

News & Highlights

微型医疗设备变得更智能

Chris Palmer

Senior Technology Writer

目前用于植入人体内的医疗设备已经日趋微型化。在很大程度上，这种微型化的设计降低了设备的侵入性，简化了植入过程，并降低了手术风险。如今，设备也越来越智能化。两个新研发的先进设备——起搏器和深度脑刺激器（DBS），被设计并用于传输和测量相关的临床生理信号，这两个设备可以利用精密的算法来自自主调控它们所提供的电刺激。除了改善患者预后外，这些智能化的特点也增强了设备的潜在临床功效。

第一个可植入的起搏器装置由Rune Elmqvist和Ake Senning手工制作完成，于1958年通过外科手术植入患者体内[1]。两年后，Wilson Greatbatch发明了第一台商业化的植入式起搏器，并授权给美国美敦力公司（Medtronic）[1]。美敦力公司联合创始人Greatbatch和E. Bakken伯爵共同研发了首款可穿戴、可由电池供电的体外起搏器。因他们在起搏器领域所取得的医学成就和所做的开拓性工作，Greatbatch和E. Bakken伯爵于2001年[2]荣获了第一届拉斯奖。该奖项每两年颁发一次，奖金为50万美元，用于表彰生物工程领域的杰出贡献者。目前，全球有十几家公司生产可植入式起搏器，并且，每年有超过一百万台起搏器设备被植入人体[3]。

最初，李子般大小的起搏器被植入锁骨下方的皮肤内，其导线延伸至心脏下腔的右心室。这些设备按照固定的时间间隔提供电刺激用于模仿正常人的心律。后来，这些起搏器又被设计增加了额外的导线，分别通向左心室和心房，从而可以更有针对性地刺激和治疗各种特定的心脏缺陷。但是，每增加一根导线都会增加感染

的几率。并且，导线可能因机械压力而断裂。

为了突破第一代起搏器的各种限制，医疗设备制造商美敦力公司研发了Micra VR。该装置重1.75 g（如大颗维生素药丸的大小），是一种无铅起搏器，它利用小的尖齿直接附着在右心室的肌肉壁上。此外，Micra是通过一根穿过股静脉的导管，经皮传递到心脏，而非通过传统的手术方式植入心脏。Micra于2016年获美国食品和药品管理局（FDA）批准使用[4]。使用这种植入方法，患者胸部无手术疤痕，锁骨下无明显肿块，且手术后恢复更快、并发症更少。Micra由平均寿命为12年的电池供电，是目前市面上唯一的无铅起搏器。Micra的售价为14 500美元，相较于9200美元的常规起搏器的价格，高出约50% [5]。另一款无铅起搏器是美国雅培（Abbott）公司的Nanostim，也于2016年获准在欧洲使用，但由于有报道称其电池过早失效而在同年被召回，并退出市场[6]。

美敦力公司研发部门负责心律管理业务的副总裁Leonardo Rapallini说：“Micra的基本思想是解除对皮下口袋和有导线依赖的依赖，这样可以大大减少手术并发症的发生概率。”Leonardo Rapallini引用了一项研究并表明，使用无铅设备时的并发症减少了63% [7]。

与许多新型先进起搏器一样，Micra VR配备了加速度计，可以推测患者是否在快步行走或上楼梯，从而提高患者的心律适应性。针对第二代无铅起搏器Micra AV（图1），美敦力公司的工程师对这些加速度计稍加改造，用于感知心房的律动。当心房充血时，Micra AV便将血

液排出至心室，并输送至身体的各个部位。根据这些信息，与Micra VR大小和形状完全相同的Micra AV会采用一系列算法，基于每次心跳对心室的搏动进行自动计时，以保证心室可以立即跟随心房搏动，就像正常心脏一样。

FDA于2020年1月批准了Micra的最新版本，用于治疗心房和心室之间的电信号受损时发生的房室传导阻滞（AV）[8]。Rapallini说，Micra VR仅适用于约15%需要心脏起搏器的患者，而Micra AV具有可紧密耦合心房和心室搏动的能力，其适用于大约一半需要心脏起搏器的患者。

“有了Micra AV，我们基本上可以将患有完全性心脏传导阻滞的患者囊括进受益于无铅起搏器的人群，”美国乔治亚州亚特兰大市埃默里大学附属医院的心脏电生理医学主任Mikhael El Chami说，“虽然Micra AV的感应算法能够非常巧妙地达到AV同步性，但它绝不是完美的。患有完全性心脏传导阻滞的年轻患者可能会从静脉双腔起搏器中受益更多。在实践中，我主要将Micra AV提供给患有完全性心脏传导阻滞的老年患者，我认为他们的运动量不足以使其需要AV与运动同步。”

