·专题综述·

# 神经调控装置国产化研究进展

郝红伟 袁媛 李路明

【摘要】 经过20余年的临床研究与应用，神经调控技术在运动障碍性疾病、疼痛、癫痫和精神疾病等方面具有显著疗效，应用前景广阔。本文介绍以脑深部电刺激器和迷走神经刺激器为代表的神经调控装置的国产化进程和未来发展趋势。

【关键词】 电刺激疗法； 医学史； 综述

## Development of neuromodulation and localization research on implantable device

HAO Hong-wei, YUAN Yuan, LI Lu-ming
*National Engineering Laboratory for Neuromodulation, Tsinghua University, Beijing 100084, China*
*Corresponding author: LI Lu-ming (Email: lilm@tsinghua.edu.cn)*

【Abstract】 After over twenty years of clinical research and application, neuromodulation technology has significant efficacy and broad prospect in movement disorders, pain, epilepsy and psychiatric diseases. In this paper, localization process and future trends of typical neurostimulation systems such as deep brain stimulator and vagus nerve stimulator were introduced.

【Key words】 Electric stimulation therapy; History of medicine; Review

This study was supported by National Natural Science Foundation of China for Distinguished Young Scholars (No. 51125028) and National Natural Science Foundation of China for Young Scholars (No. 51407103).

神经调控是利用植入性或非植入性技术，通过电刺激或药物泵植入术改变中枢神经系统、周围神经系统或自主神经系统功能，从而改善患者临床症状、提高生活质量的生物医学工程技术[1-2]。目前，神经调控技术广泛应用于临床，可用于运动障碍性疾病、疼痛、癫痫、精神疾病等的治疗[3-5]。

1965年，Shealy等首先提出，脊髓电刺激术（SCS）可用于治疗疼痛，并发表于1967年的*Anesth Analg*[6]。目前全球有超过$50\times10^3$例患者从这一治疗方法中获益[7-8]。

1987年，Benabid等[9]首次通过高频电刺激丘脑腹中间核（Vim）以控制震颤。美国食品与药品管理局（FDA）于1997年批准美国Medtronic公司生产的Activa®脑深部电刺激器治疗原发性震颤，2002年批准治疗帕金森病，2003年批准治疗肌张力障碍，2009年批准治疗强迫症，迄今为止，全球已有超过$13\times10^3$例患者接受此项疗法[10-11]。

1988年，美国Cyberonics公司成功研发迷走神经刺激术（VNS）装置，并于同年开始临床试验，取得较为满意的临床疗效[12]。美国食品与药品管理局于1997年批准迷走神经刺激术作为一种辅助方法治疗药物难治性癫痫，2005年批准治疗抑郁症[7]。截至2012年，全球有超过$115\times10^3$例癫痫和抑郁症患者接受此项疗法[12-13]。

