



## 重性抑郁障碍神经调控应用及评估\*

李玉清 揭会聪 郭江子慧 刘迢迢 郑旭媛\*\*

(天津医科大学生物医学工程与技术学院, 天津 300070)

**摘要** 抑郁症又称重性抑郁障碍 (MDD), 是以情绪低落、兴趣减退和精力缺乏为主要特征的情感障碍类疾病, 给家庭和社会造成沉重的负担。神经调控技术通过侵入性或非侵入性的方法, 利用电、磁等手段调节大脑特定区域的神经活动, 改善抑郁症状。确定客观的评估指标可以为MDD神经调控策略的制定及疗效评估提供可靠的依据。本文系统回顾经颅磁刺激 (TMS)、经颅电刺激 (TES) 和经颅超声刺激 (TUS) 等非侵入式, 以及深部脑刺激 (DBS)、光遗传学和化学遗传学等侵入式神经调控技术在MDD的最新应用进展, 重点探讨了神经调控的行为学、神经影像学以及神经电生理评估指标, 为未来开发重性抑郁障碍的精准、个性化神经调控方案和评估工具提供方向。

**关键词** 重性抑郁障碍, 非侵入式调控, 侵入式调控, 评估指标

**中图分类号** R318, Q426

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0232

**CSTR:** 32369.14.pibb.20240232

抑郁症又称重性抑郁障碍 (major depressive disorder, MDD), 是一种常见的精神疾病, 主要表现为情绪低落、注意力不集中、对活动缺乏兴趣或愉悦感、食欲减退和失眠, 严重时甚至会产生自杀行为, 显著影响个体的身心健康、日常活动和社会交往<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织统计, 全球约有3.22亿抑郁症患者, 患病率为4.4%, 而中国的抑郁症患病率约为4.2%。此外, 全球因抑郁症而损失的生产力和医疗费约为2 300亿美元/年, 给患者家庭和社会带来沉重的负担<sup>[2]</sup>。

抑郁症的治疗方法主要包括药物治疗、心理治疗和物理治疗, 临床上通常结合或交替使用这3种方法。神经调控技术是治疗MDD的有效物理治疗方法, 通过磁、电、光、超声等手段调节中枢、外周或自主神经系统中的神经信号, 对局部功能失调的神经环路具有高度选择性和特异性<sup>[3]</sup>, 为治疗MDD提供了更多的选择。而能够反映患者抑郁状态的评估指标, 是神经调控面临的关键问题之一。

目前, 抑郁症的诊断与评估主要依赖精神科医生的临床经验。医生需要结合临床访谈、自评/他评量表以及患者的临床症状和既往病史等进行综合判断, 缺乏客观、定量的评估指标。因此, 研究客观评估方法, 探寻有诊断价值的评估指标, 对

MDD的早期诊断、评估药物治疗和神经调控效果以及神经环路机制研究均具有重要的科学意义。为此, 本文对MDD及其神经调控的评估指标研究进展进行系统地梳理。

### 1 神经调控

神经调控技术依据是否需要手术植入, 可分为非侵入式和侵入式两类。非侵入式神经调控无需植入设备即可进行刺激<sup>[4]</sup>, 具有成本低和副作用少的优势<sup>[5-6]</sup>。其中经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 和经颅电刺激 (transcranial electrical stimulation, TES) 是目前应用最广泛的两种技术<sup>[7]</sup>, 经颅超声刺激 (transcranial ultrasound stimulation, TUS) 作为一种新兴技术, 近年来在治疗包括MDD在内的多种神经精神疾病中受到了广泛关注。侵入式神经调控包括深部脑刺激 (deep brain stimulation, DBS)、光遗传学和化学遗传学等有创技术。

\* 天津市科技计划 (23JCYBJC00210) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 022-83336939, E-mail: zhengxuyuan@tmu.edu.cn

收稿日期: 2024-05-28, 接受日期: 2024-10-25

### 1.1 经颅磁刺激 (TMS)

TMS通过电磁线圈产生的磁场来刺激特定的大脑区域,是目前无创神经调控最为成熟的一项技术。2008年美国食品和药物管理局(FDA)就已经批准其用于抑郁症的治疗,2014年发布循证指南<sup>[8]</sup>。TMS可以分为单脉冲TMS、双脉冲TMS以及重复性TMS(repetitive TMS, rTMS)。一项荟萃分析(meta-analysis)显示,使用临床中最常用的高频(high-frequency, HF) rTMS刺激左侧背外侧前额叶方案后,患者平均反应率仅为29.3%<sup>[9]</sup>。低的有效率导致了新方案的产生,2023年Segal等<sup>[10]</sup>采用连续双侧神经刺激方法治疗MDD,即HF-rTMS刺激左侧背外侧前额叶皮层和间歇性theta波爆发刺激右背外侧前额叶皮层,新型双侧刺激平均反应率为66%,在治疗MDD方面具有很大的潜力。

### 1.2 经颅电刺激 (TES)

TES是一种非侵入性神经调控技术,通过电极将微弱电流作用于头皮以刺激特定脑区,调节大脑皮质的神经活动和兴奋性。TES主要包括经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)和经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)。tDCS通过持续的低强度直流电流来刺激大脑,通常用于增加或减少皮质的兴奋性,从而调节神经活动。tACS使用低强度交流电,通过调节神经元的同步性和突触可塑性,从而改善大脑功能和情绪状态<sup>[11]</sup>。

2017年Boyden团队<sup>[12]</sup>在《细胞》(*Cell*)发表文章,提出一种新型的、兼具空间靶向性和无创性优点的时间相干(temporally interfering, TI)电刺激方法。TI技术是通过在头皮上施加两个频率相差很小的高频电场,这两个电场在空间上交叠,在交叠区域产生低频干扰电场。TI电刺激可以无创调控深部脑区,在难治性抑郁症(treatment-resistant depression, TRD)等神经精神疾病治疗中显示出应用前景。2023年Wessel等<sup>[13]</sup>采用TI刺激研究纹状体神经调控对运动学习行为的影响。研究表明,theta-burst模式的纹状体TI刺激能够有效增强人脑纹状体的神经活动,并促进运动技能学习。2024年Liu等<sup>[14]</sup>研究表明, TI刺激技术能够有效地靶向调控灵长类动物的深部脑区活动,并进一步验证TI对人脑的影响。该研究首先在灵长类动物上进行,采用先进的成像和电生理技术评估TI刺激的准确性和效果,实验结果表明, TI可以

