

脑深部电刺激术治疗帕金森病非运动症状临床研究

程轶峰 冯珂珂 陈蕾 王春娟 赵光锐 尹绍雅

【摘要】 目的 探讨脑深部电刺激术对帕金森病非运动症状的治疗效果。方法 纳入 2015 年 1 月至 2021 年 1 月在天津市环湖医院行脑深部电刺激术的 41 例帕金森病患者,于术前和术后 3、6 和 12 个月采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评估认知功能,Beck 抑郁量表第二版(BDI- II)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估抑郁和焦虑,匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)和 Epworth 嗜睡量表(ESS)评估睡眠障碍和嗜睡,统一帕金森病评价量表第三部分(UPDRS III)评估运动症状,左旋多巴日等效剂量(LEDD)评估术后对抗帕金森病药物的依赖程度。**结果** 帕金森病患者手术前后 BDI- II 评分($P=0.000$),HAMA 总评分($P=0.000$)及其躯体性焦虑($P=0.000$)、精神性焦虑($P=0.000$)分评分,PSQI 总评分($P=0.000$)及其主观睡眠质量($P=0.000$)、入睡时间($P=0.000$)、睡眠时间($P=0.000$)、睡眠效率($P=0.000$)、睡眠障碍($P=0.000$)、睡眠药物应用($P=0.015$)和日间功能障碍($P=0.000$)分评分,ESS 评分($P=0.000$),UPDRS III 评分($P=0.000$)及 LEDD($P=0.000$)差异均有统计学意义;与术前相比,术后 3、6 和 12 个月时 BDI- II 评分、HAMA 总评分、PSQI 总评分和 ESS 评分改善率分别为 46.00%、33.58%、34.67% 和 34.30%,49.69%、35.01%、38.19% 和 36.20%,50.51%、35.24%、39.77% 和 39.44%,术后不同观察时间点各项评分及其分评分均较术前差异有统计学意义(均 $P<0.01$)。而手术前后 MMSE 总评分及其定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言功能分评分,以及 MoCA 总评分及其视空间与执行功能、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向分评分则差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 脑深部电刺激术可以显著改善帕金森病运动症状以及情绪和睡眠障碍两项非运动症状,减少抗帕金森病药物剂量,但对认知功能无明显改善作用。

【关键词】 帕金森病; 深部脑刺激法; 认知障碍; 焦虑; 抑郁; 睡眠异常

Clinical study of deep brain stimulation for non-motor symptoms in Parkinson's disease

CHENG Yi-feng¹, FENG Ke-ke¹, CHEN Lei², WANG Chun-juan¹, ZHAO Guang-ru¹, YIN Shao-ya¹

¹Department of Functional Neurosurgery, ²Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

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

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of deep brain stimulation (DBS) on non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 41 patients with PD who underwent DBS in Tianjin Huanhu Hospital from January 2015 to January 2021 were selected as subjects. The cognitive function was assessed by Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) at 3, 6 and 12 months after operation. Beck Depression Inventory II (BDI- II) and Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) assessed depression and anxiety, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Epworth Sleepiness Scale (ESS) assessed sleep disorders and sleepiness, and Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III) assessed motor symptoms. Levodopa equivalent daily dose (LEDD) was used to assess postoperative dependence on anti-PD drugs. **Results** The BDI- II score ($P=0.000$), HAMA total scores ($P=0.000$) and its somatic anxiety ($P=0.000$), mental anxiety ($P=0.000$), PSQI total scores ($P=0.000$) and its subjective sleep quality ($P=0.000$), time to fall asleep ($P=0.000$), sleep duration ($P=0.000$), sleep efficiency ($P=0.000$), sleep disorders ($P=0.000$), sleep drug use ($P=0.015$),

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2022.04.010

基金项目:天津市自然科学基金资助项目(项目编号:21JCYBJC00450);天津市卫生健康科技项目(项目编号:KJ20063)

作者单位:300350 天津市环湖医院功能神经外科(程轶峰、冯珂珂、王春娟、赵光锐、尹绍雅),神经内科(陈蕾)

通讯作者:尹绍雅,Email:Yinsya@hotmail.com

daytime dysfunction ($P = 0.000$), ESS score ($P = 0.000$), UPDRS III score ($P = 0.000$) and LEDD ($P = 0.000$) had statistically significant differences before and after surgery. The improvement rates of BDI- II, HAMA, PSQI and ESS were 46.00%, 33.58%, 34.67% and 34.30%, 49.69%, 35.01%, 38.19% and 36.20%, 50.51%, 35.24%, 39.77% and 39.44% at 3, 6 and 12 months after surgery respectively. The scores at different postoperative observation points were significantly different from those before surgery ($P < 0.01$, for all). However, there were no significant differences in MMSE total scores and its score of orientation, memory, attention and computation, recall ability and language function, as well as MoCA total scores and its score of visual spatial and executive function, naming, attention, language, abstraction, delayed recall and orientation before and after surgery ($P > 0.05$, for all). **Conclusions** DBS can significantly improve the motor symptoms, mood and sleep disorder of non-motor symptoms (NMS) in PD patients, and reduce the dose of anti-PD drugs, but has no effect on cognitive function.

【Key words】 Parkinson disease; Deep brain stimulation; Cognition disorders; Anxiety; Depression; Dyssomnias

This study was supported by Tianjin Natural Science Foundation (No. 21JCYBJC00450), and Tianjin Health Science and Technology Project (No. KJ20063).

