

经颅低强度脉冲超声在神经系统疾病中的应用进展

周思仪, 刘茜, 李贝贝, 顾路路, 吕茹月, 薛乐天, 孙鹏

摘 要 低强度脉冲超声(LIPUS)作为一种新兴的非侵入性神经调控技术,凭借其高空间分辨率、无电离辐射损伤等独特优势,在神经系统疾病治疗领域展现出广阔的临床应用前景。其主要通过机械应力、声流效应等非热生物学机制,在维持细胞结构完整性的同时,可精准调控神经元电活动及神经网络功能。目前,该技术已在缺血性脑卒中、帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫及重度抑郁症等多种神经系统疾病的治疗中显示出显著的神经保护效应和功能改善作用。本文系统综述了经颅 LIPUS 在神经功能调控方面的多靶点作用机制,重点探讨了其在运动功能康复及神经症状改善方面的最新研究进展,并对其未来临床转化面临的挑战和发展方向进行了展望。

关键词 超声检查,低强度脉冲;缺血性脑卒中;帕金森病;阿尔茨海默病

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

Application progress of transcranial low-intensity pulsed ultrasound in neurological diseases

ZHOU Siyi, LIU Qian, LI Beibei, GU Lulu, LV Ruyue, XUE Letian, SUN Peng

Department of Emergency Medicine, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

ABSTRACT Low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS), as an emerging non-invasive neuromodulation technology, demonstrates broad clinical potential in the treatment of neurological diseases due to its unique advantages such as high spatial resolution and absence of ionizing radiation damage. By leveraging non-thermal biological mechanisms (such as mechanical stress and acoustic streaming effects), LIPUS can precisely modulate neuronal electrical activity and neural network function while maintaining cellular structural integrity. Current studies highlight its remarkable neuroprotective effects and functional improvements in diverse neurological conditions, including cerebral infarction, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, epilepsy, and major depressive disorder. This article systematically reviews the multi-target mechanisms of transcranial LIPUS in neural function modulation, with emphasis on recent advancements in motor rehabilitation and neurological symptom alleviation. Furthermore, it discusses current challenges and future directions for clinical translation.

KEY WORDS Ultrasonography, low-intensity pulsed; Ischemic stroke; Parkinson's disease; Alzheimer's disease

低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound, LIPUS)是一种新型无创神经调控技术,其特点在于采用低强度($<3 \text{ W/cm}^2$)的脉冲式超声输出。该技术具有显著的技术优势:一方面,其空间分辨率可达毫米级,能够实现精准的神经调控;另一方面, LIPUS 具有优异的组织穿透能力,可无创穿透完整颅骨,作用深度超过 10 cm,从而实现对大脑皮层及深部脑区功能的精准调控^[1]。与高强度聚焦超声相比, LIPUS 在安全性方面表现突出,具体为:①神经调控效应具有可逆性;②不易产生组织驻波;③热效应可忽略不计。这种独特的物理特性使其成为神经系统疾病研究的理想工具,目前已在缺血性脑卒中、帕金森病

(Parkinson's disease, PD)、癫痫、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、癫痫和重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)等多种疾病中展现出治疗潜力。

LIPUS 的生物学效应主要由其机械效应介导,当高频声波(通常 0.5~5.0 MHz)通过组织传播时,会产生周期性的压缩和稀疏波,这种机械振动可特异性激活细胞膜上的机械敏感离子通道(mechanosensitive channels, MSCs)。MSCs 作为机械力-化学信号传导的关键分子,在超声波作用下会发生构象改变,导致通道开放概率增加。Yoo 等^[2]研究表明,超声波可显著升高神经元内 Ca^{2+} 浓度,且在使用 MSCs 抑制剂后,神经元反应程度

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82072137)

