络的关键节点,模型驱动方法则通过构建"数字孪生脑模型"对干预方案进行模拟与优化。文章系统评述了当前植入式闭环技术的临床证据与个体化实践,同时分析了以时域干涉刺激为代表的无创深部调控技术进展及其多模态协同潜力。在此基础上,重点阐述了数据驱动与模型驱动两种范式的本质区别与互补关系,提出以"数字孪生脑模型"为整合平台,实现从现象发现到机制模拟、再到疗效预测的完整闭环。最后,文章系统梳理了当前在技术、方法学与临床层面存在的挑战,旨在为癫痫个体化精准调控提供理论框架与实践方向。

[关键词] 神经调控;癫痫;个体化治疗;数字孪生脑

[中图法分类号] R741.05;R742.1 [文献标志码] A

Personalized neuromodulation in epilepsy: navigating challenges toward a convergent future

ZHANG Chunqing, WU Ju Department of Neurosurgery, Center for Diagnosis and Treatment of Epilepsy of PLA, CAAE National Tertiary Comprehensive Epilepsy Center, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, China

[**Abstract**] Approximately one-third of patients with epilepsy develop drug-resistant epilepsy, where conventional resective surgery faces stringent clinical limitations. Recent years have witnessed neuromodulation techniques emerging as clinical alternatives, offering new therapeutic prospects for this population, though suboptimal efficacy persists. Current neuromodulation paradigms are evolving from empirical to data-driven and model-driven approaches, progressing toward their deep integration. Data-driven methods leverage clinical multimodal data, such as stereoelectroencephalography, to identify pivotal nodes within individual epileptic networks, while model-driven approaches simulate and optimize intervention

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82571673);重庆市自然科学基金面上项目(CSTB2023NSCQMSX0216);重庆市中青年医学高端人才项目(2024GDRC013)

[通信作者] 张春青,主任医师,教授,博士研究生导师。中国抗癫痫协会谭启富外科评估与手术技术专委会副主任委员、中国抗癫痫协会青年委员会副主任委员、重庆市抗癫痫学会副会长、重庆市医师协会神经调控分会常务委员兼秘书以及神经外科分会委员。主持国家自然科学基金项目5项,省部级项目10余项。入选军队青年科技英才、重庆英才·创新领军人才,并荣获王忠诚中国神经外科医师青年医师奖;先后获得军队医疗成果一等奖1项、重庆市科技进步一等奖2项、四川省科技进步一等奖1项。撰写并参与制定行业指南共识5部。主要从事癫痫外科与神经调控治疗。E-mail: cqzhang@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2026, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

引用格式:张春青,吴炬. 个体化神经调控治疗癫痫的挑战与融合式未来[J]. 陆军军医大学学报,2026,48(10):1289-1297. DOI:10.16016/j.2097-0927.202603037.

Citation:ZHANG C Q, WU J. Personalized neuromodulation in epilepsy: navigating challenges toward a convergent future[J]. J Army Med Univ, 2026, 48(10):1289-1297. DOI:10.16016/j.2097-0927.202603037.

strategies through constructing a "digital twin brain model". This review systematically evaluates clinical evidence and individualized practices of implantable closed-loop technologies, alongside advances in noninvasive deep brain modulation techniques—exemplified by temporal interference stimulation—and their multimodal synergies. Crucially, we delineate the fundamental distinctions and complementary relationships between data-driven and model-driven paradigms, proposing a unified framework centered on "digital twin brain models" to establish a closed loop from empirical observations to mechanistic simulations and treatment outcome projections. Finally, we synthesize current challenges across technological, methodological, and clinical domains, aiming to provide a theoretical foundation and actionable roadmap for personalized precision neuromodulation in epilepsy.

[**Key words**] neuromodulation; epilepsy; personalized treatment; digital twin brain

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82571673), the General Project of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTB2023NSCQMSX0216) and the Project for Young and Middle-Aged Top Medical Talents of Chongqing (2024GDRC013). Corresponding author: ZHANG Chunqing, E-mail: cqzhang@tmmu.edu.cn

全球癫痫患者约7 000万,而我国约有1 000万,其中30%发展为药物难治性癫痫[1]。对于这类患者,外科切除或微创消融致痫区是有益的治疗方案,然而,尚有相当比例患者因致痫区位于功能区、存在多致痫区或位置深在而无法手术。现阶段应用于癫痫治疗的神经调控疗法,包括迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)、丘脑前核深部刺激(anterior thalamic nucleus deep brain stimulation, ANT-DBS)和反应性神经刺激(reactive neurostimulation, RNS)等,仅能使部分患者癫痫发作频率下降,而长期无发作率仍不理想[2]。从癫痫网络外科的视角来看,疗效差异的主要原因在于对个体化癫痫网络的形成及干预机制认识不足,难以确定患者个体特异性的刺激靶点与参数[3]。这意味着,当前的神经调控亟须从"经验性设定"转向"数据驱动与模型驱动并进"的新范式,而临床转化能否成功,取决于疗效、安全性与可及性之间的平衡。

数据驱动方法通过系统分析立体脑电(stereo-electroencephalography, SEEG)、脑磁图(magnetic-encephalography, MEG)、功能磁共振(functional magnetic resonance imaging,fMRI)等多模态临床数据来识别癫痫网络个体化关键节点与动态特征。近年,围绕病理性高频振荡等电生理标志物的网络分析研究证实这些标志物是致痫"源-网"定位以及刺激疗效预测的重要依据。本团队近期研究证明:利用快速涟漪波(fast ripples,FRs)跨脑区高度连接识别出的个体化癫痫网络节点(Hub)是精准调控有效靶点,短时电刺激可显著抑制FRs活动并缓解发作症状,故而难治性癫痫患者个体化神经调控靶点选择获得基于网络拓扑的功能性依据[3]。

