

· 综述 ·

深部脑刺激治疗阿尔茨海默病的研究进展

苏宁 胡卫红

201108 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者: 胡卫红, Email: hwhfqh@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.08.017

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是一种退行性神经精神疾病,目前仍病因未明,也缺乏有效的治疗手段。近年来有些文献报道深部脑刺激对AD患者认知功能有一定改善作用,现对相关进展作一综述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 深部脑刺激法; 认知功能; 并发症; 综述

Progress of deep brain stimulation in Alzheimer disease Su Ning, Hu Weihong

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 201108, China

Corresponding author: Hu Weihong, Email: hwhfqh@163.com

【Abstract】 Alzheimer disease(AD) is a degenerative neuropsychiatric disease. At present, the etiology is still unknown, and there is a lack of effective treatment. In recent years, some literatures have reported that deep brain stimulation can improve cognitive function of AD patients. Therefore, a summary of the related progress is made.

【Key words】 Alzheimer disease; Deep brain stimulation; Cognitive function; Complication; Review

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种多发于老年的退行性神经精神疾病,目前病因未明,也缺乏有效的治疗手段,给患者、家庭及社会带来极大的痛苦与疾病负担。深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)是一种起源于20世纪80年代的神经刺激术,通过立体定向技术,在脑的深部埋置刺激电极,直接将电刺激施加在与疾病相关的脑区内,刺激的强度、波宽、频率等参数可由脑外的刺激器控制和调整。和其他神经刺激术相比,DBS具有靶点明确、选择性高、可逆、可调、无毁损等优点^[1]。目前DBS已成为治疗帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍等运动障碍疾病的重要疗法,并拓展到其他疾病,如强迫症、抑郁症、神经性厌食、难治性疼痛、癫痫和植物状态等^[2]。近年来还有一些研究报道DBS对AD认知功能也有一定的改善作用,作用靶点主要集中于穹窿、前脑Meynert基底核(nucleus basalis of Meynert, NBM)和内嗅皮层等^[3]。DBS也存在一些并发症。现对相关研究进展作一综述,并对其作用机制进行讨论。

一、DBS对认知的作用

1. 刺激穹窿对认知的作用: 穹窿呈“C”型,是下丘脑最大的传入纤维束,同时也是海马和内侧颞

叶重要的传入传出通路^[4]。刺激穹窿改善记忆源于2008年的一个病例报告。一个50岁认知正常的病理性肥胖男性,进行下丘脑刺激,发现术后3周,加利福尼亚词汇学习测试和空间联想学习测试成绩明显改善,并驱动了内侧颞叶结构和海马的电生理活动。随后的电极位置和轨迹图揭示电极的腹侧引线靠近穹窿柱。作者由此推测电刺激穹窿可以驱动海马的记忆环路^[5]。于是作者开展了一项针对AD患者的DBS研究。I期招募了6例轻度AD患者,刺激双侧穹窿柱。术后1个月,PET显示,颞顶叶氟脱氧葡萄糖¹⁸F(fluorodeoxyglucose, FDG)摄取较基线显著增加,并持续至术后1年。MMSE评分也显示5例患者术后1年较基线认知衰退明显减慢。4例患者术后6个月AD评估量表认知分量表(Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive section, ADAS-Cog)评分较基线有改善。初步的结果表明刺激穹窿可以改善AD患者的认知障碍,获得临床益处^[6]。随后作者又开展了较大样本、多中心、II期、随机、双盲临床试验,成果于2016年进行了报道。42例轻度AD患者于穹窿处双侧植入电极,术后随机分为真刺激组和伪刺激组,观察期1年,结果显示,两组认知成绩无显著差异,但在年龄分层后发现,65岁及以上患

者中真刺激组临床获益更明显,脑葡萄糖代谢增加也更显著;而在65岁以下患者中,真刺激组认知似乎有更加恶化趋势^[7]。2年后的随访也显示65岁及以上患者可能获益更大^[8]。2017年国内凌至培等^[9]也报道了3例重度痴呆患者(1例额颞叶痴呆、2例AD)施行双侧穹窿/下丘脑DBS治疗的初步结果,结果显示术后3个月额颞叶痴呆患者日常生活能力有一定改善,双侧尾状核头部糖代谢增高。但认知能力前后并无变化,其余2例AD患者术后3个月均无明显变化。这可能与选择晚期患者有关。因此,选择早期患者、65岁以上患者行DBS可能更能获益。

