

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2024.08.003

• 论 著 •

国产脊髓电刺激系统在小尾寒羊植入的长期安全性和组织相容性研究 *

章沿锋^{1#} 蔡世宏^{1,2#} 柳成江¹ 李云泽¹ 彭志友¹ 冯智英^{1△}⁽¹⁾ 浙江大学医学院附属第一医院疼痛科, 杭州 310003; ⁽²⁾ 台州市中心医院 (台州学院附属医院) 疼痛科, 台州 318000

摘 要 **目的:** 验证国产脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 系统的可操作性、长期安全性和组织相容性。**方法:** 成年雄性小尾寒羊 9 只, 其中 3 只为短期植入组 (S 组) 即 SCS 电极植入 2 周; 另 6 只为长期植入组 (L 组) 即 SCS 电极和脉冲发生器植入长达 26 周。观察术前 (T₀)、术后 1 周 (T₁)、2 周 (T₂)、4 周 (T₃)、8 周 (T₄)、12 周 (T₅)、20 周 (T₆)、26 周 (T₇) 实验羊的行为学改变、实验室检查、设备电阻抗值、高频低频刺激情况、电极移位等, S 组和 L 组分别于术后 2 周和 26 周取 SCS 周围组织行苏木精-伊红染色行病理学检查。**结果:** S 组和 L 组植入 SCS 后运动正常。与术前相比, S 组与 L 组的血常规、肝肾功能和凝血功能无明显变化 ($P > 0.05$)。但与术前相比, L 组实验羊血糖水平在术后 2、4、8、12 周均明显降低 ($P < 0.05$)。术中及术后阻抗值正常, 电极未见移位。刺激节段脊髓形态结构正常, 未见明显坏死、水肿、缺血、炎症等病理改变。**结论:** 国产植入式 SCS 系统可操作性良好, 长期植入后具有良好的生物相容性和安全性, 符合临床应用需求。

关键词 脊髓电刺激; 生物安全性; 组织相容性; 小尾寒羊

The long-term safety and tissue compatibility study of domestic spinal cord stimulation implanted in Small-tailed Han sheep *

ZHANG Yan-feng^{1#}, CAI Shi-hong^{1,2#}, LIU Cheng-jiang¹, LI Yun-ze¹, PENG Zhi-you¹, FENG Zhi-ying^{1△}⁽¹⁾ Department of Pain Medicine, The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China; ⁽²⁾ Department of Pain Medicine, Taizhou Central Hospital (Affiliated Hospital of Taizhou University), Taizhou 318000, China)

Abstract **Objective:** To assess the efficacy, enduring safety, and histocompatibility of the indigenously developed implantable spinal cord stimulation (SCS) system. **Methods:** A cohort of nine Small-tailed Han sheep was selected for the study. Three were subjected to SCS implantation for two weeks (group S). The remaining six sheep underwent a more prolonged implantation of SCS for 26 weeks (group L). Parameters such as behavioral responses, laboratory assessments, device electrical impedance, effects of both high and low-frequency stimulation, and the potential displacement of electrodes were evaluated at pre-operative (T₀), 1 week (T₁), 2 weeks (T₂), 4 weeks (T₃), 8 weeks (T₄), 12 weeks (T₅), 20 weeks (T₆), and 26 weeks (T₇) after SCS implantation. Additionally, hematoxylin-eosin staining of tissues surrounding the electrodes, as well as other relevant tissues, were analyzed at 2 weeks and 26 weeks post-SCS. **Results:** After the implantation of SCS, both the S group and L group exhibited normal motor functions. Compared to the preoperative period, there were no significant changes in the complete blood count, liver and kidney functions, and coagulation functions in both the S group and L group ($P > 0.05$). However, compared to the preoperative period, the blood glucose levels in the L group animals significantly decreased at 2 weeks, 4 weeks, 8 weeks, 12 weeks ($P < 0.05$). The impedance values during and after surgery were normal,

* 基金项目: 浙江省科技厅领雁研发攻关计划 (省重点研发) (2022C03081); 浙江省自然科学基金青年项目 (LQ22H090022 Nur77)

共同第一作者

△ 通信作者 冯智英 fzy1972@zju.edu.cn



and no electrode displacement was observed. The morphology and structure of the spinal cord at the stimulated segments appeared normal, with no evident necrosis, edema, ischemia, or inflammation observed. **Conclusion:** The study conclusively demonstrates that the domestically developed implantable SCS system possesses robust functionality, exemplary biocompatibility, and sustained safety over prolonged periods of implantation. These attributes collectively affirm its potential suitability and applicability for clinical use.

Keywords spinal cord stimulation; biosafety; histocompatibility; Small-tailed Han sheep

自 2003 年中日友好医院开展首例脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 以来, SCS 已用于治疗各类慢性顽固性疼痛, 如周围血管性疾病、脊柱术后慢性疼痛综合征和带状疱疹后神经痛等^[1,2], 并被证实安全有效。但进口设备价格昂贵限制了其临床应用的广泛性和普及性, 实现国产化是必然趋势, 以造福更多病人^[3]。毛鹏等^[4]利用小尾寒羊与人类相似的脊柱结构特点, 首次报道了国产 SCS 在短期植入 1 个月后具有良好的安全性和组织相容性。但目前尚无长期植入后的相关研究报道。本研究基于国产 SCS 设备, 采用新型固定方式, 评估其植入 2 周和 26 周后的电极移位情况、生物组织安全性和组织相容性等, 为临床进一步应用提供依据。

方 法

1. 实验动物

本研究经无锡药明康德 (苏州) 有限公司机构动物护理和使用委员会 (Institutional Animal Care and Use Committees, IACUC) 审查和批准, 伦理审批编号 (SZ20210917-Sheep)。选取 12 个月龄的 9 只成年雄性小尾寒羊 (邳州市东方养殖有限公司提供)。实验羊术前体重范围为 42.2~49.2 kg, 其中 3 只 (实验羊 101~103) 应用经皮穿刺型电极植入 2 周 (短期植入组, S 组); 其他 6 只 (实验羊 201~206) 同时植入外科电极、穿刺电极和 SCS 脉冲发生器 (implantable pulse generator, IPG) 共 26 周 (长期植入组, L 组)。每只实验羊在术前均接受脊柱 CT 扫描, 均无 L₁~L₇ 脊髓硬膜外腔明显畸形或狭窄, 便于 SCS 植入手术。

2. 植入设备

实验中使用穿刺型 8 触点植入式 SCS 电极导线套件 (型号: SE438-60)、外科植入型 16 触点 SCS 电极导线套件 (型号: SSE102-55)、植入式 SCS 测试电极导线套件、IPG 及相关配件仪器, 均来自杭州神络医疗科技有限公司。

