

## 精神障碍类疾病神经调控新进展

张新, 吴精川, 陈亮

(复旦大学附属华山医院神经外科/国家神经疾病医学中心, 上海 200040)

**【摘要】**精神障碍类疾病是一类涉及认知、情感、思维和行为的疾病,其临床表现各异,致病机制复杂,病因尚未被彻底阐明,目前仍无有效的针对性治疗方案,是当前医学领域的难点之一。近年研究结果表明,以电、磁、光、声为基础开发的新型神经调控手段可以有效的治疗或缓解各类药物难治性精神类疾病的临床症状。因此本文将聚焦于总结和回顾各类新型神经调控手段的研发与应用进展,为精神障碍类疾病治疗方案的更新提供新思路。

**【关键词】**精神障碍;神经调控;脑深部电刺激;迷走神经刺激;经颅磁刺激

**【中图分类号】**R749

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2024-04-13

## New advances in neuromodulation for mental disorders

Zhang Xin, Wu Jingchuan, Chen Liang

(Department of Neurosurgery, Huashan Hospital, Fudan University/National Medical Center for Neurological Diseases)

**【Abstract】**Mental disorders encompass a spectrum of conditions involving disturbances in cognition, emotion, thinking, and behavior, with diverse clinical manifestations and complex pathogenic mechanisms. The etiology of these disorders remains unclear, and there are still no effective targeted treatment regimens, posing a significant challenge in the field of medicine. Recent research findings have shown that novel neuroregulation techniques based on electricity, magnetism, light, and sound can effectively treat or alleviate the clinical symptoms of various medically intractable mental disorders. Therefore, this article summarizes and reviews the advances in the development and application of various novel neuroregulation techniques, so as to provide new insights for updating the treatment regimens for mental disorders.

**【Key words】**mental disorders; neuromodulation; deep brain stimulation; vagus nerve stimulation; transcranial magnetic stimulation

精神障碍指因认知、情感、行为和意志等精神活动不同程度受损的脑功能障碍<sup>[1]</sup>。据世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 最新统计结果显示,全球共有近 9.7 亿各类精神障碍患者,且因人口老龄化、新型冠状病毒 (corona virus disease 2019, COVID-19) 大流行、药物滥用等多种因素的干扰,各类精神疾病的患病人数逐年增加<sup>[2]</sup>。既往针对精神类疾病的治疗方案主要以药物治疗和心理行为治疗为主,但因疾病的病因及发病机制未明,缺乏针对性治疗药物,目前的药物治疗方案仅可在短期内控制部分症状,且受限于人体耐药性及药物副作用,部分患者会发展为药物难治性精神障碍<sup>[3]</sup>。

随着研究的不断深入,在过去的几十年中,对精神障碍

类疾病的概念已经从探讨单一的“化学分子失衡”转变为探讨多遗传因素及发育进程中细胞和相关分子异常导致的神经环路结构和功能的障碍。利用新型的功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 和各类脑电图 (electroencephalogram, EEG) 技术,研究人员在解剖结构的基础上对大脑进行功能区亚分类并描绘不同脑区间的功能连接。通过给予不同的任务模块或切换不同的认知情境,研究人员逐步确定了一些与各类精神类疾病相关的皮层或皮层下脑功能区<sup>[4-6]</sup>。为了进一步明确和验证各功能区及其连接在各类精神障碍中的作用,研究人员开发了基于电、磁、光、声等物理介质的新型神经调控手段。本文以常见的精神类疾病为切入点,重点探讨各类新型神经调控手段对精神障碍类疾病的治疗作用及潜在机制。

## 1 神经调控

既往研究发现,局部脑区 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺等神经递质的失衡是引起脑功能异常,导致精神障碍类

作者简介:张新, Email: xinzhanghs@126.com,

研究方向:功能神经外科,神经调控。

通信作者:陈亮, Email: hschenliang@fudan.edu.cn。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:82272116)。

优先出版: <https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1042.004>

(2024-05-16)

