

DOI: 10. 19650/j. cnki. cjsi. J2412546

超声神经调控器件、机理与应用研究进展

余卓熙^{1,2}, 周伟¹, 刘秀芳¹, 牛丽丽¹, 孟龙¹

(1. 中国科学院深圳先进技术研究院劳特伯生物医学成像研究中心 深圳 518055; 2. 中国科学院大学 北京 100049)

摘要: 超声神经调控可无创、精准调控脑深部神经核团, 为神经科学基础研究和脑疾病治疗干预提供了全新手段, 得到了广泛的关注, 是神经调控领域的前沿热点研究方向。本文综述了超声神经调控研究进展, 重点阐述了体波换能器、声表面波器件和光声器件三类超声神经调控声学器件的原理与发展, 分析了超声神经调控的机理研究, 以及探讨了超声神经调控的生物医学应用。本文最后对超声神经调控研究进行了总结和展望, 并探讨了声遗传学的未来发展。

关键词: 超声神经调控; 超声脑刺激; 超声辐射力; 机械敏感离子通道; 声遗传学

中图分类号: TB559 TH789 **文献标识码:** A **国家标准学科分类代码:** 510.10

Ultrasound neuromodulation devices, mechanisms and applications: A narrative review

Yu Zhuoxi^{1,2}, Zhou Wei¹, Liu Xiufang¹, Niu Lili¹, Meng Long¹

(1. Paul C. Lauterbur Research Center for Biomedical Imaging, Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China; 2. University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

Abstract: Ultrasound neuromodulation offers a non-invasive method for precisely regulating deep brain nuclei, providing a novel method for fundamental neuroscience research and brain disorders treatment. Ultrasound neuromodulation has received widespread attention, becoming a cutting-edge of neuromodulation. This article reviews the research progress in ultrasound neuromodulation, with a focus on the principles and the development of three types of ultrasound neuromodulation devices, including bulk acoustic wave transducers, surface acoustic wave devices, and optoacoustic devices. Additionally, the mechanisms research of advancements in ultrasound neuromodulation are analyzed. Furthermore, biomedical applications of ultrasound neuromodulation are discussed. Finally, this article provides an outlook on ultrasound neuromodulation, and explores the future development of sonogenetics.

Keywords: ultrasound neuromodulation; ultrasound stimulation; acoustic radiation force; mechanical sensitive ion channel; sonogenetics

0 引言

神经调控是通过侵入式或非侵入式方式, 利用物理(光、磁、电、声等)或化学手段, 对中枢神经系统、外周神经系统和自主神经系统的神经元或神经信号的转导发挥兴奋、抑制或调解的作用, 从而改善患者生活质量, 提高患者神经功能的生物医学工程技术^[1]。相较于传统的神经损毁疗法以及药物疗法, 神经调控具有可逆、可调、微创等优势。特别最近无创神经调控发展迅速, 已经成为国际神经调控领域的前沿热点^[2-3]。

目前主流的神经调控技术包括深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS)、经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 和经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)。DBS 是将电极植入颅内特定神经核团, 通过可控高频电流刺激调控神经核团的异常放电。目前, DBS 已成为难治性脑疾病的有效治疗方法, 但其存在手术创伤、生物兼容和刺激靶点调控不够灵活的问题^[4-6]。TMS 和 tDCS 都是非侵入式的神经调控方式。TMS 通过磁线圈产生瞬时、高压脉冲, 从而产生垂直于线圈平面的磁场域, 磁场域作用于大脑组织并产生感应电流, 使神经细胞去极化并诱发神经

元放电;tDCS通过电极片向颅内特定区域输入恒定电流,改变大脑表面神经元膜电位的去极化或超极化方向,从而改变自发神经活动的皮质兴奋性。然而,TMS和tDCS在空间分辨率和刺激深度等方面仍面临挑战^[7]。

超声神经调控(ultrasound neuromodulation)采用超声波作为刺激能量的传播载体,其波动能量能有效穿透包括颅骨在内的生物组织。结合相控阵技术,超声波可以精准地投递到颅内深部核团。作为无创的刺激方式,超声神经调控具有高空间分辨率、高安全性等特点,有望应用在临床脑疾病的治疗与干预中。

超声神经调控技术可以追溯到20世纪初。1929年,Harvey^[8]发现超声能够刺激心肌节律性收缩。1951年,Fry等^[9]发现超声能够可逆地抑制神经元放电。2008年,Tyler等^[10]发现低强度聚焦超声可以激活神经元的钠离子通道和钙离子通道,影响神经元放电。2010年,Tufail等^[11]使用低强度聚焦超声对小鼠大脑进行经颅超声刺激,引起了小鼠肢体运动。

超声神经调控在神经科学和脑疾病治疗领域的不断发展,对超声神经调控的声学器件和系统提出了新的要求。本文首先综述了超声神经调控的声学器件的进展,包括体波换能器,声表面波器件和光声器件,分析了其未来发展方向。另外,本文从超声的机械效应,空化效应和热效应出发,对超声神经调控的机理研究进展进行了分析,并对超声神经调控的应用进行了探讨。

1 用于超声神经调控的声学器件研究进展

1.1 基于体波换能器的超声神经调控

目前,超声神经调控使用的声学器件以体波换能器为主。体波换能器利用逆压电效应,通过对压电陶瓷施加交流电压,压电陶瓷由于逆压电效应产生机械振动,从而产生超声波。表1列出了部分超声神经调控研究中使用的体波换能器的参数,包括它们的类型,尺寸,工作频率和空间分辨率(包括纵向分辨率和横向分辨率)。

表1 体波换能器参数

Table 1 Parameters of piezoelectric ultrasound transducers

参考文献,年份	类型	尺寸:阵元数,单元尺寸/mm	工作频率/MHz	横向分辨率/mm	纵向分辨率/mm
[12],2014	单阵元	75	1.68	0.73	4.5
[13],2015	单阵元	38	1.0	3	26
[14],2018	单阵元	25.4	0.5	4.3	-
[15],2018	1D阵列	128,20×5	5.0	0.8	1.6
[16],2019	环形CMUT阵列	32,8.1	0.183	2.75	-
[17],2019	1D PMUT阵列	16,0.55	0.5	~0.550	-
[18],2020	单阵元	64.3	0.5	2	12
[19],2020	半球面阵列	512,2.5	3~9	0.128	0.370
[20],2021	单阵元	12	3.8	1	2
[21],2021	集成2D阵列	26×26,5×4	10	0.215	1.68
[22],2021	1D CMUT阵列	16,2.7×3.59	5.0	0.6	-
[23],2022	盘形CMUT阵列	384,0.16	0.46	-	-
[24],2022	1D PMUT阵列	32,0.521×8.3	1.4	1	9.2
[25],2023	单阵元	4.0	1.1	2.25	2.12
[26],2024	PMUT阵列	4,1.16	0.54	-	-

单阵元换能器是应用于超声神经调控的最常见的体波换能器。但传统单阵元换能器一般尺寸较大,不易便携,且工作频率较低,空间分辨率较低^[12-14,18]。为提高单阵元换能器便携性,Zhou等^[20]使用PZT-8压电陶瓷制造了重2.0g,阵元直径为12mm的微型单阵元换能器,并在自由移动的老鼠上实现了超声调控神经元放电。He等^[25]使用3D打印技术制造了阵元直径为4mm的微型单阵元换能器,并利用声全息透镜实现了双焦点,在自

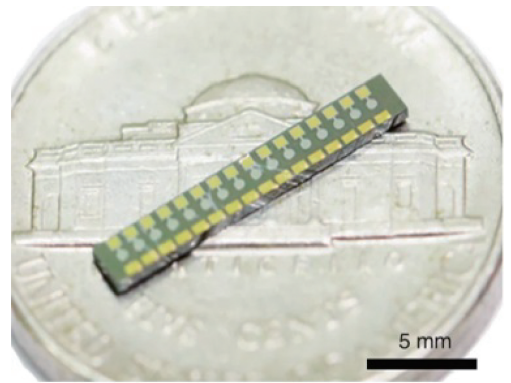
由移动的老鼠上实现了双靶点超声刺激。由于大脑是一个整体的网络,相比于刺激单一脑核团,在环路水平上刺激多个核团对疾病的干预可能更为有效。双焦点换能器能够实现同时刺激两个不同的脑区,为环路水平超声刺激提供技术保障^[27]。微型单阵元换能器的便携性和灵活性也使得研究者能够在实验动物清醒状态下进行超声神经调控研究,极大扩展了超声神经调控的应用场景,同时为研究基础脑科学机制研究提供了有力工具。

