

- pain model of facet-mediated behavioral hypersensitivity: implications for persistent pain and whiplash injury. *J Neurosci Methods*, 2004, 137:151-159.
- [17] Nadine M, Kristen J, Beth A. Impaired performance on the angle board test is induced in a model of painful whiplash injury but is only transient in a model of cervical radiculopathy. *J Orthopaedic Res*, 2011, 29:562-566.
- [18] Bajwa N, Halavi S, Hamer M, et al. Mild Concussion, but Not Moderate Traumatic Brain Injury, Is Associated with Long-Term Depression-Like Phenotype in Mice. *PLoS One*, 2016, 11(1):1-19.
- [19] Jose A, Jorge A, Jaqueline A, et al. Periodic acceleration (pGz) CPR in a swine model of asphyxia induced cardiac arrest Short-term hemodynamic comparisons. *Resuscitation*, 2008, 77(1):132-138.
- [20] Song J, Ding H, Fan HJ, et al. Canine model of crush syndrome established by a digital crush injury device platform. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(6):6117-6125.
- [21] Liu J, Wang Y, Zhuang Q, et al. Protective effects of cyclosporine A and hypothermia on neuronal mitochondria in a rat asphyxial cardiac arrest model. *Am J of Emerg Med*, 2016, 34(6):1080-1085.
- [22] Przekwas A, Somayaji M, Gupta R. Synaptic Mechanisms of Blast-Induced Brain Injury. *Front Neuro*, 2016, 7:1-11.
- [23] Reiner A, Heldt S, Presley C, et al. Motor, visual and emotional deficits in mice after closed-head mild traumatic brain injury are alleviated by the novel CB2 inverse agonist SMM-189. *Int J Mol Sci*, 2015, 16(1):1-12.
- [24] Morries LD, Cassano P, Henderson TA. Treatments for traumatic brain injury with emphasis on transcranial near-infrared laser phototherapy. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11:2159-2175.
- [25] Peng W, Sun J, Sheng C, et al. Systematic review and meta-analysis of efficacy of mesenchymal stem cells on locomotor recovery in animal models of traumatic brain injury. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6:1-15.

磁共振导向聚焦超声在脑疾病中的应用

黄月明¹, 侯永宏², 段继新³, 向鹏⁴, 黄云峰^{4*}

1. 美国弗吉尼亚大学医学中心神经外科, 美国弗吉尼亚州 22903

2. 中南大学湘雅医院神经外科, 湖南 长沙 410008

3. 长沙市第八医院神经外科, 湖南 长沙 410100

4. 长沙市中心医院神经外科, 湖南 长沙 410004

摘要: 磁共振是一项利用磁场和无线电波原理对人体的组织和器官提供详细的影像鉴别和定位。而聚焦超声是用超声产生的能量来治疗脑深部的病变。这种治疗也叫治疗性聚焦超声, 它的特点是一种无切口, 无侵袭性, 高精度度而又可调节性的技术。虽然聚焦超声进行临床试验有将近 50 年的历史, 然而在脑疾病中的应用是近几年才有了明显的进步。聚焦超声已经被证实治疗脑运动性疾病如原发性震颤方面有效和安全, 在其它脑疾病如脑瘤, 强迫冲动型疾病 (obsessive-compulsive disorder, OCD) 以及脑疾病的药物治疗等也将是一种选择。

关键词: 磁共振导向; 聚焦超声; 神经系统疾病

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2016.03.019

聚焦超声在临床上也称治疗性聚焦超声 (therapeutic focused ultrasound), 它以无切口、无侵袭性、无放射性以及高准确性和强度可变性正越来越受

到脑研究者的喜爱。在脑疾病的治疗中, 尽管相关的综述报道越来越多, 但整体来说在迅速发展的同时其临床应用仍处于初始阶段^[1]。磁共振作为定

收稿日期: 2016-04-17; 修回日期: 2016-06-20

作者简介: 黄月明 (1966-), 男, 博士学位, 原中南大学神经外科研究员, 教授。现为美国弗吉尼亚大学访问学者, 研究方向: 脑缺血性损害的分子原理及治疗手段的研究。

通讯作者: 黄云峰 (1978-), 副主任医师, 硕士, 主要研究方向: 神经重症。

位装置已成为聚焦超声治疗脑疾病过程中不可或缺的影像设备。聚焦超声的治疗原理是通过超声波对靶组织给予不同方式的精确毁损以达到治疗的目的,治疗组织的靶标大小可以从 $1 \times 1.5 \text{ mm}^2$ 到 $10 \times 16 \text{ mm}^2$ 不等。

