

我国迷走神经刺激术发展现状

徐纪文 刘强强

【关键词】 癫痫； 迷走神经； 电刺激疗法； 综述

【Key words】 Epilepsy; Vagus nerve; Electric stimulation therapy; Review

Development and application of vagus nerve stimulation in China

XU Ji-wen, LIU Qiang-qiang

Department of Functional Neurosurgery, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200001, China

Corresponding author: XU Ji-wen (Email: xjw88@vip.163.com)

This study was supported by Basic Research Key Project by Science and Technology Commission of Shanghai (No. 10JC1409700).

迷走神经刺激术(VNS)是近 20 年来用于治疗药物难治性癫痫的一种新方法,作用机制尚不明确,很难用单一机制来解释,目前更倾向于多种机制共同作用:包括减少脑组织兴奋性神经递质、增加抑制性神经递质以控制癫痫发作;抑制和减少发作间期痫样放电;减少抗癫痫药物耐药基因表达;改变部分组织脑血流分布;参与脑神经保护^[1]。1988 年, Penry 和 Dean^[2]首次采用迷走神经刺激术治疗癫痫,1990 年进行初步疗效总结,其结果发表于 *Epilepsia*。随后在全球数十所医疗中心开展了编号为 E01 ~ E05 的以神经刺激系统(NCP, 美国 Cybrionics 公司)施行药物难治性癫痫神经调控技术的临床研究^[3],该研究进一步证实了迷走神经刺激术的长期安全性和有效性。1994 年,欧盟批准 NCP 系统用于治疗药物难治性癫痫;1997 年,美国食品与药品管理局(FDA)正式批准该系统作为药物难治性癫痫的辅助治疗^[4]。NCP 系统包括单针导线(含 2 个刺激电极和 1 个固定电极)、脉冲发生器、体外参数程控仪和磁铁。目前,全球计有逾 65×10^3 例癫痫患者接受迷走神经刺激术^[5],其中 40% ~ 50% 术后发作频率减少 $\geq 50%$, 5% ~ 15% 发作完全停止^[2-3,6-9]。

尽管迷走神经刺激术的疗效低于常规致痫灶切除术,但是由于其特殊的临床定位和广泛的适应证,使之在药物难治性癫痫的治疗中占据重要地位。笔者在本文中就迷走神经刺激术的相关问题及国内应用现状进行概述。

一、迷走神经刺激术在我国的应用现状

我国国家食品药品监督管理局(CFDA)于 2000 年 7 月 3 日正式批准迷走神经刺激术用于治疗药物难治性癫痫,然而由于受到我国国情和经济条件等因素的制约,该项手术技术直到近年才逐渐在国内少数大型医疗中心开展。来自美国 Cybrionics 公司的统计数据显示,2009 年以前我国接受迷走神经刺激术治疗的癫痫病例仅 42 例,截至 2013 年约为 462 例,虽然仅占我国癫痫外科手术量的极少部分,但其增长趋势明显;2009-2013 年我国行迷走神经刺激术的病例数分别为 47、55、88、112 和 118 例,主要集中于少数大型医疗中心,例如首都医科大学三博脑科医院(111 例)、首都医科大学附属北京天坛医院(96 例)、上海交通大学医学院附属仁济医院(75 例)、首都医科大学宣武医院(33 例)、第四军医大学西京医院(9 例),上述 5 所医疗中心的手术病例数约占 70.13%(324/462)。

迷走神经刺激术在欧美国家的适应证主要为全面性和部分性癫痫,我国由于受国情和医疗保险制度的制约,适应证以全面性癫痫为主,但手术疗效与其相当,有时甚至优于欧美国家^[5-9]。尽管我国目前观察的病例数较少,但这一研究成果增加了临床医师和患者对迷走神经刺激术的信心,同时也为迷

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.09.002

基金项目:上海市科委基础研究重点项目(项目编号:10JC1409700)

作者单位:200001 上海交通大学医学院附属仁济医院功能神经科

通讯作者:徐纪文(Email: xjw88@vip.163.com)

