

# 脑深部电刺激对海马齿状回神经发生的影响

贺星惠 综述 杨治权 审校

中南大学湘雅医院神经外科 湖南 长沙 410008

**摘要:** 在成年海马齿状回中,每天都有成千上万的新生神经元形成并在发育过程中逐渐整合到原有的齿状回神经网络中。目前认为海马齿状回神经发生与海马相关的认知功能有关。脑深部电刺激是近年新兴的一项神经调控技术,对阿尔茨海默病等认知功能受损的疾病具有确切的临床疗效。近年来有研究发现,脑深部电刺激对海马齿状回神经发生存在影响。本文就脑深部电刺激对海马齿状回神经发生的影响及其与海马相关认知功能的关系进行综述。

**关键词:** 神经发生; 脑深部电刺激; 海马

在成年中枢神经系统中,神经发生主要存在于海马齿状回(dentate gyrus)和室管膜下区(sub-ventricular zone)<sup>[1]</sup>。研究表明成年海马齿状回的神经发生(neurogenesis)可以影响与海马相关的学习、记忆等认知功能<sup>[2]</sup>。脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)于20世纪70年代最先应用于慢性疼痛的治疗,是通过电刺激脑深部核团来治疗中枢神经系统疾病的一项新技术,并因其损伤小、作用可逆、参数可调等优点而广受关注。近年来, DBS对于阿尔茨海默病、RTT综合征、难治性抑郁等认知功能受损疾病的疗效在动物实验及临床应用中均得到了验证。但是,目前对于其治疗机制并不明确。最近,有研究发现DBS可以对海马的神经发生产生影响,这为探索DBS的治疗机制提供了新的启示。本文就近年来DBS对海马齿状回神经发生的影响及其与海马相关认知功能的关系进行简要综述。

## 1 正常海马齿状回神经发生

1965年Altman和Das在成年啮齿动物的海马齿状回中发现神经发生现象,极有力的冲击了以往认为成年中枢神经系统中不存在神经发生的观点。在随后的研究中,相继发现了在猿猴等灵长类动物的海马齿状回中也存在神经发生现象。1998年, Eriksson研究发现在人类的海马齿状回中也存在神经发生现象<sup>[3]</sup>。这说明成年中枢神经系统中,不同物种间海马齿状回神经发生现象在成年中枢神经系统中普遍存在。

目前认为海马齿状回的干细胞局限于其亚颗

粒层<sup>[4]</sup>,其形态和功能特征与胶质细胞类似,可以在齿状回中增殖分化成新生神经元,新生神经元迁移至齿状回颗粒细胞层并发出突起,发出的树突投射至内分子层,轴突投射至海马的CA1区及CA3区。随后,未成熟神经元逐渐发育成熟成为颗粒细胞并与内嗅皮层及CA3区和CA1区神经元建立突触联系,从而整合到海马的神经环路中发挥其功能。海马齿状回的神经发生通常维持在较低水平<sup>[5]</sup>。但是,在不同的应激状态下可以发生较大的改变<sup>[6]</sup>。以上这些过程为海马区神经网络的可塑性提供了基础。

## 2 DBS对海马齿状回神经发生的影响

### 2.1 丘脑前核电刺激

丘脑前核(anterior nucleus of thalamus)是Papez环路的重要组成部分,一方面,丘脑前核与乳头体之间存在大量往返纤维,另一方面,又发出投射至扣带回,从而与海马联系。丘脑前核是目前应用DBS治疗难治性癫痫最常用的靶点,且通过多中心临床试验证明其确切有效<sup>[7]</sup>。Toda等通过在大鼠在双侧丘脑前核给予不同参数的DBS后发现:高频电刺激(50 Hz、130 Hz, 2.5 V, 80  $\mu$ s)可以导致海马齿状回神经发生增加2~3倍,而低频电刺激(10 Hz, 2.5 V, 80  $\mu$ s)则对神经发生没有明显影响,且神经发生后的新生神经元可以长期存活并发育成熟成为成熟的神经元<sup>[8]</sup>。该团队在随后的研究中发现,丘脑前核高频电刺激(130 Hz, 2.5 V, 90  $\mu$ s)不仅能增加正常海马的齿状回神经发生,还能有效逆转皮质酮对海马神经发生的抑制作用。且在DBS干预28天以后,干预组的记忆力较对照

