

脑深部电刺激术在中国的发展现状

张建国* 马羽** 刘焕光*



专家简介:张建国,男,1965年 1 月出生。1996年获武汉同济医科大学神经外科专业博士学位,同年师从王忠诚院士进行博士后研究工作。现任首都医科大学附属北京天坛医院功能神经外科主任,北京市神经外科研究所功能神经外科研究室主任,神经外科主任医师,博士研究生导师。兼任中国医师协会神经外科医师分会功能神经外科专家委员会主任委员、中华医学会神经外科分会功能神经外科学组副

主任委员、中日韩癫痫外科协会理事、中国抗癫痫协会理事。担任《功能性与立体定向神经外科杂志》、《中华神经医学杂志》和《临床神经外科杂志》编委,《中华神经外科杂志》、《中华实验外科杂志》和《中国微侵袭神经外科杂志》特约编委。1998年获中国博士后奖励基金二等奖。1998年入选北京市科技新星计划,2000年承担国家计委课题“帕金森病的外科治疗”,2001年获王忠诚医学奖励基金二等奖,2002年获省级科技进步三等奖,2003年获北京市委组织部人才培养专项基金资助,2005年获北京市自然科学基金课题资助,2005年获北京市科技进步二等奖,2006年在美国 UCLA 作访问学者,同年获得北京地区百家优秀青年医师奖,2007年承担国家十一五科技支撑计划子课题,2008年获国家自然科学基金课题资助。近年来参编和编译论著 8 部,发表文章三十余篇。主要从事功能神经外科疾病(癫痫、帕金森病和疼痛等)的基础和临床研究。

[关键词] 脑深部电刺激术 帕金森病 肌张力障碍 靶点

脑深部电刺激术 (deep brain stimulation, DBS) 开始出现于 20 世纪 50 ~ 70 年代,最先是应用丘脑 - 脑深部电刺激术治疗慢性疼痛^[1-2],之后也尝试用于痉挛、小脑麻痹、癫痫等疾病的治疗^[3],但因当时定位手段落后、缺乏客观的疗效评价标准、伦理道德方面存在争论等原因使得 DBS 的进一步应用受到限制。1991 年,法国的 Benabid 等^[4]和 Blond 等^[5]分别报道了丘脑 - 脑深部电刺激术治疗震颤的安全性和有效性。随后的一些相关研究也证实相对于传统毁损术而言,DBS 具有手术安全,可调节、并发症少且可逆等特点,因此 1997 年脑深部电刺激系统 (Activa, Medtronic, USA) 的临床应用在美国通过了认证^[6]。脑深部电刺激术在中国的发展始于 1998 年,北京天坛医院神经外科王忠诚院士指导实施了首例脑深部电刺激术治疗帕金森病,至今 DBS 在中国已经发展了 10 年。10 年间随

着国内神经影像学、神经电生理学和生物工程学等相关学科的进步, DBS 在运动障碍性疾病的外科治疗的技术水平和应用也得到了较快的发展,现结合文献对 DBS 在国内的发展现状简要综述如下。

1998 ~ 2007 年,脑深部电刺激术在中国发展的 10 年间成长迅速,手术数量和质量逐年提高。目前为止全国开展脑深部电刺激手术的医院已有 30 余家,以北京、上海等地区为主。2000 ~ 2007 年可查到的国内各中心撰写有关脑深部电刺激术的中英文论文约有 60 余篇,文献发表数量位于前三位的地区为上海、北京、西安,发表论文分别占总量的 38%、28%、15%。2007 年底全国共有 1200 余名患者接受了 DBS 手术治疗,前 4 年 (1998 ~ 2003 年) 不足 300 例,近 4 年 (2004 ~ 2008 年) 随着手术开展医院的增多,以及神经内科医师对脑深部电刺激术了解的深入和支持,手术数量增长相对较快,共 900 多例,其中内科医生推荐的约占 10% ~ 20%。但对于我国这样一个人口大国来说,8 年内 1200 例的病例数有些微不足道。这并不是因为我国需要接受脑深部电刺激术治疗的运动障碍性疾病的发病率低、患病人数少,而主要是因为 DBS 手术费较高。从各省区接受 DBS 治疗患者数量分布情况就可以看出 (图 1),手术病例数与该地区的经济发展程度密切相关。目前,清华大学航空航天学院与我们中心合作致力于同类产品的国产化,研究将进入到临床前实验阶段,国产脑深部电刺激系统的研制成功将使 DBS 的应用在国内更加普及,为广大的运动障碍疾病患者解决痛苦。

