

. 综 述 .

神经调控技术在药物难治性癫痫治疗中的应用进展

江洪祥 综述 陈谦学 校审

【关键词】药物难治性癫痫;神经调控技术;迷走神经刺激术;脑深部刺激术;经颅磁刺激术;经颅电刺激术

【文章编号】1009-153X(2021)08-0644-03 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 742.1; R 651.1[†]

癫痫是一种由多种原因引起的神经元过度、同步、异常、放电所致的反复、发作性和短暂性中枢神经系统功能障碍为特征的脑部疾病。我国癫痫患病率约为 7‰,其中,20%~30%的病人最终发展为药物难治性癫痫。部分病人手术可能有效,但相当数量癫痫病人由于手术禁忌症或术后疗效不佳而预后差。神经调控技术是集医疗、科技和生物工程技术等多学科于一体的新技术,也是“中国脑计划—脑科学与类脑研究”的重要内容之一。该技术通过侵入性或非侵入性的手段对神经系统相应部位神经元或神经信号转导进行调控,产生调节作用,以期达到改善病人症状、提高其生活质量的目的^[1]。临床应用较多的神经调控技术包含迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)、脑深部刺激术(deep brain stimulation, DBS)、经颅磁刺激术(transcranial magnetic stimulation, TMS)和经颅电刺激术(transcranial direct current stimulation, tDCS)^[2]。近年来,神经调控在癫痫领域中的应用取得了一定成果。本文就近年来神经调控技术在药物难治性癫痫治疗中的应用进展进行综述。

1 VNS

迷走神经是人体内最长、分布最广泛的混合性脑神经。Zanchetti 和 Wang^[3]首次报道,应用迷走神经网络可阻断癫痫猫模型,在发作间期,VNS可减少无功状态下癫痫发作。1990年,Penry 和 Dean 等^[4]首次报道 VNS 治疗癫痫发作。1997年,VNS 得到美国食品和药物管理局许可;2000年,VNS 在我国被正式批准应用于临床。

传统 VNS 为侵入式 VNS,即将脉冲发生器埋植在左侧前胸部,电极分布于左颈部的迷走神经,脉冲发生器产生电流刺激迷走神经,经相应传导通路调节脑皮质目标区域的功能。植入式也因其侵入性而带来安全性问题。孤束核在 VNS 治疗癫痫的机制研究具有重要意义,迷走神经的耳廓分支支配耳廓外耳和外耳道。癫痫发作的自主神经失调可能是由于从颞叶和额叶区域到边缘系统的过度同步电脉冲,至髓质中的自主中央核,包括孤束核和疑核,然后产生交感神经和副交感神经传出放电。这为刺激耳廓迷走神经抑制癫痫发作提供理论依据。2000年,Ventureyra^[5]首次报道经皮 VNS(transcutaneous VNS, tVNS)治疗癫痫。与植入式 VNS 相比, tVNS 具有以下优点:成本较低,不需要侵入性手术,副作用少,无继发性组织损伤,以及轻松执行的 tVNS 程序。Wasade 等^[6]研究表明 VNS 是一种耐受性良好可长期辅助治疗癫痫的方式,2/3 的病人发作减少>50%,1/5 的病人癫痫不再复发。Liu 等^[7]研究显示, tVNS 治疗 3 个月有效率为 76.5%,6 个月有效率达 94.1%。tVNS 对药物难治性癫痫也是一种安全有效的辅助治疗方法^[8,9]。有研究显示,VNS 可改善药物难治性癫痫病人认知障碍,其机制尚不明确^[10]。

调节丘脑和皮层的纤维联系是 VNS 治疗机制之一,丘脑内活跃性增强与改善治疗反应有关。慢性 VNS 会增加皮质体觉诱发电位潜伏期,而丘脑-前扣带回/岛叶皮质回路在 VNS 应答者中明显增强,VNS 还能改善边缘系统回路的可塑性,机制可能是 VNS 使边缘结构神经营养因子的产生增加,从而促进神经发生,形成新突触,建立异常回路。迷走神经网络也可通过此方式直接改变癫痫发作频率,降低杏仁核和海马神经元癫痫发作阈值^[11]。

总体来说,VNS 治疗癫痫是安全的,且耐受性良好^[7]。VNS 的主要并发症为切口感染和术区出血;声音嘶哑或声音变化是 VNS 最常见的副作用,发生率

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.08.023

作者单位:430060 武汉,武汉大学人民医院神经外科(江洪祥、陈谦学)

