

影响脑深部刺激作用效果的主要因素及分析

张丙淑, 随力

上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200093

【摘要】脑深部刺激术(DBS)利用立体定向手术在脑部特定区域植入电极,通过施加电脉冲刺激达到治疗或缓解相关疾病症状的目的。近年来,DBS已经广泛应用于治疗一些运动障碍性疾病和精神性疾病。DBS的临床治疗效果及并发症或不良反应与很多因素有关,尚未完全阐明。该文归纳和分析了几个影响DBS作用效果的因素,包括植入靶点、病人的选择、电刺激参数的优化以及电极的设计,并对未来的DBS研究方向进行了展望。

【关键词】脑深部刺激术;靶点;病人;电极设计;电刺激参数

【中图分类号】R318

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)04-0427-06

Factors affecting the therapeutic effects of deep brain stimulation

ZHANG Bingshu, SUI Li

School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China

Abstract: In deep brain stimulation (DBS), we implant electrodes at the target sites in the brain during stereospecific surgery, and apply electric pulse stimulation in order to cure or reduce some symptoms of diseases. Recently, DBS is widely accepted as an effective treatment for some movement disorders and psychiatric diseases. However, the factors affecting the therapeutic effect of DBS, and causing some complications and side effects are not totally clear. In this review, the authors summarize and analyze several factors affecting the effects of DBS (including implant target sites, patients' selection, optimization of electrical stimulation parameters, and electrode design), and also discuss the future direction of DBS.

Keywords: deep brain stimulation; target site; patient; electrode design; electrical stimulation parameter

前言

脑深部刺激术(Deep Brain Stimulation, DBS)是通过立体定向手术将刺激电极植入到脑部特定区域,施加电脉冲刺激脑组织,达到治疗和缓解症状的目的,属于侵入性的治疗方法^[1]。DBS最早用来治疗顽固性疼痛,近年来,DBS发展迅速,已是治疗严重运动性障碍疾病(如帕金森病(Parkinson's Disease)、特发性震颤、肌张力障碍等)和精神性疾病(如强迫性障碍、抑郁症等)有效手段之一^[2]。在1997年、2002年、2003年分别获得了美国FDA(Food and Drug Administration)关于治疗特发性震颤、帕金森病、肌张力障碍的认证。在欧洲、加

拿大、澳大利亚,DBS也被批准用于治疗运动障碍性疾病和难治性癫痫病^[3]。此外,DBS也可以用于治疗多发性抽动症、亨廷顿病、阿尔茨海默病、肥胖等^[4]。与损毁术相比,DBS具有选择性好、靶点明确、无损伤、参数可调、治疗手段可逆等优点^[5],因此,DBS已经完全取代损毁术,使帕金森病^[6]、肌张力障碍、重度抑郁^[7]等疾病能得到很好的缓解与治疗^[8]。DBS也是治疗精神分裂症、神经厌食症的新兴方法,在临床上起步较晚,有待进一步的临床验证。目前DBS的作用机制非常复杂,到现在尚不是很清楚。但是它的本质是将电极植入到深部脑神经核团,通过电极的电刺激使异常的神经元放电得以控制,能够快速恢复病人原有的部分生理功能。尽管DBS的临床效果已经非常成功,但仍有很多方面需要提高,例如刺激的效率和刺激核团的选择性等。DBS术后仍存在着一些严重的并发症,例如颅内血肿、颅内感染、电极折断等,这与靶点、病人的选择、电刺激参数的优化和电极的设计有着密不可分的关系。本文对影响DBS作用效果的几个重要的因素做出归纳和分析,并对未来的DBS研究方向进行展望。

【收稿日期】2017-01-02

【基金项目】国家自然科学基金(11179015,51173108);上海理工大学科技发展项目(16KJFZ107)

