

脑深部电刺激术治疗药物难治性癫痫进展与展望

胡天棋 解虎涛 张建国

【摘要】 药物难治性癫痫是癫痫管理的重大挑战,约 50% 患者不具备致痫灶切除术的适应证。脑深部电刺激术在药物难治性癫痫的治疗中展现出良好的应用前景。本文系统回顾脑深部电刺激术治疗药物难治性癫痫的发展历程,总结主要刺激靶点的临床疗效及潜在调控机制,分析其适用的癫痫类型及相应模式,并在此基础上进一步探讨网络调控、参数优化及闭环刺激等前沿发展方向,旨在为药物难治性癫痫的精准调控与机制研究提供参考。

【关键词】 耐药性癫痫; 深部脑刺激法; 丘脑底核; 丘脑枕; 丘脑髓板内核; 海马; 综述

【中图分类号】 R741;R651

Deep brain stimulation in drug - resistant epilepsy: current status and future perspectives

HU Tian-qi¹, XIE Hu-tao¹, ZHANG Jian-guo^{1,2}

¹Center of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University; Beijing Neurosurgical Institute; Beijing Key Laboratory of Neurostimulation, Beijing 100070, China

²National Engineering Research Center for Neuromodulation, Beijing 100084, China

Corresponding author: ZHANG Jian-guo (Email: zjguo73@126.com)

【Abstract】 Drug-resistant epilepsy remains a major challenge in management of epilepsy, with approximately half of patients being unsuitable candidates for resective surgery. In recent years, deep brain stimulation (DBS), as a neuromodulation therapy, has demonstrated promising potential. This review summarizes recent advances in DBS for drug-resistant epilepsy, focusing on major stimulation targets and their associated neurophysiological mechanisms. We also discuss the suitability of various DBS targets for different epilepsy types and provide perspectives on future directions, including individualized adjustment of stimulation parameters and the development of closed-loop stimulation, aiming to inform clinical practice and guide further research in the management of drug-resistant epilepsy.

【Key words】 Drug resistant epilepsy; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Pulvinar; Intralaminar thalamic nuclei; Hippocampus; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82171442, 82401713), and Postdoctoral Fellowship Program of China Postdoctoral Science Foundation (No. GZC20231742).

Conflicts of interest: none declared

癫痫是常见慢性神经系统疾病,以反复发作作为临床特征,发作形式多样,病因复杂。据 2025 年全

球疾病负担(GBD)报告,全球癫痫患者已经超过 5200 万例,中国约 680 万例(含台湾地区)^[1]。其中约 30% 患者经规范化抗癫痫发作药物(ASM)治疗后无法有效控制发作,称为药物难治性癫痫^[2]。致痫灶切除术是首选治疗方案,且高度依赖致痫灶的精确定位和可切除性。然而,临床实践中约 50% 药物难治性癫痫患者因致痫灶位于功能区、多灶分布或定位不明确,不宜手术切除^[3],此类患者长期暴露于频繁发作的风险中,生活质量显著下降,亟待新的有效治疗方法。以脑深部电刺激术(DBS)为代表的神经调控技术为药物难治性癫痫的治疗提供了

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2026.01.008

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82171442);
国家自然科学基金资助项目(项目编号:82401713);国家资助博士
后研究人员计划(项目编号:GZC20231742)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科学中心 北京市神经外科研究所 神经电刺激研究与治疗北京市重点实验室(胡天棋,解虎涛,张建国);100084 北京,神经调控国家工程研究中心(张建国)

通讯作者:张建国,Email: zjguo73@126.com

新选择,并逐步进入临床应用阶段^[4];中央中核(CM)、丘脑枕等新兴靶点亦日益受到关注。近年来,随着神经影像学、神经电生理学等多模态技术的发展,脑深部电刺激术的作用机制研究不断深入,不同刺激靶点在癫痫网络调控中的功能差异成为研究重点^[5]。本文系统回顾脑深部电刺激术治疗药物难治性癫痫的发展历程,梳理主要刺激靶点的临床疗效及潜在调控机制,以期对药物难治性癫痫的精准神经调控提供参考。

一、脑深部电刺激术治疗药物难治性癫痫的发展历程

1976年,Cooper教授团队首次通过电刺激小脑部分控制药物难治性癫痫发作,开启了脑深部电刺激术在癫痫领域的探索^[6]。随着Papez回路在癫痫发病机制中关键作用的提出^[7],丘脑前核(ANT)作为Papez回路的中枢节点成为研究重点,并逐步成为药物难治性癫痫脑深部电刺激术的刺激靶点,尤其在颞叶癫痫(TLE)等局灶性癫痫中显示出良好疗效^[8]。2010年,SANTE(Stimulation of the Anterior Nucleus of the Thalamus for Epilepsy)试验系统验证了ANT-DBS对药物难治性癫痫的疗效与安全性^[9],推动该项技术同年获得欧洲CE认证,并于2018年获得美国食品与药品管理局(FDA)批准,成为首个获批用于癫痫的刺激靶点。自2013年起,我国多个癫痫中心先后开始尝试脑深部电刺激术治疗药物难治性癫痫,初期的刺激靶点聚焦于丘脑前核,并逐步建立起一套较完善的治疗方案,涵盖术前致痫灶评估、靶点定位、电极植入及术后刺激参数调控等方面,推动了我国脑深部电刺激术在药物难治性癫痫治疗中的规范化和临床应用进程^[10];同时,丘脑前核也作为我国首个药物难治性癫痫的刺激靶点,于2016年获得国家药品监督管理局(NMPA)批准^[10]。然而,目前国内尚无关于脑深部电刺激术治疗药物难治性癫痫的临床指南,针对这一局限性,2020年首都医科大学附属北京天坛医院牵头发布《北京天坛医院ANT-DBS治疗药物难治性癫痫指导手册》(https://www.sohu.com/a/437809013_130047),标志着我国在该领域进入标准化、系统化发展阶段。除丘脑前核外,其他潜在刺激靶点也在不断探索中,主要包括用于特发性全面性癫痫的中央中核、用于运动性癫痫的丘脑底核(STN)和海马等^[11],拓展了不同类型药物难治性癫痫的治疗选择,为患者提供了新的治疗方向(表1)。

