

·专家共识·

经颅聚焦超声疼痛管理专家共识

中国康复医学会脑机接口与康复专业委员会

* 通信作者:吴文, E-mail: wuwen66@163.com

收稿日期:2025-01-04;接受日期:2025-02-25

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2025.04004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 经颅聚焦超声(tFUS)是一种新兴的非侵入性神经调控技术,其利用高度聚焦的声波实现对特定脑区的精确、可逆和非侵入性调控,具有高空间分辨率、深部穿透能力和可调节性等特点,在疼痛管理领域展现出巨大潜力。本共识主要从tFUS的技术原理与临床优势、在感觉处理中的神经调控作用、在病理性疼痛条件下的转化应用、安全性和不良反应管理、治疗的规范化操作流程和未来发展方向进行阐述,希望为tFUS未来研究和临床应用提供指导。① tFUS的技术原理与临床优势:主要介绍了tFUS基本工作原理、关键参数、生物物理效应和临床优势。② tFUS在感觉处理中的神经调控作用:主要介绍了精确调控关键脑区、多层次的神经调控机制、对感觉功能的影响。③ tFUS在病理性疼痛条件下的转化应用:主要包括慢性神经病理性疼痛、急性疼痛和实验性疼痛模型及偏头痛。④ tFUS的安全性和不良反应管理:包括总体安全性评估、常见不良反应及其管理、严重不良事件的应对、长期安全性考虑和特殊人群安全性。⑤ tFUS治疗的规范化操作流程:包括适应证和禁忌证评估、治疗前评估、参数选择和优化、治疗过程中的监测和随访管理。⑥ 未来发展方向:包括优化治疗方案、提高临床可及性、扩大适应证范围、长期疗效和安全性评估。目前tFUS在疼痛管理中的临床研究相对有限,本共识基于现有文献和专家经验,以提供应用参考和未来研究方向。尽管面临挑战,tFUS有望成为慢性疼痛管理的重要补充手段,为难治性疼痛患者提供新的治疗选择。但是,从当前的初步研究结果到广泛临床应用之间还有很长的路要走。只有通过严谨的科学研究和临床验证,tFUS才能真正在未来的精准疼痛医学中发挥重要作用。

关键词 慢性疼痛;经颅聚焦超声;神经调控;精准医学;专家共识

疼痛是一个普遍存在的医学问题,对个体生活质量和经济社会发展造成巨大影响^[1-3]。尽管现有的疼痛管理方法(如药物治疗、手术和物理治疗)在某些情况下能够有效缓解疼痛,但是这些方法往往存在效果有限、毒副作用明显或侵入性大等局限性^[4-5]。这些挑战推动着医学界不断探索新的疼痛治疗方法,以期为患者提供更安全、有效的选择。

近年来,随着神经科学研究的深入,医学界对疼痛机制的理解不断深化。现代研究揭示,疼痛不仅仅是单纯的感觉异常,而是涉及复杂的中枢神经系统病理改变^[6-7]。这一认识为开发新型疼痛治疗方法提供了理论基础,其中包括通过调节特定脑区

活动以影响整个疼痛处理网络。经颅聚焦超声(transcranial focused ultrasound, tFUS)作为一种新兴的非侵入性神经调控技术,因其独特优势而受到广泛关注。tFUS利用高度聚焦的声波实现对特定脑区的精确、可逆和非侵入性调控,具有高空间分辨率、深部穿透能力和可调节性等特点^[8-10]。这些特性使tFUS在疼痛精准调控方面展现出巨大潜力。有研究表明,tFUS可能通过多层次的神经调节机制发挥镇痛作用,包括影响离子通道、调节神经递质平衡、改变神经可塑性和重塑疼痛网络^[8],tFUS在多种疼痛条件下表现出较好的效果^[11-12]。但是,大规模、长期随访的临床试验仍然缺乏,tFUS在疼痛管

引用格式:中国康复医学会脑机接口与康复专业委员会. 经颅聚焦超声疼痛管理专家共识[J]. 康复学报, 2025, 35(4): 351-362.

Brain Computer Interface and Rehabilitation Committee of Chinese Rehabilitation Medical Association. Expert consensus on transcranial focused ultrasound in pain management [J]. Rehabil Med, 2025, 35(4): 351-362.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2025.04004

©《康复学报》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

理中的应用仍处于探索阶段。虽然现有研究总体支持tFUS在适当参数下的安全性,但是临床应用中仍需警惕潜在的不良反应^[10,13-14]。为确保tFUS在疼痛管理中的安全和有效应用,制订规范化的操作流程和个体化治疗策略至关重要。

本专家共识旨在总结tFUS在疼痛管理中的研究进展,提供初步的临床建议,为该领域的未来研究提供参考。鉴于当前研究证据的局限性,本共识中的建议主要基于现有文献和专家经验,随着研究的深入,相关建议将需要不断更新和完善。本共识将全面评估tFUS在各类疼痛条件下的应用证据,讨论面临的主要挑战和机遇,制订安全性建议和治疗方案推荐,并展望未来研究方向。通过该共识,希望促进tFUS技术在疼痛管理中的转化应用,为患者提供新的治疗选择。尽管tFUS展现出广泛的前景,但是从实验室到广泛临床应用仍面临诸多挑战。未来研究应着重于优化治疗方案、提高临床可及性、扩大适应证范围以及评估长期疗效和安全性。只有通过严谨的科学研究和临床验证,tFUS才能真正在未来的精准疼痛医学中发挥重要作用,为疼痛患者带来新的希望。

1 tFUS的技术原理与临床优势

1.1 基本工作原理

tFUS通过压电换能器阵列产生高频超声波(200 kHz~1 MHz),并利用相控阵技术将多个超声波束精确聚焦于目标脑区,形成高度局部化的声场^[15-16]。这种技术能够实现毫米级精度的深部脑结构刺激,同时最大限度地减少对周围组织的影响。

1.2 关键参数

tFUS的效果主要受以下关键参数影响:中心频率(center frequency, F_c)、空间峰值时间平均强度(spatial peak temporal average intensity, I_{SPTA})、脉冲重复频率(pulse repetition frequency, PRF)和占空比(duty cycle, DC)等^[15-18]。

1.2.1 F_c F_c 直接影响超声波的穿透深度和空间聚焦精度。较低的频率(如200~350 kHz)具有更好的穿透能力但空间分辨率较低;而较高的频率(如650~850 kHz)可获得更精确的空间聚焦但穿透深度减小。临床应用中需要在穿透深度和空间精度之间进行权衡。

1.2.2 I_{SPTA} I_{SPTA} 反映了超声刺激的整体能量输出水平,直接影响神经调控的效果强度。临床应用中

需要根据目标脑区深度、期望的调控效果和安全性要求进行个性化调整。

1.2.3 PRF和DC PRF和DC共同决定了超声刺激的时间模式。PRF通常设置在1~10 Hz(低频)或100~1 000 Hz(高频)范围内,DC一般控制在5%~50%。这些参数的组合可能产生不同的神经调控效应,如兴奋或抑制。

临床应用中,这些参数的选择应综合考虑治疗目标(如抑制性或兴奋性调控)、目标脑区特征(如深度、大小)、患者个体因素(如颅骨厚度、年龄)以及安全性要求,进行个性化优化。

