

超声刺激参数在超声神经调控中的作用

王君,随力,蔡爱楠,吴永亮
上海理工大学医疗器械与食品学院,上海 200093

【摘要】超声神经调控作为一种新型的非侵入型刺激脑神经的技术,受到越来越多的关注。为了能将这项技术更精准地用于临床,科学家们做了大量的离体和在体动物实验研究,相关研究结果表明:超声波的强度、频率、持续时间、声脉冲群重复频率及照射靶点的区域尺寸是超声刺激效应的影响因素,调节这些超声刺激参数可使得被刺激部位的中枢神经产生兴奋或抑制效应,可进行可逆的神经调控。为了进一步揭示超声刺激参数和神经调控效应之间的关系,本文首先简单阐述了超声神经调控的发展历程、可能的神经作用机制,着重总结了超声刺激参数对神经调控的影响,并对未来超声神经调控研究方向进行了初步展望。

【关键词】脑神经;超声刺激参数;神经调控;综述

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)02-0236-07

Effects of ultrasound stimulation parameters on neuromodulation

WANG Jun, SUI Li, CAI Ainan, WU Yongliang
School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: In recent years, ultrasonic neuromodulation, as a new non-invasive technique to stimulate the brain, has received more and more attentions. In order to be able to use this technique more accurately for clinical application, scientists have done a lot of *in vitro* and *in vivo* animal studies. The results of these related studies showed that ultrasonic intensity, frequency, duration, pulse repetition frequency and the regional size of the irradiated target were the factors affecting the ultrasound stimulation effect, which indicated that we can adjust these ultrasonic stimulation parameters to make the central nervous system of the stimulated site produce excitatory or inhibitory effect, achieving reversible neuromodulation. In order to further reveal the relationship between the ultrasonic stimulation parameters and the effect of ultrasonic neuromodulation, herein we briefly describe the developmental process of ultrasound neuromodulation and its possible neural mechanisms, and focus on summarizing the effects of ultrasonic stimulation parameters on neuromodulation, and make preliminary prospect of future research on ultrasonic neuromodulation.

Keywords: cranial nerve; ultrasonic stimulation parameter; neuromodulation; review

前言

神经调控技术是基于植入性或非植入性技术,采用电刺激或其他物理手段改变中枢神经、外周神经或自主神经系统的活性,从而改善患病人群症状的一种可逆的治疗方式^[1]。近年来用于治疗帕金森、

肌张力障碍和强迫症的深部脑刺激技术^[2],针对癫痫和抑郁症的迷走神经刺激技术^[3-4]以及用于治疗抑郁症的重复经颅磁刺激技术^[5]都已经被推广到临床应用。神经调控与临床研究越来越密切相关,然而,这些神经调控技术都有相应的不可避免的缺点:深部脑刺激需要手术植入电极,植入费用昂贵,后期维护繁琐;经颅直流刺激^[6]和经颅磁刺激均为无创技术,但空间分辨率低,且无法达到深度目标区域;光遗传学技术是利用不同波长的激光,实现细胞水平上的兴奋性或者抑制性调控^[7],具有高空间分辨率和细胞特异性,但光遗传学技术需要采用病毒转录或转基因的手术操作实现,目前尚未被批准应用于临床。超声神经调控是一种新型的脑刺激技术,相对

【收稿日期】2017-10-10

【基金项目】国家自然科学基金(11179015);上海理工大学科技发展项目(16KJFZ107,2017KJFZ160)

【作者简介】王君,硕士研究生,研究方向:生物医学工程,E-mail: wj_150917@163.com

【通信作者】随力,教授,研究方向:神经工程,E-mail: lsui@usst.edu.cn

于其他传统的电、磁、光神经刺激技术而言,具有方向性强、穿透深度大、靶点控制准确和无创等优点^[8],因而近年来超声无创脑神经调控技术倍受神经科学领域学者的关注。

超声神经调控效应与超声刺激参数之间有着密切的关系,为了阐述超声刺激参数在超声神经调控效应中的重要性,本研究总结了超声波的不同强度、频率、调制方式的不同组合以及超声探头的聚焦尺寸等因素对超声神经调控效应的影响。

