

# 国产脑起搏器的研制与临床试验进展

李路明<sup>1</sup> 郝红伟<sup>1</sup> 张建国<sup>2</sup> 马羽<sup>2</sup>

(1 清华大学航天航空学院, 北京 100084

2 首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050)

**摘要:** 脑起搏器是治疗帕金森病的首选外科治疗方法, 自上世纪 90 年代以后发展迅速, 而我国的患者受限于高昂的费用难以应用。为此, 清华大学的研究团队在过去的 7 年中致力于脑起搏器的国产化, 在攻克了电子、软件、材料、制造、可靠性等一系列技术难题后, 研制完成国产的脑起搏器, 包括植入体内的脉冲发生器、延长导线和电极, 以及用于遥测、程控的体外程控仪。在完成注册检验和动物试验后, 目前正在进行临床试验研究, 已经在北京天坛医院完成 10 例手术, 均取得了满意的治疗效果, 无不良事件发生, 初步验证了国产脑起搏器的安全性和有效性。

**关键词:** 国产脑起搏器 帕金森病 临床试验

## Development of Chinese deep brain stimulator and the progress in clinical trial

Li Luming<sup>1</sup>, Hao Hongwei<sup>1</sup>, Zhang Jianguo<sup>2</sup>, Ma Yu<sup>2</sup>

(1 School of Aerospace, Tsinghua University, Beijing 100084

2 Beijing Tiantan Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050)

**Abstract:** Deep brain stimulator is the preferred therapy for Parkinson's disease, developing rapidly since 1990s, but rarely used by Chinese patients due to very high price. In last 7 years, a team in Tsinghua University has been working to develop DBS device, a series of technical problems in electronics, software, material, manufacture and reliability were solved, and the Chinese deep brain stimulator was developed successfully, including implantable pulse generator, extension and lead, and controller for outside telemetry and programming. After registration inspection and animal studies, the clinical trial is being in process. Up to now, 10 implantation surgeries have been finished, the satisfied effects have been achieved for all the patients, and no adverse events have been observed, showing the safety and effectiveness of Chinese deep brain stimulator.

**Keywords:** Chinese deep brain stimulator Parkinson's disease clinical trial

## 1 脑深部刺激疗法与脑起搏器

脑深部刺激 (Deep Brain Stimulation, DBS) 疗法是以一定程度的电脉冲, 刺激脑功能核团, 以调整或恢复脑部功能, 缓解疾病症状的一种方法。脑深部刺激器是 DBS 治疗所使用的医疗器械, 当前, 获得 FDA 批准的只有 Medtronic 公司的 Activa 系统, 由脉冲发生器、延长导线和电极组成, 通过立体定向手术将电极植入预定的脑核团 (如 STN、GPI 或 Vim), 再通过延长导线连接到脉冲发生器[1-2]。

在临床上, 多种神经疾病或精神疾病仍然缺乏有效的根治方法, 患者需要终生服药, 但是长期服药后往往疗效减退并出现各种副反应。以帕金森病为例, 它是发生于老年的较为常见的中枢神经系统退行性疾病, 在我国 60 岁以上发病率男性为 1.7%, 女性为 1.6%, 65 岁以上则高达 5%, 全国有约 250 万名患者, 其临床表现基本形式为震颤、僵直和运动迟缓。帕金森病的药物治疗主要为左旋多巴及其复合制剂 (如美多巴), 此类药物是国际上治疗帕金森病的“金标准”。但是稳定疗效一般仅能持续 5 年左右, 之后患者会因为长期大量服用此类药物而导致“晨僵”、“剂末现象”、“开关现象”、“异动症”等严重的药物并发症。DBS 疗法因为其微创、安全、有效、可调节的优点, 成为首选的外科疗法[3-4]。

在美国, DBS 疗法 1997 年被批准治疗特发性震颤和帕金森震颤, 2002 年被批准治疗帕金森病, 2003 年被批准治疗肌张力障碍, 2009 年被批准治疗强迫症[5]。目前, 全球已有超过 6 万名患者植入了脑深部刺激器[6], 被公认为继 1968 年发明左旋多巴之后的治疗帕金森病的第二个里程碑。在我国, 由于脑深部刺激器价格昂贵, 双侧刺激器约 18 万元人民币, 而且脉冲发生器由原电池供电, 使用寿命为 5 年左右,

届时需要再次购买脉冲发生器并手术更换。受限于经济因素，我国目前只有近 2000 名患者受惠于 DBS 疗法，同时，由于我国经济的迅速发展，接受治疗的患者人数逐年呈几何技术递增。



图 1 脑深部刺激示意图[6]