【作者简介】张丙淑,硕士研究生,研究方向:神经工程,E-mail:18801766935@163.com

【通信作者】随力,教授,研究方向:神经工程,E-mail:lsui@usst.edu.cn

1 靶点的选择

DBS手术成功的首要条件是靶点的选择。临床上针对不同的疾病,会选择不同的刺激靶点,选择不同的靶点,其DBS治疗效果不同。目前最常用的刺激靶点有苍白球内侧部(Globus Pallidus internus, GPi)、丘脑底核(Subthalamic Nucleus, STN)、丘脑腹中间核(Ventral medial nucleus, Vim)等,另外还有丘脑中央中核、丘脑前核、伏核等^[9]。

肌张力障碍^[10]的主要症状是全身或者局部产生扭曲、重复性动作或姿势异常。DBS治疗肌张力障碍的靶点选择上多以GPi为主^[11],GPi-DBS在各种肌张力障碍的治疗效果上都较为肯定。近年来,国内外不断尝试选择STN作为靶点治疗肌张力障碍,Lisbeth等^[12]通过分别刺激STN与GPi治疗肌张力障碍进行对比研究,结果表明STN-DBS和GPi-DBS治疗效果无统计学意义,STN-DBS与GPi-DBS相比术后早期症状获得更好的改善。Ostrem等^[13]和Fonoff等^[14]都采用STN-DBS治疗原发性肌张力障碍,根据肌张力运动障碍评分表处于病人运动评分分别改善51.8%、65.3%。据此STN核团是治疗肌张力障碍前景较好的刺激靶点,相对于GPi核团来说,需要更多的证据和临床经验。目前,对帕金森病人的治疗药物以左旋多巴为主,但长期服用会出现不良反应或药效下降,于是DBS成为了治疗帕金森病的主要手段。STN和GPi是DBS治疗帕金森病最常选择的刺激靶点。研究表明STN-DBS和GPi-DBS都能够有效改善帕金森病病人的主要症状,如僵直、震颤、步态、运动迟缓以及平衡能力^[15]。但是对运动迟缓的治疗效果,STN-DBS比GPi-DBS治疗效果明显。GPi-DBS和STN-DBS都能有效的改善左旋多巴引起的异动症,相比于GPi-DBS,STN-DBS能够降低左旋多巴的用量^[16]。目前癫痫病的发病率越来越高,利用DBS治疗癫痫病还处于初级阶段。可供选择治疗癫痫病的靶点主要有丘脑前核、海马、丘脑中央中核、黑质网状部,其中丘脑前核临床使用较广泛,效果较好^[17]。另外临床上已在不断尝试STN-DBS治疗癫痫病,但研究较为局限^[18]。震颤是一种常染色体显性遗传病,多数患者有家族史,表现为姿势性或动作性震颤。电极植入到丘脑腹侧治疗遗传性震颤,其症状可以得到改善,并且疗效可持续到6年以上。除了丘脑腹侧,丘脑后区^[19]是用来治疗特发性震颤的另一个靶点。强迫症是以重复的思维和行为为主要临床表现的一种神经精神性疾病。最初治疗强迫症的靶点是内囊前肢^[20],有研究者把伏核、STN作为刺激靶点。Sturm等^[21]和Mallet等^[22]根据临床试验表明伏核和STN都可以起到治疗强迫症的作用。

大部分抑郁症患者通过抑郁药物、认知行为、电休克进行治疗,然而,只有30%的病人得到改善^[23]。目前针对哪个靶点治疗抑郁症更有效的争论仍在持续。Mayberg等^[24]研究证明胼胝体膝下扣带回是DBS治疗抑郁症比较有效的靶点。Schlaepfer等^[25]和Malone等^[26]分别认为双侧伏隔核、双侧腹侧囊/腹侧纹状体能改善抑郁症的症状,Schlaepfer^[25]特别认为伏隔核是一个治疗重度抑郁很有前景的靶点。表1为DBS治疗不同疾病的目标区域的选择。

2 病人的选择

和其他外科手术治疗一样,在进行DBS手术时,选择适当的病人是优化脑深部刺激治疗效果的第一步。选择适当的病人不仅能确定病人在身体、意识和情绪上承受手术的能力,而且能更好的改善病人的生活质量,无论是在优化疗效还是在安全性上都是非常重要的。病人的选择应通过具有权威性的科学团队,包括运动障碍专家、心理学家、精神科医生、神经外科医生、神经放射科医生等。目前,尚未有临床指导原则来确定一个病人是否适合实施手术,普遍的共识是依据病人的年龄、症状、对左旋多巴的反应、疾病的扩散情况、术后可能存在的并发症等来判断。

