

聚焦超声热消融及开放血脑屏障治疗脑部疾病的研究进展

罗凯旋 林爱金 陈茉弦 张留影 易沙沙 敖丽娟

摘要 聚焦超声是一种新兴的非侵入式治疗方法。在特定参数下,聚焦超声可经颅骨对颅内组织进行热消融,也可联合微泡可逆地开放血脑屏障,提高药物疗效以治疗脑部疾病。目前,聚焦超声在治疗原发性震颤、帕金森病、精神病、脑肿瘤、神经病理性疼痛等脑部疾病方面取得了一定研究进展。本文就聚焦超声热消融及开放血脑屏障治疗脑部疾病的研究进展进行综述。

关键词 聚焦超声;热消融;血脑屏障;药物递送;脑部疾病
[中图法分类号]R445.1;R742 [文献标识码]A

Research progress of focused ultrasound thermal ablation and focused ultrasound-induced opening of the blood-brain barrier in the treatment of cerebral diseases

LUO Kaixuan, LIN Aijin, CHEN Moxuan, ZHANG Liuying, YI Shasha, AO Lijuan
the School of Rehabilitation, Kunming Medical University, Kunming 650000, China

ABSTRACT As a novel non-invasive treatment method, focused ultrasound (FUS) can be used to treat brain diseases via thermal ablation of intracranial tissues under specific parameters transcranially. Combined with microbubbles, it can also be used to enhance the efficiency of drug delivery by opening the blood-brain barrier reversibly. Nowadays, Progress has been made in treatment of brain diseases such as essential tremor, Parkinson's disease, psychosis, brain tumor and neuropathic pain with FUS. This article reviews the research progress of FUS thermal ablation and FUS-induced opening of the blood-brain barrier in the treatment of cerebral diseases.

KEY WORDS Focused ultrasound; Thermal ablation; Blood-brain barrier; Drug delivery; Brain diseases

聚焦超声是一种非侵入式的新兴治疗方法。20世纪初科学家就意识到超声波的生物治疗作用,2016年美国食品与药品管理局(FDA)批准聚焦超声用于治疗原发性震颤,人们开始了大量探索聚焦超声在脑部疾病治疗方面的应用工作。除原发性震颤外,聚焦超声在治疗帕金森病、精神病、脑肿瘤、神经病理性疼痛等脑部疾病方面亦取得了一定研究进展。在特定参数下,聚焦超声热消融可经颅骨局部毁损靶脑区,并可联合微泡暂时、局部、可逆地开放血脑屏障,提高药物治疗效率。上述两大作用均有益于脑部疾病的治疗。本文就聚焦超声热消融及开放血脑屏障治疗脑部疾病的研究进展综述如下。

一、聚焦超声的生物作用

1. 热消融作用:目前普遍将聚焦超声的生物作用分为热效应和非热效应。当超声在生物组织中传播时,会发生散射和吸收等现象,进而导致衰减。生物组织吸收的超声能量被转化为热能,若产热大于散热,则局部组织温度升高,温度过高会导致蛋白质等变性,最终出现组织凝固性坏死。依据局部作用强度(W/cm^2)可将聚焦超声分为低强度聚焦超声和高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)。HIFU的热效应主要应用于热消融,其消融程度取决于组织局部温度的高低及治疗时间长短。当HIFU作用于正常人脑时,局部温度 $>56^\circ C$ 且持续1 s,就可达到热消融目的,且周围组织不会受到明显损伤^[1]。

2. 联合微泡开放血脑屏障:血脑屏障均是人们治疗脑部疾

基金项目:国家自然科学基金项目(81660381、81960421);云南省教育厅科学研究基金项目(2020Y0139)