为了更好地控制焦点位置和声束方向,基于相控阵换能器的研究越来越受到人们的关注。Li等^[15]研制了一种双模1D阵列,可以实现双焦点控制,并且可在成像与神经调控的两种模式之间切换。该研究首次将阵列技术用在了对小动物的双靶点神经调控上。Estrada等^[19]制造了一种宽角半球面换能器阵列(wide-angle spherical array),可以实现对大鼠的经颅超声刺激和对大鼠大脑进行高达200 μm 范围空间分辨率的三维光声断层扫描。Costa等^[21]开发了一种2D阵换能器,并可直接与CMOS集成。与非集成的换能器相比,集成换能器的外形尺寸减小了几个数量级,且传感器和发送器间的寄生电容降低到了几个飞法。该2D阵换能器能够控制焦点在三维空间中移动。

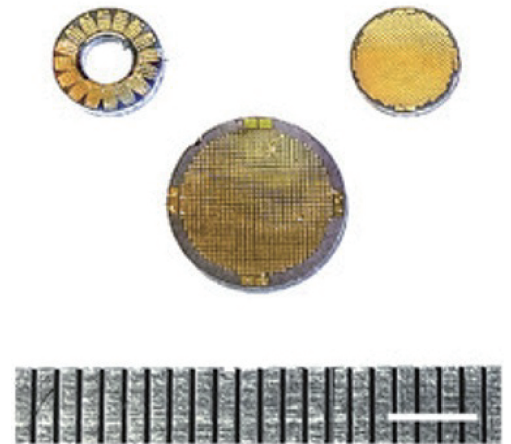
随着对便携性与空间分辨率需求的不断提高,部分研究开始使用微机械超声换能器进行超声神经调控。相较于传统体波换能器制造技术,使用微机电系统(microelectromechanical system, MEMS)技术制造的换能器成本更低,尺寸更小且共振频率更高^[28]。微机械超声换能器分为电容式微机械超声换能器(capacitive micromachined ultrasound transducers, CMUT)和压电式微机械超声换能器(piezoelectric micromachined ultrasonic transducer, PMUT)两类。PMUT通过压电效应产生超声,CMUT通过电容电极间的静电力变化引起薄膜振动产生超声^[29]。

Kim等^[16]制造了一种环形CMUT阵列换能器用于对慢性神经疾病的实时治疗。通过CMUT阵列, Kim等^[16]成功实现了在自由移动的清醒小鼠上对癫痫的实时干预,并成功实现了对自由移动小鼠睡眠快速周期和空间工作记忆的调控。Lee等^[17]制造了1D PMUT阵列,如图1(a)所示,并将其与聚二甲基硅氧烷(polydimethylsiloxane, PDMS)微流体集成,构建了细胞和脑片超声调控实验平台。Seok等^[22]制造了一种1D CMUT阵列,该阵列可实现二维平面上的焦点位置控制。Seok等通过将该CMUT阵列与定制的可编程ASIC相连,配合电源控制模块,蓝牙模块和电池,设计了无线可编程超声神经调控系统,为实现无线控制的超声神经调控器件提供了思路。Jo等^[23]制造了圆盘形CMUT阵列换能器,如图1(b)中间所示,并将其与脑电电极相集成,设计了闭环的实时便携超声神经调控系统。Furukawa等^[26]制造了四阵元PMUT阵列换能器,与微型信号采集电极相集成,设计了闭环的超声神经调控器件。利用该器件, Furukawa等^[26]在400 μm 厚的小鼠脑片上实现了细胞尺度的精准神经调控。

CMUT和PMUT微小的尺寸具有便携和高工作频率的优点,在实时闭环高空间分辨率超声神经调控研究中具有广阔的应用前景。



(a) 1D PMUT阵列^[17]
(a) 1D PMUT array^[17]



(b) 圆盘形CMUT阵列^[23]
(b) Disk-type CMUT array^[23]

图1 用于超声神经调控的微机械超声换能器
Fig. 1 Micromachined ultrasound transducers used in ultrasound neuromodulation

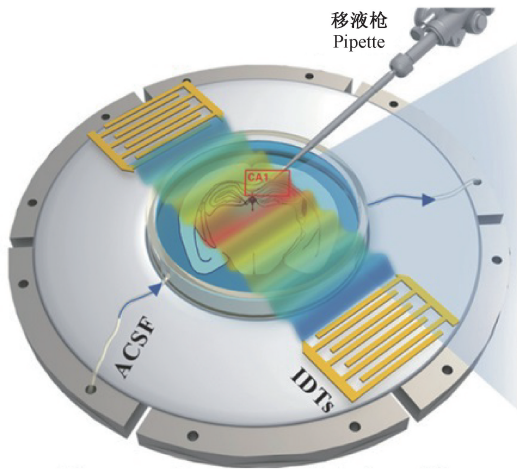
1.2 基于声表面波器件的超声神经调控

声表面波(surface acoustic wave, SAW)是一种沿着固体表面传播的声波,其能量局域在固体表面上,适用于作为超声神经调控的激励声源。声表面波通常利用叉指换能器(interdigital transducer, IDT)产生,具有频率高、功耗低等特点^[30]。

IDT由标准的MEMS技术制造,通过设计不同形状的叉指电极可实现聚焦、平面和宽带声场^[30]。用于SAW器件的最常见的压电衬底是单晶 LiNbO_3 、 LiTaO_3 和石英(SiO_2),常见的晶体切割方式包括 LiNbO_3 的 128° y-x切割和石英衬底的ST和AT切割。

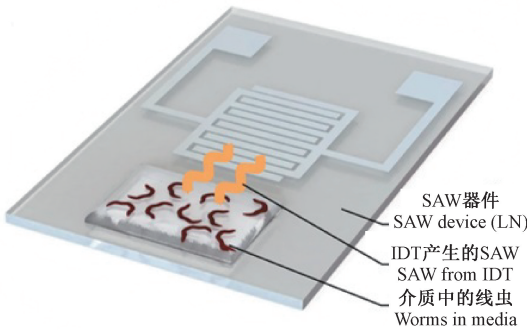
Zhou等^[31]研制的基于IDT的超声神经调控芯片实现了对秀丽隐杆线虫的运动行为的控制。Lin等^[32]通过SAW神经调控芯片产生的SAW触发了膜电位去极化,并引发了海马角锥体神经元产生动作电位,如图2(a)所示。Miansari等^[33]制造了SAW神经调控芯片用于研究SAW对秀丽隐杆线虫运动和记忆能力的影响。该芯片

使用了单端口、25 指 IDT, 能产生 20 MHz 的 SAW, 如图 2(b) 所示。



Ultrasound neuro-modulation chip
超声神经调控芯片

(a) 带有一对IDTs的SAW神经调控芯片^[32]
(a) Ultrasound neuromodulation chip with a pair of IDTs^[32]



(b) 单端口 IDT 的 SAW 神经调控芯片^[33]
(b) Ultrasound neuromodulation chip with a single IDT^[33]

图 2 用于超声神经调控的声表面波器件示意图

Fig. 2 SAW devices used in ultrasound neuromodulation

综上,SAW 器件具有易于集成的特性,并能够与膜片钳技术和钙成像技术兼容,因此被广泛地应用在超声神经调控的机理研究中。

1.3 基于光声器件的超声神经调控

由于颅骨对声波散射、反射和吸收明显,使经颅超声仅有毫米级的空间分辨率^[34]。而光声器件的出现,有望将超声神经调控的空间分辨率提升到亚毫米级^[34-36]。

光声器件是一种侵入式器件。光声器件的光纤通过植入目标脑区,利用光纤尖端的光声换能器产生高频率超声,从而实现高空间分辨率的神经调控。光声换能器通过热弹性效应产生超声,其原理是光声材料将接收到的光转化成热效应,引起材料内部的瞬时热膨胀,产生机械振动,从而产生超声^[37],如图 3 所示。

