

超声刺激对神经递质的调节作用

刘亮,随力,吴拾瑶,杨兰

上海理工大学医疗器械与食品学院,上海 200093

【摘要】超声刺激可以作为一种安全、无创性的刺激方式。神经递质介导的突触传递,对神经活动至关重要。本文归纳总结超声刺激对神经递质的实验研究、作用机制、特点及在临床神经和精神性疾病治疗中的潜在应用价值。最后对超声刺激调节神经递质的基础及临床研究方面进行了展望。

【关键词】超声刺激;神经调控;神经递质;综述

【中图分类号】R35

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)11-1448-05

Regulation effect of ultrasound stimulation on neurotransmitters

LIU Liang, SUI Li, WU Shiyao, YANG Lan

School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: Ultrasound stimulation is a safe and non-invasive stimulation method. Neurotransmitter-mediated synaptic transmission is crucial to nerve activity. This paper summarizes the experimental researches of ultrasound stimulation, focusing on its mechanism and characteristics on neurotransmitters and its potential application in the treatment of clinical neurological and psychiatric diseases. At the end of paper, some prospects of the basic and clinical research on the regulation of neurotransmitters by ultrasound stimulation is provided.

Keywords: ultrasound stimulation; neuromodulation; neurotransmitters; review

前言

超声波是频率高于 20 kHz 的声波,在生物医学领域有着广泛的应用,如超声成像、多普勒成像、碎石术等。超声具有波长短、方向性好、穿透能力强的性质^[1],可以作为一种刺激手段应用于神经网络,例如脑刺激技术等^[2]。超声可以非侵入性跨过颅骨在脑内聚焦,进行神经调控,目前的研究表明超声神经调控的机制有多种,如机械效应、空化效应等^[3],但超声神经调控的确切机制尚未完全阐明。

神经递质是神经元之间或神经元与效应器细胞如肌肉细胞、腺体细胞等之间传递信息的化学物质,在神经元信息传递的各个方面均起到重要作用。近年来,超声刺激(Ultrasound Stimulation, US)作用于神经系统对神经活动进行调节的神经调控功能引起

了关注,但 US 的神经调控机制尚未完全阐明。US 的神经调控功能和 US 调节神经递质有密切的关系,本文归纳总结了 US 对神经递质的调节作用。

1 US 调节神经递质的实验研究

神经递质有很多种,大致分为 4 类,分别为生物原胺类、氨基酸类、肽类和其他类。其中生物原胺类神经递质包括多巴胺(Dopamine, DA)、5-羟色胺(Serotonin, 5-HT)、肾上腺素(Adrenaline, A)和去甲肾上腺素(Noradrenaline, NE)等。氨基酸类神经递质包括谷氨酸(Glutamate, Glu)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、组胺和乙酰胆碱(Acetylcholine, Ach)等。现有的研究表明 US 对生物原胺类和部分氨基酸类神经递质的水平具有调节作用(表 1)。从表 1 可以看出,超声神经调控与超声频率和强度的大小密切相关,超声强度是指单位时间内垂直于传播方向通过单位面积的声能量,可以用空间峰值平均脉冲声强(Spatial Peak-Pulse Average Intensity, I_{SPPA})、空间峰值平均时间声强(Spatial Peak-Temporal Average Intensity, I_{SPTA})、空间峰值时间峰值声强(Spatial Peak-Temporal Peak Intensity, I_{SPTP})、空间平均时间平

【收稿日期】2020-06-20

【基金项目】上海理工大学科技发展项目(2019KJFZ239, 2020KJFZ232);
国家自然科学基金(11179015)

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

【通信作者】随力, E-mail: lsui@usst.edu.cn

均声强 (Spatial Average-Temporal Average Intensity, I_{SATA})^[3] 来表示。 I_{SPPA} 为单个脉冲的平均超声强度; I_{SPTA} 是整个时间内的平均超声强度; I_{SPTP} 是时间峰值声强的最大值; I_{SATA} 是时间的平均声强与声束断面面积比值的平均值。

表 1 超声刺激对神经递质调节的实验研究总结
Tab.1 Experimental summary of the regulation of neurotransmitters by ultrasound stimulation

