doi:10.11659/jjssx.01E016092

·综 述·

脑深部电刺激术治疗肥胖症的研究进展

冉冬芝,吴良平,张玉新 (广州军区广州总医院普外科,广东 广州 510010)

Research progress of deep brain stimulation for the treatment of obesity

RAN Dong-zhi, WU Liang-ping, ZHANG Yu-xin (Department of General Surgery, Guangzhou General Hospital of Guangzhou Command, Guangzhou Guangdong 510010, China)

[摘 要] 脑深部电刺激术(DBS)主要用于顽固性疼痛、退行性及运动障碍性疾病的治疗。在肥胖症的研究中发现,DBS 技术可以通过调节特定大脑区域的活动来有效控制与肥胖患者密切相关的体内能量平衡,即热量摄入及能量支出,因而该技术可以应用于肥胖症的治疗。本文主要阐述 DBS 技术在肥胖治疗过程中已有的、潜在的脑内靶刺激区域及其研究手段,来探讨 DBS 在改善糖尿病患者疾病进程中的有效性。

[关键词] 肥胖症;脑深部电刺激术;脑区;基因探索;光遗传学

[中图分类号] R656.6+1 [文献标识码] A [收稿日期] 2016-04-12

体重指数(body mass index,BMI)通常作为判断肥胖与否的标准,健康状态 BMI 范围为 18.5~24.9 kg/m^2;肥胖状态 BMI 范围为大于 30 kg/m^2。按照该标准,世界卫生组织估计全球大约有 6 亿人肥胖。过去 30 年间,由于静态生活方式的出现、城市化进程的推进、基因遗传学的改变及高热量食物的摄取等因素,全球肥胖患者的数量足足增加了 4 倍,这使各种相关并发症大幅度增高、死亡率上升,并且这些现象随着时间的推移越来越严重。近年来,我国肥胖症快速蔓延,成人肥胖率呈现"爆炸性增长"。目前肥胖已不仅仅是个人问题,更是一个社会问题,寻找针对肥胖症的有效治疗方法已经十分必要。

1 脑深部电刺术(DBS)的主要脑部区域

目前用于治疗肥胖症的方法主要有控制饮食、运动、药物及与大脑系统和肠道系统有关的各种手术等[1],并且也获得了一定的效果,但是这些治疗手段各有优缺点且适应证不同。归功于脑功能成像等技术的应用及发展,脑深部电刺激术(deep brain stimulation,DBS)的临床应用得到了推广,虽然其主要应用于如帕金森病等神经退行性疾病、特发性震颤及肌张力障碍等疾病的缓解[2],但有研究证实应用 DBS 进行神经系统疾病治疗时,患者获得了食欲降低及体质量减轻的效果,提示深入研究 DBS 技术并将之应用于肥胖症治疗是可行的[2-3]。

在目前的电刺激治疗中,下丘脑作为与食物摄取等活动密切相关的脑区,主要参与控制机体对食物的获取及自身体质量的增减,动物实验报道证实经电刺激训练后,下丘脑对于食物的摄取量有明显影响,并且动物的体质量明显降低[3]。

1.1 外侧下丘脑

外侧下丘脑(lateral hypothalamic,LHA)通常被定义为"摄食中枢",主要控制机体全身的糖代谢,含有分泌食欲肽和黑色素聚集激素 2 种与食欲相关神经肽的神经元及去甲肾上腺素等多种物质,以调控自身摄食活动[4]。LHA 是下丘脑中表达瘦素受体的主要部位,动物实验及人体基因学研究均证实瘦素缺失与肥胖症的发生有密切联系[5]。不管是瘦素受体的减少,还是瘦素活性降低亦或是其他原因造成的肥胖症,作为与瘦素有密切联系的下丘脑区域,LHA 都是研究及应用 DBS 治疗肥胖症的靶区域[6]。但是同样也出现了 LHA 区域受损或是高频的电刺激时,机体摄食行为改变及后续体质量减轻的现象[7]。这些研究结果的不确定性提示深入探索 LHA 作为治疗肥胖症以控制体内能量平衡的重要性。2013 年 Whiting 等[8]关于双外侧丘脑进行 DBS 之后的安全性检测跟踪报道为 DBS 可以作为治疗肥胖症的手段提供了有力的临床证据。他们对 3 例进行胃旁路手术以期控制体质量但是却失败的肥胖症患者进行大脑双侧 LHA-DBS 治疗,在进行连续 DBS 治疗之后的跟踪随访中,接受治疗的患者体质量有明显的下降,且没有出现明显的心理及生理副作用。

