

[综述]

深部脑刺激技术在神经精神疾病中的应用

张力博 常祥文 孙艳 梁洁 时杰*

(北京大学中国药物依赖性研究所, 北京, 100191)

关键词 深部脑刺激; 帕金森病; 强迫症; 难治性抑郁症; 药物成瘾

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2018.02.001

中图分类号 R749

神经精神疾病是神经系统在多种因素的影响下发生功能或器质性病变而引起的一类疾病,目前较为常见的神经精神疾病主要包括帕金森病(Parkinson's Disease, PD)、癫痫(Epilepsy)、抑郁症(Depression)、强迫症(Obsessive-Compulsive Disorder, OCD)以及成瘾(Addiction)等。近年来,神经精神疾病的发病率呈现逐年上升的趋势,但大多数的发病机制尚不明确,给其治疗带来较大困难。目前神经精神疾病的治疗手段仍以药物治疗为主,且具有难治愈、易复发等特点,使得患者往往需要长期甚至终身服药以控制病情,同时,患者对药物耐受性的个体差异以及药物自身的副作用等已经成为疾病之外严重影响患者生活质量的重要因素。因此,寻求安全有效便捷的新治疗手段是目前研究的热点。

随着神经外科学的发展,深部脑刺激(Deep Brain Stimulation, DBS)技术逐渐受到青睐。现代DBS技术起始于1980s,最初用于运动障碍的治疗,并在进行性运动障碍的治疗中取得了良好的效果^[1]。相较于传统的脑神经外科手术,DBS技术具有可逆、可控等特点,被视为立体定位脑区损毁手术的替代疗法之一。截至今日,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)已相继批准DBS技术用于PD、OCD、特发性震颤(Essential Tremor, ET)以及原发性肌张力障碍的治疗^[2]。此外,研究者们也一直在努力探索DBS在其它神经精神疾病中的治疗作用,并取得了一系列进展,这提示DBS技术具有较好的临床应用前景。本文将简要介绍DBS技术及其发展历程,并对其研究进展进行综述。

1 DBS 技术简介

DBS技术的应用主要是基于脑立体定位手术,将刺激电极准确地植入与疾病相关的特定靶点脑区,根据疾病种类以及患者自身特点设定刺激参数,通过脉冲发生器按照特定频率的脉冲电流以调节脑区的活动来控制疾病症状。临床前研究和临床数据均表明,电刺激频率在DBS的临床治疗中发挥着至关重要的作用,目前的研究多采用大于100Hz的高频率电刺激,通常为130-180Hz。确保DBS治疗有效性的另一关键因素是刺激靶点的准确性,影像学的发展为刺激靶点的定位提供了便利。在电极埋植术中应用磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)引导,可以将偏离靶点的电极准确的调整到正确位置,并将电极准确定位到靶点中心。术中磁共振成像还可以实时监测患者在手术过程中出现的脑实质内出血及脑组织移位的情况^[3]。因此,影像学与DBS技术结合可预防手术过程中可能出现的风险,具有较好的应用前景。

DBS技术的优点主要是副作用小,研究表明接受DBS手术的患者其不良反应主要是手术过程中引起的疼痛或刺激参数改变时引起的红斑、短暂性的焦虑或紧张,这些副作用通常较短暂且可消除^[4]。此外,DBS技术还具有可控性及可逆性的特点,其刺激靶点、电流强度、脉冲幅度以及频率可以随时调整从而改善治疗效果,一旦患者在治疗过程中出现不良反应,即可通过降低电流强度或停止刺激进行控制^[5]。DBS展现出较好前景的同时也存在一些问题:首先,DBS的靶点是大脑中一个很小的结构,为达到治疗目的,需要精细的侵入技术和经验丰富的神经外科医生,这限制了手术的推广(如在重症PD患者中只有1.6%-4.5%的应用)^[6-7];其次,由于不同患者的个体差异,想要确定理想的刺激参数需要经过不断的调整和大量的回访,这会给患者带来一定的负担,而随着刺激时间的增加,患者会

