

## 丘脑底核脑深部电刺激治疗难治性癫痫的研究进展

孔德明 郭津 刘家豪 傅如婷 刘媛媛 方立雅 李佳蔚 曾佩

佳木斯大学康复医学院 佳木斯大学附属第三医院小儿神经科 黑龙江省儿童神经康复重点实验室, 佳木斯 154007

通信作者: 郭津, Email: guojin8002@163.com

**【摘要】** 癫痫是一种由脑神经元异常放电引发的慢性疾病, 约 1/3 患者会发展为难治性癫痫, 其中部分患者因致痫灶弥漫或位于功能区而无法接受切除手术, 神经调控疗法如脑深部电刺激(DBS) 或成为重要替代选择。丘脑底核作为皮质-基底神经节运动回路的关键节点, 在运动障碍性疾病治疗中已得到广泛应用, 近年来, 其在运动皮质区域癫痫发作中的疗效逐渐受到关注。文中将从丘脑底核-DBS 治疗难治性癫痫的临床疗效、影响因素、作用机制及不良反应等方面进行综述。

**【关键词】** 丘脑底核; 深部脑刺激法; 难治性癫痫

**基金项目:** 2024 年度黑龙江省自然科学基金联合基金培育项目(PL2024H014); 黑龙江省教育厅创新团队项目(2024-KYYWF-0611); 黑龙江省教育厅基本科研业务费基础科研项目(2022-KYYWF-0653)

### Research progress in subthalamic nucleus deep brain stimulation for refractory epilepsy

Kong Deming, Guo Jin, Liu Jiahao, Fu Ruting, Liu Yuanyuan, Fang Liya, Li Jiawei, Zeng Pei

College of Rehabilitation Medicine, Jiamusi University, Department of Pediatric Neurology, the Third Affiliated Hospital of Jiamusi University, Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Pediatric Neurological Rehabilitation, Jiamusi 154007, China

Corresponding author: Guo Jin, Email: guojin8002@163.com

**【Abstract】** Epilepsy is a chronic disorder characterized by abnormal discharge of brain neurons, with approximately one-third of patients developing refractory epilepsy. Some of these patients cannot undergo resection surgery due to diffuse epileptogenic foci or their location in functional brain areas, making neuromodulation therapies such as deep brain stimulation (DBS) important alternative options. As a key node in the cortico-basal ganglia motor circuit, the subthalamic nucleus (STN) has been widely used in the treatment of movement disorders. In recent years, its efficacy in treating epileptic seizures in the motor cortex region has gradually garnered attention. The clinical efficacy, influencing factors, mechanisms of action, and side effects of STN-DBS in the treatment of refractory epilepsy were reviewed in this article.

**【Key words】** Subthalamic nucleus; Deep brain stimulation; Refractory epilepsy

**Fund program:** 2024 Heilongjiang Provincial Natural Science Foundation Joint Fund Cultivation Project (PL2024H014); Innovation Team Project of Heilongjiang Provincial Department of Education (2024-KYYWF-0611); Heilongjiang Provincial Department of Education Basic Scientific Research Business Expenses Basic Scientific Research Project (2022-KYYWF-0653)

**Conflicts of interest:** None declared

癫痫是一种常见的慢性疾病, 是由脑神经元异常放电引发大脑电活动紊乱, 导致的短暂性脑功能障碍及癫痫发

作反复出现<sup>[1]</sup>。尽管有 30 多种获批的抗癫痫发作药物 (anti-seizure medications, ASMs), 但仍有约 1/3 的确诊后患

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250603-00328

收稿日期 2025-06-03 本文编辑 郑晴

引用本文: 孔德明, 郭津, 刘家豪, 等. 丘脑底核脑深部电刺激治疗难治性癫痫的研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2026, 59(1): 76-83. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20250603-00328.



者对药物治疗无明显效果,继而发展为难治性癫痫<sup>[2-3]</sup>。在这类患者中,确定致病病灶并实施切除手术或许能减少甚至完全控制癫痫发作。然而,尽管 50% 的难治性癫痫患者可从手术切除中获益,但癫痫手术仍具挑战性,实际上,不少患者无法接受切除手术,原因在于疑似癫痫发作病灶较弥漫、定位不清或位于易因损伤导致神经功能缺损的高风险区域<sup>[4-5]</sup>。因此,并非所有难治性癫痫患者都能通过手术切除获益,急需其他治疗方式介入<sup>[6]</sup>。对于存在手术禁忌证、致痫区(epileptogenic zone)位于功能区或手术失败的癫痫患者,神经调控疗法可作为一种有效的替代选择。脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)是神经调控疗法的重要组成部分,通过对脑内特定靶点施加电刺激,能够调节相应核团及神经回路的兴奋性,并且在过去几十年中已被开发为一种替代疗法<sup>[7-8]</sup>。丘脑前核(anterior nucleus of thalamus)是海马环路中的一个重要节点,是目前治疗癫痫最常用的刺激靶点,丘脑前核-DBS 对颞叶癫痫发作的控制效果令人满意,但对其他区域引发的癫痫发作控制效果较差<sup>[9]</sup>。因此,针对起源于运动皮质相关区域的难治性癫痫,有必要探索新的刺激治疗靶点。

丘脑底核(subthalamic nucleus)在皮质-基底神经节运动回路中起着关键作用,已广泛用于帕金森病、特发性震颤等各种运动障碍性疾病的神经调控<sup>[10-11]</sup>。丘脑底核是局灶性运动性癫痫的网络核心,针对源于运动皮质的难治性癫痫,采用丘脑底核-DBS 疗法可取得一定的疗效<sup>[12]</sup>。我们分别以“癫痫”“难治性癫痫”“深部脑刺激法”“丘脑底核”为中文检索词,以“epilepsy”“refractory epilepsy”“deep brain stimulation”“subthalamic nucleus”为英文检索词,在中国知网、万方医学、PubMed、Web of Science 数据库(检索发表时间为 2002—2025 年的相关文献)进行文献检索,从丘脑底核-DBS 治疗难治性癫痫的临床疗效、影响因素、作用机制及不良反应等方面进行综述。