作者单位:华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊医学科,湖北 武汉 430022

通讯作者:孙鹏, Email: 1031737523@qq.com

显著降低,提示MSCs是超声波触发神经元钙信号的关键传导通道。同时,超声波还可增加电压门控钠通道和钾通道的开放概率,显著提升神经元兴奋性进而促进突触囊泡的胞吐作用及中枢突触传递效率。这一调控过程可能涉及大脑皮层神经元表达的多种内源性机械敏感离子通道的激活,如TRPV1、TRPV2、TRPV4、Piezo1、TRPC1、TRPM7及TRPP1/2复合物等^[3],这一发现不仅揭示了超声神经调控的潜在分子机制,也为神经系统功能可塑性的精准干预及神经修复策略的优化提供了理论依据和潜在靶点。本文系统综述了经颅LIPUS在缺血性脑卒中、PD、AD、癫痫和MDD等神经系统疾病中的最新研究进展。

一、经颅LIPUS在缺血性脑卒中中的应用进展

在脑血管疾病谱系中,缺血性脑卒中以其“三高”特征(高发病率、高致残率、高复发率)成为全球公共卫生重大挑战^[1]。尽管早期康复干预可改善部分患者预后,但神经功能重塑的瓶颈仍未突破。近年来,LIPUS作为一种无创神经调控技术,凭借其独特的“机械生物学效应”在缺血性脑卒中康复领域展现出独特优势^[4],具体表现为:

(1)在神经修复机制方面,LIPUS可通过双重作用模式促进神经再生:①通过机械应力直接激活MAPK、ERK1/2信号轴,诱导核转录因子- κ B(NF- κ B)活化,驱动神经干细胞增殖并向损伤部位定向迁移(空间分辨率达2 mm)^[5];②通过调控Netrin-1/DCC信号级联反应,抑制Caspase依赖性凋亡通路,同时促进轴突再生和突触可塑性^[6]。Yang等^[7]研究发现下丘脑视前区TRPM2通道介导的远程调控效应,为LIPUS的中枢神经靶向治疗开辟了新方向。

(2)在血管重建领域,LIPUS展现出多维度调控能力:①通过瞬时增强脑血氧合信号的幅度,优化神经血管耦合效率(刺激后2.5 s达高峰)^[8];②下调Rho激酶1增加新生血管的形成,使缺血半暗带新生血管密度在LIPUS后第3天显著提升^[9];③诱导血管内皮生长因子/碱性成纤维细胞生长因子等促血管生成因子表达,协同改善微循环灌注^[10];④上调内皮型一氧化氮合酶(eNOS)表达并增加一氧化氮生成以实现血管舒张的作用,同时保持血管内皮细胞完整性和增加微血管密度,其机制可能涉及离子通道TRPV4的调控^[11];且这种血管重塑效应可使脑血流量提升28%,并加速侧支循环建立^[12]。

(3)针对继发性脑损伤,LIPUS通过PI3K/Akt-NF- κ B信号轴双向调节机制发挥神经保护作用:一方面抑制小胶质细胞M1极化,使白细胞介素-6(IL-6)、巨噬细胞炎性蛋白-2等促炎因子降低56%^[13];另一方面激活Nrf2/ARE通路增强超氧化物歧化酶活性,显著改善氧化应激微环境^[14]。这种抗感染-抗氧化协同效应为延长治疗时间窗提供了理论依据。

总之,LIPUS通过神经修复、血管重建、炎症调控三重机制发挥脑保护作用,其独特的空间定位能力和非侵入性特征为开发精准化脑卒中康复方案提供了新的技术支持,但仍需大规模临床研究验证其长期疗效及安全性参数。

二、经颅LIPUS在PD中的应用进展

PD作为第二大常见的神经退行性疾病,其典型病理特征表现为中脑黑质区致密部多巴胺能神经元的进行性退化,当患者出现典型运动症状时,神经元丢失往往已达50%~70%^[15]。

病理学研究^[16]揭示了PD四大核心机制: α -突触核蛋白异常聚集形成的路易小体、线粒体复合物I功能障碍引发的氧化应激、泛素-蛋白酶体系统失调导致的蛋白稳态失衡,以及神经炎症介导的微环境恶化。LIPUS在此四大核心机制中均展现出独特的调控作用:

