

# 如何正确开展脑深部电刺激术的临床应用

凌至培 崔志强

【关键词】 深部脑刺激法； 综述

【Key words】 Deep brain stimulation; Review

## How to carry out the clinical application of deep brain stimulation

LING Zhi-pei, CUI Zhi-qiang

Department of Neurosurgery, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LING Zhi-pei (Email: zhipeilxx@163.com)

This study was supported by Beijing Science and Technology Plan Project (No. Z151100004015219).

脑深部电刺激术(DBS)是利用微电流手段将电极植入体内,从而改善患者生活质量的生物医学工程技术。该项外科技术最早始于1777年,用于治疗癫痫、瘫痪、舞蹈病、失聪、失眠等疾病;1947年,Spiegel等<sup>[1]</sup>推出电刺激和高频电凝方法,尝试治疗帕金森病(PD)、癫痫、精神障碍等。直至1965年,Melzack和Wall<sup>[2]</sup>采用神经调控技术(neuromodulation)治疗疼痛后,脊髓电刺激术(SCS)、运动皮质电刺激术(MCS)、脑深部电刺激术、外周神经电刺激术(PNS)和迷走神经刺激术(VNS)等才相继应用于临床<sup>[3-5]</sup>。

一、脑深部电刺激术的发展过程及其在我国的应用现状

脑深部电刺激术是近20年来兴起的一种用于治疗中枢神经系统疾病的神经调控技术,通过立体定向技术精确定位,将刺激电极植入脑组织特定神经核团,经体外程控方法,给予神经核团一定刺激,改变其兴奋性,从而改善患者相应临床症状与体征。1987年,法国学者Benabid等<sup>[6]</sup>首次采用脑深部电刺激术治疗帕金森病,术中可以辅助CT定位或术中MRI(iMRI)神经导航,亦可以通过机器人无框架立体定向手术辅助系统(ROSA)植入颅内电极,

从而达到安全、快捷、定位准确之目的。美国食品与药品管理局(FDA)自1997年以来,分别批准脑深部电刺激术用于治疗特发性震颤(ET)和帕金森病(1997年),以及原发性肌张力障碍(2003年)和强迫症(2009年)。由此可见,脑深部电刺激术治疗功能性疾病日臻成熟。截至2014年底,全球共计有逾 $100 \times 10^3$ 例患者接受脑深部电刺激术。

1989年,世界神经调控学会(INS)在法国成立,并*Neuromodulation*创刊。1995年,安徽医科大学附属省立医院先后派傅先明和凌至培两位医生赴法国进修功能神经外科,学习脑深部电极植入术。1998年,安徽医科大学附属省立医院和首都医科大学附属北京天坛医院分别独立开展脑深部电刺激术治疗帕金森病的临床研究。2005年,全国首届脑深部电刺激术学术研讨会在福建省福州市召开;2010年,中国医师协会神经调控专业委员会成立。流行病学调查显示,截至2005年,我国约有500例患者接受脑深部电刺激术,至2007年约为1100例,至2011年约为3200例,至2014年底已有6500例帕金森病及其他运动障碍性疾病、药物成瘾、强迫症等患者接受脑深部电刺激术。目前,全国已有60余所医院能够开展立体定向脑深部电刺激术。

目前,我国自主研发的国产脑深部电刺激术植入材料不断发展。2004年清华大学开始研发脑深部电刺激术装置,2006年应用于动物实验,2009年进行临床验证时由首都医科大学附属北京天坛医院王忠诚院士亲临现场指导,张建国教授实施手术,获得成功;2012年双通道可充电植入式神经刺

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.09.001

基金项目:北京市科技计划项目(项目编号:Z151100004015219)

作者单位:100853 北京,解放军总医院神经外科

通讯作者:凌至培(Email:zhipeilxx@163.com)

激系统通过临床验证;2013 年国家食品药品监督管理总局(CFDA)批准国产单通道脑深部电刺激术系统的临床应用;2014 年国家食品药品监督管理总局批准国产双通道脑深部电刺激术系统的临床应用,从而确立了我国脑深部电刺激术系统的国际地位,已跨入世界先进行列。2011 年,清华大学和首都医科大学附属北京天坛医院共同成立神经调控技术国家工程实验室,后者更成为全球最大的脑深部电刺激术治疗中心。目前,我国的苏州景昱医疗器械有限公司、常州瑞神安医疗器械有限公司也正在进行脑深部电刺激术和迷走神经刺激术系统的研发,均已通过动物实验,即将进入临床验证阶段。