## 2 国产脑起搏器系统的研制

国产脑起搏器系统由植入体内的脉冲发生器、延长导线和电极，以及用于在体外对脉冲发生器进行遥测和编程的体外程控仪组成。

### 2.1 植入部件设计

脉冲发生器内部为电池和电路，用钛外壳封装并焊接密封，信号通过馈通和顶盖引出，结构与心脏起搏器类似。

延长导线一端与脉冲发生器连接，另一端与电极连接，中间为 4 股相互绝缘的导线，外面用硅橡胶绝缘。延长导线的作用在于，将脉冲发生器的 4 路刺激输出传递到电极。

电极的内部为 4 股相互绝缘的导线，外面用聚氨酯绝缘。电极两端分别为 4 个触点，内部导线将 4 对触点相应连接起来，一端的触点与延长导线连接，另一端的触点直接与靶点核团接触。电极的作用在于，将脉冲发生器发出、延长导线传导过来的 4 路刺激输出传递到靶点核团。

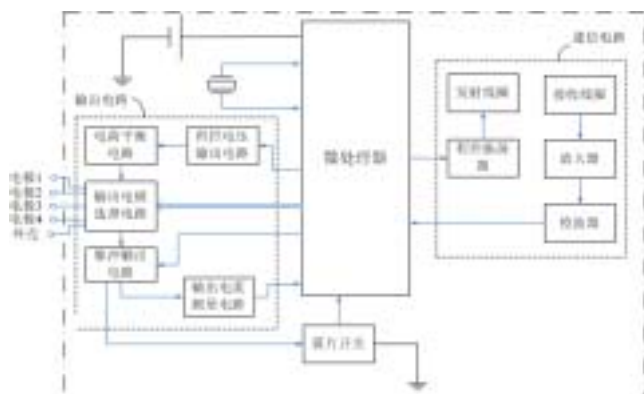


图 2 脉冲发生器原理框图



图 3 脉冲发生器、延长导线和电极照片

表 1 植入式神经刺激系统的关键设计参数

参数	范围
脉冲幅度 (V)	0-10V, 0.1V 或 0.05V 步进
脉冲频率 (Hz)	2-250; 具体为 2,5,10,15,20,25,30,35,40,45,50,55,60,65,70,75,80,85,90,95,100,105,110,115,120, 125,130,132,135,137,140,142,145,147,150,152,155,157,160,162,165,167,170,172, 175,177,180,182,185,190,195,200,205,210,215,220,225,230,235,240,245,250
脉冲宽度 (μs)	60-450, 30μs 步进
开通时间	0.1s ~ 24h, 其中 0.1s ~ 1s, 0.1s 步进; 1s ~ 60s, 1s 步进; 1min ~ 30min, 1min 步进; 0.5h ~ 24h, 0.5h 步进
关断时间	0.1s ~ 24h, 其中 0.1s ~ 1s, 0.1s 步进; 1s ~ 60s, 1s 步进; 1min ~ 30min, 1min 步进; 0.5h ~ 24h, 0.5h 步进
天循环启动时间	00:00 ~ 23:30, 0.5h 步进
天循环关断时间	00:00 ~ 23:30, 0.5h 步进

## 2.2 体外程控仪设计

体外程控仪由 PDA (掌上电脑)、编程器、磁铁组成。

PDA 为商用 PDA, 与笔记本电脑相比更加轻便、小巧、可移动性强, 便于在手术室、病房或患者家庭使用。PDA 由 3.7V 可充电锂离子电池供电 (另配充电器), 采用手写笔作为输入设备, 采用 SD 卡作为外部存储介质实现控制软件的存储和掉电保护, 采用电缆与编程器通信并对编程器供电。

编程器向植入式神经刺激系统的发射部分和接收部分。图中实线方框内为发射部分, 虚线框内为接收部分。微处理器, 谐振电容, 接收/发送天线为收发两部分共用, 有利于减小编程器的体积[7]。

磁铁是控制植入式神经刺激系统工作状态的部件。植入式神经刺激系统内部安装磁敏感器件, 检测到磁场变化 (低强度 - 高强度 - 低强度变化, 表明体外磁铁的刷过) 后, 即切换工作状态。例如, 可刷过磁铁关闭刺激, 再次刷过磁铁开启刺激。