走神经刺激术治疗全面性癫痫提供了宝贵经验。目前,我国自行研制的迷走神经刺激器已进入临床研究阶段,将进一步推动该项手术技术的发展。

二、手术适应证及疗效

有关迷走神经刺激术的适应证和有效性尚存争议。美国食品与药品管理局最初批准的手术适应证为年龄 > 12 岁的部分性癫痫患者。然而,随着该项手术技术临床应用范围的扩展,已逐渐转向非适应证人群,如儿童和全面性癫痫患者。国外一项长达 7 年的随访研究显示,24 例药物难治性癫痫患者经迷走神经刺激术治疗后第 1、3 和 7 年平均发作频率减少 32%、50.40% 和 61.60%,而且年龄 \geq 12 岁与 < 12 岁患者的疗效差异无统计学意义^[11]。Saneto 等^[12]对 < 12 岁难治性癫痫患儿的观察结果亦进一步证实,术后平均发作频率减少 55%,其中 37.21% (16/43) 的患儿发作频率减少 \geq 90%。

Lennox-Gastaut 综合征(LGS)是儿童较为常见和最具耐药性的癫痫综合征之一,迷走神经刺激术对此类患儿疗效较好^[13-15]。据 Kostov 等^[13]报告,经迷走神经刺激术治疗后,Lennox-Gastaut 综合征患儿的发作频率约可减少 60.60%,其中失张力发作减少 80.80%、强直发作减少 73.30%、全面性强直-阵挛发作(GTCS)减少 57.40%。Shahwan 等^[14]对 9 例 Lennox-Gastaut 综合征患儿施行迷走神经刺激术,其中 7 例发作频率减少 > 50%。亦有研究显示,迷走神经刺激术治疗 Lennox-Gastaut 综合征的效果与胼胝体切开术相似,约 70% 的患者术后 12 个月发作频率可减少 > 50%^[15]。2013 年,美国神经病学学会(AAN)正式推荐迷走神经刺激术作为儿童难治性癫痫和 Lennox-Gastaut 综合征的辅助治疗^[16]。

尽管目前尚缺乏迷走神经刺激术治疗全面性癫痫的大样本临床试验证据,但现有研究结果业已提示,该项疗法对全面性发作同样有效^[17-18]。据刘强强等^[6]报告,迷走神经刺激术可使全面性癫痫的发作频率减少 63.60%。

目前认为,迷走神经刺激术除了对局灶性癫痫或颞叶癫痫的疗效最佳外,治疗多灶性癫痫和全面性癫痫亦可获得显著疗效。其手术适应证主要包括:(1)药物难治性癫痫者。(2)部分性或全面性癫痫者。(3)拒绝或不能耐受手术创伤者。(4)致痫灶切除术后仍发作者。(5)术前致痫灶定位困难者。禁忌证:(1)良性癫痫者。(2)存在进行性神经系统疾病、精神障碍、心律不齐、消化性溃疡和全身状况不佳

者。(3)智能障碍,不能配合术后神经调控或术后不能表达刺激不良反应者。(4)依从性差,术后管理困难者。值得注意的是:所有患者术后均需定期进行参数调试方能达到最佳疗效,若患者依从性差,不能配合日常调试,应谨慎选择。

三、手术安全性

迷走神经刺激术的安全性已经大量临床研究所证实,无论儿童或老年患者对其耐受性均良好,不良反应和并发症较少。在该项技术应用初期,有学者提出,刺激电极置于左侧颈部迷走神经干对患者心率、血压和呼吸等生命体征可能产生不良影响,但后来的研究证实,术后患者心率、血压和呼吸等生命体征平稳,无明显变化^[19]。此外,对于不宜将刺激电极置于左侧的患者,动物实验和临床研究均证实右侧迷走神经刺激术同样安全、有效^[20]。

术后不良反应通常发生于电刺激时,尤其在参数调试阶段较为明显,随着时间的延长,患者可逐渐适应;主要包括声音嘶哑、声音中断、咳嗽,以及喉咙或胸部针刺感和麻木感等^[6-7]。不良反应轻微者随访观察即可,一般于调试后 3 天至 1 周症状即明显减轻或消失;对于症状较重或持续时间较长者,可通过降低电流强度和脉宽等方法以缓解。

