



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2026.02.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2026.02.022

· 继续教育园地 ·

植入式闭环脑神经刺激技术在难治性癫痫中应用的现状及展望

安思洁 蒋玉宝 陈新贵

[摘要] 癫痫是神经元异常放电导致短暂大脑功能紊乱的神经系统疾病,约有 1/3 的患者药物治疗不佳。植入闭环脑神经刺激技术是一种新兴的神经调控方法,可实时监测大脑神经活动,调控刺激模式,终止电活动和癫痫发作。该技术对于难治性癫痫患者具有一定的治疗效果,能够降低癫痫发作频率、改善生活质量。本文重点介绍闭环式脑神经刺激技术在难治性癫痫中的应用与现状,并结合现在的研究热点和未来展望进行讨论。

[关键词] 难治性癫痫; 闭环式脑神经刺激技术; 反应性神经刺激; 闭环迷走神经刺激; 闭环深部脑刺激

[中图分类号] R741;R742.1**[文献标识码]** A

癫痫是一种原因复杂但常见的神经系统疾病,是由于大脑神经元异常放电导致的突发、短暂的大脑功能紊乱^[1]。据 WHO 调查估计,全球约有 7000 万癫痫患者^[2],其中约 1/3 药物治疗不敏感^[3]。国际抗癫痫联盟将难治性癫痫定义为应用适当的两种及以上的不同类型抗癫痫药物仍然无法控制的患者^[4],其经历频繁且严重的癫痫发作。部分患者行癫痫灶切除或消融手术可有效减轻发作,但仍有部分患者致痫灶涉及脑功能区或无法明确定位,不宜采用外科手术治疗,可选择姑息性治疗方式——神经调控技术。传统的神经调控技术包括深部脑刺激、迷走神经刺激术、经颅电刺激等^[5]。他们提供的刺激是根据预设程序或固定参数递送,这种不依赖于实时反馈或监测神经活动的神经调控技术称为开环神经刺激技术(OLBS),其设备和操作相对简单,成本较低,但局限性随着技术发展和患者需求越来越明显。

闭环脑神经刺激技术(CLBS)是一种实时监测神经活动并根据特定的生理信号反馈自动调节刺激参数的神经调控技术。通常由传感器或电极监测大脑的病理性电生理信号,经过算法处理模块进行计算后,刺激器发出预设的刺激模式(图 1)。与传统的开放式脑刺激不同,闭环系统能够根据大脑的实时状态来调整刺激,以实现更精确的个体化治疗,并完成闭环的反馈流程。

随着卷积神经网络、传感技术和 AI 的发展,脑神经刺激技术逐渐从开环向闭环转变^[6-7]。目前新材料的研发与技术的更新正推动闭环刺激的研究和发展^[8],为该领域提供更多可能性。本文重点总结闭环脑神经刺激技术在难治性癫痫中的应用前景,讨论该项技术未来发展方向。

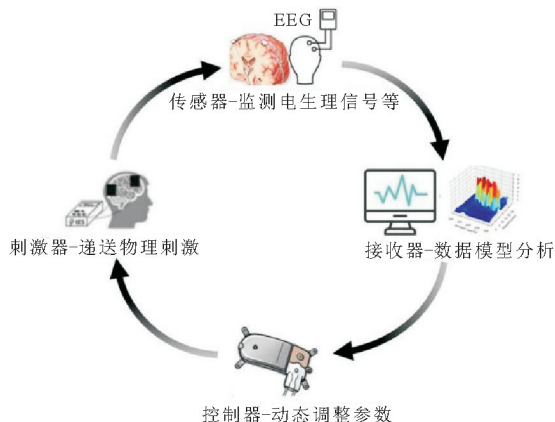


图 1 植入式闭环脑刺激示意图

一、反应性神经刺激(RNS)

RNS 系统是一种通过神经刺激器提供响应性皮层刺激的可编程神经刺激器,是一项用于治疗药物难治性癫痫的闭环刺激技术,也是第一个美国食品药品监督管理局批准的闭环装置。RNS 主要用于难治性局灶性及多灶性癫痫、双侧颞叶内侧癫痫^[9]等耐药性癫痫。也可作为其他有创干预无效时的替代疗法。此设备通过手术方式在致痫区域植入智能设备,触发微小电流对靶区进行刺激,预期达到姑息性缓解难治性癫痫的目标^[10-11]。RNS 系统包括一个植入颅骨的神经刺激器和两根导线,共 4 个电极均可发挥记录和刺激作用。临床试验中最常见刺激设置为 100~200Hz 刺激频率、1.5~3 mA 电流、160 μ s 脉冲宽度和 100~200 ms 爆发持续时间。