本综述所称Hub,并非泛指发作中任一高活动脑区,而是指在个体化癫痫网络中同时具备较高连接度、介数中心性、特征向量中心性或跨模块桥接作用的关键节点。此类节点在病理性活动的汇聚、放大和传播中处于结构或功能上的"交通要道"地位。以FRs相关网络为例,Hub通常表现为病理性高频活动跨脑区同步增强、并可向多个下游节点扩散的关键站点。其生理意义在于,这类节点未必等同于传统意义上的致痫灶(epileptogenic zone, EZ)或发作起始区(seizure onset zone, SOZ),EZ强调对发作生成具有因果必要性,SOZ强调电生理上最早出现发作放电的区域,而Hub更强调网络层面的传播控制能力。三者在部分患者中可以重叠,但也可能彼此分离。因此,针对关键传播节点实施干预,理论上可能比单纯针对起始点更有效地阻断病理同步化与跨区扩散,并在部分情况下具有更低的功能损伤风险。

模型驱动方法为癫痫机制研究提供了可模拟、可计算的虚拟试验场,使数据驱动发现能够进一步转化为可量化预测的干预方案。研究者通过构建个体化全脑计算模型在虚拟空间模拟癫痫活动发生与网络传播,并评估不同刺激靶点以及参数组合干预效果,使得经验性治疗向机制性预测转变。

本文将围绕上述两种范式的辨析与融合,系统评述从有创至无创、单模态至多模态、经验性设定至模型优化的技术演进路径。

1 植入式闭环调控技术

1.1 外周-中枢闭环:闭环VNS

VNS是目前最早获得临床批准的神经调控技术之一,该技术的基本原理是电刺激迷走神经以激活孤束核、蓝斑等核团,再借助其传出投射调控全脑各区域的功能。当前美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已正式批准颈部迷走神经刺激(cervical vagus nerve stimulation, cVNS)用于癫痫

治疗。一项覆盖墨西哥13家癫痫中心的回顾性多中心队列研究显示,接受VNS治疗的患者中,有68.8%患者发作频率下降超过50%,并且长期随访结果进一步证实疗效具备持续稳定性[4]。

近年来,也有不少研究者尝试将耳支迷走神经刺激(auricular vagus nerve stimulation,aVNS)作为VNS的无创替代方案;不仅如此,依靠心率等外周生理信号实时自动地触发刺激,闭环VNS也在治疗中展开了积极探索,且具有明确的智能化调控优势[5]。在临床实践中,个体化治疗主要体现在刺激参数的渐进式调整,医生可根据患者的反应,持续优化刺激强度、频率及占空比等参数,以实现更好的治疗效果[6-7]。

1.2 皮层内闭环:RNS

RNS系统是目前最成熟的植入式闭环调控技术,通过植入皮层或深部电极实时监测脑电活动,检测到预设异常模式时触发短时电刺激。RNS于2013年获FDA批准用于药物难治性局灶性癫痫,美国多项单中心研究显示,RNS可使癫痫发作频率中位数降低约70%,且疗效随时间延长而改善[8-9]。后续针对256名患者长达9年的随访数据显示,发作频率中位减少率达75%,应答率为73%,35%患者发作频率减少≥90%,18.4%患者实现≥1年无发作期(其中62%在最后随访时仍保持无发作状态),平均无发作期为3.2年(1.04~9.60年)[10]。基于RNS的技术特性,临床实践的个体化体现在3个层面:刺激靶点根据患者致痫区位置定制,电极可植入于1个或2个致痫灶区域;检测算法则是基于个体发作期脑电特征训练,通过长时间颅内脑电记录识别患者特异性的发作期电活动模式;刺激参数可编程优化,包括刺激频率、电流强度、脉冲宽度、刺激持续时间等。

1.3 深部核团闭环:ANT-DBS

丘脑前核深部刺激是目前唯一获FDA批准的脑深部刺激(deep brain stimulation,DBS)癫痫适应征的技术。SANTE研究证明了ANT-DBS能使癫痫发作频率中位数降低69%,且相当比例的患者可达长期无发作状态,5年随访数据更进一步证实其疗效有极好的持久性[11]。国内以天坛医院为牵头单位的多中心研究也对此结论给出了重要的补充——应答率为62.5%,而植入后24个月内的疗效最显著[12]。MORE研究对完成5年随访的47例患者亚组进行分析,发现月度SF中位数从基线16降至7.9,降幅为55.1%,相对风险降低53.2%[13]。近年,闭环DBS系统已在临床上应用,由于系统能根据局部场电位变化自适应调整刺激参数,故能量损耗明显减少,非癫痫状态比例相应提高[14]。ANT-DBS的个体化主要体现在靶点精确定位和参数优化。ANT内部存在功能异质性,不同亚区投射至不同的皮层网络,精确定位至与患者癫痫网络相关的功能亚区可能提高疗效;参数优化方面,研究正在探索非标准参数集、靶点特异性刺激策略,以及避免干扰情绪调节等关键功能的患者定制化方案。

1.4 植入式闭环技术的挑战与优化方向

植入式闭环技术是当前个体化调控的基石,但因其有创性、靶点固定性、参数刻板性、覆盖局限性等不足,催生了对技术优化的进一步探索。之前已经提及,电生理相关的数据驱动研究提示更优的靶点可能是个体癫痫网络中动态变化的关键枢纽,而非固定的解剖结构。包括本团队在内的多项研究也通过分析立体脑电中高频振荡的发放强度与网络连接性,识别出跨脑区高度连接的Hub[15-17],短时电刺激这些患者个体特异的相关枢纽可显著减少病理性活动并缓解发作症状并降低发作频率,且诱发发作的风险远低于传统刺激发作起始区。这些发现为后续的无创深部调控靶点选择和模型驱动的数字孪生模拟提供了关键科学依据。