基金项目:中南大学中央高校基本科研业务费专项资金(2015zzts295)

收稿日期:2015-10-15;修回日期:2015-12-30

作者简介:贺星惠(1991-),男,神经外科在读硕士研究生,研究方向:海马神经发生;脑浮部电刺激治疗难治性癫痫的机制研究。

通讯作者:杨治权(1966-),男,神经外科副主任医师,副教授,博士,研究方向:脑浮部电刺激、治疗难治性癫痫、帕金森病等的临床与机制研究。

组明显改善<sup>[9]</sup>。这与海马齿状回神经发生开始到新生神经元发育并整合海马神经网络的时间相匹配<sup>[10]</sup>。另一项研究则对丘脑前核电刺激影响海马齿状回神经发生的效应细胞进行了研究,研究表明DBS后海马齿状回内的静止祖细胞总数量基本稳定,而放大祖细胞数量明显增加,且放大祖细胞数量的增长主要来源于其自身的对称分裂而非静止祖细胞的不对称分裂<sup>[11]</sup>。最近一项研究表明大鼠的单侧丘脑前内侧核电刺激可以导致同侧海马齿状回神经发生增加而对侧维持在基线水平,且增加的神经发生在齿状回尾部最为明显,齿状回的喙部最弱。而用相同的参数刺激丘脑腹内侧核则未观察到类似现象<sup>[12]</sup>。

## 2.2 内嗅皮层电刺激

内嗅皮层( entorhinal cortex) 是海马齿状回的主要传入通路。Stone等<sup>[13]</sup>通过对内嗅皮层进行电刺激发现:高频电刺激(130 Hz, 90  $\mu$ s)内嗅皮层可以导致同侧海马齿状回神经发生增加,并在刺激之后3~5天达到峰值,约为正常情况下的2倍。增加的新生神经元可以正常发育成熟并整合到齿状回神经环路中,从而使得实验动物在接受刺激6周以后的空间记忆力增加。不同的刺激时长(30 min, 60 min, 120 min)与海马神经发生增加的程度有一定的关系,60 min的刺激后齿状回神经发生明显较30 min增加,然而120 min的刺激和60 min的刺激相比则差异无统计学意义。另外,不同的电流强度(50  $\mu$ A, 250  $\mu$ A, 500  $\mu$ A)对齿状回神经发生也有一定的影响。虽然不同强度的电流刺激对神经发生的数量影响基本没有差异,但是高强度的电流(250  $\mu$ A, 500  $\mu$ A)刺激以后,在门区和内分子层发现了异位的新生神经元。

## 2.3 穹窿-海马伞电刺激

穹窿( fornix) 是Papez环路的重要组成部分,与海马相邻,海马结构的多数传出纤维都通过海马伞进入穹窿,再从穹窿投射至乳头体,丘脑前核等结构。Hao等应用DBS(130 Hz, 60  $\mu$ s)刺激RTT综合征模型小鼠的穹窿-海马伞( fimbria - fornix) (持续给予2周的DBS刺激,每天1小时),待DBS刺激完成3周后发现海马齿状回新生神经元数量明显增加,且RTT综合征模型小鼠的空间学习和记忆力明显改善<sup>[14]</sup>。

## 2.4 隔核电刺激

隔核( septal nuclei) 是边缘系统的重要组成部分

分,也参与构成Papez环路。Jeong da在痴呆模型的内侧隔核给予电刺激(60 Hz, 50  $\mu$ A, 120  $\mu$ s)后也发现刺激后海马齿状回神经发生增加,且DBS干预后的痴呆模型大鼠记忆力较对照组有所改善<sup>[15]</sup>。