疾病发生的关键因素<sup>[7-8]</sup>。基于此,传统意义上的神经调控主要指应通过补充相关神经递质或应用化合物作用于相关递质受体来发挥增强或减弱局部神经元突触间传递的作用,以达到调控脑功能的目的。研究发现,神经细胞自发活动或响应蛋白、补体、嘌呤等递质信号时会发放特殊的节律信号,可以电信号的形式被捕捉和记录<sup>[9-10]</sup>。基于神经元电信号特性而研发的各类头皮脑电图和皮层脑电图,使研究人员在传统解剖结构的基础上对大脑皮层进行了更为细致的功能亚区分类<sup>[11-12]</sup>;而立体脑电图(stereotactic electroencephalogram, SEEG)的研发及应用拓展了多脑区在时间及空间上的联系<sup>[13-14]</sup>。基于细胞的电属性,研究人员利用电、磁、光、声等物理手段,通过侵入性或非侵入性技术开发了新型神经调控手段。这些手段能够直接干扰中枢神经系统、周围神经系统中相邻或远隔部位的神经元膜电位或细胞电传导,以发挥细胞兴奋、抑制或调节作用(图1)。目前,在神经病理性疾病中,以脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)、迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)和重复性经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)为代表的新型神经调控手段已广泛应用于癫痫、帕金森病及肌张力障碍等疾病,并取得了较好的临床疗效。在精神类疾病领域,应用神经调控治疗各类精神类疾病的历史由来已久,1948年Heath RG和Pool JL<sup>[15]</sup>首次报道使用DBS刺激尾状核头治疗抑郁症合并厌食症;1995年George MS等<sup>[16]</sup>首次报道rTMS可缓解抑郁症患者的部分临床症状;2000年Rush AJ等<sup>[17]</sup>首次报道使用VNS治疗药物难治性抑郁症。但由于各类精神

疾病致病机制复杂及各类神经调控手段作用机制未明,精神类疾病的神经调控治疗仍处于小规模探究阶段。

## 2 新型神经调控手段对各类精神障碍的治疗效果

### 2.1 强迫症

强迫性障碍[国际疾病分类法(international classification of diseases, ICD) 11: 6B20]又名强迫症(obsessive-compulsive disorder, OCD)是一种以强迫思维和(或)强迫行为为主要临床表现的精神疾病,患者常伴有严重的焦虑、抑郁和社会功能等损害<sup>[18]</sup>。目前针对强迫症公认的一线治疗方案以认知行为治疗结合选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reabsorption inhibitors, SSRI)为主<sup>[19]</sup>。但研究表明,近1/3的OCD患者在经过标准的一线综合治疗后,临床症状无明显缓解,发展为药物难治性强迫症。

DBS通过将电极植入脑内特定深层靶点,利用特定频率电脉冲来激活或抑制脑深部功能核团神经兴奋性以实现调节特定神经环路、治疗脑功能性疾病的目的。DBS自20世纪80年代起被逐渐应用于运动障碍性疾病的治疗中,在过去几十年有超过数十万人次植入<sup>[20]</sup>。在OCD领域,2009年美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准DBS作为一种神经调控的新型疗法,应用于改善难治性强迫症患者的一系列临床症状<sup>[21]</sup>。DBS相比于传统的内囊前肢损毁术具有非破坏、精准定位、精确刺激、可调节及可逆性等优点。当前DBS治疗OCD的靶点主要集中于

调控手段	脑深部电刺激	迷走神经刺激	经颅磁刺激
调控方式	侵入式	<ul style="list-style-type: none"> <li>侵入式</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>非侵入式</li> </ul>
刺激位置	<ul style="list-style-type: none"> <li>中脑</li> <li>丘脑</li> <li>苍白球</li> <li>纹状体</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>迷走神经</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>背外侧额叶</li> <li>初级运动皮层</li> </ul>
刺激参数	<ul style="list-style-type: none"> <li>低频: 8~30 Hz</li> <li>高频: 50~250 Hz</li> <li>电压: 1~20 V</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>频率: 30 Hz</li> <li>强度: 1.5 mA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>频率: 5~10 Hz</li> <li>模式: 单/双/重复脉冲</li> </ul>