1.3 生物物理效应

tFUS主要通过机械效应、声流效应和微小热效应等机制影响神经活动。这些效应可能激活机械敏感性离子通道,改变细胞膜通透性,从而调节神经元活动^[8,19-20]。

1.4 临床优势

与其他神经调控技术比较,tFUS具有高空间分辨率、深部穿透、可调节性、非侵入性、可逆性和安全性独特优势^[10,13-16]。见图1。

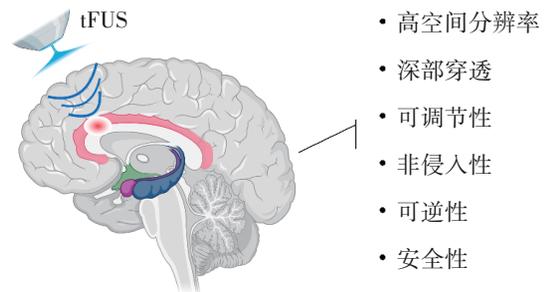


图1 tFUS的技术原理与临床优势
Figure 1 Technical principles and clinical advantages of tFUS

1.4.1 高空间分辨率 tFUS可实现2~3 mm的空间分辨率,这种毫米级的精确度使其能够精准调控特定脑区,同时最大限度地避免对周围组织的影响。这一特性在针对小体积深部脑结构的治疗中尤为重要,如疼痛调控中的丘脑核团或扣带回等特定区域。

1.4.2 深部穿透 tFUS可无创地到达颅内深部脑结构。通过优化声学参数,可以在保持精确性的同时实现对深部靶点的有效调控。这种深部穿透能力为精确调控深部脑区提供了新的技术手段。

1.4.3 可调节性 通过调整声波参数(如频率、强度、脉冲模式等),tFUS可以实现对神经元活动的双

向调控,为个性化治疗提供了基础。

1.4.4 非侵入性 相比脑深部刺激(deep brain stimulation, DBS)等需要手术植入的技术,tFUS无需开颅手术,明显降低了感染、出血等手术相关并发症的风险。这种非侵入性特征也能提高患者的依从性和接受度。

1.4.5 可逆性 tFUS的神经调控效应具有可控的可逆性,停止刺激后,神经元活动通常在数分钟到数小时内恢复正常。这种可逆性不仅保障了治疗的安全性,还为治疗方案的优化提供了灵活性。

1.4.6 安全性 在安全参数范围内($I_{SPTA} \leq 720 \text{ mW/cm}^2$),tFUS被认为是安全的神经调控手段。现有研究显示其不会造成明显的组织损伤或持续性功能改变,但长期安全性数据仍需要更多大规模临床研究的支持。

2 tFUS在感觉处理中的神经调控作用

tFUS在感觉处理中展现出独特的神经调控作用,这为在疼痛管理中的潜在应用奠定了重要基础。通过整合实验动物研究和初步临床研究结果,可以勾勒出tFUS是如何影响感觉处理的。

2.1 精确调控关键脑区

tFUS凭借其高度聚焦的声波特性和精确的空间分辨率,能够实现对感觉信息处理通路中关键脑区的选择性调控,包括从初级感觉皮层到高级整合中枢的多个节点。这种精确调控能力不仅体现在空间维度上的靶向性,还表现在时间维度上的可控性,为研究和干预感觉处理网络提供了独特的技术手段。

2.1.1 初级躯体感觉皮层 动物实验和临床研究均证实,tFUS可直接激活初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)区域,引起特定的电生理反应和血流动力学变化^[21-23]。在临床研究中,tFUS刺激S1能诱发对侧手和手指的触觉感觉(如麻刺感、运动感等),展现出高度的解剖学特异性^[24]。

2.1.2 丘脑 作为感觉信息的中继站,丘脑在疼痛处理中扮演关键角色。研究发现,tFUS可非侵入性调控丘脑活动,特别是丘脑腹外侧核^[25]。在灵长类动物中,tFUS抑制丘脑腹外侧核可削弱S1和次级躯体感觉皮层(secondary somatosensory cortex, S2)的诱发反应,这一发现在临床研究中得到了初步验证^[26]。

2.1.3 S2 虽然目前技术还不足以区分S2的功能亚区域,但是研究表明tFUS刺激S2也能诱发触觉

感觉,为进一步探索S2在感觉处理中的作用提供了新依据^[27]。

2.2 tFUS多层次的神经调控机制

2.2.1 神经元活动调节 tFUS可直接影响神经元的放电模式,表现出明显的神经元类型特异性^[28-29]。研究表明,tFUS对不同类型神经元的影响可能存在差异。见图2。YU等^[28]研究发现,tFUS对不同类型的神经元表现出选择性调控作用,这种选择性与神经元的内在特性相关。

2.2.2 神经振荡调节 tFUS能够调节多种与感觉处理相关的神经振荡。见图2。临床研究发现,tFUS刺激S1可影响 α 、 β 和 γ 频段的脑电活动,这些频段与感觉信息的编码和整合密切相关^[22-23]。

2.2.3 功能连接重塑 tFUS不仅影响局部神经活动,还能重塑更广泛的神经网络。研究表明,tFUS刺激可能影响大脑区域之间的功能连接,激发脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)活力。NAKAJIMA等^[30]在临床研究发现,tFUS刺激前额叶皮层可以增强其与纹状体的功能连接。在灵长类动物研究中,FOLLONI等^[31]观察到tFUS刺激可以调节杏仁核与内侧前额叶皮层之间的功能连接,这种效应在刺激后至少持续40 min。

2.2.4 双向调控能力 YANG等^[32]在非人灵长类动物实验研究中发现,通过调整刺激参数(如强度和持续时间),tFUS可以在同一目标区域(如初级体感皮层)产生不同的神经调控效果。高强度短时程刺激倾向于产生抑制效应,而低强度长时程刺激则可能产生兴奋效应。见图2。这种参数相关的双向调控能力[长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)]为精确调节神经活动提供了潜在的工具。

2.3 tFUS对感觉功能的影响

基于tFUS对神经元活动、神经振荡和功能连接的多层次调控作用,其对感觉系统的影响可以通过以下客观指标和功能改变进行评估和验证。

2.3.1 感觉辨别能力 有临床研究发现,tFUS刺激S1可提高触觉辨别能力,如提高双点辨别和频率辨别的灵敏度^[22,33]。这一发现为tFUS在感觉障碍治疗中的应用开辟了新途径。

2.3.2 体感诱发电位调制 tFUS刺激可明显改变体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)的早期和晚期成分,这不仅反映了tFUS对感觉信息早期处理的影响,还暗示了其对更高级感觉整合过程的调控^[22-24]。

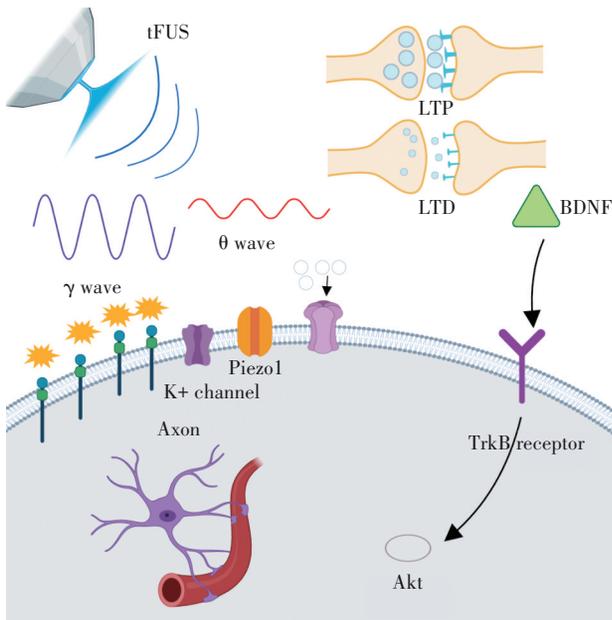


图2 tFUS在感觉处理中的神经调控机制
Figure 2 Neural modulation mechanism of tFUS in sensory process

tFUS在感觉处理系统中展现出多层次、精细的神经调控作用,为理解和干预感觉功能提供了崭新的视角。从神经元活动调节到功能网络重塑,tFUS显示出独特的技术优势和潜在价值。然而,从基础研究到临床应用,仍需要更多深入、系统的研究以阐明其作用机制和治疗潜能。