1 超声神经调控的发展和机制

1.1 超声刺激技术的发展

超声刺激技术的发展最早可以追溯到上个世纪20年代,如Harvey^[9]发现超声波刺激蛙的坐骨,可引起腓肠肌的微小颤动,并且对心跳有着显著影响。到了20世纪50年代,研究人员对该领域进行系统科学的研究,1955年,Fry等^[10]预测聚焦超声波将对神经学产生重大影响,相关文章也表明超声可诱导神经元活性增加以及视觉诱发电位的可逆性抑制。随后,Fry等^[11-12]一直使用高强度聚焦超声不可逆地消融人脑局部区域中的组织,治疗运动障碍和慢性疼痛,且未观察到目标区域组织和脉管系统产生损伤。

在1960年至1990年期间,莫斯科的Gavrilov实验室的报告显示聚焦超声能够直接刺激人和动物中内耳结构以及听神经,且在神经元组织没有观察到损伤。随后,Gavrilov等^[13]认为短脉冲输送的低强度超声波作用于神经,可减少组织的时间平均功率沉积,改变神经元的传播,以及可通过超声波的机械效应引起神经元动作电位的变化。到了21世纪初,Tsui等^[14]发现改变超声的参数可以调节神经末梢的动作电位。在2010年,Tyler等^[15]证实用低强度聚焦超声刺激小鼠海马区域可诱导神经调节效应,并提出了产生该效应的可能机制。随后,该实验小组使用低强度聚焦超声刺激小鼠的运动皮层,引起了爪的抽搐运动^[16]。到了近几年,超声神经调控的研究对象延伸到灵长类动物和人类,如2014年,Legon等^[17]首次将低频低强度聚焦超声波直接作用于人体大脑皮层的特定区域,发现超声刺激能显著降低感觉皮层诱发电位的幅值,并增强人们对触觉的分辨能力。

目前,国内关于超声无创脑神经调控技术的研究落后于国外,其中中国科学院深圳先进技术研究院利用单阵元超声探头刺激小鼠的运动皮层以及小鼠离体脑干、脑切片细胞,发现超声刺激可诱发神经元胞外场电位的明显变化^[8]。

1.2 超声作用神经的潜在机制

在近50多年对超声刺激技术研究的历程中,科学家们做了大量离体及在体的动物实验研究,相关研究结果表明超声作用于脑部神经的可能的潜在机制主要有以下几个方面,但其确切的神经调控机制尚未被完全了解,到目前为止也未提出一个公认的超声神经调控的作用机制。

1.2.1 单细胞水平上 2016年,Kubanek等^[18]提出在单细胞水平上,超声刺激通过激活细胞膜内特定的机械敏感离子通道的活性,从而改变跨膜电流的大小,引起细胞活性的兴奋或抑制。其生理机制是:若给定组织细胞中的钠离子和钙离子通道对超声波辐射敏感,超声刺激引起细胞外的钠离子或钙离子内流,发生细胞去极化过程,出现细胞兴奋;若超声波刺激激活了组织细胞膜中的机械敏感钾离子通道,则会出现抑制细胞活性的现象;对于兴奋性和抑制性离子通道可平衡的细胞,超声刺激对该组织细胞的兴奋和抑制性作用可相互抵消。

1.2.2 分子结构水平上 1988年,Velling等^[19]在对猫的急性实验和对兔子的慢性实验的研究中提出了聚焦超声波调节脑功能状态的可能机制。神经细胞膜的机械变形会导致膜电位以及动作电位频率的变化,在超声波聚焦的区域出现使神经细胞膜变形的弹性变形力;在变形力的影响下,细胞膜上的糖蛋白受体分子结构发生改变以及细胞膜对钠离子和钾离子的主动渗透率改变,两者变化触发了环状核苷酸的合成,产生了动作电位,从而激活了神经元的活性;神经元上动作电位的传递,使神经元的活性改变,到神经元群细胞膜的整体去极化(或超极化)再到大脑生物电活性的变化,最终达到超声刺激调节脑功能状态的目的。2008年,Tyler等^[15]提出了一种类似的假设——超声刺激诱发了细胞膜脂质双分子层的机械拉伸,产生超声神经调控效应,实验结果证实电压门控离子通道和受体的门控动力学都响应于拉伸分量(脂质双分子层张力的瞬时变化)。