作为“中国脑计划”研究的重要手段之一，神经调控技术尤其是脑深部电刺激术（DBS）的发展具有重大意义。本文详细介绍脑深部电刺激器和迷走神经刺激器的国产化研究进展。

一、神经调控装置的国产化研究

1. 脑深部电刺激器的国产化研究 2000年，清华大学神经调控技术国家工程实验室在充分了解国外脑深部电刺激器研发和临床实际应用的情况

doi：10.3969/j.issn.1672-6731.2015.09.004

基金项目：国家自然科学基金杰出青年科学基金资助项目（项目编号：51125028）；国家自然科学基金青年科学基金资助项目（项目编号：51407103）

作者单位：100084 北京，清华大学神经调控技术国家工程实验室

通讯作者：李路明（Email：lilm@tsinghua.edu.cn）

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

图1 国产单通道脑深部电刺激器

**Figure 1** Domestic single channel deep brain stimulator.

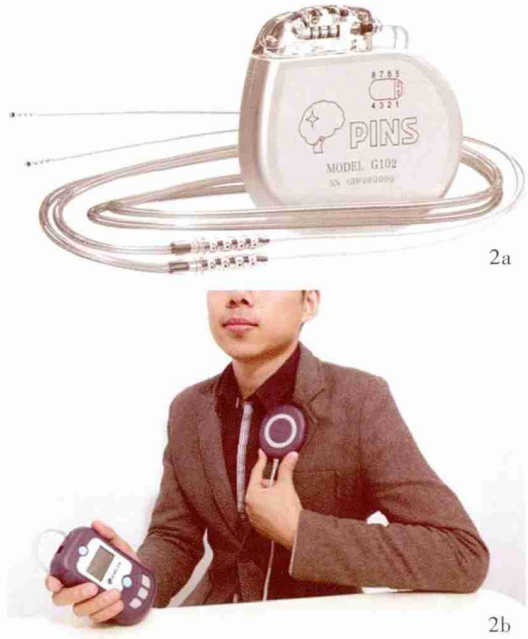


图2 国产双通道可充电式脑深部电刺激器 2a 体内系统 2b 体外系统

**Figure 2** Domestic dual channel rechargeable deep brain stimulator. Internal system (Panel 2a). External system (Panel 2b).

图3 国产双通道非充电式脑深部电刺激器

**Figure 3** Domestic dual channel non-rechargeable deep brain stimulator.

下，根据我国国情和需要，与首都医科大学附属北京天坛医院联合建立国产化脑深部电刺激器的“产学研医”合作。我国自主研发的脑深部电刺激器植入材料逐步发展起来，2004年清华大学研发出脑深部电刺激器，并于2006年应用于动物实验。2009年11月26日，国产脑深部电刺激器植入的临床试验在首都医科大学附属北京天坛医院顺利完成，并于同年12月24日成功开启刺激器，自此，国产脑深部电刺激器临床试验在张建国教授的主持下全面展开。2013年5月，国产单通道脑深部电刺激器（图1）成为首个获得国家食品药品监督管理总局（CFDA）批准的装置并应用于临床[3]。清华大学神经调控技术国家工程实验室与首都医科大学附属北京天坛医院共同研发的双通道可充电式脑深部电刺激器于2012年顺利通过动物实验和临床试验；并于2014年获得国家食品药品监督管理总局批准，成为首个应用于临床的国产双通道可充电式装置，包括体内和体外系统（图2）。同年，国产双通道非充电式脑深部电刺激器获得国家食品药品监督管理总局批准应用于临床（图3）。目前，已经形成单通道、双通道可充电式和非充电式的一系列完整的国产脑深部电刺激器，扩大了接受治疗的患者群，促进了我国神经调控技术的普及和发展，使神经调控技术基础与临床研究有了更广阔的发展空间。

2. 迷走神经刺激器的国产化研究　针对药物难治性癫痫这一难题，清华大学与北京品驰医疗设备有限公司研究团队在脑深部电刺激器研制成功的基础上开展植入式迷走神经刺激器的研发工作（图4），并于2014年8月13日在首都医科大学附属北京天坛医院完成首例临床试验手术。截至2014年底，首都医科大学附属北京天坛医院、浙江大学医学院附属第二医院、山东大学齐鲁医院、沈阳军区总医院和吉林大学第一医院首批5所临床试点医院共完成72例临床试验手术。有研究显示，迷走神经刺激术后，癫痫发作频率和严重程度明显降低[14]。此外，针对儿童癫痫患者对刺激器微型化的特殊要求，研究团队又研发出儿童型迷走神经刺激器（图5），并即将进入临床试验。

脑深部电刺激器和迷走神经刺激器的研制成功使我国成为继美国后全球第2个可以研发、生产和应用神经调控装置的国家，对我国自主高端医疗器械的研发和产业化具有重要意义。

二、神经调控技术的发展及展望

神经调控技术是集神经科学、计算机、电子、机械、材料及临床实践等多领域合作的生物医学工程技术。从目前的科技水平分析，脑深部电刺激术治疗功能性疾病仅能改善临床症状，不能有效阻止病