2. 刺激前脑NBM对认知的作用: NBM 90%以上是胆碱能神经元,并广泛投射到皮层。AD存在胆碱能神经元变性,并导致认知衰退^[10]。因此有学者尝试通过刺激NBM来改善AD认知。Turnull等^[11]1984年首先报道了1例74岁的中度AD患者,采用低频刺激左侧NBM,尽管未观察到患者认知功能有临床改善,但发现术后6个月刺激侧半球皮层代谢活动较未刺激侧下降明显减慢,甚至部分增加。2009年Freund等^[12]报道了1例71岁的重度帕金森痴呆患者,通过刺激双侧下丘脑核(subthalamic nucleus, STN)来改善其运动障碍时,发现患者神经心理测验成绩获得了改善,然后又启动NBM刺激,患者所有认知测验成绩均获得进一步提高。停止刺激后获得的认知改善会逐渐丧失,恢复刺激后认知改善又逐步获得。这些结果鼓励了研究者的进一步探索。随后研究者开展了一项针对6例轻中度AD的双侧低频NBM刺激队列研究。术后12个月,其中4例患者ADAS-Cog分获得改善或稳定。6例患者ADAS记忆测验部分较基线平均提高1.8分。PET显示皮层葡萄糖代谢普遍增加2%~5%,其中海马和颞叶最为明显^[3]。2016年Hardenacke等^[13]对8例行NBM-DBS的AD患者进行2年随访,结果发现基线认知相对差的4例患者2年后认知状况基本处于稳定状态,而基线认知相对好些的4例患者,2年后认知状况有了明显改善。因此,作者指出NBM-DBS更适合于早期AD患者,这样获益更大。这点也被Baldermann等^[14]的研究所证实。该作者对10例NBM-DBS的AD患者进行1年随访,结果显示术前脑萎缩不严重者术后获益更大,且这种获益与额-顶-颞叶功能的完整性相关。

3. 刺激内嗅皮层对认知的作用: 尽管直接刺激海马和杏仁核会使情景记忆受到损害^[15],但刺激其相邻结构内嗅皮层却能使记忆得到增强。Suthana

等^[16]2012年在《新英格兰医学杂志》报道一项研究,7例癫痫患者,在其内嗅皮层和海马植入电极,刺激低于放电后阈值水平,在进行顶叶学习任务一半时配以电刺激内嗅皮层,结果显示7例患者的定位记忆明显增强。Titiz等^[17]2017年也报道,13例难治性癫痫外科手术患者,在其右侧内嗅皮层植入微电极,在进行人物再认任务时,给予生理水平电流刺激,结果显示患者的再认记忆均得到显著增强。因此,刺激内嗅皮层有可能成为未来治疗AD的潜在靶点。

二、DBS相关并发症

Ponce等^[18]2016年报道了42例轻度AD患者进行双侧穹窿DBS术后90 d的随访资料,结果显示,26例(61.9%)患者发生了不良事件,5例(11.9%)患者出现严重不良事件,其中4例(9.5%)需再入院处理,包括2例脉冲发生器位置出现感染,1例导线发生移位,1例出现硬膜下血肿。未有患者出现持久的神经损害(有2例出现短暂意识模糊或谵妄),未有死亡病例发生。研究认为DBS是安全、可耐受的。

由于目前有关AD安全性方面报道较少,但可适当参考帕金森病方面资料。国内吴曦等^[19]2015年报道了262例帕金森病患者DBS术后12~146个月有关安全性的随访资料,围手术期发生术后嗜睡和谵妄21例、颅内出血4例、癫痫发作2例、泌尿或呼吸系统感染11例、胸部脉冲发生器囊袋内血肿11例,硬件相关并发症中切口感染和(或)皮肤破溃9例,导线断裂、移位等占0.28%。作者认为DBS长期安全性良好。Fernández-Pajarín等^[20]2017年报道了249例DBS术后患者(主要是帕金森病)长达16年的随访资料,结果显示,感染是最常见的迟发并发症(12.5%),主要是脉冲发生器位置出现感染;其次是导线断裂;还意外发现迟发性导线周围脑水肿及囊肿形成。

