



超声治疗动脉粥样硬化性心血管疾病研究进展*

李正革^{1,2)} 徐礼胜^{1,3)**} 许家林⁴⁾ 郭丽婷¹⁾ 崔慧颖¹⁾ 姚育东¹⁾⁽¹⁾ 东北大学医学与生物信息工程学院, 沈阳 110169;⁽²⁾ Faculty of Physical Engineering, Kim Chaek University of Technology, Pyongyang, DPR of Korea;⁽³⁾ 沈阳东软智能医疗科技研究院有限公司, 沈阳 110015; ⁽⁴⁾ 东北大学生命科学与健康学院, 沈阳 110169)

摘要 超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病 (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 是一种非侵入性治疗方法, 其应用于临床治疗的前景广阔。超声波在身体组织中产生的机械、空化及生化等一系列作用可以有效清除血管中的斑块或血栓。但是, 安全性是超声疗法应用于临床中亟需解决的首要问题。超声波在身体组织中的传播会引起组织损伤。另外, 安全处理因超声刺激而产生的斑块或血栓碎片也是超声疗法应用中面临的挑战。除了确保安全性, 合理制定治疗方案及治疗参数从而提高超声疗法疗效是超声疗法应用于临床中有待解决的重要问题。本文结合近年来超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病方面的各种临床、动物及体外模型实验研究结果, 综述了超声干预治疗的机制、不同治疗方法和治疗参数的效果、如何确保安全性, 以及提高超声疗法疗效需解决的一系列问题, 进而提出可能的解决方案。

关键词 动脉粥样硬化, 斑块, 超声治疗, 心血管疾病, 空化气泡

中图分类号 R454.3, R543

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0152

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是一种全身性心血管疾病; 其中脂肪、炎症、细胞和组织疤痕在动脉壁内堆积形成斑块及栓子, 是引起大多数临床心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 的根本原因^[1]。AS 通常可以在不同类型的动脉 (心脏、大脑、肾脏和四肢的大动脉或者小动脉) 中形成, 从而导致多种临床动脉粥样硬化性心血管疾病, 如冠心病 (coronary heart disease, CHD)、中风 (stroke) 和慢性肾病 (chronic kidney disease, CKD)^[1-2]。心血管疾病是目前世界最受关注的疾病之一。自 1950 年代以来, 在美国每年有超过 80 万人死于心血管疾病^[2]。另一方面, 在西方国家, 中风在所有死亡原因中排名第 3^[1, 3]; 在所有中风疾病中, 有 87% 是缺血性疾病^[4]。Dilic 等^[3]发现, 这种脑血管疾病 (cerebrovascular disease) 中 65%~70% 的病例是由 AS 引起的。《2018 年中国心血管疾病报告》指出, 在中国, 心血管疾病导致的死亡率超过 40%, 高于癌症或其他疾病的死亡率, AS 仍然是血管疾病的主要原因^[5]。综上所述, AS 成为引起心血管疾病如 CHD 和中风等的主要因素, 因此在治疗心血管疾病的过程中清

除 AS 斑块是最受关注的治疗靶点之一。

超声 (ultrasound, US) 设备是在临床诊疗中应用最广泛的仪器之一, 其应用范围越来越广。除了超声成像诊断方面的应用, 目前, 超声干预多被应用于各种疾病的无创治疗中, 为保障人类的生命健康做出重大贡献。一般超声波在身体组织中传播时会产生热作用及机械作用, 这些作用会引起病灶组织热凝集坏死、促进生化反应、细胞膜上形成小孔来促进透药等^[6-7]。由于超声波的这些特殊作用, 它可以应用于很多方面的疾病治疗, 例如改善血管疾病^[6, 8]、促进肿瘤坏死^[9]、击碎肾或尿结石破裂^[10]、促进透药^[7, 11]、缓解关节痛^[12]及肌筋膜疼痛^[13]、改善神经功能^[14]等。超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病是其中受关注的无创治疗技术之一。

* 国家自然科学基金 (61773110), 中央高校基础科研基金业务费 (N2119008), 沈阳市科学技术计划基金 (20-201-4-10) 和沈阳东软智能医疗科技研究院有限公司会员课题基金 (MCMP062002) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 024-83683200, E-mail: xuls@bmie.neu.edu.cn

收稿日期: 2021-05-26, 接受日期: 2021-07-26

超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病包含两种疗法,分别为高强度超声的热疗法和低强度超声的理疗法。在热疗法中,通常使用高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)系统(图1a)^[6],超声产生的热量可使斑块热坏死。HIFU(普通聚焦区域直径1 mm、深度10 mm、超声强度 $I=100\sim 10\,000\text{ W/cm}^2$)暴露在组织中会引起局部组织温度上升至 60°C 以上,保持这种状态通常会导致大多数组织发生不可逆的凝集性坏死,立即导致细胞凋亡^[7]。但在热疗法中,由于斑块与血管壁非常接近,可能对血管中的组织产生严重热

损伤。理疗法通过低强度超声($I\leq 30\text{ W/cm}^2$)的机械、空化和生化作用可以有效地清除AS斑块^[15-16]。在理疗法中,有将装备微小或线型超声探头的导管通过血管插入到病灶发生超声消除斑块的导管系统(图1b)^[15-17]和非聚焦超声探头放在病灶外面刺激组织来消除病灶的无创方式非聚焦超声(noninvasive unfocused ultrasound)系统(图1c)^[18]。有报道将诊断超声作为非聚焦型超声用于治疗,从而实现诊疗一体化^[8]。导管式超声(catheter-delivered ultrasound)系统是一种侵入性疗法,由于难避免创伤,因此,其应用存在争论。

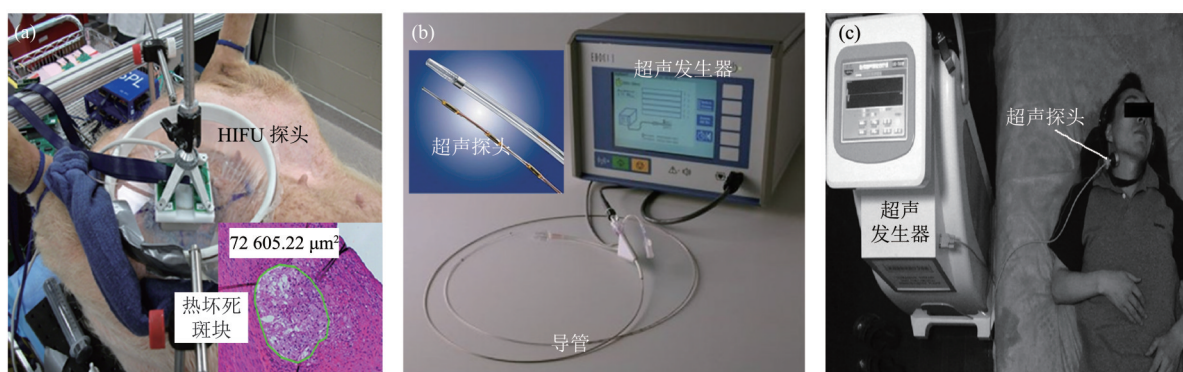


Fig. 1 HIFU(a)^[6], catheter-delivered(b)^[17] and unfocused(c)^[18] ultrasound system for therapy, and their therapy
图1 HIFU (a)^[6]、导管式 (b)^[17] 和非聚焦 (c)^[18] 超声治疗系统的外观及其治疗形式

非聚焦超声系统是一种基于无创方式去除血管内斑块或者血栓,减少组织损伤的系统,因此,目前越来越多的研究关注研发这种治疗技术,积极地进行人体、动物和体外模型实验。本文基于超声治疗技术的发展状况,聚焦超声理疗法,比较分析了各种超声干预治疗方法的效果,并在分析疗效和安全性的过程中讨论了治疗参数的影响。最后,讨论了将该超声疗法应用于临床治疗中存在的一些挑战及解决方案。本文综述的目的是针对当前手术治疗心血管疾病中常出现的创伤问题,采用无创方式的新超声疗法,并优化其策略,改善治疗效果,减少创伤带来的风险。为未来超声治疗心血管疾病的应用与推广提供新的技术支持及理论依据。

1 超声治疗技术的发展状况

表1显示超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病技术领域的发展状况。超声治疗心血管疾病技术的发展是自1970年代日本中山氏用超声波治疗

实验性心肌梗塞取得疗效^[19],且Trübestein等^[20]用线型超声在动物血管中清除血栓为基础开始。其后,1988年,Siegel等^[21-22]开发了更高适应性的导管式超声治疗设备进行临床实验。1989年,Kudo等^[23-24]开创了无创方式非聚焦超声疗法,并显示出其加速药物纤溶作用,很多研究者开始关注该无创方式的超声疗法发展。从此,导管式超声^[15-16, 25-29]和无创方式超声疗法^[19, 30-32]分别通过离体、动物及临床实验发展起来了。其发展过程中引入超声造影剂类型的微泡(microbubble, MB)^[33-35]来提高疗效是该技术发展的一次创新。2012年Wright等^[36]将HIFU技术应用于治疗心血管疾病,从此开创了新的超声疗法。目前,该项超声治疗技术包括导管式^[37-38]和无创非聚焦超声疗法^[18],且已取得了较大进展,后续有待进行临床实验研究。但是,超声治疗中常出现的出血^[39-40]、对组织^[41]及血管产生副作用^[42]且斑块碎片导致的远端栓塞^[43]等不良后果是阻碍该项技术发展的

