

# 神经调控技术的发展现状及未来

张建国

【关键词】 电刺激疗法; 综述

【Key words】 Electric stimulation therapy; Review

## Developing status and future of neuromodulation techniques

ZHANG Jian-guo

Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Email: zjguo73@126.com)

2007年,世界神经调控学会(INS)将“神经调控技术”定义为科技、医疗和生物工程技术相结合领域内,通过植入性或非植入性技术、电或化学作用方式,对中枢神经系统、周围神经系统和自主神经系统邻近或远隔部位神经元或神经信号转导发挥兴奋、抑制或调节作用,从而达到改善患者生活质量、提高神经功能之目的<sup>[1]</sup>。这一定义目前仍在不断发展和完善中,将来用于临床的超声和光动力技术也应属于这一范畴。此外,药物微量泵植入技术(DDS)、人工耳蜗等神经假体技术和骶神经电刺激术均应属于神经调控技术范畴。Sakas等<sup>[2]</sup>将采用外科手术方式把刺激器或微量泵植入神经系统的手术技术命名为“植入性神经调控技术”,即神经外科医师常说的“神经调控技术”。近年来,神经调控技术广泛应用于神经外科、疼痛科、消化科、心血管内科、精神科、眼科和泌尿外科等,治疗的疾病有神经系统损伤、运动障碍、慢性疼痛、痉挛状态、癫痫、胃肠道和膀胱功能障碍、周围血管病、心肌缺血、视觉和听觉障碍,以及心因性疾病[如抑郁症、强迫症、抽动秽语综合征(TS)]等。在过去的数十年中,全球已有数十万患者获益于神经调控技术。

### 一、神经调控技术的发展现状

目前,应用最普遍的神经调控技术包括脑深部电刺激术(DBS)、脊髓电刺激术(SCS)和迷走神经刺激术(VNS)。1987年,法国Benabid教授开创了脑

深部电刺激术,并发表首篇关于该项技术治疗运动障碍性疾病的文献,结果显示,脑深部电刺激术能明显改善帕金森病(PD)患者震颤和肌强直等症状,开创脑深部电刺激术治疗帕金森病和特发性震颤(ET)的先河<sup>[3]</sup>。因此,Benabid教授于2014年9月获得具有“诺贝尔奖风向标”之称的全球最高医学奖项——Lasker-DeBaKey临床医学奖<sup>[4]</sup>。与神经核团毁损术相比,脑深部电刺激术具有手术风险低、微创性、可调控性、可逆性、并发症轻微等优势。

1. 脑深部电刺激术 脑深部电刺激术治疗帕金森病的早期刺激靶点是苍白球和丘脑腹中间核(Vim),随着研究的深入,丘脑底核(STN)电刺激术亦能明显缓解帕金森病患者震颤、肌强直和运动迟缓症状<sup>[5]</sup>。目前的刺激靶点主要有丘脑底核、丘脑腹中间核和苍白球内侧部(GPi)。丘脑底核根据功能大致可以分为3个亚区,即运动区、感觉区和联络区,电生理学监测是区别各功能区的主要方法,Hidden Markov模型(HMM)算法定位各功能区的准确率达90%<sup>[6]</sup>;然而只要刺激电极位于丘脑底核,其对运动症状的改善作用即无显著差异<sup>[7]</sup>。最新研究的可调式刺激电极能够提高手术疗效和延长不良反应相关刺激治疗时间窗,即最大程度改善症状和减轻不良反应<sup>[8]</sup>。近年研究证实,脚桥核(PPN)电刺激术对起步困难、转身困难、吞咽困难等中线症状有改善作用<sup>[9]</sup>。此后,脑深部电刺激术推广用于治疗多种肌张力障碍如扭转痉挛、痉挛性斜颈(CD)、Meige综合征以及精神疾病(如抽动秽语综合征)等。目前,脑深部电刺激术已经替代神经核团毁损术成为外科治疗帕金森病的首选方法<sup>[10]</sup>。迄