通过系统回顾主要植入式闭环技术的临床数据,我们发现不同技术在疗效特征与起效机制上呈现出显著的差异性与互补性(表1)。ANT-DBS的疗效具有典型的"时间依赖性"累积特征,其发作减少率可从短期时间(2年)的33.1%逐步攀升至5年期RCT研究的69%,表明长期、稳定的神经调控网络重塑是其获益关键。相比之下,RNS凭借对Hub的精准闭环干预,不仅在长达9年的随访中维持了约75%的高响应率,更实现了18%~21%的无发作率,展现出卓越的疾病修饰潜力。而VNS正通过技术迭代缩小与颅内刺激的差距:闭环模式结合标准化的快速滴定策略(将达标时间从57周缩短至10周),已使部分患者群体的响应率突破80%。需要指出的是,上述数值差异并不必然反映技术本身的绝对优劣,因为各技术的适用人群(如RNS侧重局灶性、VNS/DBS覆盖更广泛异质人群)、研究终点及随访时长均存在异质性。因此,现阶段更合理的比较方式,不是追求单一"最佳技术",而是结合患者的癫痫网络特征、可达靶点及长期随访条件,进行分层匹配与个体化选择。

2 无创深部调控与多模态协同

2.1 无创深部调控技术原理与进展

时域干涉刺激(temporal interference,TI)作为无创深部调控的代表性技术,其实现机制是通过两对头皮电极施加频率略有差异的高频载波同时在深部靶点形成低频包络。神经元膜电位对该高频载波不敏

表1 主要植入式闭环技术的临床疗效汇总

Table 1 Summary of clinical efficacy of major implantable closed-loop technologies

Technology	Team	Design	Time /years	Reduction rate/% (Median/Average)	Response rate/%	Seizure-free rate/%
VNS	PAHARI *et al*.[6]	Singel-center (*n*=86)	<1	Not reported	91.7 (Closed)	Not reported
	CASTELO-PABLOS *et al*.[4]	Multicenter (*n*=93)	1	82.5 (Median)	68.8 (Open)	11.8(≥1 year)
	MUTHIAH *et al*.[5]	Singel-center (*n*=220)	2	Not reported	73.0 (Closed) 46.0(Open)	Not reported
RNS	DENG *et al*.[8]	Singel-center (*n*=33)	2	Not reported	78.8	21.2(≥1 year)
	JAFFEEE *et al*.[9]	Singel-center (*n*=30)	2~7	71.4 (Average)	70.0	13.3(≥1 year)
	NAIR *et al*.[10]	Prospective(*n*=230)	9	75.0 (Median)	73.0	18.4(≥1 year)
ANT-DBS	PELTOLA *et al*.[13]	Prospective(*n*=170)	2	33.1 (Median)	32.3	Not reported
	HU *et al*.[12]	Multicenter (*n*=40)	5	56.7 (Average)	62.5	Not reported
	SALANOVA *et al*.[11]	Prospective (*n*=110)	5	69.0 (Median)	68.0	16.0 (≥1 year)

感而对低频包络产生响应,因而深部选择性调控得以实现且浅层皮层因高频载波难以有效激发神经元而被成功绕过[18-19]。该技术凭借无创条件即可对海马、纹状体、丘脑底核等深部结构实施精准调控,同时通过调整电极配置与电流比可实现亚毫米级空间聚焦;其调制频率亦可灵活设定以满足不同神经节律的干预需求,且刺激结束后抑制效应仍可维持。

经颅聚焦超声刺激(transcranial focused ultrasound stimulation, tFUS)利用超声波穿过颅骨并聚焦于深部靶点且通过机械效应或热效应调控神经活动,tFUS优势是具备深部聚焦潜力并且限制是需要液体介质传导且超声与神经组织耦合机制尚不明确[20-21]。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)通过时变磁场诱导皮层电场来实现无创皮层调控并且磁场随深度衰减较快,故而深部靶点难以被有效刺激[22-23]。三者形成技术互补关系且TMS以皮层调控为主、tFUS具备深部聚焦潜力、TI实现无创深部电调控。

2.2 无创深部调控在癫痫领域的临床应用

近期一项美国与法国联合的临床研究对13名药物难治性颞叶内侧癫痫患者进行海马TI深部刺激并使用SEEG用于临床评估。MISSEY等[24]发现TI刺激期间发作间期放电显著减少并且病理性高频振荡尤其是FR显著下降,抑制效应集中于海马靶点区域并伴随全脑传播减少;与单纯高频载波刺激相比,深部调控效应不随深度衰减;刺激结束后抑制效应仍持续存在,提示后效应机制可能涉及突触可塑性变化。值得注意的是,研究对比了不同载波频率的效应差异。单纯高频载波刺激在1 kHz时对皮层发作间期放电有部分抑制作用,但随着频率升高至2、5、9 kHz,皮层效应逐渐减弱且深度依赖性衰减明显。而TI刺激无论采用低频载波还是高频载波组合,均能有效作用于深部海马靶点,这一发现揭示了调幅电场与单纯高频电场的生物物理机制差异[24]。TI无创深部调控的临床意义是可作为有创植入前疗效预测与评估工具并帮助筛选适合DBS或RNS的患者。医生可通过短期无创刺激模拟植入式调控效果并预测个体患者对深部刺激的潜在反应性;同时TI也可作为无法手术或拒绝有创植入患者的替代治疗方案。值得强调的是,现阶段TI在癫痫中的证据仍主要处于概念验证阶段。相关研究样本量通常较小,且主要观察终点多为急性电生理变化,而非长期发作频率下降、应答率提升或持续无发作等临床结局。因此,目前证据更适合说明TI具有作为新型无创深部干预工具的可行性,而尚不足以证明其已成为成熟的独立抗癫痫疗法。

tFUS因深部聚焦优势成为近年研究热点。近期针对药物难治性颞叶癫痫患者的研究显示:研究团队对海马等致痫灶实施低强度聚焦超声刺激后发作频率可显著下降。BUBRICK等[25]报道接受tFUS刺激的6名患者中有5名在6个月随访期内出现显著发作减少。LEE等[26]利用SEEG监测发现tFUS可有效调节致痫网络局部兴奋性并且未引起明显组织损伤或神经功能缺损。现有证据表明,tFUS是具备无创“虚拟切除”或功能抑制潜力的技术并且该技术对颞叶内侧等深部致痫灶干预具有适配性。