脑深部电刺激术是通过立体定向方法进行精确定位,在颅内特定的靶点植入刺激电极进行高频电刺激,从而改变相应核团兴奋性以达到改善帕金森病症状、控制癫痫发

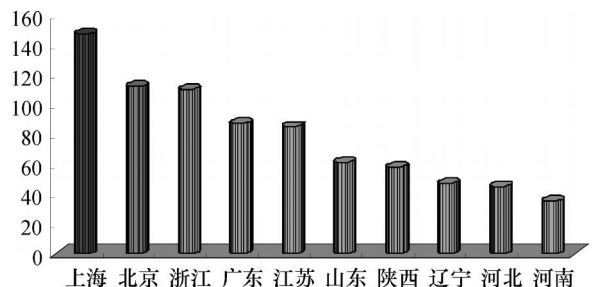


图 1 各省接受 DBS 治疗患者数量分布情况

* 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科 (北京 100050)

* 通讯作者 (E-mail: jgzhang@public3.bta.net.cn)

** 首都医科大学附属北京神经外科研究所功能神经外科研究室

作、缓解疼痛的一种神经外科疗法。最初 DBS只是应用于帕金森病和特发性震颤的治疗,近几年人们开始将其用于治疗肌张力障碍、抽动-秽语综合征等疾病,并尝试将DBS用于癫痫、中枢性疼痛、强迫症等精神障碍疾病领域。目前国内开展了DBS治疗特发性震颤、帕金森病、肌张力障碍、抽动-秽语综合征、强迫症、疼痛等疾病(图2),其中主要以帕金森病为主,约占疾病总数的86.2%,其次为肌张力障碍约占7.61%。分析其原因可能归因于以下几个方面,首先DBS治疗帕金森病的技术最成熟,疗效最可靠,只要术前诊断明确,术中定位准确,术后期控合理,就能够得到明确的手术治疗效果。而肌张力障碍的DBS治疗临床应用也较早,术后疗效较理想,尤其是DBS治疗原发性肌张力障碍(DYT1+)术后疗效肯定^[7],而我们中心这些年应用DBS治疗的一些继发性肌张力障碍患者也取得了良好的治疗效果。其次是因为帕金森病和肌张力障碍疾病的发病率较高,其发病率在锥体外系运动障碍性疾病中分别位居第一、第二位,患病人数较多。目前可查到的国内DBS治疗帕金森病的临床应用文献31篇^[8-10],肌张力障碍疾病11篇,特发性震颤3篇,其他疾病较少报道。患者年龄分布情况因帕金森病是老年性疾病,发病年龄高,虽然近些年平均发病年龄有减小趋势,但接受DBS手术治疗年龄偏高,也就决定了DBS手术患者年龄分布主要集中在45~75岁之间,1200余名患者中0~20岁和75岁以上各约占5%,45~54岁为20.56%,55~64岁为32.5%,65~74岁为23.57%。所有接受DBS患者中男性多于女性占65.1%。

脑深部电刺激术取得成功的关键在于选择合适的手术适应征、正确的制定手术计划、精细的手术操作确保靶点定位精准及术后制定合理的调控模式,其中DBS手术治疗作用靶点的选择是先决条件。目前,应用较为广泛的治疗核团有丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)、苍白球内侧核(globus pallidus interna, GPi)、丘脑腹中间核(ventralis intermedialis, Vim)。GPi是目前脑深部电刺激术在治疗运动障碍性疾病中应用最多的核团之一,能够用来治疗帕金森病、肌张力障碍、抽动-秽语综合征、舞蹈病等。

