

• 学术动态 •

利用聚焦超声波对疼痛回路进行无创靶向调节

摘要 深部脑回路是治疗慢性疼痛的潜在治疗靶点。扣带回切开术和前扣带回皮质深部脑刺激疗效确切,可显著缓解疼痛,但这些干预措施需要进行脑部手术。该研究开发了一种可以完全非侵入性地调控深部脑情感中枢的方法(使用经颅聚焦超声)。20例慢性疼痛病人接受了一项为期1周的随机交叉试验,包含40分钟的超声刺激或假刺激。结果显示,60%的病人在超声刺激后的第1天和第7天均获得临床意义的疼痛缓解,而假刺激的受益者仅为15%和20%。超声刺激后疼痛立即减轻了60.0%,刺激后的第1天和第7天分别减轻了43.0%和33.0%,而假刺激组疼痛减轻分别为14.4%、12.3%和6.6%。两组刺激耐受性良好,未检测到不良事件,不良反应较轻,并在24小时内消退。综上所述,通过超声波直接刺激前扣带回皮质可快速实现有临床意义且持久的疼痛缓解效果。

一、背景

据相关数据报道,有20%~30%的人患有慢性疼痛。慢性疼痛往往难以治愈,会降低生活质量,并可导致精神障碍。研究表明边缘系统的前扣带回皮质(anterior cingulate cortex, ACC)参与了疼痛中厌恶感的产生。3个ACC亚区-前中扣带皮质(aMCC)、膝前(pACC)和膝下ACC(sACC)参与慢性疼痛相关的情绪调节。从解剖学角度来看,pACC与前额叶皮质紧密相连,而sACC与杏仁核相连。sACC和pACC分别受消极情绪和积极情绪的调节。研究表明aMCC在慢性疼痛的认知/评价方面发挥作用,aMCC由实际疼痛体验以及与疼痛相关的场景激活。此外,其活动还受到个体对疼痛刺激或远离疼痛刺激程度的调控。因此,ACC在整合疼痛感知的情感和认知参数方面具有独特作用。

临床前研究显示,ACC在将疼痛与抑郁行为联系起来方面起着关键作用。此外,ACC过度活跃会加重慢性疼痛的厌恶性情绪。ACC活动减少可能会引发对疼痛刺激反应选择性缺陷、运动性缄默症、运动忽视和运动启动受损以及异常的社交行为。扣带回切开术可以改善疼痛症状。但扣带回切开术和深部脑刺激为手术,限制了其在更广泛病人中的应用。为了解决这个问题,该研究开发了一种可以完全非侵入性地调节ACC和相关电路。

二、方法

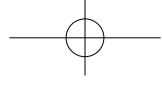
1. 试验设计

该研究为一项双盲随机对照交叉试验(ClinicalTrials.gov注册号:NCT05674903),旨在评估聚

焦超声技术(focused ultrasound, FUS)刺激ACC在慢性疼痛病人中的疗效与安全性。招募年龄18~65岁、主要诊断为慢性疼痛,且疼痛至少持续3个月,疼痛程度为中重度的受试者。受试者被随机分为超声刺激组或假刺激组。两组均从MRI检查开始,将设备与病人的脑解剖结构进行配准;其次,MRI检查用于测量超声刺激后的fMRI激活情况。随后,受试者接受MRI扫描仪外的治疗。治疗后,随访7天。若受试者仍符合纳入标准,则进入另一组进行交叉治疗。为了符合交叉治疗的条件,受试者需至少达到平均24小时NRS评分3分,如果不满足则推迟下一次治疗,直至满足该阈值。在交叉时,受试者在另一组进行治疗,并在治疗后再次接受7天随访。

2. 干预措施

评估FUS在1次1小时疗程中对ACC的刺激效果,包含40分钟的超声处理。通过左顶骨和右顶骨上的2个相控阵换能器将超声波聚焦在目标上。治疗前,受试者接受(T1加权)MRI扫描,并将设备的位置与病人特定的大脑解剖结构进行精确配准。治疗时,受试者头部被固定在与MRI扫描期间相同的头架中,以确保靶向的可重复性。配准后,在ACC内选择8个目标:膝下ACC(Brodmann区25)内的2个目标和从pACC到aMCC(Brodmann区s24、p24、a24、33)内的6个目标。阵列产生6 dB强度场,其横向×纵向×轴向尺寸为2.4 mm×3.6 mm×20.4 mm。8个目标中的每一个都以受试者的x维度中线为中心,并在y-z维度上跟踪两个半球的白质。每个目标在矢状面(y-z维度)上与相