通讯作者:陈谦学, E-mail: chenqx666@whu.edu.cn

在 37%~55%;少见并发症有咳嗽、感觉异常、呼吸困难和头痛;感染发生率约 5%,常需取出外植物^[12]。

2 DBS

DBS,在术前实现精确定位后,将电极植入目标靶区,通过对电极施加一定强度的电刺激信号,改变电极所在核团的兴奋状态,实现神经调控,具有相对安全、可调控、对神经损伤可逆等优点^[13]。DBS通过调节电刺激参数,抑制或激活神经元,调节相应的神经调节因子释放;通过改变癫痫网络的内在神经生理学特性,增加痫性发作的阈值,从而达到抑制癫痫发作的目的^[14]。脑电图和功能磁共振成像表明,DBS可以调节神经网络。目前,长时间电刺激如何引起突触变化、神经化学或受体表达,尚不清楚。皮质-纹状-丘脑网络和 Papez 边缘回路被认为是影响癫痫发作传播的重要网络。丘脑前核电刺激 DBS 机制包括内嗅皮质、海马、海马旁回、乳头丘脑束、扣带回和颞下回在内的同侧 Papez 结构进行治疗性调节^[11]。

田宏等^[15]对 10 例颞叶痫性发作病人行间断性 DBS,并行脑电图监测,结果发现,90%的病人治疗后棘波数量不同程度降低,仅 1 例控制不理想。这表明间断性电刺激海马区域对治疗颞叶内侧癫痫有效。Salanova 等^[16]进行多中心、前瞻性、双盲对照 SANTE 研究显示丘脑前核 DBS 可以使癫痫发作减少 69%,其中 76%的颞叶癫痫缓解。目前认为,DBS能够在一定程度上预防、抑制及终止癫痫发作,对难治性癫痫有确切的疗效。

DBS的并发症包括感染、出血、癫痫持续状态以及死亡。有文献报道 DBS 后病死率为 0.62%,但尚无证据表明死亡同植入刺激或医源性操作有关。DBS 后出血概率达 1.2%,另外有 0.7%的癫痫持续状态可能,还有 18.8%的病人术后出现不同程度的精神障碍问题^[17]。DBS 相关最常见的不良事件是置入部位的疼痛、感觉异常^[18]。

目前,DBS 治疗难治性癫痫尚处于初始阶段,其作用机制尚不明确,手术相关的最佳靶点、最佳参数等需进一步探索,个体化治疗方面也在进一步的研究中。

3 TMS

TMS 是一种无创性颅刺激技术,利用时变磁场产生的感应电流,将脉冲磁场作用于大脑皮质,使皮质神经元去极化而产生动作电位,影响大脑皮质电活动^[19]。不同磁刺激强度和频率对皮质代谢有不同

效应,低频磁刺激可抑制皮质兴奋性,高频磁刺激则有相反的效应。此外,TMS 对脑内多种递质受体、神经递质的传递及调节兴奋性基因表达有相应的作用。临床上,TMS 主要有三种刺激模式:单脉冲 TMS、双脉冲 TMS 和重复 TMS (repetitive TMS, rTMS)。

1999 年,TMS 首次被用于治疗药物难治性癫痫^[20]。2002 年,Theodore 等^[21]对 24 例癫痫病人给予参数为 1 Hz、120% 静息运动阈值 (resting motor threshold, RMT) 的局部磁刺激,癫痫发作频率明显减少。Fregni 等^[22]对 21 例皮质发育不良导致的难治性癫痫行 5 d 的 rTMS,痫性发作明显改善。Liu 等^[23]报道将 rTMS 用于多种药物使用后仍不能控制的癫痫持续状态病人,结果显示病人癫痫频率有一定程度减少。2018 年,Cooper 等^[24]对 rTMS 治疗癫痫研究进行分析,表明低频 rTMS 治疗明显减少癫痫发作,且颞叶发作相较于颞叶外发作疗效更好。

目前,TMS 治疗癫痫仍处于临床试验阶段,对癫痫有一定的疗效,包括使用低频 rTMS 治疗难治性癫痫和癫痫持续状态,以减少持续时间、发作频率。TMS 安全性较好,频率及强度适宜的 TMS 可不引起严重并发症。TMS 最大的风险是在于诱发性发作,颅脑损伤、脑肿瘤、脑卒中、使用神经兴奋性药物等诱发癫痫的高危因素^[25]。但仍有一些问题亟待解决,如靶点定位精度不足、治疗效果不够持久。

4 tDCS

tDCS 起初主要应用于神经行为领域,而后逐渐应用于治疗抑郁症、脑血管疾病、阿尔茨海默病等。近几年,tDCS 作为癫痫的替代方案开始临床应用。tDCS 作为一种非侵入性脑刺激方法,使用电极将特定的、低强度的电刺激作用于特定部位,使其兴奋性改变,以达到调节大脑皮质神经活动,抑制惊厥发作和癫痫样活动。动物研究表明,弱 tDCS 能降低钙离子鼠模型的癫痫发作的频率和强度^[26]。在活体老鼠中,阴极直流电刺激鼠的感觉运动皮层结构能提高癫痫模型中癫痫阈值,而提升兴奋性的阳极刺激则无此类效应^[27]。

