

# 超声治疗中枢神经系统疾病的研究进展

赵邓超 陈 昕 陈思平 王 峰 沈圆圆

**摘 要** 目前针对中枢神经系统疾病的常规治疗方法主要为开颅手术治疗或药物治疗。近年随着超声技术的发展,超声可无创地通过人体完整的颅骨,结合组织产生的生物效应能达到治疗中枢神经系统疾病的作用。本文对近年来超声在中枢神经系统疾病治疗上的应用进展作一综述。

**关键词** 中枢神经系统疾病;超声治疗;神经调控

[中图分类号]R445.1 [文献标识码]A

## Research progress of ultrasound therapy for central nervous system diseases

ZHAO Dengchao, CHEN Xin, CHEN Siping, WANG Feng, SHEN Yuanyuan

Shenzhen University Health Science Center School of Biomedical Engineering, Shenzhen 518071, China

**ABSTRACT** At present, the conventional treatment for central nervous system diseases is surgery or drug therapy. With the capability of penetrating through human skull non-invasively, the biological effects produced by tissues and ultrasound can be utilized in the treatment of central nervous system diseases. This paper reviews the application of ultrasound in the treatment of central nervous system diseases in recent years.

**KEY WORDS** Central nervous system diseases; Ultrasound therapy; Neuromodulation

随着人口老龄化的发展,帕金森病、特发性震颤、神经性疼痛、脑胶质瘤、阿尔兹海默综合征(Alzheimer's disease, AD)等中枢神经系统(central nervous system, CNS)疾病的患者数量越来越多。由于CNS疾病的病因和发病尚不明确,出现症状前不易确诊;且血脑屏障的存在导致能进入患者脑组织的药量很低<sup>[1]</sup>,给预防和治疗CNS疾病带来了严峻的挑战。目前临床上已经开展应用经颅磁共振引导聚焦超声(transcranial MR-guided focused ultrasound, tcMRgFUS)治疗震颤、运动障碍等。近年来出现的超声神经调控新技术也开始了临床前研究。本文就近年超声治疗CNS疾病的研究进展进行综述,报道如下。

### 一、生物学超声的生物效应

超声波以连续波或脉冲的形式传入人体多种组织,与生物组织相互作用的过程中,产生热效应和非热效应,这些效应是超声应用于医学治疗的基础<sup>[2]</sup>。热效应是由于超声波在组织中传播时,散射的能量被周围组织吸收,导致组织温度的升高。非热效应包括空化效应、力学效应等,其中空化效应为在超声的作用下,组织中的微小气泡或注射的微泡振动、生长并不断

聚集声场能量,当能量达到阈值时,空化气泡急剧崩溃闭合的过程;力学效应为超声在组织的传播过程中,由于物体对入射声波的吸收和散射作用,引起声能密度变化而产生声辐射力。研究<sup>[3]</sup>表明空化效应在超声神经调控的作用机制中起主导地位,可能超过热效应和声辐射力效应的作用。目前临床上应用tcMRgFUS的MR过程获取的图像来引导聚焦超声波的发送,达到破坏靶区脑组织的目的,从而治疗CNS疾病。

### 二、高能量超声消融治疗CNS疾病的研究进展

1. 帕金森病:为好发于老年人的神经变性病,其临床主要特征为运动障碍,60岁以上发病率可达1%<sup>[4]</sup>。Magara等<sup>[5]</sup>首次应用tcMRgFUS技术对帕金森病患者进行治疗,术后3个月依据统一帕金森病评定量表和综合症状缓解进行评估,结果发现评分分别降低了7.6%、22.5%,但同时也出现了复发现象;随后改进方案后进行再治疗,评分分别降低了60.9%、56.7%。结果表明该方法治疗帕金森病具有可行性、安全性、准确性,术后无神经系统方面的副作用。Sperling等<sup>[6]</sup>对震颤性帕金森病患者行聚焦超声丘脑切开术,术后3个月发现手术组和对照组在认

基金项目:深圳市战略新兴产业发展专项资金基础研究项目(JCYJ20160520175319943);广东省普通高校特色创新(自然科学)项目(2016KTSX123);广东省医学科学技术研究基金项目(A2017289);深圳市基础研究计划(JCYJ20170413100222613, JCYJ20170306154931588)

