



超声技术在抑郁症诊疗中的作用研究 及应用进展*

杨佳佳^{1,2)} 巨荣芳¹⁾ 王发颀¹⁾ 明 东^{1,2)**}

(¹⁾ 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; (²⁾ 天津大学精密仪器与光电子工程研究院, 天津 300072)

摘要 超声波作为一种机械振动波, 兼具波动效应、力学效应和热效应. 这3种效应在临床中均有较大应用价值, 可用于疾病的成像诊断、辅助给药、调控以及热消融治疗等. 超声技术所具有的非侵入性、穿透力强、空间分辨率高等特性, 使其在神经系统疾病的诊断和治疗中具有广泛的应用前景. 而抑郁症作为一种常见的精神疾病, 其诊断和治疗都面临很大的困难. 因此, 大量学者将超声技术应用于抑郁症诊疗. 本文主要从超声成像、超声定点给药、超声调控、超声诱导抑郁几个方面总结近十年来超声技术在抑郁症中的应用, 以期研究抑郁症发病机制及诊疗提供一定的参考和帮助.

关键词 超声成像, 超声神经调控, 超声定点给药, 抑郁症
中图分类号 R318, Q426

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0150

人耳能听到的声波频率为20~20 000 Hz, 超声是频率高于人耳听阈上限的声波. 超声兼具波动效应、力学效应和热效应. 如图1所示, 波动效应可用于成像-诊断, 如B超、彩超、造影等, 这部分超声波频率为1~5 MHz. 医学上最早利用超声波是在1942年, 奥地利医生杜西克首次用超声技术扫描脑部结构; 到了20世纪60年代医生们开始将超

声波应用于腹部器官的探测. 超声的力学效应可用于操控给药以及调控, 同时所用的声强以及激励时间要比成像所用的要高; 而超声的热效应可用于病变组织的消融, 所需声强及激励时间更高, 比如高强度聚焦超声^[1], 主要应用在前列腺癌、胰腺癌、肝癌、子宫肌瘤、部分骨肿瘤等疾病的治疗. 鉴于这些特殊的效应, 超声技术在神经系统疾病中的应用也越来越广泛.

抑郁症作为一种常见的精神疾病, 其诊断和治疗都存在较大的困难. 首先, 关于抑郁症的发病机制尚不明确, 而临床症状又具有较大的个体差异性, 目前临床诊断主要通过患者自身或者家属的主诉测评以及各种抑郁量表测评, 同时抑郁症又包含多个亚型, 缺乏较为客观的指标, 容易与精神分裂症阴性症状、躁狂症混淆而发生误诊, 特别是一些缺乏临床经验的医师^[2]. 其次, 目前抑郁症的首要治疗方式仍然是药物治疗, 但药物起效较慢, 且有

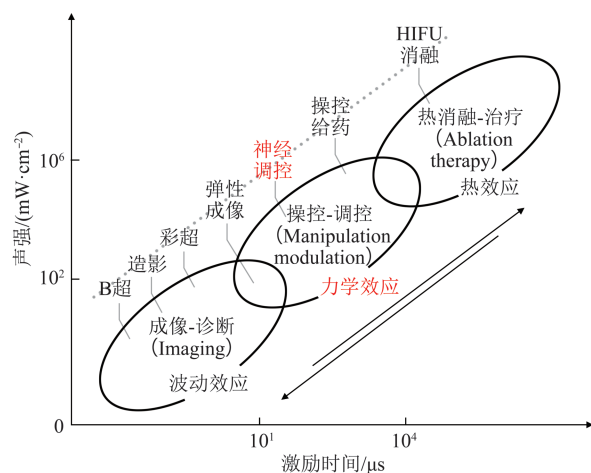


Fig. 1 Acoustic effects of ultrasound and biomedical applications^[1]

图1 超声的声学效应及生物医学应用^[1]

* 国家自然科学基金面上项目(81871517)和国家重点研发计划(2017YFB1300302)资助.

** 通讯联系人.

Tel: 13820222616, E-mail: richardming@tju.edu.cn

收稿日期: 2019-07-03, 接受日期: 2019-12-12

相当一部分抑郁症患者对于抗抑郁药物抵抗^[3]. 而随着社会的发展, 人们生活压力增加, 抑郁症的发病率越来越高. 世界卫生组织在2017年最新发布的报告中指出, 全球抑郁症患者人数约3.22亿, 患病率4.4%, 我国抑郁症患病率约为4.2%^[4]. 抑郁症是世界第四大疾病, 预计到2020年将成为世界第二大疾病, 但我国对抑郁症的医疗防治还处在识别率低的局面, 地级市以上的医院对其识别率不足20%, 只有不到10%的患者接受了相关的药物治疗. 而且, 抑郁症的发病(和自杀事件)已开始出现低龄(大学乃至中小学生群体)化趋势. 这是由于在青少年时期是大脑生长发育的关键时期, 脑网络尚处在未成熟的阶段, 脑网络之间的连接、整合正处在不断细化中, 还缺乏较完善的调控机制^[5], 个体对父母关系、外部生活事件等不能很好地应对, 容易导致抑郁症的发生.

