

深部脑刺激术治疗抑郁障碍研究进展

顾梦阅 综述 翟金国[△] 审校
(济宁医学院精神卫生学院, 济宁 272013)

摘 要 深部脑刺激术(deep brain stimulation, DBS)是一种使用植入颅内的电极来调节神经活动的技术,已有多项试验证明其在抑郁障碍治疗领域的疗效。本文对 DBS 治疗抑郁障碍的最新研究进展做一综述,特别关注 DBS 靶点和临床疗效之间的关系。

关键词 抑郁障碍;深部脑刺激术;靶点

中图分类号:R749.059 文献标识码:B 文章编号:1000-9760(2021)10-352-04

Research progress of deep brain stimulation in the treatment of depressive disorder

GU Mengyue, ZHAI Jinguo[△]
(School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272013, China)

Abstract: Deep brain stimulation is a technique that uses implanted intracranial electrodes to regulate neural activity. Several human trials have explored the efficacy of deep brain stimulation in the treatment of depressive disorder. This paper summarizes the latest research on deep brain stimulation in the treatment of depressive disorder, with special attention to the relationship between targets of the DBS and clinical effects.

Keywords: Depressive disorder; Deep brain stimulation; Targets

抑郁障碍(depressive disorder)是一类以情绪或心境低落为主要临床表现的疾病总称,伴有不同程度的认知和行为改变。世卫组织预测至 2030 年,重度抑郁障碍(MDD)将成为伤残调整寿命年(disability-adjusted life years, DALY)全球负担的主要“贡献者”^[1]。抑郁障碍已成为世界范围内的重大公共卫生问题,尽管大多数患者可以通过药物治疗有效地缓解症状,但仍有部分患者药物治疗无效,甚至对药物产生严重的不良反应。因此,近年来抑郁障碍的非药物治疗手段越来越受到重视。深部脑刺激术(deep brain stimulation, DBS)是一种神经调控技术,国内外开展了大量研究探讨 DBS 治疗抑郁障碍的疗效及安全性,部分研究证明了 DBS 是一种有潜力的治疗抑郁障碍的手段。

1 DBS

DBS 是利用立体定向的技术准确定位,在大脑特定区域植入电极,连续不断地传送刺激脉冲到深

部脑组织的特定区域以达到治疗目的。目前,该技术已被 FDA 批准治疗运动障碍,如帕金森病和原发性震颤^[2]。此外,DBS 由于其可调节和可逆的电刺激,被认为是抑郁障碍的一种有潜力的神经外科治疗方法^[3-5]。

然而,目前 DBS 治疗抑郁障碍的潜在机制仍没有明确的共识,可能是 DBS 调节靶区的代谢功能,增加与抑郁障碍病理生理学相关的大脑区域的单胺释放,并促进脑源性神经营养因子(BDNF)表达,激活神经可塑性和神经再生,达到抗抑郁效果^[6]。Dandekar 等^[7]研究表明,在压力驱动的慢性抑郁障碍模型中存在 BDNF 和神经免疫介质的失调,而 DBS 具有消除这些异常的潜力。

到目前为止,已有多项研究报道了 DBS 可持久且显著地改善 MDD 患者的症状,DBS 可能是未来治疗抑郁障碍的一线疗法。

2 刺激参数

DBS 刺激参数包含脉冲频率、脉冲宽度和脉冲电压。目前研究多采用高频刺激(>100 Hz),通常

[△][通信作者]翟金国, E-mail:zhaijinguo@163.com

选择 130~180 Hz^[8], 整个治疗过程频率保持恒定; 脉冲宽度一般选择 60~90 μ s 的短脉冲或 120~450 μ s 的长脉冲; 电压一般为 0~10V。刺激模式有 2 种: 单电极刺激或双电极刺激。不同的 DBS 刺激参数可能会影响治疗的有效性和安全性, Eitan 等^[9]评估了高频(130 Hz)与低频(20 Hz)刺激胼胝体扣带回对 9 名难治性抑郁障碍(TRD)患者的效果, 结果显示, 蒙哥马利-艾森贝格抑郁量表(MADRS)评分变化在高频组改善更显著。Ramasubbu 等^[10]研究表明, 对胼胝体扣带回白质束进行长脉冲宽度和短脉冲宽度双边刺激在减轻抑郁症状方面同样有效。目前仍没有足够的数据支持抑郁障碍的最佳刺激参数方案。

