

· 述 评 ·

脑深部电刺激:难治性精神障碍的机遇与挑战

刘登堂*[△] 翟兆琳*[△] 刘畅*[△] 徐一峰* 江开达*

【作者简介】刘登堂教授,现任上海市精神卫生中心临床科主任,复旦大学博士生导师,国家精神疾病医学中心-精神病性障碍临床诊疗中心主任。兼任上海市神经科学学会精神医学分会主任委员,中国人体健康科技促进会精神卫生科技转化专业委员会副主任委员,中国神经科学学会精神病学基础与临床分会常委(精神分裂症临床研究联盟主席),中国研究型医院学会心理与精神病学专业委员会常委,中华医学会精神医学分会生物精神病学组委员兼秘书、精神分裂症协作组副组长。获得“2023年度优秀精神科医师”称号。

【摘要】作为一项新型神经调控技术,脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)在难治性精神障碍领域的应用近年来受到广泛关注。基于当下的研究前沿,本述评提出DBS在精神疾病方面具有独特性和前瞻性的问题,包括治疗靶点、刺激模式、闭环调控、长期疗效等,对未来的研究方向提出建议与展望。

【关键词】难治性精神障碍 脑深部电刺激 脑机接口 闭环神经调控 神经可塑性

【中图分类号】R749

【文献标识码】A

Deep brain stimulation: Opportunities and challenges for treatment-resistant psychiatric disorders. LIU Dengtang, ZHAI Zhaolin, LU Chang, XU Yifeng, JIANG Kaida. Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China; Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China. Tel: 021-34773537.

【Abstract】As a novel neuromodulation technology, the application of deep brain stimulation (DBS) in treatment-resistant psychiatric disorders has received widespread attention in recent years. Based on the current research frontiers, this review puts forward several unique and insightful issues of DBS in psychiatric disorders, including therapeutic targets, stimulation modes, closed-loop modulation, and long-term efficacy in order to provide suggestions and perspectives for future research directions.

【Keywords】Treatment-resistant psychiatric disorder Deep brain stimulation Brain-computer interface Closed-loop neuromodulation Neuroplasticity

脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)又称“脑起搏器”,利用立体定向技术,将电极放置于深部脑组织的目标区域,为特定部位提供脉冲刺激,具有精准性、可逆性、可调控性的特点^[1]。DBS的体内植入硬件设备由电极、导线,以及植入式神

经刺激器组成,体外设备包括医生/患者端程控仪和脑局部场电位(local field potentials, LFPs)采集设备等。作为一项新型神经调控技术,DBS成功应用于震颤类神经系统疾病,如帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍等。近20年间,DBS在精神障碍的研究领域有长足发展,目前在难治性强迫症^[2]、抑郁症^[3-4]、精神分裂症^[5-6]等疾病中均有研究报道。可以说DBS为难治性精神障碍带来了新的希望,但许多未知有待更多投入和探索。目前,这些困难与挑战主要体现在以下4个方面:治疗靶点的选择、刺

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2024.10.001

* 上海市精神卫生中心(上海 200030)

△ 复旦大学附属华山医院

✉ 通信作者(E-mail: liudengtang@smhc.org.cn)

激模式的优化、闭环调控的开发、远期疗效的维持。

1 治疗靶点选择

基于症状维度探索潜在治疗靶点。干预靶点的选择是DBS研究的重点和难点,往往基于对精神障碍病理机制的认识和神经科学领域的进展。尽管DBS的神经调控机制目前学界仍有争议,全球范围内开展的各项研究都在摸索尝试,提出各自的假说,但对一些脑区的疗效已有了初步的认识,如胼胝体扣带回(难治性抑郁症)^[7-8]、伏隔核(物质成瘾)^[9]、内囊前肢(强迫症)^[2]。精神障碍选择的DBS靶点往往是多个白质束汇聚的枢纽^[10],这意味着DBS影响的并非单一脑区,而是一个协同作用的脑网络,一个“脑连接组”^[11]。我们需要反思,是否应当突破现有诊断分类体系,围绕跨疾病谱系的相同或相似症状开展治疗,例如,难治性抑郁症与难治性精神分裂症患者均存在快感缺失、社交退缩症状,服用抗精神病药物所致的强迫症状也可以与强迫障碍的临床表现互为参考。开展DBS的跨病种研究,探索以症状维度为核心的靶点选择及其疗效,是未来重要的研究方向。

2 刺激模式优化

刺激模式与治疗参数仍待探索。DBS在精神障碍中的治疗模式目前尚无循证指南及大样本长期研究证据的支持。现有的DBS开环(open-loop)刺激研究大多参考既往运动系统疾病的治疗经验,即在白天清醒时段,采用程序设定的参数(幅值、脉宽、频率)组合,持续刺激放电,在夜晚睡眠阶段关机。然而,精神障碍的病理学机制更为复杂,刺激达到治疗响应的累积治疗阈值值得研究:是否可以参考目前广泛研究的无创神经调控技术(如经颅磁刺激、电刺激等)的治疗模式,采取间断性、周期性或短阵爆发式刺激?

