

经皮耳迷走神经刺激治疗难治性 癫痫的临床试验研究*

荣培晶^{1**}, 刘爱华^{2**}, 张建国^{3**}, 王玉平², 杨岸超³, 贲 卉¹, 李 亮¹, 李丽萍²,
宋 璐², 刘焕光³, 何 伟¹, 黄 凤¹, 李 霞¹, 刘儒鹏¹, 吴 鹏¹, 朱 兵^{1***}

(1. 中国中医科学院针灸研究所 北京 100700; 2. 首都医科大学附属宣武医院神经内科 北京 100053;
3. 天坛医院神经外科研究所 北京 100050)

摘 要:目的 本研究旨在探讨经皮(耳甲腔)电刺激耳迷走神经(ta-VNS)可否作为治疗难治性癫痫的一种有效方法。方法 采用经皮神经电刺激双盲法。首先,对 50 名难治性癫痫患者进行经皮电刺激耳迷走神经治疗(ta-VNS),初步观察治疗效果。然后,将另外 144 名癫痫患者随机分为 经皮电刺激耳迷走神经组(ta-VNS, n=98)和经皮电刺激非耳迷走神经组(tn-VNS, n=46)。每日治疗两次,共治疗 24 周。除了 ta-VNS 和 tn-VNS 组患者以外,其余同期入院患者均接受药物治疗。以校准恩格尔分级标准为疗效观察指标。在治疗后的第 8 周、第 16 周和第 24 周,对癫痫发作频率和严重程度进行评估。结果 前期研究中的 50 例癫痫患者,经过 8 周治疗后,6 例无癫痫发作,12 例发作频率分别减少了 50%~89%。经过 24 周治疗后,8 例无癫痫发作,2 例癫痫发作频率减少 $\geq 90\%$,9 例发作频率分别减少了 50%~89%。在 144 例癫痫患者的研究中,经过 8 周治疗后,ta-VNS 组的 98 例患者中 10 例无癫痫发作,6 例发作频率减少 $\geq 90\%$,25 例发作频率减少了 50%~89%。经过 24 周的治疗后,15 例无癫痫发作,6 例发作频率减少 $\geq 90\%$,26 例减少了 50%~89%。经过前 8 周的治疗,tn-VNS 对照组的 46 例患者重只有 3 例无癫痫发作,2 例患者减少 90%以上,9 例发作频率减少了 50%~89%。经过额外 16 周的 ta-VNS 治疗后,46 例患者中有 7 例无癫痫发作,14 例发作频率减少 50%~89%。各组间发作频率减少百分比差异显著($P<0.05$)。结论 ta-VNS 与 VNS 作用相类似,能够抑制癫痫发作,是一个安全、有效、经济且广泛适用的治疗难治性癫痫方法。

关键词: 难治性癫痫 迷走神经刺激 耳迷走神经分支 经耳甲腔刺激迷走神经

doi: 10.11842/wst.2013.09.028 中图分类号 R742.1 文献标识码 A

1 引言

癫痫是一种慢性神经系统疾病,在世界范围内

可影响所有年龄的人^[1]。在中国,癫痫的患病率估计约为 0.7% (约 900 万人)^[2]。由于目前的抗癫痫药物有不同的副作用^[3],因此寻找治疗难治性癫痫的有效方法就显得尤为重要。19 世纪美国神经生物学家

收稿日期:2013-03-17

修回日期:2013-04-17

* 科学技术部国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2011CB505200-01) 针刺对功能性肠病的双向调节效应及其机制,负责人 朱兵 科学技术部国家重点基础研究发展计划(“973”计划)(2012CB518503) 经穴效应循经特异性靶器官响应的生物学基础研究,负责人 荣培晶 国家自然科学基金委面上项目(C30973798) 耳针抗癫痫效应与耳甲-迷走神经联系,负责人 荣培晶 北京市卫生局首都医学发展科研基金(中医药类)(TCM-SF-2009-II-15) 耳针经皮电刺激治疗难治性癫痫的应用研究,负责人 刘爱华 科学技术部国家科技支撑“十二五”计划项目(2012BAF14B10): 外配式经耳穴迷走神经刺激仪的研发,负责人 荣培晶。

** 本文共同第一作者 荣培晶,刘爱华,张建国。

*** 通讯作者 朱兵,研究员,主要研究方向 针灸作用机理研究。

康宁首次提出,迷走神经电刺激 (Vagusnerve stimulation, VNS) 是一个确定的治疗癫痫的有效方法^[4]。1997 年,经美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准,在成年人和年龄超过 12 岁的青少年患者中,迷走神经电刺激疗法,被确定为治疗难治性局部性癫痫发作的辅助治疗方法^[5]。但在颈部植入电极,刺激左侧颈部迷走神经过程中,可能存在安全性和实用性的问题^[6]。孤束核 (Nucleus Tractus Solitarius, NTS) 被认为在迷走神经刺激治疗癫痫的机制中发挥了重要作用^[7]。外耳耳廓区域主要由迷走神经的分支 (Auricular Branch of vagus Nerve, ABVN) 支配,通常被称为 Alderman's 神经或 Arnold's 神经。本课题组以往的研究表明,ABVN 在大鼠 NTS 有直接投射,这被认为是耳-迷走神经联系的解剖学基础。刺激耳廓可通过抑制 NTS 神经元的激活而有效地抑制癫痫发作^[8,9]。在本研究中,我们研究了 ta-VNS 对难治性癫痫患者的抗惊厥作用,并试图将 VNS 作为癫痫治疗的一个安全而可行的方法。本研究在癫痫大鼠的预实验研究表明,电针大鼠耳甲区能够抑制孤束核神经元的癫痫样放电,使癫痫发作次数减少,EEG 明显改善。采用耳甲部针刺治疗癫痫病,是根据基础研究的一项创新,有