3 不同 DBS 靶点对抑郁障碍的疗效

目前已有研究探索了 DBS 在不同脑区对抑郁障碍的治疗作用, 刺激靶点主要集中于胼胝体膝下扣带回(subgenual cingulate gyrus, SCG)^[1,11-12]、腹侧内囊/腹侧纹状体(ventral capsule/ventral striatum, VC/VS)^[13]、前脑内侧束(medial forebrain bundle, MFB)^[14-15]、伏隔核(the nucleus accumbens, NAcc)^[4]、外侧缰核(lateral habenula, LHb)等。另有研究对终纹床核(bed nucleus of the stria terminalis, BNST)^[16]进行 DBS 时也表现出较好的治疗效果, 且大多数患者有较好的耐受性。寻求最佳刺激靶点依旧是 DBS 目前的关键问题。

3.1 SCG

与健康对照组相比, MDD 患者在面对悲伤面孔时, SCG 区域会被激活, 这可能与 MDD 患者的负面情绪加工偏差有关^[17]。Merkl 等^[11]通过长期随访发现, 33.3% 的 TRD 患者在术后第 24 个月对 SCG-DBS 有反应, 并且在第 28 个月和第 4 年的最后一次随访中症状仍保持缓解, 另有 1 例患者在术后第 24 个月部分缓解。一项长达 8 年的随访研究也显示大多数参与者对 SCG-DBS 的抗抑郁反应强烈而持久^[1]。

3.2 VC/VS

VS 与不同脑区的功能连接性增加与抑郁症状有关^[18]。DBS 在 VC/VS 中的疗效在接受 DBS 治疗的 TRD 患者中得到证实。Bergfeld 等^[19]进行了一项随机交叉对照试验评估 DBS-VC 的疗效, 纳入研究的 25 例在优化刺激后, 16 例抑郁障碍症状显著减轻, 对刺激耐受性良好, 之后进入随机交叉阶

段, 得出主动刺激时汉密尔顿抑郁量表(HRSD-17)平均得分 13.6, 显著低于在假刺激时 23.1, 说明抑郁障碍症状减轻与 DBS 主动刺激有关。随后有研究继续对该组患者随访^[13], 2 年后发现 DBS-VC 对 32% 的 TRD 患者依然有效, 而优化后的有效率为 40%, 在 1 年维持期内平均抑郁严重程度没有显著变化。然而, 主观症状在 1~2 年间显著改善。大多数患者在长期随访中对 DBS 表现出稳定的临床疗效, 并且对治疗的耐受性很好。

3.3 MFB

MFB 由下内侧 MFB(imMFB)和上外侧 MFB(slMFB)两个不同的区域组成, 都与边缘系统的不同部分相连。由于这些系统在 MDD 中功能失调, 因此, MFB 可能在抑郁障碍的病理生理学中起着至关重要的作用^[14]。在 DBS 治疗 TRD 的几个潜在神经解剖学靶点中, slMFB 正成为一个理想的位置。抑郁障碍动物模型研究表明^[14,20], MFB-DBS 可逆转抑郁样症状, 且临床上建立的 MFB-DBS 参数可以在伏隔核内引起多巴胺反应。一项研究对 8 例 TRD 患者采用 slMFB 双侧 DBS 治疗, 其中有 6 名(75%)在 12 个月时有反应, 4 名患者达到缓解, 稳定效果长达 4 年, 长期结果显示此靶点抑郁改善较快, 且效果趋于持久稳定^[21]。这与最近的一项小型的 I 期临床研究结果一致^[15]。另外, 在 TRD 中连续使用 slMFB-DBS 是必要的, Kilian 等^[22]报告了 5 例病例在非故意或有计划停止 slMFB 刺激后, 抑郁障碍在几天内迅速恶化。

3.4 NAcc

大脑奖励通路的功能障碍被认为是抑郁障碍的病理生理机制之一。NAcc 是奖赏和学习的中心, 在抑郁障碍的病理生理过程中起着重要作用。最新的一项系统综述报告^[4], 应用于 NAcc 的 DBS 在 12 个月时抑郁障碍患者的应答率和缓解率分别为 50% 和 45%, 在 24 个月时的应答率和缓解率分别为 30% 和 9%。

3.5 LHb

LHb 在获取奖励相关信息的过程中起着关键作用。5-羟色胺前体色氨酸的耗尽导致 LHb 脑血流量增加和抑郁情绪的加重, 进一步支持该区域参与人类抑郁的发生发展^[4]。因此, 用 DBS 抑制 LHb 被认为是一种抗抑郁策略^[3], 但目前 DBS-LHb 仅在病例报告中报道, 因此对该靶点的有效结果无法评价。

3.6 BNST

BNST 位于基底前脑,在情绪和焦虑症、社会功能障碍和心理创伤方面起着重要作用。一项双盲交叉研究在 7 名 TRD 患者中比较了 BNST 和 ITP 两个靶点的电刺激效果^[16],结果发现,DBS 在 BNST 和 ITP 刺激均能对 TRD 患者的抑郁障碍产生临床疗效。由于样本量有限,这些观察结果在该研究的交叉阶段无法得到统计学上的证实。但在 3 年随访和最后一次随访时,与基线相比,确实发现抑郁症状显著降低。

