第12卷第2期		集	成	技	术	Vol. 12	No. 2
2023年3月	JOURNAL	, of in	TEGRA	ATION	I TECHNOLOGY	Mar	. 2023

引文格式:

余守骏, 岳文基, 阮越, 等. 基于电路-概率理论的对神经电刺激不稳定性的定性分析 [J]. 集成技术, 2023, 12(2): 20-28. Yu SJ, Yue WJ, Ruan Y, et al. Qualitative analysis of instability on electrical nerve stimulation based on circuit-probability theory [J]. Journal of Integration Technology, 2023, 12(2): 20-28.

基于电路-概率理论的对神经电刺激不稳定性的 定性分析

余守骏'岳文基'阮 越'董 鹏'陈支通^{1,4} 李铭源'宋 冰^{1,4} 王 昊^{1*}

¹(中国科学院深圳先进技术研究院 深圳 518055) ²(剑桥大学 Wellcome-MRC 代谢科学研究所 剑桥 CB2 0QQ) ³(霍华德·休斯医学研究所珍利亚研究园区 阿什本 VA 20147) ⁴(国家高性能医疗器械创新中心 深圳 518000) ⁵(澳门大学中华医药研究院中药质量研究国家重点实验室 澳门 999078)

摘 要 神经电刺激通过影响中枢或外周神经系统,进而治疗某疾病。在实际应用中,神经电刺激响 应强度的不稳定性较为棘手,一般认为是由于电刺激扰动了神经轴突的膜电位,造成了神经电刺激强 度的不稳定性。然而,由于神经电刺激缺乏宏观可计算模型,其膜电位扰动在电刺激中具体产生何种 影响,长期以来未得到有效结论。该研究基于电路-概率理论,对神经电刺激不稳定性进行定性分析, 有效地分析了膜电位的扰动对电刺激的影响。实验结果表明,在体实验数据和定性仿真的电流幅值-不 稳定性曲线具有高度一致性,说明电路-概率理论可能对电刺激产生的膜电位扰动有较为准确的解释。 该研究对神经电刺激的实际应用具有指导性意义。

关键词 神经电刺激;电路概率理论;电路仿真;计算模型 中图分类号 Q 189 文献标志码 A doi: 10.12146/j.issn.2095-3135.20221013001

收稿日期: 2022-10-13 修回日期: 2022-10-25

基金项目:广东省基础与应用基础研究项目(2019A1515110843,2022A1515011129);深圳市国际合作项目(GJHZ20200731095206018) 作者简介:余守骏,硕士研究生,研究方向为神经科学;岳文基,硕士研究生,研究方向为摩擦纳米发电机;阮越,副研究员,研究方向为可 穿戴设备研发;董鹏,副研究员,研究方向为系统生物学;陈支通,研究员,研究方向为等离子体医疗器械研发;李铭源,教授,研究方向为 系统生物学;宋冰,研究员,研究方向为生物电信号的生物医学应用;王昊(通讯作者),副研究员,研究方向为神经科学和柔性器件研发, E-mail: hao.wang@siat.ac.cn。

Qualitative Analysis of Instability on Electrical Nerve Stimulation Based on Circuit-Probability Theory

YU Shoujun¹ YUE Wenji¹ RUAN Yue² DONG Peng³ CHEN Zhitong^{1,4} LEE Simon Ming-yuen⁵ SONG Bing^{1,4} WANG Hao^{1*}

¹(Shenzhen Institute of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055, China)

²(The Wellcome-MRC Institute of Metabolic Science, University of Cambridge, Cambridge CB2 0QQ, UK)

³(Howard Hughes Medical Institute/Janelia Research Campus, Ashburn VA 20147, USA)

⁴(National Innovation Center for Advanced Medical Devices, Shenzhen 518000, China)

⁵(State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine and Institute of Chinese Medical Sciences,

University of Macau, Macao 999078, China)

