

. 综 述 .

难治性精神分裂症的外科治疗进展

姜志锋 许建强 孙永东 王黎华 刘 辉

【摘要】精神分裂症是一种慢性、高致残性精神疾病,临床表现为思维、情感及行为紊乱和认知功能障碍。我国精神分裂症的患病率接近 1%,其中 20%~30% 的病人最终发展为难治性精神分裂症。难治性精神分裂症对常规抗精神病药物治疗反应不佳,一直是临床的难点。随着神经外科技术的发展,难治性精神分裂症可以考虑手术干预,如立体定向局灶性毁损术、深部脑刺激术(DBS)。随着对脑神经回路理解的加深,以及现代立体定向技术和神经影像技术的发展,能以更加微创和精准的方式进行靶点毁损,尤其 DBS 的发展,使神经外科对精神疾病的治疗越来越受到重视。本文对近年来难治性精神分裂症的神经回路影像研究和外科治疗进展进行综述,为难治性精神分裂症的综合治疗提供帮助。

【关键词】难治性精神分裂症;外科治疗;神经回路影像

【文章编号】1009-153X(2024)09-0561-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 749.3; R 651.1*1

Progress of surgical treatment for refractory schizophrenia

JIANG Zhi-feng^{1,2}, XU Jian-qiang², SUN Yong-dong², WANG Li-hua², LIU Hui². 1. Department of Neurosurgery, Handan Hospital of Integrated Traditional Chinese Medicine and Western Medicine, Handan 056200, China; 2. Department of Neurosurgery, North China Medical and Health Group Fengfeng General Hospital, Handan 056200, China

【Abstract】Schizophrenia is a chronic and severely debilitating psychiatric disorder characterized by disturbances in thought, emotion, behavior, and cognitive function. The prevalence of schizophrenia in China is approximately 1%, with estimates indicating that 20%~30% of patients may eventually develop refractory schizophrenia. Refractory schizophrenia exhibits suboptimal responsiveness to conventional antipsychotic medications, posing significant clinical challenges. Advances in neurosurgical techniques have led to the consideration of surgical interventions for refractory schizophrenia, including stereotactic focal lesioning and deep brain stimulation (DBS). As our understanding of cerebral neural circuits deepens and modern stereotactic and neuroimaging technologies advance, neurosurgical approaches for refractory schizophrenia have garnered increased attention. These methods now enable more minimally invasive and precise target lesioning. Particularly, the development of DBS has significantly enhanced the potential of neurosurgery in treating mental disorders. This review aims to summarize recent advancements in neurocircuit imaging research and neurosurgical treatments for refractory schizophrenia, providing insights for comprehensive management strategies for refractory schizophrenia.

【Key words】Refractory schizophrenia; Neurocircuit imaging; Surgical treatment

精神分裂症是一种慢性、高致残性精神疾病,主要临床特征为思维、情感及行为紊乱和认知功能明显受损。其基础治疗是抗精神病药物治疗,然而,有相当数量的精神分裂症对常规的抗精神病药物治疗反应不佳,成为难治性精神分裂症。我国精神分裂症的患病率接近 1%,其中 20%~30% 的病人最终发展成为难治性精神分裂症^[1]。对于难治性精神分裂症,如不进行有效治疗,可能有着更大的风险。此类病人可以考虑使用手术干预,如立体定向局灶性毁损术或深部脑刺激术(deep brain stimulation, DBS)

^[2]。随着对脑神经回路理解的加深,以及现代立体定向技术和神经影像技术的发展,手术治疗难治性精神分裂症越来越受到临床重视,能以更加微创和精准的方式进行靶点毁损,尤其 DBS^[3]。本文对近年来难治性精神分裂症的神经回路影像研究和外科治疗进展进行综述,为难治性精神分裂症的综合治疗提供帮助。

1 精神分裂症的神经回路影像研究

1.1 脑结构成像研究 大量脑结构成像研究显示,精神分裂症存在大脑灰质、白质体积减少和侧脑室扩大等结构性变化^[4],这些改变在难治性精神分裂症中可能更为严重。研究发现,与非难治性精神分裂症相比,难治性精神分裂症除了左背外侧前额叶皮质减少更显著外,还存在着更广泛的额叶、顶叶、颞叶和枕叶区皮质厚度减少^[5,6]。Kim 等^[7]研究发现难治