皮质电图和脑电图(EEG)是最常用的癫痫发作预测和检测的标志物,通常检测棘波、慢波、尖波等特征性脑电图变化。同时,局部场电位可能是癫痫发作预测和检测的生物标志物^[12]。特异性识别癫痫发作前状态并启动刺激理论上可降低癫痫临床发作的可能性。闭环设备具有多种刺激模式可供发

基金项目:国家自然科学基金项目(81803103);安徽省转化医学研究院科研基金(2023zhyc-C34)

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经内科

通讯作者:陈新贵, E-mail: chen_xin_gui@126.com

生器调整,当检测到既定模式的脑电图发生器会将亚感知电流传递到相应电极与位置。

191 例植入 RNS 的患者 3 个月内的平均癫痫发作频率下降了 37.9%,长期追踪随访结果表明 RNS 植入后 1 年癫痫发作频率可减少 44%^[13],并且 RNS 植入的患者通常在 1~2 年控制的效果最为明显,在第 3~6 年,癫痫发作减少的中位数范围为 48%~66%^[14]。生活质量的改善得以维持。Burdette 等^[15]发现,植入丘脑中央核深部电极后,7 例左侧顶叶新皮质癫痫患者发作频率减少>73%,其中 3 例发作频率减少>90%。基于致痫灶进行进一步分析,RNS 对各种表型癫痫均有治疗效果^[16]。研究显示,多灶性癫痫患者接受相关治疗后,发作频率可降低 58%~70%,并且无认知下降等并发症^[16]。实现了临床意义的癫痫发作减少。神经机制研究发现,在癫痫异常放电活动较少的大脑状态下进行刺激有利于驱动恢复健康大脑网络^[17],提示闭环 RNS 参与调节癫痫网络,可能对耐药性癫痫患者的癫痫网络具有潜在的修饰作用。此外,RNS 可促进癫痫患者恢复记忆、专注、语言等认知功能^[18-19]。目前,RNS 技术对癫痫表现出良好的耐受性与安全性,且长期疗效可观,虽其操作复杂,部分受试者出现头痛、植入物或切口部位感染,头皮撕裂伤及轻度的颅内出血等不良反应,但没有永久的神经损伤后遗症存在^[20]。

二、闭环迷走神经刺激

闭环迷走神经刺激(VNS)有效结合经皮迷走神经刺激和闭环控制系统,包括搭载传感器的脉冲发生器和连接迷走神经的导线,刺激迷走神经激活脑干核团,对自主神经进行调节。电流通常选择 0.25~3.00 mA,频率 20 Hz 左右,通常持续数秒至数十秒^[21]。而闭环设备可自动调整刺激模式。

癫痫发作 80% 会伴随不同程度的心率增加^[22],基于此,临床研究研发闭环心率感应迷走神经刺激器设备,通过检测发作前心率变化作为刺激指标来改善癫痫发作,也可以使用高心率变化阈值来增加闭环装置的灵敏性^[22]。研究发现头皮记录的事件相关电位 P300 成分能有效区别 VNS 应答情况^[23],该发现提示可选择相应的脑电特征成分作为优化闭环 VNS 的标志物。此外,对 VNS 植入前后 EEG 进行定量分析,植入后癫痫患者的发作放电同步化明显减少^[24]。因此,未来闭环 VNS 的研究和应用可聚焦心电图和脑电图特征等信号为预测其治疗疗效提供潜在生物标志物。

研究发现闭环 VNS 治疗后 60.9% 的患者发作频率降低一半,发作时间缩短,甚至部分患者无发作^[25-26]。这种闭环自动刺激模式的使用可提高各种癫痫病因的儿童和成人患者的 VNS 治疗疗效^[27]。尽管闭环 VNS 可降低癫痫发作频率、减轻发作的严重程度,但长期临床疗效仍需大样本进一步证实。同时,我们还需考虑 VNS 植入物的风险,有感染、血肿、声带麻痹和疼痛等并发症相关的报告,在临床的诊治过程中应注意并及时调整方案以避免长期不良影响发生。闭环 VNS 是一种近期发展的神经调控技术,通过调整迷走神经状态干预癫痫的发生,未来需要多中心和大量研究进一步探讨疗效和机制。

