

## 迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫的疗效及安全性

陈富勇 魏明怡 孟祥红 付萌萌 冯刚 李瑞麒 陶蔚

518065 深圳大学总医院神经外科癫痫中心 深圳大学神经系统疾病临床医学研究中心

通信作者:陶蔚, Email: taowmail@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.008

**【摘要】目的** 探讨迷走神经刺激术治疗药物难治性癫痫的疗效及安全性。**方法** 回顾分析2016年8月至2019年11月收治的17例行迷走神经刺激术的药物难治性癫痫患者的临床资料,对其进行随访,观察疗效和并发症。**结果** 17例患者刺激时间6~29个月,疗效判定采用McHugh分级,6例为McHugh I A级,7例为McHugh II A级,2例为McHugh II B级,1例为McHugh III A级,1例为McHugh V级。对随访1年以内及1年以上进行分组疗效对比,差异无统计学意义。术后4例患者有一过性声音嘶哑和开机后咳嗽,无感染发生,无严重并发症发生。**结论** 对于药物难治性癫痫患者,尤其是对于无法行切除性手术患者,迷走神经刺激术是一个安全有效的选择。

**【关键词】** 癫痫; 迷走神经刺激; 疗效; 并发症

**基金项目:** 深圳市科创委基础研究(学科布局)项目(JCYJ20160428164548896, JCYJ20170412111316339); 深圳大学总医院科技人才助推计划(SUGH-301)

- [ 8 ] Wu MP, Lin HJ, Weng SF, et al. Insomnia subtypes and the subsequent risks of stroke: report from a nationally representative cohort [ J ]. *Stroke*, 2014, 45: 1349-1354. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003675.
- [ 9 ] Wichniak A, Wierzbicka A, Jernajczyk W. Sleep as a biomarker for depression [ J ]. *Int Rev Psychiatry*, 2013, 25(5): 632-645. DOI: 10.3109/09540261.2013.812067.
- [ 10 ] 刘国军, 黄河清, 陈康宁, 等. 缺血性脑卒中脑干单胺类神经递质的变化与卒中后睡眠障碍的研究 [ J ]. *重庆医学*, 2008, 37(20): 2308-2312. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2008.20.022. Liu GJ, Huang HQ, Chen KN, et al. A study on change of monoamine neurotransmitter in Cerebral arterial thrombosis brain stem and post-stroke sleep disorder [ J ]. *Chongqing Medicine*, 2008, 37(20): 2308-2312.
- [ 11 ] Coulon P, Budde T, Pape HC. The sleep relay-the role of the thalamus in central and decentral sleep regulation [ J ]. *Pflugers Arch*, 2012, 463(1): 53-71. DOI: 10.1007/s00424-011-1014-6.
- [ 12 ] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [ J ]. *Lancet*, 1985, 1: 1106-1107. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)92413-4.
- [ 13 ] 窦祖林, 廖家华, 宋为群. 经颅磁刺激技术基础与临床应用 [ M ]. 北京: 人民卫生出版社, 2012, 42.
- [ 14 ] Jiang CG, Zhang T, Yue FG, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia [ J ]. *Cell Biochem Biophys*, 2013, 67(1): 169-173. DOI: 10.1007/s12013-013-9529-4.
- [ 15 ] Hosono Y, Urushihara R, Harada M, et al. Comparison of monophasic versus biphasic stimulation in rTMS over premotor cortex: SEP and SPECT studies [ J ]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(11): 2538-2545. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.07.279.
- [ 16 ] 徐建兰, 徐晓雪, 蔡青, 等. 连续多次  $\gamma$ -氨基丁酸和多巴胺特征重复超低频经颅磁刺激对大鼠脑内神经递质功率的影响 [ J ]. *中国康复医学杂志*, 2010, 25(2): 127-130. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2010.02.006.
- [ 17 ] 邵银进, 李海粟, 吴桂华. 超低频经颅磁刺激治疗慢性失眠的疗效 [ J ]. *实用临床医学*, 2018, 19(3): 27-29. DOI: 10.13764/j.cnki.lcsy.2018.03.009.
- [ 18 ] Wei W, Lin YC, Ying F, et al. Sleep and cognitive abnormalities in acute minor thalamic infarction [ J ]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(4): 341-348. DOI: 10.1007/s12264-016-0036-7.
- [ 19 ] 余正和, 王伟, 王晟东, 等. 低频重复经颅磁刺激联合唑吡坦对老年失眠患者的疗效及安全性 [ J ]. *中国老年医学杂志*, 2018, 38(16): 3949-3951. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.16.044.
- [ 20 ] Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep-wake cycle: differences by seizure onset site [ J ]. *Neurology*, 2001, 56(11): 1453-1459. DOI: 10.1212/wnl.56.11.1453.
- [ 21 ] Stenberg D. Neuroanatomy and neurochemistry of sleep [ J ]. *Cell Mol Life Sci*, 2007, 64(10): 1171-1173. DOI: 10.1007/s00018-007-6530-3.
- [ 22 ] Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system [ J ]. *Brain*, 2005, 128(6): 1314-1322. DOI: 10.1093/brain/awh445.