表1 药物难治性癫痫脑深部电刺激术的发展历程

Table 1. Developmental timeline of DBS for drug-resistant epilepsy

年份	里程碑事件
1976年	小脑电刺激术治疗癫痫的首次报道
1987年	ANT-DBS治疗癫痫的首次报道;CM-DBS治疗癫痫的首次报道
2000年	海马电刺激治疗癫痫的首次报道
2002年	STN-DBS治疗癫痫的首次报道
2010年	首个针对ANT-DBS的随机对照试验——SANTE发布结果
2013年	首都医科大学附属北京天坛医院、首都医科大学宣武医院等开始探索性应用DBS治疗癫痫
2018年	FDA批准ANT-DBS用于治疗癫痫
2020年	首都医科大学附属北京天坛医院发布《北京天坛医院ANT-DBS治疗药物难治性癫痫指导手册》
2022年	首个CM-DBS治疗LGS的随机对照试验——ESTEL发布结果
2023年	ANT-DBS真实世界研究——MORE发布结果

ANT, anterior nucleus of the thalamus, 丘脑前核; DBS, deep brain stimulation, 脑深部电刺激术; CM, centromedian nucleus, 中央中核; STN, subthalamic nucleus, 丘脑底核; FDA, Food and Drug Administration, 美国食品与药品管理局; LGS, Lennox-Gastaut syndrome, Lennox-Gastaut综合征

二、脑深部电刺激术治疗药物难治性癫痫现状

近年来,脑深部电刺激术在药物难治性癫痫中的应用不断拓展,形成以多靶点、多机制为基础的干预体系。刺激靶点主要包括丘脑前核、中央中核、丘脑底核、丘脑枕和海马等(图1),这些靶点各具解剖特征及网络连接属性,适用于不同类型药物难治性癫痫,并通过调控特定神经回路或神经网络减少发作频率(表2)^[9,12-21]。

1. 丘脑前核 位于丘脑前部,邻近内囊,是Papez回路的关键节点之一^[22]。作为目前临床应用最为成熟的刺激靶点,丘脑前核是唯一获得FDA、欧洲CE及中国NMPA三重认证的靶点。ANT-DBS主要适用于局灶性癫痫,尤其是颞叶癫痫和额叶癫痫,且对局灶性进展为双侧强直阵挛发作(FBTCS)和局灶知觉损害性发作(FIAS)的控制效果良好^[22]。SANTE试验报道了110例药物难治性癫痫患者行ANT-DBS后的10年随访结果,术后1、5和7年发作频率平均减少41%、69%和66%,至第10年达75%,其中持续随访的62例患者中46例(74.19%)达“应答者”标准(即发作频率减少 $\geq 50%$)^[8]。MORE(Medtronic Registry for Epilepsy)研究亦显示,药物难治性癫痫患者行ANT-DBS后5年发作频率平均减少56%,应答率为40%^[23]。一项纳入23项临床研究计330例药物难治性癫痫患者的Meta分析显示,

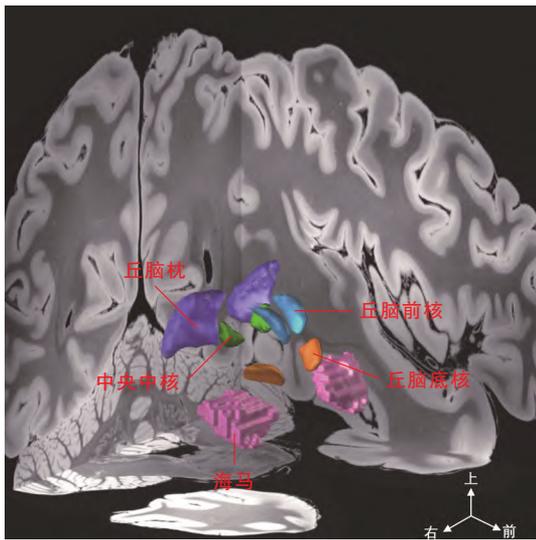


图 1 药物难治性癫痫脑深部电刺激术的主要刺激靶点
Figure 1 Targets of DBS for drug-resistant epilepsy.

ANT-DBS 后发作频率平均减少 61%，进一步验证其有效性^[24]。脑深部电刺激术成功的关键在于精确定位刺激靶点，ANT-DBS 的最佳刺激靶点位于丘脑前核前腹侧部，毗邻乳头丘脑束末端^[25]，接收来自乳头体的投射纤维，同时与海马、前额皮质（PFC）、眶额皮质（OFC）和扣带回等部位存在广泛连接。目前，ANT-DBS 多采用开关交替（开 1 min-关 5 min）的间歇性刺激模式，常用刺激电压约 5 V，刺激频率以 130~150 Hz 的高频为主，脉宽 90 μs ^[23]。尽管有针对低频刺激疗效的初步探索，但关于更佳刺激频率仍缺乏明确共识^[11]。ANT-DBS 的抗癫痫机制涉及多层面，核心在于通过调节 Papez 回路及其相关边缘系统，抑制异常神经网络的激活与同步放电^[26]。Papez 回路主要由海马、穹窿、乳头体、丘脑前核和扣带回等组成，在癫痫网络中发挥重要功能连接与信号转导作用^[27]。丘脑前核作为该回路的中继核团，接收乳头丘脑束传入，并投射至边缘皮质。从致痫灶分布看，颞叶癫痫主要起源于海马、杏仁核和内侧颞叶，额叶癫痫则与背外侧前额皮质（DLPFC）和眶额皮质相关^[28]。上述脑区通过直接或间接通路与丘脑前核相连，提示 ANT-DBS 可以通过调控上述结构，纠正异常的颞叶和额叶癫痫网络，控制癫痫发作^[29]。

