

低强度经颅超声刺激对帕金森病康复的研究进展

李冰雨, 刘昀曦综述, 靳令经审校

摘要: 低强度经颅超声刺激,作为一种分辨率高且安全性高的神经调控技术,在改善帕金森病的运动症状和非运动症状方面,具有巨大潜力。本文从超声刺激的参数与分类、疗效及作用机制等方面入手,就低强度经颅超声刺激在帕金森病康复治疗中的临床应用及机制研究进展进行综述。

关键词: 低强度经颅超声; 帕金森病; 神经调控; 神经康复

中图分类号: R493; R742.5 **文献标识码:** A

Advances in low-intensity transcranial ultrasound stimulation for the rehabilitation of Parkinson disease LI Bingyu, LIU Yunxi, JIN Lingjing. (Department of Neurology and Neurological Rehabilitation, Yangzhi Rehabilitation Hospital/Shanghai Sunshine Rehabilitation Center, School of Medicine, Tongji University, Shanghai 201619, China)

Abstract: Low-intensity transcranial ultrasound stimulation (LITUS), a high-resolution and safe neuromodulation technique, holds great promise as a treatment option for alleviating both motor and non-motor symptoms in Parkinson disease. This article presents a comprehensive overview of the application of LITUS in the rehabilitation of Parkinson disease from the aspects of the parameters, classification, efficacy, and mechanism of LITUS.

Key words: Low-intensity transcranial ultrasound stimulation; Parkinson disease; Neuromodulation; Neurological rehabilitation

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见于中老年人的神经退行性运动障碍病,常见运动症状有运动迟缓、静止性震颤、肌肉强直及姿势步态障碍等^[1],可伴有嗅觉障碍、认知障碍、睡眠障碍、精神障碍、便秘等非运动症状;其病理特征为黑质致密部(SNpc)多巴胺能神经元变性致纹状体内多巴胺水平下降^[2],以及神经细胞内路易小体(LB)形成^[3]。

现如今,非侵入性神经调控技术对帕金森病的治疗作用越来越得到肯定^[4],主要包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)及经颅直流电刺激(transcranial direct-current stimulation, tDCS),尽管二者技术相对成熟,但存在分辨率较低、无法刺激皮质下较深结构的缺点^[5,6]。经颅超声刺激(transcranial ultrasound stimulation, TUS)同样作为非侵入性神经调控技术,其优势在于分辨率高,可实现对不同脑区的精准调控^[7],且易操作、可用于闭环治疗^[8]。其中,磁共振引导聚焦超声丘脑切开术(MRgFUS)作为高强度聚焦超声的代表,对改善帕金森病的震颤症状有长期疗效^[9,10];而以非热效应为主要生物效应的低强度经颅超声刺激(low-intensity transcranial ultrasound stimulation, LITUS),因其具有更高的安全性、不引起组织热损伤,在神经调控方面极具潜力,近年来广受关注。本文着重探讨低强度经颅超声刺激在帕金森病治疗中的应用研究进展,为低强度经颅超声对帕金森病的康复治疗提供思路。

1 LITUS的参数与分类

低强度经颅超声刺激的基本参数包括强度、频率、空间峰值时间平均强度(ISPTA)、空间峰值脉冲

平均强度(ISPPA)、超声持续时间(SD)、占空比(DC)、音爆持续时间(TBD)和脉冲重复频率(PRF)等,其特征强度通常小于 100 W/cm^2 ^[11]。根据刺激类型的不同,主要分为两大类,分别是低强度聚焦超声(low-intensity focused ultrasound, LIFUS)和低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LI-PUS)。LIFUS的特点在于能将超声高度集中地传递到特定的大脑区域,精准度达毫米量级^[12]。LI-PUS是基于超声脉冲的一种新型经颅超声刺激,其优势在能更好地穿透颅骨;且不易产生驻波,过热风险小^[13]。

2 LITUS在帕金森病中的应用

2.1 疗效 LITUS在改善PD患者运动症状方面显示出一定潜力。在临床研究中, Nicodemus等^[14]的一项对照试验证实,针对患有中度认知障碍的PD患者, LIFUS有助于改善粗大运动、精细运动功能以及认知功能; Surya等^[15]的一项临床研究拟纳入帕金森病震颤(PT)和特发性震颤(ET)患者评估LIFUS治疗震颤的疗效,已在一名受试者身上观察到LIFUS刺激丘脑腹中间核(Vim)能改善患者九孔插板测试结果、提高特发性震颤评估量表(TETRAS)评分。此外,多项动物研究也表明, LITUS有助于改善PD大鼠或小鼠模型的运动能力,包括:增