在灵长类动物大脑的深部区域达到0.2 V/m的强度。为了确定TI刺激在安全电流强度内对人体大脑深部区域的影响,进而进行了一项涉及三名运动障碍患者的初步临床试验。研究人员比较了TI刺激前、期间以及之后的运动症状,实验结果表明,应用于人类受试者浅表皮层的TI刺激,总电流强度为1或2 mA,并且对任务相关活动和行为表现的干预效果与传统的低频tACS和tDCS相当。这些发现表明, TI有望作为一种更集中、更精确的方法来调节大脑深层区域的神经活动,这一进展为TI未来在治疗神经精神疾病中的应用提供了重要的支持。未来的研究将致力于进一步优化该技术,并探索其在不同神经疾病治疗中的有效性和安全性。

### 1.3 经颅超声刺激 (TUS)

TUS是一种新兴的非侵入性神经调控技术<sup>[15]</sup>,通过将超声波聚焦在特定脑区,可以实现高精度的神经调控,与传统的电磁刺激方法相比, TUS具有更高的空间分辨率和深度穿透力,能够靶向深层脑区。在从基础神经科学研究到神经和精神疾病的治疗等一系列应用中显示出前景。2024年Chou等<sup>[16]</sup>发表应用TUS无创调控人脑杏仁核的研究,该研究探讨了TUS对人脑杏仁核及其相关恐惧网络激活和功能连接的调控效果。研究表明, TUS能够有效调控人脑杏仁核及其相关恐惧网络的激活和功能连接,不仅减少了杏仁核对恐惧刺激的反应,同时降低了杏仁核与岛叶和海马的静息态连接,增加了杏仁核和腹内侧前额叶皮质(ventromedial prefrontal cortex, vmPFC)的静息态连接,显示出其在调控情绪和恐惧反应中的潜力。

经颅磁共振引导聚焦超声(MRI-guided focused ultrasound, MRgFUS)通过磁共振成像定位靶点位置、实时获取靶点温度信息,实现高精度超声波热消融治疗。在Riis等<sup>[17]</sup>的一项研究中,采用MRgFUS技术对扣带回皮层的3个目标区域进行调节。研究发现,在超声波调节后,患者的抑郁症状迅速缓解,并且这种缓解效果至少持续了6周,同时没有观察到副作用或安全问题。研究表明, MRgFUS能够非侵入性地、精确地靶向深部脑区域,提供个性化安全有效的神经调节,显示出治疗抑郁症的潜力。

### 1.4 深部脑刺激 (DBS)

DBS是一种侵入性神经调控方法,通过手术将电极植入大脑特定区域,利用植入装置发出的电

刺激来调节神经活动。DBS由最初用于治疗帕金森病等运动障碍,但近年来也被应用于治疗MDD、强迫症和其他神经精神疾病的研究。其主要特点有:a.高精度,DBS电极可以精确定位在大脑深部结构,直接调控特定神经网络的活动;b.可调节性强,植入装置可以根据患者的病情和治疗效果进行参数调节,以优化治疗效果。

DBS在治疗MDD方面取得了积极的成果。Holtzheimer等<sup>[18]</sup>对90例MDD患者的胼胝下扣带回(subequal cingulate cortex, SCC)进行DBS,并随机分配到真性DBS组( $n=60$ )或假性DBS组( $n=30$ )中,均治疗6个月,其中真性DBS组有12例患者显示出明显的抗抑郁疗效。研究证明了SCC-DBS作为一种治疗TRD的潜在有效方法,并强调了进一步研究和优化治疗参数的重要性。Sheth等<sup>[19]</sup>探讨了在抑郁症研究中,结合颅内记录的DBS调控方法及其临床效果。研究发现,颅内记录揭示了与抑郁症相关的特定脑区,SCC及腹侧纹状体的异常活动模式,为DBS靶点选择提供了关键依据,并且经过DBS治疗后显著减轻了患者的抑郁症状。通过实时监测和调整,DBS治疗能够更精确地调节患者脑区活动,提供个性化的治疗方案。未来研究应进一步探索这一方法的潜在机制和临床应用,以提高MDD患者的治疗效果。Scangos等<sup>[20]</sup>利用颅内电生理学和局灶性电刺激来确定药物难治性抑郁症个体的特异性指标和刺激靶点,给予这些患者实施标志物驱动的闭环疗法,显示出良好的治疗效果。

### 1.5 光遗传调控

光遗传学技术是一种结合光学和遗传学的先进方法,通过将光敏感蛋白基因导入特定神经元,使这些神经元能够对光刺激产生反应,从而实现对神经元活动的精确控制。目前仅应用于动物研究中。Li等<sup>[21]</sup>在对啮齿类动物的边缘 $\gamma$ 振荡与抑郁样行为之间的因果关系研究中,使用通路特异性光遗传学方法,通过记录刺激前后SD大鼠的嗅球和嗅球皮层的局部场电位来研究单个照明序列的影响。研究发现,抑制嗅球到嗅球皮层的传出,可以减少导致快感缺乏的 $\gamma$ 振荡,且可以通过 $\gamma$ 功率幅度预测抑郁样行为的幅度。在Liu等<sup>[22]</sup>的研究中,利用光遗传学技术激活小鼠前额叶皮层的星形胶质细胞和神经元,能够恢复小鼠的功能连接和改善抑郁样行为。光遗传学能够精准调控自由运动动物的特定神经元并特异性地控制神经