作者单位:650000 昆明市,昆明医科大学康复学院

通讯作者:敖丽娟,Email:13508710081@qq.com

病的一道难题,分子量>400 Da的分子无法通过血脑屏障,这在阻止外来毒素入脑的同时,也阻止了治疗物质的进入^[2]。在适宜参数下聚焦超声的空化作用使血脑屏障紧密连接出现松动。当微泡流经聚焦超声的声束时,微泡内的气体会交替膨胀、压缩致微泡爆裂,使组成血脑屏障内皮细胞间的紧密连接出现松动,进而开放血脑屏障^[3]。超声微泡不但可以作为显影剂,还可以作为药物载体使用,一些难以透过血脑屏障的药物可在聚焦超声联合微泡的辅助下进入中枢神经系统发挥治疗作用,血脑屏障的局部开放使药物治疗更具靶向性。

二、聚焦超声热消融及开放血脑屏障治疗脑部疾病的研究进展

(一)运动障碍病

1. 原发性震颤:原发性震颤是常见的运动障碍病,其发病率约为0.3%~5.6%。震颤严重不仅影响患者的生活质量,干扰患者日常生活活动,还会导致社交窘迫甚至迫使患者提前退休。原发性震颤的发病原因和病理机制尚不清楚,主要症状表现为上肢和头部震颤^[4]。目前治疗原发性震颤的一线药物是普里米酮和心得安,非药物疗法则包括深部脑刺激等。但深部脑刺激需要人为有创地将电极植入大脑,患者不易接受。Elias等^[5]应用聚焦超声对57例原发性震颤患者实施丘脑切开术,与对照组比较,接受丘脑切开术患者术后3个月手部震颤评分平均降低了47%,生活质量相应提高;Schreglmann等^[6]应用聚焦超声消融单侧小脑丘脑束,治疗6个月后患者一侧手的震颤评分降低83%,生活质量提升52%,仅出现短暂、轻微的步态异常不良反应。除了良好的治疗效果,聚焦超声热消融治疗原发性震颤的疗效也较持久。有研究^[7]应用聚焦超声热消融对67例原发性震颤患者实施丘脑切开术并对患者进行了2年的随访,术后6个月患者的手部震颤评分平均减少55%,残疾指数平均降低了64%,且效果在术后2年中得到了良好维持。Park等^[8]应用相同的方法对12例原发性震颤的患者治疗并进行了长达4年的随访,除了术后患者的手部震颤评分和残疾指数有明显改善外,还发现聚焦超声丘脑切开术对原发性震颤患者的疗效在术后4年中亦得到了很好维持。共济失调、感觉异常是聚焦超声热消融治疗原发性震颤常见的不良反应,术后共济失调常有所恢复,感觉异常往往成为最常见的并发症^[9]。

2. 帕金森病:帕金森病是一种常见的老年性神经退行性疾病,其症状表现为静止性震颤、运动迟缓、僵硬及姿势不稳,同时可伴认知功能障碍、焦虑、抑郁等非运动症状。聚焦超声治疗帕金森病的研究主要涉及热消融与基因治疗。Zaaroor等^[10]应用聚焦超声热消融对9例帕金森病患者的丘脑腹中间核实施切开术,热消融后患者当即停止了震颤,1个月后患者帕金森病统一评分量表中的运动分数从24.9分降至16.4分,生活质量有所改善;Na等^[11]应用聚焦超声对1例55岁的帕金森病患者内侧苍白球进行热消融,术后1周患者的统一异动症评定量表分数从47分降到了22分(降幅53%),帕金森病统一评分量表的各部分分数均明显降低,患者的运动症状明显改善。也有实验^[12]采用脂质体包封质粒DNA,借助聚焦超声打开血脑屏障,递送胶质细胞源性神经营养因子基因进入帕金森病小鼠大脑并成功表达。随着技术和设备的不断发展,聚焦超声有望成

