

# DBS在精神疾病治疗领域的研究进展

赵 聪, 杨 帅, 胡红星\*

新疆医科大学第一附属医院心理医学中心, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年9月11日; 录用日期: 2023年10月5日; 发布日期: 2023年10月12日

## 摘 要

焦虑障碍、抑郁症、强迫症、酒精使用障碍是常见的精神障碍, 目前的治疗手段主要以药物治疗和心理干预为主。近年来对物理治疗也愈加重视。DBS (Deep Brain Stimulation, DBS)作为一种新的物理治疗手段, 除了在帕金森等神经系统疾病的治疗中取得明显成效外, 对精神疾病的治疗前景也非常广阔, 本文对用DBS治疗以上4种疾病的研究进展进行综述, 分析该技术对这4种精神疾病治疗的优越性与局限性, 探索未来发展方向, 为继续推动该技术的发展并以期将来大规模应用于临床提供参考。

## 关键词

深脑刺激, 精神疾病, 治疗

# Research Progress of DBS in the Treatment of Mental Illness

Cong Zhao, Shuai Yang, Hongxing Hu\*

Psychological Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Sep. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Oct. 5<sup>th</sup>, 2023; published: Oct. 12<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Anxiety disorders, depression, obsessive-compulsive disorder, and alcohol use disorder are common mental disorders. The current treatment methods are mainly drug therapy and psychological intervention. In recent years, physical therapy has gradually become a synergistic means or alternative to drug therapy. As a new treatment method, DBS (Deep Brain Stimulation, DBS) has not only achieved remarkable results in the treatment of neurological diseases such as Parkinson's, but also has a very broad prospect in the treatment of mental diseases. This paper summarizes the

\*通讯作者。

research progress, analyzes the advantages and limitations of this technology in the treatment of these 4 mental diseases, explores the future development direction, and provides a reference for continuing to promote the development of this technology and its large-scale clinical application in the future.

## Keywords

Deep Brain Stimulation, Mental Illness, Treatment

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

根据 2015 年由中国 CDC 发起的全国精神疾病筛查结果显示：成年人中，加权患病率前三的精神障碍分别为：焦虑障碍 7.57% (其中强迫症 2.34%)，心境障碍 7.37% (其中抑郁症为 3.40%)，酒精药物使用障碍 4.67% [1]。黄悦勤等人于 2019 年发布的中国精神疾病调查结果显示，中国的精神疾病患病率总体在上升，其中焦虑症的加权患病率达到 5%，位居第一[2]。DBS 的定义和治疗疾病的原理：DBS 即 Deep brain stimulation (深脑刺激技术)，通过对大脑中的特定靶点进行一定频率的电刺激，改善大脑的异常放电，被广泛应用于帕金森疾病的治疗，目前在精神疾病的应用也正在快速发展，特别是用 DBS 治疗强迫症技术也已较为广泛，对于其他种类的精神疾病的治疗正在逐步探索中。

## 2. DBS 在精神科领域中的运用

### 2.1. 对焦虑障碍的治疗

#### 2.1.1. DBS 治疗的人类研究现状

2020 年的一项研究对终纹床核(BST)行 DBS，显著减轻了难治性强迫症(OCD)患者的焦虑症状[3]。目前刺激迷走神经、三叉神经治疗焦虑症的证据较少，仍需高质量的进一步研究[4]。Sarno M 等人将 49 名帕金森患者分为焦虑症 21 人，共病焦虑抑郁症 15 人，无情绪症状者 13 人进行研究，经 DBS 治疗后患者的焦虑症状得到有效缓解[5]。

#### 2.1.2. DBS 治疗的动物研究结果

伊朗的一项研究表明，通过对 PTSD 大鼠模型进行“杏仁核 DBS + 藏红花提取物”治疗可显著缓解 PTSD 症状，但对其中的焦虑行为无明显改善[6]。Kelly Luyck 等人将 47 只大鼠分组，分别对 BST、杏仁核基底外侧(BLA, basolateral amygdala)、末梢纹床核外侧(STL, lateral division of the bed nucleus of the stria terminalis)、末梢纹前床核的内侧部分(STMA, medial division of the anterior bed nucleus of the stria terminalis)进行 DBS 刺激并观察 c-Fos 水平的变化，c-Fos 表达水平代表神经刺激效果好坏；结果表明在接受双侧 BST 刺激的大鼠中，左半球大部分区域的 c-Fos 表达显著增加，表明神经刺激效果良好[7]。