[基金项目] 广州市科技计划项目(201508020002)

[通信作者] 张玉新,E-mail:zhangyuxin-53825@163.com.cn

1.2 腹内侧下丘脑

腹内侧下丘脑(ventromedial hypothalamus,VMH)通常被定义为“饱食中枢”,控制机体对食物的消耗量及后续体质量的改变,该部位也存在蛋白质类激素瘦素参与的代谢调节[9]。早在20世纪60年代,Morgane[10]就发现对实验鼠VMH用60 Hz的电刺激时,实验鼠食欲下降,连续5 d的刺激下食欲下降更加明显。Ruffin等[11]的研究也显示,当对VMH区域用50~60 Hz的频率进行电刺激时,实验动物摄食减少、体质量减轻。Atrens等[12]还观察到由交感神经系统参与控制的体内脂肪分解增加,并且在此频率电刺激下实验动物代谢速度及能量的消耗有所增加。这提示电刺激在机体的能量平衡中具有两方面的作用,即先通过电刺激分解储存在身体里的脂肪获得能量,给机体供能,然后这种新产生的能量最终减少了机体对食物的摄取。虽然这些研究都只是进行短期(几天或几周)观察,并未进行长期的实验跟踪,但对于发现DBS潜在的功能有不可估量的价值。值得注意的是,在2008年,Hamani等[3]给1例肥胖患者两侧VMH植入DBS电极后,该患者产生了“似曾相识”的感觉和一种身处另外一个环境中的错觉,这一副作用的产生要求在现有研究的基础上对VMH-DBS进行更深层次的探索。

2 DBS研究热点与前景

考虑到DBS治疗肥胖症时对于靶区域认识及使用技术的短缺,在未来的工作中应该更加注重有效、明确的靶区域研究以及高效的辅助手段引进。通过对术后患者脑部磁共振成像定位可以观察到与静息代谢率减少有关的有效区域位于LHA的中部,但是与其相邻的其他核团及白质结构如内侧前脑束、下丘脑内侧视前区等同样会受到电刺激的影响。

2.1 伏隔核

目前,针对DBS肥胖症治疗的目标神经系统区域研究已经深入细化到大脑认知奖赏系统水平,相关调查研究发现肥胖患者大脑奖赏神经环路在其病态摄食行为中表现出了特有的调节作用[13],这一系统包括有伏隔核(nucleus accumbens,NAc)等。认知奖赏系统与调节机体对食物“渴望”的大脑区域密切相关,与相关核团控制区域具有一定重叠。伏隔核是维持体内奖赏系统平衡的重要部分[14],NAc壳部是目前DBS研究的重点区域,但是DBS作用于NAc的具体机制并不明确。中脑边缘皮质系统多巴胺(dopamin,DA)通路,通过介导奖赏系统参与食物摄取的调控,并且从中脑腹侧被盖区神经元发出投射纤维将神经信号传递到伏隔核[15]。有研究表明肥胖症患者纹状体部DA信号存在异常[16],这种DA神经元通过强制性食物摄取来弥补奖赏性系统的功能异常,动物实验结果显示DA神经传导有损伤的DIO鼠摄取更多高能量食物补偿DA信号改变造成的能量不平衡,但是该DA神经元损伤通过DBS-NAc得到了修复,并且摄食行为异常也得到一定改善。

