



李路明, 清华大学航天航空学院教授, 神经调控技术国家工程实验室主任, 教育部长江学者特聘教授, 杰出青年基金获得者, 带领团队经过十多年努力研制成功脑起搏器并获得临床应用, “脑起搏器研究”入选2012年“中国高校十大科技进展”。

## 脑起搏器与神经调控技术

李路明<sup>1,2</sup>

(1. 清华大学, 北京100084; 2. 神经调控技术国家工程实验室, 北京100084)

**摘要** 2014年的拉斯克奖临床医学奖授予了和脑深部电刺激相关的研究工作, 本文介绍了获奖人的主要贡献及其影响。进而回顾了我国在脑深部电刺激方法—这一神经调控方法的临床情况和脑起搏器的研究工作历程和进展, 并探讨了未来的发展趋势。

**关键词** 脑起搏器; 脑深部电刺激; 帕金森病

## Brain Pacemaker and neuromodulation

Li Luming<sup>1,2</sup>

(1. Tsinghua University, Beijing 100084;

2. National Engineering Laboratory for neuromodulation technology, Beijing, 100084)

**Abstract:** The 2014 Lasker Clinical Medical Research Award honors two scientists who developed deep brain stimulation (DBS). This paper briefly introduces the winners' contribution and their impacts on clinical and fundamental research. Meanwhile, it also presents the history of DBS clinical application as a key part of neuromodulation area and the progress of DBS device development in China.

**Key Words:** Brain pacemaker; Deep brain stimulation; Parkinson's Disease

2014年9月, 素有“诺贝尔”生理学或医学奖风向标之称的“拉斯克”奖, 被授予第一个采用脑起搏器治疗帕金森病的法国医生和发现刺激靶点的美国科学家, 因为我国科学家屠呦呦获得过“拉斯克”奖, 因为“拉斯克”奖的特殊性, 也第一次让脑起搏器走进了大众的视野。

其实读脑和控制大脑一直是人类的一个梦想, 这体现在

一些流行的电影中, 如《哈利·波特》的记忆池。在2014年热播的美剧《超脑特工》(Intelligence)中, 主人公Gabriel是一名有特殊天赋的探员, 他的大脑中植入了一枚堪比超级计算机的微芯片, 能在有效距离之内接收或控制所有电磁频谱。在许多其它科幻电影中, 也经常会有类似的桥段: 通过植入大脑的一些微小的人工系统, 可以改变、植入记忆, 或

\* 致谢清华大学郝红伟、加福民、胡春华对文稿的建议与意见, 文章的部分内容已经在《赛先生》上发表, 特此说明; 脑起搏器的研究工作得到了科技部支撑计划(2011BAI12B07)、国家自然科学基金51077083、51125028支持以及发改委、清华大学、北京市科技项目的支持, 在此一并表示感谢。

作者简介: 李路明, 清华大学航天航空学院教授, 博士生导师, 主要从事神经生物学方面的研究。Email: lilm@tsinghua.edu.cn

者让人变得无所不能。这些看上去似乎很遥远的技术，已经在临床上应用于治疗帕金森病等诸多神经系统疾病。

## 1 拉斯克奖与脑起搏器

2014年9月8日，有“诺贝尔”生理学或医学奖风向标之称的“拉斯克”临床医学奖揭晓，授予了第一个采用脑深部电刺激疗法（俗称脑起搏器）治疗帕金森病的法国外科医生 Alim Louis Benabid 和研究基底节环路、为脑深部电刺激提供理论指导的美国神经内科医生 Mahlon Delong<sup>[1]</sup>。

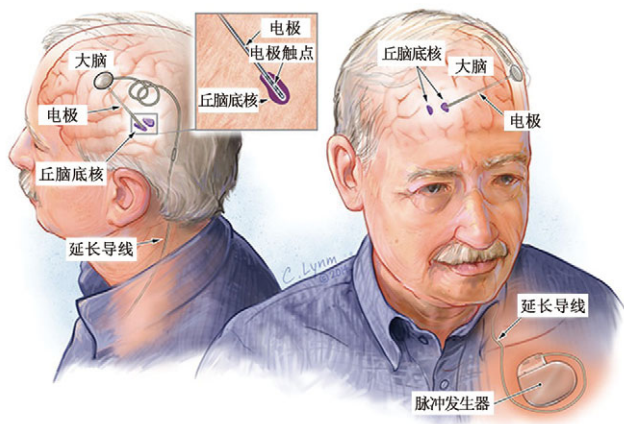


图1 脑深部电刺激示意图<sup>[1]</sup>  
(其中的英文图标作者翻译成了中文)

