超声成像与治疗技术进展与趋势

郑海荣*, 邱维宝, 王丛知, 牛丽丽, 严飞, 蔡飞燕, 邹超, 隆晓菁, 乔阳紫, 肖杨

中国科学院深圳先进技术研究院, 劳特伯生物医学成像研究中心, 深圳 518055

* 联系人, E-mail: hr.zheng@siat.ac.cn

收稿日期: 2019-05-09; 接受日期: 2019-09-24; 网络版发表日期: 2020-05-27

深圳市超声成像与治疗技术重点实验室(批准号: ZDSYS201802061806314)和深圳市双链项目(批准号: [2018]256)资助

摘要 近年来, 医学超声波新技术层出不穷, 超声已从传统的基于声阻抗差异的物理成像诊断, 逐步向“诊断-给药-治疗”的多功能诊疗技术融合。受益于力学效应等声波物理特性的新应用以及信息技术发展, 新型超声成像技术, 包括超声弹性成像、超声分子影像、超快与超分辨超声成像等极大地拓展了医学超声成像技术的应用: 弹性超声可获取组织的力学参数、高分辨率超声可获取微米级分辨率的微细血管图像。此外, 新型声镊、超声操控给药、神经调控技术和血脑屏障可逆开启等为脑疾病治疗和脑科学研究提供了独特的方法和工具。超声的机械波属性与磁共振成像的兼容, 为影像引导精准治疗发展提供一种天然的优势技术。本文对超声成像与治疗技术近来的代表性研究进展进行了系统性的介绍, 并分析探讨了诊疗新技术值得关注的发展方向。

关键词 超声成像, 超声给药与治疗, 超声辐射力, 声镊, 超声神经调控

医学超声由于其无创、无辐射、使用方便快捷和设备成本较低等优点, 已经广泛应用于临床疾病的诊断和治疗中。超声波是一种机械波, 可无创地进入人体内, 人体各个组织器官的声阻抗不同, 进而使超声波在人体组织内传播过程中产生回波。该回波信息携带了组织的声阻抗差异信息, 因此获取该回波信息即可解调出对应的组织信息, 最终获得组织器官的结构影像, 帮助临床医生进行疾病诊断。同时, 超声也已广泛应用于临床治疗中: 传统应用多采用高强度超声 (high-intensity focused ultrasound, HIFU) 进行肿瘤等疾病的组织热消融治疗^[1,2]。近年研究表明, 低强度超声可无创地开启血脑屏障, 使药物到达脑疾病区域进行脑肿瘤等疾病的治疗。最新研究表明, 超声利用机

械波辐射力作用, 也可无创地进行神经调控^[3], 因此也打开了超声在脑科学方面应用的大门。

1 超声成像技术进展

1.1 弹性成像

以测量组织生物力学参数并对其空间分布进行成像为目的的超声弹性成像技术是近年来快速发展的一项新型非结构成像技术。人们早已发现, 病变组织和正常组织的弹性往往存在明显差异, 且差异程度与疾病的发展进程紧密相关, 这种差异本质上源于生物组织的分子组成和微观结构。因此, 组织弹性等力学参数可以成为临床诊断的重要依据, 发展能够定量测量目标

引用格式: 郑海荣, 邱维宝, 王丛知, 等. 超声成像与治疗技术进展与趋势. 中国科学: 生命科学, 2020, 50: 1256–1267

Zheng H R, Qiu W B, Wang C Z, et al. Advances and trends in ultrasound imaging and therapeutic technology (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2020, 50: 1256–1267, doi: [10.1360/SSV-2019-0075](https://doi.org/10.1360/SSV-2019-0075)

组织力学参数的技术和设备成为医学临床的迫切需求。

弹性超声成像技术近十多年来取得了长足发展, 主要包括: 准静态压缩技术(quasi-static elastography, QE)^[4]、瞬时弹性成像技术(transient elastography, TE)^[5]、声辐射力脉冲成像技术(acoustic radiation force imaging, ARFI)^[6]、剪切波成像技术(shear wave imaging, SWI)^[7]等。其中, QE是非定量的应变弹性成像技术, 可反映组织硬度的相对分布。TE, ARFI和SWI是定量的剪切波弹性成像技术, 可通过测量组织中传播的剪切波速度, 再根据相应的物理模型来计算组织的杨氏弹性模量值 E 。这三者的区别主要在于组织形变的激励方法: TE采用机械振荡器在体表振动, 形成向体内组织传播的剪切波(图1); ARFI和SWI利用聚焦超声产生声辐射力, 直接在体内组织中引起形变, 进而形成剪切波, 更不易受待测组织周围边界的影响。在ARFI中, 声辐射力的作用位置是固定的, 形成近似球面传播的剪切波阵面, 容易在测量剪切波速度时引入误差。在SWI中, 声辐射力分成几次连续激发, 作用位置沿轴向向较深的区域移动, 移动速度远大于剪切波传播速度, 此时先后形成的多个剪切波会相干叠加, 表现为两道侧向传播的、波峰面略微倾斜的平面波。这既提高了剪切波速度测量的准确性, 也有助于确保声辐射力激励的安全性。算法方面, 组织位移估计是所有超声弹性成像技术中最重要的计算步骤。其中, 常规的归一化互相关方法对于幅度较大的位移计算表现出较好的

性能^[8]。基于多普勒效应和正交信号的相位估计方法, 更适用于对幅度较小的位移的估计(如由声辐射力产生的微米级位移)^[9]。此外, 还有更简便快速的追踪尺度不变特征点算法^[10], 以及更高灵敏度的射频解析信号相位估计算法等方法^[11]。

超声弹性成像已经在乳腺癌良恶性判别^[12]、肝硬化早期筛查和量化分期^[13]、动脉斑块诊断和破裂风险评估^[14]、聚焦超声和射频消融治疗的监控与疗效评估^[15]等临床领域应用并取得了良好的效果。世界生物医学超声学联合会、中华医学会等先后发布了超声弹性成像临床应用指南, 针对多种疾病的多中心临床研究也在不断开展。超声弹性成像技术的发展趋势将是专科化、精准化和多样化: 针对特殊器官结构或力学特征(如动脉壁薄壁管状结构、骨骼肌的各向异性性和自主收缩特征), 需要建立更复杂的物理模型, 更准确地量化剪切波速度与组织力学参数之间的关系; 针对组织炎症反应等病理过程对测量结果的干扰, 需要实现对组织黏性系数等其他力学参数的测量, 辅助完成疾病诊断; 针对胰腺等被其他器官环绕且位于体内深部的特殊器官, 需要开发特别的内镜超声探头和成像算法, 实现内窥剪切波弹性成像; 针对医生希望更大视野、更直观地观察病变组织的需求, 需要解决海量数据采集和快速处理难题, 研制实时三维超声弹性成像系统。可以预见, 超声弹性成像技术未来将在多种疾病的临床诊疗中发挥更重要的作用。