目前,对于DBS手术没有具体的年龄限制。大部分专家认为,无论是哪种外科手术,年龄较小的病人治疗效果较好,有更多提高生活质量和改善疾病症状的机会,可以减少认知并发症。当病人的年龄超过70岁时需要特别注意,特别是有并发症的情况下,一般不建议进行DBS手术。帕金森病是常见的多发性神经退行性疾病,其发病率与年龄呈正相关。Welter等^[27]根据年龄将帕金森病人分成两组, ≥ 56 岁组和 <56 岁组,进行双侧高频率刺激STN,统计结果发现年龄 <56 岁组比年龄 ≥ 56 岁组治疗效果好。其次,运动性障碍和精神疾病患者经药物、心理、认知行为等治疗时间超过5年以上,症状无减缓或加重,建议进行DBS手术。帕金森病人进行DBS手术治疗前一般是通过帕金森病的外科介入治疗的核心评估程序来挑选的。由于帕金森病是一种进行性疾病,而DBS治疗仅仅是对症状治疗的手段而已。过早的进行DBS治疗是不可取的,但是盲目的延迟DBS治疗时机同样是不明智的^[28]。手术前帕金森病人的疾病持续时间在5年以上认为是原发性帕金森病,经药物治疗震颤症状改善不理想的病人强烈建议就早进行DBS治疗,并且在病人查访时发现,病程越短,术后症状恢复越好^[29]。DBS虽是微创手术,但是电极植入到脑深部结构,病人若有影响到日常

表 1 DBS 治疗不同疾病的目标区域
Tab.1 Target sites in DBS for treating different disorders

Category of disorders	Disorders	Target sites
Movement disorders	Parkinson's disease	STN, GPi
	Essential tremor	Vim
	Cervical dystonia	GPi, Vim
	Restless legs syndrome	STN
	Tic disorders	GPi, Thalamus (CM/pf)
	Postural instabilities	PPN
	Meige syndrome	GPi, Vim
Neurological disorders	Epilepsy	Thalamus (CM/pf, AN), ICN, STN
	Alzheimer's disease	Hypothalamus
Pain disorders	Chronic pain	Thalamus (VPL,VPM)
	Trigeminal neuralgia	Hypothalamus
Psychiatric disorders	Depression	Cingulum, VC/VS, STN, GPi
	Obsessive-compulsive disorder	ALIC (VC/VS), Nac
	Addiction	Hypothalamus
	Schizophrenia	Nac
	Anorexia	Nac
Miscellaneous disorders	Obesity	Hypothalamus
	Disorder of consciousness	Thalamus (CM/pf)

AN: Anterior nucleus of thalamus; CM/pf: Centromedian and parafascicular nucleus of thalamus;
Nac: Nucleus accumbens; ICN: Inferior caudate nucleus; PPN: Pedenculo pontine nucleus; ALIC:
Anterior limb of internal capsule; VC/VS: Ventral capsule/ventral striatum; Vim: Ventral medial
nucleus; VPL: Ventral postero-lateral; VPM: Ventro posteromedial nucleus of thalamus

生活能力的认知障碍、心脏疾病、血栓性疾病,严重的抑郁、精神分裂等精神类疾病,对手术期间的治疗和术后的恢复产生极大影响,也增加了术后并发症产生的机会,一般不建议进行 DBS 治疗。帕金森病人起初对左旋多巴药物治疗反应良好,随着时间的推移,药物治疗效果下降或出现副作用,药物治疗已经无法控制疾病症状的严重性,这需要考虑是否接受 DBS 治疗^[30]。其次,DBS 是一种治疗费用非常昂贵的手术,良好的家庭支持条件、病人和家人有强烈的手术意愿是保证手术成功的关键环节。

