

❖ 综述

Research progresses of low-intensity transcranial ultrasound stimulation for regulation of brain nerves

LI Zejun, LI Fengming, CHEN Jingyu*

(Department of Ultrasound, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Key Laboratory of Child Development and Disorders of Ministry Education, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Low intensity transcranial ultrasound stimulation (LITUS) is a kind of new method of adjusting brain nerve, having advantages of non-invasive, with strong penetrating power and high spatial resolution, hence showing good application prospects in diagnosis and treatment of neuropsychiatric diseases. The research progresses of LITUS in regulating brain nerves in recent years were reviewed in this paper.

[Keywords] neural control; ultrasonic therapy; safety

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.12.034

低强度经颅超声刺激调控大脑神经研究进展

李泽钧, 黎峰铭, 陈镜宇*

(重庆医科大学附属儿童医院超声科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心
儿童发育疾病研究教育部重点实验室 儿童发育重大疾病国家国际科技合作
基地 儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

[摘要] 低强度经颅超声刺激(LITUS)是新型无创性大脑神经调节方法,具有非侵入性、穿透力强、空间分辨率高等优势,在诊断及治疗神经精神类疾病中应用前景广阔。本文对近年 LITUS 调控大脑神经的研究进展进行综述。

[关键词] 神经调控; 超声治疗; 安全

[中图分类号] R741; R445.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)12-1902-04

利用神经调控技术(neural control technology, NCT)可获得大脑神经回路信息^[1]。NCT 分为非侵入性和侵入性。侵入性 NCT 需将电极植入生物体内,如深部脑刺激,操作风险较高;而非侵入性 NCT 如经颅直流电刺激及经颅磁刺激存在空间分辨率较差、聚焦效果欠佳及穿透深度受限等局限性^[2]。低强度超声指频率 $>20\ 000\ \text{Hz}$ 、强度 $<100\ \text{W}/\text{cm}^2$ 的声波,可兴

奋或抑制神经元活动,且几乎不引起热效应及组织损伤。根据超声波频率,低强度超声可分为聚焦超声和非聚焦超声;前者能量畸变较小,有望用于经颅神经调节。

低强度经颅超声刺激(low intensity transcranial ultrasound stimulation, LITUS)为利用低强度聚焦超声(low intensity focused ultrasound, LIFU)穿透

[基金项目] 重庆医科大学附属儿童医院临床研究项目(lcyj2015-2)。

[第一作者] 李泽钧(1998—),男,重庆人,在读本科。研究方向:儿童影像学。E-mail: 1603442410@qq.com

[通信作者] 陈镜宇,重庆医科大学附属儿童医院超声科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 儿童发育疾病研究教育部重点实验室 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地 儿科学重庆市重点实验室,400014。E-mail: cgy419103@163.com

[收稿日期] 2020-10-01 **[修回日期]** 2021-07-20

颅骨调节神经组织的技术,具有成本低、无创、时间和空间分辨率高、穿透性强及易于适应闭环疗法等优点,优于其他脑部刺激方法,已获得广泛关注^[2]。研究^[3-4]证实,LIFU 不仅能调控大脑皮层脑区,还可非侵入性刺激深部脑区。本文对近年 LITUS 调控大脑神经的研究进展进行综述。

1 动物实验

1.1 正常模型 LITUS 可引发神经活动、运动反应及皮质血流动力学反应^[5-6];不同参数 LITUS 作用于大脑不同部位可产生不同调控作用。XIE 等^[7]采用空间峰值脉冲平均声强(intensity spatial peak pulse average, ISPPA)为 1.10 W/cm^2 的 LIFU 照射正常小鼠初级运动皮层,发现其运动皮层与肌肉之间的耦合强度增强,并与声脉冲群重复数(number of tone bursts, NTB)呈显著正相关。既往研究^[8]表明,以空间峰值时间平均声强(intensity spatial peak time average, ISPTA)为 20.00 W/cm^2 的 LIFU 刺激大鼠丘脑腹外侧核能可逆性抑制体感诱发电位;以 ISPPA 为 2.30 、 4.60 W/cm^2 的 LIFU 刺激大鼠下丘脑可抑制听觉诱发电位,且强度越大,抑制作用越明显^[9]。LITUS 还可诱发特定行为,如以 ISPPA 为 46.00 W/cm^2 的 LIFU 刺激小鼠初级体感皮层可诱发其原位动作电位引起转头行为^[1]。此外,HUANG 等^[10]证实,LITUS(ISPPA= 7.20 W/cm^2)可有效改变新生大鼠海马神经元的树突结构、电生理特性及神经递质受体表达水平,可能原因在于 LITUS 可提高脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达而发挥神经保护作用^[11]。