主要障碍。由于该原因, 超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病技术尚未广泛应用于临床治疗, 在提高疗效的同时亟需解决其治疗的安全性问题。我国研究者自 1975 年以来开始关注超声治疗技术^[19, 32], 陆续取得了不少成果^[44-46], 目前部分成果已经达到开展临床实验的水平^[47-49]。

Table 1 Development of ultrasound technology for ASCVD therapy
表1 超声治疗动脉粥样硬化性心血管疾病技术发展状况

年代	发展状况
1970	1970年日本中山氏 ^[19] 用超声波治疗实验性心肌梗塞取得疗效。 1976年Trübestein等 ^[20] 首次提出插入到动物血管中的线型超声不会引起副作用和并发症且可以立即清除血栓。
1980	1988年Siegel等 ^[21] 开发具有线型探头的导管式超声治疗设备, 进行AS体外实验, 实验结果证明了可应用性。 1989年Siegel等 ^[22] 使用导管式超声系统对8例血管疾病患者首次进行临床实验。 1989年Kudo等 ^[23-24] 首次使用无创方式进行非聚焦超声刺激增加rtPA的纤溶作用。
1990	对导管式超声系统多进行体外 ^[15] 、动物 ^[16, 25] 和临床 ^[26] 实验, 进一步验证该技术的疗效及安全性, 但还缺乏灵活性(flexibility)和可操作性(steerability) ^[27] 。 关注碎片处理问题, 确定使用导管式超声时碎片大小小于10 μm ^[28-29] 。 多次进行对无创方式非聚焦超声纤溶及溶栓作用的体外 ^[30-31] 、动物 ^[19] 和临床实验 ^[32] 。 1995年Tachibana等 ^[33] 引入超声造影剂MB和超声联合应用于治疗, 验证介入MB加强药物纤溶作用。
2000	关注超声和MB结合疗法, 加速该疗法完善 ^[34-35] 。
2010	2012年Wright等 ^[36] 将HIFU技术应用于体外溶栓实验, 确定应用可能性。 导管式超声 ^[37-38] 、无创方式非聚焦超声 ^[18] 和HIFU ^[6] 治疗技术分别都有较大发展。其中, 导管式和非聚焦超声疗法还进行了临床实验研究, 尚未广泛应用于临床治疗。HIFU处于动物实验阶段。

AS: 动脉粥样硬化 (atherosclerosis); HIFU: 高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasoun); MB: 微泡 (microbubble); rtPA: 重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue-type plasminogen activator)。

2 超声理疗法机制

2.1 机械作用

机械振动是超声最基本的作用。当缺乏胶原蛋白并且有弹性的斑块或血栓时, 振动作用才有效。超声振动可以增加血液和淋巴循环、改善组织营养、增加细胞膜渗透性、促进高分子化合物的分离、并释放出活性生物物质。因此, 它可以清除异常的大分子, 例如AS斑块中的脂质^[18]。这些机械作用(粒子移动和应力)促进药物浸入到纤维之间的空间, 从而提高药物作用^[50]。

2.2 空化作用

超声空化 (ultrasonic cavitation) 作用是在超声消除AS斑块中最重要的机制。超声产生的空化运动在超声传播介质中产生微流和辐射力, 这可以清除血块和AS斑块^[51-55]。超声空化是一种现象, 在该现象中, 暴露于超声场的充满气体的小腔体(称为微泡, MB)会生长、振荡、破裂^[7, 56], 从而在液体介质中施加多种物理应力。根据试验测定, MB振动和其在声场中迅速破裂时, 泡核内温度可高达1 000 K, 局部压力可高达2.02×10⁹ Pa^[56-57]。根据空化的运动特性, 空化分为稳定空化 (stable cavitation) 和不稳定空化 (unstable cavitation) 两

种类型。稳定空化 (非惯性空化, non-inertial cavitation) 是指其在超声场中不被破坏并且保持稳定振动的气泡运动^[7, 56]。稳定的空化会在周围介质中产生溶液的微流和高剪切压力^[57]。不稳定的空化 (惯性空化, inertial cavitaion) 是指在超声波传播某些周期中充气的气泡膨胀和收缩重复, 最后破裂, 从而瞬时产生局部高温、高压 (冲击波/高速射流) 区域的气泡运动^[7, 56-59]。当空化气泡破裂时发生的大量动量、局部高温、高压、发光、放电和其他现象不仅会增加化学反应, 例如局部自由基的发生和碘的释放, 还会引起生物效应包括裂解泡沫细胞和破坏大分子^[18]。在其机械作用方面, 斑块附近的空化作用很容易在细胞膜上形成小孔, 从而将药物等活性物质传递到斑块内以溶解斑块^[7, 56], 并机械分离斑块成小块^[43, 59]。

2.3 生化作用

在超声干预治疗中, 上述作用之后的生化作用也很重要。对内皮细胞进行超声刺激可以改善一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的产生并增强其活性^[60], 其中包括血管舒张作用^[61-62]、微循环的改善、血小板聚集的抑制、减少内皮细胞黏附分子的产生、限制平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 的增殖和迁移、抑制脂质氧化、抗炎、抗氧化、抗凋亡

作用、并促进血管内皮生长因子和其他细胞因子的产生^[18]。所有这些生物学活性都可以提高超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的疗效。

3 超声干预治疗

本文聚焦超声理疗法,从谷歌学术搜索网络(<https://ac.scmor.com>)上使用关键词“atherosclerosis, ultrasound therapy/treatment, plaque”检索了100多篇与超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病有关的文献,仔细研读后选择相关性最高的21篇文献,在此论文中对超声干预治疗方面进行了综述。

3.1 治疗对象及病变

已有学者对人体、动物和体外模型进行了超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的实验研究,这些实验处理的病变如表2所示。7项人体临床实验涉及的病变包括中风^[39-41, 63]、CHD^[42, 64]和颈部动脉AS^[18]。这些疾病都是由AS或血栓导致的病变,对于治疗靶点,可以选择消除AS斑块或血栓。10项动物(兔子和小鼠)实验涉及的病变包括由饮食高胆固醇而导致的AS^[65-67, 70-71]、将自体血凝块注射在颈动脉中而造成的血栓栓塞^[43, 68-69, 72]和将硅胶涂层的尼龙缝合线插入到大脑前动脉阻塞血流的右侧脑中动脉细丝栓塞^[73]。表中还列出了使用不同超声干预方法消除AS斑块及血栓的5项体外模型实验^[29, 43, 50, 74-75]。

Table 2 Lesions of ASCVD and ultrasound intervention therapies

表2 动脉粥样硬化性心血管疾病的病变和超声干预治疗方法

对象	病变	治疗方法	参考文献
人体	中风	CD (50例), US+CD (50例)	[63]
	中风	rtPA (12例), US+rtPA (14例)	[39]
	中风	rtPA (63例), US+rtPA (63例)	[40]
	中风	AV (80例), US+AV (80例), US+TXL (82例), US+AV+TXL (82例)	[41]
	CHD	支架+US (6例)	[42]
	CHD	US+MB (5例)	[64]
	颈部动脉AS	CD (54斑块), US+CD (309斑块)	[18]
动物	兔子 大动脉、腹部动脉和颈部动脉AS	US+MB	[65]
	腹部动脉AS	US+MB	[66]
	颈部动脉AS	激光+US+rtPA	[67]
	大脑动脉血栓栓塞	rtPA, US+rtPA	[68]
	颈部动脉血栓栓塞	rtPA, US+rtPA, US+MB, US+LMB	[69]
	小鼠 大动脉AS	ES, US+MB _i , US+MB _{ic}	[70]
体外模型	腹部AS	US, US+MB	[71]
	急性脑缺血	rtPA, US+MB	[72]
	大脑动脉细丝栓塞	rtPA, US+Full-MB+rtPA, US+1/3Full-MB+rtPA	[73]
	肠系膜血栓栓塞, 大脑血栓栓塞	rtPA, US, US+MB, US+MB+rtPA	[43]
	白色血栓和红色血栓	rtPA, US, US+MB, US+MB+rtPA	[43]
	血凝块和纤维蛋白凝块	US, US+SK	[29]
	血液和CaCl ₂ 混合的血凝块	实验1: UK, US, US+UK; 实验2: US+UK	[50]
	血凝块	rtPA, US, US+MB, US+MB+rtPA	[74]
	粉笔和HA-PLA (钙化斑块模型)	US, US+MB	[75]