(1)神经营养因子调控方面,LIPUS可以刺激小鼠脑深部区域完整的皮层下脑回路,升高内源性脑源性神经营养因子(BDNF)的表达^[17];也可直接作用于星形胶质细胞,通过激活TrkB/PI3K/Akt、 Ca^{2+} /CaMK与NF- κ B级联信号通路,以时间依赖性方式显著增加BDNF蛋白表达,调节神经回路发育和功能^[18]。

(2)在氧化应激干预上,LIPUS主要通过减少活性氧对神经元的损伤发挥作用,具体机制包括:①抗氧化调节与线粒体功能改善。Zhou等^[19]研究发现LIPUS治疗可降低PD小鼠脑内氧化应激水平,减少活性氧生成并缓解线粒体功能障碍,进而保护多巴胺能神经元免受自由基损伤,其作用机制涉及抗氧化蛋白的调控和线粒体复合物I活性的增强;②维持线粒体能量代谢。LIPUS能抑制多巴胺能神经元线粒体膜电位的降低,维持线粒体三磷酸腺苷的正常生成,减少活性氧积累,进而减少PD小鼠脑黑质区多巴胺能神经元的丢失和凋亡^[20]。

(3)神经炎症调控至关重要,以小胶质细胞为主的炎症微环境是PD治疗的主要障碍。研究^[21]表明,LIPUS通过降低多巴胺能神经元中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达,抑制脑内小胶质细胞的促炎反应。微电极植入后使用LIPUS治疗能有效缓解小胶质细胞激活产生的炎症级联反应及异物反应,抑制小鼠脑内小胶质细胞向M1型极化并增强其吞噬功能^[22]。

总之,LIPUS通过“营养支持-氧化平衡-炎症调控”三位一体机制为PD治疗提供了全新策略,其具有深部脑区精准靶向能力(定位误差<1 mm)和无创特性等优势,特别适合PD此类需要长期干预的慢性疾病。今后研究应着重解决治疗参数标准化、作用机制深入解析及临床转化等问题。随着研究的不断深入,LIPUS有望成为PD治疗的重要手段,为患者带来新的治疗方案选择。

三、经颅LIPUS在AD中的应用进展

AD作为神经退行性疾病的主要类型,其典型病理特征表现为 β 淀粉样蛋白异常聚集形成的神经炎性斑块、tau蛋白过度磷酸化导致的神经原纤维缠结及海马区突触密度降低^[23]。现行药物治疗方案受限于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的阻碍,约98%的小分子药物难以达到治疗浓度^[24]。在这一背景下,LIPUS展现出突破性的治疗潜力,其作用机制可系统归纳为以下三方面:

(1)开放BBB:LIPUS通过微泡空化效应可逆性开放BBB,其时间窗精准可控。Mehta等^[25]研究显示,LIPUS治疗可暂时性开放AD模型小鼠的BBB,开放时间可持续6 h(6 h后BBB开放率衰减至40%),这一效应为靶向药物递送开辟新途径。He等^[26]研究证实,联合应用LIPUS与钙通道拮抗剂非洛地平能够抑制NOD样受体家族的激活,从而改善AD模型小鼠的焦虑样行为和认知障碍。

(2)LIPUS在神经调控中表现出多靶点的神经保护作用:

①促进血管新生与髓鞘再生。研究^[27]显示,全脑 LIPUS 刺激可通过上调血管内皮相关基因并促进少突胶质细胞增殖,从而改善神经微环境。其中,eNOS 在这一过程中起关键作用。间断性 LIPUS 治疗 3 d 可显著改善 AD 模型小鼠的认知功能,且疗效可持续至少 3 个月。②增强突触可塑性。LIPUS 通过激活机械敏感离子通道 Piezo1,进而调控 Calpain1/Erk 信号通路,使小鼠海马区突触后致密蛋白 95 和突触素的表达水平提升约 38%,这一效应可能直接关联于学习记忆功能的改善^[28]。③抑制神经炎症。LIPUS 可通过调节 TLR4/NF- κ B 信号通路,抑制星形胶质细胞的异常活化,降低促炎细胞因子(如 IL-1 β 、TNF- α)的释放,并减少 β 淀粉样蛋白沉积,从而阻断神经炎症-神经元损伤的恶性循环^[29]。