### 一、DBS 及丘脑底核的介绍

1. DBS 的原理:DBS 作为一种神经调控技术,通过将电极精准植入大脑内的特定靶点,由与之相连类似起搏器的装置供电,可持续或间歇性地向靶点传输电流<sup>[13]</sup>。虽作用机制尚未完全明确,但有学者认为,DBS 是通过调节大脑特定功能回路中的病灶来发挥疗效<sup>[14]</sup>。临床研究结果显示,相同的 DBS 参数和刺激目标能让多种神经系统疾病患者受益,这表明该疗法并非仅针对特定疾病的病理机制,而是调节已存在且活跃的病变脑回路,耐受性良好<sup>[14]</sup>。目前,全球已有上万名不同类型的神经系统疾病患者接受过 DBS 治疗,如帕金森病、癫痫、强迫症、神经性疼痛和药物成瘾等,该疗法采用双侧或单侧电极,治疗不同疾病时选择的靶点不同。DBS 治疗难治性癫痫时的靶点主要包括丘脑前核、丘脑中央核、丘脑底核、海马和小脑等<sup>[15-16]</sup>。DBS 的最终目标是在最大限度提高治疗效果的同时减少不必要的不良反应,提升患者生活质量<sup>[17]</sup>。

### 2. 丘脑底核的解剖和功能:丘脑底核是一种位于丘脑腹

侧的椭圆形间脑结构,与基底神经节和中脑结构关系密切。其背侧与未定带相邻,背外侧和背内侧分别被 Forel H2(豆状祥)和 Forel H1 区(丘脑祥)的纤维束所包绕;腹侧,其头端区域与内囊背内侧相连,尾端位于黑质(substantia nigra)头端背外侧,尤其与黑质网状部(substantia nigra reticulata, SNr)相邻;内侧与豆状祥相关联,外侧通常与内囊后肢相邻<sup>[18]</sup>。从细胞结构看,啮齿动物、非人类灵长类动物和人类的丘脑底核主要由兴奋性谷氨酸能神经元构成,还存在少量  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能神经元<sup>[19]</sup>。

丘脑底核是基底神经节回路的重要组成部分,在运动控制、认知和情感调节等方面发挥关键作用。它与基底神经节的苍白球、纹状体、黑质等结构有广泛的纤维联系,参与神经信号的传递和整合。丘脑底核主要接收来自苍白球外侧部(external segment of the globus pallidus)的抑制性投射,并将谷氨酸能投射至 SNr 和苍白球内侧部(internal segment of the globus pallidus, GPi)<sup>[20]</sup>。在运动功能上,丘脑底核与基底神经节协同工作,基底神经节的直接通路(促进运动)和间接通路(抑制运动)相互拮抗共同控制运动。丘脑底核是间接通路的关键节点,通过调节间接途径的运动,增加对 GPi 的谷氨酸能输出,刺激 GPi 的 GABA 能神经元释放,导致丘脑兴奋减少和运动减少。当丘脑底核被激活时,通过间接通路抑制运动;受抑制时则促进运动<sup>[21-22]</sup>。研究结果显示,丘脑底核参与难治性运动性癫痫的发作,或可作为 DBS 治疗的潜在靶点<sup>[23]</sup>。

### 二、丘脑底核-DBS 的临床疗效

丘脑底核-DBS 适用于致痫区与感觉运动皮质相关的癫痫患者,术前需通过头皮视频脑电图、立体定向脑电图、高分辨率磁共振成像等手段进行评估定位,依据 Morel 立体定向图谱确定丘脑底核背外侧靠近 SNr 的运动相关亚区为靶点,通过微电极记录验证神经元高频放电等电活动特征,最终完成电极植入<sup>[24-25]</sup>。

Benabid 等<sup>[26]</sup>首次报道采用丘脑底核-DBS 治疗局灶性顶叶发育不良所致无法手术的癫痫患者,可使其发作频率降低 80.7%。其后续研究结果显示,5 例接受治疗的患者中,其中 3 例为感觉运动皮质引发的部分症状性发作,这 3 例患者的发作频率降低了 67.0%~80.0%,且其中 2 例患者的运动功能也得以改善<sup>[27]</sup>。Shan 等<sup>[24]</sup>报道了首例丘脑底核-DBS 治疗全面性发作的耐药性肌阵挛性癫痫患者,该患者接受了双侧植入术,术后 1 年随访结果显示发作频率降低 87.5%,严重程度和生活质量均得到有效改善,且无不良反应。Wille 等<sup>[28]</sup>对 5 例进行性肌阵挛性癫痫(progressive myoclonic epilepsy, PME)患者进行了双侧单级 SNr/丘脑底核的 DBS 治疗,1 年随访后结果显示癫痫发作强度和频率降低 30%~100%,部分患者出现癫痫发作加剧或明显不良反应,调整刺激参数后可恢复初始治疗效果。徐欣等<sup>[29]</sup>对 5 例局灶性运动性癫痫患者的丘脑底核进行长期刺激(平均周期>2 年),结果显示所有患者的发作频率均较术前降低 50% 以上,其中平均发作频率减少 87.6%,1 例实现了 6 个月



以上无发作。Wang 等<sup>[23]</sup>报道了 1 例局灶性肌阵挛性癫痫患者,病史为 6 年,MRI 显示左额叶和中央区域轻微萎缩,经单侧丘脑底核-DBS 治疗后随访 5 年,其发作频率较术前降低 70.0%。这表明该疗法具有良好的长期疗效,证实其在难治性癫痫中的安全性和有效性,为癫痫治疗提供了重要依据。Ren 等<sup>[30]</sup>对 7 例难治性局灶性运动性癫痫患者展开研究,探究丘脑底核-DBS 不同刺激频率的调节作用,发现低频(20 Hz)刺激会增加运动区域的癫痫活动,而高频(100/130 Hz)刺激则可减少该区域癫痫活动。Cui 等<sup>[31]</sup>对 6 例药物难治性癫痫患者研究显示,丘脑底核-DBS 使发作频率平均下降 64.0%,1 例患者实现无发作;在癫痫发作类型、ASMs 使用及认知功能方面,术前与术后无显著差异;5 例对慢性丘脑底核刺激耐受性良好,仅 1 例出现右臂运动障碍。Yan 等<sup>[25]</sup>对 16 例伴有运动性发作且致痫区与感觉运动皮质相关的难治性癫痫患者进行丘脑底核-DBS 治疗,发现该疗法能显著减少癫痫发作,13 例(81%)对治疗有效果,平均发作频率降低 87.1%,其中 2 例可保持至少 6 个月无发作;但也有部分患者出现发作频率增加或治疗效果不佳,可能与刺激参数、电极接触不当的因素有关。Yang 等<sup>[32]</sup>对 3 例难治性癫痫患者展开研究,探究丘脑底核-DBS 在不同癫痫类型中的治疗作用,发现对于 2 例全面性肌阵挛性发作以及 1 例发作起始于辅助运动区的患者,将丘脑底核作为 DBS 的靶点之一进行多靶点治疗后,所有患者癫痫发作负担均显著降低,具体表现为发作聚集减少、严重程度降低和持续时间缩短。丘脑底核-DBS 治疗各种类型难治性癫痫的临床疗效见表 1。