Conflicts of interest: none declared

帕金森病除表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势步态异常等运动症状外,还伴随大量非运动症状(NMS),主要包括认知功能障碍、焦虑、抑郁、睡眠障碍、便秘、嗅觉障碍、疼痛等,严重影响患者生活质量^[1];而且随着疾病进展,上述非运动症状对晚期帕金森病患者生活质量的影响更加严重^[2]。脑深部电刺激术(DBS)是一种微创、可调控、安全可靠的治疗手段,对帕金森病运动症状的改善作用业已取得共识,但对非运动症状的疗效尚不明确^[3]。本研究以近年在天津市环湖医院接受脑深部电刺激术的帕金森病患者为研究对象,对比分析该术式对运动症状和认知功能、情绪、睡眠等非运动症状的改善效果,以及对抗帕金森病药物的依赖程度,以为临床采用脑深部电刺激术治疗帕金森病非运动症状提供理论依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入与排除标准 (1)帕金森病的诊断符合《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[4]。(2)均行脑深部电刺激术。(3)术前曾接受抗帕金森病药物治疗,初始有效但逐渐出现药效减退或不可耐受等不良反应。(4)年龄 ≤ 75 岁。(5)病程 ≥ 5 年,其中严重震颤病程 ≥ 3 年。(6)左旋多巴冲击试验改善率 $\geq 30\%$ 。(7)Hoehn-Yahr分期2.5~4级。(8)术前头部影像学检查未发现器质性病变。(9)患者依从性良好,可定期随访进行程控。(10)凡存在以下情况者均不符合本研究纳入范畴:严重认知功能障碍,伴严重

抑郁、焦虑、精神分裂症等精神疾病,影响手术或麻醉的其他系统性疾病,以及近期服用阿司匹林或氯吡格雷等抗血小板药物患者。

2. 一般资料 选择2015年1月至2021年1月在我院功能神经外科住院并行脑深部电刺激术的原发性帕金森病患者共41例,男性25例,女性16例;年龄45~74岁,平均为(62.39 \pm 7.02)岁;受教育程度0~12年,中位值4(2,4)年;病程4~16年,平均(9.32 \pm 4.27)年;术前抗帕金森病药物治疗时间4~17年,中位时间7.50(5.50,12.00)年;左旋多巴日等效剂量(LEDD)430~825 mg,平均为(596.22 \pm 67.52) mg;单侧脑深部电刺激术7例,双侧34例;刺激靶点为丘脑底核(STN,38例)或苍白球内侧部(GPi,3例)。

二、脑深部电刺激术

1. 手术方法 采用标准化手术流程,安装立体定位头架(Leksell G型,瑞典Elekta公司)进行CT扫描,通过Medtronic手术导航系统S7(StealthStation S7,美国Medtronic公司)中Framelink手术计划系统将CT图像与预先获得的MRI图像相融合,定位前联合(AC)-后联合(PC)连线和中线位置,选择丘脑底核或苍白球内侧部作为刺激靶点。丘脑底核靶点初始设置于中线旁开11~13 mm、AC-PC连线中点后2 mm和平面下2~4 mm处,再根据该核团周围结构调整靶点位置,横断面测量靶点至红核上缘中点7 mm、外缘3 mm处的距离,冠状位测量靶点至内囊中点 ≥ 5 mm处的距离,最终定位于丘脑底核背外侧的感觉运动区;苍白球内侧部靶点初始设置于中线

旁开 19~21 mm、AC-PC 连线中点前 2~3 mm 和平面下 4~5 mm 处,再根据该核团周围结构调整靶点位置于苍白球内侧部后外侧缘、视束外上方 2~3 mm 处。穿刺点选择冠状缝前、中线旁开 2~4 mm 处,穿刺路径避开重要神经、血管、脑沟和脑室,采用微电极记录(MER)仪记录术中电生理变化,STN-DBS 于靶点上方 10 mm 处作为起始记录点,典型表现为高频率、高振幅的细胞放电,背景噪音高,可见震颤细胞的爆发性放电;GPi-DBS 于靶点上方 15 mm 处开始记录,典型表现为爆发性、曲线性点燃频率放电。根据电生理信号准确植入宏电极(北京品驰医疗设备有限公司或美国 Medtronic 公司),测试电极线各触点阻抗值于正常值范围、肢体震颤和僵硬症状改善且无不良反应后,CT 再次确认电极植入位置与术前手术计划融合靶点相一致,植入脉冲发生器。

2. 术后期控 术后 1 个月开启刺激器,开机当日患者不能服用抗帕金森病药物,开机时先录入患者和刺激器信息、测试电极线各触点阻抗值于正常值范围,单极恒压刺激模式初始刺激参数分别为频率 130 Hz、脉宽 60 μ s、电压 1~2 V;先测试双侧 8 个触点的刺激反应,然后由低至高缓慢调整刺激频率,并详细记录每一触点的疗效和不良反应,以刺激电压最低、效果最明显、不良反应最小的触点作为最终触点。术后 6 个月内逐步将刺激参数调整至合理范围内,一般需 2~5 次;同时根据病情改善程度,于术后 3 个月调整抗帕金森病药物剂量,并定期随访。

二、非运动症状和运动症状评估

由同一位神经外科医师于术前 1 周,以及术后 3、6 和 12 个月分别对患者运动症状、非运动症状和抗帕金森病药物依赖程度进行评估。

1. 非运动症状评估 (1) 认知功能:分别采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评估认知功能。MMSE 量表评估整体认知功能,包括定向力(10分)、记忆力(3分)、注意力和计算力(5分)、回忆能力(3分)、语言功能(9分)共 5 个认知域,总评分为 30,文盲 ≤ 17 、小学 ≤ 20 、中学及以上 ≤ 24 为认知功能障碍。MoCA 量表用于快速筛查轻度认知损害(MCI),包括视空间与执行功能(5分)、命名(3分)、记忆(不计分)、注意(6分)、语言(3分)、抽象(2分)、延迟回忆(5分)、定向(6分)共 8 个认知域,总评分为 30,评分 < 26 为轻度认知损害,受教育程度 ≤ 12 年者评分加 1 以校正偏倚。