3 tFUS在病理性疼痛条件下的转化应用

tFUS作为一种新兴的非侵入性神经调控技术,目前在疼痛管理中的临床证据仍较为有限。现有的研究主要集中在试验性疼痛模型,针对疼痛患者的临床研究仅有少量小样本研究。本研究将从慢性神经病理性疼痛、急性疼痛和实验性疼痛模型、偏头痛等方面总结现有研究发现。

3.1 慢性神经病理性疼痛

慢性神经病理性疼痛是一种难治性疼痛综合征,严重影响患者的生活质量。tFUS在这一领域的应用研究取得了初步进展。HAMEROFF等^[11]探索了tFUS在31例慢性疼痛患者疼痛管理中的潜在价值(证据等级:3级),研究结果显示,tFUS刺激可明显改善患者的情绪状态,并在治疗40 min后表现出轻微的疼痛缓解效果,相关参数如下:频率8 MHz, I_{SPTA} 152 mW/cm²,刺激时间15 s,靶点为后部额叶皮层。有研究进一步支持了tFUS在神经病理性疼痛中的应用前景。SHIN等^[34]针对11例难治性神经病理

性疼痛患者进行为期3周tFUS治疗(频率250 kHz, I_{SPTA} 720 mW/cm²,2次/周,共治疗3周,靶点为扣带前回)(证据等级:2b级),研究结果显示,患者的多个疼痛指标较基线明显改善,包括视觉模拟量表(Visual Analog Scale, VAS)评分降低27%和简式麦吉尔疼痛问卷(Short-Form McGill Pain Questionnaire, SF-MPQ)评分降低32%,值得注意的是,疼痛指标改善在3个月随访时基本维持,且研究过程中未报告严重不良事件。FENG等^[12,35]研究显示,tFUS刺激扣带前回可明显提高慢性压迫性损伤小鼠模型机械退缩阈值,降低疼痛敏感性。tFUS可能通过调节扣带前回的神经可塑性相关蛋白表达来发挥作用,为tFUS的镇痛效果提供了分子水平的解释。

3.2 急性疼痛和实验性疼痛模型

在急性疼痛和实验性疼痛模型中,tFUS同样展现出潜在的调控作用。BADRAN等^[36]研究tFUS对健康志愿者实验性热痛的影响(证据等级:2b级),结果显示,与假刺激比较,活性tFUS(频率650 kHz, I_{SPTA} 719 mW/cm²,PRF 10 Hz,DC 5%,刺激时间30 s,靶点为前丘脑)明显降低热痛敏感性($P=0.046$)。STROHMAN等^[37]研究进一步探讨了tFUS对急性热痛的影响(证据等级:2b级),结果显示tFUS刺激(参数:频率500 kHz, I_{SPTA} 1 560 mW/cm²,脉冲重复频率1 kHz,占空比36%,刺激时间1 s,靶点为背侧扣带前回皮层)可降低疼痛评分30.3%($P<0.000 1$),并影响心率变异性 and 接触热诱发电位。ZHANG等^[38]在炎症性疼痛大鼠模型中发现,tFUS刺激中脑导水管周围灰质可明显抑制脊髓背角的伤害性放电活动。MISHRA等^[26]在恒河猴热痛模型中的研究进一步阐明了tFUS的作用机制,发现tFUS抑制丘脑腹外侧核可广泛减弱多个皮层区域的疼痛反应,提示tFUS可能通过调控丘脑-皮层投射实现疼痛调控。

3.3 偏头痛

偏头痛是一种常见的神经血管性疾病,tFUS在这一领域的应用研究主要集中在动物实验模型,目前尚缺乏针对偏头痛患者的临床试验数据。YAO等^[39-40]在偏头痛大鼠和小鼠模型中评估了tFUS的效果,结果显示tFUS可明显减少偏头痛相关行为,如头部抓挠次数。YAO等^[39]研究特别指出,尽管tFUS能明显减轻偏头痛症状,但是并不影响硝酸甘油导致的脑血流变化,这提示tFUS缓解偏头痛的作用机制可能不是通过调节脑血流来实现的,为理解tFUS治疗偏头痛的机制提供了新的研究方向。BIAN

等^[40]研究进一步深入探讨了tFUS在偏头痛中的作用机制,结果显示tFUS不仅可以改善偏头痛症状和焦虑行为,还能调节异常的脑电活动,改善神经血管耦合异常,并降低偏头痛相关生物标志物[降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide, CGRP)和c-Fos]的表达。这为探究tFUS治疗偏头痛的多重作用机制提供了重要证据。

tFUS在多种病理性疼痛模型中展现出调控潜力,为疼痛治疗提供了新的希望。需要指出的是,目前tFUS在疼痛管理中的临床研究样本量均偏小,且随访时间相对较短。虽然初步结果令人鼓舞,但是仍需要更多大规模、长期随访的临床研究来验证其安全性和有效性。这些局限性也提示在临床应用中需要格外谨慎,严格掌握适应证,做好安全监测。

4 tFUS的安全性和不良反应管理

4.1 总体安全性评估

安全性是tFUS临床应用和研究的首要考虑因素。随着tFUS在各种神经系统疾病治疗中的潜在应用不断扩大,全面评估其安全性变得尤为重要。目前的研究总体上支持tFUS在适当参数下的安全性。多项人类和动物实验研究均未发现严重的不良事件,这为tFUS的临床应用提供了初步的安全性保证。1项针对难治性神经病理性疼痛患者的研究(证据等级:2b级)发现,经过3周tFUS治疗后,患者疼痛指标明显改善,且在3个月随访期间未出现严重不良事件^[34]。另1项研究对31例慢性疼痛患者进行tFUS刺激(频率8 MHz, I_{SPTA} 152 mW/cm², 刺激时间15 s,靶点为后部额叶皮层),结果显示患者的情绪状态在刺激后10 min($P=0.03$)和40 min($P=0.04$)均明显改善,且未报告严重不良反应^[11]。这些研究为tFUS的临床应用提供了初步的安全性保证。尽管tFUS总体上表现出良好的安全性,但是研究者们仍然观察到一些潜在的风险和轻微的不良反应。

4.2 常见不良反应及其管理

4.2.1 常见不良反应

1项涉及120例参与者的tFUS干预回顾性研究中,完成随访问卷的64例参与者中有7例(约11%)报告了可能或很可能与tFUS相关的轻中度症状^[41]。tFUS治疗常见的不良反应包括头痛^[42]、疲劳与嗜睡^[43-44]、皮肤刺激^[45-46]、轻微情绪波动和注意力下

降^[47]。见图3。这些症状通常在24 h内自行缓解。其中,头痛是最常见的,通常为轻度和短暂性的。有研究显示,1/3 tFUS组患者报告在刺激期间出现一过性头痛,疼痛评分为3~5分(10分制),但刺激结束后自行缓解,未使用止痛药^[42]。