3 优化电刺激参数

DBS 起源于 1987 年,Benabid 与 Pollak 两位教授首度发表利用 DBS 来治疗运动障碍性疾病。随后美敦力公司生产了 Aactiva 治疗系统^[31]。此后,欧美各国也相继通过 Aactiva 治疗系统来治疗帕金森病、震颤、

肌张力障碍等疾病,后来 Aactiva 治疗系统引入到中国。临床上针对不同的治疗患者和刺激区域,其电刺激参数不同。刺激参数包括刺激脉冲的幅值(即电压)、脉冲宽度和频率。设置电刺激参数时要考虑治疗的有效性、电池和患者的耐受力,最大程度地控制临床症状,并尽可能的减少副作用。

DBS 刺激参数中电压的调整范围是 1~4 V,其中单电极刺激模式电压的范围为 1.0~3.5 V,双电极的刺激电压范围为 1~4 V。尽管电压从 3.6 V 升至 3.7 V 的过程中临床效果会有所提高,但电池损耗增加 1 倍,电池寿命减少 50%^[32],因此电压的设定一般不超过 3.6 V。另外需要特别注意的是,电压过高可能导致刺激范围扩大,引起周边神经元或传导束的刺激性副作用,出现肢体麻木不适、头晕等症状。脉冲宽度的范围 60~130 μs,频率范围 130~180 Hz。脉宽和频率不能超过最大值,否则会出现副作用。其中

Vim-DBS典型的脉宽参数为75 μs , STN-DBS典型的脉宽参数为65 μs , GPi-DBS较高, 最高可达210 μs 。根据临床经验, 电压在所有参数中相对最敏感、最有效, 刺激脉宽和频率一般对刺激效果影响较小。治疗初期选取较低的刺激电压作为早期刺激电压, 刺激脉宽和刺激频率多会设为60 μs 和130 Hz, 且保持不变^[33], 观察症状的变化, 直到出现症状反复或者加重时, 再调高电压。肌张力障碍病人的症状缓解需要更长的时间, 可逐步增加电压达到治疗效果。

帕金森疾病的治疗一般选择高频率的刺激, 尤其是对四肢僵硬、震颤和运动迟缓非常有效。根据文献报道, 调整电压可以改善帕金森病人肢体症状, 调整脉宽、频率能很好的改善中轴症状以及对电压疗效欠佳的肢体症状^[34]。DBS治疗癫痫病最重要的参数是刺激频率, 分为低频和高频率。低频一般低于10 Hz, 刺激核团的有效性尚有争议, 高频的定义也不明确, 需要进一步的临床试验。总体来说癫痫病的治疗效果与刺激参数(包括电压、频率、脉宽)的大小成正相关^[35], 但要尽量避免刺激强度过大产生的副作用。肌张力障碍病人要求的刺激参数较低, 电池的使用寿命会相应延长。根据国外的参考文献, 针对难治性抑郁症的DBS参数的设定是高频、高压, 电压从3.5 V到10 V均有报道, 没有明确的结论。

4 电极的设计

DBS是治疗运动性障碍和精神性疾病的有效途径。DBS在治疗疾病的过程中, 神经电极是刺激系统的重要组成部分, 具有刺激和记录的作用。植入式神经电极长期植入到脑组织中, 在DBS手术时, 电极的触点数目、电极的几何形状和尺寸、材料的选择等诸多因素均会影响DBS的刺激效果。所以电极的设计是DBS手术疗效最重要的因素之一。

单金属丝电极是相对较早、较简单的电极, 尖端由铂丝或钨丝构成, 只能记录单个神经元电信号。随着技术的发展, 学者发明了多触点刺激电极, 最典型的是美敦力公司的四触点圆柱形3389型和3387型电极, 直径为1.27 mm, 触点长度为1.5 mm, 触点间距为0.5 mm和1.5 mm, 其绝缘层为聚氨酯, 电极材料为铂铱合金, 不同型号的电极触点长度和触点间距不同, 刺激区域不同。四触点圆柱型电极面积大, 刺激的区域也大, 容易引起不必要的副作用。

有限元法是一种借助于计算机技术发展起来的数值分析工具, 高效、应用广泛而丰富。为了分析刺激触点的几何结构、阵列结构和材料特性对脑组织的刺激作用区域的影响, 为电极的结构优化提供理