良好的推广应用前景,可广泛应用于家庭防治癫痫病的发作,大大降低治疗费用。本项研究已在中国临床试验注册中心注册 (注册号:ChiCTR-TRC-10001023),由中华人民共和国卫生部中国循证医学中心以及四川大学华西医院 (渥太华声明的成员) 资助。

2 方法

2.1 患者来源

选择 2008 年 12 月至 2011 年 12 月间北京三所医院 194 位癫痫患者,123 名男性和 71 名女性,平均年龄 (24.08±13.39) 岁,用于治疗癫痫并获得认证。这些癫痫患者包括 74 例 (37.56%) 复杂性局部性癫痫发作患者;44 例 (22.34%) 单纯性局部性癫痫发作患者;41 例 (20.81%) 包括继发全身发作的局部性癫痫发作患者;22 例 (11.17%) 复杂性局部性癫痫发作及继发全身发作的局部性癫痫发作患者;10 例 (5.08%) 包括复杂性局部性癫痫发作的单纯性发作患者,以及其余 6 例患者 (3.05%) 组成 (见表 1)。ta-VNS 组和 tn-VNS 组治疗前性别、年龄和发作频率间无显著性差异,具体表 2。

表 1 194 位癫痫患者中 ta-VNS 组和 tn-VNS 组基础资料

组别	性别/例数	性别/例数	年龄/岁	病程/年	癫痫发作类型
预试验	50	男/女(30/20)	25.22±13.11	12.07±8.19	·复杂性局部性癫痫发作(18 例) ·包括继发全身发作的局部性癫痫发作(9 例) ·单纯性局部性癫痫发作 (14 例) ·单纯性局部性癫痫发作和复杂性局部性癫痫发作(2 例) ·复杂性局部性癫痫发作和包括继发全身发作的局部性癫痫发作(7 例)
ta-VNS	98	男/女(64/34)	24.44±12.13	12.81±9.05	·复杂性局部性癫痫发作(35 例) ·包括继发全身发作的局部性癫痫发作 (24 例) ·单纯性局部性癫痫发作 (16 例) ·复杂性局部性癫痫发作和包括继发全身发作的局部性癫痫发作(13 例) ·单纯性局部性发作和复杂性局部性癫痫发作 (5 例) ·单纯性局部性癫痫发作和包括继发全身发作的局部性癫痫发作 (4 例) ·单纯性癫痫发作, 复杂性局部性癫痫发作和包括继发全身发作的局部性癫痫发作(1 例)
tn-VNS	46	男/女(29/17)	22.20±15.44	11.36±11.05	·复杂性局部性癫痫发作 (19 例) ·包括继发全身发作的局部性癫痫发作 (8 例) ·单纯性局部性癫痫发作 (13 例) ·复杂性局部性癫痫发作和包括继发全身发作的局部性癫痫发作(2 例) ·单纯性局部性发作和复杂性局部性癫痫发作(3 例) ·单纯性局部性癫痫发作和包括继发全身发作的局部性癫痫发作(1 例)

表 2 治疗前基础值

组别	年龄/岁	病程/年	发作频率
ta-VNS	24.44±12.13	12.62±9.06	84.61±14.71
tn-VNS	22.20±15.44	11.36±11.05	66.43±12.34
<i>P</i>	0.148	0.331	0.196

2.2 纳入标准

频繁而顽固的癫痫发作并伴有跌倒、受伤和生活质量的大幅降低,多种抗癫痫药物 (AEDs) 治疗至少一年 ;与身体或脑部两侧有关的和/或无限制的调查结果,头皮脑电图筛选后手术治疗的除外 ;年龄大于 12 岁和小于 65 岁者 ;一项能够显示每天发作次数的有效记录。

2.3 排除标准

癫痫伴有肿瘤、进行性脑病、进行性神经性疾病和其他严重疾病者 ;经过如皮质类固醇激素等药物治疗后,对中枢神经系统产生影响者。

2.4 试验流程

根据中国人体研究法律和“赫尔辛基宣言”规定,所有参与者均提供知情同意书 ;此项研究获得中国中医科学院机构审查委员会 (IRB) 的许可。在各医院的门诊部门,都将进行包括 MRI 和脑电图监测在内的各种体格检查,以评估患者是否符合入组标准。经过持续 8 周的电话随访后,后续工作开始展开。根据修正的恩格尔标准,在治疗后第 8 周、第 16 周和第 24 周,对入组患者的癫痫发作频率和严重程度进行了评估^[10]。将结果分为 4 组,Ⅰ :无癫痫发作,Ⅱ ,发作频率减少 ≥90%,Ⅲ :发作频率减少 50%~89%,Ⅳ :发作频率减少 <50%,包括无变化或恶化者。

2.4.1 描述性多中心试验研究

从 2008 年 11 月至 2010 年 6 月,在北京 3 个医疗中心首先进行癫痫治疗的试验研究。采用 ta-VNS 的方法,30 分钟/次,每天两次,持续 24 周。从 50 例药物难治性癫痫患者中收集数据。