脑起搏器的组成以及临床植入方式如图1所示：脑起搏器包括脉冲发生器、延长导线和电极三个部件，电极植入脑内，对于帕金森病来说，通常是丘脑底核，脉冲发生器植于胸前皮下，延长导线在皮下连接脉冲发生器和电极。脑起搏器产生的高频电刺激脉冲，通过电极触点作用于脑内靶点核团，抑制因多巴胺能神经元减少而过度兴奋的神经元的电冲动，减低其过度兴奋的状态，从而减轻帕金森病的震颤、僵直和运动迟缓等症状。

国内的同行对他们的  
工作非常熟悉，Benabid  
多次到国内访问，DeLong

则在2014年9月1~3日在北京参加国际会议，并做了题为“Evolving concepts of the basal ganglia in motor control and movement disorders”的大会报告，从基底节出发，对运动控制和运动障碍疾病的治疗提出了一些新理念。

DeLong的贡献主要是建立了基底节和大脑运动皮层神经通路的新模型，这为脑深部电刺激的靶点选择建立了理论基础。颁奖委员会的颁奖词中，回顾了他这些激动人心的发现过程，特别是针对帕金森病模型猴的研究工作：他采用MPTP方法造了两个帕金森病模型猴，正如预期的那样，两只猴子的运动逐渐迟缓，他们的肌肉僵直并发生震颤。DeLong接着注射第二种化学药剂灭活丘脑底核，在一分钟以内，这两只猴子就开始运动，渐渐的，他们的肌肉松弛了，而震颤则停止了！这些发现强烈支持这一假说：帕金森病的症状是由丘脑底核的过分活跃导致的<sup>[2]</sup>。

而Benabid的发现则充满了戏剧性，在获奖访谈中，Benabid回忆了他的发现过程<sup>[1]</sup>：

在1987年的一天，他在给一个震颤患者做毁损手术。他选择了导致震颤的丘脑的一个区域，像通常一样，这个时候患者是清醒的以便医生能够测试靶点的准确性。他将一根探针插入希望毁损的区域，先给一个电刺激以确保这一区域的毁损不会产生不良效果。通常，电刺激的频率是50Hz，他突然想：如果提高频率，会发生什么呢？于是他就将频率往上调，刚刚接近100Hz，意想不到的事情发生了，震颤停止了！患者非常安静，Benabid觉得他可能让患者产生了无意识的肌



图2 Delong和作者在北京会议中心合影  
(右一为DeLong, 左二为作者)

肉收缩。他赶紧停掉电刺激并为自己的错误向患者道歉，患者却告诉他根本不需要道歉，这是患病以来他第一次体验到手没有震颤的感觉！

Benabid重复了这个过程，结果完全完全相同，他发现，当他关掉刺激后，震颤又出现了，这个现象是可逆的。这一刻，Benabid意识到他发现了激动人心的事情。

1991年，Benabid在《柳叶刀》杂志上报导了脑深部电刺激丘脑治疗震颤和帕金森病双侧震颤的临床研究<sup>[3]</sup>，但这种刺激方法对于帕金森病患者的运动迟缓和僵直症状改善并不明显。这时，Benabid看到了DeLong的研究成果，基于前期大量的临床经验，Benabid非常自信刺激丘脑底核会获得很好的治疗结果，1995年，Benabid在《柳叶刀》杂志上报导了三个帕金森病患者采用丘脑底核电刺激的临床结果<sup>[4]</sup>，1998年，他在《新英格兰医学》上进一步报道了丘脑底核电刺激治疗帕金森病的临床结果<sup>[5]</sup>，5年以后，他在同样的杂志上报导了电刺激治疗帕金森病患者的5年随访结果<sup>[6]</sup>，他和全球其他小组的研究推动了脑深部电刺激疗法的临床应用，2002年，美国FDA批准了丘脑底核电刺激治疗晚期帕金森病的疗法，迄今全世界范围内已经有超过10万名帕金森病等神经疾病患者因此获益，获得很好的生活质量。