三、闭环深部脑刺激

深部脑刺激(DBS)技术是将电极植入到患者脑内深部特定核团,运用脉冲发生器刺激其大脑深部的神经核,纠正异常的大脑环路。DBS 多用于运动障碍的疾病,该技术可以阻断神经元异常放电的同步化,通过刺激减少疾病核团邻近神经元的共振从而减轻对应的临床症状。半闭环 DBS 是介于开环 DBS 和闭环 DBS 二者之间的一种神经调控技术,在开环基础上应用闭环系统反馈调节。目前闭环 DBS 的可行性已经在动物实验中得到应用^[28],可以减少电池的负担,降低更换电池的手术造成的风险^[28]。闭环系统是基于特定生理学监测指标建立模型,搭建闭环控制系统提供刺激,动态调节 DBS 参数成为许多研究人员的目标^[29]。

闭环 DBS 需要深入脑实质,具有一定的创伤性,所以目前闭环 DBS 技术多聚焦在动物研究中探索。研究发现在失神癫痫模型中,闭环 DBS 通过检测相应部位放电频率的变化,自适应调节刺激的频率和幅度^[30]。海马区低电压快活动是慢性难治性颞叶癫痫最常见的发作模式。海马体的局灶性刺激被证明可显著降低颞叶癫痫患者的癫痫发作频率,基于闭环 DBS 刺激内侧膈细胞的激活具有抗癫痫作用,减少癫痫发作持续时间^[31],结果提示颞叶癫痫的干预靶点存在多个核团。双侧丘脑正中中心核区域的闭环刺激可以使药物难治性特发性癫痫的发作频率降低 75%~99%^[32]。近期一项研究显示 5 例药物难治性癫痫患者接受双侧丘脑枕核 DBS 治疗,并且每月调整刺激参数,结果显示 4 例患者的癫痫发作频率减少了 70% 以上,在中位随访 13 个月时,平均癫痫发作频率减少了 79%^[33]。上述研究均为闭环 DBS 设备研发和技术参数调整提供重要依据。

闭环 DBS 由运动障碍性疾病逐渐在癫痫领域得到探索应用,越来越多的研究开始关注闭环 DBS 在长期治疗中的效果和安全性,以更全面地评估其临床应用前景。同时拓展闭环 DBS 设计的基础实验模型构建,为临床转化奠定基础。

四、其他闭环脑刺激技术

可穿戴式闭环超声深部脑刺激(闭环-UDBS)利用超声波传递到海马体达到抑制癫痫发作,脑电信号分析发现闭环-UDBS 能够有效降低癫痫脑电功率谱密度和发作持续时间^[34]。闭环-UDBS 不同于其他闭环技术,是一项非侵入性治疗方式,具有许多潜在的优势,但仍需要进一步的临床研究和验证来确定其安全性、有效性和长期效果。

光遗传学技术是指利用光敏感蛋白(例如视紫红质等离子通道或受体)来操控神经元活动,并通过反馈系统调节光刺激的模式。对于起源于边缘结构和颞叶的癫痫,光遗传学技术刺激丘脑网状核可起到抗癫痫的作用,为光遗传学干预难治性癫痫提供了重要理论证据和方向^[35]。但闭环光遗传学技术还需大量的动物研究确定刺激模式,仍处于临床前研究阶段。

闭环技术与声刺激结合,在癫痫儿童睡眠期已经验证了安全性和耐受性。闭环技术与磁刺激技术结合,与 EEG 耦联,将磁场脉冲通过头皮传导刺激到特定大脑区域,调节神经元的兴奋性和活动性。目前在健康人研究中证实以闭环方式通过脑

电图反馈优化刺激是可行的^[36],但这项技术目前仍在开发和优化中,目前还需大样本实验证实临床疗效性。

五、总结与展望

闭环神经刺激技术通过实时监测大脑的电生理活动,并根据监测到的异常信号自动调节刺激参数。实时反馈调整机制使得闭环神经刺激系统能够更精确地调节治疗过程,从而在疾病的不同阶段或不同个体的需求下进行优化。并且在控制不良反应方面具有更大的潜力,已经逐渐成为姑息性治疗难治性癫痫的新兴方法之一。

