

经颅超声刺激辅助缺血性脑卒中后康复训练的研究进展

刘婧¹ 刘子渤² 李红玲¹

¹河北医科大学第二医院康复医学二科, 石家庄 050000; ²河北医科大学第二医院内分泌科, 石家庄 050000

通信作者: 李红玲, Email: 1413585368@qq.com

【摘要】 缺血性脑卒中是我国成年人致死、致残的主要病因, 往往遗留严重的躯体功能障碍, 及时有效地溶解血栓、恢复功能是其治疗重点。经颅超声刺激(TUS)能在无创情况下溶解血栓, 改善循环, 起到神经保护的作用, 且具有一定的神经调节功能。作为一种新兴的康复辅助治疗手段, TUS 可以促进患者功能恢复, 提高康复疗效, 已在脑卒中的康复治疗中逐渐得到推广应用。本文对 TUS 的作用机制、康复临床应用及不良反应进行综述, 以期对缺血性脑卒中后患者的康复治疗提供新的思路。

【关键词】 经颅超声; 缺血性脑卒中; 康复

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.03.020

缺血性脑卒中是由于脑部血液循环障碍导致的一种局限性脑组织缺血缺氧性坏死, 又称脑梗死, 是脑血管病中最常见的一种类型。全球疾病负担数据显示, 2016 年我国缺血性脑卒中患病率为 1762.77/10 万, 首次发病后 1 年的复发率高达 17.1%, 2017 年我国约有 196 万人死于缺血性脑卒中^[1], 是我国成年人致死致残的首要病因。缺血性脑卒中的临床治疗主要以静脉溶栓、药物治疗和康复治疗为主, 但以往的静脉溶栓方法不仅会造成有创的伤口, 而且还有严格的治疗时间窗限制以及发生再出血的风险, 临床应用受到诸多限制。

数据统计, 目前我国缺血性脑卒中患者能及时接受溶栓治疗的比例仅为 1.6%~4.0%^[2]。经颅超声刺激(transcranial ultrasound stimulation, TUS)能够将一定频率的超声波通过特定的超声探头作用于人的颅骨, 透过颅骨将超声波的能量传递到脑内的组织、神经及血管, 刺激大脑产生一系列的生物效应, 具有极高的空间分辨率和较强的组织穿透能力^[3,4]。TUS 作为一种新兴的、非侵入性脑刺激手段广泛应用于缺血性脑卒中的溶栓治疗和后期辅助康复治疗。为便于更好地指导经颅超声在康复领域的应用, 现将近年来国内外 TUS 的研究进展综述如下。

经颅超声的作用机制

一、超声的溶栓作用

超声具有直接溶栓作用和间接溶栓的作用, TUS 的间接溶栓作用主要是通过增强溶栓药物的作用来达到溶栓目的; 此外, 还可通过其特有的理化性质达到直接溶解血栓的目的。

1. 机械作用: 机械作用是超声溶栓的主要作用机制^[5], 超声波的机械振动可以破坏血凝块, 使血栓分解, 增加酶与纤维蛋白的接触, 更好地促进血栓的溶解^[6]; 超声还可以通过其产生的机械作用按摩脑细胞^[7], 增强脑细胞的活力, 促进脑缺血后神经细胞的修复。

2. 空化作用: 空化作用即超声波作用于液体时会产生大量小气泡, 这些气泡快速振动并迅速膨胀破裂, 在气泡爆破瞬间释放大能量, 使得血栓撕裂分解, 大量暴露血栓表面, 进一步加快血栓的溶解^[6]。

3. 微流效应: 微流效应是由空化效应引起的, 破裂的微气泡产生的压力促使液体形成微流, 能够加快药物向缺血缺氧部位的流动, 同时会产生微流按摩作用, 缓解脑血管痉挛, 使脑血管扩张, 增加脑部血流^[8]。