进行肥胖症外科手术治疗之后发现,D2受体数量增加;NAc-DBS之后,同样观察到脑内D2受体数量的增加[17]。因此,DBS可能影响NAc中神经电信号传递的潜在机制是:DBS影响从腹侧被盖区投射到NAc的神经元的细胞兴奋性,促进了DA的释放;同时也观察到DBS影响从皮质投射到NAc区域的神经元的细胞兴奋性[18],最终影响了神经递质的释放。NAc和所谓的控制奖赏性行为的皮质-纹状体-苍白球-丘脑-皮质环路(CSPTC)有密切的联系,在肥胖症情况之下该环路也受到了明显的影响,因此另外一种说法是DBS影响了CSPTC环路中各种神经元的同步化活动[19],从而影响了摄食行为的发生。

2.2 海马

有报道称人类小脑或是海马神经元受到损伤可能与之后的超重或肥胖的产生有一定联系,并且肥胖症患者发生了一定的认知异常,学习及记忆损伤[20]。在控制食物摄取中具有非常重要作用的瘦素对奖赏性及记忆相关形成过程也有一定的影响,并且瘦素缺失肥胖大鼠模型的海马依赖型记忆弱于一般的正常大鼠[21]。对肥胖症进行LHA-DBS时,可能激活与空间信息整合,学习记忆形成等过程相关的海马、杏仁核等区域的糖代谢[22],临床试验报道双侧下丘脑DBS治疗的肥胖患者表现出了海马依赖性记忆功能的改善[3]。值得注意的是,LHA-DBS治疗时,其他与奖赏认知、学习记忆有关的脑部区域的电信号同样会受到电刺激的影响,包括海马、乳头体及隔核等。电刺激治疗肥胖症的效果可能是许多不同通路、区域共同作用的结果,除了与食物、体质量有密切关系的下丘脑,也不排除如海马之类平常对于体质量控制等关系不是很紧密的区域在肥胖症治疗中的作用,这就需要更进一步的探索与验证。

2.3 基因探索

现在对于 DBS 的作用机制研究也集中在基因表达领域。在高频刺激之下,存在于受刺激部位神经传导系统中的任何一种基因都有可能受到影响,并且全基因谱分析等技术为研究刺激之下各基因产生的改变提供了助力,为研究与 DBS 手术治疗相关的分子机制及细胞改变提供了可能。随着基因技术的发展,我们能够检测到在刺激之后,发生改变的重要转录因子在全基因组中位置[23],并且观察到刺激区域 DNA 甲基化及组蛋白修饰等的变化。DBS 作为一种已经被 FDA 认证为治疗帕金森等运动障碍型疾病的安全治疗方法[24],已有具体的实验方法介绍在治疗之后,测定丘脑前核等部所表达产生的 DNA、cDNA 及 RNA 等物质的含量变化[25]。虽然以上都是针对 DBS 治疗神经系统疾病的研究,但是这同样为寻找 DBS 治疗肥胖症的深层次机制提供新的思路及方法。现有数据表明,在非电刺激区域存在影响机体饥饿、摄食、满足等的神经调控基因,这对于研究人类肥胖症有重要的作用[26]。因此,这使得在 DBS 治疗之后,对调节摄食及能量消耗的神经通路的各个脑部区域、各种有可能改变的基因进行检测具有不可忽视的重要性。

2.4 光遗传学

光遗传学(Optogenetics)是一种通过转基因及光学技术使活体组织或细胞可视的获得或者失去某些特定功能的技术[27]。现目前光遗传学技术被许多科学家应用到脑部功能的研究,为研究大脑系统在肥胖症的发生中所发挥的作用提供了新的技术手段。阿黑皮素原神经元在维持机体正常摄食行为及体内能量的平衡中有重要的作用,一项最新研究发现,刺激运用光遗传学技术转入了光敏蛋白的 POMC 神经元及刺鼠肽基因相关蛋白神经元时可以有效控制实验动物的摄食行为,并且这种控制摄食行为的强度与所使用的光源刺激强度有关[28]。因此,作为在神经科学领域运用得相对比较成熟的研究技术,虽然没有明确的光遗传学在探究 DBS 治疗肥胖症机制研究的相关报道,但是随着对光遗传学、肥胖症及 DBS 更深入的了解,我们应该寻求它们之间的结合点为研究 DBS 的作用机制发掘更加高速有效的潜在科学方法。