超声技术因其非侵入性、强穿透力和高空间分辨率等优点, 既能够对抑郁患者深部脑区成像进行辅助治疗, 又可以克服血脑屏障对抗抑郁药物的束缚, 其自身的调控作用还可以对抑郁达到一定的治疗效果. 因此, 超声技术的运用有望在抑郁症的诊疗及评价中发挥重要作用. 本文主要总结了超声在抑郁症诊疗中的作用及应用进展, 主要包括超声分子成像、超声定点给药、超声神经调控等. 以期对诊疗抑郁症、研究抑郁症发病机制以及研发抗抑郁药物提供一定的参考和帮助.

1 超声成像与抑郁症

经颅超声成像(transcranial sonography, TCS)已成为对中枢神经系统退行性疾病有效、可靠的辅助诊断工具. 与磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)或电子计算机断层扫描(computed tomography, CT)等其他神经成像方式相比, TCS具有伪影敏感性低、成本低和重复性好^[6]、高抵抗性等优点, 可以在便携式机器上进行. 在现代高分辨率成像技术的帮助下, TCS可以获得较好的脑深部结构成像分辨率, 在临床上可与MRI相媲美^[7]. 比如, 目前高端临床TCS系统显示脑深部回声结构, 图像分辨率高达0.7 mm×1 mm, 甚至高于临床条件下的MRI^[8]. 更重要的是, TCS能够检测到其他成像模式下看不到的深部脑区的异常, 如中脑结构和基底神经节的病变. 除了对脑组织成像, 超声技术在脑血管成像中也有较好的效果. 例如经颅多普勒超声成像(transcranial

Doppler, TCD)检测颅内脑底动脉环上的各个主要动脉血流动力学及各血流生理参数, 可床旁操作、方便、灵活、可重复操作. 其费用较磁共振血管成像MRA(magnetic resonance angiography)、数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)要低, 更重要的是TCD的优势是对弯曲部分血管的成像效果最佳, 能更好地判断该区域血管是否有狭窄. 近年来, 一种新的超声神经成像技术, 组织搏动性成像(tissue pulsatility imaging, TPI)(频率=1.82 MHz), 对检测脑部小体积搏动性的变化具有良好的敏感性, 可用于识别中年抑郁症早期和微妙的脑血管功能变化. 利用TPI发现, 在中年抑郁症患者中脑组织搏动增加, 提示抑郁症候群存在早期微小的血管损伤^[9].

1.1 利用经颅超声成像研究抑郁症发病相关脑区

有研究显示, 抑郁症的发生与脑部深度核团的功能失调有关, 病变脑区大多集中在大脑中线位置, 抑郁症患者脑区的结构、功能以及脑区之间的功能连接都存在异常^[10], 这些脑区包含前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)、前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)、后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC), 还有比较深层的纹状体(striatum)、杏仁核(amygdala)、海马(hippocampal formation, HF)和丘脑(thalamus)等脑区. 这些中线脑区横跨多个脑网络, 这些网络在情绪调节、记忆、内部心理活动以及认知过程中注意资源的分配等方面具有重要的作用^[10]. 黑质存在于大脑脚底和中脑被盖之间, 见于中脑全长. 黑质细胞富含黑色素, 是脑内合成多巴胺的主要核团, 而多巴胺神经元的病变与抑郁症有关. 因此, 目前关于超声成像诊断抑郁症针对的深部脑区是脑干中线和黑质, 主要表现为脑干中线的低回声和黑质的高回声^[11].

早在1995年, Becker等^[12]采用经颅彩色多普勒超声(transcranial color-coded real-time sonography, TCCS)(频率=2.25 MHz)对重度抑郁症、双相情感障碍和精神分裂症患者的脑干中线(BR)回声性进行了评估, 并与健康成年人进行了比较, 结果发现仅在重度抑郁症患者中检测到BR回声显著降低, 说明BR结构的异常与单相抑郁症的发生相关. 自此, 这一解剖学区域成为研究抑郁症发病机制的焦点. 而后, 还有学者将BR回声作为主要指标对其他神经系统疾病伴发的抑郁进行了深入研究, 例如帕金森病伴发抑郁、亨廷顿氏舞蹈

症(HD)伴抑郁等^[13-14],这些研究都发现抑郁后的BR回声显著降低(2.25 MHz),并且在运动症状出现之前就检测到BR的回声减弱,这为伴发抑郁的早期诊断提供了客观有效的方法。

除了BR回声减弱之外,黑质回声强度也存在异常增加的现象。例如,在重度抑郁症患者中黑质(SN)高回声频率有所增加^[15],这可能与SN、邻近腹侧被盖区、黑纹状体出现的多巴胺能系统的改变和功能障碍有关^[16]。在一项为期10年的随访研究中,研究人员利用SN高回声性、轻度不对称运动减慢和嗅觉减退联合预测PD的后续发展,结果发现这种方法的敏感性为100%、特异性为98%、阳性预测率为75%^[17]。

RN是位于BR附近狭窄区域内数个核团的总称,是脑内含有五羟色胺能神经元的主要部位,因此TCS在RN成像对于早期抑郁的诊断有一定的价值^[18]。鉴于之前的研究方法在一定程度上缺乏定量和客观的指标,Liu等^[18]采用血小板五羟色胺(5-HT)水平作为抑郁的客观指标。结果表明,在5-HT水平无差异的条件下,PD伴抑郁症患者的中缝核(RN)回声异常降低显著高于PD非抑郁症患者和健康对照组,且RN异常与抑郁程度无相关性。