AS: 动脉粥样硬化 (atherosclerosis); AV: 阿托伐他汀 (atorvastatin); CD: 常规药物 (conventional drug); CHD: 冠心病 (coronary heart disease); ES: 血管生成抑制剂 (endostar); MB: 微泡 (microbubble); Full-MB: 90 μ l 盐水和10 μ l MB混合; 1/3 Full-MB: 66.7 μ l 盐水和33.3 μ l Full-MB混合; HA-PLA: 羟基磷灰石聚乳酸 (hydroxyapatite-poly lactide); ICAM-1: 细胞间黏附分子1 (intercellular adhesion molecule-1); LMB: 载脂质的MB (lipid MB); MB_i: 载0.7 nmol ICAM1抗体/10⁹MB; MB_{ic}: 载 (0.35 nmol ICAM1抗体+0.35 nmol ES) /10⁹MB; rtPA: 重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue-type plasminogen activator); SK: 链激酶 (streptokinase); TXL: 通心络 (tongxinluo); UK: 尿激酶 (urokinase); US: 超声 (ultrasound)。符号“+”表示超声与多种药物或微泡结合治疗。

3.2 治疗方法

表2的治疗方法栏表明, 对于不同病变, 使用各种超声干预治疗方法包括超声干预及其与超声造影剂类型的MB或多种药物配合的方法。对于MB的应用, 有研究^[43, 64-66, 69-74]直接将MB注射到血液中, 此后超声刺激使实现空化作用。多种常规药物(conventional drug, CD)、纤溶酶原和抗凝剂, 例如重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue-type plasminogen activator, rtPA)、阿托伐他汀(atorvastatin, AV)钙片、通心络(tongxinluo, TXL)胶囊、血管生成抑制剂(endorstar, ES)、链激酶(streptokinase, SK)和尿激酶(urokinase, UK), 作为药物直接口服^[18, 41, 63]或者直接通过静脉注射到病变^[39, 40, 43, 69-70, 72-73](在体外模型实验中, 其药物与血液或血块一起混合装进实验系统中^[29, 43, 50, 74])。另外, 药物被载在MB中^[70], 通过超声干预传递到斑块。这种超声干预与多种常规药物或MB结合的治疗方法在表2中使用符号“+”表示, 例如US+rtPA、US+AV、US+MB、US+MB+rtPA标记分别表示US与rtPA结合、US与AV结合、US与MB结合、US与MB和rtPA结合的疗法。支架+US表示结合超声干预消除放置支架后脱落的微栓子; 激光+US表示超声与激光结合的治疗方法。标记US和rtPA分别表示US或rtPA单独使用的疗法。

应用药物或MB后, 再对病变部位施加超声干预。大多数用于此类治疗的超声有两种, 非聚焦及诊断超声, 只有文献^[29]使用线型探头。用于此类超声干预治疗的超声、MB和药物应用参数资料在下文中进行详细展示。

4 治疗方法及参数的影响

表3展示了部分研究^[18, 29, 39-43, 50, 63-75]中的超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病结果。结果包括与各种治疗方法相比, 斑块消除率、溶栓率、血管再通率、斑块内新生血管的减少和梗塞体积变化等。此外, 还有一些超声刺激导致的副作用、出血和温度上升之类的损伤以及碎片信息。本文在对疗效和创伤症状的分析中同时讨论了超声干预治疗方

法和参数的作用。

4.1 不同治疗方法的疗效分析

在超声干预治疗中, 超声常常与MB或各种溶栓药物配合。将人造MB注入到血管或者试验管中, 可在超声刺激下获得空化作用^[43, 64-66, 69-74]。但是, 有些研究^[18, 29, 41, 50, 67-68]并未在血液或水溶液中另外注入MB, 而是用超声单独刺激得到空化作用, 这是利用了血液中原来的少量气泡。多种常规药物, 例如rtPA、AV、TXL、ES、SK和UK, 通过动脉注射或口服的方式与超声结合用于治疗^[18, 29, 39-41, 43, 50, 63, 67-70, 72-74]。超声刺激在血液把药物传到病变位置以提高药物作用, 促进溶解血栓。另外, 药物也可以被载在MB中^[70], 通过超声作用被传递到病变位置。

通过观察表3的治疗结果可知, 超声干预和药物治疗配合的方法比药物单独服用的方法, 疗效更好((US+rtPA)>rtPA)^[18, 40-41, 50, 63, 68-69], 表明超声干预对治疗动脉粥样硬化性心血管疾病有效。就超声和MB结合而言, US+MB组的疗效高于rtPA组((US+MB)>rtPA)^[43, 69-70, 72, 74]。Culp等^[69]研究发现, US+MB组对治疗梗塞比US+rtPA组更好((US+MB)>(US+rtPA))。另外, 有研究对比了US+MB和rtPA两种方法在脑缺血治疗^[39, 72]和红色血栓溶栓治疗^[43]中的效果, 两种方法效果相近。这是因为他们使用了相对低强度的超声^[39, 72]。另外, 绝大多数研究^[43, 50, 71, 74-75](包括消除斑块内新生血管、肠系膜栓塞的再通率、脑梗塞率和溶栓率等方面的数据)表明, 超声单独使用的疗效不高于所有的结合治疗组, 即(US+MB+rtPA、US+MB、US+UK、UK、rtPA)>US, 而单独超声治疗组其疗效好于无治疗的对照组, 即US>Ctrl。这些结果表明, 未与MB结合的超声单独使用产生的机械作用和生化作用对治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的影响很小。当单独使用超声时, 在血液或水溶液中已存在的微量气泡引起空化作用, 但是这不如通过人工MB注射产生的空化有效。最后, US+MB+rtPA组的疗效比其他各治疗组都更高^[43, 73-74], 即(US+MB+rtPA)>(US+MB、rtPA、US)。这是因为超声空化作用加强了药物的溶栓作用。

Table 3 Results of treating ASCVDs by ultrasound intervention

表3 超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病结果

对象	评分指标	疗法对比及结果	参考文献
人体	治疗前后NIHSS变化	(US+CD)>CD	[63]
	治疗前后狭窄段血流速度变化	(US+CD)>CD	
	治疗后3个月NIHSS	(US+rtPA)≈rtPA	[39]
	出现颅内出血的患者比率	(US+rtPA)>rtPA	
	TIBI值达到5级的患者比率	(US+rtPA)>rtPA	[40]
	保持mRS=0~1的患者比率	(US+rtPA)>rtPA	
	出现症状性脑出血的患者比率	rtPA=(US+rtPA)	
	斑块消除率	(US+AV+TXL)>(US+AV)≈(US+TXL)>AV	[41]
	不良反应发生率	(US+TXL)>(US+AV)>(US+AV+TXL)>AV	
	—	超声刺激中发生严重的意外不良反应。3例发生血管收缩, 1例发生荨麻疹	[42]
	TIMI值达到3级的患者比率	(US+MB)>Ctrl	[64]
	斑块消除率	(US+CD)>CD	[18]
动物	斑块消除率	超声强度变化10~30 W/cm ² 时, 斑块厚度消除量增加0.5~1.0 mm	[65]
	温度上升	DF增加10%~40%时, 颈动脉部温度升高1~4°C	
	血流速度、血管壁厚度、血流量	血流速度降低、血管壁厚度减少和血流量明显增加	[66]
	血流速度、血管腔面积、血流量	血流速度减少、狭窄血管腔横截面积减少和狭窄区的血流量增加	[67]
	再通率	(US+rtPA)>rtPA	[68]
	梗塞体积百分比	(US+MB)<(US+LMB)<(US+rtPA)<rtPA<Ctrl	[69]
	斑块面积的百分比	(MB _{ic} +US)<MB _i +US<ES<Ctrl	[70]
	斑块中新生血管生成表达水平	(MB _{ic} +US)<ES<(MB _i +US)<Ctrl	
	随着声压变化, 斑块内新生血管比率	(5 MPa US+MB)≈(3 MPa US+MB)<(2 MPa US+MB)<(1 MPa US+MB)≈(5 MPa US)<Ctrl	[71]
	脆弱性指数	(3 MPa US+MB)≪Ctrl	
	代谢物质比率	(US+MB)<rtPA	[72]
	细胞内pH比率	(US+MB)>rtPA	
	缺血疗效	(US+MB)≈rtPA	
	血管体积	(US+Full-MB+rtPA)>(US+1/3Full-MB+rtPA)>rtPA>Ctrl	[73]
	缺血病变的体积	(US+Full-MB+rtPA)<rtPA<Ctrl	
	出现血管局部出血的动物比率	(US+Full-MB+rtPA)=rtPA	
	肠系膜栓塞的再通率	(US+MB+rtPA)>(US+MB)>rtPA>US=Ctrl	
	白色血栓栓塞脑梗塞率	(US+MB+rtPA)≈(US+MB)<rtPA<US<Ctrl	[43]
体外模型	红色血栓栓塞脑梗塞率	(US+MB+rtPA)<(US+MB)≈rtPA<US<Ctrl	
	对白色血栓的溶栓率	(US+MB+rtPA)>(US+MB)>rtPA>US>Ctrl	[43]
	对红色血栓的溶栓率	(US+MB+rtPA)>(US+MB)≈rtPA>US>Ctrl	
	碎片粒度	US+MB处理后白色和红色血栓的碎片粒度<8 μm	
	碎片粒度	US≈(US+SK): 血凝块和纤维凝块的碎片粒度=2.5~80 μm, 99.8%碎片粒度<10 μm	[29]
	血凝块年龄对消除率的影响	没有	
	实验1: 溶栓率	(US+UK)>UK>US	[50]
	实验2: 溶栓率	随着US强度、刺激时间和UK剂量增减, 溶栓率也增加	
	溶栓率	(US+MB+rtPA)>(US+MB)>rtPA>US	[74]
	溶栓率	随着US声压、刺激时间和DF增加, 溶解血栓越加速和完全	
	对粉笔: 消除量	(US+MB)≈US	[75]
	消除量、温度上升	随着US强度、PRF和DF增加, 消除量增加; DF=20%~40%时, 温度上升1~4°C	
	碎片粒度	平均大小≈35 nm	
	对HA-PLA: US组的消除厚度	3 mm	