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

图4　国产标准型迷走神经刺激器

**Figure 4**　Domestic standard vagus nerve stimulator.

图5　国产儿童型迷走神经刺激器

**Figure 5**　Domestic children's vagus nerve stimulator.

情进展，更无法治愈，仅是提高患者生活质量的有效措施之一。因此，需进一步深入研究与国产化，以利于更多的患者受益。

1. MRI兼容性神经刺激器的研发　进行MRI检查时，凡含有超顺磁性或铁磁性物质的仪器、人体起搏器或刺激器在进入高场强磁场时，可在物质内部产生强大磁矩，使这些装置移位、毁坏，从而引起器官功能紊乱，还可损伤局部组织，甚至危及生命。在强静磁场中，随时间变化的梯度可在患者体内诱导产生电场而兴奋神经或肌肉。在足够场强下，可以产生外周神经兴奋（如刺痛或叩击痛），甚至引起心脏兴奋或心室颤动；MRI聚焦或测量过程中采用大角度射频发射，其电磁能在组织器官内转化为热能，使温度升高，射频场的热效应可以灼伤组织器官。MRI检查过程中的各种噪声，可能使某些患者听力受损。但其具有无创性、无电离辐射损伤、时空分辨力高、对软组织等结构显示清晰等优点，使之成为脑科学研究中最基本且有效的工具。随着脑深部电刺激器的应用越来越广泛，患者行MRI检查的需求也越来越强烈。目前，脑深部电刺激器仍是MRI检查的禁忌证。因此，研发与MRI相兼容，特别是满足高场强（3.0T）MRI的脑深部电刺激器是当前研究的方向，不仅可以使患者受益良多，而且可以为神经调控技术和脑科学研究开辟一条新的研究路径。

2. 远程监护技术的研究　神经刺激器植入体内后，需进行追踪和调试以达到最佳疗效。目前，行脑深部电刺激术的患者越来越多，既往的随访模式无法对神经刺激器进行连续监测，不能及时发现并停止其不正常的工作状态。国内能够进行程控的医疗机构多为大城市大型医院，给远途或老年患者带来不便，因此，远程监护成为亟待解决的问题。清华大学和北京品驰医疗设备有限公司研究团队共同研发的远程监护系统已在国内开展初步临床试验，目前此项技术的推广尚待大规模临床试验的验证。

3. 反馈式闭环神经刺激器的研究　反馈式闭环神经刺激器通过植入电极收集病灶周围神经元或神经纤维的异常电活动信号，信号被传输至脉冲发生器进行数据处理和实施，进而选择合适的刺激参数，通过脑深部刺激电极对目标靶点进行反馈式刺激；或经脑深部刺激电极刺激后，收集人体生理信息，判断参数设置的合理性，进而调整刺激参数，提高刺激效率。在两种模式下，刺激器均能根据患者的实际病情，自我调整刺激参数，实现个体化治疗，以达到最佳疗效。2013年11月，美国食品与药品管理局批准美国NeuroPace公司生产的一种反馈式闭环植入式神经刺激器用于癫痫的治疗，具有感知功能。清华大学和北京品驰医疗设备有限公司研究团队计划2015年开展反馈式闭环神经刺激器的临床试验。结合市场现有产品和临床统计分析，反馈式闭环神经刺激器应在治疗机制、反馈信号获取与传感装置、集成微电子技术、高度可靠的闭环算法和能量技术等方面取得进步以推动其发展。

4. 新型刺激模式的发展　在原有植入式脑深部电刺激器的基础上，改变刺激模式，可以提高疗效，为神经调控技术的推广提供有利支持。美国Nevro公司的Senza系统，改变传统脊髓电刺激术治疗背部和腿部疼痛40～60 Hz的刺激频率，采用高频刺激（10 kHz）的HF10疗法。约88%患者接受该项治疗后，感受不到任何刺痛，且治疗效果较传统疗法明显提高，并于2015年3月获得美国食品与药品管理局批准用于临床[15]。有针对性地调整刺激模式，包括刺激频率、幅度、脉宽，每根电极设置2种以上程序，每根电极发射脉冲具有方向性等。新型刺激模式的发展将为神经调控技术提供新的市场。

神经调控技术的机制研究逐步深入，将有利于

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

新适应证的推广应用和现有疗法效率的提高。新材料的研发、大容量电池的进展、封装等加工工艺的小型化、闭环技术的实时、集成微电子等技术的发展将进一步完善神经调控技术的临床应用。重要的是,国产化应用在填补国内神经调控技术空白的同时,即将开展在抑郁症、疼痛、药物成瘾、心功能衰竭、尿失禁等适应证方面的临床研究,将不断扩大神经调控在国内临床的应用范围。同时,在变频刺激、MRI兼容性、闭环应用等方面,国产化的神经调控技术逐渐引领行业基础研究和制造技术的发展。

## 参 考 文 献


[1] Wang YH, Ling ZP. Neuromodulation in Chinese neurosurgery. Jun Yi Jin Xiu Xue Yuan Xue Bao, 2012, 33:806-808.[汪业汉, 凌至培. 神经调控技术在中国神经外科中的应用. 军医进修学院学报, 2012, 33:806-808.]