在一项应用三维定量SN的研究中,对PD诊断的灵敏度和特异性分别高达91%和73%^[19]。

但应用TCS脑深部成像对抑郁症进行诊断还需考虑许多问题。脑深部结构如SN的TCS成像可靠性主要取决于两个因素:a.操作者的技术,包括临床经验、解剖熟悉程度、伪像的识别能力、技术熟练程度等,针对该问题可以通过应用优化技术自动检测和数字化图像分析来解决;b.颞听骨窗的质量^[19-20],在骨窗质量较差的情况下,可以通过降低超声的频率来进行改善。

1.2 超声成像评估抑郁程度

目前对于抑郁程度的分类标准还不完善,对抑郁症的诊断主要是通过汉密尔顿抑郁量表、贝克抑郁量表等量表的形式来进行,但这种量表的方法与抑郁症患者的主观意愿、诚信度以及病耻感都有很大的关系,因此对于抑郁程度的判定很难把握。最近的一项研究利用TCS成像(2.5 MHz),以红核为内标对BR进行1~4级半定量分级:1~3级可判定为异常,PD伴抑郁患者和单纯抑郁患者的BR异常率均显著升高,大部分轻度抑郁患者的TCS评分为3级,中度抑郁患者的TCS评分为2~3级,重

度抑郁患者的TCS评分为1级,不同的BR回声度反映了患者中线结构损伤程度的不同^[21]。因此利用TCS成像可以用于评估患者的抑郁程度。经颅多普勒超声是早期发现、评估和管理有痴呆风险的血管抑郁症患者的有效的工具^[22]。

2 超声技术在抑郁症治疗中的应用

2.1 聚焦超声开放血脑屏障辅助药物治疗抑郁症

目前对抑郁症最常用的方法仍然是药物治疗。但血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的存在使到达目标靶区的抗抑郁药物浓度大大降低,降低了抗抑郁药物的疗效。BBB屏障是一种特化的非渗透性屏障,由紧密连接的内皮细胞、厚实的基底膜和星形胶质细胞组成。内皮细胞之间的紧密连接以及多重耐药通路(multidrug resistance, MDR)中的酶、受体、转运蛋白、外排泵等限制了血管腔隙分子通过细胞旁路或转细胞运输途径进入大脑^[23]。虽然BBB的存在能够保护大脑不受细菌和其他有害物质的侵害,但也使得98%的小分子药物,甚至几乎100%的大分子药物都被排除在脑实质之外^[24]。

近期动物研究表明,经颅聚焦超声(transcranial focused ultrasound, tFUS)可以持续短暂打开BBB(Ispta=0.2~11.5 W/cm²,频率=1.63 MHz)而不会造成神经组织的损伤^[25],且BBB的打开是可逆的。将超声探头的压电材料制成圆弧状,或利用电相位调制聚焦传输的超声能量,可以实现聚焦超声(FUS),FUS可以在体内某一焦点内无创积累声能,对周围组织和近场的生物效应可以忽略不计^[26]。将tFUS(频率=1 MHz, Ispta=2.0 W/cm²)与微泡相结合(MB-FUS),可以降低BBB开放所需要的超声能量,进一步降低脑部热损伤发生的概率,与传统的脑部药物递送方法如高渗亲脂化学药物的输注相比,MB-FUS是一种完全无创的局部过程,可最大限度地减少非预期的靶外效应。此外,这种可恢复的MB-FUS技术可以提供长达数小时的时间窗,这不仅有利于药物进入中枢神经系统,还可增强药物的渗透性和保留率^[25]。Xie等^[27]首先将这种技术应用于猪模型中(频率=1 MHz),证实了无论是蛋白质包裹的全氟碳微泡还是脂包裹的全氟碳微泡,都可以显著提高BBB的渗透率。Liu等(Liu H L, *et al.* Journal of Magnetic Resonance, 2011, 34(6):1313-1324)开展的另一项研究表明,使用更低频率的超声

(28 kHz) 可以在猪体内实现 BBB 的开放. Treat 等^[28] 利用 MB-FUS 技术 (频率=1.5 或 1.7 MHz, 0.06~3.0 W/cm²) 成功将阿霉素递送至正常大鼠大脑. 陈芸等^[29] 利用 MRI 引导下的低频聚焦超声联合载 GDNF 微泡靶向开放 BBB, 增加了中枢神经系统中胶质细胞源性神经营养因子 GDNF 的含量, 且通过这种方法逆转大鼠的抑郁样行为, 达到与脑内微注射 GDNF 相同的效果, 避免了脑内微注射对脑组织的损伤, 进一步增加了神经营养因子在治疗脑疾病方面的优势, Fan 等^[26] 将这种方法用于灵长类动物中, 利用 MRI 引导的聚焦超声系统 (magnetic resonance guided focused ultrasound system, MRgFUS, 220 kHz) 在恒河猴身上进行了实验, 将海马、外侧膝状体核、初级视觉皮层作为目标靶区. MRI 显示在灰质结构中局部 BBB 被破坏, 而在其他结构未见损伤 (超声波持续时间 150 s, 脉冲时间 10 ms, 脉冲重复频率 10 Hz, 峰值负压在 130~300 kPa). 动物恢复后, 行为和视觉均未见异常, 说明超声处理过程未造成功能损伤.