3 展望

鉴于肥胖症在个体健康及公共医疗保健系统的巨大影响,现有的针对肥胖症治疗的方法总存在着或多或少的问题,这就迫切需要新治疗手段的探索与开发。在过去的 25 年里,DBS 作为一种相对安全的脑部电刺激方法,为肥胖症的治疗提供了新的思路,并且一定程度上在肥胖症的治疗中取得了鼓舞人心的效果。因此,为了使 DBS 更好的应用于肥胖症的治疗,应该深入对 DBS 治疗肥胖症的作用机制及最新辅助手段的研究,在现有 DBS 大脑刺激区域的基础上,寻找更加准确、有效的目标区域;一系列其他科技方法,比如光遗传学技术,转基因技术等在 DBS 治疗作用机制研究及辅助治疗上的应用等。同时,未来的一部分研究应该致力于动物模型的建立,并应用其进行 DBS 治疗肥胖症机制研究及临床应用探索。我们相信,经过一系列的探索努力,DBS 能够成为针对肥胖症治疗的有效手段之一。

[参考文献]

[1] 黎 飞,张玉新,吴良平,等. 不同体重指数的 2 型糖尿病腹腔镜胃旁路术后临床疗效对比研究[J]. 局解手术学杂志,2015,24(2):150 - 153. doi:10.11659/jjssx.12E014046.

[2] Cleary DR, Raslan AM, Rubin JE, et al. Deep brain stimulation entrains local neuronal firing in human globus pallidus internus[J]. J Neurophysiol, 2013, 109(4): 978 - 987. doi:10.1152/jn.00420.2012.

[3] Hamani C, McAndrews MP, Cohn M, et al. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation[J]. Ann Neurol, 2008, 63(1): 119 - 123. doi:10.1002/ana.21295.

[4] De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(1): 322 - 327. doi:10.1073/pnas.95.1.322.

[5] Münzberg H, Björnholm M, Bates SH, et al. Leptin receptor action and mechanisms of leptin resistance[J]. Cell Mol Life Sci, 2005, 62(6): 642 - 652. doi:10.1007/s00018 - 004 - 4432 - 1.

[6] Schloegl H, Percik R, Horstmann A, et al. Peptide hormones regulating appetite--focus on neuroimaging studies in humans[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2011, 27(2): 104 - 112. doi:10.1002/dmrr.1154.

[7] Sani S, Jobe K, Smith A, et al. Deep brain stimulation for treatment of obesity in rats[J]. J Neurosurg, 2007, 107(4): 809 - 813. doi: 10.3171/JNS - 07/10/0809.

[8] Whiting DM, Tomycz ND, Bailes J, et al. Lateral hypothalamic area deep brain stimulation for refractory obesity: a pilot study with preliminary data on safety, body weight, and energy metabolism: Clinical article[J]. J Neurosurg, 2013, 119(1): 56 - 63. doi:10.3171/2013.2.JNS12903.

[9] Dhillon H, Zigman JM, Ye C, et al. Leptin directly activates SF1 neurons in the VMH, and this action by leptin is required for normal body-weight homeostasis[J]. Neuron, 2006, 49(2): 191 - 203. doi:10.1016/j.neuron.2005.12.021.

[10] Morgane PJ. Distinct "feeding" and "hunger motivating" systems in the

lateral hypothalamus of the rat[J]. Science,1961,133(3456):887 - 888.

[11] Ruffin M,Nicolaidis S. Electrical stimulation of the ventromedial hypothalamus enhances both fat utilization and metabolic rate that precede and parallel the inhibition of feeding behavior[J]. Brain Res,1999,846(1):23 - 29. doi:10.1016/S0006 - 8993(99)01922 - 8.