3 闭环调控开发

此外,DBS作为一种侵入式脑机接口技术,不得不谈到闭环(closed-loop)的概念,即借助机器学

习模型,通过实时监测神经活动或识别疾病症状的响应,自适应地调节刺激参数以提高疗效^[12]。相较于传统的开环刺激,闭环DBS能够提供个性化的精准调控,更好地契合精神障碍高度异质性的特点。此技术的核心在于搭建实时监测与反馈(feedback)回路,由此可见,选择难治性精神障碍发生发展过程中发挥关键作用的相对稳定、可重复的大脑生物标志物是重中之重,它既可以是脑电图(electroencephalogram, EEG)或LFPs的神经电生理标志物(如 γ 振荡),也可以是某个特定脑区或脑网络的神经影像特征,抑或是可量化的行为与认知功能变化。这些标志物可单独使用,也可以组合,以提高闭环系统的准确性与有效性。

4 远期疗效维持

长期疗效不足几乎是当下所有神经调控技术普遍面临的局限。物理治疗往往在结束刺激或关机后症状反复,治疗缓解缺乏远期维持效应。目前认为,改善神经可塑性(neuroplasticity)是提高长期疗效的关键^[13],特别是长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)效应。这也引发我们的思考,提高神经可塑性是理解与改善DBS疗效的关键因素,如何设置程控参数及治疗模式能更好地引起神经可塑性改变,用何种指标更好地表征其变化,以及如何影响脑结构与功能的长期变化,也许需要更多基础研究的探索。

综上所述,DBS作为一项精准、可逆的侵入式脑机接口技术,能够调控特定脑区并最终影响神经网络,帮助药物治疗抵抗或无创物理治疗无效的患者群体。但DBS如何在精神障碍领域中更好地发展,仍有诸多障碍等待跨越:以何种标准选择能从DBS中获益的患者?以何靶点或环路实施干预?以何参数及模式设置等?这都需要医-理-工多学科交叉,通力合作。DBS在难治性精神障碍中的发展也带来了新的伦理与安全問題^[14],在实际应用中遵循伦理规范、满足系列伦理审查的实践要点,才

能真正使患者受益。尽管目前DBS对大多数精神障碍的疗效尚未得到充分验证,但随着对跨诊断症状维度和神经网络的深入理解,我们有理由相信:DBS在精神障碍领域的应用前景将变得更加广阔。探索个体化的程控以及闭环调控是未来前进的方向。本述评旨在提供一个初步的视角,期待激发更多学者的兴趣和更深入的研究,促进DBS技术在精神障碍领域稳健发展。

参 考 文 献

- [1] SCHLAEPFER T E, BEWERNICK B, KAYSER S, et al. Modulating affect, cognition, and behavior – prospects of deep brain stimulation for treatment-resistant psychiatric disorders[J]. *Front Integr Neurosci*, 2011, 5: 29.
- [2] NUTTIN B, COSYNS P, DEMEULEMEESTER H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder[J]. *Lancet*, 1999, 354(9189): 1526.
- [3] LOZANO A M, MAYBERG H S, GIACOBBE P, et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 64(6): 461-467.
- [4] FIGEE M, RIVA-POSSE P, CHOI K S, et al. Deep brain stimulation for depression[J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19(4): 1229-1245.
- [5] CASCELLA N, BUTALA A A, MILLS K, et al. Deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata for treatment-resistant schizophrenia: A case report[J]. *Biol Psychiatry*, 2021, 90(10): e57-e59.
- [6] AIBAR-DURÁN J Á, CORRIPIO COLLADO I, ROLDÁN BEJARANO A, et al. Long-term outcomes of deep brain stimulation for treatment-resistant schizophrenia: Exploring potential targets[J]. *J Psychiatr Res*, 2023, 163: 296-304.
- [7] HOLTZHEIMER P E, HUSAIN M M, LISANBY S H, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a multisite, randomised, sham-controlled trial[J]. *Lancet Psychiatry*, 2017, 4(11): 839-849.
- [8] ALAGAPAN S, CHOI K S, HEISIG S, et al. Cingulate dynamics track depression recovery with deep brain stimulation[J]. *Nature*, 2023, 622(7981): 130-138.
- [9] ZAMMIT DIMECH D, ZAMMIT DIMECH A A, HUGHES M, et al. A systematic review of deep brain stimulation for substance use disorders[J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1): 361.
- [10] RIVA-POSSE P, CHOI K S, HOLTZHEIMER P E, 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.
- [11] HABER S N, TANG W, CHOI E Y, et al. Circuits, networks, and neuropsychiatric disease: Transitioning from anatomy to imaging [J]. *Biol Psychiatry*, 2020, 87(4): 318-327.
- [12] CHANDRABHATLA A S, POMERANEC I J, HORGAN T M, et al. Landscape and future directions of machine learning applications in closed-loop brain stimulation[J]. *NPJ Digit Med*, 2023, 6(1): 79.
- [13] WIDGE A S. Closing the loop in psychiatric deep brain stimulation: Physiology, psychometrics, and plasticity[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2024, 49(1): 138-149.
- [14] 中国医疗保健国际交流促进会精神健康医学分会, 中国医疗保健国际交流促进会神经外科分会, 中华医学会精神医学分会生物精神病学组, 等. 精神疾病脑机接口研究伦理治理多学科专家共识[J]. *中华精神科杂志*, 2023, 56(5): 336-341.

(收稿日期:2024-10-24 录用日期:2024-10-27)

(责任编辑:肖雅妮)