

# 经颅低强度聚焦超声在中枢神经调控中的研究进展

臧金惠 郑祿婧 郑元义

**摘要** 神经调控技术为神经回路功能障碍所致疾病的治疗提供了新的思路,经颅低强度聚焦超声作为一项新的技术,与经颅磁刺激和经颅电刺激相比,其穿透能力更强,且可聚焦于毫米级区域,实现更为精准的神经调控。本文以特发性震颤、帕金森病、阿尔茨海默病及抑郁症为例,对近年来经颅低强度聚焦超声在中枢神经调控中的研究进展进行综述。

**关键词** 超声检查,低强度,经颅;神经调节;中枢神经系统

[中图分类号]R445.1

[文献标识码]A

## Research progress of transcranial low intensity focused ultrasound in central nervous system regulation

ZANG Jinhui, ZHENG Yijing, ZHENG Yuanyi

Department of Ultrasound Medicine, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China

**ABSTRACT** Neuromodulation technology has provided new ideas for the treatment of diseases caused by dysfunction of neural circuits. As a new technology, transcranial low intensity focused ultrasound has a better penetration ability compared with transcranial magnetic stimulation and transcranial electrical stimulation, it can focus on the millimeter scale region to achieve more precise neuromodulation. Taking essential tremor, Parkinson's disease, Alzheimer's disease and depressive disorder as examples, this paper reviews the research progress of transcranial low intensity focused ultrasound in the treatment application and biological mechanism in recent years.

**KEY WORDS** Ultrasonography, low intensity, transcranial; Neuromodulation; Central nervous system

神经调控是通过植入性或非植入性技术,使用物理(电、磁、光、声)或化学方法对特定神经元的兴奋性和神经回路的传导进行定向调控<sup>[1]</sup>。在许多中枢神经疾病中,神经环路的功能障碍导致了认知、感觉或运动功能受损,对其中的关键节点进行神经调控是中枢神经疾病治疗的一种新策略<sup>[2]</sup>。与侵入性神经调控(如深部脑刺激、硬膜外刺激)相比,非侵入性神经调控无需通过神经外科手术植入电极,无创伤,可重复治疗。目前可用的非侵入性脑神经调控方法包括经颅磁刺激、经颅电刺激和经颅超声刺激等。聚焦超声是指通过聚焦式换能器后作用范围较为集中的超声,根据强度可分为高强度聚焦超声、中强度聚焦超声和低强度聚焦超声<sup>[3]</sup>,其中经颅低强度聚焦超声强度等于或低于美国食品药品监督管理局规定的头部诊断超

声强度,即空间峰值平均脉冲声强(spatial peak-pulse average intensity,  $I_{sppa}$ ) $\leq 190$  W/cm<sup>2</sup>,空间峰值平均时间声强(spatial peak-temporal average intensity,  $I_{spta}$ ) $\leq 720$  mW/cm<sup>2</sup><sup>[4-5]</sup>,研究<sup>[6]</sup>证实低强度聚焦超声主要通过机械效应和空化效应调控神经元的活动,而非热效应,不会造成细胞和组织损伤。随着多元件换能器和相控阵技术的发展,经颅聚焦超声可在不开颅的情况下穿过颅骨聚焦在深部脑区并定位于毫米级区域<sup>[7-8]</sup>,而经颅磁刺激和经颅电刺激目前在穿透能力和空间分辨率上尚未能实现深部脑区精准定位<sup>[9]</sup>,故经颅聚焦超声在人脑功能研究和疾病治疗中均具有较大的优势。近年来,超声与神经学科交叉学科的进步突破了低强度聚焦超声在中枢神经调控领域的限制,经颅低强度聚焦超声用于神经调控的临床试验和基础研

基金项目:国家自然科学基金重点项目(82030050);国家自然科学基金重点国际(地区)合作研究项目(81720108023);上海市科技创新行动计划医学创新研究专项重点项目(21Y21901100)

作者单位:200233 上海市,上海交通大学附属第六人民医院超声医学科 上海超声医学研究所

通讯作者:郑元义, Email: zhengyuanyi@163.com

究逐渐增多。研究<sup>[10]</sup>显示,其在治疗神经回路的功能障碍相关疾病中展现出一定效果,甚至可用于脑外伤患者意识状态的恢复。本文以特发性震颤、帕金森病、阿尔茨海默病及抑郁症为例,简要综述经颅低强度聚焦超声在中枢神经调控中的研究进展。