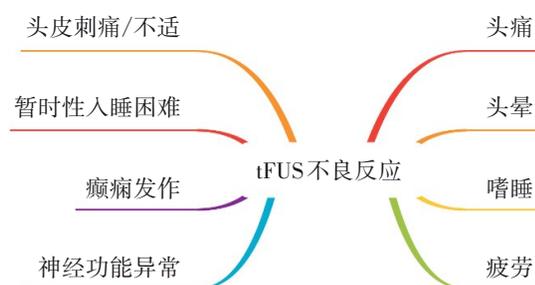


图3 tFUS主要不良反应

Figure 3 Main adverse reactions of tFUS

4.2.2 不良反应管理策略

4.2.2.1 头痛和头晕

(1)评估 使用VAS评分评估头痛强度及其对日常生活的影响。采用规范化的症状记录表记录头痛的具体特征(包括性质、部位、发作和持续时间、与tFUS治疗的时间关系、伴随症状等)。对于头晕症状,使用头晕症状量表(Dizziness Handicap Inventory, DHI)进行评估,明确其性质(如眩晕、晕厥前驱、轻飘感等)及伴随症状。

(2)处理 ①轻度头痛和头晕可给予对症处理,如适当休息或非处方止痛药,必要时使用抗眩晕药物;②调整tFUS刺激参数,如降低强度或缩短刺激时间;③建议患者避免剧烈活动,保持适当休息和充足水分摄入;④如症状持续超过24 h或加重,考虑暂停治疗并进行进一步评估,必要时请相关专科医师会诊。

4.2.2.2 皮肤不适

(1)评估 使用皮肤反应评分量表(Skin Reaction Score, SRS)评估刺激部位的皮肤反应程度,详细检查皮肤红斑、水肿、温度改变、疼痛/瘙痒等情况,并记录反应范围和程度。同时排除接触性皮炎、过敏反应等并发症。

(2)处理 ①确保使用适当的超声耦合剂,避免含有潜在致敏物质,治疗前后保持皮肤清洁干燥;②根据皮肤反应调整换能器与皮肤的接触压力,避免过度加压;③出现皮肤不适时可局部使用温和的保湿剂或医用冷敷贴;④如出现明显皮肤反应或持续不适,考虑更换刺激位置或暂停治疗,必要时请皮肤科医师会诊。

4.2.2.3 认知功能影响

(1)评估 使用简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)或蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)进行快速认知功能筛查,重点评估注意力、即时记忆等方面。同时使用斯坦福嗜睡量表(Stanford Sleepiness Scale, SSS)评估嗜睡程度。

(2)处理 ①如症状轻微,调整治疗方案,延长治疗间隔时间,必要时降低刺激强度;②建议患者治疗后2~4 h内避免驾驶、操作机械等需要高度注意力的活动;③为患者提供充分休息时间,建议治疗后适当休息30~60 min;④如症状持续超过24 h或加重,暂停治疗并进行神经系统专科评估。

4.2.2.4 情绪波动

(1)评估 使用医院焦虑抑郁量表(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)或视觉模拟心境量表(Visual Analogue Mood Scale, VAMS)评估情绪状态变化。对于需要更详细评估的患者,可考虑使用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)。

(2)处理 ①如症状轻微,提供及时的心理支持和安慰,加强医患沟通,详细解释症状的暂时性;②根据评估结果调整治疗方案,必要时减少刺激频次或强度;③为患者提供基础的放松训练指导;④如症状持续超过48 h或明显加重,暂停治疗并请精神科医师会诊。

4.3 严重不良事件的应对

尽管在已报道的tFUS疼痛治疗研究中尚未见严重不良事件(serious adverse event, SAE)报告,但考虑到安全性数据的有限性,临床工作中仍应做好应对SAE的准备。

4.3.1 SAE的识别 ①威胁生命或导致永久性伤残的事件:如癫痫发作、急性脑损伤、严重心血管事件等;②导致住院治疗或延长住院时间的事件:如需要紧急干预的神经系统并发症;③持续性神经系统功能异常:如持续性感觉异常、运动功能障碍、认知功能明显下降等;④急性精神状态改变:如意识障碍、严重情绪波动、精神行为异常等。

4.3.2 SAE的应急处置流程 ①立即停止tFUS治疗,评估生命体征并确保气道、呼吸、循环功能稳定;②根据SAE类型启动相应的急救预案:对于癫痫发作采取抗癫痫措施,意识障碍患者及时气道保

护,严重心血管事件进行心肺复苏等;③立即启动院内不良事件报告系统,通知相关科室和医疗管理部门;④进行紧急神经系统专科检查,完成头颅磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)等影像学检查,必要时进行脑电图检查;⑤组织神经内科、神经外科、影像科等多学科专家进行会诊,制订紧急救治方案。

4.3.3 SAE的后续管理 ①建立完整的病历记录,包括SAE发生的具体时间、临床表现、实验室和影像学检查结果、治疗措施及效果、转归情况等;②进行严格的因果关系评估,分析SAE与tFUS治疗参数、患者基础状况的相关性;③与患者和家属充分沟通,详细说明病情和处理措施,讨论后续治疗方案;④制订至少6个月的随访计划,定期评估神经系统功能恢复情况。

4.4 长期安全性考虑

tFUS长期安全性仍需进一步研究。目前的长期安全性数据主要来自动物实验研究和有限的临床研究。1项为期2年276次tFUS刺激对恒河猴研究显示,受试动物未出现明显的运动或认知功能损伤;MRI检查也未发现可见的组织损伤,提示长期低强度tFUS刺激的安全性^[48]。1项针对难治性癫痫患者的研究显示,6例患者接受了tFUS治疗,1例受试者在第1次治疗期间出现了典型的癫痫发作,但降低占空比后癫痫就未再次发作,随访期间未观察到不良事件^[49]。但是,人类长期安全性数据仍然有限,需要进行更多大规模、长期随访的安全性研究。

4.5 特殊人群安全性

对于某些特殊人群,由于其独特的生理特点、基础疾病状况或治疗需求,tFUS的安全性需要额外考虑,这不仅涉及治疗参数的个性化调整,还包括更严格的安全监测和随访要求。目前这些特殊人群的安全性数据相对有限,临床应用时需要格外谨慎,并进行充分的风险效益评估。

4.5.1 老年患者 需要考虑脑萎缩和颅骨变化对超声传导的影响。1项针对阿尔茨海默病患者的临床试验研究结果显示,低强度tFUS被应用于海马区,在长达1年的门诊随访中均未观察到不良事件^[50]。

4.5.2 儿童和青少年 1项针对32例12~17岁孤独症谱系障碍青少年的研究显示,tFUS刺激是安全的,仅有1/3患者报告刺激期间出现一过性头痛,且刺激结束后自行缓解^[42]。

4.5.3 妊娠期妇女 目前缺乏针对妊娠期妇女的安全性数据,通常建议避免在妊娠期使用 tFUS。

4.5.4 神经系统疾病患者 对于有癫痫病史或其他神经系统疾病的患者,应特别谨慎,并进行个体化的风险评估。

通过持续的安全性研究和技术改进,特别是在特殊人群中开展更多的临床试验和长期随访研究,不断优化治疗方案和安全监测体系,提高不良反应

的早期识别和干预能力,tFUS有望成为一种安全、有效的神经调控工具。

5 tFUS 治疗的规范化操作流程

为最大限度地保障 tFUS 疼痛治疗的有效性和安全性,建立规范化的操作流程至关重要。tFUS 标准操作程序应包括适应证和禁忌证评估、治疗前评估、参数选择和优化、治疗过程中的监测以及随访管理。见图 4。