近年来,光声器件逐渐被应用于超声神经调控研究。Jiang 等^[34]制造了一种小型光纤-光声转换器(fiber-

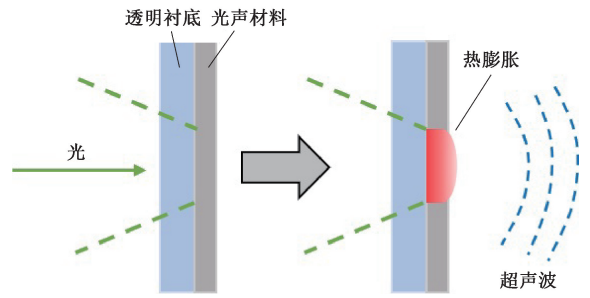
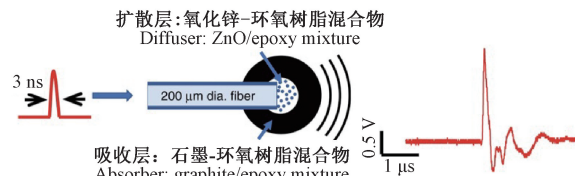


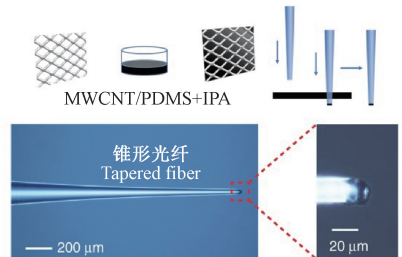
图 3 光声效应示意图

Fig. 3 Optoacoustic effect

optoacoustic converter, FOC), 该器件实现了约 500 μm 的空间分辨率,并成功应用于小鼠大脑的神经调控。超声在 FOC 的尖端产生,FOC 的尖端覆盖了两层纳米复合材料,第一层是由环氧树脂和 ZnO 纳米颗粒混合物组成的扩散层,第二层是由环氧树脂和石墨粉末的混合物组成的吸收层。Jiang 等^[38]进一步研制了基于半导体聚合物纳米颗粒的光声纳米换能器(photoacoustic nano-transducers, PANs),如图 4(a) 所示。PANs 在近红外第二窗口吸收纳秒光脉冲的情况下,通过光声效应有效地产生局部超声,且刺激空间分辨率完全由光的照射面积决定。Shi 等^[39]制造的一种锥形光纤光声发射器(tapered fiber optoacoustic emitter, TFOE)达到了 39.6 μm 的空间分辨率,使得光声能够激活单个神经元或亚细胞结构,如轴突和树突,为研究超声神经调控机理提供了有力工具。TFOE 使用的尖端覆盖层是碳纳米管(carbon nanotube, CNT)与高溶解度 PDMS 嵌合物,能使锥形光纤尖端转换效率提高一个数量级,并防止 20 μm 薄层发生光泄漏,如图 4(b) 所示。



(a) 基于半导体聚合物纳米颗粒的光声纳米换能器^[38]
(a) Semiconducting polymer nanoparticles based photoacoustic nanotransducer^[38]



(b) 基于碳纳米管与高溶解度聚二甲基硅氧烷嵌合物的锥形光纤光声发射器^[39]
(b) CNT and PDMS based tapered fiber optoacoustic emitter^[39]

图 4 用于超声神经调控的光声器件

Fig. 4 Optoacoustic devices used in ultrasound neuromodulation

2 超声神经调控的机理研究进展

超声神经调控机理研究是解决超声神经调控安全性和有效性的关键,也是深入理解神经系统的途径。超声在生物组织中主要产生3种效应,分别为:机械效应、空化效应和热效应。这3种效应对神经元的影响是超声神经调控机理研究的核心。

2.1 机械效应机制

物体对超声波的吸收、散射和反射会使得物体与声波之间发生动量和能量的交换,从而对物体产生声辐射力(acoustic radiation force, ARF)^[40]。当ARF作用于神经元上的机械敏感离子通道时,通道会被激活和打开,使细胞内外离子浓度发生改变,从而导致神经元的兴奋或抑制。能被ARF激活的机械敏感离子通道类型主要有TRP, MscL, Piezo和K2P等。

1) TRP通道

瞬时受体电位(transient receptor potential, TRP)于1975年在黑腹果蝇突变体光激发反应中被首次发现^[41]。随后,TRP通道被发现存在于绝大部分的真核生物中^[42]。TRP通道有多种类型,主要分为TRPCs(classical, TRPs)、TRPNs(no mechanoreceptor potential C, TRPs)、TRPVs(vanilloid receptor, TRPs)、TRPMs(melastatin, TRPs)、TRPMLs(mucolipins, TRPs)、TRPPs(polycystins, TRPs)和TRPA(ankyrin transmembrane protein, TRP)^[43]。TRP族中成员大多数为非选择性阳离子通道,少部分对钙离子具有高度选择性,如TRPV5和TRPV6;少部分具有钠离子选择性,如TRPM4和TRPM5^[44]。TRP通道可被多种机制调控,包括化学物、电压和温度等^[45]。通道的开放可引起细胞膜去极化,激活其他电压门控通道,导致胞内钙离子浓度发生变化,从而实现对神经功能的有效调控。

TRP族中的多个通道可以被超声激活。Li等^[46]将秀丽隐杆线虫的TRP-4基因突变后,发现线虫在运动过程中会出现头部弯曲、身体反向运动的现象,证明TRP-4通道与线虫的运动感觉相关。Ibsen等^[47]通过异常表达TRP-4通道蛋白,使特定神经元对超声波敏感,从而引发了新的行为反应。2019年,Burks等^[48]发现聚焦超声(频率=1.12 MHz)能激活肾脏和骨骼肌中的TRPC1,实现对干细胞趋向性的调控。Yoo等^[49]首次对TRP家族中几种具有机械敏感特性的通道进行了超声扫描测试,借助特异性阻断剂研究了通道对超声的响应情况。Yoo等^[49]使用超声(频率=0.3 MHz,声强=15 W/cm²)连续刺激500 ms,发现小鼠神经元上的TRPC1、TRPP1、TRPP2和TRPM4通道被超声激活。Oh等^[50]发现使用低强度低频率(频率=0.43 MHz,声压=67.3 kPa)超声

打开星形胶质细胞中的TRPA1通道改变胞内钙离子浓度,可以激活N-甲基-D-天冬氨酸受体。

2) MscL通道

大电导机械敏感离子通道(mechanosensitive channel with very large conductance, MscL)最早在大肠杆菌中被发现^[51],是一种3-nS同四聚体、同五聚体或同六聚体机械敏感通道,在微生物和古菌中高度保守且普遍存在^[52-54]。MscL的主要生理功能是感受周围环境的渗透压变化。当渗透压突然降低时,细胞膜张力会发生变化,细菌就会通过激活MscL通道释放钙、钾离子等溶质,降低内环境的渗透压,避免由渗透压快速失衡造成肿胀破裂^[55]。

2014年,Heureaux等^[56]在HEK-293细胞上成功表达MscL和MscL-G22S突变体后,使用靶向微泡介导超声(频率=10 MHz)成功激活了MscL-G22S通道,实现了MscL对超声的响应。2018年,Soloperto等^[57]证明了异源表达的、经编辑的MscL可在机械刺激下独立诱导神经元活动。这两项研究探索了超声通过MscL进行神经调控的可能性。

随着对MscL门控机制和超声机制研究的不断深入,Ye等^[58]发现大鼠海马神经元上过表达的MscL-I92L突变体在低声压(频率=29.92 MHz,声压=0.45 MPa)下可被激活。2020年,Qiu等^[59]在HEK-293T细胞和小鼠神经元上表达了MscL-G22S突变体,并证明了超声(频率=0.5 MHz,声压=0.15 MPa)可以激活HEK-293T细胞上的MscL-G22S通道,且通道对超声刺激的响应与声压呈正相关;0.05~0.35 MPa范围内的超声可以激活表达在神经元上的通道。

3) Piezo通道

Piezo通道包括Piezo1和Piezo2。Piezo1在星形胶质细胞中有表达,其激活与海马体神经发生有关^[60]。Piezo2则在与轻触觉感知和本体感觉相关的背根节(DRG)神经元中高表达^[61]。

2019年,Qiu等^[62]通过超声刺激(频率=0.5 MHz,声压=0.3 MPa)离体激活了异源表达在HEK-293T细胞上的Piezo1通道和胚胎小鼠皮层初级神经元上的内源性Piezo1通道,为利用Piezo1通道进行在体神经调控提供了新途径。Zhang等^[63]使用低强度超声(频率=2 MHz,声压=0.17 MPa)激活了Piezo1,大幅降低了声压阈值;同年Shen等^[64]将激活阈值降至0.11 MPa,占空比为50%。当占空比为10%时激活阈值则为0.6 MPa,意味着超声刺激参数可能会相互影响。该结果为通过提高占空比等方式实现在低强度超声刺激下激活离子通道提供了可能。