综合上述研究可见,丘脑底核-DBS 是一种治疗难治性癫痫有效的神经调控疗法。从癫痫发作类型来看,该疗法

可能对耐药性肌阵挛性癫痫及感觉运动皮质引发的部分症状性癫痫治疗效果较为显著,能使其发作强度和频率明显降低,且部分患者运动功能得以改善。从致痫灶位置而言,起源于运动皮质相关区域(如顶叶、额叶、感觉运动皮质、辅助运动区等)的难治性癫痫患者疗效较为突出<sup>[24, 26, 32]</sup>。因此,多项研究结果证实,丘脑底核-DBS 对上述患者的疗效具有持久性,并且可能不会对认知功能产生影响,但仍需更大样本量、更长时间的随访研究,以进一步明确其在不同临床特征患者中的有效性和安全性。

### 三、丘脑底核-DBS 效率的影响因素

1. 靶点选择:既往针对丘脑底核-DBS 在运动障碍性疾病领域的研究结果显示,对丘脑底核及其邻近脑区的刺激可能产生不同效果,这或为癫痫临床治疗提供新的思路<sup>[33]</sup>。受刺激电极周围被激活组织的体积(volume of tissue activated, VTA)直接决定刺激结果的有效性。鉴于丘脑底核亚核的不同功能及周围复杂的邻接关系,与 VTA 相邻或受其涉及的脑区在功能调控中尤为关键,且 VTA 受电极接触位置和刺激参数影响<sup>[34]</sup>。研究结果证明,对丘脑底核背外侧区域进行 DBS,不仅可有效改善帕金森病临床症状,该区域作为皮质-基底神经节运动回路的关键节点,还可通过调节异常神经同步化抑制癫痫发作<sup>[35-36]</sup>。另一项研究结果表明,癫痫患者与帕金森病患者使用的丘脑底核靶点相比更偏向于外侧和背侧,并且最有效的靶点位于丘脑底核的下部,靠近 SNr<sup>[31]</sup>。近期研究显示,针对 PME 患者,单独 SNr 高频 DBS 效果优于刺激丘脑底核或两者的过渡区<sup>[37]</sup>。无论丘脑底核最佳刺激靶点是下外侧区域还是背外侧区域,在治疗癫痫时,效果不会因靶点不同而出现较大差异<sup>[38]</sup>。

2. 刺激参数:丘脑底核-DBS 抗癫痫作用还受刺激参数

表 1 丘脑底核-脑深部电刺激治疗各种类型难治性癫痫的临床疗效

Table 1 Clinical efficacy of subthalamic nucleus-deep brain stimulation in the treatment of various types of refractory epilepsy

文献来源	样本量(例)	癫痫类型	有效率(发作频率降低)	不良反应/其他关键结果
Chabardès 等 <sup>[27]</sup>	3	局灶性运动性癫痫	降低 67.0%~80.0%	未提及明确不良反应,2 例运动功能改善
Shan 等 <sup>[24]</sup>	1	全面性肌阵挛性癫痫	术后 1 年降低 87.5%	无不良反应,发作严重程度和生活质量改善
Wille 等 <sup>[28]</sup>	5	进行性肌阵挛性癫痫	1 年随访降低 30%~100%	出现癫痫发作加剧或明显不良反应,调整刺激参数后可恢复初始治疗效果
徐欣等 <sup>[29]</sup>	5	局灶性运动性癫痫	所有患者降低>50.0%,平均降低 87.6%,1 例 6 个月以上无发作	未提及明确不良反应(平均随访>2 年)
Wang 等 <sup>[23]</sup>	1	局灶性肌阵挛性癫痫	单侧治疗后降低 70.0%(随访 5 年)	长期安全性和有效性良好,未提及不良反应
Ren 等 <sup>[30]</sup>	7	局灶性运动性癫痫	高频(100/130 Hz)刺激减少运动区域癫痫发作,低频(20 Hz)增加发作	未提及不良反应,重点为频率调节作用
Cui 等 <sup>[31]</sup>	6	全面性/局灶性癫痫	平均降低 64.0%,1 例无发作	1 例出现右臂运动障碍,5 例耐受性良好;发作类型、认知功能无显著变化
Yan 等 <sup>[25]</sup>	16	局灶性运动性癫痫	13 例(81%)有效平均降低 87.1%,其中 2 例 6 个月以上无发作 3 例无反应	部分患者发作增加或效果不佳(可能与刺激参数、电极接触有关)
Yang 等 <sup>[32]</sup>	3	2 例全面性肌阵挛性癫痫、1 例局灶性运动性癫痫	发作负担显著降低(聚集减少、严重程度减轻、持续时间缩短)	采用多靶点治疗(含丘脑底核),未提及明确不良反应



的影响,如频率、脉宽、电流或电压等。一项评估丘脑底核刺激调节作用的研究结果显示,以 2 A 电流、10~130 Hz 递增频率刺激 60 s 发现:20 Hz 刺激时运动区发作间期棘波(interictal intermittent spike)较非运动皮质增多,高频振荡(high-frequency oscillations)率高于基线;100 Hz 刺激降低高频振荡率;130 Hz 刺激可减弱亚临床癫痫患者发作期节律性放电,且抑制作用持续整个刺激期间。进一步研究证实,130 Hz 的丘脑底核刺激还能有效减轻运动皮质的节律性癫痫放电,抑制其引发的进展性发作期放电<sup>[30, 38]</sup>。Xue 等<sup>[39]</sup>的研究结果显示,在青霉素诱导的小鼠模型中,丘脑底核的低频(10 Hz)、中频(60 Hz)刺激不会减弱癫痫发作的钙信号,对癫痫发作控制无改善或缓解作用,而高频(130 Hz)丘脑底核-DBS 减轻了癫痫发作,能深度缓解运动皮质癫痫活动,这意味着丘脑底核可能是 DBS 治疗难治性运动性癫痫的首选目标。因此,丘脑底核的常规刺激频率为 130 Hz,建议将刺激电压从低设置逐渐提高到较高水平,以减轻潜在的不良反<sup>[24]</sup>。

