

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.07.008
文章编号: 1005-8982 (2021) 07-0041-04

综述

低强度聚焦超声对神经调控作用研究进展*

罗凯旋, 冯湘君, 陈茉弦, 林爱金, 易沙沙, 敖丽娟
(昆明医科大学康复学院, 云南 昆明 650000)

摘要: 超声波是临床上常见的影像学检查手段和物理治疗方法, 随着相关研究的开展, 低强度聚焦超声(LIFU)在神经调控领域展现出独特优势和潜力。相比目前常用的电、磁等调控方法, LIFU神经调控具有无创、可逆、精准等特点, 这也刷新对超声波及神经调控的认识。该文就LIFU对神经调控作用研究进展进行综述。

关键词: 低强度聚焦超声; 神经调控; 热作用; 机械作用; 空化效应
中图分类号: R454.3 **文献标识码:** A

Research progress of neuromodulation via low-intensity focused ultrasound*

Kai-xuan Luo, Xiang-jun Feng, Mo-xian Chen, Ai-jin Lin, Sha-sha Yi, Li-juan Ao
(School of Rehabilitation, Kunming Medical University, Kunming, Yunan 650000, China)

Abstract: Ultrasound is widely used in clinical practice as imaging methodology and physiotherapy approach. Low-intensity focused ultrasound (LIFU) is emerging for its unique features and prospects in neuromodulation. In contrast to electric stimulation and magnetic neuromodulation methods, LIFU has the advantage of noninvasiveness, reversibility and accuracy, which expand our knowledge and its application in neuromodulation. This paper reviews the research progress of neuromodulation via low-intensity focused ultrasound.

Keywords: low-intensity focused ultrasound; neuromodulation technique; thermal effect; mechanical effect; cavitation

神经调控技术对科学研究和临床实践都具有重要意义。除常见的电、磁等方法进行调控方法外,低强度聚焦超声(low-intensity focused ultrasound, LIFU)在神经调控领域的独特优势日益凸显。本文就LIFU对神经调控作用研究进展进行综述。

1 LIFU

超声波是频率高于20 000 Hz的声波,长期以来被广泛应用于临床影像学检查及物理因子治疗等。1929年HARVEY^[1]发现超声可以激活坐骨神经并引

发腓肠肌颤动。此后,超声包括神经调控在内的生物作用获得越来越多的关注。聚焦超声(focused ultrasound surgery, FUS)是通过聚焦式换能器使超声以聚焦的方式发挥作用的超声波,FUS可使作用范围较为集中。2016年美国食品与药品管理局批准FUS用于原发性震颤的治疗。根据强度大小可将FUS分为高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)和LIFU。TYLER等^[2]报道HIFU热效应明显,易引起细胞的不可逆损伤甚至死亡,主要用于热消融治疗。相较HIFU而言,LIFU对神经

收稿日期: 2020-08-11

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 81660381, 81960421); 云南省教育厅科学研究基金(No: 2018Y044; 2020Y0139)

[通信作者] 敖丽娟, E-mail: 13508710081@qq.com

调控具有较大的优势,LIFU可兴奋和抑制神经元活动,且其影响是可逆的,有望成为理想的神经调控方法。

2 LIFU调控神经原理

目前科学界关于LIFU调控神经原理的共识并未达成。在过去近一个世纪的科研探索中,研究表明LIFU对神经调控作用的原理可能包括以下几个方面。

2.1 热作用

LIFU的本质是超声波,生物作用包括热作用、辐射力、空化效应等。理论上,生物组织因吸收声能致使温度升高,可提高神经元的兴奋性。然而过高的温度会使酶、蛋白质等失去最佳工作温度而降低生物效力,甚至出现变性坏死等不可逆损伤。这也是HIFU热消融的基础。BORRELLI等^[9]用1 MHz、强度300 W/cm²的超声作用于猫的去骨瓣大脑,发现脑组织化学突触的形态和结构受到损伤,从而抑制了神经元活动。COLUCCI等^[4]也指出热作用可导致神经元活动抑制。然而,LIFU的热作用并不明显,FUS特别是LIFU对神经调控作用的部分实验证实,局部温度并未发生可检测的改变^[5]。单纯的热作用不能完全解释LIFU对神经调控的原理。