(收稿日期: 2019-03-22)

(本文编辑: 赵金鑫)

**Efficacy and safety of vagus nerve stimulation for the drugs-refractory epilepsy** Chen Fuyong,

Wei Mingyi, Meng Xianghong, Fu Mengmeng, Feng Gang, Li Ruiqi, Tao Wei

Epilepsy Center, Department of Neurosurgery, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen University Clinical Research Center for Neurological Disorders, Shenzhen 518065, China

Corresponding author: Tao Wei, Email: taowmail@163.com

**【Abstract】 Objectives** To investigate the efficacy and safety of vagus nerve stimulation (VNS) in the treatment of refractory epilepsy. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of 17 patients with refractory epilepsy who underwent vagal nerve stimulation from August 2016 to November 2018, including curative effects and complications. **Results** All the patients were followed up for 6–29 months. The efficacy was evaluated according to McHugh classification, 6 patients were McHugh Class I A, and 7 patients were McHugh Class II A, 2 patients were McHugh Class II B, 1 patient was McHugh Class III A, 1 patient was McHugh Class V. There was no statistically significant difference in the efficacy between the group within one year of follow-up and the one of more than one year. No severe side effect or surgical complication was observed, except for 4 patients with hoarse voice and cough after having VNS machine on. **Conclusions** Vagal nerve stimulation is a safe and effective option to the patients with refractory epilepsy, especially for the patients who were also not belong to the candidate for resection surgery.

**【Key words】** Epilepsy; Vagus nerve stimulation; Curative effects; Complications

**Fund programs:** Discipline Layout of Fundamental Research of Shenzhen Science and Technology Innovation Commission (JCYJ20160428164548896, JCYJ20170412111316339); Science and Technology Talent Program of the General Hospital of Shenzhen University (SUGH-301)

迷走神经刺激术(vagus nerve stimulation, VNS)在难治性癫痫中的应用越来越广泛,特别是对于无法行切除性手术的难治性癫痫患者,VNS是一个安全有效的选择<sup>[1]</sup>。VNS治疗癫痫的有效率各家报道不一,差异较大,本文回顾性分析了2016年8月至2019年11月在深圳市第二人民医院和深圳大学总医院完成的17例VNS治疗药物难治性癫痫患者的临床资料,分析VNS在药物难治性癫痫患者中的疗效和并发症,总结如下。

### 一、资料与方法

1. 一般资料:本组共纳入VNS治疗药物难治性癫痫患者17例,其中男性12例,女性5例,年龄4~55岁,平均(28.53±13.98)岁;病程1~43年,平均(10.41±10.67)年;术前服用抗癫痫药物1~4种,平均(2.47±1.09)种;其中外伤性癫痫4例,脑出血后癫痫1例,脑肿瘤术后癫痫1例,脑炎后癫痫2例,L-G综合征1例,婴儿痉挛2例,1例经立体定向脑电图(SEEG)证实致痫灶位于功能区;MRI阳性13例,MRI阴性4例。