3. 单侧或双侧刺激:关于丘脑底核-DBS 单侧和双侧刺激的效果存在争议,研究结论不一。部分研究认为单侧和双侧刺激均有效果,另一些研究结果则表明只有双侧刺激有效<sup>[23-25, 30, 39]</sup>。在一项难治性癫痫患者治疗中,部分患者接受双侧刺激,另一部分接受单侧刺激,从治疗效果看,尽管刺激方式不同,但均有一定成效,差异并无统计学意义<sup>[31]</sup>。因此,这意味着两种刺激方式在临床中各有其价值,还需根据患者的情况选择更为合适的方式。

4. 间歇性或持续性刺激:研究结果表明,高频持续性刺激显著降低癫痫发作的频率、振幅等指标,显示出控制癫痫发作方面的明显效果;同样,高频间歇刺激(如 130 Hz, 30 s 开-关)也可有效抑制丘脑底核兴奋性神经元及丘脑底核-SNr 回路,减少癫痫活动,且避免连续性刺激可能导致的神经适应性<sup>[39]</sup>。另一项研究结果显示,针对肌阵挛性癫痫患者进行双侧丘脑底核-DBS 时,鉴于功耗差异选择间歇性刺激模式,该模式已显示出令人满意的治疗效果<sup>[24]</sup>。目前丘脑底核-DBS 的间歇性刺激与持续性刺激在癫痫治疗效果上尚无明确差异。临床中,刺激方式的选择需结合患者病情特点、个体生理差异等因素进行个性化调整,以实现最优治疗效果<sup>[40]</sup>。

#### 四、丘脑底核-DBS 的作用机制

1. 丘脑底核的抑制:丘脑底核是皮质-皮质下网络的一部分,可整合感觉运动活动,并通过直接和间接途径调节运动皮质的兴奋功能。动物研究通过多种方法证实了丘脑底核与运动皮质之间存在连接,这为丘脑底核-DBS 调节运动皮质癫痫活动提供了神经通路基础<sup>[38, 41]</sup>。丘脑底核除了通过单突触谷氨酸能输入调节 SNr 和 GPi 的抑制外,还能降低癫痫发作易感性。因此,可能对难治性癫痫的靶向治疗具有研究价值和应用潜力;它已是帕金森病 DBS 的既定神经外科靶点,这为向癫痫患者的临床转化应用提供了可行性基础<sup>[42]</sup>。研究发现,丘脑底核兴奋性神经元在运动性癫痫模型中双向调节癫痫发作幅度,激活该神经元会放大癫痫

发作,抑制则能减轻其发作。高频丘脑底核电刺激对丘脑底核兴奋性神经元或丘脑底核-SNr 回路的抑制作用相似,因此可推测,丘脑底核-DBS 通过抑制该回路的投射改善小鼠的癫痫活动<sup>[39]</sup>。另外,丘脑底核刺激能通过延迟首次癫痫发作发生和减少发作次数来改善难治性癫痫的发作<sup>[30]</sup>。

2. 黑质控制系统:黑质系统与丘脑底核保持密切的空间和功能关系,还能调节癫痫中的神经元传递<sup>[43]</sup>。SNr 通过直接途径接收来自纹状体的 GABA 能投射,通过间接途径接收丘脑底核的谷氨酸能投射,同时将自身释放的 GABA 能投射到运动丘脑核(如腹外侧和腹内侧)<sup>[44]</sup>。同步活动是癫痫发作开始的先行决定因素,相反,抑制黑质会使下游区域去抑制,导致皮质活动不同步,从而提高癫痫发作阈值。因此,直接抑制 SNr 本身,或通过抑制其直接神经支配来源的丘脑底核间接抑制 SNr,可产生抗惊厥作用<sup>[42]</sup>。大脑皮质与丘脑底核存在特定的神经传导通路,丘脑底核神经元能够将神经信号投射到 SNr,并与上丘[中脑背侧抗惊厥区(dorsal midbrain anticonvulsant zone, DMAZ)]存在功能联系<sup>[45]</sup>。DMAZ 受到来自 SNr 的 GABA 投射的强直抑制,而 SNr 则受到丘脑底核谷氨酸能投射的强直兴奋,研究假设 DBS 抑制丘脑底核,可降低 SNr 活性,消除对 DMAZ 的抑制,进而抑制癫痫发作<sup>[31]</sup>。

3. 皮质-丘脑底核通路:最近一项针对癫痫患者的丘脑底核-DBS 研究观察到,癫痫发作期的异常放电可从运动皮质迅速扩散至丘脑底核,表明其参与癫痫发作期的形成。同时记录到丘脑底核和癫痫发作区之间的皮质诱发电位,为皮质-丘脑底核回路的相互关系提供了有力证据<sup>[30]</sup>。在运动性癫痫发作的患者中,丘脑底核-DBS 可抑制与运动相关的皮质异常兴奋性,调节运动皮质-丘脑底核回路,从而减轻癫痫发作<sup>[40]</sup>。研究发现,丘脑底核的刺激以逆向传导的方式激活该通路,从而降低皮质兴奋性并诱导抗癫痫作用<sup>[31]</sup>。另外,在癫痫大鼠模型的实验观察中也发现,丘脑底核-DBS 可以显著抑制癫痫发作,表明其抗癫痫作用机制可能与逆向激活皮质-丘脑底核通路密切相关<sup>[12]</sup>。

4. 食欲素的调控:食欲素(也称为下丘脑分泌素)是一种兴奋性下丘脑肽,分为食欲素 A 和食欲素 B 两个亚型,由下丘脑中一组神经元分泌。这些神经元位于最靠近丘脑底核的区域,且投射到丘脑底核和 SNr。此外,丘脑底核和 SNr 存在 1 型(OX1R)和 2 型(OX2R)两种类型的食欲素受体,且二者共定位于这两个区域<sup>[46]</sup>。内源性食欲素 A/B 维持丘脑底核谷氨酸能神经元和 SNr GABA 能神经元的生理性放电<sup>[47]</sup>。研究发现,外源性食欲素 A/B 可增加青霉素诱导的癫痫活性。此外,在多种癫痫模型中,DBS 能影响食欲素及受体的表达,以减少癫痫的发作<sup>[48]</sup>,同时,食欲素受体拮抗剂也可发挥相似的抗癫痫作用<sup>[39]</sup>。多项研究结果表明,食欲素通路在各类癫痫发作中(如阵挛性、失神性、创伤后癫痫等)发挥关键作用<sup>[49-51]</sup>。因此,丘脑底核-DBS 降低癫痫发作活性可能与食欲素通路的调节相关。进一步研究显示,癫痫发作时食欲素及其受体表达增强,而高频丘脑底核-DBS 可下调 SNr 中与癫痫发作相关的食欲素