收稿日期:2023-07-10;修订日期:2023-08-06

基金项目:国家自然科学基金重点项目(82230084)

作者单位: [同济大学附属养志康复医院(上海市阳光康复中心)神经康复科,同济大学医学院,上海201619]

通信作者:靳令经, E-mail: lingjingjin@163.com

强平衡协调能力、增加抓握能力与神经肌肉力量、提升自主探索行为及改善运动迟缓^[16~21]。

2.2 刺激靶点 尽管不同研究人员之间尚未就刺激靶点达成共识,但丘脑、黑质和运动皮质已成为研究人员重点关注的刺激靶点。Duval 等^[22]所提出的“finger-switch-dimmer”模型认为基底神经节的异常活动诱发震颤、丘脑产生震颤、大脑皮质调制震颤活动。丘脑作为具有震荡能力的细胞,在与其他神经元相互作用后可产生爆发式活动,躯体表现为震颤^[23];针对 PD 小鼠丘脑区域进行低强度超声刺激的多项研究,通过悬尾实验、旷场实验、强迫游泳实验、爬杆实验和转棒实验,证实 LITUS 能改善 PD 小鼠的抓握能力、自主探索行为、运动能力和平衡协调能力^[19,21];一项正在进行的以 PD 患者作为目标人群的双盲交叉试验(NCT04593875)也将丘脑作为刺激靶点,研究 PD 患者运动症状的改变及皮质-纹状体通路的连结情况。大脑皮质作为直接通路和间接通路中的重要一环,会因 PD 患者多巴胺功能紊乱、基底神经节输出增加,而受到过度抑制,从而引发运动障碍^[24];Yu 等^[25]在健康受试者身上已证实频率为 0.5 MHz、颅内 ISPPA 为 1.17 W/cm² 的 LIFUS 能通过增强运动相关皮质电位(MRCP)的幅度来增加目标运动皮质的兴奋性,从而增强人类内源性运动皮质活动;而 Zhou 等^[20]用旷场实验和爬杆实验对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的 PD 小鼠进行行为测试,发现针对小鼠运动皮质进行持续的 LIPUS 刺激有助于改善运动障碍;Julian Kwok 所在研究团队的一项随机交叉试验(NCT05965960)正在招募患有运动障碍疾病的成年患者,将通过收集局部场电位来研究作用于双侧 M1 的 LIPUS 对基底神经节活动的影响。SNpc 中多巴胺能(DA)神经元进行性丢失是 PD 最典型的病理特征之一^[3];王勇等^[26]通过对比 PD 小鼠接受连续 3 周针对黑质区域 LITUS 前后的爬杆实验评分,发现小鼠的运动功能得以改善;Nicodemus 等^[14]对 PD 患者的黑质区域进行 LIFUS 刺激,结果呈现出粗大运动、精细运动及认知功能的改善。

2.3 刺激参数 暂无研究总结出治疗 PD 的低强度经颅超声刺激参数,有研究认为脉冲重复频率、声压和占空比的组合不同可能影响超声刺激的效果。Aventurat 等^[27]通过对丘脑底核(STN)神经元进行计算机建模,发现在同一脉冲重复频率(10 Hz 或 100 Hz 或 1 000 Hz)下,STN 神经元放电率的跃升边界呈抛物线形,与声压和占空比的乘积有关,这表明 LIFUS 在该刺激条件下促进 STN 神经元激活、实现皮质-皮质下运动网络的神经调控;并明确了受刺激的帕金森病模型中具有与健康状况下相似的平均放电率(MFR)和 β 带功率谱密度(β -PSD)区域。这将有助于指导相关临床试验的超声参数选

择。此外,有研究人员猜测超声强度可能是影响疗效的因素之一。郑元义教授团队的一项随机平行对照试验(ChiCTR2100052093)正在就不同强度(500 mW/cm²或 1.0 W/cm²或 1.5 W/cm²)的 LITUS 对 PD 患者运动障碍的临床疗效进行探索。