TMS对皮层的刺激进而对癫痫网络的调控在癫痫治疗领域中研究得更为成熟,虽然其直接刺激深度有限,但通过网络效应仍可产生治疗作用。多项随机对照试验及荟萃分析证实,低频(<1 Hz)重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作用于致痫灶或相关皮层Hub即可显著减少发作频率[27-29]。SINHA等[27]针对局灶性癫痫的RCT研

究发现,与伪刺激相比,主动rTMS治疗组在8周后的发作减少率超过50%的比例显著更高(76.0% *vs* 12.5%),且伴随认知与行为的改善;TMS主要作用于皮层,但通过皮层-深部环路(如皮层-丘脑通路)的投射效应,亦能间接调控深部网络,这为多模态联合调控提供了生理学基础。

2.3 无创深部调控的挑战与优化方向

多项研究已证实,个体解剖差异会显著影响无创调控的聚焦精度;此外,头皮电导率、颅骨厚度及脑沟回形态等因素也会导致TI电场、tFUS声场及TMS磁场的分布偏离预期。因此需基于患者自身的MRI/CT数据构建高精度有限元模型(finite element model, FEM)指导参数优化,这一方法体现了模型驱动在无创调控中的关键作用。

而无创深部调控的安全性方面,虽未见严重不良事件的报道,但长期累积效应及潜在的微损伤(如tFUS空化效应、TMS诱发发作风险)仍需大样本随访验证其潜在的长期慢性不良影响[30-33]。

此外,单一技术往往难以兼顾深部聚焦与全脑网络调控,未来优化方向在于多模态协同,如结合TMS的皮层预调控与TI/tFUS的深部打击,或开发基于EEG实时反馈的"闭环无创调控系统",利用计算模型阐明网络共振与突触可塑性等后效应机制,从而实现经验性刺激向精准智能调控的跨越。

2.4 多模态协同调控

多模态联合刺激是指将两种或两种以上的调控技术进行组合应用,利用不同刺激方法独特的物理优势实现靶点调控的全脑网络覆盖和协同增效[34]。无创调控可以直接与闭环植入式系统联合,TI可作为无创筛查工具,基于数据驱动发现的靶点模拟刺激效果,筛选适合植入的患者,实现从无创评估到有创治疗的递进式干预路径;同时不同的无创调控也可以联用,如皮层与深部脑区的联合调控——TMS作用于皮层致痫灶、TI作用于深部网络枢;这样也可实现全脑网络覆盖,尤其适用于存在多灶或广泛网络异常的复杂病例。多模态协同的个体化应用在于可根据患者特定的网络异常模式定制组合方案:对于以皮层病灶为中心、向深部结构传播的癫痫网络,可设计皮层刺激抑制发作起始、深部刺激阻断传播路径的组合策略。

3 从数据驱动到模型驱动的范式融合

3.1 两种研究范式的本质区别

数据驱动范式以真实临床数据中的模式、生物标志物、因果关联发现为核心目标且典型方法是机器学习、信号处理、网络分析,输入是SEEG、MEG、fMRI等高维临床数据并且输出是"什么有效",即哪些特征可预测疗效以及哪些节点是Hub[35-37]。数据驱动的优势是直接面向临床现象并发现未知关联且临床相关性高,因而临床决策可获得直接依据;而局限则是极其依赖数据质量与样本量并且难以外推至未观测场景,泛化力较弱且机制解释力较弱,故而"为什么有效"难被回答。

模型驱动范式以构建可计算虚拟大脑并模拟、预测干预效果为核心目标且典型方法是生物物理模型、有限元模拟、动态系统理论,输入是个体解剖结构、电生理参数、生物物理规律并且输出是"为什么有效"以及进行反向事实推理,即改变刺激参数会怎样、同时刺激两个靶点会协同还是干扰[38-41]。模型驱动的优势即为可进行反向事实推理、可定量优化、可解释机制并且能在虚拟空间中预演多种干预方案。模型驱动局限是模型简化可能导致失真且参数估计依赖数据并且构建复杂,因而模型个性化需要多模态数据支持。

3.2 两种范式的关系:互补而非替代

数据驱动与模型驱动并非替代关系,而是知识发现与验证链条中的2个关键环节。数据驱动为模型提供锚点且基于电生理标志物的网络枢纽研究为模型驱动提供必须复现和解释的目标现象。这是因为数字孪生脑模型必须能够模拟病理性活动在网络枢纽区域聚集并且必须复现个体特异性发作传播模式。模型驱动为数据提供试验场且当数据驱动提示刺激特定枢纽有效时,模型驱动可系统探索刺激频率、强度以及多靶点组合等参数空间并回答最优参数组合与不同参数网络效应差异等问题。临床试验难以逐一验证的假设可在虚拟孪生脑中反复模拟。多模态人工智能模型的发展为两种范式融合提供技术支撑并且该路径通过整合神经影像、电生理、临床表型等多维数据在数据驱动发现与模型驱动预测之间建立桥梁,使研究路径从关联走向因果并从描述走向预测[42-43]。

3.3 从数据到模型的融合:个体化调控的实现路径

两种范式的融合正在形成从数据到知识、从知识到干预、再从干预回到数据的完整闭环。数据挖掘阶段对植入SEEG患者进行高密度记录并通过病理性高频振荡网络分析、发作期功能连接动态分析等方法识别个体特异性癫痫Hub,产出内容是候选靶点列表。该阶段核心是从多模态数据中提取具有机制意义与干预价值的特征。

