

超声波力学治疗学*

林姝娟^{1,2}, 郭曜华^{1,2}, 齐兵^{1,2}, 刘少宝^{1,2}

(1. 南京航空航天大学 航空学院 航空航天结构力学及控制全国重点实验室, 南京 210016;
2. 南京航空航天大学 航空学院 多功能轻量化材料与结构工信部重点实验室, 南京 210016)

(我刊编委刘少宝来稿)

摘要: 超声波作为一种非侵入性干预或调控手段在力学疗法中备受关注, 该文介绍了高频率高强度、低频率高强度、低频率低强度和低频率低强度四类超声波对组织/细胞的作用方法、效果与机制, 以及当前新兴的超声波治疗装置, 并分析了超声波力学治疗学未来的发展趋势, 有助于推动超声波力学疗法在肿瘤治疗、神经系统疾病治疗(如阿尔茨海默病、帕金森病治疗)等方面的技术进步及临床应用。

关键词: 细胞; 肿瘤; 频率; 力学疗法; 力学生物学

中图分类号: O34; Q66 **文献标志码:** A **DOI:** 10.21656/1000-0887.450092

Ultrasonic Mechanotherapeutics

LIN Shujuan^{1,2}, GUO Yaohua^{1,2}, QI Bing^{1,2}, LIU Shaobao^{1,2}

(1. *State Key Laboratory of Mechanics and Control for Aerospace Structures, College of Aerospace Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, P.R.China;*

2. *MIIT Key Laboratory of Multifunctional Lightweight Materials and Structures, College of Aerospace Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing 210016, P.R.China*)

(Contributed by LIU Shaobao, M. AMM Editorial Board)

Abstract: The ultrasound, as one of the non-invasive intervention or regulation measures in mechanotherapy, has attracted much attention. The methods, effects and action mechanisms of 4 types of ultrasounds for tissues/cells, namely, the high-frequency high-intensity ultrasound, the low-frequency high-intensity ultrasound, the low-frequency low-intensity ultrasound and the high-frequency low-intensity ultrasound were reviewed, and the emerging ultrasound therapeutic instrumentations were introduced. Then the future development trends of ultrasonic mechanotherapeutics were discussed. This review helps to promote the technical progress and clinical application of ultrasound mechanotherapy in tumor treatment, neurologic diseases (such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease) treatment and so on.

Key words: cell; tumor; frequency; mechanotherapy; mechanobiology

* 收稿日期: 2024-04-09; 修订日期: 2024-04-30

基金项目: 国家自然科学基金(12272179;11902155)

作者简介: 林姝娟(2000—), 女, 硕士生 (E-mail: aashujuan@163.com);

刘少宝(1988—), 男, 副研究员, 博士(通讯作者. E-mail: sbliu@nuaa.edu.cn).

引用格式: 林姝娟, 郭曜华, 齐兵, 刘少宝. 超声波力学治疗学[J]. 应用数学和力学, 2024, 45(6): 787-802.

0 引言

力学医学^[1-4]是近年来兴起的新学科领域,是指通过理解分子、细胞、组织、器官和个体对力学刺激的响应机制,采用力学测量、力学加载或干预力学转导等方法解决医学问题,从而产生新的医疗技术,包括力学免疫、力学诊断及力学疗法。在此背景下,基于超声波的力学治疗是一种新兴的治疗方法,利用超声波技术对细胞或组织施加力学刺激,以改善其功能达到治疗目的。

超声波力学治疗是指利用超声波非热的力学效应(声致空化、流动、形变、运动及振动等)进行病理组织/细胞的干预或调控。超声波穿透能力强、无辐射危害,被广泛应用于无创地治疗乳腺癌^[5]、胰腺癌^[6]、阿尔茨海默病^[7]、血管性痴呆^[8]、溶栓^[9]、肌肉损伤^[10]等。本文介绍了高频率高强度、低频率高强度、低频率低强度和低频率低强度四类超声波(附录A图A1)对组织/细胞的作用方法、效果及机制(附录B表B1)。

1 高频率高强度超声波

高频率高强度超声波(high-frequency high-intensity ultrasound, HFHIUS)通常是指频率范围在1 MHz以上,时空峰值平均强度(intensity of spatial-peak temporal-averaged intensity, I_{SPTA})大于 5 W/cm^2 ^[11-12]的声波。HFHIUS主要是通过热效应对细胞或组织进行作用,例如热消融^[13],将体外低能量的超声波聚焦于体内病灶,在焦点处产生瞬间高温,利用超声波的热效应,通过局部加热来靶向病变细胞,使病灶组织不可逆坏死。近年来,HFHIUS的力学效应逐渐被关注,例如在肿瘤治疗^[14]和心脏病治疗^[15]等领域中被广泛应用。

在大鼠肝癌原位移植瘤动物模型中,Worlikar等^[14]将频率1 MHz、时空峰值平均强度 8 W/cm^2 的超声波作用于大鼠3~5 min后,发现81%治疗大鼠中的局部肿瘤消退,没有复发和转移,100%未经治疗对照组大鼠中的局部肿瘤仍在生长并在肝内转移。研究发现超声波可产生微泡,在目标组织内迅速膨胀并且破裂,对细胞产生巨大的机械力,从而杀死细胞。在主动脉瓣狭窄猪模型中,Messas等^[16]对7头猪作用频率1.25 MHz、强度 $8.93 \sim 20.53 \text{ W/cm}^2$ 的超声波10 min,结果未见瓣膜及周围组织损伤,也未见瓣膜功能障碍,治疗后第30天时猪的存活率为100%。在以上动物实验中,适当地提高超声波频率和强度可以加强治疗效果。随后在临床试验中,Messas等^[17]开展了首项小样本主动脉瓣狭窄人体研究,利用频率1.25 MHz、强度 $8.93 \sim 20.53 \text{ W/cm}^2$ 的超声波治疗10例主动脉瓣狭窄患者52 min,在术后1个月随访中,未见患者死亡、心肌梗死、中风或短暂性脑缺血发作。其作用机制为HFHIUS产生微小的空化气泡,当气泡破裂时,产生机械振动使钙化瓣膜软化,增加钙化瓣膜活动度,从而改善瓣膜狭窄。

HFHIUS利用微泡在超声波介导的空化效应及微泡破裂产生的机械力对肝癌、主动脉瓣狭窄等疾病进行治疗,在动物实验与临床试验研究中均表现出了潜在的治疗效果(图1)。相较于HFHIUS热效应的深入研究与广泛应用,HFHIUS力学治疗在肿瘤、心血管疾病等领域的力学机制尚不清楚,仍需进一步探索以促进其在临床上的广泛应用。

2 低频率高强度超声波

低频率超声波是指频率范围在20 kHz~1 MHz的声波^[18],其在组织中穿透力强,相同声压下,较高频率超声波可穿透更深的组织。低频率高强度超声波(low-frequency high-intensity ultrasound, LFHIUS)由于在人体组织内的穿透性(可穿透组织8~12 cm)、可聚性和良好的方向性等特点,已广泛应用于肿瘤治疗^[19-21]、神经调控^[22-23]等领域。

在离体细胞实验中,Azagury等^[19]将频率20 kHz、空间平均时间平均强度 5.09 W/cm^2 的超声波作用于卵巢腺癌克隆细胞的混合细胞悬液,结果显示癌细胞的死亡率为89%,正常细胞的死亡率为21%。LFHIUS可能通过对细胞或组织产生机械应力,诱导癌细胞的细胞骨架损伤,进而使癌细胞凋亡。随后,该团队进行了在体实验,先将KHJJ小鼠乳腺癌瘤植入BALB C/las小鼠体内,然后使用相同参数的超声波治疗小鼠,发现治疗后小鼠体内肿瘤大小仅为空白对照组的一半,表明LFHIUS能够抑制小鼠体内肿瘤的生长^[19]。在异种移植

瘤动物模型中, Bergman 等^[20]将人舌鳞癌细胞注射进小鼠体内, 对小鼠作用频率 20 kHz、时空峰值平均强度 12.3 W/cm² 的超声波, 每隔一天作用 1 min, 结果显示, 小鼠体内肿瘤细胞面积较空白对照组缩小了 75%。研究表明 LFHIUS 可以产生机械应力, 使肿瘤细胞发生谐振, 导致肌动蛋白细胞骨架组织紊乱甚至肿瘤细胞溶解。当频率恒定时, 适当增大强度可以提高抑制肿瘤细胞生长的能力, 从而增强治疗效果。

在超声波能够有效治疗动物肿瘤的研究基础上^[24-25], 西班牙综合肿瘤中心的 Vidal-Jove 等^[26]开展了超声波治疗肝脏肿瘤的首个人体临床试验。该团队将频率 0.7 MHz、强度 33.3 W/cm² 的超声波作用于肝脏肿瘤患者。结果表明, 接受治疗的 8 位肝脏肿瘤患者在随访的 8 周内肿瘤体积总体上持续下降, 且未出现治疗相关的不良反应。关于脑的临床试验中, Legon 等^[22]使用聚焦超声波(频率 0.5 MHz、空间峰值脉冲平均强度 23.87 W/cm²) 刺激大脑初级感觉皮质, 脑电图显示受试者的躯体感觉诱发电位受到抑制, 在不影响反应偏差和注意力的情况下, LFHIUS 可以提高受试者的感觉辨别能力。Lipsman 等^[23]对 5 名轻到中度阿尔茨海默病患者的右侧大脑作用频率 0.22 MHz、强度 5.68 W/cm² 的超声波, 发现超声波可安全、可逆、反复地打开血脑屏障, 增强治疗药物的递送率, 且淀粉样蛋白在超声波治疗前后没有组间的变化, 表明了超声波在治疗大脑神经疾病方面的潜力。昆士兰大学昆士兰脑研究所对此也进行了研究, 发现超声波介导的记忆和功能改善不需要清除 β 淀粉样蛋白, 该研究结果为优化超声波治疗阿尔茨海默病等神经退行性疾病提供了新的见解^[27]。