#### 一、经颅低强度聚焦超声在特发性震颤中的研究进展

特发性震颤是一种常见的运动障碍性疾病,临床症状以双上肢的动作性震颤为特点,可伴有下肢、头部、口面部或声音震颤,在人群中的患病率约为 1%<sup>[11]</sup>。2021 年 2 月 3 日,磁共振引导聚焦超声治疗特发性震颤和以震颤为主型帕金森病获得中国国家药品监督管理局的上市批准,由于仅能应用于单侧,且为永久性消融脑组织,对定位要求极高,可能产生不规则形状的脑组织破坏灶,影响精确度和疗效,导致潜在的不良反应,具有一定局限性,因此科研人员将研究方向转向了安全性更高的经颅低强度聚焦超声,Sharabi 等<sup>[12]</sup>首次证明了经颅低强度聚焦超声( $I_{\text{sppa}}=27.2 \text{ W/cm}^2$ )抑制骆驼蓬碱诱导的特发性震颤大鼠震颤症状的可行性,超声刺激大鼠的下橄榄核后其震颤频率显著降低,其中一半的动物震颤完全消失,且治疗后 MRI 未检测到大脑神经损伤的迹象。Kim 等<sup>[13]</sup>研究显示,经脊柱低强度聚焦超声( $I_{\text{sppa}}=9.9\sim 76.0 \text{ W/cm}^2$ ,  $I_{\text{spta}}=4.95\sim 38.00 \text{ W/cm}^2$ )在不影响上行感觉通路的情况下,选择性调节下行运动通路,也可抑制特发性震颤小鼠的震颤症状,但其具体调控机制仍不清楚。

#### 二、经颅低强度聚焦超声在帕金森病中的研究进展

帕金森病是一种常见的中老年神经系统退行性疾病,60 岁以上人群患病率为 1%,80 岁以上患病率超过 4%<sup>[14]</sup>。其发病机制为多巴胺能神经变性导致丘脑底核和苍白球内侧部神经元放电增加,从而使得丘脑过抑制,皮质运动系统活动减少,进而出现帕金森病。随着疾病的进展,许多患者药物治疗效果减弱,甚至产生药物相关的副作用。目前双侧丘脑底核和苍白球内侧部深部电刺激已用于帕金森病的临床治疗,有 2 项经颅低强度聚焦超声治疗帕金森病的临床试验正在进行(NCT04250376, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04250376>和 NCT05475340, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05475340>)。Wang 等<sup>[15]</sup>应用低强度聚焦超声( $I_{\text{sppa}}=5.1 \text{ W/cm}^2$ )作用于 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的帕金森病小鼠丘脑底核并记录刺激前后运动皮层的局部场电位,证明了超声神经调节可显著降低小鼠运动皮层帕金森病相关神经电活动。Zhou 等<sup>[16-17]</sup>应用低频低强度脉冲超声(穿过颅骨后  $I_{\text{sppa}}=0.76 \text{ W/cm}^2$ )作用于经 MPTP 诱导的帕金森病小鼠运动皮层、丘脑底核或苍白球,研究表明连续超声刺激可改善其运动症状,增强纹状体中总超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的活性,阻断线粒体释放细胞色素 C,保护多巴胺能神经元。Xu 等<sup>[18]</sup>应用低强度连续超声( $I_{\text{spta}}=0.1\sim 0.3 \text{ W/cm}^2$ , 1 MHz)刺激体外培养的分化肾上腺嗜铬细胞瘤(PC12)细胞,发现该方法可显著提高细胞膜通透性,增加多巴胺的释放;在此基础上将 MPTP 诱导的帕金森病小鼠按照不同超声强度(0.1~0.3 W/cm<sup>2</sup>)、作用时长(5~15 min/d)、持续

天数(1~10 d)分为 9 组,其中以 0.3 W/cm<sup>2</sup>超声强度处理 10 d (5 min/d)的效果最佳,其大脑纹状体多巴胺恢复至健康小鼠的 81.07%,行为学实验的表现与健康小鼠无明显差异,且多巴胺能神经元数量较未治疗的帕金森病小鼠也显著增加,表明经颅聚焦超声可能是通过刺激纹状体多巴胺释放,保护神经元来改善帕金森病症状。