重温这段历史，从科学发现到临床应用，从临床偶然的“事故”到新疗法的创立，直到成千上万患者受益，造福于全球近500万帕金森病患者，脑深部电刺激已经从治疗震颤、帕金森病等运动障碍类疾病开始，逐渐拓展到强迫症等精神类疾病的治疗，并尝试用于植物人的唤醒。在NIH的临床试验网站上，全球已有超过300项和脑起搏器相关的临床研究注册<sup>[7]</sup>，未来有望在阿尔兹海默等疾病上带来突破。

2014年9月的《新英格兰医学》针对“拉斯克”奖的评述性文章，对此阐述得更加细致，在高度肯定两位获奖者成就的同时，对其深远影响做了展望。其核心是脑深部电刺激的价值不仅仅是为帕金森病的治疗指出了一条新路，更主要的是其“调控”大脑的思想为认识大脑，为干预治疗和神经相关的疾病开创了新的纪元！文章的题目和结束语都是“脑深部电刺激—让我们跨入了调控人神经网络的时代”<sup>[8]</sup>，欢呼人类新的科技成就！

对于帕金森病患者来说，故事远没有结束。2013年，在《新英格兰医学》上发表了脑深部电刺激治疗帕金森病长期随访的结果，其结论是对于帕金森病患者来说，在药物的蜜月期结束后进行脑深部电刺激治疗相对于更晚期的治疗，会获得更好、更长的生活质量的改善<sup>[9]</sup>。

在脑科学研究热火朝天的今天，脑深部电刺激更是其中的热点和焦点。2013年，美国“脑计划”启动，其1亿美元经费先导计划中，有7000万美元明确用于脑调控研究<sup>[10]</sup>。作为第一个能够直接干预大脑的人工系统，它为脑科学和神经科学的研究提供了一个难得工具。2014年，《自然》报道了在脑深部电刺激的同时获取大脑信息的研究结果，这对于我们认识疾病机制以及大脑是如何工作的而言是一个颠覆性的进展，《自然》评述其“第一次打开了大脑的一扇窗户”<sup>[11]</sup>。

## 2 中国脑起搏器的研究与临床应用

我国脑深部电刺激的临床起步并不晚，1998年在北京天坛医院开展了第一例手术<sup>[12,13]</sup>，之后在全国各大医院陆续开展，由于脑深部电刺激器（也称脑起搏器）长期被美国一家企业垄断，高昂的价格让众多患者望而却步。我国有超过200万帕金森病患者，据2013年的统计数据，仅仅有6000多患者植入了脑起搏器。

在我国，研制价格可接受的脑起搏器就成为广大患者的迫切需求。2000年，我国神经外科的奠基人之一、北京天坛医院名誉院长王忠诚院士（后来在2008年获得国家最高科学技术奖）提出希望清华大学的团队能够开展脑起搏器的研发工作，并期望脑起搏器应用于各种新的临床适应症研究。

把一个电极插进大脑深部，刺激大脑，持续时间超过10年，从工程技术角度看上去是在挑战人类技术的极限。脑起搏器从工程研究到临床应用要克服很多困难，其中最主要的挑战是我们没有相应的工业基础，一切要从零开始。

清华大学的研究团队在安全性、可靠性上扎扎实实地做了10多年的工作，很多基础数据没有，靠自己摸；设计边界不清晰，靠多次试验反复迭代；跌跌撞撞、摸爬滚打，在掌握“know how”的基础上，研制出了自己的产品。另一个值得总结的是强调医工结合，在王忠诚院士的关心支持下，一