2. 中央中核 位于丘脑髓板内侧核群后部、第三脑室外侧偏后下方，是丘脑板内侧核群的重要组成部分。与丘脑前核相比，中央中核具有更广泛的

连接，接收来自皮质、前庭核、苍白球、上丘、网状结构和脊髓丘脑束的传入，并投射至纹状体等结构，是丘脑-皮质-脑干网络的关键节点，故更适用于全面性癫痫。Velasco 等^[30-31]率先将中央中核作为全面性癫痫脑深部电刺激术的刺激靶点，发作频率平均减少 80%，初步验证 CM-DBS 的临床疗效。一项纳入 8 项临床研究计 90 例药物难治性癫痫患者的 Meta 分析显示，CM-DBS 后发作频率平均减少 73%，尤以非典型失神发作（AAS）、强直阵挛发作等疗效更为显著，为该项技术在全面性癫痫中的应用提供了有力支持^[24]。值得注意的是，Lennox-Gastaut 综合征（LGS）作为一种典型特发性全面性癫痫，其病理生理学基础与广泛的丘脑-皮质-脑干网络密切相关，鉴于中央中核在调节皮质与基底节网络活动中起关键作用，CM-DBS 在 Lennox-Gastaut 综合征中的治疗潜力引发广泛关注。2022 年，Dalic 等^[14]开展针对 Lennox-Gastaut 综合征的前瞻性双盲随机对照试验——ESTEL（Electrical Stimulation of the Thalamus for Epilepsy of Lennox - Gastaut Phenotype），共纳入 19 例患者，随机予以 CM-DBS 和假刺激，CM-DBS 后 3 个月发作频率减少 53.8%，证实了 CM-DBS 治疗 Lennox-Gastaut 综合征的有效性。目前，CM-DBS 的刺激参数尚未形成统一标准，不同研究之间异质性较大，刺激电压 1~10 V、刺激频率 5~145 Hz、脉宽 60~450 μs ，持续刺激与循环刺激均有应用^[32-34]，未来尚待进一步探索个体化刺激参数。CM-DBS 治疗全面性癫痫的最佳刺激靶点位于中央中核前部和下外侧缘，邻近中央中核与丘脑腹外侧核交界处的“小细胞区”，并延伸至邻近丘脑腹外侧后部^[34]，与中央前回、额上回内侧部、壳核和脑桥被盖部存在广泛连接，表明 CM-DBS 可能通过刺激上述结构调节 Lennox-Gastaut 综合征等全面性癫痫涉及的癫痫网络^[33]。Lennox-Gastaut 综合征患者脑电图（EEG）表现为广泛性尖慢复合波和全面性阵发性快速活动（GPFA），以及阵发性快速活动伴额叶皮质、顶叶皮质和脑干上行网状系统的激活，并可在中央中核内记录到相关局部场电位（LFP）^[35]。EEG-fMRI 研究显示，阵发性快速活动首先出现于皮质，继而在中央中核出现同步放电，进一步支持皮质驱动-丘脑介导的发作扩散模式^[36]。上述研究表明，Lennox-Gastaut 综合征等全面性癫痫网络由额叶皮质、丘脑髓板内侧核群和脑干上行网状系统共同组成，中央中核起连接大脑皮质、基底节与脑干的

表 2 药物难治性癫痫脑深部电刺激术刺激靶点的相关研究

Table 2. Studies on DBS targets for drug-resistant epilepsy

文献来源	刺激靶点	适用癫痫类型	临床疗效	调控机制	证据等级
SANTE 试验 ^[9] (2010); MORE 研究 ^[12] (2023)	丘脑前核	局灶性癫痫,特别是颞叶 癫痫、额叶癫痫	10 年平均发作频率减少 75%; 颞叶 癫痫、额叶癫痫控制较好	调控 Papez 回路与边缘系统	I 级证据
Velasco 等 ^[13] (2006); ESTEL 试验 ^[14] (2022)	中央中核	特发性全面性癫痫	发作频率减少约 80%	调控丘脑-皮质-脑干网络	II 级证据
Benabid 等 ^[15] (2002); Wille 等 ^[16] (2011)	丘脑底核	运动性癫痫、进行性肌阵 挛性癫痫	发作频率减少 30%~100%, 运动性 癫痫改善	调控基底神经节-丘脑-皮质 回路	III 级证据
Pizzo 等 ^[17] (2024); Chandran 等 ^[18] (2025); Yang 等 ^[19] (2023)	丘脑枕	颞叶癫痫、后头部癫痫	发作频率减少 70%, 高频刺激效果 良好	通过颞-丘脑枕束调控颞顶 枕叶	III 级证据
Velasco 等 ^[20] (2007); Cukiert 等 ^[21] (2014)	海马	颞叶癫痫	发作频率减少 > 80%, 且可保护记 忆、语言等功能	直接作用于致痫灶, 与 Papez 回路耦合	II 级证据

关键节点作用。故 CM-DBS 可抑制皮质过度放电, 调节基底节与脑干兴奋性, 调控丘脑-皮质-脑干网络, 阻断病理性脑电信号传递, 达到控制癫痫发作的效果。

3. 丘脑底核 是基底神经节-丘脑-皮质运动回路的关键节点。作为临床应用最成熟的刺激靶点之一, STN-DBS 广泛应用于帕金森病、肌张力障碍等运动障碍疾病的治疗^[37]。2002 年, Benabid 等^[15]首次报告 1 例接受单侧 STN-DBS 的运动性癫痫患者, 术后 30 个月内发作频率减少 81%。他们后续又报告了 3 例接受 STN-DBS 的药物难治性癫痫患者, 术后发作频率均显著减少^[38]。此外, 亦有 STN-DBS 用于治疗进行性肌阵挛性癫痫(PME)的报道, Wille 等^[16]对 5 例进行性肌阵挛性癫痫患者行 STN-DBS 联合黑质网状部(SNr)脑深部电刺激术, 术后发作频率减少 30%~100%, 且生活自理能力和生活质量显著提高。安徽医科大学第一附属医院报道 1 例接受 STN-DBS 的青少年肌阵挛性癫痫(JME)患儿, 术后 1 年发作频率减少 87%^[39]。但上述研究样本量较小, 且均为单中心回顾性研究或者病例报告, 证据等级不足以支持明确的临床推荐。2022 年, 首都医科大学宣武医院牵头开展一项多中心随机对照临床试验(试验编号: NCT06248333), 旨在系统评估 STN-DBS 治疗局灶性运动性癫痫的有效性与安全性, 均采用 > 100 Hz 的高频刺激, 刺激强度多为 2~3 V, 期待该项研究可以提供更高等级的循证医学证据^[40]。STN-DBS 的抗癫痫机制可能与其在基底神经节-丘脑-皮质运动回路中的调控作用密切相关。Baker 等^[41]发现, 刺激丘脑底核可能引发辅助运动皮质(SMA)和初级运动皮质的诱发电位。Prabhu 等^[42]在非人灵长类动物模型中发现, 高频刺激丘脑