4 DBS 的不良反应

虽然 DBS 对 TRD 患者是一种潜在有效且相对安全的选择,但与传统的精神科治疗手段相比,侵入性外科手术必然会伴随更多的内科和外科并发症^[15],因此严格评估 DBS 治疗抑郁障碍的不良反应是很重要的。

一项长期随访研究^[1]收集了 28 名接受 SCG-DBS 治疗患者的 4~8 年的长期数据,结果共发生 56 起严重不良事件。包括 19 起与手术相关的事件,其中 50%与最初的手术有关,另外 50%与更换植入式脉冲发生器有关。1 例患者术中有少量皮质出血和术后癫痫发作,无局灶性神经症状或后遗症,没有癫痫的后续治疗。15 例与设备相关,主要是由于设备故障,如延长电缆断裂等。21 例精神科不良事件,包括 8 例自杀意念,6 例焦虑,5 例自杀未遂,2 例抑郁症状加重,没有出现刺激性轻躁狂或躁狂症。除 4 例住院患者和 3 例自杀未遂外,其余均发生在患者达到治疗反应标准之前。不良事件报告在不同的研究中各不相同,但大多数不良事件都是暂时性的,可以通过调整刺激参数得到缓解^[23]。

5 小结与展望

到目前为止,多项研究均报道了 DBS 的良好前景,但仍有部分患者对 DBS 治疗存在抵抗性,这可能表明 DBS 治疗抑郁障碍需要根据患者个体情况选择更加个性化的治疗方法。确定特定于患者的因素(例如,基于解剖学或临床症状)可能使 DBS 更有针对性地选择对其有治疗作用的患者^[24-25]。

DBS 仍作为一种实验性治疗手段,其作用机制仍然不明,许多问题依然存在。1) DBS 最合适的

靶点、最优刺激参数以及长期疗效仍不确定,需继续努力制定更合适的选择标准以确定哪些患者将从 DBS 中受益,未来关于 DBS 治疗抑郁障碍的对照或开放标签临床试验应包括更大的样本量,针对不同的脑区域,尤其关注电极放置技术、患者的选择及长期随访等因素。2) 对 TRD 所涉及的大脑网络仍缺乏全面了解,目前无法正确定位这些网络。术前血管造影的广泛应用可能有助于我们更好地理解如何修正神经回路,以及如何预防和限制不良事件。3) DBS 治疗精神障碍的伦理问题也是一个重要方面。

鉴于抑郁障碍的发生率逐年增高以及相关的疾病负担,迫切需要新的治疗方法,DBS 在抑郁障碍中的未来研究方向仍值得我们努力探索。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] Crowell AL, Riva-Posse P, Holtzheimer PE, et al. Long-term outcomes of subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2019, 176(11): 949-956. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.18121427.
- [2] Hitti FL, Ramayya AG, McShane BJ, et al. Long-term outcomes following deep brain stimulation for Parkinson's disease[J]. *J Neurosurg*, 2019; 1-6. DOI: 10.3171/JNS.182081.
- [3] Drobisz D, Damborská A. Deep brain stimulation targets for treating depression[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 359: 266-273. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.11.004.
- [4] La Torre D, Della Torre A, Chirchiglia D, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a safe and effective option[J]. *Expert Rev Neurother*, 2020, 20(5): 449-457. DOI: 10.1080/14737175.2020.1749049.
- [5] Filkowski MM, Sheth SA. Deep brain stimulation for depression: an emerging indication[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2019, 30(2): 243-256. DOI: 10.1016/j.neu.2018.12.007.
- [6] Torres-Sanchez S, Perez-Caballero L, Berrocoso E. Cellular and molecular mechanisms triggered by deep brain stimulation in depression: A preclinical and clinical approach[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 73: 1-10. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2016.09.005.
- [7] Dandekar MP, Saxena A, Scaini G, et al. Medial forebrain bundle deep brain stimulation reverses anhedonic-like behavior in a chronic model of depression: importance of BDNF and inflammatory cytokines[J]. *Mol*