上述实验研究主要针对啮齿动物;以大型动物如灵长类为研究对象,将更有利于 LITUS 的临床转化。DANIELS 等^[9]发现 LITUS(ISPPA= 2.30 、 4.60 W/cm^2)能抑制猪的听觉皮层诱发电位。WATTIEZ 等^[12]以 LIFU(ISPPA= 1.90 、 5.60 W/cm^2)刺激猕猴额叶眼动区,发现其副视区活动及 40% 神经元活性明显增强。此外,LITUS(ISPPA= 29.50 W/cm^2)还能引起猕猴初级体感皮层功能 MRI(functional MRI, fMRI)信号明显增强^[13]。

1.2 疾病模型 多项研究^[14-18]表明,LITUS 可有效抑制神经系统/精神疾病进展,包括阿尔茨海默病、帕金森病及癫痫等。以 LIFU(ISPPA= 5.10 W/cm^2)刺激帕金森病小鼠的底丘脑核可显著改善其行为,并降低初级运动皮层(M1)中的帕金森病重要生物标志物水平^[16-17],可能与 LITUS 可激活离子通道活性、增强

或抑制神经元活性、进而调节神经网络振荡有关^[19]。研究^[18]证实,LITUS(ISPPA= 0.70 W/cm^2)可调节颞叶癫痫小鼠的海马 CA1 区神经振荡,有效抑制癫痫发作、延长癫痫潜伏期以及缩短癫痫发作持续时间。CHEN 等^[20]的研究结果同样表明,LITUS(ISPPA= 2.81 W/cm^2)能够干扰神经元活动,有效抑制急性癫痫动物模型脑电图的尖峰,且不影响大脑星形胶质细胞正常表型或导致脑损伤等。

早期治疗急性期缺血性脑卒中可明显降低患者脑损伤程度,改善远期预后^[21]。以特定频率和强度的 LIFU 进行干预可减少脑梗死病灶体积,减少神经元凋亡^[22],提高 BDNF 表达^[23]。BAEK 等^[24]以 LIFU(ISPPA= 2.56 W/cm^2)刺激缺血性脑卒中小鼠的小脑外侧核,发现其半球间平衡得到恢复,并减少了相关浦肯野细胞死亡。同样,以 LIFU(ISPPA= 2.60 W/cm^2)刺激缺血性脑卒中大鼠受损部位的皮层区域可降低脑组织受损程度、减少神经元丢失,还能稳定细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、抑制细胞毒性水肿、改善神经元功能及预后^[25],且越早施行 LITUS 保护效果越佳^[21]。此外,LITUS 还可抑制大鼠震颤、引起尾部和四肢的运动反应^[26],缓解小鼠抑郁样行为^[27],调节衰老小鼠下丘脑功能,减少细胞凋亡,降低氧化应激和炎症反应^[28]。

不同参数组合、辐照时间、辐照部位、甚至不同动物模型均可能引发不同的神经调控效应。上述动物实验中,LITUS 所用频率多为 $0.05 \sim 2.00 \text{ MHz}$,辐照时间多为 $50 \sim 500 \text{ ms}$,最常用频率为 0.5 MHz ,但目前尚未能确定 LITUS 调控动物大脑的最佳参数,有待进一步研究。同时,LITUS 对大脑神经调控的作用机制迄今仍不明确,可能与其激活离子通道(如神经细胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶)、调节皮质血流动力学反应及增加大脑 BDNF 表达有关^[19]。

