

# 帕金森病外科治疗进展

赵光锐 程轶峰 尹绍雅

**【摘要】** 帕金森病是一种复杂的慢性进展性神经系统变性疾病,药物治疗效果欠佳时应考虑外科治疗,主要包括不同原理的射频消融术、磁共振引导激光间质热疗术、磁共振引导聚焦超声、立体定向放射治疗等神经毁损术,以及包括脑深部电刺激术在内的神经调控技术;脊髓电刺激术以及基因治疗和细胞移植治疗亦在探索中。本文综述帕金森病外科治疗进展,对比分析不同治疗方法的优缺点,以期为临床研究提供更多理论和依据。

**【关键词】** 帕金森病; 去神经支配; 深部脑刺激法; 神经外科手术; 综述

## Advances in the surgical treatment of Parkinson's disease

ZHAO Guang-ru<sup>1</sup>, CHENG Yi-feng<sup>2</sup>, YIN Shao-ya<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grade 2021, Clinical College of Neurology, Neurosurgery and Neurorehabilitation, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin University, Tianjin 300350, China

Corresponding author: YIN Shao-ya (Email: yinsya@hotmail.com)

**【Abstract】** Parkinson's disease (PD) is a complex, chronic and progressive neurodegenerative disease. When medication doesn't work well, surgical treatments should be considered to improve symptoms. Currently, surgical treatments to PD include not only neurosurgical ablation with different principles, such as radiofrequency ablation (RFA), magnetic resonance guided laser interstitial thermal therapy (MRgLITT), magnetic resonance guided focused ultrasound (MRgFUS) and stereotactic radiotherapy (SRT), but also neuromodulation techniques including deep brain stimulation (DBS). In addition, spinal cord stimulation (SCS), gene and transplantation therapy to PD are also being explored. This review focuses on advances of above treatments of PD, and analyzes their efficacy and safety in order to provide more theory and basis for clinical researches.

**【Key words】** Parkinson disease; Denervation; Deep brain stimulation; Neurosurgical procedures; Review

This study was supported by Tianjin Science and Technological Plan Project (No. 20JCYBJC00930), and Tianjin Health Science and Technology Project (No. KJ20063).

**Conflicts of interest:** none declared

帕金森病是一种复杂的慢性进展性神经系统变性疾病,截至 2018 年,全球帕金森病患者累积达 600 万例,而且随着人口老龄化进程的加速,发病率逐年升高,给患者、家庭和社会带来沉重心理和经济负担<sup>[1]</sup>。左旋多巴于 20 世纪 60 年代应用于临床,

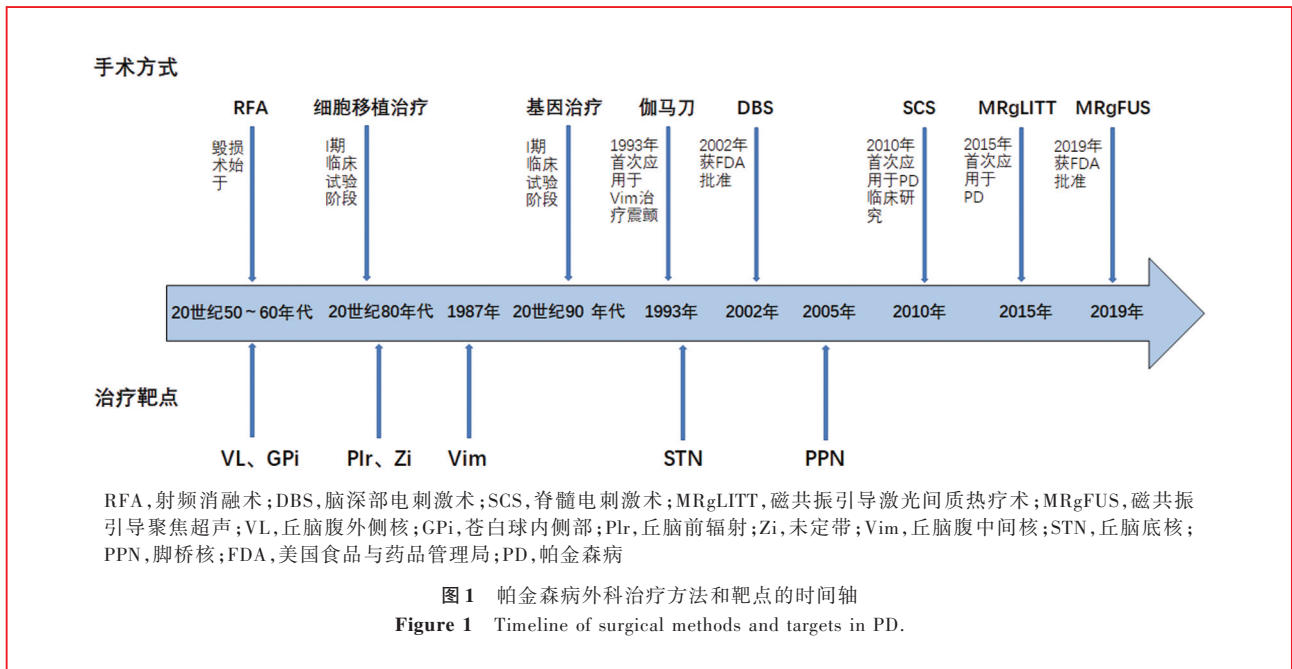
是目前治疗帕金森病最为有效的药物;然而随着疾病进展,黑质纹状体多巴胺能神经元逐渐丢失、内源性多巴胺储存和释放能力降低,使得左旋多巴及其他拟多巴胺类药物的治疗效果逐渐减弱,可能出现难以预期的不良反应,此时则应考虑外科治疗<sup>[2]</sup>。帕金森病外科手术主要为不同原理的神经毁损术以及包括脑深部电刺激术(DBS)在内的神经调控技术,此外脊髓电刺激术(SCS)、基因治疗和细胞移植治疗亦在探索中(图 1)。本文拟对帕金森病外科治疗进展进行综述,对比分析不同外科治疗方法的疗效及安全性,为帕金森病外科治疗提供更多的理论和依据。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.04.006

基金项目:天津市科技计划项目(项目编号:20JCYBJC00930);天津市卫生健康科技项目(项目编号:KJ20063)

作者单位:300070 天津医科大学神经内外科及神经康复临床学院 2021 级(赵光锐);300350 天津大学环湖医院神经外科(程轶峰,尹绍雅)

通讯作者:尹绍雅,Email:yinsya@hotmail.com



### 一、神经毁损术

神经毁损术选择性破坏目标靶点,中断异常脑网络活动。目前用于帕金森病外科治疗的毁损术主要包括射频消融术(RFA)、磁共振引导激光间质热疗法(MRgLITT)、磁共振引导聚焦超声(MRgFUS)<sup>[3]</sup>、立体定向放射治疗(SRT)。

1. 射频消融术 采用立体定向技术将治疗电极精确置于目标靶点,通过射频发生器与电极的耦合作用加热电极,毁损相应靶点,以达到治疗目的。射频消融术于20世纪中期应用于临床,虽仍广泛用于癫痫、三叉神经痛等的治疗,但随着左旋多巴的应用和脑深部电刺激术的兴起,射频消融术治疗帕金森病的报道逐渐减少。2020年,García-Gomar等<sup>[4]</sup>以丘脑前辐射(Plr)为靶点,对10例以单侧运动障碍为主的帕金森病患者行射频消融术,术后各项运动功能显著改善,步态和姿势也一定程度改善。丘脑前辐射由连接脑干、小脑、基底节、大脑皮质的不同神经纤维束组成,其选择性毁损可以改善不同症状,提示丘脑前辐射是帕金森病治疗的良好靶点<sup>[5]</sup>。Stern等<sup>[6]</sup>对6例脑深部电刺激术后出现感染或因硬件问题需去除硬件的帕金森病患者通过之前的导线行射频毁损术,术后症状缓解,避免了再次手术等待期间症状恶化。尽管脑深部电刺激术是帕金森病的标准治疗方法,但射频消融术作为最成熟的治疗方法之一,对单侧震颤型帕金森病的治疗效果尤其显著;而且具有局部麻醉、微创、术中实时电生