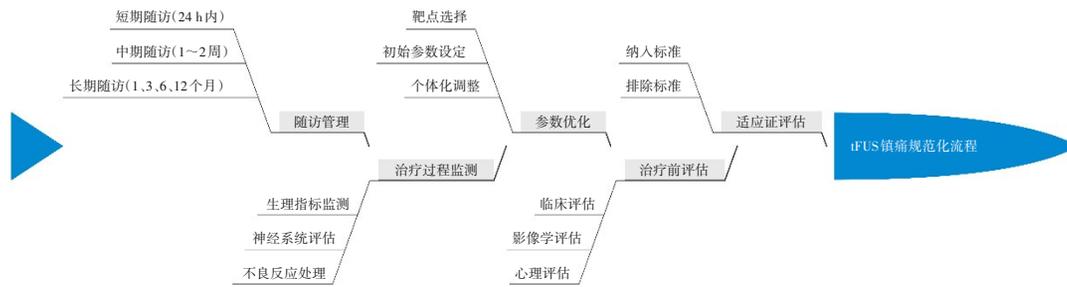


图 4 tFUS 镇痛规范化流程

Figure 4 Standardized analgesia process of tFUS

5.1 适应证和禁忌证评估

在评估患者是否适合接受 tFUS 治疗时,临床医生应遵循谨慎原则,综合考虑患者的整体健康状况、疼痛特征、既往治疗史以及潜在的风险和获益。鉴于当前 tFUS 在疼痛管理中的研究仍处于早期阶段,以下适应证和禁忌证应被视为初步指导,而非严格的标准。

5.1.1 适应证

5.1.1.1 慢性难治性疼痛 ① 经过充分的常规治疗(包括药物和非药物治疗)效果不佳;② 疼痛明显影响患者的生活质量;③ 可能包括但不限于神经病理性疼痛、纤维肌痛、复杂区域疼痛综合征和偏头痛等。

5.1.1.2 药物治疗效果有限或存在不良反应 ① 常规镇痛药物效果不佳;② 存在药物相关毒副作用或依赖风险。

5.1.1.3 需要非侵入性替代治疗 ① 患者不适合或不愿意接受侵入性治疗;② 作为其他治疗方法的辅助手段。

5.1.2 禁忌证

5.1.2.1 颅内状况 ① 已知的颅内占位性病变;② 颅内压增高;③ 急性或未控制的癫痫^[49]。

5.1.2.2 颅骨完整性 颅骨缺损或严重畸形可能影响超声传导^[50]。

5.1.2.3 凝血功能 严重凝血功能异常。

5.1.2.4 植入物 颅内金属植入物(需评估与靶点的位置关系)。

5.1.2.5 认知功能 严重认知功能障碍可能影响治疗配合和效果评估。

5.1.2.6 特殊人群 ① 妊娠期妇女(特别是早期妊娠);② 儿童和青少年(年龄<18岁)。

5.1.2.7 其他医疗状况 ① 严重的心脑血管疾病;② 不稳定的精神状态。

5.1.3 需要特别注意的情况 ① 老年患者(年龄>65岁)需要考虑潜在的脑萎缩和颅骨变化对超声传导的影响^[51];② 近期接受过颅内手术的患者;③ 有听力问题的患者可能对 tFUS 产生的声音敏感;④ 长期使用影响神经系统药物的患者。

5.2 治疗前评估

全面的治疗前评估对于确保 tFUS 治疗的安全性和有效性至关重要。评估应该个体化,并涵盖以下关键领域。

5.2.1 临床评估

5.2.1.1 疼痛特征 评估疼痛的性质、分布、强度和模式,以及对日常生活功能的影响。

5.2.1.2 病史 重点关注可能影响 tFUS 安全性和有效性的既往病史,包括神经系统疾病、精神疾病和重大手术史。

5.2.1.3 体格检查 进行全面的神经系统检查,评估感觉、运动和认知功能。

5.2.1.4 用药史 详细了解当前和既往的镇痛药物使用情况,以及可能影响tFUS效果的其他药物。

5.2.2 影像学评估 进行必要的神经影像学检查,主要目的是排除颅内器质性病变和评估靶向治疗区域的解剖结构。MRI检查通常是首选方法。

5.2.3 心理和认知评估 使用适当的标准化工具评估患者的认知功能、情绪状态和睡眠质量。这对于确保患者能够理解和配合治疗,以及评估潜在的心理因素至关重要。

5.2.4 疼痛和生活质量评估 采用量表评估疼痛强度、疼痛相关功能障碍和整体生活质量。这些评估为后续治疗效果的判断提供基线数据。

5.2.5 治疗史评估 回顾既往疼痛治疗的效果和不良反应,评估tFUS在整体治疗策略中的潜在作用。

5.2.6 知情同意 进行充分的知情同意过程,确保患者理解tFUS治疗的潜在益处、风险和不确定性。应提供书面的知情同意书,并给予患者充分的时间考虑和决策。

5.3 参数选择和优化

在tFUS治疗中,刺激靶点的选择和参数的优化是关键因素,直接影响治疗的安全性和有效性。以下建议基于目前已发表的临床研究结果,但应注意这一领域的研究仍在快速发展中。

5.3.1 刺激靶点选择 刺激靶点的选择应基于疼痛的病因、类型以及最新的神经影像学研究成果。目前,临床研究中较为常见和有初步证据支持的靶点包括扣带前回、S1和丘脑。

5.3.1.1 扣带前回 在多种慢性疼痛条件下显示出潜在效果。

5.3.1.2 S1 特别是在感觉异常相关的疼痛中。

5.3.1.3 丘脑 在中枢性疼痛和感觉传导异常中可能有作用。

需要注意的是,其他靶点如中脑导水管周围灰质、后丘脑等在动物实验研究中显示出潜力,但在人类应用中还需要进一步验证。

5.3.2 刺激参数优化 以下参数范围基于目前已发表的人类安全性研究,应被视为初步指导而非严格标准。

5.3.2.1 F_c 0.25~0.65 MHz。

5.3.2.2 I_{SPTA} 50~720 mW/cm²。

5.3.2.3 PRF 1~10 Hz(低频)或100~1 000 Hz(高频)。

5.3.2.4 DC 5%~50%。

5.3.2.5 单次刺激持续时间 通常<300 s。

5.3.2.6 重复刺激 可选择每日多次、隔日或每周固定次数等方式。其中,每日多次刺激建议间隔不少于4 h,每周治疗2~3次为宜。应根据疼痛特点、患者情况和治疗反应进行个性化选择和调整,必要时可进行强化治疗期和维持治疗期的安排。

注意事项:①参数选择应个性化,考虑患者的个体差异、疼痛类型和严重程度;②建议从较低参数开始,根据患者反应和耐受性逐步调整;③对于新的靶点或参数组合,应在严格的研究协议下进行探索;④参数调整需格外谨慎,如当声强参数超过安全阈值时,可能会导致微出血点出现,这强调了精确控制刺激参数的重要性^[52]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)对诊断用途的超声设备制订了安全限值,虽然这些限值并非专门针对tFUS治疗制订,但是可作为重要参考, I_{SPTA} 应 ≤ 720 mW/cm²;机械指数(mechanical index, MI)应 ≤ 1.9 ;热指数(thermal index, TI)应 ≤ 6.0 。