4. 热效应: TUS 的热效应是历来引起不同研究者们最大争议的一点。孙锐等^[9]提出, 空化所造成的气泡膨胀后萎缩的瞬间也会产生一定的热量, 热效应可能是超声治疗的主要作用, 因为一定量的热效应可以增加纤溶酶活性, 有利于其与血栓的结合。傅小雨等^[6]报道局部温度的升高能增强纤溶酶的溶栓作用, 并认为这种热效应是由于超声波在穿透颅骨时产生了一定的热量导致。而 2014 年郭腾飞等^[10]对 Sprague-Dawley (SD) 大鼠脑部进行 TUS, 虽然超声在经过非理想介质时最终都会转化为热能, 但通过实验数据的计算, 最后发现在超声刺激过程中超声信号几乎没有对脑组织产生热效应。2018 年 Liu 等^[11]亦对 SD 大鼠行 TUS 研究, 发现在行低强度 TUS 时会产生一定的热效应, 但通过计算得知, 其产生的热量极其微弱, 远远低于预期可产生明显热生物效应的温度阈值, 因此认为, 在行 TUS 时其对组织产生的热效应可以忽略不计。

上述实验结论的不同或许与动物模型和临床患者之间存在着较大的差别有关, 也可能是因为各研究者所采用的研究方法与研究侧重点不同才导致实验结果的不同。有的研究者通过具体的数据计算证明 TUS 的热效应可以忽略不计, 认为 TUS 存在热效应的学者也没有就此给出具体的证明。因此, 低频经颅超声在治疗过程中是否产生了有意义的热效应目前尚存在争议, 其热效应的强弱是否与 TUS 的频率、强度、刺激时间等因素有关以及该种热效应是否会对脑组织产生损伤等问题, 还需要进一步的研究和论证。

二、经颅超声的神经保护效应

神经保护作用是近年来 TUS 用于缺血性脑卒中治疗的研究热点, TUS 主要通过以下作用机制来提供脑的神经保护作用。

1. 快速恢复脑部血供改善脑部血流: 据报道^[12], 急性脑梗死后, 越早恢复脑部血供的患者, 其后期神经功能恢复越好。

因此,在脑组织发生不可逆性改变之前恢复脑血流,改善脑循环,减轻神经细胞的变性坏死是缺血性卒中治疗的重点^[13],也对提高缺血性卒中后期康复疗效有积极意义。TUS 已被证明可以提高血管再通率,血管再通率是评价急性缺血性卒中治疗效果的重要指标。

林涛等^[7]通过研究表明,单独使用经颅超声治疗有助于卒中后血管再通,扩张血管。随后一系列研究^[14-16]进一步发现,经颅超声亦能协助提高药物的溶栓效果,增加血管再通率,且未增加出血等不良反应。Hameroff 等^[17]研究发现,使用 8 MHz 超声刺激患者额颞叶皮质上方 15 s 能够使动脉血氧饱和度增加,认为较高频率的超声刺激或许可以减轻卒中后缺血缺氧性改变。随后 Li 等^[18]对局灶性缺血大鼠进行低频脉冲的 TUS 预处理,分别于脑卒中诱导过程中及脑卒中后 24 h 和 48 h,检测 2 组样本的脑血流情况。研究显示,超声预处理组在光照后 4 min 出现实质性缺血区域,而对照组(未经超声预处理)则光照后 1 min 即出现缺血,且预处理组所形成的缺血区域明显小于对照组,脑卒中后 24 h 和 48 h 预处理组病变区域内脑血流均较对照组有明显增多,进一步证实低频脉冲经颅超声能够延迟和减轻血栓形成过程中的血流动力学损害,具有神经保护作用。Alexandrov 等^[19]研究发现,缺血性脑卒中发病后 3 h 内给予阿替普酶静脉溶栓,于溶栓后的 30 min 内进行低频经颅超声治疗,与对照组相比,更能明显增强阿替普酶诱导动脉再通能力,但研究结果也表明,这并未明显提高患者 90 d 临床治疗效果。