实验对象	超声刺激参数	超声刺激部位	神经递质实验结果
妊娠 14 天的白化小鼠 ^[4]	$I_{\text{SPTP}}=1\text{ mW/cm}^2$ $I_{\text{SATA}}=240\text{ mW/cm}^2$ $P=65\text{ mW/cm}^2$ $f=3.5\text{ MHz}$	腹部	后代海马区 DA、NE、5-HT 含量降低
麻醉大鼠 ^[5, 6]	$I_{\text{SPPA}}=3.5\text{ W/cm}^2$ $I_{\text{SPTA}}=175\text{ mW/cm}^2$ $f=650\text{ kHz}$	丘脑	增加了细胞外 DA、5-HT 浓度 减少了细胞外 GABA 的浓度
PD 小鼠模型 ^[7]	$P=0.3\text{ W/cm}^2$ $f=1\text{ MHz}$	头颅	纹状体内 DA 含量增加
麻醉大鼠 ^[8]	$I_{\text{SPPA}}=7.2\text{ W/cm}^2$ $I_{\text{SPTA}}=360\text{ mW/cm}^2$ $f=0.5\text{ MHz}$	海马	Glu 受体 GluN2A 表达增加 锥体神经元的树突棘密度增加
猕猴 ^[9]	$I_{\text{SPTA}}=194\text{ mW/cm}^2$ $f=245\text{ kHz}$	视觉皮层	血脑屏障透化, 脑内 GABA 增加
PC12 细胞 ^[10]	P 为 $0.1\sim0.3\text{ W/cm}^2$ $f=1\text{ MHz}$	分化的 PC12 细胞	细胞 DA 释放增加

US 可以改变神经递质的含量, 有研究进一步表明神经递质的变化幅度和时程与 US 施加的时间有密切的关系。Min 等^[5] 和 Yang 等^[11] 的研究进一步显

示在施加超声 20 min 之后, 额叶细胞外 DA、5-HT 和 GABA 的水平变化可持续 2 h, 而 Glu 浓度几乎没有变化, 如表 2 所示。

表 2 神经递质的变化和超声刺激时间的关系
Tab.2 The relationship between neurotransmitter changes and duration of ultrasound stimulation

参数	20~40 min	40~60 min	60~80 min	80~100 min	100~120 min
DA	↑ (8%)	↑ (10%)	↑ (10%)	↑ (12%)	↑ (17%)
5-HT	→	→	↑ (7%)	↑ (15%)	↑ (15%)
Glu	→	→	↑ (7%)	↑ (5%)	↑ (4%)
GABA	↓ (11%)	↓ (16%)	↓ (16%)	↓ (13%)	↓ (20%)

↑ (含量增加); → (含量不变); ↓ (含量减少)

研究表明, US 还可影响后代神经递质的含量, US 能够增加小鼠胎儿脑组织中的 Ach、乙酰胆碱酯酶和 GABA^[12]。最近的研究显示, 低强度低频超声可以通过激活星形细胞的 TRPA1 通道, 打开钙离子通道而促进 Glu 的释放^[13]。

2 US 调节神经递质的作用机制

神经系统内信息传导的关键部位是释放神经递质的化学突触, 包括突触前膜、突触间隙和突触后膜。突触前膜有密集的突触小泡, 其中含有高水平的神经递质。当神经冲动沿轴突传递到突触前膜时, 小泡移动到突触前膜并与其融合, 神经递质被释放到突触间隙, 和突触后膜上的受体作用, 改变了受体蛋白或离子通道的构型, 引起电位变化而使突触

后神经元或效应细胞的活性受到影响^[14]。US可以介导调制效应,当突触传递受阻后,US对神经元活动的诱导作用不再明显,表明US需要通过突触传递诸如神经递质等物质激活神经节细胞。

目前US调节神经递质的机制尚不完全清楚,现有的研究表明US对神经递质的调节涉及神经递质突触传递的各个过程(图1)。US调节神经递质的机制可能和以下因素有关:①调控电压门控离子通道的活性,影响神经元的兴奋性。Tyler等^[15]用低强度聚焦US小鼠海马区,使细胞内Na⁺和Ca²⁺浓度升高,从而诱导神经元活性变化。Tufail等^[16]认为以脉冲方式施加聚焦超声可以调节离子通道的活性,表明US可通过激活电压门控离子通道来提高神经元

的电活动^[17]。Khraiche等^[18]的研究也得出了相同的结果。②调节神经递质的释放。Lin等^[19]的研究表明低强度脉冲US可增强神经营养因子的蛋白表达,触发胞吐作用调节神经递质的释放和突触传递^[20],并且核磁共振引导的超声能够促进气体类神经递质如一氧化氮的释放^[21]。③促进神经递质的吸收或去除。US可以调节离子通道的活性,而Na-偶联的GABA受体可以促进GABA的吸收或去除^[22],从而使神经递质的局部浓度发生变化。④改变受体的表达。Pavlov等^[23]对小鼠海马区施加低频US,结果显示某些神经递质受体的表达发生变化,改变了神经递质的基因,从而影响神经活动。

