

变频刺激模式脑深部电刺激术治疗帕金森病轴性症状的长期随访研究

程轶峰 尹绍雅 崔德秋 王春娟 赵光锐 冯珂珂

【摘要】 目的 重点探讨脑深部电刺激术后采用变频刺激模式治疗帕金森病轴性症状的疗效。**方法** 回顾分析天津大学环湖医院 2018 年 1 月至 2022 年 6 月接受双侧脑深部电刺激术并于术后采用变频模式刺激 1 年以上的 12 例帕金森病患者的临床资料。轴性症状的评估采用统一帕金森病评价量表 (UPDRS)-步态姿势、起立-行走计时测试 (TUGT) 时间及冻结步态次数、冻结步态问卷 (FOG-Q)、Berg 平衡量表 (BBS)。并记录脑深部电刺激术前 1 周且处于药物“关”期 (基线)、高频刺激结束时 (HFS 结束)、变频刺激随访 1 个月 (VFS 短期)、变频刺激随访 1 年及以上 (VFS 长期) 上述指标。**结果** 与基线相比, HFS 结束患者 BBS 评分增加 ($t = -2.845, P = 0.008$); VFS 短期和 VFS 长期患者 UPDRS-步态姿势 ($t = 12.703, P = 0.000; t = 11.737, P = 0.000$)、TUGT-时间 ($t = 8.923, P = 0.000; t = 8.025, P = 0.000$)、TUGT-冻结步态次数 ($t = 4.448, P = 0.000; t = 4.181, P = 0.000$)、FOG-Q 评分 ($t = 9.186, P = 0.000; t = 8.186, P = 0.000$) 均减少, BBS 评分增加 ($t = -7.686, P = 0.000; t = -6.106, P = 0.000$)。与 HFS 结束相比, VFS 短期和 VFS 长期患者 UPDRS-步态姿势 ($t = 11.583, P = 0.000; t = 10.618, P = 0.000$)、TUGT-时间 ($t = 6.922, P = 0.000; t = 6.022, P = 0.000$)、TUGT-冻结步态次数 ($t = 3.612, P = 0.001; t = 3.344, P = 0.002$)、FOG-Q 评分 ($t = 7.915, P = 0.000; t = 6.915, P = 0.000$) 均减少, BBS 评分增加 ($t = -4.842, P = 0.000; t = -3.262, P = 0.003$)。**结论** 对于脑深部电刺激术后采用高频刺激但轴性症状疗效欠佳的帕金森病患者, 采用变频刺激后可显著改善多种轴性症状, 且长期疗效可靠。

【关键词】 帕金森病; 深部脑刺激法; 丘脑底核; 运动障碍

Long - term follow - up study of variable frequency stimulation mode deep brain stimulation for axial symptoms in Parkinson's disease

CHENG Yi-feng, YIN Shao-ya, CUI De-qiu, WANG Chun-juan, ZHAO Guang-ru, FENG Ke-ke
Department of Functional Neurosurgery, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin University; Clinical School of Neurosurgery and Neurological Rehabilitation, Tianjin Medical University, Tianjin 300350, China
Corresponding author: FENG Ke-ke (Email: tjfengke@126.com)

【Abstract】 Objective To focus on the efficacy at variable frequency stimulation (VFS) after deep brain stimulation (DBS) for the treatment of axial symptoms in Parkinson's disease (PD). **Methods** Clinical data of 12 patients with PD who underwent bilateral DBS followed by VFS more than one year from January 2018 to June 2022 at Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin University were retrospectively analyzed. Axial symptoms were assessed using Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)-gait posture, Timed Up and Go Test (TUGT) time and the occurrence of freezing of gait (FOG), The Freezing of Gait - Questionnaire (FOG-Q), and Berg Balance Scale (BBS). The above indicators were recorded one week before DBS surgery and in the drug "off" period (baseline), at the end of high frequency stimulation (the end of HFS), at one month follow-up of VFS (short-term VFS), and at one year or more follow-up of VFS (long-term VFS). **Results** Compared with baseline, BBS scores increased at the end of HFS ($t = -2.845, P = 0.008$); UPDRS-gait posture ($t = 12.703, P = 0.000; t = 11.737, P = 0.000$), TUGT time ($t = 8.923, P = 0.000; t = 8.025, P = 0.000$) and the occurrence of FOG ($t = 4.448, P = 0.000; t = 4.181, P = 0.000$), and FOG-

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.07.008

基金项目: 国家重点研发计划项目 (项目编号: 2021YFF1200705); 天津市科技计划项目 (项目编号: 21JCYBJC00450)

作者单位: 300350 天津大学环湖医院功能神经外科 天津医科大学神经内外科及神经康复临床学院

通讯作者: 冯珂珂, Email: tjfengke@126.com

Q scores ($t = 9.186, P = 0.000; t = 8.186, P = 0.000$) decreased, while the BBS scores increased ($t = -7.686, P = 0.000; t = -6.106, P = 0.000$) in both short-term VFS and long-term VFS. Compared with the end of HFS, UPDRS-gait posture ($t = 11.583, P = 0.000; t = 10.618, P = 0.000$), TUGT time ($t = 6.922, P = 0.000; t = 6.022, P = 0.000$) and the occurrence of FOG ($t = 3.612, P = 0.001; t = 3.344, P = 0.002$), and FOG-Q scores ($t = 7.915, P = 0.000; t = 6.915, P = 0.000$) decreased, while the BBS scores increased ($t = -4.842, P = 0.000; t = -3.262, P = 0.003$) in short-term VFS and long-term VFS. **Conclusions** For PD patients with HFS but poor axial symptoms efficacy after DBS, the use of VFS significantly improves multifaceted axial symptoms with reliable long-term efficacy.