底核可通过干扰异常皮质同步活动减少癫痫发作, 表明 STN-DBS 对皮质运动有明确的远程调节效应。基于立体定向脑电图(SEEG)的研究显示, 丘脑底核与皮质致痫灶之间的放电传播具有高度同步性, 且丘脑底核内可记录到与皮质发作起始区同步的低幅快速活动, > 100 Hz 的高频刺激可显著减少发作间期痫样放电(IEDs)和 100 Hz 以上的高频振荡(HFO), 并有效抑制皮质运动区的痫样放电^[43]。亦有研究显示, 高频刺激丘脑底核可通过抑制丘脑底核-黑质回路, 抑制运动性癫痫发作, 强调了高频 STN-DBS 的疗效^[44]。上述研究均表明, 丘脑底核可以作为基底神经节-丘脑-皮质运动回路的关键调控节点, 通过高频刺激抑制丘脑底核功能性活动, 阻断病理性同步放电, 控制癫痫发作。

4. 丘脑枕 是丘脑中体积最大的神经核团, 其内侧部与颞叶、顶叶和枕叶皮质之间存在密集的双向连接^[45]。立体定向脑电图研究显示, 颞叶癫痫早期即存在内侧丘脑枕受累, 表明其在颞叶癫痫网络中具有重要作用, 促使丘脑枕脑深部电刺激术逐渐受到关注^[46]。Filipescu 等^[47]报告 8 例接受丘脑枕脑深部电刺激术的颞叶癫痫患者, 其中 5 例术后发作严重程度显著降低。此外, 丘脑枕脑深部电刺激术对后头部癫痫的疗效被逐渐探索。Yang 等^[19]报告 2 例顶叶癫痫患者, 术后 1 年发作频率均减少 > 50%。Chandran 等^[18]报告 5 例接受双侧丘脑枕脑深部电刺激术的患者(包括颞叶癫痫 2 例、后头部癫痫 2 例、全面性癫痫 1 例), 其结果显示, 2 例颞叶癫痫患者的致残性癫痫发作完全消失, 仅存在先兆发作; 2 例后头部癫痫患者发作频率减少 > 70%; 1 例全面性癫痫患者发作频率减少 > 50%。上述研究初步证实丘脑枕脑深部电刺激术在颞叶癫痫和后头

部癫痫治疗中的潜力,值得注意的是,该项研究均选择 130 或 145 Hz 的高频刺激。Acerbo 等^[48]发现,10 Hz 和 > 90 Hz(特别是 130 和 150 Hz)的丘脑枕脑深部电刺激术均可显著减少致痫灶过度功能连接,提示高频刺激适用于丘脑枕,为刺激参数的选择提供了依据。丘脑枕与海马、杏仁核、颞极等颞叶边缘结构以及顶叶、枕叶等皮质区域存在广泛双向连接,特别是内侧丘脑枕^[45]。立体定向脑电图研究显示,颞叶癫痫发作时丘脑枕存在与上述结构相似的异常放电模式,且在刺激皮质数十毫秒内即产生响应,提示丘脑枕与皮质之间存在连接^[49];局灶性进展为双侧强直阵挛发作和大多数局灶知觉损害性发作早期即累及丘脑枕,并迅速扩散至对侧神经核团^[50]。MRI 和 SPECT 研究显示,颞叶癫痫或后头部癫痫患者丘脑枕常呈异常 DWI 或 FLAIR 成像信号改变^[51]。上述研究均为丘脑枕在痫样放电传播中的地位提供了佐证,并认为丘脑枕可通过颞-丘脑枕束发挥抗癫痫作用^[52]。颞-丘脑枕束连接丘脑枕与前颞叶,并延伸至颞极,同时与顶叶、枕叶形成紧密连接,高频刺激丘脑枕可能阻断丘脑与上述结构之间通路的异常信号转导,从而阻断痫样放电在皮质间的扩散路径,实现网络层面的癫痫发作调控^[53]。未来丘脑枕在癫痫网络中的调控方式可通过电生理检测、结构与功能影像学分析及神经网络建模等多模态研究进一步阐明。

5. 海马 是颞叶癫痫的主要起源区域,与杏仁核、扣带回、前额皮质和丘脑等区域存在广泛连接,在颞叶癫痫产生和传播中发挥关键作用^[54]。海马切除术可能导致语言和记忆障碍,故 > 1/3 的颞叶癫痫患者不宜行海马切除术^[55]。海马作为刺激靶点可为此类患者提供替代性治疗方案。Velasco 等^[20]开展的双盲前瞻性试验纳入 9 例颞叶癫痫患者,均接受海马电刺激,术后 18 个月发作频率平均减少 83%,且均达“应答者”标准。Cukiert 等^[56]随后开展一项前瞻性队列研究,9 例接受海马电刺激的颞叶癫痫患者平均随访 30 个月,发作频率减少 87%,且局灶知觉性发作(FAS)和局灶知觉损害性发作均显著减少。此外,接受海马电刺激的药物难治性癫痫患者未见明显的记忆力或语言功能下降,提示其在减少癫痫发作的同时兼具保护记忆、语言等功能的作用^[57]。尽管上述研究证实海马电刺激对癫痫有效,但目前仍存争议。刺激侧别方面,单侧或双侧刺激的优劣尚无一致性结论。刺激参数方面,通常