三、DBS改善认知的作用机制

1. 降低AD病理标志物及神经保护作用: Mann等^[21]2017年报道,在3xTg AD模型鼠内嗅皮层双侧植入电极,每天予以高频刺激7 h,持续25 d,结果显示,在水迷宫试验中,接受刺激的模型鼠不但顶叶记忆显著改善,而且再认记忆也得到改善,并至少持续到停止刺激1个月后。同时结果还显示AD病理标志物 β 淀粉样斑块减少、皮层总Tau蛋白和磷酸化Tau减少,以及海马总Tau蛋白减少,并与认知成绩相关。同年Xia等^[22]也报道,急性刺激CRND-Tg AD模型鼠,无论6周还是6个月大的模型

鼠, 认知成绩均显著改善, 但只有6周大的模型鼠 β 淀粉样斑块显著减少。说明还另有机制参与其中。Lepus等^[23]报道, 持续5周刺激18个月大的老龄Tg AD模型鼠穹窿, 显著减少海马和皮层 β 淀粉样蛋白沉积及神经元丢失。Huang等^[24]研究中, 对4月龄的APP/PS1转基因AD模型鼠连续高频(100 Hz)刺激NBM 21 d, 认知成绩有改善, 并可使海马和皮层可溶性 $A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 显著减少, 显著增加海马、皮层存活神经元, 减少凋亡细胞, 而且凋亡相关蛋白也下调。这些作用通过激活PI3K/Akt通路和抑制ERK1/2通路来实现。可见, DBS可以通过降低AD的病理标志物, 减少神经元凋亡, 增加皮层神经元存活, 发挥神经保护作用来改善认知。

2. 促神经发生及神经营养作用: Toda等^[25]报道DBS刺激成年鼠丘脑前核可使海马齿状回神经发生增加2~3倍。Stone等^[26]报道, 刺激内嗅皮层1 h, 神经发生就明显增加, 且能正常分化成熟, 并整合到海马神经网络中, 记忆功能因此而显著提高。在Mann等^[21]报道的研究中也观察到, 持续刺激3xTg AD模型鼠内嗅皮层25 d, 海马齿状回神经发生明显增加。DBS除促进神经发生外, 还具有神经营养作用。Gondard等^[27]报道, 刺激穹窿1 h, 海马源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达明显增加。Jeong等^[28]报道, 刺激内侧隔核可提高BDNF水平, 改善空间记忆, 且两者相关, 而与直接刺激胆碱能和 γ -氨基丁酸能神经元无关。因此, DBS的认知改善作用还可能与其促进神经发生, 提高神经营养因子水平有关。

3. 神经可塑性改变: Gondard等^[27]报道, 刺激双侧穹窿1 h后, 突触可塑性标志物如突触标志生长相关蛋白43(GAP-43)、突触素、 α -共核蛋白表达增加。Chakravarty等^[29]报道, 通过高频刺激8~9周龄鼠双侧腹内侧前额叶5 d, 每天6 h, 结果发现整个海马和左侧丘脑体积增大, 海马血管体积和突触密度也增大。DBS这种神经结构可塑性改变作用, 也被临床研究所证实。Sankar等^[30]报道, 6例AD患者接受穹窿DBS, 对照组为25例年龄、性别及严重程度相匹配的未接受DBS的AD患者。1年后的结果显示, 对DBS临床反应佳的2例患者海马体积明显增大; 与对照组相比较, 接受DBS患者平均海马萎缩显著减慢; 接受DBS患者海马体积变化与海马葡萄糖代谢、穹窿及乳头体体积变化显著相关; 穹窿DBS与颞顶叶局部体积增大相关。可见, DBS可