理监测、术后即时起效等优点,与脑深部电刺激术相比,无需植入设备,可减少感染,避免术后长期门诊程控,从而在脑深部电刺激术失败或存在手术禁忌证的情况下发挥良好的补充作用,因此仍有部分患者需要这种性价比高、治疗过程相对简便的方法。术后颅内出血是值得关注的并发症,射频消融术可在电极焦化血管壁及撤回电极时引起颅内出血,且术后颅内出血的发生率是脑深部电刺激术的5倍,高血压病史和毁损灶数量均为术后颅内出血的危险因素<sup>[7]</sup>。

2. 磁共振引导激光间质热疗法和磁共振引导聚焦超声 随着影像学技术的进步,目前可以实现术中MRI实时监控靶区温度和毁损灶范围。MRgLITT将植入激光光纤产生的光能经组织吸收和散射作用后,在一定能量空间分布内升高靶区温度,并在MRI实时引导下达到热毁损效应<sup>[3]</sup>。由于聚焦超声技术的进步可以克服颅骨衰减和散射效应,MRgFUS通过声学透镜将产生的多个超声波聚焦于靶区,使靶区能量聚焦后温度升高,并在MRI实时引导下达到热毁损效应<sup>[3]</sup>。近年来,MRgLITT和MRgFUS治疗帕金森病的报道逐渐增多,Harris等<sup>[8]</sup>于MRI引导下对13例药物难治性震颤患者(2例帕金森病患者)行丘脑激光间质热疗法,其疗效类似射频消融术,术后短暂不良反应以口唇麻木、感觉性失语等常见,无永久性、致残性不良反应。目前,MRgFUS已成为神经毁损术治疗帕金森病的热点领

域,主要集中于以下两方面,即高频 MRgFUS 因具备热毁损效应,主要用于原发性震颤和震颤型帕金森病的治疗<sup>[9]</sup>;低频 MRgFUS 结合静脉注射微泡可开放血-脑屏障,主要用于神经系统变性疾病的临床研究<sup>[10]</sup>。Yamamoto 等<sup>[11]</sup>对 11 例不对称震颤型帕金森病患者行丘脑腹中间核(Vim)高频 MRgFUS 治疗,与基线水平相比,术后 12 个月手部震颤和生活能力平均改善率分别为 87.9% 和 66.7%;但有些患者可因毁损面积过大而影响内囊功能或毁损范围和强度过小而导致震颤复发等不良反应,术后并发症还包括步态障碍、头痛等,但症状轻微、持续时间短暂;宗睿等<sup>[12]</sup>也进行相似的研究,在震颤改善率和术后并发症方面结论类似。Eisenberg 等<sup>[13]</sup>对 20 例存在不对称性运动障碍和运动波动(包括异动症)的帕金森病患者行苍白球内侧部(GPi)高频 MRgFUS 治疗,与基线期相比,术后 3 个月统一异动症评价量表(UDysRS)总评分减少 59%、术后 12 个月减少 43%;MRgFUS 治疗效果与射频消融术相近,且无术后感染、颅内出血等并发症。Gallay 等<sup>[14]</sup>对 47 例帕金森病患者行苍白球丘脑束(pallidothalamic tractotomy)高频 MRgFUS 治疗,并于 6 个月后对其中 15 例再次行对侧苍白球丘脑束 MRgFUS 治疗,结果显示,除发音、躯干、步态和自主神经功能等中轴症状和认知功能障碍外,所有患者其他运动症状和非运动症状均明显改善。毁损苍白球丘脑束可以抑制苍白球向丘脑的抑制性输出,降低术中视束和内囊损伤风险,且该靶点对丘脑结构无影响,因此认为苍白球丘脑束是治疗震颤型帕金森病的最佳靶点。丘脑底核(STN)作为 MRgFUS 的治疗靶点尚存争议,2020 年的一项研究显示,丘脑底核 MRgFUS 治疗效果与射频消融术相似,术后震颤、运动迟缓和肌强直均明显改善,运动评分较基线减少 52.6%,但异动症、肌无力、步态和言语障碍等不良反应常见,尚待大样本长期随访研究的证实<sup>[15]</sup>。且该项研究结果受到 Alterman 等<sup>[16]</sup>的质疑。美国食品与药品管理局(FDA)于 2019 年批准 MRgFUS 用于震颤型帕金森病和原发性震颤的治疗,迄今大多为非对照临床研究,且术后随访时间较短,尚待前瞻性大样本随机对照试验和队列研究进一步评价其优劣。低频 MRgFUS 联合静脉注射微泡是在超声作用下使微泡在毛细血管内振荡破裂,增加毛细血管通透性,短暂性、可逆性开放靶点处血-脑屏障,促进药物的传输。对帕金森病小鼠模型

的观察显示,在低频 MRgFUS 开放血-脑屏障的同时予以神经营养因子或病毒转染神经营养因子等可促进纹状体黑质多巴胺能神经元和神经纤维再生,进而从病因上治疗帕金森病<sup>[17]</sup>;此外,低频 MRgFUS 还可以清除  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Syn)聚集,延缓帕金森病进展<sup>[18]</sup>。虽然 MRgFUS 开放血-脑屏障为帕金森病的治疗带来新的思路,但 LeWitt 等<sup>[10]</sup>认为,分子透过血-脑屏障进入脑实质的距离不明确、靶点血管密度不同、超声参数无法确定、各种生化物质和大分子的局部内涌是否产生不良反应等均限制了 MRgFUS 的临床应用。除上述原因外,低频 MRgFUS 开放血-脑屏障仍存在靶点和治疗药物选择等问题。目前其已在阿尔茨海默病患者中开展 I 期临床试验,但在帕金森病的治疗中尚处于动物实验阶段。

3. 立体定向放射治疗 目前,立体定向放射治疗主要用于颅内肿瘤、血管畸形等疾病,其中以伽马刀较为常用,可将能量以电离辐射形式传递至靶区,以产生蛋白变性、细胞坏死等生物反应。Ochiai 等<sup>[19]</sup>采用伽马刀对 17 例帕金森病或原发性震颤患者行丘脑切开术,因对放射反应性存在个体差异,术后靶区 MRI 信号变化差异性较大,术后 24 个月仍有部分患者存在术区水肿和术区进展性 MRI 信号改变。尽管伽马刀治疗震颤有效,但无法根据临床和放疗因素预测疗效,且存在长期术区水肿、毁损灶边界不清等,临床疗效较其他手术方式延迟显现 3~6 个月,且存在电离辐射的危害,故限制了其在临床的广泛应用。