图1 代表性神经调控手段

C-S-T-C 环路中的纹状体区域<sup>[22-25]</sup>,包括内囊前肢 (anterior limb of internal capsule, ALIC)、伏隔核 (nucleus accumbens, NAc)、腹侧内囊/腹侧纹状体 (ventral capsule/ventral striatum, VC/VS) 和终纹床核 (bed nucleus of the stria terminalis, BNST) 等。最新的全脑单细胞测序结果显示,不同脑功能亚区的神经元类型及组成分布不尽相同<sup>[26]</sup>。因此,DBS 刺激不同脑区引发的脑功能改变可能完全不同。由于 OCD 是一种涉及认知、情绪、记忆等多种功能的疾病,单靶点的治疗难以取得理想治疗效果。因此,探究及明确 OCD 异常神经环路,验证各亚类脑区在环路中的作用,规划多靶点联合 DBS 治疗方案是改善或控制药物难治性 OCD 患者临床症状的新方向。

目前国内也正在开展一系列 DBS 治疗难治性强迫症临床试验,1 项针对 NAc/ALIC DBS 治疗难治性强迫症的国内多中心临床试验 (NCT04967560) 已招募结束,等待公布试验结果,国内的精神疾病神经调控领域可能会迎来新的里程碑。

综上所述,DBS 作为一种新型的神经调控手段是改善或治疗难治性强迫症最有前景的方案。

## 2.2 抑郁障碍

抑郁障碍 (ICD11:L2-6A7) 是一种以长时间情绪低落或失去快乐为临床表现的精神疾病,发病率高,其可导致严重的情绪、认知及社会适应功能障碍<sup>[2]</sup>。WHO 最新的调查显示,全世界范围内有近 3.5 亿人患有抑郁障碍,每年有 70 多万人因抑郁症自杀身亡<sup>[2]</sup>。目前针对抑郁障碍的临床一线治疗方案以药物治疗结合心理疏导为主,其中药物治疗以 SSRI<sup>[27]</sup>、三环类抗抑郁药 (tricyclic antidepressant, TCAs)<sup>[28]</sup>、四环类抗抑郁药 (tetracyclic antidepressant, TEAs)<sup>[29]</sup> 和非选择性单胺氧化酶抑制剂 (non-selective monoamine oxidase inhibitors, nMAOIs)<sup>[30]</sup> 为主。研究表明,近 40% 的抑郁患者在接受 2 种或多种足量、足疗程的抗抑郁药物治疗后,临床症状未得到明显改善,进而发展成为难治性抑郁症 (drug treatment-resistant depression, dTRD)<sup>[31]</sup>。因缺少有效的药物治疗,难治性抑郁患者自杀率极高。

美国 FDA 于 2005 年批准使用 VNS 来治疗抑郁障碍。VNS 是一种植入性神经调节形式,它利用患者胸腔内的植入式脉冲发生器,将导线连接到包裹在左侧迷走神经颈束的电极套上,周期性地对迷走神经刺激迷走神经,迷走神经通过孤束核再调节各个脑区,以达到相应的治疗效果<sup>[32]</sup>。研究发现,VNS 可促进蓝斑基底外侧核去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE) 释放,并明显增加前额叶皮质和海马区的细胞外 NE 水平,改善抑郁患者的情绪低落症状<sup>[33]</sup>。

此外,大量临床研究已尝试使用 DBS 来治疗或控制抑郁患者的临床症状。其中,胼胝体下扣带回 (subcallosal cingulate, SCC)、VC/VS、丘脑下脚 (inferior thalamic peduncle, ITP)、NAc、外侧缰核 (lateral habenula, LHb)、内侧前脑束 (medial forebrain bundle, MFB) 及 BNST 等深部脑区为 DBS 潜在刺激治疗靶点<sup>[34-39]</sup>。研究发现,DBS 刺激 SCC 可明显改善

dTRD 患者的抑郁症状<sup>[40]</sup>;以 SCC 为 DBS 治疗靶点的长期临床实验发现,5 年后 DBS 有效率仍在 60% 以上<sup>[41]</sup>。而刺激 VC/VS 可明显改善患者的抑郁样情绪<sup>[42-43]</sup>。

目前,DBS 治疗 dTRD 仍处于临床实验阶段,经典靶区 SCC、VC/VS 和 NAc 是否为最佳的刺激靶点,探索新的靶点及联合多靶点的治疗效果仍需进一步明确和验证。