5.4 治疗过程中的监测和随访管理

有效的监测和随访对于确保tFUS治疗的安全性和评估其长期效果至关重要。以下建议基于当前的最佳实践和专家意见,应根据具体情况进行个性化调整。

5.4.1 治疗过程中的监测

5.4.1.1 生理监测 ①连续监测基本生命体征(血压、心率、呼吸频率);②特别关注可能提示不适的体征变化,如血压突然升高或心率异常波动。

5.4.1.2 神经系统评估 ①定期评估关键神经系统功能,包括意识状态、认知功能、运动功能和感觉功能;②注意可能出现的急性神经系统症状,如头痛、眩晕或局灶性神经功能缺损。

5.4.1.3 患者反馈 ①鼓励患者及时报告任何不适或异常感觉;②每次治疗后进行结构化的不良反应询问。

5.4.1.4 实时影像引导 如条件允许,考虑使用实时MRI或超声引导,确保精确定位和监测可能的组织反应^[53]。

5.4.2 不良反应管理

5.4.2.1 不良反应分级 采用标准化的不良事件分级系统(如common terminology criteria for adverse events, CTCAE)对不良反应进行分级。

5.4.2.2 应对策略 制订清晰的不良反应应对流

程,包括治疗中断和医疗干预的阈值。

5.4.2.3 报告机制 建立规范的不良反应报告和记录系统。鼓励多中心合作,建立统一的数据收集和分享机制。

参照“4.2”项有关内容进行不良反应管理。

5.4.3 随访管理

5.4.3.1 短期随访 ① 治疗后 24 h 内进行首次随访,可通过电话或远程方式进行;② 关注急性不良反应、疼痛强度变化、睡眠质量。

5.4.3.2 中期随访 ① 在治疗结束后 1~2 周内进行全面评估;② 评估内容包括疗效、生活质量改善、功能状态、不良反应。

5.4.3.3 长期随访 长期随访对评估 tFUS 的持久效应和安全性至关重要。① 建议在治疗结束后 1、3、6、12 个月进行随访;② 评估疼痛控制的持续性,必要时考虑巩固治疗;③ 监测可能的长期毒副作用。

5.4.3.4 个体化随访计划 ① 根据患者反应和风险因素调整随访频率和内容;② 对于高风险患者或复杂病例,考虑更频繁的随访。

5.4.4 过程评估指标

5.4.4.1 核心评估指标 ① 疼痛强度:使用已验证的量表[如 VAS、数字等级评定量表(Numerical Rating Scale, NRS)];② 生活质量:采用疾病特异性或通

用量表[如健康调查简表(The MOS Item Short From Health Survey, SF-36)、欧洲多维健康量表(EuroQol Five Dimensions Questionnaire, EQ-5D)];③ 功能状态:根据疼痛类型选择适当的功能评估工具;④ 情绪状态:评估抑郁、焦虑等常见合并症。

5.4.4.2 辅助评估 ① 药物使用情况:监测镇痛药物使用量的变化;② 患者总体评价:使用患者报告结局量表。

5.4.4.3 客观指标 根据具体情况选择以下指标。① 神经电生理检查:如体感诱发电位、定量感觉测试;② 神经影像学评估:考虑功能性 MRI 等方法评估大脑活动变化。

5.4.5 安全性监测 ① 持续关注不良事件;② 记录并分析任何异常反应;③ 必要时调整治疗方案。

tFUS 治疗疼痛的规范化操作流程仍在不断发展中。临床医生应保持开放态度,持续关注最新研究进展,并根据个体患者情况灵活调整治疗方案。安全性始终是首要考虑因素。

6 tFUS 技术未来发展方向

随着 tFUS 技术在疼痛管理中的应用不断深入,未来研究应着眼于提高其临床实用性和有效性。基于当前研究进展,以下几个方向值得关注。见图 5。

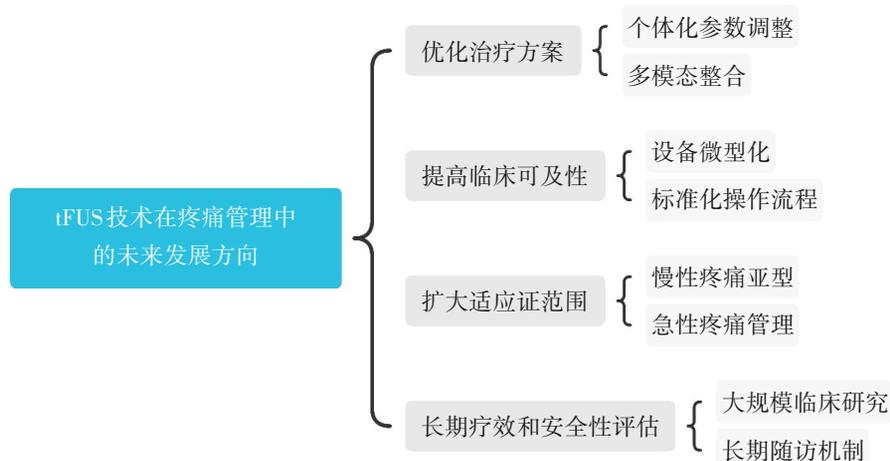


图 5 tFUS 未来发展方向

Figure 5 Future directions for tFUS

6.1 优化治疗方案

6.1.1 个体化参数调整 开发更精确的声场模拟和参数优化方法,以适应患者的个体差异^[8-10]。

6.1.2 多模态整合 探索 tFUS 与现有疼痛治疗方法的协同效应,包括① 药物协同:研究 tFUS 与不同

类型镇痛药物的联合应用策略;② 康复训练协同:将 tFUS 与功能训练结合;③ 影像引导整合:发展实时影像引导技术。制订综合治疗策略时,应考虑治疗顺序、间隔时间和个体化方案。

6.2 提高临床可及性

6.2.1 设备微型化 开发便携式tFUS设备,提高治疗的便利性和患者依从性^[54-55]。

6.2.2 标准化操作流程 制订更加规范化的tFUS治疗流程,便于在不同临床中心推广应用^[51,56-59]。

6.3 扩大适应证范围

6.3.1 慢性疼痛亚型 评估tFUS在不同类型慢性疼痛(如纤维肌痛、复杂区域疼痛综合征)中的效果。

6.3.2 急性疼痛管理 探索tFUS在术后疼痛等急性疼痛条件下的应用潜力^[36-37]。

6.4 长期疗效和安全性评估

开展大规模、长期随访研究,评估tFUS治疗的持久性效果和长期安全性,为临床决策提供更有可靠的依据^[34,48]。

7 小 结

tFUS作为一种新兴的非侵入性神经调控技术,在疼痛管理领域展现出巨大潜力。本专家共识全面总结了tFUS的技术特点、作用机制和临床应用进展。tFUS凭借其高空间分辨率、深部穿透能力和可调节性,在精准疼痛调控方面具有独特优势。其镇痛机制涉及多层次神经调节,包括离子通道调控、神经递质平衡改变、神经可塑性调节和疼痛网络重塑。现有动物实验和初步临床研究表明,tFUS在慢性神经病理性疼痛、急性疼痛和偏头痛等多种疼痛模型中显示出明显效果。然而,大规模、长期随访的临床试验仍然缺乏。tFUS在适当参数下具有良好的安全性。最常见的不良反应包括轻度头痛、疲劳和皮肤刺激,但通常短暂可控。