- Neurobiol, 2019, 56 (6) : 4364-4380. DOI: 10. 1007/s12035-018-1381-5.
- [8] 张力博,常祥文,孙艳,等. 深部脑刺激技术在神经精神疾病中的应用[J]. 中国药物依赖性杂志,2018,27 (2) :83-88.
- [9] Eitan R, Fontaine D, Benoît M, et al. One year double blind study of high vs low frequency subcallosal cingulate stimulation for depression [J]. J Psychiatr Res, 2018, 96 : 124-134. DOI: 10. 1016/j. jpsychires. 2017. 09. 026.
- [10] Ramasubbu R, Clark DL, Golding S, et al. Long versus short pulse width subcallosal cingulate stimulation for treatment-resistant depression: a randomised, double-blind, crossover trial [J]. Lancet, 2020, 7 (1) : 29-40. DOI: 10. 1016/s2215-0366(19) 30415-8.
- [11] Merkl A, Aust S, Schneider GH, et al. Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate gyrus in patients with treatment-resistant depression: A double-blinded randomized controlled study and long-term follow-up in eight patients [J]. J Affect Disord, 2018, 227 : 521-529. DOI: 10. 1016/j. jad. 2017. 11. 024.
- [12] Riva-Posse P, Choi KS, Holtzheimer PE, et al. A connectomic approach for subcallosal cingulate deep brain stimulation surgery: prospective targeting in treatment-resistant depression [J]. Mol Psychiatry, 2018, 23 (4) : 843-849. DOI: 10. 1038/mp. 2017. 59.
- [13] van der Wal JM, Bergfeld IO, Lok A, et al. Long-term deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91 (2) : 189-195. DOI: 10. 1136/jnnp-2019-321758.
- [14] Ashouri Vajari D, Ramanathan C, Tong Y, et al. Medial forebrain bundle DBS differentially modulates dopamine release in the nucleus accumbens in a rodent model of depression [J]. Exp Neurol, 2020, 327 : 113224. DOI: 10. 1016/j. expneurol. 2020. 113224.
- [15] Coenen VA, Bewernick BH, Kayser S, et al. Superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation in major depression: a gateway trial [J]. Neuropsychopharmacology, 2019, 44 (7) : 1224-1232. DOI: 10. 1038/s41386-019-0369-9.
- [16] Raymaekers S, Luyten L, Bervoets C, et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant major depressive disorder: a comparison of two targets and long-term follow-up [J]. Transl Psychiatry, 2017, 7 (10) : e1251. DOI: 10. 1038/tp. 2017. 66.
- [17] Victor TA, Drevets WC, Misaki M, et al. Sex differences in neural responses to subliminal sad and happy faces in healthy individuals: Implications for depression [J]. J Neurosci Res, 2017, 95 (1-2) : 703-710. DOI: 10. 1002/jnr. 23870.
- [18] Hwang JW, Xin SC, Ou YM, et al. Enhanced default mode network connectivity with ventral striatum in sub-threshold depression individuals [J]. J Psychiatr Res, 2016, 76 : 111-120. DOI: 10. 1016/j. jpsychires. 2016. 02. 005.
- [19] Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML, et al. Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: A randomized clinical trial [J]. JAMA Psychiatry, 2016, 73 (5) : 456-464. DOI: 10. 1001/jamapsychiatry. 2016. 0152.
- [20] Thiele S, Sorensen A, Weis J, et al. Deep brain stimulation of the medial forebrain bundle in a rodent model of depression: exploring dopaminergic mechanisms with raclopride and Micro-PET [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2020, 98 (1) : 8-20. DOI: 10. 1159/000504860.
- [21] Bewernick BH, Kayser S, Gippert SM, et al. Deep brain stimulation to the medial forebrain bundle for depression-long-term outcomes and a novel data analysis strategy [J]. Brain Stimul, 2017, 10 (3) : 664-671. DOI: 10. 1016/j. brs. 2017. 01. 581.
- [22] Kilian HM, Meyer DM, Bewernick BH, et al. Discontinuation of superolateral medial forebrain bundle deep brain stimulation for treatment-resistant depression leads to critical relapse [J]. Biol Psychiatry, 2019, 85 (6) : e23-e24. DOI: 10. 1016/j. biopsych. 2018. 07. 025.
- [23] Hitti FL, Yang AI, Cristancho MA, et al. Deep brain stimulation is effective for treatment-resistant depression: A meta-analysis and meta-regression [J]. J Clin Med, 2020, 9 (9) : DOI: 10. 3390/jcm9092796.
- [24] Sankar T, Chakravarty MM, Jawa N, et al. Neuroanatomical predictors of response to subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression [J]. J Psychiatry Neurosci, 2020, 45 (1) : 45-54. DOI: 10. 1503/jpn. 180207.
- [25] Coenen VA, Schlaepfer TE, Bewernick B, et al. Frontal white matter architecture predicts efficacy of deep brain stimulation in major depression [J]. Transl Psychiatry, 2019, 9 (1) : 197. DOI: 10. 1038/s41398-019-0540-4.

(收稿日期 2020-11-04)

(本文编辑:石俊强)