1.2.3 其他可能机制 Gavrilov等^[20]在1976年提出气蚀和辐射力本质上是依赖于超声频率,是超声神经调控的一种可能机制,此外超声波冲击神经细胞产生的颗粒位移,也可能是神经调节的另一种潜在机制。2013年,Plaksin等^[21]强调细胞膜内空化是超声神经刺激引起生物压电效应的机制,通过改变膜电容引起复杂的压电作用,进而引起细胞动作电位的产生。

2 超声参数对于超声神经调控的影响

近年来,科学家们做了大量的离体和在体动物实验,研究表明不同强度、频率、作用时间的超声波刺激神经,可起到增强或抑制神经活动的效果。在微观上可表现为神经元动作电位的幅值、持续时间及传导速率的改变,如Tsui等^[14]进行了牛蛙实验,其实验结果显示改变超声参数可以调节神经末梢的动作电位,较短的超声脉冲持续时间增强了动作电位的幅值和速率,而较长的超声刺激时间则起到抑制细胞活性的作用。Kubanek等^[18]发现增强超声强度会使钾离子通道的钾电流增加,发生细胞超极化的现象,导致跨膜电压的幅值降低,从而抑制了细胞活性。在宏观上可表现为脑皮层电信号(Electrocorticogram, ECoG)的变化,如Velling等^[19]利用低强度聚焦超声刺激猫和兔子的颞叶、感觉运动皮层和顶骨皮层,研究发现ECoG的幅值会随刺激强度及声脉冲群重复频率(Pluse Repetition Frequency, PRF)的变化而变化。

在超声神经刺激仪的声波参数调节界面中,通过调节超声脉冲群的中心频率、占空比、基波周期数、声脉冲重复数(Number of Tone Bursts, NTB)等参数,可以产生不同的超声刺激模式。采用神经电生理手段能够观察到不同的超声刺激模式与增强或抑制脑神经活动之间的关系。

2.1 超声强度的影响

声源表面振动能够引起相邻介质质点的振动,使其具有一定的动能和势能。声源辐射的总声功率是指单位时间内传向超声远场介质的声能总和;超声强度I是指单位时间内垂直通过单位面积的声能量,又称声功率密度(即垂直于声波传播方向的单位面积的瞬时功率; $I_s = \text{功率}/\text{面积}$),其单位为 $\text{J}/(\text{s} \cdot \text{cm}^2)$ ^[22]。超声波刺激的声强一般是计算整个声脉冲序列的平均声强,是对整个持续时间范围内声功率的平均,可以用空间峰值脉冲平均强度(Spatial-Peak Pulse-Average Intensity, I_{SPPA})或空间峰值时间平均声强(Spatial-Peak Temporal-Average Intensity, I_{SPTA})来表示,其中, I_{SPPA} 是脉冲持续时间内平均波束中的最大强度, I_{SPTA} 是脉冲重复周期内平均波束

中的最大强度。在超声神经刺激仪的参数调节界面上,可通过调节占空比来改变超声强度。占空比是指高电平在一个周期内所占的时间比率,在信号发生器电源电压确定的情况下,基波振幅由占空比决定,可通过改变占空比来控制超声换能器上的电压,进而控制换能器的输出声功率。

超声神经调控效应与超声强度的值密切相关,1988年,Velling等^[19]在探索聚焦超声调节大脑功能状态的机制中,发现聚焦超声波作用于猫和兔子的脑部时所涉及到的一种模式超声具有强度依赖性:在低于阈值强度(低于 $0.1 \text{ mW}/\text{cm}^2$)剂量下,诱发效果不存在;在超声强度增加至 $1\sim 100 \text{ mW}/\text{cm}^2$ 时,大脑中生物电活动的激活发生,重组后ECoG的特征主要取决于超声波的调制频率和超声作用的持续时间; $1\sim 100 \text{ W}/\text{cm}^2$ 的超声作用脑部会抑制ECoG;聚焦超声波的强度超过 $1000 \text{ W}/\text{cm}^2$ 会导致脑结构的破坏。在特定的强度范围内($1 \text{ mW}/\text{cm}^2\sim 1 \text{ W}/\text{cm}^2$),聚焦超声作用动物脑部时诱导的生物电活性的增强或抑制都是可逆的。