2.4.2 双盲随机对照的多中心临床试验

符合标准的难治性癫痫患者

(年龄 12 至 65 岁) 共 144 人,将其以 2:1 的比例随机分为经皮电刺激耳迷走神经组 (ta-VNS, n=98) 和经皮电刺激非耳迷走神经组 (tn-VNS, n=46)。使用中心电话随机化程序 (样本大小 2.0)。患者和收集数据调查人员均不清楚治疗的分配情况。ta-VNS 组患者接受 24 周的 ta-VNS 治疗。tn-VNS 组的患者先接受 8 周的 tn-VNS 治疗,然后在接下来的 16 周接受 ta-VNS 治疗。 ta-VNS 和 tn-VNS 的每一步骤都将持续 30 分钟,每日 2 次。患者治疗后,每 24 周进行随访 (图 1)。此研究方案经中国中医科学院伦理委员会批准。

2.5 治疗

本研究使用经皮神经电刺激仪 (TENSsm ;苏州医疗器材有限公司)。将拥有三个碳浸渍的硅电极尖端的电极夹,通过金属丝与 TENS 连接,分别对耳部皮肤进行电刺激 ta-VNS 和 tn-VNS。将一个电极头作为它们的共同终端,其他两个电极头分别接于耳廓三角窝 (ta-VNS) 和外耳道 (tn-VNS) 的皮肤表面 (图 2)。双盲的结果将在 24 周的治疗结束后揭晓。

由资深医生对患者进行初步诊断,参与试验的

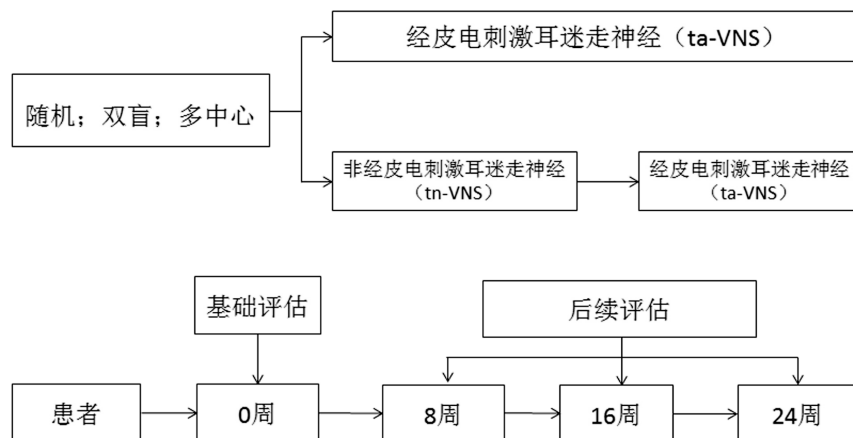


图 1 研究方案示意图

医生都在指定的治疗管理中进行了为期 120 小时的培训,并了解 TENS 的使用和操作规程。ta-VNS 和 tn-VNS 的刺激强度均为 1mA,频率为 20~30Hz,脉冲持续时间 ≤ 1 ms。在治疗过程中,患者每 4 周接受一次咨询。这些患者也接受了操作设备的基本训练,例如,打开和关闭 TENS,检查安装好的电池,维持现有的 TENS 流程。

患者将完成一份标准的调查问卷,该问卷内容包括人口特征、医疗行为史、癫痫发作的频率、治疗的频率、癫痫发作的条件(任何压力强度的变化)、副作用、自身或父母及其他监护人的其他因素。医生在治疗前和治疗后的 8 周、16 周和 24 周,给患者分发病例报告表。患者每 4 周将调查问卷装在密封的信封里,并同时发送到研究室。研究室将会在同一时间将后续的问卷交回到患者手中。根据新修定的恩格尔分级标准对主要结果进行评估^[10]。记录治疗前 8 周的发作频率,与治疗后进行比较。治疗结束后,对治疗后未见癫痫发作患者 EEG 变化进行分析。

接受 ta-VNS 或 tn-VNS 干预的同时,这些患者与先前一样接受相同剂量的抗癫痫药物的治疗。但其他影响中枢神经系统的药物如皮质类固醇激素等在 ta-VNS 治疗中存在潜在的反效影响,则需停止用药。

必须告知所有患者这项研究中的不同类型的治疗,而且这些治疗方法会产生好的疗效。

在改善机敏性、提高语言的沟通、记忆能力、增加学校或专业成果、改善情绪和癫痫发作的基础上,对生活质量(QOL)进行评估^[11]。

2.6 数据统计分析

由中国中医科学院临床数据中心,采用 SPSS 15.0 软件(SPSS 公司,芝加哥,IL,USA)进行统计分析。数据表示为平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm SE$)。治疗前后癫痫发作的频率分析采用配对样本检验。ta-VNS 和 tn-VNS 组发作频率之间的变化采用两个独立样本检验。使用双侧 Wilcoxon 秩和检验进行治疗后发作次数减少意义的评估, $P<0.05$ 认为具有统计学意义。

3 结果

整个治疗方案由 180 名癫痫患者(92.78%)共同完成,其中 14 例(7.22%)在没有统计学意义的情

况下由于症状没有改善而被剔除。根据新修恩格尔分级标准,将治疗前 8 周的发作频率与随机双盲对照多中心试验进行比较。

3.1 描述性的多中心试验

50 例难治性癫痫患者中有 48 例(94%)完成了为期 24 周的 ta-VNS 治疗试验研究。在 ta-VNS 干预 8 周后,50 例中,6 例(12%)未出现癫痫发作(恩格尔 I 级);12 例(24%)发作频率下降(50%~89%)(恩格尔 III 级);32 例(64%)发作频率没有明显变化(恩格尔 IV 级),如图 3 所示。