## 2.3 精神分裂症

精神分裂症 (ICD11:6A20) 是一种以思维、情感及认知行为等多方面异常为主要临床症状的精神疾病<sup>[44]</sup>,若未得到及时有效的干预、治疗,病情极易反复迁延,进而发展为难治性精神分裂症<sup>[45]</sup>。目前,针对各类精神分裂症的治疗方案主要以抗精神病药物结合心理治疗为主,药物包括如利培酮、喹硫平、奥氮平等。虽然药物可在疾病早期部分减轻患者的抑郁、躁狂等临床症状,但药物不良反应较多且耐药率极高,通过加大药量来维持治疗效果,极易加剧患者身心负担<sup>[46]</sup>。伴随神经调控技术和理念的更新,经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)、DBS 等治疗手段被逐步应用于各类难治性精神分裂症。TMS 因其具有非侵入、刺激小且耐受性良好等特点,已成为治疗各类精神分裂症最常用的物理治疗手段<sup>[47]</sup>。现阶段针对精神分裂症的 TMS 治疗主要分为高频 (5~20 Hz)、低频 ( $\leq 1$  Hz) 2 种,其中高频可使目标脑区神经元兴奋,低频则发挥抑制作用<sup>[48]</sup>。相关研究发现,10 Hz 是控制或缓解慢性精神分裂症的最佳参数。此外,研究发现,TMS 靶向刺激脑区需结合患者的主要临床症状,例如:刺激左侧颞顶叶皮层可减轻幻听症状,刺激外侧前额叶皮质可减轻患者的抑郁及躁狂样情绪<sup>[49]</sup>。

除 TMS 之外,研究人员也在尝试使用 DBS 治疗难治性精神分裂症。研究人员发现通过 DBS 刺激前扣带回 (anterior cingulate cortex, ACC) 及 NAc,可改善精神分裂症阳性症状<sup>[50]</sup>。但有关 DBS 治疗精神分裂症的临床研究报道较少,DBS 的作用靶点、刺激强度与刺激频率仍需进一步探索。

## 2.4 孤独症

孤独症谱系障碍 (ICD11:6A02) (autism spectrum disorder, ASD) 是一种以社交障碍和重复刻板行为为主要表现的发育性精神类疾病。目前 ASD 的病因和病理机制尚不明确,尚无针对性治疗药物。随着对 ASD 神经生物学的深入了解,诸如 TMS、经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 及 DBS 等神经调控技术被逐渐应用于治疗 ASD。

当前,DBS 对 ASD 的治疗性应用仍处于探索阶段,治疗靶点及刺激参数尚未达成共识。Yan H 等<sup>[51]</sup>的研究初步探讨了应用 DBS 治疗 ASD 极端行为的各种潜在靶点,如伏隔核、内侧苍白球、内囊前肢、后下丘、腹侧囊/腹侧纹状体、杏仁体基底外侧核。

目前应用 DBS 治疗或缓解 ASD 的各项临床症状的基础及临床研究较少,需要更多大规模随机对照试验以验证 DBS

的治疗效果。此外,考虑到 ASD 的复杂性和个体差异,未来的研究也需要探索个性化的治疗方案,以及如何最佳地选择和组合多个靶点以针对特定患者的症状。

### 2.5 成瘾障碍

成瘾(ICD11:L1-6C4)最初的概念源于药物依赖,是一种药物与机体相互作用造成的一种表现为强迫、连续、定期使用某种药物的行为<sup>[52]</sup>。目前,成瘾的广义概念已在原有概念的基础上进行了拓展,涵盖物质成瘾和行为成瘾。研究人员发现,成瘾障碍与中脑边缘系统激活密切相关。各类精神活性物质可引起 NAc 释放多巴胺及阿片肽类物质作用于腹侧纹状体激活中脑边缘系统,点燃大脑“奖赏效应”,引发一系列愉悦、欣快感觉<sup>[53]</sup>。

目前,在众多针对成瘾的治疗手段中,DBS 因其良好的神经调控效果被逐渐应用于各种成瘾障碍类疾病。在 1 项个案报道中,研究人员利用 DBS 刺激 NAc 治疗酒精成瘾。结果显示,DBS 明显减少了患者对酒精的依赖性,且 DBS 对患者的认知及情绪无明显影响<sup>[54]</sup>;而在另 1 项前瞻性研究中,研究人员对 5 例严重酒精成瘾患者进行 DBS NAc 核刺激术,结果显示,5 例患者术后饮酒欲望消失<sup>[54]</sup>。