### 2.2. 对强迫症的治疗

2020 年的一项研究报告发现：对 10 名难治性和严重 OCD 患者(Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, Y-BOCS, 耶鲁布朗量表，大于 25 为严重 OCD)的内囊腹侧/腹侧纹状体(VC/Vs)进行双侧立体定

向植入四极导联,两个最腹/远端触点位于 VS,两个最背/近端触点位于 VC。经过为期 6 个月的随访,以 YBOCS 总分作为衡量治疗成功的主要指标。6 个月时,3 名参与者显示部分应答(YBOCS 评分减少 25% 至 35%),2 名参与者显示完全应答(YBOCS 评分减少 35%)。研究结果显示:背内侧前额叶皮层(dmPFC)  $\delta$  振荡较大的患者在 DBS-ON 期间比 DBS-OFF 期间的 OCD 症状减轻,即 dmPFC  $\delta$  越大,发生强迫症的几率越低[8]。一项对 50 名 OCD 患者实施内囊前肢腹侧 DBS 术后平均 3 年随访的数据表明:7 例患者完全缓解,75% 患者 YBOCS 评分下降,焦虑和抑郁症状显著减轻,分别减少 48% 和 50%。失业率从 78% 下降到 58%,21 例患者停止或减少精神药物的治疗。大多数有效者在第一年就对 DBS 有反应。在最后一次随访中 8 名无效果患者最终产生应答。该研究表明,内囊前肢腹侧 DBS 对难治性 OCD 的长期治疗是有效的,并能改善整体健康水平[9]。同样,2021 年的一项相似的研究表明,经终纹床核(BNST)行 DBS 也可改善 OCD 症状。该项研究对 11 例患者进行为期 1 年的随访,11 例患者中 6 例有应答,4 例部分应答,1 例无应答。6 例应答者中有 4 例患者的病情减轻到轻度。相关的抑郁症状也减轻,然而 OCD 症状改善的差异性很大,一些患者改善明显(YBOCS 减少 60%),而部分患者改善较差(YBOCS 减少 10%) [10]。Pnina Rappel 等人对 5 名患者下丘脑核(STN)的联想区和边缘区之间的假定边界进行 DBS 刺激并植入 Activa PC + S 起搏器。他们观察到:在 DBS 治疗期间,OCD 患者的下丘脑核腹侧(边缘-认知)区域显示了明显的  $\theta$  (6.5~8 Hz) 振荡活动,随着 OCD 症状的激发,丘脑底核  $\theta$  振荡活动降低,并随时间与症状严重程度呈负相关;故强迫症患者丘脑背核  $\theta$  振荡活动将成为一种全新的观察手段[11]。

### 2.3. 对抑郁症的治疗

一项来自美国的研究显示,2012~2014 年 116,890 名重度抑郁症(TRD)患者中仅有 0.03% 的患者接受了 DBS 治疗[12]。Rajamannar 等人对 TRD 患者行胼胝体下扣带回(subcallosal cingulate, SC) DBS 的患者的人格改变进行研究,发现患者的人格发生积极改变[13]。Katherine W 等对一名 TRD 患者脑部不同区域[两侧的眶额皮质(OFC)、杏仁核、海马、VC/VS 和 SGC]放置特定电极,观察患者的病情变化,结果是好转。同时该研究验证了抑郁症可通过不同区域的个性化治疗得到改善[14]。2020 年 1 月,Zhiyan Wang 等对一名 TRD 患者进行了 LHb (lateral habenula, 外侧缰核) DBS 治疗,术后 12 周,患者的消极情绪、焦虑、睡眠质量都明显改善;患者自觉注意力好转,急躁减少,性欲增强。额叶评估电池测试结果显示,高频率刺激 LHb 对认知功能无明显影响,也没有引起不良反应,证明外侧缰核亦可成为 DBS 治疗 TRD 的理想靶点;当刺激关闭时 LHb 细胞活性增加,这一变化与临床抑郁症状的改善有关[15]。