## 二、脑深部电刺激术

脑深部电刺激术是将电极植入脑深部核团,通过皮下连接脉冲发生器(IPG),以产生持续电脉冲刺激目标脑区。其作用机制复杂,主要包括去极化阻滞假说、突触调控假说、神经网络调控假说、突触抑制和突触易化假说等,上述假说相互关联,刺激基底节回路时可产生互相关联的振荡活动调节、神经电化学效应、突触可塑性变化等;上述不同机制在重要性上取决于治疗条件和刺激靶点<sup>[20]</sup>。脑深部电刺激术因具有可逆性和可调节性,成为帕金森病的首选手术方法。一般认为,对拟多巴胺类药物反应良好、存在运动波动甚至异动症、药物难治性震颤者,脑深部电刺激术后预后良好,但年龄不宜超过 75 岁,对于症状严重者经评估风险后可适当放宽年龄限制。目前相关研究主要集中于靶点选择、

电极和脉冲发生器等硬件创新、术后程控等<sup>[20-21]</sup>。

1. 治疗靶点 (1) 单靶点刺激: 丘脑底核是帕金森病的最常用治疗靶点, 与皮质及皮质下结构存在广泛联系, 如丘脑底核后侧纤维投射至感觉运动皮质、前部至边缘系统、中部至联络皮质, 并在皮质下与纹状体、脚桥核 (PPN)、黑质等广泛联系, 刺激感觉运动区可改善帕金森病震颤、运动迟缓和肌强直状态。苍白球内侧部也是帕金森病可选择的治疗靶点, 其纤维投射至丘脑或脑干相关运动和非运动区, 特别是在伴异动症或轻度认知损害的患者中较丘脑底核更具优势<sup>[20-21]</sup>。丘脑腹中间核接受来自小脑的齿状-红核-丘脑束并投射至运动前区, 故其主要作为原发性震颤或者震颤型帕金森病的治疗靶点<sup>[21-22]</sup>。针对上述核团的刺激术主要改善帕金森病运动症状, 而对非运动症状和中轴症状的改善效果欠佳。此外, 还有一些靶点如脚桥核、未定带 (Zi)、丘脑前辐射等也可作为单靶点刺激部位。丘脑前辐射是一束神经纤维, 主要由投射轴突组成, 几乎不包含神经元胞体, 与未定带共同构成丘脑底区后部<sup>[23-24]</sup>。研究显示, Zi-DBS 可有效改善帕金森病运动症状<sup>[25]</sup>, 较 Vim-DBS 更好地控制震颤, 且所需电压更小、不良反应更少<sup>[23]</sup>。Plr-DBS 亦可有效改善帕金森病运动症状<sup>[4-5]</sup>, 是帕金森病治疗的又一有效靶点。低频 PPN-DBS 对冻结步态和跌倒有明显效果, 但对肌强直、静止性震颤和运动迟缓无明显疗效<sup>[26]</sup>。单纯黑质网状部脑深部电刺激术 (SNr-DBS) 研究较少, 仅有部分联合刺激丘脑底核和黑质网状部的报道<sup>[27-29]</sup>。原始运动皮质 (M1) 主要作为经颅磁刺激、经颅直流电刺激 (tDCS) 等的治疗靶点, 但有学者认为, STN-DBS 改善帕金森病运动症状可能是一种逆向调控 M1 的神经刺激方法<sup>[30]</sup>, 随着光遗传学等技术进步, 直接刺激 M1 可显示出 STN-DBS 的治疗效果, 并可避免其不良反应。上述研究结果提示, 无论选择哪一靶点, 脑深部电刺激术既无法治疗帕金森病所有症状, 亦不能阻止疾病进展, 且疗效难以精准预测。(2) 双靶点联合刺激: 丘脑底核和脚桥核是基底节回路的重要核团, 二者存在一定的相互连接, 脑深部电刺激术后可产生互补效应。Stefani 等<sup>[31]</sup>采用双侧 STN + PPN-DBS 治疗帕金森病, 发现两靶点之间无拮抗作用, 联合刺激可增加对中轴症状的控制。此外, 黑质网状部与苍白球内侧部类似, 均为基底节重要的输出核团, 黑质网状部神经元具有高频起搏器作用, 可干扰下游回路的

正常功能, 因此, STN + PPN-DBS 可以更好地控制中轴症状。Weiss 等<sup>[27]</sup>和 Valldeoriola 等<sup>[28]</sup>采用 STN + SNr-DBS 治疗帕金森病, 分别予以这两个靶点不同刺激频率, 发现该刺激方式安全, 甚至可使部分患者冻结步态有所改善, 但是相较于标准 STN-DBS, 其对主要运动症状的改善并不明显。考虑到 STN + SNr-DBS 可抑制脚桥核及其下游蓝斑核神经电活动且二者均为参与睡眠觉醒控制的重要脑干核团, 故双靶点刺激方式也用于帕金森病非运动症状的控制。Hidding 等<sup>[29]</sup>发现, 与传统丘脑底核单靶点刺激相比, 丘脑底核联合黑质网状部双靶点刺激并不能更有效地改善帕金森病患者夜间不宁腿综合征 (RLS) 和运动症状。Pflug 等<sup>[32]</sup>采用 STN + SNr-DBS 治疗帕金森病患者吞咽困难, 但对客观检测指标检出的吞咽困难和自述的吞咽功能障碍均无明显改善作用, 但亦未使吞咽功能恶化, 因此认为丘脑底核联合黑质网状部双靶点刺激用于改善其他中轴症状或步态障碍是安全的。由此可见, 双靶点刺激方式对帕金森病运动症状控制良好, 对非运动症状和中轴症状控制欠佳, 但相关研究普遍存在病例数较少, 以及程控参数设置、电极位置和单双侧刺激不一致等情况, 暂时无法得出确切结论。

2. 方向性电极 脑深部电刺激术通过电极传输电脉冲至局部脑区, 其刺激效果取决于所刺激靶点的空间分布, 刺激所产生的激活组织容积 (VTA) 若波及邻近脑区, 可导致不良反应<sup>[33-34]</sup>。近年来, 方向性电极 (D-leads) 的应用使刺激电场的激活组织容积更多样, 从而使脑深部电刺激术的疗效进一步提高, 不良反应减少。目前, 临床应用较多的 D-leads 多为基于传统的环形 4 电极触点导线设计, 处于中间部分的 2 个电极触点平分分为 3 个触点, 之间跨越 120°, 这种传统的环形 4 电极触点形成具备 8 个触点的 D-leads; 如果同一水平上 3 个触点同时激活则相当于传统 4 电极的 1 个触点激活, 形成全方位球面的激活组织容积。与传统电极相比, D-leads 具备潜在补偿能力, 可通过术后程控对电极植入过程中的微小偏差进行补偿。D-leads 植入过程中的精密度要求更高、误差范围要求更小, Steigerwald 等<sup>[34]</sup>指出, D-leads 在 Z 轴上的跨度小于传统电极, 故其植入的精密度要求更高; Fricke 等<sup>[35]</sup>对比分析 D-leads 与传统电极后也得出相同结论。但理论上 D-leads 可能增加术后程控负担<sup>[36]</sup>, 通过以传统电极模式分别评估 4 个触点层面的治疗阈值和不良反应阈值以

确定最佳治疗窗,进而对具有最佳治疗窗的电极程控,这一过程无需测试所有 8 个触点,标准化的程控模式结合影像学信息可以节约程控时间。目前,脑深部电刺激术相关程控软件或算法辅以影像学信息可以进行三维可视化激活组织容积生成,预测临床疗效并自动生成程控参数,从而极大地简化程控过程<sup>[37]</sup>。D-leads 还存在一种偏差,即术中难以控制其旋转自由度,在骨孔水平处导线上的标记无法准确反映电极触点在靶点处的方位,这是由于电极导线的易弯曲性致导线植入后存在弯曲扭转等问题,这种旋转自由度形成的偏差十分普遍<sup>[38]</sup>。电极植入过程中要求电极中间具有方向性触点的部分位于最佳刺激点,并且需控制一定的旋转自由度,因此 D-leads 的植入更具挑战性。

