

双侧丘脑底核脑深部电刺激术治疗帕金森病的
疗效分析

蒋 伟 邹国虎 刘魏华 张复弛 舒 凯 杨正明 雷 霆

【摘要】目的 探讨双侧丘脑底核脑深部电刺激术(STN-DBS)治疗药物难以控制或副反应难以耐受的帕金森病(PD)的疗效。**方法** 回顾性分析2015年6月至2019年6月双侧STN-DBS治疗药物难以控制或副反应难以耐受的171例PD的临床资料。术后6个月采用第三版统一帕金森病评分量表(UPDRS-Ⅲ)评分及第二版世界卫生组织生活质量评定量表(WHO-QOL-2)评分评估疗效。**结果** 术后6个月,UPDRS-Ⅲ评分明显降低($P<0.05$),WHO-QOL-2评分明显增高($P<0.05$)。术后抗PD药物使用剂量明显降低($P<0.05$)。术后发生颅内出血1例(0.58%),切口感染3例(1.75%),排异反应2例(1.17%),癫痫发作1例(0.58%),因设备故障更换脉冲发生器1例(0.58%),体重增加12例(7.01%),构音障碍8例(4.67%),睁眼困难4例(2.34%),智力减退4例(2.34%)。**结论** 对于药物难以控制及副反应难以耐受的PD病人,双侧STN-DBS治疗PD可显著改善病人症状、提高生活质量及减少口服药物量。

【关键词】 帕金森病;脑深部电刺激;丘脑底核;疗效

【文章编号】 1009-153X(2021)10-0755-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.5; R 651.1[†]

Clinical efficacy of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for patients with Parkinson’s disease

JIANG Wei¹, KUAI Guo-hu², LIU Wei-hua¹, ZHANG Fu-chi¹, SHU Kai¹, YANG Zheng-ming¹, LEI Ting¹. 1. Department of Neurosurgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 2. Department of Neurosurgery, Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430064, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) for the Parkinson’s disease (PD) patients associating with drug-uncontrollable symptoms or severe side effects. **Methods** The clinical data of 171 patients associating with drug-uncontrollable symptoms or severe side effects who underwent bilateral STN-DBS from June 2015 to June 2019 were analyzed retrospectively. Six months after the operation, Unified Parkinson’s Disease Rating Scale version (3.0) (UPDRS-Ⅲ) and World Health Organization Quality-of-Life Scale version (2.0) (WHO-QOL-2) were used to evaluate the clinical efficacy. **Results** Six months after the operation, the UPDRS-Ⅲ score was significantly reduced ($P<0.05$), the WHO-QOL-2 score was significantly increased ($P<0.05$), and the dosages of anti-PD drugs were significantly reduced ($P<0.05$). Postoperative intracranial hemorrhage occurred in 1 patient (0.58%), incision infection in 3 (1.75%), rejection reaction in 2 (1.17%), seizure in 1 (0.58%), pulse generator replacement due to equipment failure in 1 (0.58%), weight gain in 12 (7.01%), dysarthria in 8 (4.67%), difficulty in opening eyes in 4 (2.34%), and mental retardation in 4 (2.34%). **Conclusions** For PD patients associating with drug-uncontrollable symptoms or severe side effects, bilateral STN-DBS treatment can significantly improve patients’ symptoms, improve patients’ quality of life, and reduce the dosage of anti-PD drugs.

【Key words】 Parkinson’s disease; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Clinical efficacy

帕金森病(Parkinson disease, PD)又称震颤麻痹,是好发于中老年人的中枢神经系统退行性疾病,临床主要表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常等运动症状以及非运动症状,给病人、病

人家庭及社会带来极大的负担;因此,合理有效的治疗尤为关键。在PD早期,最为有效的药物为复方左旋多巴,但是易导致症状反复及出现异动症等并发症。自1980年代末以来,脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)逐步发展成熟,通过向脑内关键靶点进行电刺激来调节神经环路活动,是一些常见运动障碍疾病的有效治疗方法,同时还具有减少服药、微创、可逆、可调节等优点,目前已经成为中晚期PD的最有效的外科治疗方案。2015年6月至2019年6月采用双侧丘脑底(subthalamic nucleus,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.10.004
作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科(蒋伟、刘魏华、张复弛、舒凯、杨正明、雷霆);430064 武汉,武汉科技大学附属天佑医院神经外科(邹国虎)
通讯作者:舒凯, E-mail: kshu@tjh.tjmu.edu.cn

STN)-DBS 治疗 PD 共 171 例,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:①符合 2015 年国际运动障碍协会或 2016 年中国帕金森病的诊断标准^[1];②药物难以控制及副反应难以耐受;③病程 4 年以上;④药物关期 Hoehn-Yahr 分期 2.5~4 期;⑤年龄一般不超过 75 岁,老年病人进行受益和风险评估且脑萎缩不严重(严重脑萎缩术中脑脊液流出可导致脑组织移位)可放宽至 80 岁左右。排除标准:继发性帕金森病;伴严重认知功能障碍和(或)严重精神疾病。