3. 实验方法

(1) 电极植入: S 组: 实验羊 (101~103) 备皮后禁食 12 h, 术前肌内注射美洛昔康 (1 mg/kg) 镇

痛。开放静脉后注射舒泰 (2~4 mg/kg) 和赛拉嗪 (0.1~0.5 mg/kg), 缓慢注射异丙酚 (2~5 mg/kg) 后插管并连接麻醉机, 吸入 0.6%~5% 异氟醚维持麻醉。俯卧位常规消毒铺巾, 在 X 线透视引导下, 选择 L₆~L₇ 间隙 45° 左右穿刺至硬膜外腔后反复确认, X 线透视引导下将 2 根 8 触点的穿刺电极分别植入于 L₂~L₄、L₄~L₆ 椎体水平 (见图 1A, 1B), 拔除导丝和穿刺针, 梭形固定锚固定电极 (见图 2) 后缝合切口。L 组: 实验羊 (201~206) 按照 S 组步骤麻醉消毒, 在 X 线透视引导下选择 L₆~L₇ 间隙向头侧纵向切开皮肤 3~5 cm, 使用咬骨钳咬除 L₆ 和 L₇ 部分椎板, 将 1 根 16 触点的外科电极植入右侧硬膜外腔 L₅~L₇ 椎体水平 (见图 1C, 1D), 梭形固定锚固定电极。随后在 X 线透视引导下将 2 根 8 触点穿刺电极置于左侧 L₂~L₄、L₄~L₆ 椎体水平 (见图 1C, 1D), 梭形固定锚固定后逐层缝合。

(2) 脉冲发生器植入: 电极植入后, S 组将测试 IPG 缝合于实验羊背部皮肤外。L 组则于植入电极同侧和对侧臀部外上区植入相应的 IPG。局部麻醉后, 相应部位切开 10 cm 切口, 钝性分离建立囊袋, 通过隧道套管引导电极延伸导线与 IPG 连接。多余线盘绕后放置于 IPG 后方, 固定缝合。术中行阻抗测试以确认连接性能正常。术后 1 周开机刺激。L 组中 201~203 号实验羊仅开启 2 个穿刺电极的 IPG, 对侧外科电极 IPG 保持关闭。其余 3 只实验羊 204~206 开启外科电极 IPG, 对侧 2 个穿刺电极 IPG 保持关闭。

(3) 阻抗测试: 分别于电极植入到位后、电极插入延伸导线中、延伸导线插入 IPG 后采用体外程控仪进行阻抗测试。同时测 IPG 性能及充电功能。术后 1 周开机, S 组实验羊 101~102、L 组实验羊 201~202 和 204~205 使用传统刺激参数 (电流 0.7 mA, 脉宽 100 μs, 频率 50 Hz) 进行刺激。S 组实验羊 103、L 组实验羊 203 和 206 使用高频刺激参数 (电流 0.7 mA, 脉宽 30 μs, 频率 10,000 Hz) 进行刺激, 两组刺激 IPG 开启时间均为全天。

(4) 术后处理: 术后 5 天内切口每日碘伏消毒 1 次, 肌内注射头孢曲松钠 (40~50 mg/kg) 每日

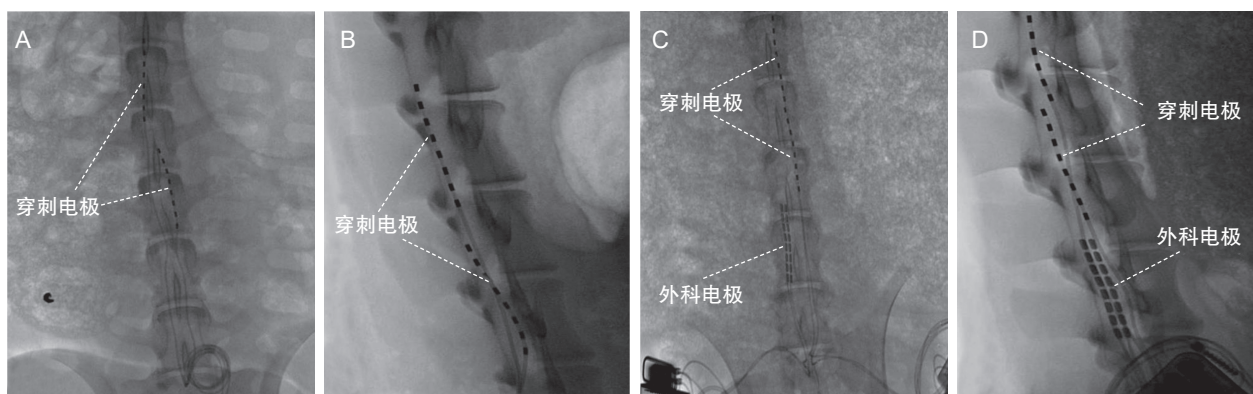


图 1 SCS 电极植入后胸腰段 X 线片
(A, B) S 组正位片和侧位片, 植入电极 2 个穿刺电极; (C, D) L 组正位片和侧位片, 植入电极 2 个穿刺电极和 1 个外科电极

Fig. 1 X-ray images of thoracolumbar region after SCS electrode implantation.
(A, B) Anteroposterior and lateral views of the S group, with two percutaneous electrodes implanted; (C, D) Anteroposterior and lateral views of the L group, with two percutaneous electrodes and one surgical electrode implanted.

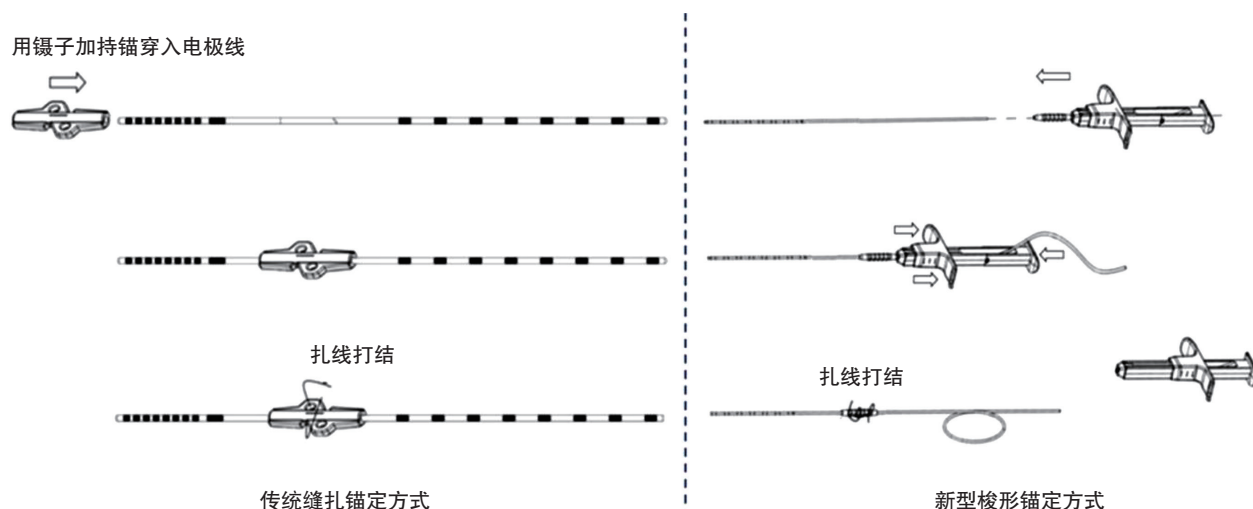


图 2 传统缝扎锚定方式 (左) 和新型梭形锚定方式 (右)
Fig. 2 Traditional suture anchoring method (left) and the new anchoring method (right)