论基础, 利用有限元法构建脑电极模型, 是目前最有效的手段之一。连苓等^[36]通过构建电极和刺激区域的有限元模型, 探讨了微电极的结构对脑部刺激作用区域的影响, 结果表明电极触点长度或触点间距的增加将会增大对脑部的刺激强度和刺激范围, 电极触点长度为2倍电极触点间距的情况下, 可以取得较好的刺激范围和刺激效果。Bryan等^[37]将有限元模型和轴突电缆模型通过边界条件耦合来研究电极触点的周长和面积对刺激效率的影响。结果表明电极触点的接触面积或者周长与接入电阻成负相关, 刺激效率与脑组织中电势的分布形状有着密切的关系, 电极触点面积比周长对电极电性能的影响更大, 从而影响刺激效率。

对于电刺激过程中电极的材料特性对脑组织的刺激作用也得到了比较广泛的关注。从目前的文献报道中可以看出, 越来越多的学者基于MEMS(Micro Electro Mechanical Systems)技术采用聚合物(聚酰亚胺、聚对二甲苯、聚二甲基硅氧烷等)为基底制作柔性刺激电极。早在20世纪70年代, 密歇根大学利用MEMS技术制作出了基于硅的电极阵列, 以钛/铱为导电材料, 使用二氧化硅和四氮化硅为钝化和绝缘层, 通过组装密歇根电极可以实现三维阵列式分布。加拿大卢滑大学的Fomani等^[38]基于MEMS技术制作加工技术成功制作出了16个记录电极和16个刺激电极的脑深部刺激电极。该电极以聚酰亚胺为基底制作出柔性平面电极, 然后将其缠绕在聚氨酯柔性棒上, 实现多个微小触点的三维空间分布, 大大提高了刺激的空间分辨率, 如图所示。张磊等^[39]采用MEMS技术制作出具有24个触点的脑深部刺激柔性电极, 利用生物相容性良好的聚一氯对二甲苯为基底材料, 金为导电材料。结果表明, 使用多触点电极可以减小触点尺寸, 提高刺激分辨率, 改善刺激效果。综上所述, 柔性多触点电极具有更好的刺激特性, 能够进一步改善深部脑刺激的性能, 提高治疗效果, 降低副作用。

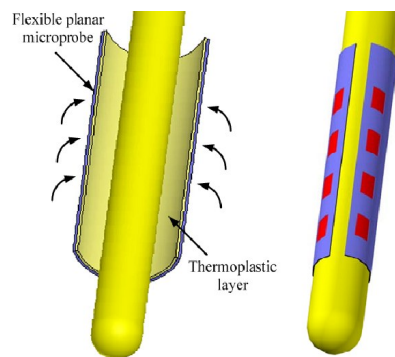


图1 3D微电极探针

Fig.1 Three-dimensional microelectrode probe

5 展望

目前DBS在治疗运动性障碍和精神性疾病方面具有很好的优势,但仍具有很大的提升空间。为满足受益人群更大的临床和社会需求,以下3点需要临床医生和工程设计人员更深入的研究与探讨。

(1)靶点的选择与定位:DBS靶点选择以最佳治疗效果、最小副作用为标准,其适当的选择和准确的定位直接决定了DBS的治疗疗效。在未来的工作中,需要在更多神经核团中选择最优的位置或多个位置进行刺激,明确靶点的机制,在减少并发症的基础上选择体积小、位置精确的靶点,或者结合其他的靶点,达到更加完美的治疗效果。在技术上,研发出风险更小、信息更广、创伤更小的多模态探测技术。基于多种生理、解剖、影像信息的靶点智能定位系统,使电极植入可以自动导航到预定核团,并结合有限元仿真技术,为治疗效果优化提供定量分析方法。

(2)电极的研发:电极的材料、结构和工艺三方面直接影响着DBS的治疗效果。随着科学技术的发展,微电极的研究已经取得了很大的进步,但仍存在以下局限性:如电极植入对神经组织的微损伤、有限的电极触点数量、电极植入与组织不能很好的融合等。所以研发具有多触点、高空间分辨率、面积小的新型电极可以满足多通道神经元与场电位同步记录,同时反应不同神经元的神经活动,提高记录效率,提供丰富的功能信息。