Ctrl: 无治疗的对照组; DF: 占空比 (duty factor); mRS: 改良Rankin评分 (modified Rankin score); NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表评分 (national institutes of health stroke scale score); pH: 酸碱度; PRF: 脉冲重复频率 (pulse repetition frequency); TIBI: 脑缺血中溶栓率评分 (thrombolysis in brain ischemia); TIMI: 心肌梗塞的溶栓率评分 (thrombolysis in myocardial infarction); —: 不可获取的。其他请参考表2的缩写。符号>、<、=、≈、≫、≪分别表示对应评分指标的疗法之间大小关系。5 MPa US+MB表示声压5 MPa超声和MB结合疗法。

4.2 治疗参数的影响

4.2.1 超声参数的影响

治疗参数(包括超声、MB和药物应用参数)对疗效和安全性有影响,其中最受关注的是超声参数,主要包括超声频率 f 、强度 I 、脉冲重复频率(pulse repetition frequency, PRF)、占空比(duty factor, DF)和刺激时间。

超声频率与超声波的衰减、空化作用、辐射力及发热等有关,是决定疗效和安全性的关键因素。通常用于治疗的超声波频率在20 kHz~2 MHz范围。超声波在较低的频率下可产生更高的功率,从而在其通过的介质中产生剧烈的空化现象,并且可能引起化学变化^[57]。因此,早期将低频超声($f < 50$ kHz)用于超声治疗动脉血栓,并一直被当作传统的超声频率^[29, 50, 54, 76-77]。空化过程中产生的MB大小与超声频率成反比关系,低频超声产生大气泡,相反高频超声产生小气泡^[56-57]。与高频超声产生的小气泡相比,低频超声产生的大气泡在振动和内爆过程中产生的力更大。过大气泡的内暴力会破坏血管壁组织,从而引起出血。增加超声频率可以减少血液中气泡产生的辐射力,从而使血管的力学损伤减少。因此,近年高频超声($f=0.8\sim 1.6$ MHz,表4)在超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病中得到了广泛应用^[18, 41-42, 63-64]。在频率高于1 MHz时,MB破裂力的强度大大减小,在频率高于2.5 MHz时,超声根本不会产生空化现象^[57],这会降低治疗效果。Ammi等^[78]在超声干预人类颅骨的实验中显示,在频率为0.12 MHz时,声压衰减率为22.5%,而在频率为1.03 MHz、2 MHz时,其声压衰减很严重,最高达到96.6%。所以,频率过大($f > 3$ MHz)不能带来良好的疗效。并且,增加频率会导致对生物体组织的严重摩擦及热损伤。在超声传播方面,低频超声($f < 300$ kHz)在超声传播的介质中容易产生驻波^[79],引起由于负声压增加而导致高出血率。有研究^[39]发现,当频率为300 kHz时,超声刺激人类颅骨治疗中风中出现较大的颅内出血(表3和表4),这是由低频超声产生的驻波导致^[80]。另外,Ammi等^[78]的研究显示,由于低频超声波束宽度较大,0.12 MHz颅骨内波束形状的畸变比1.03 MHz和2 MHz时的更

大。这种较大的声束宽度可能会降低疗效,而且对血管造成不利影响的面积也较大。基于以上多种原因,目前被公认适合的治疗超声频率在0.8~2 MHz范围内(表4)。

检索的文献中超声强度在0.03~30 W/cm²的范围内,特别高的强度(20~30 W/cm²)通常对应着高频率(5.3 MHz)^[65, 75]。随着超声波频率的增加,声压衰减很大,需要更大的功率,因此,有研究表明^[65, 75],在高频率情况下使用了较高强度的超声。还有研究^[65, 71, 74-75]显示,随着超声强度或压力的增加,斑块或斑块内新生血管的消除率也在增加(表3)。这是因为随着超声强度的增加,MB发生不稳定空化,产生更大的辐射力。其实,当声压高于0.6 MPa时,MB破裂,发生不稳定空化^[74]。超声强度及空化作用过大会引起血管内皮的机械性损伤或出血并发症及热损伤等不良后果^[43, 50, 75]。所以,超声强度不宜过大。实际上,为了避免机械性损伤及空化的副作用,超声强度(I)、机械指数(MI)分别被限制在0.7~1.25 W/cm²^[18, 39, 41, 63]和1.9以下^[43, 64, 73]。为了防止超声波在生物体组织中传播时的发热现象,通常使用脉冲并调控脉冲参数包括PRF和DF。Damianou等^[65]对兔子的实验显示,在 $I=30$ W/cm²、 $f=5.3$ MHz、PRF=100 Hz的条件下,DF每增加10%,组织温度就增加1℃,最后DF为40%时,温度可上升4℃。这种现象在Damianou等^[75]的另一份研究中也显示了出来。由此可知,脉冲参数在防止组织热损伤中起着重要作用。不同的研究使用不同的脉冲参数,这样脉冲参数可能与其使用的强度和频率有关。检索的所有文献在设定的超声参数条件下,都没有出现热损伤的事件。不同文献中超声刺激时间不同,但是,大多数临床治疗中^[18, 39, 41, 63]单次超声刺激的时间为30 min。超声刺激时间越长,斑块消除率越高。Leeman等^[74]在超声干预溶栓的实验显示,随着超声刺激时间的增加,溶栓率呈现指数级增长。但是,Roos等^[42]指出,超声长时间刺激会破坏血管内皮细胞形成小孔,这样钙就通过小孔流入到SMC,这些现象引起血管收缩,从而产生副作用,这种现象说明超声刺激时间需合理设定,以确保治疗的安全性。

Table 4 Parameters of ultrasound used in treatment

表4 用于治疗超声参数

对象	探头类型 及尺寸	超声参数				超声刺激期间	参考 文献
		f	I 、 MI 、 N 、 P	PRF	DF		
人体	较大的经颅超声	300 kHz	$I=0.7 \text{ W/cm}^2$	100 Hz	5%	30 min, 单次	[39]
	—	800 kHz	$I=0.75 \text{ W/cm}^2$	—	—	30 min/d×14 d	[63]
	—	800 kHz	$I=1.25 \text{ W/cm}^2$	—	—	30 min/10 d×6个月	[41]
	$\Phi=2 \text{ cm}$	800 kHz	$I=0.75\sim1 \text{ W/cm}^2$	1 Hz	50%	30 min/d×30 d	[18]
	—	1.6 MHz	$MI=1.3$	$PD=20 \mu\text{s}$	—	30 min, 单次	[42]
	三维诊断超声	1.6 MHz	$MI=1.18$	28 Hz	0.003 5%	15 min, 5 s开、5 s关, 单次	[64]
	多普勒诊断超声	2 MHz	$N=0.75 \text{ W}$	—	—	2 h, 单次	[40]
	动物	—	$N=15 \text{ W}$	4 Hz	—	—	[66]
	脉冲聚焦超声	—	$N=15 \text{ W}$	$PD=250 \text{ ms}$	—	—	[67]
	FUS	300 kHz	$N=130 \text{ W}$	—	—	—	[68]
动物	$\Phi=1.78 \text{ cm}$	1 MHz	$I=0.8 \text{ W/cm}^2$	—	20%	1 h, 单次	[69]
	—	1 MHz	$I=2 \text{ W/cm}^2$	1/60 Hz	50%	3 min/2 d×4 d	[70]
	$\Phi=2 \text{ cm}$	1 MHz	$P=1\sim5 \text{ MPa}$	10 Hz	0.19%	30 s, 2 s开、8 s关, 单次	[71]
	—	2 MHz	$I=0.5 \text{ W/cm}^2$	50 Hz	1%	30 min, 单次	[72]
	诊断超声	3 MHz	$MI=1.7$	—	—	60 min, 单次	[73]
	$3\times10 \text{ mm}^2$	5.3 MHz	$I=10\sim30 \text{ W/cm}^2$	100 Hz	10%~40%	25 min, 单次	[65]
	$32\times5 \text{ mm}^2$	2 MHz	$MI=1.9$	—	—	30 min, 单次	[43]
	$32\times5 \text{ mm}^2$	2 MHz	$MI=1.9$	—	—	30 min, 单次	[43]
	$\Phi 0.76 \text{ mm}\times L 56 \text{ cm}$	20 kHz	$N=50 \text{ W}$	—	—	1 min, 单次	[29]
	$2\times1\times5 \text{ mm}^3$	实验1: 48 kHz	$I=1.7 \text{ mW/cm}^2$	—	—	1 min, 单次	[50]
体外模型	—	实验2: 225 kHz	$I=30 \text{ mW/cm}^2$	0.5 Hz	—	15 s、30 s、60 s, 单次	
	—	1 MHz	$P=0.23\sim1.5 \text{ MPa}$	1/3 Hz	0.003 3%~0.16%	20 min, 单次	[74]
	$3\times10 \text{ mm}^2$	粉笔: 5.3 MHz	$I=5.5\sim20 \text{ W/cm}^2$	5~80 Hz	5%~40%	30 min, 单次	[75]
		HA-PLA: 5.3 MHz	$I=11 \text{ W/cm}^2$	100 Hz	10%	30 min, 单次	