2 次以预防感染, 肌内注射盐酸曲马多 (5 mg/kg) 每日 2 次和美洛昔康 (1 mg/kg) 每日 1 次镇痛。

(5) 电极拔除: S 组和 L 组分别于术后 2 周和术后 26 周, 麻醉后实验羊取俯卧位, 打开切口分离电极与 IPG 连接端, 拆除电极固定锚后轻柔拔除电极, 以免损伤电极及电极周围组织。

4. 观察指标

(1) 术后一般情况: 包括实验羊的体重和体温变化、进食、四肢活动、切口愈合情况、是否有切口区域异常摩擦行为。

(2) 实验室检查: S 组采样时间点仅为术前 (T_0)、术后 1 周 (T_1)、2 周 (T_2), L 组分别于术前 (T_0)、术后 1 周 (T_1)、2 周 (T_2)、4 周 (T_3)、8 周 (T_4)、12

周 (T_5)、20 周 (T_6)、26 周 (T_7) 采集血样后完成血常规、生化、凝血功能等检查。

(3) 病理学检查: S 组和 L 组分别在植入电极后 2 周和 26 周对植入位点组织取材, 行组织病理学 HE 染色检查。

(4) 电极位置及阻抗测试: L 组于术中 (T_3)、术后 26 周 (T_7) 行 X 线检查以观察电极有无移位, 并测试阻抗值是否正常。

5. 统计学分析

使用 GraphPad Prism 版本 9.4.0 进行统计分析。计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验来检验各参数是否符合正态分布。动物实验室检查结果符合正态分布的计量资料且方差齐时采用单因素方差分析。各时

间点的检测数据采用重复测量方差分析 (Repeated Measures ANOVA), 不满足 Macuchly 球形检验假设, 采用 Greenhouse-Geisser 校正系数校正自由度, 组内差异有统计学意义者采用 Dunnett's Test 进行两两比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 术后一般情况

术后所有实验羊在外观、体征、进食和行为活动等方面均未出现与植入电极相关的异常表现, 包括异常步态、肌肉萎缩和痉挛等情况, 精神状态良好。所有实验羊术后体重逐渐增长, 术后 1 周内体温测量结果均正常。除 206 号实验羊外, 其余实验羊切口均愈合良好, 未见血肿、局部感染等情况。206 号实验羊术后第 10 周出现切口左侧皮肤渗液,

皮肤干燥结痂, 频繁舔舐并将背部与笼中坚硬区域进行摩擦。经过使用碘伏对切口周围进行消毒清洁后, 摩擦行为明显减少, 1 周后切口恢复正常, 未出现渗液等异常现象。

2. 电极位置及阻抗测试

术后 1 周开启 IPG 进行电极刺激, 经皮穿刺电极、外科电极及 IPG 在使用过程中均正常工作, 充电功能正常。L 组术中 (T_s) 及术后 26 周 (T_7) X 线片提示电极未见明显移位 (见图 3)。在不同频率刺激下, S 组和 L 组术中及术后各时间点阻抗测试数值均正常。

3. 实验室检查

(1) 血常规: 在 S 组中, 所有实验羊在不同时间点的白细胞水平经统计分析发现时间效应 ($F = 2.677, P > 0.05$), 与术前相比无显著变化; 红细胞水平时间效应 ($F = 0.7335, P > 0.05$), 与术前相比无显

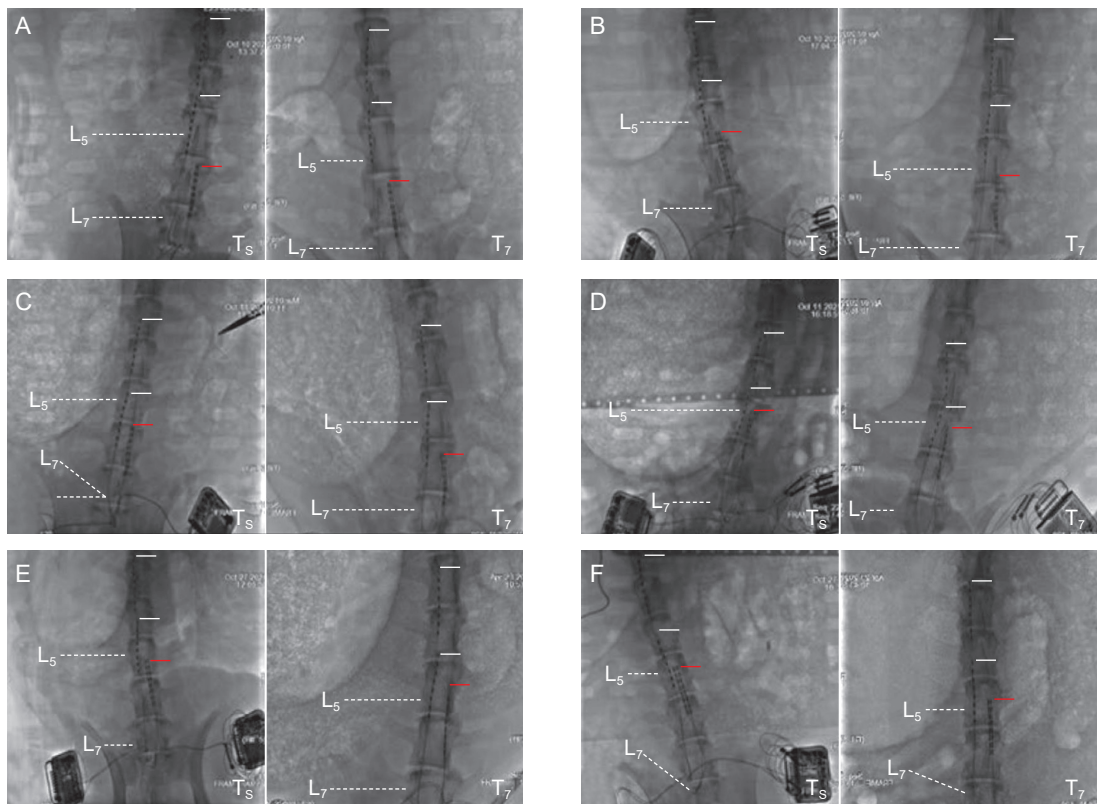


图 3 L 组电极位置 X 片
(A-F) 分别为 L 组 201~206 号实验羊在术后不同时间点的电极位置 X 光片。X 片中标注了 L_5 椎体和 L_7 椎体的位置, 白色水平线为穿刺电极远端, 红色水平线为外科电极远端
 T_s : 术中; T_7 : 术后 26 周; L_5 : 腰 5 椎体; L_7 : 腰 7 椎体

