

耳电针刺刺激迷走神经治疗难治性抑郁症的 静息态 fMRI 和 MRS 初步研究

陈丽梅, 李小娇, 许 可, 高德强, 韩 铭, 方继良
(中国中医科学院广安门医院放射科, 北京 100053)

[摘要] 抑郁症是一种常见的心境障碍, 部分患者对抗抑郁药物治疗反应不佳, 成为难治性抑郁症(TRD)。颈部手术植入式迷走神经刺激仪是 TRD 辅助的治疗技术, 但耳电针刺刺激迷走神经治疗尚未应用到 TRD 的治疗中。对 1 例 TRD 患者采用耳电针刺刺激迷走神经治疗 8 周, 临床症状明显改善; 治疗前后 fMRI 扫描发现默认网络的功能连接增强。通过对该例 TRD 的分析, 初步探讨耳电针刺刺激迷走神经治疗的临床有效性及潜在神经机制, 以期为今后开展大样本临床试验提供依据。

[关键词] 针刺, 耳; 迷走神经; 抑郁症; 磁共振成像; 磁共振波谱学

抑郁症是世界范围内的精神疾病, 发病率高。虽抗抑郁药种类繁多, 但仍约 35% 的患者症状无法缓解, 发展成难治性抑郁症(treatment resistant Depression, TRD)^[1-2]。TRD 的定义是: 至少 2 种抗抑郁药足量足疗程治疗后无效^[3]。侵入性迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS) 是一种神经调控疗法, 美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 在 2005 年批准其用于治疗 TRD, 但因其需要手术, 限制了临床应用。为此, 中国中医科学院针灸研究所研发了耳迷走神经刺激治疗仪(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS), 其治疗普通抑郁症的功效与侵入性 VNS 相似^[4-6], 但对 TRD 治疗的有效性尚不确定。因此, 笔者开展相关临床试验以证明 taVNS 的有效性(临床批准号: ChiCTR1800014277), 并探讨其潜在的治疗脑机制。

临床试验于 2018 年 4 月开始, 招募的第 1 例 TRD 患者为 55 岁男性, 有 20 年抑郁症病史, 包括选择性 5 羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs)的药物帕罗西汀、西酞普兰、艾司西酞普兰、舍曲林和 5-HT 及去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(SNRI)度洛西汀等 5 种抗抑郁药对其均无效, 主治医师根据 TRD 诊断标准确诊^[3]。该患者入组时, 17 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-17)、14 项汉密尔顿焦虑量表(HAMA-14)、抑郁自评量表(SDS)、焦虑自评量表(SAS)评分分别为 18、20、46、55 分。

以往研究^[4]均使用 VNS 和抗抑郁药联合治疗

TRD, 若突然停药可能导致患者症状恶化, 本试验应用 taVNS 合并舍曲林(H: 10980141) (50 mg/d) 进行治疗。治疗于 4 月 10 日开始, 持续 8 周。taVNS 每日 2 次(早晚各一次), 耳夹夹在双侧耳甲部位, 每次 30 min, 参数如下: 强度 4~6 mA, 频率 4~20 Hz, 疏密波, 波宽 <1 ms。本研究方案经我院伦理委员会批准, 且患者签署知情同意书。

在 taVNS 治疗前和治疗 8 周之后, 均采用 3.0 T MRI 扫描仪(Magnetom Skyra, Siemens, 德国)行 BOLD fMRI 和 Mega-press ¹H-MRS 扫描。BOLD fMRI 扫描持续 6 min 9 s (TR 2 500 ms, TE 30 ms, 层厚 3 mm, 43 层)。利用三维立体回波序列 (TR 5 000 ms, TE 2.98 ms, 厚层 1 mm) 获取 T₁ 加权结构图像。采用 MRS 扫描探测神经递质的浓度, 包括 γ -氨基丁酸(GABA) 和谷氨酸(Glu)。MRS 扫描的 ROI 位于前扣带回喙部皮层(rostral anterior cingulate cortex, rACC), 大小 35 mm × 30 mm × 25 mm。