共纳入 171 例符合标准的 PD,其中男 91 例,女 80 例;年龄 18~78 岁,平均 (60.50 ± 10.62) 岁;病程 (8.12 ± 4.02) 年。

1.2 手术方法 术前 MRI 和 CT 检查并进行融合,然后在手术导航系统进行 STN 靶点坐标定位。局麻下切开头皮并颅骨钻孔后迅速封闭骨孔,安装立体定向头架后反复核定 STN 坐标,术中采用微电极记录和疗效评估协助电极准确植入。取下立体定向头架,全麻下同期植入脉冲发生器。术后 4 周开机。随访过程中依据治疗的有效性、脉冲发生器和病人的耐受力将刺激调试参数设置为:电压 0.5~3.6V,频率 130~160 Hz,脉宽 60~90 μ s。术后常规服用抗 PD 药物。

1.3 评价指标 采用电话、门诊复查等形式随访 6 个月,采用第三版统一帕金森病评分量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale version (3.0),UPDRS-III)评分及第二版世界卫生组织生活质量评定量表(World Health Organization Quality-of-Life Scale version (2.0),WHO-QOL-2)评分评估疗效,其中 UPDRS-III 总分越高,表示 PD 症状越严重;WHO-QOL-2 评分越高,疗效越好。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验;以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术副反应 ①手术并发症:术后发生颅内出血 1 例(0.58%),为基底节轻微渗血,保守治疗后好转;切口感染 3 例(1.75%),经清创等处理后好转。②装置所致副反应:排异反应 2 例(1.17%),取出电极好转后二期再次植入;癫痫发作 1 例(0.58%),在植入电极时发生;因设备故障更换脉冲发生器 1 例(0.58%)。③刺激副反应:体重增加 12 例(7.01%),

构音障碍 8 例(4.67%),睁眼困难 4 例(2.34%),智力减退 4 例(2.34%)。

2.2 疗效 术后 6 个月,UPDRS-III 评分明显降低($P < 0.05$,表 1),WHO-QOL-2 评分明显增高($P < 0.05$,表 1)。术后抗 PD 药物使用量明显降低($P < 0.05$,表 2)。

3 讨论

PD 由 James Parkinson 发现至今将近 200 年,PD 的治疗仍相对落后^[1,2]。对于药物不能控制运动症状的 PD 病人,DBS 已成为最主要的治疗方式,也是目前一线治疗的手术方法^[3],已成为继左旋多巴药物治疗后最重要的治疗选择。DBS 不破坏神经核团,避免了因核团毁损破坏而引起的严重并发症,对神经也具有一定保护作用,同时术后可通过调整参数能长期稳定控制症状^[4]。DBS 治疗 PD 的两个主要靶点是 STN 和苍白球内侧核(globus pallidus interna, GPi)。临床随机对照研究表明,STN-DBS 和 GPi-DBS 具有类似的运动症状治疗受益(改善 25%~60%),STN-DBS 明显减少对多巴胺替代药物的需求并改善 PD 的主要运动功能,而 GPi-DBS 能够减少运动并发症^[5]。静息态功能磁共振研究显示,DBS 治疗的作用机制是减弱 PD 发病相关的特异性偶联,因为 PD 病人运动丘脑和运动皮层之间的耦合增加,DBS 减少与小脑、GPi 和 STN 的纹状体耦合,增加运动网络的整体连接性,增强丘脑-皮质连接,减少对基底神经节和小脑结构的纹状体控制^[6-8]。文献报道,对符合手术适应证的 PD 病人,DBS 不仅可以有效改善运动症状及非运动症状(睡眠障碍、肢体疼痛、胃肠道和泌尿道功能),还可以提高病人总体生活质量^[9,10]。本文结果显示,DBS 后 6 个月,PD 病人生活质量评分明显增高,证实 DBS 可明显提高生活质量;同时,UPDRS-III 评分明显降低,提示 DBS 可以改善病人的相关运动并发症。另外,Alexoudi 等^[11]报道,术后 6 个月药物用量可减少至术前的 53.4%,有 9.3% 的病人能够完全停药,随访 3 年有 6.7% 的病人无需用药。本文结果也显示 STN-DBS 明显减少 PD 病人术后药物剂量($P < 0.05$)。

关于手术副反应,本文术后发生颅内出血 1 例,切口感染 3 例,排异反应 2 例,癫痫发作 1 例,因设备故障更换脉冲发生器 2 例。这些副反应均为 STN-DBS 常见副反应^[12,13]。另外,关于刺激副反应,本文病例术后发生体重增加 12 例,构音障碍 8 例,睁眼困难 4 例,智力减退 4 例。研究表明,PD 病人体重的变化与疾病严重性的变化相关^[14],因此,需要注意防止