迷走神经刺激术对癫痫患者生活质量有改善作用,但生活质量的改善与发作控制并无关联性。国外的一项研究采用癫痫患者生活质量问卷-89(QOLIE-89)对术前和术后 1 年生活质量进行评价,表明术后所有患者生活质量均有明显改善(67.30 分对 60.90 分, $P=0.005$);进一步分析患者生活质量改善与发作频率和发作程度之间的相关性,结果显示,二者之间并无关联性(均 $P>0.05$)^[21]。国内研究也得出与之相似的结果:术后 QOLIE-89 评分从术前的 50.50 分提高至 57.10 分,且差异具有统计学意义($P=0.028$)^[22]。提示迷走神经刺激术对患者生活质量的改善机制与其抗癫痫作用不完全相同,生活质量改善是该项技术的另一作用。

四、主要优势

与外科手术相比,迷走神经刺激术治疗癫痫具有以下特点:(1)手术创伤小。无需开颅,仅在颈部和胸部各作一小切口,然后将单针导线缠绕于左侧迷走神经干、脉冲发生器植入左侧胸部,连接导线和脉冲发生器,有经验的外科医师 1 小时内即可完成全部操作。在该项技术开展早期,脉冲发生器多植于左侧锁骨下,活动度小且不美观,随着技术水

平的提高,目前更趋向于将脉冲发生器植入左侧胸大肌与胸小肌之间^[6,23]。由于胸大肌与胸小肌之间存在间隙,分离过程中对肌纤维损伤小,植入后不易触及,术后较少发生并发症(2%~5%)。手术相关并发症主要为切口感染、导线与脉冲发生器脱落或导线损坏等,国内目前尚无因不良反应或不能耐受而要求停止刺激报道。(2)术前定位要求低,无需明确致痫灶部位和数目。对于多灶性和全面性癫痫、致痫灶切除术效果欠佳和致痫灶位于功能区的患者,常规致痫灶切除术可能并不适用,而迷走神经刺激术则可完全适用。一项长期随访研究结果显示,921例致痫灶切除术失败后接受迷走神经刺激术治疗的患者,术后3、6、12、18和24个月时发作频率分别减少42.50%、42.90%、45.70%、52%和50.50%,疗效显著且稳定^[24]。(3)术后刺激参数可调试。迷走神经刺激术的可调控性是其优势之一,同时也是其疗效的主要决定因素。NCP系统可以根据设定的参数产生间断电刺激,主要参数包括输出电流强度、频率、脉宽、工作时间、间歇时间和磁铁启动的临时刺激参数等。国际上对刺激参数进行大量研究,但仍未得出最佳参数标准。目前推荐的起始刺激参数为:刺激电流0.25 mA,频率30 Hz,脉宽500 μ s,工作时间30 s、间歇时间5 min;有效刺激电流为1.00~1.75 mA,电流越强、对发作控制越佳;刺激周期为30 s/5 min和30 s/3 min。有学者对迷走神经刺激术疗效欠佳的患者尝试实施快速周期刺激,或许对部分患者有效,但尚无相关报道。

迷走神经刺激术疗效和时间的相关性已被广泛认可,刺激时间增加、疗效也随之增加^[5,24]。因此,调试周期不宜过短,过急调试并不一定能够获得良好效果,甚至减少患者信心。同时,不应忽视磁铁对控制发作和参数调试的指导作用。磁铁启动的临时刺激可能终止发作或减轻发作程度。有研究显示,使用磁铁的患者发作控制优于未使用磁铁的患者,约22%使用磁铁的患者发作完全停止,31%发作程度降低^[25]。

五、问题与展望

据文献报道,颞叶癫痫手术治疗有效率高达70%~80%,额叶癫痫也可达35%~55%,而迷走神经刺激术后上述发作的停止率仅5%~15%^[2-3,6-9]。显著的疗效差异曾使国内医师和患者对迷走神经刺激术产生一定顾虑,但随着对其作用机制和适应证认识的不断深入,这种顾虑逐渐消失。经详细评