* 通信作者: E-mail: shijie@bjmu.edu.cn

对刺激表现出一定的适应性,使疗效降低甚至无效,因此需要根据患者实际情况采取合适的刺激方案。

2 DBS 在 PD 中的应用

PD 是目前应用 DBS 技术最广泛的一类疾病。PD 是慢性进展性的神经退行性疾病,如今已经发展成为世界第二大神经系统退行性疾病,且随着人口平均寿命延长和老龄化的出现,PD 的发病率呈明显上升趋势,但目前 PD 尚不可治愈且缺乏明确的诊断工具。由于 PD 的病理改变主要涉及丘脑底核(Subthalamic Nucleus, STN)和苍白球内侧部(Globus Pallidus interior, GPi),因此它们也常被作为 DBS 治疗 PD 的主要靶点。

1994 年 Siegfried 和 Lippitz 首次报道了 DBS 用于 PD 的治疗^[8],该研究共招募了三名患有严重 PD 的患者,并对其进行了双侧苍白球内侧部高频电刺激,结果显示三名患者的症状均得到明显改善,同时还避免了其他不良反应的出现。随后 Limousin 等报道了电刺激 PD 患者的丘脑底核可明显缓解其症状^[9],该研究还首次证明了丘脑底核在 PD 治疗中的重要作用,对揭示该疾病可能的机制和临床治疗起到重要提示作用。自此 DBS 技术在国际上被广泛用于 PD 的研究和治疗。丘脑底核 DBS 可显著降低 PD 患者服用抗帕金森药物的剂量,且比刺激苍白球内侧部疗效更好,如今丘脑底核高频 DBS 已成为晚期 PD 外科治疗的首选方法,可显著改善帕金森患者的震颤、运动徐缓和肌强直三大症状^[10]。此外,DBS 治疗早期 PD 同样显示出较好的疗效,但目前临床研究例数较少,仍需进一步的大规模试验进行验证。值得注意的是,也有证据表明苍白球内侧 DBS 治疗引起的不良反应更少^[11],提示选取干预靶点时应做好术前评估,根据患者实际需求选择最为合适的靶点。

尽管 DBS 可以有效改善 PD 病人的震颤和僵硬等症状,但对“冻结步态”的患者无效。因此,尽管 DBS 可提高 PD 患者的生活质量,改善其基本运动症状,减轻左旋多巴引起的运动障碍,但不能治疗患者的运动损伤^[12]。未来的研究可集中于如何更加精确的定位到干预靶点,如何针对不同患者的具体情况确定最优的刺激参数,以及如何减轻刺激过程中可能引起的副反应和不适。针对这些问题,DBS 与其它技术如影像学技术的结合显得尤为重要,随着神经工程学的发展,适应性深部脑刺激(adaptive Deep Brain Stimulation, aDBS)技术已经开始应用于

临床治疗 PD,它可根据患者的临床状态实时自动调节刺激参数,克服了 DBS 的次优级控制症状及不良反应^[13]。aDBS 的治疗策略是基于经典闭环模型,测量患者临床状态的某个特定或某一系列变量,并通过分析这些变量优化刺激参数,使其能够更好的控制患者的症状。aDBS 系统面临的主要挑战是如何发现最佳的控制变量及闭环策略,其主要限制是只能检测短时间内患者状态的变化,因此需要增加检测时间来确证治疗结果。

3 DBS 在 OCD 中的应用

OCD 是一种以强迫观念或强迫动作为基本特征的慢性精神疾病,患者主要表现为对治疗产生耐受并出现慢性功能损伤^[14]。目前的临床治疗方案多采用五羟色胺再摄取抑制剂和认知行为干预联合治疗,但效果有限。研究表明,DBS 在慢性难治性 OCD 的治疗中表现出良好疗效。