在 16 周和 24 周的维持治疗中,50 例患者中 8 例(16%)未出现明显的癫痫发作(恩格尔 I);2 例(4%)发作频率减少 $\geq 90\%$ (恩格尔 II);经过 16 周的治疗后 50 例中有 9 例发作频率减少 50%~89%

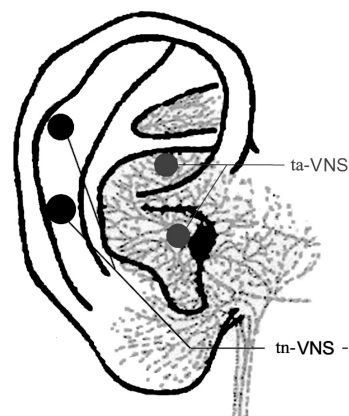


图 2 刺激区域示意图

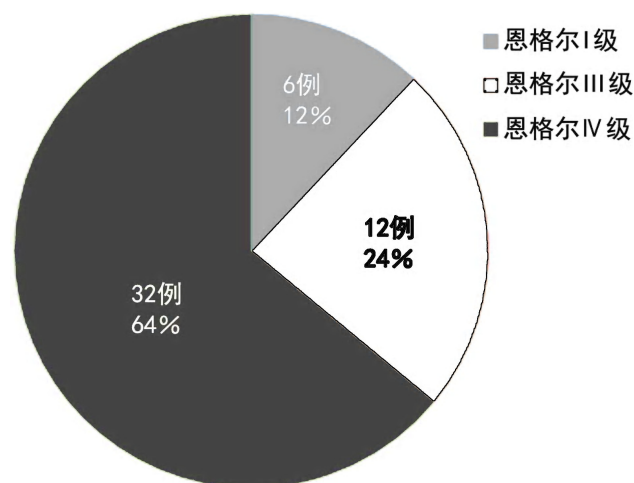


图 3 ta-VNS 干预 8 周后,癫痫发作情况

(恩格尔Ⅲ),但是 24 周治疗后就只有 10 例 (20%) 在这个范围内。与治疗前相比,ta-VNS 干预 8 周,16 周和 24 周后发作频率明显下降 ($P<0.05$)。ta-VNS 干预治疗 8 周,16 周和 24 周后,有 27 例患者的发作频率显著降低 ($P<0.05$)。

3.2 双盲随机对照多中心临床试验

根据新修恩格尔分级标准 2001 年对结果进行评价和分级,144 例患者中有 11 例 (7.6%) 的完整资料被剔除,原因是药物剂量改变或无任何原因(包括在无效统计)发生的后续治疗程序的中断,具体见表 3。

ta-VNS 干预 8 周后,ta-VNS 组 98 例患者中有 41 例 (41.84%) 经过治疗后发作频率降低,其中 10 例 (10.20%) 无癫痫发作(恩格尔 I),6 例 (6.12%) 发作频率降低 $\geq 90\%$ (恩格尔 II),25 例 (25.51%) 降低

50%~89% (恩格尔Ⅲ),57 例 (58.16%) 降低 $<50\%$ (恩格尔Ⅳ)。16 周治疗后疗效显示更佳。经过 24 周的治疗后,在 47 例 (47.96%,47/98) 症状改善的患者中,有 15 例 (15.31%) 未见癫痫发作(恩格尔 I),6 例 (6.12%) 发作频率降低 $\geq 90\%$ (恩格尔 II),26 (26.53%) 例发作频率降低 50%~89% (恩格尔Ⅲ)。具体见表 3,图 4。

与治疗前相比,ta-VNS 组在治疗 8 周、16 周和 24 周后的癫痫发作频率显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。具体见图 5。

8 周治疗后,对照组 (tn-VNS) 中 46 例患者中有 3 例 (6.52%) 无癫痫发作(恩格尔 I),2 例 (4.35%) 患者减少 90%以上(恩格尔 II),9 例 (19.57%) 患者癫痫发作频率为 50~89% (恩格尔Ⅲ)。治疗后 ta-VNS 组的癫痫发作频率显著低于 tn-VNS 组 ($P<$

表 3 不同疗程 ta-VNS 组和 tn-VNS 组疗效的比较

组别		ta-VNS 组 n=98 例数 (%)			tn-VNS 组 n=46 例数 (%)		
病程		8 周	16 周	24 周	8 周	16 周	24 周
新修恩格尔分级	I 级 无癫痫发作	10(10.20)	13(13.27)	15(15.31)	3(6.52)	5(13.51)	7(18.92)
	II 级 降低 $\geq 90\%$	6(6.12)	6(6.12)	6(6.12)	2(4.35)	1(2.70)	0(0.00)
	III 级 降低 50~90%	25(25.51)	31(31.63)	26(26.53)	9(19.57)	15(40.54)	14(37.84)
	IV 级:降低 $<50\%$	57(58.16)	48(48.98)	51(52.04)	32(69.57)	17(43.24)	17(43.24)