采用高频刺激(≥ 130 Hz)^[58],而 Lim 等^[59]对比 5 Hz 与 140 Hz 的刺激频率后发现,二者控制癫痫发作效果相近。癫痫小鼠模型显示,低频刺激抑制癫痫发作的同时,还有助于保护认知功能^[60]。因此,海马电刺激的侧别和最佳刺激参数尚待进一步明确。脑电图研究显示,海马电刺激可以显著减少发作期尖波和低频振荡,表明其可有效阻断致痫灶的异常同步放电,抑制发作起始与扩散^[61]。在神经网络层面,海马电刺激可以通过调节边缘系统和脑默认网络(DMN)影响痫样放电传导通路。海马与丘脑前核在发作期呈现明显的病理性同步放电,提示二者可能通过 Papez 回路形成耦合^[62],与 ANT-DBS 通过中继核团调控神经回路不同,海马脑深部电刺激术直接作用于致痫灶,具有更高的定位精度和靶点特异性。在刺激靶点方面,前内侧海马可能是关键刺激靶点^[63],为优化靶点提供依据。此外,海马硬化与海马脑深部电刺激术疗效呈负相关,提示结构性病变可能限制海马脑深部电刺激术的调控能力^[64]。

三、脑深部电刺激术治疗药物难治性癫痫的未来展望

随着对癫痫发病机制认识的不断深入,癫痫逐渐从“局部致痫灶异常放电”模式转变为“神经网络异常活动”模式,传统以致痫灶为核心的局部模型被“癫痫是一种神经网络疾病”的观念所取代。最新观点认为,癫痫发作源于神经网络中多个关键节点的异常放电及其相互作用,无论是局灶性癫痫还是全面性癫痫,均与宏观神经网络的改变相关^[65]。2022 年,Piper 等^[66]提出“网络引导下的癫痫神经调控”概念,强调通过识别并干预癫痫相关神经网络关键节点,实现较靶向传统致痫灶更系统的调控策略。因此,精准定位癫痫相关神经网络及其关键枢纽区域,并以此指导刺激靶点的选择及刺激参数的调整,将成为未来癫痫神经调控的核心方向。

在以癫痫相关神经网络精准调控为目标的引导下,基于个体化神经影像学、电生理学与连接组学数据的虚拟脑(TVB)技术及癫痫数字孪生脑模型平台日趋成熟,可动态模拟癫痫网络活动,辅助识别个性化病理网络与干预节点,为实现精准化脑深部电刺激术提供了理论与技术支撑^[67-68]。现有的脑深部电刺激术主要通过是在发作间期提供刺激以抑制癫痫网络的兴奋性,反应性神经电刺激(RNS)系统则在发作期提供刺激以及时终止发作,结合二者优势,根据癫痫不同阶段(发作前期、发作期、发作

间期)神经电活动特征,实时动态调整刺激频率、强度和模式,在癫痫发作起始期阻断痫样放电,并在发作间期抑制癫痫网络的兴奋性,以实现多维度调控,是未来发展趋势^[69]。脑深部电刺激术在脑机接口(BCI)领域也展现出巨大潜力,相较于非侵入性脑电图,脑深部电刺激术的刺激电极可长期稳定采集脑深部核团局部场电位,为疾病状态解码与实时神经反馈提供高质量信号源。脑深部电刺激术与脑机接口融合发展,不仅有助于癫痫发作预测与闭环干预的实现,也为认知功能评估、脑功能重塑等更广泛的神经康复提供技术平台。

技术进步的同时,推动国家层面平台建设与多中心合作是我国癫痫事业持续、健康发展的关键。中国抗癫痫协会(CAAE)打造的“CAAEE 癫痫地图”构建覆盖全国 418 家医疗中心的三级癫痫诊疗网络,为癫痫规范化治疗提供了支撑。我国癫痫中心不断增多、诊疗日益规范,得益于全国神经内科、神经外科、儿科及电生理科同道的共同努力。加强跨学科协作、推动临床-基础一体化研究,将有助于中国癫痫神经调控技术在全球舞台上占据更重要的位置。