3. 脉冲发生器的创新及标志物的发展 硬件方面,除电极的发展,近年脉冲发生器也有了更多的创新,可产生新颖的波形、具有独立的电流控制系统等,且向着更节能、小型化发展<sup>[33]</sup>。目前,具备发送多重独立触点电流控制(MICC)系统的脉冲发生器已应用于临床,该系统允许每个触点具备独立的电流,使得同一导线上可同时使用多种不同的电流或频率,从而可以精确制定激活组织容积形状和大小<sup>[21]</sup>。Vitek 等<sup>[39]</sup>采用 MICC 系统进行的多中心前瞻性双盲随机对照临床试验显示, MICC 系统一方面通过增加激活触点数目以增强 STN-DBS 疗效;另一方面通过触点传递所需电流,不受电阻改变的影响,较电压控制的电场或单电流设备更好控制激活组织容积。此外, MICC 系统还可更好地在上述双靶点刺激方式中控制中轴症状和非运动症状<sup>[28]</sup>。脉冲发生器的改进也提供了新型刺激波形和刺激方式,其产生的刺激电流或电压随时间变化而产生的波形可激活相应神经元,不同波形在不同脉冲间隔内重复可形成不同的刺激方式。协调复位(CR)刺激可通过不同刺激触点传递短的高频脉冲序列,在刺激区域引起神经元群的急性去同步效应,使神经元中断病理性同步和异常突触连接,且这种去极化效应可被聚集并持续发挥作用;在脉冲时间依赖性突触可塑性(spike-timing-dependent plasticity)机制下,神经元群趋向于突触同步化放电<sup>[22,40]</sup>。动物实验结果显示,帕金森病恒河猴模型经 CR 模式的 STN-DBS 治疗(每天 2 小时,连续 5 天)后,可诱导急性和持续性运动症状改善且效果持续数周<sup>[41]</sup>。Adamchic 等<sup>[42]</sup>进行的一项前瞻性研究采用 CR 模式

的 STN-DBS(每天 2 小时,连续 3 天)治疗帕金森病患者,术后运动症状得到有效控制,由 CR 模式诱导的显著且累积性  $\beta$  波活动减少可能与运动症状明显改善有关,因此认为 CR 模式有可能成为传统高频脑深部电刺激术的替代模式。目前关于 CR 模式的研究业已显示出其初步应用于临床的可能,但是尚待大样本随机对照临床试验以确定其神经调控效果。新型脉冲发生器可以记录局部场电位(LFPs),后者由突触跨膜电流产生,包括  $\delta$  波(0~3 Hz)、 $\theta$  波(4~7 Hz)、 $\alpha$  波(8~12 Hz)、 $\beta$  波(13~35 Hz)、 $\gamma$  波(31~200 Hz)和 高频振荡(>200 Hz)等多种波形<sup>[43]</sup>。抑制丘脑底核  $\beta$  波活动可以改善帕金森病患者的运动迟缓和肌强直,而左旋多巴或脑深部电刺激术可使过度兴奋的  $\beta$  波活动减少<sup>[42,44]</sup>,因此  $\beta$  波可以作为神经电生理学标志物成为闭环刺激的重要反馈信号,通过直接或间接从中枢或周围神经感受器获取反馈信号以改变刺激参数的脑深部电刺激术系统称为闭环刺激或自适应脑深部电刺激术(aDBS)。由于传统脑深部电刺激术系统提供的是持续刺激,而非根据临床症状或不良反应等因素进行反馈调节,故自适应脑深部电刺激术可以减少刺激导致的不良反应。目前,自适应脑深部电刺激术尚未常规应用于临床,但近期研究显示,与传统脑深部电刺激术相比,以  $\beta$  波为基础的自适应脑深部电刺激术对运动迟缓型帕金森病更有效,传递的刺激更少,术后构音障碍发生率更低,但对震颤无明显作用,甚至有 2 例患者出现震颤复发<sup>[45]</sup>。以  $\beta$  波为基础的自适应脑深部电刺激术还存在其他诸多限制,如丘脑底核  $\beta$  波振幅降低,易受睡眠、自主活动、步态等日常活动干扰<sup>[22,46]</sup>,且局限于丘脑底核背外侧<sup>[47]</sup>。上述原因促使研究者亟待寻找更有效的神经电生理学标志物。研究显示,由  $\theta$  波和  $\alpha$  波形成的低频波/ $\beta$  波比值可以作为自适应脑深部电刺激术更好的反馈信号标志物<sup>[48]</sup>。脑深部电刺激术系统关闭状态下,丘脑底核较低的低频波和较高的  $\beta$  波可以触发刺激的启动;而在开启或治疗状态下,可将  $\beta$  波转变为低频波,增加低频波/ $\beta$  波比值,进而刺激关闭,形成闭环。但出现震颤或左旋多巴诱导的异动症时,低频波明显增加,可诱发自适应脑深部电刺激术系统自动关闭,从而限制低频波/ $\beta$  波比值作为自适应脑深部电刺激术反馈信号标志物的可能。目前,其他替代标志物还包括丘脑底核  $\theta$  波、皮质脑电图记录的皮质振荡、浅表肌电图、神经化学信号

等<sup>[43,46]</sup>。但是由于帕金森病的异质性,上述替代标志物均存在一定的缺陷和不足,无法表达帕金森病的全部症状反馈,如 $\theta$ 波需输入更多的信号以监测震颤等,从而限制了自适应脑深部电刺激术的快速发展和临床应用。

4. 新型程控策略 脑深部电刺激术后程控通常应首先确定每个电极触点的治疗窗,选定最佳触点,单极刺激脉宽为 60  $\mu$ s、频率 130 Hz、电压自 0.10~0.50 V 逐渐上调增加,若症状控制欠佳,可调整为双极刺激方式或双单极刺激方式。然而,越来越多的帕金森病患者在术后长期随访中出现不良反应或症状控制欠佳,促使研究者对刺激电压、电流、极性、脉宽、波形、频率等参数进行创新性设置,以获取新型程控策略;加之 D-leads 和脉冲发生器的改进也进一步促进术后程控模式的多样化。恒流刺激可提供特定电流并根据电阻自动调整电压,而恒压刺激仅可保持电压恒定。Ramirez de Noriega 等<sup>[49]</sup>以脑深部电刺激术后 2 年的帕金森病患者为研究对象,对比分析恒流刺激方式与恒压刺激方式之疗效,其结果表明恒流刺激安全、有效,但对运动症状的控制与恒压刺激无明显差异。目前认为,恒流刺激方式通常用于脑深部电刺激术后数周至数月者,此时电极-脑组织界面的阻抗变化迅速,恒流刺激相对具有优势。针对极性改变的研究显示,极性倒置的正极刺激方式的治疗阈值更低、不良反应阈值更高,优于负极刺激方式,治疗窗更宽,但对震颤的效果不及负极刺激,建议正极刺激方式可以作为二线程控策略<sup>[50]</sup>。亦有研究针对脉宽进行创新性设置,Steigerwald 等<sup>[51]</sup>通过随机双盲对照临床试验观察 STN-DBS 术后以短脉冲刺激方式控制患者运动症状的效果,发现 30  $\mu$ s 的脉宽刺激方式与常规 60  $\mu$ s 的脉宽刺激方式效果相似,但更节能且不良反应更少。刺激效率由振幅和脉宽函数即电荷量决定,根据 Steigerwald 等<sup>[51]</sup>的研究推测更短的脉冲可进一步增加治疗窗,但是亦有文献报道,脉宽降至 20  $\mu$ s 时无法有效确定治疗窗<sup>[52]</sup>。Dayal 等<sup>[53]</sup>认为,短脉宽刺激方式可以显著减少构音障碍、异动症和锥体束不良反应,推测是由于短脉宽刺激聚焦于电极周围的小轴突且随电流扩大其传播半径增加,同时避免刺激粗大的有髓鞘轴突可减少对锥体束的刺激。此外,基于频率依赖抑制性突触重塑假说,Horn 等<sup>[54]</sup>对 STN-DBS 术后患者进行 $\theta$ 爆发刺激方式研究,发现高频 $\theta$ 爆发刺激和可适应刺激幅度的