#### 三、经颅低强度聚焦超声在阿尔茨海默病中的研究进展

阿尔茨海默病是一种以进行性痴呆为主要特征的中枢神经系统退行性变性疾病,主要的神经病理学改变包括细胞外  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积,细胞内微管相关蛋白 tau 蛋白过度磷酸化导致的神经纤维缠结、神经元丢失等<sup>[19]</sup>,但其病因和致病机制仍未阐明,目前尚缺乏有效延缓疾病进展的治疗方法。Beisteiner 等<sup>[20]</sup>应用单个超短脉冲低强度聚焦超声( $I_{\text{spta}}=0.1 \text{ W/cm}^2$ )作用于 35 例阿尔茨海默病患者初级感觉皮层,治疗 2 周后,患者神经心理学评分显著改善且效果可持续 3 个月;功能性磁共振显示治疗后患者记忆网络上调。Jeong 等<sup>[21]</sup>应用低强度聚焦超声( $I_{\text{sppa}}=0.5\sim 3.0 \text{ W/cm}^2$ ,  $I_{\text{spta}}=0.02\sim 0.12 \text{ W/cm}^2$ )作用于 4 例阿尔茨海默病患者右侧海马,结果表明在不影响血脑屏障的情况下,低强度聚焦超声可以提高颞叶、扣带回和额叶皮质的局部葡萄糖代谢率,改善患者一般认知功能、执行功能和记忆力。此前 Bobola 等<sup>[22]</sup>证明中强度聚焦超声( $I_{\text{sppa}}=190 \text{ W/cm}^2$ ,  $I_{\text{spta}}=3 \text{ W/cm}^2$ )作用于阿尔茨海默病小鼠的海马体,可激活与  $\beta$ -淀粉样蛋白斑块共定位的小胶质细胞,从而减少  $\beta$ -淀粉样蛋白的聚集,但目前尚缺乏经颅低强度聚焦超声对阿尔茨海默病治疗机制的相关研究。

#### 四、经颅低强度聚焦超声在抑郁症中的研究进展

抑郁症是现代社会中常见且反复发作的情绪障碍,2008 年世界卫生组织将重度抑郁症列为全球第三大疾病负担。目前抑郁症的治疗手段包括药物治疗、心理治疗和脑刺激,但由于药物的副作用和耐药性等问题,临床依然在寻求安全有效的脑刺激治疗方法<sup>[23]</sup>。Sanguinetti 等<sup>[24]</sup>应用经颅低强度聚焦超声( $I_{\text{sppa}}=54 \text{ W/cm}^2$ ,  $I_{\text{spta}}=130 \text{ mW/cm}^2$ , 500 kHz)刺激健康志愿者右侧额下回,通过视觉模拟情绪量表评估及功能磁共振成像表明该强度的超声刺激可以调节情绪相关神经网络电活动,诱导积极的情绪。Reznik 等<sup>[25]</sup>研究表明,经颅低强度聚焦超声( $I_{\text{sppa}}=14 \text{ W/cm}^2$ ,  $I_{\text{spta}}=71 \text{ mW/cm}^2$ )刺激轻、中度抑郁症患者右侧额颞区 5 d 后,经多种评估量表(BDI-II、OASIS、PSWQ、RRS)分析提示与未治疗组患者相比,治疗组抑郁症患者的焦虑情绪得到了改善。Zhang 等<sup>[26]</sup>将经颅低强度聚焦超声( $I_{\text{sppa}}=7.59 \text{ W/cm}^2$ )作用于抑郁症大鼠(束缚应激模型)前边缘皮层(15 min/d) 2 周,显著上调了左侧海马体中脑源性神经营养因子的表达( $P=0.009$ ),且快感缺失症状得到改善。另一研究<sup>[27]</sup>进一步探究可能的机制发现,应用经颅低强度聚焦超声( $I_{\text{sppa}}=6.2 \text{ W/cm}^2$ ,  $I_{\text{spta}}=0.248 \text{ W/cm}^2$ )刺激抑郁症大鼠(慢性不可预测应激模型)腹内侧前额叶皮层 4 周后,其抑郁样行为得到逆转,推测其潜在机制可能与腹内侧前额叶皮层中 BDNF/ERK/mTORC1 信号传导增强有关。

### 五、总结与展望

总之,经颅低强度聚焦超声作为新兴的非侵入性神经调控技术,在动物实验及临床试验中均已展现出对神经及精神系统疾病的切实治疗作用,且可与现代成像技术如功能性磁共振成像相结合,将作用靶点位置和治疗效果等信息实时反馈。但其调控神经回路的持续性和时效性尚有待研究,且需要在保证安全性的大前提下,扩大样本量,根据不同神经系统疾病的特点进一步优化超声工作参数,系统性地评估最佳治疗持续时间和次数,确定各种神经系统疾病的治疗靶点。此外,低强度聚焦超声调控神经活动的确切分子和细胞学机制尚未明确,需要通过基础实验探索阐明。相信随着神经医学、生物工程的发展,低强度聚焦超声神经调节将在神经系统和精神疾病的治疗中能发挥更大的作用。