4) K2P通道

1996年,Lesage等^[65]发现了一种新的钾离子通道,

并将其命名为 TWIK1 (tandem of pore domains in a weak inward rectifier K⁺ channel 1)。随后,一系列同源通道也逐渐被发现,被统一归类为 K2P 族^[66]。K2P 通道有 6 种,分别为 TWIK、TREK (TWIK-related K⁺)、TASK (TWIK-related acid-sensitive K⁺)、TALK (TWIK-related acid-sensitive K⁺)、THIK (tandem pore domain halothane-inhibited K⁺) 和 TRESK (TWIK-related spinal cord K⁺)。目前发现 TREK-1、TREK-2 和 TRAAK^[66-68] 三种通道具有机械敏感特性,在神经保护、疼痛和抑郁中发挥着关键作用^[69]。

2016 年, Kubanek 等^[70] 使用超声 (频率 = 10 MHz, 声强 = 0.5~2.0 W/cm²) 成功激活了表达在非洲爪蟾卵母细胞上的 TREK-1、TREK-2 和 TRAAK 通道。Sorum 等^[71] 证明了聚焦超声 (频率 = 4.78 MHz, 声强 = 1.25 W/cm²) 可使表达在非洲爪蟾卵母细胞中的 TRAAK 通道开放,并使用全细胞膜片钳记录了超声激励下通道的开放电流,发现电流随声强升高而增大。Sorum 等^[71] 还在小鼠体内过表达了 TRAAK 通道并最终证明了超声可调控小鼠脑中的 TRAAK。

2.2 空化效应机制

空化效应指生物组织内部在超声作用下产生负压,从而产生小气泡并迅速膨胀和坍塌的现象。有研究认为,超声可能能够诱导细胞膜内空化,形成膜孔,改变膜的通透性。基于超声和细胞膜的生物力学特性,Krasovitski 等^[72] 建立了双层声孔模型 (bilayer sonophore model)。根据该模型,超声的机械能导致细胞膜周期性膨胀和收缩,即细胞膜内产生空化。随着膜拉伸强度的逐渐增加,机械敏感蛋白会被激活,细胞膜上会有孔隙形成。当细胞膜达到最大拉伸时,会出现膜破裂和不可逆损伤。

然而,双层声孔模型仅考虑了生物力学特性。2014 年,Plaksin 等^[73] 提出的神经元膜内空化激发 (neuronal intramembrane cavitation excitation, NICE) 模型在生物力学特性的基础上加入了生物电特性,弥补了双层声孔模型的不足。考虑到静息状态下细胞膜的电学特性,假设细胞膜的动态波动改变了瞬时膜电容并产生电容电流,那么电容电流可能会潜在地激活电压依赖性的钠离子和钾离子通道。NICE 模型解释了为何超声长脉冲刺激效果更好,以及说明了超声刺激结束后动作电位如何激发,这与在小鼠运动皮层上进行的实验的结果相吻合^[74-75]。2016 年,Plaksin 等^[76] 将 NICE 模型扩展到了多种类型的神经元上。

随后,Lemaire 等^[77] 针对 NICE 模型计算量大和难以理解的问题,提出了多尺度优化神经元膜内空化 (multi-scale optimized neuronal intramembrane cavitation, SONIC) 模型。相较 NICE 模型,SONIC 模型计算速度提高了超

过 3 个数量级,准确捕捉了各种皮层和丘脑神经元毫秒级电响应,并提高了对超声效应在有效膜动力学方面的解析能力。

2.3 热效应机制

超声传播过程中,部分声波能量转化为热量,引起局部组织温度升高。高强度聚焦超声的热效应能够引起细胞蛋白变性和组织凝固坏死^[78],已被应用在肿瘤消融和神经疾病治疗中。而用于超声神经调控的低强度聚焦超声产生的热效应较小,对神经系统的影响有限^[79],目前相关研究较少。

3 超声神经调控的生物医学应用研究进展

超声神经调控已经在多种脑疾病的治疗干预方面展示出潜力^[80]。表 2 列出了部分超声调控神经疾病动物模型研究,包括研究的动物模型、超声刺激位置和所用超声参数信息。

癫痫是一种慢性脑部疾病,具有易发作的特点^[91]。尽管目前已有 20 多种治疗癫痫的药物,但超过 1/3 的患者药物治疗效果不明显^[92]。对于这类患者,神经调控为干预治疗癫痫提供了新方法^[93]。

Hakimova 等^[81] 发现脉冲超声 (频率 = 0.2 MHz, 脉宽 = 1 ms, 脉冲重复频率 = 0.5 kHz) 刺激可以有效抑制腺苷酸诱导急性癫痫小鼠的疾病发作。Chen 等^[18] 在戊四氮 (pentylenetetrazide, PTZ) 诱导急性癫痫小鼠模型上研究了抑制癫痫用超声参数。脑电图结果显示,小鼠大脑在机械指数 (机械指数 $MI = P_r / \sqrt{f_c}$, 其中 P_r 是超声波的峰值负压, f_c 是中心频率,用于反映超声波机械效应强度) 为 0.75 的聚焦超声 (频率 = 0.5 MHz) 下作用 600 s 能够有效抑制癫痫发生。Lin 等^[82] 使用脉冲超声 (频率 = 750 kHz, 脉宽 = 300 μ s, 脉冲重复频率 = 1 kHz) 对青霉素诱导慢性癫痫猴模型进行了超声神经调控,并在片上系统上对 15 位癫痫病人的离体脑片进行了超声调控 (频率 = 28 MHz, 声强 = 465 mW/cm²), 抑制效率达到 65% 以上。该研究首次证明了低强度脉冲超声可以改善癫痫非人灵长类动物模型的电生理活动 (如图 5 所示) 和行为学,并可有效抑制人的离体癫痫脑组织异常放电。

上述研究证明超声神经调控可以作为一种有效的非侵入性手段来抑制癫痫放电,具有临床应用潜力。

阿兹海默症 (alzheimer's disease, AD) 是一种常见的神经退行性疾病。目前治疗 AD 的药物以胆碱能和谷氨酰胺神经递质为靶点,但其神经保护作用仍存在争议^[94]。有研究表明,超声神经调控能够刺激大脑内神经核团,提高神经元兴奋性,增加内源性神经营养因子的分泌^[11,95]。超声神经调控在减轻脑疾病引起的脑损伤、记忆障碍和认知功能障碍上具有应用潜力^[96]。Lin 等^[13]