## 二、脑深部电刺激术的作用机制及应用范围

目前,脑深部电刺激术治疗功能性疾病已在世界范围内开展,治疗病例数超过  $100 \times 10^3$  例。法国 Benabid 教授率先将脑深部电刺激术应用于临床<sup>[6]</sup>,美国 Delong 教授对脑深部电刺激术治疗帕金森病的作用机制有其独特见解<sup>[7]</sup>,并因此获得 2014 年 Lasker-DeBaKey 临床医学奖。

然而,脑深部电刺激术治疗运动障碍性疾病的作用机制至今尚未阐明。众多研究者提出多种可能,例如,电刺激神经核团,影响电极周围神经细胞、轴突和神经纤维,从而产生突触抑制作用;高频电刺激致神经递质耗竭,阻碍突触信息传递,从而影响电极周围神经信号传导;通过电流、化学或其他调节途径,直接调节病理状态下的神经网络;改变基底节单个神经细胞的活动模式,消除皮质和基底神经节之间的异常节律;电流也作用于突触,激发相邻星形胶质细胞释放钙离子,从而促进传出神经元释放神经递质(如腺苷和谷氨酸)<sup>[8-10]</sup>;电刺激可以增加脑血流量,从而刺激神经元再生。总之,脑深部电刺激术的疗效取决于刺激参数(刺激频率和时间)、刺激靶点生理特性、植入电极结构、周围脑组织特性和疾病进展阶段。脑深部电刺激术的作用机制极其复杂,目前对其了解甚少,尚待进一步研究。

脑深部电刺激术的适应证主要包括帕金森病及其他运动障碍性疾病、精神障碍[强迫症、抑郁症、抽动秽语综合征(TS)]、慢性疼痛、药物难治性癫痫、药物成瘾、植物状态生存和肥胖症等,均有一定疗效,长期疗效尚待进一步观察<sup>[11]</sup>。尽管脑深部电刺激术对帕金森病及其他运动障碍性疾病的治疗已有 20 余年,但术后运动症状改善率仅为 50%~

80%,非运动症状(NMS)的疗效则更差<sup>[12]</sup>。对于不宜手术治疗的药物难治性癫痫、抽动秽语综合征、强迫症患者,脑深部电刺激术可以减少发作频率、减轻临床症状或改善精神症状;而对于植物状态生存、阿尔茨海默病(AD)、肥胖症、慢性疼痛的长期疗效尚不确定,待进一步临床验证。

脑深部电刺激术治疗功能性疾病仅能改善临床症状,不能有效阻止病情进展,更无法治愈疾病,因此仅是提高患者生活质量的有效措施之一。

## 三、开展脑深部电刺激术临床应用的举措

任何一种具有创新性治疗的手术技术均具有一定风险和并发症。开展脑深部电刺激术应妥善解决手术之科学性和安全性问题。首先应明确诊断,入选病例符合纳入与排除标准,再制定手术治疗方案,然后实施手术。此过程需多学科(如神经内科、神经外科、影像科、电生理科等)协作和相互配合,才能顺利、有效地完成治疗过程。

此外,功能性疾病的临床症状与体征易受多种因素的影响,又是其他疾病的早期伴随症状与体征,难以明确诊断。例如,帕金森病运动症状较易诊断,而非运动症状于疾病早期即出现,但临床识别率和诊断率仅为 50%,同时,帕金森综合征、帕金森叠加综合征的分型、诊断与鉴别诊断也给神经外科医师带来了非同一般的困难,易误诊、误治,从而加重患者运动障碍症状、降低生活质量、缩短生存期。因此,进行脑深部电刺激术需建立一个团队,即在神经内科医师协助下明确诊断并选择合理的手术时间窗,在影像科和电生理科医师协助下准确识别刺激靶点并进行靶点电刺激验证,以确保手术疗效和安全性。而且,参与脑深部电刺激术的相关科室人员,需进行培训,严格掌握手术适应证和制定治疗方案,科学、安全地对待每例患者。

## 四、脑深部电刺激术的并发症及应用前景

脑深部电刺激术的治疗方法已基本成熟,因此,我们在临床实践中还应具有科学的态度。据文献报道,脑深部电刺激术后颅内出血发生率为 1.57%~2.20%<sup>[13-14]</sup>,此与患者年龄、术前高血压密切相关;刺激装置感染、电极移位、电极折断、癫痫发作、刺激装置故障发生率分别为 4.70%~8.70%、0.60%、0.70%、2.40%、1%,其他并发症如脑脊液漏罕见<sup>[13-15-17]</sup>。此外,不同患者予不同参数的电刺激可以出现程控相关不良反应,如肌肉颤搐、眼球偏斜、运动障碍、头痛、震颤、疼痛和感觉异常等。亦