2.2 机械作用

LIFU的机械作用亦可兴奋神经元。超声波是一种机械波,可通过辐射力对生物组织产生机械作用。研究表明,超声辐射力可震动生物组织并使其发生位移^[6]。细胞膜的脂质双分子层具有流动性,膜内存在机械敏感性离子通道。机械敏感性离子通道可识别细胞膜的机械力变化并快速做出反应,将机械信号转化为电或化学信号^[7]。LIFU在穿过生物组织时可通过机械作用激活机械敏感性离子通道,使膜电位发生改变,进而激活电压门控离子通道使神经元出现兴奋状态。部分研究结果从侧面为这一假设提供支持。TYLER等^[2]在利用LIFU兴奋中枢神经的实验中观察到流入细胞的Ca²⁺和Na⁺增加,突触传递加强。而加入相应的钙和钠通道阻滞剂后,LIFU引起Ca²⁺、Na⁺内流被阻断,研究指出LIFU激活电压门控钠通道和钙通道^[2]。KUBANEK等^[8]针对K⁺通道的研究也得到类似结果。

2.3 空化效应

空化效应也被认为是LIFU神经调控的机制之一。

空化效应是指当超声作用于生物组织时,组织内形成气体微泡,在超声作用下微泡震荡甚至爆裂的现象。目前已有研究人为地将微泡注入体内,利用超声的空化效应开放血脑屏障以达到局部定向递送药物的目的^[9]。此外,人体诸如肺、肠等器官中天然存在气体,体液的疏水物质中亦含有微小的气体颗粒,当超声将体液的压力降低或呈负压状态时,这些亚微米级的气体颗粒会与疏水性物质分离并膨胀形成气体微泡^[10]。在超声作用下连续震荡的微泡会撞击磷脂双分子层,负压会使磷脂双分子层分离,正压则使其靠拢^[11]。这些都为机械敏感性离子通道的激活创造了条件。有学者通过磷脂双分子层模型研究指出,空化效应的存在使得磷脂双分子层可以将声能转化为机械应力与应变,进而激活机械敏感性离子通道,而引发这种磷脂膜的运动无需事先注入微泡^[12]。尽管磷脂双分子层模型研究认为空化效应是LIFU神经调控作用的机制之一,但目前还缺乏相应的体内实验研究。

3 LIFU神经调控作用的研究进展

3.1 动物实验

3.1.1 中枢神经调控 20世纪50年代,FRY等^[13]利用FUS辐照猫的一侧外侧膝状体,观察到由光刺激引起的视觉皮层电生理活动被短暂抑制,30 min后恢复正常。也有研究发现^[14]FUS可以使大鼠大脑皮层、海马、丘脑和尾状核的电位产生稳定性改变,引起皮层及皮层下的传导抑制,因而产生相应的功能阻滞。而MAZOUÉ等^[15]报道的则是超声对神经的兴奋作用。有学者^[16]通过实验研究FUS强度与中枢神经调控作用的关系,发现当强度低于0.1 mw/cm²时,FUS并不能发挥神经调控作用;在1~100 mw/cm²强度范围内,FUS可兴奋神经的生物电活动;1~100 mw/cm²范围内的强度则会对神经的生物电活动产生抑制。2008年,TYLER及团队的LIFU神经调控实验取得重大突破,该团队利用超声辐照小鼠海马切片组织使其产生动作电位^[2]。随后,LIFU对中枢神经系统的调控作用亦在麻醉状态的兔类^[17]实验中得以证实。2013年DEFFIEUX等^[18]首次用LIFU实现对非人灵长类动物恒河猴觉醒状态下的大脑调控,进而影响其眼肌运动。最近,我国的研究团队用LIFU对SD大鼠海马区进行辐照,亦发现LIFU可以有效影响该区的局部场电位^[19]。

3.1.2 外周神经调控 自1929年HARVEY发现超声波对外周神经系统有调控作用后,20世纪60年代以来的实验主要是围绕FUS对以坐骨神经为代表的外周神经调控作用的研究。COLUCCI等^[4]研究了FUS对蛙坐骨神经的传导阻滞作用。关于超声强度与外周神经元兴奋状态关系的研究指出,特定强度的FUS可使离体蟾蜍的坐骨神经电活动增强,而较高强度则会出现可逆性的抑制作用^[20]。亦有研究表明超声可以促进坐骨神经再生^[21-22]。除坐骨神经外,有学者对外展神经进行了研究。该实验设置特定参数的LIFU在磁共振引导下穿过颅脑作用于麻醉大鼠的外展神经,刺激侧眼球的外展运动,随后的组织学检查未发现血脑屏障被破坏,也未发现邻近脑组织和神经本身的破坏^[23]。另有研究^[24]发现FUS可抑制迷走神经,导致相应的复合动作电位波幅降低,潜伏期延长。