邻目标相距 4 mm, 以实现连续性, 同时避免相邻区域重叠。在这个平面上, 目标也放置在距离胛胝体外缘至少 4 mm 的位置, 以尽量减少对相邻区域的直接刺激。允许对 ACC 进行双侧刺激。

3. 治疗

治疗过程分为两个阶段。阶段 A 包含 16 个 30 秒的刺激, 用于测试是否立即减轻症状。每次超声刺激后, 对受试者进行评估。目标随机排列、不重复, 每个目标刺激 2 次。每次超声刺激之间间隔 15~60 秒, 用于记录口头报告。选择 4 个在缓解疼痛症状方面效果最显著的靶点。阶段 B 针对这 4 个靶点进行 12 次 3 分钟的超声刺激, 刺激顺序随机交错。每次刺激之间再间隔 15~60 秒, 以便操作员选择下一个靶点, 同时受试者报告与前一次刺激相比的任何变化。假刺激使用相同的方案, 但仅为受试者提供听觉掩蔽, 而不向换能器施加电压。

(1) 刺激参数: 向每个目标发射超声波, 振幅为 1 MPa, 通过相对透过头骨校正估算, 空间峰值脉冲平均强度 (ISPPA) 31.0 W/cm^2 , 机械指数 (MI) = 1.2, 热指数 (TI) = 0.64, 超声波的脉冲持续时间为 30 毫秒, 包含 5 毫秒开与 5 毫秒关的脉冲 (占空比为 50%), 间隔为 0.7 秒, 脉冲重复频率 (pulse repetition frequency, PRF) 为 1.42 Hz, 空间峰值时间平均强度 (spatial average of temporal peak intensity, ISPTA) 为 0.66 W/cm^2 。目标位置的热指数计算公式为 W/W_{deg} , 其中 $W = 310,000 \text{ W/m}^2$, $W_{\text{deg}} = \Delta T \rho C / (2\alpha f) = 480,000 \text{ W/m}^2$ 。参数解释如下: ΔT 为温度变化 1°C , ρ 为脑组织密度, 1030 kg/m^3 , C 为脑组织比热, $3630 \text{ J/(kg}\cdot\text{K)}$, α 为脑组织吸收率 $6 \text{ MHz}^{-1} \text{ m}^{-1}$, f 为频率 0.65 MHz 。在之前的研究中, 通过模拟和离体人类头骨内部测量发现, 30 毫秒脉冲的最大温升为 0.047°C 。

(2) 相对透过颅骨校正: 硬件可直接测量并补偿头部及头发对超声波的衰减。该方法可让换能器依次发射 10 周期、低强度、650 kHz 的脉冲, 并记录其他未发射换能器的响应信号。通过这一穿透式传输过程, 可直接测量头骨、头发及声耦合材料对超声波的衰减及相位偏移。与在水介质中的测量值进行比较, 测得的衰减和相位偏移值用于调整每束超声波的振幅 (按衰减的倒数缩放) 并延迟发射时间 (按估计的相位偏移调整)。该方法能够在目标区域恢复超声波的强度和场分布。