2.4 作用机制 LITUS 治疗 PD 的机制可能与 DA 神经元数量的增加及 DA 释放增强有关。酪氨酸羟化酶(TH)是 DA 合成过程中的一种限速酶,TH 阳性神经元变化可以反映黑质 DA 神经元数量。多个团队的研究都发现,作用于 PD 大鼠或小鼠上的 LIPUS 能防止 SNpc 和纹状体的 TH 蛋白水平减少,并减少 TH 阳性神经元数量的损失^[16~18,21,28];Xu 等^[17]在多巴胺能细胞模型和 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型上证实 LITUS 能够促进 DA 的释放。与此同时,LITUS 能减少 PD 小鼠的氧化应激反应、减少大脑自由基含量、增加内源性抗氧化剂水平^[26],可提高纹状体中抗氧化酶类超氧化物歧化酶(T-SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的水平,提高抗氧化性^[20];后续研究进一步证明超声刺激能减少 PD 小鼠的线粒体功能障碍。Chen 等^[18]发现 LIPUS 能抑制 1-甲基-4-苯基吡啶(MPP)引起的活性氧(ROS)积累和小鼠脑神经瘤细胞(N2a)线粒体膜电位降低;Zhou 等^[21]发现超声深部脑刺激作用于 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型的丘脑底核(STN)和苍白球(GPi)能改善 B 淋巴细胞瘤-2 蛋白(Bcl-2)/B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(Bax)的比例并抑制线粒体细胞色素 C(Cyt C)的释放,从而抑制细胞凋亡。此外,LIPUS 还能通过提高胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)水平、减弱 SNpc 中脂质运载蛋白 6(LCN6)的释放、抑制核因子 κ B(NF- κ B)活化,抑制炎症反应^[16,28]。

究其本质,多数学者认为 LITUS 非热效应中的机械效应和空化效应是最可能的潜在机制。机械效应是超声在介质中传播时所产生的效应,能引起组织或细胞的细微摩擦。Tyler 等^[29]认为超声引起的组织变形导致机械敏感离子通道打开,从而产生动作电位,影响神经元活动;Yoo 等^[30]发现超声波与细胞的机械相互作用,使得包括 TRPP1/2、TRPC1 和 Piezo1 在内的特定钙离子机械敏感通道打开。空化效应是液体中微小的气泡核在超声作用下迅速膨胀后又闭合的动态过程,该效应能调节膜电容使得静息膜电位去极化从而增加放电,亦或通过诱导膜拉伸增加离子通道的传导性^[12]。然而 Collins 等^[12]认为 LITUS 所引发的酶促反应、通道激活和突触活动等都与热量有关,由 LITUS 所产生的中等温度热效应值得作为潜在机制进一步研究。

2.5 安全性 临床试验方面,Surya 等^[15]针对 PT 和 ET 患者的研究中,已参与试验的两名受试者接受了连续 8 周、每周 1 次、每次 10 min 针对丘脑

腹中间核(Vim)的超声刺激,未见明显不良反应,该研究初步支持了对PT和ET患者Vim进行低强度聚焦超声脉冲刺激的安全性。动物试验方面,仅Xu等^[17]报道超声探头对皮肤的摩擦会使表皮和毛囊产生轻微的浅表角质化,且属正常反应范畴。其余均未出现不良反应。

3 总结与展望

低强度经颅超声在PD的康复治疗方面展现出巨大潜力,但刺激参数与疗效之间的相关性和作用机制尚不明确,且临床试验较少,需要更多的临床研究证实LITUS对于PD的疗效,并优化刺激靶点及刺激参数;同时,需要更多基础研究明确LITUS的作用机制,助力临床研究与临床应用。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:李冰雨、刘昀曦负责撰写论文、文献收集;靳令经负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

