

· 综 述 ·

外周神经电刺激治疗难治性癫痫研究现状

徐志明 综述 王桂松 审校

【关键词】 难治性癫痫; 外周神经电刺激; 研究现状

【文章编号】 1009-153X(2015)05-0309-03 【文献标志码】 B 【中国图书资料分类号】 R 742.1; R 651.1<sup>+</sup>1

癫痫是一类常见的神经系统疾病。流行病学调查表明,我国癫痫发病率约 23/10 万/年,每年新增癫痫病人 30 余万;其中 70% 的病人经正规抗癫痫药物治疗后,癫痫能得到完全控制或显著降低,仍有 10%~20% 的患者对多种抗癫痫药物治疗不敏感<sup>[1]</sup>。通常认为经 2 种可达有效血药浓度的正规抗癫痫药物治疗 2 年后,平均每月发作次数  $\geq 1$  次持续 18 个月以上的称为难治性癫痫。手术仅对部分难治性癫痫有效,但是仍有部分患者的生活、工作和其他社会功能因反复痫性发作而受到限制。能否为癫痫患者,尤其是难治性癫痫患者找到一种控制痫性发作的新的方法就显得极为迫切。

1990 年, Penry 和 Christine<sup>[2]</sup>首次报道长期间断性给予迷走神经电刺激(vagus nerve stimulation, VNS)能有效控制癫痫患者的痫性发作,可以作为控制癫痫发作的一种方法。随后,电刺激外周神经治疗癫痫经逐渐引起广大学者的重视,其疗效也得到越来越多的临床及动物研究的验证。目前,研究较多的有 VNS、三叉神经刺激(trigeminal nerve stimulation, TNS)、耳甲腔刺激(auricular concha stimulation, ACS)、舌咽神经刺激(glossopharyngeal nerve stimulation, GNS)。本文就这些外周神经刺激研究现状进行综述。

1 VNS

1.1 发展过程、疗效及不足 1997 年,美国食品和药物管理局正式批准 VNS 作为 12 岁以上的难治性癫痫的辅助治疗,通过手术在左侧迷走神经植入刺激

电极(因右侧迷走神经支配窦房结,故临床上刺激电极植入左侧),在同侧胸大肌后方人为形成囊腔,植入刺激器电池,导线于皮下隧道走行,最后连接刺激电极和电池。截止到目前,已经有超过 65 000 例癫痫患者接受 VNS 手术,50% 以上的患者术后发作频率减少<sup>[3]</sup>。国外大宗病例长期随访结果显示,VNS 不仅是控制难治性癫痫患者痫性发作有效的辅助治疗手段<sup>[4]</sup>,还能改善难治性癫痫术后生活质量<sup>[5]</sup>。VNS 治疗癫痫的有效性已得到广泛认可,通过长期刺激并根据患者自身情况调整刺激参数有可能会进一步提高疗效。但 VNS 需要经历全麻手术,虽不用开颅,但仍属于侵袭性治疗方式,VNS 还有可能导致咳嗽、声嘶、恶心呕吐、呃逆、吞咽困难等并发症<sup>[6]</sup>。与此同时,接收 VNS 治疗的患者同时还需要承担数额巨大的治疗费用。

