

神经调控技术在中国神经外科中的应用

Neuromodulation in Chinese neurosurgery

汪业汉¹, 凌至培²

¹安徽省立医院 神经外科, 合肥 230001; ²解放军总医院 神经外科, 北京 100853

关键词: 神经调控; 外科; 电刺激

中图分类号: R 742 文献标识码: A 文章编号: 1005-1139(2012)08-0806-04 DOI: 10.3969/j.issn.1005-1139.2012.08.003

网络出版时间: 2012-04-12 10:30 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3275.R.20120412.1030.005.html

神经调控技术 (neuromodulation) 是利用植入性或
非植入性技术, 依靠电或化学手段改善生命质量
的生物医学工程技术。

1 神经调控技术发展史

公元前 46 年就有学者用自然界“电鱼”放电
来治疗头痛, 1777 年 Cavallo 报告用电来治疗癫痫、
瘫痪、舞蹈病、耳聋、失明等。1872 年 Duchenne
发表了《局部电刺激治疗-病理生理及其应用》(*De
l'Electrisation localise et de son application a la pathologie
et a la therapeutique*) 专著^[1]。1947 年 Spiegel 和 Wycis
第一个将人类立体定向手术应用于人脑, 尝试用
电刺激治疗帕金森病 (parkinson's disease, PD)、
癫痫、精神障碍等。1965 年 Melrack 和 Wall 应用神
经调控进行疼痛治疗后, 脊髓电刺激 (SCS)、皮层
电刺激 (MCS)、脑深部电刺激 (DBS)、外周神经电
刺激 (PNS) 相继应用于临床。1989 年在法国成立
了世界神经调控学会, 也有了《神经调控杂志》。

我国 1998 年 8 月先后在安徽省立医院和北京
天坛医院开展了 DBS 治疗帕金森病^[2-5]。2005 年 5
月 21-22 日, 中华医学会神经外科分会、功能神
经外科学组在南京军区福州总医院协助下, 召开
第一届全国脑深部刺激 (DBS) 学术研讨会。2008
年 8 月 12-13 日, 在上海由世界神经调控学会、
中国医师协会神经外科分会召开中国神经调控大
会。2010 年 10 月中国医师协会神经调控专业委
员会正式成立, 栾国明教授任主任委员。

目前我国神经调控技术除应用于运动障碍性
疾病 (PD、原发震颤、肌张力障碍) 外, 还应用于
顽固性疼痛、精神障碍、抽动秽语综合征、癫痫、

药物成瘾、植物人促醒等方面。据 2005 年 5 月不
完全统计, 我国已有 500 余例患者接受了此治疗,
2007 年达到 1 100 例, 2011 年 9 月达到 3 200 余
例, 这是我国神经调控技术爆发式增长时期。目
前, 每年有 300-400 例患者接受神经调控技术治
疗。北京宣武医院在 2009 年成为“脑刺激器全球
最大植入中心”。

2 植入性神经调控技术的应用

2.1 帕金森病及其他运动障碍病 法国的 Benabid
于 1987 年最先应用深部脑刺激技术 (DBS) 来治疗帕
金森 (PD) 疾病, 选用的靶点是丘脑腹侧中间核, 使
病人获得较正常的生活。DBS 的疗效是长期的、可
逆的和可调节的, 双侧手术是安全的。帕金森病
DBS 适应证: 1) 原发性帕金森病。2) 服用左旋多巴
类药物曾经有效。3) 药物疗效已逐渐下降或出现
不良反应。4) 不能耐受抗帕金森病药物治疗。5) 疾
病已影响正常工作、学习和生活。6) 符合上述标
准, 未进行其他立体定向手术的病人。DBS 治疗
禁忌证: 1) 病情严重的晚期帕金森病患者。2) 有
严重痴呆和精神症状的帕金森病患者。3) 有严重
心、肺疾病和严重高血压者。4) 有严重出血倾向者。
5) 不能配合术后程控者和不能接受植入物者。6) 年
龄 >75 岁, 一般状态较差, 不能耐受手术者。