通过对神经结构可塑性改变调节整个环路活动, 并能延缓AD进程。

四、小结与展望

目前已有的小样本国外研究显示DBS可能对65岁以上、脑萎缩尚不严重的早期AD患者认知有一定的改善作用, 而国内相关报道较少。DBS虽存在一些并发症, 但总体还是安全、可耐受的。今后尚需进一步扩大研究样本, 选择合适的研究对象, 如年龄>65岁的早期患者, 以及选择合适的刺激部位与频率等参数, 以验证其效能及可能的并发症, 特别是中长期。目前国际上还有几项有关DBS对AD的有效性和安全性临床试验尚在进行中, 我们将继续关注。

DBS改善认知机制目前尚知之甚少, 可能与其降低AD病理标志物及神经保护作用、促神经发生与神经营养作用以及神经可塑性改变等有关。随着脑科学的加速推进, 与信息技术、人工智能的不断融合, 相信作为神经调控技术之一的DBS将得到更加广泛而深入的发展。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文撰写为苏宁, 审阅为胡卫红

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.02.001. Zhang LB, Chang XW, Sun Y, et al. Application of deep brain stimulation in neuropsychiatric diseases[J]. Chinese Journal of Drug Dependence, 2018, 27(2): 83-88.
- [2] 潘宜新, 孙伯民. 脑深部电刺激的临床应用[J]. 生命科学, 2014, 26(6): 650-656. DOI: 10.13376/j.cbls/2014091. Pan YX, Sun BM. Clinical application of deep brain stimulation[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2014, 26(6): 650-656.
- [3] Xu DS, Ponce FA. Deep Brain Stimulation for Alzheimer's Disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2017, 14(4): 356-361. DOI: 10.2174/1567205013666161014124945.
- [4] Laxton AW, Stone S, Lozano AM. The neurosurgical treatment of Alzheimer's disease: a review[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2014, 92(5): 269-281. DOI: 10.1159/000364914.
- [5] Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/formix deep brain stimulation[J]. Ann Neurol, 2008, 63(1): 119-123. DOI: 10.1002/ana.21295.
- [6] Laxton AW, Tang-Wai DF, McAndrews MP, et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease[J]. Ann Neurol, 2010, 68(4): 521-534. DOI: 10.1002/ana.22089.
- [7] Lozano AM, Fosdick L, Chakravarty MM, et al. A Phase II Study of Formix Deep Brain Stimulation in Mild Alzheimer's Disease[J]. J Alzheimers Dis, 2016, 54(2): 777-787. DOI: 10.3233/JAD-160017.