2.2 超声热消融治疗抑郁症

最近的一项研究表明, MRgFUS (频率=650 kHz) 作为一种微创热损伤技术, 将其应用于人类内囊前肢 (ALIC) 治疗重度抑郁症 (右侧 ALIC 最高温度为 53°C, 左侧 ALIC 最高温度为 54°C), 取得了一定疗效, 且在治疗一年后仍有效果^[30]. 目前这项技术应用于人类所面临的主要障碍是颅骨, 由于人的颅骨的厚度和形状不规则, FUS 在通过颅骨不同部位时会发生衰减和偏转^[31]. 此外, FUS 的高衰减会导致颅骨温度升高. Clement 等^[32] 提出的半球形相控阵可以解决这些问题, 该阵列的驱动频率为 665 kHz, 降低了颅骨对超声波能量的吸收, 阵列由 64 个元素组成, 可以单独驱动这些元素来校正光束的像差, 此外还利用主动冷却系统将颅骨外表面和头皮的温度控制在安全范围内.

综上, 目前利用 FUS 技术治疗脑部疾病的研究已经有很多, 包括脑瘤、PD、亨廷顿氏病、阿尔茨海默症等, 都取得了一定的疗效, 这为抑郁症的治疗提供了新的思路.

2.3 低强度聚焦超声调控抑郁症的研究

之前我们已经发文综述了低强度聚焦超声 (LIFU) 对中枢神经系统的调控作用^[33]. LIFU 不仅能够对大脑皮层脑区进行神经调控, 还能非侵入性地刺激深部脑区, 如海马、丘脑等, 实现对大脑

深部组织的功能调节, 对于治疗神经系统疾病具有重要的应用价值. 不仅如此, LIFU 的时间分辨率和空间分辨率都很高. 比如, 有研究表明利用 LIFU 刺激小鼠的运动皮层, 尾巴运动的潜伏期可小于 50 ms, 而 LIFU 的空间分辨率能够达到 mm 量级. 这种高效的分辨率有助于实现实时精确的神经调控. 而其神经机制在于 LIFU 可以通过机械振动激活 (Isppa=3 W/cm²; 频率=0.35 MHz) 或抑制 (Isppa=5 W/cm²; 频率=0.35 MHz) 神经元活动, 从而改变行为学和电生理过程^[34-35].

在利用电生理技术来研究超声的作用机制时, 存在一个令人头痛的问题, 那就是商用超声换能器的体积与经典的电生理技术并不兼容, 这就导致利用膜片钳在单细胞水平上研究超声的生物物理转导机制是比较困难的. 针对这一问题, 2018 年 Lin 等^[36] 发明了一种新型的超声调节芯片, 利用该芯片来刺激海马切片, 并用全细胞膜片钳记录研究了超声对锥体神经元离子通道水平的影响. 这种新型神经调节芯片的产生为研究超声的神经调节机制提供了一种简单而有力的工具.

之前也有研究证明 LIFU (Ispta=86 mW/cm², 频率=0.5 MHz; Ispta=400 mW/cm², 频率=500 kHz) 在缺血性脑损伤^[37-38]、癫痫 (中心频率=30 MHz)^[39] 和阿尔茨海默病 (平均峰值压强=0.7 MPa, 频率=1 MHz)^[40-41] 中具有明显的治疗作用. 那么在抑郁症这一疾病中, 也有研究者发现了超声的治疗作用. 我们知道, 抑郁症的发病机制与海马区神经再生的减少和大脑内源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 的下降有关, 而抗抑郁药物往往是使两者的发生上调^[42-43]. 根据这一现象, 就有研究者猜测, LIFU 或许是通过增加 BDNF 含量来达到治疗抑郁症的目的^[44-45]. 为了验证这一猜想, 有研究者进行了一系列的动物研究. 结果表明, LIFU (频率=0.25~0.50 MHz; Isppa=0.075~0.229 W/cm²; Ispta=21~163 mW/cm²) 确实能够提高海马区 BDNF 的表达^[46], 并显著促进了背侧海马齿状回区的神经增殖 (频率=1.68 MHz; 平均峰值压强=(0.96 ± 0.3) MPa)^[47].

在靶区的选择方面, 有研究表明, 前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 是 LIFU 最容易靶向的区域, 而其他脑深部结构则被致密的白质束覆盖, 这些白质束可以对 LIFU 吸收或散射^[46]. 此外, 越来越多的临床证据也表明了 TMS 用于抑郁患者左侧

PFC的有效性和安全性^[48].最近的一项研究将LIFU(频率=0.5 MHz; Isppa=7.59 W/cm²; Ispta=4.55 W/cm²)应用于大鼠的前边缘皮层,来研究LIFU对大鼠抑郁的治疗效果.有研究表明,大鼠的前边缘皮层与人类大脑PFC同源^[49].这项研究表明,LIFU能够改善抑郁模型大鼠的抑郁样行为,增加BDNF的表达量,且未对脑组织造成损伤,该研究是LIFU首次运用到大鼠抑郁模型中,为LIFU的抗抑郁作用提供了直接的证据^[50].