[2] Luan GM. New concept of neuromodulation for treatment of epilepsy. Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi (Dian Zi Ban), 2012, 6:7493-7496.[栾国明. 神经调控治疗癫痫的新理念. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6:7493-7496.]

[3] Zhao YD. History of neurosurgery in China. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 2015, 53:33-41.[赵雅度. 我国神经外科发展简史. 中华外科杂志, 2015, 53:33-41.]

[4] Jiang CC, Wang YH, Zhang KC. Modern functional neurosurgery. Shanghai: Fudan University Press, 2004: 5-8.[江澄川, 汪业汉, 张可成. 现代功能神经外科学. 上海: 复旦大学出版社, 2004: 5-8.]

[5] Yuan Y, Hao HW, Li LM. Current research and development trend of close-loop implantable neuro-stimulator. Zhongguo Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Bao, 2012, 31:762-768.[袁媛, 郝红伟, 李路明. 闭环植入式神经刺激器的现状与发展趋势. 中国生物医学工程学报, 2012, 31:762-768.]

[6] Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. Anesth Analg, 1967, 46:489-491.

[7] Li LM, Hao HW. Current research and development trend of implantable neuro-stimulator. Zhongguo Yi Liao Qi Xie Za Zhi, 2009, 33:107-111.[李路明, 郝红伟. 植入式神经刺激器的现状与发展趋势. 中国医疗器械杂志, 2009, 33:107-111.]

[8] Medtronic. Spinal cord stimulation system. 2014[2015-07-03]. http://neuro.medtronic.com.cn/product/scs.html.

[9] 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, 50:344-346.

[10] Medtronic. Deep brain stimulation system. 2014[2015-07-03]. http://neuro.medtronic.com.cn/product/dbs.html.

[11] Eberle W, Penders J, Yazicioglu RF. Closing the loop for deep brain stimulation implants enables personalized health care for Parkinson´s disease patients. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2011:ID6090453.

[12] Moore D. Cyberonics overview. Barclays Global Healthcare Conference, 2015[2015-07-03]. http://ir.cyberonics.com/events.cfm.

[13] 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.

[14] Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, Grobelny B, Geller E, Carlson C, Devinsky O, Doyle WK. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years. Epilepsy Behav, 2011, 20: 478-483.

[15] Al-Kaisy A, Van Buyten JP, Smet I, Palmisani S, Pang D, Smith T. Sustained effectiveness of 10 kHz high-frequency spinal cord stimulation for patients with chronic, low back pain: 24-month results of a prospective multicenter study. Pain Med, 2014, 15:347-354.


(收稿日期:2015-08-20)

·小词典·

## 中英文对照名词词汇(二)

蛋白激酶C相互作用蛋白1
protein interacting with C kinase 1(PICK1)

蛋白酶激活受体2 protease-activated receptor 2(PAR-2)

低密度脂蛋白胆固醇
low-density lipoprotein cholesterol(LDL-C)

癫痫持续状态 status epilepticus(SE)

癫痫患者生活质量问卷-89
Quality of Life in Epilepsy Inventory-89(QOLIE-89)

电压门控性钾离子通道
voltage-gated potassium channel(VGKC)

电压门控性钠离子通道
voltage-gated sodium channel(VGSC)

动-静脉畸形 arteriovenous malformation(AVM)

短暂性脑缺血发作 transient ischemic attack(TIA)

多发性硬化 multiple sclerosis(MS)

二酰基甘油 diacylglycerol(DAG)

发作性共济失调 episodic ataxia(EA)

法国脑肿瘤数据库 French Brain Tumor Data Base(FBTDB)

反馈式闭环神经刺激器 responsive neurostimulation(RNS)

C-反应蛋白 C-reactive protein(CRP)

非典型畸胎样/横纹肌样肿瘤
atypical teratoid/rhabdoid tumor(AT/RT)

非运动症状 non-motor symptom(NMS)

复杂部分性发作 complex partial seizure(CPS)

副肿瘤综合征 paraneoplastic syndrome(PNS)

?1994-2015 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net