【Key words】 Parkinson disease; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Motor disorders

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2021YFF1200705), and Tianjin Science and Technology Planning Project (No. 21JCYBJC00450).

Conflicts of interest: none declared

脑深部电刺激术(DBS)作为一种帕金森病(PD)微创可调的治疗方法,可显著改善帕金森病患者震颤、僵直、运动迟缓等运动症状^[1-2]。然而,帕金森病中晚期患者常伴轴性症状,主要表现为步态姿势障碍、冻结步态、平衡障碍、吞咽困难、言语障碍等,严重影响生活质量^[3-5]。脑深部电刺激术后常规采用高频刺激(HFS)模式程控,该刺激模式对运动症状疗效确切,但对轴性症状的改善尚不确定,甚至可能导致轴性症状恶化^[6]。有研究发现,脑深部电刺激术后刺激频率的变化可能会对轴性症状产生影响^[7],采用变频刺激(VFS)模式程控可能减轻帕金森病患者部分轴性症状,但其疗效仍不明确^[8]。目前,针对脑深部电刺激术后采用变频刺激的研究多针对冻结步态短期(1周至4个月)的个案随访研究^[9-10],但尚无采用变频刺激治疗多种轴性症状且随访超过1年的报道。本研究对帕金森病患者脑深部电刺激术后采用变频刺激的患者步态姿势障碍、冻结步态、平衡障碍等多种轴性症状进行长期随访,并对其运动症状、药物应用情况及生活质量的临床疗效进行分析,现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 (1)帕金森病诊断符合《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》^[11]。(2)脑深部电刺激术适应证参照《中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识(第二版)》^[12]。(3)均植入双侧脑深部电极,靶点均为丘脑底核(STN)。(4)术后采用常规高频刺激但对步态姿势障碍、冻结步态等轴性症状改善效果不明显。(5)均采用北京品驰医疗设备股份有限公司生产的脑深部电刺激系统,可进行变频刺激程

控。(6)调整为变频刺激后持续时间超过1年。(7)本研究获得天津大学环湖医院伦理委员会审核批准[审批号:(津环)伦审第(2020-80)号],符合2013年修订的《赫尔辛基宣言》要求。(8)所有患者及其家属均知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)并严重认知功能障碍。(2)合并严重精神疾病。(3)既往有帕金森病相关神经外科手术史。(4)存在严重心脏病、肺部疾病、血液系统疾病等手术禁忌证。(5)脑深部电刺激术后即刻头部CT显示颅内出血。(6)无法配合帕金森病相关量表的临床评估。

3. 一般资料 选择2018年1月至2022年6月在天津大学环湖医院功能神经外科行双侧脑深部电刺激术的12例帕金森病患者。男性8例,女性4例;年龄53~74岁,平均年龄(63.50±6.49)岁;病程6~30年,中位值为8.00(8.00,8.25)年;服药时间为5~25年,中位值7(6,7)年。

二、研究方法

1. 脑深部电刺激术 患者在手术当日停用抗帕金森病药物,局麻下安装立体定位头架(Leksell G型,瑞典Elekta公司)后进行头部CT扫描,之后利用手术计划系统[StealthStation,美国Medtronic公司;SinoPlan,华科精准(北京)医疗设备股份有限公司]将预先扫描的MRI与CT影像融合,然后设置靶点的坐标及植入路径。靶点位置均设置于丘脑底核背外侧(感觉运动区),坐标最初设置为中线旁开11~13 mm、前联合(AC)-后联合(PC)中点后2 mm、平面下2~4 mm;然后根据丘脑底核周边结构细化调整靶点位置,横断面测量靶点至红核上缘中点约为7 mm、外缘约3 mm,冠状位测量靶点至内囊中点至少5 mm。术中采用微电极记录(MER),在靶点上

10 mm 开始进行电生理记录,根据丘脑底核产生特定的电生理表现(高频、高振幅放电,背景噪音高,可见震颤细胞的爆发性放电)确定最终植入靶点位置。将四触点宏电极(L301,北京品驰医疗设备股份有限公司)植入后进行术中宏电极测试,测试电极各触点阻抗正常,肢体震颤、僵直等症状改善且无不良反应后简易缝合头部切口。即刻复查头部 CT,并排除颅内出血并发症后利用手术导航系统[StealthStation,美国 Medtronic 公司;SinoPlan,华科精准(北京)医疗设备股份有限公司]与术前计划融合后验证靶点位置。最后,患者于全麻状态下植入胸部脉冲发生器(IPG)。