目前常用 DBS 靶点是丘脑腹中间核 (Vim), 苍
白球内侧核 (Gpi) 和丘脑底核 (STN)。Vim 核目前被
认为是治疗 PD 病人震颤的最好靶点。Gpi 的 DBS
文献报道较少。STN 电刺激对震颤和僵直效果最好,
对运动缓慢和异动症效果其次, 对步态、姿势和
平衡障碍效果较差, 对吞咽、语言等症状无明显
效果。靶点刺激参数: 频率 130-160Hz; 脉宽 90-
120 μ s; 电压 1.5-4V。

目前我国约 2 500 例帕金森病人接受 DBS 治
疗^[6-19], 效果比较肯定。我国自主研发的 DBS 已

收稿日期: 2012-01-29

修回日期: 2012-02-24

作者简介: 汪业汉, 男, 主任医师, 教授。Email: 13305693587@189.cn

通信作者: 凌至培, 男, 主任医师, 教授。Email: zhipeilxx@163.com

在天坛医院临床验证, 39 例患者接受神经调控治疗, 效果令人满意。

2.2 顽固性疼痛 慢性顽固性疼痛是一种较剧烈或持久的常常难以治愈的疼痛。这种疼痛长期使用麻醉药品止痛, 直至成瘾亦难奏效, 在精神和躯体上对病人造成严重损害。Kummar 将疼痛分为两大类: 1) 感受伤害性疼痛 (nociceptive pain, NCP); 2) 神经病理性疼痛 (neuropathic pain, NPP)。区别两大类疼痛可用吗啡-纳络酮实验: 疼痛可被吗啡缓解且止痛效果可被纳络酮对抗者, 被称为感受伤害性疼痛 (NCP); 对吗啡耐药者称为神经病理性疼痛 (NPP); 当吗啡能部分缓解疼痛并可被纳络酮逆转, 且纳络酮不会产生撤退症状时, 被称为混合性疼痛。

感受伤害性疼痛 (NCP) 来自于身体支撑组织及肌纤维内外周伤害感受器的激活, 表现为弥散的位于中线部的疼痛, 常为双侧性分布。其电刺激适应证: 各种类型传入阻滞性疼痛如中枢丘脑痛、周围四肢顽固性疼痛等。禁忌证: 凡有严重抑郁症、神经质反应者不宜选择。感受伤害性疼痛电刺激的靶点: 1) 导水管周围灰质 (PAG); 2) 第三脑室后壁室旁灰质 (PVG); 3) 内囊后肢 (PCI); 4) 尾状核头部 (HCD); 5) 丘脑腹后核 (VP, Vc), 还有丘脑中央中核 (CM) 和束旁核 (Pf)、杏仁核、视上核、隔区、桥脑中缝核、丘脑下部核。各靶点刺激参数不一, 大致波宽 100-1 000 μ s 频率 5-50Hz、电压 0.8-3V。

神经病理性疼痛 (NPP) 是由外周神经到脊髓的任一处损害引起, 常表现为局限性、位于体表的灼烧样痛, 且常是单侧性。适用于神经病理性疼痛 (NPP) 靶点是刺激丘脑腹后核、内侧丘系、内囊或丘脑放射实现的。我国应用电刺激治疗各种疼痛报道, 有效率徘徊在 30%-50% 之间。脊髓电刺激 (SCS): 适用于神经病理性疼痛, 对于单肢体疼痛效果最佳, 对于弥散性、多灶性、轴性疼痛效果不佳。脊髓电刺激适应证: 1) 慢性顽固腰腿痛-背部手术失败综合征; 2) 复杂局灶性疼痛综合征; 3) 幻肢痛/残肢痛; 4) 周围缺血性疼痛; 5) 慢性顽固心绞痛; 6) 蛛网膜炎; 7) 带状疱疹后遗神经痛。植入到疼痛相应的脊髓段。

