❖综述

Research progresses of neuromodulation of low-intensity focused ultrasound

LI Qian，*CHEN Xueying*，WANG Dong*

(*Department of Ultrasound*，*the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University*，*Chongqing* 400016，*China*)

[**Abstract**] Neuromodulation techniques have provided new and valuable tools for basic research of brain neuroscience and clinical therapy of central neurological diseases. Transcranial focused ultrasound is regarded as a novel and non-invasive neuromodulation modality，among which low-intensity focused ultrasound (LIFU) is capable of reversibly and bilaterally modulating neural activities，having potential advantages of non-invasive regulating，sharp spatial resolution and high penetration. The research progresses of neuromodulation of LIFU were reviewed in this article.

[**Keywords**] central nervous system；ultrasonic therapy；transcutaneous electric nerve stimulation

DOI：10.13929/j.issn.1003-3289.2021.07.027

低强度聚焦超声神经调控作用研究进展

李　茜，陈雪莹，王　冬*

（重庆医科大学附属第一医院超声科，重庆　400016）

[**摘　要**] 神经调控技术为脑神经科学基础研究和临床治疗中枢神经系统疾病提供了全新且有价值的工具。经颅聚焦超声是新型无创神经调控技术，其中的低强度聚焦超声（LIFU）能可逆、双向调节靶神经元活动，具有非侵入性、高空间分辨率、高穿透力等优点。本文对 LIFU 的神经调控作用研究进展进行综述。

[**关键词**] 中枢神经系统；超声治疗；经皮神经电刺激

[**中图分类号**] R322.81；R445.1　[**文献标识码**] A　[**文章编号**] 1003-3289(2021)07-1078-04

神经调控是采用侵入性或非侵入性技术，以物理性（光、磁、电、声）或化学性手段调节神经元及其所在神经网络活性，最终引起特定神经功能改变的生物医学工程技术，为脑神经科学基础研究和临床治疗中枢神经系统疾病提供了全新且有价值的工具。深部脑刺激（deep brain stimulation，DBS）是目前广泛应用的侵入性神经调控技术，通过立体定向植入电极对脑内特定靶点进行慢性电刺激，是治疗原发性震颤和帕金森病的长期而有效的方法；但 DBS 需要定期更换电池，且有出血、感染等风险[1]。经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation，TMS）和经颅直流电刺激（transcranial direct current stimulation，tDCS）利用不同电磁原理将电流传递到特定皮质区域，诱导神经元兴奋[2]，均存在空间分辨率相对较低（厘米量级）和难以刺激大脑皮层下组织等缺点。经颅聚焦超声具有非侵入性、高渗透性、高空间分辨率（约数毫米）等优势，在神经调控领域受到广泛关注。

超声波能以连续波或脉冲波形式进入人体各组织，通过压缩和膨胀媒质传递能量；按照强度可分为高强度超声和低强度超声（low-intensity ultrasound，LIUS）[3]。早期相关研究主要采用高强度超声，高强度聚焦超声可通过热消融和空化效应方式使特定脑区

[**基金项目**] 国家自然科学基金（81771845）。

[**第一作者**] 李茜（1995—），女，重庆人，在读硕士，医师。研究方向：低强度聚焦超声的神经调控作用。E-mail：331932161@qq.com

[**通信作者**] 王冬，重庆医科大学附属第一医院超声科，400016。E-mail：wang57554@163.com

[**收稿日期**] 2020-10-14　[**修回日期**] 2021-05-01

瞬时达到高温(>60℃),导致组织凝固性坏死、蛋白变性[4],以永久性损伤方式消除病灶并调节神经网络。低强度超声主要利用机械能,在不引起生物组织温度显著升高的前提下进行治疗[3],目前低强度聚焦超声(low-intensity focused ultrasound, LIFU)已在促进骨折愈合、软组织再生等方面获得良好效果[5]。本文对 LIFU 的神经调控作用研究进展进行综述。

1 概述

2008 年,TYLER 等[6]通过 LIUS 直接诱发小鼠海马 CA1 椎体神经元动作电位和突触传递,证实 LIUS 可作为调节神经元活动的工具。TUFAIL 等[7]进一步利用 LIFU 照射颅骨完整活体小鼠的海马区,发现 LIFU 能非侵入性刺激完整小鼠脑回路。随后 LIFU 对脑皮层及皮层下神经元活动的调节作用相继在大鼠[8]、兔[9]及非人灵长类动物[10]模型中得到证实。LEGON 等[11]利用 LIFU 定向刺激初级躯体感觉皮层(S1),发现受试者触觉感知能力提升,且正中神经刺激引起的体感诱发电位显著减弱,为 LIUS 用于人类局部皮层神经调节提供了依据。