为帕金森病无创治疗的有效手段。

(二)精神病

内囊前肢是治疗强迫症和抑郁症的损毁靶点之一。已有诸多研究尝试应用聚焦超声热消融内囊前肢治疗强迫症和重度抑郁症且取得良好效果。Jung及其团队^[13]第一次在临床实验中应用聚焦超声对强迫症患者内囊前肢进行热消融,该研究对4例患者热消融6个月后发现,其耶鲁-布朗强迫量表(Y-BOCS)评分平均下降了33%,汉密尔顿抑郁量表(HAM-D)、汉密尔顿焦虑量表(HAM-A)评分分别平均下降61.1%和69.4%,受试者均未出现任何不良反应。随后该团队用同样的方法进行了另一项试验^[14],术后2年11例强迫症患者的Y-BOCS、HAM-D、HAM-A评分平均下降38%、60%、65%,且试验期间仅观察到头痛等短暂的轻微不良反应。2018年Kim等^[15]首次应用聚焦超声对1例56岁女性重度抑郁症患者的内囊前肢进行了热消融治疗,术后1周患者的HAM-D和贝克抑郁量表评分分别下降69%和54%,随访12个月效果仍较为稳定。目前运用聚焦超声热消融治疗精神病的研究仍然较少,但现有研究显示出聚焦超声热消融治疗精神病效果良好,对于药物难治性精神病来说,聚焦超声治疗或可成为较理想的替代方法。

(三)脑肿瘤

1. 血脑屏障的开放可增加抗肿瘤药物的透过率进而抑制脑肿瘤生长,延长生存时间。Liu等^[16]采用替莫唑胺治疗小鼠颅内神经胶质瘤,利用聚焦超声联合微泡使血脑屏障成功局部开放,肿瘤组织内替莫唑胺浓度增加了2.75倍。另一项采用贝伐单抗治疗小鼠脑恶性神经胶质瘤的实验研究^[17],在微泡存在的前提下,研究人员运用0.4 MPa的聚焦超声辐照小鼠大脑,该组小鼠脑组织中的贝伐单抗浓度提升至对照组(0 MPa聚焦超声组)的5.7倍;相较于单纯的药物(贝伐单抗)治疗组,聚焦超声开放血脑屏障联合药物治疗组小鼠的中位生存期延长了27 d(升幅58%)。除了化疗药物及单克隆抗体外,聚焦超声开放血脑屏障也可增强免疫细胞^[18]和免疫因子^[19]的递送效率。基于动物实验的良好结果,聚焦超声开放血脑屏障的临床应用及其安全性受到越来越多的关注。Mainprize等^[20]选取5例恶性神经胶质瘤患者,于肿瘤外科切除术前1 d予以化疗药物(1例服用阿霉素,4例服用替莫唑胺),在患者清醒状态下应用聚焦超声联合微泡技术开放血脑屏障,MRI图像显示患者的血脑屏障被成功打开;超声辐照过程中患者表现出了良好的耐受性,辐照完成后未出现脑出血、水肿等不良反应,临床神经病学检查亦未出现异常;肿瘤组织活检和生化分析表明受辐照的组织化疗药物浓度增高。该临床试验为聚焦超声开放血脑屏障的临床可行性及安全性提供了依据。

2. 理论上聚焦超声联合微泡可逆性开放血脑屏障及热消融均有益于脑肿瘤的治疗,然而相较于开放血脑屏障,聚焦超声热消融治疗脑肿瘤颇具挑战性。Ram等^[21]运用聚焦超声对3例恶性胶质瘤患者进行了热消融,治疗后MRI图像确认了靶组织的凝固性坏死,但是其中1例患者由于超声路径上产生的二次聚焦损伤了右侧大脑脚而导致轻偏瘫。2010年,McDannold等^[22]应用聚焦超声对3例神经胶质瘤患者进行热消融,由于设备限制未造成明显的凝固坏死。2014年,Coluccia

等^[23]报道了1例应用聚焦超声对脑肿瘤部分消融的成功案例,该例63岁的恶性胶质瘤患者接受消融后未出现明显不良反应。由于技术和设备等限制,目前热消融治疗仅用于深部脑肿瘤(距颅骨2.5 cm以上),以避免头皮、头盖骨及周围脑组织温度过高而导致的损伤^[24]。