综上所述,脑深部电刺激术为药物难治性癫痫提供了新的治疗选择,并逐步迈向以神经网络为核心的精准调控新时代。未来应结合网络调控、闭环控制、个体优化等多种策略,脑深部电刺激术有望实现从经验式治疗向智能化、个体化干预的转型,为更多药物难治性癫痫患者带来实质性获益。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] GBD Epilepsy Collaborators. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021[J]. *Lancet Public Health*, 2025, 10:e203-e227.
- [2] Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Blumcke I. Adult epilepsy[J]. *Lancet*, 2023, 402:412-424.
- [3] Zhang YM, Wei YM, Tang ZG. Progress in surgical diagnosis and treatment of drug-resistant epilepsy[J]. *Shen Jing Sun Shang Yu Gong Neng Chong Jian*, 2023, 18:346-348.[张洋铭,魏怡名,唐振刚. 难治性癫痫的外科诊疗进展[J]. *神经损伤与功能重建*, 2023, 18:346-348.]
- [4] Zhang JG, Xie HT, Yang AC. Neuromodulation: clinical advances and future perspectives[J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2025, 25:1-10.[张建国,解虎涛,杨岸超. 神经调控技术临床应用进展与展望[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2025, 25:1-10.]
- [5] Trevelyan AJ, Marks VS, Graham RT, Denison T, Jackson A, Smith EH. On brain stimulation in epilepsy[J]. *Brain*, 2025, 148:746-752.
- [6] Riklan M, Cullinan T, Shulman M, Cooper IS. A psychometric study of chronic cerebellar stimulation in man[J]. *Biol Psychiatry*, 1976, 11:543-574.
- [7] Togo M, Lyu D, Huang W, Pantis S, Fisher R, Matsumoto R, Buch V, Parvizi J. Electrophysiological connections linking medial pulvinar, anterior nuclei of the thalamus and the hippocampus[J]. *Brain*, 2025, 148:4315-4324.
- [8] Salanova V, Sperling MR, Gross RE, Irwin CP, Vollhaber JA, Giftakis JE, Fisher RS; SANTÉ Study Group. The SANTÉ study at 10 years of follow-up: effectiveness, safety, and sudden unexpected death in epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2021, 62:1306-1317.
- [9] Fisher R, Salanova V, Witt T, Worth R, Henry T, Gross R, Oommen K, Osorio I, Nazzaro J, Labar D, Kaplitt M, Sperling M, Sandok E, Neal J, Handforth A, Stern J, DeSalles A, Chung S, Shetter A, Bergen D, Bakay R, Henderson J, French J, Baltuch G, Rosenfeld W, Youkiliš A, Marks W, Garcia P, Barbaro N, Fountain N, Bazil C, Goodman R, McKhann G, Babu Krishnamurthy K, Papavassiliou S, Epstein C, Pollard J, Tonder L, Grebin J, Coffey R, Graves N; SANTE Study Group. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2010, 51:899-908.
- [10] Xu C, Qi L, Wang X, Schaper FLWVJ, Wu D, Yu T, Yan X, Jin G, Wang Q, Wang X, Huang X, Wang Y, Chen Y, Liu J, Wang Y, Horn A, Fisher RS, Ren L. Functional connectomic profile correlates with effective anterior thalamic stimulation for refractory epilepsy[J]. *Brain Stimul*, 2023, 16:1302-1309.
- [11] Gouveia FV, Warsi NM, Suresh H, Matin R, Ibrahim GM. Neurostimulation treatments for epilepsy: deep brain stimulation, responsive neurostimulation and vagus nerve stimulation[J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21:e00308.
- [12] Peltola J, Colon AJ, Pimentel J, Coenen VA, Gil-Nagel A, Gonçalves Ferreira A, Lehtimäki K, Ryvlin P, Taylor RS, Ackermans L, Ardesch J, Bentes C, Bosak M, Burneo JG, Chamadoira C, Elger CE, Eröss L, Fabo D, Faulkner H, Gawlowicz J, Gharabaghi A, Iacoangeli M, Janszky J, Järvenpää S, Kaufmann E, Kho KH, Kumlien E, Laufs H, Lettieri C, Linhares P, Noachtar S, Parrent A, Patarraia E, Patel NK, Peralta AR, Rúcz A, Campos AR, Rego R, Ricciuti RA, Rona S, Rouhl RPW, Schulze-Bonhage A, Schuurman R, Sprengers M, Sufianov A, Temel Y, Theys T, Van Paesschen W, Van Roost D, Vaz R, Vonck K, Wagner L, Zwemmer J, Abouihia A, Brionne TC, Gielen F, Boon PAJM; MORE Study Group. Deep brain stimulation of the anterior nucleus of the thalamus in drug-resistant epilepsy in the MORE Multicenter Patient Registry[J]. *Neurology*, 2023, 100:e1852-e1865.
- [13] Velasco AL, Velasco F, Jiménez F, Velasco M, Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Fanghanel G, Boleaga B. Neuromodulation of the centromedian thalamic nuclei in the treatment of generalized seizures and the improvement of the quality of life in patients with Lennox-Gastaut syndrome[J]. *Epilepsia*, 2006, 47:1203-1212.
- [14] Dalic LJ, Warren AEL, Bulluss KJ, Thevathasan W, Roten A, Churilov L, Archer JS. DBS of thalamic centromedian nucleus for Lennox-Gastaut syndrome (ESTEL trial)[J]. *Ann Neurol*, 2022, 91:253-267.
- [15] Benabid AL, Minotti L, Koussié A, de Saint Martin A, Hirsch E. Antiepileptic effect of high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus (corpus luyisi) in a case of medically intractable epilepsy caused by focal dysplasia: a 30-month follow-up: technical case report[J]. *Neurosurgery*, 2002, 50:1385-1392.
- [16] Wille C, Steinhoff BJ, Altenmüller DM, Staack AM, Bilic S, Nikkhah G, Vesper J. Chronic high-frequency deep-brain