Fig. 3 X-rays of electrode positions in group L
(A-F) Shows the X-ray follow-up of the electrode positions at different time intervals after surgery for animals in the L group, numbered 201-206. The X-rays are labeled with the positions of the fifth lumbar vertebra (L_5) and the seventh lumbar vertebra (L_7) of the Small-tailed Han sheep. The white horizontal lines represent the distal end of the puncture electrode, and the red horizontal line represents the distal end of the surgical electrode.
 T_s : Intraoperative; T_7 : 26 weeks postoperative; L_5 : Lumbar vertebra 5, L_7 : Lumbar vertebra 7

著变化；血小板水平时间效应 ($F = 1.847, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化。在 L 组中，所有实验羊在不同时间点的白细胞水平时间效应 ($F = 1.410, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化；红细胞水平时间效应 ($F = 1.713, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化；血小板水平时间效应 ($F = 1.830, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化；表明手术和时间因素未对这些指标产生显著影响 ($P > 0.05$ ，见图 4)。羊白细胞、红细胞和血小板计数正常范围分别为 $5 \sim 15 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、 $7 \sim 15 \times 10^6/\mu\text{l}$ 和 $200 \sim 700 \times 10^3/\mu\text{l}$ [5, 6]。

(2) 血生化：在 S 组中，所有实验羊在不同时间点的丙氨酸氨基转移酶 (alanine aminotransferase, ALT) 水平经统计分析发现时间效应 ($F = 3.640, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化；天门冬氨酸氨基转

移酶 (aspartate aminotransferase, AST) 水平时间效应 ($F = 1.156, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化；血糖 (blood glucose, GLU) 水平时间效应 ($F = 0.5784, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化；尿素值 (UREA) 水平时间效应 ($F = 3.678, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化；肌酐值 (CRE) 水平时间效应 ($F = 5.186, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化。在 L 组中，所有实验羊在不同时间点的 ALT 水平时间效应 ($F = 2.553, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化；AST 水平时间效应 ($F = 2.139, P > 0.05$)，与术前相比无显著变化 (见图 5)；GLU 水平时间效应 ($F = 7.280, P < 0.01$)，与术前相比 GLU 水平有显著变化。进一步事后检验表明：与术前相比，L 组 GLU 水平在 T_2 、 T_3 、 T_4 、 T_5 均明显降低 ($P < 0.05$ ，见图 6)；UREA 水

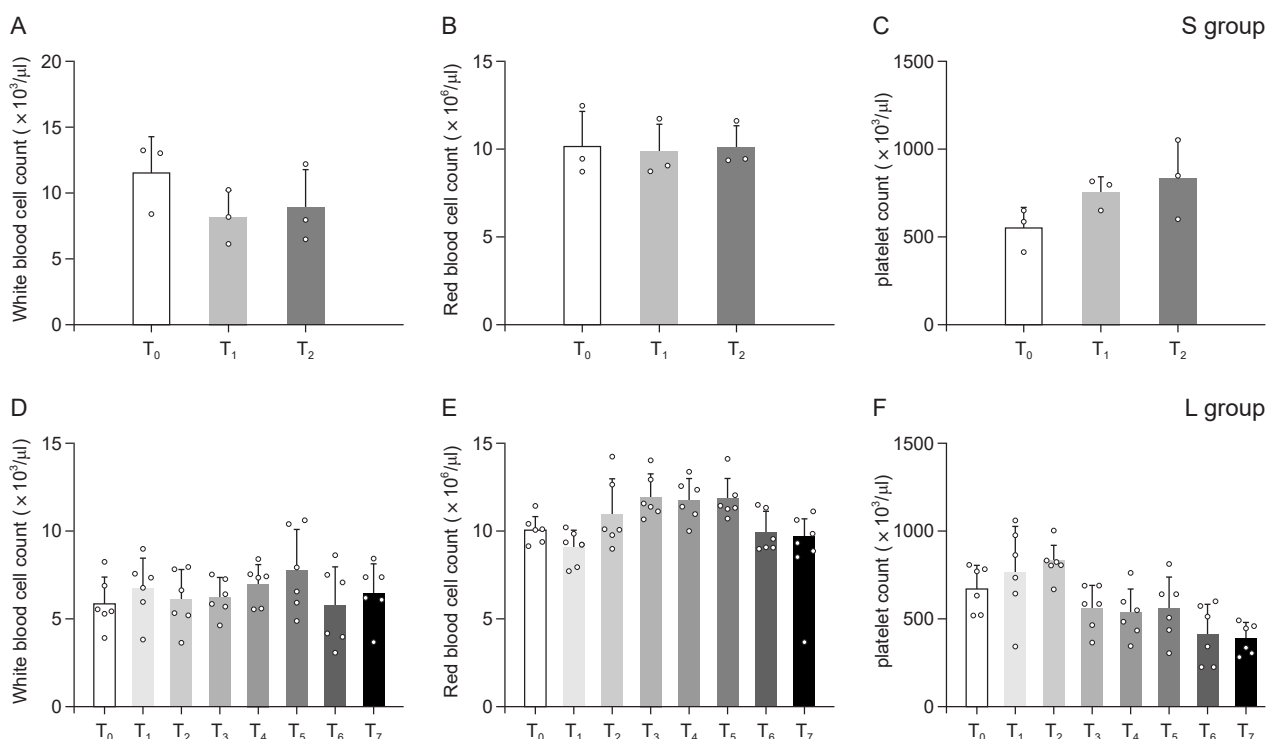


图 4 两组小尾寒羊围手术期血常规的变化

(A-C) 分别为 S 组在不同时间点的白细胞计数、红细胞计数和血小板计数。与 T_0 相比，白细胞计数、红细胞计数和血小板计数在 T_1 和 T_2 无显著变化；(D-F) 分别为 L 组在不同时间点的白细胞计数、红细胞计数和血小板计数。与 T_0 相比，白细胞计数、红细胞计数和血小板计数在 T_1 至 T_7 无显著变化

T_0 ：术前； T_1 ：术后 1 周； T_2 ：术后 2 周； T_3 ：术后 4 周； T_4 ：术后 8 周； T_5 ：术后 12 周； T_6 ：术后 20 周； T_7 ：术后 26 周

Fig. 4 Changes in perioperative blood counts in two groups of Small-tailed Han sheep

(A-C) Represent the white blood cell count, red blood cell count, and platelet count of group S at different time points, respectively. Compared to T_0 , there were no significant changes in white blood cell count, red blood cell count, and platelet count at T_1 and T_2 ; (D-F) Represent the white blood cell count, red blood cell count, and platelet count of group L at different time points, respectively. Compared to T_0 , there were no significant changes in white blood cell count, red blood cell count, and platelet count from T_1 to T_7 .