2. 评估流程和手术适应证:所有患者都经过本中心癫痫常规术前评估检查,完成癫痫序列颅脑MRI,长程视频脑电图监测捕捉3次以上惯常发作,部分患者行正电子发射断层扫描(PET)和癫痫神经心理评估检查。纳入的手术适应证为:(1)经术前评估检查,考虑为多灶性癫痫,尤其是脑炎后癫痫,本组2例患者为脑炎后多灶性癫痫;(2)致痫灶位于功能区,无法完成外科手术切除者,本组8例患者为软

化灶、病灶或致痫灶位于功能区患者;(3)癫痫综合征或癫痫性脑病患者,本组3例患者为L-G综合征、婴儿痉挛等;(4)致痫灶定位困难患者,不愿意行外科手术切除者,本组4例为该患者。

3. VNS置入过程和程控:患者取左侧颈前横切口,中点位于胸锁乳突肌前缘,切开皮肤、皮下和颈阔筋膜,沿胸锁乳突肌前缘分离找到并打开颈动脉鞘,辨认清楚鞘内的颈内动脉、迷走神经和颈内静脉,游离迷走神经约3 cm。然后在左侧锁骨下2横指处做一横行切口,分离至胸大肌筋膜表面,形成囊袋。并用隧道针将电极置入皮下,一端位于左锁骨下囊袋处,电极端位于左侧颈部切口处。植入前测试系统,阻抗正常,然后将VNS的刺激电极和锚定电极缠绕在左侧迷走神经上,并将减压环固定在颈动脉鞘上,需留有一定松弛度的导线,远端连接固定在脉冲发生器上。再次测试电极阻抗以检验系统连接正常后,脉冲发生器置入左侧锁骨下囊袋内逐层缝合切口(图1)。本中心所植入的VNS刺激器为G111或G112植入式VNS脉冲发生器套件(北京品驰公司);电极为L311植入式VNS电极导线套件。所有患者均在术后2周开机,程控参数为:频率25 Hz,脉宽500 μs,刺激30 s、间歇5 min,脉冲发生器输出电流从0.3 mA逐渐调整至1.0~1.5 mA,但不超过2.0 mA。磁铁模式电量比惯常刺激电量高0.2 mA。

4. 疗效判定标准:疗效判定采用McHugh分级<sup>[2]</sup>,见表1。

表1 迷走神经刺激术治疗癫痫术后疗效的 McHugh 分级标准

级别	标准
I 级	癫痫发作减少 80% ~ 100%
I A	发作症状严重程度有所改善
I B	发作症状严重程度没有改善
II 级	癫痫发作减少 50% ~ 79%
II A	发作症状严重程度有所改善
II B	发作症状严重程度没有改善
III 级	癫痫发作减少 < 50%
III A	发作症状严重程度有所改善
III B	发作症状严重程度没有改善
IV 级	只有用磁体装置时才有所减轻
V 级	没有任何改善

5. 统计学方法: 应用 SPSS 22.0 软件进行统计分析, 计数资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 描述, 计量资料以例表示, 两组患者疗效比较采用 Fisher 确切概率法检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 二、结果

1. VNS 疗效: 所有患者刺激时间 6 ~ 29 个月, 平均  $(15.59 \pm 8.46)$  个月, 程控次数 1 ~ 5 次, 平均  $(3.88 \pm 1.18)$  次。其中刺激时间 1 年以内 7 例, 1 年以上 10 例。疗效判定结果显示, 6 例患者为 McHugh I A 级, 7 例患者为 McHugh II A 级, 2 例患者为 McHugh II B 级, 1 例患者为 McHugh III A 级, 1 例为 McHugh V 级。为进一步探讨刺激时间和疗效的关系, 将手术后开机随访的 17 例患者分为随访 1 年以内 (7 例) 及随访 1 年以上 (10 例) 两组, 将疗效为