### 2.4. 对物质成瘾的治疗

一项病例研究显示:一例 30 多岁的男性诊断难治性阿片类药物和苯二氮卓类药物使用障碍,病史超过 10 年,将 DBS 电极植入双侧伏隔核/腹前内囊(NAc/VC),在 12 周及 12 月随访时仍保持操守。使用视觉模拟量表评估,DBS 植入后患者对物质的渴求降低;与 DBS 术前相比,术后 FDG PET 在 12 周终点时背外侧前额叶和内侧前运动皮质的葡萄糖代谢增加,研究结果显示:对严重、难治性阿片类药物和苯二氮卓类药物使用障碍的患者,NAc/VC 区 DBS 治疗是安全的,不仅降低了物质成瘾,而且改善了执行功能[16]。另一项研究显示:一例 28 岁的男性患有多种物质使用障碍(布辛那嗪、吗啡和催眠药) 13 年,行双侧 NAc DBS 联合双侧前囊切开术,术后患者对上述三种药物的渴求明显降低,1 年随访期内保持操守。此外,精神和神经心理学评估显示抑郁、焦虑、睡眠、生活质量和认知功能以及整体健康状况都有显著改善[17]。一项荟萃 24 项研究的综述显示:在成瘾治疗中,57% 的研究使用 tDCS (transcranial direct current stimulation, 经颅直流电刺激) 43% 的研究使用 TMS (transcranial magnetic stimulation, 经颅磁刺激)几乎所有研究(96%)都以背外侧前额叶皮层为治疗靶点。其中几项研究表明 tDCS 和 TMS 可以改善成瘾的认知

功能,但研究之间存在很大的异质性,因此个性化的刺激方案可能会增强神经调节对成瘾患者的认知影响[18]。一项针对物质成瘾的系统评价发现:经 DBS 治疗的复发率为 38.4%,射频消融术消融治疗的复发率为 39%。经治疗后, DBS 并未表现出明显的优势[19]。Rezaei AR 等人对 4 名难治性阿片成瘾患者行伏隔核 DBS 治疗,经过追踪结果,其中 2 名受试者分别在 1150 天和 520 天实现完全戒断物质,患者对阿片物质渴望,而且情绪变得稳定。1 名受试者复发,但频率和程度大幅降低。最后一名受试者因未遵守治疗要求,未实现物质戒断,但影像学检查显示,该患者额叶区域的葡萄糖代谢增加[20]。

### 3. 总结

目前,精神科领域中 DBS 的治疗研究比较有限,针对强迫症、抑郁症的 DBS 治疗研究相对较多,而对其他精神疾病特别是焦虑症的研究极少。一方面由于无法完全建立类似于人类的疾病模型,另一方面对于此类疾病的具体发病机制仍不明确,故而即具有极大的研究潜力,也存在很大的挑战。在 DBS 应用方面,不同疾病的刺激靶点不尽相同,甚至同一种疾病也有数种刺激靶点及方法,而实验结果却往往与预期目标截然相反,这点非常引人深思,究竟是刺激的靶点出现了问题还是刺激的方法出了问题?与此同时,大量研究表明, DBS 结合药物干预、心理治疗以及改变周边的人文环境,增加患者的兴趣、运动,加强与人之间的交流沟通,改变周围人群对患者疾病的态度,戒断相关的物质影响(如戒酒的患者远离引发喝酒的场所和人),对于患者的远期预后也大有裨益。

其二,现有的 DBS 研究的样本量均偏小,部分研究甚至出现与预期结果大相径庭的结果,如 Patrick Bach 等人对 12 名酒精依赖患者行伏隔核 DBS,结果显示,虽然与伏隔核相关的连接有所减少,但是参与者在酒依赖的行为上并未表现出明显的统计学差异,表明该研究可能是受参与者数量限制所导致[21]。故应该在今后的研究中扩大样本量,提高研究结果的准确性。最后,部分实验的电池使用时间过短,患者完成全过程治疗率低,不利于该项技术的长远发展,更不利于医生长期随访观察,故患者、医生、社会应该共同努力,加强对精神疾病患者的管理监督,特别是基层医疗机构对精神疾病患者加强随访管理,与专科医生形成对接,促进新技术的推广普及。