环路,极大地促进了抑郁症机制的深入研究。

### 1.6 化学遗传调控

化学遗传学是一种结合化学和遗传学的方法,通过特定化学物质来控制基因表达或蛋白质活性,从而调节神经元的功能。该技术利用经过基因工程改造的受体,这些受体对特定的化学配体具有高度选择性和敏感性。常用的化学遗传工具包括DREADDs(Designer Receptors Exclusively Activated by Designer Drugs),其本质是人工设计一种只专一结合特定的人工设计药物的蛋白质受体<sup>[23]</sup>,这些受体在自然状态下是无活性的,只有在特定化学物质存在时才被激活或抑制。目前仅应用于动物研究中。

在Lu等<sup>[24]</sup>关于对小鼠中内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)与视觉皮层(visual cortex, VC)之间的神经环路在调节抑郁样行为中的作用的研究中,通过使用化学遗传学技术,研究者能够精准控制内嗅皮层神经元的活动,从而观察其对小鼠抑郁样行为的影响。研究发现,激活EC-VC环路可以显著减少抑郁样行为,而抑制该环路则会加重这些行为,化学遗传学干预显示,内嗅皮层与视觉皮层之间的功能连接在调节情绪和行为方面起关键作用。Wu等<sup>[25]</sup>在研究多巴胺通路在睡眠缺失后情感状态转变中的作用中,使用DREADDs技术来特异性激活或抑制多巴胺神经元。化学遗传学技术的应用揭示了特定多巴胺通路在情感状态转变中的关键作用。例如,激活前额叶皮层中的多巴胺神经元可以减轻抑郁样行为。

化学遗传学技术为抑郁症研究提供了强有力的工具,帮助揭示抑郁症的神经机制,提供新的治疗靶点,开发更有效的治疗策略,促进新型治疗方法的临床应用。

## 2 评估指标

评估指标在疾病的诊断、预后评估、治疗效果监测以及新药开发中具有重要作用。由于抑郁症复杂的发病机制,寻找特异的抑郁症评估指标有助于预测疾病的发展,并可为早期诊断与治疗提供支持。血液生化、体液等生物指标对抑郁症的诊断和治疗也具有重要的作用,但作为神经调控的评估指标主要有以下几种分类:动物行为学指标、神经影像学指标以及神经电生理指标。

### 2.1 动物行为学指标

动物行为学指标相较于其他神经生物指标具有

更加直观且易于捕捉的优势,因此在许多研究中,光遗传学、化学遗传学等神经调控方式常常与强迫游泳 (forced swimming test, FST)、旷场实验 (open field test, OFT) 等行为学实验相结合<sup>[26]</sup>。在与疾病相关的行为学表现中,选取合适的行为学指标作为评估指标,可以用于研究相关脑区、环路与相关症状的因果关系。

抑郁样行为的评估是通过一系列行为探针中观察到的行为学反应来进行的,如强迫游泳、旷场、悬尾、蔗糖偏好、高架十字迷宫 (elevated plus maze, EPM) 和社交互动等实验<sup>[27]</sup>。Jia等<sup>[28]</sup>对慢性不可预测应激 (chronic unpredictable stress, CUS) 大鼠的 vmPFC 和海马区,分别通过两种刺激模式——低强度高频刺激 (130 Hz, 100  $\mu$ A) 和高强度低频刺激 (20 Hz, 400  $\mu$ A) 实施 DBS 神

经调控。研究发现,与对照组大鼠相比,CUS 大鼠的蔗糖偏好率显著降低,强迫游泳的静止不动时间显著增加。实施 1 h DBS 后,无论是低强度高频刺激,还是高强度低频刺激均显著降低了 CUS 大鼠强迫游泳的静止不动时间,表明短期的低频和高频 DBS 均具有抗抑郁样行为作用。Bambico等<sup>[29]</sup>通过对 CUS 大鼠腹内侧前额叶皮层 DBS 调控,发现 DBS 不仅使 CUS 大鼠表现出蔗糖偏好增加、强迫游泳中静止时间减少的抑郁样行为的改善,并且高架十字迷宫实验中开放臂停留时间也显著增加,提示 DBS 调控还具有抗焦虑作用。上述的研究说明,动物的行为学指标在抑郁症的研究当中常与神经调控及电生理学相结合,从而进一步揭示复杂精神疾病的发病机制。表 1 归纳总结了抑郁样行为神经调控的动物行为学指标。

**Table 1 Behavioral indicator for neuromodulation of depression-like behaviors in animals**

**表1 抑郁样行为神经调控的动物行为学指标**

神经调控方式	脑区	评估指标	参考文献
化学遗传学	嗅球	OFT中央区停留时间减少,蔗糖消耗减少	[21]
光遗传学	前额叶皮层	FST中不动时间增加,悬尾测试中不动时间增长	[22]
深部脑刺激	海马、vmPFC	蔗糖偏好降低,FST中静止时间增加	[28]
深部脑刺激	vmPFC	蔗糖偏好降低,FST中静止时间增加,EPM实验中开放臂停留时间减少	[29]

vmPFC: 腹内侧前额叶皮质。

## 2.2 神经影像学指标

神经影像学技术的进步为研究抑郁症的脑功能和结构异常提供了新的方法和视角。神经影像学技术包括结构性和功能性影像。结构性影像技术如磁共振成像 (nuclear magnetic resonance imaging, MRI), 主要用于检测大脑的解剖结构变化。功能性影像技术,如功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 和正电子发射断层成像 (positron emission computed tomography, PET), 则用于研究大脑在不同状态下的活动情况。

### 2.2.1 基于MRI的神经影像学指标

MRI 是以体外磁场和体内组织原子核相互作用为基础的一种脑造影成像技术,可较好地地区分灰质与白质。Santos等<sup>[30]</sup>通过对 29 项涉及 MRI 的研究进行荟萃分析发现,重度抑郁症患者普遍存在海马体体积减小。Narita等<sup>[31]</sup>和 Taki等<sup>[32]</sup>研究发现,抑郁症患者双侧额叶内侧部分及右中前回、腹侧前额叶皮质体积减小以及活动度下降<sup>[33]</sup>。Zhang等<sup>[34]</sup>研究发现,抑郁症患者眶额皮质和左颞回中灰质体积减小。综上,MRI 在抑郁症研究中发挥了