图 1 基于声辐射力的超声剪切波弹性成像原理和临床肿瘤成像应用。A: 超声换能器发射聚焦超声波, 在焦点处形成声辐射力, 推动组织发生形变; 组织回弹形成剪切波向侧向传播; 利用超快超声成像技术追踪剪切波并计算它在组织中的传播速度, 最后完成超声弹性成像; B: 超声弹性成像技术在部分类型乳腺肿瘤的良恶性判别上的应用, 额外提供的力学参数定量信息可以弥补传统B超图像只显示组织结构特征的不足, 显著提高诊断的特异性

Figure 1 Principle of the ultrasonic shear wave elastography based on acoustic radiation force and its application for tumor diagnosis. A: Ultrasound transducer emits focused ultrasound, which forms acoustic radiation force at the focal region and promotes tissue deformation; tissue rebound forms shear wave to propagate laterally; shear wave is tracked by ultrafast ultrasound imaging technique and its propagation velocity is calculated, and finally ultrasonic elastography is displayed; B: the application of ultrasound elastography in differentiating benign and malignant breast tumors. The additional quantitative mechanical information of tissue provided by USWE(ultrasound-guided water enema) can compensate for the deficiency of traditional B-mode ultrasound images, which only show the characteristics of tissue structure. It can significantly improve the specificity of diagnosis

1.2 超声分子成像

作为分子生物学与临床医学之间的桥梁, 分子影像技术为在活体状态下监测疾病过程中细胞和分子水平的变化, 为理解和探索疾病的发生、发展、恶性转化以及疗效评价提供了强有力的工具. 在各种分子影像技术手段当中, 超声分子影像具有无创无辐射、安全性能好, 组织穿透力强、对比度高, 能实时、动态成像等独特的优势. 作为超声造影剂, 微泡是一种尺寸在微米量级、内含气体的微小气泡, 微泡中所包含的气体与周围介质声阻抗的不匹配, 对声波有极强的散射作用, 同时由于微泡的可压缩性, 其在接受兆赫兹超声激励时会产生谐波信号, 可显著增强图像的对比度和信噪比, 在临床上得到了广泛的应用.

国内外将超声分子成像技术已成功应用于多种疾病模型的诊断当中, 如动脉粥样硬化、炎症、血栓、恶性肿瘤等. 2017年, 美国斯坦福大学Willmann等人^[16]首次将超声分子影像技术应用于乳腺癌和卵巢癌临床实验, 结果表明, 基于靶向激酶插入区受体(kinase insert domain receptor, KDR)的微泡造影剂(BR55)获得的肿瘤超声分子影像信号与免疫组织化学检测的结果高度吻合(卵巢癌: 85%, 乳腺癌: 93%). 多种靶向新型超声分子成像探针已成功应用于心血管斑块^[17]、炎症、血栓、孕鼠早期子宫内膜血管生成^[18]、肿瘤新生血管等疾病的早期诊断及进程监测.

传统微泡的微米级尺寸仅限于血池造影成像, 成为超声靶向分子影像的一大局限. 随着超声分子成像技术和生物纳米技术的迅猛发展, 超声造影剂从微米级已经发展到纳米级, 产生了纳米级超声造影剂. 近年来, 以高分子聚合物PLGA(poly lactic-co-glycolic acid), PLA(polylactic acids), 磷脂以及介孔二氧化硅纳米材料包裹液态氟碳已构建获得了多种液气相变的纳米级超声造影剂(纳米液滴). 这种纳米级造影剂可以穿越血管内皮细胞进入组织间隙, 再通过光热或HIFU的方式使纳米液滴进行气化形成微米级的气泡, 纳米液滴可以穿透血管, 实现血管外组织成像; 同时, 当微泡尺寸减小后, 会有一些新的特征表现, 如表面积增大、载基因或药物能力提高、吸附能力增强以及循环时间延长等. 纳米级间接型造影剂分子量小、穿透力强、体内稳定性好, 正推动着超声分子影像技术的进一步发展.

值得注意的是, 微生物来源的微/纳米气囊作为超声造影剂为超声精准诊疗提供了新的途径, 可能在在体性能、生物兼容性和靶向效率等方面具有极大优势, 有望成为领域研究新的里程碑. 2014年, Shapiro等人^[19]把嗜盐古菌和蓝藻等浮游微生物合成的纳米级气泡用于超声成像, 发现这些生物合成的气泡具有很好的超声造影成像性能, 可用于血管外组织超声成像. 2018年, Bourdeau等人^[20]实现了气泡基因的异源表达, 使得生物合成的纳米气泡能耐受更高的声压强度, 并实现了胃肠道部位的超声成像, 这一技术使得超声分子成像技术有望成为监测活体内多个细胞生物学过程的重要方法.

1.3 超快超声成像

超快超声成像是基于平面波超声成像方法进行组织成像. 由于在一次成像中, 激励所有的换能器阵元进行脉冲发射, 并同时接收处理所有阵元的回波数据. 换能器只需要一次发射和接收就可以获取声场范围内的超声图像, 因此可以实现非常高帧频的超声数据获取和成像, 实现远高于传统聚焦超声的成像速度. 依据不同的成像深度, 最高帧频可大于20000帧/秒^[20]. 超声波没有聚焦, 因此在单次成像后的成像分辨率较低. 在实际应用时, 需要采用多角度的平面波, 进行多角度相干复合成像, 以提高成像分辨率. 依据不同的应用, 可以采用3个(弹性成像, 超分辨成像)、11个(微血流成像)以及更多的角度进行成像. 利用超快超声获取的高帧频超声成像数据, 可捕捉剪切波传播过程中带来的组织形变, 为二维弹性成像提供了技术基础; 超快成像也可以捕获超声微泡在血流的移动轨迹, 为超分辨超声成像提供了可能. 同时, 基于获取的大容量超声原始数据, 采用新型超声成像算法, 可显著提高血流成像的灵敏度, 因此为微小血流成像提供了技术支撑, 也开拓了脑超声成像技术的应用^[21].