价,目前已经确定,对于无法进行致痫灶切除术或手术疗效欠佳的患者,迷走神经刺激术仍是一种有效的治疗方法。

神经调控技术是近年兴起的一种新的功能神经外科方法,代表了微创治疗的理念。如迷走神经刺激术、脑深部电刺激术(DBS)、重复神经电刺激(RNS)、脊髓电刺激术(SCS)等神经调控技术已经取得显著疗效。此外,国产迷走神经刺激器也将上市,这将进一步降低治疗费用,同时促进迷走神经刺激术在我国的发展。

适应证选择和刺激参数调试标准是迷走神经刺激术的两项主要问题。国内外开展的大量研究均试图明确迷走神经刺激术对不同类型癫痫的疗效,以确定适应证,但发现该项技术对不同类型癫痫、病因、脑电图改变和不同年龄阶段患者均有效。同样,在刺激参数调试标准方面,尚待进一步明确对不同类型癫痫的具体方案。

参 考 文 献

- [1] Wang WX, Wang SB, Shu XJ, Xiang YX, Sun ZH, Xu BN. Protective effect of vagus nerve stimulation on ischemic brain injury in rats: a preliminary study. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2014, 11:317-322.[王文鑫,王胜宝,束旭俊,香耀先,孙正辉,许百男.刺激迷走神经对大鼠缺血性脑损伤保护作用初步研究. *中国脑血管病杂志*, 2014, 11:317-322.]
- [2] Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results. *Epilepsia*, 1990, 31(Suppl 2):40-43.
- [3] Morris GL 3rd, Mueller WM; The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. *Neurology*, 1999, 53:1731-1735.
- [4] Beekwilder JP, Beems T. Overview of the clinical applications of vagus nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol*, 2010, 27: 130-138.
- [5] Waseem H, Raffa SJ, Benbadis SR, Vale FL. Lead revision surgery for vagus nerve stimulation in epilepsy: outcomes and efficacy. *Epilepsy Behav*, 2014, 31:110-113.
- [6] Liu QQ, Xu JW, Tian X, Wang GS, Zhou HY, Zhao CJ. Clinical investigation of vagus nerve stimulation for treatment of drug-resistant epilepsy. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2012, 11:973-976.[刘强强,徐纪文,田鑫,王桂松,周洪语,赵晨杰.迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫的初步研究. *中华神经医学杂志*, 2012, 11:973-976.]
- [7] Meng FG, Zhang JG, Ma YS, Liang SL, Zhang K, Yang AC, Sang L. Investigation of vagus nerve stimulation for treatment of intractable epilepsy. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2010, 26:497-499.[孟凡刚,张建国,马延山,梁树立,张凯,杨岸超,桑林.迷走神经刺激术治疗顽固性癫痫初步探讨. *中华神经外科杂志*, 2010, 26:497-499.]
- [8] Ling ZP, Luan GM, Tian H, Chang PF, Li YL, Zhou J. Vagus nerve stimulation for the treatment of intractable epilepsy. *Li Ti Ding Xiang He Gong Neng Xing Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2007, 20:72-76.[凌至培,栾国明,田宏,常鹏飞,李云林,周