1.2 机制研究 迷走神经是一支支配内脏为主的混合神经,感觉支占神经纤维总量的 80% 以上,这些感觉传导纤维大部分经孤束核中转向小脑、下丘脑、丘脑、杏仁核、边缘系统和大脑皮层等部位投射。通过电刺激迷走神经,可以在大脑皮层、海马以及丘脑等结构记录到后放电<sup>[7]</sup>,这些结构都与癫痫的发作有密切关系。在组成迷走神经的 A、B、C 三类纤维中,引起 A、B 两种纤维兴奋的刺激频率不能有效地控制癫痫发作,与迷走神经抗癫痫效应最相关的有可能是 C 类纤维<sup>[8]</sup>。功能性神经影像学研究也表明 VNS 能增加脑血流,影响中枢结构尤其是丘脑的代谢和其它功能<sup>[9]</sup>。此外,在分子生物学水平,目前的研究已证实长期 VNS 可减少脑内兴奋性氨基酸谷氨酸的含量和增加抑制性氨基酸  $\gamma$ -氨基丁酸,同时抑制天冬氨酸受体过表达。目前对 P-糖蛋白过表达的研究表明,存在着谷氨酸-谷氨酸受体-环氧合酶 2-P-糖蛋白的信号传导通路<sup>[10]</sup>。国内相关研究也表明,VNS 能通过 P-糖蛋白增加抗癫痫药物的敏感性<sup>[11]</sup>。最新的研究表明,VNS 刺激时,海马结构内的去甲肾

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.05.020

基金项目:上海市科委课题(13441903000)

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科(徐志明、王桂松)

通讯作者:王桂松,E-mail:wangguisong@gmail.com

上腺素水平与抗癫痫机制相关<sup>[12]</sup>。

## 2 TNS

2.1 发展过程、疗效及不足 在认识到 VNS 的诸多限制和不足后, Fanselow 等<sup>[13]</sup>首次验证, 在戊四氮致病性大鼠三叉神经眶下支植入电极并予以特定参数的电刺激, 大鼠的病性发作情况得到缓解; 而且, 给予双侧三叉神经电刺激癫痫控制率更高。随后, DeGiorgio 等<sup>[14]</sup>将 TNS 应用于临床, 对两例难治性癫痫患者行 4 周的 TNS 治疗, 选择耐受性较好的圆盘状电极, 置于双侧三叉神经眶上支并予以电刺激, 结果显示 TNS 能降低病性发作次数。紧随其后小规模可行性临床实验对 13 例入选的难治性癫痫病人进行 TNS 治疗显示 TNS 是一种安全高、无损伤性小, 并且能够显著降低难治性癫痫患者病性发作次数, 随访 1 年的结果显示总体癫痫发作次数减少了 59%, 1 例患者的缓解率甚至达到了 90%<sup>[15]</sup>。目前, 在 5 个临床医学中心展开 II 期临床试验也即将结束, 临床数据仍在进一步整理和分析中。虽然目前的数据十分鼓舞人心, 但是, 亦有学者认为, TNS 可能对难治性部分性癫痫的疗效没难以达到预期效果<sup>[16]</sup>。

2.2 机制研究 三叉神经向孤束核、蓝斑核、网状上行系统均有投射, 这些结构在抑制病性放电中均有重要作用<sup>[17]</sup>。现在对 TNS 具体的机制仍不甚明确, 多项研究显示 TNS 的作用模式可能和 VNS 相似, 即通过对脑干的诸多神经核团进行神经调控并进而影响关联的组织结构产生抗癫痫作用。亦有学者认为, TNS 抗癫痫作用是由多机制共同参与的, 因为, TNS 不仅可以缓解癫痫的急性期发作, 长期慢性刺激同样能够降低总的病性发生率<sup>[18]</sup>。

## 3 ACS

3.1 发展过程、疗效及不足 传统医学以针刺法治疗较多, 而灸法应用较少, 多义选择督脉、任脉穴位。近年来, 运用耳针治疗癫痫的报道越来越多见。衣运铃等<sup>[19]</sup>报道用耳针治疗原发性癫痫患者 1 例。国外亦有学者受针灸疗法启发, 经皮电刺激治疗癫痫, 取得了良好的疗效<sup>[20]</sup>。综合分析相关临床报道, 不难发现, 选择的刺激区域大多数都在耳甲区。有学者认为, ACS 除了可以缓解药物难治性癫痫的症状, 还可以作为 VNS 的事先评估手段。