## 2.5 伏隔核电刺激

伏隔核( nucleus accumbens) 在解剖位置上与边缘系统相邻,并接受一部分来自杏仁、海马的投射纤维。Schmuckermair等在焦虑抑郁模型中应用高频电刺激(130 Hz, 100  $\mu$ A, 60  $\mu$ s)刺激伏隔核发现海马齿状回新生神经元较对照组增加<sup>[16]</sup>。

## 2.6 前额腹内侧皮质电刺激

前额腹内侧皮质( ventromedial prefrontal cortex) 在记忆的形成与保留中起着重要作用,且与和记忆相关的海马结构之间存在着往返的纤维联系。Liu等在SD大鼠痴呆模型中,通过DBS刺激(连续4周,每天1小时,130 Hz, 200  $\mu$ A, 100  $\mu$ s)前额腹正中皮质发现海马区与神经发生相关的基因表达上调。跟假刺激组相比,DBS组与神经发生相关的NeuN/Rbfox3基因表达上调了2倍,Dcx、Syn、Nes基因表达增加超过1倍,与神经元迁移分化相关的Angpt2基因表达也明显增加,形态学分析也表明海马齿状回新生神经元增加,而且实验中的痴呆模型大鼠的记忆力在DBS刺激后明显改善<sup>[17]</sup>。

## 2.7 丘脑底核电刺激

丘脑底核( subthalamic nucleus) 电刺激是目前临床运用DBS治疗帕金森病最常用的有效靶点。Khaindrava等利用大鼠的帕金森病模型进行丘脑底核高频电刺激(130 Hz, 80  $\mu$ A, 80  $\mu$ s),并对海马齿状回的神经发生情况进行了观察,研究发现电刺激治疗后并未导致海马齿状回神经发生的增加,但是治疗后的海马齿状回新生神经元存活率高于对照组<sup>[18]</sup>。

## 3 DBS影响海马齿状回神经发生的可能机制

海马齿状回神经发生可受到脑神经营养因子、5-羟色胺等因素的调控。但是,目前对于DBS影响海马齿状回神经发生的机制仍不清楚。结合文献分析,推测有以下几种可能。

### 3.1 5-羟色胺

5-羟色胺( 5-Hydroxytryptamine) 是一种可以促进海马神经元分化的神经递质。Radley和Acobs研究发现癫痫持续状态后海马齿状回神经发生的增加依赖5-羟色胺,将其拮抗后,癫痫持续状态所导致的神经发生被明显抑制<sup>[19]</sup>。Mirski在研究DBS刺激丘脑前核治疗难治性癫痫时也发现:接受DBS

治疗后的大鼠丘脑前核的5-羟色胺水平明显增高<sup>[20]</sup>。由此可以推测, DBS可能是通过增加5-羟色胺的水平来促进海马齿状回的神经发生。

### 3.2 脑源性神经营养因子

脑源性神经营养因子( brain-derived neurotrophic factor)可以促进神经元的生长并在维持突触的功能及神经元的可塑性方面起着重要作用。在抗抑郁药物治疗中发现: 海马齿状回神经发生的增加程度与抗抑郁治疗后脑源性神经营养因子的上调程度相一致<sup>[21]</sup>。Hoyer通过分析一位接受DBS刺激外侧僵核治疗的难治性抑郁患者发现其血清中的BDNF在接受DBS治疗13周以后明显增加<sup>[22]</sup>。因此, BDNF也可能在DBS对海马齿状回神经发生的影响中发挥作用。

综上所述, 脑深部电刺激海马周围的结构, 特别是刺激Papez环路中的结构时能促进海马齿状回神经发生。并且, 新产生的神经元可能与海马相关的认知功能之间存在着联系。但是, 目前关于DBS对海马齿状回神经发生影响的机制还知之甚少, 有待进一步研究, 5-羟色胺和脑源性神经营养因子可能在其中起着一定的作用。