### 4. 展望

总之,随着脑科学的不断发展以及对精神疾病的生理、生化等基础研究的更进一步加深,人们对精神疾病的发病机制会有更多的理解,将对 DBS 治疗精神疾病提供更多的证据。DBS 作为一种新的精神障碍治疗方法,尤其对难治性精神疾病的治疗将是一大趋势。针对不同核团产生的结果并非一致,甚至出现相反的结果,可能与动物模型无法完全模拟人类的情感及行为变化有关,因而无法很好地将动物实验转化为临床试验,因此加强精神疾病的生理基础及相关物理化学信号的研究也极为重要。如 Benjamin Davidson 等人对 12 名难治性酒精依赖患者行伏隔核 DBS 治疗时,观测伏隔核附近葡萄糖代谢的变化,发现经 DBS 治疗的患者其伏隔核附近葡萄糖代谢有所下降[22]。再者当前不少研究者通过核磁成像技术发现一些与精神障碍相关的大脑核团位点,也将有助于更好地发展 DBS,同时随着脑机接口的不断进展, DBS 与脑机接口的跨学科联合,甚至通过脑机接口用电脑调节人脑也将是一种未来的发展方向。

### 致 谢

感谢新疆医科大学,感谢新疆医科大学第一附属医院,感谢新疆医科大学第一附属医院心理医学中心,感谢新疆医科大学第一附属医院心理医学中心胡红星主任医师。

### 参考文献

- [1] 沈郁邨. 精神病学[M]. 第 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018.