关键作用,通过揭示大脑结构和功能的异常,为理解抑郁症的病理机制和开发有效的治疗方法提供了重要支持。未来研究应进一步优化成像技术,结合多模态数据,推动抑郁症的精准诊断和个性化治疗。

### 2.2.2 基于fMRI的神经影像学指标

fMRI 通过检测大脑血流变化来反映神经活动,主要包括两种形式:静息态功能磁共振成像 (resting state functional MRI, rs-fMRI) 和任务态功能磁共振成像 (task functional MRI, task-fMRI)。fMRI 可以识别抑郁症患者大脑中功能异常的区域,如前额叶皮质、杏仁核和海马,并且通过在治疗前后使用 fMRI,研究人员可以评估药物或其他治疗方法的效果,在抑郁症的研究和治疗中发挥了重要作用。研究表明,抑郁症患者常存在不同脑区异常,其中杏仁核、腹内侧前额叶存在反应过激且杏仁核体积下降,背外侧前额叶反应减弱,是特异性较高的脑区<sup>[35]</sup>,另有研究发现,抑郁症患者 task-fMRI 主要表现为较低的任务相关激活<sup>[36]</sup>,但也存在部分脑区(如左侧颞下回、右侧颞中回及额中

回) 激活增强<sup>[37]</sup>。fMRI的研究有助于发现与抑郁症相关的评估指标, 为个性化治疗提供依据。

### 2.2.3 基于PET的神经影像学指标

PET主要基于正电子与电子的湮没效应, 可用于探究抑郁症患者的特征性病理状态和指标。Fu等<sup>[38]</sup>研究发现, 抑郁症患者前额叶区域性脑血流量及葡萄糖标准摄取值降低, 且左额中回可能是重度抑郁症患者的关键功能区域。Su等<sup>[39]</sup>研究发现, 重度抑郁症患者的大脑在许多区域都有灰质体积缺陷, 双侧海马旁回、岛叶以及双侧额叶内侧均明显减少, 并且右半球更容易出现灰质减少和半球间不对称改变, 这表明, 重度抑郁症可能与右脑退化有关。Holmes等<sup>[40]</sup>通过PET比较了14例无药物治疗史的中重度抑郁症患者与13例健康对照者的前扣带回皮质、额叶皮质和绝缘中的转运蛋白利用率, 结果发现, 重度抑郁症患者发作期间前扣带回皮质神经胶质细胞中的转运蛋白可用性增加, 提示小胶质细胞活化, 且其炎症与自杀意念有关, 这为评估重度抑郁症的针对诱因的抗炎治疗提供了新方向。综上, PET在抑郁症治疗中的应用为理解和评估大脑功能和神经化学变化提供了重要手段。未来, 通过新型示踪剂的开发、多模态成像技术的结合和个性化医学的应用, PET有望在抑郁症的诊断、治疗和研究中发挥更大作用。

## 2.3 神经电生理指标

神经电生理技术是指应用电信号反映神经系统功能的技术方法, 能够实时反映脑功能状态和意识状态的变化。神经电生理技术可分为非侵入性技术, 如脑电图(electroencephalography, EEG)和脑磁图(magnetoencephalography, MEG)以及侵入性技术, 如局部场电位(local field potential, LFP)和锋电位(Spikes), 是目前诊断及评估神经系统疾病常用的客观技术。

### 2.3.1 基于EEG的神经电生理指标

EEG是一种通过记录大脑表面电活动的非侵入性技术。EEG通过在头皮上放置电极, 检测由神经元活动引起的电场变化, 可以达到毫秒级时间分辨率, 操作方便、安全。在抑郁症的研究和诊断中, EEG已显示出显著的应用潜力。Miljevic等<sup>[41]</sup>在抑郁症患者EEG功能连接性变化的研究中指出, 不同频段的EEG功能连接性变化与抑郁症的症状和严重程度相关。例如, 抑郁症患者的alpha和theta频段的功能连接性显著降低, 而beta频段的变化则相对较少。在Han等<sup>[42]</sup>的研究中, 通过结合

TMS和EEG技术, 探讨了眶额叶皮层与海马区通路在抑郁症中的作用。研究指出, TMS刺激后, theta频段和gamma频段的功能连接性显著增强。这些频段的变化与大脑情绪调节密切相关。功能连接性的增强可作为评估TMS治疗效果的潜在评估指标。未来, 结合EEG与其他神经影像学技术, 如fMRI和PET, 可以提供更加全面的神经生理学数据, 进一步揭示抑郁症的病理机制和神经网络变化。

### 2.3.2 基于MEG的神经电生理指标

MEG是一种无创伤的、非侵入的脑功能检测技术, 它能够实现对大脑生理电磁信号的实时检测且对人体无副作用。MEG采集系统工作的原理建立在电磁感应定律之上, 当大脑内部神经系统活动时就会在其中形成微弱变化的电流, 这些变化的电流会在大脑表面产生微弱变化的感应磁场, MEG设备通过检测大脑表面微弱的磁场信号, 就能获得大脑内部神经系统的活动信息, 其对大脑皮质功能变化及病变的反映效果较EEG更灵敏。MEG因其高时间分辨率(毫秒级)和高空间分辨率(毫米级)的优势, 被广泛应用于精神类疾病的研究中, 如精神分裂症、帕金森病、儿童自闭症等<sup>[43-45]</sup>。

Zhang等<sup>[46]</sup>的研究中, 通过抑郁症患者的MEG数据分析发现, 脑功能连接性在多个关键脑区之间显著降低, 尤其是在前额叶皮质与边缘系统之间的信息传递减弱, 这与情绪调节和认知功能障碍有关。不同频段的MEG信号显示出特定的连接性变化, 特别是在theta和gamma频段, 抑郁症患者在这些频段的功能连接性显著降低。Du等<sup>[47]</sup>的研究通过MEG技术分析了抑郁症患者在处理负面情绪时的大脑功能网络改变, 结果表明, 抑郁症患者在处理负面情绪时, 前额叶皮质与其他脑区之间的beta波段功能连接性显著降低。MEG的高空间分辨率使其能够精确定位神经调控技术作用的脑区, 帮助优化刺激位置和参数, 提高治疗效果, 通过分析个体脑网络结构和功能连接, 优化刺激位置和参数, 实现个性化治疗。MEG研究将进一步深入, 识别更多与抑郁症相关的评估指标。