及其受体的升高水平,可能减少二者的结合,其机制与抑制丘脑底核-SNr回路相关<sup>[39]</sup>。此外,OX1R 和 OX2R 拮抗剂能发挥与丘脑底核-DBS 相似的作用,减轻难治性癫痫的发作:选择性抑制 OX1R 可显著降低癫痫发作的尖峰频率、振幅和脑电图功率;双重抑制 OX1R 和 OX2R 除上述作用外,还能显著延长局灶性癫痫发作和全身性癫痫发作的潜伏期,减少发作次数并延缓发作进展<sup>[39, 50, 52]</sup>。由此可见,食欲素受体拮抗剂在抑制癫痫发作活动方面具有潜力,未来可能成为一种有前景的治疗选择。丘脑底核-DBS 的作用机制参见图 1。

### 五、丘脑底核-DBS 的不良反

目前关于丘脑底核-DBS 治疗癫痫的不良反

应。与装置相关的常见并发症包括 DBS 植入部位不良反应、植入侧疼痛和感染<sup>[53]</sup>。例如开机时,刺激发生器植入部位可能出现对侧手臂数分钟刺痛感,或植入部位有刺痛、震动感、双上肢震颤等皮肤感觉异常。研究结果显示,术后 5 年内,约 12.7% 的患者发生植入部位感染,9.1% 出现植入部位不适感,6.4% 出现记忆障碍;其他不良反应还有短暂性失写、眩晕等<sup>[54-55]</sup>。

一项针对 6 例难治性癫痫患者的丘脑底核-DBS 治疗过程中,5 例患者耐受性良好,仅 1 例出现右臂运动障碍并发症,但可通过调整刺激参数解决<sup>[31]</sup>。另有报道指出,经过 1 年随访,丘脑底核-DBS 对癫痫发作的治疗作用持久,能显

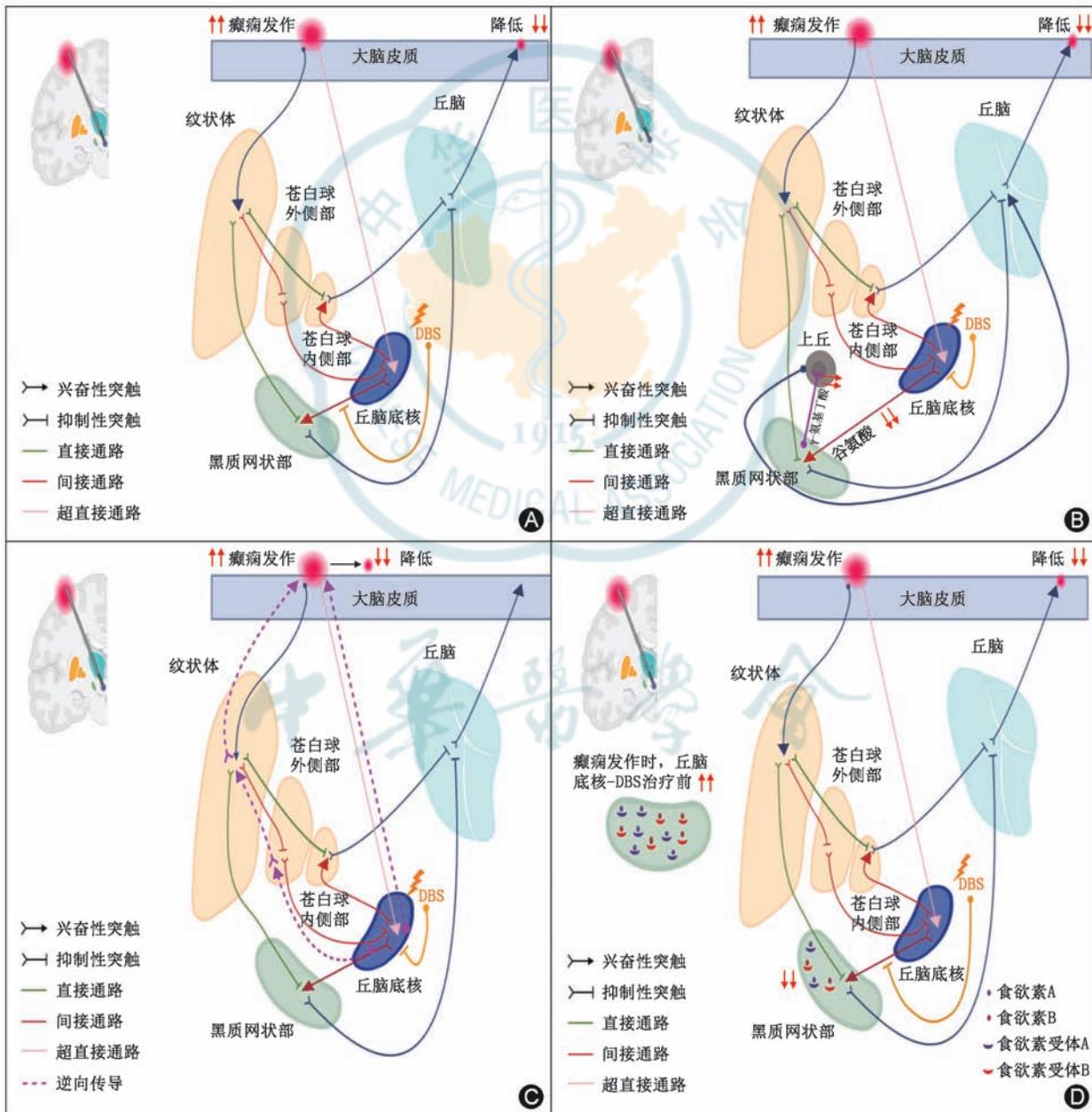


图 1 丘脑底核-脑深部电刺激(DBS)作用机制示意图(由本文作者在参考文献[39]的基础上绘制)。A:丘脑底核的抑制;B:黑质控制系统;C:皮质-丘脑通路;D:食欲素调控