缺血性卒中后,脑卒中中心的神经细胞由于缺血缺氧迅速凋亡坏死,而周围细胞由于侧支循环的存在依旧具备短暂的生存能力,从而形成缺血半暗带,在一定时间内,该区细胞可以凋亡,也可恢复成为正常脑组织^[20]。如果能够及时抢救缺血半暗带,就能有效阻止病变进展,且成功挽救这一半暗带也有助于后期神经系统及躯体功能的康复。TUS 已被证明有利于急性缺血性卒中后脑部血液循环的改善,且在一定的范围内(0.2~1.1 W/cm², 50~300 ms),随着刺激强度和持续时间的增加,脑血流也呈逐渐增加的趋势^[21]。但随着脑血流的改善,再出血的风险也随之增加。虽然以上临床研究并未发现再出血症状,但动物实验也未对是否会引起再出血进行探索,因此,进一步研究 TUS 在缺血性卒中后改善脑部血液循环的有效性和安全性可作为今后研究的一个方向。经颅超声干预越早,神经保护效果越好^[11]。因此脑卒中后尽早使用 TUS 能有效改善脑部血液供应,恢复局部血液循环,挽救缺血半暗带,减轻脑组织损伤。

2. 促进脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的表达:BDNF 被认为是一种神经营养保护因子,参与调节一些神经系统疾病患者的关键神经功能和神经可塑性^[22]。Su 等^[23]研究报道,低频低强度脉冲经颅超声可以通过调节蛋白信号通路提高脑内 BDNF 的表达,减轻神经细胞的凋亡,促进神经功能恢复。Wu 等^[22]研究表明,缺血性脑卒中小鼠模型中,低强度脉冲 TUS 对改善小鼠卒中复发有治疗作用,能降低脑卒中复发的病死率($P=0.017$);且首次表明连续给予低强度脉冲 TUS 能够显著诱导 BDNF 的表达($P<0.05$),防止受损神经元的退行性变,减少卒中后神经功能的丧失,提高脑卒中后神经功能评分($P<0.05$)和运动功能评分($P<0.05$),可能

是 TUS 提供神经保护的机制之一。

3. 减轻缺血性卒中时的炎症反应:炎症产生的炎症介质等物质会对缺血半暗带处的神经元造成进一步的损伤。Guo 等^[4]在前人研究的基础上对低频超声的神经保护作用机制进行了深入的探索,发现超声可能是通过一定的信号传导通路来激活凝血因子,使缺血区域中性粒细胞显著减少,从而减轻炎症反应,有利于缺血半暗带的神经元恢复。

4. 促进内皮型一氧化氮的释放:一氧化氮可通过促进组织灌注和防止血小板粘附来抑制血栓的发展。低强度的超声可以提高一氧化氮合成酶的活性,促进一氧化氮的生成^[10]。Li 等^[18]的研究也表明,低强度经颅超声的神经保护机制可能是由于促进内皮细胞释放一氧化氮来抑制血栓的形成。

经颅超声的康复临床应用

一、促进躯体运动功能的恢复

郭腾飞等^[10]在实验中使用低频 TUS 刺激 SD 大鼠的左侧大脑运动皮质区,可观察到右侧前肢和右侧胡须的抽动,证明低频 TUS 能刺激特定的脑区并引起相应的肌群收缩。这一重大发现使得低频 TUS 用于临床脑卒中后的运动康复训练成为可能。随后牛延良等^[24]将 137 例急性脑梗死患者随机分为 2 组,对照组给予基础治疗和常规康复治疗,治疗组在对照组基础上辅以经颅超声治疗 30 d,结果亦证实,TUS 辅助治疗能够促进急性脑梗死患者躯体运动功能的改善。Benjamin 等^[25]选取 43 例健康受试者进行高频(1.0~15.0 Hz) TUS 刺激,观察其大脑皮质兴奋性的变化,结果显示,较高频的 TUS 刺激也能参与神经调节,提高大脑运动皮质短期兴奋性,调节运动皮质的活动。King 等^[26]早在 2013 年研究证实,超声诱导的神经刺激效果与刺激频率、声强和刺激持续时间有关,且超声波激活与持续时间和振幅乘积之间为函数关系。基于这一理论,Legon 等^[27]在探索经颅聚集超声对人类大脑初级运动皮质的影响中发现,低频经颅超声也可以对大脑皮质神经元产生抑制作用,并指出其中抑制和兴奋状态似乎是由占空比、振幅和持续时间等参数决定的。