表 2 超声调控神经疾病动物模型研究

Table 2 Researches of ultrasound neuromodulation on animal models

参考文献,年份	神经疾病动物模型	刺激位置	超声参数
[81],2015	腺苷酸注射海马体 CA3 致急性癫痫小鼠	海马体	频率=0.2 MHz,脉宽=1 ms,脉冲重复频率=0.5 kHz
[18],2020	PTZ 致急性癫痫小鼠	皮质、海马体和丘脑	频率=0.5 MHz,占空比=30%,超声暴露时间=600 s,MI=0.75,强度=Ispta=2.812 W/cm ²
[82],2020	青霉素致右额叶慢性癫痫猴	右额叶	频率=750 kHz,脉宽=300 μs,脉冲重复频率=1 kHz,声处理持续时间=200 ms,刺激间隔=5 s,强度=Isppa=2.02 W/cm ²
[13],2015	铝致 AD 大鼠	双侧海马体	频率=1 MHz,脉宽=50 ms,脉冲重复频率=1 Hz,占空比=5%,声处理持续时间=5 min,刺激间隔=5 min,强度=Ispta=528 mW/cm ²
[83],2014	CRND8 转基因致 AD 小鼠	双侧海马体	频率=1.68 MHz,脉宽=10 ms,脉冲重复频率=1 Hz,超声暴露时间=120 s,强度=平均峰值声压=1.18 MPa
[84],2015	APP23 转基因致 AD 小鼠	海马体	频率=1 MHz,脉冲重复频率=10 Hz,占空比=10%,声处理持续时间=6 s,强度=峰值稀疏压力=0.7 MPa
[85],2019	tau 蛋白 K369I 转基因致 AD 小鼠	全脑	频率=1 MHz,脉冲重复频率=10 Hz,占空比=10%,声处理持续时间=6 s,强度=峰值稀疏压力=0.65 MPa
[86],2023	APP/PS-1 转基因致 AD 小鼠	海马体和皮质	频率=500 kHz,脉宽=0.1 ms,脉冲重复频率=500 Hz,占空比=5%,声处理持续时间=1 s,刺激间隔=1 s,强度=声压=0.34 MPa
[87],2019	MPTP 致亚急性 PD 小鼠	丘脑底核和苍白球	频率=3.8 MHz,脉宽=0.1 ms,脉冲重复频率=1 kHz,占空比=50%,声处理持续时间=1 s,刺激间隔=4 s,MI=0.17,强度=Ispta=180 mW/cm ²
[88],2019	MPTP 致急性 PD 小鼠	运动皮层	频率=800 kHz,脉宽=1 ms,脉冲重复频率=100 Hz,占空比=10%,声处理持续时间=6 s,刺激间隔=10 s,强度=Isppa=760 mW/cm ²
[89],2020	MPTP 致亚急性 PD 小鼠	全脑	频率=1 MHz,MI=1.43,超声暴露时间=5 min,强度=0.3 W/cm ²
[20],2021	MPTP 致慢性 PD 小鼠	丘脑底核	频率=3.8 MHz,脉宽=0.5 ms,脉冲重复频率=1 kHz,占空比=50%,声处理持续时间=1 s,刺激间隔=4 s,MI=0.17,强度=Ispta=430 mW/cm ²
[90],2022	6-OHDA 注射右纹状体致 PD 大鼠	右纹状体	频率=1.0 MHz,脉宽=50 ms,脉冲重复频率=1 Hz,占空比=5%,声处理持续时间=5 min,刺激间隔=5 min,强度=Ispta=528 mW/cm ²
[14],2019	急性束缚应激大鼠	前边缘皮质	频率=0.5 MHz,脉宽=0.4 ms,脉冲重复频率=1.5 kHz,占空比=60%,声处理持续时间=400 ms,刺激间隔=3 s,强度=声压=0.38 MPa

研究了超声对铝致 AD 大鼠脑损伤的保护作用。使用超声(频率=1 MHz,脉宽=50 ms,脉冲重复频率=1 Hz)对大鼠双侧海马体持续刺激 15 min 后,发现超声刺激能够降低海马体中的铝浓度、乙酰胆碱酯酶活性和淀粉样蛋白 β(Aβ) 沉积,同时促进了神经营养因子的增加。Burgess 等^[83]使用超声(频率=1.68 MHz,脉宽=10 ms,脉冲重复频率=1 Hz)持续刺激 CRND8 转基因致 AD 小鼠双侧海马体后,发现海马新生神经元数量增加超过 250%。同时 Y 迷宫分析也证明了 AD 小鼠的空间学习能力得到改善。

Leinenga 等^[84]用扫描超声(频率=1 MHz,脉冲重复频率=10 Hz)治疗 APP23 转基因致 AD 小鼠,发现 75%

的受超声治疗小鼠的海马体中的 Aβ 斑块被清除,且小鼠的运动能力和认知能力有所改善。小鼠行为的改变与 Aβ 斑块的减少以及齿状回可塑性的增加有关。Pandit 等^[85]研究了超声神经调控对 tau 蛋白 K369I 转基因致 AD 小鼠模型的影响,这些小鼠的皮质和海马体中存在大量神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。结果表明,超声刺激(频率=1 MHz,脉冲重复频率=10 Hz)能使 tau 蛋白磷酸化并使 NFTs 减少一半,尤其在海马体中表现明显。经过超声治疗后,雷帕霉素靶蛋白(makmmalian tarogest of rapamycin, mTOR)活性明显降低,p62 阳性点数量增加,表明超声神经调控可通过提高神经元自噬活性来抑制 AD。Zhang 等^[86]的最新研究发现超声可以激

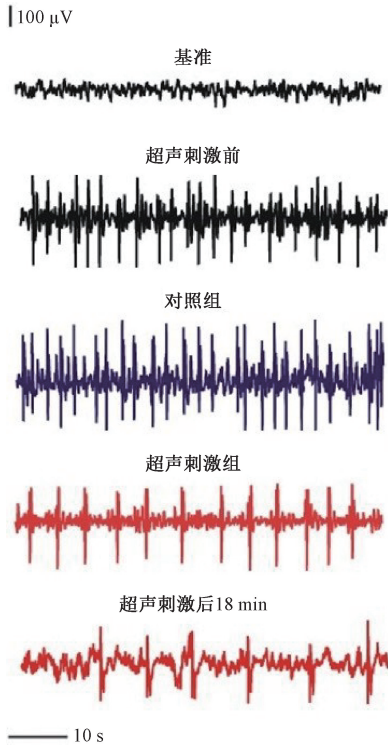


图5 癫痫猴模型的基准、超声刺激前、对照组、超声刺激组和超声刺激后 18 min 的脑电图^[82]

Fig. 5 EEG recordings of epileptic monkey models in the baseline, before ultrasound (US), sham, US and after US^[82]

活正常小鼠中的端粒酶相关蛋白,并在 APP/PS-1 转基因致 AD 小鼠中观察到超声(频率 = 500 kHz,脉宽 = 0.1 ms,脉冲重复频率 = 500 Hz)刺激可以减缓皮质和心肌组织的端粒缩短,并改善 AD 小鼠的空间学习和记忆能力。研究还发现超声刺激可以显著减缓老年小鼠大脑皮层和外周血液的端粒缩短,并改善老年小鼠运动和认知功能,如图 6 所示。

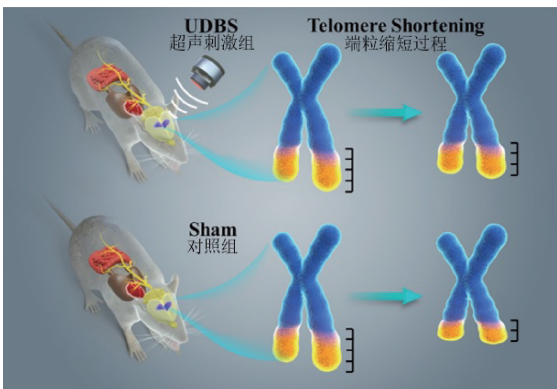


图6 超声神经调控缓解衰老和阿兹海默症小鼠端粒缩短示意图^[86]

Fig. 6 Alleviation of telomere shortening in aging and AD mice by ultrasound neuromodulation^[86]

综上所述,超声可以通过不同机制治疗 AD,包括激活小胶质细胞清除 A β 蛋白,以及通过细胞自噬清除 tau 蛋白。而最新研究发现的超声减缓端粒缩短作用为 AD 的治疗提供了新机制。

帕金森病 (parkinson's disease, PD),又称为帕金森综合征。PD 的早期症状表现为颤抖、肢体僵硬、运动功能减退和步态异常^[97],随病情的发展症状会不断积累,并可能伴有认知障碍和抑郁症等并发症^[98]。