(3) 假刺激: 假刺激与超声刺激采用相同的听觉掩蔽方式。无论是超声刺激组还是假刺激组的受试者, 在治疗过程中均佩戴耳机, 耳机播放白噪声

和预录的超声脉冲声音。这些听觉刺激与超声刺激中的超声传输时间同步, 以掩盖与超声传输相关的任何声音。在假刺激中, 仅有听觉掩蔽, 未实际发射超声波。

4. 采集

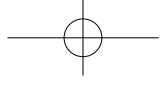
采集的数据包括 fMRI BOLD 数据、高分辨率解剖图 (MPRAGE) 及两种相反相位编码的自旋回波场图。数据采集参数如下: fMRI BOLD (T2 加权): 交错扫描, 后前 (PA) 相位编码, 重复时间 (TR) 为 2.0 秒, 回波时间 (TE) 为 33 毫秒, 翻转角 (FA) 为 80° , 视野 (FOV) 为 207 mm, 52 个切片, 切片厚度为 2.4 mm, 带宽为 2004 Hz/像素, 每 10 分钟采集 300 个体积。MPRAGE 解剖扫描: 升序扫描, 前后 (AP) 相位编码, TR 为 2.4 秒, TE 为 2.26 毫秒, FA 为 8° , 192 个切片, 切片厚度为 1.3 mm, 带宽为 200 Hz/像素, 回波间隔为 6.84 毫秒。自旋回波场图: 交错扫描, AP 和 PA 相位编码, TR 为 9.5 秒, TE 为 66 毫秒, 视野 (FOV) 为 207 mm, 52 个切片, 切片厚度为 2.4 mm, 带宽为 1162 Hz/像素, 回波间隔为 0.96 毫秒, 回波平面成像因子为 86。

5. MRI 处理

该研究使用了一套最小化的 fMRI 数据处理流程, 以便在受试者的个体 MRI 空间中进行分析。处理使用 AFNI、ANIMA 和 SPM12 软件包, 分以下 5 个步骤: 使用 AFNI 去尖峰模块减少 BOLD 数据中的异常信号; 利用相反相位编码自旋回波场图进行 EPI BOLD 失真校正 (ANIMA); 将 BOLD 时间序列与第 10 个体积对齐 (SPM12); 对 BOLD 时间序列进行切片时间校正 (SPM12); 使用 8 mm 高斯核对 BOLD 时间序列进行空间平滑 (SPM12)。由于超声换能器及其水凝胶耦合材料可能在 MRI 中引起伪影和失真, 本文作者特别设计了多软件包的研究特定处理流程。AFNI 的去尖峰处理被证明最为有效, 可识别并移除耦合材料引起的异常信号。去尖峰处理后, 所有数据均经过人工检查, 以确保伪影已被清除 (补充资料可在 <https://links.lww.com/PAIN/C85> 获取)。

6. 功能磁共振成像分析

在 SPM12 中使用一般线性模型 (generallinear model, GLM) 对功能性 MRI BOLD 数据进行个体分析。实验设计对比了 10 分钟 BOLD 扫描期间交替进行的 5 个 1 分钟刺激期与 5 个 1 分钟静息期。刺激设置遵循扫描仪外治疗阶段的参数, 但总超声波刺激时间调整为 1 分钟。设备通过使用立体定向放射治疗头架有效减少了头部运动, 这种头架常用于



伽玛刀手术, 能够提供强有力的头部固定支持。为最大限度提高 fMRI 数据处理的灵敏度, 采取了以下措施: 首先, 在受试者的原生空间中进行分析, 以减少标准化到 MNI 空间可能引起的空间扭曲; 其次, 在一级受试者空间的 GLM 分析中未包含运动参数, 因为在块设计的 fMRI 实验中, 包含运动参数会降低 GLM 检测 BOLD 调制的灵敏度。

7. 功能磁共振全脑组分析

作者进行了全脑体素分析, 以识别超声神经调节引起的大脑活动变化。为实现组级激活分析, 除了个体分析的处理步骤外, 还对时间序列的 BOLD 数据进行了附加处理: 首先, 将高分辨率 T1 加权图像与重新调整的时间序列 BOLD 数据的平均值进行配准; 然后将配准的 T1 图像标准化到 MNI 空间 (使用高级标准化工具 ANTS); 接着, 通过应用 T1 标准化的变形场对时间序列 BOLD 数据进行标准化; 最后, 使用 8 mm 高斯核对标准化后的时间序列 BOLD 数据进行空间平滑。使用双向 t 检验比较静息期和超声刺激期 (静息 > 刺激和刺激 > 静息), 以揭示超声处理引起的大脑激活减少或增加。