二、改善患者日常生活活动能力提高生活质量

马普红等^[28]和张伟等^[29]均采用频率为 800 KHz,强度为 0.75 W/m² 的经颅超声治疗急性脑梗死患者,研究结果均显示其神经功能缺损评分(national institute of health stroke scale, NIHSS)显著下降,日常生活活动能力评分明显增高,提示急性脑梗死后,及时进行经颅超声治疗可以明显加速神经功能的恢复,提高患者日常生活自理能力,改善功能预后。曹梦莹^[30]等利用同样的超声参数进行研究,并在此基础上联合康复治疗,结果证明 TUS 不仅可以提高患者日常生活活动能力,还能促进患者运动能力的恢复,与单纯进行康复治疗相比,结合有经颅超声的治疗组 Fugl-Meyer 运动功能评分远高于对照组($P<0.05$)。

三、诱发躯体感觉

Legon 等^[31]实验证明,经颅聚集超声可以调节人体主要躯体感觉皮质的活动,还可以减少两点辨别觉的阈值,提高感觉的灵敏度和精确度。Lee 等^[32]使用经颅聚集超声(频率<1.0 MHz)同时刺激 10 例健康受试者的同侧初级和次级体感皮质区,在不给予任何外界刺激的情况下,能短暂引起对侧手区

包括触觉、压觉、温觉、冷觉在内的各种感觉,认为刺激感觉皮质区可诱发产生躯体感觉的功能可用于日后慢性疼痛的研究。缺血性脑卒中后部分患者会伴有皮肤感觉的障碍,如果经颅超声能够有效刺激大脑感觉皮质区域,则可以帮助缺血性脑卒中患者后期感觉功能的训练和恢复。但该实验未设置对照组,且仅有 10 例受试者,虽然研究中提到该种刺激并未对受试者的身体或精神产生不利影响,但使用 TUS 刺激大脑感觉皮质诱发躯体感觉并应用于临床治疗的有效性和安全性还有待进一步研究。

四、经颅超声联合常规康复治疗

朱智文等^[33]在前人研究的基础上将经颅超声、激光治疗、神经肌肉电刺激联合用于缺血性脑卒中患者的康复训练,研究指出,经颅超声、激光与神经肌肉电刺激单独使用其治疗效果较为局限,而三者同步使用其疗效更为持久,为日后缺血性脑卒中患者的康复治疗提供了一种可行的方法。卢红玉等^[34]研究表明,低频电刺激联合经颅超声治疗能够显著减轻脑卒中后肩手综合征的症状,提高患者上肢运动功能,其效果也明显优于单独使用低频电刺激组。

此外,TUS 在情绪改善方面也有其独特的作用。Hameroff 等^[17]研究证实,8 MHz 的超声刺激明显改善患者由疼痛带来的各种不良情绪,但该实验并未给出明确的刺激部位。于是在之后的实验中,Sanguinetti 等^[35]使用 500 kHz 的低频 TUS 刺激右侧额下回,证明低频 TUS 可以调节与情绪相关的皮质网络;郭豪等^[36]的研究也证实,经颅超声神经肌肉电刺激联合依达拉非治疗可以改善缺血性脑卒中后由神经功能障碍引起的焦虑抑郁症状。以上研究表明低频超声在某种程度上可以影响患者潜在的精神状态,但其具体机制尚不清楚,还有待于进一步研究。

不良反应及注意事项

一、颅内出血

颅内出血是 TUS 辅助康复治疗过程中一个严重的并发症。Daffertshofer 等^[37]的实验证实,低频(300 KHz)TUS 可提高组织纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator)的溶栓效率,但也会增加患者脑出血的风险,但该研究只纳入了 26 例患者,数量较少。林涛等^[7]的研究表明,频率 2.0 MHz、功率 0.75 W/m² 的 TUS 的作用区域仅限于声场范围内,而不会对血细胞及血管内皮细胞造成损害,因此是相对安全的。孙锐等^[9]单独使用 750 KHz,功率为 0.25~0.50 W/m² 和 0.75~1.00 W/m² 的 TUS 刺激 30 min,连续刺激 30 d,42 例急性脑梗死患者无一例出现颅内出血的不良反应。国内多项研究也表明,使用 800 kHz 0.75 W/m² 的 TUS 联合尿激酶溶栓,不会引起颅内出血的不良反应^[29-30,36]。其中李振华^[38]的研究提到,研究组(尿激酶联合经颅超声)患者发生颅内出血转化的概率为 10.53%,高于对照组(仅使用尿激酶溶栓)的 2.63%,但作者并未对这一差异作出解释。也有研究者使用较高频率(8 MHz)的 TUS 治疗缓解疼痛,发现安慰剂组患者的疼痛缓解以后,血压也明显下降,但使用 TUS 的治疗组则血压并未发生下降,因此作者就此提出假设,较高频率的 TUS 也会增加出血风险^[17]。