随着神经影像学 and 神经电生理学技术的发展,闭环神经刺激系统可以结合功能性磁共振成像和 EEG 的多模态技术更精确地定位癫痫灶并进行干预。同时,AI 和机器学习算法的引入将加速闭环系统的自主学习和适应能力,更加智能地判断癫痫发作的前兆,预测发作的发生,做出更加灵敏的响应。从而提供更为精准和有效的治疗。

闭环神经刺激技术为治疗难治性癫痫提供了新的治疗选择,其精准性、个性化和自适应性使得它在未来有着广阔的发展前景。RNS、闭环 VNS、闭环 DBS 都被证实安全性与有效性,但他们的长期疗效和神经机制还需大量的研究支持和多方面因素综合分析。植入式闭环脑刺激技术的研究现状呈现出不断创新和发展的趋势,为癫痫等神经系统疾病的治疗带来新途径。

参 考 文 献

- [1] Asadi-pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, et al. Adult epilepsy[J]. Lancet, 2023, 402(10399): 412-424.
- [2] Manford M. Recent advances in epilepsy[J]. J Neurol, 2017, 264(8): 1811-1824.
- [3] La Neve A, Falcicchio G. Governance of the clinical pathway and management of the patient suffering from epilepsy and drug-resistant epilepsy[J]. Glob Reg Health Technol Assess, 2022, 9(Suppl 2): 4-9.
- [4] Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, et al. Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management[J]. J Neurol Sci, 2023, 452: 120766.
- [5] 陈青, 陈新贵, 汪凯. 无创神经调控技术在难治性癫痫中的应用进展[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(11): 729-731.
- [6] Wang S, Zhu G, Shi L, et al. Closed-Loop Adaptive Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: Procedures to Achieve It and Future Perspectives[J]. J Parkinsons Dis, 2023, 13(4): 453-471.
- [7] Yang J, Zhao S, Wang J, et al. Precise and low-power closed-loop neuromodulation through algorithm-integrated circuit co-design[J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1340164.
- [8] Wang P, Wu EG, Ulsan H, et al. Direct-print three-dimensional electrodes for large-scale, high-density, and customizable neural interfaces[J]. bioRxiv, 2023. (Preprint)
- [9] Nunna RS, Borghei A, Brahima B, et al. Responsive Neurostimulation of the Mesial Temporal White Matter in Bilateral Temporal Lobe Epilepsy[J]. Neurosurgery, 2021, 88(2): 261-267.
- [10] Boon P, De Cock E, Merthens A, et al. Neurostimulation for drug-resistant epilepsy: a systematic review of clinical evidence for efficacy, safety, contraindications and predictors for response[J]. Curr Opin Neurol, 2018, 31(2): 198-210.
- [11] Zanos S. Closed-Loop Neuromodulation in Physiological and Translational Research[J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2019, 9(11): a034314.
- [12] Weiss SA, Alvarado-rojas C, Bragin A, et al. Ictal onset patterns of local field potentials, high frequency oscillations, and unit activity in human mesial temporal lobe epilepsy[J]. Epilepsia, 2016, 57(1): 111-121.
- [13] Sun FT, Morrell MJ, Wharen RE, et al. Responsive cortical stimulation for the treatment of epilepsy[J]. Neurotherapeutics, 2008, 5(1): 68-74.
- [14] Bergey GK, Morrell MJ, Mizrahi EM, et al. Long-term treatment with responsive brain stimulation in adults with refractory partial seizures[J]. Neurology, 2015, 84(8): 810-817.
- [15] Burdette DE, Haykal MA, Jarosiewicz B, et al. Brain-responsive corticothalamic stimulation in the centromedian nucleus for the treatment of regional neocortical epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2020, 112: 107354.
- [16] Jobst BC, Kapur R, Barkley GL, et al. Brain-responsive neurostimulation in patients with medically intractable seizures arising from eloquent and other neocortical areas[J]. Epilepsia, 2017, 58(6): 1005-1014.
- [17] Anderson DN, Charlebois CM, Smith EH, et al. Closed-loop stimulation in periods with less epileptiform activity drives improved epilepsy outcomes[J]. Brain, 2024, 147(2): 521-531.