(3)电池的寿命:脑深部电刺激系统依靠神经刺激器内的电池来维持正常运行。对于不可充电的神经刺激器,根据设定的参数和病人治疗需求的不同,电池的寿命有所差异,神经刺激器平均3~5年左右更换一次。目前已成功研发出可充电刺激器,然而并不适用于任何进行DBS治疗的病人。例如,用于治疗肌张力障碍儿童患者的刺激发生器的寿命非常短,已经引起广泛的关注。根据治疗目的及疗程,有针对性的分别设计出满足不同疾病和不同年龄的专用刺激系统,延长刺激发生器的使用寿命,是DBS刺激器未来的发展方向。

【参考文献】

- [1] OROZCO F A. Finite element method modelling and simulations for comparison between deep brain stimulation electrodes[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2012, 42(21): 103-106.
- [2] SUI L, HUANG S J, PENG B B, et al. Deep brain stimulation of the amygdala alleviates fear conditioning-induced alterations in synaptic plasticity in the cortical-amygdala pathway and fear memory[J]. *J Neural Transm*, 2014, 121(7): 773-782.
- [3] AL-OTAIBI F A, HAMANI C, LOZANO A M. Neuromodulation in epilepsy[J]. *Neurosurgery*, 2011, 69(4): 957-979.
- [4] CHEN X L, XIONG Y Y, XU G L, et al. Deep brain stimulation[J]. *Interv Neurol*, 2012, 1(3-4): 200-212.
- [5] 陈忠, 张世红. 深部脑刺激在神经精神疾病治疗中的应用研究进展[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2009, 38(6): 549-558.
- [6] CHEN Z, ZHANG S H. Advances in application of deep brain stimulation in treatment of neuropsychological diseases[J]. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2009, 38(6): 549-558.
- [7] BENABID A L. Deep brain stimulation for Parkinson's disease[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2003, 13(6): 696-706.
- [8] MOHR P, RODRIGUEZ M, SLAVICKOVA A, et al. The application of vagus nerve stimulation and deep brain stimulation in depression[J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 64(3): 170-181.
- [9] HOLTZHEIMER P E, MAYBERG H S. Deep brain stimulation for psychiatric disorders[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2011, 34(1): 289-307.
- [10] SILBERSTEIN P, BITTAR R G, BOYLE R, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: Australian referral guidelines[J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16(8): 1001-1008.
- [11] TISCH S, ZRINZO L, LIMOUSIN P, et al. Effect of electrode contact location on clinical efficacy of pallidal deep brain stimulation in primary generalized dystonia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(12): 1314-1319.
- [12] OSTREM J L, STARR P A. Treatment of dystonia with deep brain stimulation[J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(2): 320-330.
- [13] LISBETH S, HJERMIND L E, BO J. A randomized double-blind crossover trial comparing subthalamic and pallidal deep brain stimulation for dystonia[J]. *J Neurosurg*, 2013, 119(6): 1537-1545.
- [14] OSTREM J L, RACINE C A, GLASS G A, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation in primary cervical dystonia[J]. *Neurology*, 2011, 76(10): 870-878.
- [15] FONOFF E T, CAMPOS W K, MANDEL M, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for generalized dystonia after bilateral pallidotomy[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(12): 1559-1563.
- [16] KOMOTAR R J, TARKE R M, CONNOLLY E S, et al. Pallidal vs subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease[J]. *Neurosurgery*, 2010, 67(4): 25-27.
- [17] HERZOG J, VOLKMAN J, KRACK P, et al. Two-year follow up of subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2003, 18(11): 1332-1337.
- [18] MORACE R, DI GENNARO G, P QUARATO, et al. Deep brain stimulation for intractable epilepsy[J]. *J Neurosurg Sci*, 2016, 60(2): 189-198.
- [19] 张檀, 刘崇, 张建国, 等. 脑深部电刺激治疗癫痫的靶点选择[J]. *中华神经外科杂志*, 2013, 29(1): 97-100.
- [20] ZHANG T, LIU C, ZHANG J G, et al. Target selection of deep brain electrical stimulation in the treatment of epilepsy[J]. *Chinese Journal of Neurosurgery*, 2013, 29(1): 97-100.
- [21] FYTAGORIDIS A, ÅSTRÖM M, WÄRDELL K, et al. Stimulation-induced side effects in the posterior subthalamic area: distribution, characteristics and visualization[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2012, 115(1): 65-71.
- [22] KOPELL B H, GREENBERG B, REZAI A R, et al. Deep brain stimulation for psychiatric disorders[J]. *Neurotherapeutics*, 2004, 21(1): 51.
- [23] STURM V, LENARTZ D, KOULOUSAKIS A, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety-disorders[J]. *J Chem Neuroanat*, 2003, 26(4): 293-299.
- [24] MALLET L, POLOSAN M, JAAFARI N, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder[J]. *N Engl J*

