

低强度超声在脑神经疾病治疗中的应用进展

王 婕 朱吉妮 马新欣 郭心维 黄 冬 郑元义

摘 要 近年来,随着超声波生物学效应的深入研究,低强度超声(LIUS)经颅脑刺激治疗脑神经疾病因具有无创、高空间分辨率及高性价比等优点,逐渐成为研究热点。LIUS主要通过非热效应发挥作用,在脑神经疾病(如创伤性颅脑损伤、缺血性脑卒中、阿尔茨海默病等)的治疗中取得了较好的疗效。本文就该技术在脑神经疾病治疗中的研究进展进行综述。

关键词 低强度超声;神经调控;脑神经疾病

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

Application progress of low-intensity ultrasound in the treatment of neurological diseases

WANG Jie, ZHU Ji'ni, MA Xinxin, GUO Xinwei, HUANG Dong, ZHENG Yuanyi
Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200223, China

ABSTRACT In recent years, with the research progress on the biological effects of ultrasound, low intensity ultrasound (LIUS) transcranial brain stimulation has favored by researchers in treating neurological diseases, because of its non-invasive, high spatial resolution and high cost performance. LIUS mainly works through non-thermal effects, and has made great progress in the treatment of neurological diseases (such as traumatic brain injury, ischemic stroke, Alzheimer's disease, etc.). This article reviews the progress of LIUS in the treatment of cerebral neurological diseases in recent years.

KEY WORDS Low intensity ultrasound; Neuromodulation; Cerebral neuropathy

经颅直流电刺激(tDCS)、经颅磁刺激(TMS)和深部脑刺激(DBS)等神经调控技术已在多种神经/精神疾病(如帕金森、癫痫、抑郁症)的治疗中广泛应用,但仍存在tDCS深度浅、TMS精度受限等不足。低强度超声(low intensity ultrasound, LIUS)在脑神经疾病治疗中具有无创、高空间分辨率及高性价比等优点,逐渐成为研究热点。本文就该技术在脑神经疾病治疗中的研究进展进行综述。

一、LIUS的概念、原理和生物学效应

超声波通常指 20 kHz 以上的声波,其强度可以用空间峰值时间平均强度(I_{SPTA})、空间平均时间平均强度(I_{SATA})和空间峰值脉冲平均强度(I_{SPPA})表示。LIUS 在不同研究中的定义有差异,本文将 LIUS 的强度范围设定在 10 W/cm^2 以下。高强度聚焦超声能量较高,可以消融特定大脑区域组织以消除运动障碍和慢性疼痛,但其产生的组织损伤往往不可逆,故其在神经疾

病治疗中的应用受限。而 LIUS 可使神经元兴奋或抑制,该过程可逆^[1],且不会对组织造成机械或热损伤。脑组织和颅骨组织之间的声速差异较大,超声波在穿过颅骨的过程中大幅衰减,改变了波束形状,从而降低了超声诊治脑部疾病的性能^[2]。LIUS 可同时使用多个超声波传感器,弥补了声波在颅骨中的衰减,并利用头骨改变声波方向以实现大脑深处的刺激^[3]。

超声波的生物学效应分为热效应和非热效应,非热效应主要包括空化和辐射力。空化描述了声场与气泡的相互作用,包含惯性空化和非惯性空化,惯性空化处可产生较高的温度和压力,引起组织损伤;在非惯性空化中,气泡振荡会产生热量、微流和局部剪切应力。辐射力是由动量从超声场传递到物体上而产生,其效应大小与局部时间平均强度成正比^[4]。Constans 等^[5]研究发现在 LIUS 诱导的神经刺激实验中产生的热效应几乎可以忽略不计,说明非热效应的重要作用。Krasovitski 等^[6]

基金项目:科技部重点研发项目(2018YFC01)

作者单位:200233 上海市,上海交通大学医学院(王婕);上海交通大学附属第六人民医院心内科(朱吉妮、郭心维、黄冬),超声医学科(马新欣、郑元义)

通讯作者:郑元义, Email: zhengyuanyi@163.com

建立了一个细胞双层膜模型,其能够在适当条件下将振荡声压波(毫米波长)转换为细胞内变形(纳米和微米波长),认为部分超声是通过膜内空化产生的机械力来激发神经元,从而诱导生物效应;而大于空化阈值的超声可能通过空化效应引起作用,该研究阐明了空化和膜内空化的作用。Tyler等^[7]认为LIFU通过辐射力作用于天然离子通道具有一定作用。总之,LIUS主要通过空化、膜内空化和辐射力发挥作用。