聚焦超声对脑组织的作用方式:①产热作用:脑组织在加热的情况下,组织蛋白发生变性从而使脑组织或脑肿瘤组织的细胞死亡。聚焦超声就是通过一个超声转换器将散在的超声聚集起来,集中于一定靶组织,而使用的超声剂量可以被准确操控^[2]。②机械性破坏(也称组织摧毁术):聚焦超声即使在无热的作用下,可以通过气穴现象(cavitation)产生机械性破坏,即高强度的聚焦超声产生的脉冲能够破坏细胞膜,使脑组织细胞液化坏死或被失能(annihilation),然后高精度作用于靶组织,对周围组织影响很小,超声产生的气穴现象可以在超声图像中看到,所以是可以准确破坏和监测的^[3]。③破坏血脑屏障:聚焦超声可以通过准确调整剂量造成血脑屏障的可逆性或不可逆性的破坏,尤其是属于单层细胞的毛细血管内皮细胞比较容易被破坏,这种方式使药物治疗排除了血脑屏障的干扰,有助于提高组织区的药物浓度^[4,5]。④神经调节作用:神经元可以在热和机械性破坏的情况下,其功能可因为热能或/和脉冲波的作用下产生可逆性的神经信号的阻断和传递,这种作用有利于控制癫痫和运动性震颤。另外也可以通过对超声剂量的调整来刺激神经元,触发电活性^[6]。⑤血管收缩现象:脑血管在聚焦超声作用下产生收缩,超声产生的热能同样可以使脑血管产生收缩,导致血凝变化,从而引起血管阻塞或闭塞^[7]。⑥血栓溶解:将聚焦超声作用于血栓,通过振动对血栓周围产生机械性破坏,使血栓破碎和溶解^[8,9]。⑦超声动力学:聚焦超声可以通过激活对超声敏感的化学物质如 5-ALA 对脑细胞和靶细胞产生破坏,从而达到治疗目的^[10]。⑧免疫调节:聚焦超声可以通过三种方式调理肿瘤细胞。(1)肿瘤细胞被超声刺激引起应激反应,使危机信号反应物质如 HSP60 和 HSP70 以及 ATP 等发生超调节^[11]; (2)细胞激素 VEGF 和 TGF- β 等的减少缓解肿瘤诱导的免疫抑制^[12]; (3)癌细胞被超声破碎后的碎片作为抗原,犹如起到免疫疫苗和肿瘤抗争作用,抑制肿瘤发生^[13]。

聚焦超声在脑疾病中的应用:聚焦超声对脑疾

病的治疗可以追溯到上世纪 50 年代, Fry 等^[14] 利用高强度聚焦超声治疗运动性疾病如巴金森氏症等,只希望对相应的靶区进行超声治疗而不伤及邻近区域。为了减少颅骨对超声吸收和折射的影响,故在开颅术同时进行脑深部病变的超声治疗。后来通过对颅骨周围的冷却和变换超声强度以解决颅骨的热效应和吸收等问题后,目前主要方式是在 MRI 导向下进行调整性聚焦超声治疗,就是根据颅骨厚度和治疗靶区位置,调整剂量。目前临床研究比较多的有如下几方面疾病:

1 原发性震颤

是最常见的运动障碍性疾病之一,常表现姿势性和/或运动性震颤。Chang 等^[15] 对 11 例重度原发性震颤在 MRI 导向下对丘脑腹中间核(VIM)进行聚焦超声治疗,发现有 8 例病人有所改善,但没有解决好颅骨对超声的影响,致使应有的热能不够理想。美国弗吉尼亚大学 Elias^[16] 采用较低频率的聚焦超声成功解决了对颅骨的影响,对 15 例难治性原发性震颤进行单侧 MRI 导向下聚焦超声治疗,治疗的靶区也是 VIM,结果对侧手的震颤有 75% 得到了改善,一年的随访发现有 85% 的病人减低了残疾程度,改善了生活质量。

2 巴金森氏病(parkinson's disease)

PD 是一种严重的进行性的神经变性疾病,主要表现为震颤和僵直样动作。以前的方法是深部脑刺激(DBS),靶区为下丘脑和苍白球。但近来 Magara 等^[17] 用 MRI 导向聚焦超声对 13 例病人进行单侧苍白球治疗,靶区平均温度为 $52^\circ\text{C} \sim 59^\circ\text{C}$,治疗结果用统一巴金森氏症评分法(UPDRS)评估,结果发现高强度超声治疗效果比低强度超声治疗较好,与 DBS 治疗效果相当。

3 脑瘤

Ram 等^[18] 在进行开颅术的同时,率先使用 MRI 导向聚焦超声治疗脑胶质瘤。后来 McDonnald 等^[19] 在不开颅的情况下使用 MRI 导向聚焦超声治疗难治性脑胶质瘤,当时的结果是没有记录到组织衰减,也就是效果不明显。但遗憾的是为了安全起见,他们并没有增加超声剂量和治疗时间。Sheehan 等^[20] 重新整理了聚焦超声可能对脑瘤产生的各种机制,期待出现更好的结果。