DF: 占空比 (duty factor); FUS: 聚焦超声 (focused ultrasound); HA-PLA: 羟基磷灰石聚乳酸 (hydroxyapatite-poly lactide); PD: 脉冲长度 (pulse duration); PRF: 脉冲重复频率 (pulse repetition frequency); —: 不可获取的。 f : 频率; I : 强度; MI : 机械指数; N : 功率; P : 声压; Φ : 探头直径; L : 线型探头长度。

4.2.2 MB和药物参数的影响

用于超声干预治疗的人造MB和药物也是影响疗效和安全性的因素之一。注射到病变位置的MB直径通常分布在 $3 \mu\text{m}$ 范围内^[43, 69-70, 73-74] (表5)。但是, 用于治疗MB浓度和应用剂量并未得到统一。它们是既影响疗效, 又影响安全性的重要参数。事实上, 临床经颅超声溶栓实验^[81]表明, MB浓度与脑出血率之间可能存在关联。MB浓度及剂量对疗效和创伤的影响是仍需解决的课题。在

常规药物与超声干预结合治疗动脉粥样硬化性心血管疾病方面, 表6列举了使用不同药物、不同剂量及服用方式的研究文献。rtPA在临床应用中的标准剂量是 0.9 mg/kg ^[40]。但是, 应用标准剂量rtPA也会导致一些出血的现象^[39-40] (表3)。因此, rtPA临床应用中应该在考虑出血不良反应的基础上限制剂量。除了rtPA应用组以外, 其他药物应用组未发现不良症状。

Table 5 Parameters of MB used in treatment

表5 用于治疗MB参数

对象	MB类型	平均大小	浓度	应用剂量	应用方式	参考文献
人体	微泡发光剂	—	—	50 ml	静脉输液, 15 min	[64]
	UCA	—	—	0.02 ml/kg	耳动脉注射, 1次/5 min×25 min	[65]
	暴露于CF ₄ 的葡萄糖白蛋白, 加载HDL	—	—	—	—	[66]
	LMB	—	—	0.16 mg/kg	静脉注射, 1 ml/5 min×30 min	[69]
	C ₄ F ₁₀	3 μm	—	5×10 ⁹ MB	静脉注射	[69]
动物	UCA, 脂质壳CF ₄	2 μm	—	5 μl (10 ⁸ MB)	眼眶后注射	[70]
	脂质壳C ₃ F ₈	—	—	1.5×10 ⁸ MB	尾静脉注射	[71]
	UCA, SF ₆	—	—	0.6 ml	静脉注射, 0.2 ml/10 min×30 min	[72]
	35% C ₄ F ₁₀ , 65% N ₂	1.4 μm	Full-MB: 1.6×10 ¹⁰ MB/L 1/3Full-MB: 5.3×10 ⁹ MB/L	0.4 ml	尾静脉注射, 0.1 ml/15 min×60 min	[73]
	脂质壳C ₃ F ₈	3.2 μm	—	0.24 ml	尾静脉注射, 0.008 ml/min×30 min	[43]
体外	脂质壳C ₃ F ₈	3.2 μm	—	0.24 ml	添加到流动系统中, 0.008 ml/min×30 min	[43]
模型	脂质壳C ₄ F ₁₀	3 μm	2×10 ⁹ MB/L	30 ml	添加到流动系统中, 1.5 ml/min×20 min	[74]
	粉笔内存在的气泡	—	—	—	—	[75]

HDL: 高密度脂蛋白 (high density lipoprotein); UCA: 超声造影剂 (ultrasound contrast agent); —: 不可获取的。其他请参考表2的缩词。

Table 6 Parameters of drug used in treatment

表6 用于治疗药物参数

对象	药物名	应用剂量	应用方式	参考文献
人体	CD*	服用14 d	口服	[63]
	CD**	服用30 d	口服	[18]
	rtPA	0.9 mg/kg	静脉注射	[39]
	rtPA	0.9 mg/kg	10%给予丸药, 其余输液2 h	[40]
	AV	1次(20 mg)/d×6个月	口服	[41]
	TXL	3次(12胶囊)/d×6个月	口服	[41]
动物	ES	25 mg/kg	眼眶后注射	[70]
	rtPA	0.6 mg/kg	—	[67]
	rtPA	0.8 mg/kg	—	[68]
	rtPA	0.9 mg/kg	10%给予丸药, 其余静脉输液1 h	[69]
	rtPA	10 mg/kg	尾静脉灌注, 1次/5 min×60 min	[73]
	rtPA	10 mg/kg	静脉灌注45 min	[72]
	rtPA	rtPA组: 10 mg/kg	10%给予丸药, 其余尾静脉输液30 min	[43]
		US+MB+rtPA组: 5 mg/kg	尾静脉输液30 min	
	rtPA	rtPA组: 0.02 g/L	添加到45 ml流动系统中	[43]
体外模型		US+MB+rtPA组: 0.01 g/L		
	rtPA	1 mg/L	添加到流动系统中, 1.5 ml/min×20 min	[74]
	SK	15 000 U/ml	装进在5 ml盐水试管里	[29]
	UK	实验1: 1 200 IU	装进在超声波发生器水箱里	[50]
		实验2: 120 IU、1 200 IU	装进在超声波发生器水箱里	

CD*: 抗血小板聚集、降脂、脑保护剂、改善循环及清除自由基药物; CD**: 抗凝、抗血小板聚集药物和抗高血压、抗高血糖、抗高胆固醇药物; —: 不可获取的。其他请参考表2的缩词。

5 安全性分析

5.1 出血和热损伤的实时评估

超声干预导致的创伤和预后副作用是超声应用于临床治疗动脉粥样硬化性心血管疾病中一定要解决的重要问题。超声波在生体组织中传播时产生的机械性振动和空化现象会导致出血^[39]、发热^[65]和其他副作用^[41-42]。为了解决创伤问题,应对各种病变,合理选择治疗参数的同时,在治疗中实时评估创伤程度以避免创伤在确保安全性中具有重要意义。磁共振成像(MRI, magnetic resonance imaging)或计算机断层扫描(CT, computed tomography)可用于观察出血症状^[39-40]。一般使用组织学分析(histology analysis)如苏木素和伊红(H&E, hematoxylin and eosin)染色^[6, 82-83]来评估热损伤。可是,用这种方法不可能在治疗中得出损伤程度。基于热损伤程度与组织温度及受热时间有关的概念,很多治疗通过测量组织温度来实时预测热损伤。测量组织内温度可以将热电偶插入到血管^[65, 84]或肌肉组织^[85-86]中进行。也可以使用基于观测声速变化的超声成像^[87-88]或红外热成像方法^[89-90]计算组织内或测量体表温度分布。Burtnyk等^[91]在超声治疗过程中获取了基于水质子共振频移的实时MRI测温法^[92],以无创伤方式测量组织温度变化。

5.2 碎片的处理

超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的过程中如何安全处理因消除而掉落的碎片是一个重要问题。这些碎片可能通过血液达到远端的小血管或毛细血管,引起严重的血管闭塞。Lu等^[43]和Hong等^[29]指出,超声干预治疗产生的碎片绝大多数(99%以上)小于10 μm (表3),充分小于血细胞,所以不会引起严重的远端栓塞。另外,Zhang等^[18]指出这些很小的碎片会被网状内皮系统消除。但是,Damianou等^[65, 75]认为,应重点关注碎片的收集处理,可以使用抽吸技术来收集碎片并且收集设备的尺寸应小于1 mm。碎片处理方面目前有两种大致的研究方向,即用吸收技术收集碎片,或者使用不会引起远端栓塞的超声技术击碎斑块,使得碎片直径小于毛细血管直径。碎片处理是今后将超声干预临床应用的挑战,有待深入研究。