模型构建与模拟阶段以同一患者MRI结构像以及弥散张量成像为基础来搭建个体化脑结构网络并结合fMRI/EEG/MEG等功能模态数据以及解剖学先验

知识优化数字孪生脑关键参数。研究团队把候选靶点输入模型并结合有限元建模模拟不同刺激参数下电场分布与网络效应,因而模型可给出最优刺激处方预测。临床验证阶段把模型推荐处方用于患者且可采用TI等无创深部刺激或植入式系统,医生实时记录电生理数据并观察发作间期放电、高频振荡等生物标志物变化,故而疗效评估与模型预测准确性验证可同步完成。模型迭代阶段把验证数据反馈回模型并修正参数、更新模型,使得个体化模型可持续优化;该闭环迭代机制使模型随临床数据积累而不断提升预测准确性并形成学习型医疗系统。

3.4 数字孪生脑作为整合平台

在数字孪生脑广义框架下虚拟脑孪生(virtual brain twin, VBT)是当前更具可操作性与前瞻性的实现形式。VBT是终极整合平台并且可把SEEG、fMRI等临床大数据转化为可计算且个体化的生成性模型[44-45]。VBT不是大脑结构的数字化复制而是遵循生物物理规律并可进行反事实推理与干预模拟的动态系统。其核心构建流程包括基于T1-MRI提取高分辨率皮层表面与皮层下核团几何结构、基于弥散张量成像估计白质纤维连接并构建个体化脑连接组、把皮层分割为数万顶点以支持高分辨率神经场模拟[44]。

LOPEZ-SOLA等[46]以及DOLLOMAJA等[47]提出的个性化全脑模型框架,利用了临床常规采集的影像及电生理数据,在可接受的时间范围内就患者特异性虚拟孪生体做了高精度构建:即先整合SEEG、MRI、弥散MRI数据,再用神经群模型模拟全脑动力学,继而用进化算法对模型参数予以优化,使得模拟功能连接与经验功能连接的相关性达到最大,患者特异性发作传播模式得以复现。WANG等[48]的研究首次展示了在VBT中模拟刺激诱发发作的过程,并从中提取了致痫区网络定位信息,该研究为侵入性诊断向无创诊疗的转化建立了扎实的方法学基础。

针对数据驱动发现的枢纽靶点,电场分布模拟可借助VBT完成,刺激配置亦可通过该平台优化,同时复杂组合的时空效应亦可被模拟。欧盟脑计划已将首个科学创新奖授予"虚拟脑"团队(虚拟癫痫患者),其相关模型目前已进入临床前研究阶段。VBT作为整合平台有明确而突出的核心价值:将临床大数据转化为可计算的个体化模型,因此数据真正指导干预成为可能。难得的是,平台还为数据驱动发现提供了机制性解释及验证环境,可用虚拟试验优化刺激方案,临床试错因而大大减少;同时VBT还可反向指导下一轮数据采集与发现,形成数据-模型-临床的良性循环。

4 挑战与未来图景

4.1 当前挑战与瓶颈

尽管个体化神经调控已显示出重要前景,但其真正进入精准诊疗仍面临技术、方法学与临床决策三方面瓶颈。在技术层面,个体化建模尚缺乏统一标准,不同中心在影像预处理、连接组重建、神经动力学模型选择及刺激场模拟流程上差异明显,导致结果可重复性有限。尤其对于数字孪生脑而言,其参数众多,而临床可获得数据有限且存在噪声,如何从有限样本中可靠估计模型参数并避免过拟合,是当前最核心的建模难题之一。若模型在训练数据上拟合良好,却无法外推至真实临床决策场景,则其辅助价值将受到根本限制。

方法学层面,数据驱动与模型驱动尚未形成标准化融合工作流。数据驱动识别到的Hub,是否必然对应模型模拟中的最优刺激靶点,仍缺乏系统验证。若二者一致,说明数据特征可能具有较强机制含义;若二者不一致,则需进一步回答:究竟是模型未能充分反映真实网络动力学,还是数据所提示的枢纽更多反映相关性而非因果性?这一问题直接关系到未来个体化处方应更依赖"经验数据中的显著节点",还是更依赖"生成模型中的最优控制点"。

临床决策层面,模型输出如何进入真实决策流程仍不明确。当模型推荐的最优靶点或刺激参数与临床医生基于EZ/SOZ、功能区保护及既往经验形成的判断发生冲突时,何者应具有更高权重,目前尚无理论依据。与此相关,未来临床试验不应仅验证模型"是否能拟合数据",更应验证模型引导的方案是否在疗效、安全性、成本效益比和决策效率等方面优于传统路径。此外,无创深部调控的长期安全性、慢性累积效应以及多模态协同策略的卫生经济学价值,也均需更长期和更大样本的前瞻性研究支持。

4.2 分层递进的决策路径

基于现有证据与技术成熟度,难治性癫痫的神经调控可采用分层递进的临床路径。第一层是成熟技术层,即依据患者癫痫类型、病灶定位可达性及侵入性接受度,在闭环VNS、RNS与ANT-DBS等已较成熟的方案中进行分层选择,并结合术后随访持续优化参数。第二层是网络解析层,即在术前评估中充分整合SEEG、MRI、fMRI、MEG等多模态信息,识别个体化致痫网络中的关键枢纽,从而为后续刺激靶点提供功能性依据。第三层是模型预演层,即基于个体化结构连接和功能数据构建数字孪生脑,在虚拟环境中测试不同靶点、参数及单靶点/多靶点组合的网络效应,以形

成面向患者个体的刺激处方预测。第四层是闭环验证层,即将模型推荐方案用于真实临床实施,并以电生理标志物变化、发作控制及不良反应作为反馈,反向修正模型参数。由此,神经调控路径将从“经验性试探”逐步过渡到“数据识别-模型预测-临床验证-持续迭代”的学习型闭环体系。