1.4 脑超声成像

脑血流功能成像技术主要包括磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和光学成像. 超声用于血流成像具有天然的优势, 特别是动态实时或成像深度方面.

而超声可以获取实时的组织成像, 尤其在超快超声技术得到发展之后, 高灵敏度微小血流超声成像技

术为脑成像提供了新的解决方案. 应用超快超声成像检测大脑血流的微小变化并推断时间和空间相关的脑神经活动, 为人们认识脑的功能机制提供了必要的技术手段, 有助于人们对脑调节机制的认识及相关疾病机理的探索^[22]. 基于平面波的功率多普勒超声血流成像方法已经被应用于观察分析脑血流(图2), 在小动物微血流研究^[23-25]、颅脑术中^[26]和新生儿重症监护^[27]都得到了应用. 发展实时的超声脑功能成像方法, 利用人工结构材料匹配克服颅骨成像障碍, 有望为脑功能解析乃至脑图谱计划提供重要的研究数据.

1.5 超分辨超声成像

高分辨率成像一直是生物医学成像的重要研究方向. 然而由于存在成像衍射极限的限制, 传统超声成像分辨率不会超过所用超声波的半波长. 近些年, 突破衍射极限的超分辨光学成像技术得到了迅猛发展, 并于2014年获得了诺贝尔化学奖^[28]. 与光学成像技术类似, 超声也可能通过借助特殊媒介来打破衍射极限的限制, 从而实现超分辨超声成像. 前面提到了用于分子影像的微米级尺寸的超声微泡, 由于微泡的声阻抗参数与组织有较大差异, 因此回波较强且具备一定的点扩散函数的特性. 2011年, 法国郎之万研究所团队^[29]将平面波超声与超声微泡相结合来提高成像分辨率, 通过获取微泡的位置和路径信息进而推断其所在血管的信息, 并从线模仿体和管模仿体两方面验证了超分辨率方法的可行性^[30]. 随后, 英国帝国理工学院的研究人员在活体大鼠上验证了超分辨超声成像技术, 获取了大鼠耳部血管的超分辨超声图像. 2015年, 郎之万研究所团队Tanter课题组^[31]获得重要突破, 在*Nature*上发表了最新的超分辨率相关结果. 利用超快超声成像技术和微泡示踪的超分辨超声成像技术, 获取了超高分辨率的脑血流成像(图3), 分辨率达到十几微米^[31], 突破了传统超声成像衍射极限, 使超声血流成像分辨率提高了一个数量级, 极大地拓展了超声成像的应用空间^[32]. 此外, 值得注意的是, 高分辨声学成像技术依赖于高质量新型压电材料或致声材料的发展.

虽然超分辨超声成像技术使超声成像分辨率推高了一个量级, 然而该技术在实用时仍需要解决两个问题: (i) 时间分辨率: 目前超分辨率超声成像特别耗时, 需要30 s以上才能获得一张高清图像, 因此如何提

图2 基于超快超声获取的大鼠脑血流成像图^[23]

Figure 2 Cerebral blood flow image in a rat acquired by ultra-fast ultrasound^[23]

图3 基于超分辨超声血流成像技术获取的大鼠脑血流成像结果^[31]

Figure 3 Cerebral blood flow image in a rat acquired by super-resolution ultrasound^[31]

高时间分辨率是当前技术急需解决的关键问题; (ii) 超声波束过宽: 超声波在垂直于超声成像平面的声场波束过宽, 导致在这个维度的成像分辨率较差, 因此尚做不到三维空间的超分辨率成像, 需要采用二维面阵探头等技术进行优化.

1.6 超声断层成像

超声断层成像是在CT(computed tomography)理论的基础上发展起来的一项成像技术, 超声成像的一些优良特性使得超声CT领域有着很好的发展前景^[33,34]. 由于声波的传播规律不同于X射线, 超声信号在人体内除了透射之外还存在反射、散射和衍射等过程, 因此在实际应用中可以利用不同类型的信号和参数进行图像重建. 如何构建更为精确的声传播模型、更加有效地利用超声CT携带的大量信息依旧是超声CT领域向前发展的重要问题.

1.7 血管内及腔内高分辨率超声成像

高分辨率血管内及腔内超声主要采用大于20 MHz的超声频率进行成像, 可获得几十微米量级的纵向成像分辨率, 在血管内斑块定量分析以及食管和肠道等早期病变检测具有重要的应用价值. 最新提出的高分辨率双频(40 MHz和80 MHz)血管内超声成像为领域内提供了新的解决方案^[35]. 在同一次扫描既可以获得常规血管内超声图像, 又可以额外获得超高清的血管内图像, 为血管内斑块诊疗提供了更多有用的信息. 同时, 最新发展的血管内血流成像技术^[36]、高介电换能器技术^[37]、延迟激励技术^[38]和编码激励技术^[39]都为血管内超声成像技术的实现提供了新的思路. 另一方面, 在食管和肠道检测技术方面, 最新提出了胶囊超声成像技术^[40], 将超声关键部件集成到胶囊大小的器件中, 用于自然腔道的内窥成像, 为相关疾病诊疗提供了新的解决方案.

2 超声治疗

除超声成像诊断技术之外, 超声在疾病治疗方面也发挥越来越重要的作用. 超声是通过机械波将能量汇聚到极小的局部区域形成较高的能量密度, 并通过其热效应、机械效应或空化效应等来进行治疗的新技术. 超声治疗由于具有无创性和靶向性的独特优势, 在肿瘤消融、靶向治疗、血脑屏障可控开启治疗、超声神经调控治疗和神经系统疾病等方面有越来越多的应用^[41].