- [2] Huang, Y.Q., *et al.* (2019) Prevalence of Mental Disorders in China: A Cross-Sectional Epidemiological Study. *The Lancet Psychiatry*, **6**, 211-224. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30177-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30177-4)
- [3] Luyten, L. (2020) The Bed Nucleus of the Stria Terminalis: Translational Deep Brain Stimulation to Reduce Anxiety. *The Neuroscientist*, **26**, 278-284. <https://doi.org/10.1177/1073858419898381>
- [4] Freire, R.C., Cabrera-Abreu, C. and Milev, R. (2020) Neurostimulation in Anxiety Disorder, Post-Traumatic Stress Disorder, and Obsessive-Compulsive Disorder. In: Kim, Y.K., Ed., *Anxiety Disorders*, Springer, Singapore, 331-346. [https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0\\_18](https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_18)
- [5] Sarno, M., *et al.* (2019) Revisiting Eligibility for Deep Brain Stimulation: Do Preoperative Mood Symptoms Predict Outcomes in Parkinson's Disease Patients? *Parkinsonism & Related Disorders*, **63**, 131-136. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.02.019>
- [6] Mokhtari Hashtjini, M., *et al.* (2018) Aqueous Extract of Saffron Administration Along with Amygdala Deep Brain Stimulation Promoted Alleviation of Symptoms in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD) in Rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, **8**, 358-369.
- [7] Luyck, K., Scheyltjens, I., Nuttin, B., Arckens, L. and Luyten, L. (2020) c-Fos Expression following Context Conditioning and Deep Brain Stimulation in the Bed Nucleus of the Stria Terminalis in Rats. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 20529. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77603-z>
- [8] Smith, E.E., *et al.* (2020) Prefrontal Delta Oscillations during Deep Brain Stimulation Predict Treatment Success in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *Brain Stimulation*, **13**, 259-261. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.008>
- [9] Graat, I., *et al.* (2021) Long-Term Outcome of Deep Brain Stimulation of the Ventral Part of the Anterior Limb of the Internal Capsule in a Cohort of 50 Patients with Treatment-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder. *Biological Psychiatry*, **90**, 714-720. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.08.018>
- [10] Naesström, M., Hariz, M., Strömsten, L., Bodlund, O. and Blomstedt, P. (2021) Deep Brain Stimulation in the Bed Nucleus of Stria Terminalis in Obsessive-Compulsive Disorder-1-Year Follow-Up. *World Neurosurgery*, **149**, e794-e802. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.01.097>
- [11] Rappel, P., *et al.* (2018) Subthalamic Theta Activity: A Novel Human Subcortical Biomarker for Obsessive Compulsive Disorder. *Translational Psychiatry*, **8**, Article No. 118. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0165-z>
- [12] Youssef, N.A., *et al.* (2021) Characteristics of Patients Who Had Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression from among 116, 890 Inpatients with Major Depressive Disorder. *American Academy of Clinical Psychiatrists*, **33**, 251-257. <https://doi.org/10.12788/acp.0045>
- [13] Ramasubbu, R., *et al.* (2021) Personality Changes with Subcallosal Cingulate Deep Brain Stimulation in Patients with Treatment-Resistant Depression. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, **46**, E490-E499. <https://doi.org/10.1503/jpn.210028>
- [14] Scangos, K.W., *et al.* (2021) State-Dependent Responses to Intracranial Brain Stimulation in a Patient with Depression. *Nature Medicine*, **27**, 229-231. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01175-8>
- [15] Wang, Z., *et al.* (2021) Case Report: Lateral Habenula Deep Brain Stimulation for Treatment-Resistant Depression. *Frontiers in Psychiatry*, **11**, Article 616501. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.616501>
- [16] Mahoney, J.J., Haut, M.W., Hodder, S.L., Zheng, W., Lander, L.R., Berry, J.H., Farmer, D.L., Marton, J.L., Ranjan, M., Brandmeir, N.J., Finomore, V.S., Hensley, J.L., Aklin, W.M., Wang, G.J., Tomasi, D., Shokri-Kojori, E. and Rezaei, A.R. (2021) Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens/Ventral Capsule for Severe and Intractable Opioid and Benzodiazepine Use Disorder. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, **29**, 210-215. <https://doi.org/10.1037/pha0000453>
- [17] Zhu, R., Zhang, Y., Wang, T., Wei, H., Zhang, C., Li, D., Zhan, S and Sun, B. (2020) Deep Brain Stimulation of Nucleus Accumbens with Anterior Capsulotomy for Drug Addiction: A Case Report. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, **98**, 345-349. <https://doi.org/10.1159/000509313>
- [18] Naish, K.R., Vedelago, L., MacKillop, J. and Amlung, M. (2018) Effects of Neuromodulation on Cognitive Performance in Individuals Exhibiting Addictive Behaviour: A Systematic Review Protocol. *Systematic Reviews*, **7**, Article No. 90. <https://doi.org/10.1186/s13643-018-0749-y>
- [19] Navarro, P.A., Paranhos, T., Lovo, E., De Oliveira-Souza, R., Gorgulho, A.A., De Salles, A. and López, W.O.C. (2021) Safety and Feasibility of Nucleus Accumbens Surgery for Drug Addiction: A Systematic Review. *Neuromodulation*, **25**, 171-184. <https://doi.org/10.1111/ner.13348>
- [20] Rezaei, A.R., Mahoney, J.J., Ranjan, M., Haut, M.W., Zheng, W., Lander, L.R., Berry, J.H., Farmer, D.L., Marton, J.L., Tirumalai, P., Mears, A., Thompson-Lake, D.G.Y., Finomore, V.S., D'Haese, P.F., Aklin, W.M., George, D.T., Corrigan, J.D. and Hodder, S.L. (2023) Safety and Feasibility Clinical Trial of Nucleus Accumbens Deep Brain Stimulation for Treatment-Refractory Opioid Use Disorder. *Journal of Neurosurgery*, 1-9. <https://doi.org/10.3171/2023.4.JNS23114>

- 
- [21] Bach, P., Luderer, M., Müller, U.J., Jakobs, M., Baldermann, J.C., Voges, J., Kiening, K., Lux, A., Visser-Vandewalle, V., DeBraSTRA Study Group, Bogerts, B., Kuhn, J. and Mann, K. (2023) Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens in Treatment-Resistant Alcohol Use Disorder: A Double-Blind Randomized Controlled Multi-Center Trial. *Translational Psychiatry*, **13**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02337-1>
- [22] Davidson, B., Giacobbe, P., George, T.P., Nestor, S.M., Rabin, J.S., Goubran, M., Nyman, A.J., Baskaran, A., Meng, Y., Pople, C.B., Graham, S.J., Tam, F., Hamani, C. and Lipsman, N. (2022) Deep Brain Stimulation of the Nucleus Accumbens in the Treatment of Severe Alcohol Use Disorder: A Phase I Pilot Trial. *Molecular Psychiatry*, **27**, 3992-4000. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01677-6>