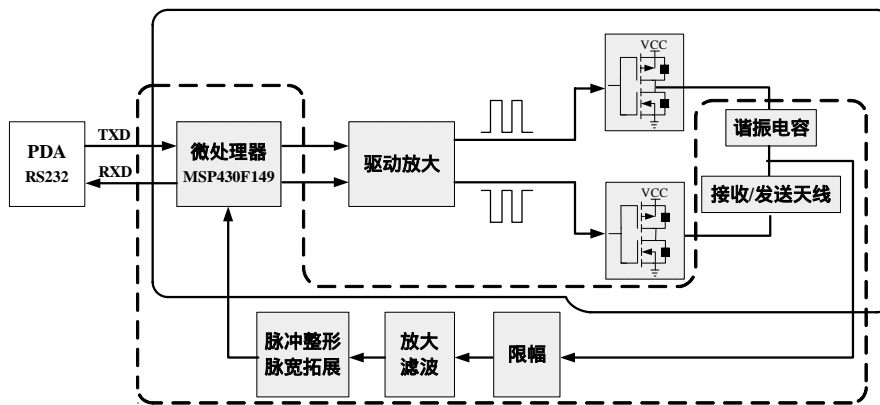


图 4 脉冲发生器原理框图

## 3 国产脑起搏器系统的临床试验进展

国产脑起搏器由北京品驰医疗设备有限公司实现产业化, 在完成注册检验后, 在北京天坛医院完成了家兔和恒河猴的动物试验研究, 目前处于临床试验阶段。在 2008 年度国家最高科学技术奖获得者、北京天坛医院名誉院长王忠诚院士的持续关心下, 临床试验由北京天坛医院牵头组织, 进展顺利。

### 3.1 临床试验整体设计

本次临床试验为前瞻性、多中心、目标值法对照的临床验证研究, 以评价国产脑起搏器治疗帕金森病的有效性和安全性。

应用国际上通用的统一帕金森病评定量表 (UPDRS) 3.0 版, 对入选此次临床试验的原发性帕金森病

患者进行治疗,并对患者在术前与术后的运动能力(根据 UPDRS 第三分量表)、日常生活能力(根据 UPDRS 第二分量表)、药物使用、开期时间等变化情况做出客观的评估与分析。随访时间为不少于术后 6 个月(目标 12 个月),以验证 PINS 系统的长期临床有效性和安全性[3,8]。

### 3.2 临床试验的初步结果

目前已经完成 10 例植入手术,其中 7 名患者已经在手术后 1 个月开机,治疗效果良好,未出现任何不良反应。

其中有 3 名患者已经完成术后 3 个月评估。和术前基线相比,起搏器治疗使 3 名患者的 UPDRS 运动评分改善均达到 80%左右,UPDRS 日常生活评分改善分别达到 60%、80%和 90%左右,服药量分别减少 1/3、1/4 和 100%(即完全停药),状态平稳,基本不存在关期。而且,可以发现,随着治疗时间的延长,患者的改善程度在逐渐提高,基本能够达到象正常人一样生活、娱乐的目标,使得患者重返社会。



图 5 术中,医生在进行测试



图 6 术后,患者能够正常跑步

## 4 结果与讨论

经过多年的努力,清华大学和北京品驰医疗设备有限公司完成了国产脑起搏器的研制,并进入临床试验阶段,已有的结果验证了产品的安全性和有效性,后续将继续努力,完成更多的病例数量、更长时间的随访评估,达到全面、系统的认识,最终获得国家食品药品监督管理局的审批,获得注册证。

根据目前国内外的脑起搏器的临床应用和研究状况,对其发展趋势有如下讨论:

(1) 更宽的治疗范围:随着对人体各种生理活动认识的深入,研究人员对脑功能核团在其中的作用机制有了越来越深刻的了解。脑深部刺激作为一种物理调控方法的应用范围也会越来越宽广,这一点从目前国际上逐步开展的癫痫等疾病治疗,尤其是精神类疾病治疗(如抑郁、强迫症)可以看出端倪。

(2) 更低的价格:脑起搏器均非常昂贵,双侧刺激器价格在 18 万元左右,以寿命 5 年计算,折合每年需要 3.6 万的基本费用,我国的患者非常难以接受,国产脑起搏器将力争为患者提供质优价低的新选择。

(3) 更长的使用寿命:使用寿命越长,则折合到年度的费用越低,而且患者可以免除手术更换脉冲发生器的痛苦。目前最佳的方法是使用可充电电池,患者每隔几周进行一次经皮无线充电操作。需要指出的是,使用可充电设计,对刺激器提出了更苛刻的安全性要求,例如电池的过度放电和过度充电的保护、充电引起的刺激器温度上升问题等[9]。目前我们已经完成充电关键技术的研究和电性能样机的研制。

(4) 更高的可靠性:脑起搏器需要植于患者体内使用,具有不可维修性,如果出现故障,必须在医院进行手术更换,不仅经济代价大,而且为患者带来极大的痛苦[10]。根据美国 FDA 的召回(Recall)公告,植入式心脏起搏器、除颤器和脑起搏器的召回原因包括电容和存储器等电子元器件失效、电气连接断开、电气短路、密封部件泄漏、导线绝缘层破损、软件缺陷等[5]。其中,尤以 Guidant 公司在 2005 年 6 月和 7 月的几次一类召回事件影响最大,涉及数万个仍在患者体内使用的心脏起搏器和除颤器,不仅为患者带来困扰、痛苦乃至生命危险,而且为整个植入有源医疗器械行业的发展带来非常不利影响。虽然脑起搏器的失效一般不会导致生命危险,但是必须从元器件、电路板、软件、电极、封装和整机的不同层面,加强可靠性保障。