LFHIUS 可通过产生机械应力, 诱导细胞骨架损伤或使肿瘤细胞发生谐振等作用机制治疗肿瘤; 通过抑制躯体感觉诱发电位进而提高人大脑的感觉辨别能力; 还可以打开血脑屏障促进治疗药物递送进而治疗阿尔茨海默病(图 1)。而对于阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫等脑神经疾病的超声波治疗的力学作用机制尚不完全清楚, 需要对其进一步探索。

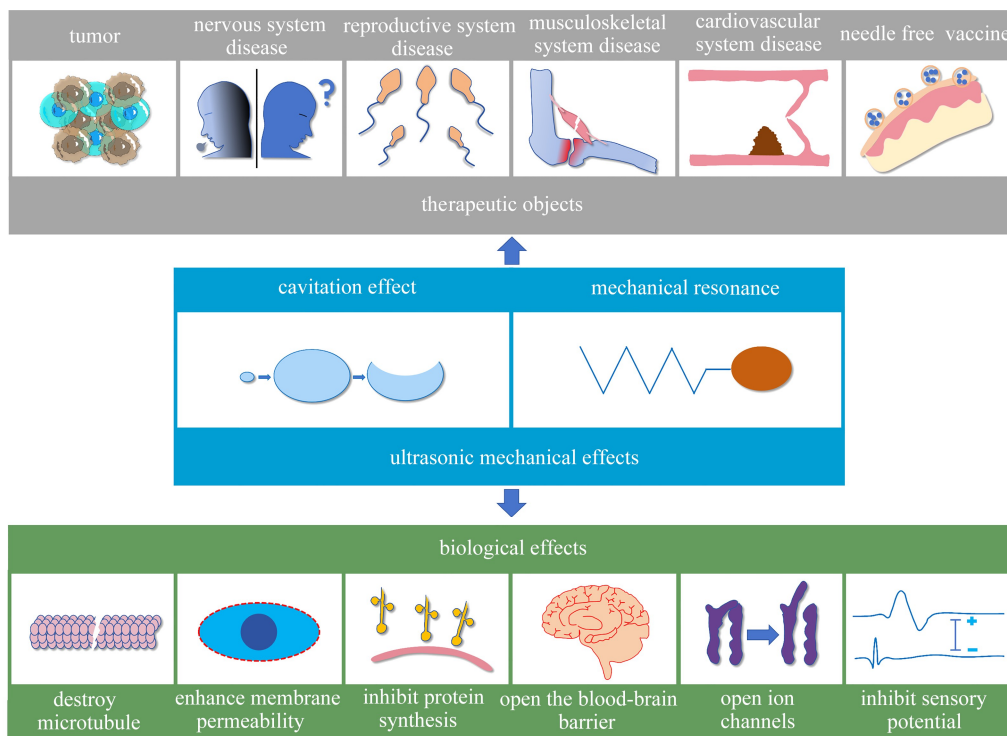


图 1 超声波治疗及其作用机制

Fig. 1 Ultrasonic therapy and its mechanism of action

3 低频率低强度超声波

低频率低强度超声波(low-frequency low-intensity ultrasound, LFLIUS)是指频率范围在 20 kHz~1 MHz,

强度小于 5 W/cm^2 的声波^[11].LFLIUS 穿透力强,具有小于一至几立方毫米的高空间分辨率,无破坏性.近年来,LFLIUS 已成功应用到治疗癌症、抑郁症及阿尔茨海默病等多种疾病上.

在离体细胞实验中,陈旖旎等^[28]将频率 21 kHz 、强度 0.113 W/cm^2 的超声波联合微泡作用于前列腺癌细胞,结果表明,前列腺癌细胞 DU145 的弹性模量比未做任何处理的增加了 92% ,其细胞膜出现孔状结构,且出现了自噬现象.研究表明,超声波可通过增加细胞膜的通透性,打开血管内皮细胞间的紧密连接,增加血管-前列腺屏障的通透性,促进药物进入前列腺细胞及组织内.Mittelstein 等^[11]建立了细胞悬液模型,以频率 $0.5\sim 0.67 \text{ MHz}$ 、强度 1.63 W/cm^2 的超声波对其进行辐照,发现悬浮细胞模型中的小鼠乳腺癌细胞死亡率为 80% ,结肠癌细胞死亡率为 75% ,白血病细胞死亡率为 80% ,而正常细胞的死亡率仅为 20% .研究表明,声驻波的形成和空化的出现是导致癌细胞凋亡的必要条件,但空化的存在并不能选择性地破坏特定细胞.实验发现癌细胞的选择性破坏取决于其自身性质,这一发现与加州理工学院 Ortiz(力学家, Timoshenko 奖、Rodney Hill 奖获得者)提出的肿瘤碎裂法一致,即细胞在不同的共振频率下对超声波的反应不同.LFLIUS 可以让癌细胞发生共振,从而产生疲劳行为甚至凋亡.频率 20 kHz 、强度 0.164 W/cm^2 的超声波对人类永生生化表皮细胞和人舌鳞癌细胞系的混合细胞悬液作用 20 s 或 40 s 后,结果显示癌细胞的死亡率达到 73% ,而正常细胞的死亡率仅为 5% ^[20].这一研究证实了 LFLIUS 可以产生机械应力,使肿瘤细胞发生谐振,从而导致肌动蛋白细胞骨架组织紊乱甚至肿瘤细胞溶解.随后,Lejbkovicz 等^[29]用频率 20 kHz 、强度 0.33 W/cm^2 的超声波辐照人包皮成纤维细胞和恶性肿瘤细胞的混合细胞悬液 4 min ,结果显示肿瘤细胞的死亡率为 90% ,而正常细胞的死亡率仅为 $12\%\sim 20\%$.超声波可以通过破坏细胞-细胞附着、增加细胞通透性对膜造成损害,导致细胞活力丧失.为了探索更低强度的超声波对细胞的作用效果,将强度降低三个数量级至 mW 级别.使用频率 33 kHz 、强度 7.7 mW/cm^2 的脉冲超声波辐照乳腺癌细胞(MDA-MB-231)、恶性黑色素瘤(A375p)和乳腺上皮细胞(ATCC)的混合细胞悬液,处理 2 h 后癌细胞的死亡率达到 52% ,而正常细胞的死亡率仅为 18% ^[30],这一结果揭示了超声波介导的机械力破坏癌细胞的微管,进而导致细胞凋亡的作用机制.在乳腺癌细胞体外实验中,Tijore 等^[31]将频率 33 kHz 、强度 2.93 W/cm^2 的超声波作用于凝胶基质上的乳腺癌细胞(MDA-MB-231),发现癌细胞的死亡率达到 45% ,而正常细胞的死亡率为 9% ,且相同低频率的超声波,对癌细胞的杀伤效果会随着声强的提高而增强.

在乳腺癌动物模型实验中,为了进一步探索 LFLIUS 对乳腺癌细胞移植动物的治疗作用,Tijore 等^[31]将植入人乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的鸡绒毛膜尿囊膜(CAM)接种在基质凝胶塞中培养两天,每天对 CAM 作用频率 33 kHz 、强度 2.93 W/cm^2 的超声波,发现高达 40% 的鸡胚胎死亡,而未经超声波作用的鸡胚胎仍在生长.其机制可解释为超声波产生的机械力激活机械敏感 Piezo1 通道,使钙离子通过 Piezo1 通道进入细胞,从而激活钙蛋白酶,通过一系列反应进而触发线粒体凋亡,最终诱导癌细胞凋亡.LFLIUS 不仅可治疗癌症,还可以实现无针疫苗接种,避免因使用注射器而引发的伤口感染、病毒传染等不良后果.Hettinga 等^[32]将蛋白空化核结合 DNA 疫苗注射雌性 BALB/c 小鼠,用频率 265 kHz 的超声波辐照小鼠,治疗 24 h 后,小鼠中荧光素酶的表达较皮内注射表达提高了 12% ,该研究结果对发展无针疫苗接种具有重要意义.其作用机制为超声波产生微泡破坏膜的活性,使 DNA 穿透质膜和核膜.近年来,LFLIUS 作为脑神经调控的主要手段之一被学者们广泛关注.Xu 等^[33]建立了从神经元到动物行为水平的超声波神经调控的研究模式,在小鼠模型实验中,采用频率 88 kHz 、强度 0.1 W/cm^2 的超声波,并利用活体双光子钙成像技术,发现在清醒小鼠的小脑颗粒细胞和浦肯野细胞内诱发了快速响应的钙离子信号上升,且刺激结束后存在广泛的持续效应.这一研究揭示了超声波对小脑皮层神经活动具有调控作用.Xian 等^[34]将病毒载体注射 C57BL/6J 雄性小鼠大脑,对小鼠进行超声波刺激,发现频率 0.5 MHz 、 0.9 MHz 的超声波能够触发小鼠背侧纹状体中表达机械敏感离子通道的神经元的活动,并可加强自由运动小鼠的运动能力.其作用机制可能是超声波产生的机械力激活了机械敏感离子通道.