刺激参数: 50-100Hz, 脉宽 100-500 μ s, 电压 2-8V。我国开展此手术极少^[20]。根据有关文献报导疼痛缓解率在 50% 左右。

2.3 顽固性癫痫 1985 年, Cooper 和 Upton 开始使用慢性丘脑刺激术治疗顽固性癫痫。随后 Velasco

和 Sussman 也开始了这项工作, 并取得了一定疗效。目前使用较多的是迷走神经刺激治疗癫痫。

慢性丘脑电刺激术: 治疗机制尚不清楚。适应证: 1) 严重药物难治性癫痫, 正规药物治疗 2 年无效或疗效差, 每月仍发作 4 次以上。2) 脑电图描记提示弥漫性脑电波异常, 或异常脑电波起源于双侧。3) CT、MRI 提示颅内无占位性病变。4) 智商 >70 。禁忌证: 1) 年老体弱不能耐受麻醉和手术者, 或有严重心、肺、肝、肾功能障碍者; 2) 智力低下 (<70) 或有精神异常者; 3) 颅内有占位性病变或有局部脑发育不全者; 4) 严重脑萎缩、脑室扩大或有脑穿通畸形者; 5) 头皮或锁骨下皮肤有破溃或感染者。慢性丘脑刺激术以 CM 核为中心, 双侧刺激疗效高于单侧, 手术应在双侧 CM 核置入电极。缓解率 25%-35%。

小脑齿状核刺激术 (cerebellar dentate nucleus stimulation, CDNS): 我国谭启富教授做了大量研究和临床实践, 国内约有 30 余例患者接受此治疗^[21-22], 但效果不令人满意。刺激参数: 频率 5-15Hz; 波宽 500-1 000 μ s; 电压 1.0-3.0V。刺激周期为开、闭交替, 时间各为 8min。24h 连续刺激或白天刺激夜间停止。

迷走神经刺激: 此方法 1998 年应用于临床, 总体疗效 67.4%。适应证: 1) 药物难治性癫痫, 频繁发作; 2) 无哮喘、心肺疾病; 3) CT、MRI 提示颅内无占位性病变; 4) 年龄 12-65 岁, 智商 >80 。禁忌证: 1) 心律不齐; 2) 有进行性神经系统疾病; 3) 有消化道溃疡、活动性肺结核、糖尿病; 4) 左侧颈、胸部不宜手术者。刺激参数: 频率 30-50Hz; 脉宽 130-500 μ s; 电流 1-3mA; 间断刺激 30-60s, 间隔 60min。我国较多医院进行了尝试, 约 100 例接受此治疗^[23-29], 三博脑科医院 2010 年报导 45 例回顾分析, 有效率在 65% 左右, 极少数可不发作。主要疗效为减少发作频率和降低发作的严重程度。

2.4 精神障碍 (强迫症、抑郁症、抽动秽语综合征) DBS 治疗 强迫症 (OCD): 指反复出现强迫性思维, 从而产生强烈的紧张、焦虑和不适感, 并由此产生不可控的强迫性行为和情感反应。手术适应证: 1) 诊断明确 OCD (符合 DSM-IV 诊断标准); 2) 难治性 OCD (药物和心理治疗无效); 3) 必需是慢性 OCD 10 年以上; 4) 排除神经科、精神科及其他疾病, 如有自杀、滥用药、人格改变等; 5) 家属同意, 伦理委员会批准。OCD 靶点: 伏隔核 (NAcc) 和内囊前肢。在我国开展不足 10 例, 1/3 有所改善。

抑郁症 (TRD): 精神障碍常见病, 有认知、情感、

躯体和植物神经多系统症状及功能紊乱。手术适应证：1) 诊断明确 TRD(符合 MDD 诊断标准)；2) 难治性 TRD(药物和心理治疗无效)；3) 年龄 20-70 岁；4) 排除神经科、精神科及其他疾病，病程 >1 年以上；5) 家属同意，伦理委员会批准。TRD 靶点：伏隔核 (NAcc)、扣带前回 (AC)。在我国开展 DBS 治疗 OCD、TRD 均不足 10 例^[30-31]，改善率在 1/3 左右。

抽动秽语综合征 (gilles de la Tourette syndrome, GTS)：一组以间断的重复、刻板的抽动和发声为特征的疾病^[32]。GTS 手术适应证：1) 诊断明确 (符合 DSM-IV-TR 诊断标准)；2) 抽动症状影响生活、学习和工作；3) 心理行为和药物治疗无效；4) 年龄 >20 岁，病程 >3 年。手术禁忌证：合并有严重心肝肾疾病、凝血障碍、有自杀妄想者，MRI 示有脑结构改变者。手术靶点：1) 双侧中央中核红束旁核复合体—CM-Pfc；2) Voa；3) Gpi。刺激参数：频率、电压、波宽在探索中。改善率 28.2%~68.1%。我国已开展此项手术，长期效果有待进一步观察。