2 LIFU 神经调控作用的潜在机制

目前多数研究[12-13]认为 LIFU 利用机械效应机制和空化机制等非热机制调节神经元活性。

2.1 机械效应机制 超声波在组织传播过程中产生的声辐射力(acoustic radiation force, ARF)可引起细胞膜机械振动和形变,激活神经元内机械敏感离子通道,进而引起细胞放电。TYLER 等[6]研究表明,LIFU 可分别触发海马 CA1 椎体神经元电压门控钠通道和电压门控钙通道,产生电流瞬变触发突触胞外分泌和突触传递。此外,机械敏感离子通道如双孔域家族 K2P 离子通道、Piezo 离子通道、瞬时感受器电位(transient receptor potential, TRP)、瞬时受体电位锚定蛋白 1(transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1)对机械力的敏感度均较高,可在 LIFU 刺激下实现机械-电信号转化[14]。一项针对突变体秀丽隐杆线虫模型的行为学研究[15]表明,去除机械敏感离子通道可抑制神经元对机械刺激的反应,而去除热敏离子通道后反应不受限,表明机械性刺激为 LIFU 引起神经元活动的主要机制。

2.2 空化效应机制 空化效应指组织内的气体在不同参数超声波作用下出现微泡膨胀、收缩甚至爆裂的现象,亦为超声波神经调控的重要机制,其可分为惯性空化及非惯性空化。KRASOVITSKI 等[16]提出膜内空化概念,即细胞膜脂质双分子层在超声波产生的机械力作用下发生扩张和收缩,导致膜内空间收缩和膨胀。细胞膜和细胞骨架的周期性舒张和收缩影响离子运动。PLAKSIN 等[17]在此基础上提出了神经元膜内空化激发假说,即膜内空化效应产生电容位移电流,导致电荷在数十毫秒中积累,最终触发动作电位。

3 LIFU 在颅脑疾病中的研究进展

目前 LIFU 已成为研究动物和人类大脑内神经元活动、脑区功能及其连接的非侵入性方法,近年在治疗癫痫、帕金森病(Parkinson diseases, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)及抑郁症等中枢神经系统疾病中展现出一定效果。

3.1 癫痫 癫痫是以神经元过度兴奋或神经元抑制不足而致反复发作的常见神经系统疾病。难治性癫痫病灶常位于重要脑区或呈多发、弥漫性分布于大脑半球,无法通过常规手术方式予以切除,使得神经调控成为重要治疗方法。临床前研究[18-19]结果显示,LIFU 具有调节或中断癫痫动物模型异常神经电活动的能力。MIN 等[18]发现,戊四氮癫痫大鼠接受 LIFU 刺激后,脑电图显示癫痫爆发的信号数量明显减少,证实 LIFU 可有效抑制戊四氮诱导的大鼠急性癫痫活动。CHEN 等[20]进一步探索发现 LIFU 抑制急性癫痫发作可能与 PI3K-Akt-mTOR 信号通路相关。HAKIMOVA 等[19]在红藻氨酸诱导的大鼠颞叶癫痫模型中发现 LIFU 能有效控制慢性期癫痫复发并改善与癫痫相关的社交障碍和抑郁行为。邹俊杰等[21]建立癫痫猴模型,发现予以 LIFU 刺激后癫痫发作次数和持续时间均显著降低,为临床转化提供了重要的实验证据。LIN 等[22]采用与膜片钳技术兼容的微型超声刺激仪对 15 例癫痫患者的颞叶脑切片进行 LIFU 照射,发现超声波能可逆性抑制神经元癫痫样放电,抑制持续时间达 75 s;进一步观察发现超声波刺激可诱导抑制性突触输入增加,进而调节突触输入以抑制癫痫样放电。上述研究初步支持 LIFU 具有调节异常神经网络和治疗癫痫作用。

3.2 PD PD 是以运动迟缓、僵直和静止性震颤为特征的神经退行性疾病,皮质-基底神经节神经环路在 PD 发生中发挥重要作用[23],LIFU 调控此环路及环路上重要的脑深部神经核团是治疗 PD 的方法之一。WANG 等[24]以 LIUS 刺激 PD 小鼠模型丘脑底核(subthalamic nucleus, STN),发现初级运动皮层(M1 区)的局部场电位信号(local field potentials, LEP)明显减弱,表明 LIFU 可诱导 PD 小鼠运动皮层兴奋。ZHOU 等[25]采用可穿戴式超声换能器以 LIFU 精准