目前关于超声对抑郁症患者的调控作用研究比较少,但超声对于正常人体的神经调控研究较多.Fomenko等^[51]通过电子数据库检索总结了有关人体超声神经调节的文献.结果发现,LIFU可以通过抑制皮层诱发电位,影响感觉器官改变感觉/运动结果,来影响人类的大脑活动.

3 超声诱导抑郁症

前面提到超声可以对抑郁症进行辅助诊断和治疗,但是有一些观点认为超声也能够诱导抑郁症的发生.目前最常用的建立抑郁症模型的方法是使用物理应激源,如约束(束缚)、足部电击休克、高温、剥夺食物和水、寒冷等^[52-55].但这种方法的稳定性不高、模型复制困难、且长时间使用可能会使机体产生“免疫”,从而不再受物理应激的影响.Beckett首先观察到超声诱发抑郁症的现象,该研究应用22 kHz的超声频率和至少65 dB的超声强度,发现在该超声参数下能够引起鼠的警戒反应,并诱导鼠的逃逸和僵直反应(Beckett S R, et al. Psychopharmacology, 1996, 127(4): 384-390).在这项研究中,1 min的超声波辐照改变了大鼠的运动行为,而安定则消除了这种行为.Oliviera等^[56]的研究表明,在频率为22 kHz的超声波辐照下1 h,会影响中枢血清素能的传递以及大鼠的抑制性回避行为.Morozova等^[57]对大鼠和小鼠施加不可预见的交替频率为20~25 kHz(与负性情绪有关)和25~45 kHz(与中性情绪有关)的超声波来建立抑郁模型.结果发现,使用上述参数,产生的抑郁行为学较稳定,便于观察.在该研究中,对Wistar大鼠和Balb/c小鼠施加了3 w的超声.结果表明,超声减少了大鼠和小鼠对蔗糖水的摄取量,游泳测试中漂浮行为(绝望行为)增加,社会互动能力和运动能力下降.对大鼠的包括海马在内的多个脑区的mRNA水平分析显示,五羟色胺转运体(serotonin transporter, SERT)、5-HT1A和5-HT2A受体表达

增加,BDNF的表达减少,血管内皮生长因子含量也下降,上述参数引起的行为学和生理变化,大部分可以通过服用氟西汀来缓解,这表明该频率范围内的超声确实有可能引发抑郁症.

那么为什么超声波能够诱发抑郁症呢?尽管啮齿类动物在超声波范围内传递的特定物种信息的性质尚不完全清楚,但研究发现小鼠和大鼠对于特定频率范围内的声音所表现出的情感敏感性在很大程度上是重叠的.例如,在诸如社交失败、疼痛、母性分离等情况下,小鼠和大鼠都能发出20~25 kHz的声波^[58-61].50 kHz及以上的声波是小鼠在积极的经历中产生的,被认为是“积极情绪”的表现,特别是在母狗与幼犬的互动、交配以及其他的积极社会交互活动中,动物会发出这个频率范围的声波^[62-66].

综上所述,既然超声可以诱导抑郁症的发生,那么利用超声建立抑郁症模型或许有助于提高临床抑郁模型的有效性,从而推进抑郁症的转化研究和抗抑郁药物的研发.

4 总结与展望

通过以上文献调研,我们发现不同声强和频率的超声波具有不同的效应,因而可应用的领域比较广泛,具有很大的应用价值.

近50年来,超声检查作为一种影像学诊断方法以其用途广、价格低、携带方便和高效可靠的性能成为医学中不可缺少的检查手段,随着成像技术和多普勒技术的发展与改进以及超声对比剂的出现,超声的应用价值进一步提高,成为诊断抑郁症的有效的辅助诊断工具.

一直以来,药物治疗抑郁症面临一大障碍——BBB. BBB的存在使抗抑郁药物到达目标靶区的浓度大大降低,抗抑郁效果也不尽人意,而超声的出现打破了BBB对抗抑郁药物输送的障碍,极大地提高了其抗抑郁效果.

近几年,研究学者们又发现超声刺激的神经调控作用,这种非侵入式的方法引起了研究学者们的广泛关注,通过研究发现低强度超声刺激可以提高BDNF水平,促进神经发生,而高强度聚焦超声的热消融效应可以消融抑郁患者的病变脑区,这些方法都对抑郁有一定的治疗效果.