8. 临床评估

主要结果: 使用干预前后简明疼痛评估量表 (brief pain inventory, BPI) 平均 24 小时疼痛强度评分评估超声刺激组与假刺激组之间的差异, 干预后 7 天内每日完成 BPI 评分。次要结果: 测量 PROMIS 疼痛强度、PROMIS 抑郁和 PROMIS 焦虑。在整个治疗过程中还记录口头报告的平均 NRS 评分, 以评估刺激的直接效果。安全性评估包括记录自发报告的不良事件和不良反应。安全性评估在治疗前的基线以及超声刺激和假刺激后 24 小时进行。不良反应的记录采用总评估形式。

9. 统计学分析

通过重复测量方差分析比较两组在 7 天随访期内的 BPI 评分变化, 并使用 Greenhouse-Geisser 方法调整 P 值以进行多重比较。每日评分的组间比较采用双样本 t 检验, 并使用 Bonferroni-Holm 校正以控制多重比较的误差。次要结果的统计分析采用 Wilcoxon 符号秩检验, 以适应数据分布的非正态性。

三、结果

1. 研究设计

该研究采用随机空白对照交叉设计, 并在 1 周后进入另一组。共招募 23 例慢性疼痛的病人, 2 例接受空白对照治疗的病人完成第 1 周治疗后, 未完成第二组治疗。2 例受试者均未出现与假刺激相关

的不良反应。治疗组病人均未退出治疗, 但 1 例进入疼痛缓解期的病人未完成转入假刺激组。共有 20 个治疗组和 20 个空白对照治疗组数据点可用于分析临床效果。

2. 疼痛调节

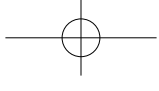
在单次超声干预后 7 天内, 评估了病人的 NRS 和 PROMIS 评分。结果显示, 超声刺激后 NRS 评分平均下降 $60.0\% \pm 33.1\%$, 而空白对照组仅下降 $14.39\% \pm 32.15\%$; 超声刺激后, 75% 的病人疼痛评分降低 30% 及以上, 60% 的病人疼痛减轻超过 50%; 相比之下, 空白对照组只有 15% 和 10% 的病人分别达到这两个标准。超声刺激的疼痛缓解效果在干预后几天内尤为显著, 并在 7 天随访期内保持统计学差异。超声刺激后, 60% 病人分别在 24 小时和 7 天内报告疼痛减轻, 分别有 55% 和 30% 的受试者报告在这些时间点疼痛减轻超过 50%。而假治疗组中, 只有 15% 和 20% 的病人疼痛症状得到减轻, 10% 的病人疼痛减轻超过 50%。超声刺激导致 PROMIS 评分下降 (5.68 ± 7.20) 分, 且与假刺激相比效果显著 ($P = 0.0014$)。在超声刺激组中, 55% 受试者的疼痛评分至少改善了 2.5, 与假刺激组 17% 相比, 差异有统计学意义。超声刺激组 PROMIS 抑郁评分下降了 (2.27 ± 3.75) 分, 假刺激组下降了 (0.23 ± 6.16) 分 ($P = 0.14$)。PROMIS 焦虑评分下降了 (2.87 ± 6.21) 分, 在假刺激下下降了 (0.65 ± 5.36) 分 ($P = 0.20$)。

3. 安全性

刺激耐受性良好, 未检测到严重不良事件。对于任何测量症状, 超声刺激和假刺激之间差异均无统计学意义。到研究结束时, 与治疗相关的所有不良反应均已解决。使用 BPI 测量, 假刺激和超声刺激组均未观察到病人疼痛明显加重。

4. 功能 MRI 目标接合

在 MRI 外进行治疗之前, 在 MRI 内进行假刺激和超声刺激, 以验证超声焦点。作者已验证了该设备可以瞄准 ACC 的腹侧 (膝下) 和背部。测试了膝下 ACC 参与的 4 例受试者中有 3 例在目标处观察到了显著影响, 测试了背部侧 ACC 参与的 5 例受试者中有 3 例在目标处观察到了显著影响。在表现出显著影响的受试者中, 所有膝下 ACC 受试者在目标处均表现出失活, 而 2 例 aMCC 受试者表现出目标激活, 1 例 aMCC 受试者表现出目标失活。二级组分析显示, 接受膝下 ACC 的 4 例受试者、接受 aMCC 的 5 例受试者或接受假治疗的 10 例受试者无显著的聚类。