2.5 植物状态 (persistent vegetative state, PVS) 患者为植物状态是一种完全不能感知自身和周围环境的临床状态，有睡眠觉醒周期，保留部分脑干和下丘脑自主功能，DBS 治疗是一种探索。目的是加速苏醒过程，改善预后。手术适应证：1) PVS 确诊且病程在 3 个月以上；2) 各种促醒治疗失败；3) 一般情况良好、可耐受麻醉和手术；4) MRI 检查一侧大脑半球相对完好，脑干无明显损害，fMR、PET 等提示脑干代谢正常；5) 脑干听觉诱发电 (ABR) V 波正常，SEP 检查 N20 潜伏期延长，EEG 处于轻微去同步化。上述符合才可考虑，否则为禁忌证。植物状态靶点：中脑网状结构楔状核，中央中核束旁核复合体 (未定论)；刺激参数：25-50Hz、5-6V、90-120 μ s。我国已开展，病例较少。

3 神经调控技术发展未来趋势

神经调控技术是集神经生理、神经解剖、神经网络、计算机、生物工程、冶金学、化学、电子工程、心理学以及临床实践等多个领域于一体，其作用“机制”至今不是很清楚，需要经过相当长时间的探讨与争论^[33-34]。

由于神经调控技术植入术往往给病人带来偏倚的干扰，不仅给神经一个信号，还要起到刺激神经、填补神经递质空隙、保护神经、诱导缺失神经生长功能等作用。因而需要进一步深入研究。

当前，我们对开展神经调控技术的要求：1) 尽

快制定神经调控技术“指南”，引入新的适应证和禁忌证；2) 对影像成像技术和功能成像要进一步了解，以便植入靶点更精确；3) 进一步对临床治疗效果长期随访，对成本效益要分析，对刺激装置质量要求更高；4) 利用现有条件使神经调控技术与神经可塑性、神经修复等整合，进一步探讨神经调控技术的“机制”。

参考文献

- 1 Sakas DE, Simpson BA, Krames ES. 神经调控手术学 (上册: 功能性神经修复) [M]. 栾国明, 王保国, 范涛, 等译. 北京: 海洋出版社, 2010: 3-25.
- 2 凌至培, 汪业汉, 牛朝诗, 等. 丘脑底核高频刺激治疗帕金森病 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2001, 14 (3): 125-128.
- 3 凌至培, 汪业汉, 牛朝诗, 等. 丘脑底核与电刺激术效果关系的研究 [J]. 中华神经外科杂志, 2002, 18 (1): 15-17.
- 4 李勇杰. 运动障碍病 1135 例手术治疗报告 [J]. 中华神经外科杂志, 2001, 17 (6): 19-22.
- 5 张建国, 王忠诚, 初君盛, 等. 丘脑底核电刺激治疗帕金森病 [J]. 中华神经外科杂志, 2002, 18 (1): 4-7.
- 6 张建国, 张凯, 吴胜田, 等. 脑深部电刺激治疗运动障碍性疾病 [J]. 中华神经外科杂志, 2004, 20 (2): 83-86.
- 7 周晓平, 胡小吾, 王来兴, 等. 丘脑底核电刺激治疗帕金森病的临床应用 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2004, 9 (7): 295-297.
- 8 周晓平, 胡小吾, 王来兴, 等. 脑深部电刺激治疗帕金森病的临床应用 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2003, 16 (4): 187-190.
- 9 孙成彦, 孙伯民, 潘力, 等. 脑深部电刺激治疗帕金森病的并发症分析 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2003, 29 (6): 410-413.
- 10 张宇清, 李勇杰, 李建宇, 等. 脑深部电刺激治疗运动障碍疾病 276 例病例分析 [J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25 (7): 604-607.
- 11 张宇清, 李勇杰, 李建宇, 等. 脑深部电刺激对帕金森病非运动症状的疗效 (附 102 例病例分析) [J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25 (3): 245-247.
- 12 李维新, 王举磊, 梁秦川, 等. 脑深部电刺激治疗帕金森病 3 年随访 [J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2007, 6 (6): 506-508.
- 13 李建宇, 张宇清, 李勇杰. 221 例脑深部电刺激术后和硬件相关并发症分析 [J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25 (7): 608-610.
- 14 胡小吾, 周晓平, 姜秀峰, 等. 双侧丘脑底核脑深部电刺激术治疗帕金森病 (附 33 例报道) [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2005, 10 (2): 64-66.
- 15 胡小吾, 姜秀峰, 周晓平, 等. 运动障碍性疾病立体定向脑深部刺激术和毁损术中脑出血原因分析 [J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25 (4): 321-323.
- 16 李建国, 陈宝友, 武慧丽, 等. 微电极引导立体定向核团毁损和脑深部电刺激治疗帕金森病 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2010, 23 (1): 1-3.
- 17 高新疆, 胡小吾, 梁晋川, 等. 脑深部电刺激手术和硬件相关并发症的防治 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2010, 23 (3): 137-139.
- 18 胡小吾, 周晓平, 王来兴, 等. 丘脑底核脑深部刺激术治疗帕金森病的手术方法和疗效分析 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2003, 29 (6): 407-409.
- 19 胡小吾, 周晓平, 王来兴, 等. 脑深部刺激术中丘脑底核靶点定位方法探讨 [J]. 上海医学, 2004, 27 (3): 187-189.
- 20 史有才, 修彬华, 王艳梅, 等. 脊髓电刺激治疗火器性脊髓损伤后顽固性神经痛 1 例报道并文献复习 [J]. 立体定向和功能性