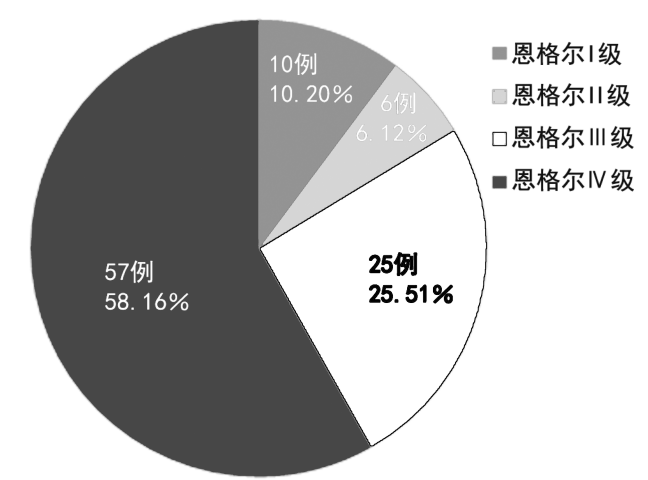


图 4 ta-VNS 干预 8 周后癫痫发作情况

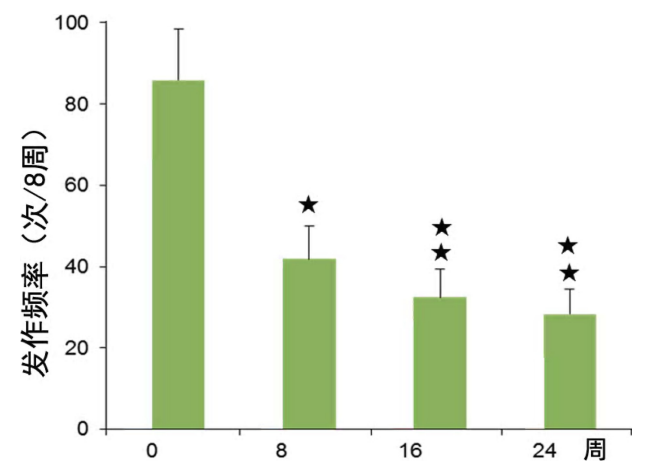


图 5 ta-VNS 组在治疗 8 周、16 周和 24 周后的癫痫发作频率
注 与治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

0.05)。具体见图 6。

另外,对照组 46 例患者,在接受 8 周的 tn-VNS 治疗后,转移到 ta-VNS 治疗组,并进行接下来 16 周的治疗。在接受 8 周 ta-VNS 的补充治疗后,46 例患者中有 5 例 (13.51%) 和 15 例 (40.54%) 无癫痫发作或发作频率分别降低 90% 以上和 50%~89%。接受 16 周 ta-VNS 补充治疗后,46 例中有 7 例 (18.92%) 无癫痫发作,14 例 (37.84%) 的发作频率降低到 50%~89%。可见在接受 8 周和 16 周的 ta-VNS 补充治疗后,癫痫发作频率显著下降。第 8 周后,与 tn-VNS 组和治疗前比较均有显著性差异 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$) ;具体见图 7。

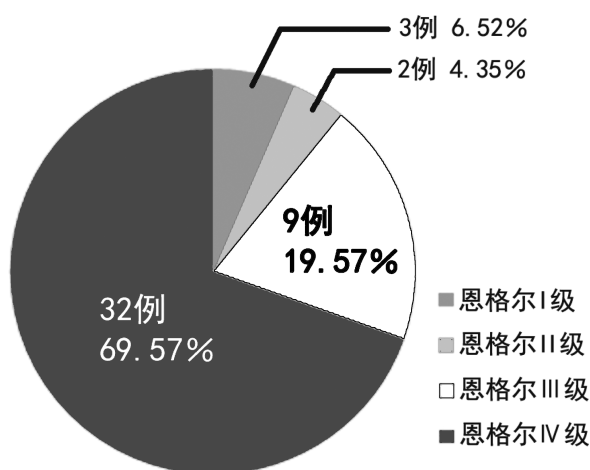


图 6 tn-VNS 干预 8 周后癫痫发作情况

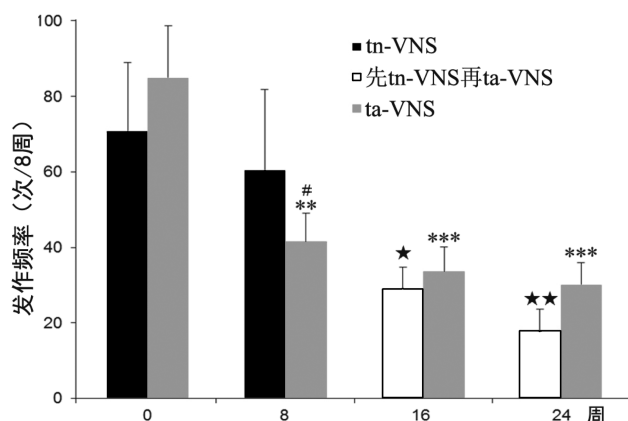


图 7 各组治疗前后癫痫发作频率的比较

注:与 tn-VNS 8 周比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与 ta-VNS 0 周比较,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;治疗 8 周后,ta-VNS 组与 tn-VNS 组比较,* $P<0.05$ 。

治疗后 8 周 ta-VNS 组癫痫发作频率减少的百分比为 45.92%,tn-VNS 组为 33.94%,这两个组群差异明显 ($P<0.05$)。

3.3 脑电图检测

记录 178 例患者 (141 例的试验研究的 ta-VNS 组和 37 例 tn-VNS 组) 的脑电图 (Electroencephalogram, EEG)。以 ta-VNS 干预前后脑电图的变化为基础,持续时间和刺激强度可确定。与治疗前相比,恩格尔分级 I-III 级癫痫发作的患者与 ta-VNS 治疗后相比,持续时间显著下降。具体图 8A。