静息状态 fMRI 数据的预处理包括去除前 10 个时间点、头动校正、时间校正, 采用去除脑白质、脑脊液/协变量的干扰, 行空间标准化(将功能像配准到 T₁ 加权结构像上)、空间平滑(采用 4 mm 半宽高的高斯核)、去线性漂移和 0.01~0.1 Hz 的滤波处理。选择情绪和认知加工中关键脑区的双侧 rACC 作为种子区域^[7]。左侧 rACC、右侧 rACC 中心坐标分别是 (-4, 37, 0; 4, 37, 0), 半径 3 mm。提取种子区域信号的平均时间序列, 并计算其与整个大脑其他部分的相关性。fMRI 统计结果行 GRF 校正, 取阈值体系水平 $P < 0.01$, 簇水平 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

治疗后, 该患者症状得到改善, HAMD、HAMA、SDS、SAS 评分分别降至 1、2、20、22 分。随访 3 个月

DOI: 10.3969/j.issn.1672-0512.2019.03.001
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81273674, 81774433)。
[通信作者] 方继良, E-mail: fangmggh@163.com。
陈丽梅, 李小娇为并列第一作者。

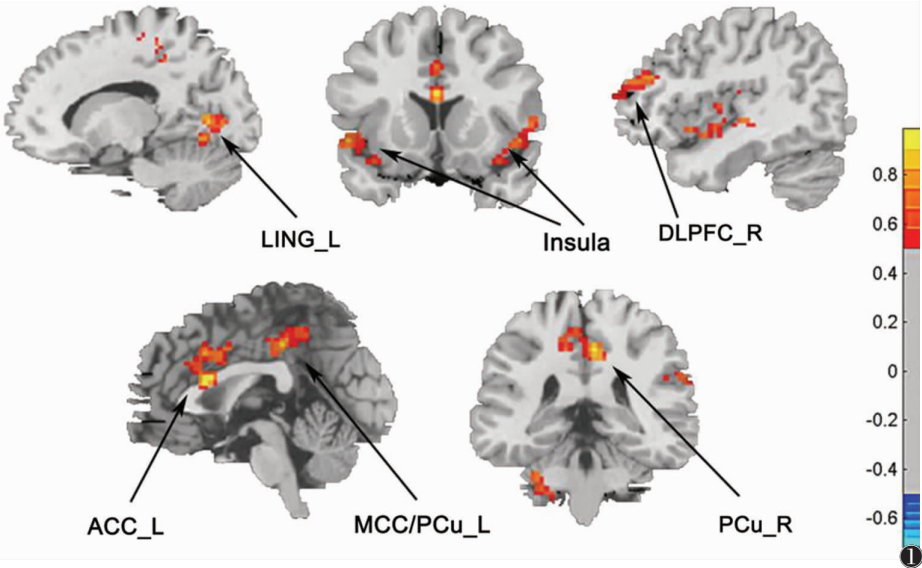


图 1 在耳迷走神经刺激治疗仪治疗后前扣带回喙部(rACC)功能连接的变化。红色部分表示前扣带回治疗后比治疗前增加的功能连接。L(左侧),R(右侧),LING(舌回),Insula 岛叶,DLPFC(背外侧前额叶皮质),ACC(前扣带回皮层),MCC(中扣带皮层),PCu(前楔回)。颜色条表示功能连接的强度

未复发。在右侧 rACC 与舌回,左侧 rACC 与岛叶,背外侧前额叶皮质(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC),前扣带回皮层(anterior cingulate cortex, ACC),中扣带皮层(middle cingulate cortex,MCC)和楔前叶功能连接增加(图 1)。治疗前后的 GABA 浓度分别为 0.020 4、0.078 1,Glu 浓度分别为 0.012 5、0.070 1,表明治疗后 GABA 和 Glu 浓度显著降低。

治疗 8 周后患者抑郁症状减少 50%以上,表明 taVNS 治疗效果明显。同时,左侧 rACC 和双侧楔前叶,双侧岛叶,右侧 DLPFC,左侧 ACC,左侧 MCC;右侧 rACC 和左侧舌回之间的功能连接明显增强;另外,rACC 区域 GABA 的 Glu 神经递质浓度降低。