(2) 情绪:分别采用 Beck 抑郁量表第二版(BDI- II)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估抑郁和焦虑情绪。BDI- II 量表用于评估近 2 周内抑郁症状严重程度,共包括 21 项条目,每项评分 0~3,总评分为 63,评分为 0~9,无抑郁;10~18,轻度抑郁;19~29,中度抑郁;30~63,重度抑郁。HAMA 量表用于评估近 1 周内焦虑症状严重程度,由 7 项躯体性焦虑和 7 项精神性焦虑组成,每项评分 0~4,总评分为 56,评分 < 7 ,无焦虑;7~14,可能焦虑;15~21,肯定焦虑;22~29,肯定明显焦虑; > 29 ,严重焦虑。(3) 睡眠:采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)和 Epworth 嗜睡量表(ESS)评估睡眠质量。PSQI 量表用于评估近 1 个月内睡眠质量,包括 24 项条目,其中 19 项为自评项目(第 19 项不计分)、5 项为他评项目(均不计分),计分的 18 项条目涉及主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、睡眠药物应用、日间功能障碍共 7 个方面,每方面评分为 0~3,总评分为 21,评分为 0~5,睡眠质量很好;6~10,睡眠质量较好;11~15,睡眠质量一般;16~21,睡眠质量很差。ESS 量表用于判断是否存在嗜睡,包括 8 项条目,每项评分 0~3,总评分为 24,评分越高、嗜睡倾向越明显,评分 6~10,存在嗜睡;11~16,过度嗜睡;17~24,存在危险性嗜睡。

2. 运动症状评估 手术前后均于“关”期采用统一帕金森病评价量表第三部分(UPDRS III)进行运动症状评估,总评分为 108,评分越高、运动症状越严重。

3. 抗帕金森病药物依赖程度评估 详细记录手术前后抗帕金森病药物应用情况,并换算为 LEDD,换算公式为 $LEDD(\text{mg}) = \text{左旋多巴标准片}(\text{mg}) \times 1 + \text{左旋多巴控释片}(\text{mg}) \times 0.75 + \text{普拉克索}(\text{mg}) \times 100 + \text{吡贝地尔}(\text{mg}) \times 1 + \text{罗匹尼罗}(\text{mg}) \times 20 + \text{司来吉兰}(\text{mg}) \times 10 + \text{金刚烷胺}(\text{mg}) \times 1 + [\text{左旋多巴标准片}(\text{mg}) \times 1 + \text{左旋多巴控释片}(\text{mg}) \times 0.75] \times 0.33$ (若同时服用恩他卡朋)。

三、统计分析方法

采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,采用 χ^2 检验。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验进行正态性检验,呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素重复测量设计的方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

表 1 帕金森病患者手术前后非运动症状中认知功能评分的比较($\bar{x} \pm s$, 评分)Table 1. Comparison of cognitive function of NMS in PD patients before and after DBS ($\bar{x} \pm s$, score)

| 检测项目 | 例数 | 手术前 | 手术后 | | | F 值 | P 值 |
|----------|----|--------------|--------------|--------------|--------------|-------|-------|
| | | | 3 个月 | 6 个月 | 12 个月 | | |
| MMSE | 41 | 24.85 ± 2.33 | 24.78 ± 1.95 | 24.73 ± 1.99 | 24.68 ± 1.91 | 0.050 | 0.985 |
| 定向力 | 41 | 8.24 ± 0.98 | 8.34 ± 1.03 | 8.22 ± 1.03 | 8.29 ± 1.04 | 0.113 | 0.953 |
| 记忆力 | 41 | 2.63 ± 0.48 | 2.63 ± 0.48 | 2.68 ± 0.47 | 2.66 ± 0.47 | 0.096 | 0.962 |
| 注意力和计算力 | 41 | 3.63 ± 1.05 | 3.49 ± 0.99 | 3.34 ± 0.93 | 3.29 ± 0.86 | 1.031 | 0.381 |
| 回忆能力 | 41 | 2.42 ± 0.58 | 2.29 ± 0.59 | 2.34 ± 0.52 | 2.34 ± 0.47 | 0.339 | 0.797 |
| 语言功能 | 41 | 7.93 ± 0.84 | 8.02 ± 0.75 | 8.07 ± 0.81 | 8.10 ± 0.88 | 0.340 | 0.797 |
| MoCA | 41 | 25.39 ± 1.95 | 25.05 ± 2.05 | 25.02 ± 1.72 | 24.95 ± 2.42 | 0.364 | 0.779 |
| 视空间与执行功能 | 41 | 4.07 ± 0.87 | 4.05 ± 0.88 | 4.07 ± 0.87 | 4.22 ± 0.72 | 0.347 | 0.790 |
| 命名 | 41 | 2.61 ± 0.49 | 2.59 ± 0.49 | 2.61 ± 0.49 | 2.56 ± 0.50 | 0.090 | 0.965 |
| 注意 | 41 | 5.05 ± 0.80 | 5.02 ± 0.78 | 5.00 ± 0.80 | 4.76 ± 0.76 | 1.201 | 0.311 |
| 语言 | 41 | 2.51 ± 0.50 | 2.51 ± 0.50 | 2.54 ± 0.50 | 2.54 ± 0.50 | 0.032 | 0.992 |
| 抽象 | 41 | 1.59 ± 0.58 | 1.44 ± 0.73 | 1.49 ± 0.67 | 1.37 ± 0.57 | 0.820 | 0.485 |
| 延迟回忆 | 41 | 4.00 ± 0.83 | 3.88 ± 0.80 | 3.73 ± 0.88 | 4.02 ± 0.78 | 1.060 | 0.368 |
| 定向 | 41 | 5.56 ± 0.59 | 5.56 ± 0.63 | 5.59 ± 0.58 | 5.49 ± 0.59 | 0.201 | 0.933 |

MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表

结 果

本组 41 例患者手术前后 MMSE 总评分及其定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言功能评分, 以及 MoCA 总评分及其视空间与执行功能、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向分评分差异均无统计学意义($P > 0.05$, 表 1)。

帕金森病患者手术前后 BDI- II 评分($P = 0.000$), 以及 HAMA 总评分($P = 0.000$)及其躯体性焦虑($P = 0.000$)和精神性焦虑($P = 0.000$)分评分差异均有统计学意义(表 2)。与术前相比, 术后 3、6 和 12 个月 BDI- II 评分和 HAMA 总评分改善率分别为 46.00% 和 33.58%、49.69% 和 35.01%、50.51% 和 35.24%, BDI- II 评分以及 HAMA 总评分及其躯体性焦虑和精神性焦虑分评分与术前相比差异均有统计学意义($P = 0.000$); 而术后不同观察时间点各项情绪评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 3)。

帕金森病患者手术前后 PSQI 总评分($P = 0.000$)及其主观睡眠质量($P = 0.000$)、入睡时间($P = 0.000$)、睡眠时间($P = 0.000$)、睡眠效率($P = 0.000$)、睡眠障碍($P = 0.000$)、睡眠药物应用($P = 0.015$)、日间功能障碍($P = 0.000$)分评分, 以及 ESS 评分($P = 0.000$)差异均有统计学意义(表 4)。与术前相比, 术后 3、6 和 12 个月 PSQI 总评分和 ESS 评分

改善率分别为 34.67% 和 34.30%、38.19% 和 36.20%、39.77% 和 39.44%, PSQI 总评分及其主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能障碍分评分, 以及 ESS 评分与术前差异均有统计学意义($P < 0.01$), 仅术后 6 和 12 个月睡眠药物应用分评分较术前差异有统计学意义(均 $P < 0.01$), 其余测量时间点各项睡眠评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 5)。

帕金森病患者手术前后 UPDRS III 评分($P = 0.000$)和 LEDD($P = 0.000$)差异均有统计学意义(表 6)。术后 3、6 和 12 个月 UPDRS III 评分和 LEDD 改善率分别为 43.42% 和 26.65%、48.06% 和 45.41%、50.17% 和 47.27%, 运动症状评分以及抗帕金森病药物剂量较术前差异有统计学意义(均 $P = 0.000$), 术后 6 和 12 个月低于术后 3 个月(均 $P < 0.01$), 而术后 6 个月与术后 12 个月差异无统计学意义($P > 0.05$, 表 7)。

讨 论

非运动症状在帕金森病进展过程中发挥重要作用, 甚至较运动症状更影响生活质量。脑深部电刺激术虽可显著改善帕金森病患者运动症状, 减少抗帕金森病药物剂量, 但其对非运动症状的疗效仍存在争议。尽管有文献报道, 脑深部电刺激术可以

表2 帕金森病患者手术前后非运动症状中情绪评分的比较($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 2. Comparison of emotion of NMS in PD patients before and after DBS ($\bar{x} \pm s$, score)

| 检测项目 | 例数 | 手术前(1) | 手术后 | | | F值 | P值 |
|--------|----|--------------|--------------|--------------|--------------|---------|-------|
| | | | 3个月(2) | 6个月(3) | 12个月(4) | | |
| BDI-II | 41 | 24.39 ± 4.48 | 13.17 ± 3.37 | 12.27 ± 3.39 | 12.07 ± 3.59 | 101.906 | 0.000 |
| HAMA | 41 | 30.85 ± 3.79 | 20.49 ± 3.65 | 20.05 ± 3.39 | 19.98 ± 3.27 | 91.721 | 0.000 |
| 躯体性焦虑 | 41 | 15.67 ± 3.05 | 9.90 ± 2.28 | 9.83 ± 2.21 | 9.63 ± 1.96 | 59.436 | 0.000 |
| 精神性焦虑 | 41 | 15.20 ± 3.31 | 10.59 ± 2.46 | 10.22 ± 2.28 | 10.34 ± 2.57 | 32.307 | 0.000 |

BDI-II, Beck Depression Inventory II, Beck抑郁量表第二版; HAMA, Hamilton Anxiety Scale, 汉密尔顿焦虑量表。The same for Table 3

表3 帕金森病患者手术前后非运动症状中情绪评分的两两比较

Table 3. Paircomparison of emotion of NMS in PD patients before and after DBS

| 组间两两比 | BDI-II | | HAMA总评分 | | HAMA之躯体性焦虑 | | HAMA之精神性焦虑 | |
|---------|--------|-------|---------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | t值 | P值 | t值 | P值 | t值 | P值 | t值 | P值 |
| (1):(2) | 13.437 | 0.000 | 13.138 | 0.000 | 10.679 | 0.000 | 7.683 | 0.000 |
| (1):(3) | 14.517 | 0.000 | 13.695 | 0.000 | 10.814 | 0.000 | 8.293 | 0.000 |
| (1):(4) | 14.751 | 0.000 | 13.787 | 0.000 | 11.176 | 0.000 | 8.090 | 0.000 |
| (2):(3) | 1.080 | 0.282 | 0.556 | 0.579 | 0.135 | 0.892 | 0.610 | 0.543 |
| (2):(4) | 1.315 | 0.191 | 0.649 | 0.517 | 0.497 | 0.619 | 0.407 | 0.685 |
| (3):(4) | 0.234 | 0.816 | 0.093 | 0.926 | 0.362 | 0.718 | -0.203 | 0.839 |