此外,有报道显示,中低频和高频 rTMS 靶向右侧 DLPFC 对酒精成瘾均有明显疗效<sup>[55]</sup>。其中低频 rTMS 在降低饮酒欲望的同时还可改善酒精依赖患者急性戒断后的焦虑、抑郁情绪;而高频 rTMS 则可明显改善患者的认知功能<sup>[56]</sup>。

由于成瘾的机制复杂,目前各种物理神经调控手段仍处于临床及基础探索阶段。

### 2.6 进食障碍

进食障碍(ICD11:L1-6B8)是一种以饮食习惯异常或异常进食为临床表现的精神疾病,其可导致严重的身体及精神损伤<sup>[57]</sup>。饮食失调可分为神经贪食症(bulimia nervosa, BN)、神经性厌食症(anorexia nervosa, AN)和暴食障碍(binge-eating disorder, BED)。患者除典型的临床症状外常伴有抑郁、焦虑和强迫样行为。目前的治疗方案以心理行为治疗、家庭治疗和抗抑郁等精神类药物为主,其中约 50% 的患者对所有治疗均无效,患者常因严重营养不良或自杀而死亡,病死率高达 10%<sup>[57]</sup>。

研究发现,饮食失调的病因与多巴胺介导的奖赏环路失调密切相关<sup>[58]</sup>。既往对于药物难治性饮食失调,常采用双侧内囊前肢损毁术以控制症状<sup>[59]</sup>。但因术后部分常伴发运动、语言和感觉障碍,患者远期生活质量较差。DBS 作为有效调控神经环路的新型手段对强迫症、抑郁症等精神类疾病均有明显疗效。在此基础上,有研究人员尝试利用 DBS 刺激 NAc 治疗神经性厌食症,结果显示,以 NAc 为刺激靶点的 DBS 可以明显增加神经性厌食症患者的进食欲望,并改善患者的焦虑情绪和强迫样行为<sup>[60]</sup>。

目前针对饮食失调的神经调控研究相对较少,其他参与组成奖赏环路的脑区是否也是有效刺激靶点仍需进一步明

确和验证。此外,VNS 或 rTMS 等神经调控手段对饮食失调是否具有治疗作用也需要进一步地研究。

## 3 神经调控的伦理问题

随着神经调控技术的应用范围拓展,其所涉及的伦理学问题也逐渐引起关注。精神疾病本身管理的特殊性,使其处于法律和伦理管辖的敏感范围;加之精神外科手术在上世界毁誉参半,侵入式神经治疗精神疾病对大众而言也难免需要一段时间去接受。譬如,美国 FDA 早在 2009 年已正式批准 DBS 用于治疗药物难治性强迫症,但经过这么多年的发展,即便在美国,DBS 对强迫症的应用和普及仍不理想。另外,伴随着人工智能和脑机接口的引入,神经调控不仅局限于以往所熟知的治疗疾病,更拓展到人类增强方向,人类一方面对其可能发挥的效果满怀期待,另一方面又对潜在的风险忧心忡忡。受试者隐私能否有效保护、思维和行为是否能自主控制,这些都必然会出现新的问题和争议,相关伦理和法律目前很多还是空白,亟须更新调整。

## 4 总结与展望

近年来,各类精神类疾病的发病率逐年增高,药物治疗、心理行为治疗已无法有效地控制或改善患者的临床症状,各类药物难治性精神类疾病给患者家庭及社会带来的沉重负担。伴随物理、化学、生命、材料、信息、机械等多学科领域的发展,神经解码、神经编码及神经调控技术取得了巨大的进步。大量研究证实,相较于不可逆的神经损毁手术,微创、可逆的新型神经调控技术如 DBS、VNS、rTMS 等对各类药物难治性精神类疾病有明显疗效。但目前相关的临床研究仍处于个案报道或小样本研究水平。大量的动物实验结果需较大规模随机对照试验来评估其安全性及有效性。在明确神经环路作用及亚类脑区功能的基础上,探索各类调控手段最合适的治疗靶点和刺激参数,以期达到最佳效果的同时尽可能减少术后的并发症及不良反应,同时伦理上的相关法律和法规需要及时出台更新进行相应监管,使攻克各类药物难治性精神障碍成为可能。