(3)生物安全性方面:Beisteiner 等^[30]开展了一项临床研究,招募了 35 例 AD 患者,接受为期 2 周的 LIPUS 治疗。结果显示,患者的认知功能测验评分较治疗前显著提高,且疗效可持续至治疗后 3 个月。此外,通过影像学检查(如 MRI)和临床监测,未观察到治疗相关的脑出血、脑水肿或其他新发颅内病变,表明经颅 LIPUS 治疗具有较高的生物安全性。

总之,LIPUS 作为一种非侵入性神经调控技术,在 AD 治疗中展现出独特优势,即通过可逆开放 BBB 增强药物递送效率,同时发挥促进神经修复、突触可塑性调控及神经炎症抑制等多重保护作用。随着 III 期临床试验的推进,这一技术有望成为 AD 综合治疗的重要组成。

四、经颅 LIPUS 在癫痫中的应用进展

癫痫作为中枢神经系统慢性疾病之一,其典型病理特征表现为大脑神经元群的病理性超同步化放电,导致反复性意识障碍发作。我国癫痫年发病率为 28.8/10 万^[31]。现有治疗体系中,抗癫痫药物(如卡马西平、丙戊酸钠)治疗效果局限性大且副作用明显,而手术干预受限于致痫灶定位困难(尤其岛叶、多灶性病灶),临床亟需新型调控策略。LIPUS 凭借其精准的时空调控能力,在癫痫治疗中展现独特优势,具体表现为:

(1)癫痫活动抑制:Lin 等^[32]研究发现,对癫痫模型猴进行 30 min LIPUS 治疗后,8 h 内总癫痫发作次数和每小时发作频率均显著降低,抑制效率超过 65%;且 LIPUS 不仅能抑制急性癫痫发作活动和癫痫持续状态,对复发性癫痫的发作次数也有抑制作用(治疗后每日平均发作频率<1 次)^[33]。

(2)神经振荡调控:一项基于癫痫模型小鼠的实验研究^[34]发现,LIPUS 干预可显著降低低频(<10 Hz)局部场电位强度,同时调节慢速和快速神经振荡活动,有效破坏癫痫样同步放电节律;且该干预不仅显著抑制了癫痫样放电活动,更使癫痫发作的时间间隔延长近 4 倍,提示其具有持久的抗癫痫效应。表明 LIPUS 在癫痫治疗中展现出显著的神经调控作用。在治疗机制分析方面,Chen 等^[35]研究揭示了 LIPUS 通过抑制 PI3K-Akt-mTOR 信号通路发挥治疗作用:一方面降低大脑皮层局部场电位振幅;另一方面通过双重机制调控神经元活动——既抑制兴奋性神经元活性,又激活 GABA 能神经末梢,从而实现对大脑皮层神经元异常放电的有效抑制。这些发现为 LIPUS 在癫痫治疗中的应用提供了重要的理论依据。

总之,LIPUS 通过抑制癫痫样放电活动和调节神经振荡,展

现出显著的抗癫痫效果,其非侵入性、精准调控的特点为癫痫治疗提供了新方向。今后研究需进一步优化刺激参数,探索长期疗效,并推动临床应用转化。

五、经颅 LIPUS 在 MDD 中的应用进展

近年来,MDD 发病率逐年上升,年患病率为 2.1%^[36],已成为我国乃至全球重要的精神疾病之一,目前认为其发生与大脑中神经递质失衡及 5-羟色胺功能异常有关。LIPUS 能够通过非侵入性的方式精准调控特定脑区功能,不仅能有效调节 5-羟色胺水平,还能增强突触可塑性,同时具有改善神经炎症、调控 BBB 开放等多重作用机制。