在临床试验中,Chou 等^[35]将频率 0.65 MHz 、强度 0.72 W/cm^2 的超声波作用于 30 名健康个体人脑中的杏仁核,结果显示杏仁核与脑岛连接性值降低了 46% ,杏仁核与海马体的连接性值降低了 12.5% ,而杏仁核

与腹内侧前额叶皮层的连接性值提高了9倍,其作用机制可能为超声波可以调节人脑中杏仁核与恐惧网络的连接,改善脑内神经网络的连接性.这一研究成果揭示了LFLIUS对神经调控具有潜在的重要意义.在治疗重度抑郁症患者临床试验中,使用由两个球形相控阵换能器组成的超声波治疗设备,采用频率0.65 MHz,声强 0.233 W/cm^2 的超声波治疗患者头部的左右两侧^[36].结果显示超声波刺激能够改善重度抑郁症患者的情绪状态,抑郁状态评分降低了260%(评分越低表明情绪状态越好),且患者耐受性良好,没有出现任何不良反应.陈畅等^[37]将频率0.84 MHz、强度 $I_{\text{SPTA}} = 1\sim 1.25\text{ W/cm}^2$ 的超声波作用于40例老年冠心病心绞痛患者20 min,治疗10天后,发现超声波治疗组心绞痛稳定状态得分以及总分提高了45%,全部窦性心搏RR间期标准差提高了34%,相邻NN间期差值的均方根提高了43%,研究结果表明LFLIUS可显著改善冠心病心绞痛症状、提高心率变异性并改善焦虑状态.

LFLIUS可增加膜的通透性,促进药物进入细胞/组织内,选择性杀死癌细胞;产生周期激励力,让癌细胞发生共振,从而使癌细胞产生疲劳行为甚至凋亡;激活机械敏感的离子通道,促进离子流动,破坏微管,最终诱导癌细胞凋亡或调控神经元状态;调节病灶与神经网络的连接,改善恐惧焦虑症状(图1).目前LFLIUS力学治疗的应用十分广泛,但LFLIUS对乳腺癌等癌症、焦虑症等脑神经疾病、冠心病等心脏病治疗的力学机制仍不完全清楚,需要进一步开展基础性研究来探索其治疗疾病时的确切力学机制.

4 高频率低强度超声波

高频率低强度超声波(high-frequency low-intensity ultrasound, HFLIUS)是指频率大于1 MHz,强度小于 5 W/cm^2 的声波,能够产生快速移动的微气泡流和气泡破裂,HFLIUS已广泛应用于介导药物递送^[38-39]、炎症治疗^[40-41]等领域.

在离体细胞实验中,Lejbkowicz等^[42]将频率2 MHz、强度 0.33 W/cm^2 的超声波辐照正常小鼠成纤维细胞和转染莫洛尼小鼠肉瘤病毒癌细胞的混合细胞悬液2 min或4 min,发现癌细胞的死亡率为75%~80%,而正常细胞的死亡率仅为20%.超声波照射使得癌细胞的DNA和蛋白质合成速率降低,癌细胞增殖放缓.在体外人胰腺癌细胞系模型中,Prabhakar等^[38]利用频率1 MHz、强度 1 W/cm^2 的超声波介导微泡破坏增强药物紫杉醇脂质体的递送,与无超声波辐照的对照组相比,纳米微泡-紫杉醇脂质体复合物的抗癌活性比对照组高300倍.这是因为超声波辐照可增强癌细胞膜的通透性,提高药物递送效率.Zhang等^[43]对成纤维细胞作用频率1.5 MHz、强度 1.54 W/cm^2 的超声波,通过观察超声波辐照微泡引起的局部扰动的力学影响,感知细胞收缩力和细胞膜完整性变化,发现超声波辐照微泡组的细胞收缩力在亚细胞扰动后瞬间快速松弛,减小45%,大量的碘化丙啶(PI)进入细胞,导致细胞永久性损伤.其机制为超声波激活的靶向微泡对细胞施加机械扰动,改变了细胞膜的通透性.金婷婷等^[44]将频率1 MHz、强度 0.6 W/cm^2 的超声波作用于人胰腺癌PANC-1细胞,结果发现,微泡联合超声组人胰腺癌PANC-1细胞增殖活性比空白对照组降低了83%,凋亡率约为空白对照组的9倍.其机制为HFLIUS联合微泡,增加癌细胞膜通透性,降低癌细胞增殖活性.HFLIUS对骨关节炎、类风湿关节炎等炎症也可以产生治疗效果.成纤维样滑膜细胞是滑膜组织增殖和炎症的主要效应器,抑制滑膜细胞功能异常可以有效控制滑膜炎的增生.Liao等^[45]将频率1.5 MHz、强度 30 mW/cm^2 的超声波作用于成纤维细胞样滑膜细胞,超声治疗两周后,与未经超声处理的对照组相比,滑膜细胞的滑膜厚度显著增加,滑膜细胞数量减少.该超声波通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制成纤维样滑膜细胞的增殖和纤维化反应,从而减轻骨关节炎滑膜纤维化.在频率一定时,HFLIUS治疗效果会随着强度的升高而有所提高,例如可以提高对癌细胞的杀伤率、提高膜对药物的递送速率等.在离体精子细胞实验中,Vafaie等^[46]将频率40 MHz、强度 800 mW/cm^2 的超声波作用于精子细胞,发现不活动组的精子活力提高了266%,72%的不活动精子在超声波辐照后运动速度可大于 $5\text{ }\mu\text{m/s}$.研究结果表明,超声波治疗能激活机械敏感离子通道来增强 Ca^{2+} 的摄取,缓解线粒体功能障碍,而线粒体功能障碍会导致精子细胞发育迟缓、动力不足.HFLIUS能够保持精子细胞DNA的完整性和活力,从而可以通过改善精子细胞运动提高受精率和胚胎发育率,但这还需要进一步的临床研究来证实.

在癌症小鼠模型上,Rizzitelli等^[47]将乳腺癌小鼠模型暴露于频率1 MHz、空间平均脉冲平均强度 $I_{SAPA} = 6.5 \text{ W/cm}^2$ 的超声波1 min,发现小鼠肿瘤细胞体积是未经超声治疗的对照组的6.25%,肿瘤抑制率几乎为100%,表明HFLIUS刺激药物从纳米载体中释放到肿瘤内,增加肿瘤血管通透性,使其在肿瘤间质中扩散;Li等^[48]将超声增敏剂载入脂质体-微泡复合物(DLMBs)中,并使用频率1.0 MHz、强度 0.4 W/cm^2 的超声波促进DLMBs在小鼠乳腺癌肿瘤组织中的渗透和释放,发现DLMBs联合超声实验组的瘤重抑制率为67.93%,肿瘤体积较未使用超声微泡治疗的对照组缩小了71.8%,表明HFLIUS诱导空化触发DLMBs的有效载荷释放,增强细胞膜通透性;Shen等^[49]将新型叶酸纳米微泡(F-NBs)联合治疗性超声波(频率7 MHz、强度 6.67 W/cm^2 、机械指数0.18)作用于宫颈癌荷瘤小鼠,发现与未使用超声微泡治疗的对照组相比,实验荷瘤小鼠的存活率提高了36%,表明HFLIUS可触发F-NBs在癌细胞内爆炸,有效靶向肿瘤细胞.在帕金森病小鼠模型中,Karakatsani等^[7]将甲基苯基四氢吡啶(MPTP)注射于小鼠,对小鼠作用频率1.5 MHz、强度 0.675 W/cm^2 的超声波后,发现超声波作用组与无超声波处理组相比,小鼠黑质酪氨酸氨化酶(TH)神经元数量增加了33%,TH树突密度增加了66%,HFLIUS介导神经药物可打开血脑屏障,促进小鼠黑质纹状体DA通路的改善,为无创治疗帕金森病提供了方案.在抑郁症小鼠模型中,Hou等^[50]将频率1 MHz、强度 0.21 W/cm^2 的超声波联合聚乙二醇化气体囊泡(PGV)作用于小鼠,发现超声波治疗组较空白对照组表现出显著减少的不动时间和更长的挣扎时间,结果显示HFLIUS联合PGV可以激活小鼠中缝背核(DRN)中的血清素能神经元,从而可以快速促进抑郁小鼠积极应对压力,为无创治疗抑郁症提供了新思路.在阿尔茨海默病小鼠模型中,Leinenga等^[27]将APP23小鼠暴露于频率1 MHz、强度 1.63 W/cm^2 的超声波,发现治疗组小鼠的学习指数较空白组降低了36%,而学习指数越低说明空间记忆能力越好,表明HFLIUS可改善小鼠的阿尔茨海默病症状.其机制可能为HFLIUS利用机械力进行神经调节,诱导神经元及其连接发生长期的结构和功能变化,改善大脑网络的连接.此外,HFLIUS也可通过增加细胞外 Ca^{2+} 内流,激活L型钙通道(LTCC)调控神经元 Ca^{2+} 下游信号通路,提高神经元兴奋性来改善阿尔茨海默病症状.Fan等^[51]将频率1 MHz、强度 100 mW/cm^2 的超声波作用于大鼠海马神经元15 min后发现,HFLIUS刺激后自发兴奋性突触后电流(sEPSC)的发放频率较空白对照组提升了85%,且神经元自发动作电位(sAP)的发放频率较空白对照组提高了3.14倍,这一结果对超声波治疗阿尔茨海默病、焦虑症以及抑郁症均具有重要意义.以上研究表明,更低强度的超声波在神经疾病治疗上也具有疗效,它能够促进脑部受损组织的修复,同时由于其强度低,对健康脑组织的损害极小.因此,可以在不影响其治疗效果的前提下,适当降低超声波治疗时的强度.在阴茎勃起功能障碍(erec-tile dysfunction, ED)大鼠模型中,Lei等^[52]使用频率1.7 MHz、空间平均时间平均强度 $I_{SATA} = 200 \text{ mW/cm}^2$ 的HFLIUS刺激大鼠3 min,结果显示超声波治疗组大鼠的勃起功能较空白组提升了约1.3倍,其机制可能为HFLIUS通过下调糖尿病阴茎组织中TGF- β 1/Smad/CTGF信号通路,增加阴茎组织中血管内皮生长因子(VEGF)、 α 平滑肌肌动蛋白(α SMA)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和神经元型一氧化氮合酶(nNOS)表达,从而改善大鼠的勃起功能.在小鼠肌肉损伤模型中,使用频率2 MHz、强度 30 mW/cm^2 的超声波对其治疗14天,每天连续作用20 min,结果显示,治疗后四头肌湿重占总体重比对照组增加了9.3%,配对盒转录因子(Pax7)水平增加了57.5%,并且肌肉质量损失的15%在第14天得到了恢复^[53].HFLIUS的作用机制为通过整合素激活细胞外信号调节激酶(ERK1/2),并增强肌分化因子MyoD和肌细胞生成素的表达,从而促使肌肉再生.