*Corresponding Author: hao.wang@siat.ac.cn

Abstract Electrical nerve stimulation is an effective method for certain treatments by affecting the central or peripheral nervous system. The instability of electrical nerve stimulation is a critical problem in clinical practice. It is a widely held view that the mechanism of the instability is that the electrical stimulation disturbs the membrane potential of nerve axons. However, due to the lack of a computable macro model for electrical nerve stimulation, it is difficult to effectively study the specific impact of its membrane potential disturbance on electrical stimulation for a long time. Based on the previously proposed circuit-probability theory, this study qualitatively analyzes the instability of electrical nerve stimulation to effectively research the influence of membrane potential disturbance on electrical stimulation. The results show that the current-instability curve of animal experimental data and qualitative simulation is highly consistent, which further indicates that the circuit-probability theory might explain the membrane potential disturbance caused by electrical stimulation and has instructive significance for the practical application of electrical nerve stimulation.

Keywords electrical nerve stimulation; circuit-probability theory; circuit simulation; calculation model
Funding This work is supported by Basic and Applied Basic Research Program of Guangdong Province (2019A1515110843, 2022A1515011129), Shenzhen International Cooperation Project (GJHZ20200731095206018)
Ethical Statement This study was approved by the Animal Care and Use Committees at the Shenzhen Institute of Advanced Technology (SIAT-IACUC-210623-YGS-WH-A1965)

1 引 言

神经电刺激通过电流激发神经信号,影响中 枢或外周神经系统,进而治疗各种疾病^[1]。如对 大脑深部结构进行电刺激的深部脑刺激,被用于 治疗与运动神经失调相关的疾病(帕金森病、肌 张力障碍和癫痫等)^[2]。此外,神经电刺激还被 用于治疗具有抗药性的神经疾病,如抑郁症、强 迫症等^[3]。对于中枢与外周神经的电刺激,还可 通过植入与脊椎神经或外周神经和肌肉相关的神 经假体,实现恢复运动和感知神经功能,该方法 被称为生物电子医疗^[48]。

然而,在实际应用中,神经电刺激存在一个 难以解决的问题,即神经电刺激的不稳定性。 在对神经进行固定参数的电刺激实验时,发现神 经所激发的神经信号强度不断变化,由此可知, 恒定的电刺激无法得到恒定强度的神经电刺激响 应^[9-13]。这种由神经电刺激导致的神经电刺激响 应强度(也称为神经的可激发性)的变化,在各类 动物、人体的各种神经系统中普遍存在。这种由 电刺激导致的神经可激发性的扰动,依据电刺激 的强度和时间的不同,一般可持续100 ms 至几 十分钟不等^[14-15]。由于持续时间远大于离子通道 的不应期(一般不超过 10 ms)^[16-17],因此,神经 可激发性的扰动与离子通道的特性无关。目前, 有许多研究证明,这种扰动由电刺激位置本地 的某种扰动所致,与神经上下游的其他器官、组 织或网络结构无关^[14,18-20]。神经电刺激不仅在神 经的某个位置激发了神经信号,还在该位置施加 了一个长期的影响,导致神经的可激发性产生了 扰动。其本质是轴突的膜电位偏移了静息电位, 导致激发神经信号所需的阈值电压产生偏移,因 此,在固定参数的电刺激条件下,出现了电刺激 强度的偏移^[14,18-20]。

有关膜电位的扰动对神经电刺激产生影响的 研究有限,主要聚焦双电刺激脉冲条件下,第1 个电刺激脉冲对第2个电刺激脉冲的神经可激发 性的影响^[14,18]。对于持续的神经电刺激中膜电位 浮动所产生的影响,虽然有很多实验进行了观 测,但定量研究很少,主要原因是:(1)对于宏 观的神经电刺激,缺乏有效的可计算模型以定量 计算膜电位浮动产生的影响;(2)虽然在双电刺 激脉冲的实验中,第1个脉冲对第2个脉冲的影 响是相对稳定的,但在持续的电脉冲刺激下,膜 电位不断偏移,使稳定的影响变得越来越混沌, 难以进行研究并得出有效结论。