### 2.3.3 基于LFP的神经电生理指标

LFP信号是电极尖端附近局部区域的兴奋性和抑制性突触后电位的总和, 反映了局部网络中各神经元的协同作用<sup>[48]</sup>。LFP的优势在于其高空间分辨率, 但由于其属于有损采集, 主要应用于动物研究中。DBS结合LFP技术, 提供了一种先进的神

经调控方法。DBS通过植入电极直接刺激大脑特定区域,有效治疗多种神经精神疾病,结合LFP记录,能够实时监测神经网络活动,提供精确的神经反馈信息。这种结合不仅提高了DBS的疗效,还为个性化治疗策略的制定提供了依据,促进了对神经机制的深入理解。

DBS作为治疗TRD的一种有效手段,已经被广泛研究。不同的DBS靶点在TRD的研究中显示出不同的治疗效果,以下概括了伏隔核(nucleus accumbens, NAc)、缰核、中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、胼胝下扣带回(subequal cingulate cortex, SCC)以及前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)等DBS靶点在TRD中的疗效。

NAc是奖励环路中的关键区域,与快感缺乏有关,快感缺乏是TRD的关键症状。Zhou等<sup>[49]</sup>的研究主要探讨了NAc-DBS对抗抑郁症的作用机制,尤其关注背侧齿状回中的含钙蛋白阳性中间神经元在这一过程中所扮演的角色。研究使用慢性不可预知温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)的抑郁小鼠模型,发现NAc-DBS减轻了抑郁样行为,并逆转了背侧齿状回的high-gamma振荡减少。研究还发现,LFP的变化在DBS开始后很快出现,并在DBS期间持续存在,表明DBS对神经活动的调节是即时且持久的。

缰核作为大脑的反奖赏中心,对其进行DBS调控也能够缓解治疗TRD患者的抑郁症状。在Zhang等<sup>[50]</sup>的研究中,探讨了对TRD患者进行双侧缰核DBS的临床效果及其电生理特征。研究发现,大多数患者在接受双侧缰核DBS后,抑郁症状显著改善,表现为抑郁量表评分的显著降低。通过LFP的记录显示,theta频段表现出显著变化。Akhoondian等<sup>[51]</sup>对CUMS抑郁样大鼠的外侧缰核实施DBS,发现DBS逆转了CUMS大鼠伏隔核异常的振荡模式,theta、alpha、beta和gamma波的功率均降低。这些结果表明,DBS治疗通过调节神经振荡和神经环路来实现其抗抑郁效果,为其临床应用提供了重要的实验基础。

SCC位于前扣带回的腹侧部分,属于边缘系统的一部分,与情绪调节和情感处理密切相关,是DBS的一个潜在靶点。van Rheede等<sup>[52]</sup>在探讨有效的DBS治疗抑郁症后,睡眠时大脑电生理特征变化的研究中,发现在有效的SCC-DBS治疗后,患者的睡眠皮层特征发生了显著变化,这些变化包

括慢波睡眠的增加、快速眼动睡眠的调整以及睡眠中皮层振荡模式和神经网络连接的增强。这些发现表明,DBS不仅改善了抑郁症状,还可能通过调节睡眠和相关的神经生理机制来促进整体疗效。这为进一步理解DBS在抑郁症治疗中的作用机制提供了新的视角。

在PFC脑区的DBS研究中,Bruchim-Samuel等<sup>[53]</sup>研究了对vmPFC进行电刺激,如何作为一种远程控制手段,影响VTA的活动,并改善抑郁样行为。研究发现,vmPFC的电刺激显著增强了VTA的神经活动,同时减轻了动物模型的抑郁症状。该研究表明,vmPFC电刺激通过调节VTA活动,可以作为治疗抑郁症的一种有效方法,提供了新的神经调控策略。

LFP与DBS结合的研究有望推动抑郁症治疗的进一步发展。通过多模态监测和精细化调控,个性化、精准的神经调控治疗将成为可能。此外,随着技术的进步和对抑郁症神经机制理解的加深,DBS的靶点选择和刺激模式也将不断优化,进一步提高治疗效果。

#### 2.3.4 基于Spikes的神经电生理指标

Spikes在抑郁症研究中是一种重要的神经生理学指标,能够提供有关神经元活动和大脑功能的详细信息,具有高时间分辨率的优点。Spikes是记录微电极附近的若干神经元动作电位的总和<sup>[54]</sup>。通过对信号进行高通滤波(0.5~7.5 kHz)和阈值检测获得Spikes。通过比较治疗前后抑郁症患者的Spikes活动,可以评估治疗对神经元活动的影响,进而判断治疗效果。Zhang等<sup>[55]</sup>采用DBS神经调控方式刺激外侧缰核(lateral habenula, LHb)治疗抑郁症的研究中发现,在体电生理记录显示,CUMS增加了LHb中神经元爆发放电,以及对厌恶刺激表现出过度活跃的神经元比例。然而,DBS刺激逆转了CUMS诱导的LHb爆发放电增加和神经元对厌恶刺激的过度活跃,降低了LHb与VTA之间的一致性。研究结果表明,DBS通过逆转局部神经的过度活跃,在LHb中发挥了抗抑郁样作用。

综上所述,神经电生理技术在抑郁症评估指标的研究中,通过实时监测和分析神经活动,识别异常神经模式,评估治疗效果,为抑郁症的研究和开发新的治疗靶点提供了重要的工具。表2系统总结了抑郁症神经调控的神经电生理技术指标。