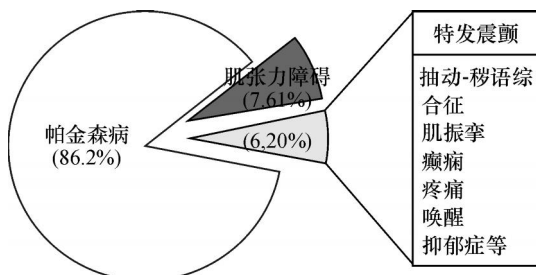


图2 国内DBS治疗疾病构成情况

GPi-DBS虽然能够有效改善帕金森患者关期状态的震颤、僵直、运动迟缓等症状,但不能减少患者术后左旋多巴的用量。而STN-DBS不仅能够有效缓解帕金森病症状,且能够减少术后患者50%~60%的药物用量,而明显减少药物副作用,并具有疗效反应迅速,所需刺激强度小,延长电池寿命等优点。比较GPi-DBS和STN-DBS对帕金森病的治疗情况,STN-DBS总体疗效优于GPi-DBS^[12],因此STN现已成为治疗帕金森病的首选靶点。国际上对于肌张力障碍的治疗多选择GPi,认为双侧GPi-DBS能够改善多种类型肌张力障碍疾病。近几年,国内(尤其是北京和上海)也应用STN-DBS治疗肌张力障碍取得较好的治疗效果,疗效甚至好于GPi-DBS^[13]。Chabardes等^[14]报道了STN-DBS治疗癫痫也取得较理想的治疗效果。Vim是最早应用于DBS治疗的核团,也是治疗特发性震颤的首选靶点^[15]。Vim虽也可以改善PD的震颤症状,但对僵直、运动迟缓等症状无治疗作用,因此Vim-DBS仅适合以震颤症状为主且无法采用其他治疗靶点的PD患者。国内少数中心也选择伏隔核、中央中核、丘脑束旁核、腹嘴侧核等核团作为治疗强迫症、抑郁症等精神类疾病的DBS靶点^[16]。所有患者中采用STN-DBS的约占95%,GPi-DBS占2.3%,Vim-DBS占1.92%,其他核团仅有0.58%。我们中心治疗的245例帕金森病患者中96.5%为STN-DBS,选择GPi-DBS为4.5%;28例肌张力障碍患者中36%选择STN-DBS,其他接受了GPi-DBS,3例特发性震颤患者均选择Vim-DBS,6例抽动-秽语综合征患者中选择GPi-DBS5例,STN-DBS1例。

DBS手术虽然是微侵袭性的,但对技术和设备的要求较高,手术操作过程复杂,也会有一些并发症发生。DBS手术并发症主要与手术操作、治疗靶点的选择与定位、刺激器装置等方面有关。国内关于DBS手术并发症的报道较少,仅可查到3篇。上海瑞金医院报道了113例DBS术后5例发生电极移位^[17]的情况。上海长海医院总结了DBS治疗的63例,共93例帕金森病患者术后并发症发生情况,其中电极放置不准重新调整2例,刺激电极与皮下导线连接处头皮切口破溃1例,胸部脉冲发生器植入处皮下感染1例,记忆力轻度减退2例,情绪改变7例,肢体异动19例,睁眼困难1例,但未发生明显的致残性永久并发症和不良反应,认为提高手术熟练程度可降低其并发症和不良反应发生率。我们中心也总结了278例接受DBS手术患者的并发症发生及处理情况(结果待发表),与国外多中心研究结果相比^[18],我们中心无死亡病例和术后颅内感染病例,电极重置、电极折断、装置故障等装置相关并发症的发生率相对较低,但癫痫和颅内积气的发生率稍高,分别为5.6%和1.9%。出现了多例皮肤破溃感染病

例,这与对皮肤破溃后的早期处理认识不足有关。刺激作用的相关并发症与国外多中心发生率相似,但随着术后期控经验的不断丰富和更加精细的手术操作,刺激相关并发症可得到明显改善。总之,严格细致的手术操作、正确的选择手术方式、精细的术后期控将可有效的减少和预防DBS手术并发症的发生。

由于毁损和高频刺激 STN 表现出了相似的临床效果,因此有人提出 DBS是通过高频刺激抑制核团神经元兴奋性来调节基底节功能环路的功能,从而改善患者运动症状,但仅用单一的神经元抑制机制无法解释所有的现有DBS治疗作用机制研究的实验结果。国内一些中心也对此进行了研究,上海长海医院通过 PET、SPECT功能显像观察 STN-DBS对猴偏侧帕金森病模型纹状体区代谢的影响,结果提示 STN-DBS可提高纹状体区多巴胺的代谢活性^[19]。我们中心也借助猴 PD模型研究高频电刺激 STN过程中 STN及 GPi神经元放电频率、模式以及神经递质水平的改变情况,研究结果显示偏侧 PD模型猴正常与异常的 STN和 GPi神经元的兴奋性均受到抑制,同时伴有 Glu及 GABA神经递质含量的增加,推测 HFS-STN的作用机制可能通过对异常 STN神经元兴奋性的调控,改变相关的联系核团的异常功能状态,使基底节运动环路正常控制功能重新恢复。然而,DBS的作用机制可能更加复杂,确切的作用机制需要进一步的研究和探索。