楔前叶是默认网络中的重要脑区,其在静息状态下高度活跃且参与自身内省相关的认知活动。DLPFC 和 ACC 是情绪和奖惩环路中的关键脑区^[8]。作为情绪和凸显网络的中心,岛叶在抑郁症神经病理学中很重要,相关研究^[9]认为岛叶可作为 taVNS 抑郁症疗效的潜在预测因子。以上脑区的功能连接能被 VNS 所调制^[4,6,9]。

TRD 患者存在默认网络前后脑区的功能连接减低。默认网络的功能紊乱与抑郁症特征性的自省、情感认知和情绪调节异常有关^[10]。本研究治疗结果表明,taVNS 可增强 DMN 的功能连接。因此,增强的功能连接可能是 TRD 患者改善抑郁症状的重要原因,与笔者之前关于 taVNS 治疗普通抑郁症的研究结果^[6,9]相似。舌状回位于视觉相关的枕叶皮质内,是视觉中枢重要组成部分,患者多年视物模糊的症状在治疗 2 个月后缓解可能与该区域的功能变化有关。

此外,患者治疗后 GABA 和 Glu 浓度降低。既

往研究^[11]显示,TRD 患者的枕叶皮质和 ACC 中 GABA 和 Glu 代谢异常。由此推测,治疗后 rACC 中降低的 GABA 和 Glu 浓度可能与 taVNS 对 TRD 的疗效相关。

本研究局限性:本试验设计最理想的方案是让 TRD 患者仅接受 taVNS 治疗而不服用药物,以证明 taVNS 单纯治疗的效果。然而,终止药物治疗可能存在伦理问题,故采用舍曲林与 taVNS 联合治疗。由于该患者之前对舍曲林的足量、足疗程治疗无反应,因此,可认为其临床症状改善和脑功能变化主要归功于 taVNS 而不是抗抑郁药,但尚需扩大样本量进一步证实。

致谢:感谢王红星教授、王丽博士后、刘春红教授、孔健副教授对本论文的指导。

[参考文献]

[1] 李小娇,方继良. 迷走神经刺激术治疗难治性抑郁症脑影像研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志,2018,44(4):242-245.

[2] Rush AJ,Trivedi MH,Wisniewski SR,et al. Acute and long-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps:a STAR*D report[J]. Am J Psychiatry,2006,163: 1905-1917.

[3] Sackeim HA. The definition and meaning of treatment-resistant depression[J]. Clin Psychiatry,2001,62:10-17.

[4] Conway CR,Chibnall JT,Gebara MA,et al. Association of cerebral metabolic activity changes with vagus nerve stimulation antidepressant response in treatment-resistant depression[J]. Brain Stimul,2013,6:788-797.

[5] Hein E,Nowak M,Kiess O,et al. Auricular transcutaneous electrical nerve stimulation in depressed patients:a randomized controlled pilot study[J]. Neural Transm,2013,120:821-827.

论 著

第三脑室造瘘术后脑脊液流通性 MRI 不同序列评估的对比研究

郑召龙¹,牛庆亮¹,武希庆¹,汤颖²

(1.山东省潍坊市中医院影像科,山东 潍坊 261041;2.山东省潍坊市人民医院保健科,山东 潍坊 261041)

[摘要] 目的:应用 MRI 3D-CUBE T₂WI、三维稳态进动快速成像序列(3D-FIESTA)及相位对比 MRI 电影(Pc cine MRI)序列对神经内镜第三脑室造瘘术(ETV)术后患者造瘘口脑脊液通路进行评估,以比较 3 个序列间的差异及临床应用范畴,进一步实现 ETV 术后脑脊液评估的 MRI 个体化及最优化扫描。方法:应用 3.0 T MRI 对 12 例经 ETV 治疗的梗阻性脑积水患者行颅脑 MRI 复查,并分别行矢状位 3D-CUBE T₂WI、3D-FIESTA 及轴位 Pc cine MRI 序列扫描。结果:7 例 3 个序列对造瘘口是否通畅的诊断分级完全一致;4 例检查中 1 种序列评估存在可疑病变,经 3 种序列综合评估,最终诊断为通畅,后期随访中得到证实;1 例心率不齐无法完成 Pc cine MRI 者,经 3D-CUBE T₂WI、3D-FIESTA 序列诊断为通畅,并在后期随访中得到验证。结论:3D-CUBE T₂WI 在 ETV 术后评估中是最简单、有效的序列,在复杂或可疑患者中 3D-FIESTA 和 Pc cine MRI 可作为补充序列。