(四)其他脑部疾病

1. 聚焦超声还被用于阿尔兹海默病、神经病理性疼痛等疾病的治疗。2010年,Jordão等^[25]应用聚焦超声打开阿尔兹海默病小鼠的血脑屏障递送抗 β -淀粉样蛋白抗体,发现其可有效减少 β -淀粉样蛋白斑块的大小和数量。随后该团队^[26]应用聚焦超声辐照阿尔兹海默病小鼠的一侧大脑半球,在未递药的情况下 β -淀粉样蛋白斑块明显减少,而且星形胶质细胞和小胶质细胞被激活,这两种胶质细胞中的 β -淀粉样蛋白含量增高,提示星形胶质细胞和小胶质细胞激活可能与 β -淀粉样蛋白的内化有关。Burgess等^[27]应用类似方法证实了上述结果,并发现阿尔兹海默病小鼠的认知功能得以改善。

2. 聚焦超声热消融也可减轻神经病理性疼痛。在一项临床研究^[28]中,9例慢性神经病理性疼痛的患者接受了聚焦超声热消融,2 d后患者的疼痛平均缓解了68%。随后,Jeanmonod等^[29]也证实聚焦超声热消融可有效缓解神经病理性疼痛。该研究团队对12例慢性神经病理性疼痛患者进行了聚焦超声热消融治疗,与术前比较,术后3个月和1年患者的疼痛分别缓解了49%和57%。

目前对于阿尔兹海默病、神经病理性疼痛等疾病的治疗仍然面临巨大挑战,随着聚焦超声治疗研究的不断深入,该技术有望为该类疾病的临床治疗提供帮助。

三、总结和展望

聚焦超声热消融或联合微泡可逆性开放血脑屏障在原发性震颤、强迫症、脑肿瘤及神经病理性疼痛等脑部疾病治疗方面得到应用。聚焦超声热消融有望成为神经外科手术的选择之一,相比于深部脑刺激等侵入式治疗方法,聚焦超声的作用深度可达10 cm以上,精确至亚毫米级别^[30],空间分辨率高,这些优点使聚焦超声在治疗脑部疾病方面有巨大潜力。然而其广泛应用于临床仍存在诸多挑战,由于技术和设备限制,聚焦超声热消融应避免用于浅部脑肿瘤,对于脑肿瘤、原发性震颤及精神病的热消融过程耗时较长。虽然聚焦超声具有良好的临床应用前景,聚焦超声热消融存在靶周脑组织损伤及远隔组织被意外损伤^[21]等风险,需警惕其不良反应的发生。尚需大量的临床前研究和临床研究以明确聚焦超声治疗脑部疾病的安全性和有效性。未来聚焦超声技术和硬件的进步将使聚焦超声治疗更易被接受。