2. 术程控方法 所有患者均于脑深部电刺激术后 1 个月开启刺激,先常规采用高频刺激,频率设置为 130~185 Hz。开启刺激后 1 个月进行随访并调整刺激参数,在高频范围内最大程度调整以改善轴性症状。多次调整后轴性症状控制仍欠佳患者程控模式由高频刺激调整为变频刺激。变频刺激的刺激频率在两种及两种以上频率范围内更替,通常设置为高频与低频交替,高频选择 130~185 Hz,低频选择 60~90 Hz,震颤症状明显患者可设置为高频与高频交替,每种刺激频率持续时间 10~40 s。更换为变频刺激后根据病情控制情况间隔 1~3 个月门诊随访并调整刺激参数,末次随访截至 2024 年 1 月。

3. 临床评估 由同一位神经专科医师对所有患者进行临床评估。临床评估时间:脑深部电刺激术前 1 周且处于药物“关”期(基线),高频刺激结束时(HFS 结束)、变频刺激随访 1 个月(VFS 短期)、变频刺激随访 1 年及以上(VFS 长期)。评估内容包括:(1)轴性症状。包括步态姿势障碍、冻结步态、平衡障碍等。采用统一帕金森病评价量表(UPDRS)-步态姿势评分^[13]评估患者步态姿势障碍严重程度,由 UPDRS II 13 项-跌倒(0~4 分)、UPDRS II 14 项-行走中冻结(0~4 分)、UPDRS II 15 项-行走(0~4 分)及 UPDRS III 27 项-起立(0~4 分)、UPDRS III 28 项-姿势(0~4 分)、UPDRS III 29 项-步态(0~4 分)、UPDRS III 30 项-姿势稳定性(0~4 分)计算得出,总评分 28 分,分数越高、代表步态姿势障碍越严重。采用起立-行走计时测验(TUGT)^[14]评估患者起立、行走、转向等功能移动能力,包括测试总时间(TUGT-时间)和测试中冻结步态出现次数(TUGT-冻结步态次数),TUGT-时间越长表示患者行走能力越差,TUGT-冻

冻结步态次数越多表示患者冻结步态越严重。采用冻结步态问卷(FOG-Q)^[15]评估患者对行走困难的主观感知,主要包括 6 个与冻结步态相关的问题,每个问题 0~4 分,总评分为 24 分,评分越高、冻结步态越严重。采用 Berg 平衡量表(BBS)^[16]评估患者平衡功能,将平衡功能从易到难分为 14 项内容,分别为坐位转换为直立位、独自站立、独自坐位、直立位转换为坐位、床-椅转移、闭眼站立、双足并拢站立、直立位上肢前伸、直立位从地上拾物、转身向后看、转身一周、双足交替踏台阶、双足前后站立、单腿站立,每项 0~4 分,总评分 56 分,分数越低、平衡功能越差。(2)运动症状。包括整体运动症状及震颤、僵直、运动迟缓 3 类核心运动症状。采用统一帕金森病评价量表第三部分(UPDRS III,包括 UPDRS 18~31 项)评估整体运动症状,共 14 项,每项 0~4 分,分别为言语、面部表情、静止性震颤、手部动作性或姿势性震颤、僵直、手指拍打试验、手部运动、轮替动作、腿部灵活性、起立、姿势、步态、姿势稳定性、躯体少动,总评分为 108 分,分数越高、运动功能越差;并同时记录震颤(总分 28 分)、僵直(总分 20 分)、运动迟缓(总分 36 分)评分。(3)用药情况。应用国际通用的左旋多巴日等效剂量(LED D)换算表进行计算^[17],换算公式为 $LED D(mg) = \text{左旋多巴标准片}(mg) \times 1 + \text{左旋多巴控释片}(mg) \times 0.75 + \text{普拉克索}(mg) \times 100 + \text{吡贝地尔}(mg) \times 1 + \text{罗匹尼罗}(mg) \times 20 + \text{司来吉兰}(mg) \times 10 + \text{金刚烷胺}(mg) \times 1 + [\text{左旋多巴标准片}(mg) \times 1 + \text{左旋多巴控释片}(mg) \times 0.75] \times 0.33$ (若同时服用恩他卡朋)。(4)生活质量。采用 39 项帕金森病调查表(PDQ-39)^[18]评估生活质量,分别为身体活动(1~10 项)、日常生活能力(11~16 项)、精神健康(17~22 项)、屈辱感(23~26 项)、社会支持(27~29 项)、认知(30~33 项)、交流(34~36 项)和躯体不适(37~39 项)共 8 个类别 39 项,每一项均根据症状发生频率进行 5 级评分(0~4 分),8 个类别各 12.5 分,总评分为 100 分,分数越高、生活质量越差。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据处理与分析。采用 Shapiro-Wilk 检验对计量资料进行正态性检验。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示。患者基线及脑深部电刺激术后不同程控模式下临床疗效评估项目的比较采用随机区组设计的方差分