神经网络的电势振荡是由神经元群体的协同作用而产生的大脑复杂认知功能的一种现象,主要涉及到认知过程,包括特征结合、选择性注意以及记忆等^[23]。相位-振幅耦合是指一个低频震荡的相位与一个高频振动的幅值具有相位同步的现象,很多研究发现神经元振荡间的相位-幅度耦合与认知过程紧密相关。Yuan等^[24]的实验结果发现聚焦超声刺激可以调节大鼠海马区域中神经元振荡间相位-振幅耦合的值,实验记录了在不同强度的超声刺激前后神经元振荡间的局部场电位(Local Field Potential, LFP),并建立了相位-振幅耦合指数(Phase-Amplitude Coupling Index, PACI)与超声波强度之间的关系,结果如表1所示。数据显示随着超声波强度的增加,theta-gamma与alpha-ripple频带的PACI也随之增加;在相同的超声波强度下,PACI在theta-gamma频带区域中增长的速率要大于在alpha-ripple频带区域中增长的速率。

表1 在theta-gamma与alpha-ripple频带区域中,对照组和实验组的平均PACI值分布
Tab.1 Mean PACI of theta-gamma coupling and alpha-ripple coupling in control group and FUS group

PACI values	Control group	FUS groups			P value
		3.9 W/cm ²	9.6 W/cm ²	19.2 W/cm ²	
Theta-gamma	0.17±0.01 (100%)	0.26±0.04 (153%)	0.41±0.03 (241%)	0.53±0.04 (312%)	0.000 9
Alpha-ripple	0.15±0.01 (100%)	0.22±0.03 (146%)	0.30±0.03 (210%)	0.37±0.05 (226%)	0.002 6

PACI: Phase-amplitude coupling index; FUS: Focus ultrasound; the theta: 4-8 Hz, 10-50 μV; gamma bands: 30-80 Hz; the alpha: 9-13 Hz, 20-100 μV; ripple bands: 81-200 Hz

超声强度对超声神经调控的影响可以表现在微观和亚微观两个方面。(1)微观上,随着超声强度的增加,超声神经调控效果更加明显。改变超声的刺激强度,使得离子通道中的跨膜电流发生变化,细胞发生去极化(或超极化)现象,跨膜电压的幅值改变,进而起到激活(或抑制)细胞活性的作用。(2)亚微观上,改变超声波强度可改变低频区域LFP的相位特性以及高频区域LFP的振幅特性,进而改变了PACI。改变超声强度的值可引起神经系统微观和亚微观的改变,最终达到调节大脑认知功能的目的。但值得注意的是过高的声功率长时间的作用于组织也会对超声刺激部位产生损伤,导致刺激区域内的组织均质化、DNA断裂以及蛋白质变性^[25]等,因此在超声刺激实验中超声强度应控制在安全的范围内。

2.2 中心频率的调节作用

超声是频率大于人耳听觉阈值(>20 kHz)的声波,是由声源振动产生,通过压缩和膨胀介质传播的一种机械振动波^[26]。超声的中心频率是指单位时间内质点振动的次数,是由超声换能器的特性决定的,