脑电图显示在 ta-VNS 干预前,双侧前部大脑皮层在 Spike Foci 顶点 (主要集中在右侧) 活动异常。与 ta-VNS 治疗 24 周后相比,下降明显。此法治疗后,在所有通道上 (持续时间是小于 1 秒) 都会出现散射间歇的慢波和尖峰状慢波。恩格尔分级 II 级患者代表性的脑电图案例见图 8B。

3.4 生活质量评估

本研究发现 ta-VNS 治疗后患者的生活质量得到改善。通常 98 例患者中有 85 例 (86.74%) 机敏性加强,61 例 (62.25%) 语言交流能力增强,83 例行为能力改善。对照组 tn-VNS 中,接受额外 16 周 ta-VNS 治疗后,31% 的患者机敏性和语言交流能力得到改善。

3.5 不良反应

根据患者每天癫痫发作的记录发现,在治疗期间或治疗之后有 12 例患者 (6.19%) 出现局部皮肤瘙痒,8 例患者 (4.12%) 出现红色皮疹和肿胀,2 例患者 (1.03%) 出现头晕,但这些反应只持续大约 10~30 分钟,很少超过一个小时。

4 讨论

自 1994 年以来,VNS 已被认为是世界上治疗难治性癫痫有效而安全的方法。大约超过 50 000 例癫痫患者接受过迷走神经刺激治疗。因此,VNS 成为治疗难治性癫痫的一种有价值的选择。但事实上,有高达 50% 的患者经 VNS 治疗没有出现发作减少,大约 40%~50% 的患者发作频率减少 50% 左右^[10,12-16]。在本次研究中,具有高随访率的结果表明,癫痫发作频率减少了 75%,比 VNS 治疗大约降低 29.0%^[17]。证明外耳耳穴刺激是一种安全的治疗癫痫的方法^[18]。由于神经控制论假说系统测试和 VNS 植入手术费用昂贵,部分癫痫病患者难以负担。加之迷