低频 $\theta$ 爆发刺激均可安全、有效地缓解帕金森病运动症状和震颤。中轴症状的治疗一直是脑深部电刺激术的难点,研究者通过设置不同的创新性频率取得了一定的疗效。Karl 等<sup>[55]</sup>对比分析双低频刺激方式与传统高频刺激方式的程控效果,发现双低频刺激组帕金森病患者步态和语言功能明显改善、运动症状评分减少、日常生活能力评分增加,但运动迟缓和震颤症状无明显改善。一项小样本病例报告中,4 例帕金森病伴冻结步态患者 STN-DBS 术后采用低频与高频重复转变的变频刺激方式进行程控,步数增加,冻结时间减少<sup>[56]</sup>。另有个案报道 STN-DBS 术后出现严重中轴症状的帕金森病患者经包含多种高频序列变频刺激后,运动症状和中轴症状均明显改善<sup>[57]</sup>。以最小刺激获得最大症状控制是程控的原则,但其难点在于仅针对 1 个标准的 4 触点电极即有 25 000 种以上程控参数组合<sup>[58]</sup>,借助多种程控技术软件或算法有助于探索最优化程控策略,但目前尚无一种软件或算法可以满足所有症状的程控需求。

帕金森病神经毁损术和脑深部电刺激术的优缺点参见表 1。

### 三、其他外科治疗方法

1. 脊髓电刺激术 脊髓电刺激术(SCS)最早用于药物难治性神经痛。癫痫周围神经刺激的相关研究结果显示,周围神经异常低频神经振荡的去同步化可以降低癫痫发作频率和持续时间,而帕金森病发生发展中也存在以低频神经振荡增加为特征的假说<sup>[59-60]</sup>。此外,由于脑深部电刺激术对中轴症状的控制效果欠佳,且周围神经刺激较脑深部电刺激术的创伤和风险更小、操作更简便<sup>[61-62]</sup>,遂激起研究者对更多神经调控技术的探索。2009 年,Fuentes 等<sup>[61]</sup>首次采用上胸段硬膜外脊髓电刺激术治疗帕金森病模型大鼠,发现该术式可以中断异常的皮质纹状体神经振荡,促进运动功能恢复。2010 年,Thevathasan 等<sup>[63]</sup>首次将脊髓电刺激术应用于临床,在 2 例帕金森病患者的高位颈髓硬膜外植入电极(3487a 型和 3898 型,美国 Medtronic 公司),但术后患者运动症状评分并无明显变化。对于基础与临床研究结果的不一致,Fuentes 等<sup>[64]</sup>认为是刺激电极形状和刺激脊髓水平不同所致。此后,多项脊髓电刺激术治疗帕金森病伴慢性肢体或背部疼痛的研究均显示,这种治疗方法可以改善患者的运动症状或姿势和步态异常<sup>[65-66]</sup>,但无法排除是脊髓电刺激

表 1 帕金森病神经毁损术和脑深部电刺激术的优缺点

Table 1. Advantages and disadvantages of neurosurgical ablation and DBS for PD

手术方式	优点	缺点
RFA	毁损界限清楚,即时起效; 术中电生理监测、电刺激确认靶点; 治疗靶点无限制	存在颅内出血、感染等风险; 病灶大小和形状的可预测性差; 大体积靶点的消融需多个通道
伽马刀	无创;治疗靶点无限制;可大范围毁损	无电生理监测和反馈,延迟起效; 毁损灶不规则,有电离辐射;放射剂逐渐衰减,病灶界限不清
MRgLITT	毁损界限清楚,即时起效;治疗靶点无限制;可大范围毁损;术中 MRI 实时监测温度和毁损过程	无电生理监测和反馈;存在颅内出血风险,精确度稍差;大范围毁损需多次操作;MRI 磁性环境,可能需全身麻醉
MRgFUS	无创,毁损界限清楚,即时起效;术中靶点测试;术中 MRI 实时监测温度和毁损过程	局限于脑深部区域;须备皮;MRI 磁性环境
DBS	神经调控机制;治疗靶点无限制、范围可调节;可大范围刺激,即时起效; 术中电生理监测、电刺激确认靶点;多种程控方法反复调节刺激模式	存在颅内出血、感染等风险;需长期植入人工材料;可能需全身麻醉;术后需多次程控和设备维护

RFA, radiofrequency ablation, 射频消融术; MRgLITT, magnetic resonance guided laser interstitial thermal therapy, 磁共振引导激光间质热疗术; MRgFUS, magnetic resonance guided focused ultrasound, 磁共振引导下聚焦超声; DBS, deep brain stimulation, 脑深部电刺激术

术缓解四肢和躯干疼痛的结果。在一项中段胸髓脊髓电刺激术后 3 年的随访研究中,4 例帕金森病伴冻结步态患者步态和肌强直明显改善,且其中 2 例每日左旋多巴摄入量也显著减少<sup>[67]</sup>,但该项研究为非盲法试验,存在病例数少以及对冻结步态评估不全面等局限性。目前关于脊髓电刺激术后运动症状和中轴症状有无改善、改善程度及疗效维持时间等均存有较大争议<sup>[62]</sup>,治疗过程中亦存在刺激参数不一致、病例选择不同、刺激位置不确定等问题。因此,脊髓电刺激术能否作为帕金森病的外科治疗方法尚待强有力的临床证据支持。

2. 基因治疗及细胞移植治疗 目前认为,帕金森病患者长期服用拟多巴胺类药物或行脑深部电刺激术缺乏神经保护作用,无法阻止或延缓疾病进展<sup>[2,68]</sup>,从而促进了基因治疗和细胞移植治疗的研究。基因治疗利用载体将基因物质及相应酶携带至特定脑区,以调节 1 个或多个特定基因的表达,通过重塑多巴胺合成、促进神经营养因子生成、纠正特定疾病基因变异、修饰基底节不同功能节点之间相互作用(如将丘脑底核的兴奋性输出修饰为抑制性输出)等方式以实现治疗目的<sup>[68]</sup>。细胞移植治疗将干细胞或周围神经(如包含施万细胞的腓肠神经切片)移植至脑组织黑质纹状体多巴胺能神经元聚集处,以促进神经元和神经纤维再生,从而改善帕金森病症状,甚至治愈疾病<sup>[69]</sup>。20 世纪 80 年代开始的细胞移植治疗以及 90 年代兴起的基因治疗,迄今仍限于动物实验阶段,存在治疗效果不确切、长期疗效和安全性不确定等问题。