T_0 : Preoperative; T_1 : 1 week postoperative; T_2 : 2 weeks postoperative; T_3 : 4 weeks postoperative; T_4 : 8 weeks postoperative; T_5 : 12 weeks postoperative; T_6 : 20 weeks postoperative; T_7 : 26 weeks postoperative

平时间效应 ($F = 3.812, P > 0.05$), 与术前相比无显著变化; CRE 水平时间效应 ($F = 3.726, P > 0.05$), 与术前相比无显著变化; 表明长期植入该电极后, 随时间变化可能对血糖水平有影响 ($P < 0.05$, 见图 6), 而手术和时间因素未对其余指标产生显著影响 ($P > 0.05$, 见图 5、6)。羊尿素值、肌酐值正常范围分别为 $2.5 \sim 7.5 \text{ mmol/L}$ 、 $45 \sim 115 \mu\text{mol/L}$ 。

(3) 凝血功能: 在 S 组中, 所有实验羊在不同时间点的凝血酶原时间 (prothrombin time, PT), 经统计分析发现其时间效应 ($F = 0.1376, P > 0.05$), 与术前相比无显著变化; 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 时间效应 ($F = 0.005108, P > 0.05$), 与术前相比无显著变化; 凝血酶时间 (thrombin time, TT) 时间效应 ($F = 0.6789,$

$P > 0.05$), 与术前相比无显著变化。在 L 组中, 所有实验羊在不同时间点的 PT 时间效应 ($F = 1.897, P > 0.05$), 与术前相比无显著变化; APTT 时间效应 ($F = 2.596, P > 0.05$), 与术前相比无显著变化; TT 时间效应 ($F = 1.846, P > 0.05$), 与术前相比无显著变化; 表明时间因素未对凝血功能产生影响 ($P > 0.05$, 见图 7)。羊凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间正常范围分别为 $12 \sim 18$ 秒、 $40 \sim 50$ 秒、 $10 \sim 20$ 秒。

(4) 病理学变化: 组织病理切片显示术后 2 周, S 组 3 只实验羊刺激节段脊髓形态结构正常, 未见明显细胞变性/坏死、水肿、缺血、炎症等病理改变 (见图 8A)。由于电极在解剖当日被拔除, 高倍镜下在硬膜外腔横断面切片上可见单个或两个不规则缺

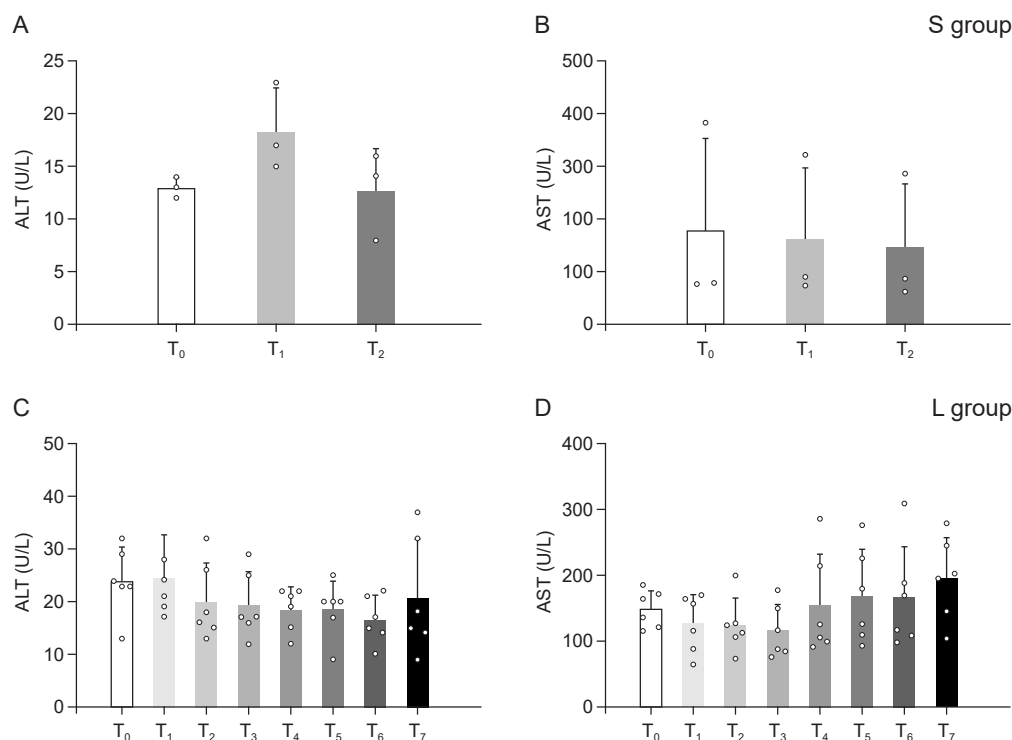


图 5 两组小尾寒羊围手术期肝功能的变化

(A, B) 分别为 S 组在不同时间点的丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平。与 T_0 相比, ALT 和 AST 水平在 T_1 和 T_2 无显著变化; (C, D) 分别为 L 组在不同时间点的丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 和天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 水平。与 T_0 相比, ALT 和 AST 水平 T_1 至 T_7 无显著变化

T_0 : 术前; T_1 : 术后 1 周; T_2 : 术后 2 周; T_3 : 术后 4 周; T_4 : 术后 8 周; T_5 : 术后 12 周; T_6 : 术后 20 周; T_7 : 术后 26 周

Fig. 5 Changes of perioperative liver function in two groups of Small-tailed Han sheep

(A, B) Represent the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in group S at different time points, respectively. Compared to T_0 , there were no significant changes in the levels of ALT and AST at T_1 and T_2 ; (C, D) Represent the levels of alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) in group L at different time points, respectively. Compared to T_0 , there were no significant changes in the levels of ALT and AST from T_1 to T_7 .

T_0 : Preoperative; T_1 : 1 week postoperative; T_2 : 2 weeks postoperative; T_3 : 4 weeks postoperative; T_4 : 8 weeks postoperative; T_5 : 12 weeks postoperative; T_6 : 20 weeks postoperative; T_7 : 26 weeks postoperative

损区（见图 8C）。植入部位可见出血，其特点是含有红细胞和纤维蛋白渗出物，偶见含色素巨噬细胞。在硬膜外腔非植入部位还可观察到泡沫样巨噬细胞和多核巨细胞围绕在受损脂肪组织周围，多核巨细胞中偶见结晶样物质。

术后 26 周，L 组所有实验羊刺激节段脊髓形态结构正常，未见明显病理改变（见图 8B）。电极处或电极导线在解剖当日被拔除，高倍镜下在硬膜外腔植入部位可见单个或多个不规则缺损区（见图 8D）。缺损区周围可见混合型炎性细胞浸润（主要由巨噬细胞围绕，并伴有巨细胞、淋巴细胞和/或多形核细胞）和厚薄不一的纤维包裹。