Table 2 Neurophysiological indicator of neuromodulation for depression

表2 抑郁神经调控的神经电生理指标

神经调控方式	神经电生理技术	脑区	评估指标	参考文献
光遗传学	局部场电位 (LFP)	嗅球、嗅球皮层	嗅球皮层gamma功率降低	[21]
经颅磁刺激	脑电图 (EEG)	海马区、眶额叶皮层	theta、gamma频段功能连接性增强	[42]
经颅磁刺激	脑磁图 (MEG)	皮质-皮质下-边缘系统	beta频段功能连接降低	[47]
深部脑刺激	脑电图 (EEG)	腹侧纹状体、杏仁核	杏仁核gamma功率增加	[20]
深部脑刺激	局部场电位 (LFP)	NAc、背侧齿状回	背侧齿状回high-gamma振荡减少	[49]
深部脑刺激	局部场电位 (LFP)	双侧缰核	theta频段功率增加	[50]
深部脑刺激	局部场电位 (LFP)	腹内侧前额叶皮质、VTA	VTA的theta频段功率降低	[53]
深部脑刺激	锋电位 (Spikes)	外侧缰核	放电速率降低	[55]

### 3 总结与展望

抑郁症的发病机制复杂,特别是在药物治疗MDD没有取得明显效果时,神经调控通过电或磁刺激来调节神经元放电活动,取得了显著的进展。随着TMS、TES、DBS等传统的神经调控技术的应用不断深入,经颅聚焦超声、TI电刺激等新型神经调控技术日益显示出有效性,这些技术通过调节大脑特定区域的神经活动,帮助恢复大脑的正常功能,使得抑郁症的神经调控取得显著进展。这也极大地推动了抑郁症评估指标的研究进程。本文综合分析已有研究成果,提出以下几点展望:

a. 大量研究表明,前额叶皮质、杏仁核、海马、伏隔核和腹侧被盖区等脑区及其相关神经环路在抑郁调控中具有重要作用。然而,这些脑区能够反映抑郁状态的评估指标尚不清晰。结合fMRI和EEG等神经成像技术,可以揭示抑郁症患者关键脑区的异常神经活动,从而为MDD的治疗提供精确的靶点。

b. 在以上几种评估指标中,神经电生理信号在抑郁神经调控的监测和评价中具有优势。脑电、局部场电位等神经电生理指标的研究表明:theta、gamma神经振荡在MDD的机制与神经调控研究中具有重要作用,发展基于特定节律神经振荡的精准调控,并结合神经电生理标志物监测,实现动态实时调控,将极大提高MDD的诊疗效果。

c. 抑郁症具有高度异质性,涉及特异性神经环路的异常连接。传统的“开环”调控难以发现个体症状与神经环路之间的稳定关系,并且目前对抑郁症不同症状维度的神经机制了解甚少。因此从抑郁症患者自身的神经网络特点出发,识别出能反映个体抑郁状态的指标,在受试者处于目标状态时提供

刺激的“闭环”调控策略具有巨大的优势。与神经信号相结合的闭环调控,为研究神经调控的生理基础提供了丰富的可能性,对深入探索脑功能性疾病的网络机制有重要意义。

### 参 考 文 献

- [1] Corrigan A, Pickering G. Ketamine and depression: a narrative review. *Drug Des Devel Ther*, 2019, **13**: 3051-3067
- [2] Zhou B, Zhu Z, Ransom B R, *et al.* Oligodendrocyte lineage cells and depression. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(1): 103-117
- [3] Cole R C, Okine D N, Yeager B E, *et al.* Neuromodulation of cognition in Parkinson's disease. *Prog Brain Res*, 2022, **269**(1): 435-455
- [4] Terranova C, Rizzo V, Cacciola A, *et al.* Is there a future for non-invasive brain stimulation as a therapeutic tool?. *Front Neurol*, 2018, **9**: 1146
- [5] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, *et al.* Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol*, 2017, **128**(9): 1774-1809
- [6] Kennedy S H, Lam R W, McIntyre R S, *et al.* Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments. *Can J Psychiatry*, 2016, **61**(9): 540-560
- [7] O'Brien A T, Bertolucci F, Torrealba-Acosta G, *et al.* Non-invasive brain stimulation for fine motor improvement after stroke: a meta-analysis. *Eur J Neurol*, 2018, **25**(8): 1017-1026
- [8] Lefaucheur J P, André-Obadia N, Antal A, *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 2014, **125**(11): 2150-2206
- [9] Cheng C M, Li C T, Tsai S J. Current updates on newer forms of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Adv Exp Med Biol*, 2021, **1305**: 333-349
- [10] Segal S K, Weber C L, Kaplan A M, *et al.* A novel sequential bilateral neurostimulation approach for treatment-resistant