刺激 PD 小鼠运动皮层,结果显示小鼠在旷场试验中的探索能力及爬杆试验中的运动迟缓和平衡障碍均得到显著改善,LIFU 可提高 PD 小鼠运动能力。XU 等[26]发现 PD 小鼠接受 LIFU 照射后黑质纹状体内多巴胺水平与对照组相比明显增加,且小鼠运动活性增加。周慧[27]报道,以 LIFU 刺激慢性 PD 小鼠 STN 能抑制小胶质细胞慢性炎症反应和星形胶质细胞活性,表明 LIFU 可通过抑制 PD 小鼠脑内慢性神经炎症反应而发挥神经保护作用。

3.3 情绪障碍及抑郁 腹内侧前额叶皮层(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)在情绪和情绪调节中发挥重要作用[28],以 LIFU 刺激相关脑区有望成为调节情绪及相关疾病的手段之一。HAMEROFF 等[29]采用 8 MHz 临床超声设备照射慢性疼痛患者额叶大脑皮层 15 s,之后患者情绪出现积极改变。SANGUINETTI 等[30]发现以 LIFU 刺激右额下回 20～30 min 可致负面情绪显著增加,且功能 MRI(functional MRI, fMRI)结果显示背外侧前额叶皮层、内侧前额叶皮层和右额下回之间连接增加,而右额下回与边缘系统间连接减少,提示 LIFU 刺激可改变情绪处理和情绪相关神经网络电活动。LIFU 对于接受抑郁大鼠模型[31]具有抗抑郁作用,蛋白印迹分析表明 LIFU 可提高海马组织脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平,并促进海马神经元增殖。ZHANG 等[32]建立慢性接受不可预测压力抑郁小鼠模型,并以 LIFUS 刺激 vmPFC,结果显示 LIFUS 可成功扭转小鼠抑郁状态,如行为减少和快感缺乏等。

3.4 AD LIN 等[33]以 LIFU 照射铝诱导 AD 大鼠脑损伤模型的海马区,发现海马区内 BDNF 等神经营养因子水平增加,且铝浓度、乙酰胆碱酶活性和 β-淀粉样蛋白(amyloid β-protein, Aβ)水平明显降低,大鼠模型记忆能力和认知功能均有所改善。HUANG 等[34]发现采用 LIFU 刺激大鼠海马 CA1 神经元能影响树突棘的密度和功能,并使谷氨酸受体 N2A(glutamate receptorsN2A, GluN2A)表达上调。一项针对 4 例 AD 患者的初步临床研究[35]表明,LIFU 可提高患者颞叶、扣带回和额叶皮质的局部葡萄糖代谢率并改善其记忆、认知功能,且未引起明显血脑屏障损伤。

4 LIFU 的安全性

大量动物实验和人体试验均未发现 LIFU 致组织或神经元功能损伤,亦无受试动物或人体出现严重行为异常和精神改变的报道,但其安全性仍有待进一步探索。

总之,LIFU 神经调控在神经科学领域具有良好应用前景,同时仍存在许多未知领域,如超声参数选择、研究对象种族差异、长期安全性以及具体作用机理等,有待深入研究。

[参考文献]

[1] LYONS M K. Deep brain stimulation: Current and future clinical applications[J]. Mayo Clin Proc, 2011,86(7):662-672.

[2] WAGNER T, VALERO-CABRE A, PASCUAL-LEONE A. Noninvasive human brain stimulation[J]. Ann Rev Biomed Eng, 2007,9(1):527-565.

[3] FINI M, TYLER W J. Transcranial focused ultrasound: A new tool for non-invasive neuromodulation[J]. Int Rev Psychiatry, 2017,29(2):168-177.

[4] 欧霞,邹建中.高强度聚焦超声生物学效应的研究进展[J].中国医学影像技术,2010,26(5):974-976.

[5] JIANG X X, SAVCHENKO O, LI Y F, et al. A review of low-intensity pulsed ultrasound for therapeutic applications[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2019,66(10):2704-2718.

[6] TYLER W J, TUFAIL Y, FINSTERWALD M, et al. Remote excitation of neuronal circuits using low-Intensity, low-Frequency ultrasound[J]. PLoS One, 2008,3(10):e3511.

[7] TUFAIL Y, MATYUSHOV A, BALDWIN N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits[J]. Neuron, 2010,66(5):681-694.