Figure 1 Schematic diagram of the mechanism of subthalamic nucleus-deep brain stimulation (DBS; Drawn by the authors of this article based on reference [39])

著提高生活质量,且对认知功能无不利影响<sup>[24]</sup>。相关研究还提到,丘脑底核-DBS 治疗癫痫可能出现运动收缩、感觉异常、眼睛偏差等与运动相关的常见并发症,这些可通过调整刺激接触点和刺激参数减轻<sup>[40]</sup>。总体来看,植入永久性刺激装置的风险较低,刺激相关不良反应与刺激参数和靶点选择有关,且可通过调整参数解决<sup>[56-57]</sup>。

#### 六、小结与展望

综上所述,丘脑底核-DBS 作为一种神经调控疗法,为起源于运动皮质的难治性癫痫患者提供了新的治疗选择。该疗法在长期疗效和安全性方面均有一定优势,但仍存在局限性。因此,未来需开展更多大样本、多中心随机对照临床试验,以积累更多临床证据,为其在癫痫治疗中的应用提供可靠、更全面的支持。此外,丘脑底核-DBS 的抗癫痫机制仍需深入研究,以优化其在癫痫患者中的应用,例如可尝试联合使用食欲素受体拮抗剂与丘脑底核-DBS,以增强治疗效果。同时,探索非侵入性 DBS 技术,如经颅磁刺激结合其他技术模拟 DBS 效果,可减少手术创伤和并发症,提高治疗的可行性和安全性。随着成像技术的进步,借助功能磁共振成像等手段能更精准地定位丘脑底核及其亚核结构,实现个性化靶点定位,从而提升治疗效果、减少不良反应。另外,基于生物标志物的反馈系统等闭环装置,已在迷走神经刺激、反应性神经刺激等其他神经调控疗法中被证实有效,但目前丘脑底核-DBS 治疗癫痫仍以开环刺激为主,闭环刺激尚未广泛应用。未来需研究最佳脑电图生物标志物,以实现闭环刺激,进而提升治疗的精准性与安全性。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 孔德明: 酝酿、设计、撰写论文;刘家豪、傅如婷、刘媛媛、方立雅、李佳蔚、曾佩: 文献收集、分析整理;郭津: 研究指导、论文修改、经费支持

#### 参 考 文 献

- Gonzalez-Viana E, Sen A, Bonnon A, et al. Epilepsies in children, young people, and adults: summary of updated NICE guidance[J]. *BMJ*, 2022, 378: o1446. DOI: 10.1136/bmj.o1446.
- Klein P, Kaminski RM, Koeppe M, et al. New epilepsy therapies in development[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2024, 23(9): 682-708. DOI: 10.1038/s41573-024-00981-w.
- 朱遂强, 黄珊珊. 耐药性癫痫的治疗[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57(9): 931-935. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240622-00427.  
Zhu SQ, Huang SS. Treatment of drug resistant epilepsy[J]. *Chin J Neurol*, 2024, 57(9): 931-935. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240622-00427.
- Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: a review[J]. *JAMA*, 2015, 313(3): 285-293. DOI: 10.1001/jama.2014.17426.
- Yan H, Ren L, Yu T. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for epilepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(6): 798-804. DOI: 10.1111/ane.13707.
- Foutz TJ, Wong M. Brain stimulation treatments in epilepsy: Basic mechanisms and clinical advances[J]. *Biomed J*, 2022, 45(1): 27-37. DOI: 10.1016/j.bj.2021.08.010.
- Davis P, Gaitanis J. Neuromodulation for the treatment of epilepsy: a review of current approaches and future directions[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(7): 1140-1154. DOI: 10.1016/j.clinthera.2020.05.017.
- Xue T, Chen S, Bai Y, et al. Neuromodulation in drug-resistant epilepsy: a review of current knowledge[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(6): 786-797. DOI: 10.1111/ane.13696.
- Fasano A, Eliashiv D, Herman ST, et al. Experience and consensus on stimulation of the anterior nucleus of thalamus for epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2021, 62(12): 2883-2898. DOI: 10.1111/epi.17094.
- Vitek JL, Jain R, Chen L, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(6): 491-501. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30108-3.
- 周潇依, 毛志群, 赵志鸿. 帕金森病脑深部电刺激术后表现为节段性肌张力障碍的剂峰异动 1 例[J]. *中华神经科杂志*, 2025, 58(3): 308-312. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240704-00459.  
Zhou XY, Mao ZQ, Zhao ZH. Peak-dose dyskinesia presenting as segmental dystonia after deep brain stimulation in Parkinson's disease: a case report[J]. *Chin J Neurol*, 2025, 58(3): 308-312. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240704-00459.
- 王梦莹, 胡峰, 舒凯, 等. 脑深部电刺激术治疗耐药性癫痫研究进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(3): 173-178. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.03.005.  
Wang MY, Hu F, Shu K, et al. Research of deep brain stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy[J]. *Chinese Journal of Contemporary Neurology and Neurosurgery*, 2023, 23(3): 173-178. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2023.03.005.
- Shen B, Shi Y, Fu Y, et al. Deep brain stimulation on cognition in epilepsy: a concentration on learning and memory[J]. *Brain Res Bull*, 2024, 219: 111134. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2024.111134.
- 黄文敏, 操德智. 新型神经调控技术在儿童药物难治性癫痫的应用展望[J]. *癫痫杂志*, 2025, 11(1): 50-56. DOI: 10.7507/2096-0247.202411007.  
Huang WM, Cao DZ. Prospects for the Application of Novel neuroregulation techniques in drug-resistant epilepsy in children[J]. *Journal of Epilepsy*, 2025, 11(1): 50-56. DOI: 10.7507/2096-0247.202411007.
- Vetkas A, Fomenko A, Germann J, et al. Deep brain stimulation targets in epilepsy: systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(3): 513-524. DOI: 10.1111/epi.17157.
- Perez-Malagon CD, Lopez-Gonzalez MA. Epilepsy and deep brain stimulation of anterior thalamic nucleus[J]. *Cureus*, 2021, 13(9): e18199. DOI: 10.7759/cureus.18199.
- Rodriguez-Rojas R, Pineda-Pardo JA, Mañez-Miro J, et al. Functional topography of the human subthalamic nucleus: relevance for subthalamotomy in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(2): 279-290. DOI: 10.1002/mds.28862.
- Emmi A, Antonini A, Macchi V, et al. Anatomy and