(上接808页)

- 神经外科杂志, 2010, 23 (5): 306-308.
- 21 谭启富, 刘承基, 祝正祥, 等. 慢性小脑刺激治疗癫痫(附6例报告)[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 1990, 3(2): 6-9.
- 22 祝正祥, 谭启富, 孙克华, 等. 慢性小脑刺激在治疗癫痫中的应用[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 1997, 12(1): 83.
- 23 刘玉玺, 李正中, 鲍民生, 等. 迷走神经刺激术治疗五例顽固性癫痫及其随访研究[J]. 中华神经科杂志, 1997(2): 43-46.
- 24 刘玉玺, 石志杰, 闫丽红, 等. 迷走神经刺激术对七例顽固性癫痫患者脑电波影响的长期观察[J]. 中华神经科杂志, 1999, 32(3): 60-61.
- 25 凌至培, 栾国明, 田宏, 等. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫(附11例报告)[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2007, 20(2): 72-76.
- 26 刘菲, 栾国明, 鲍民, 等. 迷走神经刺激治疗难治性癫痫(附12例分析). 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(11): 486-488.
- 27 孟凡刚, 张建国. 迷走神经刺激与癫痫的治疗[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2009, 22(3): 188-192.
- 28 孟凡刚, 张建国, 马延山, 等. 迷走神经刺激术治疗顽固性癫痫初步探讨[J]. 中华神经外科杂志, 2010, 26(6): 497-499.
- 29 单爱军, 陈锦伦, 杨地, 等. 迷走神经刺激术-程控电刺激治疗难治性癫痫[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2004, 17(5): 265-267.
- 30 朱寿鸿, 张鉴文, 黄新. 术中电刺激伏隔核的临床观察(附41例临床分析)[J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2011, 24(2): 120-121.
- 31 陈永新, 孙伯民, 占世坤, 等. 立体定向下核团毁损术及脑深部电刺激术治疗难治性强迫症[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(2): 58-60.
- 32 李建宇, 张宇清, 庄平, 等. 脑深部电刺激治疗肌张力障碍[J]. 中华神经外科杂志, 2008, 24(6): 461-463.
- 33 Sakas DE, Simpson BA, Krames ES. 神经调控手术学(下册:神经网络)[M]. 栾国明, 王保国, 范涛, 等译. 北京: 海洋出版社, 2010: 473-521..
- 34 汪业汉, 吴承远. 立体定向神经外科手术学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 340-347.