改善帕金森病患者感觉障碍、睡眠障碍、精神障碍、消化系统障碍、泌尿系统障碍、自主神经症状等多种非运动症状,但这些临床试验大多为小样本或短期疗效分析,缺乏大样本随机对照临床试验和长期随访研究^[5-7]。本研究对比分析脑深部电刺激术对帕金森病运动症状,认知功能、情绪、睡眠这3种非运动症状以及对抗帕金森病药物剂量的影响,结果显示,该术式可以显著改善患者运动症状,以及情绪和睡眠这两项非运动症状,并减少药物剂量,但对认知功能障碍无明显治疗作用。

认知功能障碍贯穿帕金森病的整个病程,在出现运动症状10余年内发生认知功能障碍的比例可高达80%^[8],其中以肌强直和运动迟缓为主要表现者高于以震颤为主要表现者^[9]。帕金森病认知功能障碍可分为帕金森病轻度认知损害(PD-MCI)和帕金森病痴呆(PDD),发生机制主要与额叶-纹状体回路功能障碍有关^[10],包括以路易小体(LB)相关病理改变为特点的神经病理改变,以及以多巴胺能神经元变性和胆碱能神经元丢失为特点的神经生化改变^[11]。目前关于脑深部电刺激术对帕金森病患者认知功能的影响尚无定论^[12-14]; Smeding等^[12]认为,STN-DBS术后视空间能力和注意力有所改善,语言流畅性、内隐记忆和执行功能下降,而总体认知功

能、计算力、外显记忆等无明显变化; Tang等^[13]发现,脑深部电刺激术后语言记忆和语言分类流畅性均改善。此外,不同刺激靶点对认知功能的影响也略有不同, Combs等^[14]认为,与苍白球内侧部为刺激靶点的帕金森病患者相比,接受STN-DBS治疗的患者更易发生认知功能障碍。本研究对41例入组患者随访至术后12个月,手术前后MMSE总评分及其定向力、记忆力、注意力和计算力、回忆能力、语言功能分评分,以及MoCA总评分及其视空间与执行功能、命名、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向分评分等均无明显变化,表明无论刺激靶点为丘脑底核还是苍白球内侧部,脑深部电刺激术对改善认知功能的作用均微乎其微。

帕金森病情绪异常主要表现为抑郁和焦虑症状,约31%的患者并发抑郁症,约40%~50%存在亚临床抑郁状态^[15]; 焦虑症发病率更高,达40%~60%^[16]。帕金森病患者的抑郁症状主要表现为持续情绪低落、冷漠、对生活和工作失去兴趣、心境恶劣、自责负罪感等。文献报道的脑深部电刺激术对抑郁症状的影响不尽一致^[17-19]; Pusswald等^[17]报告的改善率约为61.86%(73/118); 而Birchall等^[18]认为,STN-DBS术后4%(2/50)的患者可出现自杀倾向,提示脑深部电刺激术有可能加重抑郁症状。不

表 4 帕金森病患者手术前后非运动症状中睡眠质量的比较($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 4. Comparison of sleep of NMS in PD patients before and after DBS ($\bar{x} \pm s$, score)

| 检测项目 | 例数 | 手术前(1) | 手术后 | | | F 值 | P 值 |
|--------|----|--------------|-------------|-------------|-------------|--------|-------|
| | | | 3 个月(2) | 6 个月(3) | 12 个月(4) | | |
| PSQI | 41 | 13.93 ± 1.79 | 9.10 ± 2.29 | 8.61 ± 1.95 | 8.39 ± 1.78 | 71.833 | 0.000 |
| 主观睡眠质量 | 41 | 2.00 ± 0.86 | 1.17 ± 0.70 | 1.15 ± 0.68 | 1.10 ± 0.69 | 13.826 | 0.000 |
| 入睡时间 | 41 | 2.20 ± 0.77 | 1.34 ± 0.72 | 1.22 ± 0.68 | 1.22 ± 0.68 | 17.385 | 0.000 |
| 睡眠时间 | 41 | 1.88 ± 0.77 | 1.34 ± 0.69 | 1.24 ± 0.65 | 1.22 ± 0.64 | 8.031 | 0.000 |
| 睡眠效率 | 41 | 2.10 ± 0.79 | 1.15 ± 0.75 | 1.12 ± 0.77 | 1.12 ± 0.74 | 16.081 | 0.000 |
| 睡眠障碍 | 41 | 2.29 ± 0.63 | 1.39 ± 0.69 | 1.34 ± 0.72 | 1.32 ± 0.64 | 19.703 | 0.000 |
| 睡眠药物应用 | 41 | 1.51 ± 0.63 | 1.29 ± 0.51 | 1.15 ± 0.72 | 1.07 ± 0.74 | 3.582 | 0.015 |
| 日间功能障碍 | 41 | 1.95 ± 0.80 | 1.42 ± 0.66 | 1.39 ± 0.66 | 1.34 ± 0.68 | 6.647 | 0.000 |
| ESS | 41 | 8.95 ± 1.82 | 5.88 ± 1.99 | 5.71 ± 2.04 | 5.42 ± 1.98 | 28.523 | 0.000 |

PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index, 匹兹堡睡眠质量指数; ESS, Epworth Sleepiness Scale, Epworth 嗜睡量表。The same for Table 5

表 5 帕金森病患者手术前后非运动症状中睡眠质量的两两比较

Table 5. Paircomparison of sleep of NMS in PD patients before and after DBS

| 组间两两比 | PSQI | | PSQI 之主观睡眠质量 | | PSQI 之入睡时间 | | PSQI 之睡眠时间 | | PSQI 之睡眠效率 | |
|---------|--------|-------|--------------|-------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | t 值 | P 值 | t 值 | P 值 | t 值 | P 值 | t 值 | P 值 | t 值 | P 值 |
| (1):(2) | 11.000 | 0.000 | 5.055 | 0.000 | 5.338 | 0.000 | 3.487 | 0.001 | 5.561 | 0.000 |
| (1):(3) | 12.112 | 0.000 | 5.207 | 0.000 | 6.100 | 0.000 | 4.117 | 0.000 | 5.708 | 0.000 |
| (1):(4) | 12.613 | 0.000 | 5.500 | 0.000 | 6.100 | 0.000 | 4.279 | 0.000 | 5.708 | 0.000 |
| (2):(3) | 1.112 | 0.268 | 0.146 | 0.882 | 0.763 | 0.446 | 0.636 | 0.528 | 0.140 | 0.887 |
| (2):(4) | 1.610 | 0.109 | 0.445 | 0.657 | 0.763 | 0.446 | 0.792 | 0.431 | 0.140 | 0.887 |
| (3):(4) | 0.501 | 0.618 | 0.299 | 0.767 | 0.000 | 1.000 | 0.156 | 0.875 | 0.000 | 1.000 |

| 组间两两比 | PSQI 之睡眠障碍 | | PSQI 之睡眠药物应用 | | PSQI 之日间功能障碍 | | ESS | |
|---------|------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|-------|-------|
| | t 值 | P 值 | t 值 | P 值 | t 值 | P 值 | t 值 | P 值 |
| (1):(2) | 5.974 | 0.000 | 1.517 | 0.131 | 3.420 | 0.001 | 7.016 | 0.000 |
| (1):(3) | 6.298 | 0.000 | 2.524 | 0.012 | 3.573 | 0.000 | 7.406 | 0.000 |
| (1):(4) | 6.464 | 0.000 | 3.028 | 0.003 | 3.885 | 0.000 | 8.075 | 0.000 |
| (2):(3) | 0.325 | 0.746 | 1.007 | 0.313 | 0.153 | 0.877 | 0.390 | 0.697 |
| (2):(4) | 0.483 | 0.628 | 1.517 | 0.131 | 0.465 | 0.642 | 1.057 | 0.291 |
| (3):(4) | 0.159 | 0.872 | 0.503 | 0.614 | 0.312 | 0.756 | 0.669 | 0.505 |

同刺激靶点对抑郁症状的影响亦有所不同^[19],电刺激苍白球内侧部对抑郁症状有改善作用,而电刺激丘脑底核则对抑郁症状无明显改善作用,推测是由于电刺激可直接抑制丘脑底核边缘亚区,从而间接影响皮质-基底节回路^[20]以及单胺能神经通路对情绪的调节能力^[21]。本研究有 38 例行 STN-DBS、3 例行 GPi-DBS,手术前后 BDI- II 评分差异具有统计学意义,术后 3、6 和 12 个月时 BDI- II 评分与术前相比改善率分别为 46.00%、49.69% 和 50.51%,且抑郁评分差异具有统计学意义,表明无论刺激靶点选择丘脑底核或是苍白球内侧部,术后 12 个月随访期内脑深部电刺激术均可改善帕金森病患者的抑郁症状。

帕金森病患者的焦虑症状表现为以胸闷憋气、肌肉酸痛、心悸为特征的躯体性焦虑,及以紧张、害怕、过分担心为特征的精神性焦虑。脑深部电刺激术对帕金森病患者的焦虑症状具有积极治疗作用^[22],其作用机制一方面为电刺激丘脑内侧可产生类苯丙胺样精神药物效应,另一方面电刺激传导至边缘系统、前额皮质和扣带回皮质而出现类似左旋多巴的抗精神病药物效应^[23]。不同刺激靶点对焦虑症状的改善作用无明显差异^[24]。本研究结果显示,手术前后 HAMA 总评分及其躯体性焦虑和精神性焦虑评分差异均有统计学意义,与术前相比,术后 3、6 和 12 个月 HAMA 总评分改善率分别为 33.58%、

表 6 帕金森病患者手术前后运动症状和药物依赖程度的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 6. Comparison of motor symptoms and medication in PD patients before and after DBS ($\bar{x} \pm s$)

| 检测项目 | 例数 | 手术前(1) | 手术后 | | | F 值 | P 值 |
|---------------|----|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|-------|
| | | | 3 个月(2) | 6 个月(3) | 12 个月(4) | | |
| UPDRS III(评分) | 41 | 48.46 ± 3.74 | 27.42 ± 3.70 | 25.17 ± 2.76 | 24.15 ± 2.87 | 488.603 | 0.000 |
| LEDD(mg) | 41 | 596.22 ± 67.52 | 437.32 ± 74.60 | 325.49 ± 63.71 | 314.39 ± 66.77 | 147.148 | 0.000 |

UPDRS III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, 统一帕金森病评价量表第三部分;LEDD, levodopa equivalent daily dose, 左旋多巴日等效剂量。The same for Table 7