Fregni 等^[28]首次将 1.0 mA 持续 20 min 的电流对 19 例显著痫样放电部位进行刺激,其中大多癫痫发作与脑皮质发育不良有关;持续刺激 30 d,癫痫发作频率有下降的趋势,但未达到统计学意义。Tekturk 等^[29]研究显示,tDCS 相对于假刺激可显著降低癫痫发作频率。Auvichayapat 等^[30]将 tDCS (1 mA,持续 20

min)治疗儿童局灶性癫痫 36 例,结果显示,tDCS 可以抑制 48 h 内癫痫放电,并且在 4 周内显著减少癫痫发作频率。San-Juan 等^[31]进行荟萃分析显示 tDCS 显著减少癫痫发作。

癫痫病人通常对 tDCS 耐受良好,并发症主要与电极片面积、电流持续刺激强度和时间相关,常见不良反应是靶区域下局部短暂且轻微刺痛感、瘙痒不适,少部分病人可出现头痛头晕、恶心、乏力等症状。这些轻微症状,通常持续时间有限,在停止刺激后,无需特殊处理可逐渐消失。

综上所述,癫痫发病机制复杂,与遗传、免疫、神经胶质细胞、突触连接、神经递质失衡异常等密切相关,针对难治性癫痫治疗新技术的探索从未间断,但仍有许多问题有待解决。目前,光遗传学技术治疗癫痫的动物实验已形成初步了理论基础,但临床应用仍有一段距离。随着医疗技术及相关学科紧密结合,治疗方法不断丰富和优化,基因移植、纳米技术和干细胞等在癫痫治疗中的不断前进,难治性癫痫的疗效将会更理想。

【参考文献】

- [1] Xu Z, Wang Y, Chen B, *et al.* Entorhinal principal neurons mediate brain- stimulation treatments for epilepsy [J]. *EBioMedicine*, 2016, 14: 148-160.
- [2] 栾国明. 神经调控治疗癫痫的新理念[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(23): 7493-7496.
- [3] Zanchetti A, Wang SC. The effect of vagal afferent stimulation on the EEG pattern of the cat [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1952, 4: 357-361.
- [4] 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.
- [5] Ventureyra EC. Transcutaneous vagus nerve stimulation for partial onset seizure therapy: a new concept [J]. *Childs Nerv Syst*, 2000, 16(2): 101-102.
- [6] Wasade VS, Schultz L, Mohanarangan K, *et al.* Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 53: 31-36.
- [7] Liu AH, Rong PJ, Gong L, *et al.* Efficacy and safety of treatment with transcutaneous vagus nerve stimulation in 17 patients with refractory epilepsy evaluated by electroencephalogram, seizure frequency, and quality of life [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 8439-8448.
- [8] Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F. Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: a proof of concept trial [J]. *Epilepsia*, 2012, 53: e115-e118.
- [9] Waseem H, Scott JR, Selim RB, *et al.* Lead revision surgery for vagus nerve stimulation in epilepsy: outcomes and efficacy [J]. *Epilepsy Behavior*, 2014; 31: 110-113.
- [10] 郑 玺, 顿晓熠. 迷走神经刺激术对药物难治性癫痫病人认知功能的影响及其相关因素分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(3): 142-144.
- [11] Hachem LD, Yan H. Invasive neuromodulation for the treatment of pediatric epilepsy [J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16(1): 128-133.
- [12] Englot DJ, Chang EF. Efficacy of vagus nerve stimulation for epilepsy by patient age, epilepsy duration, and seizure type [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2011, 22(4): 443-448.
- [13] Laxpati NG, Kasoff WS, Gross RE. Deep brain stimulation for the treatment of epilepsy: circuits, targets, and trials [J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3): 508-526.
- [14] Li DH. Remote modulation of network excitability during deep brain stimulation for epilepsy [J]. *Seizure* 2017, 47: 42-50.
- [15] 田 宏, 石祥恩, 左煊琮, 等. 间断性海马电刺激治疗顽固性颞叶癫痫的研究[J]. 中华神经外科杂志, 2013, 29(8): 821-824.
- [16] Salanova V, Witt T, Worth R, *et al.* Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy [J]. *Neurology*, 2015, 84(10): 1017-1025.
- [17] Klinger NV. Clinical efficacy of deep brain stimulation for the treatment of medically refractory epilepsy [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 140: 11-25.
- [18] Honey CR, Hamani C, Kalia SK, *et al.* Deep brain stimulation target selection for parkinson's disease [J]. *Can J Neurol Sci*, 2017, 44(1): 3-8.
- [19] Starnes K, Miller K, Wong-Kisiel L, *et al.* A review of neurostimulation for epilepsy in pediatrics [J]. *Brain Sci*, 2019, 9(10): 283.
- [20] Tergau F, Naumann U, Paulus W, *et al.* Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy [J]. *Lancet*, 1999, 353(9171): 2209.
- [21] Theodore WH, Hunter K, Chen R, *et al.* Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizure [J]. *Neurology*, 2002, 59(4): 560-562.