表 1 171 例 PD 双侧 STN-DBS 治疗前后 UPDRS-Ⅲ评分和 WHO-QOL-2 评分比较(分)

评估时间	UPDRS-Ⅲ评分(分)	WHO-QOL-2 评分(分)				
		生理	心理	环境	独立性	社会关系
术前	48.31±13.75	11.12±2.45	10.35±2.12	9.98±2.15	13.21±2.50	11.15±2.13
术后 6 个月	20.34±12.41*	14.15±2.31*	12.41±1.15*	12.13±2.05*	14.34±1.55*	12.91±2.35*

注:与术前相应值比较,**P*<0.05;PD. 帕金森病;STN. 丘脑底核;DBS. 脑深部刺激术;UPDRS-Ⅲ. 第三版统一帕金森病评分量表;WHO-QOL-2. 第二版世界卫生组织生活质量评定量表

表 2 171 例 PD 双侧 STN-DBS 治疗前后药物剂量比较(mg)

药物	术前	术后
左旋多巴	787.45±385.55	420.43±232.12*
普拉克索	0.55±0.75	0.16±0.32*
吡贝地尔	45.22±65.51	11.23±27.37*

注:与术前相应值比较,**P*<0.05;PD. 帕金森病;STN. 丘脑底核;DBS. 脑深部刺激术

超重及超重带来相关的代谢紊乱。

由于左旋多巴和 DBS 对运动障碍产生的附加效应,单侧 STN-DBS 可能会导致对侧肢体运动障碍,且单侧刺激不能充分改善步态问题,所以对于 PD 病人进行双侧 STN-DBS 效果可能更好^[15]。

总之,对于药物难以控制及副反应难以耐受的 PD 病人,双侧 STN-DBS 治疗 PD 可显著改善病人症状、提高生活质量及减少口服药物量。

【参考文献】

[1] 洗文彪,陈 玲. 帕金森病脑深部电刺激治疗[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(9):778-782.

[2] Cagnan H, Denison T, McIntyre C, *et al.* Emerging technologies for improved deep brain stimulation [J]. Nat Biotechnol, 2019, 37(9): 1024-1033.

[3] Rughani A, Schwalb J M, Sidiropoulos C, *et al.* Congress of neurological surgeons systematic review and evidence-based guideline on subthalamic nucleus and globus pallidus internus deep brain stimulation for the treatment of patients with parkinson’s disease: executive summary [J]. Neurosurgery, 2018, 82(6): 753-756.

[4] 王谡菲,袁德智,张晓天,等. 深部脑电刺激在帕金森病治疗中的应用进展[J]. 医学综述,2019,25(4):716-721.

[5] Jakobs M, Lee DJ, Lozano AM. Modifying the progression of Alzheimer’s and Parkinson’s disease with deep brain stimulation [J]. Neuropharmacology, 2020, 171: 107860.

[6] Kahan J, Mancini L, Flandin G, *et al.* Deep brain stimulation has state- dependent effects on motor connectivity in Parkinson’s disease [J]. Brain, 2019, 142(8): 2417-2431.

[7] Al-Fatly B, Ewert S, Kübler D, *et al.* Connectivity profile of thalamic deep brain stimulation to effectively treat essential tremor [J]. Brain, 2019, 142(10): 3086-3098.

[8] Boutet A, Madhavan R, Elias G, *et al.* Predicting optimal deep brain stimulation parameters for Parkinson’s disease using functional MRI and machine learning [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 3043.

[9] Afentou N, Jarl J, Gerdtham UG, *et al.* Economic evaluation of interventions in Parkinson’s Disease: a systematic literature review [J]. Mov Disord Clin Pract, 2019, 6(4): 282-290.

[10] Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease [J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(4) : 234-242.

[11] Alexoudi A, Shalash A, Knudsen K, *et al.* The medical treatment of patients with Parkinson’s disease receiving subthalamic neurostimulation [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(6): 555-560.

[12] 洗文彪,陈 玲. 帕金森病脑深部电刺激治疗[J]. 中国实用内科杂志,2019,39(9):778-782.

[13] Sorar M, Hanalioglu S, Kocer B, *et al.* Experience reduces surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation surgery: a single-center study of 181 patients operated in six years [J]. Parkinsons Dis, 2018, 2018: 3056018.

[14] Steinhardt J, Münte TF, Schmid SM, *et al.* A systematic review of body mass gain after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in patients with Parkinson’s disease [J]. Obes Rev, 2020, 21(2): e12955.

[15] 梅加明,牛朝诗,熊 赤,等. 苍白球或丘脑毁损术后帕金森病脑深部电刺激术疗效分析及策略[J].中国现代神经疾病杂志,2020,20(12):1045-1049.

(2021-05-14 收稿,2021-08-29 修回)