6 总结与展望

动脉粥样硬化性心血管疾病是AS的发展及变化过程当中产生的一种心血管疾病,如CHD、中风和CKD等。在这种心血管疾病治疗中,基本治疗方法是消除AS斑块或血栓。近年来,在动脉粥样硬化性心血管疾病的治疗中,超声干预疗法作为非介入方法,与介入方法一起被广泛使用。超声干预治疗动脉粥样硬化性心血管疾病的方法中有两种方法,第一个是使用HIFU热作用的热疗法,第二个是使用低强度超声的机械作用、空化作用及生化作用的理疗法。理疗法中把超声、微泡和药物相互组合起来用于治疗,疗效显著高于常规药物治疗。超声单独刺激不如与微泡或药物结合治疗有效,超声、MB和药物三者结合治疗的疗效最高。

超声参数是影响疗效和安全性的的重要因素。以前,临床治疗中常使用低频段($f < 50 \text{ kHz}$)的超声,但近年来,高频段($f = 0.8 \sim 2 \text{ MHz}$)的超声开始用于临床治疗。高频超声产生的小气泡能够减少血管的力学性损伤。但频率过高会导致更大的衰减,而且会对生体组织产生严重摩擦及热损伤。超声疗法中更高的出血率与近300 kHz下产生的驻波有关,应避免使用该频段的超声。低频段超声波速的宽度较大会降低疗效,而且对血管造成不良影响的面积也较大。在查阅的文献中,用于治疗的超声强度在0.03~30 W/cm^2 范围内。更高强度超声具有更好的疗效,但是,过大的强度会引起组织损伤及温度上升等不良后果。临床治疗中常用强度 $I = 0.7 \sim 1.25 \text{ W}/\text{cm}^2$ 及机械指数 $MI \leq 1.9$ 的超声。考虑到疗效和安全性,脉冲参数和超声刺激时间可根据病变和超声强度及频率设置为不同值。对各种病变要合理调控超声参数从而确保安全性。用于治疗的人造MB平均大小在3 μm 左右,随着实验MB浓度和应用剂量的不同,可能影响出血率,这些参数的选择需要慎重考虑。各种用于治疗的常规药物如rtPA、AV、TXL、ES、SK和UK,其应用剂量和应用方式不同。除了rtPA发生出血症状以外,其他药物并未引起副作用。

为确保超声干预治疗的安全性,在治疗过程中实时评估创伤程度是必要的。临床中通常使用MRI和CT观察出血症状。此外,可用热电偶、超声成像、红外热成像和MRI测量组织温度来实时

预测热损伤程度。安全处理被超声刺激产生的碎片也是确保安全性的重要问题。可以使用两种技术来处理碎片, 即抽吸技术或超声刺激使碎片比毛细血管小 ($<10\ \mu\text{m}$) 的技术。

超声干预治疗方法前景广阔, 有望在动脉粥样硬化性心血管疾病临床治疗中发挥重要作用。发展该疗法的过程中, 在合理的超声参数选择、提高疗效、碎片处理及安全性保证等方面仍然有不少问题需要解决, 有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Roger V L, Go A S, Lloyd-Jones D M, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, **123**(4): e18-e209
- [2] Benjamin E J, Muntner P, Alonso A, *et al.* Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2019, **139**(10): e1-e473
- [3] Dilic M, Kulic M, Balic S, *et al.* Cerebrovascular events: correlation with plaque type, velocity parameters and multiple risk factors. *Med Arh*, 2010, **64**(4): 204-207
- [4] National Heart, Lung, and Blood Institute. Incidence and Prevalence: 2006 Chart Book on Cardiovascular and Lung Diseases. Bethesda, MD: National Institutes of Health, 2006
- [5] Ma L Y, Chen W W, Gao R L, *et al.* China cardiovascular diseases report 2018: an updated summary. *J Geriatr Cardiol*, 2020, **17**(1): 1-8
- [6] Shehata I A, Ballard J R, Casper A J, *et al.* Feasibility of targeting atherosclerotic plaques by high-intensity-focused ultrasound: an *in vivo* study. *J Vasc Interv Radiol*, 2013, **24**(12): 1880-1887
- [7] Phenix C P, Togtema M, Pichardo S, *et al.* High intensity focused ultrasound technology, its scope and applications in therapy and drug delivery. *J Pharm Pharm Sci*, 2014, **17**(1): 136-153
- [8] Yao J T, Gao W W, Wang Y, *et al.* Sonodynamic therapy suppresses neovascularization in atherosclerotic plaques *via* macrophage apoptosis-induced endothelial cell apoptosis. *Basic to Translational Science*, 2020, **5**(1): 53-65
- [9] Duc N M, Keserci B. Emerging clinical applications of high-intensity focused ultrasound. *Diagn Interv Radio*, 2019, **25**(5): 398-409
- [10] Ikeda T, Yoshizawa S, Tosaki M, *et al.* Cloud cavitation control for lithotripsy using high intensity focused ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 2006, **32**(9): 1383-1397
- [11] Cao Z Y, Zhang T Y, Sun X, *et al.* Membrane-permeabilized sonodynamic therapy enhances drug delivery into macrophages. *PLoS One*, 2019, **14**(6): e0217511
- [12] Jia L, Wang Y, Chen J Y, *et al.* Efficacy of focused low-intensity pulsed ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Sci Rep*, 2016, **6**: 35453
- [13] Ay S, Doğan Ş K, Evcik D, *et al.* Comparison the efficacy of phonophoresis and ultrasound therapy in myofascial pain syndrome. *Rheumatol Int*, 2011, **31**(9): 1203-1208
- [14] Cotero V, Fan Y, Tsaava T, *et al.* Noninvasive sub-organ ultrasound stimulation for targeted neuromodulation. *Nat Commun*, 2019, **10**(1): 952
- [15] Fischell T A, Abbas M A, Grant G W, *et al.* Ultrasonic energy: effects on vascular function and integrity. *Circulation*, 1991, **84**(4): 1783-1795
- [16] Rosenschein U, Bernstein J J, DiSegni E, *et al.* Experimental ultrasonic angioplasty: disruption of atherosclerotic plaques and thrombi *in vitro* and arterial recanalization *in vivo*. *J Am Coll Cardiol*, 1990, **15**: 711-717
- [17] Wissgott C, Richter A, Kamusella P, *et al.* Treatment of critical limb ischemia using ultrasound-enhanced thrombolysis (PARES Trial): final results. *J Endovasc Ther*, 2007, **14**(4): 438-443
- [18] Zhang Y, Dong H L, Xu Y M, *et al.* External ultrasound for carotid atherosclerotic plaque treatment. *J Ultrasound Med*, 2015, **34**: 451-459
- [19] 黄泰安, 韩素艳, 贺晓英, 等. 超声波治疗冠状动脉粥样硬化的实验病理观察. *中国超声医学杂志*, 1991, **7**(3): 202-204
- [19] Huang T A, Han S Y, He X Y, *et al.* Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 1991, **7**(3): 202-204
- [20] Trübestein G, Engel C, Etzel F, *et al.* Thrombolysis by ultrasound. *Clin Sci Mol Med*, 1976, **51**(s3): 697s-698s
- [21] Siegel R J, Fishbein M C, Forrester J, *et al.* Ultrasonic plaque ablation. A new method for recanalization of partially or totally occluded arteries. *Circulation*, 1988, **78**(6): 1443-1448
- [22] Siegel R J, Myler R K, Cumberland D C, *et al.* Percutaneous ultrasonic angioplasty: initial clinical experience. *Lancet*, 1989, **334**(8666): 772-774
- [23] Kudo S, Furuhashi H, Hara M, *et al.* Noninvasive thrombolysis with ultrasound. *Circulation*, 1989, **80**(Suppl 1): I-345
- [24] Kudo S. Thrombolysis with ultrasound effect. *Tokyo Jikeikai Med J*, 1989, **104**(8): 1005-1012
- [25] Siegel R J, Anthony DonMichael T, Fishbein M C, *et al.* *In vivo* ultrasound arterial recanalization of atherosclerotic total occlusions. *J Am Coll Cardiol*, 1990, **15**(2): 345-351
- [26] Siegel R J, Gaines P, Crew J R, *et al.* Clinical trial of percutaneous peripheral ultrasound angioplasty. *J Am Coll Cardiol*, 1993, **22**(2): 480-488
- [27] Müller-Leisse C, Schmitz-Rode T, Böhm U, *et al.* Effectiveness and safety of ultrasonic atherosclerotic plaque ablation: *in vitro* investigation. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 1993, **16**(5): 303-307
- [28] Ernst A, Schenk E A, Gracewski S M, *et al.* Ability of high-intensity ultrasound to ablate human atherosclerotic plaques and minimize debris size. *Am J Cardiol*, 1991, **68**(2): 242-246
- [29] Hong A S, Chae J S, Dubin S B, *et al.* Ultrasonic clot disruption: an *in vitro* study. *Am Heart J*, 1990, **120**(2): 418-422