McHugh I A 设为效果好<sup>[2]</sup>, 每组各 3 例共 6 例, 采用 Fisher 确切概率法分析, 两组差异无统计学意义 ( $P=0.644$ )。

2. 并发症: 本组患者中 4 例患者出现术后一过性声音嘶哑, 并在开机时出现一过性咳嗽, 1 ~ 3 个月后症状消失, 无植入物感染发生, 无皮肤切口愈合不良发生, 无严重并发症发生。

讨论 难治性癫痫的外科手术方式主要有: (1) 精准定位致痫灶和功能区后行致痫灶切除术, 这是最有可能达到癫痫完全不发作的手术方式, 也是癫痫外科治疗团队追求的目标; (2) 阻断癫痫放电的扩散, 如胼胝体切开术, 软脑膜下纤维横断术; (3) 神经调控, 如 VNS、脑深部刺激术 (deep brain stimulation, DBS)、反馈式神经刺激 (responsive nerve stimulation, RNS) 等。但临床上有相当一部分患者致痫灶定位困难, 多灶性癫痫、功能区癫痫无法完成致痫灶切除、儿童癫痫性脑病或癫痫综合征 (L-G 综合征、婴儿痉挛) 等, 这类患者难以通过致痫灶切除性手术治疗, 那么 VNS 可以作为一种可选择的治疗方案。根据 2013 年发布的美国神经学会 (AAN) 研究指南显示, 植入性 VNS 可实现  $> 50\%$  的癫痫发作减少, 获得 C 级证据<sup>[3]</sup>。本组病例也证实了 VNS 治疗药物难治性癫痫是有效的, 本组 17 例患者, 有 15 例 (88.24%) 患者发作减少 50% 以上。VNS 置入后发作频率可能会随着时间的推移而逐渐改善<sup>[4]</sup>, 一项关于 VNS 的 Meta 分析结果显示, VNS 置入 12 年有 82.90% 的患者发作减少 50% 以上<sup>[5]</sup>。本组将刺激时间超过 1 年



注: A VNS 手术切口; B 游离迷走神经约 3 cm; C 安装迷走神经刺激电极; D 连接脉冲发生器

图1 VNS 植入手术过程图解

和1年以下进行分组分析,未发现刺激时间对疗效影响的趋势。本组疗效最好的6例McHugh IA级患者,均是病变或致痫灶位于功能区附近的部分性发作患者,推测病变位于功能区的部分性发作患者可能是VNS较好的适应证,但需要进一步扩大样本量,延长刺激时间以证实这一观点。

VNS治疗癫痫的机理目前仍未完全清楚。VNS可通过降低丘脑、小脑和边缘系统的细胞活性<sup>[6]</sup>;通过去同步化神经元活动、调节抑制性神经递质释放<sup>[7]</sup>;通过激活孤束核(NST)、下丘脑室旁核、臂旁核和蓝斑核的活性等机制来控制癫痫发作<sup>[8]</sup>。由此可见,VNS是通过调控复杂的神经网络来控制癫痫的发生。近来也有研究表明,VNS通过长期调节去甲肾上腺素(NE)、5-羟色胺以及 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)等神经递质来减少癫痫发作<sup>[9-11]</sup>。VNS可激活蓝斑(LC),其为脑和脊髓内NE的主要来源;VNS还可以增加海马细胞外的NE,这也是治疗颞叶癫痫有效的原因<sup>[12]</sup>。Ben-Menachem等<sup>[13]</sup>发现在VNS术后随访3~9个月的患者中,鞘内GABA水平有所增加。GABA受体密度增加也可能有助于VNS的抗癫痫作用<sup>[14]</sup>。总之,长期VNS可能主要通过调节孤束核、蓝斑、中缝背核等多个区域发挥抗癫痫作用,影响其突触可塑性和神经递质的释放。