对 PD 动物模型的超声神经调控研究起步较晚。2019 年,Zhou 等^[87]在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 致亚急性 PD 小鼠模型上,用超声(频率 = 3.8 MHz,脉宽 = 0.1 ms,脉冲重复频率 = 1 kHz)分别刺激了其丘脑底核和苍白球。研究发现,与对照组相比,小鼠受超声刺激区域的 c-Fos 蛋白表达增加,且黑质(SN)中酪氨酸羟化酶阳性 (TH⁺) 神经元增多,表明超声能导致神经活动增加,以及 SN 中可能发生了凋亡抑制。这意味着超声能通过提高神经元兴奋性治疗 PD。同年,Zhou 等^[88]的另外一项研究通过 MPTP 构建了急性 PD 小鼠模型,利用超声(频率 = 800 kHz,脉宽 = 1 ms,脉冲重复频率 = 100 Hz)对小鼠的运动皮层进行了刺激。在该研究中除了再次发现 c-Fos 蛋白表达增加外,还发现了运动皮层纹状体中的抗氧化酶水平升高。2020 年,Xu 等^[89]的实验结果证明了超声神经调控对 MPTP 致亚急性 PD 小鼠的运动能力的改善。研究还发现与未接受超声治疗的 PD 小鼠相比,接受治疗的小鼠的黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNc)中 TH⁺ 神经元数和纹状体多巴胺水平有所增加。随后,Zhou 等^[20]在 MPTP 致慢性 PD 小鼠模型上进一步研究了超声神经调控对神经炎症的影响。通过使用超声(频率 = 3.8 MHz,脉宽 = 0.5 ms,脉冲重复频率 = 1 kHz)对丘脑底核进行刺激后,发现接受超声治疗的 PD 小鼠的 SN 和纹状体中的促炎细胞因子和下游炎症标志物水平降低,小胶质细胞和星形胶质细胞活性降低,以及 SNc 和纹状体中 α -突触核蛋白减少。Song 等^[90]在此基础上,对 6-羟基多巴胺 (6-hydroxydopamine hydrobromide, 6-OHDA) 注射右侧纹状体致 PD 大鼠模型进行了低强度脉冲超声(频率 = 1.0 MHz,脉宽 = 50 ms,脉冲重复频率 = 1 Hz)靶向治疗。在治疗 6 周后发现,与未治疗相比,6-OHDA 引起的胶质细胞活化受到抑制,炎症标志物水平降低,并伴有胶质细胞源性神经营养因子增加。研究同时还发现,受损的血脑屏障和受超声的 SN 区域的完整性也得到了恢复。

在抑郁症方面,Zhang 等^[14]使用超声(频率 = 0.5 MHz,脉宽 = 0.4 ms,脉冲重复频率 = 1.5 kHz)刺激急性束缚应激大鼠模型前边缘皮质 2 周后,发现大鼠的抑郁症状有所缓解。进一步研究发现,超声组的同侧脑

分泌的脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 显著增强。此前, BDNF 已被证明参与海马体的神经发生调节, 而海马神经发生减少与抑郁症有关^[99]。还有研究表明超声刺激可促进海马神经发生^[12], 但其生物物理机制尚未明了。

除了能够增加 BDNF 的表达外, 超声神经调控还可以抑制对神经元有害的氧化应激损伤反应。Zhao 等^[100]在 pc12 神经细胞上研究发现, 超声激活了 K2P 通道, 调节了 PI3K-Akt 和 ERK1/2 信号通路, 从而抵抗了 1-甲基-4-苯基吡啶 (1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP+) 诱导的氧化应激损伤反应。因此, 超声神经调控有望成为一种有效的非侵入式抗抑郁治疗工具, 满足目前临床需求。

此外, 有研究表明, 超声神经调控还可能用于治疗震颤、慢性疼痛和脑损伤导致的神经功能障碍^[101-103]。

4 结 论

超声神经调控器件性能和超声神经机理是影响其实际应用的关键因素。随着声学器件的发展, 经颅导致的衰减、调控精度以及器件便携性等问题被有效解决; 同时, 超声神经调控的机理也正逐步明晰。目前, 在动物模型上进行的超声神经调控研究不断取得突破, 不仅证明了超声神经调控治疗神经系统疾病的可行性, 而且使其有望成为一种新的干预手段。

此外, 随着对机械敏感离子通道研究的不断深入, 声遗传学 (sonogenetics) 正逐步发展。声遗传学通过利用基因工程在神经元上表达特定机械敏感离子通道, 再利用声辐射力将其激活, 从而实现对神经元的兴奋或抑制^[47]。然而, 由于声遗传学尚处于起步阶段, 仍需要大量基础研究对关键的在体性能指标进行评估, 如时空分辨率、选择性、特异性和安全性等。未来, 解析超声调控神经元离子通道动力学机理将促进计算声遗传学发展, 从而用于预测声遗传的影响, 以及帮助开发更具神经选择性的超声参数^[104]。声遗传学将为超声神经调控提供新的途径, 实现对神经元的特异性调控, 是超声神经调控领域的重要发展方向。

总之, 随着对超声神经调控机制理解的不断深入, 以及超声器件的不断发展, 超声神经调控必将在脑神经科学基础研究和中枢神经系统疾病临床治疗中发挥更大作用。

参考文献

- [1] LEWIS P M, THOMSON R H, ROSENFELD J V, et al. Brain neuromodulation techniques: A review [J]. *Neuroscientist*, 2016, 22(4): 406-421.
- [2] KRAMES E S, PECKHAM P H, REZAI A, et al. Chapter 1-what is neuromodulation? [M]. *Neuromodulation*. San Diego: Academic Press, 2009: 3-8.
- [3] JOHNSON M D, LIM H H, NETOFF T I, et al. Neuromodulation for brain disorders: Challenges and opportunities [J]. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 2013, 60(3): 610-624.
- [4] MAYBERG H S, LOZANO A M, VOON V, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression [J]. *Neuron*, 2005, 45(5): 651-660.
- [5] FASANO A, AQUINO C C, KRAUSS J K, et al. Axial disability and deep brain stimulation in patients with parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(2): 98-110.
- [6] RESSLER K J, MAYBERG H S. Targeting abnormal neural circuits in mood and anxiety disorders: From the laboratory to the clinic [J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10(9): 1116-1124.
- [7] 黎国锋, 邱维宝, 钱明, 等. 超声神经调控技术与科学仪器 [J]. *生命科学仪器*, 2017, 15(1): 3-8. LI G F, QIU W B, QIAN M, et al. Ultrasonic neuromodulation technology and scientific equipment [J]. *Life Science Instruments*, 2017, 15(1): 3-8.
- [8] HARVEY E N. The effect of high frequency sound waves on heart muscle and other irritable tissues [J]. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 1929, 91(1): 284-290.
- [9] FRY W J, TUCKER D, FRY F J, et al. Physical factors involved in ultrasonically induced changes in living systems: II. Amplitude duration relations and the effect of hydrostatic pressure for nerve tissue [J]. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 1951, 23(3): 364-368.
- [10] 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.
- [11] TUFAIL Y, MATYUSHOV A, BALDWIN N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits [J]. *Neuron*, 2010, 66(5): 681-694.
- [12] SCARCELLI T, JORDAO J F, O'REILLY M A, et al. Stimulation of hippocampal neurogenesis by transcranial focused ultrasound and microbubbles in adult mice [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(2): 304-307.
- [13] 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(1): 9671.
- [14] ZHANG D Q, LI H D, SUN J F, et al. Antidepressant-