表 1 帕金森病患者基线与脑深部电刺激术后不同程控模式下的临床疗效($n = 12, \bar{x} \pm s$)Table 1. Clinical efficacy at baseline and different programming modes after DBS surgery in PD patients ($n = 12, \bar{x} \pm s$)

检查项目	基线(1)	HFS结束(2)	VFS短期(3)	VFS长期(4)
轴性症状				
UPDRS-步态姿势(评分)	21.67 ± 2.59	21.08 ± 2.02	15.08 ± 1.50	15.58 ± 1.66
TUGT-时间(s)	14.13 ± 1.79	13.14 ± 2.10	9.74 ± 1.71	10.18 ± 1.68
TUGT-冻结步态次数(次)	3.25 ± 0.83	3.00 ± 0.91	1.92 ± 0.95	2.00 ± 0.91
FOG-Q(评分)	12.42 ± 1.55	11.67 ± 1.55	7.00 ± 2.12	7.58 ± 2.10
BBS(评分)	28.83 ± 6.19	31.08 ± 5.74	34.92 ± 6.42	33.67 ± 5.15
运动症状(评分)				
UPDRSⅢ-总分	55.50 ± 2.57	42.00 ± 2.04	40.50 ± 1.85	41.33 ± 1.75
UPDRSⅢ-震颤	11.08 ± 2.47	6.75 ± 1.42	7.08 ± 1.44	6.50 ± 1.76
UPDRSⅢ-僵直	10.92 ± 2.36	6.50 ± 1.89	6.17 ± 1.46	6.25 ± 1.64
UPDRSⅢ-运动迟缓	17.67 ± 1.49	12.92 ± 1.50	12.33 ± 1.43	12.50 ± 1.76
LEDD(mg)	619.17 ± 135.54	345.00 ± 64.94	342.92 ± 70.93	358.75 ± 63.91
PDQ-39(评分)	58.75 ± 9.78	42.50 ± 5.27	34.83 ± 7.13	35.17 ± 7.78

UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 统一帕金森病评价量表; TUGT, Timed Up and Go Test, 起立-行走计时测验; FOG-Q, The Freezing of Gait-Questionnaire, 冻结步态问卷; BBS, Berg Balance Scale, Berg 平衡量表; LEDD, levodopa equivalent daily dose, 左旋多巴日等效剂量; PDQ-39, 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire, 39 项帕金森病调查表; HFS, high frequency stimulation, 高频刺激; VFS, variable frequency stimulation, 变频刺激

析, 两两比较采用 LSD-*t* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

本组 12 例帕金森病患者随访时间为 12 ~ 55 个月, 平均 (29.33 ± 13.86) 个月, 均行双侧 STN-DBS, 共植入电极 24 侧, 其中 23 侧采用单负极刺激、1 侧采用双负极刺激。术后均无颅内出血、感染等并发症。(1) 高频刺激程控参数: 左侧电压 1.20 ~ 1.85 V, 平均为 (1.42 ± 0.22) V; 右侧电压为 1.00 ~ 2.30 V, 平均为 (1.59 ± 0.41) V。左侧脉宽为 60 ~ 90 μs , 中位值为 65(60, 70) μs ; 右侧脉宽为 60 ~ 90 μs , 中位值为 65(60, 70) μs 。双侧频率均为 130 ~ 180 Hz, 平均为 (146.67 ± 15.46) Hz。术后首次由高频刺激调整为变频刺激时间为 STN-DBS 术后 3 ~ 51 个月, 中位时间为 6.00(4.80, 13.80) 个月。(2) VFS 短期程控参数: 左侧电压为 1.15 ~ 2.10 V, 平均 (1.73 ± 0.29) V; 右侧电压为 1.20 ~ 2.90 V, 平均为 (1.98 ± 0.62) V。左侧脉宽为 60 ~ 90 μs , 中位值为 70.00(67.50, 70.00) μs ; 右侧脉宽为 60 ~ 90 μs , 中位值 65.00(67.50, 82.50) μs 。所有患者频率均采用高频-低频变频刺激, 高频频率为 130 ~ 180 Hz、中位值为 140.00(130.00, 172.50) Hz, 持续时间 20 ~ 50 s、中位

值为 30.00(30.00, 32.50) s; 低频频率为 60 ~ 80 Hz、中位值为 60(60, 60) Hz, 持续时间为 10 ~ 40 s, 中位值为 30(20, 30) s。(3) VFS 长期程控参数: 左侧电压为 0.85 ~ 2.50 V, 平均为 (1.80 ± 0.49) V; 右侧电压为 0.90 ~ 2.90 V, 平均为 (2.11 ± 0.75) V。左侧脉宽为 60 ~ 90 μs , 中位值为 70(60, 70) μs ; 右侧脉宽 60 ~ 90 μs , 中位值为 70(60, 80) μs 。本组有 10 例患者采用高频-低频变频刺激, 高频频率为 130 ~ 180 Hz、中位值为 135.00(130.00, 147.50) Hz, 持续时间为 15 ~ 50 s、中位值 25(15, 30) s; 低频频率均为 60 Hz, 持续时间为 10 ~ 40 s, 中位值 25.00(16.25, 30.00) s。有 2 例患者采用高频-高频变频刺激, 分别为 180 和 170 Hz 各持续 15 s 交替刺激、180 和 160 Hz 各持续 15 s 交替刺激。