(1)神经递质调节作用:Zhu 等^[37]研究证实,LIPUS 刺激小鼠大脑中缝背核可有效防止 5-羟色胺的异常耗竭,并显著改善抑郁样行为(表现为蔗糖偏好率提高和尾悬实验不动时间缩短);表明 LIPUS 对中枢神经递质系统具有显著的调控作用。进一步研究^[38]发现,在 MDD 模型大鼠丘脑区域实施 LIPUS 干预不仅能提升局部细胞外 5-羟色胺浓度,还可通过神经环路调控作用,使下游内侧前额叶皮层的多巴胺水平同步增加。上述研究均揭示了 LIPUS 通过多靶点调节单胺类神经递质系统的潜在机制。

(2)改善突触可塑性:研究^[39]发现,对内侧前额叶皮层或腹内侧前额叶皮层进行 LIPUS 干预后,MDD 模型大鼠不仅表现出行为学改善,其皮层神经元树突棘密度也明显增加,同时关键突触蛋白(包括 NR2B、PSD95 和 SYP 等)的表达水平显著上调。深入机制研究^[40]显示,这种突触可塑性改善可能与 LIPUS 激活前额叶皮层中的 BDNF/ERK/mTORC1 信号通路密切相关;且为期 4 周的 LIPUS 治疗不仅安全有效,还能显著增加腹内侧前额叶皮层区域 c-Fos 阳性细胞数量,提示 LIPUS 可快速增强前额叶皮层神经元的活动水平。上述研究均为 LIPUS 通过调节突触可塑性发挥抗抑郁作用提供了理论证据。

(3)抗感染及 BBB 开放机制:LIPUS 在 MDD 治疗中展现出独特的抗感染和药物递送优势。Yi 等^[41]研究证实,LIPUS 能显著改善脂多糖诱导的 MDD 模型小鼠抑郁样行为,其机制可能与下调前额叶皮层中关键促炎因子(包括 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α)的表达水平有关。与其他神经系统疾病一样,BBB 的存在严重限制了多数抑郁症治疗药物的中枢递送效率。LIPUS 联合微泡技术可精准、可控地暂时开放 BBB,这一特性使其能够实现神经营养因子(如胶质细胞源性神经营养因子)的靶向递送,显著增加 5-羟色胺能神经元数量,上调色氨酸羟化酶 2 表达。这种多靶点干预策略为 MDD 治疗提供了新的技术路径。

总之,LIPUS 有望成为 MDD 治疗的新选择,尤其对传统药物治疗反应不佳的患者提供了潜在的治疗方案。

六、总结与展望

综上所述,经颅 LIPUS 在神经系统疾病治疗领域展现出独特的优势,其不仅可作为神经科学研究的重要工具,更可为神经系统疾病的非药物干预提供影像学依据。然而,要实现临床转化仍需突破以下关键问题:①需建立基于个体化医学的精准参数调控体系;②应深入解析其分子机制及神经环路调控规律;③需通过大规模临床试验验证其长期疗效;④探索其与现有治疗手段的协同效应。随着这些研究的深入开展,经颅