作者单位:518071 深圳市,深圳大学医学部生物医学工程学院(赵邓超、陈昕、陈思平、沈圆圆);深圳市康宁医院精神卫生研究所(王峰)

通讯作者:沈圆圆, Email: shenyuan@szu.edu.cn

知、情绪或行为上无明显差异,结果表明单侧聚焦超声丘脑切开术可以改善震颤性帕金森病患者的生活质量和活动能力。应用超声消融靶区脑组织对帕金森病有较好的治疗效果,虽然有复发的现象,但术后患者的生活质量得到改善,且无神经系统方面的副作用,提示该方法治疗帕金森病前景广阔。

2. 特发性震颤:为最常见的运动障碍疾病之一,其临床表现不仅包括典型的动作或姿势性震颤,还包括一些非运动症状如认知障碍、睡眠障碍及嗅觉障碍等<sup>[7]</sup>。Lipsman 等<sup>[8]</sup>对 4 例特发性震颤患者进行了 tcMRgFUS 治疗,术后评估发现患者的临床震颤评分下降,书写和运动能力提升,表明在 MR 引导下的聚焦超声可能是治疗致残的、耐药性特发性震颤的一种安全有效的方法,但目前缺乏大规模的实验证实该方法的安全性、有效性和持久性。Jung 等<sup>[9]</sup>分析了 20 例接受单侧 MRgFUS 丘脑切开术的特发性震颤患者病例资料,定期对患者进行随访评估,结果发现术后 1 年患者不仅在震颤控制方面有着积极的作用,且认知功能和生活质量显著改善。表明 tcMRgFUS 对有耐药性等特发性震颤患者有较好的疗效,具有十分重要的临床意义。

3. 神经性疼痛:由外周神经、中枢神经损伤或功能异常引起的慢性疼痛<sup>[10]</sup>。Jeanmonod 等<sup>[11]</sup>应用 tcMRgFUS 技术治疗 11 例神经性疼痛患者,在 51℃~64℃ 的峰值温度下作用于中央外侧丘脑核的后部,产生了直径为 3~4 mm 的热消融范围。术后 6 例患者疼痛得到了快速和持续的缓解,影像学显示其热消融部位出现由水肿包围的椭圆形热潮,1 例患者发生并发症(出血),后将空化检测和超声温度控制在 60℃ 以下,有效避免了并发症的产生。由此可见,tcMRgFUS 技术对神经性疼痛有较好的临床应用前景,温度是其关键因素之一。

4. 脑胶质瘤:为人体中枢神经系统中最常见的原发性肿瘤,在脑肿瘤中有着较高的复发率和死亡率,且由于血脑屏障的存在,到达病灶的药量很低<sup>[12]</sup>。超声联合微泡开放血脑屏障能提高到达病灶的药量。脑组织在加热的情况下其组织蛋白发生变性,从而使脑肿瘤组织的细胞死亡,超声的空化效应产生的机械性破坏使脑组织细胞液化坏死或失活,能够高精度作用于靶组织,对周围组织影响小,且该方法可以检测和控制<sup>[13-14]</sup>。Coluccia 等<sup>[15]</sup>对 1 例丘脑复发性胶质母细胞瘤患者行 tcMRgFUS 消融治疗,结果发现在不造成患者的神经缺陷或其他不良反应的情况下,实现了部分肿瘤消融,证明应用 tcMRgFUS 安全消融脑肿瘤组织的可行性。由此可见,tcMRgFUS 可以无创、有效、准确消融脑肿瘤组织,避免了开颅手术的风险。

5. 神经退行性疾病:AD 是进行性发展的致死性神经退行性疾病,临床表现为认知和记忆功能不断恶化,日常生活能力进行性减退,伴有神经精神症状和行为障碍。2016 年数据显示全球约有 4700 万 AD 患者<sup>[16]</sup>。由于血脑屏障的存在,阻碍了许多有治疗作用的大分子物质进入脑内,影响了治疗效果<sup>[17]</sup>。最近研究<sup>[18]</sup>表明,超声可用于去除动物脑内的淀粉样蛋白沉积,并改善记忆认知功能。Leinenga 等<sup>[18]</sup>研究发现在没有其他给药的情况下,超声辐照联合微泡对 AD 转基因小鼠进行血脑屏障的开放,可以去除小鼠脑中 A $\beta$  蛋白的沉积,术后对小鼠经