4 神经源性疼痛

Martin 等^[21] 使用 650kHz 聚焦超声对难治性神经性疼痛进行 MRI 导向聚焦治疗,靶区为内侧丘

脑,没有进行开颅术,结果靶区出现了组织衰减。9 例不同原因引起的神经性疼痛如特异性三叉神经痛等给予不同温度(从 51℃ ~ 60℃)的聚焦超声治疗,好转率为 68%。然而 Monteith^[22]等采取同样方法对三叉神经痛进行治疗,结果发现颅底的热效应难以避免。

5 其他

Harnoff 等^[23]试图通过动物实验,利用 MRI 导向聚焦超声治疗出血性中风的脑内血肿,结果溶解的血肿区热效应的温度提高不明显。Fry 等^[24]等早期对高强度和低强度的聚焦超声对神经元生理活性进行实验研究,认为聚焦超声可以对神经元活性产生可逆性改变,从而对神经元生理活性进行可控性操作。Yang 等^[25]利用聚焦超声产生的气穴现象机械性地破坏血脑屏障(BBB),利用鼠的脑肿瘤模型使那些不能通过 BBB 的基因治疗及分子成像变得更有效。Jung 等^[26]利用聚焦超声对患有强迫性精神病的患者进行治疗,靶区为内囊前肢,结果成功地使内囊前肢出现组织衰减,并认为这与脑白质脱髓鞘改变有关。

MRI 导向聚焦超声在治疗运动性疾病和脑肿瘤方面取得的成绩将鼓励更多的研究者深入这个领域,尽管这种治疗已经出现与治疗靶组织相关的感觉和运动平衡障碍等副作用^[16,19],但这可能与聚焦超声的热反应及临床经验有关,我们相信由 MRI 精确定位下的聚焦超声治疗不仅对功能神经外科是突破性的进展,而且对脑肿瘤等的神经外科手术治疗及药物改良方面也将是一种挑战。

参 考 文 献

- [1] Piper RJ, Hughes MA, Moran CM, et al. Focused ultrasound as a non-invasive intervention for neurological disease: a review. *Br J Neurosurg*, 2016, 30(3):286-293.
- [2] Jolesz FA, Hynynen K, McDannold N, et al. MR imaging-controlled focused ultrasound ablation: a noninvasive image-guided surgery. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 2005, 13(3):545-560.
- [3] Wrenn SP, Dicker SM, Small EF, et al. Bursting bubbles and bilayers. *Theranostics*, 2012, 2(12):1140-1159.
- [4] Alonso A. Ultrasound-induced blood-brain barrier opening for drug delivery. *Front Neurol Neurosci*, 2015, 36, 106-115.
- [5] Sheikov N, McDannold N, Sharma S, et al. Effect of focused ultrasound applied with an ultrasound contrast agent on the tight junctional integrity of the brain microvascular endothelium. *Ultrasound Med Biol*, 2008, 34(7):1093-1104.
- [6] Wahab RA, Choi M, Liu Y, et al. Mechanical bioeffects of pulsed high intensity focused ultrasound on a simple neural model. *Med Phys*, 2012, 39(7):4274-4283.
- [7] Deffieux T, Younan Y, Wattiez N, et al. Low-intensity focused ultrasound modulates monkey visuomotor behavior. *Curr Biol*, 2013, 23(23):2430-2433.
- [8] Goertz DE, Karshafian R, Hynynen K. Antivascular effects of pulsed low intensity ultrasound and microbubbles in mouse tumors. *IEEE Ultrason. Symp.* 2008 IUS 2008 2008. 670-673.
- [9] Tachibana K, Feril LB, Ikeda-Dantsuji Y. Sonodynamic therapy. *Ultrasonics*, 2008, 48(4):253-259.
- [10] Ohmura T, Fukushima T, Shibaguchi H, et al. Sonodynamic therapy with 5-aminolevulinic acid and focused ultrasound for deep-seated intracranial glioma in rat. *Anticancer Res*, 2011, 31(7):2527-2533.
- [11] Hu Z, Yang XY, Liu Y, et al. Release of endogenous danger signals from HIFU-treated tumor cells and their stimulatory effects on APCs. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005; 335(1):124-131.
- [12] Zhou Q, Zhu X, Zhang J, et al. Changes in circulating immunosuppressive cytokine levels of cancer patients after high intensity focused ultrasound treatment. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2008, 34(1), 81-87.
- [13] Hundt W, O'Connell-Rodwell CE, Bednarski MD, et al. In vitro effect of focused ultrasound or thermal stress on HSP70 expression and cell viability in three tumor cell lines. *Acad Radiol*, 2007, 14(7):859-870.
- [14] Fry WJ, Barnard JW, Fry FJ, et al. Ultrasonically produced localized selective lesions in the central nervous system. *Am J Phys Med*, 1955; 34(3):413-423.
- [15] Chang WS, Jung HJ, Kweon EJ, et al. Unilateral magnetic resonance guided focused ultrasound thalamotomy for essential tremor: Practice and clinicoradiologic outcomes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 86(3):257-264.
- [16] Elias WJ, Huss D, Voss T, et al. A pilot study of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*, 2013, 369(7):640-648.
- [17] Magara A, Buhler R, Moser D, et al. First experience with MR-guided focused ultrasound in the treatment of Parkinson's disease. *J Ther Ultrasound*, 2014, 2:11.
- [18] Ram Z, Cohen ZR, Harnof S, et al. Magnetic resonance imaging-guided, high intensity focused ultrasound for brain tumor therapy. *Neurosurgery*, 2006, 59(5):949-955.
- [19] McDannold N, Clement GT, Black P, et al. Transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery of brain tumors: Initial findings in 3 patients. *Neurosurgery*, 2010, 66(2):323-332.