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.10.001

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科,  
Email: zjguo73@126.com

今,全球有超过  $130 \times 10^3$  例患者接受脑深部电刺激术,我国接受此项疗法的患者也已超过 8000 例。

**2. 迷走神经刺激术** 迷走神经刺激术是将螺旋刺激电极缠绕于左侧颈部迷走神经主干,通过长期、间断刺激迷走神经以达到治疗目的的神经调控技术。其原理可能与迷走神经广泛投射有关,迷走神经可以通过孤束核投射至丘脑、杏仁核和前脑,并经脊髓网状结构投射至大脑皮质。因此,迷走神经刺激术可以调节大脑皮质兴奋性,从而控制癫痫发作。多项研究显示,迷走神经刺激术控制癫痫发作的疗效随时间的推移而显著,对儿童癫痫发作也有良好效果<sup>[11]</sup>。2013 年,美国神经病学学会(AAN)报告,迷走神经刺激术可以使 55% 的 Lennox-Gastaut 综合征(LGS)患者发作频率减少 50%<sup>[12]</sup>。对于难治性癫痫患者,迷走神经刺激术是一种有效的辅助治疗措施,无抗癫痫药物所致的肝肾功能损害和认知功能障碍等不良反应。脑深部电刺激术现已被欧盟 CE 认证和加拿大 CMDCAS 医疗器械认证批准用于治疗难治性癫痫。一项发表于 *Neurology* 的多中心前瞻性临床研究共随访 5 年,结果显示,超过 68% 的癫痫患者发作频率减少  $\geq 50\%$ ,刺激靶点主要为丘脑前核(ATN),此外还包括丘脑中央中核(CM)和海马等<sup>[13]</sup>。

**3. 脊髓电刺激术** 脊髓电刺激术系将刺激电极(条状电极或针状穿刺电极)置于相应节段椎管硬膜外间隙后部,紧邻脊髓后柱,再连接植入髂部皮下的脉冲发生器,通过电刺激脊髓后柱传导束和脊髓后角感觉神经元,以达到治疗目的<sup>[14]</sup>。我国开展此项手术较少。有文献报道,脊髓电刺激术治疗疼痛的缓解率约为 50%。Kumar 等<sup>[15]</sup>分别采用脊髓电刺激术和传统内科保守治疗 100 例脊柱手术后神经病理性疼痛(NP)和神经根性疼痛患者,结果显示,治疗 12 个月后疼痛缓解率  $\geq 50\%$  的患者,脊髓电刺激术组为 48%(24/50)、传统内科保守治疗组仅为 9.09%(4/44);此后,有部分患者交换治疗方法,治疗 24 个月后,行脊髓电刺激术治疗的患者中 80.77%(42/52)神经根性疼痛缓解,健康生活指数、运动功能和治疗满意度均显著提高。根据南非麻醉医师协会(SASA)的建议<sup>[16]</sup>,按照治疗效果不同,脊髓电刺激术临床适应证的排列应为:(1)继发于颈腰椎手术后的神经病理性疼痛。(2)复杂区域疼痛综合征(CRPS)。(3)继发于周围神经损伤后的神经病理性疼痛。(4)外伤或放射线致臂丛神经损伤后疼

痛。(5)幻肢痛。(6)脊柱手术后的轴性痛。(7)肋间神经痛[如心胸外科手术后或带状疱疹后遗神经痛(PHN)]。(8)脊髓损伤(临床上后索功能保留)后疼痛。(9)脊髓损伤(临床上后索功能缺失)后疼痛。(10)非脊髓损伤致中枢性疼痛。(11)会阴或肛门、直肠疼痛。(12)脊髓横断后疼痛。(13)非缺血性损伤后疼痛。(14)神经根性撕脱伤后疼痛。其中,第(1)~(4)项为 I 类适应证,效果较好;第(5)~(8)项为 II 类适应证,效果欠佳;第(9)~(11)项为 III 类适应证,效果较差;第(12)~(14)项为 IV 类适应证,效果最差。此外,脊髓电刺激术对内脏痛、周围血管病变、周围神经病变、难治性心绞痛和多发性硬化后疼痛均有较好疗效。其缓解疼痛的确切机制尚不清楚,可能与以下机制有关:(1)疼痛门控理论学说。即通过植入脊髓硬膜外间隙的电极传递电刺激,进而阻断疼痛信号经脊髓向脑转导,使疼痛信号无法到达大脑皮质,从而达到控制疼痛的目的。(2)抑制脊髓灰质后角神经元过度兴奋。脊髓电刺激术缓解疼痛主要通过 A $\beta$  类初级传入纤维实现。(3)调节神经递质水平。脊髓电刺激术能促进灰质后角 P 物质(SP)、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素、甘氨酸和  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)释放,这些神经递质均参与疼痛的调节。(4)抑制中枢神经系统,稳定心脏内神经活动,促进腺苷释放,缓解心绞痛。(5)通过激活背根传入纤维,促进外周血降钙素基因相关肽(CGRP)释放,后者引起血管舒张,从而缓解缺血性疼痛。