4.3　面向实时闭环调控的未来路径

值得指出的是,当前VBT在癫痫神经调控中的主要作用,仍集中于个体化网络重建、机制解释和干预方案预演,因此总体上更接近离线或准离线的决策支持工具。近期CHIAPPALONE等[49]进一步提出“神经拟态孪生”的概念,主张将数字孪生框架与神经拟态工程相结合,通过硬件级神经信号处理、硬件生物拟态网络及软件自动调参模块,实现与生物脑之间的实时双向闭环通信,从而支持在线神经状态解码、刺激参数自适应优化及长期个体化更新。与主要用于虚拟试验的VBT相比,该框架更强调系统在治疗过程中的伴随运行能力,并提出了从前期验证、器械合规、医院集成到网络安全和伦理治理的临床转化路线图。对于癫痫而言,这一设想的潜在意义在于:神经调控的靶点和参数不再被视为一次性确定的静态处方,而是可依据患者网络状态、病程演变及治疗反应持续更新的动态闭环策略。不过,目前神经拟态孪生仍属于前瞻性方向,其在癫痫人群中的可行性、有效性和安全性仍需进一步验证。最后,我们依此提出了完整的个体化神经调控治疗癫痫的发展蓝图(图1)。

4.4　伦理与监管考量

无创深部调控技术的推广带来了伦理与监管的新挑战。监管部门需明确新型刺激技术(如TI)监管分类与审批路径,依据严格临床试验确立准入标准;而医疗体系必须利用长期跟踪登记系统主动监测技术产生的累积效应与远期风险。医生在知情同意环节应充分披露技术探索性质、潜在风险及不确定性以保障患者知情权。对于政策制定者则需预见新技术应用可能加剧资源分配差异并制定配套政策,使得前沿技术可及性与公平性得到保障。

5　展望

癫痫个体化神经调控的未来,不在于数据驱动与模型驱动二者孰优,而在于如何将二者在数字孪生脑平台上有效耦合。数据驱动负责从真实世界多模态信号中识别具有干预价值的个体化网络特征,模型驱动则负责在虚拟空间中验证机制、筛选靶点并优化刺激参数。随着植入式系统、无创深部调控与多模态人工智能模型的持续发展,未来神经调控有望从“经验性调参”走向“机制性预测”,并最终形成面向患者个体、能够持续学习与迭代优化的精准诊疗体系。

利益冲突　本文所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] THIJS R D, SURGES R, O'BRIEN T J, *et al*. Epilepsy in adults [J]. Lancet, 2019, 393(10172): 689-701. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32596-0.

[2] RYVLIN P, RHEIMS S, HIRSCH L J, *et al*. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(12): 1038-1047.

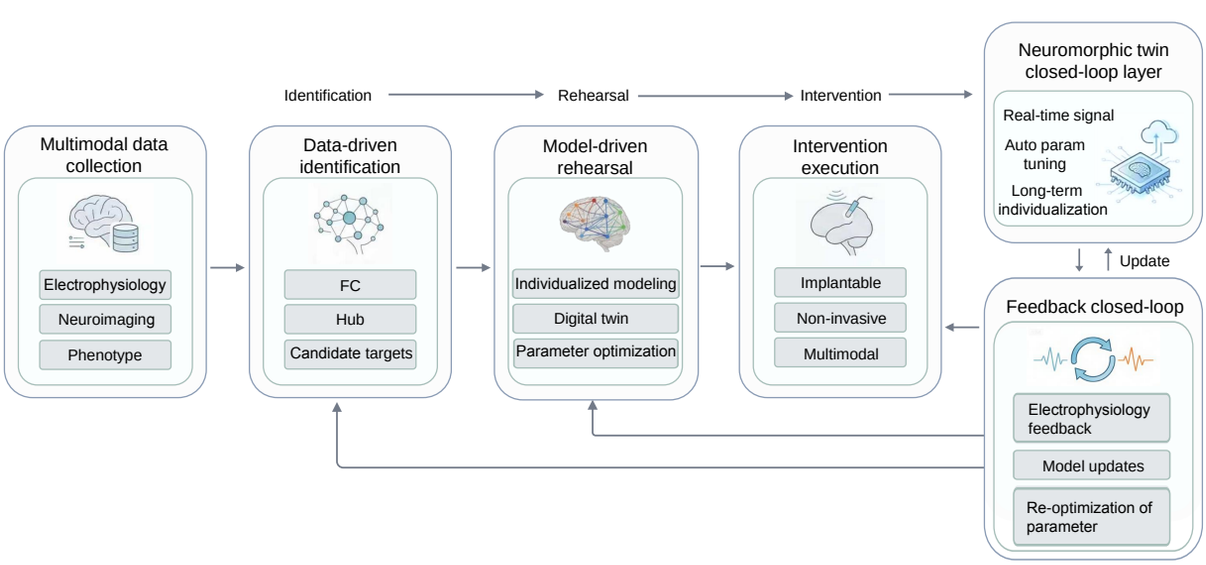


图1　个体化神经调控流程图

Figure 1　Flowchart of individualized neuromodulation

DOI:10.1016/S1474-4422(21)00300-8.

[3] LIANG S S, WANG L K, SHEN K F, *et al*. Targeting brain hubs of ictal fast ripple activity to reduce seizures in patients with drug-resistant epilepsy[J]. Sci Transl Med, 2025, 17(830): eadq4423. DOI:10.1126/scitranslmed.adq4423.

[4] CASTELO-PABLOS M F, HUERTA-HURTADO A M, ARMENDÁRIZ-BETANCOURT I, *et al*. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy and predictors for seizure freedom: a nationwide multicenter cohort study in Mexico[J]. Epileptic Disord, 2026: epd2.70202. DOI: 10.1002/epd2.70202.