- [20] Cohen-Inbar O, Xu Z, Sheehan JP. Focused ultrasound-aided immunomodulation in glioblastoma multiforme: a therapeutic concept. J Ther Ultrasound, 2016,4:2.
- [21] Martin E, Jeanmonod D, Morel A, et al. Highintensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery. Ann Neurol, 2009, 66(6):858-861.
- [22] Monteith SJ, Medel R, Kassel NF, et al. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for trigeminal neuralgia: A cadaveric and laboratory feasibility study. J Neurosurg, 2013, 118(2):319-329.
- [23] Harnof S, Zibly Z, Hananel A, et al. Potential of magnetic resonance-guided focused ultrasound for intracerebral hemorrhage: An in vivo feasibility study. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(6):1585-1591.
- [24] Fry FJ, Ades HW, Fry WJ. Production of reversible changes in the central nervous system by ultrasound. Science, 1958, 127(3289):83-84.
- [25] Yang FY, Chang WY, Lin WT. Focused ultrasound enhanced molecular imaging and gene therapy for multifusion reporter gene in glioma-bearing rat model. Oncotarget, 2015, 6(34):36260-36268.
- [26] Jung HH, Chang WS, Rachmitevitch I, et al. Different magnetic resonance imaging patterns after transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound of the ventral intermediate nucleus of the thalamus and anterior limb of the internal capsule in patients with essential tremor or obsessive-compulsive disorder. J Neurosurg, 2014, 122(1):162-168.

血流导向装置治疗床突旁动脉瘤临床进展

孙军 综述 方兴根,徐善水 审校*

皖南医学院弋矶山医院神经外科 241001

摘要:床突旁动脉瘤是指位于颈内动脉远端硬脑膜环和后交通动脉起始部之间的动脉瘤。使用血流导向装置是一种新型的血管内治疗手段,现在这类动脉瘤的治疗趋于广泛。本文主要对血流导向装置治疗床突旁动脉瘤的安全性、有效性及并发症等进行综述。

关键词:床突旁动脉瘤;血流导向装置;血管内治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.03.020

1 床突旁动脉瘤和血流导向装置(flow diverter, FD)介绍

床突旁动脉瘤是指位于颈内动脉远端硬脑膜环和后交通动脉起始部之间的动脉瘤^[1]。由于床突旁区神经、血管及骨性结构复杂,且该区域动脉瘤为大型或巨大型概率较高,显微外科手术具有较大风险。而对于血管内治疗而言,动脉瘤周围的邻近结构如前床突或者视神经并不增加其治疗风险,因而其较显微手术更易被采纳^[2]。单纯弹簧圈栓塞床突旁宽颈、大型或巨型动脉瘤存在术后易复发、治疗费用昂贵等问题。近年来随着血管内治疗技术的不断发展和对血流动力学研究的深入,基于

这一理念的血流导向装置也逐步应用于临床中。FD具有高金属覆盖、低网孔率特征,其作用机制是利用将载瘤动脉向动脉瘤内的冲击血流导向远端血管,以减少局部血流对动脉瘤的冲击,创造有利于血栓形成的条件,最终达到血管重建的目的^[3]。目前国内外报道的应用于载瘤动脉的FD共有五种:PED(pipeline embolization device,美国EV3公司)、SFD(silk flow diverting stent,法国Balt Extrusion公司)、Surpass(美国Stryker Neurovascular公司)、FRED(美国Microvention公司)、Tubridge(国产)。本文主要对FD治疗床突旁动脉瘤的临床应用最新进展作一综述。

收稿日期:2016-01-28;修回日期:2016-06-24

作者简介:孙军(1990-),男,在读硕士研究生,研究方向为脑血管病基础与临床。

通讯作者:徐善水(1958-),男,大学本科,主任医师,副教授,研究方向:脑血管病基础与临床