轴性症状改善情况: 基线、HFS 结束、VFS 短期和 VFS 长期患者的各项轴性症状(UPDRS-步态姿势、TUGT-时间、TUGT-冻结步态次数、FOG-Q、BBS) 评分差异具有统计学意义(均 $P = 0.000$; 表 1, 2)。与基线相比较, HFS 结束时 BBS 评分增加($P = 0.008$), 提示高频刺激可改善帕金森病患者的平衡功能; 与基线相比较, VFS 短期和 VFS 长期患者的 UPDRS-步态姿势($P = 0.000, 0.000$)、TUGT-时间($P = 0.000, 0.000$)、TUGT-冻结步态次数($P = 0.000,$

表 2 帕金森病患者基线与脑深部电刺激术后不同程控模式下轴性症状疗效的随机区组设计的方差分析表

Table 2. Table of variance analysis of randomized block design data on axial symptoms at baseline and different programming modes after DBS surgery in PD patients

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
UPDRS-步态姿势					
处理	441.563	3	147.188	91.322	0.000
区组	136.229	11	12.384	7.684	0.000
误差	53.188	33	1.612		
总变异	16 801.000	48			
TUGT-时间					
处理	168.672	3	56.224	38.840	0.000
区组	112.287	11	10.208	7.052	0.000
误差	47.770	33	1.448		
总变异	7 009.890	48			
TUGT-冻结步态次数					
处理	16.750	3	5.583	10.380	0.000
区组	21.417	11	1.947	3.620	0.002
误差	17.750	33	0.538		
总变异	366.000	48			
FOG-Q					
处理	276.167	3	92.056	44.133	0.000
区组	95.667	11	8.697	4.169	0.001
误差	68.833	33	2.086		
总变异	4 926.000	48			
BBS					
处理	265.083	3	88.361	23.531	0.000
区组	1 544.250	11	140.386	37.386	0.000
误差	123.917	33	3.755		
总变异	51 470.000	48			

UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 统一帕金森病评价量表; TUGT, Timed Up and Go Test, 起立-行走计时测验; FOG-Q, The Freezing of Gait-Questionnaire, 冻结步态问卷; BBS, Berg Balance Scale, Berg 平衡量表。The same for Table 3

0.000)、FOG-Q 评分($P = 0.000, 0.000$)均减少, BBS 评分升高($P = 0.000, 0.000$), 提示变频刺激可以改善患者轴性症状; 与 HFS 结束相比较, VFS 短期和 VFS 长期患者的 UPDRS-步态姿势($P = 0.000, 0.000$)、TUGT-时间($P = 0.000, 0.000$)、TUGT-冻结步态次数($P = 0.001, 0.002$)、FOG-Q 评分($P = 0.000, 0.000$)均减少, BBS 评分升高($P = 0.000, 0.003$), 提示变频刺激较高频刺激对轴性症状的改善更加明显; 其余不同时间点各项轴性症状的比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 3)。

术后运动症状、药物应用情况及生活质量改善

情况: 基线、HFS 结束、VFS 短期和 VFS 长期患者的各项运动症状评分(UPDRS III-总分、UPDRS III-震颤、UPDRS III-僵直、UPDRS III-运动迟缓)、LEDD、PDQ-39 评分比较差异具有统计学意义(均 $P = 0.000$; 表 1, 4)。与基线相比, HFS 结束、VFS 短期、VFS 长期的运动症状评分中的 UPDRS III-总分($P = 0.000, 0.000, 0.000$)、UPDRS III-震颤($P = 0.000, 0.000, 0.000$)、UPDRS III-僵直($P = 0.000, 0.000, 0.000$)、UPDRS III-运动迟缓($P = 0.000, 0.000, 0.000$)均减少, 提示高频刺激和变频刺激均可改善患者运动症状; LEDD 降低($P = 0.000, 0.000, 0.000$), 提示高频刺激和变频刺激均可减少抗帕金森病药物剂量; PDQ-39 评分减少($P = 0.000, 0.000, 0.000$), 提示高频磁刺激和变频刺激均可改善患者生活质量。与 HFS 结束相比, VFS 短期和 VFS 长期 PDQ-39 评分减少($P = 0.000, 0.001$), 提示变频刺激较高频刺激更可改善患者生活质量。其余指标比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 5)。