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.09.012

基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(19422083012-3)

作者单位:056200 河北,邯郸市中西医结合医院神经外科(姜志锋);
056200 河北邯郸,华北医疗健康集团峰峰总医院神经外科(姜志锋、
许建强、孙永东、王黎华、刘 辉)

性精神分裂症较非难治性精神分裂症的纹状体、苍白球体积减小,但尚未知这些变化是难治性精神分裂症的病理生理学标志,还是抗精神病药物引起的结果。在脑白质研究方面,Ochi 等^[8]采用弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究发现难治性精神分裂症的大脑脚、放射冠、胼胝体、外囊和内囊、丘脑后辐射、上纵束和钩状束等多个纤维束各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值较非难治性精神分裂症明显下降,且大部分纤维束 FA 值与阳性和阴性症状量表总分、阴性症状和一般病理症状得分呈明显负相关(除左侧内囊前肢、大脑脚和右侧钩束外)。这提示这些白质完整性受损可能反映了难治性精神分裂症的病理生理学。

1.2 脑功能成像研究 早期的功能成像研究显示,精神分裂症的额叶背外侧区存在功能低下^[9-11]。随后的研究发现精神分裂症存在更加复杂的额叶功能亢进,主要局限于额叶内侧区域和额叶外侧区域,这些部位功能亢进可能与代偿反应有关,通过这些区域的功能激活来代偿背外侧前额叶的功能低下,以维持任务进行^[10,11]。近十几年来,功能成像研究发现了精神分裂症中第三个异常,即内侧额叶皮质“去激活失败”^[11-14]。“去激活失败”是指一种称为脑内默认网络(default mode network, DMN)的功能障碍。DMN 指一组通常在静止状态下处于激活状态,但在执行各种注意力任务时呈“去激活”的区域^[15]。内侧额叶皮质(包括前扣带皮质的膝前和膝下区域,但也包括更多的喙部区域)与后扣带皮质/楔前叶一起构成该网络的两个重要的中线“节点”或“中枢”。目前,关于难治性精神分裂症与非难治性精神分裂症的功能成像变化的研究很少^[6]。Demjaha 等^[16]研究发现与非难治性精神分裂症相比,难治性精神分裂症的纹状体多巴胺合成能力并未增高。病人耐药主要与前扣带回皮质谷氨酸水平升高有关^[17]。有学者采用脑连接组学技术研究发现,难治性精神分裂症额叶和枕叶功能连接减低,使得功能性脑网络的拓扑属性更差^[18,19]。

这些神经影像学的研究结果支持精神分裂症的神经回路连接障碍假说,即精神分裂症可能存在脑功能区之间的异常或低效的沟通^[20]。先进的神经成像方法,如 DTI 技术,在确定潜在的病理类型的能力有限,低 FA 值可能反映异常的纤维粘连或纤维堆积,或轴突完整性和(或)髓鞘形成的改变。未来,使用更先进的扩散磁共振成像方法(如游离水成像)的研究可能会提高对细微脑异常的敏感性,并改善对

神经炎症或脱髓鞘等病理学的特异性^[21,22]。这些研究结果将为精神分裂症的外科治疗提供解剖基础。

2 难治性精神分裂症的神外科治疗进展

早期,精神分裂症的外科治疗主要是前额叶脑白质切除术。由于常出现死亡、癫痫和“前额叶综合征”等严重并发症,自 1953 年第一种抗精神病药物氯丙嗪应用以来,这种手术已被放弃使用。立体定向技术和神经影像技术的发展又促进了精神外科治疗的应用,以更加微创的方式进行靶点毁损。在过去的 50 年里,立体定向毁损技术治疗精神疾病取得了不同程度成功。随着 DBS 技术的出现,在 20 世纪 90 年代后期,使神经外科对精神疾病的治疗的应用越来越多^[3]。