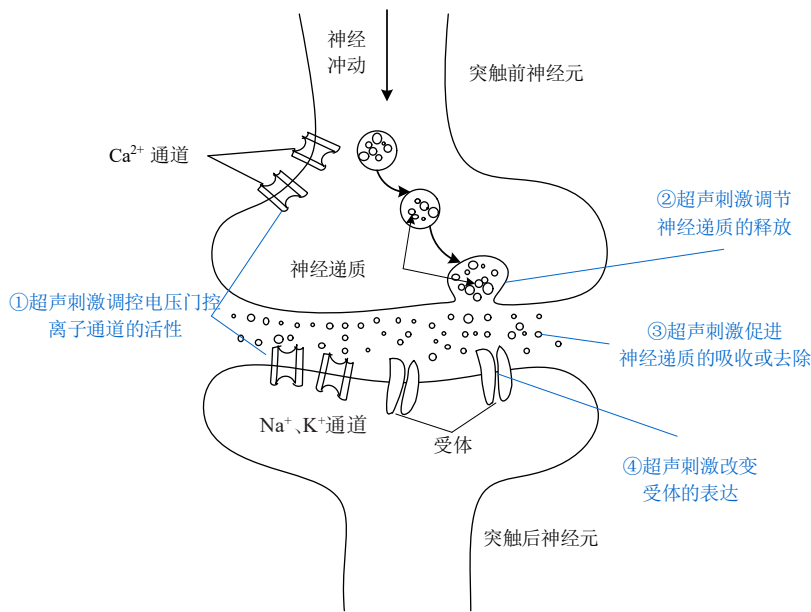


图1 超声刺激对神经递质调控的模式图
Fig.1 Diagram of ultrasound stimulation regulating neurotransmitters

3 US调节神经递质的特点

US和其他一些神经调控技术,如经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulate, TMS)、深部脑刺激(Deep Brain Stimulate, DBS)和经颅直流电刺激(Transcranial Direct-Current Stimulate, tDCS)都具有调控神经递质的功能。

TMS是在颅骨上施加强磁场,使大脑皮层表面产生感应电流。Keck等^[24]使用TMS刺激脑额叶,发现纹状体细胞外DA浓度明显升高,表明TMS具有无创调节神经递质的能力^[25]。但是,磁刺激的感应特性会产生高度扩散的磁场,有严重的副作用^[26],并且精确刺激深部皮层结构的能力有限^[27]。DBS是在脑内特定区域植入电极,利用高频电流刺激大脑神

经核团。Lee等^[28]在丘脑底核中植入电极进行DBS,引起了Glu的释放,从而改变了神经元动作电位。Van Dijk等^[29]对伏隔核进行DBS,增加了前额皮质的DA、5-HT和NE释放,表明DBS能够调节神经递质的水平。但是,DBS伴随侵入式操作,可能会增加感染的危险或出现并发症^[30]。tDCS是一种通过头颅表面的导电贴板将微弱恒定电流传递到脑内的技术^[31],研究表明兴奋性(阳极)tDCS导致局部GABA降低,而抑制性(阴极)tDCS则导致谷氨酸能神经元活性降低^[32],表明tDCS能对神经递质的水平进行调节。但是,其作用深度浅,空间分辨率较低。

TMS、DBS、tDCS和US特性的比较见表3。综上,US在调节神经递质方面具有安全无创、靶点控制准确、方向性强、穿透深度大以及可图像引导等特点。

表 3 几种神经调控技术的比较
Tab.3 Comparison of several neuromodulation techniques

神经调控技术	无创性	空间分辨率	穿透深度	聚焦范围	靶向性
TMS	是	低	浅	大	差
DBS	否	高	深	大	差
tDCS	是	低	浅	大	差
US	是	高	可调	小	好

4 US 调节神经递质的潜在临床应用

临床上的一些神经和精神性疾病与神经系统内的神经递质异常有着密切的关系,US 具有无创调控神经递质的功能,因此 US 成为治疗或辅助治疗一些神经和精神性疾病的潜在方法。