一般换能器存在一个固有频率即中心频率,只有当驱动信号频率在中心频率附近时,才能产生谐振,此时超声的输出信号频率等于驱动信号频率。超声频率在低频范围内,具有刺激范围广、穿透深度深以及穿透力强等特点;对于高频超声波而言,声波的波长短,空间分辨率高,具有能精确定位到特定组织区域的特点。但随着超声频率的增加,超声波穿透组织或颅骨的能量衰减也更快,能量的过度衰减可能诱发组织中潜在的有害热效应,使组织受到损伤,能量的过度衰减会使超声波不能到达组织或脑部更深的区域。如在2014年,Mueller等^[23]建立了人脑的有限元模型,分别在0.05、0.25、0.50 MHz声学频率下,利用超声平面波刺激人脑的有限元模型,并提取了有限元模型中垂直于平面声波半径的压力级分布,如图1所示。由于颅骨界面曲率及颅内相邻声压波的相互作用,脑区域内的压力级分布会随着超声频率的增加而变得不稳定。当高频率超声刺激人脑组织时,可能会造成颅内各腔室间产生压力梯度,脑脊液循环通路受阻,脑组织的部分神经功能受损。

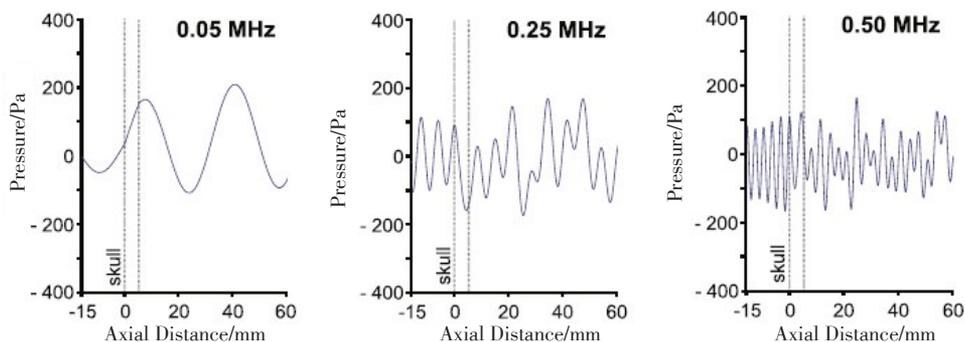


图1 声学频率在0.05、0.25、0.50 MHz下模拟大脑内平面超声波经颅传递的声压级分布
Fig.1 Acoustic pressure levels of transcranial transmission of planar ultrasound waves in the brain for the acoustic frequencies of 0.05, 0.25 and 0.50 MHz

在超声神经调控中,一般采用低频超声波进行超声处理。White等^[27]提出相对于超声成像的频率而言,频率在0.4~0.7 MHz范围内的超声波穿透人体颅骨时具有最佳的传输效益;King等^[28]的研究也表明相对于较高的中心频率(0.5~0.6 MHz),较低频率(0.25~0.35 MHz)的超声刺激能更好地改善大脑功能的作用。在超声刺激的过程中,超声频率会对其他的超声刺激参数产生影响,如超声强度具有很强的频率依赖性。在1976年,Gavrilov等^[20]利用连续超声波刺激人体手部,频率范围为0.48~2.67 MHz,持续时间为1~100 ms,结果表明在高频下进行超声处理需要更高的超声强度才能在人的手指中产生触觉、热感和疼痛感,其中,疼痛感阈值在0.48 MHz时需要的

超声强度为55 W/cm²;在1.95 MHz时所需强度达到2 860 W/cm²。2014年,Kim等^[29]的实验发现用0.35 MHz的超声波刺激大鼠脑部,诱发运动反应所需的阈值强度比0.65 MHz时所需的强度下降了30%~40%。2016年,Ye等^[30]的研究结果表明,超声刺激部位产生阈值感所需的超声阈值强度会随着超声频率的增加而增加,在高频超声刺激下需要更高的刺激强度才能产生阈值感,其研究进一步说明要达到一定的超声刺激成功率,所需的超声阈值强度应该与超声频率的平方成正比。研究表明在高频下进行超声处理时需要更高的强度才能在受刺激部位产生阈值感。综合所有的因素考虑,目前超声刺激实验中一般会选择1 MHz以下的频率进行超声处理。

2.3 声脉冲群的参数调节

超声声脉冲群涉及到的相关参数有超声波的振动频率、基波频率或中心频率F、脉冲的声学循环次数、基波周期数、PRF、NTB^[22]。超声波的单个声脉冲群不足以调制神经元的兴奋性,需要重复单个声脉冲群形成完整的刺激序列,其中PRF和NTB共同决定了整个刺激序列的时间长度。图2给出了超声刺激序列的参数及其相互之间的关系。