2.1 立体定向毁损术 Leiphart 等^[23]对既往立体定向损毁术治疗精神疾病的研究进行文献回顾,结果显示内囊前肢切开术对广泛性焦虑障碍和强迫症的改善效果最为显著,而前扣带回切开术对双相情感障碍、抑郁症和分裂情感性障碍的改善效果最为显著,成瘾和精神分裂症的手术改善效果最差;这提示针对这些解剖部位进行毁损可有效治疗精神疾病。Jiménez-Ponce 等^[24]采用立体定向内囊前肢切开术联合扣带回切开术治疗包括精神分裂症在内的攻击性行为,术后 3 个月和 6 个月随访显示攻击行为明显改善。Vilela-Filho 等^[25]对 5 例慢性精神病进行随访 17~72 个月,平均 45.6 个月,结果显示采用双侧前扣带回切开+双侧杏仁核切开术治疗攻击行为时,联合双侧尾状核下束切开术可显著改善幻觉和妄想症状(4/5),分析认为眶额回和腹内侧前额叶皮质在精神分裂症和其他疾病的幻觉和妄想症状的发生中起着重要作用,幻觉和妄想症状改善的关键因素是尾状核下束切开术。Liu 等^[26]对 100 例行内囊前肢切开术治疗的难治性精神分裂症随访 2 年,总体有效率为 74%,其中攻击行为有效率为 82%,幻觉有效率为 71%,妄想有效率 70%;手术短期并发症是尿失禁、定向障碍、睡眠障碍和疲劳,通常在术后 2 周内消失;长期并发症包括暴食症(9 例)、记忆丧失(7 例)、人格改变(6 例)、懒惰行为(5 例)和性欲亢进(4 例),颅内出血、感染、手术所致癫痫的发生率分别为 1%、0%和 1%。

最近,Galkin 等^[27]报道采用伽马刀技术实施内囊前肢毁损术治疗 1 例以强迫症状为主要表现的难治性精神分裂症,术后随访 13 个月,术后不仅强迫症状改善,焦虑和抑郁等情绪症状亦得到缓解,无明显

并发症或副作用。但目前的证据尚不能确定精神分裂症毁损治疗的最佳靶点,需要进一步的多中心样本量研究。

2.2 DBS 20 世纪 90 年代后期,DBS 技术的应用再次促进采用神经外科方式治疗精神疾病的发展。与毁损术不同,DBS 具有微创性、可逆性和可控性等优势,已成功用于强迫症和抑郁症等精神疾病^[3,28,29],被多次考虑用于治疗精神分裂症^[3,30,31]。目前,有 3 个注册的临床试验(ClinicalTrials.gov; NCT01725334, NCT02377505, NCT02361554)和一些病例报道^[32,33],取得一些成功经验。但目前证据不能确定 DBS 最佳靶点。

2.2.1 伏隔核(nucleus accumbens, NAcc)和中脑腹侧被盖区 Daskalakis 等^[11](NCT01725334)提出选择 NAcc 和腹侧被盖区作为靶点研究 DBS 对以阴性症状为主的临床症状的影响,理论基础是这些靶点区域的功能降低引起精神分裂症的阴性症状,通过 DBS 刺激的兴奋性作用改善症状。然而这项试验由于志愿者招募不足而被放弃。

2.2.2 黑质网状部 目前正在招募志愿者(NCT02361554)。其理论假设为精神分裂症是涉及边缘系统和额叶皮层-纹状体-下丘脑回路功能障碍的疾病。黑质网状部通过上行系统投射至丘脑内侧核与边缘叶和联络皮质区,再通过抑制性γ-氨基丁酸能下行投射系统投射至腹侧基底神经节和黑质网状部完成闭合环路。黑质网状部作为这些回路的共同节点,可通过投射到丘脑背内侧核来调节边缘系统和额叶皮层活动。该试验最近报道治疗 1 例有 16 年病史的难治性精神分裂症,阳性症状主要有持续性听幻觉、视幻觉、思维被广播和被害妄想,DBS 后第 5 周开机刺激时幻觉症状迅速缓解,当减少或停止刺激时幻觉又立刻出现,刺激 12 周时妄想症状缓解,刺激 24 周时,所有的阳性症状全部消失,阴性症状轻度改善^[33]。

2.2.3 NAcc 和膝下前扣带回皮质(subgenual anterior cingulate cortex, sACC) NAcc 和 sACC 分别构成腹侧纹状体和内侧额叶皮质的组成部分。研究人员(NCT02377505)认为这两个靶点用于治疗强迫症和(或)抑郁症的成功经验证明把它们作为靶点是安全的^[34]。同时,这两个靶点也是精神分裂症神经元功能过度活跃的部位,可通过 DBS 发挥局部功能抑制作用。值得注意的是,这与前述的功能成像研究显示腹侧纹状体激活减少并不一致,故 DBS 发挥作用的机制可能是局部或更远部位的兴奋效应^[35],也可