在临床试验中,南京大学医学院附属鼓楼医院王京等^[54]将频率1.7 MHz、强度 200 mW/cm^2 的超声波治疗探头作用于阴茎海绵体及两侧,每次治疗20 min.在治疗4周和12周后,与治疗前相比,国际勃起功能指数评分(IIEF-EF)和勃起硬度评级(EHS)均显示出明显的提升.根据IIEF-EF评分的最小临床意义变化量,LIPUS治疗4周和12周后的总有效率分别为69.75%和76.47%.研究还发现,治疗后的收缩期峰值流速(PSV)较基线水平明显提升了17.9%,舒张末期流速(EDV)较基线水平显著下降了125.3%,这可能是由于LIPUS治疗改善了阴茎的病理结构,从而改善了阴茎动脉供血和静脉闭塞功能.

HFLIUS可利用微泡空化效应,增强细胞膜的通透性,提高药物递送效率,选择性杀死癌细胞;激活机械敏感的离子通道来增强钙离子内流,进而改善细胞运动能力;调控细胞/组织中信号通路,改善勃起功能障

碍;诱导神经元及其连接发生长期结构和功能变化,调节大脑网络的连接,改善阿尔茨海默病症状(图1)。HFLIUS 已广泛应用于各种疾病治疗,但治疗 ED、阿尔茨海默病等的力学机制不完全清楚,仍需进一步研究。

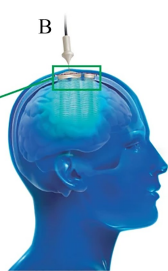
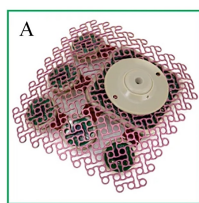
5 总结与展望

超声波力学疗法具有非侵入性、安全、易操作等特点,近年来逐渐成为疾病治疗和康复的新型手段之一,应用方向多元化,在治疗肿瘤、神经性疾病和促细胞运动等方面有巨大的应用潜力。一方面,超声波介导的机械力可导致肿瘤细胞微管破坏、降低癌细胞 DNA 和蛋白质合成速率,抑制乳腺癌等癌细胞^[30-31],其微泡空化产生的机械力也可治疗肝癌、乳腺癌等疾病^[14, 48];特定频率的超声波还可诱导癌细胞发生机械谐振进而裂解,治疗头颈部鳞状细胞癌、乳腺癌、结肠癌和白血病等疾病^[11, 20];超声波可以通过声孔效应增加膜(细胞膜/核膜)及组织的通透性,从而增强药物、蛋白质和 DNA 等分子递送^[28, 38, 44, 47-48],超声波治疗配合药物可治疗前列腺癌、胰腺癌等疾病。另一方面,超声波可通过打开机械敏感离子通道,激活细胞内信号通路,使离子跨膜流动产生动作电位,从而增强精子活性、改善运动表现、治疗乳腺癌等^[22, 34, 46]。此外,超声波还可通过抑制躯体感觉电位、调节恐惧网络、激活神经元等方式治疗焦虑症、抑郁症等神经性疾病^[22, 35, 50]。

与此同时,超声波力学疗法的应用也存在诸多问题,例如:超声波介导微泡破裂产生的机械力选择性杀死癌细胞的理论不够清晰,导致临床应用不够广泛;特定频率的超声波诱导癌细胞发生机械谐振的实验模型及研究不够清晰深入;超声波治疗阿尔茨海默病、心血管病、ED 等疾病的具体力学机制尚不完全清楚。并且有关超声波力学疗法的研究结果大多处于动物模型实验阶段,而实验动物与人类身体构造和神经组织构成存在差异,所以超声波力学疗法在疾病患者应用中需要大量、直接的临床论证和综合考量。

随着超声波疗法技术性能和作用机制的不断提高和完善,超声波治疗装置正处于蓬勃发展的阶段。新一代超声波治疗装置取得了显著进展,例如 SonoCloud 可植入式超声波装置^[55],可释放超声波以增加大脑血管的通透性,进而增强药物的递送率,为治疗胶质母细胞瘤提供支持;Valvosoft 装置^[15],可以通过高压的短波超声脉冲产生密集的高能空泡云,聚焦作用于主动脉瓣瓣叶的钙化并产生组织软化,实现主动脉瓣狭窄程度的改善;眼部调制贴片^[56],可用于矫正高度近视以及防止复发,可在无需电池供应的情况下在体内有效运行,为临床上治疗高度近视提供了更为简单有效的方法;Paradise 超声肾去神经(RDN)系统^[57],是基于超声 RDN 技术所开发的“first-in-class”疗法,通过抑制肾动脉周围的交感神经来降低血压,从而减少可能导致高血压的过度激活(图2)。

目前,超声波力学治疗装置已经在各领域得到了应用。随着人口老龄化、慢性疾病的增加以及疾病治疗需求多样化,科技的不断进步会使得超声波力学治疗装置实现多模式治疗,结合不同频率和强度的超声波,以更好地适应不同类型的疾病和患者需求,提高治疗效果;实现超声波力学治疗的智能化和自动化,例如通过超声波机器人实现自动诊断、智能调节治疗参数、实时监测和反馈治疗效果等功能,提高治疗的效率和安全性;实现个性化治疗,更好地满足患者的个性化需求,提高治疗的针对性和有效性。



(a) SonoCloud 可植入式超声装置^[55]

(b) Valvosoft 装置^[15]

(a) The SonoCloud implantable ultrasonic device^[55]

(b) The Valvosoft device^[15]

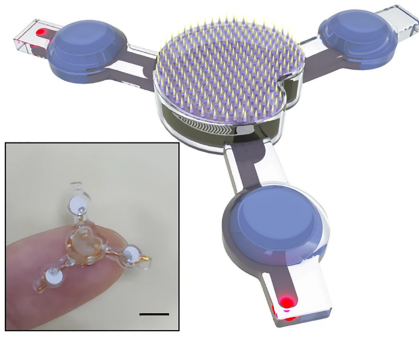
(c) 无线无电池眼部调节贴片^[56](c) The wireless battery-free eye adjustment patch^[56](d) Paradise™ 超声肾去神经(RDN)系统^[57](d) The Paradise™ ultrasound renal denervation system^[57]