[12] Atrens DM,Siviy SM,Holmes LJ,et al. Hypothalamic modulation of thermogenesis and energy substrate utilization[J]. Brain Res Bull,1987,18(3):303 - 308. doi:10.1016/0361 - 9230(87)90007 - 4.

[13] Gearhardt AN,Yokum S,Orr PT,et al. Neural correlates of food addiction[J]. Arch Gen Psychiatry,2011,68(8):808 - 816. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.32.

[14] Kenny PJ. Reward mechanisms in obesity:new insights and future directions[J]. Neuron,2011,69(4):664 - 679. doi:10.1016/j.neuron.2011.02.016.

[15] Volkow ND,Wang GJ,Baler RD. Reward,dopamine and the control of food intake:implications for obesity[J]. Trends Cogn Sci,2011,15(1):37 - 46. doi:10.1016/j.tics.2010.11.001.

[16] Geiger BM,Behr GG,Frank LE,et al. Evidence for defective mesolimbic dopamine exocytosis in obesity-prone rats[J]. FASEB J,2008,22(8):2740 - 2746. doi:10.1096/fj.08 - 110759.

[17] Halpern CH,Tekriwal A,Santollo J,et al. Amelioration of binge eating by nucleus accumbens shell deep brain stimulation in mice involves D2 receptor modulation[J]. J Neurosci,2013,33(17):7122 - 7129. doi:10.1523/JNEUROSCI.3237 - 12.2013.

[18] Sesia T,Bulthuis V,Tan S,et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell increases impulsive behavior and tissue levels of dopamine and serotonin[J]. Exp Neurol,2010,225(2):302 - 309. doi:10.1016/j.expneurol.2010.06.022.

[19] Cohen MX,Axmacher N,Lenartz D,et al. Nuclei accumbens phase synchrony predicts decision-making reversals following negative feedback[J]. J Neurosci,2009,29(23):7591 - 7598. doi:10.1523/JNEUROSCI.5335 - 08.2009.

[20] Elias MF,Elias PK,Sullivan LM,et al. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension:the Framingham heart study[J]. Int J Obes Relat Metab Disord,2003,27(2):260 - 268. doi:10.1038/sj.ijo.802225.

[21] Winocur G,Greenwood CE,Piroli GG,et al. Memory impairment in obese Zucker rats:an investigation of cognitive function in an animal model of insulin resistance and obesity[J]. Behav Neurosci,2005,119(5):1389 - 1395. doi:10.1037/0735 - 7044.119.5.1389.

[22] O'Mara SM,Sanchez-Vives MV,Brotons-Mas JR,et al. Roles for the subiculum in spatial information processing,memory,motivation and the temporal control of behaviour[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry,2009,33(5):782 - 790. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.03.040.

[23] Park PJ. ChIP-seq:advantages and challenges of a maturing technology[J]. Nat Rev Genet,2009,10(10):669 - 680. doi:10.1038/nrg2641.

[24] Sankar T,Tierney TS,Hamani C. Novel applications of deep brain stimulation[J]. Surg Neurol Int,2012,3(Suppl 1):S26 - 33. doi:10.4103/2152 - 7806.91607.

[25] Perlmutter JS,Mink JW. Deep brain stimulation[J]. Annu Rev Neurosci,2006,29:229 - 257. doi:10.1146/annurev.neuro.29.051605.112824.

[26] Friedman JM. Obesity:Causes and control of excess body fat[J]. Nature,2009,459(7245):340 - 342. doi:10.1038/459340a.

[27] Yizhar O,Fenno LE,Davidson TJ,et al. Optogenetics in neural systems[J]. Neuron,2011,71(1):9 - 34. doi:10.1016/j.neuron.2011.06.004.

[28] Williams KW,Elmquist JK. Lighting up the hypothalamus:coordinated control of feeding behavior[J]. Nat Neurosci,2011,14(3):277 - 278. doi:10.1038/nn0311 - 277.

(编辑:魏 源)