能是对中脑边缘叶和皮层多巴胺投射系统的调节效应^[30]。共 7 例(NAcc 3 例,sACC 4 例)完成了该试验,在 8~20 个月(平均 13 个月)的开放稳定期内,2 例 NAcc 和 2 例 sACC 符合症状改善标准(以 PANSS 总分计算,NAcc 组分别改善 58% 和 86%,sACC 组分别改善 37% 和 68%);在随后双盲交叉阶段,1 例因意外情况关闭 DBS 刺激后 24 h 内症状恶化,在开机后 20 min 症状好转,因此退出试验;其余 3 例进入双盲交叉阶段,停止刺激后,3 例症状均出现恶化;作者认为与 sACC 相比,NAcc 的改善似乎更为显著,2 例阳性症状几乎完全缓解,但同时这 2 例分别出现了持续的动机缺乏和心境障碍等副作用。

2.2.4 僵核 最近,一项研究选择僵核作为靶点。僵核位于上丘脑的僵三角内,调节中脑多巴胺能神经元功能和中缝核 5-羟色胺能神经元活动,在睡眠和觉醒以及处理如疼痛、压力和引起恐惧等厌恶性刺激事件中起着关键作用^[36]。考虑到僵核在情绪处理、动机和多巴胺能功能中的作用,假设僵核功能障碍与精神分裂症的病理生理学有关。2 例满足难治性精神分裂症标准,接受僵核 DBS 治疗,最初 6 个月随访,2 例精神症状均有改善,1 例随后症状恶化,在术后 10 个月随访时因病情恶化需要住院而退出研究;另 1 例术后 12 个月随访,保持获益,阳性症状减少了 54%,阴性症状减少了 32%^[32]。

3 展望

目前,难治性精神分裂症的识别和有效治疗仍然是国际上的一大难题。立体定向毁损术和 DBS 技术的经验均有限。随着对精神疾病中神经回路研究的进展,立体定向技术和神经影像学结合使得精神疾病的外科干预能够以更加精准、微创的方式进行,尤其是 DBS 技术的应用,为理解精神疾病的病理生理学和外科干预的机制等基础研究提供了前所未有的机会。尽管如此,DBS 仍需要在大脑中进行永久性器械的侵入性植入,其中包括手术的固有的和管理、维护和更换装置的负担。立体定向神经外科技术治疗精神疾病专家共识^[2]指出,在得到科学的数据证明之前,DBS 不优于精神疾病的毁损术。在难以获取昂贵的 DBS 治疗或 DBS 未能控制症状,以及 DBS 或其他神经调节策略不合适或不切实际的情况下,毁损术也成为治疗难治性精神分裂症的另一种选择。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。

【作者贡献声明】:姜志锋负责查阅文献、分析文献、拟定写作思路、撰写论文及修改论文;许建强参与修改论文及最后定稿;孙永东、王黎华、刘辉负责查阅文献、整理文献。

【参考文献】

[1] CHANG QH, LIU CC, GENG YB, *et al.* Study on degree centrality and voxel- mirrored homotopic functional connectivity based on resting fMRI in patients with the treatment-resistant schizophrenia [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2023, 49(7): 408-413.
常巧华,刘聪丛,耿艺博,等. 静息态功能磁共振下难治性精神分裂症患者度中心性和镜像同伦连接研究[J]. 中国神经精神疾病杂志,2023,49(7):408-413.

[2] NUTTIN B, WU H, MAYBERG H, *et al.* Consensus on guidelines for stereotactic neurosurgery for psychiatric disorders [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(9): 1003-1008.

[3] AGARWAL P, SARRIS CE, HERSCHMAN Y, *et al.* Schizophrenia and neurosurgery: a dark past with hope of a brighter future [J]. J Clin Neurosci, 2016, 34: 53-58.

[4] KESHAVAN MS, COLLIN G, GUIMOND S, *et al.* Neuroimaging in schizophrenia [J]. Neuroimaging Clin N Am, 2020, 30(1): 73-83.

[5] ZUGMAN A, GADELHA A, ASSUNO I, *et al.* Reduced dorso-lateral prefrontal cortex in treatment resistant schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2013, 148(1-3): 81-86.