图2 新兴超声波设备装置图

Fig. 2 Diagrams of emerging ultrasonic devices

附录 A

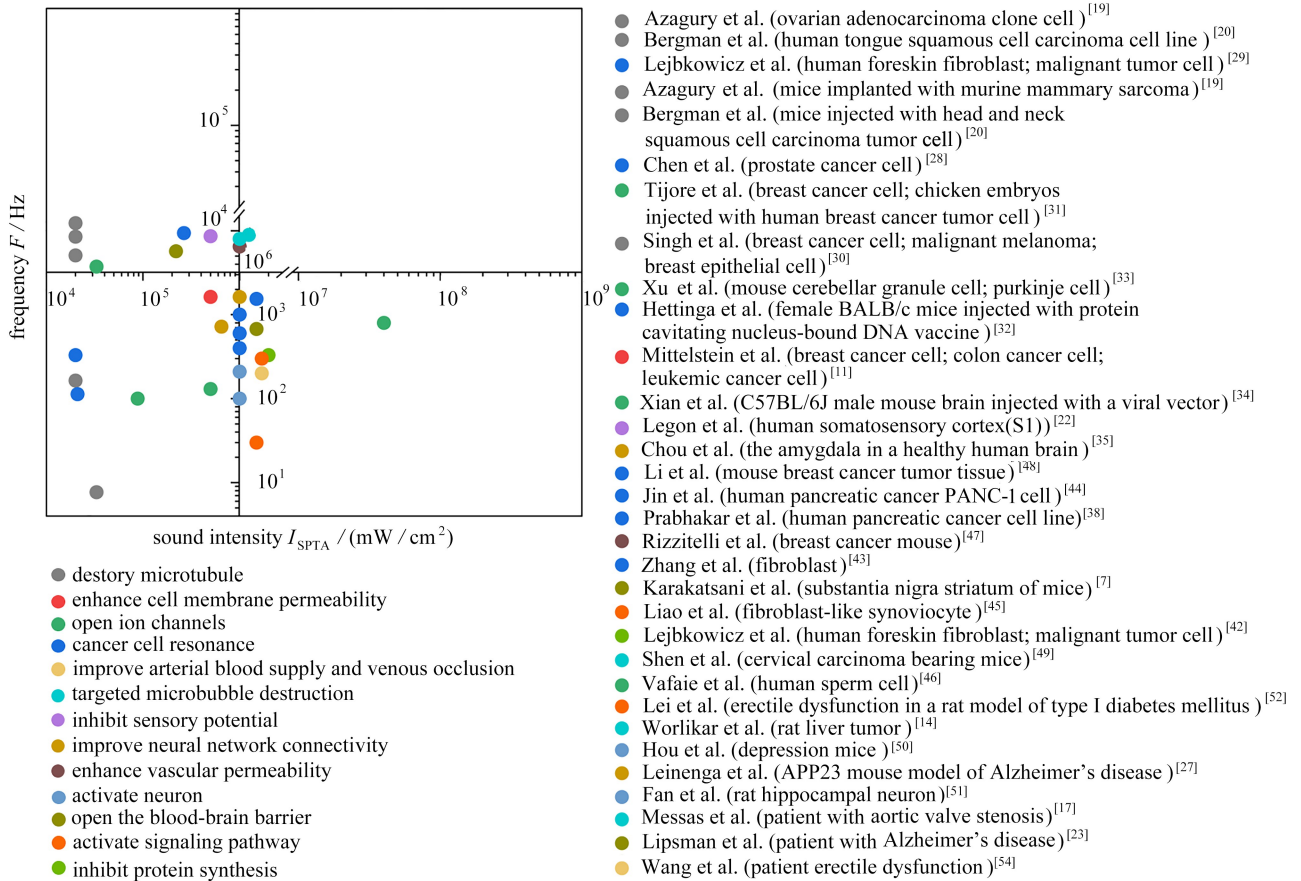


图 A1 不同频率和强度下超声波力学疗法研究

Fig. A1 Study on ultrasonic mechanical therapy at different frequencies and intensities

注 为了解释图中的颜色,读者可以参考本文的电子网页版本。

附 录 B

表 B1 超声波力学疗法研究

Table B1 Study on ultrasonic mechanical therapy methods

疾病细胞	力学治疗方法	加载装置	超声波参数	作用效果	作用机制/原理
肝脏肿瘤 (大鼠) ^[14]	高频高强度 脉冲超声	超声波 换能器	频率 1 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 8 \text{ W/cm}^2$, 脉冲重复频率 100 Hz, 处理时间 3~5 min	81% 治疗大鼠中的局 部肿瘤消退,没有复 发和转移;100%未 经治疗对照组大鼠 中的局部肿瘤生长 并在肝内转移	超声波产生微泡, 在目标组织内迅速 膨胀并且破裂,对 细胞产生巨大的 机械压力
主动脉瓣狭窄 猪模型 ^[16]	高频高强度 聚焦超声	治疗性 传感器	频率 1.25 MHz, 能量 $221 \pm 87 \text{ J/mm}^2$, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 8.93 \sim 20.53 \text{ W/cm}^2$, 处理时间 10 min	第 30 天时猪的 存活率为 100%	超声波产生空化气泡, 气泡破裂产生机械应力
主动脉瓣狭窄 患者(人类) ^[17]	高频高强度 聚焦超声	高功率多元件 换能器	频率 1.25 MHz, 能量 $221 \pm 87 \text{ J/mm}^2$, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 8.93 \sim 20.53 \text{ W/cm}^2$, 处理时间 52 min	术后 1 个月随访中, 未见死亡、心肌梗死、 中风或短暂性 脑缺血发作	超声波将钙化瓣膜以 机械振动方式进行软化, 增加其活动度
卵巢腺癌 克隆细胞 ^[19]	低频高强度 脉冲超声	超声换能器	频率 20 kHz, 空间平均时间平均强度 $I_{SATA} = 5.09 \text{ W/cm}^2$, 占空比 50%,处理时间 1 min	癌细胞的死亡率为 89%,正常细胞 的死亡率为 21%	超声波可能对细胞和 组织产生机械应力, 诱导癌细胞的细胞 骨架损伤
小鼠体内植入 KHJJ 小鼠 乳腺癌 ^[19]	低频高强度 脉冲超声	超声换能器	频率 20 kHz, 空间平均时间平均强度 $I_{SATA} = 7.7 \text{ W/cm}^2$, 8.5 W/cm^2 ,占空比 50%, 处理时间 30 s	当 $I_{SATA} = 8.5 \text{ W/cm}^2$ 时, 肿瘤大小的平均变化 仅为对照组的一半	超声波可能对细胞和 组织产生机械应力, 诱导癌细胞的细胞 骨架损伤;诱导微泡 产生空化作用
体内小鼠 注射人舌 鳞癌细胞 ^[20]	低频高强度 脉冲超声	超声换能器	频率 20 kHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 12.3 \text{ W/cm}^2$, 占空比 50%,处理时间 1 min	超声波治疗后肿瘤面积 较对照组缩小了 75%*	产生机械应力, 使肿瘤细胞发生谐振
人体躯体 感觉皮层 ^[22]	低频高强度 超声	超声换能器	频率 0.5 MHz, 空间峰值脉冲平均强度 $I_{SPPA} = 23.87 \text{ W/cm}^2$, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 8.593 \text{ W/cm}^2$, 机械指数 1.13,处理时间 0.5 s	志愿者的躯体感觉 诱发电位受到抑制, 超声波处理组在频率差 上的累积值是对照组 的一倍#	超声波抑制 躯体感觉电位
阿尔茨海默病 患者的右侧 大脑额叶 ^[23]	低频高强度 聚焦超声	超声换能器	频率 220 kHz,功率 4.6 W, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 5.68 \text{ W/cm}^2$, 占空比 0.74%,处理时间 50 s	超声波打开血脑屏障, 淀粉样蛋白在超声波治疗 前后没有组间的变化	超声波无创穿透颅骨, 打开血脑屏障

续表

疾病细胞	力学治疗方法	加载装置	超声波参数	作用效果	作用机制/原理
乳腺癌、结肠癌和白血病细胞, 控制组 T 细胞 ^[11]	低频低强度脉冲超声	超声换能器	频率 0.3 MHz, 0.5 MHz, 0.67 MHz, 机械指数 1.3, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 1.63 \text{ W/cm}^2$, 占空比 10%, 处理时间 60 s	小鼠乳腺癌细胞死亡率为 80%, 结肠癌细胞死亡率为 75%, 白血病细胞死亡率为 80%, 正常细胞的死亡率为 20%	肿瘤碎裂法, 超声波使癌细胞发生共振
人类永生化表皮细胞 HacaT 和人舌磷癌细胞系 Cal33 ^[20]	低频低强度脉冲超声	超声变幅杆	频率 20 kHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.164 \text{ W/cm}^2$, 占空比 50%, 处理时间 20 s 或 40 s	癌细胞的死亡率达到 73%, 而正常细胞的死亡率仅为 5%	产生机械应力, 使肿瘤细胞发生谐振
前列腺癌细胞株 DU145 ^[28]	低频低强度脉冲超声	圆形平面换能器	频率为 21 kHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.113 \text{ W/cm}^2$, 占空比为 30%, 处理时间为 2 min	前列腺癌细胞 DU145 的弹性模量较对照组增加了 92%*, 前列腺癌 DU145 细胞出现凋亡现象#	增加细胞膜及组织的通透性, 打开血管内皮细胞间的紧密连接, 增加血管-前列腺屏障的通透性, 促进药物或基因进入前列腺细胞及组织内
恶性肿瘤细胞, 人包皮成纤维细胞 ^[29]	低频低强度脉冲超声	超声换能器	频率 20 kHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.33 \text{ W/cm}^2$, 处理时间 4 min	癌细胞的死亡率为 90%, 正常细胞的死亡率为 12%~20%	破坏细胞-细胞附着, 超声波空化引起膜脂双分子层的紊乱, 增加细胞通透性对膜造成损害
乳腺癌细胞 (MDA-MB-231), 恶性黑色素瘤 (A375p), 乳腺上皮细胞 (ATCC) ^[30]	低频低强度脉冲超声	超声换能器	频率 33 kHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 7.7 \text{ mW/cm}^2$, 占空比 50%, 处理时间 2 h	癌细胞死亡率达到 52%, 而正常细胞的死亡率为 18%	超声波介导的机械力激活肿瘤细胞中的钙蛋白酶来破坏微管
乳腺癌细胞 (MDA-MB-231) ^[31]	低频低强度脉冲超声	超声换能器	频率 33 kHz, 功率 7.5 W, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 2.93 \text{ W/cm}^2$, 占空比 50%, 处理时间 24~48 h	癌细胞的死亡率为 45%, 正常细胞的死亡率为 9%	超声波产生的机械力激活机械敏感的 Piezo1 通道, 以启动钙的快速进入, 钙激活的钙蛋白酶通过一系列反应触发线粒体凋亡
鸡胚移植瘤 (MDA-MB-231) ^[31]	低频低强度脉冲超声	超声换能器	频率 33 kHz, 功率 7.5 W, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 2.93 \text{ W/cm}^2$, 占空比 50%, 处理时间 24~48 h	高达 40% 的鸡胚胎死亡, 而未经治疗的鸡胚胎仍在生长	通过激活机械敏感 Piezo1 通道, 使钙离子进入细胞, 从而激活钙蛋白酶, 进而触发线粒体凋亡, 最终诱导癌细胞凋亡
蛋白空化核结合 DNA 疫苗注射雌性 BALB/c 小鼠 ^[32]	低频低强度超声	超声换能器	频率 265 kHz, 声压 1.7 MPa, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 9.63 \text{ W/cm}^2$, 占空比 10%, 脉冲重复频率 10 Hz, 处理时间 2 min	治疗 24 h 后, 超声波空化处理的小鼠中荧光素酶表达为 $1.67 \times 10^6 \pm 941 \ 943$, 皮内注射表达为 $1.49 \times 10^6 \pm 261 \ 832$	超声波产生微泡破坏膜的活性, 使 DNA 穿透质膜和核膜