此外,超声还可以诱发抑郁,这对于我们建立更加有效的抑郁模型、对抑郁症的深入研究、抗抑郁药物的开发以及抗抑郁药物的效果评估都有重要

意义。

超声在神经系统疾病中的应用潜力是巨大的,尤其是利用低强度聚焦超声刺激进行神经调控的领域。目前神经调控技术已有电刺激、磁刺激、光遗传等,但非侵入式电、磁的聚焦性差、空间分辨率不高等局限性限制了其进一步的应用,光遗传学是一种高精度的可操控单个神经元活性的高空间分辨率和细胞特异性的技术,但同时也需要进行病毒转录以及高精度手术,目前尚未批准应用于临床。低强度聚焦超声刺激作为一种新型的脑刺激技术,具有无创、靶向性好、聚焦效果好、空间分辨率高的优势,可以定点将声能传送到我们想要的脑区,与MRI技术结合后更是相得益彰,针对神经系统疾病如抑郁症、慢性疼痛、帕金森病等具有广泛的应用价值。但超声不同的强度、频率、调制范式的不同组合以及动物麻醉水平和超声换能器的固有属性都会对其所产生的神经调控效应有一定的影响,而目前关于超声参数对其神经调控效应的影响还未形成标准。未来可注重定量研究不同的超声参数以及调制范式所产生的神经调控效应。在超声神经调控机制方面,特别是活体动物的作用机制目前存在争议,但其机械效应的作用不可否认,未来在这一领域尚需要广大研究人员进行深入探究。

总之,超声技术已从单一的影像诊断功能逐渐发展为集成像、辅助治疗、调控于一体的多功能诊疗工具,未来必将在神经科学领域发挥更大作用。

参 考 文 献

- [1] Zheng H R, Cai F Y, Yan F. Multi-functional biomedical ultrasound: Imaging, manipulation, neuromodulation and therapy. Chinese Science Bulletin (Chinese Version), 2015, **60**(20): 1864-1873
- [2] Vazquez G H, Lolich M, Cabrera C, *et al.* Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: a systematic review. Journal of Affective Disorders, 2018, **225**(2018): 756-760
- [3] Dranovsky A, Picchini A M, Moadel T, *et al.* Experience dictates stem cell fate in the adult hippocampus. Neuron, 2011, **70**(5): 908-923
- [4] Su Wen-Jun, Cao Zhi-Yong, Chun-Lei J. Inflammatory mechanism of depression and its new strategy for diagnosis and treatment. Acta Physiologica Sinica, 2017, **69**(5): 715-722
- [5] Marek S, Hwang K, Foran W, *et al.* The contribution of network organization and integration to the development of cognitive control. PLoS Biology, 2015, **13**(12): e1002328
- [6] Walter U, Školoudik D. Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications and novel technologies. Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980), 2014, **35**(4): 322-331
- [7] Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, *et al.* Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study. Neuroimage, 2008, **40**(2): 551-558
- [8] Walter U, Koloudík D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. Journal of the Neurological Sciences, 2010, **289**(1): 123-127
- [9] Desmidt T, Brizard B, Dujardin P A, *et al.* Brain tissue pulsatility is increased in midlife depression: a comparative study using ultrasound tissue pulsatility imaging. Neuropsychopharmacology, 2017, **42**(13): 2575-2582
- [10] Yong Liu J Q, Yuxia He. The brain mechanism of depression: evidence from the brain midline areas. Advances in Psychology, 2016, **6**(11): 1166-1173
- [11] Richter D, Woitalla D, Muhlack S, *et al.* Brainstem raphe alterations in tcs: a biomarker for depression and apathy in parkinson's disease patients. Front Neurol, 2018, **9**: 645
- [12] Becker G, Becker T, Struck M, *et al.* Reduced echogenicity of brainstem raphe specific to unipolar depression: a transcranial color-coded real-time sonography study. Biol Psychiatry, 1995, **38**(3): 180-184
- [13] Berg D, Supprian T, Hofmann E, *et al.* Depression in parkinson's disease: brainstem midline alteration on transcranial sonography and magnetic resonance imaging. Journal of Neurology 1999, **246**(12): 1186-1193
- [14] Krogias C, Strassburger K, Eyding J, *et al.* Depression in patients with Huntington disease correlates with alterations of the brain stem raphe depicted by transcranial sonography. Journal of Psychiatry Neuroscience 2011, **36**(3): 187-194
- [15] Walter U, Hoepfner J, Prudente-Morrissey L, *et al.* Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. Brain A Journal of Neurology, 2007, **130**(Pt 7): 1799-1807
- [16] Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet Neurol, 2008, **7**(11): 1044-1055
- [17] Walter U, Heilmann R, Kaulitz L, *et al.* Prediction of parkinson's disease subsequent to severe depression: a ten-year follow-up study. Journal of Neural Transmission, 2015, **122**(6): 789
- [18] Liu X J, Zhang L, Zhang Y F, *et al.* Echogenic alteration in the raphe nuclei measured by transcranial sonography in patients with parkinson disease and depression. Medicine (Baltimore), 2018, **97**(50): e13524
- [19] Van D L S, Walter U, Behnke S, *et al.* Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of parkinson's disease. Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry, 2010, **81**(10): 1087-1092
- [20] Walter U. How to measure substantia nigra hyperechogenicity in parkinson disease. J Ultrasound Med, 2013, **32**(10): 1837-1843
- [21] Ying C Z, Hua H, Wei F L, *et al.* Alteration of brainstem raphe measured by transcranial sonography in depression patients with or without parkinson's disease. Neurological Sciences, 2016,