[6] NAKAJIMA S, TAKEUCHI H, PLITMAN E, *et al.* Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: a systematic review: lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2015, 164(1-3): 164-175.

[7] KIM J, PLITMAN E, IWATA Y, *et al.* Neuroanatomical profiles of treatment-resistance in patients with schizophrenia spectrum disorders [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2020, 99: 109839.

[8] OCHI R, NODA Y, TSUCHIMOTO S, *et al.* White matter micro-structural organizations in patients with severe treatment-resistant schizophrenia: A diffusion tensor imaging study [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2020, 100: 109871.

[9] HILL K, MANN L, LAWS KR, *et al.* Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies [J]. Acta Psychiatr Scand, 2004, 110(4): 243-256.

[10] MINZENBERG MJ, LAIRD AR, THELEN S, *et al.* Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia [J]. Arch Gen Psychiatry, 2009, 66(8): 811-822.

[11] CORRIPIO I, ROLDÁN A, MCKENNA P, *et al.* Target selection for

deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia [J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2022, 112: 110436.

[12] POMAROL-CLOTET E, SALVADOR R, SARRÓ S, *et al.* Failure to deactivate in the prefrontal cortex in schizophrenia: dysfunction of the default mode network [J]. Psychol Med, 2008, 38(8): 1185-1193.

[13] WHITFIELD-GABRIELI S, THERMENOS HW, MILANOVIC S, *et al.* Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(4): 1279-1284.

[14] HU ML, ZONG XF, MANN JJ, *et al.* A review of the functional and anatomical default mode network in schizophrenia [J]. Neurosci Bull, 2017, 33(1): 73-84.

[15] BUCKNER RL, ANDREWS-HANNA JR, SCHACTER DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease [J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1124: 1-38.

[16] DEMJAH A, MURRAY RM, MCGUIRE PK, *et al.* Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia [J]. Am J Psychiatry, 2012, 169(11): 1203-1210.

[17] DEMJAH A, EGERTON A, MURRAY RM, *et al.* Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function [J]. Biol Psychiatry, 2014, 75(5): e11-e13.

[18] GANELLA EP, SEGUIN C, BARTHOLOMEUSZ CF, *et al.* Risk and resilience brain networks in treatment-resistant schizophrenia [J]. Schizophr Res, 2018, 193: 284-292.

[19] WANG Y, CHENG YY, SUN Y, *et al.* Research progress on characteristics of brain neural mechanism and potential therapeutic targets of treatment refractory schizophrenia [J]. J Neurosci Mental Health, 2020, 20(7): 494-498.
王莹,程永莹,孙芸,等. 基于难治性精神分裂症脑神经机制的潜在治疗靶点及疗效预测研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2020, 20(7):494-498.

[20] FRISTON KJ. Dysfunctional connectivity in schizophrenia [J]. World Psychiatry, 2002, 1(2): 66-71.

[21] HAIJMA SV, VAN HAREN N, CAHN W, *et al.* Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects [J]. Schizophr Bull, 2013, 39(5): 1129-1138.

[22] PASTERNAK O, KELLY S, SYDNOR VJ, *et al.* Advances in micro-structural diffusion neuroimaging for psychiatric disorders [J]. Neuroimage, 2018, 182: 259-282.

[23] LEIPHART JW, VALONE FH 3RD. Stereotactic lesions for the treatment of psychiatric disorders [J]. J Neurosurg, 2010, 113(6): 1204-1211.

[29] ZHENG WL, KIM JA, ELMER J, *et al.* Automated EEG-based pre-diction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage [J]. Clin Neurophysiol, 2022, 143: 97–106.

[30] YANG MT. Multimodal neurocritical monitoring [J]. Biomed J, 2020, 43(3): 226–230.

[31] LABAK CM, SHAMMASSIAN BH, ZHOU X, *et al.* Multimodality monitoring for delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemo-rrhage: a mini review [J]. Front Neurol, 2022, 13: 869107.

[32] CHEN Y, XU W, WANG L, *et al.* Transcranial doppler combined with quantitative EEG brain function monitoring and outcome pre-diction in patients with severe acute intracerebral hemorrhage [J]. Crit Care, 2018, 22(1): 36.