- like effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66(2): 411-420.
- [15] LI G F, QIU W B, HONG J H, et al. Imaging-guided dual-target neuromodulation of the mouse brain using array ultrasound [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2018, 65(9): 1583-1589.
- [16] KIM H, KIM S, SIM N S, et al. Miniature ultrasound ring array transducers for transcranial ultrasound neuromodulation of freely-moving small animals [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(2): 251-255.
- [17] LEE J, KO K, SHIN H, et al. A mems ultrasound stimulation system for modulation of neural circuits with high spatial resolution in vitro [J]. *Microsyst Nanoeng*, 2019, 5(1): 28.
- [18] CHEN S G, TSAI C H, LIN C J, et al. Transcranial focused ultrasound pulsation suppresses pentylenetetrazol induced epilepsy in vivo [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(1): 35-46.
- [19] ESTRADA H, OZBEK A, ROBIN J, et al. Spherical array system for high-precision transcranial ultrasound stimulation and optoacoustic imaging in rodents [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2021, 68(1): 107-115.
- [20] ZHOU H, MENG L, XIA X, et al. Transcranial ultrasound stimulation suppresses neuroinflammation in a chronic mouse model of parkinson's disease [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021, 68(11): 3375-3387.
- [21] COSTA T, SHI C, TIEN K, et al. An integrated 2d ultrasound phased array transmitter in cmos with pixel pitch-matched beamforming [J]. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2021, 15(4): 731-742.
- [22] SEOK C, YAMANER F Y, SAHIN M, et al. A wearable ultrasonic neurostimulator-part i: A 1d cmut phased array system for chronic implantation in small animals [J]. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2021, 15(4): 692-704.
- [23] JO Y, LEE S M, JUNG T, et al. General-purpose ultrasound neuromodulation system for chronic, closed-loop preclinical studies in freely behaving rodents [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022, 9(34): e2202345.
- [24] TIPSAWAT P, ILHAM S J, YANG J I, et al. 32 element piezoelectric micromachined ultrasound transducer (pmut) phased array for neuromodulation [J]. *IEEE Open Journal of Ultrasonics, Ferroelectrics, and Frequency Control*, 2022, 2: 184-193.
- [25] HE J R, ZHU Y Y, WU C W, et al. Simultaneous multi-target ultrasound neuromodulation in freely-moving mice based on a single-element ultrasound transducer [J]. *J Neural Eng*, 2023, 20(1): 016021, 1-16.
- [26] FURUKAWA R, YOSHIKAWA T, MURAKAMI S, et al. A piezoelectric micromachined ultrasound transducer combined with recording electrodes for acute brain preparations in vitro [J]. *J Neurosci Methods*, 2024, 403: 110048.
- [27] MARDER E. Neuromodulation of neuronal circuits: Back to the future [J]. *Neuron*, 2012, 76(1): 1-11.
- [28] AKHBARI S, SAMMOURA F, EOVIINO B, et al. Bimorph piezoelectric micromachined ultrasonic transducers [J]. *Journal of Microelectromechanical Systems*, 2016, 25(2): 326-336.
- [29] MOISELLO E, NOVARESI L, SARKAR E, et al. Pmut and cmut devices for biomedical applications: A review [J]. *IEEE Access*, 2024, 12: 18640-18657.
- [30] MENG L, CAI F, LI F, et al. Acoustic tweezers [J]. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 2019, 52(27): 273001.
- [31] ZHOU W, WANG J J, WANG K Y, et al. Ultrasound neuro-modulation chip: Activation of sensory neurons in caenorhabditis elegans by surface acoustic waves [J]. *Lab Chip*, 2017, 17(10): 1725-1731.
- [32] LIN Z, ZHOU W, HUANG X, et al. On-chip ultrasound modulation of pyramidal neuronal activity in hippocampal slices [J]. *Advanced Biosystems*, 2018, 2(8): 1800041.
- [33] MIANSARI M, MEHTA M D, SCHILLING J M, et al. Inducing mild traumatic brain injury in C. elegans via cavitation-free surface acoustic wave-driven ultrasonic irradiation [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 12775.
- [34] JIANG Y, LEE H J, LAN L, et al. Optoacoustic brain stimulation at submillimeter spatial precision [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 881.
- [35] LI Y M, JIANG Y, LAN L, et al. Optically-generated focused ultrasound for noninvasive brain stimulation with ultrahigh precision [J]. *Light Sci Appl*, 2022, 11(1): 321.
- [36] SHI L L, JIANG Y, ZHENG N, et al. High-precision neural stimulation through optoacoustic emitters [J]. *Neurophotonics*, 2022, 9(3): 032207.
- [37] LEE T, BAAC H W, LI Q, et al. Efficient photoacoustic conversion in optical nanomaterials and composites [J]. *Advanced Optical Materials*, 2018, 6(24): 1800491, 1-30.
- [38] JIANG Y, HUANG Y, LUO X, et al. Neural stimulation in vitro and in vivo by photoacoustic nanotransducers [J]. *Matter*, 2021, 4(2): 654-674.

- [39] SHI L, JIANG Y, FERNANDEZ F R, et al. Non-genetic photoacoustic stimulation of single neurons by a tapered fiber optoacoustic emitter [J]. *Light Sci Appl*, 2021, 10(1): 143.
- [40] FRIEND J, YEO L Y. Microscale acoustofluidics: Microfluidics driven via acoustics and ultrasonics [J]. *Reviews of Modern Physics*, 2011, 83(2): 647-704.
- [41] MINKE B, WU C F, PAK W L. Induction of photoreceptor voltage noise in the dark in drosophila mutant [J]. *Nature*, 1975, 258(5530): 84-87.
- [42] NILIUS B, VOETS T. Trp channels: A tr(i)p through a world of multifunctional cation channels [J]. *Pflügers Archiv*, 2005, 451(1): 1-10.
- [43] CHRISTENSEN A P, COREY D P. Trp channels in mechanosensation: Direct or indirect activation? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(7): 510-521.
- [44] CLAPHAM D E. Trp channels as cellular sensors [J]. *Nature*, 2003, 426(6966): 517-524.
- [45] NILIUS B, OWSIANIK G. The transient receptor potential family of ion channels [J]. *Genome Biol*, 2011, 12(3): 1-11.
- [46] LI W, FENG Z Y, STERNBERG P W, et al. A *C. elegans* stretch receptor neuron revealed by a mechanosensitive trp channel homologue [J]. *Nature*, 2006, 440(7084): 684-687.
- [47] IBSEN S, TONG A, SCHUTT C, et al. Sonogenetics is a non-invasive approach to activating neurons in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Nature Communications*, 2015, 6(1): 8264.
- [48] BURKS S R, LORSUNG R M, NAGLE M E, et al. Focused ultrasound activates voltage-gated calcium channels through depolarizing *trpc1* sodium currents in kidney and skeletal muscle [J]. *Theranostics*, 2019, 9(19): 5517-5531.
- [49] YOO S, MITTELSTEIN D R, HURT R C, et al. Focused ultrasound excites cortical neurons via mechanosensitive calcium accumulation and ion channel amplification [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 493.
- [50] OH S J, LEE J M, KIM H B, et al. Ultrasonic neuromodulation via astrocytic *trpa1* [J]. *Curr Biol*, 2019, 29(20): 3386-3401. e8.
- [51] MARTINAC B, BUECHNER M, DELCOUR A H, et al. Pressure-sensitive ion channel in *Escherichia coli* [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1987, 84(8): 2297-2301.
- [52] KLODA A, MARTINAC B. Mechanosensitive channels of bacteria and archaea share a common ancestral origin [J]. *Eur Biophys J*, 2002, 31(1): 14-25.
- [53] KUNG C, MARTINAC B, SUKHAREV S. Mechano-sensitive channels in microbes [J]. *Annu Rev Microbiol*, 2010, 64(1): 313-329.
- [54] BOULOS R A. Antimicrobial dyes and mechanosensitive channels [J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2013, 104(2): 155-167.
- [55] SUKHAREV S, DURELL S R, GUY H R. Structural models of the *mscL* gating mechanism [J]. *Biophys J*, 2001, 81(2): 917-936.
- [56] HEUREAUX J, CHEN D, MURRAY V L, et al. Activation of a bacterial mechanosensitive channel in mammalian cells by cytoskeletal stress [J]. *Cell Mol Bieng*, 2014, 7(3): 307-319.
- [57] SOLOPERTO A, BOCCACCIO A, CONTESTABILE A, et al. Mechano-sensitization of mammalian neuronal networks through expression of the bacterial large-conductance mechanosensitive ion channel [J]. *Journal of Cell Science*, 2018, 131(5): JCS210393.
- [58] YE J, TANG S Y, MENG L, et al. Ultrasonic control of neural activity through activation of the mechanosensitive channel *mscL* [J]. *Nano Lett*, 2018, 18(7): 4148-4155.
- [59] QIU Z, KALA S, GUO J, et al. Targeted neurostimulation in mouse brains with non-invasive ultrasound [J]. *Cell Rep*, 2020, 32(7): 108033.
- [60] CHI S, CUI Y, WANG H, et al. Astrocytic *piezo1*-mediated mechanotransduction determines adult neurogenesis and cognitive functions [J]. *Neuron*, 2022, 110(18): 2984-2999. e8.
- [61] COSTE B, MATHUR J, SCHMIDT M, et al. *Piezo1* and *piezo2* are essential components of distinct mechanically activated cation channels [J]. *Science*, 2010, 330(6000): 55-60.
- [62] QIU ZH H, GUO J H, KALA S, et al. The mechanosensitive ion channel *piezo1* significantly mediates in vitro ultrasonic stimulation of neurons [J]. *Iscience*, 2019, 21: 448-457.
- [63] ZHANG L G, LIU X J, GAO L, et al. Activation of *piezo1* by ultrasonic stimulation and its effect on the permeability of human umbilical vein endothelial cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131: 110796.
- [64] SHEN X, SONG Z, XU E, et al. Sensitization of nerve cells to ultrasound stimulation through *piezo1*-targeted microbubbles [J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2021, 73: 105494.
- [65] LESAGE F, GUILLEMARE E, FINK M, et al. *Twik-1*, a ubiquitous human weakly inward rectifying K^+ channel with a novel structure [J]. *EMBO J*, 1996, 15(5): 1004-1011.