2.1 超声靶向治疗

超声靶向微泡爆破技术是一种新型给药技术, 其

原理是利用微泡的空化效应, 导致细胞产生声致穿孔, 药物可借助这些空隙进入细胞, 从而提高药物的疗效. 目前, 该技术被称为超声靶向微泡爆破技术, 已广泛应用于基因、小分子化学药物以及大分子纳米药物的递送. Bez等人^[42]在小鼠和猪的软组织, 实现了非病毒的活体内超声介导的DNA递送. Fujii等人^[43]利用该技术实现了促血管新生的质粒基因在大鼠心肌缺血区域的多次、靶向递送, 促进了模型大鼠的心肌组织修复能力. Schoellhammer等人^[44]的研究表明, 超声引发的瞬态空化提高了5-氨基水杨酸在猪结肠部位的递送效率, 与未超声组相比较, 结肠组织对该药物的吸收提高了22倍, 还可以促进大分子蛋白药物——胰岛素的吸收; 在小鼠中超声可促进美沙拉嗪的结肠吸收, 迅速缓解结肠炎症状. Bez等人^[45]建立了骨折的小型猪模型, 并在骨折处植入胶原支架以促进内源性间充质干细胞(mesenchymal stem cell, MSCs)的募集, 利用超声介导的BMP-6基因递送至骨折处的内源性MSCs, 诱导有效的骨再生和骨折修复, 动物骨折完全愈合, 较对照组骨折愈合效果显著提升. 构建获得了多种载药微泡, 实现了微泡的大容量载药及有效的抗肿瘤治疗(引用), 并成功实现了超声影像引导的药物、治疗性气体、基因定点给药治疗. 此外, 利用超声辐射力作为空间重力丢失的补偿新机制预防或治疗骨丢失以及肌肉萎缩等疾病值得关注.

2.2 超声血脑屏障开启治疗

特定频率的超声还可以无创、选择性地开放血脑屏障. 血脑屏障是由微血管内皮细胞、基质膜、周细胞以及星形胶质细胞足突共同组成的位于血液与脑组织之间的屏障结构. 这一屏障限制了药物进入大脑. 跨血脑屏障的药物递送是实现脑肿瘤以及神经退行性疾病药物治疗的关键. 本课题组^[46]利用聚焦超声开启血脑屏障, 发现其可以大幅提高纳米药物进入脑胶质瘤的效率、增强药物的富集和疗效、显著延长原位脑胶质瘤模型小鼠的生存期. 2018年, Lipsman等人^[47]开展的一项一期临床试验利用磁共振引导的聚焦超声快速、可逆地打开了5名阿尔茨海默病患者的血脑屏障, 展现了良好的安全性. Arvanitis等人^[48]的研究进一步揭示, 超声开启血脑屏障的机制主要是增强了间质对流运输、降低了血管障碍, 从而提高化疗药物和抗体药物在大脑组织的渗透性.

在磁共振引导下利用低强度聚焦超声的机械作用能够安全开启血脑屏障^[49], 为中枢神经系统靶向给药提供基础. 超声血脑屏障开放已经在阿尔茨海默病^[47]等方面开展临床前实验. 进一步地, 聚焦超声的机械效应可以可逆地激活或抑制神经元的功能, 这就使得暂时性地阻断或激活局部神经元信号成为可能, 这些技术在治疗癫痫或慢性疼痛、研究脑网络功能等方面具有前景.

2.3 无创超声神经调控

大量的实验表明, 超声能够可逆的调节特定区域的脑功能^[3,50,51], 进而引发一系列神经调控反应. 2008年, Tyler等人^[52]对离体的小鼠海马脑片进行超声刺激, 证明超声能够有效地调控海马神经元, 通过控制 Na^+ 与 Ca^{2+} 通道, 成功激活了神经元. 2010年, Tufail等人^[53]利用经颅超声对小鼠进行刺激, 观察到小鼠在受到超声刺激时, 肢体产生明显的运动, 表明超声能有效地调控小鼠运动皮层进而引起肢体运动. 2013年, Deffieux等人^[54]首次证明了经颅超声能够有效地对清醒状态下的猴子进行神经调控. 2019年, Folloni等人^[55]的实验结果表明, 超声刺激对灵长类动物有长时间的区域特异性神经效应, 并且对其他脑区的活动影响不大. 2014年, Legon等人^[56]探讨了经颅超声刺激对人体初级体感皮层感觉诱发脑活动和感觉辨别能力的影响, 证实超声能够有效调控人类大脑皮层. 超声不仅能够对正常的动物及人类实现神经调控, 还在癫痫^[57]、帕金森综合征^[58]、抑郁症^[59]等神经类疾病、脑疾病的预防和治疗方面展现了积极有效的作用. 由此可见, 超声能够有效地调控神经元活动, 为神经类疾病的控制及治疗提供安全可靠的方式.

脑科学的发展带动各类神经调控技术进入空前发展时期, 超声作为一种无创的新方法引起巨大关注. 然而, 超声的调控机制目前仍不明确. 在神经元水平, 开发了新型超声神经调控芯片装置, 并建立了可同步开展离体脑片膜片钳记录的超声神经调控实验系统, 证明了超声能够直接激活神经元, 引起动作电位的发放^[60]. 同时, 将超声辐射力和机械敏感性离子通道结合起来, 通过超声刺激机械敏感的离子通道, 有望调控对应的神经元兴奋或者抑制^[61], 如图4所示. 在安全性方面, 大量的动物实验表明, 大脑对温度变化具有敏感性, 在5 min内温度上升4℃将会对大脑造成不可逆

图 4 超声辐射力诱发神经元的电活动. A: 利用新型超声神经刺激芯片兼容离体脑片电生理记录系统; B: 不同超声强度刺激能直接引起神经元膜电位去极化, 诱发动作电位; C: 超声刺激引起表达于神经元的机械敏感性离子通道(mechanosensitive ion channel, MscL)(图中黄色所示)的开放, 导致离子跨膜运输(图中绿色箭头所示), 改变神经元膜电位, 诱发神经冲动(图中红色所示动作电位)^[61]

Figure 4 Acoustic radiation force evoked neuron spiking. A: Ultrasound neuro-modulation chip compatible with patch-clamp platform; B: ultrasound stimulation evoked spikes in hippocampal pyramidal neurons; C: ultrasound controls neural activity through activation of the mechanosensitive channel MscL^[61]

的伤害^[62]. 相关的温度检测和病理学证明, 超声在一定刺激强度和周期内并不会引起明显的温度变化; 在低强度超声刺激中, 使用超声连续刺激40 min后, 实测小鼠颅骨的温度变化小于0.2℃, 并且通过HE(Hematoxylin and eosin)与Nissl染色并没有发现组织损伤或出血^[58]. 以上结果证明, 在神经调控中超声的力学效应起到了关键性作用, 同时也进一步证实了超声刺激的安全性及可靠性. 此外, 超声刺激还能提高脑源性神经营养因子的表达^[63]、减少神经元凋亡^[64]. 2018年, Guo等人^[65]与Sato等人^[66]同期提出超声能通过听觉实现对大脑神经元的调控, 但Niu等人^[67]提出, 听觉神经被间接激活可能是由于某些超声参数可直接激活神经元. 因此, 对于进一步研究超声在非人灵长类动物和人