续表

疾病细胞	力学治疗方法	加载装置	超声波参数	作用效果	作用机制/原理
小鼠小脑颗粒细胞 (GrCs) 和浦肯野细胞 (PCs) [33]	低频 低强度超声	超声换能器	频率 88 kHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.1 \text{ W/cm}^2$, 处理时间 5 s	超声波刺激在细胞中诱导钙离子浓度即时增加和持续效应,而脱靶刺激未引起钙离子的显著改变	可在清醒小鼠小脑颗粒细胞内诱发快速响应的钙离子信号上升
病毒载体注射 C57BL/6J 雄性小鼠大脑 [34]	低频 低强度超声	超声换能器	频率 0.5 MHz, 0.9 MHz, 声压 0.1 MPa, 0.3 MPa, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.13 \text{ W/cm}^2$, 占空比 40%, 50%	超声波能够触发背侧纹状体中表达机械敏感离子通道的神经元的活动,并增加自由运动小鼠的运动	超声波产生的机械力激活机械敏感的离子通道
健康人脑中的杏仁核 [35]	低频 低强度超声	超声换能器	频率 0.65 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.72 \text{ W/cm}^2$	杏仁核与脑岛连接性值降低了 46%,杏仁核与海马体的连接性值降低了 12.5%,杏仁核与腹内侧前额叶皮层的连接性值提高了 9 倍	调节恐惧网络的激活和连接
老年冠心病心绞痛患者 [37]	低频 低强度超声	838C-M-L- I / II 型心血管 超声波治疗仪 (超声换能器)	频率 0.84 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 1 \sim 1.25 \text{ W/cm}^2$, 处理时间 20 min	治疗后超声波组心绞痛稳定状态得分以及总分提高了 45%,全部窦性心搏 RR 间期标准差提高了 34%,相邻 NN 间期差值的均方根提高了 43%*	提高心率变异性 (机制尚不清楚)
MPTP 注射小鼠 [7]	高频低强度 聚焦超声	聚焦超声换能器、 脉冲回波 超声换能器、 成像换能器	频率 1.5 MHz, 峰值负声压 0.45 MPa, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.675 \text{ W/cm}^2$, 脉冲重复频率 10 Hz, 处理时间 60 s	超声波作用后与无超声波处理组相比,TH 神经元数量增加了 33%,TH 树突密度增加了 66%#	超声波打开血脑屏障,促进小鼠黑质纹状体 DA 通路的改善
人胰腺癌细胞系 MiaPaCa-2, Panc-1, MDA-MB231 和 AW-8507 [38]	高频低强度 脉冲超声	SONIDEL SP100 声孔器探针	频率 1 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 1 \text{ W/cm}^2$, 占空比 75%, 处理时间 30 s	NB-PTXlps(纳米微泡-紫杉醇脂质体)复合物的抗癌活性比对照组高 300 倍	超声波辐照增强癌细胞膜的通透性,提高药物递送效率
乳腺癌和恶性黑色素瘤 [42]	高频低强度 脉冲超声	超声浴	频率 2 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.33 \text{ W/cm}^2$, 处理时间 2 min 或 4 min	癌细胞的死亡率为 75%~80%,正常细胞的死亡率为 20%	超声波照射使得癌细胞的 DNA 和蛋白合成速率降低,增殖减缓

续表

疾病细胞	力学治疗方法	加载装置	超声波参数	作用效果	作用机制/原理
NIH/3T3 细胞 (小鼠胚胎成纤维细胞系) ^[43]	高频低强度 脉冲超声	非聚焦 超声换能器	频率 1.5 MHz, 声压 0.68 MPa, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 1.54 \text{ W/cm}^2$ †, 处理时间 66.7 μs	细胞收缩力松弛, 减小 45%,大量的 PI 进入细胞,细胞 永久性损伤#	超声波激活的靶向微泡 对细胞施加机械扰动, 改变细胞膜的通透性
人胰腺癌 PANC-1 细胞 ^[44]	高频低强度 脉冲超声	ME740 超声波 治疗仪(平面圆形 超声探头)、分析 型流式细胞仪	频率 1 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.60 \text{ W/cm}^2$, 处理时间 60 s	超声波治疗组人胰腺癌 PANC-1 细胞增殖活性为 $0.156 6 \pm 0.013 7$, 凋亡率为 0.678 ± 0.018 ; 空白对照组的 增殖活性为 $0.935 6 \pm 0.165 2$, 凋亡率为 0.069 ± 0.007	超声波联合微泡, 增加癌细胞膜 通透性,降低 癌细胞增殖活性
成纤维细胞样 滑膜细胞 ^[45]	高频低强度 脉冲超声	超声换能器	频率 1.5 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 30 \text{ mW/cm}^2$, 占空比 20%, 处理时间 20 min	超声波治疗两周后,与 未经超声波处理的对照组 相比,滑膜细胞的滑膜 厚度显著增加,滑膜 细胞数量减少	超声波通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制成纤维样 滑膜细胞的增殖和 纤维化反应
精子细胞 ^[46]	高频 低强度超声	超声换能器	频率 40 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 800 \text{ mW/cm}^2$, 处理时间 20 s	不活动组的精子活力 提高了 266%	高频超声波治疗能激活 机械敏感离子通道来 增强 Ca^{2+} 的摄取, 缓解线粒体功能障碍
小鼠乳腺癌 细胞 TS/A ^[47]	高频低强度 脉冲超声	超声换能器	频率 1 MHz, 空间平均脉冲平均强度 $I_{SAPA} = 6.5 \text{ W/cm}^2$, 机械指数为 0.11, 占空比 12%, 处理时间 1 min	小鼠肿瘤细胞体积 为对照组的 6.25%, 肿瘤抑制率约 为 100%#	超声波刺激药物从纳米 载体中释放到肿瘤内, 增加肿瘤血管通透性, 使其在肿瘤间质中扩散
BALB/c 小鼠 乳腺癌 4T1 细胞 ^[48]	高频低强度 脉冲超声	聚焦 超声传感器	频率 1.0 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.4 \text{ W/cm}^2$, 占空比 30%, 处理时间 3 min	DLMBs 联合超声波实验组 的瘤重抑制率为 67.93%, 肿瘤体积较对照组 缩小了 71.8%#	超声波诱导空化触发 DLMBs 的有效载荷释放, 增强细胞膜通透性, 改善声敏剂的细胞摄取 和在肿瘤内扩散
宫颈癌 荷瘤小鼠 ^[49]	高频 低强度超声	超声换能器	频率 7 MHz, 机械指数 0.18, 声压 1 MPa, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 6.67 \text{ W/cm}^2$ †, 占空比 20%, 处理时间 1 min	实验荷瘤小鼠的 存活率提高了 36%	超声波触发 F-NBs 在癌细胞内爆炸, 有效靶向肿瘤细胞
抑郁症 小鼠 ^[50]	高频 低强度超声	超声换能器	频率 1 MHz, 声压 0.25 MPa, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.21 \text{ W/cm}^2$ †, 脉冲重复频率 1 kHz, 占空比 10%, 处理时间 3 s	仅 PGV+US 组表现出 显著减少的不动时间 和更长的挣扎时间	超声波联合 PGV 激活 小鼠中缝背核(DRN)中的 血清素能神经元