DBS 治疗 OCD 的潜在靶点包括内囊前肢(Anterior Limb of the Internal Capsule, ALIC)、腹侧内囊/腹侧纹状体(Ventral Capsule and Ventral Striatum, VC/VS)、伏隔核(Nucleus Accumbens, NAc)、腹侧尾状核(Ventral caudate, VCAU)、丘脑底核以及丘脑下脚(Inferior Thalamic Peduncle, ITP)^[15]。然而由于缺乏确切的病理生理学机制,最佳靶点的选择还有待进一步的探索确证。

DBS 用于 OCD 的研究开始于 1999 年,Nuttin 等^[16]首次对四名患者的内囊前肢进行了 DBS,发现其中三名患者的强迫行为和习惯得到了明显的改善,提示内囊前肢在 OCD 的发病过程中发挥重要的作用。该研究团队随后又在四个医疗中心分析了 OCD 患者腹侧内囊/腹侧纹状体 DBS 的疗效^[17],结果显示三分之二 OCD 患者的症状得到明显改善,同时患者对 DBS 表现出较好的耐受,不良反应均较短暂且可自行缓解。Hann 等的研究还发现 DBS 治疗可以改善 OCD 患者情感认知^[18],如对世界的认知及人类存在主义立场等。随后,研究者们探索了 DBS 治疗 OCD 可能涉及的脑区。例如,对丘脑底核^[19]、内脑前束^[20]等脑区进行 DBS 都可明显改善 OCD 患者的相关症状。然而,Nuttin 团队在近期另一项研究中发现,相较于内囊前肢,终纹床核(Bed nucleus of the Stria Terminalis, BST)可能是更有效地降低强迫行为的刺激靶点^[21]。终纹床核 DBS 在显著改善患者强迫和冲动行为的同时还可以降低与之相关的焦虑和抑郁症状,并提高患者的整体功能,

但在实施 DBS 时应伴随监护。该研究首次提供了终纹核参与 OCD 的临床证据,但还需更多的研究来进一步阐明不同 OCD 亚型或并发症患者之间的差异。

4 DBS 在难治性抑郁症中的应用

抑郁症是指由多种因素引起的以显著而持久的心境低落和认知功能障碍为主要临床特征的精神疾病。随着社会压力的加剧,抑郁症的发病率显著上升,严重危害人类的身心健康。抑郁症在治疗过程中极易复发,虽然大多数抑郁症患者的症状在经药物治疗后可有效缓解,但仍有部分患者表现为对抗抑郁药耐受或效果不佳,继而发展成为难治性抑郁症(Treatment-Resistant Depression, TRD)。

如今已有多种疗法用于 TRD 的治疗,包括药物治疗、心理疗法、物理疗法等,DBS 属于物理疗法中的一种,在 TRD 的治疗中仍属于新兴的治疗方法,其治疗机制未明,且尚不能排除安慰剂效应,但其安全性和有效性已在临床前和临床研究中得到验证。目前可用于难治性抑郁症的刺激靶点主要有伏隔核、腹侧内囊/腹侧纹状体、膝下扣带回(Subgenual cingulate 25, Cg25)、外侧缰核(Lateral Habenula, LHb)、丘脑下脚、前脑内侧束(Medial Forebrain Bundle, MFB),寻求其最佳刺激靶点依旧是目前的关键问题^[22],这也是目前临床治疗 TRD 亟待解决的问题之一。

在脑神经环路中,伏隔核是脑内奖赏系统中的一个重要脑区,已有明确的证据表明抑郁症可由奖赏系统功能紊乱引起,因此 Schlaepfer 等在三名 TRD 患者中针对伏隔核脑区进行了 DBS^[23],发现 DBS 显著改善了这三名患者的症状,且未出现任何副作用,作者还通过结合正电子发射计算机断层显像(Positron Emission Tomography, PET)技术观察到刺激额叶纹状体引起的脑代谢的显著改变。随后,该课题组又报道了两项长期伏隔核 DBS 的临床研究^[4,24],结果均发现 50% 的 TRD 患者的抑郁和焦虑症状都得到了明显的改善。另有研究在对腹侧内囊前肢^[25],腹侧内囊/腹侧纹状体^[26]进行 DBS 时也表现出较好的治疗效果,且大多数患者有较好的耐受性。另一广泛用于治疗 TRD 的 DBS 靶点是膝下扣带回,但目前对该靶点刺激的疗效尚存在一定的争议。Mayberg 等的研究表明,膝下扣带回在调节负性情绪状态中发挥了关键的作用,因此,该课题组对 TRD 患者进行了膝下扣带回 DBS,结果发现