类听觉通路的作用显得必要。

总之, 经颅超声神经调控具有无创性、安全性、高精度等优势, 作为一种脑功能性疾病的新型干预和治疗措施具有很好的前景。后期致力于探索更多超声在神经调控方面的性能, 并将经颅超声刺激治疗阿尔茨海默病、帕金森综合征、癫痫等神经性疾病的方式应用于临床, 有望缓解甚至消除更多神经类疾病患者的痛苦, 减轻家庭与社会的经济负担。

2.4 超声辐射力操控

超声辐射力操控微粒(也称声镊技术)是指利用声波的力学效应非接触操纵微小物体的运动^[68]。其物理基础是由于处于声场中的物体会与声波发生动量和能量的转换, 导致其受到力的作用, 从而控制微粒的运动。超声辐射力操控微粒研究工作在最近20年获得了广泛的关注^[69,70]。利用超声驻波、平面波、高斯束、人工声场^[71~74]等已经实现了对微粒^[75]、细胞^[76]、线虫^[77]以及微生物^[78]的精确操控。

声镊作为与光镊类似原理的技术(其中光镊技术已获2018年诺贝尔物理学奖), 还具有可穿透非透明介质、无损伤、生物兼容性好、大穿透、装置简单易集成等独特优点, 这使得声镊技术在细胞搬运、组织再生打印、在体定点给药、隐形机械手等方向具有广阔的应用前景, 可为生物医学的基础研究、疾病诊断、药物开发等提供非接触、无损伤微操控手段。超声辐射力操控微粒也是超声治疗的重要力学基础, 未来超声诊疗一体化中, 发展3D或多维高精度声镊技术与系统可为在体超声定点给药、神经调控、干细胞输运和超声碎石等提供技术基础。

2.5 磁共振引导超声热消融治疗

实时引导和监控技术对于保障超声治疗的安全性和有效性至关重要。利用超声热效应进行肿瘤消融时, 局部温度能在数秒内瞬间上升至65℃以上的高温, 在达到摧毁肿瘤组织目的的同时, 还需要尽量降低对周边正常组织的伤害。此外, 超声在传播路径上不同组织的交界处也会产生热量累积, 形成灼伤, 因此超声路径上大范围的温度监控对于超声治疗十分重要^[79]。不仅如此, 超声作用点和病灶的精准定位、病灶区域组织活性的定量描述也是治疗安全性和有效性的重要保障^[80]。

磁共振成像是超声治疗最理想的引导与监控手段。磁共振成像的多对比度机制不仅能够提供准确的病灶定位、病灶区域组织在治疗前后的变化^[80], 更重要的是, 磁共振成像还具备温度与热剂量监控^[77]、超声作用点定位^[81]等能力。近年来, 高精度磁共振温度监控朝着三维、实时、高分辨的方面^[82]不断进步, 为超声治疗提供实时温度反馈与热剂量监控; 磁共振声辐射力成像能对超声作用点进行精准定位, 是超声精准治疗的关键。商用化的磁共振引导聚焦超声系统最初被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准在子宫肌瘤消融中应用^[83], 后陆续被批准在骨转移肿瘤^[84]、前列腺癌^[85]的治疗中应用。值得关注的是, 近期FDA批准了磁共振引导聚焦超声系统在特发性震颤^[86]治疗中的临床应用, 其原理是利用聚焦超声损毁单侧丘脑腹中间核, 以缓解特发性震颤症状。这也为磁共振引导聚焦超声在神经系统疾病治疗开启了新篇章。

2.6 磁共振引导超声神经调控

磁共振引导经颅超声神经调控由于其无需开颅这一独特的无创性优势, 是未来神经系统疾病治疗的重要方法之一。在神经系统的应用难点主要在于颅骨对超声的衰减和畸变作用导致超声无法在颅内形成有效的聚焦, 因此从技术上需要发展多阵元幅相独立控制的超声阵列式换能器^[87]以及高效的超声聚焦方法^[88], 以提高超声在颅内的聚焦效率。国内外研究组也展开基于短时脉冲声辐射力进行焦点定位的研究^[89~91], 实验表明, 短时超声脉冲可在脑组织内产生微米级组织位移, 通过磁共振的相位对比技术可对其进行检测; 基于该方法还可进行相控阵阵元相位矫正研究^[88]。近年来, 磁共振引导经颅聚焦超声已经逐步在帕金森综合征^[92]等方面开展临床实验。

磁共振成像除了可以精准定位和监控超声刺激区之外, 也提供了功能性成像用于调控评价。Vanderbilt大学使用磁兼容的单阵元超声探头刺激猴子大脑区域的精确目标, 利用磁共振脑功能成像检测到超声刺激引起其靶点下游的脱靶躯体感觉区和相关脑区的功能激活; 同时, 从结果中观察到超声刺激引起的脑功能响应与自然触觉刺激引起的功能响应具有相似性, 但两者涉及的神经血液动力学耦合机制还有不同^[93]。牛津

大学Sallet团队利用功能磁共振成像在非人灵长类动物上研究了超声刺激引起靶点与大脑其余部分功能连接的变化,发现超声分别刺激杏仁核和前扣带皮层,减弱了目标区域与其相互关联区域的功能活动的相关性^[55];还利用聚焦超声定位影响大脑决策的脑功能区,同样利用功能磁共振成像,他们发现,海马区域涉及前外侧额叶皮层和前扣带皮层神经环路的两种不同的功能活动模式^[94].

3 总结与展望

随着整个医学学科的快速发展和重大疾病诊疗的

需求,医学超声已从单一的成像诊断功能逐渐扩展到对成像、调控、治疗的多功能的医学临床和科学研究工具,向早期诊断“看得早”、精确诊断“看得清、看得准”、成像诊断-给药-治疗的“多功能诊疗一体化”方向发展.超声可以无创地进行组织成像和疾病治疗,随着对超声技术及临床应用研究的不断深入,这些功能必将在生物医学研究及医学临床上发挥更大作用.结合物理、工程、信息技术的技术变革,可以为医学超声的临床应用带来革新与突破.可以展望,迅猛发展的医学超声新技术可以为脑科学、心血管和肿瘤等多个领域提供新方法和新工具,在医学诊疗技术革新中发挥独特作用.