Micra AV并非美敦力公司今年推出的唯一的可根据来自自身的反馈信号进行调整其刺激参数的医疗设备。2020年6月，该公司的Percept PC获得了FDA的出售批准，Percept PC是一种DBS设备，用于治疗帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍、癫痫病和强迫症[9,10]。Percept PC设备重61 g，与标准起搏器的形状相同(图2)。植入胸腔后，该设备利用皮肤下的蛇形的细小导线，将电脉冲通过颈部和颅骨发送到特定的大脑区域。

“DBS目前所面临的一个挑战是，它一直是开环的，这意味着我们可以施加刺激，但是我们无法测量获得刺激的反馈，从而也无法及时地调整它。”美敦力公司高

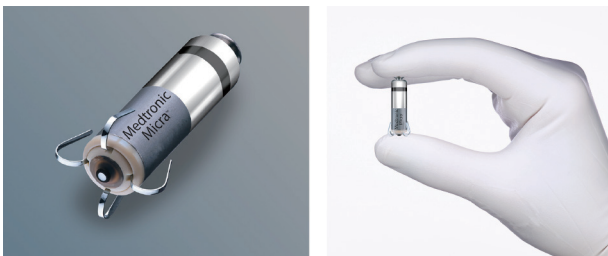


图1. 美敦力公司的Micra AV无铅起搏器长度为25.9 mm，直径为6.7 mm，通过导管接入心脏的右心室壁。这种新颖的设备通过自主加速度计来监控心房的运动，利用精密的算法自动处理数据，以实现房室同步，从而像正常心脏一样将心房与心室的搏动紧密耦合。来源：Medtronic（公共领域）。

级工程师Steve Goetz说到，“研发出双向通信的闭环系统是我们一直以来的目标。”

美敦力公司的工程师克服了这一挑战，设计出了Percept电极线，它能够在治疗的同时传输大脑的信号。通过无线连接可以将这些数据从外部传输给患者和临床医生，从而与患者讲述的事件（如服用药物以及出现的症状和副作用）相联系。最终，通过平板电脑端或手机端的app，利用这些信息对Percept的刺激参数进行精确编程。

“例如，当帕金森病患者服用药物时，他们的症状会有所缓解，某些大脑信号就会随之减少，但是如果这些药物的作用在下次服药之前就已经消失了，那么这些信号又会增加，症状又会再次出现。”Goetz说：“Percept可以监视那些大脑信号并实时增加刺激以弥补药量的消耗。这可以类比为巡行车速控制装置，无论汽车是上坡行驶还是下坡行驶，车速都可以保持恒定。”

美国威斯康星大学麦迪逊分校的生物医学工程学副教授Kip Ludwig认为：实际上，人类大脑内的信号是非常嘈杂的，实时利用它们来自动调整治疗方案的方法十分具有挑战性。目前，研究人员正在从已植入Percept的患者那里收集数据，并使用人工智能来识别在治疗上可能有效的模式。“也许我们发现当4个特殊电极以某种特

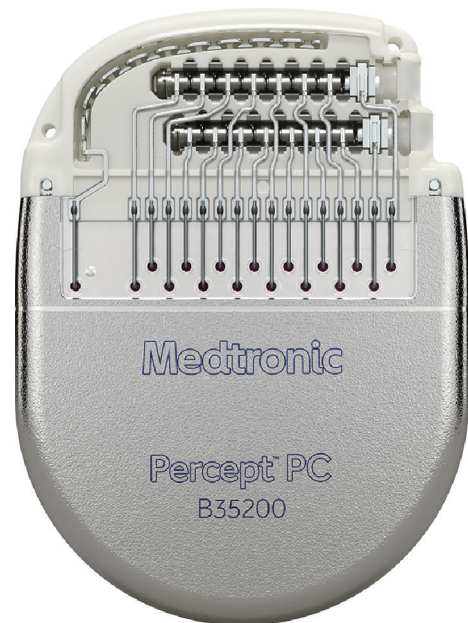


图2. 美敦力公司的Percept PC DBS设备，尺寸为68 mm × 58 mm，适用于治疗各种神经性疾病，包括帕金森病。除了刺激大脑组织，从胸部植入设备延伸至大脑的全身皮下导线，还可以记录用于自主调节刺激参数的大脑信号，从而有可能改善治疗效果。来源：Medtronic（公共领域）。

定模式被触发时，便可以预测震颤的严重程度。”Ludwig说：“如果是这样，便可以对设备进行编程，使其仅在这4个电极被触发时提供电刺激。”