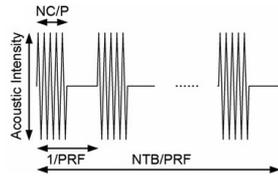


图2 超声刺激序列的参数及其相互之间的关系

Fig.2 Parameters of ultrasound stimulation sequence and their relationship with each other

NC/P: Number of cycles per pulse; PRF: Pulse repetition frequency; NTB: Number of tone bursts

在探索超声声脉冲群中的相关参数对超声神经调控效应的影响的过程中,研究人员发现超声波调制方式的不同组合会对超声神经调控产生一定的影响,如Guo等^[31]在研究经颅超声对血液动力学影响的实验中,通过激光散斑成像技术观察经颅超声对脑血流量变化的影响。实验结果表明超声刺激大鼠脑的受损皮层后,该皮层的脑血流量迅速升高并达到最大值,且随着NTB增加,脑血流量的增量也随着增加,缓解了脑损伤后的缺血性症状。

在PRF一定的情况下,改变NTB的值,即改变超声作用的持续时间。在超声频率、强度一定的情况下,增加持续时间,超声刺激取得的效果更加显著,但长时间的脉冲持续时间会造成被刺激区域的组织温度升高,组织受到损伤,因而超声参数的合理性选择及确定与超声神经调控效应密切相关。表2给出了超声强度、频率及刺激持续时间三者交互作用产生的效果。

表2 超声参数选择及其交互作用效果

Tab.2 Selection of ultrasonic parameters and the effects of their interaction

Experiment targets	Frequency/MHz	Intensity/W · cm ⁻²	Duration	Results
Cats and rabbits	Not specified	0.001-1 400.000	< 1 ms	No significant bioelectric changes ^[19]
Cats and rabbits	Not specified	0.001-0.100	>=1 s	Enhance bioelectric activity ^[19]
Cats and rabbits	Not specified	1-100	>=1 s	Decrease bioelectric activity ^[19]
Cats: spinal cord	Not specified	350	3 s	Reflex enhancement ^[1]
Cats: spinal cord	Not specified	350	51-555 s	Reflex depression ^[1]
Rats: hippocampal slice	0.75	80	2-15 min	Significant reduction in extracellular field potentials in hippocampal slices, with varying degrees of recovery ^[32]
Rabbits: motor cortex	0.69	3.3-12.6	1 s	Forepaw twitches; increases in blood flow (functional magnetic resonance imaging); electromyography spiking ^[33]
Rabbits: motor cortex	0.69	45-158	1 s	Eye movements; pupil dilations ^[33]

3 影响超声神经调控效应的其他因素

经颅超声波刺激进行神经调控时,改变超声波的中心频率、超声脉冲群的占空比、基波周期数、PRF、NTB等参数,产生不同的超声刺激模式,使得被刺激部位的中枢神经产生兴奋或抑制效应。除了上述超声刺激参数外,还有其他一些因素会对超声神经调控效应产生一定的影响,如麻醉状态、超声探头的聚焦尺寸。

3.1 动物麻醉状态

超声神经调控会受到麻醉状态的影响,1937年,Gibbs等^[34]的研究指出麻醉药物能够改变脑电图信号的活性,使脑电波由低幅快波变为高幅慢波,并指出脑电信号可以反映麻醉状态,当超声刺激脑皮层时,产生的生物电活动的增强或抑制都会受到麻醉剂量水平的影响。2013年,King等^[28]在研究不同程度的麻醉水平对超声神经调控效应的影响的实验中,发现当麻醉水平分别为0.50%、0.10%、0.05%时,超声刺激诱发老鼠抽搐运动的成功率分别为10.0%、98.7%、94.6%;当麻醉剂量为0.05%时,相对于超声刺