综上所述,帕金森病作为一种进行性进展的神

经系统变性疾病和运动障碍性疾病,以现有治疗方法均无法治愈。各种刺激靶点、刺激方式和程控策略的不断探索以及硬件的持续改进仅为进一步消除刺激产生的不良反应,更好地控制非运动症状和中轴症状。神经毁损术仍是帕金森病外科治疗的重要部分,可以作为特殊情况下脑深部电刺激术的补充,尤其是 MRgFUS 可定向开放血-脑屏障,从而可能成为脑深部电刺激术的强有力补充治疗方式。此外,脊髓电刺激术以及基因治疗和细胞移植治疗亦在不断的探索中。尽管帕金森病治疗困难重重,如刺激电极和心脏起搏器的共同植入、脑深部电刺激术后疗效的预测和提高等,但是随着对帕金森病理生理学机制和脑网络认识的深入,以及神经毁损术、神经调控技术和基因学等研究的进展,必将带来新的契机。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] Dorsey ER, Bloem BR. The Parkinson pandemic: a call to action [J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75:9-10.
- [2] Zesiewicz TA. Parkinson disease [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25:896-918.
- [3] Franzini A, Moosa S, Servello D, Small I, DiMeco F, Xu Z, Elias WJ, Franzini A, Prada F. Ablative brain surgery: an overview [J]. *Int J Hyperthermia*, 2019, 36:64-80.
- [4] García-Gomar MG, Concha L, Soto-Abraham J, Tournier JD, Aguado-Carrillo G, Velasco-Campos F. Long-term improvement of Parkinson disease motor symptoms derived from lesions of prelemniscal fiber tract components [J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2020, 19:539-550.
- [5] Castro G, Carrillo-Ruiz JD, Salcido V, Soto J, García-Gomar G, Velasco AL, Velasco F. Optimizing prelemniscal radiations as a target for motor symptoms in Parkinson's disease treatment [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2015, 93:282-291.
- [6] Stern MA, Isbaine F, Qiu D, Riley JP, Boullis NM, Gross RE.

- Radiofrequency ablation through previously effective deep brain stimulation leads for Parkinson disease: a retrospective series [J]. *World Neurosurg*, 2020, 144:e750-765.
- [7] Horisawa S, Fukui A, Nonaka T, Kawamata T, Taira T. Radiofrequency ablation for movement disorders: risk factors for intracerebral hemorrhage, a retrospective analysis [J]. *Oper Neurosurg (Hagerstown)*, 2021, 21:143-149.
- [8] Harris M, Steele J, Williams R, Pinkston J, Zweig R, Wilden JA. MRI - guided laser interstitial thermal thalamotomy for medically intractable tremor disorders [J]. *Mov Disord*, 2019, 34: 124-129.
- [9] Stavarache MA, Chazen JL, Kaplitt MG. Foundations of magnetic resonance-guided focused ultrasonography [J]. *World Neurosurg*, 2021, 145:567-573.
- [10] LeWitt PA, Lipsman N, Kordower JH. Focused ultrasound opening of the blood-brain barrier for treatment of Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34:1274-1278.
- [11] Yamamoto K, Ito H, Fukutake S, Odo T, Kamei T, Yamaguchi T, Taira T. Focused ultrasound thalamotomy for tremor - dominant Parkinson's disease: a prospective 1 - year follow - up study [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2021, 61:414-421.
- [12] Zong R, Li XM, He JF, Zhang DK, Yu XG, Ling ZP, Zhao JY, Ma L, Lou X, Pan LS. Preliminary observation of transcranial MR - guided focused ultrasound in the treatment of tremor related to Parkinson's disease [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2020, 36:1130-1134. [宗睿, 李雪梅, 何建风, 张德康, 余新光, 凌至培, 赵珺燕, 马林, 娄昕, 潘隆盛. 经颅磁共振引导超声聚焦治疗帕金森病震颤的初步观察 [J]. *中华神经外科杂志*, 2020, 36:1130-1134.]
- [13] Eisenberg HM, Krishna V, Elias WJ, Cosgrove GR, Gandhi D, Aldrich CE, Fishman PS. MR - guided focused ultrasound pallidotomy for Parkinson's disease: safety and feasibility [J]. *J Neurosurg*, 2020, 27:1-7.
- [14] Gally MN, Moser D, Rossi F, Magara AE, Strasser M, Bühler R, Kowalski M, Pourtehrani P, Dragalina C, Federau C, Jeanmonod D. MRgFUS pallidotomy for chronic therapy-resistant Parkinson's disease in 51 consecutive patients: single center experience [J]. *Front Surg*, 2020, 6:76.
- [15] Martínez-Fernández R, Múñez-Miró JU, Rodríguez-Rojas R, Del Álamo M, Shah BB, Hernández-Fernández F, Pineda-Pardo JA, Monje MHG, Fernández-Rodríguez B, Sperling SA, Mata-Marín D, Guida P, Alonso-Frech F, Obeso I, Gasca-Salas C, Vela-Desojo L, Elias WJ, Obeso JA. Randomized trial of focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2020, 383:2501-2513.
- [16] Alterman RL, Schulder M. Letter randomized trial of unilateral focused ultrasound subthalamotomy for Parkinson disease [J]. *Neurosurgery*, 2021, 89:E95-96.
- [17] Karakatsani ME, Wang S, Samiotaki G, Kugelman T, Olumolade OO, Acosta C, Sun T, Han Y, Kamimura HAS, Jackson-Lewis V, Przedborski S, Konofagou E. Amelioration of the nigrostriatal pathway facilitated by ultrasound - mediated neurotrophic delivery in early Parkinson's disease [J]. *J Control Release*, 2019, 303:289-301.
- [18] Karakatsani ME, Blesa J, Konofagou EE. Blood-brain barrier opening with focused ultrasound in experimental models of Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34:1252-1261.
- [19] Ochiai T. Gamma knife thalamotomy for a medically refractory tremors: longitudinal evaluation of clinical effects and MRI response patterns [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2021, 128:127-132.
- [20] Chiken S, Nambu A. Mechanism of deep brain stimulation: inhibition, excitation, or disruption [J]? *Neuroscientist*, 2016, 22: 313-322.
- [21] Merola A, Singh J, Reeves K, Changizi B, Goetz S, Rossi L, Pallavaram S, Carciari S, Harel N, Shaikhouni A, Sammartino F, Krishna V, Verhagen L, Dalm B. New frontiers for deep brain stimulation: directionality, sensing technologies, remote programming, robotic stereotactic assistance, asleep procedures, and connectomics [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:694747.
- [22] Patel B, Chiu S, Wong JK, Patterson A, Deeb W, Burns M, Zeilman P, Wagle-Shukla A, Almeida L, Okun MS, Ramirez-Zamora A. Deep brain stimulation programming strategies: segmented leads, independent current sources, and future technology [J]. *Expert Rev Med Devices*, 2021, 18:875-891.
- [23] Weiss D, Pal GD. Validating the targets for neurostimulation in essential tremor [J]. *Neurology*, 2018, 91:247-248.
- [24] Temel Y, Visser - Vandewalle V. Targets for deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2006, 10:355-362.
- [25] Ossowska K. Zona incerta as a therapeutic target in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2020, 267:591-606.
- [26] Yu K, Ren Z, Guo S, Li J, Li Y. Effects of pedunculopontine nucleus deep brain stimulation on gait disorders in Parkinson's disease: a meta - analysis of the literature [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2020, 198:106108.
- [27] Weiss D, Walach M, Meisner C, Fritz M, Scholten M, Breit S, Plewnia C, Bender B, Gharabaghi A, Wächter T, Krüger R. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled trial [J]? *Brain*, 2013, 136(Pt 7):2098-2108.
- [28] Valldeoriola F, Muñoz E, Rumiù J, Roldán P, Cámara A, Compta Y, Martí MJ, Tolosa E. Simultaneous low - frequency deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata and high - frequency stimulation of the subthalamic nucleus to treat levodopa unresponsive freezing of gait in Parkinson's disease: a pilot study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 60: 153-157.
- [29] Hidding U, Gulberti A, Pflug C, Choe C, Horn A, Prilop L, Braab H, Fründt O, Buhmann C, Weiss D, Westphal M, Engel AK, Gerloff C, Köppen JA, Hamel W, Moll CKE, Pötter-Nerger M. Modulation of specific components of sleep disturbances by simultaneous subthalamic and nigral stimulation in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 62:141-147.
- [30] Underwood CF, Parr - Brownlie LC. Primary motor cortex in Parkinson's disease: functional changes and opportunities for neurostimulation [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 147:105159.
- [31] Stefani A, Lozano AM, Peppe A, Stanzione P, Galati S, Tropepi D, Pierantozzi M, Brusa L, Scarnati E, Mazzone P. Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 6): 1596-1607.
- [32] Pflug C, Nienstedt JC, Gulberti A, Müller F, Vettorazzi E, Koseki JC, Niessen A, Flügel T, Hidding U, Buhmann C, Weiss D, Gerloff C, Hamel W, Moll CKE, Pötter-Nerger M. Impact of simultaneous subthalamic and nigral stimulation on dysphagia in Parkinson's disease [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7:628-638.
- [33] Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, Davidson B, Grill WM, Hariz MI, Horn A, Schulder M, Mammis A, Tass PA, Volkmann J, Lozano AM. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17:75-87.
- [34] Steigerwald F, Matthies C, Volkmann J. Directional deep brain stimulation [J]. *Neurotherapeutics*, 2019, 16:100-104.
- [35] Fricke P, Nickl R, Breun M, Volkmann J, Kirsch D, Ernestus RI, Steigerwald F, Matthies C. Directional leads for deep brain