VNS的永久并发症发生率较低,但是一过性的声音嘶哑、开机引起咳嗽比较常见,这些一过性的不良反应随着时间的推移和对刺激参数的适应可逐渐缓解<sup>[15]</sup>。本组患者4例术后出现一过性声音嘶哑,开机时出现一过性咳嗽,均在术后1~3个月内消失,同时本组病例未出现感染、植入物排异、切口血肿等严重并发症。因此,对于药物难治性癫痫患者,尤其是对于无法行切除性手术患者,VNS是一个安全有效的选择。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 试验设计为陶蔚,研究实施、资料收集和随访为陈富勇、孟祥红、付萌萌、冯刚、魏明怡和李瑞麒,数据分析和统计为魏明怡,论文撰写为魏明怡、陈富勇,项目基金获取孟祥红、陈富勇,陶蔚审校

## 参 考 文 献

[1] Schulze-Bonhage A. Long-term outcome in neurostimulation of epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2019, 91: 25-29. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.06.011.

[2] McHugh JC, Singh HW, Phillips J, et al. Outcome measurement

after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(2): 375-378. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00931.x.

[3] Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy: report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology[J]. *Epilepsy Curr*, 2013, 13(6): 297-303. DOI: 10.5698/1535-7597-13.6.297.

[4] Elliott RE, Morsi A, Tanweer O, et al. Efficacy of vagus nerve stimulation over time: review of 65 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy treated with VNS > 10 years[J]. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(3): 478-483. DOI: 10.1016/j.yebeh.2010.12.042.

[5] Wang HJ, Tan G, Zhu LN, et al. Predictors of seizure reduction outcome after vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy[J]. *Seizure*, 2019, 66: 53-60. DOI: 10.1016/j.seizure.2019.02.010.

[6] Hachem LD, Wong SM, Ibrahim GM. The vagus afferent network: emerging role in translational connectomics[J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 45(3): E2. DOI: 10.3171/2018.6.FOCUS18216.

[7] Aalbers M, Vles J, Klinkenberg S, et al. Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy[J]. *Exp Neurol*, 2011, 230(2): 167-175. DOI: 10.1016/j.expneurol.2011.04.014.

[8] Cunningham JT, Mifflin SW, Gould GG, et al. Induction of c-Fos and DeltaFosB immunoreactivity in rat brain by Vagal nerve stimulation[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(8): 1884-1895. DOI: 10.1038/sj.npp.1301570.

[9] Ruffoli R, Giorgi FS, Pizzanelli C, et al. The chemical neuroanatomy of vagus nerve stimulation[J]. *J Chem Neuroanat*, 2011, 42(4): 288-296. DOI: 10.1016/j.jchemneu.2010.12.002.

[10] Krahl SE, Clark KB. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of central mechanisms[J]. *Surg Neurol Int*, 2012, 3(Suppl 4): S255-259. DOI: 10.4103/2152-7806.103015.

[11] Krahl SE. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms[J]. *Surg Neurol Int*, 2012, 3 Suppl 1: S47-S52. DOI: 10.4103/2152-7806.91610.

[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. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2011.07214.x.

[13] Ben-Menachem E, Hamberger A, Hedner T, et al. Effects of vagus nerve stimulation on amino acids and other metabolites in the CSF of patients with partial seizures[J]. *Epilepsy Res*, 1995, 20(3): 221-227. DOI: 10.1016/0920-1211(94)00083-9.

[14] Yuan H, Silberstein SD. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part III[J]. *Headache*, 2016, 56(3): 479-490. DOI: 10.1111/head.12649.

[15] Serdaroglu A, Arhan E, Kurt G, et al. Long term effect of vagus nerve stimulation in pediatric intractable epilepsy: an extended follow-up[J]. *Childs Nerv Syst*, 2016, 32(4): 641-646. DOI: 10.1007/s00381-015-3004-z.

(收稿日期: 2019-04-08)

(本文编辑: 赵金鑫)