TUS 导致颅内出血主要与其能改善循环有关。以上各研究的研究对象虽都为患者,且样本含量相对较少各个研究所使

用的超声频率、强度及超声持续时间不尽相同,这也是造成各研究结果差异的主要原因。不同参数作用下的 TUS 会产生不同的生物效应,但目前对于 TUS 的使用参数还没有准确的规定,因此使用 TUS 是否会引起严重的颅内出血风险,为什么会引起颅内出血,以及该如何预防这种不良反应的发生都是未来研究的一个重要方向。

二、热危害与空化危害

超声热效应及空化作用所导致的不良反应虽较为少见,但却不容忽视;而关于 TUS 热效应方面的研究尚存在争议,有的研究认为低频低强度 TUS 产生的热量少,对脑组织产生的危害小。但目前关于 TUS 产生热损伤的研究还未见报道,超声热效应是否会引发一些 TUS 使用过程中的禁忌证还需进一步研究。有研究^[10,39]报道,声压小于 40 Pa 的 TUS 所产生的空化作用不会对脑组织产生危害。

三、其它不良反应

孙锐等^[9]研究报道,42 例使用 TUS 治疗的患者中有 4 例出现轻微的头晕、头痛以及治疗部位出现红疹等症状,停止治疗后即恢复正常。Alexandrov 等^[19]选取 676 例急性缺血性脑卒中患者,行三期临床试验研究,结果显示,治疗后 24 h 和 36 h 的症状性颅内出血、脑水肿、脑疝、中线偏移等在对一些混杂因素进行矫正后,实验组与对照组间差异均无统计学意义($P>0.05$),表明 TUS 急性缺血性脑卒中中具有潜在的安全性与可行性。

前景与展望

TUS 是一种新兴的,非手术刺激人脑的技术,在无创的情况下可以刺激特定的脑区,改善神经活动,具有高穿透力、高空间分辨率的特点^[40-41],在缺血性脑卒中的治疗中显示出了巨大的潜力。经颅超声根据频率大致分为两种,一种是诊断性经颅超声,其频率为 1.0~15 MHz;另一种为经颅聚焦超声,其频率通常低于 1.0 MHz^[25]。目前,国内外多集中在对低频 TUS 溶栓作用以及神经调节机理的探索,但它在神经调节方面的应用研究才刚刚起步,人们对于它的了解也比较粗浅,尚没有广泛地将 TUS 真正应用于缺血性脑卒中的康复治疗过程。

超声的溶栓作用在临床上早已应用广泛,低频 TUS 可以依靠其机械振动、空化、微流等理化效应达到溶解血栓、改善循环的作用,这一作用在临床康复的应用可以使得缺血性脑卒中的患者在起病后得到及时无创的溶栓处理,能够大大提高脑梗死患者的溶栓率;其次,TUS 的神经保护效应可以显著减小患者梗死面积,促进脑部血液流通,挽救缺血半暗带,改善预后。此外,研究表明,高频 TUS 经过颅骨时的衰减会高于低频超声,能量吸收的差异也会影响其作用效果,因此目前临床上使用的多为低频 TUS^[25]。国外大量研究对低频 TUS 的机制进行探索,证实低频 TUS 确有一定的神经调节作用,对人类的大脑皮质既有兴奋作用,也有抑制作用,且这种兴奋或抑制的状态与超声的多种参数有关。低频 TUS 兴奋大脑皮质的作用已广泛应用于脑卒中后的治疗。