LIPUS有望重塑神经系统疾病的治疗体系,为患者提供更安全、有效的治疗选择。

参考文献

- [1] Darmani G, Bergmann TO, Butts Pauly K, et al. Non-invasive transcranial ultrasound stimulation for neuromodulation[J]. Clin Neurophysiol, 2022, 135: 51–73.
- [2] Yoo S, Mittelstein DR, Hurt RC, et al. Focused ultrasound excites cortical neurons via mechanosensitive calcium accumulation and ion channel amplification[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 493.
- [3] Wu S, Zhou H, Ling H, et al. LIPUS regulates the progression of knee osteoarthritis in mice through primary cilia-mediated TRPV4 channels[J]. Apoptosis, 2024, 29(5–6): 785–798.
- [4] Liang W, Liang B, Yan K, et al. Low-intensity pulsed ultrasound: a physical stimulus with immunomodulatory and anti-inflammatory potential[J]. Ann Biomed Eng, 2024, 52(8): 1955–1981.
- [5] Nandi T, Kop BR, Butts Pauly K, et al. The relationship between parameters and effects in transcranial ultrasonic stimulation[J]. Brain Stimul, 2024, 17(6): 1216–1228.
- [6] Lee IC, Lin YC, Liu HL, et al. Dual-frequency ultrasound enhances functional neuron differentiation from neural stem cells by modulating Ca^{2+} dynamics and the ERK1/2 signaling pathway[J]. J Cell Physiol, 2023, 238(1): 137–150.
- [7] Yang Y, Yuan J, Field RL, et al. Induction of a torpor-like hypothermic and hypometabolic state in rodents by ultrasound[J]. Nat Metab, 2023, 5(5): 789–803.
- [8] Yuan Y, Wu Q, Wang X, et al. Low-intensity ultrasound stimulation modulates time-frequency patterns of cerebral blood oxygenation and neurovascular coupling of mouse under peripheral sensory stimulation state[J]. Neuroimage, 2023, 270: 119979.
- [9] Chen R, Du W, Zhang X, et al. Protective effects of low-intensity pulsed ultrasound (LIPUS) against cerebral ischemic stroke in mice by promoting brain vascular remodeling via the inhibition of ROCK1/p-MLC2 signaling pathway[J]. Cereb Cortex, 2023, 33(22): 10984–10996.
- [10] Crossman J, Alzahari N, Abdallah MN, et al. Low intensity pulsed ultrasound increases mandibular height and Col-II and VEGF expression in arthritic mice[J]. Arch Oral Biol, 2019, 104: 112–118.
- [11] Liu Z, Zhang H, Lu K, et al. Low-intensity pulsed ultrasound modulates disease progression in the SOD1G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. Cell Rep, 2024, 43(9): 114660.
- [12] Liu Z, Li J, Bian Y, et al. Low-intensity pulsed ultrasound reduces lymphedema by regulating macrophage polarization and enhancing microcirculation[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1173169.
- [13] Su WS, Wu CH, Song WS, et al. Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates glia-mediated inflammation and neuronal damage in experimental intracerebral hemorrhage conditions[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 565.
- [14] Zhang C, Teng F, Tu J, et al. Ultrasound-enhanced protective effect of tetramethylpyrazine against cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. PLoS One, 2014, 9(11): e113673.
- [15] Koeglsperger T, Rumpf SL, Schließer P, et al. Neuropathology of incidental lewy body & prodromal Parkinson's disease[J]. Mol Neurodegener, 2023, 18(1): 32.
- [16] Morris HR, Spillantini MG, Sue CM, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Lancet, 2024, 403(10423): 293–304.
- [17] Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits[J]. Neuron, 2010, 66(5): 681–694.
- [18] Liu SH, Lai YL, Chen BL, et al. Ultrasound enhances the expression of brain-derived neurotrophic factor in astrocyte through activation of TrkB-Akt and Calcium-CaMK signaling pathways[J]. Cereb Cortex, 2017, 27(6): 3152–3160.
- [19] 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.
- [20] Chen X, Wang D, Zhang L, et al. Neuroprotective effect of low-intensity pulsed ultrasound on the mouse MPTP/MPP⁺ model of dopaminergic neuron injury[J]. Ultrasound Med Biol, 2021, 47(8): 2321–2330.
- [21] Sung CY, Chiang PK, Tsai CW, et al. Low-intensity pulsed ultrasound enhances neurotrophic factors and alleviates neuroinflammation in a rat model of Parkinson's disease[J]. Cereb Cortex, 2021, 32(1): 176–185.
- [22] Li F, Gallego J, Tirko NN, et al. Low-intensity pulsed ultrasound stimulation (LIPUS) modulates microglial activation following intracortical microelectrode implantation[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 5512.
- [23] Zheng Q, Wang X. Alzheimer's disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy[J]. Protein Cell, 2025, 16(2): 83–120.
- [24] Pardridge WM. Blood-brain barrier and delivery of protein and gene therapeutics to brain[J]. Front Aging Neurosci, 2019, 11: 373.
- [25] Mehta RI, Carpenter JS, Mehta RI, et al. Blood-brain barrier opening with MRI-guided focused ultrasound elicits meningeal venous permeability in humans with early alzheimer disease[J]. Radiology, 2021, 298(3): 654–662.
- [26] He X, Peng Y, Huang S, et al. blood brain barrier-crossing delivery of felodipine nanodrug ameliorates anxiety-like behavior and cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. Adv Sci (Weinh), 2024; e2401731.
- [27] Eguchi K, Shindo T, Ito K, et al. Whole-brain low-intensity pulsed ultrasound therapy markedly improves cognitive dysfunctions in mouse models of dementia—crucial roles of endothelial nitric oxide synthase[J]. Brain Stimul, 2018, 11(5): 959–973.
- [28] Wang Q, Liu T, Chang H, et al. Low-intensity pulsed ultrasound attenuates postoperative neurocognitive impairment and salvages hippocampal synaptogenesis in aged mice[J]. Brain Sci, 2023, 13(4): 657.
- [29] Tramontin NDS, Silveira PCL, Tietbohl LTW, et al. Effects of low-intensity transcranial pulsed ultrasound treatment in a model of Alzheimer's disease[J]. Ultrasound Med Biol, 2021, 47(9): 2646–2456.
- [30] Beisteiner R, Matt E, Fan C, et al. Transcranial pulse stimulation with ultrasound in Alzheimer's disease—a new navigated focal brain therapy[J]. Adv Sci (Weinh), 2020, 7(3): 1902583.