2 临床研究

2.1 用于观察健康人 LITUS 可引发人脑神经活动和运动反应。以 LIFU(ISPPA= 16.95 W/cm^2)刺激健康人初级运动皮层,可增加其目标脑区激活体积,且该激活体积在空间上主要限于运动皮层(M1),不会扩展至功能连接的运动区域^[29]。LEGON 等^[30-31]分别采用 LIFU 辐照健康人丘脑(ISPPA= 7.02 W/cm^2 ,辐照 500 ms)和初级运动皮层(ISPPA= 17.12 W/cm^2 ,辐照 500 ms),结果显示 LITUS 能有效抑制人大脑神经元。此外,LITUS(ISPPA= 54.00 W/cm^2 ,辐照 2 min)用于健康人右侧额下回可调控与情绪相关

的功能特异性脑网络,从而改善情绪^[32]。

2.2 用于治疗神经系统/精神疾病 LITUS 的聚焦程度和穿透深度可满足精准调节神经的要求,且不会对正常组织造成热损伤,因此,以 LITUS 治疗神经系统/精神疾病越来越受到重视。NICODEMUS 等^[33]将 LITUS(ISPTA=0.52 W/cm²)用于阿尔茨海默病患者的海马或黑质,发现 62.5% 的患者认知评分提高,87% 精细运动评分提高,87.5% 大体运动评分提高,同时部分海马出现再生迹象。

3 安全性研究

LITUS 用于临床的关键在于其安全性。LITUS 热效应弱,能在不损伤组织的情况下可逆性调节神经活动,即使暴露于声束路径的脑区也未见损伤^[10,25]。LEGON 等^[30]发现 LITUS 用于大脑的安全性高于高频经颅超声刺激。为避免对组织产生有害影响,美国食品药品监督管理局规定 ISPPA 应 <0.72 W/cm²,且多项研究^[10,25,30]表明,该标准内的超声刺激安全性较高。另一方面,较高强度 LITUS 可能导致大鼠大脑局部出血^[34]。此外,以 ISPPA = 17.12 W/cm² 的 LIFU 辐照 500 ms 刺激健康人的初级运动皮层后,部分受试者出现轻-中度头颈部疼痛、嗜睡、肌肉抽搐及瘙痒等症状,数日后消失^[31]。虽然目前尚未见有关 LITUS 引起病理变化的报道,但部分研究^[31]结果仍显示其存在一定安全问题,且 LITUS 用于灵长类动物或人类的研究较少,对其安全性仍需深入观察。

4 小结与展望

作为无创且具有广阔应用前景的神经调控方法,LITUS 兼具传播方向性佳、聚焦效果好、穿透能力强和空间分辨率高等特点。LITUS 可兴奋或抑制动物大脑神经,且迄今尚未出现明显安全性问题,但其具体调控机制尚不清楚,未来可采用体外细胞培养方法进一步探究。LITUS 用于调控灵长类动物及人类大脑神经的研究尚未成熟,在更好地开展人体研究前,需评价其短期及长期安全性,并针对不同疾病探究最佳强度、占空比、声脉冲群重复频率和辐照时间等参数。另外,既往多数研究仅采用超声定位大脑目标,而 NICODEMUS 等^[33]在 fMRI 引导下完成的临床试验结果提示,fMRI 与 LITUS 相结合、实现精准靶向治疗将是未来的研究方向。

[参考文献]

[1] LI G, QIU W, ZHANG Z, et al. Noninvasive ultrasonic

neuromodulation in freely moving mice[J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2019,66(1):217-224.

[2] DARROW D P. Focused ultrasound for neuromodulation[J]. Neurotherapeutics, 2019,16(1):88-99.

[3] TYLER W J, LANI S W, HWANG G M. Ultrasonic modulation of neural circuit activity[J]. Curr Opin Neurobiol, 2018, 50: 222-231.

[4] 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.

[5] YUAN Y, WANG Z, LIU M, et al. Cortical hemodynamic responses induced by low-intensity transcranial ultrasound stimulation of mouse cortex[J]. Neuroimage, 2020,211:116597.

[6] SATO T, SHAPIRO M G, TSAO D Y. Ultrasonic neuromodulation causes widespread cortical activation via an indirect auditory mechanism[J]. Neuron, 2018, 98(5): 1031-1041. e5.

[7] XIE P, ZHOU S, WANG X, et al. Effect of pulsed transcranial ultrasound stimulation at different number of tone-burst on cortico-muscular coupling[J]. BMC Neurosci, 2018,19(1):60.