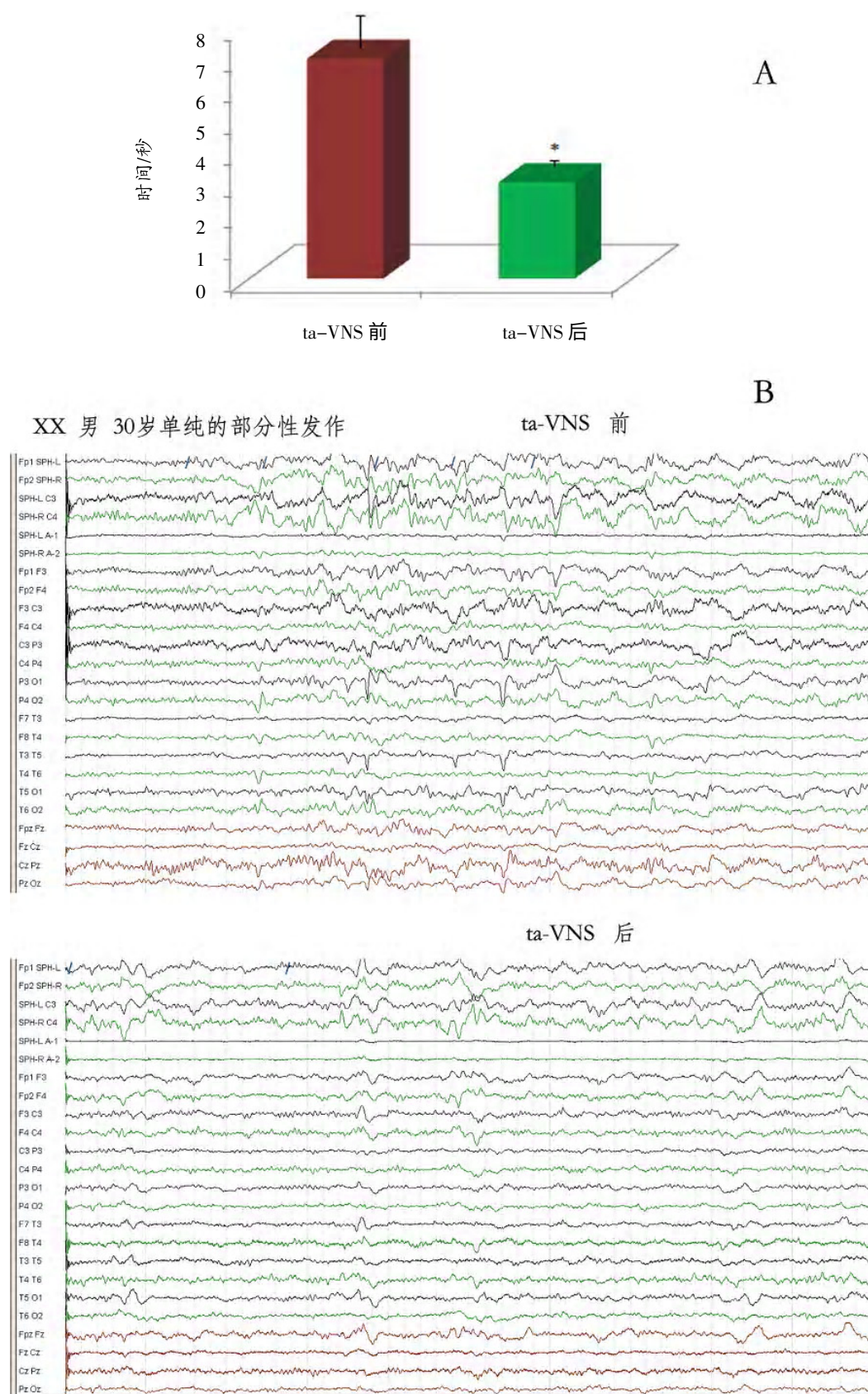


图 8 恩格尔分级 II 患者具有代表性的脑电图案例

走神经刺激疗法也有一定的副作用^[19],并且由于植入设备的电池寿命只在10年左右^[20],患者必须十年后更换设备。因此,耳廓刺激是一种有效的治疗难治性癫痫的方法,尤其是对于单纯性和青少年癫痫治疗显著。

ta-VNS 组和 tn-VNS 组比较证明,治疗8周以后,ta-VNS 组比 tn-VNS 组的发作频率明显降低,发作间隔时间明显延长。经过16周治疗后,接受 ta-VNS 干预治疗的癫痫患者,其治疗总有效率明显提高。

以往研究表明,NTS 神经元是外耳耳廓迷走神经的一个分支,在癫痫病大鼠模型中,通过经皮迷走神经电刺激,可有效抑制癫痫的发作。同样,经迷走神经刺激耳廓,可能通过“耳-迷走神经通路”对癫痫发作具有潜在的抑制作用。在小儿癫痫的治疗中 ta-VNS 可能比 VNS 更有效^[21~24]。美国 FDA 证实,虽然 VNS 的作用机制仍不清楚,但却是治疗药物性抑郁症的一种有效方法。生理和解剖学的研究表明,副交感神经传出活动是这些抗惊厥作用的基础^[25]。有些研究人员提出,迷走神经刺激可能通过减少丘脑活动而降低癫痫的发作频率。F-18 氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描 (Positron Emission Tomography, PET) 观察显示,某 31 岁的男性癫痫病患者,其丘脑的代谢能力下降^[26]。

以往研究表明,左侧迷走神经的抗癫痫刺激可激活一些前脑结构,这些结构包括后皮质杏仁核,扣带回和扣带皮层,腹内侧核和弓状核,并随后在这些区域引起特定的 fos-基因表达。在脑干迷走神经核中检测到一个特定的免疫标记物提示,经 VNS 激活的多个脑结构对于癫痫的产生或发作规律是非常重要的。这些结构可能介导 VNS 产生抗癫痫的效果^[27]。

有报道称,接受 ta-VNS 治疗的患者不仅可降低发作频率和持续时间,还可以改善生活质量。例如在机敏性、更好的语言技巧、记忆、教育、工作、交流、情绪和发作时间密集性等方面都得到改善。本项研究表明,接受 ta-VNS 干预治疗8周以后,癫痫患者的发作频率、发作持续时间、意识恢复时间和白天发作事件,均比接受 tn-VNS 干预的患者显著减少。

5 结论

ta-VNS 治疗难治性癫痫的效果接近 VNS 临床

疗效。作为一种安全、有效、简便、经济、无副作用的方法,将会有更好的临床前景。耳-迷走神经反射可能是刺激外耳耳廓治疗癫痫发作的疗效机制之一。

参考文献

- 1 Fisher R S, van Emde Boas W, Blume W, *et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 2005, 46(4):470~472.
- 2 Wang W Z, Wu J Z, Wang D S, *et al.* The prevalence and treatment gap in epilepsy in China: an ILAE/IBE/WHO study. *Neurology*, 2003, 60(9):1544~1545.
- 3 Van Ness P C. Therapy for the epilepsies. *Arch Neurol*, 2002, 59(5):732~735.
- 4 Lanska D J. J.L. Corning and vagal nerve stimulation for seizures in the 1880s. *Neurology*, 2002, 58(3):452~459.
- 5 Helmers S L, Duh M S, Guerin A, *et al.* Clinical and economic impact of vagus nerve stimulation therapy in patients with drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2011, 22(2):370~375.
- 6 Cohen -Gadol A A, Britton J W, Wetjen N M, *et al.* Neurostimulation therapy for epilepsy: current modalities and future directions. *Mayo Clin Proc*, 2003, 78(2):238~248.
- 7 Magdaleno -Madrigal V M, Martinez -Vargas D, Valdes -Cruz A, *et al.* Preemptive effect of nucleus of the solitary tract stimulation on amygdaloid kindling in freely moving cats. *Epilepsia*, 2010, 51(3):438~444.
- 8 Yang A C, Zhang J G, Rong P J, *et al.* A new choice for the treatment of epilepsy: electrical auricula -vagus -stimulation. *Med Hypotheses*, 2011, 77(2):244~245.
- 9 He W, Rong P J, Li L, Ben H, *et al.* Auricular Acupuncture May Suppress Epileptic Seizures via Activating the Parasympathetic Nervous System: A Hypothesis Based on Innovative Methods. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012:615476.
- 10 Elliott R E, 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. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(3):478~483.
- 11 Alexopoulos A V, Kotagal P, Lodenkemper T, *et al.* Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure*, 2006, 15(7):491~503.
- 12 Ben -Menachem E, Manon -Espaillat R, Ristanovic R, *et al.* Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*, 1994, 35(3):616~626.
- 13 Morris G L 3rd, Mueller W M. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology*, 1999, 53(8):1731~1735.
- 14 Handforth A, DeGiorgio C M, Schachter S C, *et al.* Vagus nerve

- stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 1998, 51(1):48~55.
- 15 Wheeler M, De Herdt V, Vonck K, *et al.* Efficacy of vagus nerve stimulation for refractory epilepsy among patient subgroups: a re-analysis using the Engel classification. *Seizure*, 2011, 20(4):331~335.
 - 16 Elliott R E, Morsi A, Kalhorn S P, *et al.* Vagus nerve stimulation in 436 consecutive patients with treatment-resistant epilepsy: long-term outcomes and predictors of response. *Epilepsy Behav*, 2011, 20(1):57~63.
 - 17 McHugh J C, Singh H W, Phillips J, *et al.* Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia*, 2007, 48(2):375~378.
 - 18 Witt C, Brinkhaus B, Jena S, *et al.* Acupuncture in patients with osteoarthritis of the knee: a randomised trial. *Lancet*, 2005, 366(9480):136~143.
 - 19 Guberman A. Vagus nerve stimulation in the treatment of epilepsy. *CMAJ*, 2004, 171(10):1165~1166.
 - 20 Valencia I, Holder D L, Helmers S L, *et al.* Vagus nerve stimulation in pediatric epilepsy: a review. *Pediatr Neurol*, 2001, 25(5):368~376.
 - 21 Janszky J, Hoppe M, Behne F, *et al.* Vagus nerve stimulation: predictors of seizure freedom. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(3):384~389.
 - 22 Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, *et al.* Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: More to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*, 2009, 50(5):1220~1228.
 - 23 Tanganelli P, Ferrero S, Colotto P, *et al.* Vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. Evaluation of long-term outcome. *Clin Neurol Neurosurg*, 2002, 105(1):9~13.
 - 24 Stefan H, Kreiselmeier G, Kerling F, *et al.* Transcutaneous vagus nerve stimulation (t-VNS) in pharmacoresistant epilepsies: A proof of concept trial. *Epilepsia*, 2012, 53(7):e115~e118.
 - 25 Henry T R. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology*, 2002, 59(6 Suppl 4):S3~S14.
 - 26 Petrucci M, Hoh C, Alksne J F. Thalamic hypometabolism in a patient undergoing vagal nerve stimulation seen on F-18 FDG PET imaging. *Clin Nucl Med*, 2003, 28(9):784~785.
 - 27 Naritoku D K, Terry W J, Helfert R H. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res*, 1995, 22(1):53~62.

Effect of Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation on Refractory Epileptic Seizures

Rong Peijing¹, Liu Aihua², Zhang Jianguo³, Wang Yuping², Yang Anchao³, Ben Hui¹, Li Liang¹, Li Liping²,
Song Lu², Liu Huanguang³, He Wei³, Huang Feng¹, Li Xia¹, Liu Rupeng¹, Wu Peng¹, Zhu Bing¹

(1. Institute of Acupuncture-Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;
2. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 3. Institute of
Neurosurgery, Tiantan Hospital, Beijing 100050, China)

Abstract: This study was aimed to examine whether transcutaneous auricular vagus nerve electrical stimulation (ta-VNS) at auricular concha area was an effective approach for patients with refractory seizures. Double-blind transcutaneous nerve electrical stimulation was applied in this study. A pilot study was conducted firstly on 50 patients with refractory seizures to preliminarily observe the therapeutic effect of ta-VNS. Then, a randomized controlled trial (RCT) was conducted on another 144 epilepsy patients who were randomly assigned to the ta-VNS group (n = 98), and the transcutaneous non-auricular vagus nerve electrical stimulation (tn-VNS) control group (n = 46). The treatment was performed twice a day for 24 weeks. Patients who were neither in the ta-VNS group nor the tn-VNS group accepted medication at the same time. The seizure frequency and severity were assessed in the 8-week, 16-week and 24-week of the treatment according to the modified Engel scale. The results showed that in the pilot study, after 8-week treatment, 6 out of 50 epilepsy patients were seizure free; and 12 cases had a 50%~89% reduction in seizure frequency. After 24-week treatment, 8 cases were seizure free; 2 cases had a more than 90% reduction in seizure frequency; and 9 cases had a 50%~89% reduction in seizure frequency. In the RCT study of 144 epilepsy patients, after 8-week treatment, 10 out of 98 patients in the ta-VNS group were seizure free; 6 cases had a more than 90% reduction in seizure frequency; and 25 cases had a 50%~89% reduction in seizure frequency. After 24-week treatment, 15 cases were seizure free; 6 cases had a more than 90% reduction in seizure frequency; and 26

cases had a 50%–89% reduction in seizure frequency. After 8-week treatment, in the tn-VNS control group, only 3 out of 46 patients were seizure free; 2 cases had a more than 90% reduction in seizure frequency; and 9 cases had a 50%–89% reduction in seizure frequency. After an additional 16-week treatment of ta-VNS, 7 out of 46 patients were seizure free; 14 had a 50%–89% reduction in seizure frequency. There were significant differences in seizure frequency reduction among groups ($P < 0.05$). It was concluded that ta-VNS, which had similar therapeutic effect as VNS, was able to suppress epileptic seizures. It is a safe, effective, economic, and applicable treatment option for the treatment of refractory epilepsy.

Keywords: Refractory epilepsy, vagus nerve stimulation, auricular branch of the vagus nerve, auricular vagus nerve stimulation at auricular concha area

(责任编辑 张丰丰 张志华, 责任译审 汪 晶)