### 参考文献

- [1] Tao X, Lee MS, Donnelly CR, et al. Neuromodulation, specialized proresolving mediators, and resolution of pain[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(3): 886-899.
- [2] Edwards CA, Kouzani A, Lee KH, et al. Neurostimulation devices for the treatment of neurologic disorders[J]. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92(9): 1427-1444.
- [3] Fini M, Tyler WJ. Transcranial focused ultrasound: a new tool for non-invasive neuromodulation[J]. *Int Rev Psychiatry*, 2017, 29(2): 168-177.
- [4] Baek H, Pahk KJ, Kim H. A review of low-intensity focused ultrasound for neuromodulation[J]. *Biomed Eng Lett*, 2017, 7(2): 135-142.
- [5] Legon W, Adams S, Bansal P, et al. A retrospective qualitative report of symptoms and safety from transcranial focused ultrasound for neuromodulation in humans[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 5573.
- [6] Fomenko A, Neudorfer C, Dallapiazza RF, et al. Low-intensity ultrasound neuromodulation: an overview of mechanisms and emerging human applications[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(6): 1209-1217.
- [7] 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.
- [8] Li G, Qiu W, Hong J, et al. Imaging-guided dual-target neuromodulation of the mouse brain using array ultrasound[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2018, 65(9): 1583-1589.
- [9] Landhuis E. Ultrasound for the brain[J]. *Nature*, 2017, 551(7679): 257-259.
- [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] Haubenberger D, Hallett M. Essential tremor[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(19): 1802-1810.
- [12] Sharabi S, Daniels D, Last D, et al. Non-thermal focused ultrasound induced reversible reduction of essential tremor in a rat model[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(1): 1-8.
- [13] Kim E, Kum J, Kim H. Trans-spinal focused ultrasound stimulation selectively modulates descending motor pathway[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2022, 30(1): 314-320.
- [14] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国原发性震颤的诊断和治疗指南(2020)[J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(12): 987-995.
- [15] Wang Z, Yan J, Wang X, et al. Transcranial ultrasound stimulation directly influences the cortical excitability of the motor cortex in parkinsonian mice[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(4): 693-698.
- [16] Zhou H, Niu L, Xia X, et al. Wearable ultrasound improves motor function in an MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66(11): 3006-3013.
- [17] Zhou H, Niu L, Meng L, et al. Noninvasive ultrasound deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease model mouse[J]. *Research (Wash D C)*, 2019, 2019(1): 1748489.
- [18] Xu T, Lu X, Peng D, et al. Ultrasonic stimulation of the brain to enhance the release of dopamine—a potential novel treatment for Parkinson's disease[J]. *Ultrason Sonochem*, 2019, 63(1): 104955.
- [19] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies[J]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339.
- [20] Beisteiner R, Matt E, Fan C, et al. Transcranial pulse stimulation with ultrasound in Alzheimer's disease—a new navigated focal brain therapy[J]. *Adv Sci*, 2019, 7(3): 1902583.
- [21] Jeong H, Im JJ, Park JS, et al. A pilot clinical study of low-intensity transcranial focused ultrasound in Alzheimer's disease[J]. *Ultrasonography*, 2021, 40(4): 512-519.
- [22] Bobola MS, Chen L, Ezeokeke CK, et al. Transcranial focused ultrasound, pulsed at 40 Hz, activates microglia acutely and reduces A $\beta$  load chronically, as demonstrated in vivo[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(4): 1014-1023.
- [23] Coryell WH. Maintenance treatment for psychotic depressive disorders: progress and remaining challenges[J]. *JAMA*, 2019, 322(7): 615-617.
- [24] Sanguinetti JL, Hameroff S, Smith EE, et al. Transcranial focused ultrasound to the right prefrontal cortex improves mood and alters functional connectivity in humans[J]. *Front Hum Neurosci*, 2020, 14(1): 52.
- [25] Reznik SJ, Sanguinetti JL, Tyler WJ, et al. A double-blind pilot study of transcranial ultrasound (TUS) as a five-day intervention: TUS mitigates worry among depressed participants[J]. *Neurol Psychiatry Brain Res*, 2020, 37(6): 60-66.
- [26] Zhang D, Li H, Sun J, et al. Antidepressant-like effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66(2): 411-420.
- [27] Zhang J, Zhou H, Yang J, et al. Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates depression-like behaviors in a rat model of chronic unpredictable stress[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(2): 233-243.

(收稿日期: 2022-02-25)