**4. 药物微量泵植入技术** 药物微量泵植入技术通过将药物缓释系统植入脑组织或椎管内,以治疗癌性疼痛、帕金森病、阿尔茨海默病(AD)、难治性痉挛等。神经外科多采用药物微量泵将小剂量巴氯芬缓慢持续注入脊髓蛛网膜下隙,可以持久而有效地缓解严重痉挛状态,还适用于继发性疼痛(如产伤、脑炎)患者。

## 二、神经调控技术的未来

美国和欧盟均于 2013 年公布脑科学研究计划,提出发展创新性神经科学技术的新举措。2014 年,美国国立卫生研究院(NIH)对其进行细化,并提出“10 年投入 45 亿美元”的研究建议,他们希望认清大脑神经元之间的联系和工作方式,建立数字模拟的大脑,在医疗方面的目的之一是建立疾病的计算机模型,协助医师开发诊断脑疾病的技术,理解疾病发生机制,寻找新的治疗方法。中国脑科学研究计

划也在紧锣密鼓地制定中。为何脑科学研究受到各国政府的重视,主要原因是脑疾病,包括神经精神疾病、药物成瘾等逐渐超过心血管病和肿瘤成为主要社会负担。许多国家的抑郁症发病率已达 10%;65 岁以上人群阿尔茨海默病发病率达 13%,85 岁以上人群接近 50%<sup>[17]</sup>。治疗精神疾病和神经变性病的手段十分匮乏,在这样的历史背景下,脑科学研究计划应运而生。植入式神经电刺激术不仅能够治疗上述疾病,而且能够通过植入电极采集、记录脑电活动,再经无线方式(Brain Radio 技术)将这些数据传输至计算机,为科学家提供第一手大脑工作信息。因此,植入式神经电刺激术不仅是治疗手段,也是科研利器,未来有望成为解决问题的方法之一。有专家预测,目前能够采用植入式神经电刺激术治疗的疾病还只是冰山一角,随着脑科学研究的深入和科技的发展,神经电刺激术的适应证必将进一步扩大<sup>[18-19]</sup>。

我国功能性疾病发病率较高,尤以帕金森病、癫痫、精神疾病、疼痛、药物成瘾显著。2006 年,我国有帕金森病患者  $2 \times 10^6$  例,2030 年将达  $5 \times 10^6$  例;癫痫患者将超过  $10 \times 10^6$  例<sup>[20-21]</sup>。世界卫生组织(WHO)的统计表明,抑郁症是全球第四大疾病,至 2020 年可能成为威胁人类健康的第二大疾病<sup>[22]</sup>。抑郁症发病率为 3%~5%,全球有抑郁症患者超过  $120 \times 10^6$  例<sup>[23]</sup>。我国每年有超过  $280 \times 10^3$  人自杀,其中 40% 以上为抑郁症患者<sup>[24]</sup>。流行病学调查资料显示,我国至少有  $100 \times 10^6$  例疼痛患者,约  $4.50 \times 10^6$  例癌症患者,每年新诊断的癌症患者约为  $1.80 \times 10^6$  例,死于癌症的患者高达  $1.40 \times 10^6$  例,其中,伴不同程度疼痛的癌症患者占 51.00%~61.60%,约  $2.50 \times 10^6$  例<sup>[25]</sup>。1999 年,我国对外公布的吸毒人数为  $540 \times 10^3$  人,至 2003 年将超过  $1 \times 10^6$  人<sup>[26]</sup>,毒品成瘾主要表现为生理依赖(躯体依赖性)和心理依赖(精神依赖性),心理依赖更难以戒除。因此,保守估计我国神经调控技术的适用对象将超过  $50 \times 10^6$  例,这些患者的预后关系到千家万户的幸福。

与我国数目庞大的神经调控技术适用人群相比,现有的受益人群数目微不足道,其主要原因是神经电刺激器价格昂贵,大多数患者家庭无法负担。神经调控器械市场主要被美国 Medtronic、Boston Scientific、St. Jude Medical 公司等大型医疗器械公司垄断,其结果是,我国的神经调控器械完全依赖进口,价格昂贵。自 2003 年开始,清华大学