本研究在突破上述两个限制因素的基础上, 针对持续神经电刺激对神经膜电位扰动导致的神经 电刺激响应强度的影响,进行了定量研究。本课 题组此前建立了可对宏观神经电刺激进行定量计 算的电路-概率理论(Circuit-Probability theory)^[21]。 该理论在电刺激参数(波形、电流幅值和脉宽)与 电刺激强度随电流幅值、脉宽和波形的变化趋 势。在该理论中,由静息电位决定的阈值电压是 重要的模型参数。而膜电位的扰动,即静息电位 的扰动,可等效为阈值电压的扰动。因此,将阈 值电压的扰动(假设其在一定范围内偏移)代入模 型,可直接计算出电刺激强度的偏移程度。目 前,虽然还无法直接再现每一个电刺激脉冲对神 经电刺激强度的扰动变化量,但是可以定性地计 算各种电刺激参数对电刺激强度的总体偏移程度 的影响。这对于通过调节神经电刺激参数实现更 加稳定的神经电刺激有重要的指导意义。

2 方法和结果

2.1 在体电刺激实验

2.1.1 实验动物

本文所有在体实验方案均经中国科学院深 圳先进技术研究院动物伦理委员会审查通过(受 理号为 SIAT-IACUC-210623-YGS-WH-A1965)。 实验所用动物均为雄性 SD 大鼠,体重 350 g 左 右,购自珠海百试通生物科技有限公司。所有实 验大鼠均饲养在无特定病原体环境内两周后再开 展实验,期间给予大鼠充足的饲料和饮水,实验 室照明周期为 12 h 光照/12 h 黑暗。

2.1.2 实验设置

将大鼠置于透明亚克力箱内,向箱内通入异 氟烷麻醉。深度麻醉后,将大鼠置于无菌布上, 在手术和实验期间,大鼠始终佩戴麻醉面罩,保 证其处于麻醉状态。去除大鼠腿上皮毛,用 75% 的酒精棉球对手术区域进行消毒,切开大鼠腿部 皮肤肌肉,暴露坐骨神经束,找到其中的腓总神 经束。如图1(b)所示,用柔性电极将腓总神经束 包裹,并用手术缝合线将柔性电极固定在腓总神 经束上。在固定电流脉宽的条件下,设定 21 个 不同的电流幅值,在每个电流幅值下重复测试30 次,并记录 30 次神经电刺激响应的强度,每次 产生神经电刺激响应的时间间隔为1s,产生神 经电刺激响应的激励由 5 个间隔 16 ms 的方波电 流脉冲组成,以确保动作电位完整地发生。

如图 1(c) 所示,柔性电极采用微机电 (Micro-Electro-Mechanical System)系统技术制 造,由"三明治"结构的聚酰亚胺-金-聚酰亚胺 组成^[5]。如图 1(a) 所示,特定的方波电流激励由 可编程电刺激器(STG4008)设置,神经电刺激 响应强度由拉力传感器(200g, ZL-X10)和医学 信号采集处理系统(ZL-620)采集到的踢力进行 表征。

2.1.3 在体电刺激实验不稳定性分析

在体电刺激实验中,不稳定性的计算公式 如下:

$$\xi_E = \frac{F_{\rm std}}{F_{\rm mean}} \tag{1}$$

其中, ξ_ε 为基于实验数据计算得到的不稳定性, 其反映神经电刺激响应强度在相同刺激电流参数 下的偏移程度,用于衡量神经电刺激中膜电位偏 移的程度; F_{std} 为同一组电流幅值电刺激下 30 次 踢力的标准差; Fmean 为同一组电流幅值电刺激下 30次踢力的均值。