- depression involving high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the left dorsolateral prefrontal cortex and intermittent theta burst to the right dorsolateral prefrontal cortex. *Brain Stimul*, 2023, **16**(6): 1719-1721
- [11] 张洋, 李武, 王丽娜. 经颅交流电刺激治疗抑郁障碍的研究进展. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, **47**(8): 505-508  
Zhang Y, Li W, Wang L N. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2021, **47**(8): 505-508
- [12] Grossman N, Bono D, Dedic N, *et al.* Noninvasive deep brain stimulation *via* temporally interfering electric fields. *Cell*, 2017, **169**(6): 1029-1041.e16
- [13] Wessel M J, Beanato E, Popa T, *et al.* Noninvasive theta-burst stimulation of the human striatum enhances striatal activity and motor skill learning. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(11): 2005-2016
- [14] Liu R, Zhu G, Wu Z, *et al.* Temporal interference stimulation targets deep primate brain. *Neuroimage*, 2024, **291**: 120581
- [15] 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. *Nat Commun*, 2023, **14**(1): 5318
- [16] Chou T, Deckersbach T, Guerin B, *et al.* Transcranial focused ultrasound of the amygdala modulates fear network activation and connectivity. *Brain Stimul*, 2024, **17**(2): 312-320
- [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 Med Case Rep*, 2023, **17**(1): 449
- [18] 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. *Lancet Psychiatry*, 2017, **4**(11): 839-849
- [19] Sheth S A, Bijanki K R, Metzger B, *et al.* Deep brain stimulation for depression informed by intracranial recordings. *Biol Psychiatry*, 2022, **92**(3): 246-251
- [20] Scangos K W, Khambhati A N, Daly P M, *et al.* Closed-loop neuromodulation in an individual with treatment-resistant depression. *Nat Med*, 2021, **27**(10): 1696-1700
- [21] Li Q, Takeuchi Y, Wang J, *et al.* Reinstating olfactory bulb-derived limbic gamma oscillations alleviates depression-like behavioral deficits in rodents. *Neuron*, 2023, **111**(13): 2065-2075.e5
- [22] Liu J, Mo J W, Wang X, *et al.* Astrocyte dysfunction drives abnormal resting-state functional connectivity in depression. *Sci Adv*, 2022, **8**(46): eabo2098
- [23] Zhu H, Aryal D K, Olsen R H J, *et al.* Cre-dependent DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs) mice. *Genesis*, 2016, **54**(8): 439-446
- [24] Lu J, Zhang Z, Yin X, *et al.* An entorhinal-visual cortical circuit regulates depression-like behaviors. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**: 3807-3820
- [25] Wu M, Zhang X, Feng S, *et al.* Dopamine pathways mediating affective state transitions after sleep loss. *Neuron*, 2024, **112**(1): 141-154.e8
- [26] Muir J, Lopez J, Bagot R C. Wiring the depressed brain: optogenetic and chemogenetic circuit interrogation in animal models of depression. *Neuropsychopharmacology*, 2019, **44**(6): 1013-1026
- [27] Berton O, McClung C A, Dileone R J, *et al.* Essential role of BDNF in the mesolimbic dopamine pathway in social defeat stress. *Science*, 2006, **311**(5762): 864-868
- [28] Jia L, Sun Z, Shi D, *et al.* Effects of different patterns of electric stimulation of the ventromedial prefrontal cortex on hippocampal-prefrontal coherence in a rat model of depression. *Behav Brain Res*, 2019, **356**: 179-188
- [29] Bambico F R, Bregman T, Diwan M, *et al.* Neuroplasticity-dependent and-independent mechanisms of chronic deep brain stimulation in stressed rats. *Transl Psychiatry*, 2015, **5**(11): e674
- [30] Santos M A O, Bezerra L S, Carvalho A R M R, *et al.* Global hippocampal atrophy in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Trends Psychiatry Psychother*, 2018, **40**(4): 369-378
- [31] Narita K, Suda M, Takei Y, *et al.* Volume reduction of ventromedial prefrontal cortex in bipolar II patients with rapid cycling: a voxel-based morphometric study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2011, **35**(2): 439-445
- [32] Taki Y, Kinomura S, Awata S, *et al.* Male elderly subthreshold depression patients have smaller volume of medial part of prefrontal cortex and precentral gyrus compared with age-matched normal subjects: a voxel-based morphometry. *J Affect Disord*, 2005, **88**(3): 313-320
- [33] 嵯传君. 不同类别抑郁的MRI特征及其对首发抑郁早期定性诊断研究的启示. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, **23**(5): 477-478  
Zhuo C J. *Chin J Behav Med Brain Sci*, 2014, **23**(5): 477-478
- [34] Zhang T, Zhao B, Shi C, *et al.* Subthreshold depression may exist on a spectrum with major depressive disorder: evidence from gray matter volume and morphological brain network. *J Affect Disord*, 2020, **266**: 243-251
- [35] Lin W, He Z, Liu Y, *et al.* The core neural mechanisms underlying depression disorder: a Meta-analysis of fMRI studies. *Sci Sin-Vitae*, 2015, **45**(12): 1214-1223
- [36] Alders G L, Davis A D, MacQueen G, *et al.* Escitalopram ameliorates differences in neural activity between healthy comparison and major depressive disorder groups on an fMRI Emotional conflict task: a CAN-BIND-1 study. *J Affect Disord*, 2020, **264**: 414-424
- [37] 宋筱蕾, 穆新暖, 于美霞, 等. 首发轻中度抑郁症患者治疗前后脑任务态功能磁共振研究. *临床放射学杂志*, 2019, **38**(7): 1174-1179  
Song X L, Mu X N, Yu M X, *et al.* *J Clin Radiol*, 2019, **38**(7): 1174-1179
- [38] Fu C, Shi D, Gao Y, *et al.* Functional assessment of prefrontal lobes in patients with major depression disorder using a dual-mode technique of 3D-arterial spin labeling and (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography. *Exp Ther Med*, 2017, **14**(2): 1058-1064