二、LIUS在神经调控中的发展历程

tDCS、TMS及DBS是目前最常用的神经调控方法,但tDCS和TMS的空间分辨率低,焦点直径为厘米级别,无法在不影响较多近端组织的情况下瞄准更深的结构;DBS具有侵入性,需通过复杂的神经外科手术植入电极。作为可以准确靶向大脑深部区域的非侵入性技术,聚焦超声经过校正可实现经颅聚焦超声的毫米空间分辨率,且不影响表层组织,实现对深部脑组织进行神经调控^[8-10]。另外,LIUS可引起动物中枢神经系统可逆性改变,这为超声调节神经提供了新的依据。Yoo等^[11]发现LIUS刺激兔运动皮层可以产生运动,刺激视觉区域能抑制视觉诱发电位的振幅,说明超声可以调节运动和感觉,并能刺激或抑制大脑活动。Deffieux等^[12]应用LIUS干扰2只清醒的可执行反扫视任务的猕猴前额叶,发现超声可调节反扫视的潜伏期,首次证明LIUS调控清醒的非人灵长类动物神经的可行性,为LIUS在清醒人类中的应用奠定了基础。Legon等^[13]研究了针对人类主要体感皮层S1经颅聚焦超声,发现超声减弱了正中神经刺激引起的体感诱发电位幅度,提高了感觉辨别能力,证明了LIUS在人类神经调控中的可行性。未来需进一步研究LIUS的机制及其在神经调控中的潜力。

三、LIUS在脑神经疾病治疗中的应用

1.LIUS在创伤性颅脑损伤(TBI)治疗中的作用:Su等^[14]对TBI小鼠行LIUS治疗,发现LIUS治疗后第4天TBI小鼠神经营养因子较对照组增加,caspase-3裂解水平降低,抑制了凋亡过程。Chen等^[15]对LIUS治疗TBI小鼠的长期效果进行观察,发现LIUS减轻了TBI小鼠的脑水肿和神经元死亡,促进了TBI后长期功能恢复。该团队进一步研究^[16]发现,LIUS刺激TBI小鼠可减轻血脑屏障破坏,降低损伤脑组织的体积。Monti等^[10]通过对患者行丘脑LIUS治疗,发现患者的昏迷恢复量表修订版评分由LIUS治疗前1d的13分上升为治疗后1d的17分,治疗后3d有语言理解并可以简单交流,治疗后5d患者可尝试行走,证明了丘脑LIUS在创伤后意识障碍患者治疗中的可行性。

2.LIUS在缺血性卒中治疗中的作用:Guo等^[17]建立了大鼠大脑中部远端动脉闭塞模型,并对缺血皮层行LIUS治疗,发现缺血性卒中中即刻行LIUS治疗具有神经保护作用,光学成像表明LIUS可以促进脑血流,免疫组织化学染色表明LIUS可促进抗炎因子的产生和缺血皮层的功能改善。Li等^[18]研究发现行LIUS预处理具有神经保护作用,实验中预暴露于LIUS中的大鼠在缺血性卒中中发生梗死和脑水肿体积的比例更小。Liu等^[19]发现在缺血性卒中中小鼠模型中,早期应用LIUS能够抑制表观扩散系数(ADC)的降低,推测LIUS可能通过促进血液

流动或诱导特定蛋白质的表达抑制了ADC的降低。Tsvigoulis和Alexandrov^[20]发现在经颅多普勒监测组织纤维溶酶原激活物(t-PA)输注后的血流过程中,患者预后良好的比例高于单纯行t-PA输注者,差异有统计学意义($P<0.05$)。Alexandrov等^[21]对大脑中动脉阻塞的急性缺血性脑卒中患者进行随机对照试验,患者均在症状出现后3h内行t-PA治疗,与安慰剂组比较,连续经颅多普勒超声增强了急性缺血性脑卒中患者t-PA诱导的动脉再通率,但并未增加卒中恢复率。

3.LIUS在阿尔茨海默氏病治疗中的作用:Huang等^[22]研究发现LIUS刺激显著增加了大鼠海马神经元树突棘的密度和自发性兴奋突触后电流的频率,蛋白质印迹分析表明谷氨酸受体GluN2A的表达水平显著增加,说明LIUS对树突状结构、功能和神经递质受体均有影响。Huang等^[23]发现LIUS刺激递送至大鼠完整海马CA1时,其神经元活性的间接标记物c-fos表达有所改善。Pandit等^[24]对具有早发性微管相关蛋白tau相关运动和记忆表型的K369I tau转基因小鼠行LIUS治疗,发现LIUS治疗可减少tau的过度磷酸化,从而降低神经原纤维缠结,且小鼠的运动功能和记忆功能与对照组比较均有改善。Lipsman等^[25]研究证实淀粉样蛋白阳性的阿尔茨海默氏病患者使用LIUS治疗的安全性,并发现LIUS能够可逆、重复且无创地打开血脑屏障,但在患者认知能力或日常功能测试中并未发现明显变化,可能与该研究样本量较少有关。

四、总结与展望

在脑神经疾病治疗领域中,LIUS因具有无创、高分辨率及高性价比的优势已得到广泛认可。LIUS对脑部刺激的安全性已在小鼠实验中得到证实^[26],但在其他生物中的应用还需进一步研究。LIUS虽在众多疾病动物模型中具有一定作用,但其作用机制需更深入地探究。未来的试验应扩大样本量,探寻LIUS在临床上对疾病的疗效,还需对不同神经回路和结构中最佳治疗的持续时间和治疗次数进行更系统、更广泛的评估,以提高LIUS在脑神经疾病治疗中的安全性和有效性,使其成为临床治疗脑神经疾病的有效方法。