- stimulation: technical notes and experiences [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2021, 99:305-312.
- [36] Ten Brinke TR, Odekerken VJJ, Dijk JM, van den Munckhof P, Schuurman PR, de Bie RMA. Directional deep brain stimulation: first experiences in centers across the globe [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11:949-950.
- [37] Nguyen TAK, Nowacki A, Debove I, Petermann K, Tinkhauser G, Wiest R, Schüpbach M, Krack P, Pollo C. Directional stimulation of subthalamic nucleus sweet spot predicts clinical efficacy: proof of concept [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12:1127-1134.
- [38] Dembek TA, Hoevels M, Hellerbach A, Horn A, Petry - Schmelzer JN, Borggrefe J, Wirths J, Dafsari HS, Barbe MT, Visser - Vandewalle V, Treuer H. Directional DBS leads show large deviations from their intended implantation orientation [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 67:117-121.
- [39] Vitek JL, Jain R, Chen L, Tröster AI, Schrock LE, House PA, Giroux ML, Hebb AO, Farris SM, Whiting DM, Lechlitter TA, Ostrem JL, San Luciano M, Galifianakis N, Verhagen Metman L, Sani S, Karl JA, Siddiqui MS, Tatter SB, Ul Haq I, Machado AG, Gostkowski M, Tagliati M, Mamelak AN, Okun MS, Foote KD, Moguel - Cobos G, Ponce FA, Pahwa R, Nazzaro JM, Bueteifisch CM, Gross RE, Luca CC, Jagid JR, Revuelta GJ, Takacs I, Pourfar MH, Mogilner AY, Duker AP, Mandybur GT, Rosenow JM, Cooper SE, Park MC, Khandhar SM, Sedrak M, Phibbs FT, Pilitsis JG, Uitti RJ, Starr PA. Subthalamic nucleus deep brain stimulation with a multiple independent constant current-controlled device in Parkinson's disease (INTREPID): a multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled study [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:491-501.
- [40] Kromer JA, Khaledi-Nasab A, Tass PA. Impact of number of stimulation sites on long-lasting desynchronization effects of coordinated reset stimulation [J]. *Chaos*, 2020, 30:083134.
- [41] Wang J, Nebeck S, Muralidharan A, Johnson MD, Vitek JL, Baker KB. Coordinated reset deep brain stimulation of subthalamic nucleus produces long-lasting, dose-dependent motor improvements in the 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine non-human primate model of parkinsonism [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9:609-617.
- [42] Adamchic I, Hauptmann C, Barnikol UB, Pawelczyk N, Popovych O, Barnikol TT, Silchenko A, Volkmann J, Deuschl G, Meissner WG, Maarouf M, Sturm V, Freund HJ, Tass PA. Coordinated reset neuromodulation for Parkinson's disease: proof-of-concept study [J]. *Mov Disord*, 2014, 29:1679-1684.
- [43] Yin Z, Zhu G, Zhao B, Bai Y, Jiang Y, Neumann WJ, Kühn AA, Zhang J. Local field potentials in Parkinson's disease: a frequency-based review [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 155:105372.
- [44] Beudel M, Oswal A, Jha A, Foltynie T, Zrinzo L, Hariz M, Limousin P, Litvak V. Oscillatory beta power correlates with akinesia-rigidity in the parkinsonian subthalamic nucleus [J]. *Mov Disord*, 2017, 32:174-175.
- [45] Piña-Fuentes D, van Dijk JMC, van Zijl JC, Moes HR, van Laar T, Oterdoom DLM, Little S, Brown P, Beudel M. Acute effects of adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13:1507-1516.
- [46] Habets JGV, Heijmans M, Kuijf ML, Janssen MLF, Temel Y, Kubben PL. An update on adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2018, 33:1834-1843.
- [47] Horn A, Neumann WJ, Degen K, Schneider GH, Kühn AA. Toward an electrophysiological "sweet spot" for deep brain stimulation in the subthalamic nucleus [J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38:3377-3390.
- [48] Giannicola G, Rosa M, Servello D, Menghetti C, Carrabba G, Pacchetti C, Zangaglia R, Cogiamanian F, Scelzo E, Marceglia S, Rossi L, Priori A. Subthalamic local field potentials after seven-year deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2012, 237:312-317.
- [49] Ramirez de Noriega F, Eitan R, Marmor O, Lavi A, Linetzky E, Bergman H, Israel Z. Constant current versus constant voltage subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2015, 93:114-121.
- [50] Kirsch AD, Hassin - Baer S, Matthies C, Volkmann J, Steigerwald F. Anodic versus cathodic neurostimulation of the subthalamic nucleus: a randomized-controlled study of acute clinical effects [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 55:61-67.
- [51] Steigerwald F, Timmermann L, Kühn A, Schnitzler A, Reich MM, Kirsch AD, Barbe MT, Visser-Vandewalle V, Hübl J, van Riesen C, Groiss SJ, Moldovan AS, Lin S, Carcieri S, Manola L, Volkmann J. Pulse duration settings in subthalamic stimulation for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2018, 33:165-169.
- [52] Reich MM, Steigerwald F, Sawalhe AD, Reese R, Gunalan K, Johannes S, Nickl R, Matthies C, McIntyre CC, Volkmann J. Short pulse width widens the therapeutic window of subthalamic neurostimulation [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2015, 2:427-432.
- [53] Dayal V, De Roquemaurel A, Grover T, Ferreira F, Salazar M, Milabo C, Candelario - McKeown J, Zrinzo L, Akram H, Limousin P, Foltynie T. Novel programming features help alleviate subthalamic nucleus stimulation: induced side effects [J]. *Mov Disord*, 2020, 35:2261-2269.
- [54] Horn MA, Gulberti A, Gülke E, Buhmann C, Gerloff C, Moll CKE, Hamel W, Volkmann J, Pötter - Nergler M. A new stimulation mode for deep brain stimulation in Parkinson's disease: theta burst stimulation [J]. *Mov Disord*, 2020, 35:1471-1475.
- [55] Karl JA, Ouyang B, Goetz S, Metman LV. A novel DBS paradigm for axial features in Parkinson's disease: a randomized crossover study [J]. *Mov Disord*, 2020, 35:1369-1378.
- [56] Jia F, Wagle Shukla A, Hu W, Almeida L, Holanda V, Zhang J, Meng F, Okun MS, Li L. Deep brain stimulation at variable frequency to improve motor outcomes in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 5:538-541.
- [57] Zhang C, Pan Y, Zhou H, Xie Q, Sun B, Niu CM, Li D. Variable high-frequency deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for speech disorders in Parkinson's disease: a case report [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:379.
- [58] Aubignat M, Lefranc M, Tir M, Krystkowiak P. Deep brain stimulation programming in Parkinson's disease: introduction of current issues and perspectives [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2020, 176:770-779.
- [59] DeGiorgio CM, Shewmon A, Murray D, Whitehurst T. Pilot study of trigeminal nerve stimulation (TNS) for epilepsy: a proof-of-concept trial [J]. *Epilepsia*, 2006, 47:1213-1215.
- [60] George MS, Sackeim HA, Rush AJ, Marangell LB, Nahas Z, Husain MM, Lisanby S, Burt T, Goldman J, Ballenger JC. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy [J]. *Biol Psychiatry*, 2000, 47:287-295.
- [61] Fuentes R, Petersson P, Siesser WB, Caron MG, Nicoletis MA. Spinal cord stimulation restores locomotion in animal models of Parkinson's disease [J]. *Science*, 2009, 323:1578-1582.
- [62] Garcia BB, Junior ER, Araújo MFP, Simplício H. History of and insights into spinal cord stimulation in Parkinson disease [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34:967-978.
- [63] Thevathasan W, Mazzone P, Jha A, Djamshidian A, Dileone M, Di Lazzaro V, Brown P. Spinal cord stimulation failed to relieve akinesia or restore locomotion in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2010, 74:1325-1327.