Y 型迷宫的空间记忆任务进行测试,结果表明超声辐照组小鼠的记忆功能得到了改善。Lipsman 等<sup>[19]</sup>应用 tcMRgFUS 联合微泡的方法开放了 5 例患有早期至中期 AD 患者的血脑屏障,结果发现血脑屏障可安全、暂时、重复地开放,所有患者在手术当天和随访期间无死亡、出血、肿胀或神经功能缺损现象,3 个月内患者的认知评分未显著下降,A $\beta$  蛋白在超声辐照后组织成分未发生改变。由此可见,超声联合微泡可有效、无创、可逆、重复地开放动物和人的血脑屏障,可消除 AD 的 A $\beta$  蛋白,通过开放的血脑屏障,或与药物结合从而递送大分子药物入脑,是一种治疗 AD 潜在的方法。

### 三、低能量超声神经调控应用于 CNS 疾病治疗的研究进展

神经调控为近年来出现的无创性脑刺激与调控新技术,实现了对神经刺激和抑制双模调控作用,其超声能量远低于超声消融的能量。通过不同强度、频率、脉冲重复频率、脉冲宽度、持续时间等参数使刺激部位的中枢神经产生刺激或抑制的效应。经颅超声神经调控可以非侵入性透过颅骨在脑内聚焦,空间分辨率高,相对于原本治疗方法的毁损和切除而言,该过程可逆,治疗参数可被体外调整<sup>[20-21]</sup>。Deffieux 等<sup>[22]</sup>研究结果证实聚焦超声可以调节清醒的灵长类动物的高级认知行为,具有良好的空间分辨率,可用于探究无创性治疗方面的应用。2018 年,Wynn 等<sup>[23]</sup>应用超声辐照人的头部初级运动皮层区域,结果发现超声能抑制单脉冲运动诱发电位的振幅,还可减少简单刺激响应任务的反应时间,这是超声对人类的运动皮层兴奋性和运动行为影响的首次报道,并证实了超声能产生有效的神经元抑制作用。

超声在不同参数条件下对神经的作用不同,目前所需的参数仍处于研究阶段。此外,对啮齿动物神经调控的研究尚有局限性,原因为超声刺激的面积相对较大,且次级声压峰值会影响目标焦点区域外的其他大脑区域<sup>[24]</sup>。超声神经调控显示出超声消融所不具有的优势如功率低、可双向调节等,具有治疗 CNS 疾病的潜力,但其作用机制和参数还需继续研究。

### 四、总结与展望

超声作为一种治疗 CNS 疾病的方法正在逐步开展临床应用,现阶段超声消融和超声联合微泡开放血脑屏障取得了一定的成果;超声神经调控经过大量的临床前实验显现出了超声消融所不具有的优势,但神经调控作用的机制和不同超声参数所产生的效应仍处于研究阶段。未来的研究方向可能集中在两个方面:①研究超声是如何引起特定的细胞和分子变化,从而更好地理解超声调控的机制;②对超声参数进行定量研究,并且对各项参数间的交互作用进行探索。合理选择及确定超声参数,不但有助于进一步揭示超声神经调控的机制,还能使超声神经调控技术在实验动物和人类研究中得到快速发展。

### 参考文献

- [1] Leinenga G, Langton C, Nisbet R, et al. Ultrasound treatment of neurological diseases current and emerging applications [J]. Nat Rev Neurol, 2016, 12(3):161-174.