关于 TUS 治疗大多局限于动物实验,尚缺乏大量的临床研究,动物模型与临床患者之间还是存在着较大的区别。TUS 刺激辅助缺血性脑卒中康复治疗的临床应用方面还有诸多问题需要解决。

首先,虽有部分临床研究证明了 TUS 有利于提高患者躯体

功能,但其疗效评定大多局限于 NIHSS、改良 Barthel 指数以及临床疗效的评估,而这些评估方法都较为笼统,不能具体体现出患者在康复过程中的能力改善情况。临床上还需要利用更加细致和具体的评定量表去评估 TUS 的作用,例如对于认知、言语、感觉、运动等多方面的评估,或者联合使用一些详细的评估量表如 Berg 平衡量表、FMA 量表、功能独立性量表等。

其次,目前大多数的临床研究都是 TUS 与溶栓药物联合使用来改善溶栓效果及神经功能改善的水平。因此,将 TUS 与其他康复治疗方法,如物理治疗、作业治疗、言语治疗等,或者是与其他康复辅助治疗方法如低频神经肌肉电刺激、小脑顶核电刺激等连用来提高缺血性脑卒中患者的康复治疗效果,改善患者活动和参与能力,这可以是未来临床研究的一个方向。

此外,大量的研究证实了 TUS 对大脑皮质的兴奋作用,但也有少量的研究注意到了 TUS 抑制神经元活动的现象。当一侧大脑半球受损后,患侧半球就会失去对健侧半球的抑制作用,导致健侧大脑半球呈过度性兴奋状态^[42]。因此,在缺血性脑卒中后的康复过程中,除可以兴奋患侧半球外,还可以抑制健侧半球。人类的肢体运动依靠的不是单个肌肉的收缩,而是多个肌群的协调运作,因此人类运动皮质的抑制是必要的,故明确 TUS 对运动皮质的抑制作用也可以很好地指导脑卒中后期的康复训练。

最后,对于 TUS 的具体使用参数,目前国内外均无明确的规定,有少数学者认为 0.4~0.7 MHz 的 TUS 不会对脑组织产生损伤,而且还能提供最大的效益^[39]。也有学者报道不同频率的经颅超声可对大脑产生不同的兴奋或抑制作用,但并未给出具体的参考频率,因此,还需研究探索最适宜临床应用的 TUS 的频率和强度以及不同的参数组合在临床应用的安全性。

总而言之,即使在临床应用方面还有很多问题亟待解决,但大量研究表明,TUS 可以促使血栓溶解,改善脑循环,调节神经活动。缺血性脑卒中后,及时有效的 TUS 介入可以明显改善患者躯体功能,提高患者的生活质量。随着影响脑活动技术的发展,TUS 这一领域的进一步研究能够促进其更为广泛的临床应用,对未来脑卒中后的康复治疗具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 王陇德,刘建民,杨弋,等.我国脑卒中防治仍面临巨大挑战——《中国脑卒中防治报告 2018》概要[J].中国循环杂志,2019,34(2):105-119. DOI:10.3969/j.issn.1000-3614.2019.02.001.
- [2] 朱晓霞,周琛云,周洁宏,等.经颅超声辅助溶栓技术在缺血性脑卒中动物模型的应用[J].中国实验动物学报,2018,26(6):809-814. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.06.022.
- [3] 罗云,朱燕.经颅超声刺激治疗脑卒中的研究现状[J].按摩与康复医学,2019,10(8):61-63. DOI:10.19787/j.issn.1008-1879.2019.08.031.
- [4] Guo T, Li H, Lv Y, et al. Pulsed transcranial ultrasound stimulation immediately after the ischemic brain injury is neuroprotective[J].IEEE Trans Biomed Eng,2015,62(10):2352-2357. DOI:10.1109/TBME.2015.2427339.
- [5] Wang P, Zhang J, Yu J, et al. Brain modulatory effects by low-intensity transcranial ultrasound stimulation (TUS): a systematic review on both animal and human studies[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 696. DOI:10.3389/fnins.2019.00696.