【参考文献】

- [1] Dauer W, Przedborski S. Parkinson's disease: mechanisms and models [J]. *Neuron*, 2003, 39(6): 889-909.
- [2] Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's disease: etiology, neuropathology, and pathogenesis [M]// *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects*. Brisbane (AU): Codon Publications, 2018: 3-26.
- [3] Davie CA. A review of Parkinson's disease [J]. *Br Med Bull*, 2008, 86: 109-127.
- [4] 李文娟, 张巧俊. 非侵入性神经调控技术在帕金森病治疗中的应用现状及展望 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44(1): 83-87.
- [5] Bolognini N, Ro T. Transcranial magnetic stimulation: disrupting neural activity to alter and assess brain function [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(29): 9647-9650.
- [6] Thair H, Holloway AL, Newport R, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS): a beginner's guide for design and implementation [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 641.
- [7] Kubanek J. Neuromodulation with transcranial focused ultrasound [J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44(2): E14.
- [8] Darrow DP. Focused ultrasound for neuromodulation [J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(1): 88-99.
- [9] Ge Y, Wang Z, Gu F, et al. Clinical application of magnetic resonance-guided focused ultrasound in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(9): 3595-3604.
- [10] Chua MMJ, Blitz SE, Ng PR, et al. Focused ultrasound thalamotomy for tremor in Parkinson's disease: outcomes in a large, prospective cohort [J]. *Mov Disord*, 2023, doi: 10.1002/mds.29569. Online ahead of print.
- [11] Zhang T, Pan N, Wang Y, et al. Transcranial focused ultrasound neuromodulation: a review of the excitatory and inhibitory effects on brain activity in human and animals [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 749162.
- [12] Collins MN, Mesce KA. A review of the bioeffects of low-intensity focused ultrasound and the benefits of a cellular approach [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1047324.
- [13] 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)*, 2019, 7(3): 1902583.
- [14] Nicodemus NE, Becerra S, Kuhn TP, et al. Focused transcranial ultrasound for treatment of neurodegenerative dementia [J]. *Alzheimers Dement (N Y)*, 2019, 5: 374-381.
 - [15] Surya JR, Haroon J, Mahdavi K, et al. Transcranial focused ultrasound for the treatment of tremor: a preliminary investigation [J]. *Brain Stimul*, 2023, 16(1): 373.
 - [16] Sung CY, Chiang PK, Tsai CW, et al. Low-intensity pulsed ultrasound enhances neurotrophic factors and alleviates neuroinflammation in a rat model of Parkinson's disease [J]. *Cereb Cortex*, 2021, 32(1): 176-185.
 - [17] 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*, 2020, 63: 104955.
 - [18] Chen X, Wang D, Zhang L, et al. Neuroprotective effect of low-intensity pulsed ultrasound on the mouse MPTP/MPP+ model of dopaminergic neuron injury [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(8): 2321-2330.
 - [19] 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.
 - [20] 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.
 - [21] Zhou H, Niu L, Meng L, et al. Noninvasive ultrasound deep brain stimulation for the treatment of Parkinson's disease model mouse [J]. *Research*, 2019, 2019: 1748489.
 - [22] Duval C, Daneault JF, Hutchison WD, et al. A brain network model explaining tremor in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 85: 49-59.
 - [23] Huguenard JR, McCormick DA. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations [J]. *Trends Neurosci*, 2007, 30(7): 350-356.
 - [24] McGregor MM, Nelson AB. Circuit mechanisms of Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2019, 101(6): 1042-1056.
 - [25] Yu K, Liu C, Niu X, et al. Transcranial focused ultrasound neuromodulation of voluntary movement-related cortical activity in humans [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021, 68(6): 1923-1931.
 - [26] 王 勇, 任佰绪, 吴书峰, 等. 经颅超声刺激对帕金森小鼠运动功能及抗氧化能力的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2015, 37(7): 488-492.
 - [27] Aventurato I K, Romano MR, Elias LA. Simulating the effects of low intensity focused ultrasound in Parkinson's disease [C]// 2023 11th International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering (NER). 2023: 1-4.
 - [28] Song WS, Sung CY, Ke CH, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of transcranial ultrasound stimulation on Parkinson's disease [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2022, 48(2): 265-274.
 - [29] Tyler WJ. The mechanobiology of brain function [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13(12): 867-878.
 - [30] Yoo S, Mittelstein DR, Hurt RC, et al. Focused ultrasound excites cortical neurons via mechanosensitive calcium accumulation and ion channel amplification [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 493.

引证本文: 李冰雨, 刘昀曦, 靳令经. 低强度经颅超声刺激对帕金森病康复的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(8): 685-687.