参考文献

- [1] Ter Haar G. HIFU Tissue ablation: concept and devices [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 880(1): 3-20.
- [2] Wei KC, Tsai HC, Lu YJ, et al. Neuronavigation-guided focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening: a preliminary study in swine [J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34(1): 115-120.
- [3] Miller DB, O'Callaghan JP. New horizons for focused ultrasound (FUS)-therapeutic applications in neurodegenerative diseases [J]. *Metabolism*, 2017, 69S: S3-S7.
- [4] Dobrakowski PP, Machowska-Majchrzak AK, Labuz-Roszak B, et al. MR-guided focused ultrasound: a new generation treatment of Parkinson's disease, essential tremor and neuropathic pain [J]. *Interv Neuroradiol*, 2014, 20(3): 275-282.
- [5] Elias WJ, Lipsman N, Ondo WG, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(8): 730-739.
- [6] Schreglmann SR, Bauer R, Hägele-Link S, et al. Unilateral cerebellothalamic tract ablation in essential tremor by MRI-guided focused ultrasound [J]. *Neurology*, 2017, 88(14): 1329-1333.
- [7] Chang JW, Park CK, Lipsman N, et al. A prospective trial of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: results at the 2-year follow-up [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 107-114.
- [8] Park YS, Jung NY, Na YC, et al. Four-year follow-up results of magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(5): 727-734.
- [9] Mohammed N, Patra D, Nanda A. A meta-analysis of outcomes and complications of magnetic resonance-guided focused ultrasound in the treatment of essential tremor [J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44(2): E4.
- [10] Zaaroor M, Sinai A, Goldsher D, et al. Magnetic resonance-guided focused ultrasound thalamotomy for tremor: a report of 30 Parkinson's disease and essential tremor cases [J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(1): 202-210.
- [11] Na YC, Chang WS, Jung HH, et al. Unilateral magnetic resonance-guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2015, 85(6): 549-551.
- [12] Lin CY, Hsieh HY, Pitt WG, et al. Focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening for non-viral, non-invasive, and targeted gene delivery [J]. *J Control Release*, 2015, 212(1): 1-9.
- [13] Jung HH, Kim SJ, Roh D, et al. Bilateral thermal capsulotomy with MR-guided focused ultrasound for patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a proof-of-concept study [J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(10): 1205-1211.
- [14] Kim SJ, Roh D, Jung HH, et al. A study of novel bilateral thermal capsulotomy with focused ultrasound for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: 2-year follow-up [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2018, 43(5): 327-337.
- [15] Kim M, Kim CH, Jung HH, et al. Treatment of major depressive disorder via magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83(1): 17-18.
- [16] Liu HL, Huang CY, Chen JY, et al. Pharmacodynamic and therapeutic investigation of focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening for enhanced temozolomide delivery in glioma treatment [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114311.
- [17] Liu HL, Hsu PH, Lin CY, et al. Focused ultrasound enhances central nervous system delivery of bevacizumab for malignant glioma treatment [J]. *Radiology*, 2016, 281(1): 99-108.
- [18] Alkins R, Burgess A, Ganguly M, et al. Focused ultrasound delivers targeted immune cells to metastatic brain tumors [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(6): 1892-1899.

[19] Chen PY, Hsieh HY, Huang CY, et al. Focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening to enhance interleukin-12 delivery for brain tumor immunotherapy: a preclinical feasibility study[J]. J Transl Med, 2015, 13(1): 93.

[20] Mainprize T, Lipsman N, Huang Y, et al. Blood-brain barrier opening in primary brain tumors with non-invasive MR-guided focused ultrasound: a clinical safety and feasibility study[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 321.

[21] Ram Z, Cohen ZR, Harnof S, et al. Magnetic resonance imaging-guided, high-intensity focused ultrasound for brain tumor therapy[J]. Neurosurgery, 2006, 59(5): 949-955.

[22] McDannold N, Clement GT, Black P, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery of brain tumors: initial findings in 3 patients[J]. Neurosurgery, 2010, 66(2): 323-332.

[23] Coluccia D, Fandino J, Schwyzer L, et al. First noninvasive thermal ablation of a brain tumor with MR-guided focused ultrasound[J]. J Ther Ultrasound, 2014, 2(1): 17.

[24] Lee EJ, Fomenko A. Magnetic resonance-guided focused ultrasound: current status and future perspectives in thermal ablation and blood-brain barrier opening[J]. J Ther Ultrasound, 2019, 62(1): 10-26.

[25] Jordão JF, Ayala-Grosso CA, Markham K, et al. Antibodies targeted to the brain with image-guided focused ultrasound reduces amyloid-beta plaque load in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2010, 5(5): e10549.

[26] Jordão JF, Thévenot E, Markham-Coultes K, et al. Amyloid-β plaque reduction, endogenous antibody delivery and glial activation by brain-targeted, transcranial focused ultrasound [J]. Exp Neurol, 2013, 248(1): 16-29.

[27] Burgess A, Dubey S, Yeung S, et al. Alzheimer disease in a mouse model: MR imaging-guided focused ultrasound targeted to the hippocampus opens the blood-brain barrier and improves pathologic abnormalities and behavior[J]. Radiology, 2014, 273(3): 736-745.