[8] DARROW D P, O'BRIEN P, RICHNER T J, et al. Reversible neuroinhibition by focused ultrasound is mediated by a thermal mechanism[J]. Brain Stimul, 2019,12(6):1439-1447.

[9] DANIELS D, SHARABI S, LAST D, et al. Focused ultrasound-induced suppression of auditory evoked potentials in vivo[J]. Ultrasound Med Biol, 2018,44(5):1022-1030.

[10] 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.

[11] SU W S, WU C H, CHEN S F, et al. Low-intensity pulsed ultrasound improves behavioral and histological outcomes after experimental traumatic brain injury[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):15524.

[12] WATTIEZ N, CONSTANS C, DEFFIEUX T, et al. Transcranial ultrasonic stimulation modulates single-neuron discharge in macaques performing an antisaccade task[J]. Brain Stimul, 2017,10(6):1024-1031.

[13] YANG P F, PHIPPS M A, NEWTON A T, et al. Neuromodulation of sensory networks in monkey brain by focused ultrasound with MRI guidance and detection[J]. Sci Rep, 2018,8(1):7993.

[14] 王卫宁,梁思捷,朱玉连.经颅超声在脑部疾病中的应用研究进展[J].中国康复医学杂志,2021,36(1):109-113.

[15] 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 (Weinh), 2020,7(3): 1902583.

[16] 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.
- [17] YUAN Y, ZHAO Z, WANG Z, et al. The effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation on behavior in a mouse model of Parkinson's disease induced by MPTP[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020, 28(4):1017-1021.
 - [18] YANG H, YUAN Y, WANG X, et al. Closed-loop transcranial ultrasound stimulation for real-time non-invasive neuromodulation in vivo[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:445.
 - [19] WANG X, YAN J, WANG Z, et al. Neuromodulation effects of ultrasound stimulation under different parameters on mouse motor cortex [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2020, 67 (1): 291-297.
 - [20] CHEN S G, TSAI C H, LIN C J, et al. Transcranial focused ultrasound pulsation suppresses pentylentetrazol induced epilepsy in vivo[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(1):35-46.
 - [21] 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, 146:22-27.
 - [22] CHEN C M, WU C T, YANG T H, et al. Preventive effect of low intensity pulsed ultrasound against experimental cerebral ischemia/reperfusion injury via apoptosis reduction and brain-derived neurotrophic factor induction [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1):5568.
 - [23] HUANG S L, CHANG C W, LEE Y H, et al. Protective effect of low-intensity pulsed ultrasound on memory impairment and brain damage in a rat model of vascular dementia[J]. *Radiology*, 2017, 282(1):113-122.
 - [24] BAEK H, SARIEV A, LEE S, et al. Deep cerebellar low-intensity focused ultrasound stimulation restores interhemispheric balance after ischemic stroke in mice[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020, 28(9):2073-2079.
 - [25] WU S, ZHENG T, DU J, et al. Neuroprotective effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation in endothelin-1-induced middle cerebral artery occlusion in rats [J]. *Brain Res Bull*, 2020, 161:127-135.
 - [26] 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.
 - [27] 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.
 - [28] PANG N, HUANG X, ZHOU H, et al. Transcranial ultrasound stimulation of hypothalamus in aging mice[J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2021, 68(1):29-37.
 - [29] AI L, BANSAL P, MUELLER J K, et al. Effects of transcranial focused ultrasound on human primary motor cortex using 7T fMRI: A pilot study[J]. *BMC Neurosci*, 2018, 19(1): 56.
 - [30] LEGON W, AI L, BANSAL P, et al. Neuromodulation with single-element transcranial focused ultrasound in human thalamus[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(5):1995-2006.
 - [31] LEGON W, BANSAL P, TYSHYNSKY R, et al. Transcranial focused ultrasound neuromodulation of the human primary motor cortex[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):10007.
 - [32] 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.
 - [33] NICODEMUS N E, BECERRA S, KUHN T P, et al. Focused transcranial ultrasound for treatment of neurodegenerative dementia[J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2019, 5:374-381.
 - [34] YU K, SOHRABPOUR A, HE B. Electrophysiological source imaging of brain networks perturbed by low-intensity transcranial focused ultrasound[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2016, 63(9):1787-1794.