参考文献

- Martin E, Jeanmonod D, Morel A, et al. High-intensity focused ultrasound for noninvasive functional neurosurgery. *Ann Neurol*, 2009, 66: 858–861
- Prada F, Kalani M Y S, Yagmurlu K, et al. Applications of focused ultrasound in cerebrovascular diseases and brain tumors. *Neurotherapeutics*, 2019, 16: 67–87
- Bystritsky A, Korb A S, Douglas P K, et al. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation. *Brain Stimul*, 2011, 4: 125–136
- Ophir J, Céspedes I, Ponnekanti H, et al. Elastography: A quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues. *Ultrason Imag*, 1991, 13: 111–134
- Catheline S, Thomas J L, Wu F, et al. Diffraction field of a low frequency vibrator in soft tissues using transient elastography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 1999, 46: 1013–1019
- Nightingale K, Soo M S, Nightingale R, et al. Acoustic radiation force impulse imaging: *In vivo* demonstration of clinical feasibility. *Ultrasound Med Biol*, 2002, 28: 227–235
- Bercoff J, Tanter M, Fink M. Supersonic shear imaging: A new technique for soft tissue elasticity mapping. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 2004, 51: 396–409
- Embre P M, O'Brien W D. The accurate ultrasonic measurement of the volume flow of blood by time domain correlation. *IEEE Ultrasonic Symposium*, 1985, 2: 963–966
- Kasai C, Namekawa K, Koyano A, et al. Real-time two-dimensional blood flow imaging using an autocorrelation technique. *IEEE Trans Son Ultrason*, 1985, 32: 458–464
- Xiao Y, Shen Y, Niu L, et al. Strain estimation in elastography using scale-invariant keypoints tracking. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 2013, 60: 706–717
- Qiu W, Wang C, Li Y, et al. A scanning-mode 2D shear wave imaging (s2D-SWI) system for ultrasound elastography. *Ultrasonics*, 2015, 62: 89–96
- Xiao Y, Zeng J, Niu L, et al. Computer-aided diagnosis based on quantitative elastographic features with supersonic shear wave imaging. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40: 275–286
- Wang C Z, Zheng J, Huang Z P, et al. Influence of measurement depth on the stiffness assessment of healthy liver with real-time shear wave elastography. *Ultrasound Med Biol*, 2014, 40: 461–469
- Couade M, Pernot M, Prada C, et al. Quantitative assessment of arterial wall biomechanical properties using shear wave imaging. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36: 1662–1676
- Arnal B, Pernot M, Tanter M. Monitoring of thermal therapy based on shear modulus changes: I. Shear wave thermometry. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 2011, 58: 369–378
- Willmann J K, Bonomo L, Testa A C, et al. Ultrasound molecular imaging with BR55 in patients with breast and ovarian lesions: First-in-human

- results. *J Clin Oncol*, 2017, 35: 2133–2140
- 17 Yan F, Sun Y, Mao Y, et al. Ultrasound molecular imaging of atherosclerosis for early diagnosis and therapeutic evaluation through leucocyte-like multiple targeted microbubbles. *Theranostics*, 2018, 8: 1879–1891
- 18 Liu H, Chen Y, Yan F, et al. Ultrasound molecular imaging of vascular endothelial growth factor receptor 2 expression for endometrial receptivity evaluation. *Theranostics*, 2015, 5: 206–217
- 19 Shapiro M G, Goodwill P W, Neogy A, et al. Biogenic gas nanostructures as ultrasonic molecular reporters. *Nat Nanotech*, 2014, 9: 311–316
- 20 Bourdeau R W, Lee-Gosselin A, Lakshmanan A, et al. Acoustic reporter genes for noninvasive imaging of microorganisms in mammalian hosts. *Nature*, 2018, 553: 86–90
- 21 Tanter M, Fink M. Ultrafast imaging in biomedical ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 2014, 61: 102–119
- 22 Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol*, 2006, 100: 328–335
- 23 Xia J, Yang Y, Hu C, et al. Evaluation of brain tumor in small animals using plane wave-based power Doppler imaging. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45: 811–822
- 24 Macé E, Montaldo G, Cohen I, et al. Functional ultrasound imaging of the brain. *Nat Methods*, 2011, 8: 662–664
- 25 Osmanski B F, Pezet S, Ricobaraza A, et al. Functional ultrasound imaging of intrinsic connectivity in the living rat brain with high spatiotemporal resolution. *Nat Commun*, 2014, 5: 5023
- 26 Imbault M, Chauvet D, Gennisson J L, et al. Intraoperative functional ultrasound imaging of human brain activity. *Sci Rep*, 2017, 7: 7304
- 27 Demene C, Baranger J, Bernal M, et al. Functional ultrasound imaging of brain activity in human newborns. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaah6756
- 28 Peng X, Sun Y. Super-resolution fluorescent microscopy: Commentary on the 2014 Nobel Prize in Chemistry. *Sci Technol Rev*, 2015, 33: 17–21
- 29 Couture O, Besson B, Montaldo G, et al. Microbubble ultrasound super-localization imaging (MUSLI). 2011 IEEE International Ultrasonics Symposium. Orlando, 2011. New York: IEEE, 2012
- 30 Desailly Y, Couture O, Fink M, et al. Sono-activated ultrasound localization microscopy. *Appl Phys Lett*, 2013, 103: 174107
- 31 Errico C, Pierre J, Pezet S, et al. Ultrafast ultrasound localization microscopy for deep super-resolution vascular imaging. *Nature*, 2015, 527: 499–502
- 32 Couture O, Hingot V, Heiles B, et al. Ultrasound localization microscopy and super-resolution: A state of the art. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 2018, 65: 1304–1320
- 33 Sandhu G Y, Li C, Roy O, et al. Frequency domain ultrasound waveform tomography: Breast imaging using a ring transducer. *Phys Med Biol*, 2015, 60: 5381–5398
- 34 Matthews T P, Wang K, Li C, et al. Regularized dual averaging image reconstruction for full-wave ultrasound computed tomography. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 2017, 64: 811–825
- 35 Su M, Zhang Z, Hong J, et al. Cable-shared dual-frequency catheter for intravascular ultrasound. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 2019, 66: 849–856
- 36 Hong J, Su M, Yu Y, et al. A dual-mode imaging catheter for intravascular ultrasound application. *IEEE Trans Med Imag*, 2019, 38: 657–663
- 37 Zhang Z, Li F, Chen R, et al. High-performance ultrasound needle transducer based on modified PMN-PT ceramic with ultrahigh clamped dielectric permittivity. *IEEE Trans Ultrason Ferroelect Freq Contr*, 2018, 65: 223–230
- 38 Qiu W, Xia J, Shi Y, et al. A delayed-excitation data acquisition method for high-frequency ultrasound imaging. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2018, 65: 15–20
- 39 Qiu W, Wang X, Chen Y, et al. Modulated excitation imaging system for intravascular ultrasound. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2017, 64: 1935–1942
- 40 Wang X, Seetohul V, Chen R, et al. Development of a mechanical scanning device with high-frequency ultrasound transducer for ultrasonic capsule endoscopy. *IEEE Trans Med Imag*, 2017, 36: 1922–1929
- 41 Kim Y. Advances in MR image-guided high-intensity focused ultrasound therapy. *Int J Hyperthermia*, 2015, 31: 225–232
- 42 Bez M, Foiret J, Shapiro G, et al. Nonviral ultrasound-mediated gene delivery in small and large animal models. *Nat Protoc*, 2019, 14: 1015–1026
- 43 Fujii H, Li S H, Wu J, et al. Repeated and targeted transfer of angiogenic plasmids into the infarcted rat heart via ultrasound targeted microbubble destruction enhances cardiac repair. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2075–2084
- 44 Schoellhammer C M, Schroeder A, Maa R, et al. Ultrasound-mediated gastrointestinal drug delivery. *Sci Transl Med*, 2015, 7: 310ra168