3.2 机制研究 解剖学研究表明, 迷走神经体表唯一的分支位于耳部皮肤—Arnold 神经。理论上讲, 刺激耳甲部可以同样起到抗癫痫效果<sup>[21]</sup>。研究表明,

迷走神经传出纤维在 VNS 抗癫痫作用中并未其起作用<sup>[22]</sup>, 而 Arnold 神经主要由传入神经构成, 电刺激迷走神经耳支可以传导至孤束核并进一步向中枢神经系统发放<sup>[23]</sup>。通过功能磁共振影像可以观察到电刺激癫痫病人耳甲部能引起脑代谢的显著变化<sup>[24]</sup>, 而这一现象与利用功能磁共振影像研究 VNS 作用机理得到的结论有着惊人的相似<sup>[25]</sup>。

## 4 GNS

颈动脉窦神经(Hering's nerve, HN)是舌咽神经的一个分支, 负责传导颈动脉窦和颈动脉体的感受信号。解剖学研究验证刺激该神经的可行性<sup>[26]</sup>。梅广海等通过尸体解剖亦表明国人 NH 刺激安置同样具有可行性。以强度为 10 mA、频率为 40 Hz 的电流刺激 NH, 每 20 s 刺激 1 ms, 能够抑制青霉素致急性癫痫大鼠模型的病性发作, 而且刺激过程中未出现相关心血管不良反应<sup>[27]</sup>。有关 GNS 的相关研究还停留在动物研究, 还需要进一步研究其临床有效性及安全性。

综上所述, VNS 已正式进入临床作为一种有效的治疗难治性癫痫的方法; 动物实验和 I 期临床试验均验证了 TNS 的有效性, II 期临床实验相关数据仍在处理和分析; ACS 是和中国传统医学有交叉的一种治疗方式, 国外学者对其机制机理的研究也逐渐深入, 我国也在进行相关的基础及临床试验进行进一步研究; GNS 目前仍处于动物实验和尸体解剖等研究水平, 进入实际的临床应用仍需要进一步研究。随着对癫痫这一疾病研究的不断深入, 外周神经刺激作为神经调控的一个分支, 以期在治疗难治性癫痫患者方面疗效良好, 安全性高, 侵袭性小, 能以最小的代价降低病性发作率, 必将为癫痫患者尤其是难治性癫痫患者的治疗开辟一个新的领域。

### 【参考文献】

- [1] Dua T, de Boer HM, Prilipko LL, *et al.* Epilepsy care in the world: results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy survey [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(7): 1225–1231.
- [2] Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans: preliminary results [J]. *Epilepsia*, 1990, 31 (Suppl 2): S40–S43.
- [3] Abd-El-Barr MM, Joseph JR, Schultz R, *et al.* Vagus nerve stimulation for drop attacks in a pediatric population [J].