[33] CAO Y, SONG X, WANG L, *et al.* Transcranial doppler combined with quantitative electroencephalography brain function monitoring for estimating the prognosis of patients with posterior circulation cerebral infarction [J]. Front Neurol, 2021, 12: 600985.

[34] CHEN Y, WANG L, ZHANG J, *et al.* Monitoring of patients with brainstem hemorrhage: a simultaneous study of quantitative electro-

encephalography and transcranial Doppler [J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(4): 946–952.

[35] QI Y, XING Y, WANG L, *et al.* Multimodal monitoring in large hemispheric infarction: quantitative electroencephalography com-bined with transcranial doppler for prognosis prediction [J]. Front Neurol, 2021, 12: 724571.

[36] CHEN HY, ELMER J, ZAFAR SF, *et al.* Combining transcranial Doppler and EEG data to predict delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage [J]. Neurology, 2022, 98(5): e459–e469.

[37] QI LX, LI ZR, YAO Y, *et al.* Predictive value of quantitative EEG combined with transcranial Doppler ultrasound on delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhages [J]. Pract J Cardiac Cerebral Pneumal Vasc Dis, 2022, 30(4): 99–103.

齐丽霞,李自如,姚 远,等. 定量脑电图联合经颅多普勒超声对动脉瘤蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的预测价值研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30(4): 99–103.

(2023–11–24 收稿, 2024–07–23 修回)

(上接第 564 页)

[24] JIMÉNEZ-PONCE F, SOTO-ABRAHAM JE, RAMÍREZTAPIA Y, *et al.* Evaluation of bilateral cingulotomy and anterior capsulotomy for the treatment of aggressive behavior [J]. Cir Cir, 2011, 79(2): 107–113.

[25] VILELA-FILHO O, RAGAZZO PC, CANêDO D, *et al.* The impact of subcaudate tractotomy on delusions and hallucinations in psycho-tic patients [J]. Surg Neurol Int, 2021, 12: 475.

[26] LIU W, HAO Q, ZHAN S, *et al.* Long-term follow-up of mri-guided bilateral anterior capsulotomy in patients with refractory schizo-phrenia [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2014, 92(3): 145–52.

[27] GALKIN MV, ZAITSEV OS, GOLANOV AV, *et al.* Gamma knife capsulotomy for correction of obsessive-compulsive symptoms in a patient with schizophrenia: case report [J]. Prog Brain Res, 2022, 272(1): 23–31.

[28] GREENBERG BD, PINTO A, MANCEBO M, *et al.* Obsessive-com-pulsive disorder: recognition across medical settings, and treat-ments from behavior therapy to neurosurgery [J]. Med Health R I, 2006, 89(5): 162–165.

[29] HAUPTMAN JS, DESALLES AA, ESPINOZA R, *et al.* Potential surgical targets for deep brain stimulation in treatment-resistant depression [J]. Neurosurg Focus, 2008, 25(1): E3.

[30] MIKELL CB, SINHA S, SHETH SA. Neurosurgery for schizophre-

nia: an update on pathophysiology and a novel therapeutic target [J]. J Neurosurg, 2016, 124(4): 917–928.

[31] GRAAT I, FIGEE M, DENYS D. The application of deep brain sti-mulation in the treatment of psychiatric disorders [J]. Int Rev Psychiatry, 2017, 29(2): 178–190.

[32] WANG Y, ZHANG C, ZHANG Y, *et al.* Habenula deep brain stimu-lation for intractable schizophrenia: a pilot study [J]. Neurosurg Focus, 2020, 49(1): E9.

[33] CASCELLA N, BUTALA AA, MILLS K, *et al.* Deep brain stimula-tion of the substantia nigra pars reticulata for treatment-resistant schizophrenia: a case report [J]. Biol Psychiatry, 2021, 90(10): e57–e59.

[34] CORRIPIO I, ROLDÁN A, SARRÓ S, *et al.* Deep brain stimulation in treatment resistant schizophrenia: a pilot randomized cross-over clinical trial [J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102568.

[35] DENIAU JM, DEGOS B, BOSCH C, *et al.* Deep brain stimulation mechanisms: beyond the concept of local functional inhibition [J]. Eur J Neurosci, 2010, 32(7): 1080–1091.

[36] FAKHOURY M. The habenula in psychiatric disorders: more than three decades of translational investigation [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2017, 83: 721–735.

(2022–08–08 收稿, 2024–02–28 修回)