激诱发的抽搐运动,老鼠的自发收缩行为更加频繁。随着麻醉水平的降低,超声刺激获得的成功率会随之增加,但过低的麻醉剂量会干扰实验的进行,因而轻度麻醉会更适合超声诱发神经元反应。在超声神经调控的实验中,需要谨慎考虑麻醉水平,麻醉剂量过低,实验动物在操作中清醒会干扰实验的进行;剂量过高,超声刺激后无法观察到动物的运动反应以及其大脑皮层生物电信号的变化。

3.2 超声探头的聚焦尺寸

随着超声频率 F 增加,超声波聚焦区域的尺寸直径变小,刺激脑组织的范围改变。Ye等^[30]研究了聚焦尺寸与频率依赖性间的相关性,在每一个超声频率下(0.3、0.4、0.5、0.6 MHz),通过使用不同的换能器(0.5 MHz的平面换能器、0.5 MHz和1 MHz的聚焦超声换能器)得到不同的焦点尺寸,并利用超声波刺激大鼠脑皮层,得到相应超声刺激成功率。结果表明:(1)在0.3 MHz的超声频率处理下,较大的聚焦尺寸(0.5 MHz的聚焦超声换能器处理得到的焦点尺寸)获得的刺激成功率更加明显;(2)在0.6 MHz下,较小的焦点尺寸作用获得的刺激成功率更高;(3)在0.4~0.5 MHz内,不同的焦点尺寸获得的刺激成功率相似。可见在低频范围内,超声探头的焦点尺寸对神经调节作用是不确定的,焦点尺寸大小的改变和超声神经调控效应之间没有线性关系。

4 小结

本文总结了超声波的不同强度、不同频率、调制方式的不同组合以及动物麻醉水平和超声探头的聚焦尺寸这些因素对于超声神经调控效应的影响。但目前超声参数对于超声神经调控效应的研究仍处于定性或半定量的状态,有关超声刺激参数的不同组合或交互作用的研究较少,因而未来的研究方向可能一方面注重于定量地研究超声刺激参数对于神经调控的作用,另一方面注重于研究超声参数间的交互作用。超声参数的合理性选择及确定,不仅有助于进一步揭示超声神经调控的神经机制,而且可促进超声神经调控技术在实验动物和人类研究中的快速发展。相信随着超声技术的发展,超声神经调控可作为一种非侵入性、无创、可逆的治疗手段,用于治疗人类的多种神经精神性疾病。

【参考文献】

[1] NAOR O, KRUPA S, SHOHAM S. Ultrasonic neuromodulation[J]. *J Neural Eng*, 2016, 13(3): 031003.
[2] GUTMAN D A, HOLTZHEIMER P E, BEHRENS T E, et al. A tractography analysis of two deep brain stimulation white matter