- Epilepsy Behav, 2010, 19(3): 394-399.
- [4] 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 [J]. Neurosurgery, 2008, 62 Suppl 2: 506-513.
- [5] McLachlan R S, Sadler M, Pillay N, *et al.* Quality of life after vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: is seizure control the only contributing factor [J]? Eur Neurol, 2003, 50(1): 16-19.
- [6] Iriarte J, Urrestarazu E, Alegre M, *et al.* Late-onset periodic asystolia during vagus nerve stimulation[J]. Epilepsia, 2009, 50(4): 928-932.
- [7] Hammond EJ, Uthman BM, Reid SA, *et al.* Electrophysiological studies of cervical vagus nerve stimulation in humans: I. EEG effects [J]. Epilepsia, 1992, 33(6): 1013-1020.
- [8] McLachlan RS. Suppression of interictal spikes and seizures by stimulation of the vagus nerve [J]. Epilepsia, 1993, 34(5): 918-923.
- [9] Bohning DE, Lomarev MP, Denslow S, *et al.* Feasibility of vagus nerve stimulation-synchronized blood oxygenation level-dependent functional MRI [J]. Invest Radiol, 2001, 36(8): 470-479.
- [10] Manta S, El MM, Debonnel G, *et al.* Electrophysiological and neurochemical effects of long-term vagus nerve stimulation on the rat monoaminergic systems [J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2013, 16(2): 459-470.
- [11] 张元杰,徐纪文,田 鑫,等. 迷走神经刺激对药物难治性癫痫大鼠脑内多药耐药蛋白过表达的抑制作用[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(1): 30-34.
- [12] Raedt R, Clinckers R, Mollet L, *et al.* Increased hippocampal noradrenaline is a biomarker for efficacy of vagus nerve stimulation in a limbic seizure model [J]. J Neurochem, 2011, 117(3): 461-469.
- [13] Fanselow EE, Reid AP, Nicolelis MA. Reduction of pentylenetetrazole-induced seizure activity in awake rats by seizure-triggered trigeminal nerve stimulation [J]. J Neurosci, 2000, 20(21): 8160-8168.
- [14] Degiorgio CM, Shewmon DA, Whitehurst T. Trigeminal nerve stimulation for epilepsy [J]. Neurology, 2003, 61(3): 421-422.
- [15] Degiorgio CM, Murray D, Markovic D, *et al.* Trigeminal nerve stimulation for epilepsy: long-term feasibility and efficacy [J]. Neurology, 2009, 72(10): 936-938.
- [16] Cook I A, Schrader LM, Degiorgio CM, *et al.* Trigeminal nerve stimulation in major depressive disorder: acute outcomes in an open pilot study [J]. Epilepsy Behav, 2013, 28(2): 221-226.
- [17] Caous CA, de Sousa BH, Lindsey CJ. Neuronal connections of the paratrigeminal nucleus: a topographic analysis of neurons projecting to bulbar, pontine and thalamic nuclei related to cardiovascular, respiratory and sensory functions [J]. Auton Neurosci, 2001, 94(1-2): 14-24.
- [18] Degiorgio CM, Fanselow EE, Schrader LM, *et al.* Trigeminal nerve stimulation: seminal animal and human studies for epilepsy and depression [J]. Neurosurg Clin N Am, 2011, 22(4): 449-456.
- [19] 衣运玲,姜军作. 耳针治疗原发性癫痫 1 例报道[J]. 吉林中医药, 2003, 23(4): 40.
- [20] Ventureyra EC. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy: a new concept [J]. Childs Nerv Syst, 2000, 16(2): 101-102.
- [21] Yang AC, Zhang JG, Rong PJ, *et al.* A new choice for the treatment of epilepsy: electrical auricle-vagus-stimulation [J]. Med Hypotheses, 2011, 77(2): 244-245.
- [22] Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation [J]. Neurology, 2002, 59(6 Suppl 4): S3-S14.
- [23] Cakmak YO. Epilepsy, electroacupuncture and the nucleus of the solitary tract [J]. Acupunct Med, 2006, 24(4): 164-168.
- [24] Kraus T, Hosl K, Kiess O, *et al.* BOLD fMRI deactivation of limbic and temporal brain structures and mood enhancing effect by transcutaneous vagus nerve stimulation [J]. J Neural Transm, 2007, 114(11): 1485-1493.
- [25] Zobel A, Joe A, Freymann N, *et al.* Changes in regional cerebral blood flow by therapeutic vagus nerve stimulation in depression: an exploratory approach [J]. Psychiatry Res, 2005, 139(3): 165-179.
- [26] Tubbs RS, Patwardhan RV, Oakes WJ. Ninth cranial nerve stimulation for epilepsy control; Part 2: surgical feasibility in humans [J]. Pediatr Neurosurg, 2002, 36(5): 244-247.
- [27] Patwardhan RV, Tubbs RS, Killingsworth CR, *et al.* Ninth cranial nerve stimulation for epilepsy control; Part 1: efficacy in an animal model [J]. Pediatr Neurosurg, 2002, 36(5): 236-243.