[5] MUTHIAH N, AKWAYENA E, VODOVOTZ L, *et al*. Comparison of traditional and closed loop vagus nerve stimulation for treatment of pediatric drug-resistant epilepsy: a propensity-matched retrospective cohort study[J]. Seizure, 2022, 94: 74-81. DOI:10.1016/j.seizure.2021.11.016.

[6] PAHARI S, DELANEY H, ADELSON P D. Practice variability in vagus nerve stimulation settings for drug-resistant epilepsy and a pilot quality improvement initiative to optimize stimulation parameters[J]. J Neurosurg, 2026: 1-9. DOI:10.3171/2025.9.jns251489.

[7] FAHOUM F, BOFFINI M, KANN L, *et al*. VNS parameters for clinical response in epilepsy[J]. Brain Stimul, 2022, 15(3): 814-821. DOI:10.1016/j.brs.2022.05.016.

[8] DENG D, JUNG B, MNATSAKANYAN L, *et al*. Responsive neurostimulation leads targeting intracranial sites with ictal high-frequency oscillation onset patterns are associated with better 2-year seizure control outcomes[J]. Epilepsia, 2026: 70115. DOI:10.1002/epi.70115.

[9] JAFFEEE S, KITE T S, ARORA S, *et al*. Single-center retrospective analysis of responsive neurostimulation outcomes[J]. Surg Neurol Int, 2025, 16: 423. DOI: 10.25259/sni_130_2025.

[10] NAIR D R, LAXER K D, WEBER P B, *et al*. Nine-year prospective efficacy and safety of brain-responsive neurostimulation for focal epilepsy[J]. Neurology, 2020, 95(9): e1244-e1256. DOI:10.1212/wnl.0000000000010154.

[11] SALANOVA V, WITT T, WORTH R, *et al*. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy[J]. Neurology, 2015, 84(10): 1017-1025. DOI:10.1212/WNL.0000000000001334.

[12] HU T Q, XIE H T, SHAN M, *et al*. Long-term efficacy of anterior nucleus of the thalamus deep brain stimulation in drug-resistant epilepsy: a 5-year multicenter study[J]. BMC Med, 2025, 23(1): 615. DOI:10.1186/s12916-025-04465-5.

[13] PELTOLA J, COLON A J, PIMENTEL J, *et al*. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus in drug-resistant epilepsy in the MORE multicenter patient registry[J]. Neurology, 2023, 100(18): e1852-e65. DOI:10.1212/WNL.0000000000206887 DOI:10.1212/WNL.0000000000206887.

[14] DAN R M, ZHANG H H, BAI J C. Closed-loop control of epilepsy based on reinforcement learning[J]. Int J Neur Syst, 2026, 36(2): 2550074. DOI:10.1142/s0129065725500741.

[15] MOHAMMADPOUR M, KAPELLER C, KAMADA K, *et al*. Epileptiform discharges and high-frequency oscillations (HFOs) aid in identifying seizure location[C]//2025 47th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). Copenhagen, Denmark: IEEE, 2025: 1-6. DOI: 10.1109/EMBC58623.2025.11254185.

[16] DIMAKOPOULOS V, GOTMAN J, KLIMES P, *et al*. Multicentre analysis of seizure outcome predicted by removal of high-frequency oscillations[J]. Brain, 2025, 148(5): 1769-1777. DOI:10.1093/brain/awae361.

[17] SHI W, SHAW D, WALSH K G, *et al*. Spike ripples localize the epileptogenic zone best: an international intracranial study[J]. Brain, 2024, 147(7): 2496-2506. DOI:10.1093/brain/awae037.

[18] DEMCHENKO I, TAILOR I, CHEGINI S, *et al*. Human applications of transcranial temporal interference stimulation: a systematic review[J]. Brain Stimul, 2025, 18(6): 2054-2066. DOI:10.1016/j.brs.2025.10.023.

[19] IVANOV B, TOTH J E, MANDALI A, *et al*. Beyond the surface: a review of transcranial temporal interference stimulation for deep brain modulation[J]. Front Neurol, 2025, 16: 1661049. DOI:10.3389/fneur.2025.1661049.

[20] O'REILLY M A. Exploiting the mechanical effects of ultrasound for noninvasive therapy[J]. Science, 2024, 385(6714): eadp7206. DOI:10.1126/science.adp7206.

[21] KRISHNA V, SAMMARTINO F, REZAI A L. A review of the current therapies, challenges, and future directions of transcranial focused ultrasound technology: advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA Neurol, 2018, 75(2): 246. DOI:10.1001/jamaneurol.2017.3129.

[22] BAUER P R, DE GOEDE A A, STERN W M, *et al*. Long-interval intracortical inhibition as biomarker for epilepsy: a transcranial magnetic stimulation study[J]. Brain, 2018, 141(2): 409-421. DOI:10.1093/brain/awx343.

[23] DEVLIN J T, WATKINS K E. Stimulating language: insights from TMS[J]. Brain, 2007, 130(3): 610-622. DOI:10.1093/brain/awl331.

[24] MISSEY F, ACERBO E, DICKEY A S, *et al*. Non-invasive temporal interference stimulation of the hippocampus suppresses epileptic biomarkers in patients with epilepsy: biophysical differences between kilohertz and amplitude modulated stimulation[J]. Brain Stimul, 2026, 19(1): 102981. DOI:10.1016/j.brs.2025.11.008.

[25] BUBRICK E J, MCDANNOLD N J, OROZCO J, *et al*. Transcranial ultrasound neuromodulation for epilepsy: a pilot safety trial[J]. Brain Stimul, 2024, 17(1): 7-9. DOI: 10.1016/j.brs.2023.11.013.

[26] LEE C C, CHOU C C, HSIAO F J, *et al*. Pilot study of focused ultrasound for drug-resistant epilepsy[J]. Epilepsia, 2022, 63(1): 162-175. DOI:10.1111/epi.17105.