讨 论

慢性疼痛发病率高，缓解率不足和治疗不充分等问题严重影响了病人生活质量，增加了个人、家庭和社会的经济开支^[7]。作为疼痛医学核心技术之一，SCS 在国内已有 20 多年的发展历史，但植入例数却远低于西方发达国家，与进口 SCS 设备价格高昂有一定关系^[1,3]。国产化 SCS 研发有利于提高我国疼痛医学诊疗水平，使更多慢性疼痛病人受益并有助于减轻经济负担。本研究在小尾寒羊中植入 SCS 后，分别于植入后 2~26 周观察行为学、实验室指标、组织病理学检查，不同规格的国产刺激电

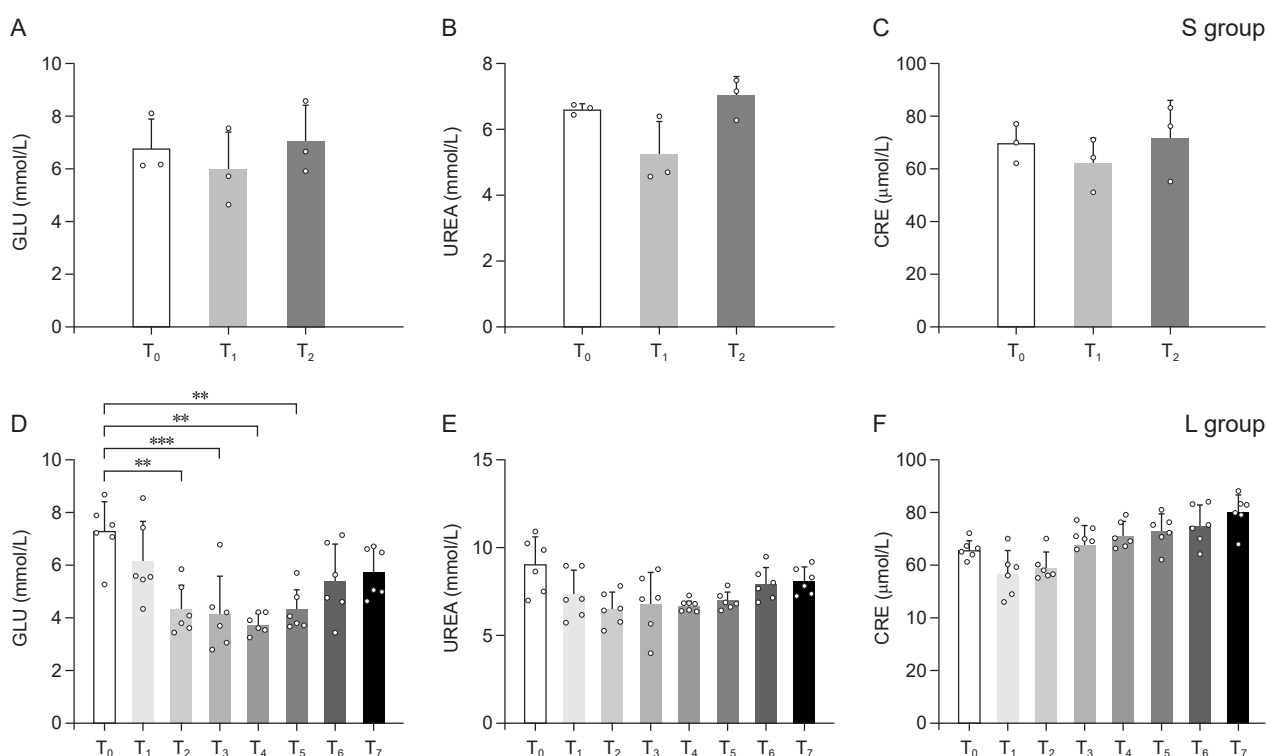


图 6 两组小尾寒羊围手术期血糖及肾功能的变化

(A-C) 分别为 S 组在不同时间点的血糖 (GLU)、尿素 (UREA) 和肌酐 (CRE) 值。与 T₀ 相比，GLU、UREA 和 CRE 值在 T₁ 和 T₂ 无明显变化；(D-F) 分别为 L 组在不同时间点的血糖 (GLU)、尿素 (UREA) 和肌酐 (CRE) 值。与 T₀ 相比，GLU 值在 T₁、T₆ 和 T₇ 无显著变化，在 T₂ 至 T₅ 显著降低 (** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$)，与 T₀ 相比，UREA 和 CRE 值在 T₁ 至 T₇ 无明显变化

T₀: 术前；T₁: 术后 1 周；T₂: 术后 2 周；T₃: 术后 4 周；T₄: 术后 8 周；T₅: 术后 12 周；T₆: 术后 20 周；T₇: 术后 26 周

Fig. 6 Changes in perioperative blood glucose and renal function in two groups of Small-tailed Han sheep

(A-C) Represent the values of blood glucose (GLU), urea (UREA), and creatinine (CRE) in group S at different time points, respectively. Compared to T₀, there were no significant changes in the levels of GLU, UREA, and CRE at T₁ and T₂; (D-F) Represent the values of blood glucose (GLU), urea (UREA), and creatinine (CRE) in group L at different time points, respectively. Compared to T₀, the GLU levels showed no significant changes at T₁, T₆, and T₇, but significantly decreased from T₂ to T₅ (** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$), compared to T₀, there were no significant changes in the levels of UREA and CRE from T₁ to T₇.

T₀: Preoperative; T₁: 1 week postoperative; T₂: 2 weeks postoperative; T₃: 4 weeks postoperative; T₄: 8 weeks postoperative; T₅: 12 weeks postoperative; T₆: 20 weeks postoperative; T₇: 26 weeks postoperative