讨 论

帕金森病患者脑深部电刺激术后刺激频率并无明确标准, 根据频率高低划分为高频、中频、低频, 低频范围通常为 60 ~ 90 Hz, 高频通常为 130 ~ 185 Hz, 二者之间为中频。脑深部电刺激术后通常为恒频高频刺激, 即刺激频率恒定, 双侧电极刺激频率一致。而变频刺激作为一种新型刺激模式, 可以实现高频、中频、低频不同频率交替循环。采用品驰脑深部电刺激系统能够以不同的间隔循环上述模式, 无论是传输电脉冲到同一触点还是相邻的 2 个触点^[19]。变频刺激通常是高频与低频循环刺激, 也可是高频-高频、低频-低频刺激频率组合^[20]。变频刺激频率组合尚无固定标准, 只要是不同刺激频率循环刺激均可以看作变频刺激。既往研究报道变频刺激可以克服高频刺激对轴性症状治疗效果不甚明显以及低频刺激对震颤症状改善欠佳的缺点, 变频刺激可以更全面地控制帕金森病患者运动症状及部分轴性症状^[8-9, 19]。Jia 等^[9]于 2015 年首次报告 1 例帕金森病患者脑深部电刺激术后采用变频刺激的疗效, 采用 130 Hz 持续 30 秒和 60 Hz 持续 20 秒交替刺激, 随访 4 个月后患者冻结步态明显改善。王慧敏等^[21]报告 7 例帕金森病患者采用高频刺激后冻结步态未缓解, 采用变频刺激后可有效缓解

表 3 不同时间点帕金森病患者轴性症状的两两比较

Table 3. Pairwise comparison of axial symptoms in PD patients at different time points

组内两两比	UPDRS-步态姿势		TUGT-时间		TUGT-冻结步态次数		FOG-Q		BBS	
	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
(1):(2)	1.120	0.268	2.001	0.054	0.836	0.410	1.271	0.212	-2.845	0.008
(1):(3)	12.703	0.000	8.923	0.000	4.448	0.000	9.186	0.000	-7.686	0.000
(1):(4)	11.737	0.000	8.025	0.000	4.181	0.000	8.186	0.000	-6.106	0.000
(2):(3)	11.583	0.000	6.922	0.000	3.612	0.001	7.915	0.000	-4.842	0.000
(2):(4)	10.618	0.000	6.022	0.000	3.344	0.002	6.915	0.000	-3.262	0.003
(3):(4)	-0.965	0.342	-0.900	0.375	-0.268	0.782	-0.983	0.330	1.580	0.124

表 4 帕金森病患者基线与脑深部电刺激术后不同程控模式下运动症状、药物应用情况及生活质量的随机区组设计的方差分析表

Table 4. Table of variance analysis of randomized block design data on motor symptoms, medication, and the quality of life at baseline and different programming modes after DBS surgery in PD patients

变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值	变异来源	SS	df	MS	F 值	P 值
UPDRSⅢ-总分						UPDRSⅢ-运动迟缓					
处理	1 834.000	3	611.333	158.850	0.000	处理	234.729	3	78.243	48.698	0.000
区组	79.667	11	7.242	1.882	0.079	区组	62.229	11	5.657	3.521	0.002
误差	127.000	33	3.848			误差	53.021	33	1.607		
总变异	98 522.000	48				总变异	9 563.000	48			
UPDRSⅢ-震颤						LEDD					
处理	168.896	3	56.299	33.869	0.000	处理	659 227.083	3	219 742.361	83.919	0.000
区组	104.229	11	9.475	5.700	0.000	区组	294 010.417	11	26 728.220	10.207	0.000
误差	54.854	33	1.662			误差	86 410.417	33	2 618.497		
总变异	3 289.000	48				总变异	9 364 650.000	48			
UPDRSⅢ-僵直						PDQ-39					
处理	192.083	3	64.028	86.536	0.000	处理	4 514.729	3	1 504.910	66.214	0.000
区组	143.417	11	13.038	17.621	0.000	区组	2 066.562	11	187.869	8.266	0.000
误差	24.417	33	0.740			误差	750.021	33	22.728		
总变异	3 030.000	48				总变异	95 311.000	48			

UPDRSⅢ, 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;PDQ-39, 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire, 39项帕金森病调查表。The same for Table 5

表 5 不同时间点帕金森病患者运动症状、药物应用情况及生活质量的比较

Table 5. Pairwise comparison of motor symptoms, medication, and the quality of life at different time points

组内两两比	UPDRSⅢ-总分		UPDRSⅢ-震颤		UPDRSⅢ-僵直		UPDRSⅢ-运动迟缓		LEDD		PDQ-39	
	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值	t 值	P 值
(1):(2)	16.854	0.000	8.232	0.000	12.593	0.000	9.188	0.000	13.124	0.000	8.350	0.000
(1):(3)	18.727	0.000	7.605	0.000	13.533	0.000	10.309	0.000	13.223	0.000	12.292	0.000
(1):(4)	17.690	0.000	8.707	0.000	13.305	0.000	10.000	0.000	12.466	0.000	12.117	0.000
(2):(3)	1.873	0.070	-0.627	0.531	0.940	0.349	1.122	0.268	0.100	0.921	3.941	0.000
(2):(4)	0.836	0.411	0.475	0.638	0.712	0.482	0.812	0.426	-0.658	0.515	3.767	0.001
(3):(4)	-1.036	0.306	1.103	0.276	-0.228	0.814	-0.329	0.749	-0.758	0.454	-0.170	0.865