- Med, 2008, 359(20): 2121-2134.
- [23] KOCABICAK E, TEMEL Y, HOELIG A. Current perspectives on deep brain stimulation for severe neurological and psychiatric disorders[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 1051-1066.
- [24] MAYBERG H S. Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression[J]. J Clin Invest, 2009, 119(4): 717-725.
- [25] SCHLAEPFER T E, COHEN, M X, FRICK C, et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2008, 33(2): 368-377.
- [26] MALONE D A, DOUGHERTY D D, REZAI A R, et al. Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment resistant depression[J]. Biol Psychiat, 2009, 65(4): 267-275.
- [27] WELTER M L, HOUETO J L, TEZENAS DU M S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease[J]. Brain, 2002, 125(3): 575-583.
- [28] KRÜGER R, HILKER R, WINKLER C, et al. Advanced stages of PD: interventional therapies and related patient-centered care[J]. J Neural Transm, 2015, 123(1): 31-43.
- [29] 中国帕金森病脑深部刺激疗法专家组. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 541-543. Chinese Expert Group of Brain Deep Stimulation Therapy in Parkinson's Disease. Chinese expert consultation on deep electrokinetic therapy in parkinson's disease [J]. Chinese Journal of Neurology, 2012, 45(7): 541-543.
- [30] OLANOW C W, STERN M B, SETHI K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease[J]. Neurology, 2009, 72 (21): S1-S136.
- [31] FOGELSON N, KUHN A A, SILBERSTEIN P, et al. Frequency dependent effects of subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease [J]. Neurosci Lett, 2005, 382(1): 5-9.
- [32] 陆敏芳, 和卫星, 戴铭. 脑深部电刺激的研究现状[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(6): 1186-1188.
- LU M F, HE W X, DAI M. Esearch progress of deep brain stimulation [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2009, 9(6): 1186-1188.
- [33] SIDIROPOULOS C, WALSH R, MEANEY C, et al. Low-frequency subthalamic nucleus deep brain stimulation for axial symptoms in advanced Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2013, 260(9): 2306-2311.
- [34] 李建宇, 李勇杰, 庄平. 帕金森病病人脑深部电刺激器刺激参数调节策略[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(2): 55-57. LI J Y, LI Y J, ZHUANG P. Regulatory strategies of stimulus parameters of deep brain stimulation in Parkinson disease [J]. Chinese Journal of Minimally Invasive Neurosurgery, 2008, 13(2): 55-57.
- [35] JASEJA H. Deep brain stimulation in intractable epilepsy: postulated optimal stimulation parameters [J]. Epilepsy Behav, 2013, 29(3): 597-598.
- [36] 连岑, 王钰, 刘红忠. 脑深部刺激电极的结构优化及其模拟分析[J]. 西安交通大学学报, 2008, 42(12): 1537-1540. LIAN Q, WANG Y, LIU H Z. Computational study for stimulating mechanism and the optimal geometry of microelectrode in deep brain stimulation [J]. Journal of Xi'an Jiaotong University, 2008, 42(12): 1537-1540.
- [37] BRYAN H, WARREN M. Evaluation of high-perimeter designs for deep brain stimulation[J]. J Neural Eng, 2014, 11(4): 46-26.
- [38] FOMANI A A, MORADI M, ASSAF S, et al. 3D microprobes for deep brain stimulation and recording[C]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. Piscataway, NJ: IEEE Service Center, 2010: 1808-1811.
- [39] 张磊, 李璟文, 周望. 基于 MEMS 技术的柔性多触点深部脑刺激电极研制[J]. 红外与激光工程, 2014, 43(5): 1517-1521. ZHANG L, LI J W, ZHOU W. Design and fabrication of flexible multi-contacts deep brain stimulation electrode based on MEMS technology [J]. Infrared and Laser Engineering, 2014, 43(5): 1517-1521.