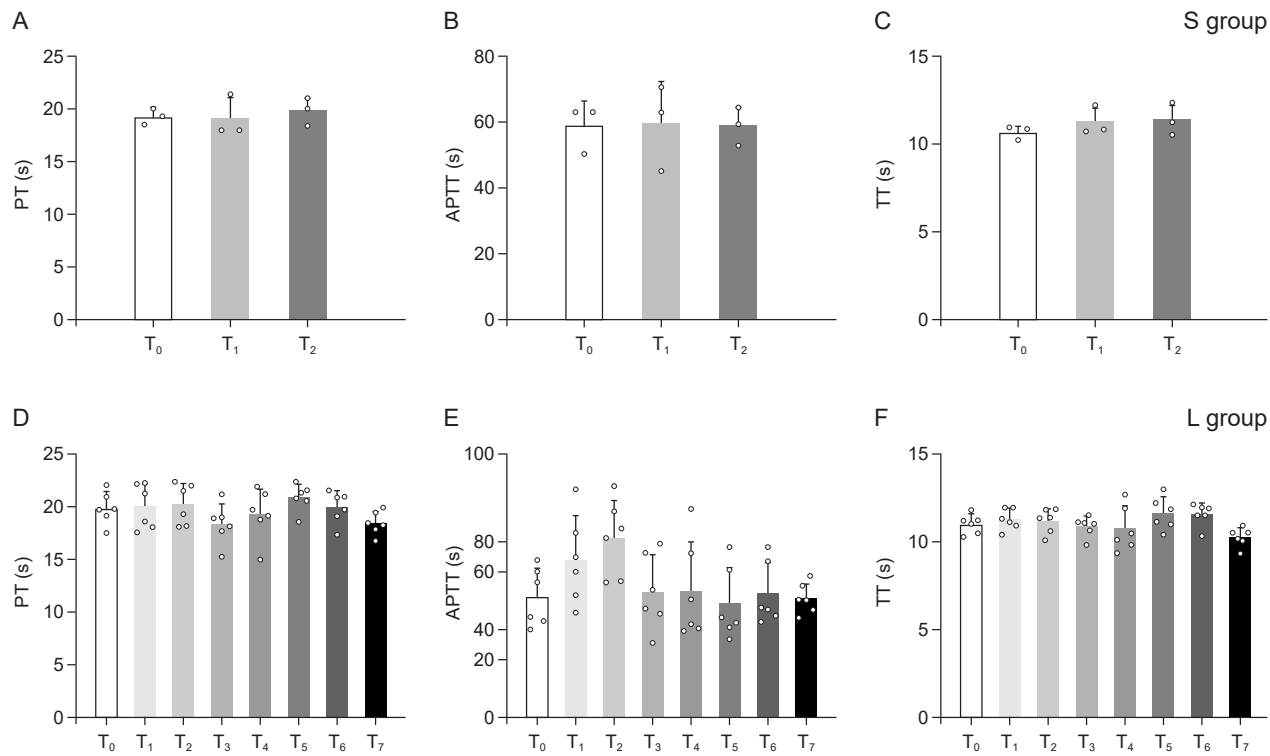


图7 两组小尾寒羊围手术期凝血功能的变化

(A-C) 分别为 S 组在不同时间点的凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和凝血酶时间 (TT)。与 T₀ 相比, PT、APTT 和 TT 在 T₁ 和 T₂ 无明显变化; (D-F) 分别为 L 组在不同时间点的凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 和凝血酶时间 (TT)。与 T₀ 相比, PT、APTT 和 TT 在 T₁ 至 T₇ 无显著变化

T₀: 术前; T₁: 术后 1 周; T₂: 术后 2 周; T₃: 术后 4 周; T₄: 术后 8 周; T₅: 术后 12 周; T₆: 术后 20 周; T₇: 术后 26 周

Fig. 7 Changes of perioperative coagulation function in two groups of Small-tailed Han sheep

(A-C) Represent the values of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and thrombin time (TT) for group S at different time points. Compared to T₀, there were no significant changes in PT, APTT, and TT at T₁ and T₂; (D-F) Represent the values of prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and thrombin time (TT) for group L at different time points. Compared to T₀, there were no significant changes in PT, APTT, and TT from T₁ to T₇.

T₀: Preoperative; T₁: 1 week postoperative; T₂: 2 weeks postoperative; T₃: 4 weeks postoperative; T₄: 8 weeks postoperative; T₅: 12 weeks postoperative; T₆: 20 weeks postoperative; T₇: 26 weeks postoperative

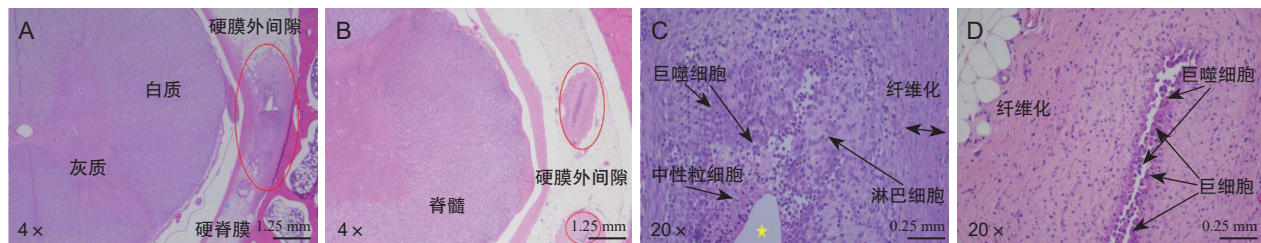
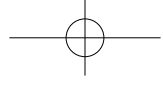


图8 电极植入位点脊髓横断面 HE 染色

(A, B) 为 4 倍镜下的 S 组和 L 组脊髓横断面, 红色椭圆形标记为电极放置的位置; (C, D) 为 20 倍镜下的 S 组和 L 组硬膜外组织横断面, 黄色五角星标记为电极放置的位置

Fig. 8 HE staining of transverse sections of the spinal cord at the electrode implantation site.

(A, B) The transverse sections of the spinal cords for groups S and L under 4× magnification, with the locations of electrode placement marked by red ellipses; (C, D) The transverse sections of the extradural tissues for groups S and L under 20× magnification, with the locations of electrode placement marked by yellow pentagrams.



极（穿刺电极和外科电极）和不同刺激频率（50 Hz 和 10,000 Hz）下的设备性能，结果发现长期植入组虽有实验室检查的波动，但均在正常范围，术中和术后阻抗值正常，SCS 设备运转工作正常。与未刺激节段相比，刺激节段脊髓形态结构正常，未见明显细胞坏死、水肿、缺血、炎症等病理改变，从而证实本研究使用国产 SCS 产品具备良好长期的安全性和组织相容性，设备性能稳定，操作性好且可控性强。手术过程与临床有较高相似性和可比性，可以满足临床前实验要求。

在本研究中，观察到术前两组实验羊的血糖水平明显升高，这一现象可能与羊因更换环境等因素引起的应激反应有关。值得注意的是，与短期植入组相比，长期植入组的实验羊在术后血糖水平出现了明显的降低。这种差异可能源于短期植入组的实验羊在手术应激之后，很快又经历了拔除电极的应激，而长期植入组的实验羊在术后较长时间内未遭受显著的应激，从而使得血糖水平有机会回落。尽管观察到了血糖水平的变化，但结合实验羊的临床表现，本研究未能发现与之相关的任何症状。因此，血糖水平的变化可能在临床上并无显著意义。其余实验羊在术前和术后各时间点的多项实验室检查结果虽有波动，但差异均无统计学意义。既往的研究，如毛鹏等^[4]所进行的研究，未对生化结果进行检查，这表明有关手术影响下生化指标变化的研究仍然是待进一步探索的领域。

SCS 植入后安全性是临床最关心的问题。手术相关并发症为硬膜外血肿、脊髓/神经损伤、感染等^[8-10]，设备相关并发症主要是电极移位和设备障碍^[11-13]。术后电极一旦移位会改变 SCS 电极的覆盖范围，影响疗效^[14]。电极移位原因包括手术操作、电极固定装置与方法、病人术后活动度等，良好的电极锚定装置有助于将电极固定于理想位置^[9,15,16]。传统 SCS 系统将较大固定片单纯使用缝线打结固定在组织中^[17]，存在电极导线滑动的隐患^[18]，一旦发生移位将导致再次手术^[19]。本研究中 SCS 系统电极则采用新型梭形锚定方式^[20]，这种方式减少了穿刺部位电极移位的可能，并且可以节约手术时间。本研究发现，在长达 26 周的观察时间内，实验羊在自由活动的情况下，椎管内电极位置始终未发生移位。表明这种新型锚定方式具有固定牢靠、操作简便、创伤小和内植入物小等优点^[21]。