续表

疾病细胞	力学治疗方法	加载装置	超声波参数	作用效果	作用机制/原理
APP23 小鼠 AD 模型 ^[27]	高频低强度 脉冲超声	超声换能器、 聚焦 超声传感器	频率 1 MHz, 压力 0.7 MPa, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 1.63 \text{ W/cm}^2$ †, 脉冲重复频率 10 Hz, 处理时间 6 s	超声波治疗组小鼠学习 指数较空白组降低了 36%# (学习指数越低, 空间记忆能力越好)	超声波利用机械力进行 神经调节, 诱导神经元 及其连接发生长期的 结构和功能变化, 改善大脑网络的连接
大鼠海马 神经元 ^[51]	高频低强度 脉冲超声	LIPUS 体外 刺激装置 (超声换能器)	频率 1 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 100 \text{ mW/cm}^2$, 脉冲重复频率 0.3 Hz, 占空比 10%, 处理时间 15 min	超声波刺激后神经元 自发动作电位 (sAP) 和 自发兴奋性突触后电流 (sEPSC) 的发放频率 较对照组分别提高了 3.14 倍和 85%#	超声波通过增加胞外 Ca^{2+} 内流而非释放钙库中 Ca^{2+} 的方式提高神经元兴奋性; 通过激活 LTCC 调控神经元 Ca^{2+} 下游信号通路
1 型糖尿病 ED 大鼠 ^[52]	高频低强度 脉冲超声波	低强度/能量 脉冲超声 治疗机	频率 1.7 MHz, 空间平均 时间平均强度 $I_{SATA} = 100 \text{ mW/cm}^2$, 200 mW/cm^2 , 300 mW/cm^2 , 占空比 25%, 处理时间 3 min	超声治疗组大鼠的 勃起功能提升了 约 1.3 倍#	超声波下调糖尿病 阴茎组织中 TGF- β 1/Smad/CTGF 信号通路, 增加阴茎组织 中 VEGF, α SMA, eNOS 和 nNOS 表达
肌肉损伤 小鼠 ^[53]	高频低强度 脉冲超声波	超声换能器	频率 2 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 30 \text{ mW/cm}^2$, 脉冲重复频率 1 kHz, 占空比 20%, 处理时间 20 min/d	超声组四头肌湿重与 总体重之比较对照组 提高了 9.3%#, 配对盒 转录因子 (Pax7) 提高 了 57.5%#	超声波激活 ERK1/2, 并 增强 MyoD 和肌细胞 生成素的表达, 从而促使肌肉再生
男性勃起 障碍 (ED) 患者 ^[54]	高频低强度 脉冲超声波	WBL-ED 低强度脉冲式 超声波治疗仪	频率 1.7 MHz, 时空峰值平均强度 $I_{SPTA} = 0.2 \text{ W/cm}^2$, 脉冲持续时间 200 μs , 占空比 20%, 处理时间 20 min	根据 IIEF-EF 评分在超声波 治疗后第 4、12 周总有效率 分别为 69.75%、76.47%、 治疗后的 PSV 较基线水平 明显提升了 17.9%*, EDV 较 基线水平显著下降了 125.3%*	超声波治疗后改善了 阴茎的病理结构从而 改善了阴茎动脉供血 以及静脉闭塞功能

注 * 数据取自参考文献中的表格; # 测量值来自参考文献中的图; † 测量值来自公式换算, 换算公式为 $I = P^2 / (2\rho v)$, $\rho = 10^3 \text{ kg/m}^3$, $v = 1500 \text{ m/s}$, P 为超声波的声压, I 为超声波的声强, ρ 为水的密度, v 为声波在水中的速度; $I_{SPTA} = I\eta$, η 为超声波占空比, I_{SPTA} 为时空峰值平均强度。

参考文献 (References):

- [1] CHOWDHURY F, HUANG B, WANG N. Cytoskeletal prestress: the cellular hallmark in mechanobiology and mechanomedicine[J]. *Cytoskeleton (Hoboken)*, 2021, **78**(6): 249-276.
- [2] ZHANG J, REINHART-KING C A. Targeting tissue stiffness in metastasis: mechanomedicine improves cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2020, **37**(6): 754-755.
- [3] 季葆华. 生命系统中的力化耦合定量机制与力医学路径初探[J]. 医用生物力学, 2023, **38**(3): 433-450. (JI Baohua. Mechano-chemical coupling in living organisms and possible road map of mechanomedicine[J]. *Journal of Medical Biomechanics*, 2023, **38**(3): 433-450. (in Chinese))
- [4] 郭卉, 贺昱昇, 刘梦洁, 等. 肿瘤力医学[J]. 中华肿瘤杂志, 2024, **46**(6): 536-548. (GUO Hui, HE Yusheng, LIU Mengjie, et al. Tumor mechanomedicine[J]. *Chinese Journal of Oncology*, 2024, **46**(6): 536-548. (in Chinese))

- [5] KATTIYAR A, OSBORN J, DASBANERJEE M, et al. Inhibition of human breast cancer cell proliferation by low-intensity ultrasound stimulation[J]. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2020, **39**(10): 2043-2052.
- [6] CHENG D B, ZHANG X H, CHEN Y, et al. Ultrasound-activated cascade effect for synergistic orthotopic pancreatic cancer therapy[J]. *iScience*, 2020, **23**(6): 101144.
- [7] KARAKATSANI M E, WANG S, SAMIOTAKI G, et al. Amelioration of the nigrostriatal pathway facilitated by ultrasound-mediated neurotrophic delivery in early Parkinson's disease[J]. *Journal of Control Release*, 2019, **303**: 289-301.
- [8] SHINDO T, SHIMOKAWA H. Therapeutic angiogenesis with sound waves[J]. *Annals of Vascular Diseases*, 2020, **13**(2): 116-125.
- [9] ARUMUGHAM S, NARAYAN S K, AGHORAM R. Effect of continuous 2 MHz transcranial ultrasound as an adjunct to tenecteplase thrombolysis in acute anterior circulation ischemic stroke patients: an open labeled non-randomized clinical trial[J]. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 2024.
- [10] 张子程, 胡建辉, 杨依林, 等. 低强度脉冲超声在肌肉骨骼疾病中的研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2020, **41**(2): 194-199. (ZHANG Zicheng, HU Jianhui, YANG Yilin, et al. Research progress of low-intensity pulsed ultrasound in the treatment of musculoskeletal diseases[J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2020, **41**(2): 194-199. (in Chinese))
- [11] MITTELSTEIN D R, YE J, SCHIBBER E F, et al. Selective ablation of cancer cells with low intensity pulsed ultrasound[J]. *Applied Physics Letters*, 2020, **116**(1): 1-5.
- [12] NELSON T R, FOWLKES J B, ABRAMOWICZ J S, et al. Ultrasound biosafety considerations for the practicing sonographer and sonologist[J]. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2009, **28**(2): 139-150.
- [13] STRUNK H M, HENSELER J, RAUCH M, et al. Clinical use of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer[J]. *Rofo*, 2016, **188**(7): 662-670.
- [14] WORLIKAR T, ZHANG M, GANGULY A, et al. Impact of histotripsy on development of intrahepatic metastases in a rodent liver tumor model[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, **14**(7): 1612.
- [15] MESSAS E, IJSSELMUIDEN A, TRIFUNOVIĆ-ZAMAKLAR D, et al. Treatment of severe symptomatic aortic valve stenosis using non-invasive ultrasound therapy: a cohort study[J]. *The Lancet*, 2023, **402**(10419): 2317-2325.
- [16] MESSAS E, RÉMOND M C, GOUDOT G, et al. Feasibility and safety of non-invasive ultrasound therapy (NIUT) on an porcine aortic valve[J]. *Physics in Medicine and Biology*, 2020, **65**(21): 215004.
- [17] MESSAS E, IJSSELMUIDEN A, GOUDOT G, et al. Feasibility and performance of noninvasive ultrasound therapy in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis: a first-in-human study[J]. *Circulation*, 2021, **143**(9): 968-970.
- [18] 郭芳, 胡兵. 低频超声的应用基础研究进展[J]. 声学技术, 2012, **31**(2): 198-203. (GUO Fang, HU Bing. Basic and applied research on low-frequency ultrasound: an overview[J]. *Technical Acoustics*, 2012, **31**(2): 198-203. (in Chinese))
- [19] AZAGURY A, AMAR-LEWIS E, YUDILEVITCH Y, et al. Ultrasound effect on cancerous versus non-cancerous cells[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2016, **42**(7): 1560-1567.
- [20] BERGMAN E, GOLDBART R, TRAITEL T, et al. Cell stiffness predicts cancer cell sensitivity to ultrasound as a selective superficial cancer therapy[J]. *Bioengineering & Translation Medicine*, 2021, **6**(3): e10226.
- [21] ARNOLD L, HENDRICKS-WENGER A, COUTERMARSH-OTT S, et al. Histotripsy ablation of bone tumors: feasibility study in excised canine osteosarcoma tumors[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2021, **47**(12): 3435-3446.
- [22] LEGON W, SATO T F, OPITZ A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans[J]. *Nature Neuroscience*, 2014, **17**(2): 322-329.
- [23] LIPSMAN N, MENG Y, BETHUNE A J, et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound[J]. *Nature Communications*, 2018, **9**(1): 2336.
- [24] VLAISAVLJEVICH E, OWENS G, LUNDT J, et al. Non-invasive liver ablation using histotripsy: preclinical safety study in an in vivo porcine model[J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2017, **43**(6): 1237-1251.