大部分患者的抑郁症状得到缓解^[27],PET 影像学研究发现,DBS 的抗抑郁效应可能与局部脑血流量以及刺激位点的改变有关。然而 Accolla 等对五名接受膝下扣带回 DBS 的 TRD 患者进行深入观察后发现,四名患者对 DBS 的反应不佳^[28],而另一名在直回后部(Posterior Cingulate Cortex, PoREC)进行 DBS 的患者则有很好的疗效,另外,Accolla 等还发现直回后部与前额叶皮层有较强的联系,提示该环路可能参与情绪产生的进程中,这可能是 DBS 作用的主要机制之一。

DBS 用于治疗 TRD 的其它靶点的研究目前较少,因此,研究者们试图通过临床前研究进一步筛选出更多的潜在治疗靶点及刺激参数。如近期的一项研究对比了高频率和低频率电刺激大鼠不同脑区的结果^[22],刺激位点包括正中前额叶皮层(ventromedial Prefrontal Cortex, vmPFC)、扣带回皮质(Cingulate cortex, Cg)、伏隔核、外侧缰核和腹侧被盖区(Ventral Tegmental Area, VTA)。结果发现,高频率电刺激大鼠膝下扣带回、正中前额叶皮层、伏隔核和外侧缰核脑区可降低大鼠的焦虑水平并增加获取食物的动机,而在慢性不可预知应激模型中,只有正中前额叶皮层 DBS 可明显改善焦虑和抑郁行为,这提示正中前额叶皮层可作为潜在的有效缓解抑郁症状的刺激靶点,为未来的临床研究提供新的思路。此外,约有 40% 的 TRD 患者对 DBS 治疗存在一定的抵抗性,表明 DBS 治疗抑郁症需要根据患者个体情况选择最佳的位点和参数。因此 Rummel 等使用了两种不同基因背景和和行为反应的抑郁症动物模型来探索 DBS 治疗方案^[29],研究发现电刺激 Flinders sensitive line(FSL)大鼠的正中前额叶皮层可显著降低其抑郁样行为,而刺激丘脑底核则会增加其抑郁样行为,慢性持续性 DBS 与慢性间断性 DBS 的治疗效果并无差异,然而值得注意的是,电刺激 congenitally learned helpless(cLH)大鼠正中前额叶皮层则无法改善其抑郁样行为。这提示在使用 DBS 治疗 TRD 时,应根据不同的个体情况和抑郁症状考虑选择最佳的刺激靶点和参数,在临床研究设计中应该更加严谨。

5 DBS 在药物成瘾中的应用

药物成瘾是一种慢性复发性脑疾病,成瘾者多表现为强迫性觅药和用药行为,且一旦停止用药则会产生严重的戒断反应。药物成瘾不仅严重危害成瘾者的身体和心理健康,还会引起严重的社会问题

并诱发犯罪行为。然而目前临床治疗中使用的行为学干预疗法和药物治疗的效果有限,而核团损毁术在消除患者对成瘾药物渴求的同时也降低了患者的天然奖赏。DBS 用于药物成瘾中的研究发现其具有较好的治疗潜力,目前已知的研究靶点主要是与成瘾相关的脑区,即伏隔核、丘脑底核、背侧纹状体(Dorsal striatum, DS)、外侧缰核、前额叶皮层和下丘脑外侧区(Lateral Hypothalamic Area, LHA)。