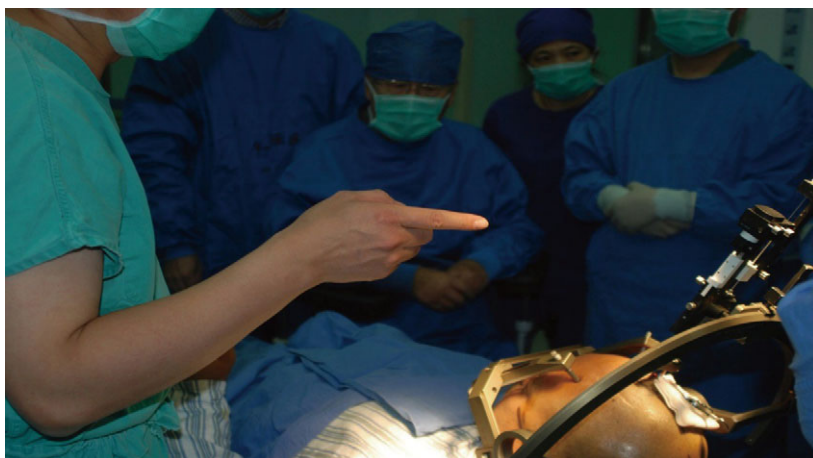


图3 王忠诚院士（中间）在手术室指导清华脑起搏器的第一例手术

一切从临床出发，一切为临床服务。

2012年，国家发改委批复由清华大学牵头、北京品驰医疗设备有限公司和北京天坛医院作为共建单位进行神经调控技术国家工程实验室的建设，到目前为止，这是国内唯一一支实现植入式神经调控器械自主研发、产业化和临床应用的单位，已经获得多个型号脑起搏器产品的注册证，是我国神经调控技术医学转化的重要基地。

经过10多年的努力，清华大学研发的国产脑起搏器经过大量的技术攻关、动物试验研制和临床试验，已于2013年获得了产品注册证，随后使用寿命更长的可充电脑起搏器也于2014年获得了产品注册证，实现了王院士的夙愿。到2014年12月31日，超过1200侧的清华脑起搏器植入了患者体内，标志着我国已经具有了深受临床欢迎的植入式神经调控医疗装备。

脑起搏器的研究成果获得了2012年“中国高校十大科技进展”<sup>[14]</sup>，并入选为2012年《科技日报》“科技这十年”栏目第六项科技成果<sup>[15]</sup>。

脑起搏器的研制成功使我国成为继美国之后，全球第二个能够生产制造脑起搏器并将其应用于临床的国家，将惠及众多患者，推动该医疗领域的进步、发展。这也意味着我国成为第二个能够建立神经调控产业的国家。



图4 清华大学研制的单侧、双侧和双侧可充电脑起搏器

### 3 脑起搏器与神经调控

联合国人口发展基金会的统计数据显示<sup>[16]</sup>，2012年，全世界60岁以上的人口已达到8.1亿，占全世界总人口的11%；预计到2050年，60岁以上的人口将达到20.3亿，占全世界总人口的22%。不同发展水平的地区和国家都面临人口老龄化问题。

我国2013年60岁及以上人口达到20234万人，占总人口的14.9%，这一比例要高于全球平均水平。按照联合国的传统标准，我国已经进入老龄化社会，老龄化程度超前于经济社会发展。

流行病学调查发现，在65岁以上老年人群中，老年性神经变性疾病已成为继心脑血管病、肿瘤、糖尿病之后最常见的罹患病种之一，并且相比其他三大类疾病日益有效防治

措施的出现，老年性神经变性疾病以其防治措施的相对薄弱“后来居上”成为21世纪导致人类死亡的最主要病种之一。到目前为止，对许多老年性神经变性疾病，几无特效药物可治。

因为对于神经退行性疾病的特殊疗效，以脑深部电刺激为代表的神经调控技术成为研究和临床应用的热点。神经调控是神经介入技术在神经科学领域的高端应用，是利用植入性或非植入性技术，采用电刺激或药物手段改变中枢神经、外周神经或自主神经系统活性从而改善患病人群的症状，提高生命质量的生物医学工程技术，是转化医学的典型代表。对于大脑中枢的调控，以脑起搏器为代表，这也是今年“拉斯克”奖颁给脑起搏器的大的社会背景；对于脊髓的调控，则以治疗疼痛的脊髓刺激器为代表；对于外周神经的调控，则以治疗癫痫和抑郁的迷走神经刺激器为代表；药物调控则以药物泵为典型代表，临床上已经有用于疼痛治疗的吗啡泵。

### 4 神经调控技术的发展趋势

神经调控技术的发展已经进入到一个新时代，未来神经调控技术的发展将有如下趋势：

1) 更多、更好的神经调控产品。需要研制各种类型的、满足临床需求的神经调控产品，如用于疼痛的新的脊髓刺激器、针对高血压的刺激器。同时现有的植入式神经调控产品体积、重量等都不尽如人意，未来需要体积更小、重量更轻、寿命更长的神经调控产品，并希望具有高场强MRI相容等特性，以满足相关检查需求。