- [6] 傅小丽,王丽华.超声溶栓治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].脑与神经疾病杂志,2016,24(9):588-591.
- [7] 林涛,文学,梁更生,等.经颅超声辅助治疗急性脑梗死的临床观察[J].广东医学院学报,2011,29(6):642-644.
- [8] 徐文锐,汪锦幸,胡勇,等.经颅超声溶栓联合阿托伐他汀钙治疗动脉粥样硬化性脑梗死的临床疗效[J].医学综述,2017,23(1):179-182.
- [9] 孙锐.经颅超声辅助治疗脑梗死的疗效研究[J].脑与神经疾病杂志,2016,24(1):39-42.
- [10] 郭腾飞.经颅超声刺激在缺血性脑损伤中的保护研究[D].上海交通大学,2014.
- [11] Liu L, Du J, Zheng T, et al. Protective effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation after differing delay following an acute ischemic stroke[J]. Brain Res Bull, 2019, 146(1): 22-27. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.12.004.
- [12] 王洁静,张汉涛,姜丙全,等.经颅超声激发与尿激酶溶栓治疗在急性脑梗死中的应用[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(11):104-105. DOI:10.3969/j.issn.1673-5110.2016.11.061.
- [13] 张文君,赵秀,刘燕.经颅超声溶栓联合巴曲酶治疗急性脑梗死[J].中国医学装备,2014,11(S1):207-208.
- [14] 杜敢琴,黄丽娜,富奇志,等.经颅超声对急性缺血性脑卒中血管再通的作用[J].中华物理医学与康复杂志,2012,34(9):669-672. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.09.007.
- [15] 曹红桂.经颅超声联合溶栓治疗对急性缺血性脑卒中患者血管再通的作用[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(1):27-28. DOI:10.3969/j.issn.1673-5110.2015.01.014.
- [16] 张文君,赵秀,刘燕.经颅超声溶栓联合静脉应用尿激酶治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中国地方病防治杂志,2014,29(S2):170-171.
- [17] Hameroff S, Trakas M, Duffield C, et al. Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study[J]. Brain Stimul, 2013, 6(3):409-415. DOI:10.1016/j.brs.2012.05.002.
- [18] Li H, Sun J, Zhang D, et al. Low-intensity (400 mW/cm², 500 kHz) pulsed transcranial ultrasound preconditioning may mitigate focal cerebral ischemia in rats[J]. Brain Stimul, 2017, 10(3):695-702. DOI:10.1016/j.brs.2017.02.008.
- [19] Alexandrov AV, Köhrmann M, Soenne L, et al. Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(4):338-347. DOI:10.1016/S1474-4422(19)30026-2.
- [20] 高秀菊,黄丽娜,郎鸿志.经颅超声辅助治疗进展性脑梗死的临床研究[J].卒中与神经疾病,2011,18(3):186-187. DOI:10.3969/j.issn.1007-0478.2011.03.019.
- [21] Yuan Y, Wang Z, Liu M, et al. Cortical hemodynamic responses induced by low-intensity transcranial ultrasound stimulation of mouse cortex[J]. Neuroimage, 2020, 211: 116597. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.116597.
- [22] Wu CT, Yang TH, Chen MC, et al. Low intensity pulsed ultrasound prevents recurrent ischemic stroke in a cerebral ischemia/reperfusion injury mouse model via brain-derived neurotrophic factor induction[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20):5169. DOI:10.3390/ijms20205169.
- [23] Su WS, Wu CH, Chen SF, et al. Transcranial ultrasound stimulation promotes brain-derived neurotrophic factor and reduces apoptosis in a mouse model of traumatic brain injury[J]. Brain Stimul, 2017, 10

(6);1032-1041. DOI:10.1016/j.brs.2017.09.003.

[24] 牛延良,张舒校,姜炎,等.经颅超声治疗对急性脑梗死患者肢体功能恢复的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2015,37(4):285-286. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.04.012.

[25] Gibson BC, Sanguinetti JL, Badran BW, et al. Increased excitability induced in the primary motor cortex by transcranial ultrasound stimulation[J]. Front Neurol, 2018, 9: 1007. DOI: 10.3389/fneur.2018.01007.