(5) 软件升级:目前脑起搏器的软件都是出厂时固化在程序存储器内,植入患者体内后无法变更,

如果遇到软件缺陷或者存储器个别单元失效的情况，只能进行召回，手术更换脉冲发生器。同时，脑起搏器电路硬件的架构在国际上经过多年的发展已经比较成熟，目前的进展主要在于医学的飞速发展，人们对疾病机理的认识不断进步，新的算法和治疗模式可能不断出现，而这种类型的功能更新换代，完全可以通过软件升级来实现。因此，软件升级这种已经在手机、计算机、交换机等 IT 行业广泛应用的技术，在脑起搏器领域也具有光明的前景。在脑起搏器植入患者体内使用后，由专业人员控制，用体外程控器与脑起搏器建立双向无线通信，把新版本的软件写入程序存储器，即可恢复脑起搏器的正常功能，或者实现新的治疗功能，从而避免了手术更换脑起搏器带来的痛苦和高额费用。

#### 致谢

在国产脑起搏器的研究过程中，科技部国家科技支撑计划、北京市科委给予了大力支持，特此感谢。

#### 参考文献

- [1] Kenneth W Horch, Gurpreet S Dhillon. Neuroprosthetics: Theory and Practice. World Scientific Publishing, 2004
- [2] Dorin Panescu. Implantable neurostimulation devices. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 2008, 27(5): 100-105,113
- [3] The Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus or the Pars Interna of the Globus Pallidus in Parkinson's Disease. The New England Journal of Medicine, 2001, 345(13): 956-963
- [4] 张建国, 王忠诚, 张小英, 等. 丘脑底核电刺激治疗帕金森病. 中华神经外科杂志, 2002,18(1): 4-7
- [5] <http://www.fda.gov>
- [6] <http://www.medtronic.com>
- [7] 王伟明, 马伯志, 郝红伟, 等. 用于植入式医疗仪器的无线通信系统研究. 中国生物医学工程学报, 2009,28(3): 408-414
- [8] Medtronic Inc. Activa® Therapy: Clinical Summary. 2003
- [9] Advanced Bionics. PRECISION™ Spinal Cord Stimulator (SCS) System: Summary of Safety and Effectiveness. 2004
- [10] 张全发. 起搏器质量不佳引起的烦恼. 中国循环杂志, 1994,9(8): 479

作者: [李路明](#), [郝红伟](#), [张建国](#), [马羽](#)

作者单位: [李路明, 郝红伟\(清华大学航天航空学院, 北京 100084\)](#), [张建国, 马羽\(首都医科大学附属北京天坛医院, 北京 100050\)](#)

## 本文读者也读过(10条)

1. [黄晓萍](#), [田成](#), [白平](#), [周方钧](#), [袁丽萍](#), [刘铁文](#) [CPI型起搏器更换故障应急处理二例体会](#) [期刊论文]-[医疗装备](#)2002, 15(2)
2. [胃肠起搏器的工作原理](#) [期刊论文]-[中华护理杂志](#)2007, 42(6)
3. [洪班信](#) [脑起搏器可解除严重抑郁症](#) [期刊论文]-[中国医刊](#)2005, 40(9)
4. [陈霖沁](#), [周燕](#), [谭文松](#) [利用微组织体外构建大型骨组织的可行性研究](#) [会议论文]-2010
5. [邱晓宁](#), [刘应征](#), [王炜哲](#), [费智敏](#), [曹兆敏](#) [数值模拟技术应用于颅内动脉瘤生长趋势的预测](#) [会议论文]-2010
6. [郑义](#), [ZHENG Yi](#) [PID控制器在电子心律起搏器中的参数整定问题](#) [期刊论文]-[机械与电子](#)2008(10)
7. [张竟乐](#) [上海地区临近地铁建筑基础设计](#) [会议论文]-2010
8. [刘浩](#) [应用于起搏器程控遥测的CRC软件算法实现](#) [期刊论文]-[计算机工程与设计](#)2004, 25(9)
9. [刘德培](#), [尹岭](#) [国家人口健康科学数据共享平台](#) [会议论文]-2010
10. [闻声](#) [国外纳米新技术集萃](#) [期刊论文]-[技术与市场](#)2009, 16(8)

本文链接: [http://d.wanfangdata.com.cn/Conference\\_7368151.aspx](http://d.wanfangdata.com.cn/Conference_7368151.aspx)