- [18] Loring DW, Kapur R, Meador KJ, et al. Differential neuropsychological outcomes following targeted responsive neurostimulation for partial-onset epilepsy[J]. Epilepsia, 2015, 56(11): 1836-1844.
- [19] Meador KJ, Kapur R, Loring DW, et al. Quality of life and mood in patients with medically intractable epilepsy treated with targeted responsive neurostimulation[J]. Epilepsy Behav, 2015, 45: 242-247.
- [20] Yang Y, Wei P, Shi J, et al. Early assessment of responsive neurostimulation for drug-resistant epilepsy in China: A multicenter, self-controlled study[J]. Chin Med J (Engl), 2025, 138(4): 430-440.
- [21] Helmers SL, Begnaud J, Cowley A, et al. Application of a computational model of vagus nerve stimulation[J]. Acta Neurol Scand, 2012, 126(5): 336-343.
- [22] Fisher RS, Afra P, Macken M, et al. Automatic Vagus Nerve Stimulation Triggered by Ictal Tachycardia: Clinical Outcomes and Device Performance-The U. S. E-37 Trial[J]. Neuromodulation, 2016, 19(2): 188-195.
- [23] Schevernels H, Van Bochove ME, De Taeye L, et al. The effect of vagus nerve stimulation on response inhibition[J]. Epilepsy Behav, 2016, 64(Pt A): 171-179.
- [24] Ravan M. Investigating the correlation between short-term effectiveness of VNS Therapy in reducing the severity of seizures and long-term responsiveness[J]. Epilepsy Res, 2017, 133: 46-53.
- [25] Tzadok M, Harush A, Nissenkorn A, et al. Clinical outcomes of closed-loop vagal nerve stimulation in patients with refractory epilepsy[J]. Seizure, 2019, 71: 140-144.
- [26] Winston GM, Guadix S, Laviere MT, et al. Closed-loop vagal nerve stimulation for intractable epilepsy: A single-center experience[J]. Seizure, 2021, 88: 95-101.
- [27] Hamilton P, Soryal I, Dhahri P, et al. Clinical outcomes of VNS therapy with AspireSR (©) (including cardiac-based seizure detection) at a large complex epilepsy and surgery centre[J]. Seizure, 2018, 58: 120-126.
- [28] Wu H, Ghekiere H, Beeckmans D, et al. Conceptualization and validation of an open-source closed-loop deep brain stimulation system in rat[J]. Sci Rep, 2015, 4: 9921.
- [29] Tian Y, Saradhi S, Bello E, et al. Model-based closed-loop control of thalamic deep brain stimulation[J]. Front Netw Physiol, 2024, 4: 1356653.
- [30] Zhang H, Chen Y, Xie Y, et al. Closed-loop controller based on reference signal tracking for absence seizures[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 6730.
- [31] Magloire V, Lignani G. DBS for refractory epilepsy: is closed-loop stimulation of the medial septum the way forward? [J]. Brain, 2021, 144(3): 702-705.
- [32] Sistierson ND, Kokkinos V, Urban A, et al. Responsive neurostimulation of the thalamus improves seizure control in idiopathic generalised epilepsy: initial case series[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2022, 93(5): 491-498.
- [33] Chandran AS, Joshi S, Suresh S, et al. Efficacy of neuromodulation of the pulvinar nucleus for drug-resistant epilepsy[J]. Epilepsia, 2025, 66(4): 1059-1070.
- [34] Zhong Y, Wang Y, He Z, et al. Closed-loop wearable ultrasound deep brain stimulation system based on EEG in mice[J]. J Neural Eng, 2021, 18(4): 10.
- [35] Wicker E, Forcelli PA. Optogenetic activation of the reticular nucleus of the thalamus attenuates limbic seizures via inhibition of the midline thalamus[J]. Epilepsia, 2021, 62(9): 2283-2296.
- [36] Tervo AE, Nieminen JO, Lioumis P, et al. Closed-loop optimization of transcranial magnetic stimulation with electroencephalography feedback[J]. Brain Stimul, 2022, 15(2): 523-531.

(收稿日期: 2025-03-23)

(本文编辑: 余晓曼)