- [25] WORLIKAR T, VLAISAVLJEVICH E, GERHARDSON T, et al. Histotripsy for non-invasive ablation of hepatocellular carcinoma (HCC) tumor in a subcutaneous xenograft murine model[C]//*Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC)*. Honolulu, HI, USA: IEEE, 2018.
- [26] VIDAL-JOVE J, SERRES X, VLAISAVLJEVICH E, et al. First-in-man histotripsy of hepatic tumors; the THE-RESA trial, a feasibility study[J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2022, **39**(1): 1115-1123.
- [27] LEINENGA G, TO X V, BODEA L G, et al. Scanning ultrasound-mediated memory and functional improvements do not require amyloid- β reduction[J]. *Molecular Psychiatry*, 2024. DOI: 10.1038/s41380-024-02509-5.
- [28] 陈旖旎, 白文坤, 胡兵. 低频低能量超声联合微泡对前列腺细胞的影响[J]. *声学技术*, 2015, **34**(4): 333-337. (CHEN Yini, BAI Wenkun, HU Bing. The effect of low-frequency ultrasound combined with microbubbles on human prostate cells[J]. *Technical Acoustics*, 2015, **34**(4): 333-337. (in Chinese))
- [29] LEJBKOWICZ F, SALZBERG S. Distinct sensitivity of normal and malignant cells to ultrasound in vitro[J]. *Environ Health Perspect*, 1997, **105**(S6): 1575-1578.
- [30] SINGH A, TIJORE A, MARGADANT F, et al. Enhanced tumor cell killing by ultrasound after microtubule depolymerization[J]. *Bioengineering & Translations Medicine*, 2021, **6**(3): e10233.
- [31] TIJORE A, MARGADANT F, YAO M, et al. Ultrasound-mediated mechanical forces selectively kill tumor cells [Z]. 2020. DOI: 10.1101/2020.10.09.332726.
- [32] HETTINGA J K, LYONS B, BALKARAN J, et al. Cavitation-mediated transcutaneous delivery of protein and nucleotide-based antigen for rapid high-level immune responses[J]. *Advanced Therapeutics*, 2023, **6**(12): 2300102.
- [33] XU R S, WU X M, XIONG Z Q. Low-intensity ultrasound directly modulates neural activity of the cerebellar cortex[J]. *Brain Stimulation*, 2023, **16**(3): 918-926.
- [34] XIAN Q, QIU Z, MURUGAPPAN S, et al. Modulation of deep neural circuits with sonogenetics[J]. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 2023, **120**(22): e2220575120.
- [35] CHOU T, DECKERSBACH T, GUERIN B, et al. Transcranial focused ultrasound of the amygdala modulates fear network activation and connectivity[J]. *Brain Stimulation*, 2024, **17**(2): 312-320.
- [36] RIIS T, FELDMAN D, LOSSER A, et al. Device for multifocal delivery of ultrasound into deep brain regions in humans[J]. *IEEE Transactions on Biomed Engineering*, 2024, **71**(2): 660-668.
- [37] 陈畅, 张金鹏, 彭洁, 等. 低强度脉冲式超声波治疗老年冠心病心绞痛患者的疗效及对心率变异性的影响[J/OL]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2023, **15**(4): 44-49[2024-04-30]. <https://rs.yiigle.com/cmaid/1458466>. (CHEN Chang, ZHANG Jinpeng, PENG Jie, et al. Efficacy of low-intensity pulsed ultrasound therapy on heart rate variability in elderly patients with coronary heart disease[J/OL]. *Chinese Journal of the Frontiers of Medical Science (Electronic Version)*, 2023, **15**(4): 44-49[2024-04-30]. <https://rs.yiigle.com/cmaid/1458466>. (in Chinese))
- [38] PRABHAKAR A, BANERJEE R. Nanobubble liposome complexes for diagnostic imaging and ultrasound-triggered drug delivery in cancers: a theranostic approach[J]. *ACS Omega*, 2019, **4**(13): 15567-15580.
- [39] ZHANG J, LIU H, DU X, et al. Increasing of blood-brain tumor barrier permeability through transcellular and paracellular pathways by microbubble-enhanced diagnostic ultrasound in a C6 glioma model[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2017, **11**: 86.
- [40] ATKINS T J, DUCK F A. Heating caused by selected pulsed Doppler and physiotherapy ultrasound beams measured using thermal test objects[J]. *European Journal of Ultrasound*, 2003, **16**(3): 243-252.
- [41] 罗显文, 李明星. 低强度脉冲超声可缓解膝关节关节炎疼痛与修复关节软骨损伤[J]. *中国组织工程研究*, 2019, **23**(3): 348-353. (LUO Xianwen, LI Mingxing. Low-intensity pulsed ultrasound can alleviate knee osteoarthritis pain and promote articular cartilage repair[J]. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research*, 2019, **23**(3): 348-353. (in Chinese))
- [42] LEJBKOWICZ F, ZWIRAN M, SALZBERG S. The response of normal and malignant cells to ultrasound in vitro [J]. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 1993, **19**(1): 75-82.
- [43] ZHANG M, ZHANG S, SHI J, et al. Cell mechanical responses to subcellular perturbations generated by ultra-

- sound and targeted microbubbles[J]. *Acta Biomater*, 2023, **155**: 471-481.
- [44] 金婷婷, 蒋天安, 郑树森, 等. 惰性气体微泡联合低频低强度超声辐照对人胰腺癌 PANC-1 细胞抑癌作用的实验研究[J]. 临床超声医学杂志, 2022, **24**(7): 481-484. (JIN Tingting, JIANG Tian'an, ZHENG Shusen, et al. Experimental study on the anti-cancer effects of inert gas microbubbles combined with low frequency and intensity ultrasound on human pancreatic cancer PANC-1 cells[J]. *Journal of Clinical Ultrasound in Medicine*, 2022, **24**(7): 481-484. (in Chinese))
- [45] LIAO B, GUAN M, TAN Q, et al. Low-intensity pulsed ultrasound inhibits fibroblast-like synoviocyte proliferation and reduces synovial fibrosis by regulating Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Journal of Orthopaedic Translation*, 2021, **30**: 41-50.
- [46] VAFAIE A, RAVESHI M R, DEVENDRAN C, et al. Making immotile sperm motile using high-frequency ultrasound[J]. *Science Advance*, 2024, **10**(7): eadk2864.
- [47] RIZZITELLI S, GIUSTETTO P, FALETTO D, et al. The release of Doxorubicin from liposomes monitored by MRI and triggered by a combination of US stimuli led to a complete tumor regression in a breast cancer mouse model[J]. *Journal of Controlled Release*, 2016, **230**: 57-63.
- [48] LI Y, AN H, WANG X, et al. Ultrasound-triggered release of sinoporphyrin sodium from liposome-microbubble complexes and its enhanced sonodynamic toxicity in breast cancer[J]. *Nano Research*, 2018, **11**(2): 1038-1056.
- [49] SHEN S, LI Y, XIAO Y, et al. Folate-conjugated nanobubbles selectively target and kill cancer cells via ultrasound-triggered intracellular explosion[J]. *Biomaterials*, 2018, **181**: 293-306.
- [50] HOU X, JING J, JIANG Y, et al. Nanobubble-actuated ultrasound neuromodulation for selectively shaping behavior in mice[J]. *Nature Communications*, 2024, **15**(1): 2253.
- [51] FAN W Y, CHEN Y M, WANG Y F, et al. L-type calcium channel modulates low-intensity pulsed ultrasound-induced excitation in cultured hippocampal neurons[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2024. DOI: 10.1007/s12264-024-01186-2.
- [52] LEI H, XIN H, GUAN R, et al. Low-intensity pulsed ultrasound improves erectile function in streptozotocin-induced type I diabetic rats[J]. *Urology*, 2015, **86**(6): 1241.e11-1241.e18
- [53] YUSOFF F M, NAKASHIMA A, KAJIKAWA M, et al. Therapeutic myogenesis induced by ultrasound exposure in a volumetric skeletal muscle loss injury model[J]. *The American Journal of Sports Medicine*, 2023, **51**(13): 3554-3566.
- [54] 王京, 孙国海, 徐杨, 等. 低强度脉冲式超声波治疗勃起功能障碍的疗效评价[J]. 现代泌尿外科杂志, 2023, **28**(11): 936-941. (WANG Jing, SUN Guohai, XU Yang, et al. Efficacy of low intensity pulsed ultrasound in the treatment of erectile dysfunction[J]. *Journal of Modern Urology*, 2023, **28**(11): 936-941. (in Chinese))
- [55] CARPENTIER A, STUPP R, SONABEND A M, et al. Repeated blood-brain barrier opening with a nine-emitter implantable ultrasound device in combination with carboplatin in recurrent glioblastoma: a phase I/II clinical trial[J]. *Nature Communications*, 2024, **15**(1): 1650.
- [56] ZHONG T, YI H, GOU J, et al. A wireless battery-free eye modulation patch for high myopia therapy[J]. *Nature Communications*, 2024, **15**(1): 1766.
- [57] AZIZI M, SAXENA M, WANG Y, et al. Endovascular ultrasound renal denervation to treat hypertension: the RADIANCE II randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, **329**(8): 651-661.