- 37(1):45-50
- [22] Puglisi V, Bramanti A, Lanza G, *et al.* Impaired cerebral haemodynamics in vascular depression: insights from transcranial doppler ultrasonography. *Frontiers in Psychiatry*, 2018, **9**: 316
- [23] Neuwelt E A, Bauer B, Fahlke C, *et al.* Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. *Nature Reviews Neuroscience*, 2011, **12**(3): 169-182
- [24] Pardridge W M. Molecular biology of the blood-brain barrier. *Molecular Biotechnology*, 2005, **30**(1): 57-69
- [25] Hynynen K, McDannold N, Vykhodtseva N. Noninvasive MR imaging - guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits. *Radiology*, 2001, **220**(3): 640-646
- [26] Fan C H, Yeh C K. Microbubble-enhanced focused ultrasound-induced blood-brain barrier opening for local and transient drug delivery in central nervous system Disease. *Journal of Medical Ultrasound*, 2014, **22**(4): 183-193
- [27] Xie F, Boska M D, Lof J, *et al.* Effects of transcranial ultrasound and intravenous microbubbles on blood brain barrier permeability in a large animal model. *Ultrasound in Medicine Biology*, 2008, **34**(12): 2028-2034
- [28] Treat L H, McDannold N, Vykhodtseva N, *et al.* Targeted delivery of doxorubicin to the rat brain at therapeutic levels using MRI-guided focused ultrasound. *Int J Cancer*, 2007, **121**(4): 901-907
- [29] 陈芸,王峰,刘俐,等. MRI引导的低频聚焦超声联合载GDNF微泡靶向开放血脑屏障治疗抑郁症效果的研究. 中国超声医学工程学会成立30周年暨第十二届全国超声医学学术大会, 2014
- Chen Y, Wang F, Liu L, *et al.* Effect of MRI - guided Low Frequency Focused Ultrasound Combined With GDNF Microbubbles Targeting And Opening The Blood-Brain Barrier in The Treatment of Depression. The 30th Anniversary of The Founding of China Ultrasonic Medical Engineering Society and The 12th National Ultrasonic Medicine Academic Conference, 2014
- [30] Kim M, Kim C-H, Jung H H, *et al.* Treatment of major depressive disorder *via* magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery. *Biological Psychiatry*, 2018, **83**(1): e17-e18
- [31] White P J, Hynynen K, Clement G T B. Longitudinal and shear mode ultrasound propagation in human skull bone. *Ultrasound in Medicine*, 2006, **32**(7): 1085-1096
- [32] Clement G T, Sun J, Giesecke T, *et al.* A hemisphere array for non-invasive ultrasound brain therapy and surgery. *Physics in Medicine*, 2000, **45**(12): 3707-3719
- [33] 杨雪宁,杨佳佳,万柏坤,等. 低强度聚焦超声对中枢神经调控作用研究进展. *生物化学与生物物理进展*, 2018, **45**(4): 422-431
- Yang X N, Yang J J, Wan B K, *et al.* Progress in Biochemistry and Biophysics, 2018, **45**(4): 422-431
- [34] Kim H, Chiu A, Lee S D, *et al.* Focused ultrasound-mediated non-invasive brain stimulation: examination of sonication parameters. *Brain Stimulation*, 2014, **7**(5): 748-756
- [35] Yoo S S, Bystritsky A, Lee J H, *et al.* Focused ultrasound modulates region-specific brain activity. *Neuroimage*, 2011, **56**(3): 1267-1275
- [36] Lin Z R, Zhou W, Huang X W. On-chip ultrasound modulation of pyramidal neuronal activity in hippocampal slices. *Advanced Biosystems*, 2018, **2**(1800041): 1-10
- [37] Guo T, Li H, Lv Y, *et al.* Neuroprotective pulsed transcranial ultrasound stimulation in ischemic brain injury after distal middle cerebral artery occlusion. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, **62**(10): 2352-2357
- [38] Li H, Sun J, Zhang D, *et al.* Low-intensity (400 mW/cm², 500 kHz) pulsed transcranial ultrasound preconditioning may mitigate focal cerebral ischemia in rats. 2017, **10**(3): S1935861X17306150
- [39] 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. *Epilepsy Behavior*, 2015, **49**: 26-32
- [40] 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. *Scientific Reports*, 2015, **5**: 9671
- [41] Leinenga G, Götz J. Scanning ultrasound removes amyloid- β and restores memory in an alzheimer's disease mouse model. *Science Translational Medicine*, 2015, **7**(278): 278ra233
- [42] Hanson N D, Owens M J, Nemeroff C B. Depression, antidepressants, and neurogenesis: a critical reappraisal. *Neuropsychopharmacology*, 2011, **36**(13): 2589-2602
- [43] Eisch A J, Petrik D. Depression and hippocampal neurogenesis: a road to remission?. *Science*, 2012, **338**(6103): 72-75
- [44] Tsai S J J M H. Transcranial focused ultrasound as a possible treatment for major depression. 2015, **84**(4): 381-383
- [45] Kenji H. Brain-derived neurotrophic factor as a biomarker for mood disorders: an historical overview and future directions. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2010, **64**(4): 341-357
- [46] Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, *et al.* Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits. *Neuron*, 2010, **66**(5): 681-694
- [47] Scarcelli T, Jordão J F, O'reilly M A, *et al.* Stimulation of hippocampal neurogenesis by transcranial focused ultrasound and microbubbles in adult mice. *Brain Stimulation*, 2014, **7**(2): 304-307
- [48] Solvason H B, Husain M, Fitzgerald P B, *et al.* Improvement in quality of life with left prefrontal transcranial magnetic stimulation in patients with pharmacoresistant major depression: acute and six month outcomes. *Brain Stimulation*, 2014, **7**(2): 219-225
- [49] Dalley J W, Cardinal R N, Robbins T W. Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, **28**(7): 771-784
- [50] Zhang D, Li H, Sun J, *et al.* Antidepressant-like effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2019, **66**(2): 411-420
- [51] Fomenko A, Neudorfer C, Dallapiazza R F, *et al.* Low-intensity