本共识提出tFUS规范化操作流程和个体化治疗策略,旨在提高治疗的安全性和有效性。尽管tFUS展现出广阔前景,但是从实验室到广泛临床应用仍面临诸多挑战。未来研究应重点关注治疗方案优化、临床可及性提高、适应证扩大以及长期疗效和安全性评估。唯有通过严谨的科学研究和临床验证,tFUS才能在精准疼痛医学中发挥重要作用,为慢性疼痛患者带来新的希望。

共同执笔:史宇、蔡桂元、张雪霏、吴文。

共识专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):

白定群(重庆医科大学第一附属医院)、公维军(首都医科大学附属北京康复医院)、侯景明(陆军军医大学西南医院)、孔瑛(中南大学湘雅二医院)、李旭红(中南大学湘雅三医院)、刘楚娟(湖南省人民医院)、刘巍(广州市红十字会医院)、倪国新(厦

门大学附属第一医院)、单春雷(上海交通大学医学院源申康复研究院)、史宇(南方医科大学珠江医院)、王萍芝(山西白求恩医院)、王永慧(山东大学齐鲁医院)、伍海燕(澳门大学)、吴霜(贵州医科大学附属医院)、吴文(南方医科大学珠江医院)、许建文(广西医科大学第一附属医院)、詹鸿锐(中山大学附属第五医院)、张杨(山东中医药大学附属医院)、张珊珊(中山大学附属第一医院)。

参考文献

- [1] ZIMMER Z, FRASER K, GROŁ-PROKOPCZYK H, et al. A global study of pain prevalence across 52 countries: examining the role of country-level contextual factors [J]. *Pain*, 2022, 163(9): 1740-1750.
- [2] MILLS S E E, NICOLSON K P, SMITH B H. Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies [J]. *Br J Anaesth*, 2019, 123(2): e273-e283.
- [3] SHI Y, WU W. Multimodal non-invasive non-pharmacological therapies for chronic pain: mechanisms and progress [J]. *BMC Med*, 2023, 21(1): 372.
- [4] VOLKOW N D, THOMAS MCELLELLAN A. Opioid abuse in chronic pain: misconceptions and mitigation strategies [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(13): 1253-1263.
- [5] BORSOOK D, YOUSSEF A M, SIMONS L, et al. When pain gets stuck: the evolution of pain chronification and treatment resistance [J]. *Pain*, 2018, 159(12): 2421-2436.
- [6] KUNER R, FLOR H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(2): 113.
- [7] BALIKI M N, VANIA APKARIAN A. Nociception, pain, negative moods, and behavior selection [J]. *Neuron*, 2015, 87(3): 474-491.
- [8] BADRAN B W, PENG X L. Transcranial focused ultrasound (tFUS): a promising noninvasive deep brain stimulation approach for pain [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49(1): 351-352.
- [9] FINI M, TYLER W J. Transcranial focused ultrasound: a new tool for non-invasive neuromodulation [J]. *Int Rev Psychiatry*, 2017, 29(2): 168-177.
- [10] PASQUINELLI C, HANSON L G, SIEBNER H R, et al. Safety of transcranial focused ultrasound stimulation: a systematic review of the state of knowledge from both human and animal studies [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(6): 1367-1380.
- [11] 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.
- [12] FENG X J, NIU L L, LONG M, et al. Transcranial ultrasound stimulation of the anterior cingulate cortex reduces neuropathic pain in mice [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 6510383.
- [13] SPIVAK N M, SANGUINETTI J L, MONTI M M. Focusing in on the future of focused ultrasound as a translational tool [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(2): 158.
- [14] LEE W, WEISHOLTZ D S, STRANGMAN G E, et al. Safety review and perspectives of transcranial focused ultrasound brain stimula-

- tion [J]. *Brain Neurorehabil*, 2021, 14(1):e4.
- [15] FOMENKO A, NEUDORFER C, DALLAPIAZZA R F, et al. Low-intensity ultrasound neuromodulation: an overview of mechanisms and emerging human applications [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(6): 1209–1217.
- [16] NAOR O, KRUPA S, SHOHAM S. Ultrasonic neuromodulation [J]. *J Neural Eng*, 2016, 13(3):031003.
- [17] RIIS T S, FELDMAN D A, VONESH L C, et al. Durable effects of deep brain ultrasonic neuromodulation on major depression: a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2023, 17(1):449.
- [18] REZNIK S J, SANGUINETTI J L, TYLER W J, et al. A double-blind pilot study of transcranial ultrasound (TUS) as a five-day intervention: TUS mitigates worry among depressed participants [J]. *Neurol Psychiatry Brain Res*, 2020, 37:60–66.
- [19] YOO S, MITTELSTEIN D R, HURT R C, et al. Focused ultrasound excites cortical neurons *via* mechanosensitive calcium accumulation and ion channel amplification [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):493.
- [20] PRIETO M L, MADISON D V, KHURI-YAKUB B T, et al. Focused ultrasound activates task potassium channels, increases membrane capacitance, and modulates action potential waveform and firing properties in hippocampal brain slices [J]. *Biophys J*, 2018, 114(3):669a.
- [21] 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 [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):7993.
- [22] LEGON W, SATO T F, OPITZ A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(2):322–329.
- [23] MUELLER J, LEGON W, OPITZ A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates intrinsic and evoked EEG dynamics [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(6):900–908.
- [24] LEE W, KIM H, JUNG Y, et al. Image-guided transcranial focused ultrasound stimulates human primary somatosensory cortex [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:8743.
- [25] LEGON W, AI L, BANSAL P, et al. Neuromodulation with single-element transcranial focused ultrasound in human thalamus [J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(5):1995–2006.
- [26] MISHRA A, YANG P F, MANUEL T J, et al. Disrupting nociceptive information processing flow through transcranial focused ultrasound neuromodulation of thalamic nuclei [J]. *Brain Stimul*, 2023, 16(5):1430–1444.
- [27] LEE W, CHUNG Y A, 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.
- [28] YU K, NIU X D, KROOK-MAGNUSON E, et al. Intrinsic functional neuron-type selectivity of transcranial focused ultrasound neuromodulation [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1):2519.
- [29] RAMACHANDRAN S, NIU X D, YU K, et al. Transcranial ultrasound neuromodulation induces neuronal correlation change in the rat somatosensory cortex [J]. *J Neural Eng*, 2022, 19(5):1–29.
- [30] NAKAJIMA K, OSADA T, OGAWA A, et al. A causal role of anterior prefrontal-putamen circuit for response inhibition revealed by transcranial ultrasound stimulation in humans [J]. *Cell Rep*, 2022, 40(7):111197.
- [31] 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 [J]. *Neuron*, 2019, 101(6):1109–1116. e5.
- [32] YANG P F, PHIPPS M A, JONATHAN S, et al. Bidirectional and state-dependent modulation of brain activity by transcranial focused ultrasound in non-human primates [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(2):261–272.
- [33] LIU C, YU K, NIU X D, et al. Transcranial focused ultrasound enhances sensory discrimination capability through somatosensory cortical excitation [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2021, 47(5):1356–1366.
- [34] SHIN D H, SON S, KIM E Y. Low-energy transcranial navigation-guided focused ultrasound for neuropathic pain: an exploratory study [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(10):1433.
- [35] WANG B, CHEN M X, CHEN S C, et al. Low-intensity focused ultrasound alleviates chronic neuropathic pain-induced allodynia by inhibiting neuroplasticity in the anterior cingulate cortex [J]. *Neural Plast*, 2022, 2022:6472475.
- [36] BADRAN B W, CAULFIELD K A, STOMBERG-FIRESTEIN S, et al. Sonication of the anterior thalamus with MRI-Guided transcranial focused ultrasound (tFUS) alters pain thresholds in healthy adults: a double-blind, sham-controlled study [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(6):1805–1812.
- [37] STROHMAN A, PAYNE B, IN A, et al. Low-intensity focused ultrasound to the human dorsal anterior cingulate attenuates acute pain perception and autonomic responses [J]. *J Neurosci*, 2024, 44(8):e1011232023.
- [38] ZHANG T, WANG Z, LIANG H G, et al. Transcranial focused ultrasound stimulation of periaqueductal gray for analgesia [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2022, 69(10):3155–3162.
- [39] YAO L Q, CHEN R, JI H, et al. Preventive and therapeutic effects of low-intensity ultrasound stimulation on migraine in rats [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2022, 30:2332–2340.
- [40] BIAN N N, YUAN Y, LI X L. Effects of transcranial ultrasound stimulation on blood oxygen metabolism and brain rhythms in nitroglycerin-induced migraine mice [J]. *Neuromodul Technol Neural Interface*, 2024, 27(5):824–834.
- [41] LEGON W, ADAMS S, BANSAL P, et al. A retrospective qualitative report of symptoms and safety from transcranial focused ultrasound for neuromodulation in humans [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):5573.
- [42] CHEUNG T, LI T M H, LAM J Y T, et al. Effects of transcranial pulse stimulation on autism spectrum disorder: a double-blind, randomized, sham-controlled trial [J]. *Brain Commun*, 2023, 5(5):fead226.
- [43] RIIS T S, LOSSER A J, KASSAVETIS P, et al. Noninvasive modulation of essential tremor with focused ultrasonic waves [J]. *J Neural Eng*, 2024, 21(1):016033.