## 参 考 文 献

- [1] McGinty EE, Alegria M, Beidas RS, et al. The lancet psychiatry commission: transforming mental health implementation research[J]. *Lancet Psychiatry*, 2024, 11(5): 368-396.
- [2] Favril L, Rich JD, Hard J, et al. Mental and physical health morbidity among people in prisons: an umbrella review[J]. *Lancet Public Health*, 2024, 9(4): e250-e260.
- [3] Del Palacio-Gonzalez A, Thylstrup B, Rømer Thomsen K. Psychological factors predicting patients' risk of relapse after enrollment in

- drug use treatment: a systematic review[J]. *J Subst Use Addict Treat*, 2024, 161:209354.
- [4] Kim HK, Voineskos AN, Neufeld NH, et al. Effect of olanzapine exposure on relapse and brain structure in patients with major depressive disorder with psychotic features[J/OL]. *Mol Psychiatry*, 2024[epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41380-024-02523-7.
- [5] Gerchen MF, Glock C, Weiss F, et al. The truth is in there: belief processes in the human brain[J]. *Psychophysiology*, 2024; e14561.
- [6] Leehr EJ, Seeger FR, Böhnlein J, et al. Association between resting-state connectivity patterns in the defensive system network and treatment response in spider phobia—a replication approach[J]. *Transl Psychiatry*, 2024, 14(1):137.
- [7] Stepnicki P, Targowska-Duda KM, Martínez AL, et al. Discovery of novel arylpiperazine-based DA/5-HT modulators as potential antipsychotic agents – Design, synthesis, structural studies and pharmacological profiling[J]. *Eur J Med Chem*, 2023, 252: 115285.
- [8] McCall A, Forouhandehpour R, Celebi S, et al. Evidence for locus coeruleus-norepinephrine system abnormality in military posttraumatic stress disorder revealed by neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging[J/OL]. *Biol Psychiatry*, 2024[epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.biopsych.2024.01.013.
- [9] Pirahanchi Y, Jessu R, Aeddula NR. *Physiology, sodium potassium pump*[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [10] Zhang CL, Chen ZJ, Feng H, et al. C1q/tumor necrosis factor-related protein-3 enhances the contractility of cardiomyocyte by increasing calcium sensitivity[J]. *Cell Calcium*, 2017, 66:90–97.
- [11] Lee J, Han JH. Bimodal transformer with regional EEG data for accurate gameplay regularity classification[J]. *Brain Sci*, 2024, 14(3): 282.
- [12] Lin P, Zhu G, Xu XY, et al. Brain network analysis of working memory in schizophrenia based on multi graph attention network[J]. *Brain Res*, 2024, 1831: 148816.
- [13] Rockhill AP, Mantovani A, Stedelin B, et al. Stereo-EEG recordings extend known distributions of canonical movement-related oscillations[J/OL]. *J Neural Eng*, 2023[epub ahead of print]. doi: 10.1088/1741-2552/acae0a.
- [14] Greene P, Li A, González-Martínez J, et al. Classification of stereo-EEG contacts in white matter vs. gray matter using recorded activity[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:605696.
- [15] Heath RG, Pool JL. Treatment of psychoses with bilateral ablation of a focal area of the frontal cortex[J]. *Psychosom Med*, 1948, 10(5): 254–256.
- [16] George MS, Wassermann EM, Williams WA, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression[J]. *Neuroreport*, 1995, 6(14): 1853–1856.
- [17] Rush AJ, George MS, Sackeim HA, et al. Vagus nerve stimulation (VNS) for treatment-resistant depressions: a multicenter study[J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47(4): 276–286.