- ultrasound neuromodulation: an overview of mechanisms and emerging human applications. *Brain Stimulation*, 2018, S1935-861X(18): 30296-30291
- [52] Willner P. Animal models of depression: validity and applications. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 1995, **49**(49): 19-41
- [53] Strelakova T, Couch Y, Kholod N, *et al.* Update in the methodology of the chronic stress paradigm: internal control matters. *Behavioral Brain Functions*, 2011, **7**:9
- [54] Harro J. Animal models of depression vulnerability. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 2013, **14**:29-54
- [55] Overstreet D H. Modeling depression in animal models. *Methods in Molecular Biology*, 2012, **829**(829): 125-144
- [56] Da Silva Oliveira P, Daniel A N, Nunes P T, *et al.* Intrauterine exposure to chronic 22 kHz sound affects inhibitory avoidance and serotonergic parameters in forebrain areas of dams and rat offspring. *Journal of Behavioral Brain Science*, 2015, **5**(02): 25-39
- [57] Morozova A Y, Zubkov E A, Storozheva Z L, *et al.* Behavioral patterns and expression of genes coding serotonin receptors in rats with ultrasound induced depression. *Medical Research*, **3**(4): 2107-2118
- [58] Hahn M E, Lavooy M J. A review of the methods of studies on infant ultrasound production and maternal retrieval in small rodents. *Behavior Genetics*, 2005, **35**(1): 31-52
- [59] Borta A, Wöhr M, Schwarting R K. Rat ultrasonic vocalization in aversively motivated situations and the role of individual differences in anxiety-related behavior. *Behavioural Brain Research*, 2006, **166**(2): 271-280
- [60] Portfors C V. Types and functions of ultrasonic vocalizations in laboratory rats and mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science Jaalas*, 2007, **46**(1): 28-34
- [61] Nobuaki T, Makio K, Naoyuki H. Structure of rat ultrasonic vocalizations and its relevance to behavior. *Plos One*, 2010, **5**(11): e14115
- [62] Branchi I, Santucci D, Vitale A, *et al.* Ultrasonic vocalizations by infant laboratory mice: a preliminary spectrographic characterization under different conditions. *Developmental Psychobiology*, 2015, **33**(3): 249-256
- [63] Holy T E, Guo Z. Ultrasonic songs of male mice. *PLoS biology*, 2005, **3**(12): e386
- [64] Costantini F. Ultrasonic vocalizations in mice and rats: social contexts and functions. *Acta Zoologica Sinica*, 2006, **52**(4): 619-633
- [65] Panksepp J B, Jochman K A, Kim J U, *et al.* Affiliative behavior, ultrasonic communication and social reward are influenced by genetic variation in adolescent mice. *Plos One*, 2007, **2**(4): e351
- [66] Okabe S, Nagasawa M, Kihara T, *et al.* The effects of social experience and gonadal hormones on retrieving behavior of mice and their responses to pup ultrasonic vocalizations. *Zoological Science*, 2010, **27**(10): 790-795

Research and Application Progress of Technology in Diagnosis and Treatment of Depression*

YANG Jia-Jia^{1,2)}, JU Rong-Fang¹⁾, WANG Fa-Qi¹⁾, MING Dong^{1,2)**}

⁽¹⁾*Institute of Medical Engineering & Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;*

⁽²⁾*School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China)*

Abstract As a kind of mechanical vibration wave, ultrasonic has ripple effect, mechanical effect and thermal effect, all of which have significant application value in clinical. Thus it can be used for diagnosis of disease, auxiliary dosage, regulation and thermal ablation etc. Ultrasonic techniques of non-invasive, strong penetrating power and high spatial resolution characteristics, also make it is widely applied in the diagnosis and treatment of disease of the nervous system. Depression, a common psychiatric disorder, is facing great challenges in diagnosis and treatment. A large number of researchers have applied ultrasonic technology in depression. This review mainly summarized the application of ultrasonic technology in depression in recent ten years from the aspects of ultrasonic imaging, ultrasonic fixed-point drug delivery, ultrasonic regulation and ultrasound-induced depression, hoping to provide certain reference and help for the study of the pathogenesis, diagnosis and treatment of depression.

Key words ultrasound imaging, ultrasound neuromodulation, ultrasound site-specific administration, depression

DOI: 10.16476/j.pibb.2019.0150

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (81871517) and National Key Research and Development Programs (2017YFB1300302).

** Corresponding author.

Tel: 13820222616, E-mail: richardming@tju.edu.cn

Received: July 3, 2019 Accepted: December 12, 2019