- [30] Francis C W, Onundarson P T, Carstensen E L, *et al.* Enhancement of fibrinolysis *in vitro* by ultrasound. *J Clin Invest*, 1992, **90**(5): 2063-2068
- [31] Lauer C G, Burge R, Tang D B, *et al.* Effect of ultrasound on tissue-type plasminogen activator-induced thrombolysis. *Circulation*, 1992, **86**(4): 1257-1264
- [32] 董壮丽, 韩森楷, 李晓岚, 等. 超声波降血脂驱动脉粥样硬化作用的研究. *中国超声医学杂志*, 1993, **9**(4): 265-267
Dong Z L, Han S K, Li X L, *et al.* *Chinese Journal of Ultrasound in Medicine*, 1993, **9**(4): 265-267
- [33] Tachibana K, Tachibana S. Albumin microbubble echo-contrast material as an enhancer for ultrasound accelerated thrombolysis. *Circulation*, 1995, **92**(5): 1148-1150
- [34] Culp W C, Erdem E, Roberson P K, *et al.* Microbubble potentiated ultrasound as a method of stroke therapy in a pig model: preliminary findings. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, **14**(11): 1433-1436
- [35] Wang B, Wang L, Zhou X B, *et al.* Thrombolysis effect of a novel targeted microbubble with low-frequency ultrasound *in vivo*. *Thromb Haemost*, 2008, **100**(8): 356-361
- [36] Wright C, Hynynen K, Goertz D. *In vitro* and *in vivo* high intensity focused ultrasound thrombolysis. *Invest Radiol*, 2012, **47**(4): 217-225
- [37] Silvetti S, Pappalardo F, Melisurgo G, *et al.* Ultrasound-accelerated thrombolysis and extracorporeal membrane oxygenation in a patient with massive pulmonary embolism and cardiac arrest. *Circ Cardiovasc Interv*, 2013, **6**(3): e34-e36
- [38] Gombert A, Gombert R, Barbati M E, *et al.* Patency rate and quality of life after ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis. *Phlebology*, 2018, **33**(4): 251-260
- [39] Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, *et al.* Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. *Stroke*, 2005, **36**(7): 1441-1446
- [40] Alexandrov A V, Molina C A, Grotta J C, *et al.* Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2004, **351**(21): 2170-2178
- [41] Wang H J, Li Y, Wu Q, *et al.* Intervention study of combination therapy using tongxinluo and atorvastatin with brain ultrasounds on carotid vulnerable plaque. *Int J Clin Exp Med*, 2019, **12**(8): 10629-10636
- [42] Roos S T, Juffermans L J, Royen N V, *et al.* Unexpected high incidence of coronary vasoconstriction in the reduction of microvascular injury using sonolysis (romius) trial. *Ultrasound Med Biol*, 2016, **42**(8): 1919-1928
- [43] Lu Y K, Wang J F, Huang R Z. Microbubble-mediated sonothrombolysis improves outcome after thrombotic microembolism-induced acute ischemic stroke. *Stroke*, 2016, **47**(5): 1344-1353
- [44] 舒先红, 沈学东, 陈世波, 等. 超声消融动脉粥样硬化斑块的体外实验研究. *中国超声医学杂志*, 1996, **12**(1): 3-5
Shu X H, Shen X D, Chen S B, *et al.* *Chinese Journal of Ultrasound in Medicine*, 1996, **12**(1): 3-5
- [45] 贾如意, 沈学东, 李志善, 等. 超声波对犬股动脉血栓溶解作用的观察. *中华物理医学与康复杂志*, 1998, **20**(3): 140-142
Jia R Y, Shen X D, Li Z S, *et al.* *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 1998, **20**(3): 140-142
- [46] 刘兴钊, 任建丽, 王志刚. 超声微泡造影剂在冠状动脉粥样硬化性心脏病治疗中的应用进展. *临床超声杂志*, 2012, **14**(7): 471-473
Liu X Z, Ren J L, Wang Z G. *J Clin Ultrasound in Med*, 2012, **14**(7): 471-473
- [47] 王风云, 李廷辉, 杨霞峰, 等. 低频超声治疗对颈动脉易损斑块的效果. *中国康复理论与实践*, 2015, **21**(5): 591-594
Wang F Y, Li Y H, Yang X F, *et al.* *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2015, **21**(5): 591-594
- [48] 廖原. 低频超声治疗大脑中动脉粥样硬化性动脉狭窄急性脑梗死临床研究. *现代诊断与治疗*, 2017, **28**(7): 1332-1333
Liao Y. *Mod Diagn Treat*, 2017, **28**(7): 1332-1333
- [49] 段姝洁, 龚道恺, 龚清源, 等. 低频超声治疗动脉粥样硬化性大脑中动脉狭窄急性脑梗死患者的疗效及对炎症指标的影响分析. *现代生物医学进展*, 2018, **18**(24): 4731-4735
Duan S J, Gong D K, Gong Q Y, *et al.* *Progress in Modern Biomedicine*, 2018, **18**(24): 4731-4735
- [50] Tachibana K. Enhancement of fibrinolysis with ultrasound energy. *J Vasc interv radiol*, 1992, **3**(2): 299-303
- [51] Steffen W, Fishbein M C, Luo H. High intensity, low frequency catheter-delivered ultrasound dissolution of occlusive coronary artery thrombi: an *in vitro* and *in vivo* study. *J Am Coll Cardiol*, 1994, **24**(6): 1571-1579
- [52] Philippe F, Drobinski G, Bucherer C, *et al.* Effects of ultrasound energy on thrombi *in vitro*. *Cathet Cardiovasc Diagn*, 1993, **28**(2): 173-178
- [53] Porter T R, LeVeen R F, Fox R, *et al.* Thrombolytic enhancement with perfluorocarbon-exposed sonicated dextrose albumin microbubbles. *Am Heart J*, 1996, **132**(5): 964-968
- [54] Luo H, Nishioka T, Fishbein M C, *et al.* Transcutaneous ultrasound augments lysis of arterial thrombi *in vivo*. *Circulation*, 1996, **94**(4): 775-778
- [55] Kornowski R, Meltzer R S, Chernine A, *et al.* Does external ultrasound accelerate thrombolysis? Results from a rabbit model. *Circulation*, 1994, **89**(1): 339-344
- [56] Izadifar Z, Babyn P, Chapman D. Ultrasound cavitation/microbubble detection and medical applications. *J Med Biol Engin*, 2018, **39**: 259-276
- [57] Azevedo L F, Porter T R, Ramires J A F, *et al.* Cardiovascular sonothrombolysis - therapeutic application of ultrasound. *Biomed J Sci Tech Res*, 2019, **21**(3): 15872-15882