- [18] Strom NI, Burton CL, Iyegbe C, et al. Genome-Wide Association Study of Obsessive-Compulsive Symptoms including 33, 943 individuals from the general population[J/OL]. *Mol Psychiatry*, 2024[epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41380-024-02489-6.
- [19] Conti D, Gironi N, Boscacci M, et al. The use of antipsychotics in obsessive compulsive disorder[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2024, 39(3): e2893.
- [20] Salinas M, Yazdani U, Oblack A, et al. Know DBS: patient perceptions and knowledge of deep brain stimulation in Parkinson's disease[J/OL]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2024[epub ahead of print].doi: 10.1177/17562864241233038.
- [21] Kahn L, Sutton B, Winston HR, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: real world experience post-FDA-humanitarian use device approval[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12:568932.
- [22] Xu TT, Gao Y, Li B, et al. The efficacy and safety of deep brain stimulation of combined anterior limb of internal capsule and nucleus accumbens (ALIC/NAcc-DBS) for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: protocol of a multicenter, randomized, and double-blinded study[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(7):933.
- [23] Philipson J, Naesstrom M, Johansson JD, et al. Deep brain stimulation in the ALIC-BNST region targeting the bed nucleus of stria terminalis in patients with obsessive-compulsive disorder: effects on cognition after 12 months[J]. *Acta Neurochir*, 2023, 165(5): 1201–1214.
- [24] Senova S, Clair AH, Palfi S, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder: towards an individualized approach[J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10:905.
- [25] Basich-Pease G, Slepneva N, Frank AC, et al. Tractography-based DBS lead repositioning improves outcome in refractory OCD and depression[J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 17:1339340.
- [26] Zhang B, He P, Lawrence JEG, et al. A human embryonic limb cell atlas resolved in space and time[J/OL]. *Nature*, 2023[epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41586-023-06806-x.
- [27] Öndemark M, Nordström L, Lindqvist PG. Dose-dependent increase in risk of bleeding and bleeding complications in relation to SSRI use at delivery[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2024, 296: 265–269.
- [28] Bates N, Bello JK, Osazuwa-Peters N, et al. Depression and long-term prescription opioid use and opioid use disorder: implications for pain management in cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2022, 23(3): 348–358.
- [29] Hovorka M, Ewing D, Middlemas DS. Chronic SSRI treatment, but not norepinephrine reuptake inhibitor treatment, increases neurogenesis in juvenile rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13):6919.
- [30] Van den Eynde V, Abdelmoemin WR, Abraham MM, et al. The prescriber's guide to classic MAO inhibitors (phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazid) for treatment-resistant depression[J]. *CNS Spectr*, 2022; 1–14.
- [31] Parker G. A revisionist model for treatment-resistant and difficult-to-treat depression[J/OL]. *Aust N Z J Psychiatry*, 2024[epub ahead of print]. doi: 10.1177/00048674241240600.
- [32] Austelle CW, O'Leary GH, Thompson S, et al. A comprehensive review of vagus nerve stimulation for depression[J]. *Neuromodulation*,