- connectivity of the subthalamic nucleus in humans and non-human primates[J]. *Front Neuroanat*, 2020, 14: 13. DOI: 10.3389/fnana.2020.00013.
- [19] Emmi A, Campagnolo M, Stocco E, et al. Neurotransmitter and receptor systems in the subthalamic nucleus[J]. *Brain Struct Funct*, 2023, 228(7): 1595-1617. DOI: 10.1007/s00429-023-02678-z.
- [20] Prasad AA, Wallén-Mackenzie Å. Architecture of the subthalamic nucleus[J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 78. DOI: 10.1038/s42003-023-05691-4.
- [21] Barbier M, Risold PY. Understanding the significance of the hypothalamic nature of the subthalamic nucleus[J]. *eNeuro*, 2021, 8(5): ENEURO.0116-21.2021. DOI: 10.1523/ENEURO.0116-21.2021.
- [22] Basinger H, Joseph J. *Neuroanatomy, subthalamic nucleus [M/OL]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022[2025-04-23]. <https://www.statpearls.com/point-of-care/29646>.
- [23] Wang X, Du J, Wang D, et al. Long-term outcome of unilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for a patient with drug-resistant focal myoclonic seizure[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(1): 18-18. DOI: 10.21037/atm.2019.12.43.
- [24] Shan M, Mao H, Hu T, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for a patient with drug resistant juvenile myoclonic epilepsy: 1 year follow-up[J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(10): 4997-5002. DOI: 10.1007/s10072-024-07553-1.
- [25] Yan H, Wang X, Zhang X, et al. Deep brain stimulation for patients with refractory epilepsy: nuclei selection and surgical outcome[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1169105. DOI: 10.3389/fneur.2023.1169105.
- [26] Benabid AL, Minotti L, Koussié A, et al. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luyssi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report[J]. *Neurosurgery*, 2002, 50(6): 1385-1391; discussion 1391-1392. DOI: 10.1097/00006123-200206000-00037.
- [27] Chabardès S, Kahane P, Minotti L, et al. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus[J]. *Epileptic Disord*, 2002, 4 Suppl 3: S83-S93.
- [28] Wille C, Steinhoff BJ, Altenmüller DM, et al. Chronic high-frequency deep-brain stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood-report of five cases[J]. *Epilepsia*, 2011, 52(3): 489-496. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02884.x.
- [29] 徐欣, 凌至培, 余新光, 等. 脑深部电刺激治疗药物难治性癫痫: 5 个不同刺激靶点的长期临床效果比较[J]. *临床神经外科杂志*, 2021, 18(4): 404-408, 413. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2021.04.010.
- Xu X, Ling ZP, Yu XG, et al. Deep brain stimulation for intractable epilepsy: a long-term clinical comparison of five different stimulating targets[J]. *Journal of Clinical Neurosurgery*, 2021, 18(4): 404-408, 413. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2021.04.010.
- [30] Ren L, Yu T, Wang D, et al. Subthalamic Nucleus stimulation modulates motor epileptic activity in humans [J]. *Ann Neurol*, 2020, 88(2): 283-296. DOI: 10.1002/ana.25776.
- [31] Cui Z, Wang J, Mao Z, et al. Long-term efficacy of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with pharmacologically intractable epilepsy: a case series of six patients[J]. *Epileptic Disord*, 2023, 25(5): 712-723. DOI: 10.1002/epd2.20129.
- [32] Yang AI, Isbaine F, Alwaki A, et al. Multitarget deep brain stimulation for epilepsy[J]. *J Neurosurg*, 2024, 140(1): 210-217. DOI: 10.3171/2023.5.JNS23982.
- [33] Baumgartner AJ, Thompson JA, Kern DS, et al. Novel targets in deep brain stimulation for movement disorders [J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(4): 2593-2613. DOI: 10.1007/s10143-022-01770-y.
- [34] Cagnan H, Denison T, McIntyre C, et al. Emerging technologies for improved deep brain stimulation[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(9): 1024-1033. DOI: 10.1038/s41587-019-0244-6.
- [35] Zhang F, Wang F, Li W, et al. Relationship between electrode position of deep brain stimulation and motor symptoms of Parkinson's disease[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 122. DOI: 10.1186/s12883-021-02148-1.
- [36] Horn A, Li N, Dembek TA, et al. Lead-DBS v2: towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging[J]. *Neuroimage*, 2019, 184: 293-316. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.068.
- [37] Di Giacopo A, Baumann CR, Kurthen M, et al. Selective deep brain stimulation in the substantia nigra reduces myoclonus in progressive myoclonic epilepsy: a novel observation and short review of the literature[J]. *Epileptic Disord*, 2019, 21(3): 283-288. DOI: 10.1684/epd.2019.1072.
- [38] King-Stephens D. Is STN Neuromodulation of focal motor seizures ready for prime time? [J]. *Epilepsy Curr*, 2021, 21(2): 83-84. DOI: 10.1177/1535759720987833.
- [39] Xue T, Wang S, Chen S, et al. Subthalamic nucleus stimulation attenuates motor seizures via modulating the nigral orexin pathway[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1157060. DOI: 10.3389/fnins.2023.1157060.
- [40] Yan H, Ren L, Yu T. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for epilepsy[J]. *Acta Neuro Scand*, 2022, 146(6): 798-804. DOI: 10.1111/ane.13707.
- [41] 遇涛. 个体化脑刺激: 神经调控治疗难治性癫痫的新方向 [J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(17): 2117-2122. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.17.001.
- Yu T. Individualized brain stimulation strategy: a new perspective of neuromodulation for refractory epilepsy [J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2022, 38(17): 2117-2122. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2022.17.001.
- [42] Bröer S. Not part of the temporal lobe, but still of importance? Substantia nigra and subthalamic nucleus in epilepsy[J]. *Front Syst Neurosci*, 2020, 14: 581826. DOI: 10.3389/fnsys.2020.581826.
- [43] Sobstyl M, Kożuch N, Iwaniuk-Gugała M, et al. Deep brain stimulation in a patient with progressive myoclonic epilepsy and ataxia due to potassium channel mutation (MEAK). A case report and review of the literature[J]. *Epilepsy Behav Rep*, 2023, 24: 100627. DOI: 10.1016/j.ebr.2023.100627.
- [44] Brodovskaya A, Shiono S, Kapur J. Activation of the basal ganglia and indirect pathway neurons during frontal lobe seizures[J]. *Brain*, 2021, 144(7): 2074-2091. DOI: 10.1093/brain/awab119.
- [45] Elias GJB, Loh A, Gwon D, et al. Deep brain stimulation of the brainstem[J]. *Brain*, 2021, 144(3): 712-723. DOI: 10.1093/brain/awaa374.