如图 2(a) 所示,提取所有踢力峰值,计算 踢力峰值的均值和标准差,然后利用公式(1)计 算得到不稳定性。实验结果表明,不稳定性-电



(b) 腓总神经束及多通道柔性电极



图1 在体电刺激实验方案

Fig. 1 Experimental scheme of *in-vivo* electrical stimulation

流幅值曲线会出现特殊的偏移,具体表现为如 图 2(b) 所示的"三峰偏移",由于这种偏移出现 多次,可推测其具有一定的规律性。

2.2 仿真实验方法和结果

上述在体实验数据中,神经电刺激响应强度 不稳定性的偏移,可能是电刺激过程中的某些扰 动所致。电路-概率理论中指出,电刺激会扰动

离子通道的状态, 且反映在宏观的神经电刺激响 应强度的变化上。

2.2.1 电路模型

根据电路-概率理论,神经束等效于并联 RLC 电路, 如图 3(a) 所示。其中, 电阻 R_p 代 表细胞质和细胞外基质; 电容 Cm 代表各类生物 膜; 电感 L 由髓鞘的电感效应与细胞膜的柔电效



(a) 踢力不稳定的测试数据

图 2 在体电刺激实验结果





图 3 电路-概率理论的电路模型与数学模型

Fig. 3 Circuit model and mathematical model of circuit-probability theory

应共同产生,其机理在 Wang 等^[22]的研究中已进 行详细阐述; *R*_s 代表电极金属与神经之间的接触 阻抗; 电流源代表激励源; 电压表的测量值代表 神经细胞膜上的外加电压。

2.2.2 概率积分公式

基于 Wang 等^[21]的研究,本文引入概率积分 公式如下:

$$P=1-e^{-\alpha\int e^{-\left|\frac{\beta}{|V(t)-V_{\text{Threshold}}|\right|_{dt}}}, V(t) < V_{\text{Threshold}}$$
(2)

其中, *P* 为概率积分; α , β 为可调参数, $\alpha > 0$, $\beta > 0$; V(t)为电容两端时域的电压值; $V_{\text{Threshold}}$ 为 设定的阈值电压。

如图 3 (b) 所示, 电流源向 RLC 电路输入固 定脉宽的电流波形,可计算得到电容 *C*_m 两端的 电压波形,用于计算概率。设定一个产生动作电 位所需的阈值电压,根据公式(2)可计算得到概 率。上述仿真实验通过 Simulink 模块进行电路仿 真,在体实验数据及电路仿真数据均使用 Matlab 编写程序分析并导出论文图片。

2.2.3 电路仿真不稳定性分析

引入电路仿真中不稳定性的计算公式如下:

$$\xi_{S} = \begin{cases} \frac{P_{\text{Threshold}+\Delta} - P_{\text{Threshold}-\Delta}}{P_{\text{Threshold}}}, & P_{\text{Threshold}} \ge 0.001\\ 0, & P_{\text{Threshold}} < 0.001 \end{cases}$$
(3)

其中, ξ_s 为电路仿真计算得到的不稳定性; $P_{\text{Threshold}}$ 为设定阈值电压 $V_{\text{Threshold}}$ 下根据公式(2)计 算的概率,由于阈值电压的偏移可能导致电刺激 不稳定,故设定 $V_{\text{Threshold}+\Delta}$ 和 $V_{\text{Threshold}-\Delta}$ 分别为正 向偏移阈值电压和负向偏移阈值电压,如图 4 所 示, $P_{\text{Threshold}+\Delta}$ 和 $P_{\text{Threshold}-\Delta}$ 分别为正向偏移和负向 偏移阈值电压下根据公式(2)计算得到的概率。 由公式(3)可知,仿真中的不稳定性反映的是概 率在阈值偏移下的波动程度或偏移程度,而阈值 的偏移表征了实验中膜电位的偏移,所以仿真中 的不稳定性反映的是概率在膜电位偏移下的偏移 程度。