[27] SINHA R, JAUHARI P, KUMAR A, *et al*. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy in children with drug refractory focal epilepsy—a randomized trial[J]. Seizure Eur J Epilepsy, 2025, 130: 150-158. DOI:10.1016/j.seizure.2025.06.020.

[28] MISHRA A, MAITI R, MISHRA B R, *et al*. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on seizure frequency and epileptiform discharges in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis[J]. J Clin Neurol, 2020, 16(1): 9. DOI:10.3988/jcn.2020.16.1.9.

[29] SUN W, MAO W, MENG X H, *et al*. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study[J]. Epilepsia, 2012, 53(10): 1782-1789. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x.

[30] REKTOROVÁ I, PUPÍKOVÁ M, FLEURY L, *et al*. Non-invasive brain stimulation: current and future applications in neurology[J]. Nat Rev Neurol, 2025, 21(12): 669-686. DOI:10.1038/s41582-025-01137-z.

[31] DANESHZAND M, GUERIN B, KOTLARZ P, *et al*. Model-based navigation of transcranial focused ultrasound neuromodulation in humans: application to targeting the amygdala and thalamus[J]. Brain Stimul, 2024, 17(4): 958-969. DOI:10.1016/j.brs.2024.07.019.

[32] XU S M, CUI H, XIAO X, *et al*. Precision at deep brain: noninvasive temporal interference stimulation[J]. ACS Nano, 2025, 19(46): 39589-39614. DOI:10.1021/acsnano.5c15238.

[33] CLINE C C, KELLER C J. Personalizing brain stimulation for psychiatric disorders: from circuits to closed-loop control[J]. Am J Psychiatry, 2026, 183(3): 169-179. DOI: 10.1176/appi.ajp.20251327.

[34] WANG M M, ZHOU H T, ZHANG X M, *et al*. Alleviating cognitive impairments in bipolar disorder with a novel DTI-guided multimodal neurostimulation protocol: a double-blind randomized controlled trial[J]. BMC Med, 2025, 23(1): 334. DOI:10.1186/s12916-025-04174-z.

[35] BOMATTER P, PAILLARD J, GARCES P, *et al*. Machine learning of brain-specific biomarkers from EEG[J]. EBioMedicine, 2024, 106: 105259. DOI: 10.1016/j.ebiom.2024.105259.

[36] CALHOUN V D, PEARLSON G D, SUI J. Data-driven approaches to neuroimaging biomarkers for neurological and psychiatric disorders: emerging approaches and examples[J]. Curr Opin Neurol, 2021, 34(4): 469-479. DOI: 10.1097/wco.0000000000000967.

[37] MAO J W, YE X L, LI Y H, *et al*. Dynamic network connectivity analysis to identify epileptogenic zones based on stereo-electroencephalography[J]. Front Comput Neurosci, 2016, 10: 113. DOI:10.3389/fncom.2016.00113.

[38] JIRSA V, WANG H F, TRIEBKORN P, *et al*. Personalised virtual brain models in epilepsy[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(5): 443-454. DOI:10.1016/S1474-4422(23)00008-X.

[39] SANZ-LEON P, KNOCK S A, SPIEGLER A, *et al*. Mathematical framework for large-scale brain network modeling in the virtual brain[J]. Neuroimage, 2015, 111: 385-430. DOI:10.1016/j.neuroimage.2015.01.002.

[40] AHMADIPOUR M, FATTORINI F, MENEGHETTI N, *et al*. In silico model of basal ganglia deep brain stimulation in Parkinson's disease captures range of effective parameters for pathological beta power suppression[J]. PLoS Comput Biol, 2026, 22(2): e1013280. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1013280.

[41] LI M J, PU M, BAETENS K, *et al*. Human cerebellum and social navigation: cerebello-cerebral connectivity using dynamic causal modelling[J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2025, 20(1): nsaf096. DOI:10.1093/scan/nsaf096.

[42] LARIVIÈRE S, SCHAPER F L W V J, ROYER J, *et al*. Brain networks for cortical atrophy and responsive neurostimulation in temporal lobe epilepsy[J]. JAMA Neurol, 2024, 81(11): 1199. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.2952.

[43] HO J C, AUNG T, DAMIANI A, *et al*. Refining centromedian nucleus stimulation for generalized epilepsy with targeting and mechanistic insights from intraoperative electrophysiology[J]. Nat Commun, 2025, 16: 5272. DOI: 10.1038/s41467-025-60183-9.

[44] WANG H E, TRIEBKORN P, BREYTON M, *et al*. Virtual brain twins: from basic neuroscience to clinical use[J]. Natl Sci Rev, 2024, 11(5): nwae079. DOI:10.1093/nsr/nwae079.

[45] HASHEMI M, DEPANNEMAECKER D, SAGGIO M, *et al*. Principles and operation of virtual brain twins[J]. IEEE Rev Biomed Eng, 2026, 19: 111-139. DOI: 10.1109/RBME.2025.3562951.

[46] LOPEZ-SOLA E, MERCADAL B, LLEAL-CUSTEY È, *et al*. Personalized whole-brain models of seizure propagation[J]. J Neural Eng, 2025, 22(5): 056019. DOI:10.1088/1741-2552/ae08e9.

[47] DOLLOMAJA B, MAKHALOVA J, WANG H F, *et al*. Personalized whole brain modeling of status epilepticus[J]. Epilepsy Behav, 2023, 142: 109175. DOI:10.1016/j.yebeh.2023.109175.

[48] WANG H E, DOLLOMAJA B, TRIEBKORN P, *et al*. Virtual brain twins for stimulation in epilepsy[J]. Nat Comput Sci, 2025, 5(9): 754-768. DOI:10.1038/s43588-025-00841-6.

[49] CHIAPPALONE M, LEVI T. Advancing neuroengineering with neuromorphic twins[J]. Nat Commun, 2026, 17: 1938. DOI:10.1038/s41467-026-68923-1.

(收稿:2026-03-06;修回:2026-03-29)

(编辑 栾 嘉)