3.2 人类试验

FUS作用于人类手的不同部位会引起痛觉、触觉等躯体感觉^[25]。随着FUS技术的进步,一系列经颅骨FUS调控中枢神经系统的人类试验得以开展。2014年,LEGON等^[26]运用FUS辐照人的初级躯体感觉皮层提高受试者的触觉辨认能力。LEE等^[27]发现,LIFU作用于躯体感觉皮层可令人产生不同类型的躯体感觉并引出相应的脑电,该团队也报道FUS作用于初级视觉皮层,激活包括作用靶点在内的与视觉相关脑区并使人产生光感^[28]。也有研究报道FUS对人类初级运动皮层的神经调控作用,2018年,LEGON等^[29]将FUS作用于人类初级运动皮层,导致运动诱发电位的波幅减小。另一团队则运用功能磁共振证实FUS对初级运动皮层的激活作用^[30]。

4 LIFU神经调控的优势

目前常用的神经调控方法包括深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)和光遗传学等。虽然1997年美国食品与药品管理局就已批准DBS用于治疗原发性震颤,但DBS是具有侵入性的,需将刺激电极人为地植入大脑并定期更换电池,感染风险较大,患者接受度较低;光遗传学技术需要有创植入光纤,且尚未进入临床应用阶段;tDCS和

TMS为非侵入性神经调控手段,但其作用深度较浅,同时空间分辨率不高。LIFU为上述问题的解决提供可能。

超声波穿过颅骨时会产生衰减 $[20 \text{ dB}/(\text{cm}\cdot\text{MHz})]$ ^[31],因而早期的超声研究需切除颅骨^[31]。随着FUS的发展和相控阵系统的进步,在技术上实现对声束几何学及方向的人为控制^[32],FUS可穿透颅骨聚焦于大脑特定部位达到神经调控和热消融等目的,有效避免开颅等操作带来的风险,实现非侵入式治疗。由于波长短(频率1 MHz,对应波长为1.5 mm)、声束可聚焦等特点,FUS可将声能精确地集中于毫米级局部范围内^[31]。此外,超声波是机械波,相对TMS而言,FUS在技术上更易与磁共振配合同时使用^[33],增加LIFU治疗的准确性和安全性。与目前常见的方法相比,LIFU可以无创、可逆、准确、安全地对神经进行调控,在神经调控方面具有更大的优势。

5 总结与展望

对公众来说,超声波其实并不陌生。超声波是临床常见的影像检查手段和物理治疗方法,随着相关研究的开展,LIFU在神经调控领域展现出独特优势和潜力。这也刷新对超声波的认识。相比于目前常见的神经调控方法,LIFU调控具有无创、可逆、精准等优点,其研究价值和临床开发前景巨大。世界神经调控学会2007年指出神经调控是“在科技、医疗和生物工程相结合领域内,通过植入性或非植入性技术,电或化学作用方式,对中枢神经系统、周围神经系统和自主神经系统邻近或远隔部位神经元或神经信号转导发挥兴奋、抑制或调节作用,从而达到改善患者生存质量、提高神经功能的目的”^[34]。随着LIFU神经调控技术的不断成熟与发展,有必要重新审视神经调控的方法,不断丰富神经调控的内涵,提高其精确性和安全性,这也是研究LIFU神经调控的重大意义之一。

参 考 文 献 :

- [1] HARVEY E N. The effect of high frequency sound waves on heart muscle and other irritable tissues[J]. *Am J Physiol*, 1929, 91: 284-290.
- [2] 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.
- [3] BORRELLI M J, BAILEY K I, DUNN F. Early ultrasonic effects

