



作者简介: 王红星, 首都医科大学宣武医院神经内科教授, 博士。现任中国医师协会神经病学分会神经心理与情感障碍专委会委员, 中华医学会心身医学分会青年副主委, 北京医学会心身医学分会副主委, 中国中医药研究促进会心身医学专业委员会副主任委员, 中国医疗保健国际交流促进会中老年医疗保健分会常务委员, 中国微循环学会神经变形病专业委员会磁共振学组常务委员, 中国神经科学学会精神病学基础与临床分会青年委员等。从事临床神经科学和转化医学领域的研究项目 20 余项。先后获得北京市科技新星, 北京市卫生系统高层次卫生技术人才学科骨干, 新世纪百千万人才工程人选。主持国家自然科学基金、“十三五”科技部重点研发项目、北京市自然科学基金等 20 余项课题。国家发明专利 1 项, 近 5 年发表论文 30 余篇。

重视低强度脉冲超声波调控大脑的潜能

王红星

100053 北京, 首都医科大学宣武医院神经内科

通信作者: 王红星, Email: wanghongxing@xwh.ccmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.001

【摘要】 低强度脉冲超声波(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)是一种新兴的物理治疗方法。该方法有望用于无创神经调控大脑, 乃至神经精神疾病的治疗。对该新技术的介绍和深入研究有助于加速该技术的临床应用。

【关键词】 低强度脉冲超声波; 神经调控; 物理治疗

基金项目: 国家自然科学基金项目(81771862); 北京市自然科学基金项目(KZ201710025017); 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究重点专项(2017YFC1310001); 北京脑认知和脑医学专项(Z161100002616001)

To emphasize the potential of low-intensity pulsed ultrasound in modulating brain Wang Hongxing

Neurology Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Wang Hongxing, Email: wanghongxing@xwh.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) is a new promising physical therapy. LIPUS is expected to be used in noninvasive neuromodulation of brain and even in the treatment of neuropsychiatric disorders. The introduction and further research of LIPUS will help to accelerate the clinical application of it.

【Key words】 Low-intensity pulsed ultrasound; Neuromodulation; Physical therapy

Fund programs: National Natural Science Foundation Program(81771862); Beijing Natural Science Foundation Program (KZ201710025017); Key Research Project on Major Chronic Non-communicable Diseases Prevention and Control of the National Key Research and Development Program(2017YFC1310001); Beijing Brain Cognition and Brain Medicine Special Project(Z161100002616001)

低强度脉冲超声波(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)是一种随着超声相关技术和设备的发展而出现的物理治疗新技术, 其目标是通过超声波无创地神经调控和治疗大脑疾病^[1], 尤其是功能性脑疾病, 包括各种神经疾病和精神疾病^[2]。本文对该技术的

特点和优势加以论述, 并提出展望, 为同行提供参考。

一、超声波的医学应用

超声波是一种机械波, 通过分子振动把能量从一个位置传递到另一个位置。超声治疗所采用的频率通常在 10 KHz ~ 1 MHz, 强度从 0.12 W/cm² 到几千 W/cm²,

超声诊断所用的强度通常为 $0.1 \sim 50 \text{ mW/cm}^2$, 声强度 $< 0.5 \text{ W/cm}^2$ 即为低强度。目前超声波在医学中的应用, 包括超声影像、Doppler 成像、超声碎石、超声导入、基因治疗、骨愈合、药物给予(药液雾化)、外周神经阻滞以及组织消融。在大脑, 通常使用超声波来打开血脑屏障来给予药物。此外, 使用高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)用来准确地组织消融, 尤其是通过MRI引导下的HIFU来治疗帕金森病、震颤和神经痛。最新研究显示, LIPUS与上述应用的超声波相比, 最大的优势是无创和高精度的空间定位功能, 在无创伤性地神经调控方面具有巨大优势, 是用于开发和发展新型物理治疗和神经调控治疗的手段^[1-5]。

二、LIPUS调控大脑的可能机制

超声波对组织的效应主要分为热效应和非热效应^[1]。LIPUS调控神经的效应为非热效应。发热能够增加神经元的活性, 但在强度很大时能够降低突触间隙的递质转移, 组织均匀化、蛋白质变性和DNA片段化。非热效应包括机械效应和空化效应, 后者是指冲击波移动形成的空气泡泡, 依赖于机械波的压力和频率以及介质中的空气存在。组织研究证实LIPUS对感兴趣区域脑区无副反应, 即, 空化效应不在LIPUS刺激中发生。研究已显示, LIPUS能够激活电压门控钠和钙通道, 因此诱发了动作电位和突触间递质的转移^[6]。超声可通过不同强度、频率、脉冲重复频率、脉冲宽度、持续时间等参数使刺激部位的中枢神经产生兴奋或抑制效应, 双向调节神经功能。尽管LIPUS的确切机制尚未明确, 但其效应明确, 即LIPUS具有无创性调节神经活动, 具有治疗大脑疾病的前景^[1-5]。