- [66] RENIGUNTA V, SCHLICHTHÖRL G, DAUT J. Much more than a leak: Structure and function of k2p-channels [J]. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2015, 467(5): 867-894.
- [67] PATEL A J, LAZDUNSKI M, HONORE E. Lipid and mechano-gated 2p domain k(+) channels [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2001, 13(4): 422-428.
- [68] FELICIANGELI S, CHATELAIN F C, BICHET D, et al. The family of k2p channels: Salient structural and functional properties [J]. *J Physiol*, 2015, 593(12): 2587-2603.
- [69] CADAVEIRA-MOSQUERA A, RIBEIRO S J, REBOREDA A, et al. Activation of trek currents by the neuroprotective agent riluzole in mouse sympathetic neurons [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(4): 1375-1385.
- [70] KUBANEK J, SHI J Y, MARSH J, et al. Ultrasound modulates ion channel currents [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 24170.
- [71] SORUM B, RIETMEIJER R A, GOPAKUMAR K, et al. Ultrasound activates mechanosensitive traak k⁺ channels through the lipid membrane [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2021, 118(6): e2006980118.
- [72] KRASOVITSKI B, FRENKEL V, SHOHAM S, et al. Intramembrane cavitation as a unifying mechanism for ultrasound-induced bioeffects [J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2011, 108(8): 3258-3263.
- [73] PLAKSIN M, SHOHAM S, KIMMEL E. Intramembrane cavitation as a predictive bio-piezoelectric mechanism for ultrasonic brain stimulation [J]. *Physical Review X*, 2014, 4(1): 011004.
- [74] DI BIASE L, FALATO E, DI LAZZARO V. Transcranial focused ultrasound (tfus) and transcranial unfocused ultrasound (tus) neuromodulation: From theoretical principles to stimulation practices [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 549.
- [75] 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(2): 312-331.
- [76] PLAKSIN M, KIMMEL E, SHOHAM S. Cell-type-selective effects of intramembrane cavitation as a unifying theoretical framework for ultrasonic neuromodulation [J]. *Eneuro*, 2016, 3(3): ENEURO.0136-0115. 2016.
- [77] LEMAIRE T, NEUFELD E, KUSTER N, et al. Understanding ultrasound neuromodulation using a computationally efficient and interpretable model of intramembrane cavitation [J]. *J Neural Eng*, 2019, 16(4): 046007.
- [78] 李茜, 陈雪莹, 王冬. 低强度聚焦超声神经调控作用研究进展 [J]. *中国医学影像技术*, 2021, 37(7): 1078-1081.
- LI X, CHEN X Y, WANG D. Research progresses of neuromodulation of low-intensity focused ultrasound [J]. *Chinese Journal of Medical Imaging Technology*, 2021, 37(7): 1078-1081.
- [79] 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 [J]. *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. The progress of low intensity focused ultrasound on the regulation of central nervous system [J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2018, 45(4): 422-431.
- [80] LOZANO A M, LIPSMAN N, BERGMAN H, et al. Deep brain stimulation: Current challenges and future directions [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(3): 148-160.
- [81] 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 [J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 49: 26-32.
- [82] LIN ZH R, MENG L, ZOU J J, et al. Non-invasive ultrasonic neuromodulation of neuronal excitability for treatment of epilepsy [J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5514-5526.
- [83] BURGESS A, DUBEY S, YEUNG S, et al. Alzheimer disease in a mouse model: Mr imaging-guided focused ultrasound targeted to the hippocampus opens the blood-brain barrier and improves pathologic abnormalities and behavior [J]. *Radiology*, 2014, 273(3): 736-745.
- [84] LEINENGA G, GOTZ J. Scanning ultrasound removes amyloid-beta and restores memory in an alzheimer's disease mouse model [J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(278): 278ra33.
- [85] PANDIT R, LEINENGA G, GOTZ J. Repeated ultrasound treatment of tau transgenic mice clears neuronal tau by autophagy and improves behavioral functions [J]. *Theranostics*, 2019, 9(13): 3754-3767.
- [86] ZHANG Y, PANG N, HUANG X, et al. Ultrasound deep brain stimulation decelerates telomere shortening in alzheimer's disease and aging mice [J]. *Fundamental Research*, 2023, 3(3): 469-478.
- [87] ZHOU H, NIU L, MENG L, et al. Noninvasive ultrasound deep brain stimulation for the treatment of

- parkinson's disease model mouse [J]. *Research (Wash D C)*, 2019, 2019: 1748489.
- [88] ZHOU H, NIU L, XIA X, et al. Wearable ultrasound improves motor function in an mptp mouse model of parkinson's disease [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66(11): 3006-3013.
- [89] XU T, LU X, PENG D, et al. Ultrasonic stimulation of the brain to enhance the release of dopamine-A potential novel treatment for parkinson's disease [J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2020, 63: 104955.
- [90] SONG W S, SUNG C Y, KE C H, et al. Anti-inflammatory and neuroprotective effects of transcranial ultrasound stimulation on parkinson's disease [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2022, 48(2): 265-274.
- [91] THIJS R D, SURGES R, O'BRIEN T J, et al. Epilepsy in adults [J]. *The Lancet*, 2019, 393(10172): 689-701.
- [92] MANFORD M. Recent advances in epilepsy [J]. *J Neurol*, 2017, 264(8): 1811-1824.
- [93] ROLSTON J D, DENG H, WANG D D, et al. Multiple subpial transections for medically refractory epilepsy: A disaggregated review of patient-level data [J]. *Neurosurgery*, 2018, 82(5): 613-620.
- [94] MANGIALASCHE F, SOLOMON A, WINBLAD B, et al. Alzheimer's disease: Clinical trials and drug development [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(7): 702-716.
- [95] TSAI S J. Transcranial focused ultrasound as a possible treatment for major depression [J]. *Medical Hypotheses*, 2015, 84(4): 381-383.
- [96] REN C, LI J M, LIN X. Lipus enhance elongation of neurites in rat cortical neurons through inhibition of gsk-3 β [J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2010, 23(3): 244-249.
- [97] CLARKE C E. Parkinson's disease [J]. *BMJ*, 2007, 335(7617): 441-445.
- [98] SVEINBJORNSDOTTIR S. The clinical symptoms of parkinson's disease [J]. *Journal of Neurochemistry*, 2016, 139(S1): 318-324.
- [99] KOO J W, CHAUDHURY D, HAN M H, et al. Role of mesolimbic brain-derived neurotrophic factor in depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 86(10): 738-748.
- [100] ZHAO L, FENG Y, SHI AI W, et al. Neuroprotective

effect of low-intensity pulsed ultrasound against mpp (+)-induced neurotoxicity in pc12 cells: Involvement of k2p channels and stretch-activated ion channels [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2017, 43(9): 1986-1999.

- [101] MONTI M M, SCHNAKERS C, KORB A S, et al. Non-invasive ultrasonic thalamic stimulation in disorders of consciousness after severe brain injury: A first-in-man report [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(6): 940-941.
- [102] SHARABI S, DANIELS D, LAST D, et al. Non-thermal focused ultrasound induced reversible reduction of essential tremor in a rat model [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(1): 1-8.
- [103] HAMEROFF S, TRAKAS M, DUFFIELD C, et al. Transcranial ultrasound (tus) effects on mental states: A pilot study [J]. *Brain Stimulation*, 2013, 6(3): 409-415.
- [104] LIU T, CHOI M H, ZHU J, et al. Sonogenetics: Recent advances and future directions [J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(5): 1308-1317.

作者简介



余卓熙,2023年于暨南大学获得学士学位,现为中国科学院深圳先进技术研究院硕士研究生,主要研究方向为超声操控、超声生物效应。

E-mail:yuzhuoxi23@mails.ucas.ac.cn

Yu Zhuoxi received his B. Sc. degree from Jinan University in 2023. He is currently a master student at Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences. His main research interests include acoustic manipulation and ultrasound bioeffects.



孟龙(通信作者),2007年于沈阳工业大学获得学士学位,2009年于东北大学获得硕士学位,2012年于中国科学院大学获得博士学位,现为中国科学院深圳先进技术研究院研究员,主要研究方向为超声操控、超声生物效应。

E-mail:long.meng@siat.ac.com

Meng Long (Corresponding author) received his B. Sc. degree from Shenyang University of Technology in 2007, received his M. Sc. degree from Northeastern University in 2009, and received his Ph. D. degree from University of Chinese Academy of Sciences in 2012. He is currently a professor at Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences. His main research interests include acoustic manipulation and ultrasound bioeffects.