(编辑:薛泽玲)

(上接415页)

- [6] 张轺, 熊江, 胡小忠. 计算流体力学技术在主动脉弓血流动力学研究中的应用价值[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(5): 380-384. ZHANG T, XIONG J, HU X Z. Application of computational fluid dynamics in the study of hemodynamics in aortic arch[J]. Chinese Journal of Medicine, 2013, 93(5): 380-384.
- [7] 师志伟, 杨帆. 血管弹性对血流储备分数影响的计算流体力学分析[J]. 现代盐化工, 2016(2): 41-43. SHI Z W, YANG F. Computational fluid dynamics analysis of the effect of vascular elasticity on blood flow reserve fraction[J]. Modern Salt and Chemical Industry, 2016(2): 41-43.
- [8] 李伟浩, 沈晨阳, 张小明, 等. 计算流体力学技术在胸主动脉疾病中的应用[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(8): 637-640. LI W H, SHEN C Y, ZHANG X M, et al. Application of computational fluid dynamics in thoracic aortic diseases [J]. Chinese Journal of Surgery, 2015, 53(8): 637-640.
- [9] 曹长永, 王礼广, 邓阳君. 二维弹性锥形血管模型的有限元分析及数值模拟[J]. 南华大学学报(自然科学版), 2013, 27(4): 62-67. CAO C J, WANG L G, DENG Y J. Finite element analysis and numerical simulation of two dimensional elastic conical vessel model [J]. Journal of University of South China (Science and Technology), 2013, 27(4): 62-67.
- [10] 杜健航, 伍贵富, 郑振声, 等. 基于血液流量波及 Womersley 算法的动脉血液脉动流研究[J]. 医用生物力学, 2014, 29(1): 78-84. DU J H, WU G F, ZHENG Z S, et al. Arterial blood flow study based on blood flow and Womersley algorithm [J]. Medical Biomechanics, 2014, 29 (1): 78-84.
- [11] 刘纯, 白象忠, 李小宝. 狭窄血管处管壁的变形与应力分析[J]. 工程力学, 2013, 30(2): 464-469. LIU C, BAI X Z, LI X B. Deformation and stress analysis of wall of stenosis blood vessel [J]. Engineering Mechanics, 2013, 30 (2): 464-469.
- [12] 宋德兴. 血管动脉硬化指标的力学研究[D]. 秦皇岛: 燕山大学, 2015. SONG D X. Mechanical study on the index of vascular atherosclerosis [D]. Qinhuangdao: Yanshan University, 2015.
- [13] LIU J, YAN Z, PU Y, et al. Functional assessment of cerebral artery stenosis: a pilot study based on computational fluid dynamics[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016. Doi: 10.1177/0271678X16671321.
- [14] RODAS M M. Physical models designed for vascular stenosis and fluid dynamic studies[D]. New Jersey: Rutgers University, 2012.
- [15] ZHANG W, QIAN Y, LIN J, et al. Hemodynamic analysis of renal artery stenosis using computational fluid dynamics technology based on unenhanced steady-state free precession magnetic resonance angiography: preliminary results.[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2014, 30(2): 367-375.
- [16] MORTENSEN M J. *In vitro* and *in silico* study of hemodynamics in vascular models: validating computational fluid dynamics for medical application[D]. Phoenix: Barrett Honors College, 2016.

(编辑:陈丽霞)