三、LIPUS调控大脑的优势

到目前为止, 神经科学家们已经实现通过电、磁、光介导的方法来调节神经活动, 并广泛应用。与现有的基于电、磁、光介导的大脑调控方法相比, LIPUS调控大脑具有明显优势。

1. 基于电、磁、光介导的大脑调控方法^[2, 6-7]: 电介导的方法包括电休克治疗(electroshock therapy, ECT)、深部大脑刺激(deep brain stimulation, DBS)、硬膜外皮质刺激(epidural cortical stimulation, EpCS)、经颅直接电流刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)和经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS); 磁介导的方法有经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、磁休克治疗(magnetic seizure therapy, MST); 光介导的方法

有光基因(optogenetics)驱动蛋白来调节大脑神经活动。具体如下:(1)ECT^[6, 8]: 是一种经典的大脑刺激方法, 且早已广泛应用于治疗重性精神疾病, 包括具有自杀行为的抑郁症、躁狂症和精神分裂症等。因ECT具有骨折等不良反应, 故通过应用麻醉剂和肌松剂, 发展为改良电休克治疗(modified electroconvulsive therapy, MECT)。其优势是不必外科手术, 且已用于治疗精神疾病中, 而不足之处是影响受试者的认知功能, 且MECT需术前麻醉。(2)DBS^[6, 9]: 使用传统电极诱发神经元活动是最广泛应用的大脑刺激方法。其有效的空间分辨率依电极大小、电极位置、刺激波幅、刺激时程以及刺激频率从若干微米到若干毫米不等^[13]。其不足之处是电极要求直接接触神经组织, 必须要外科手术, 而手术常常引起如炎症反应、出血、细胞死亡和胶质细胞增生等组织反应。(3)EpCS^[6, 10-11]: 直接把电极放置在目标脑区的硬膜外, 目前用于治疗难治性抑郁症、疼痛、运动障碍和卒中后康复。其不足之处是需要外科手术。(4)tDCS、tACS和TMS^[2, 6, 8, 12-13]: 是目前最认可和广泛接受的3种非创伤性的大脑刺激方法, 其优势是不必外科手术, 且无创性。不足之处是空间分辨率低, 激活组织的范围为1 cm及以上范围区域组织。在啮齿动物中, 已发现这几种方法具有无创性刺激小鼠和大鼠大脑神经回路的效应, 包括无创性的调节皮质和皮质下神经活动。(5)MST: 通过给予受试者100 Hz的磁刺激引起像ECT一样的抽搐反应。不足之处其疗效需进一步证实, 且需要麻醉^[8]。(6)光基因驱动蛋白来调节大脑神经活动: 通过分子生物学技术使用基因编码的光-激活感觉和驱动蛋白来控制大脑神经活动。即通过外源性光激活神经元的离子通道或转运子的表达, 来兴奋和(或)抑制大脑神经系统中单一细胞的活动^[14-15]。对于光基因驱动蛋白的大脑刺激方法, 其空间分辨率是由蛋白表达的位置和密度决定, 是目前空间分辨率最高的神经刺激方法。其优势是通过细胞模型和动物模型来阐明大脑的功能, 主要不足是需要改变和修改基因。因此, 目前基于电、磁、光介导的方法来调控神经活动的方法均有一定的局限性和特殊要求。

2. LIPUS调控大脑的优势: LIPUS是一种机械能, 以声波形式传播到达生物组织并对其产生作用, 现作为一种医学治疗工具, 已应用于外周神经损伤后再生、骨折愈合中。通常认为, 治疗性超声的声强度 $< 0.5 \text{ W/cm}^2$ 即为低强度^[2, 6], 也就是通过超声波的非热效应来调节生物组织起到治疗效应。与现