本研究通过模拟 SCS 系统的临床应用，采用经皮穿刺手术及外科开放手术两种方式，对国产设备的操作性能、术后移除性能、电极移位情况以及

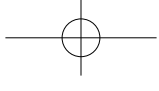
系统稳定性进行了全面评估。结果表明，该设备及其配件的操作和使用均符合预期要求，性能表现良好。通过在不同时间点对目标脉冲发生器进行阻抗测试，并结合电极定位的影像学观察，确认了阻抗值均处于预期范围之内，且电极位置稳定无移位现象，这表明设备能够稳定运行，并且刺激过程未对实验羊造成不良影响。此外，无论是在传统刺激参数还是高频刺激参数下，国产设备的电极刺激均未引起不良反应。组织病理学检查结果进一步证实，电极植入 2 周或 26 周后再拔除电极，均未观察到周围组织出现与电极相关的损伤变化，显示出该设备具有良好的组织相容性。综合血液学检测结果以及临床观察等数据，我们综合评估本次所使用 SCS 系统具有良好的安全性和有效性。

综上所述，本研究对小尾寒羊进行了国产脊髓电刺激系统的长期及短期植入实验，结果表明，不论是长期还是短期植入，均未观察到显著的不良反应，也未发现植入物移位。本研究存在的不足之处，包括样本数量不足、缺乏对照组、实验设计不完善以及未涉及免疫学和电子显微镜检查。同时，应考虑建立疼痛模型以更全面地评估该系统的安全性和有效性，测试不同刺激模式下的相对优劣，以及未来进一步的四期临床多中心研究。

利益冲突声明：作者声明本文无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 樊碧发, 冯智英, 顾柯, 等. 脊髓电刺激治疗慢性疼痛专家共识 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2021, 27(6):406-409.
- [2] Jones CMP, Shaheed CA, Ferreira G, *et al.* Spinal cord stimulators: an analysis of the adverse events reported to the Australian therapeutic goods administration[J]. J Patient Saf, 2022, 18(5):507-511.
- [3] Niyomsri S, Duarte RV, Eldabe S, *et al.* A systematic review of economic evaluations reporting the cost-effectiveness of spinal cord stimulation[J]. Value Health, 2020, 23(5):656-665.
- [4] 毛鹏, 李怡帆, 李春蕊, 等. 新型植入式脊髓电刺激系统在羊的生物安全性和组织相容性研究 [J]. 中国疼痛医学杂志, 2020, 26(4):265-269, 275.
- [5] 王婷, 王虎成, 苟娜娜, 等. 甜高粱饲草及葡萄籽对小尾寒羊生产性能及血液生理参数的影响 [J]. 草业学报, 2019, 28(9):155-163.
- [6] 侯明杰, 周恩光, 付晓悦, 等. 饲用甜高粱青贮对绵羊血常规及血清内毒素浓度的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2018, 54(10):36-39,44.
- [7] Rajkumar S, Venkatraman V, Zidanyue Yan GL, *et al.*



- Health care economics of high-frequency spinal cord stimulation for painful diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2022, 19322968221128321.
- [8] Kasapovic A, Hischebeth G, Jaenisch M, *et al.* Sonication in patients with spinal cord stimulation: a new approach for infection diagnostics[J]. *Neuromodulation*, 2023, 29:S1094-7159(23)00107-1.
- [9] Rauck RL, Loudermilk E, Thomson SJ, *et al.* Long-term safety of spinal cord stimulation systems in a prospective, global registry of patients with chronic pain[J]. *Pain Manag*, 2023, 13(2):115-127.
- [10] Cherkalin D, Koushik SS, Dua S, *et al.* A comprehensive review of spinal cord stimulator infections[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2022, 26(12):877-882.
- [11] Papadopoulos DV, Suk MS, Andreychik D, *et al.* Rates and causes of reoperations following spinal cord stimulation within a 2-12 year period[J]. *Global Spine J*, 2023, 2023:21925682231194466.
- [12] Aman MM, Mahmoud A, Deer T, *et al.* The American Society of Pain and Neuroscience (ASPN) best practices and guidelines for the interventional management of cancer-associated pain[J]. *J Pain Res*, 2021, 14:2139-2164.
- [13] Fontaine D. Spinal cord stimulation for neuropathic pain[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177(7):838-842.
- [14] De Agostino R, Federspiel B, Cesnulis E, *et al.* High-cervical spinal cord stimulation for medically intractable chronic migraine[J]. *Neuromodulation*, 2015, 18(4):289-296.
- [15] Bendersky D, Yampolsky C. Is spinal cord stimulation safe? A review of its complications[J]. *World Neurosurg*, 2014, 82(6):1359-1368.
- [16] Traeger AC, Gilbert SE, Harris IA, *et al.* Spinal cord stimulation for low back pain[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 3(3):CD014789.
- [17] 肖礼祖. 经皮神经电刺激植入术 [M]. 北京: 清华大学出版社, 2019.
- [18] Woodington BJ, Curto VF, Yu YL, *et al.* Electronics with shape actuation for minimally invasive spinal cord stimulation[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(26):eabg7833.
- [19] Jeon SY, Ji JY, Yoo SH, *et al.* Percutaneous adjustment method for transversely migrated spinal cord stimulation leads: a technical report[J]. *J Anesth*, 2015, 29(6):953-956.
- [20] Shaparin N, Gritsenko K, Agrawal P, *et al.* A retrospective case series of a novel spinal cord stimulator trial technique with less displacement and migration of the trial leads[J]. *Pain Res Manag*, 2019, 2019:1236430.
- [21] Mollica S, Awad M, Teddy PJ. Lead migration in neuromodulation[J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 90:32-35.

• 消 息 •

国内首部《疼痛外科学》正式出版

近期, 国内首部《疼痛外科学》专著由北京大学医学出版社正式出版。本书由胡永生主编, 韩济生院士题词, 赵继宗院士作序, 凝聚了国内 20 余家知名医学单位, 30 余位疼痛外科学领域权威专家的宝贵经验和集体智慧。全书 40 章 99 万字, 分为基础理论篇、疾病诊疗篇和手术技术篇, 结合国际上疼痛外科学的最新进展, 全面系统地阐述了疼痛外科学的理论知识和诊疗技术, 重点描述了目前在临床上成熟应用的疼痛外科学手术技术, 对于历史久远、已很少再应用的手术未做赘述, 对于一些具有前景的新技术新方法做了展望。《疼痛外科学》内容翔实, 图文并茂, 注重实用, 可以作为疼痛科、神经外科、麻醉科、骨科、神经内科和康复科医师、进修人员和研究生的参考书。