冻结步态及运动症状。本研究 12 例帕金森病患者脑深部电刺激术后轴性症状在高频刺激模式下控制欠佳,除 BBS 评分外其余轴性症状均无明显改

善;程控模式由高频刺激调整为变频刺激后,与基线相比,VFS 短期和 VFS 长期随访结果显示,变频刺激显著改善帕金森病患者步态姿势障碍、冻结步态

及平衡障碍等多种轴性症状;另外,与 HFS 结束相比,VFS 短期和 VFS 长期随访结果显示,全部轴性症状评分均有改善,表明变频刺激较高频刺激可明显控制各项轴性症状。本研究还对帕金森病患者不同程控模式下运动症状、药物应用情况及生活质量进行分析发现,与基线相比,HFS 结束、VFS 短期和 VFS 长期随访各项运动症状评分(UPDRS III-总分、UPDRS III-震颤、UPDRS III-僵直、UPDRS III-运动迟缓)、LEDD,以及 PDQ-39 评分均有改善;与 HFS 结束相比,VFS 短期和 VFS 长期随访 PDQ-39 评分减少,表明高频刺激和变频刺激可显著改善患者运动症状、减少药物剂量及提高生活质量,变频刺激对于患者生活质量的改善优于高频刺激。此外,VFS 短期和 VFS 长期随访在各项轴性症状、运动症状、药物应用情况及生活质量分别比较,均无明显差异(均 $P > 0.05$),表明变频刺激疗效可长期持续。综合本研究结果,发现变频刺激对于多种帕金森病轴性症状及运动症状的效果显著,且作用持久。变频刺激通常采用高频与低频交替刺激,刺激时间固定为 20~30 秒^[9-10]。本研究采用变频刺激的大部分患者采用高频-低频交替刺激,但部分患者由于震颤症状显著,高频-低频交替并不耐受,在更替为低频时间段内震颤明显,故有 2 例患者选择了高频-高频交替的变频刺激,震颤症状和轴性症状均显著改善。既往研究多为变频刺激治疗帕金森病冻结步态 1 周至 4 个月的短期个案随访研究^[9,21],本研究增加了多种轴性症状的研究,包括步态姿势障碍、冻结步态及平衡障碍;同时,随访时间亦较前述研究明显延长(长期随访平均时间为 29.33 个月)。

目前,变频刺激治疗帕金森病轴性症状的确切机制仍不完全清楚。有研究表明,帕金森病的各种症状可能与特定频段有关,其中, γ 振荡与震颤有关, β 振荡与运动迟缓和僵直有关, θ 振荡与冻结步态有关^[22-23]。变频刺激改善轴性症状的作用机制可能包括两方面:一方面,变频刺激中低频刺激与抑制病理性神经元振荡、增强 γ 波段活动以及改善冻结步态有关^[24-25],同时低频刺激可能会通过电极扩散的电场影响脚桥核的神经活动^[26];另一方面,持续应用恒定高频刺激会导致突触抑制和异常振荡模式的发展^[27],与常规脉冲序列相比,变频刺激通过提供电刺激脉冲传递的时间差来扰乱某些病理振荡,这就能够解释 2 例采用高频-高频刺激的帕金森病患者亦能取得良好的治疗效果。本研究尚存

一定的局限性:未对言语障碍、吞咽困难等轴性症状进行研究,且样本量较小。今后将扩大更多的轴性症状、更大的样本量及更长的随访时间后对变频刺激改善帕金森病轴性症状的疗效进行更深入的研究。

综上所述,对于脑深部刺激术后采用高频刺激但轴性症状控制欠佳的帕金森病患者,采用变频刺激后可显著改善步态姿势障碍、冻结步态、平衡障碍等多种轴性症状,并对运动症状、药物剂量减少及生活质量改善具有良好效果,且长期疗效可靠。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Hariz M, Blomstedt P. Deep brain stimulation for Parkinson's disease[J]. J Intern Med, 2022, 292:764-778.
- [2] Macerollo A, Zrinzo L, Akram H, Foltynic T, Limousin P. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: current trends and future directions [J]. Expert Rev Med Devices, 2020, 17:1063-1074.
- [3] Bohnen NI, Costa RM, Dauer WT, Factor SA, Giladi N, Hallett M, Lewis SJG, Nieuwboer A, Nutt JG, Takakusaki K, Kang UJ, Przedborski S, Papa SM; MDS - Scientific Issues Committee. Discussion of research priorities for gait disorders in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2022, 37:253-263.
- [4] Burtcher J, Moraud EM, Malatesta D, Millet GP, Bally JF, Patoz A. Exercise and gait/movement analyses in treatment and diagnosis of Parkinson's disease[J]. Ageing Res Rev, 2024, 93: 102147.
- [5] Mu L, Chen J, Li J, Nyirenda T, Hegland KW, Beach TG. Mechanisms of swallowing, speech and voice disorders in Parkinson's disease: literature review with our first evidence for the peripheral nervous system involvement[J]. Dysphagia, 2024. [Epub ahead of print]
- [6] Zampogna A, Cavallieri F, Bove F, Suppa A, Castrioto A, Meoni S, Pélissier P, Schmitt E, Bichon A, Lhommée E, Kistner A, Chabardès S, Seigneuret E, Fraix V, Moro E. Axial impairment and falls in Parkinson's disease: 15 years of subthalamic deep brain stimulation[J]. NPJ Parkinsons Dis, 2022, 8:121.
- [7] Dharnipragada R, Denduluri LS, Naik A, Bertogliat M, Awad M, Ikramuddin S, Park MC. Frequency settings of subthalamic nucleus DBS for Parkinson's disease: a systematic review and network meta-analysis [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2023, 116:105809.
- [8] 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.
- [9] Jia F, Guo Y, Wan S, Chen H, Hao H, Zhang J, Li L. Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus for freezing of gait in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21: 1471-1472.
- [10] Wang HM, Jiang Y, Jia FM, Zhang JG, Li LM. Subthalamic nucleus variable frequency electrical stimulation for frozen gait in Parkinson's disease: one case report and literature review[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2017, 33:857-858. [王慧敏, 姜胤, 加福民, 张建国, 李路明. 丘脑底核变频电刺激治疗帕金森病冻结步态一例并文献复习[J]. 中华神经外科杂志,