表 7 帕金森病患者手术前后运动症状和药物依赖程度的两两比较

Table 7. Paircomparison of motor symptoms and medication in PD patients before and after DBS

| 组间两两比 | UPDRS III | | LEDD | | 组间两两比 | UPDRS III | | LEDD | |
|---------|-----------|-------|--------|-------|---------|-----------|-------|-------|-------|
| | t 值 | P 值 | t 值 | P 值 | | t 值 | P 值 | t 值 | P 值 |
| (1):(2) | 28.560 | 0.000 | 10.410 | 0.000 | (2):(3) | 3.045 | 0.003 | 7.326 | 0.000 |
| (1):(3) | 31.605 | 0.000 | 17.737 | 0.000 | (2):(4) | 4.434 | 0.000 | 8.053 | 0.000 |
| (1):(4) | 32.995 | 0.000 | 18.464 | 0.000 | (3):(4) | 1.389 | 0.167 | 0.727 | 0.468 |

35.01% 和 35.24%, HAMA 总评分及其躯体性焦虑和精神性焦虑分评分与术前差异有统计学意义, 表明术后 12 个月随访期内 STN-DBS 和 GPi-DBS 均可显著改善帕金森病患者躯体以及精神两方面的焦虑症状。

研究显示, 帕金森病患者睡眠障碍发生率为 60% ~ 98%, 包括失眠、快速眼动期睡眠期行为障碍(RBD)、不宁腿综合征(RLS)、周期性肢体运动障碍(PLMD)、白天过度嗜睡(EDS)、睡眠发作等^[25], 而脑深部电刺激术可以有效改善其睡眠障碍^[26-29]。Breen 等^[26]研究发现, 双侧 STN-DBS 术后 6 个月, 帕金森病患者睡眠质量改善、入睡后觉醒次数减少、睡眠时间增加、睡眠效率提高。Deli 等^[27]采用非运动症状量表(NMSS)和帕金森病睡眠量表第 2 版(PDSS-2)评估脑深部电刺激术后帕金森病患者睡眠质量, 发现睡眠障碍改善, 夜间觉醒次数、四肢随意运动和震颤等症状明显减少。虽然大多数学者对脑深部电刺激术治疗帕金森病睡眠障碍持肯定态度, 但其改善率不尽一致^[28-29]。Chou 等^[28]报告 STN-DBS 术后帕金森病患者非运动症状均有不同程度改善, 其中睡眠质量改善率为 71%; 但 Chahine 等^[29]报告的改善率仅为 30.5%。不同刺激靶点对睡眠障碍的改善作用无明显差异^[30]。在本研究中, 手术前后 PSQI 总评分及其主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、睡眠药物应用、日间功能障碍分评分以及 ESS 评分差异均有统计学意义, 与手术前相比, 术后 3、6、12 个月 PSQI 总评分和

ESS 评分改善率分别为 34.67% 和 34.30%、38.19% 和 36.20%、39.77% 和 39.44%, PSQI 总评分及其各项分评分以及 ESS 评分较术前均有统计学差异, 表明无论刺激靶点为丘脑底核还是苍白球内侧部, 脑深部电刺激术对帕金森病患者的睡眠质量和嗜睡均有明显改善作用。

综上所述, 脑深部电刺激术可以显著改善帕金森病患者抑郁和焦虑症状, 提高睡眠质量, 而对认知功能无明显改善。由于本研究未设立对照组, 样本量较小, 且未对嗅觉减退、便秘、疼痛等其他非运动症状进行评估, 亦未根据刺激靶点进行分层分析, 故存在一定的局限性, 有待今后研究中扩大样本量、纳入更全面的非运动症状项目、进行丘脑底核与苍白球内侧部的分层分析以进一步验证。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Carroll V, Rossiter R, Blanchard D. Non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. Aust J Gen Pract, 2021, 50:812-817.
- [2] Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurosci, 2017, 18:435-450.
- [3] Kurtis MM, Rajah T, Delgado LF, Dafari HS. The effect of deep brain stimulation on the non-motor symptoms of Parkinson's disease: a critical review of the current evidence [J]. NPJ Parkinsons Dis, 2017, 3:16024.
- [4] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee, Neurology Branch, Chinese Medical Association. Diagnostic criteria for Parkinson's disease in China (2016 edition)[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2016, 49:268-271.[中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会