脑深部电刺激术在中国发展的10年间,手术水平和临床应用得到了长足的发展与提高,有的治疗中心已达到国际先进水平,对某些疾病甚至进行了开创性治疗。然而,从1987年至今脑深部电刺激术这种手术方法的产生也仅有20年,不仅有许多问题尚未解决,而且还在不断的产生疑问,比如说DBS的作用机理是什么、是否具有神经元保护作用、是否有更广泛的应用范围、是否有更好可供选择的替代疗法,这些都是有待于国内同仁不断的努力思考与探索。

参 考 文 献

[1] Hosobuchi Y, Adams JE, Rutkin B. Chronic thalamic stimulation for the control of facial anesthesia dolorosa [J]. Arch Neurol, 1973, 29(3): 158 - 161.

[2] Mazars G, Merienne L, Cioloca C. Treatment of certain types of pain with implantable thalamic stimulators [J]. Neurochirurgie, 1974, 20(2): 117 - 124.

[3] Rosenow J, Das K, Rovit RL, et al. Irving S Cooper and his role in intracranial stimulation for movement disorders and epilepsy [J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2002, 78(2): 95 - 112.

[4] Benabid AL, Pollak P, Gervason C, et al. Long-term suppression

of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus [J]. Lancet, 1991, 337(8738): 403 - 406.

- [5] Blond S, Siegfried J. Thalamic stimulation for the treatment of tremor and other movement disorders [J]. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1991, 52: 109 - 111.
- [6] Schwab JM, Hamani C. The history and future of deep brain stimulation [J]. Neurotherapeutics, 2008, 5(1): 3 - 13.
- [7] 马羽,张凯,葛明,等. 脑深部电刺激术治疗原发性全身性肌张力障碍(附2例报告) [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(4): 212 - 215.
- [8] 张凯,张建国,葛明,等. 丘脑底核电刺激治疗苍白球毁损术后的帕金森病(12例报告) [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2006, 32(6): 507 - 510.
- [9] 干静,谢晶, Thobois Støhane,等. 帕金森病丘脑底核深部电刺激术后注意事项和并发症 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2007, 33(1):附1 - 3.
- [10] 刘金龙,陈玲,柯春龙,等. 脑深部电刺激治疗帕金森近期疗效的初步探讨 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(4): 208 - 211.
- [11] 钱浩,陈玲,刘金龙,等. 双侧丘脑底核脑深部电刺激术可改善中晚期帕金森病患者的症状 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(4): 203 - 207.
- [12] Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, et al. Bilateral deep brain stimulation in Parkinson's disease: a multicentre study with 4 years follow-up [J]. Brain, 2005, 128(Pt10): 2240 - 2249.
- [13] Zhang JG, Zhang K, Wang ZC, Ge M, Ma Y. Deep brain stimulation in the treatment of secondary dystonia [J]. Chin Med J, 2006, 119(24): 2069 - 2074.
- [14] Chabardes S, Kahane P, Minotti L, et al. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus [J]. Epileptic Disord, 2002, 4(S3): 83 - 93.
- [15] Obwegeser AA, Uitti RJ, Turk MF, et al. Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients [J]. Neurology, 2000, 54(12): 2342 - 2344.
- [16] 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.
- [17] 占世坤,孙伯民,沈健康. 脑深部电刺激术的电极移位 [J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2004, 9(10): 440 - 441.
- [18] Sillay KA, Larson PS, Starr PA. Deep brain stimulator hardware-related infections: incidence and management in a large series [J]. Neurosurgery, 2008, 62(2): 360 - 366.
- [19] 曹依群,周晓平,张致峰,等. 丘脑底核脑深部电刺激治疗帕金森病的功能显像研究 [J]. 中华神经外科杂志, 2006, 9(22): 564 - 566.

【中图分类号】 R742.5

(收稿日期:2009-01-06)

【文献标识码】 A

(责任编辑:李立)