- 45 Bez M, Sheyn D, Tawackoli W, et al. *In situ* bone tissue engineering via ultrasound-mediated gene delivery to endogenous progenitor cells in mini-pigs. *Sci Transl Med*, 2017, 9: eaal3128
- 46 Wu M, Chen W, Chen Y, et al. Focused ultrasound-augmented delivery of biodegradable multifunctional nanoplatfoms for imaging-guided brain tumor treatment. *Adv Sci*, 2018, 5: 1700474
- 47 Lipsman N, Meng Y, Bethune A J, et al. Blood-brain barrier opening in Alzheimer's disease using MR-guided focused ultrasound. *Nat Commun*, 2018, 9: 2336
- 48 Arvanitis C D, Askoxylakis V, Guo Y, et al. Mechanisms of enhanced drug delivery in brain metastases with focused ultrasound-induced blood-tumor barrier disruption. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E8717–E8726
- 49 Shen W B, Anastasiadis P, Nguyen B, et al. Magnetic enhancement of stem cell-targeted delivery into the brain following MR-guided focused ultrasound for opening the blood-brain barrier. *Cell Transplant*, 2017, 26: 1235–1246
- 50 Kim H, Chiu A, Lee S D, et al. Focused ultrasound-mediated non-invasive brain stimulation: Examination of sonication parameters. *Brain Stimul*, 2014, 7: 748–756
- 51 Yoo S S, Bystritsky A, Lee J H, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity. *NeuroImage*, 2011, 56: 1267–1275
- 52 Tyler W J, Tufail Y, Finsterwald M, et al. Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound. *PLoS ONE*, 2008, 3: e3511
- 53 Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits. *Neuron*, 2010, 66: 681–694
- 54 Deffieux T, Younan Y, Wattiez N, et al. Low-intensity focused ultrasound modulates monkey visuomotor behavior. *Curr Biol*, 2013, 23: 2430–2433
- 55 Folloni D, Verhagen L, Mars R B, et al. Manipulation of subcortical and deep cortical activity in the primate brain using transcranial focused ultrasound stimulation. *Neuron*, 2019, 101: 1109–1116.e5
- 56 Legon W, Sato T F, Opitz A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans. *Nat Neurosci*, 2014, 17: 322–329
- 57 Tufail Y, Yoshihiro A, Pati S, et al. Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound. *Nat Protoc*, 2011, 6: 1453–1470
- 58 Zhou H, Niu L, Xia X, et al. Wearable ultrasound improves motor function in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66: 3006–3013
- 59 Zhang D, Li H, Sun J, et al. Antidepressant-like effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66: 411–420
- 60 Lin Z, Zhou W, Huang X, et al. On-chip ultrasound modulation of pyramidal neuronal activity in hippocampal slices. *Adv Biosys*, 2018, 2: 1800041
- 61 Ye J, Tang S, Meng L, et al. Ultrasonic control of neural activity through activation of the mechanosensitive channel MscL. *Nano Lett*, 2018, 18: 4148–4155
- 62 Horder M M, Barnett S B, Vella G J, et al. *In vivo* heating of the guinea-pig fetal brain by pulsed ultrasound and estimates of thermal index. *Ultrasound Med Biol*, 1998, 24: 1467–1474
- 63 Yang F Y, Lu W W, Lin W T, et al. Enhancement of neurotrophic factors in astrocyte for neuroprotective effects in brain disorders using low-intensity pulsed ultrasound stimulation. *Brain Stimul*, 2015, 8: 465–473
- 64 Su W S, Wu C H, Chen S F, et al. Transcranial ultrasound stimulation promotes brain-derived neurotrophic factor and reduces apoptosis in a mouse model of traumatic brain injury. *Brain Stimul*, 2017, 10: 1032–1041
- 65 Guo H, Hamilton Ii M, Offutt S J, et al. Ultrasound produces extensive brain activation via a cochlear pathway. *Neuron*, 2018, 98: 1020–1030.e4
- 66 Sato T, Shapiro M G, Tsao D Y. Ultrasonic neuromodulation causes widespread cortical activation via an indirect auditory mechanism. *Neuron*, 2018, 98: 1031–1041.e5
- 67 Niu X, Yu K, He B. On the neuromodulatory pathways of the *in vivo* brain by means of transcranial focused ultrasound. *Curr Opin Biomed Eng*, 2018, 8: 61–69
- 68 Sarvazyan A P, Rudenko O V, Nyborg W L. Biomedical applications of radiation force of ultrasound: Historical roots and physical basis. *Ultrasound Med Biol*, 2010, 36: 1379–1394
- 69 Ozcelik A, Rufo J, Guo F, et al. Acoustic tweezers for the life sciences. *Nat Methods*, 2018, 15: 1021–1028