#### 参 考 文 献

- [1] Kuruba R, Hattiangady B, Shetty AK. Hippocampal neurogenesis and neural stem cells in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* ,2009 ,14 Suppl 1: 65-73.
- [2] Kempermann G. Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci* ,2002 ,22: 635-638.
- [3] Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T, et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* ,1998 ,4: 1313-1317.
- [4] Yoshimi K, Ren YR, Seki T, et al. Possibility for neurogenesis in substantia nigra of parkinsonian brain. *Ann Neurol* ,2005 ,58: 31-40.
- [5] von Bohlen Und Halbach O. Immunohistological markers for staging neurogenesis in adult hippocampus. *Cell Tissue Res* ,2007 ,329: 409-420.
- [6] Uda M, Ishido M, Kami K, et al. Effects of chronic treadmill running on neurogenesis in the dentate gyrus of the hippocampus of adult rat. *Brain Res* ,2006 ,1104: 64-72.
- [7] Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia* ,2010; 51: 899-908.
- [8] Toda H, Hamani C, Fawcett AP, et al. The regulation of adult rodent hippocampal neurogenesis by deep brain stimulation. *J Neurosurg* ,2008 ,108: 132-138.
- [9] Hamani C, Stone SS, Garten A, et al. Memory rescue and enhanced neurogenesis following electrical stimulation of the anterior thalamus in rats treated with corticosterone. *Exp Neurol* ,2011 ,232: 100-104.
- [10] Kee N, Teixeira CM, Wang AH, et al. Preferential incorporation of adult-generated granule cells into spatial memory networks in the dentate gyrus. *Nat Neurosci* ,2007 ,10: 355-362.
- [11] Encinas JM, Hamani C, Lozano AM, et al. Neurogenic hippocampal targets of deep brain stimulation. *J Comp Neurol* ,2011 ,519: 6-20.
- [12] Chamaa F, Sweidan W, Nahas Z, et al. Thalamic Stimulation in Awake Rats Induces Neurogenesis in the Hippocampal Formation. *Brain Stimul* 2015. Sep 15. pii: S1935-861X(15)01127-4.
- [13] Stone SS, Teixeira CM, Devito LM, et al. Stimulation of entorhinal cortex promotes adult neurogenesis and facilitates spatial memory. *J Neurosci* ,2011 ,31: 13469-13484.
- [14] Hao S, Tang B, Wu Z, et al. Forniceal deep brain stimulation rescues hippocampal memory in Rett syndrome mice. *Nature* ,2015 ,526: 430-434.
- [15] Jeong da U, Lee JE, Lee SE, et al. Improvements in memory after medial septum stimulation are associated with changes in hippocampal cholinergic activity and neurogenesis. *Biomed Res Int* ,2014 ,2014: 568-587.
- [16] Schmuckermair C, Gaburro S, Sah A, et al. Behavioral and neurobiological effects of deep brain stimulation in a mouse model of high anxiety-and depression-like behavior. *Neuropsychopharmacology* ,2013 ,38: 1234-1244.
- [17] Liu A, Jain N, Vyas A, et al. Ventromedial prefrontal cortex stimulation enhances memory and hippocampal neurogenesis in the middle-aged rats. *Elife* 2015 ,4. doi: 10.7554/eLife.04803.
- [18] Khaindrava V, Salin P, Melon C, et al. High frequency stimulation of the subthalamic nucleus impacts adult neurogenesis in a rat model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* ,2011 ,42: 284-291.
- [19] Radley JJ, Jacobs BL. Pilocarpine-induced status epilepticus increases cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats via a 5-HT1A receptor-dependent mechanism. *Brain Res* ,2003 ,966: 1-12.
- [20] Mirski MA, Ziai WC, Chiang J, et al. Anticonvulsant serotonergic and deep brain stimulation in anterior thalamus. *Seizure* ,2009 ,18: 64-70.
- [21] Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, et al. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry* ,2000; 48: 732-739.
- [22] Hoyer C, Kranaster L, Sartorius A, et al. Long-term course of brain-derived neurotrophic factor serum levels in a patient treated with deep brain stimulation of the lateral habenula. *Neuropsychobiology* ,2012 ,65: 147-152.