[8] GULICK D W, LI T, KLEIM J A, et al. Comparison of electrical and ultrasound neurostimulation in rat motor cortex[J]. Ultrasound Med Biol, 2017,43(12):2824-2833.

[9] YOO S S, BYSTRITSKY A, LEE J H, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity [J]. Neuroimage, 2011,56(3):1267-1275.

[10] DEFFIEUX T, YOUNAN Y, WATTIEZ N, et al. Low-intensity focused ultrasound modulates monkey visuomotor behavior[J]. Curr Biol, 2013,56(23):2430-2433.

[11] LEGON W, SATO T F, OPITZ A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans[J]. Nat Neurosci, 2014,17(2):322-329.

[12] 王婕,朱吉妮,马新欣,等.低强度超声在脑神经疾病治疗中的应用进展[J].临床超声医学杂志,2021,23(3):220-222.

[13] 罗凯旋,冯湘君,陈茉弦,等.低强度聚焦超声对神经调控作用研究进展[J].中国现代医学杂志,2021,31(7):41-44.

[14] WANG S Y, MENG W L, REN Z Y, et al. Ultrasonic neuromodulation and sonogenetics: A new era for neural modulation[J]. Front Physiol, 2020,11:787.

[15] KUBANEK J, SHUKLA P, ALAKANANDA D, et al. Ultrasound elicits behavioral responses through mechanical effects on neurons and ion channels in a simple nervous system[J]. J Neurosci, 2018,38

(12):3081-3091.

[16] KRASOVITSKI B, FRENKEL V, SHOHAM S, et al. Intramembrane cavitation as a unifying mechanism for ultrasound-induced bioeffects[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2011,108(8):3258-3263.

[17] PLAKSIN M, KIMMEL E, SHOHAM S. Cell-Type-Selective effects of intramembrane cavitation as a unifying theoretical framework for ultrasonic neuromodulation[J]. eEneuro, 2016,3(3):ENEURO. 0136-15.

[18] MIN B K, BYSTRITSKY A, JUNG K I, et al. Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity[J]. BMC Neurosci, 2011,12(1):23.

[19] HAKIMOVA H, KIM S, CHU K, et al. Ultrasound stimulation inhibits recurrent seizures and improves behavioral outcome in an experimental model of mesial temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2015,49:26-32.

[20] CHEN S G, TSAI C H, LIN C J, et al. Transcranial focused ultrasound pulsation suppresses pentylenetetrazol induced epilepsy in vivo[J]. Brain Stimul, 2020,13(1):35-46.

[21] 邹俊杰.低强度聚焦超声对非人灵长类癫痫动物模型的治疗作用[D].广州:南方医科大学,2020:32-39.

[22] LIN Z R, MENG L, ZOU J J, et al. Non-invasive ultrasonic neuromodulation of neuronal excitability for treatment of epilepsy[J]. Theranostics, 2020,10(12):5514-5526.

[23] SABATINI U, BOULANOUAR K, FABRE N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease[J]. Brain, 2000,123(Pt 2):394-403.

[24] WANG Z J, YAN J Q, WANG X R, 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.

[25] 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.

[26] 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, 2019,63:104955.

[27] 周慧.超声辐射力对帕金森病模型小鼠的调控作用及其机制研究[D].北京:中国科学院大学,2020:82-95.

[28] PRICE J L, DREVETS W C. Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorders[J]. Trends Cogn Sci, 2012,16(1):61-71.

[29] HAMEROFF S, TRAKAS M, DUFFIELD C, et al. Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: A pilot study[J]. Brain Stimul, 2013,6(3):409-415.

[30] SANGUINETTI J L, HAMEROFF S, SMITH E E, et al. Transcranial focused ultrasound to the right prefrontal cortex improves mood and alters functional connectivity in humans[J]. Front Hum Neurosci, 2020,14:52.

[31] ZHANG D, LI H, SUN J, et al. Antidepressant-like effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2018,66(2):411-420.

[32] 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.

[33] LIN W T, CHEN R C, LU W W, et al. Protective effects of low-intensity pulsed ultrasound on aluminum-induced cerebral damage in Alzheimer's disease rat model[J]. Sci Rep, 2015,5:9671.

[34] 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.

[35] JEONG H, IM J J, PARK J S, et al. A pilot clinical study of low-intensity transcranial focused ultrasound in Alzheimer's disease[J]. Ultrasonography, 2021. doi: 10.14366/usg.20138.