[46] Li GY, Zhuang QY, Zhang XY, et al. Ionic mechanisms underlying the excitatory effect of orexin on rat subthalamic nucleus neurons[J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 153. DOI: 10.3389/fncel.2019.00153.

[47] Sheng Q, Xue Y, Wang Y, et al. The subthalamic neurons are activated by both orexin-A and orexin-B[J]. Neuroscience, 2018, 369: 97-108. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.11.008.

[48] Dong X, Ye W, Tang Y, et al. Wakefulness-promoting effects of lateral hypothalamic area-deep brain stimulation in traumatic brain injury-induced comatose rats: upregulation of  $\alpha$ 1-adrenoceptor subtypes and downregulation of gamma-aminobutyric acid  $\beta$  receptor expression via the orexins pathway[J]. World Neurosurg, 2021, 152: e321-e331. DOI: 10.1016/j.wneu.2021.05.089.

[49] Celli R, Luijtelar GV. The orexin system: a potential player in the pathophysiology of absenceepilepsy[J]. Curr Neuropharmacol, 2022, 20(7): 1254-1260. DOI: 10.2174/1570159X19666211215122833.

[50] Konduru SR, Isaacson JR, Lasky DJ, et al. Dual orexin antagonist normalized sleep homeostatic drive, enhanced GABAergic inhibition, and suppressed seizures after traumatic brain injury[J]. Sleep, 2022, 45(12): zsac238. DOI: 10.1093/sleep/zsac238.

[51] Samzadeh M, Papuč E, Furtak-Niczyporuk M, et al. Decreased cerebrospinal fluid orexin-A (hypocretin-1) concentrations in patients after generalized convulsive status epilepticus[J]. J Clin Med, 2020, 9(10): 3354. DOI: 10.3390/jcm9103354.

[52] Li HT, Viskaitis P, Bracey E, et al. Transient targeting of hypothalamic orexin neurons alleviates seizures in a mouse model of epilepsy[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 1249. DOI: 10.1038/s41467-024-45515-5.

[53] Herrera ML, Suller-Marti A, Parrent A, et al. Stimulation of the anterior nucleus of the thalamus for epilepsy: a canadian experience[J]. Can J Neurol Sci, 2021, 48(4): 469-478. DOI: 10.1017/cjn.2020.230.

[54] Salanova V, Sperling MR, Gross RE, et al. The SANTÉ study at 10 years of follow-up: effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy[J]. Epilepsia, 2021, 62(6): 1306-1317. DOI: 10.1111/epi.16895.

[55] Sobstyl M, Stapińska-Syniec A, Rylski M. Deep brain stimulation for the treatment of refractory and super-refractory status epilepticus[J]. Seizure, 2020, 81: 58-62. DOI: 10.1016/j.seizure.2020.07.022.

[56] Simpson HD, Schulze-Bonhage A, Cascino GD, et al. Practical considerations in epilepsy neurostimulation[J]. Epilepsia, 2022, 63(10): 2445-2460. DOI: 10.1111/epi.17329.

[57] Ryvlin P, Rheims S, Hirsch LJ, et al. Neuromodulation in epilepsy: state-of-the-art approved therapies[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(12): 1038-1047. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00300-8.

· 消息 ·

中华神经科杂志 6 篇论文入选领跑者 5000——中国精品科技期刊顶尖学术论文

近日,中国科学技术信息研究所在北京召开了 2025 年“中国科技论文统计结果发布会”。本次会议公布了 2024 年度“领跑者 5000——中国精品科技期刊顶尖学术论文(F5000)”论文名单。本刊有 6 篇论文入选“领跑者 5000(F5000)中国精品科技期刊顶尖学术论文”[表 1, 排名不分先后, 均可登陆我刊官网(<http://www.ecjn.org.cn>)下载。]。

领跑者 F5000 是由中国科学技术信息研究所建设的论文成果展示平台,旨在进一步推动我国科技期刊的发展、提高其整体水平、更好地宣传和利用我国优秀学术成果,更为中国作者融入国际学术共同体提供了一条高效渠道。其通过严格定量分析和同行评议推荐相结合的方式,从“中国精品科技期刊”中遴选出著录内容完整、学术水平和影响力较高的科技论文入选 F5000。入选论文均为各学科前 1% 高被引论文,能够反映期刊所在学科领域的最高学术水平。

在此,向各位入选文章的作者表示祝贺!也向长期以来支持我刊、将优秀论文投给我刊的广大作者表示衷心感谢,愿能携手共进,百尺竿头再进一步!

中华神经科杂志编辑部

表 1 2024 年中华神经科杂志入选领跑者 5000——中国精品科技期刊顶尖学术论文的 6 篇论文

第一作者	标题	作者单位	发表年份
关鸿志	病毒性脑炎的诊治	中国医学科学院北京协和医院	2022
吴思渺	应当提倡大面积脑梗死后恶性脑水肿的预防理念及其研究	四川大学华西医院	2020
李柱一	重症肌无力的诊断与治疗	解放军空军军医大学第二附属医院	2022
肖波	浅谈癫痫的自身免疫机制	中南大学湘雅医院	2024
李柠肖	帕金森病与多系统萎缩患者直立性低血压异同点研究	首都医科大学宣武医院	2024
倪俊	尤瑞克林用药时长对急性缺血性脑卒中患者疗效和安全性的影响——RESK 研究亚组分析	中国医学科学院北京协和医院; 哈尔滨医科大学附属第二医院; 江苏大学附属医院; 沈阳医学院附属中心医院; 丹东市人民医院; 哈尔滨市第一医院; 福建省立医院; 复旦大学附属中山医院; 首都医科大学宣武医院; 首都医科大学附属北京同仁医院; 北京大学第一医院	2024