targets for depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65(4): 276-282.
[3] MORRIS G L, MUELLER W M. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy[J]. *Neurology*, 1999, 53(8): 1731-1735.
[4] GROVES D A, BROWN V J. Vagal nerve stimulation: a review of its applications and potential mechanisms that mediate its clinical effects [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2005, 29(3): 493-500.
[5] BURT T, LISANBY S H, SACKEIM H A. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2002, 5(1): 73-103.
[6] NITSCHKE M A, BOGGIO P S, FREGNI F, et al. Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): a review [J]. *Exp Neurol*, 2009, 219(1): 14-19.
[7] 巢乃健,李胜天. 光学技术在神经科学中的应用及其进展[J]. *生物物理学报*, 2012, 28(11): 877-885.
[8] CHAO N J, LI S T. Optical approaches used in neuroscience research[J]. *Acta Biophysica Sinica*, 2012, 28(11): 877-885.
[8] 黎国锋,邱维宝. 超声神经调控技术与科学仪器[J]. *生命科学仪器*, 2017, 1(15): 3-8.
[8] LI G F, QIU W B. Ultrasound neuromodulation technology and scientific equipment[J]. *Life Science Instruments*, 2017, 1(15): 3-8.
[9] HARVEY E N. The effect of high frequency sound waves on heart muscle and other irritable tissues[J]. *Am J Physiol*, 1929, 91(1): 284-290.
[10] FRY W J, BARNARD J W, FRY F J, et al. Ultrasonically produced localized selective lesions in the central nervous system[J]. *Am J Phys Med*, 1955, 34(3): 413-423.
[11] FRY W J. Intense ultrasound in investigations of the central nervous system[J]. *Adv Biol Med Phys*, 1959, 6(4): 281-348.
[12] FRY W J. Use of intense ultrasound in neurological research[J]. *Am J Phys Med*, 1958, 37(3): 143-147.
[13] 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.
[14] TSUI P H, WANG S H, HUANG C C. *In vitro* effects of ultrasound with different energies on the conduction properties of neural tissue [J]. *Ultrasonics*, 2005, 43(7): 560-565.
[15] 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.
[16] TUFAIL Y, MATYUSHOV A, BALDWIN N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits[J]. *Neuron*, 2010, 66(5): 681-694.
[17] 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.
[18] KUBANEK J, SHI J, MARSH J, et al. Ultrasound modulates ion channel currents[J]. *Sci Rep*, 2016, 26(6): 24170.
[19] 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.
[20] GAVRILOV L R, GERSUNI G V, ILYINSKY O B, et al. The effect of focused ultrasound on the skin and deep nerve structures of man and animal[J]. *Prog Brain Res*, 1976, 43: 279-292.
[21] PLAKSIN M, SHOHAM S, KIMMEL E. Intramembrane cavitation as a predictive bio- piezoelectric mechanism for ultrasonic brain stimulation [J]. *Phys Rev X*, 2013, 4(1): 331-334.
[22] 郭腾飞. 经颅超声刺激在缺血性脑损伤中的保护研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
GUO T F. Pulsed transcranial ultrasound stimulation neuroprotective

- [D]. Shanghai: Shanghai Jiao Tong University, 2014.
- [23] MUELLER J, LEGON W, OPITZ A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates intrinsic and evoked EEG dynamics[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(6): 900-908.
- [24] YUAN Y, YAN J, MA Z, et al. Noninvasive focused ultrasound stimulation can modulate phase-amplitude coupling between neuronal oscillations in the rat hippocampus[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10(191): 348.
- [25] BYSTRITSKY A, KORBA S, DOUGLAS P K, et al. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation[J]. *Brain Stimul*, 2011, 4(3): 125-136.
- [26] 沈雪莲, 严飞, 赵云. 超声神经调控的研究进展[J]. *临床超声医学杂志*, 2016, 18(11): 764-766.
- SHEN X L, YAN F, ZHAO Y. Research progress of neuromodulation with ultrasound[J]. *Journal of Ultrasound in Clinical Medicine*, 2016, 18(11): 764-766.
- [27] WHITE P J, CLEMENT G T, HYNYNEN K, et al. Local frequency dependence in transcranial ultrasound transmission[J]. *Phys Med Biol*, 2006, 51(9): 2293-2305.
- [28] KING R L, BROWN J R, NEWSOME W T, et al. Effective parameters for ultrasound-induced *in vivo* neurostimulation[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(9): 312-331.
- [29] KIM H, CHIU A, LEE S D, et al. Focused ultrasound-mediated non-invasive brain stimulation: examination of sonication parameters[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(5): 748-756.
- [30] YE P P, BROWN J R, PAULY K B, et al. Frequency dependence of ultrasound neurostimulation in the mouse brain[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(7): 1512-1530.
- [31] GUO T F, LI H D, LV Y F, et al. Pulsed transcranial ultrasound stimulation immediately after the ischemic brain injury is neuroprotective[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, 62(10): 2352-2357.
- [32] RINALDI P C, JONES J P, REINES F, et al. Modification by focused ultrasound pulses of electrically evoked responses from an *in vitro* hippocampal preparation[J]. *Brain Res*, 1991, 558(1): 36-42.
- [33] YOO S S, BYSTRITSKY A, LEE J H, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity[J]. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1267.
- [34] GIBBS F A, GIBBS E L, LENNOX W G. Effect on the electroencephalogram of certain drugs which influence nervous activity[J]. *Pneumonologia Polska*, 1937, 48(11): 739-742.

(编辑:谭斯允)