- [31] GBD Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet Public Health*, 2025, 10(3): e203–e227.
- [32] Lin Z, Meng L, Zou J, et al. Non-invasive ultrasonic neuromodulation of neuronal excitability for treatment of epilepsy [J]. *Theranostics*, 2020, 10(12): 5514–5126.
- [33] 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.
- [34] Zhang M, Li B, Lv X, et al. Low-intensity focused ultrasound-mediated attenuation of acute seizure activity based on EEG brain functional connectivity [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(6): 711.
- [35] Chen SG, Tsai CH, Lin CJ, et al. Transcranial focused ultrasound pulsation suppresses pentylenetetrazol induced epilepsy in vivo [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(1): 35–46.
- [36] Cui L, Li S, Wang S, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1): 30.
- [37] Zhu Y, He J, Wu C, et al. Transcranial ultrasound stimulation relieves depression in mice with chronic restraint stress [J]. *J Neural Eng*, 2023, 20(3). doi: 10.1088/1741-2552/ac8bfd.
- [38] Wang L, Wang S, Mo W, et al. Ultrasound stimulation attenuates CRS-induced depressive behavior by modulating dopamine release in the prefrontal cortex [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2024, 32: 1314–1323.
- [39] Wang F, Cai Q, Ju R, et al. Low-intensity focused ultrasound ameliorates depression-like behaviors associated with improving the synaptic plasticity in the vCA1-mPFC pathway [J]. *Cereb Cortex*, 2023, 33(12): 8024–8034.
- [40] Zhang J, Zhou H, Yang J, et al. Low-intensity pulsed ultrasound ameliorates depression-like behaviors in a rat model of chronic unpredictable stress [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(2): 233–243.
- [41] Yi SS, Zou JJ, Meng L, et al. Ultrasound stimulation of prefrontal cortex improves lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors in mice [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 864481.