参考文献

- Bystritsky A, Korb AS, Douglas PK, et al. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation[J]. *Brain Stimul*, 2011, 4(3): 125-136.
- Aubry JF, Tanter M. MR-guided transcranial focused ultrasound[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 880(1): 97-111.
- Caulfield KA, George MS. The future of brain stimulation treatments[J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2018, 41(3): 515-533.
- Urban MW. Production of acoustic radiation force using ultrasound: methods and applications[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2018, 15(11): 819-834.
- Constans C, Mateo P, Tanter M, et al. Potential impact of thermal effects during ultrasonic neurostimulation: retrospective numerical estimation of temperature elevation in seven rodent setups[J]. *Phys Med Biol*, 2018, 63(2): 025003.
- Krasovitski B, Frenkel V, Shoham S, et al. Intramembrane cavitation

- as a unifying mechanism for ultrasound-induced bioeffects [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(8): 3258-3263.
- [7] Tyler WJ, Lani SW, Hwang GM. Ultrasonic modulation of neural circuit activity [J]. Curr Opin Neurobiol, 2018, 50(1): 222-231.
- [8] Constans C, Deffieux T, Pouget P, et al. A 200-1380-kHz quadrifrequency focused ultrasound transducer for neurostimulation in rodents and primates: transcranial in vitro calibration and numerical study of the influence of skull cavity [J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2017, 64(4): 717-724.
- [9] Tufail Y, Yoshihiro A, Pati S, et al. Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound [J]. Nat Protoc, 2011, 6(9): 1453-1470.
- [10] Monti MM, Schnakers C, Korb AS, et al. Non-invasive ultrasonic thalamic stimulation in disorders of consciousness after severe brain injury: a first-in-man report [J]. Brain Stimul, 2016, 9(6): 940-941.
- [11] Yoo SS, Bystritsky A, Lee JH, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity [J]. Neuroimage, 2011, 56(3): 1267-1275.
- [12] Deffieux T, Younan Y, Wattiez N, et al. Low-intensity focused ultrasound modulates monkey visuomotor behavior [J]. Curr Biol, 2013, 23(23): 2430-2433.
- [13] Legon W, Sato TF, Opitz A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans [J]. Nat Neurosci, 2014, 17(2): 322-329.
- [14] Su WS, Wu CH, Chen SF, et al. Transcranial ultrasound stimulation promotes brain-derived neurotrophic factor and reduces apoptosis in a mouse model of traumatic brain injury [J]. Brain Stimul, 2017, 10(6): 1032-1041.
- [15] Chen SF, Su WS, Wu CH, et al. Transcranial ultrasound stimulation improves long-term functional outcomes and protects against brain damage in traumatic brain injury [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(8): 7079-7089.
- [16] Su WS, Wu CH, Chen SF, et al. Low-intensity pulsed ultrasound improves behavioral and histological outcomes after experimental traumatic brain injury [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15524.
- [17] Guo T, Li H, Lv Y, et al. Pulsed transcranial ultrasound stimulation immediately after the ischemic brain injury is neuroprotective [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2015, 62(10): 2352-2357.
- [18] Li H, Sun J, Zhang D, et al. Low-intensity (400 mW/cm², 500 kHz) pulsed transcranial ultrasound preconditioning may mitigate focal cerebral ischemia in rats [J]. Brain Stimul, 2017, 10(3): 695-702.
- [19] Liu L, Du J, Zheng T, et al. Protective effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation after differing delay following an acute ischemic stroke [J]. Brain Res Bull, 2019, 146(3): 22-27.
- [20] Tsivgoulis G, Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke: potential, failures, and safety [J]. Neurotherapeutics, 2007, 4(3): 420-427.
- [21] Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 2004, 351(21): 2170-2178.
- [22] Huang X, Lin Z, Wang K, et al. Transcranial low-intensity pulsed ultrasound modulates structural and functional synaptic plasticity in rat hippocampus [J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2019, 66(5): 930-938.
- [23] Huang X, Lin Z, Meng L, et al. Non-invasive low-intensity pulsed ultrasound modulates primary cilia of rat hippocampal neurons [J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45(5): 1274-1283.
- [24] Pandit R, Leinenga G, Gotz J. Repeated ultrasound treatment of tau transgenic mice clears neuronal tau by autophagy and improves behavioral functions [J]. Theranostics, 2019, 9(13): 3754-3767.
- [25] 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.
- [26] Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits [J]. Neuron, 2010, 66(5): 681-694.

(收稿日期: 2020-05-15)

超声及影像学专业常用术语中英文对照

CDFI (color Doppler flow imaging) —— 彩色多普勒血流成像
 CT (computed tomography) —— 计算机断层成像
 CTA —— CT血管造影
 PET (positron emission tomography) —— 正电子发射计算机断层显像
 DSA (digital subtraction angiography) —— 数字减影血管造影技术
 MRI (magnetic resonance imaging) —— 磁共振成像
 MRA (magnetic resonance angiography) —— 磁共振血管造影
 今后本刊将在文中直接使用以上专业术语的英文缩写, 不再注明英文全称。

本刊编辑部