帕金森病 (Parkinson's Disease, PD) 是一种常见的神经系统退行性疾病,主要病变是黑质内多巴胺能使神经元凋亡,导致脑内 DA 水平下降。Magara 等^[33] 和 Sperling 等^[34] 使用磁共振引导聚焦超声 (Magnetic Resonance-guided Focused Ultrasound, MRgFUS) 和单侧聚焦超声丘脑移植对 PD 患者进行治疗并在三个月后进行回访,发现患者的总体症状有所缓解,表明 US 可以缓解 PD 患者的症状。阿尔兹海默症 (Alzheimer's Disease, AD) 是一种渐进性发展的神经退行性疾病,其病因和发病机制尚不清楚,可能与基因突变、 β -淀粉样蛋白代谢异常、神经细胞凋亡或者细胞间信息如神经递质的传递出现问题有关。Lipsman 等^[35] 对早期 AD 患者使用 MRgFUS 安全开放了血脑屏障,发现 3 个月内患者的 β -淀粉样蛋白没有群组变化,认知水平未下降,表明 US 可以延缓 AD 病情发展。重度抑郁症是一种患病率较高的慢性精神障碍综合征,可能与精神炎症损伤、神经营养机制紊乱、神经递质水平改变或受体基因异常有关^[36]。Kim 等^[37] 通过 MRgFUS 对重度抑郁症患者进行双侧前囊切开术,使他们的抑郁症状得到了显著改善,表明 US 可以改善重度抑郁症状。

综上所述,US 使用非侵入性、可控并精确聚焦的神经调节对大脑进行探索和治疗,是神经递质 (DA、5-HT、GABA、Glu 等) 异常导致的神经性疾病缓解和治疗的潜在方法。

5 总结和展望

近年来,US 作为神经调控手段的研究引起了关注,本文总结了 US 对神经递质的调节作用,US 作为一种非侵入性、较安全的神经调控技术手段在临床

一些神经、精神性疾病的治疗中展现出了较大的应用前景。

目前 US 对神经递质调节的研究取得了一些进展,但仍需进一步深入,未来 US 调控神经递质的研究可能集中于以下几个方面:①实验研究方面:探索 US 对更多种类神经递质的调节作用,考虑 US 对多种动物模型不同脑区的研究。②实验仪器方面:开发更为精确可控、方便调节参数并可设置多组刺激参数的 US 仪器,实现对神经系统的精确聚焦。③US 参数进行选择及优化:探索不同刺激参数对神经递质的效果,设置多种刺激参数组合研究超声对神经递质影响的刺激阈值。④神经递质的检测方面:优化采集和检测神经递质的方法,如电化学检测法和质谱法等。⑤临床疾病方面:将 US 对神经递质活性的调节应用于人类,缓解和治疗如 PD、AD、抑郁症、精神分裂症、强迫症、慢性疼痛及精神或活动障碍性神经疾病。

【参考文献】

[1] 杨辛燕. 超声波的特性及在医学诊断中的应用价值[J]. 心理月刊, 2020, 15: 198.
YANG X Y. Characteristics of ultrasound and its application value in medical diagnosis[J]. Psychologies, 2020, 15: 198.

[2] REZAYAT E, TOOSTANI I G. A review on brain stimulation using low intensity focused ultrasound[J]. Basic Clin Neurosci, 2016, 7(3): 187-194.

[3] BLACKMORE J, SHRIVASTAVA S, SALLET J, et al. Ultrasound neuromodulation: a review of results, mechanisms and safety[J]. Ultrasound Med Biol, 2019, 45(7): 1509-1536.

[4] SURESH R, RAMESH RAO T, DAVIS E M, et al. Effect of diagnostic ultrasound during the fetal period on learning and memory in mice[J]. Ann Anat, 2008, 190(1): 37-45.

[5] MIN B K, YANG P S, BOHLKE M, et al. Focused ultrasound modulates the level of cortical neurotransmitters: potential as a new functional brain mapping technique[J]. Int J Imag Syst Tech, 2011, 21(2): 232-240.

[6] YANG P S, KIM H, LEE W, et al. Transcranial focused ultrasound to the thalamus is associated with reduced extracellular GABA levels in rats[J]. Neuropsychobiology, 2012, 65(3): 153-160.

[7] WANG W W, LI L, WU W, et al. Effects of ultrasound on behavior and dopamine content in striatum of parkinson's disease model mouse [C]. 2017 International Conference on Material Science, Energy and Environmental Engineering (MSEEE 2017). Paris: Atlantis Press, 2017: 186-191.

[8] HUANG X W, LIN Z R, WANG K Y, et al. Transcranial low-intensity pulsed ultrasound modulates structural and functional synaptic plasticity in rat hippocampus[J]. IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control, 2019, 66(5): 930-938.

[9] CONSTANS C, AHNINE H, SANTIN M, et al. Non-invasive ultrasonic modulation of visual evoked response by GABA delivery through the blood brain barrier[J]. J Control Release, 2020, 318: 223-231.