图 4 中①②③的状态分别对应图 5 中的不 稳定性峰(12)③。如图 4 所示,当阈值电压 高于某一个负峰值电压时,负向偏移阈值电压 的概率积分 $P_{\text{Threshold}-\Lambda}$ 是"无",正向偏移阈 值电压的概率积分 $P_{\text{Threshold}+\Lambda}$ 是"有","从 无到有"的变化相对较大,导致公式(3)中 $P_{\text{Threshold}+\Delta} - P_{\text{Threshold}-\Lambda}$ 显著增加,从而出现不稳定 性陡增,即不稳定性峰。图4中阈值电压和偏 移阈值电压均为固定值,电压幅值关系为 U₀< U₂<U₃,由电压幅值和电流幅值成正比可知, 电流幅值关系为 $I_{\odot} < I_{\odot} < I_{\odot}$,故不稳定性峰分别 为100 µA, 160 µA 和 500 µA。如图 4 所示, 在 给定阈值的情况下,有效电压区域 S_{Λ} 与 $S_{\text{Threshold}}$ 的比值随电流幅值的增加而降低,根据公式(2) 可推导出 P_{Threshold+A}-P_{Threshold-A} 与 P_{Threshold} 的比值 随电流幅值的增加而降低,进而可根据公式(3) 推导出不稳定性峰随电流幅值的增加而降低,如 图 5 中(1)2(3)所示。

2.2.4 仿真参数设置

本实验中仿真参数设置如表1所示。

3 结 论

由此前关于神经电刺激对神经可激发性扰 动的研究^[14,18-20]可知,电刺激会扰动神经的膜电 位,影响阈值电压,进而导致神经电刺激强度的 偏移。但由于宏观神经电刺激缺乏有效的数学模 型,针对电刺激导致的神经电刺激的不稳定性的 研究难以深入。当有两个连续电刺激时,已有研 究一般聚焦于前一个电刺激对后一个电刺激强度 的影响^[14,19],该方式将研究的范围缩小到相邻的 两个电刺激,研究较为容易,实验结果可再现性 较好,可以得出相对确定的结论。但在连续电刺 激的情况下,电刺激的强度存在不稳定的双向偏 移时,此前的研究方案不可行,也无法得出确定 的结论。



注: ①、②、③表示计算概率的有效电压区域 S: 绿色区域为阈值电压下计算 $P_{\text{Threshold}}$ 的有效电压区域 S_{Threshold}; 黄色区域为正负偏移阈值电压下计算 $P_{\text{Threshold}-\Delta} - P_{\text{Threshold}-\Delta}$ 的有效电压区域 S_A; ①②③与图 2、

图 5 对应

图 4 电压幅值对阈值的相对位置及有效电压面积的影响





Fig. 5 The instability-amplitude curve of circuit simulations

衣1 仍具参数设直												
Table 1The value of parameters in simulation												
α	β	$V_{ m Threshold}$ (V)	Δ (V)	$C(\mathrm{nF})$	<i>L</i> (H)	$R_{ m C}(\Omega)$	$R_{\rm L}(\Omega)$	$R_{\rm p}(\Omega)$	$R_{\rm s}(\Omega)$			
2 000	0.08	-1.12	0.02	18.74	1.351 7	100	100	25 478	100			

本研究基于电路-概率理论,描述了宏观电 刺激不稳定性的数学模型。膜电位是该模型的参 数之一,因此,膜电位的扰动可直接代入模型计 算。基于膜电位会在一定范围内偏移的假设,可 定性地计算电刺激不稳定性随着电流的偏移情 况,模型计算结果与实验结果高度吻合。本研究 不仅为研究神经电刺激的不稳定性提供了新的理 论工具,还得到如下结论:(1)在体实验中不稳 定性偏移的出现并非偶然事件,在电路-概率理 论框架下,进行定性仿真可再现该不稳定性的偏 移现象,说明电路-概率理论能够很好地解释神经 电刺激中的不稳定性。(2)微观上,电刺激对轴突 膜的电位扰动是真实存在的,且一定范围内的膜 电位扰动可导致神经电刺激响应不稳定性。

目前,虽然无法直接再现每一个电刺激脉冲 对神经电刺激强度的扰动变化量,但是可以定性 分析各种电刺激参数影响电刺激强度的总体偏移 程度。这对于通过调节神经电刺激参数,实现更 加稳定的神经电刺激具有重要的指导意义。

参考文献

- Hatsopoulos NG, Donoghue JP. The science of neural interface systems [J]. Annual Review of Neuroscience, 2009, 32(1): 249-266.
- [2] Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease [J]. Nature Reviews Neurology, 2019, 15(4): 234-242.
- [3] Perlmutter JS, Mink JW. Deep brain stimulation [J]. Annual Review of Neuroscience, 2006, 29(1): 229-257.
- [4] Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, et al. Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery [J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2007, 6(1): 29-40.