- 2022,25(3):309-315.
- [33] Carpenter LL, Moreno FA, Kling MA, et al. Effect of vagus nerve stimulation on cerebrospinal fluid monoamine metabolites, norepinephrine, and gamma-aminobutyric acid concentrations in depressed patients [J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 56(6):418-426.
- [34] Hong J, Xie HM, Chen YH, et al. Effects of STN-DBS on cognition and mood in young-onset Parkinson's disease: a two-year follow-up [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15:1177889.
- [35] Johnson KA, Okun MS, Scangos KW, et al. Deep brain stimulation for refractory major depressive disorder: a comprehensive review [J/OL]. *Mol Psychiatry*, 2024[epub ahead of print]. doi: 10.1038/s41380-023-02394-4.
- [36] Shepherd H, Heartshorne R, Osman-Farah J, et al. Dual target deep brain stimulation for complex essential and dystonic tremor - A 5-year follow up[J]. *J Neurol Sci*, 2024, 457:122887.
- [37] Jiménez F, Nicolini H, Lozano AM, et al. Electrical stimulation of the inferior thalamic peduncle in the treatment of major depression and obsessive compulsive disorders[J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(3/4):S30.e17-S30.e25.
- [38] Tong Y, Cho S, Coenen VA, et al. Input-output relation of mid-brain connectomics in a rodent model of depression[J]. *J Affect Disord*, 2024, 345:443-454.
- [39] Naesström M, Hariz M, Strömsten L, et al. Deep brain stimulation in the bed nucleus of stria *Terminalis* in obsessive-compulsive disorder-1-year follow-up[J]. *World Neurosurg*, 2021, 149:e794-e802.
- [40] Scherer M, Harmsen IE, Samuel N, et al. Oscillatory network markers of subcallosal cingulate deep brain stimulation for depression [J]. *Brain Stimul*, 2023, 16(6):1764-1775.
- [41] Elias GJB, Germann J, Loh A, et al. Habenular involvement in response to subcallosal cingulate deep brain stimulation for depression[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:810777.
- [42] Hitti FL, Cristancho MA, Yang AI, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral *Striatum* for treatment-resistant depression: a decade of clinical follow-up[J]. *J Clin Psychiatry*, 2021, 82(6):21m13973.
- [43] Kubu CS, Brelje T, Butters MA, et al. Cognitive outcome after ventral capsule/ventral striatum stimulation for treatment-resistant major depression[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(3):262-265.
- [44] Singh LK, Giri AK, Chhalot V, et al. Prevalence of psychiatric disorders in chhattisgarh: findings from national mental health survey[J]. *Indian J Psychol Med*, 2023, 45(6):573-579.
- [45] Fiorillo A, Sampogna G, Albert U, et al. The role of lurasidone in managing depressive symptoms in people with schizophrenia: a review [J]. *Brain Sci*, 2024, 14(3):225.
- [46] Sangüesa E, Fernández-Egea E, Concha J, et al. Impact of pharmacogenetic testing on clozapine treatment efficacy in patients with treatment-resistant schizophrenia[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(3):597.
- [47] Mehta DD, Siddiqui S, Ward HB, et al. Functional and structural effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a systematic review[J]. *Schizophr Res*, 2024, 267:86-98.
- [48] Xie YJ, Li CX, Guan MZ, et al. Low-frequency rTMS induces modifications in cortical structural connectivity - functional connectivity coupling in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations [J]. *Hum Brain Mapp*, 2024, 45(3):e26614.
- [49] Walther S, Alexaki D, Weiss F, et al. Psychomotor slowing in psychosis and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Psychiatry*, 2024:e240026.
- [50] Bioque M, Rumià J, Roldán P, et al. Deep brain stimulation and digital monitoring for patients with treatment-resistant schizophrenia and bipolar disorder: a case series[J/OL]. *Rev Psiquiatr Salud Ment*, 2023[epub ahead of print]. doi: 10.1016/j.rpsm.2023.05.001.
- [51] Yan H, Elkaim LM, Venetucci Gouveia F, et al. Deep brain stimulation for extreme behaviors associated with autism spectrum disorder converges on a common pathway: a systematic review and connectomic analysis[J]. *J Neurosurg*, 2022:1-10.
- [52] Blum K, Ashford JW, Kateb B, et al. Dopaminergic dysfunction: role for genetic & epigenetic testing in the new psychiatry[J]. *J Neurol Sci*, 2023, 453:120809.
- [53] Jerlhag E, Eggecioglu E, Dickson SL, et al. Glutamatergic regulation of ghrelin-induced activation of the mesolimbic dopamine system [J]. *Addict Biol*, 2011, 16(1):82-91.
- [54] Voges J, Müller U, Bogerts B, et al. Deep brain stimulation surgery for alcohol addiction[J]. *World Neurosurg*, 2013, 80(3/4):e21-31.
- [55] Harmelech T, Hanlon CA, Tendler A. Transcranial magnetic stimulation as a tool to promote smoking cessation and decrease drug and alcohol use[J]. *Brain Sci*, 2023, 13(7):1072.
- [56] Petit B, Soudry-Faure A, Jeanjean L, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for reducing consumption in patients with alcohol use disorders (ALCOSTIM): study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2022, 23(1):33.
- [57] Siddiqi S, Akther A, Blair DL, et al. Eating disorders among international migrants: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*, 2024[epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00127-024-02666-6.
- [58] Haddad-Tóvölli R, Ramírez S, Muñoz-Moreno E, et al. Food craving-like episodes during pregnancy are mediated by accumbal dopaminergic circuits[J]. *Nat Metab*, 2022, 4(4):424-434.
- [59] Wu K, Lo YT, Cavaleri J, et al. Neuromodulation of eating disorders: a review of underlying neural network activity and neuromodulatory treatments[J]. *Brain Sci*, 2024, 14(3):200.
- [60] Liu W, Zhan SK, Li DY, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens for treatment-refractory anorexia nervosa: a long-term follow-up study[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(3):643-649.

(责任编辑:曾玲)