- [44] YAAKUB S N, WHITE T A, ROBERTS J, et al. Transcranial focused ultrasound-mediated neurochemical and functional connectivity changes in deep cortical regions in humans [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):5318.
- [45] YU K, LIU C, NIU X D, et al. Transcranial focused ultrasound neuromodulation of voluntary movement-related cortical activity in humans [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021, 68(6):1923-1931.
- [46] GIBSON B C, SANGUINETTI J L, BADRAN B W, et al. Increased excitability induced in the primary motor cortex by transcranial ultrasound stimulation [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:1007.
- [47] ARULPRAGASAM A, FAUCHER C, VAN 'T WOUT-FRANK M, et al. P369. first-in-human use of low intensity focused ultrasound in depressed patients: safety and tolerability outcomes [J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91(9):S236-S237.
- [48] MUNOZ F, MEANEY A, GROSS A, et al. Long term study of motivational and cognitive effects of low-intensity focused ultrasound neuromodulation in the dorsal striatum of nonhuman primates [J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(2):360-372.
- [49] BUBRICK E J, MCDANNOLD N J, OROZCO J, et al. Transcranial ultrasound neuromodulation for epilepsy: a pilot safety trial [J]. *Brain Stimul*, 2024, 17(1):7-9.
- [50] MARTIN E, AUBRY J F, SCHAFER M, et al. ITRUSST consensus on standardised reporting for transcranial ultrasound stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2024, 17(3):607-615.
- [51] JEONG H, IM J J, PARK J S, et al. A pilot clinical study of low-intensity transcranial focused ultrasound in Alzheimer's disease [J]. *Ultrasonography*, 2021, 40(4):512-519.
- [52] LEE W, LEE S D, PARK M Y, et al. Image-guided focused ultrasound-mediated regional brain stimulation in sheep [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2016, 42(2):459-470.
- [53] AI L, MUELLER J K, GRANT A, et al. Transcranial focused ultrasound for BOLD fMRI signal modulation in humans [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2016, 2016:1758-1761.
- [54] DI IANNI T, MORRISON K P, YU B, et al. High-throughput ultrasound neuromodulation in awake and freely behaving rats [J]. *Brain Stimul*, 2023, 16(6):1743-1752.
- [55] LI G F, QIU W B, ZHANG Z Q, et al. Noninvasive ultrasonic neuromodulation in freely moving mice [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2019, 66(1):217-224.
- [56] STERN J M, SPIVAK N M, BECERRA S A, et al. Safety of focused ultrasound neuromodulation in humans with temporal lobe epilepsy [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(4):1022-1031.
- [57] KUHN T. Optimizing transcranial focused ultrasound for modulating cognitive, affective, and motor and symptoms in neurodegenerative disease [J]. *Brain Stimul*, 2023, 16(1):155.
- [58] CHOI M, JANG M, YOO S S, et al. Deep neural network for navigation of a single-element transducer during transcranial focused ultrasound therapy: proof of concept [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2022, 26(11):5653-5664.
- [59] ZHUANG X P, HE J R, WU J W, et al. A spatial multitarget ultrasound neuromodulation system using high-powered 2-D array transducer [J]. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control*, 2022, 69(3):998-1007.

Expert Consensus on Transcranial Focused Ultrasound in Pain Management

Brain Computer Interface and Rehabilitation Committee of Chinese Rehabilitation Medical Association

*Correspondence: WU Wen, E-mail: wuwen66@163.com

ABSTRACT Transcranial focused ultrasound (tFUS) is an emerging non-invasive neuromodulation technique, and employs highly focused acoustic waves for precise, reversible, and non-invasive modulation of specific brain regions. Characterized by high spatial resolution, deep penetration, and adjustability, tFUS shows great potential in the field of pain management. This consensus statement provides a comprehensive overview of the technical principles and clinical benefits of tFUS, the neuromodulatory effects of tFUS in sensory processing, its translational applications in pathological pain conditions, safety and management of adverse events, standardized operational procedures, and future research directions, with the aim of guiding future studies and clinical applications of tFUS. (1) Technical principles and clinical advantages of tFUS, including its fundamental working mechanisms, critical parameters, biophysical effects, and clinical benefits. (2) Neuromodulatory effects of tFUS in sensory processing, emphasizing the precise modulation of key brain areas, multi-tiered neural regulatory mechanisms, effects on sensory functions. (3) Translational applications in pathological pain conditions, encompassing chronic neuropathic pain, acute pain, experimental pain models and migraine. (4) Safety and adverse event management, including comprehensive safety evaluations, common adverse reactions and their management strategies, responses to serious adverse events, long-term safety considerations, and safety in specific populations. (5) Standardized operational procedures for tFUS treatment, encompassing assessment of indications and contraindications, pre-treatment evaluations, parameter selection and optimization, monitoring during treatment, and post-treatment follow-up management. (6) Future directions, including optimization of treatment protocols, enhancement of clinical accessibility, broadening of indication scopes, and assessments of long-term efficacy and safety. Currently, clinical research on tFUS in pain management is relatively limited. This consensus statement is grounded in existing literature and expert insights to offer guidance for applications and future research directions. Despite the challenges, tFUS holds promise as a significant complementary approach in chronic pain management, providing new therapeutic options for patients with refractory pain. However, there is still a significant gap between current preliminary research findings and their broad clinical application. Only through rigorous scientific research and clinical validation tFUS can play a pivotal role in the future of precise pain medicine.

KEY WORDS chronic pain; transcranial focused ultrasound; neuromodulation; precision medicine; expert consensus

DOI:10.3724/SP.J.1329.2025.04004