2) 临床适应症的拓展。脑起搏器、迷走神经刺激器、脊髓刺激器等现有神经调控产品，将更多地被应用于寻求新的适应症，如脑起搏器用于阿尔兹海默症治疗、迷走神经刺激器用于心衰治疗、脊髓刺激器用于糖尿病足坏疽治疗等。

3) 闭环刺激。现有神经调控产品还主要是开环刺激，随着Neuropace公司的RNS<sup>[17]</sup>、美敦力公司的PC+S<sup>[18]</sup>等产品的出现，会有越来越多的闭环神经调控产品，这些产品可以感知患者病情发作的信号，对信号进行分析，进而产生相应的刺激，以达到按需治疗的效果。

4) 原创性的神经调控方法。在已有的神经调控设备平台上，探索更有效的刺激参数模式，一方面提高对现有适用疾病治疗的疗效，减少副作用，另一方面探索对其他疾病治疗的疗效。

作为第二个系统掌握了脑起搏器技术的国家，在脑科学的热潮下，我国脑调控相关的研究、临床将具有优质的研究工具，进而推动神经科学和脑科学的发展。

人类已经进入脑调控的时代，相信在这个时代，一定会

有中国科学家的声音。

## 参考文献

- [1] [http://www.laskerfoundation.org/awards/2014\\_c\\_description.htm](http://www.laskerfoundation.org/awards/2014_c_description.htm)
- [2] Bergman, H., Wichmann, T. and DeLong, M.R. (1990). Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science*. 249, 1436-1438.
- [3] Benabid, A.L., Pollak, P., Gervason, C., Hoffmann, D., Gao, D., Hommel, M., Perret, J.E., and de Rougemont, J. (1991). Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 337, 403-406.
- [4] Limousin, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Hoffmann, D., Le Bas, J.F., Broussole, E., Perret, J.E., and Benabid, A.L. (1995). Effect on parkinsonian signs and symptoms of bilateral subthalamic nucleus stimulation. *Lancet*. 345, 91-95.
- [5] Limousin, P., Krack, P., Pollak, P., Benazzouz, A., Ardouin, C., Hoffmann, D., and Benabid, A.L. (1998). Electrical stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 339, 1105-1111.
- [6] Krack, P., Batir, A., Van Blercom, N., Chabardes, S., Fraix, V., Ardouin, C., Koudsie, A., Dowsey-Limousin, P., Benazzouz, A., Le Bas, J.F., Benabid, A.L., and Pollak, P. (2003). Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 349, 1925-1934.
- [7] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=DBS&pg=1>
- [8] Michael S. Okun, Deep-Brain Stimulation — Entering the Era of Human Neural-Network Modulation, *N. Engl. J. Med.* 371, 1369-1373
- [9] W.M.M. Schuepbach, J. Rau, K. Knudsen, et al. Neurostimulation for Parkinson's Disease with early motor complications, *N. Engl. J. Med.* 368, 610-622
- [10] <http://www.technologyreview.com/news/527561/military-funds-brain-computer-interfaces-to-control-feelings/>
- [11] Helen Shen, Turning the brain, *Nature*, 507, 290-292
- [12] 张建国, 王忠诚, 初君盛. 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.
- [13] 喻廉, 凌至培, 汪业汉, 等. 深部脑刺激治疗帕金森病疗效分析. *生物医学工程与临床*, 2006, 10(6): 364-366.
- [14] [http://paper.jyb.cn/zgjyb/html/2012-12/19/content\\_84494.htm](http://paper.jyb.cn/zgjyb/html/2012-12/19/content_84494.htm)
- [15] [http://css.stdaily.com/special/content/2012-07/06/content\\_491341.htm](http://css.stdaily.com/special/content/2012-07/06/content_491341.htm)
- [16] <http://scitech.people.com.cn/n/2013/1015/c1007-23204371.html>
- [17] <http://www.europace.com/>
- [18] <http://newsroom.medtronic.com/phoenix.zhtml?c=251324&p=irol-newsArticle&id=1845602>