- 2017, 33:857-858.]
- [11] Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Committee, Neurologist Branch, Chinese Medical Doctor 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.]
- [12] Functional Neurosurgery Group, Neurosurgery Branch, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch, Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurologist Branch, Chinese Medical Doctor Association; China Neuromodulation Union; Chinese Expert Group of Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. Chinese expert consensus on deep brain stimulation therapy for Parkinson's disease (second edition)[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2020, 36:325-337.[中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组, 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学组, 中国神经调控联盟, 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家组. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识(第二版)[J]. 中华神经外科杂志, 2020, 36:325-337.]
- [13] Shin HW, Kim MS, Kim SR, Jeon SR, Chung SJ. Long-term effects of bilateral subthalamic deep brain stimulation on postural instability and gait difficulty in patients with Parkinson's disease[J]. J Mov Disord, 2020, 13:127-132.
- [14] Yoo JE, Jang W, Shin DW, Jeong SM, Jung HW, Youn J, Han K, Kim B. Timed up and go test and the risk of Parkinson's disease: a nation-wide retrospective cohort study [J]. Mov Disord, 2020, 35:1263-1267.
- [15] Kou W, Wang X, Zheng Y, Zhao J, Cai H, Chen H, Sui B, Feng T. Freezing of gait in Parkinson's disease is associated with the microstructural and functional changes of globus pallidus internus[J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14:975068.
- [16] Gulcan K, Guclu-Gunduz A, Yasar E, Ar U, Sucullu Karadag Y, Saygili F. The effects of augmented and virtual reality gait training on balance and gait in patients with Parkinson's disease [J]. Acta Neurol Belg, 2023, 123:1917-1925.
- [17] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2010, 25:2649-2653.
- [18] Peto V, Jenkinson C, Fitzpatrick R, Greenhall R. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease [J]. Qual Life Res, 1995, 4:241-248.
- [19] Jia F, Hu W, Zhang J, Wagle Shukla A, Almeida L, Meng FG, Okun MS, Li L. Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease: rationale and hypothesis [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 39:27-30.
- [20] 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.
- [21] Wang HM, Jiang Y, Zhang X, Meng FG, Zhang K, Zhang JG. The effect of variable frequency stimulation of subthalamic nucleus on freezing gait of patients with Parkinson's disease[J]. Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi, 2017, 33:1124-1127.[王慧敏, 姜胤, 张鑫, 孟凡刚, 张凯, 张建国. 丘脑底核变频电刺激治疗帕金森病冻结步态的研究[J]. 中华神经外科杂志, 2017, 33:1124-1127.]
- [22] 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.
- [23] Chen CC, Yeh CH, Chan HL, Chang YJ, Tu PH, Yeh CH, Lu CS, Fischer P, Tinkhauser G, Tan H, Brown P. Subthalamic nucleus oscillations correlate with vulnerability to freezing of gait in patients with Parkinson's disease [J]. Neurobiol Dis, 2019, 132:104605.
- [24] Birdno MJ, Grill WM. Mechanisms of deep brain stimulation in movement disorders as revealed by changes in stimulus frequency[J]. Neurotherapeutics, 2008, 5:14-25.
- [25] Brown P. Oscillatory nature of human basal ganglia activity: relationship to the pathophysiology of Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2003, 18:357-363.
- [26] Yu K, Ren Z, Hu Y, Guo S, Ye X, Li J, Li Y. Efficacy of caudal pedunculopontine nucleus stimulation on postural instability and gait disorders in Parkinson's disease [J]. Acta Neurochir (Wien), 2022, 164:575-585.
- [27] Grill WM, Snyder AN, Miocinovic S. Deep brain stimulation creates an informational lesion of the stimulated nucleus [J]. Neuroreport, 2004, 15:1137-1140.

(收稿日期:2024-06-11)

(本文编辑:袁云)

欢迎订阅 2024 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)、2020年版(即第9版)和2023年版(即第10版)核心期刊以及国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行人。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,48页,月刊,每月25日出版。每期定价15元,全年12册共计180元。2024年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院C座二楼,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjcn.org(英文)。