[64] Fuentes R, Petersson P, Nicoletis MA. Restoration of locomotive function in Parkinson's disease by spinal cord stimulation: mechanistic approach[J]. Eur J Neurosci, 2010, 32:1100-1108.

[65] Nishioka K, Nakajima M. Beneficial therapeutic effects of spinal cord stimulation in advanced cases of Parkinson's disease with intractable chronic pain: a case series [J]. Neuromodulation, 2015, 18:751-753.

[66] Furusawa Y, Matsui A, Kobayashi - Noami K, Kojima Y, Tsubouchi A, Todoroki D, Abe K, Ishihara T, Nishikawa N, Sakamoto T, Takahashi Y. Burst spinal cord stimulation for pain and motor function in Parkinson's disease: a case series [J]. Clin Park Relat Disord, 2020, 3:100043.

[67] Samotus O, Parrent A, Jog M. Long-term update of the effect of

spinal cord stimulation in advanced Parkinson's disease patients [J]. Brain Stimul, 2020, 13:1196-1197.

[68] Merola A, Van Laar A, Lonser R, Bankiewicz K. Gene therapy for Parkinson's disease: contemporary practice and emerging concepts[J]. Expert Rev Neurother, 2020, 20:577-590.

[69] van Horne CG, Quintero JE, Slevin JT, Anderson-Mooney A, Gurwell JA, Welleford AS, Lamm JR, Wagner RP, Gerhardt GA. Peripheral nerve grafts implanted into the substantia nigra in patients with Parkinson's disease during deep brain stimulation surgery: 1-year follow-up study of safety, feasibility, and clinical outcome[J]. J Neurosurg, 2018, 129:1550-1561.

(收稿日期:2022-04-01)  
(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

人类免疫缺陷病毒 human immunodeficiency virus(HIV)  
 溶酶体相关膜蛋白 2A lysosomal-associated membrane protein 2A(LAMP2A)  
 三联重复引物-聚合酶链反应 triplet repeat primed polymerase chain reaction(TP-PCR)  
 三磷酸鸟苷环化水解酶 1 guanosine triphosphate cyclohydrolase 1(GCH1)  
 上呼吸道阻塞 upper airway obstruction(UAO)  
 射频消融术 radiofrequency ablation(RFA)  
 神经干/祖细胞 neural stem/progenitor cells(NSPCs)  
 神经生长因子 nerve growth factor(NGF)  
 神经束蛋白 155 neurofascin 155(NF155)  
 神经丝蛋白 neurofilament protein(NFP)  
 神经丝轻链 neurofilament light chain(NFL)  
 神经丝中链 neurofilament middle chain(NfM)  
 神经丝重链 neurofilament heavy chain(NfH)  
 神经炎性斑 neuritic plaques(NPs)  
 [老年斑 senile plaques(SPs)]  
 神经元核内包涵体病 neuronal intranuclear inclusion disease(NIID)  
 神经原纤维缠结 neurofibrillary tangles(NFTs)  
 神经肿瘤反应评价 Response Assessment in Neuro-Oncology(RANO)  
 肾上腺脊髓神经病 adrenomyeloneuropathy(AMN)  
 肾上腺脑白质营养不良 adrenoleukodystrophy(ALD)  
 肾上腺皮质功能减退症 adrenocortical insufficiency(ACI)  
 视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)  
 视神经脊髓炎谱系疾病 neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)  
 Epworth嗜睡量表 Epworth Sleepiness Scale(ESS)  
 数字广度测验 Digit Span Test(DST)  
 水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)  
 瞬目反射恢复周期 blink reflex recovery cycle(BRrc)  
 特发性震颤 essential tremor(ET)

特发性震颤发展为帕金森病 essential tremor-Parkinson's disease(ET-PD)  
 体素内不相干运动成像 intravoxel incoherent motion(IVIM)  
 听觉词汇学习测验 Auditory Verbal Learning Test(AVLT)  
 听觉惊吓反射 acoustic startle response(ASR)  
 通用型多能干细胞 universal pluripotent stem cells(uPSCs)  
 统一帕金森病评价量表 Unified Parkinson's Disease Rating Scale(UPDRS)  
 $\alpha$ -突触核蛋白  $\alpha$ -synuclein( $\alpha$ -Syn)  
 微电极记录 microelectrode recording(MER)  
 微囊泡单胺转运蛋白 2 vesicular monoamine transporter 2(VMAT2)  
 微小RNA microRNA(miRNA)  
 未分化结缔组织病 undifferentiated connective tissue disease(UCTD)  
 西多伦多痉挛性斜颈评分量表 Toronto Western Spasmodic Torticollis Rating Scale(TWSTRS)  
 吸气峰值流量 peak inspiratory flow(PIF)  
 系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)  
 细胞外基质 extracellular matrix(ECM)  
 酰胺质子转移 amide proton transfer(APT)  
 限制波谱成像 restriction spectrum imaging(RSI)  
 线性各向异性分数 linear anisotropy coefficient(CL)  
 腺相关病毒 2 型 adeno-associated virus 2(AAV2)  
 39 项帕金森病调查表 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire(PDQ-39)  
 小干扰 RNA small interference RNA(siRNA)  
 锌指核酸酶 zinc finger endonuclease(ZFN)  
 信噪比 signal-to-noise ratio(SNR)  
 血管内皮生长因子 vascular endothelial growth factor(VEGF)  
 血氧水平依赖 blood oxygenation level-dependent(BOLD)