- stimulation in progressive myoclonic epilepsy in adulthood: report of five cases[J]. *Epilepsia*, 2011, 52:489-496.
- [17] Pizzo F, Carron R, Laguitton V, Clement A, Giusiano B, Bartolomei F. Medial pulvinar stimulation for focal drug-resistant epilepsy: interim 12-month results of the PULSE study [J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1480819.
- [18] Chandran AS, Joshi S, Suresh S, Savarraj J, Snyder K, Vasconcellos FN, Vakilna YS, Modiano YA, Pati S, Tandon N. Efficacy of neuromodulation of the pulvinar nucleus for drug-resistant epilepsy[J]. *Epilepsia*, 2025, 66:1059-1070.
- [19] Yang AI, Isbaine F, Alwaki A, Gross RE. Multitarget deep brain stimulation for epilepsy[J]. *J Neurosurg*, 2023, 140:210-217.
- [20] Velasco AL, Velasco F, Velasco M, Trejo D, Castro G, Carrillo-Ruiz JD. Electrical stimulation of the hippocampal epileptic foci for seizure control: a double-blind, long-term follow-up study [J]. *Epilepsia*, 2007, 48:1895-1903.
- [21] Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Lima AM. Seizure outcome after hippocampal deep brain stimulation in a prospective cohort of patients with refractory temporal lobe epilepsy[J]. *Seizure*, 2014, 23:6-9.
- [22] Fisher RS. Deep brain stimulation of thalamus for epilepsy[J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 179:106045.
- [23] Kaufmann E, Peltola J, Colon AJ, Lehtimäki K, Majtanik M, Mai JK, Bóné B, Bentes C, Coenen V, Gil-Nagel A, Goncalves-Ferreira AJ, Rylvlin P, Taylor R, Brionne TC, Gielen F, Song S, Boon P; MORE Study Group. Long-term evaluation of anterior thalamic deep brain stimulation for epilepsy in the European MORE registry[J]. *Epilepsia*, 2024, 65:2438-2458.
- [24] Vetkas A, Fomenko A, Germann J, Sarica C, Iorio-Morin C, Samuel N, Yamamoto K, Milano V, Cheyuo C, Zemmar A, Elias G, Boutet A, Loh A, Santyr B, Gwun D, Tasserie J, Kalia SK, Lozano AM. Deep brain stimulation targets in epilepsy: systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus [J]. *Epilepsia*, 2022, 63:513-524.
- [25] Vetkas A, Germann J, Elias G, Loh A, Boutet A, Yamamoto K, Sarica C, Samuel N, Milano V, Fomenko A, Santyr B, Tasserie J, Gwun D, Jung HH, Valiante T, Ibrahim GM, Wennberg R, Kalia SK, Lozano AM. Identifying the neural network for neuromodulation in epilepsy through connectomics and graphs [J]. *Brain Commun*, 2022, 4:fcac092.
- [26] Zhang Y, Wu X, Ding J, Su B, Chen Z, Xiao Z, Wu C, Wei D, Sun J, Luo F, Yin H, Fan H. Wireless-powering deep brain stimulation platform based on 1D-structured magnetoelectric nanochains applied in antiepilepsy treatment [J]. *ACS Nano*, 2023, 17:15796-15809.
- [27] Marchesi O, Bonacchi R, Valsasina P, Rocca MA, Filippi M. Resting state effective connectivity abnormalities of the Papez circuit and cognitive performance in multiple sclerosis [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27:3913-3919.
- [28] Sainburg LE, Janson AP, Johnson GW, Jiang JW, Rogers BP, Chang C, Englot DJ, Morgan VL. Structural disconnection relates to functional changes after temporal lobe epilepsy surgery [J]. *Brain*, 2023, 146:3913-3922.
- [29] Aiello G, Ledergerber D, Dubcek T, Stieglitz L, Baumann C, Polania R, Imbach L. Functional network dynamics between the anterior thalamus and the cortex in deep brain stimulation for epilepsy[J]. *Brain*, 2023, 146:4717-4735.
- [30] Velasco F, Velasco M, Jiménez F, Velasco AL, Brito F, Rise M, Carrillo-Ruiz JD. Predictors in the treatment of difficult-to-control seizures by electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus[J]. *Neurosurgery*, 2000, 47:295-305.
- [31] Velasco F, Velasco M, Ogarrio C, Fanghanel G. Electrical stimulation of the centromedian thalamic nucleus in the treatment of convulsive seizures: a preliminary report [J]. *Epilepsia*, 1987, 28:421-430.
- [32] Yang JC, Bullinger KL, Isbaine F, Alwaki A, Opri E, Willie JT, Gross RE. Centromedian thalamic deep brain stimulation for drug-resistant epilepsy: single-center experience [J]. *J Neurosurg*, 2022, 137:1591-1600.
- [33] Warren AEL, Dalic LJ, Bulluss KJ, BAppSci AR, Thevathasan W, Archer JS. The optimal target and connectivity for deep brain stimulation in Lennox-Gastaut syndrome [J]. *Ann Neurol*, 2022, 92:61-74.
- [34] Park S, Permezel F, Agashe S, Osman G, Simpson HD, Miller KJ, Van Gompel JJ, Starnes K, Lundstrom BN, Worrell GA, Gregg NM. Centromedian thalamic deep brain stimulation for idiopathic generalized epilepsy: connectivity and target optimization [J]. *Epilepsia*, 2024, 65:e197-e203.
- [35] Warren AEL, Harvey AS, Vogrin SJ, Bailey C, Davidson A, Jackson GD, Abbott DF, Archer JS. The epileptic network of Lennox-Gastaut syndrome: cortically driven and reproducible across age [J]. *Neurology*, 2019, 93:e215-e226.
- [36] Dalic LJ, Warren AEL, Young JC, Thevathasan W, Roten A, Bulluss KJ, Archer JS. Cortex leads the thalamic centromedian nucleus in generalized epileptic discharges in Lennox-Gastaut syndrome [J]. *Epilepsia*, 2020, 61:2214-2223.
- [37] Herz DM, Frank MJ, Tan H, Groppa S. Subthalamic control of impulsive actions: insights from deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2024, 147:3651-3664.
- [38] Chabardès S, Kahane P, Minotti L, Koussie A, Hirsch E, Benabid AL. Deep brain stimulation in epilepsy with particular reference to the subthalamic nucleus [J]. *Epileptic Disord*, 2002, 4 Suppl 3:S83-S93.
- [39] Shan M, Mao H, Hu T, Xie H, Ye L, Cheng H. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for a patient with drug resistant juvenile myoclonic epilepsy: 1 year follow-up [J]. *Neurol Sci*, 2024, 45:4997-5002.
- [40] Yan H, Ren L, Yu T. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for epilepsy [J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146:798-804.
- [41] Baker KB, Montgomery EB Jr, Rezai AR, Burgess R, Lüders HO. Subthalamic nucleus deep brain stimulus evoked potentials: physiological and therapeutic implications [J]. *Mov Disord*, 2002, 17:969-983.
- [42] Prabhu S, Chabardès S, Sherdil A, Devergnas A, Michallat S, Bhattacherjee M, Mathieu H, David O, Piallat B. Effect of subthalamic nucleus stimulation on penicillin induced focal motor seizures in primate [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8:177-184.
- [43] Ren L, Yu T, Wang D, Wang X, Ni D, Zhang G, Bartolomei F, Wang Y, Li Y. Subthalamic nucleus stimulation modulates motor epileptic activity in humans [J]. *Ann Neurol*, 2020, 88:283-296.
- [44] Xue T, Wang S, Chen S, Wang H, Liu C, Shi L, Bai Y, Zhang C, Han C, Zhang J. Subthalamic nucleus stimulation attenuates motor seizures via modulating the nigral orexin pathway [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17:1157060.
- [45] Cortes N, Ladret HJ, Abbas-Farishta R, Casanova C. The pulvinar as a hub of visual processing and cortical integration [J]. *Trends Neurosci*, 2024, 47:120-134.
- [46] Rosenberg DS, Mauguière F, Demarquay G, Rylvlin P, Isnard J, Fischer C, Guénot M, Magnin M. Involvement of medial pulvinar thalamic nucleus in human temporal lobe seizures [J]. *Epilepsia*, 2006, 47:98-107.
- [47] Filipescu C, Lagarde S, Lambert I, Pizzo F, Trébuchon A, McGonigal A, Scavarda D, Carron R, Bartolomei F. The effect