- [5] Lee S, Peh WYX, Wang JH, et al. Toward bioelectronic medicine-neuromodulation of small peripheral nerves using flexible neural clip [J]. Advanced Science, 2017, 4(11): 1700149.
- [6] Xiang ZL, Sheshadri S, Lee SH, et al. Mapping of small nerve trunks and branches using adaptive flexible electrodes [J]. Advanced Science, 2016, 3(9): 1500386.
- [7] Xiang ZL, Yen SC, Sheshadri S, et al. Progress of flexible electronics in neural interfacing—a selfadaptive non-invasive neural ribbon electrode for small nerves recording [J]. Advanced Materials, 2016, 28(22): 4472-4479.
- [8] Xiang ZL, Liu JQ, Lee CK. A flexible threedimensional electrode mesh: an enabling technology for wireless brain-computer interface prostheses [J]. Microsystems & Nanoengineering, 2016, 2(1): 16012.
- [9] Mang CS, Lagerquist O, Collins DF. Changes in corticospinal excitability evoked by common peroneal nerve stimulation depend on stimulation frequency [J]. Experimental Brain Research, 2010, 203(1): 11-20.
- [10] Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, et al. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects [J]. Experimental Brain Research, 2000, 131(1): 135-143.
- [11] Charlton CS, Ridding MC, Thompson PD, et al. Prolonged peripheral nerve stimulation induces persistent changes in excitability of human motor cortex [J]. Journal of the Neurological Sciences, 2003, 208(1-2): 79-85.
- [12] McKay D, Brooker R, Giacomin P, et al. Time course of induction of increased human motor cortex excitability by nerve stimulation [J]. Neuroreport, 2002, 13(10): 1271-1273.

- [13] Mima T, Oga T, Rothwell J, et al. Short-term high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation decreases human motor cortex excitability [J]. Neuroscience Letters, 2004, 355(1-2): 85-88.
- [14] Moldovan M, Krarup C. Evaluation of Na⁺/K⁺ pump function following repetitive activity in mouse peripheral nerve [J]. Journal of Neuroscience Methods, 2006, 155(2): 161-171.
- [15] Kiernan MC, Lin CSY, Burke D. Differences in activity-dependent hyperpolarization in human sensory and motor axons [J]. The Journal of Physiology, 2004, 558(1): 341-349.
- [16] Burton FL, Cobbe SM. Dispersion of ventricular repolarization and refractory period [J]. Cardiovascular Research, 2001, 50(1): 10-23.
- [17] Coronel R, Janse MJ, Opthof T, et al. Postrepolarization refractoriness in acute ischemia and after antiarrhythmic drug administration: action potential duration is not always an index of the refractory period [J]. Heart Rhythm, 2012, 9(6):

977-982.

- [18] Bostock H, Lin CSY, Howells J, et al. After-effects of near-threshold stimulation in single human motor axons [J]. The Journal of Physiology, 2005, 564(3): 931-940.
- [19] Potts F, Young RR, Shefner JM. Long lasting excitability changes in human peripheral nerve [J]. Muscle & Nerve, 1994, 17(1): 74-79.
- [20] Chan JHL, Lin CSY, Pierrot-Deseilligny E, et al. Excitability changes in human peripheral nerve axons in a paradigm mimicking paired-pulse transcranial magnetic stimulation [J]. The Journal of Physiology, 2002, 542(3): 951-961.
- [21] Wang H, Wang J, Thow XY, et al. Unveiling stimulation secrets of electrical excitation of neural tissue using a Circuit Probability theory [J]. Frontiers in Computational Neuroscience, 2020, 14: 50.
- [22] Wang H, Wang JH, Cai GY, et al. A physical perspective to the inductive function of myelin-a missing piece of neuroscience [J]. Frontiers in Neural Circuits, 2020, 14: 562005.