DBS 可用于治疗药物成瘾的发现起源于 PD 患者接受了丘脑底核 DBS 后其服用左旋多巴的剂量显著降低^[30],提示 DBS 技术有可能用于药物成瘾的治疗。随后的研究发现,对焦虑或情绪障碍患者的腹侧纹状体或伏隔核进行 DBS 治疗,患者会减少如酒精、尼古丁和海洛因等物质的滥用情况^[31]。目前关于 DBS 治疗物质成瘾的临床研究还不多见,其中一项研究显示,在酗酒者的伏隔核、终纹床核、腹侧苍白球(Ventral Pallidum, VP)等脑区进行 DBS 可影响其奖赏行为^[32],因此有可能用于控制对酒精的渴求。Müller 等对 2009 年开始接受伏隔核 DBS 治疗的五位酒精成瘾患者进行长期的随访^[33]发现, DBS 可以使患者降低对酒精的渴望,但不能使其完全戒除酒精成瘾。另一项研究在两例难治性阿片类药物成瘾患者伏隔核进行 DBS 可持续降低患者对海洛因和苯丙胺的渴求,防止其复吸^[34]。

DBS 的临床前研究多集中在可卡因、海洛因、甲基苯丙胺、酒精和吗啡等成瘾性物质。例如,伏隔核壳部 DBS 可降低大鼠由可卡因药物点燃诱导和线索诱导的觅药行为^[35-36],但它同时会影响大鼠对蔗糖的寻求;大鼠丘脑底核进行 DBS 可降低大鼠对可卡因的动机,降低大鼠对可卡因的条件性位置偏爱,但会增强其对蔗糖的动机行为^[37]。进一步的研究显示,丘脑底核 DBS 可激活苍白球内侧部、基底外侧杏仁核内的 c-fos 的表达,同时,丘脑底核 DBS 可降低由急性可卡因给药引起的纹状体内 c-fos 的表达,这可能是其降低药物强化效应的原因^[38]。此外还有研究发现高频电刺激丘脑底核可降低大鼠对海洛因的强迫用药行为^[39],表明丘脑底核可能是 DBS 治疗药物成瘾的一个关键脑区。

目前有关 DBS 的研究使用的多为高频率电刺激,但一些研究者们发现低频 DBS 对药物成瘾的治疗同样表现出较好的疗效。如最近一项研究表明,高频率电刺激小鼠伏隔核只能产生短暂且可逆的降低小鼠自发活动的作用,但低频率电刺激联合多巴

胺 D1 受体拮抗剂协同治疗可显著降低小鼠的自发活动且维持较长时间^[40],这提示一种新的可应用于药物成瘾的 DBS 技术方案。Martinez-Rivera 等试图采用不同靶点和不同频率 DBS 测试其对大鼠吗啡条件性位置偏爱消退的影响^[41],结果显示,低频率电刺激大鼠腹侧纹状体可显著增强大鼠的消退记忆,进一步的机制研究显示低频 DBS 可以同时激活下边缘皮质和杏仁核内的 c-fos 表达,表明低频 DBS 确实可以增强药物消退记忆的获取和表达。因此 DBS 在成瘾的治疗中具有较好的潜能,未来的研究可以通过成瘾的临床前研究来确定更好的 DBS 刺激方案及最佳的刺激靶点。

6 总结

DBS 技术作为一种神经外科的治疗方法,在各种神经精神疾病的治疗中显示出广阔的前景。DBS 具有靶点定位明确、副作用小、可调、可控的优点,是一项较有临床应用价值的技术,但由于目前的研究多集中在临床研究,且由于研究的样本量较小以及技术等方面的限制,其确切的机制还有待揭示。目前 DBS 的作用机制存在多种解释。研究者们试图通过不同的方法在细胞、组织和系统水平检测 DBS 所引起的改变,并以此来阐明 DBS 的确切机制。例如,有研究认为 DBS 可通过改变神经网络的功能而改善症状;也有研究认为 DBS 可改变神经元网络的连接;还有研究发现 DBS 可引起多巴胺、 γ -氨基丁酸、谷氨酸和色氨酸等神经递质释放的改变^[42]。因此,未来还需要大量的临床前动物研究来进一步揭示 DBS 的作用机制,动物模型可以作为一个重要的研究工具,用于优化 DBS 的刺激参数,发展 DBS 在其它疾病中的应用以及寻找 DBS 在疾病治疗中的新靶点。