- of medial pulvinar stimulation on temporal lobe seizures [J]. *Epilepsia*, 2019, 60:e25-e30.
- [48] Acerbo E, Jegou A, Lagarde S, Pizzo F, Makhalova J, Trébuchon A, Bénar CG, Bartolomei F, Carron R. Frequency-specific alterations in brain connectivity induced by pulvinar stimulation[J]. *Epilepsia*, 2025, 66:2690-2702.
- [49] Rosenberg DS, Mauguière F, Catenox H, Faillenot I, Magnin M. Reciprocal thalamocortical connectivity of the medial pulvinar: a depth stimulation and evoked potential study in human brain[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19:1462-1473.
- [50] McGinn R, Von Stein EL, Datta A, Wu T, Lusk Z, Nam S, Dilts-Garcha M, Fisher RS, Buch V, Parvizi J. Ictal involvement of the pulvinar and the anterior nucleus of the thalamus in patients with refractory epilepsy [J]. *Neurology*, 2024, 103:e210039.
- [51] Sarria-Estrada S, Santamarina E, Quintana M, Pareto D, Sueiras M, Auger C, Toledo M, Rovira A. Magnetic resonance imaging findings in focal-onset status epilepticus [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29:3-11.
- [52] Vakilina YS, Chaitanya G, Hafeez MU, Ilyas A, Saranathan M, Gavvala J, Tandon N, Pati S. Pulvinar neuromodulation for seizure monitoring and network modulation in temporal plus epilepsy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2023, 10:1254-1259.
- [53] Serra C, Türe U, Kraysenbühl N, Şengül G, Yaşargil DC, Yaşargil MG. Topographic classification of the thalamus surfaces related to microneurosurgery: a white matter fiber microdissection study[J]. *World Neurosurg*, 2017, 97:438-452.
- [54] Witt JA, Becker AJ, Helmstaedter C. The multifactorial etiology of cognitive deficits in epilepsy and the neuropathology of mesial temporal lobe epilepsy beyond hyperphosphorylated tau [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19:3231-3232.
- [55] Ammothumkandy A, Corona L, Ravina K, Wolseley V, Nelson J, Atai N, Abedi A, Jimenez N, Armacost M, D'Orazio LM, Zuverza-Chavarría V, Cayce A, McCleary C, Nune G, Kalayjian L, Lee DJ, Lee B, Chow RH, Heck C, Russin JJ, Liu CY, Smith JAD, Bonaguidi MA. Human adult neurogenesis loss corresponds with cognitive decline during epilepsy progression [J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32:293-301.
- [56] Cukiert A, Cukiert CM, Burattini JA, Mariani PP. Long-term seizure outcome during continuous bipolar hippocampal deep brain stimulation in patients with temporal lobe epilepsy with or without mesial temporal sclerosis: an observational, open-label study[J]. *Epilepsia*, 2021, 62:190-197.
- [57] Wang S, Zhao M, Li T, Zhang C, Zhou J, Wang M, Wang X, Ma K, Luan G, Guan Y. Long-term efficacy and cognitive effects of bilateral hippocampal deep brain stimulation in patients with drug-resistant temporal lobe epilepsy [J]. *Neurosci*, 2021, 42:225-233.
- [58] Al-Kraimeen LM, Ababneh O, Yassin A. Deep brain stimulation targets in epilepsy: systematic review and meta-analysis of anterior and centromedian thalamic nuclei and hippocampus [J]. *Epilepsia*, 2022, 63:1883-1884.
- [59] Lim SN, Lee CY, Lee ST, Tu PH, Chang BL, Lee CH, Cheng MY, Chang CW, Tseng WE, Hsieh HY, Chiang HI, Wu T. Low and high frequency hippocampal stimulation for drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy [J]. *Neuromodulation*, 2016, 19:365-372.
- [60] Paschen E, Kleis P, Vieira DM, Heining K, Boehler C, Egert U, Häussler U, Haas CA. On-demand low-frequency stimulation for seizure control: efficacy and behavioural implications [J]. *Brain*, 2024, 147:505-520.
- [61] Nicolson A, Chadwick DW, Smith DF. The coexistence of idiopathic generalized epilepsy and partial epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2004, 45:682-685.
- [62] Sherdil A, Chabardès S, David O, Pierrat B. Coherence between the hippocampus and anterior thalamic nucleus as a tool to improve the effect of neurostimulation in temporal lobe epilepsy: an experimental study [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13:1678-1686.
- [63] Skelton HM, Bullinger K, Isbaine F, Lau JC, Willie JT, Gross RE. Optimal hippocampal targeting in responsive neurostimulation for mesial temporal lobe epilepsy [J]. *J Neurosurg*, 2024, 141:1105-1114.
- [64] Cendes F, Sakamoto AC, Spreafico R, Bingaman W, Becker AJ. Epilepsies associated with hippocampal sclerosis [J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 128:21-37.
- [65] Zijlmans M, Zweiphenning W, van Klink N. Changing concepts in presurgical assessment for epilepsy surgery [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15:594-606.
- [66] Piper RJ, Richardson RM, Worrell G, Carmichael DW, Baldeweg T, Litt B, Denison T, Tisdall MM. Towards network-guided neuromodulation for epilepsy [J]. *Brain*, 2022, 145:3347-3362.
- [67] Wang HE, Woodman M, Triebkorn P, Lemarechal JD, Jha J, Dollomaja B, Vattikonda AN, Sip V, Medina Villalon S, Hashemi M, Guye M, Makhalova J, Bartolomei F, Jirsa V. Delineating epileptogenic networks using brain imaging data and personalized modeling in drug-resistant epilepsy [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15:eabp8982.
- [68] Jirsa V, Wang H, Triebkorn P, Hashemi M, Jha J, Gonzalez-Martinez J, Guye M, Makhalova J, Bartolomei F. Personalised virtual brain models in epilepsy [J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22:443-454.
- [69] Yu T. Individualized brain stimulation strategy: a new perspective of neuromodulation for refractory epilepsy [J]. *Shi Yong Yi Xue Za Zhi*, 2022, 38:2117-2122. [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, 38:2117-2122.]

(收稿日期:2025-09-24)

(本文编辑:彭一帆)

下期内容预告 2026年第2期报道专题为痴呆及相关认知功能障碍,重点内容包括:阿尔茨海默病治疗新纪元:从对症干预到疾病修饰范式转变;阿尔茨海默病诊断规范专家共识;生物学标志物框架下认知功能障碍疾病辅助检查选择原则专家共识;《老年认知障碍患者多学科团队服务规范》解读;痴呆PET诊断现状与进展;阿尔茨海默病研究:MIND-CHINA队列国际映照及未来方向;阿尔茨海默病发病机制研究进展;阿尔茨海默病临床诊断与治疗进展;仑卡奈单抗治疗阿尔茨海默病临床研究进展;额颞叶痴呆研究进展;认知功能障碍疾病多模式认知康复干预