有的大脑调控方法相比, LIPUS有如下优势:(1)具有毫米级的空间分辨率:最近研究显示,超声能够刺激活体小鼠大脑神经回路,空间分辨率为2 mm左右。高的空间分辨率有助于较为准确地定位大脑靶目标区域^[16-17]。(2)无创性且不产生引起组织发生变化的热能:LIPUS刺激动作电位和突触传递的方式与传统电极一样,给予活体小鼠LIPUS能够激活声压场范围内的非特异性细胞,且不产生大范围的热能^[16]。已经发现,在神经细胞脂质膜上的声波传播产生的热能可忽略不计,与组织周围的环境相似^[17]。LIPUS在神经元细胞膜上通过机械波的方式使细胞产生去极化,以激活电压-门控离子通道并触发动作电位^[17]。

与现有的大脑调控方法相比, LIPUS能够弥补其不足,具有明显优势,表现为无创性、空间分辨率高、不需麻醉、不需外科手术、不需修改基因,且不产生生物有害效应,是较理想的大脑调控方法。不足在于,避免或降低该低强度声强对组织的热效应。基于目前的发现,该低强度的声波所产生的热能很小,小到可以忽略。

四、展望

LIPUS的临床应用,依赖于电子科技和超声波设备的新技术更新。结合超声波的特性,未来将从以下方面加以完善:(1)明确LIPUS的可能的机制,包括神经营养机制、神经炎症性机制等;(2)确定不同刺激靶点,所需的刺激参数和所需的能量。在阐明上述问题的基础上,促进LIPUS早日应用于临床实践,造福于患者,开创超声神经调控的新纪元,推动神经科学的发展。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思、资料收集与整理及论文撰写为王红星

参 考 文 献

- [1] Landhuis E. Ultrasound for the brain[J]. Nature, 2017, 551(7679): 257-259. DOI: 10.1038/d41586-017-05479-7.
- [2] Bystritsky A, Korb AS, Douglas PK, et al. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation [J]. Brain Stimul, 2011, 4(3): 125-136. DOI: 10.1016/j.brs.2011.03.007.
- [3] 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. DOI: 10.1038/s41598-017-15916-2.
- [4] 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. DOI: 10.1007/s12035-018-0897-z.
- [5] Qiu W, Zhou J, Chen Y, et al. A Portable Ultrasound System for Non-Invasive Ultrasonic Neuro-Stimulation[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2017, 25(12): 2509-2515. DOI: 10.1109/TNSRE.2017.2765001.
- [6] Rezaayat E, Toostani IG. A Review on Brain Stimulation Using Low Intensity Focused Ultrasound[J]. Basic Clin Neurosci, 2016, 7(3): 187-194. DOI: 10.15412/J.BCN.03070303.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.brs.2012.05.002.
- [8] Hoy KE, Fitzgerald PB. Brain stimulation in psychiatry and its effects on cognition[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(5): 267-275. DOI: 10.1038/nrneurol.2010.30.
- [9] Histed MH, Bonin V, Reid RC. Direct activation of sparse, distributed populations of cortical neurons by electrical microstimulation[J]. Neuron, 2009, 63(4): 508-522. DOI: 10.1016/j.neuron.2009.07.016.
- [10] Nahas Z, Anderson BS, Borckardt J, et al. Bilateral epidural prefrontal cortical stimulation for treatment-resistant depression [J]. Biol Psychiatry, 2010, 67(2): 101-109. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.08.021.
- [11] Kopell BH, Kondziolka D, Dougherty DD, et al. Feasibility study of the safety and effectiveness of an implantable cortical stimulation system for subjects with major depression [J]. Society & Business Review, 2007, 61(1): 229-248.
- [12] Kasten FH, Herrmann CS. Transcranial Alternating Current Stimulation (tACS) Enhances Mental Rotation Performance during and after Stimulation[J]. Front Hum Neurosci, 2017, 11: 2. DOI: 10.3389/fnhum.2017.00002.
- [13] Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS [J]. Nat Clin Pract Neurol, 2007, 3(7): 383-393. DOI: 10.1038/ncpneuro0530.
- [14] Deisseroth K. Optogenetics [J]. Nat Methods, 2011, 8(1): 26-29. DOI: 10.1038/nmeth.f.324.
- [15] Park S, Guo Y, Jia X, et al. One-step optogenetics with multifunctional flexible polymer fibers[J]. Nat Neurosci, 2017, 20(4): 612-619. DOI: 10.1038/nn.4510.
- [16] Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits [J]. Neuron, 2010, 66(5): 681-694. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.05.008.
- [17] Tufail Y, Yoshihiro A, Pati S, et al. Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound [J]. Nat Protoc, 2011, 6(9): 1453-1470. DOI: 10.1038/nprot.2011.371.

(收稿日期: 2018-01-02)

(本文编辑: 赵静姝)