- upon mammalian CNS structures (chemical synapses) [J]. *J Acoust Soc Am*, 1981, 69(5): 1514-1516.
- [4] COLUCCI V, STRICHARTZ G, JOLESZ F, et al. Focused ultrasound effects on nerve action potential in vitro[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2009, 35(10): 1737-1747.
- [5] DALLAPIAZZA R F, TIMBIE K F, HOLMBERG S, et al. Noninvasive neuromodulation and thalamic mapping with low-intensity focused ultrasound[J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(3): 875-884.
- [6] NIGHTINGALE K R, PALMERI M L, NIGHTINGALE R W, et al. On the feasibility of remote palpation using acoustic radiation force[J]. *J Acoust Soc Am*, 2001, 110(1): 625-634.
- [7] HUANG H, KAMM R D, LEE R T. Cell mechanics and mechanotransduction: pathways, probes, and physiology[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2004, 287(1): C1-C11.
- [8] KUBANEK J, SHI J, MARSH J, et al. Ultrasound modulates ion channel currents[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 24170.
- [9] BURGESS A, SHAH K, HOUGH O, et al. Focused ultrasound-mediated drug delivery through the blood-brain barrier[J]. *Expert Rev Neurother*, 2015, 15(5): 477-491.
- [10] IZADIFAR Z, BABYN P, CHAPMAN D. Mechanical and biological effects of ultrasound: a review of present knowledge[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(6): 1085-1104.
- [11] FOMENKO A, NEUDORFER C, DALLAPIAZZA R F, et al. Low intensity ultrasound neuromodulation: an overview of mechanisms and emerging human applications[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(6): 1209-1217.
- [12] 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.
- [13] FRY F J, ADES H W, FRY W J. Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound[J]. *Science*, 1958, 127(3289): 83-84.
- [14] KOROLEVA V I, VYKHODTSEVA N I, ELAGIN V A. Spreading depression in the cortex and subcortical structures of the brain of the rat induced by exposure to focused ultrasound[J]. *Neirofiziologiia*, 1986, 18(1): 55-61.
- [15] MAZOUÉ H, CHAUCHARD P, BUSNEL R G. Nervous excitation with high frequency ultrasonics[J]. *J Physiol (Paris)*, 1953, 45(1): 179-182.
- [16] VELLING V A, SHKLYARUK S P. Modulation of the functional state of the brain with the aid of focused ultrasonic action[J]. *Neurosci Behav Physiol*, 1988, 18(5): 369-375.
- [17] YOO S S, BYSTRITSKY A, LEE J H, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity[J]. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1267-1275.
- [18] DEFFIEUX T, YOUNAN Y, WATTIEZ N, et al. Low-intensity focused ultrasound modulates monkey visuomotor behavior[J]. *Curr Biol*, 2013, 23(23): 2430-2433.
- [19] 马志涛. 低强度经颅超声对大鼠脑神经刺激作用研究[D]. 秦皇岛: 燕山大学, 2017.
- [20] TAKAGI S F, HIGASHINO S, SHIBUYA T, et al. The actions of ultrasound on the myelinated nerve, the spinal cord and the brain[J]. *Jpn J Physiol*, 1960, 10: 183-193.
- [21] NI X J, WANG X D, ZHAO Y H, et al. The Effect of low-intensity ultrasound on brain-derived neurotrophic factor expression in a rat sciatic nerve crushed injury model[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(2): 461-468.
- [22] 王莹, 李智刚, 赵艳晶, 等. 低强度脉冲超声对大鼠糖尿病周围神经病坐骨神经 p53 表达的影响[J]. *牡丹江医学院学报*, 2014, 35(5): 9-10.
- [23] KIM H, TAGHADOS S J, FISCHER K, et al. Noninvasive transcranial stimulation of rat abducens nerve by focused ultrasound[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2012, 38(9): 1568-1575.
- [24] JUAN E J, GONZALEZ R, ALBORS G, et al. Vagus nerve modulation using focused pulsed ultrasound: potential applications and preliminary observations in a rat[J]. *Int J Imaging Syst Technol*, 2014, 24(1): 67-71.
- [25] GAVRILOV L R, TSIRULNIKOV E M, DAVIES I A. Application of focused ultrasound for the stimulation of neural structures[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1996, 22(2): 179-192.
- [26] 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.
- [27] LEE W, KIM H, JUNG Y, et al. Image-guided transcranial focused ultrasound stimulates human primary somatosensory cortex[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8743.
- [28] LEE W, KIM H C, JUNG Y, et al. Transcranial focused ultrasound stimulation of human primary visual cortex[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 34026.
- [29] 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.
- [30] 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.
- [31] PIPER R J, HUGHES M A, MORAN C M, et al. Focused ultrasound as a non-invasive intervention for neurological disease: a review[J]. *Br J Neurosurg*, 2016, 30(3): 286-293.
- [32] HYNYNEN K, JONES R M. Image-guided ultrasound phased arrays are a disruptive technology for non-invasive therapy[J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(17): R206-R248.
- [33] BYSTRITSKY A, KORB A S, DOUGLAS P K, et al. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation[J]. *Brain Stimul*, 2011, 4(3): 125-136.
- [34] KRAMES E S, PECKHAM P H, REZAI A R. *Neuromodulation (2 volume set)* [M]. New York: Academic Press, 2009: 6-8.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 罗凯旋, 冯湘君, 陈莱弦, 等. 低强度聚焦超声神经调控作用的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(7): 41-44.

Cite this article as: LUO K X, FENG X J, CHEN M X, et al. Research progress of neuromodulation via low-intensity focused ultrasound[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(7): 41-44.