此外,DBS 还可与其他神经技术相结合以便能够更好地发挥其作用,如 DBS 与影像学的结合可以更加精确的定位刺激靶点,缩短手术时间,从而减少患者遭受的痛苦。同时,利用影像学的技术,还可以实时监测 DBS 时脑的结构、功能以及代谢的变化,便于调整和改进治疗方案,改善患者的治疗效果。总之,DBS 在神经精神疾病的治疗方面已经取得了突破性的进展,随着对各类神经精神疾病发病机制研究的不断深入,以及神经外科方法学和其它交叉学科的不断发展,DBS 技术将会更好的应用于临床治疗工作。

7 参考文献

- [1] Tierney TS, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation emerging indications [J]. *Prog Brain Res*, 2011, 194: 83–95.
- [2] Machado A, Fernandez HH, Deogaonkar M. Deep brain stimulation: what can patients expect from it? [J]. *Cleve Clin J Med*, 2012, 79: 113–120.
- [3] Cui Z, Pan L, Song H, et al. Intraoperative MRI for optimizing electrode placement for deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson disease [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124: 62–69.
- [4] Bewernick BH, Hurlmann R, Matusch A, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation decreases ratings of depression and anxiety in treatment-resistant depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67: 110–116.
- [5] Hamani C, Temel Y. Deep brain stimulation for psychiatric disease: contributions and validity of animal models [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4 (142): 142rv8. doi: 10.1126/scitranslmed.3003722.
- [6] Krack P, Batir A, Van Blercom N, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2003, 349: 1925–1934.
- [7] Cacciola F. "How many Parkinsonian patients are suitable candidates for deep brain stimulation of subthalamic nucleus? Results of a questionnaire" by Morgante L, Morgante F, Moro E, et al., published online 7 March 2007 [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14: 264–265; author reply 266–267.
- [8] Siegfried J, Lippitz B. Bilateral chronic electrostimulation of ventroposterolateral pallidum: a new therapeutic approach for alleviating all parkinsonian symptoms [J]. *Neurosurgery*, 1994, 35: 1126–1129; discussion 1129–1130.
- [9] Limousin P, Pollak P, Benazzouz A, et al. Effect of parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation [J]. *Lancet*, 1995, 345: 91–95.
- [10] Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 67–81.
- [11] Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2010, 25: 578–586.
- [12] Yadav AP, and Nicoletis MAL. Electrical stimulation of the dorsal columns of the spinal cord for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2017, 32: 820–832.
- [13] Arlotti M, Rosa M, Marceglia S, et al. The adaptive deep brain stimulation challenge [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 28: 12–17.
- [14] Mian MK, Campos M, Sheth SA, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: past, present, and future [J]. *Neurosurg Focus*, 2010, 29: E10.
- [15] Alonso P, Cuadras D, Gabriels L, et al. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of treatment outcome and predictors of response [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0133591.
- [16] Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder [J]. *Lancet*, 1999, 354(9189): 1526.
- [17] Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience [J]. *Mol Psychiatry*, 2010, 15: 64–79.
- [18] de Haan S, Rietveld E, Stokhof M, et al. Effects of deep brain stimulation on the lived experience of obsessive-compulsive disorder patients: in-depth interviews with 18 patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0135524.
- [19] Mallet L, Polosan M, Jaafari N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2121–2134.
- [20] Coenen VA, Schlaepfer TE, Goll P, et al. The medial forebrain bundle as a target for deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder [J]. *CNS Spectr*, 2017, 22: 282–289.
- [21] Luyten L, Hendrickx S, Raymaekers S, et al. Electrical stimulation in the bed nucleus of the stria terminalis alleviates severe obsessive-compulsive disorder [J]. *Mol Psychiatry*, 2016, 21: 1272–1280.
- [22] Lim LW, Prickaerts J, Huguet G, et al. Electrical stimulation alleviates depressive-like behaviors of rats: investigation of brain targets and potential mechanisms [J]. *Transl Psychiatry*, 2015, 5: e535.
- [23] Schlaepfer TE, Cohen MX, Frick C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major

- depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 368–377.
- [24] Bewernick BH, Kayser S, Sturm SV, et al. Long-term effects of nucleus accumbens deep brain stimulation in treatment-resistant depression: evidence for sustained efficacy [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37: 1975–1985.
- [25] Bergfeld IO, Mantione M, Hoogendoorn ML, et al. Deep brain stimulation of the ventral anterior limb of the internal capsule for treatment-resistant depression: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73: 456–464.
- [26] Malone DA Jr, Dougherty DD, Rezai AR, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression [J]. *Biol Psychiatry*, 2009, 65: 267–275.
- [27] Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness [J]. *Am J Psychiatry*, 1999, 156: 675–682.
- [28] Accolla EA, Aust S, Merkl A, et al. Deep brain stimulation of the posterior gyrus rectus region for treatment resistant depression [J]. *J Affect Disord*, 2016, 194: 33–37.
- [29] Rummel J, Voget M, Hadar R, et al. Testing different paradigms to optimize antidepressant deep brain stimulation in different rat models of depression [J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 81: 36–45.
- [30] Witjas T, Baunez C, Henry JM, et al. Addiction in Parkinson's disease: impact of subthalamic nucleus deep brain stimulation [J]. *Mov Disord*, 2005, 20: 1052–1055.
- [31] Kravitz AV, Tomasi D, LeBlanc KH, et al. Cortico-striatal circuits: Novel therapeutic targets for substance use disorders [J]. *Brain Res*, 2015, 1628: 186–198.
- [32] Harrison BJ, Heldmann H, Berding G, et al. Deep brain stimulation of nucleus accumbens region in alcoholism affects reward processing [J]. *PLoS ONE*, 2012, 7 (5): e36572. doi: 10.1371/journal.pone.0036572.
- [33] Muller UJ, Sturm V, Voges J, et al. Nucleus accumbens deep brain stimulation for alcohol addiction – safety and clinical long-term results of a pilot trial [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2016, 49: 170–173.
- [34] Kuhn J, Moller M, Treppmann JF, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens and its usefulness in severe opioid addiction [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19: 145–146.
- [35] Vassoler FM, Schmidt HD, Gerard ME, et al. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cocaine priming-induced reinstatement of drug seeking in rats [J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 8735–8739.
- [36] Guercio LA, Schmidt HD, Pierce RC. Deep brain stimulation of the nucleus accumbens shell attenuates cue-induced reinstatement of both cocaine and sucrose seeking in rats [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 281: 125–130.
- [37] Rouaud T, Lardeux S, Panayotis N, et al. Reducing the desire for cocaine with subthalamic nucleus deep brain stimulation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107: 1196–200.
- [38] Hachem-Delaunay S, Fournier ML, Cohen C, et al. Subthalamic nucleus high-frequency stimulation modulates neuronal reactivity to cocaine within the reward circuit [J]. *Neurobiol Dis*, 2015, 80: 54–62.
- [39] Wade CL, Kallupi M, Hernandez DO, et al. High-frequency stimulation of the subthalamic nucleus blocks compulsive-like re-escalation of heroin taking in rats [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42: 1850–1859.
- [40] Creed M, Pascoli VJ, Luchscher C. Refining deep brain stimulation to emulate optogenetic treatment of synaptic pathology [J]. *Science*, 2015, 347(6222): 659–664.
- [41] Martinez-Rivera FJ, Rodriguez-Romaguera J, Lloret-Torres ME, et al. Bidirectional modulation of extinction of drug seeking by deep brain stimulation of the ventral striatum [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80: 682–690.
- [42] Udupa K, Chen R. The mechanisms of action of deep brain stimulation and ideas for the future development [J]. *Prog Neurobiol*, 2015, 133: 27–49.

收稿日期: 2017-12-07

修回日期: 2018-01-16