与首都医科大学附属北京天坛医院合作,致力于神经调控技术系列产品的国产化研究,由原来的跟踪、并行发展到目前的某些方面超越和引领,迄今已形成较为完整的产品线,包括单通道、双通道非充电式和可充电式脑深部电刺激器。国产迷走神经刺激器也已在以首都医科大学附属北京天坛医院为组长单位的 5 所医疗中心完成临床试验,初步取得满意疗效,有望明年上市。植入式神经电刺激器的国产化,将大大降低患者的医疗费用,使更多患者能够受益于这项先进的治疗技术。

### 参 考 文 献

- [1] Krames ES, Peckham PH, Rezai AR. Neuromodulation (2 volume set). 2nd ed. New York: Academic Press, 2009: 6-8.
- [2] Sakas DE, Panourias IG, Simpson BA, Krames ES. An introduction to operative neuromodulation and functional neuroprosthetics, the new frontiers of clinical neuroscience and biotechnology. Acta Neurochir Suppl. 2007, 97(Pt 1):3-10.
- [3] 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.
- [4] Rousseaux MW, Zoghbi HY. Deep brain stimulation for Parkinson disease: the 2014 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award. JAMA Neurol, 2015, 72:259-260.
- [5] Hamani C, Richter E, Schwalb JM, Lozano AM. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature. Neurosurgery, 2005, 56:1313-1321.
- [6] Zaidel A, Spivak A, Shpigelman L, Bergman H, Israel Z. Delimiting subterritories of the human subthalamic nucleus by means of microelectrode recordings and a Hidden Markov Model. Mov Disord, 2009, 24:1785-1793.
- [7] Welter ML, Schupbach M, Czernecki V, Karachi C, Fernandez-Vidal S, Golmard JL, Serra G, Navarro S, Welaratne A, Hartmann A, Mesnage V, Pineau F, Cornu P, Pidoux B, Worbe Y, Zikos P, Grabli D, Galanaud D, Bonnet AM, Belaid H, Dormont D, Vidailhet M, Mallet L, Houeto JL, Bardin E, Yelnik J, Agid Y. Optimal target localization for subthalamic stimulation in patients with Parkinson disease. Neurology, 2014, 82:1352-1361.
- [8] Contarino MF, Bour LJ, Verhagen R, Lourens MA, de Bie RM, van den Munckhof P, Schuurman PR. Directional steering: a novel approach to deep brain stimulation. Neurology, 2014, 83: 1163-1169.
- [9] Liu HG, Zhang K, Yang AC, Zhang JG. Deep brain stimulation of the subthalamic and pedunculopontine nucleus in a patient with Parkinson's disease. J Korean Neurosurg Soc, 2015, 57:303-306.
- [10] Zhang JG. Ten-year development of functional neurosurgery. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2010, 10:117-122. [张建国. 功能神经外科发展十年. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:117-122.]
- [11] Coykendall DS, Gauderer MW, Blouin RR, Morales A. Vagus nerve stimulation for the management of seizures in children: an 8-year experience. J Pediatr Surg, 2010, 45:1479-1483.
- [12] Morris GL 3rd, 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. *Epilepsy Curr*, 2013, 13:297-303.
- [13] Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, Labar D, Sperling MR, Sharan A, Sandok E, Handforth A, Stern JM, Chung S, Henderson JM, French J, Baltuch G, Rosenfeld WE, Garcia P, Barbaro NM, Fountain NB, Elias WJ, Goodman RR, Pollard JR, Troster AI, Irwin CP, Lambrecht K, Graves N, Fisher R; SANTE Study Group. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology*, 2015, 84:1017-1025.
- [14] Ling ZP, Cui ZQ. Surgical treatment of neuropathic pain. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13: 838-844. [凌至培, 崔志强. 神经病理性疼痛外科治疗. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:838-844.]
- [15] Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB. Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain*, 2007, 132(1/2):179-188.
- [16] Pain SA, Pain SA, Raff M, Melvill R, Coetzee G, Smuts J. Spinal cord stimulation for the management of pain: recommendations for best clinical practice. *S Afr Med J*, 2013, 103(6 Pt 2):423-430.
- [17] Pereira JL, Downes A, Gorgulho A, Patel V, Malkasian D, De Salles A. Alzheimer's disease: the role for neurosurgery. *Surg Neurol Int*, 2014, 5(Suppl 8):385-390.
- [18] Mathon B, Bedos-Ulvin L, Baulac M, Dupont S, Navarro V, Carpentier A, Cornu P, Clemenceau S. Evolution of ideas and techniques, and future prospects in epilepsy surgery. *Rev Neurol (Paris)*, 2015, 171:141-156.
- [19] Sharifi MS. Treatment of neurological and psychiatric disorders with deep brain stimulation; raising hopes and future challenges. *Basic Clin Neurosci*, 2013, 4:266-270.
- [20] Wang ZC, Zhang JG. Present and future of surgical treatment for Parkinson's disease. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2002, 18:1-3. [王忠诚, 张建国. 帕金森病的外科治疗现状和未. 中华神经外科杂志, 2002, 18:1-3.]
- [21] Guo MH, Zhang JJ. An epidemiological study on epilepsy. *Zhonghua Nao Ke Ji Bing Yu Kang Fu Za Zhi (Dian Zi Ban)*, 2013, 3:338-340. [郭铭花, 张敬军. 癫痫流行病学调查研究. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2013, 3:338-340.]
- [22] World Health Organization. Global burden of disease 2004 update: disability weights for diseases and conditions. Geneva: World Health Organization, 2008 [2015-06-12]. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/GBD2004\\_DisabilityWeights.pdf](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD2004_DisabilityWeights.pdf).
- [23] Taghva AS, Malone DA, Rezai AR. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *World Neurosurg*, 2013, 80(3/4): E17-24.
- [24] Guo JM, Zeng KB. Risk factors for suicidal behaviors in Chinese population with depression: a Meta analysis. *Chongqing Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2013, 38:1495-1499. [郭家梅, 曾可斌. 中国人群抑郁症自杀危险因素 Meta 分析. 重庆医科大学学报, 2013, 38:1495-1499.]
- [25] Dong YP, Sun L. Current status and progress of treatment for cancer pain. *Xie He Yi Xue Za Zhi*, 2011, 2:367-369. [董彦鹏, 孙莉. 癌痛治疗现状与进展. 协和医学杂志, 2011, 2:367-369.]
- [26] Qin BY. Discussion on the present status of treatment for drug abuse. *Zhongguo Yao Wu Yi Lai Xing Za Zhi*, 1999, 8:81-85. [秦伯益. 戒毒现状纵横谈. 中国药物依赖性杂志, 1999, 8:81-85.]