- [8] Leoutsakos JS, Yan H, Anderson WS, et al. Deep Brain Stimulation Targeting the Fornix for Mild Alzheimer Dementia (the ADvance Trial): A Two Year Follow-up Including Results of Delayed Activation[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(2): 597-606. DOI: 10.3233/JAD-180121.
- [9] 凌至培, 毛之奇, 潘隆盛, 等. 脑深部电刺激术治疗痴呆的初步临床结果[J]. *中华神经医学杂志*, 2017, 16(1): 55-59. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2017.01.011.
Ling ZP, Mao ZQ, Pan LS, et al. Deep brain stimulation therapy for patients with severe dementia[J]. *Chinese Journal of Neuromedicine*, 2017, 16(1): 55-59.
- [10] Gratwicke J, Kahan J, Zrinzo L, et al. The nucleus basalis of Meynert: a new target for deep brain stimulation in dementia[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2013, 37(10 Pt 2): 2676-2688. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2013.09.003.
- [11] Turnbull IM, McGeer PL, Beattie L, et al. Stimulation of the basal nucleus of Meynert in senile dementia of Alzheimer's type. A preliminary report[J]. *Appl Neurophysiol*, 1985, 48(1/6): 216-221. DOI: 10.1159/000101130.
- [12] Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D, et al. Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(6): 781-785. DOI: 10.1001/archneurol.2009.102.
- [13] Hardenacke K, Hasemiyoon R, Visser-Vandewalle V, et al. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia: potential predictors of cognitive change and results of a long-term follow-up in eight patients[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(5): 799-800. DOI: 10.1016/j.brs.2016.05.013.
- [14] Baldermann JC, Hardenacke K, Hu X, et al. Neuroanatomical Characteristics Associated With Response to Deep Brain Stimulation of the Nucleus Basalis of Meynert for Alzheimer's Disease[J]. *Neuromodulation*, 2018, 21(2): 184-190. DOI: 10.1111/ner.12626.
- [15] Jacobs J, Miller J, Lee SA, et al. Direct Electrical Stimulation of the Human Entorhinal Region and Hippocampus Impairs Memory[J]. *Neuron*, 2016, 92(5): 983-990. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.10.062.
- [16] Suthana N, Haneef Z, Stern J, et al. Memory enhancement and deep-brain stimulation of the entorhinal area[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 502-510. DOI: 10.1056/NEJMoa1107212.
- [17] Titiz AS, Hill MRH, Mankin EA, et al. Theta-burst microstimulation in the human entorhinal area improves memory specificity[J]. *Elife*, 2017, 6. DOI: 10.7554/eLife.29515.
- [18] Ponce FA, Asaad WF, Foote KD, et al. Bilateral deep brain stimulation of the fornix for Alzheimer's disease: surgical safety in the ADvance trial[J]. *J Neurosurg*, 2016, 125(1): 75-84. DOI: 10.3171/2015.6.JNS15716.
- [19] 吴曦, 陈剑春, 王万璐, 等. 帕金森病脑深部电刺激术安全性长期随访研究[J]. *中国现代神经疾病志*, 2015, 15(10): 790-794. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.10.005.
Wu X, Chen JC, Wang WL, et al. Long-term follow-up study on the safety of deep brain stimulation for treating Parkinson's disease[J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2015, 15(10): 790-794.
- [20] Fernández-Pajarín G, Sesar A, Ares B, et al. Delayed complications of deep brain stimulation: 16-year experience in 249 patients[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(9): 1713-1719. DOI: 10.1007/s00701-017-3252-7.
- [21] Mann A, Gondard E, Tampellini D, et al. Chronic deep brain stimulation in an Alzheimer's disease mouse model enhances memory and reduces pathological hallmarks[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 435-444. DOI: 10.1016/j.brs.2017.11.012.
- [22] Xia F, Yiu A, Stone SSD, et al. Entorhinal Cortical Deep Brain Stimulation Rescues Memory Deficits in Both Young and Old Mice Genetically Engineered to Model Alzheimer's Disease[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(13): 2493-2503. DOI: 10.1038/npp.2017.100.
- [23] Leplus A, Lauritzen I, Melon C, et al. Chronic fornix deep brain stimulation in a transgenic Alzheimer's rat model reduces amyloid burden, inflammation, and neuronal loss[J]. *Brain Struct Funct*, 2019, 224(1): 363-372. DOI: 10.1007/s00429-018-1779-x.
- [24] Huang C, Chu H, Ma Y, et al. The neuroprotective effect of deep brain stimulation at nucleus basalis of Meynert in transgenic mice with Alzheimer's disease[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(1): 161-174. DOI: 10.1016/j.brs.2018.08.015.
- [25] Toda H, Hamani C, Fawcett AP, et al. The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation[J]. *J Neurosurg*, 2008, 108(1): 132-138. DOI: 10.3171/JNS/2008/108/01/0132.
- [26] Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, et al. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(38): 13469-13484. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3100-11.2011.
- [27] Gondard E, Chau HN, Mann A, et al. Rapid Modulation of Protein Expression in the Rat Hippocampus Following Deep Brain Stimulation of the Fornix[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(6): 1058-1064. DOI: 10.1016/j.brs.2015.07.044.
- [28] Jeong DU, Lee J, Chang WS, et al. Identifying the appropriate time for deep brain stimulation to achieve spatial memory improvement on the Morris water maze[J]. *BMC Neurosci*, 2017, 18(1): 29. DOI: 10.1186/s12868-017-0345-4.
- [29] Chakravarty MM, Hamani C, Martinez-Canabal A, et al. Deep brain stimulation of the ventromedial prefrontal cortex causes reorganization of neuronal processes and vasculature[J]. *Neuroimage*, 2016, 125: 422-427. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.049.
- [30] Sankar T, Chakravarty MM, Bescos A, et al. Deep Brain Stimulation Influences Brain Structure in Alzheimer's Disease[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3): 645-654. DOI: 10.1016/j.brs.2014.11.020.

(收稿日期: 2019-05-29)

(本文编辑: 戚红丹)