可出现其他迟发性症状,如躁狂、抑郁、淡漠、恐慌、冲动、焦虑、幻觉和自杀倾向等。因此,术中准确定位刺激靶点、术后及时调整刺激参数,可以有效改善上述症状,如果上述措施仍无法缓解症状则应考虑停止治疗。

目前,脑深部电刺激术已广泛应用于临床并获得肯定疗效。然而,一项新技术能否在临床长期应用与保留,重点在于其发展趋势,不仅关注其疗效,还应关注其对人体的影响,以及患者对治疗的自身评价、工作能力的提高和生活质量的改善。脑深部电刺激术作为一项神经调控技术,是否具有临床应用前景,电刺激对神经细胞和神经递质的作用是否能够刺激神经核团、填补神经递质空隙、保护神经功能、诱导神经再生,其作用机制是否阐明,从目前来看,其对神经核团进行电刺激仅能改善患者临床症状、提高生活质量。因此,需要我们集神经解剖学、神经生理学、神经生化学、神经影像学、神经网络学、生物医学工程学、基因组学等多学科共同努力,进一步探明脑深部电刺激术的作用机制,为人类造福。

#### 参 考 文 献

- [1] Spiegel EA, Wycis HT, Marks M, Lee AJ. Stereotaxic apparatus for operations on the human brain. *Science*, 1947, 106:349-350.
- [2] Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*, 1965, 150:971-979.
- [3] Wang YH, Ling ZP. Neuromodulation in Chinese neurosurgery. *Jun Yi Jin Xue Yuan Xue Bao*, 2012, 33:806-808. [汪业汉, 凌至培. 神经调控技术在中国神经外科中的应用. 军医进修学院学报, 2012, 33:806-808.]
- [4] Sakas DE, Simpson BA, Krames ES. Operative neuromodulation. Volume 2: neural networks surgery. Luan GM, Wang BG, Fan T, Zhou J, Trans. Beijing: China Ocean Press, 2010: 3-25. [Sakas DE, Simpson BA, Krames ES. 神经调控手术学(下册): 神经网络. 栾国明, 王保国, 范涛, 周健, 译. 北京: 海洋出版社, 2010: 3-25.]
- [5] Yu XG. A new era of brain research: neurosurgery should participate in brain research. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2014, 30:433-434. [余新光. 脑研究的新纪元: 推荐神经外科参与脑研究计划. 中华神经外科杂志, 2014, 30:433-434.]
- [6] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol*, 1987, 50(1-6):344-346.
- [7] Wichmann T, DeLong MR, Guridi J, Obeso JA. Milestones in research on the pathophysiology of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2011, 26:1032-1041.
- [8] Lee JY, Kim HJ, Yun JY, Paek SH, Jeon BS. OFF-rebound dyskinesia in subthalamic nucleus stimulation in Parkinson disease. *Can J Neurol Sci*, 2011, 38:768-771.
- [9] Lee KH, Chang SY, Roberts DW, Kim U. Neurotransmitter release from high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurosurg*, 2004, 101:511-517.
- [10] Tawfik VL, Chang SY, Hitti FL, Roberts DW, Leiter JC, Jovanovic S, Lee KH. Deep brain stimulation results in local glutamate and adenosine release: investigation into the role of astrocytes. *Neurosurgery*, 2010, 67:367-375.
- [11] Zhang JG, Ma Y, Hu WH. Present study on deep brain stimulation in the treatment of Parkinson disease and dyskinetic diseases. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7: 22-24. [张建国, 马羽, 胡文瀚. 帕金森病及运动障碍性疾病的脑深部电刺激术治疗研究现状. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7:22-24.]
- [12] Limousin P, Speelman JD, Gielen F, Janssens M. Multicentre European study of thalamic stimulation in parkinsonian and essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66:289-296.
- [13] Kimmelman J, Duckworth K, Ramsay T, Voss T, Ravina B, Emborg ME. Risk of surgical delivery to deep nuclei: a meta-analysis. *Mov Disord*, 2011, 26:1415-1421.
- [14] Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362:2077-2091.
- [15] Weaver FM, Follett K, Stern M, Hur K, Harris C, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Reda D, Moy CS, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein J, Stoner G, Heemskerk J, Huang GD; CSP 468 Study Group. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2009, 301:63-73.
- [16] Zrinzo L, Foltynie T, Limousin P, Hariz MI. Reducing hemorrhagic complications in functional neurosurgery: a large case series and systematic literature review. *J Neurosurg*, 2012, 116:84-94.
- [17] Williams A, Gill S, Varma T, Jenkinson C, Quinn N, Mitchell R, Scott R, Ives N, Rick C, Daniels J, Patel S, Wheatley K; PD SURG Collaborative Group. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a randomised, openlabel trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9:581-591.

(收稿日期:2015-08-07)