[关键词] 磁共振成像;脑积水;脑室造口术;第三脑室

Comparative study to assess cerebrospinal fluid flow of post endoscopic third ventriculostomy by MRI Zheng Zhaolong, Niu Qingliang, Wu Xiqing, Tang Ying*. *Department of Healthcare, Weifang People's Hospital, Weifang, 261041, China.

[Abstract] Objective:To assess cerebrospinal fluid (CSF) flow in patients with endoscopic third ventriculostomy (ETV) by 3D-CUBE T₂WI, 3D-FIESTA and Pc cine MRI sequence, and to compare the differences and clinical applications between the three series, further realize the individualization and optimization MRI scan protocols for CSF evaluation with ETV patients. **Methods:** 12 patients with obstructive hydrocephalus who were treated with ETV were examined by 3.0 T MRI, and the sagittal 3D-CUBE T₂WI, 3D-FIESTA and Pc cine MRI were scanned. **Results:**The diagnostic scores of fistulae in 7 patients were identical with that of unobstructed fistulae by 3 sequences. Among the 4 patients, one sequence was assessed with suspicious lesions, and the final diagnosis was unobstructed by the comprehensive evaluation of other three sequences, which was confirmed in the later follow-up. A patient with irregular heart rate who could not complete Pc cine MRI was confirmed after 3D-CUBE T₂WI and 3D-FIESTA diagnosis. **Conclusion:**The 3D-CUBE T₂WI sequence seems to be the simplest and most efficient one for determination of ETV patients, and the 3D-FIESTA and Pc cine MRI can be used as an effective complementary sequence in complex or suspicious cases.

[Key words] Magnetic resonance imaging; Hydrocephalus; Ventriculostomy; Third Ventricle

脑积水是神经外科常见病之一。神经内镜第三

脑室造瘘术(endoscopic third ventriculostomy,ETV)因创伤小、手术结果更符合正常脑脊液生理循环,是近年来治疗梗阻性脑积水的首选方法^[1]。但据文献^[2]报道,在 ETV 术后长期的临床观察及随访过程中仍有 40%的失败率,甚至有死亡风险。因此,建立

DOI:10.3969/j.issn.1672-0512.2019.03.002

[基金项目] 潍坊市科技发展计划课题(2015WS064)。

[通信作者] 汤颖,E-mail:350609606@qq.com。

[6] Fang J,Rong P,Hong Y,et al. Transcutaneous vagus nervestimulation modulates default mode network in major depressive disorder[J]. Biol psychiatry,2016,79:266-273.

[7] Pizzagalli DA. Frontocingulate dysfunction in depression:toward biomarkers of treatment response[J]. Neuropsychopharmacology,2011,36:183-206.

[8] Umemoto A,HajiHosseini A,Yates ME,et al. Reward-based contextual learning supported by anterior cingulate cortex. Cogn Affect Behav[J]. Neurosci,2017,17:642-651.

[9] Fang J,Egorova N,Rong P,et al. Early cortical biomarkers of longitudinal transcutaneous vagus nerve stimulation treatment success in depression[J]. Neuroimage Clin,2016,14:105-111.

[10] de Kwaasteniet BP,Rive MM,Ruhé HG,et al. Decreased resting-state connectivity between neurocognitive networks in treatment resistant depression[J]. Front Psychiatry,2015,6:28.

[11] Price RB,Shungu DC,Mao X,et al. Amino acid neurotransmitters assessed by ¹H MRS:Relationship to treatment-resistance in major depressive disorder[J]. Biol Psychiatry,2009,65:792-800.

(收稿日期 2019-03-22)