- [10] XU T, LU X X, PENG D H, et al. Ultrasonic stimulation of the brain to enhance the release of dopamine -a potential novel treatment for Parkinsons disease[J]. *Ultrason Sonochem*, 2020, 63: 104955.
- [11] YANG P S, KIM H, LEE W, et al. Transcranial focused ultrasound to the thalamus is associated with reduced extracellular GABA levels in rats[J]. *Neuropsychobiology*, 2012, 65(3): 153-160.
- [12] SUNEETHA N, KUMAR R P. Ultrasound-induced enhancement of ACh, AChE and GABA in fetal brain tissue of mouse[J]. *Ultrasound Med Biol*, 1993, 19(5): 411-413.
- [13] OH S J, LEE J M, KIM H B, et al. Ultrasonic neuromodulation *via* astrocytic TRPA1[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(20): 3386-3401.
- [14] 柏树令, 应大君, 丁文龙, 等. 系统解剖学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 276-279.
BAI S L, YING D J, DING W L, et al. Systematic anatomy[M]. 8th ed. Beijing: Pople's Medical Publishing House, 2013: 276-279.
- [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] LEON-PINZON C, CERCOS M G, NOGUEZ P, et al. Exocytosis of serotonin from the neuronal soma is sustained by a serotonin and calcium-dependent feedback loop[J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 169.
- [18] KHRAICHE M L, PHILLIPS W B, JACKSON N, et al. Ultrasound induced increase in excitability of single neurons[C]. 2008 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Vancouver, BC, Canada: IEEE, 2008: 4246-4249.
- [19] 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[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 9671.
- [20] 薛小燕, 郭小华, 李敏, 等. 神经营养因子研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35: 3463-3466.
XUE X Y, GUO X H, LI M, et al. Research progress of neurotrophic factors[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2015, 35: 3463-3466.
- [21] JIN Z K, WEN Y Y, HU Y X, et al. MRI-guided and ultrasound-triggered release of NO by advanced nanomedicine[J]. *Nanoscale*, 2017, 9(10): 3637-3645.
- [22] BECKMAN M L, BERNSTEIN E M, QUICK M W. Multiple g protein-coupled receptors initiate protein kinase C redistribution of gaba transporters in hippocampal neurons[J]. *J Neurosci*, 1999, 19(11): RC9.
- [23] PAVLOV D, BETTENDORFF L, GORLOVA A, et al. Neuroinflammation and aberrant hippocampal plasticity in a mouse model of emotional stress evoked by exposure to ultrasound of alternating frequencies [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 90: 104-116.
- [24] KECK M E, WELT T, MULLER M B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system[J]. *Neuropharmacology*, 2002, 43(1): 101-109.
- [25] ZANGEN A, HYODO K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens[J]. *Neuroreport*, 2002, 13(18): 2401-2405.
- [26] HELMICH R C, SIEBNER H R, BAKKER M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2006, 248(1-2): 84-96.
- [27] HUERTA P T, VOLPE B T. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2009, 6: 7.
- [28] LEE K H, CHANG S Y, ROBERTS D W, et al. Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus [J]. *J Neurosurg*, 2004, 101(3): 511-517.
- [29] VAN DIJK A, KLOMPMAKERS A A, FEENSTRA M G P, et al. Deep brain stimulation of the accumbens increases dopamine, serotonin, and noradrenaline in the prefrontal cortex[J]. *J Neurochem*, 2012, 123(6): 897-903.
- [30] BRONSTEIN J M, TAGLIATI M, ALTERMAN R L, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues[J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(2): 165.
- [31] NITSCHKE M A, PAULUS W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation [J]. *J Physiol*, 2000, 527(Pt 3): 633-639.
- [32] STAGG C J, BEST J G, STEPHENSON M C, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(16): 5202-5206.
- [33] MAGARA A, BÜHLER R, MOSER D, et al. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease [J]. *J Ther Ultrasound*, 2014, 2: 11.
- [34] SPERLING S A, SHAH B B, BARRETT M J, et al. Focused ultrasound thalamotomy in Parkinson disease: nonmotor outcomes and quality of life[J]. *Neurology*, 2018, 91(14): e1275-e1284.
- [35] LIPSMAN N, MENG Y, BETHUNE A J, et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2336.
- [36] YULUG B, HANOGLU L, KILIC E. The neuroprotective effect of focused ultrasound: new perspectives on an old tool[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 131: 199-206.
- [37] KIM M, KIM C H, JUNG H H, et al. Treatment of major depressive disorder *via* magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 83: e17-e18.

(编辑:薛泽玲)