四、讨论

在该研究中，相控阵装置将超声波传递至指定的深部脑靶点，实时测量并补偿头部对超声波造成的像差。利用该技术对慢性疼痛病人的 ACC 施加低强度超声波，该干预能够快速、显著且持久地缓解疼痛，为慢性疼痛提供了一种新的替代治疗方案（无需药物、无需手术切口）。

超声波特点包括非侵入性、深度穿透性和清晰聚焦性。声波能够实现深度组织内的清晰聚焦，尽管如此，头骨和头发会显著且不可预测地衰减和扭曲超声波。该研究中提出的方法通过直接测量和补偿这些个体化障碍，成功实现了对指定靶点超声波强度的精确传递。既往研究表明，超声波刺激可以改变健康个体热感知阈值或减轻热痛感。该研究创新性如下：首先，干预对象为慢性疼痛病人，而非健康个体；测量指标也基于病人的疼痛评分，而非外部诱发的疼痛感知；其次，开发了一种测量并校正头部对超声波畸变的方法；第三，采用相控阵技术聚焦超声波。

研究表明，超声波可以以机械方式激活离子通道，并直接引发动作电位。当超声波传送到神经组织中达数十秒或更长时间时，还会诱发神经可塑性效应。神经胶质细胞的激活参与该过程。此外，低能量超声波会产生神经抑制效应，而高能量超声波往往会产生神经兴奋效应。超声波诱导的神经可塑性效应为无创神经调控提供了独特的机会。

在该研究中，观察到调控 fMRI BOLD 信号的双向性。可能是由于膝下 ACC 和前中扣带回之间的生物学差异造成的。相比之下，在前中扣带回处有显著调控的 3 例受试者中，只有 2 例在目标区域表现出激活。此外，无论目标处是激活还是失活，这种前中扣带回调控始终与背内侧前额叶皮质中优于目标的活动变化相伴。该研究数据表明，超声波的神经调节作用可能不仅依赖于参数，还取决于大脑的区域。因此，刺激回路的神经生物学组成可能

是未来研究中需要控制的关键因素。

三条证据支持 ACC 调节效应是由于刺激而不是由于人为效应引起的观点：首先，在超声刺激和假刺激之间，疼痛强度降低的水平存在显著的差异。在既往的研究中尽管使用试验组听觉方案对假刺激进行了安慰剂控制，但结果仍然如此。其次，超声刺激引起了局部效应，并没有引起听觉或躯体感觉皮质的持续激活。最后，一些受试者的目标处缺乏 MRI BOLD 信号激活，这意味着在其他受试者中观察到的调节不是由于普遍的人为效应造成的。

该研究存在的局限性：一是受试者人数有限；二是病人群体的相对异质性；三是使用 MRI 来定位，实际上，MRI 存在应用限制；四是没有量化受试者区分有效和假性疼痛或对疼痛缓解的期望；最后，随访时间较短，应观察更长时间的持续性效果和重复治疗的效果。

超声波介入在概念上与应用于运动皮质的经颅磁刺激类似，后者可以改善某些病人群体的慢性疼痛。关键区别在于超声波可以直接调节与慢性疼痛有关的深层脑区域（包括 ACC）。经颅磁刺激被认为只能间接调节深层脑区域，这可能导致其反应多变，并需要频繁重复操作。尽管如此，这两种方式的效果可能是互补的，它们的联合应用可比单独使用任何一种方法产生更强的效果。

综上所述，该研究报道了一种非侵入性的靶向方法，用于调控与慢性疼痛有关的深部脑回路。该方法提供了有效、快速和持久减轻慢性疼痛的概念验证数据。该手术无需切口，无需药物，可在几分钟内应用于病人。因此，这种方法可能有助于减少阿片类药物或引起全身不良反应的药物的使用。

(Riis TS, Feldman DA, Losser AJ, *et al.* Noninvasive targeted modulation of pain circuits with focused ultrasonic waves. *Pain*, 2024, 165(12):2829-2839. 北京大学第三医院，罗启鹏译，李水清校)