- 70 Cai F Y, Meng L, Li F, et al. Research progress on acoustic manipulation particles (in Chinese). *Appl Acoust*, 2018, 37: 655–663 [蔡飞燕, 孟龙, 李飞, 等. 声操控微粒研究进展. *应用声学*, 2018, 37: 655–663]
- 71 Meng L, Cai F, Li F, et al. Acoustic tweezers. *J Phys D-Appl Phys*, 2019, 52: 273001
- 72 Melde K, Mark A G, Qiu T, et al. Holograms for acoustics. *Nature*, 2016, 537: 518–522
- 73 Marzo A, Drinkwater B W. Holographic acoustic tweezers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 84–89
- 74 Li F, Cai F, Liu Z, et al. Phononic-crystal-based acoustic sieve for tunable manipulations of particles by a highly localized radiation force. *Phys Rev Appl*, 2014, 1: 051001
- 75 Chen Y, Ding X, Steven Lin S C, et al. Tunable nanowire patterning using standing surface acoustic waves. *ACS Nano*, 2013, 7: 3306–3314
- 76 Wang K, Zhou W, Lin Z, et al. Sorting of tumour cells in a microfluidic device by multi-stage surface acoustic waves. *Sens Actuatur B-Chem*, 2018, 258: 1174–1183
- 77 Ding X, Lin S C S, Kiraly B, et al. On-chip manipulation of single microparticles, cells, and organisms using surface acoustic waves. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 11105–11109
- 78 Olson R J, Shalapyonok A, Kalb D J, et al. Imaging FlowCytobot modified for high throughput by in-line acoustic focusing of sample particles. *Limnol Oceanogr Methods*, 2017, 15: 867–874
- 79 Yuan J, Mei C S, Panych L P, et al. Towards fast and accurate temperature mapping with proton resonance frequency-based MR thermometry. *Quant Imag Med Surg*, 2012, 2: 21–32
- 80 Hectors S J C G, Jacobs I, Moonen C T W, et al. MRI methods for the evaluation of high intensity focused ultrasound tumor treatment: Current status and future needs. *Magn Reson Med*, 2016, 75: 302–317
- 81 Odéen H, de Bever J, Hofstetter L W, et al. Multiple-point magnetic resonance acoustic radiation force imaging. *Magn Reson Med*, 2019, 81: 1104–1117
- 82 Peng Y, Zou C, Qiao Y, et al. Fast MR thermometry using an echo-shifted sequence with simultaneous multi-slice imaging. *Magn Reson Mater Phys*, 2018, 31: 771–779
- 83 Lénárd Z M, McDannold N J, Fennessy F M, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery—Imaging predictors of success. *Radiology*, 2008, 249: 187–194
- 84 Huisman M, ter Haar G, Napoli A, et al. International consensus on use of focused ultrasound for painful bone metastases: Current status and future directions. *Int J Hyperthermia*, 2015, 31: 251–259
- 85 Tay K J, Cheng C W S, Lau W K O, et al. Focal therapy for prostate cancer with in-bore MR-guided focused ultrasound: Two-year follow-up of a phase I trial—Complications and functional outcomes. *Radiology*, 2017, 285: 620–628
- 86 Elias W J, Lipsman N, Ondo W G, et al. A randomized trial of focused ultrasound thalamotomy for essential tremor. *N Engl J Med*, 2016, 375: 730–739
- 87 Hughes A, Hynynen K. Design of patient-specific focused ultrasound arrays for non-invasive brain therapy with increased trans-skull transmission and steering range. *Phys Med Biol*, 2017, 62: L9–L19
- 88 Mougnot C, Pichardo S, Engler S, et al. A rapid magnetic resonance acoustic radiation force imaging sequence for ultrasonic refocusing. *Phys Med Biol*, 2016, 61: 5724–5740
- 89 Gaur P, Li N, Bitton R, et al. *In vivo* MR-ARFI for transcranial focused ultrasound in large animal. ISMRM 26th Annual Meeting and Exhibition. Paris. 2018
- 90 Jonathan S V, Phipps M A, Chaplin V L, et al. Optical tracking-guided MR-ARFI for targeting focused ultrasound neuromodulation. ISMRM 26th Annual Meeting and Exhibition. Paris. 2018
- 91 Qiao Y, Zou C, Lee J, et al. Transcranial focused ultrasound localization in monkey at 3T. ISMRM 27th Annual Meeting and Exhibition. Montreal. 2019
- 92 Martínez-Fernández R, Rodríguez-Rojas R, del Álamo M, et al. Focused ultrasound subthalamotomy in patients with asymmetric Parkinson's disease: A pilot study. *Lancet Neurol*, 2018, 17: 54–63
- 93 Yang P F, Phipps M A, Newton A T, et al. Neuromodulation of sensory networks in monkey brain by focused ultrasound with MRI guidance and detection. *Sci Rep*, 2018, 8: 7993
- 94 Fouragnan E F, Chau B K H, Folloni D, et al. The macaque anterior cingulate cortex translates counterfactual choice value into actual behavioral change. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 797–808

Advances and trends in ultrasound imaging and therapeutic technology

ZHENG HaiRong, QIU WeiBao, WANG CongZhi, NIU LiLi, YAN Fei, CAI FeiYan, ZOU Chao, LONG XiaoJing, QIAO YangZi & XIAO Yang

Paul C. Lauterbur Research Center for Biomedical Imaging, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China

In recent years, new technology of medical ultrasound has emerged and gradually upgraded from traditional diagnosis tool to multi-functional method for diagnosis, drug delivery, and therapy. The applications of medical ultrasound have greatly expanded benefiting from new applications of acoustic effects and newly developed ultrasonic imaging techniques including ultrasonic elasticity imaging, ultrasonic molecular imaging, ultra-fast and super-resolution imaging. Ultrasound elastography can obtain the mechanical parameters of tissue, and high-resolution ultrasound can capture microvascular images at micron resolution. In addition, acoustic tweezers, ultrasonic drug delivery, ultrasound neuromodulation, and the reversible opening of blood-brain barrier provide unique methods for treating brain diseases. Moreover, ultrasound technology is compatible with magnetic resonance imaging which provides a natural advantage for the image-guided therapy. This paper presents recent progress of ultrasound imaging and treatment technology and analyzes the development direction of the new diagnosis and treatment technology.

ultrasound imaging, ultrasound drug delivery and therapy, ultrasound radiation force, acoustic tweezer, ultrasound neuromodulation

doi: [10.1360/SSV-2019-0075](https://engine.scichina.com/doi/10.1360/SSV-2019-0075)