[26] King RL, Brown JR, Newsome WT, et al. Effective parameters for ultrasound-induced in vivo neurostimulation[J]. Ultrasound Med Biol, 2013,39(2):312-331. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2012.09.009.

[27] Legon W, Bansal P, Tyshynsky R, et al. Transcranial focused ultrasound neuromodulation of the human primary motor cortex[J]. Sci Rep, 2018,8(1):10007. DOI:10.1038/s41598-018-28320-1.

[28] 马普红.经颅超声溶栓对急性脑梗死患者神经功能缺损及日常生活活动能力的改善情况[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(8):75-76. DOI:10.3969/j.issn.1673-5110.2015.08.045.

[29] 张伟.经颅超声溶栓对急性脑梗死患者神经功能缺损及日常生活活动能力的改善情况[J].中国实用神经疾病杂志,2016,19(1):105-106. DOI:10.3969/j.issn.1673-5110.2016.01.063.

[30] 曹梦莹,高畅,胡晴,等.超声联合康复治疗急性脑梗死的临床疗效[J].中国康复,2016,31(1):64-65. DOI: 10.3870/zgkf.2016.01.019.

[31] Legon W, Sato TF, Opitz A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans[J]. Nat Neurosci, 2014,17(2):322-329. DOI:10.1038/nn.3620.

[32] Lee W, Chung YA, Jung Y, et al. Simultaneous acoustic stimulation of human primary and secondary somatosensory cortices using transcranial focused ultrasound[J]. BMC Neurosci, 2016, 17(1): 68. DOI: 10.1186/s12868-016-0303-6.

[33] 朱智文,尹德铭,方向延,等.经颅超声、激光联合神经肌肉电刺激治疗对脑卒中患者生活质量与肢体功能的影响[J].中国医学创新,2017,14(23):42-45. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2017.23.011.

[34] 卢红玉,庞全塘.局部低频电刺激联合经颅超声治疗缺血性脑卒中后肩手综合征的疗效观察[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(8):591-593. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.08.008.

[35] Sanguinetti JL, Hameroff S, Smith EE, et al. Transcranial focused ultrasound to the right prefrontal cortex improves mood and alters functional connectivity in humans[J]. Front Hum Neurosci, 2020,14(1):52-55. DOI:10.3389/fnhum.2020.00052.

[36] 郭豪,常婷,谢晓娟.经颅超声神经肌肉刺激治疗联合依达拉奉对急性脑梗死患者情绪障碍的影响[J].神经损伤与功能重建,2020,15(2):116-117. DOI:10.16780/j.cnki.sjssgncj.2020.02.015.

[37] Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator; results of a phase II clinical trial[J]. Stroke, 2005,36(7):1441-1446. DOI:10.1161/01.STR.0000170707.86793.1a.

[38] 李振华.经颅超声溶栓联合静脉应用尿激酶治疗急性脑梗死的疗效观察[J].生物技术世界,2016,(2):78.

[39] Yoo SS, Bystritsky A, Lee JH, et al. Focused ultrasound modulates regionspecific brain activity[J]. Neuroimage, 2011, 56(3): 1267-1275. DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.02.058.

[40] Kamimura HAS, Wang S, Chen H, et al. Focused ultrasound neuro-modulation of cortical and subcortical brain structures using 1.9 MHz[J]. Med Phys, 2016,43(10):5730. DOI:10.1118/1.4963208.

[41] 张艳明,付伟,胡洁,等.经颅磁刺激对卒中患者单侧空间忽略和运动功能康复的作用[J].中国脑血管病杂志,2013,10(2):74-78. DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2013.02.005.

(修回日期:2020-12-28)
(本文编辑:汪 玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对基金项目的有关要求

论文所涉及的课题若取得国家或部、省级以上基金资助或属攻关项目,请以中英文双语形式脚注于文题页左下方,如“基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2013CB532002);国家自然科学基金(30271269);Funding:National Key Basic Research Program of China(973 Program)(2013CB532002);National Natural Science Foundation of China(30271269)”,并请附基金证书复印件。论文刊登后获奖者,请及时通知编辑部,并附获奖证书复印件。