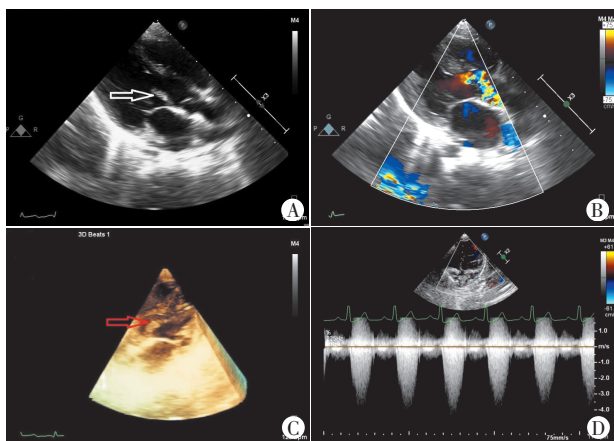
[28] Martin E, Jeanmonod D, Morel A, et al. High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery [J]. Ann Neurol, 2009, 66(6): 858-861.

[29] Jeanmonod D, Werner B, Morel A, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound: noninvasive central lateral thalamotomy for chronic neuropathic pain[J]. Neurosurg Focus, 2012, 32(1): E1.

[30] Rezayat E, Toostani IG. A review on brain stimulation using low intensity focused ultrasound [J]. Basic Clin Neurosci, 2016, 7(3): 187-194.

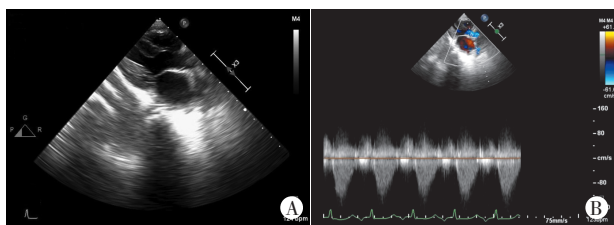
(收稿日期: 2019-07-28)

(上接第447页)



A: 二维超声示主动脉瓣下条带状回声(箭头示); B: CDFI示左室流出道五彩镶嵌血流信号; C: 三维超声示主动脉瓣下膜状纤维束(箭头示)附着于二尖瓣前叶上; D: 频谱多普勒示左室流出道收缩期峰值血流速度4.4 m/s, 压差78 mm Hg

图1 术前超声心动图



A: 二维超声示主动脉瓣下条带状组织消失; B: 频谱多普勒示左室流出道收缩期峰值血流速度1.6 m/s, 压差10 mm Hg

图2 术后1周超声心动图

要的无创检查方法,可以直观地发现副瓣组织及其他心脏异常,并可评估左室流出道压差,更加便于术前、术后随访比较。AMVT副瓣组织常一端附着在二尖瓣上,呈帆状、伞状、囊袋状、气球状、树叶状或片状、膜状或花梗样的组织^[2],副瓣组织常在收缩期脱入左室流出道,舒张期因瓣膜的牵拉作用又回缩^[3]。AMVT需与附着在二尖瓣上的假腱索相鉴别,通常假腱索收缩期不脱入左室流出道,当腱索断裂时可能脱入左室流出道,经食管超声及三维超声检查可将二者区别开来^[3]。本例超声表现较典型。有症状的患者需及时手术治疗,且手术可以同时矫正合并畸形;对于无明显左室流出道狭窄的患者,需连续超声心动图随访评估左室流出道压差进展情况;β受体阻滞剂可用于运动时出现症状的患者^[1-2]。

参考文献

[1] Al-Atta A, Khan H, Sosin M. Accessory mitral valve tissue causing features of left ventricular outflow tract obstruction—— a case report and updated literature review [J]. J Ayub Med Coll Abbottabad, 2019, 31(2): 276-278.

[2] Mardenli M, Samman A, Alkanj H, et al. Obstructive accessory mitral valve tissue in an adult patient: a case report [J]. J Med Case Rep, 2019, 13(1): 184.

[3] Manganaro R, Zito C, Khandheria BK, et al. Accessory mitral valve tissue: an updated review of the literature [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(5): 489-497.

(收稿日期: 2019-07-07)