- 健. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫(附 11 例报告). 立体定向和功能性神经外科杂志, 2007, 20:72-76.]
- [9] Shen YQ, Deng YC, Liu LJ, Wang YG, Li NL, Xia F, Feng GD. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy: 7 cases report. Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi, 2014, 4: 234-236.[申玉勤, 邓艳春, 刘丽娟, 王彦刚, 李南林, 夏峰, 冯国栋. 迷走神经刺激治疗 7 例难治性癫痫. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 4:234-236.]
- [10] Hou Z, Liu SY, An N, Yang H. Vagus nerve stimulation for drug-resistant epilepsy in children: a case report. Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2013, 18:105.[侯智, 刘仕勇, 安宁, 杨辉. 迷走神经刺激治疗幼儿癫痫 1 例. 中国临床神经外科杂志, 2013, 18:105.]
- [11] Arhan E, Serdaroglu A, Kurt G, Bilir E, Durdag E, Erdem A, Aksakal FN, Ozcelik A, Baykaner K. The efficacy of vagal nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy: practical experience at a turkish tertiary referral center. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14:334-339.
- [12] Saneto RP, Sotero de Menezes MA, Ojemann JG, Bournival BD, Murphy PJ, Cook WB, Avellino AM, Ellenbogen RG. Vagus nerve stimulation for intractable seizures in children. Pediatr Neurol, 2006, 35:323-326.
- [13] Kostov K, Kostov H, Taubøll E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsy Behav, 2009, 16:321-324.
- [14] Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey AS. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: more to VNS than seizure frequency reduction. Epilepsia, 2009, 50:1220-1228.
- [15] You SJ, Kang HC, Ko TS, Kim HD, Yum MS, Hwang YS, Lee JK, Kim DS, Park SK. Comparison of corpus callosotomy and vagus nerve stimulation in children with Lennox-Gastaut syndrome. Brain Dev, 2008, 30:195-199.
- [16] Morris GL, Gloss D, Buchhalter J, Mack KJ, Nickels K, Harden C. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology, 2013, 81:1453-1459.
- [17] Kostov H, Larsson PG, Roste GK. Is vagus nerve stimulation a treatment option for patients with drug-resistant idiopathic generalized epilepsy? Acta Neurol Scand Suppl, 2007, 187:55-58.
- [18] Holmes MD, Silbergeld DL, Drouhard D, Wilensky AJ, Ojemann LM. Effect of vagus nerve stimulation on adults with pharmacoresistant generalized epilepsy syndromes. Seizure, 2004, 13:340-345.
- [19] Stemper B, Devinsky O, Haendl T, Welsch G, Hilz MJ. Effects of vagus nerve stimulation on cardiovascular regulation in patients with epilepsy. Acta Neurol Scand, 2008, 117:231-236.
- [20] Spuck S, Nowak G, Renneberg A, Tronnier V, Sperner J. Right-sided vagus nerve stimulation in humans: an effective therapy? Epilepsy Res, 2008, 82:232-234.
- [21] McLachlan RS, Sadler M, Pillay N, Guberman A, Jones M, Wiebe S, Schneiderman J. Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: is seizure control the only contributing factor? Eur Neurol, 2003, 50:16-19.
- [22] Liu QQ, Xu JW, Tian X, Wang GS, Zhou HY, Li XX, Zhao CJ. Effects of vagus nerve stimulation on quality of life in intractable epilepsy. Li Ti Ding Xiang He Gong Neng Xing Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2012, 25:38-41.[刘强强, 徐纪文, 田鑫, 王桂松, 周洪语, 李骁雄, 赵晨杰. 迷走神经刺激对癫痫患者生活质量影响的临床研究. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2012, 25:38-41.]
- [23] Bauman JA, Ridgway EB, Devinsky O, Doyle WK. Subpectoral implantation of the vagus nerve stimulator. Neurosurgery, 2006, 58:322-325.
- [24] Amar AP, Apuzzo ML, Liu CY. Vagus nerve stimulation therapy after failed cranial surgery for intractable epilepsy: results from the vagus nerve stimulation therapy patient outcome registry. Neurosurgery, 2008, 62:506-513.
- [25] Morris GL 3rd. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. Epilepsy Behav, 2003, 4:740-745.

(收稿日期:2015-08-03)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
- α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸
 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid
(AMPA)
- 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
- 长程视频脑电图
long-term video electroencephalogram(LT-VEEG)
- 巢蛋白 nestin(Nes)
- 沉默信息调节因子 1 silent information regulator 1(SIRT1)
- 重复经颅磁刺激
repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)
- 重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 抽动秽语综合征 Tourette's syndrome(TS)
- 磁共振静脉血管造影术
magnetic resonance venography(MRV)
- 磁共振血管造影 magnetic resonance angiography(MRA)
- 促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)
- 大麻素受体 1 cannabinoid-1 receptor(CB₁R)
- 单光子发射计算机断层摄影术
single photon emission computed tomography(SPECT)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- S-100 蛋白 S-100 protein(S-100)
- 蛋白激酶 B protein kinase B(PKB)
[丝氨酸/苏氨酸激酶 serine/threonine kinase(Akt)]
- 蛋白激酶 C protein kinase C(PKC)