- [58] Rosenschein U, Rozenszajn L A, Kraus L, *et al.* Ultrasonic angioplasty in totally occluded peripheral arteries. Initial clinical, histological, and angiographic results. *Circulation*, 1991, **83**(6): 1976-1986
- [59] Chen X, Leeman J E, Wang J, *et al.* New insights into mechanisms of sonothrombolysis using ultra-high-speed imaging. *Ultrasound Med Biol*, 2014, **40**(1): 258-262
- [60] Altland O D, Dalecki D, Suchkova V N, *et al.* Low-intensity ultrasound increases endothelial cell nitric oxide synthase activity and nitric oxide synthesis. *J Thromb Haemost*, 2004, **2**: 637-643
- [61] Iida K, Luo H, Hagsiawa K, *et al.* Noninvasive low-frequency ultrasound energy causes vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol*, 2006, **48**(3): 532-537
- [62] Straub A C, Lohman A W, Billaud M, *et al.* Endothelial cell expression of haemoglobin α regulates nitric oxide signaling. *Nature*, 2012, **491**: 473-477
- [63] 杨霞峰,王风云,李延辉,等. 低频超声治疗对动脉粥样硬化性大脑中动脉狭窄急性脑梗死患者的临床疗效观察. *中华神经医学杂志*, 2016, **15**(1): 15-19
Yang X F, Wang F Y, Li Y H, *et al.* *Chin J Neuromed*, 2016, **15**(1): 15-19
- [64] Slikkerveer J, Kleijn S A, Appelman Y, *et al.* Ultrasound enhanced prehospital thrombolysis using microbubbles infusion in patients with acute ST elevation myocardial infarction: pilot of the sonolysis study. *Ultrasound Med Biol*, 2012, **38**(2): 247-252
- [65] Damianou C, Christofi C, Mylonas N. Removing atherosclerotic plaque created using high cholesterol diet in rabbit using ultrasound. *J Therapeutic Ultrasound*, 2015, **3**(1): 3
- [66] Mehrad H, Moghadaszadeh M, Nasirzadegan F, *et al.* Ultrasound-guided pulsed-focused ultrasound therapy of advanced atherosclerotic plaque accompanied by HDL-loaded microbubbles administration. *Atherosclerosis Supplements*, 2018, **32**: 140
- [67] Mehrad H, Akrami A. Non-invasive treatment of the rabbit carotid artery atherothrombotic occlusion using combined Nd: YAG laser and pulsed-focused ultrasound accompanied by thrombolytic agent administration. *Atherosclerosis*, 2016, **252**: e26
- [68] Mehrad H, Farhoudi M, Pishzari Z, *et al.* Pulsed-high intensity focused ultrasound therapy of rabbit middle cerebral artery thromboembolism accompanied by anticoagulant nanoparticles administration. *Atherosclerosis Supplements*, 2018, **32**: 140
- [69] Culp W C, Flores R, Brown A T, *et al.* Successful microbubble sonothrombolysis without tissue-type plasminogen activator in a rabbit model of acute ischemic stroke. *Stroke*, 2011, **42**(8): 2280-2285
- [70] Yuan H, Hu H Q, Sun J D, *et al.* Ultrasound microbubble delivery targeting intraplaque neovascularization inhibits atherosclerotic plaque in an APOE-deficient mouse model. *In Vivo*, 2018, **32**(5): 1025-1032
- [71] Li X Z, Guo S C, Xu T, *et al.* Therapeutic ultrasound combined with microbubbles improves atherosclerotic plaque stability by selectively destroying the intraplaque neovasculature. *Theranostics*, 2020, **10**(6): 2522-2537
- [72] Moumouh A, Barentin L, Tranquart F, *et al.* Fibrinolytic effects of transparietal ultrasound associated with intravenous infusion of an ultrasound contrast agent: study of a rat model of acute cerebral stroke. *Ultrasound Med Biol*, 2010, **36**(1): 51-57
- [73] Schleicher N, Tomkins A J, Kampschulte M, *et al.* Sonothrombolysis with BR38 microbubbles improves microvascular patency in a rat model of stroke. *PLoS One*, 2016, **11**(4): e0152898
- [74] Leeman J E, Kim J S, Francois T H Y, *et al.* Effect of acoustic conditions on microbubble-mediated microvascular sonothrombolysis. *Ultrasound Med Biol*, 2012, **38**(9): 1589-1598
- [75] Damianou C, Couppis A. Feasibility study for removing calcified material using a planar rectangular ultrasound transducer. *J Ultrasound*, 2016, **19**: 115-123
- [76] Steffen W, Bertrand M E, Hamm C W, *et al.* Multicenter experience with therapeutic ultrasound coronary angioplasty in symptomatic patients. *Circulation Supplement I*, 1995, **92**(8): 1570
- [77] Siegel R J, Gunn J, Ahsan A, *et al.* Use of therapeutic ultrasound in percutaneous coronary angioplasty. Experimental *in vitro* studies and initial clinical experience. *Circulation*, 1994, **89**(4): 1587-1592
- [78] Ammi A Y, Mast D, Huang I H, *et al.* Characterization of ultrasound propagation through *ex vivo* human temporal bone. *Ultrasound Med Biol*, 2008, **34**(10): 1578-1589
- [79] O'Reilly M A, Huang Y X, Hynynen K. The impact of standing wave effects on transcranial focused ultrasound disruption of the blood-brain barrier in a rat model. *Phys Med Biol*, 2010, **55**(18): 5251-5267
- [80] Reinhard M, Hetzel A, Kruger S, *et al.* Blood-brain barrier disruption by low-frequency ultrasound. *Stroke*, 2006, **37**(6): 1546-1548
- [81] Molina C A, Barreto A D, Tsivgoulis G, *et al.* Transcranial ultrasound in clinical sonothrombolysis (TUCSON) trial. *Ann Neurol*, 2009, **66**(1): 28-38
- [82] Shehata I A, Ballard J R, Casper A J, *et al.* High-intensity focused ultrasound for potential treatment of polycystic ovary syndrome: toward a noninvasive surgery. *Fertility and Sterility*, 2014, **101**(2): 545-551
- [83] Broughton D, Welling A L, Monroe E H, *et al.* Tissue effects in vessel sealing and transection from an ultrasonic device with more intelligent control of energy delivery. *Med Devices (Auckl)*, 2013, **6**: 151-154
- [84] Tu J, Hwang J H, Chen T, *et al.* Controllable *in vivo* hyperthermia effect induced by pulsed high intensity focused ultrasound with low duty cycles. *Appl Phys Lett*, 2012, **101**(12): 124102
- [85] Tran V N, Truong V G, Lee Y W, *et al.* Effect of optical energy

- modulation on the thermal response of biological tissue: computational and experimental validations. *Biomed Opt Express*, 2020, **11**(12): 6905-6919
- [86] Rigby J H, Taggart R M, Stratton K L, *et al.* Intramuscular heating characteristics of multihour low-intensity therapeutic ultrasound. *J Athletic Training*, 2015, **50**(11): 1158-1164
- [87] Foiret J, Ferrara K W. Spatial and temporal control of hyperthermia using real time ultrasonic thermal strain imaging with motion compensation, phantom study. *PLoS One*, 2015, **10**(8): e0134938
- [88] Karwat P, Kujawska T, Secomski W, *et al.* Application of ultrasound to noninvasive imaging of temperature distribution induced in tissue. *Hydroacoustics*, 2016, **19**: 219-228
- [89] Sato T, Yasuhara T, Fukumoto M, *et al.* Investigation of scleral thermal injuries caused by ultrasonic pars plana phacoemulsification and aspiration using pig eyes. *Int Ophthalmology*, 2019, **39**(9): 2015-2021
- [90] Garcia O, Schafer M. The effects of nonfocused external ultrasound on tissue temperature and adipocyte morphology. *Aesthet Surg J*, 2013, **33**(1): 117-127
- [91] Burtnyk M, Hill T, Cadieux-Pitre H, *et al.* Magnetic resonance image guided transurethral ultrasound prostate ablation: a preclinical safety and feasibility study with 28-day followup. *J Urol*, 2015, **193**(5): 1669-1675
- [92] Ishihara Y, Calderon A, Watanabe H, *et al.* A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift. *Magn Reson Med*, 1995, **34**(6): 814-823

Progress in Ultrasound Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Disease*

RI Jong-Hyok^{1,2)}, XU Li-Sheng^{1,3)**}, XU Jia-Lin⁴⁾, GUO Li-Ting¹⁾, CUI Hui-Ying¹⁾, YAO Yu-Dong¹⁾

¹⁾School of Medical and Biological Information Engineering, Northeastern University, Shenyang 110169, China;

²⁾Faculty of Physical Engineering, Kim Chaek University of Technology, Pyongyang, DPR of Korea;

³⁾Neusoft Research of Intelligent Healthcare Technology, Co. Ltd, Shenyang 110015, China;

⁴⁾College of Life and Health Sciences, Northeastern University, Shenyang 110169, China)

Abstract Based on the mechanical, cavitation and biochemical effects of ultrasound in the organs and tissues, ultrasound intervention can effectively ablate the plaques or thrombi in blood vessels. In this paper, we focused on the ultrasound intervention treatment of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) and reviewed the effect of treatment methods and parameters on the efficacy and safety, discussing some recent clinical, *in vivo* and *in vitro* experimental researches. Low-frequency (<300 kPa) ultrasound causes severe bleeding due to the generation of standing waves and large cavitation bubbles that induce high stress on the vessel wall. High frequencies (>3 MHz) lead to the attenuation of acoustic pressure, reducing the therapeutic efficacy. In general, the frequency of 0.8–2 MHz is used for clinical treatment while guaranteeing therapeutic efficacy and safety. In order to avoid side effects such as tissue damage and temperature rise at high intensity, low-intensity (0.7–1.25 W/cm²) ultrasound was employed in clinical trials. Ultrasound pulse parameters and exposure time should be determined in relation to the lesion, ultrasound intensity and frequency. In ultrasound therapy, the administration of drugs (rtPA, atorvastatin, tongxinluo, streptokinase, urokinase) and microbubbles (MBs) encapsulated by a lipid shell, such as ultrasound contrast agent (UCA), provides an opportunity to further enhance the therapeutic effects. Their concentration and dosage used in treatment varied depending on the treatment object, and they should be reasonably selected considering adverse effects including hemorrhage. The debris removed from plaques should be small enough (<10 μm) not to cause blockage of the capillaries. Otherwise, a suction technology that can collect the debris in the vessel must be incorporated with this ultrasound technology. In addition, it is necessary to combine a monitoring system that can evaluate and monitor the degree of tissue damage in real time during treatment. Magnetic resonance imaging (MRI) and computed tomography (CT) can be combined to detect the sign of bleeding, while a thermocouple, ultrasound imaging, infrared thermal imaging and MRI can be used to predict the thermal damage by measuring tissue temperature invasively or non-invasively.

Key words atherosclerosis, plaque, ultrasound treatment, cardiovascular disease, cavitation bubble

DOI: 10.16476/j.pibb.2021.0152

* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (61773110), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (N2119008), the Shenyang Science and Technology Plan Fund (20-201-4-10), and the Member Program of Neusoft Research of Intelligent Healthcare Technology, Co. Ltd. (MCMP062002).

** Corresponding author.

Tel: 86-24-83683200, E-mail: xuls@bmie.neu.edu.cn

Received: May 26, 2021 Accepted: July 26, 2021