(收稿日期:2015-09-06)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- $\gamma$ -氨基丁酸  $\gamma$ -aminobutyric acid(GABA)
- 白塞病 Behcet's disease(BD)
- 背侧纹状体 dorsal striatum(DS)
- 丙氨酸转氨酶 alanine aminotransferase(ALT)
- 丙型肝炎病毒 hepatitis C virus(HCV)
- Hallervorden-Spatz 病 Hallervorden-Spatz disease(HSD)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
- 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
- 苍白球内侧部 globus pallidus internus(GPi)
- 苍白球外侧部 globus pallidus externus(GPe)
- 超敏 C-反应蛋白  
high-sensitivity C-reactive protein(hs-CRP)
- 迟发性肌张力障碍 tardive dystonia(TD)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 抽动秽语综合征 Tourette's syndrome(TS)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectrum(MRS)
- 磁共振血管造影 magnetic resonance angiography(MRA)
- 磁敏感加权成像 susceptibility-weighted imaging(SWI)
- 促肾上腺皮质激素 adrenocorticotrophic hormone(ACTH)
- 带状疱疹后遗神经痛 postherpetic neuralgia(PHN)
- 单胺氧化酶 B monoamine oxidase B(MAO-B)
- 胆碱 choline(Cho)
- 电压门控性钾离子通道  
voltage-gated potassium channel(VGKC)
- 动脉自旋标记 arterial spin labeling(ASL)
- 杜普伊特伦挛缩 Dupuytren contracture(DC)
- 多巴胺 D2 受体 dopamine D2 receptor(D2R)
- 多巴胺转运蛋白 dopamine transporter(DAT)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- 多形性黄色星形细胞瘤  
pleomorphic xanthoastrocytoma(PXA)
- 恶性横纹肌样瘤 malignant rhabdoid tumor(MRT)
- 非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤  
atypical teratoid/rhabdoid tumor(AT/RT)