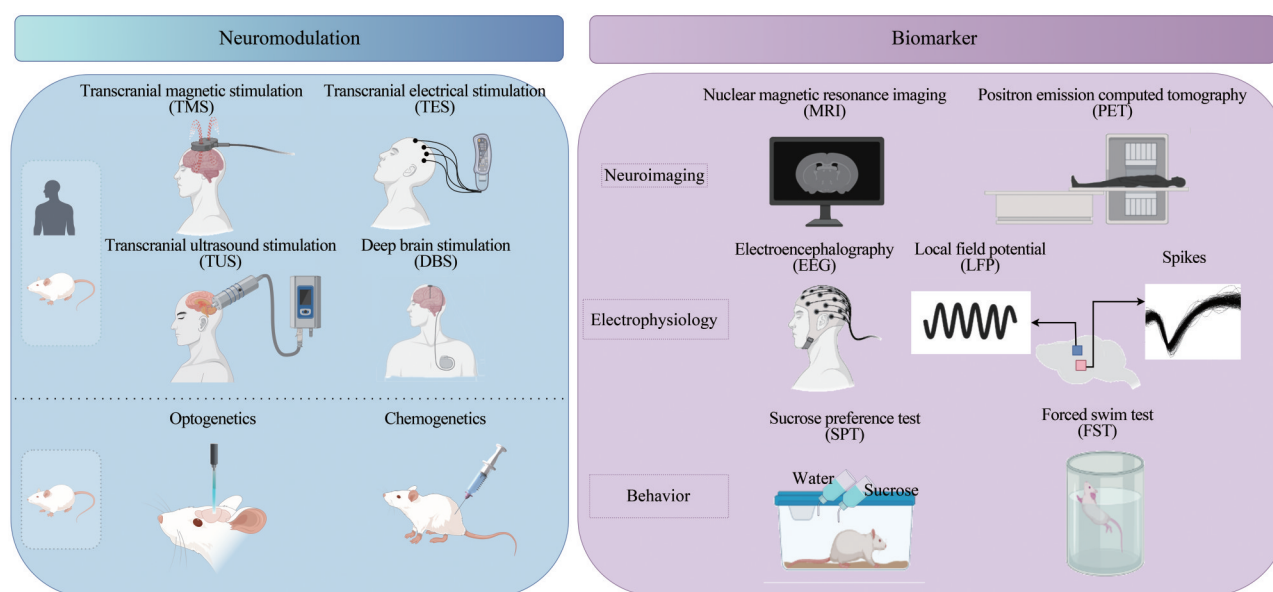
- [39] Su L, Cai Y, Xu Y, *et al.* Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of positron emission tomography studies. *BMC Psychiatry*, 2014, **14**: 321
- [40] Holmes S E, Hinz R, Conen S, *et al.* Elevated translocator protein in anterior cingulate in major depression and a role for inflammation in suicidal thinking: a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*, 2018, **83**(1): 61-69
- [41] Miljevic A, Bailey N W, Murphy O W, *et al.* Alterations in EEG functional connectivity in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*, 2023, **328**: 287-302
- [42] Han S, Li X X, Wei S, *et al.* Orbitofrontal cortex-hippocampus potentiation mediates relief for depression: a randomized double-blind trial and TMS-EEG study. *Cell Rep Med*, 2023, **4**(6): 101060
- [43] Sure M, Mertiens S, Vesper J, *et al.* Alterations of resting-state networks of Parkinson's disease patients after subthalamic DBS surgery. *Neuroimage Clin*, 2023, **37**: 103317
- [44] Duan F, Watanabe K, Yoshimura Y, *et al.* Detection of atypical network development patterns in children with autism spectrum disorder using magnetoencephalography. *PLoS One*, 2017, **12**(9): e0184422
- [45] Jia Y, Kudo K, Hinkley L B N, *et al.* Abnormal information flow in schizophrenia is linked to psychosis. *Schizophr Bull*, 2022, **48**(6): 1384-1393
- [46] Zhang X, Xie J, Fan C, *et al.* Research on the MEG of depression patients based on multivariate transfer entropy. *Comput Intell Neurosci*, 2022, **2022**: 7516627
- [47] Du Y, Hua L, Tian S, *et al.* Altered beta band spatial-temporal interactions during negative emotional processing in major depressive disorder: an MEG study. *J Affect Disord*, 2023, **338**: 254-261
- [48] Mishra A, Shah H A, McBriar J D, *et al.* Local field potentials in deep brain stimulation: investigation of the most cited articles. *World Neurosurg X*, 2023, **17**: 100140
- [49] Zhou H, Zhu J, Jia J, *et al.* The antidepressant effect of nucleus accumbens deep brain stimulation is mediated by parvalbumin-positive interneurons in the dorsal dentate gyrus. *Neurobiol Stress*, 2022, **21**: 100492
- [50] Zhang C, Zhang Y, Luo H, *et al.* Bilateral Habenula deep brain stimulation for treatment-resistant depression: clinical findings and electrophysiological features. *Transl Psychiatry*, 2022, **12**(1): 52
- [51] Akhondian M, Rashtiani S, Khakpour-Taleghani B, *et al.* Lateral habenula deep brain stimulation alleviates depression-like behaviors and reverses the oscillatory pattern in the nucleus accumbens in an animal model of depression. *Brain Res Bull*, 2023, **202**: 110745
- [52] van Rheede J J, Alagapan S, Denison T J, *et al.* Cortical signatures of sleep are altered following effective deep brain stimulation for depression. *Transl Psychiatry*, 2024, **14**(1): 103
- [53] Bruchim-Samuel M, Lax E, Gazit T, *et al.* Electrical stimulation of the vmPFC serves as a remote control to affect VTA activity and improve depressive-like behavior. *Exp Neurol*, 2016, **283**(Pt A): 255-263
- [54] Brette R. Philosophy of the spike: rate-based vs. spike-based theories of the brain. *Front Syst Neurosci*, 2015, **9**: 151
- [55] Zhang Y, Ma L, Zhang X, *et al.* Deep brain stimulation in the lateral habenula reverses local neuronal hyperactivity and ameliorates depression-like behaviors in rats. *Neurobiol Dis*, 2023, **180**: 106069

## Application and Evaluation of Neuromodulation in Major Depressive Disorder\*

LI Yu-Qing, JIE Hui-Cong, GUO Jiang-Zi-Hui, LIU Tiao-Tiao, ZHENG Xu-Yuan\*\*

(School of Biomedical Engineering and Technology, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Depression, also known as major depressive disorder (MDD), is an emotional disorder characterized by low mood, decreased interest, and lack of energy, which imposes a heavy burden on families and society. Neuromodulation technology has made significant progress in improving depressive symptoms by using invasive or non-invasive methods, such as electricity and magnetism, to regulate neural activity in specific areas of the brain. Determining objective evaluation indicators can provide reliable basis for the development of neural regulation strategies and efficacy evaluation in MDD. This article systematically reviews the latest application progress of non-invasive neural regulation techniques such as transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial electrical stimulation (TES), and transcranial ultrasound stimulation (TUS), as well as invasive neural regulation techniques such as deep brain stimulation (DBS), optogenetics, and chemical genetics in MDD. The focus is on exploring behavioral, neuroimaging, and neurophysiological evaluation indicators of neural regulation, providing direction for the development of precise and personalized neural regulation schemes and assessment tools for MDD in the future.

**Key words** major depressive disorder, non-invasive regulation, invasive regulation, evaluation index

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0232

**CSTR:** 32369.14.pibb.20240232

\* This work was supported by a grant from Tianjin Science and Technology Plan Project (23JCYBJC00210).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-22-83336939, E-mail: zhengxuyuan@tmu.edu.cn

Received: May 28, 2024 Accepted: October 25, 2024