为了让美国FDA批准Percept的自适应模式，美敦力公司计划在2021年开展一项试验来收集相关的支持数据。Percept的自适应模式，即设备的刺激设置可以根据所记录的神经信号自动更改。能够追踪记录神经信号将意味着Percept仅在出现症状时才需要发出刺激，从而节省了电池电量。Goetz说，“大多数患者并不需要时时刻刻获得刺激。而当能量被节省时，则意味着通过手术来更换电池的频率随之降低了，患者也大大降低了给设备充电的频率。”虽然目前Percept还不能像美敦力公司的Activa DBS设备那样可充电，但未来版本的Percept可能会利用一根肩带将无线感应充电器固定在锁骨下方以完成充电。相比之下，目前的起搏器之所以尚未被设计成可充电式的，主要是因为给设备充电的过程中，患者若产生问题，将很难进行责任的划分与界定。

安全性是Percept，以及任何向外部设备传输数据或从外部设备接收执行命令的医疗设备所存在的一个潜在问题。美敦力公司在其先前版本的软件用户界面中发现，任何具有无线功能的设备都可能遭到黑客入侵[11]。尽管美敦力公司尚未报道任何黑客成功入侵的案例或对患者已造成的伤害，但该软件在更新下载过程中存在着一定的安全漏洞，该漏洞可能会导致黑客入侵并连接患者的设备。

“安全性是我们非常重视的话题，”Goetz说，“我们将医疗植入物通信系统用于设备的无线遥测，因为它比蓝牙等其他技术更安全。我们还确保在设备和编程器之间传递数据时，数据需要经过加密处理和正确的身份验证。”

Percept的先进功能是否会使DBS对患者更具吸引力，还有待观察。“例如，在利用DBS治疗帕金森病

的案例中，一位患者在病情已经非常严重的时候，才愿意冒险在头颅钻孔并将1.2 mm长的导线嵌入大脑深处。”Ludwig说，“植入后病情是否会显著改善，从而真正改变患者愿意接受手术呢？实际上，除非植入后产生的效果显著，否则可能要花一些时间才能弄清楚这些设备的实际效果。”

References

- [1] Aquilina O. A brief history of cardiac pacing. *Images Paediatr Cardiol* 2006;8(2):17–81.
- [2] Dr. Earl E. Bakken and Dr. Wilson Greatbatch, 2001 Russ Prize recipients [Internet]. Athens: Ohio University; c2001 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.ohio.edu/engineering/about/russ-prize/recipient/dr-earl-e-bakken-and-dr-wilson-greatbatch-2001-russ-prize-recipients>.
- [3] Mond HG, Proclemer A. The 11th world survey of cardiac pacing and implantable cardioverter-defibrillators: calendar year 2009—a World Society of Arrhythmia's project. *Pacing Clin Electrophysiol* 2011;34(8):1013–27.
- [4] FDA approves first leadless pacemaker to treat heart rhythm disorders [Internet]. Silver Springs: United States Food and Drug Administration; 2016 Apr 6 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.fda.gov/newsevents/press-announcements/fda-approves-first-leadless-pacemaker-treat-heart-rhythm-disorders>.
- [5] Carlson J. Medicare to cover implants of Medtronic's Micra pacemaker [Internet]. Minneapolis: Star Tribune; 2017 Jan 26 [cited 2020 Nov 9]. Available from: <https://www.startribune.com/medicare-to-cover-implants-of-medtronic-s-micra-pacemaker/411895796/>.
- [6] Kelly S. FDA OKs latest Medtronic leadless pacemaker, potentially tripling market [Internet]. Washington, DC: MedTech Dive; 2020 Jan 22 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.medtechdive.com/news/fda-oks-micrav-medtronic-leadless-pacemaker-potentially-tripling-market/570813/>.
- [7] Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F, Garweg C, Martinez-Sande JL, Iacopino S, et al. A leadless pacemaker in the real-world setting: the Micra transcatheter pacing system post-approval registry. *Heart Rhythm* 2017;14(9):1375–9.
- [8] Hale C. FDA approves Medtronic's tiny, wireless, minimally invasive pacemaker implant [Internet]. New York: Fierce Biotech; 2020 Jan 23 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.fiercebiotech.com/medtech/fda-approves-medtronic-s-tiny-wireless-minimally-invasive-pacemaker-implant>.
- [9] Hale C. Medtronic's brain-reading stimulator nets FDA approval [Internet]. New York: Fierce Biotech; 2020 Jun 25 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.fiercebiotech.com/medtech/medtronic-s-brain-reading-stimulator-nets-fda-approval>.
- [10] FDA approves first-of-its-kind Percept™ PC neurostimulator with BrainSense™ technology [Internet]. Dublin: Medtronic; 2020 Jun 25 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://newsroom.medtronic.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-first-of-its-kind-percepttm-pc-neurostimulator>.
- [11] Hale C. Medtronic gets FDA green light for iPad-based pacemaker programmer [Internet]. New York: Fierce Biotech; 2019 May 6 [cited 2020 Oct 19]. Available from: <https://www.fiercebiotech.com/medtech/medtronic-gets-fda-green-light-for-ipad-based-pacemaker-programmer>.