(收稿日期: 2024-07-08)

(上接第 693 页)

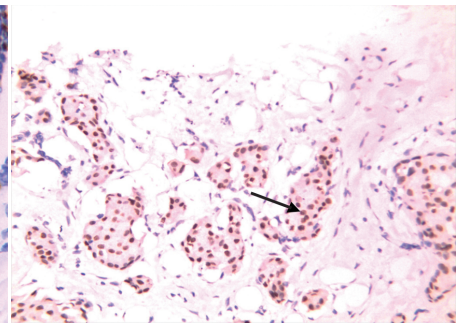
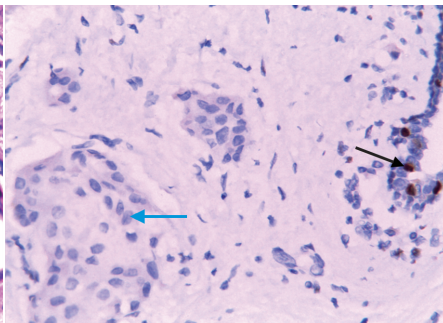
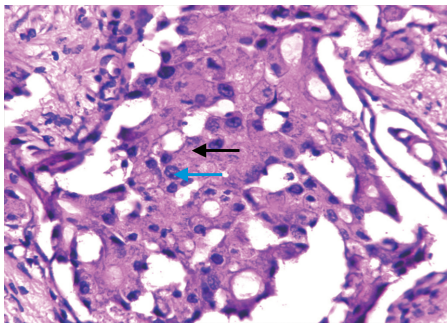


图3 病理图(HE染色, ×400)示肿瘤细胞核大且核仁较明显(蓝色箭头示), 细胞质丰富呈嗜酸性(黑色箭头示) 图4 免疫组化图(×400)示左侧肿瘤细胞ER阴性表达(蓝色箭头示), 右侧可见一正常导管内对照ER阳性表达(黑色箭头示) 图5 免疫组化图(×400)示肿瘤细胞AR阳性表达(黑色箭头示)

高回声晕^[3], 内部常见微钙化, 后方回声衰减, 纵横比>1, 且CDFI多显示丰富血流伴高阻力; 伴大汗腺分化的乳腺癌虽同样表现为边界不清晰、边缘不规则, 但多呈膨胀性水平生长, 后方回声无衰减甚至增强^[4], 内部呈均匀低回声且无钙化灶, CDFI示乏血供特征。若观察到特征性的双线样导管结构回声(可能与乳腺导管阻塞相关)^[5], 应高度怀疑本病。本例患者同时存在恶性征象(边缘毛刺征、边界不清晰)与良性特征(无钙化、后方无衰减、纵横比<1), 这种影像学表现的重叠增加了诊断难度。冯桂英等^[6]研究指出, 发生于外上象限的此类肿瘤通常生长缓慢、预后较好、淋巴结转移较晚。但由于其发病率低, 临床认识不足, 需注意与浸润性乳腺癌、Paget病等相鉴别, 最终确诊仍需依赖病理组织学及免疫组化检查。

总之, 超声在诊断伴大汗腺分化的乳腺癌中具有一定的价值, 可作为临床首选筛查方法。

参考文献

- [1] 詹韵韵, 彭梅, 姜凡. 特殊类型乳腺癌的超声诊断与病理学基础对照分析 [J]. *中国超声医学杂志*, 2020, 36(4): 369–373.
- [2] 徐雨薇, 谢小红. 乳腺浸润性大汗腺癌一例 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2021, 31(10): 943–945.
- [3] Marchica P, D'Arpa S, Magno S, et al. Integrated treatment of breast cancer-related lymphedema: a descriptive review of the state of the art [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(7): 3233–3246.
- [4] Bianchi A, Salgarello M, Hayashi A, et al. Breast cancer related upper limb lymphedema: approach and surgical management [J]. *Minerva Surg*, 2021, 76(6): 575–579.
- [5] 王红艳, 蔡湘丽, 李睿, 等. 乳腺大汗腺癌超声表现(附 9 例报告) [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2017, 28(6): 445–447.
- [6] 冯桂英, 钟婷婷, 杨大艳, 等. 伴大汗腺分化浸润性乳腺癌的超声特征 [J]. *上海医学影像*, 2021, 30(2): 78–81.

(收稿日期: 2025-03-20)