- [2] 万明习,宗瑜瑾,王素品.生物医学超声学[M].北京:科学出版社,2010:1-30.
- [3] King RL, Brown JR, Newsome WT, et al. Effective parameters for ultrasound-induced in vivo neurostimulation [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2):312-331.
- [4] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2017, 124(8):901-905.
- [5] Magara A, Bühler R, Moser D, et al. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease [J]. *J Ther Ultrasound*, 2014, 2(1):11-18.
- [6] Sperling SA, Shah BB, Barrett MJ, et al. Focused ultrasound thalamotomy in Parkinson disease: Nonmotor outcomes and quality of life [J]. *Neurology*, 2018, 91(14):1275-1284.
- [7] 赵宇文,孙启英,李凯,等.原发性震颤的遗传学研究进展[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2017, 34(5):767-771.
- [8] Lipsman N, Schwartz ML, Huang Y, et al. MR-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: a proof-of-concept study [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5):462-468.
- [9] Jung NY, Park C, Chang WS, et al. Effects on cognition and quality of life with unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor [J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44(2):8.
- [10] Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy [J]. *Life Sci*, 2004, 74(21):2605-2610.
- [11] Jeanmonod D, Werner B, Morel A, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain [J]. *Neurosurgical Focus*, 2012, 32(1):1.
- [12] 皮兆柯,李芳芳,李粤,等.低频超声联合微泡输送药物治疗脑胶质瘤的研究进展[J]. *生物医学工程学进展*, 2016, 37(2):78-84.
- [13] Jolesz FA, Hynynen K, McDannold N, et al. MR imaging-controlled focused ultrasound ablation: a noninvasive image-guided surgery [J]. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2005, 13(3):545-560.
- [14] Konofagou EE, Tung YS, Choi J, et al. Ultrasound-induced blood-brain barrier opening [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2012, 13(7):1332-1345.
- [15] Coluccia DJ, Fandino L, Schwyzer, et al. First noninvasive thermal ablation of a brain tumor with MR-guided focused ultrasound [J]. *J Ther Ultrasound*, 2014, 2(1):17-32.
- [16] Mortby ME, Black SE, Gauthier S, et al. Dementia clinical trial implications of mild behavioral impairment. [J]. *Int Psychogeriatr*, 2018, 30(2):171-175.
- [17] Shen Y, Pi Z, Yan F, et al. Enhanced delivery of paclitaxel liposomes using focused ultrasound with microbubbles for treating nude mice bearing intracranial glioblastoma xenografts [J]. *Int J Nanomedicine*, 2017, 12(9):5613-5629.
- [18] Leinenga G, Gotz J. Scanning ultrasound removes amyloid-beta and restores memory in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 278(7):27833.
- [19] Lipsman N, Meng Y, Bethune AJ, et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):2336-2343.
- [20] Hynynen K, Jones RM. Image-guided ultrasound phased arrays are a disruptive technology for non-invasive therapy [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(17):206-248.
- [21] 郑海荣,蔡飞燕,严飞,等.多功能生物医学超声:分子影像、给药与神经调控[J]. *科学通报*, 2015, 60(20):1864-1873.
- [22] Deffieux T, Younan Y, Wattiez N, et al. Low-intensity focused ultrasound modulates monkey visuomotor behavior [J]. *Curr Biol*, 2013, 23(23):2430-2433.
- [23] Wynn L, Priya B, Roman T, et al. Transcranial focused ultrasound neuromodulation of the human primary motor cortex [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10007.
- [24] Younan Y, Deffieux T, Larrat B, et al. Influence of the pressure field distribution in transcranial ultrasonic neurostimulation [J]. *Med Physics*, 2013, 40(8):1-10.

(收稿日期:2019-05-14)

## 《临床超声医学杂志》征订启事

《临床超声医学杂志》是经国家科委批准,集超声影像诊断、治疗、工程及基础研究为一体的科技刊物。国内外公开发行,月刊。为“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”、“中国科技论文统计源期刊”、“中国科技核心期刊”。设有临床研究、实验研究、综述、经验交流、临床报道、病例报道、述评、专家讲座、工程技术及译文等栏目,以各级超声医学工作者、相关临床专业医师及医学院校师生为主要读者对象。

本刊刊号:ISSN 1008-6978;CN 50-1116/R;邮发代号 78-116。

每期定价:19元,全年228元(含邮费)。请到全国各地邮局订阅,也可直接向本刊编辑部订阅。

地址:重庆市渝中区临江路74号,重庆医科大学附属第二医院内,临床超声医学杂志编辑部。邮编:400010

电话:023-63811304 023-63693117 Email:lccsq@vip.163.com