- 帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准 (2016 版)[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49:268-271.]
- [5] Dulski J, Schinwelski M, Konkel A, Grabowski K, Libionka W, Wąz P, Sitek EJ, Slawek J. The impact of subthalamic deep brain stimulation on sleep and other non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 64: 138-144.
- [6] Fabbri M, Coelho M, Guedes LC, Rosa MM, Abreu D, Gonçalves N, Antonini A, Ferreira JJ. Acute response of non-motor symptoms to subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 41: 113-117.
- [7] Zhang F, Wang F, Li CH, Wang JW, Han CL, Fan SY, Gao DM, Xing YJ, Yang C, Zhang JG, Meng FG. Subthalamic nucleus: deep brain stimulation improves autonomic dysfunctions in Parkinson's disease [J]. *BMC Neurol*, 2022, 22: 124.
- [8] Arie L, Herman T, Shema-Shiratzky S, Giladi N, Hausdorff JM. Do cognition and other non-motor symptoms decline similarly among patients with Parkinson's disease motor subtypes: findings from a 5-year prospective study [J]? *J Neurol*, 2017, 264:2149-2157.
- [9] Raein KL, Ortiz-Hernández S, Bengte JF. Cognitive problems in Parkinson disease: perspectives and priorities of patients and care partners [J]. *Cogn Behav Neurol*, 2019, 32:16-24.
- [10] Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, Domellöf ME, Elgh E, Lundquist A, Nyberg L. Longitudinal changes in task-evoked brain responses in Parkinson's disease patients with and without mild cognitive impairment [J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 207.
- [11] Habak C, Noreau A, Nagano-Saito A, Mejía-Constaín B, Degroot C, Strafella AP, Chouinard S, Lafontaine AL, Rouleau GA, Monchi O. Dopamine transporter SLC6A3 genotype affects cortico-striatal activity of set-shifts in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 11):3025-3035.
- [12] Smeding HM, Speelman JD, Huizenga HM, Schuurman PR, Schmand B. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:754-760.
- [13] Tang V, Zhu CX, Chan D, Lau C, Chan A, Mok V, Yeung J, Poon WS. Evidence of improved immediate verbal memory and diminished category fluency following STN-DBS in Chinese-Cantonese patients with idiopathic Parkinson's disease [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36:1371-1377.
- [14] Combs HL, Folley BS, Berry DT, Segerstrom SC, Han DY, Anderson-Mooney AJ, Walls BD, van Horne C. Cognition and depression following deep brain stimulation of the subthalamic nucleus and globus pallidus pars internus in Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Neuropsychol Rev*, 2015, 25:439-454.
- [15] DeMarco EC, Zhang Z, Al-Hakeem H, Hinyard L. Depression after Parkinson's disease: treated differently or not at all [J]? *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2022. [Epub ahead of print]
- [16] Khatri DK, Choudhary M, Sood A, Singh SB. Anxiety: an ignored aspect of Parkinson's disease lacking attention [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 131:110776.
- [17] Pusswald G, Wiesbauer P, Pirker W, Novak K, Foki T, Lehrner J. Depression, quality of life, activities of daily living, and subjective memory after deep brain stimulation in Parkinson disease: a reliable change index analysis [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2019, 34:1698-1705.
- [18] Birchall EL, Walker HC, Cutter G, Guthrie S, Joop A, Memon RA, Watts RL, Standaert DG, Amara AW. The effect of unilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation on depression in Parkinson's disease [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10: 651-656.
- [19] Follett KA, Weaver FM, Stern M, Hur K, Harris CL, Luo P, Marks WJ Jr, Rothlind J, Sagher O, Moy C, Pahwa R, Burchiel K, Hogarth P, Lai EC, Duda JE, Holloway K, Samii A, Horn S, Bronstein JM, Stoner G, Starr PA, Simpson R, Baltuch G, De Salles A, Huang GD, Reda DJ; CSP 468 Study Group. Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson's disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362:2077-2091.
- [20] Ray H, Cook Maher A, MacKenzie W, Zeitlin L, Chou KL, Patil PG, Persad CC. The impact of dispositional optimism and depression on post-operative motor functioning following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 81:41-44.
- [21] Gallagher DA, Schrag A. Psychosis, apathy, depression and anxiety in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2012, 46:581-589.
- [22] Couto MI, Monteiro A, Oliveira A, Lunet N, Massano J. Depression and anxiety following deep brain stimulation in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Acta Med Port*, 2014, 27:372-382.
- [23] Zoon TJC, van Rooijen G, Balm GMFC, Bergfeld IO, Daams JG, Krack P, Denys DAJP, de Bie RMA. Apathy induced by subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Mov Disord*, 2021, 36:317-326.
- [24] Odekerken VJ, Boel JA, Schmand BA, de Haan RJ, Figee M, van den Munckhof P, Schuurman PR, de Bie RM; NSTAPS study group. GPi vs STN deep brain stimulation for Parkinson disease: three-year follow-up [J]. *Neurology*, 2016, 86:755-761.
- [25] Bhidayasiri R, Mekawichai P, Jitkrisadakul O, Panyakaew P, Kaewwilai L, Boonrod N, Petchrutchatachart S, Jagota P, Boonpeng K, Singmaneesakulchai S, Setthawatcharawanich S. Nocturnal journey of body and mind in Parkinson's disease: the manifestations, risk factors and their relationship to daytime symptoms: evidence from the NIGHT-PD study [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2014, 121 Suppl 1:S59-68.
- [26] Breen DP, Low HL, Misbahuddin A. The impact of deep brain stimulation on sleep and olfactory function in Parkinson's disease [J]. *Open Neurol J*, 2015, 9:70-72.
- [27] Deli G, Aschermann Z, Ács P, Bosnyák E, Janszky J, Faludi B, Makkos A, Kovács M, Komoly S, Balás I, Dóczy T, Kovács N. Bilateral subthalamic stimulation can improve sleep quality in Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5:361-368.
- [28] Chou KL, Taylor JL, Patil PG. The MDS-UPDRS tracks motor and non-motor improvement due to subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19:966-999.
- [29] Chahine LM, Ahmed A, Sun Z. Effects of STN DBS for Parkinson's disease on restless legs syndrome and other sleep-related measures [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17:208-211.
- [30] Dafsari HS, Dos Santos Ghilardi MG, Visser-Vandewalle V, Rizos A, Ashkan K, Silverdale M, Evans J, Martinez RCR, Cury RG, Jost ST, Barbe MT, Fink GR, Antonini A, Ray-Chaudhuri K, Martinez-Martin P, Fonoff ET, Timmermann L; EUROPAR and the IPMDS Non Motor PD Study Group. Beneficial nonmotor effects of subthalamic and pallidal neurostimulation in Parkinson's disease [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13:1697-1705.

(收稿日期:2022-04-22)

(本文编辑:彭一帆)