

早发型帕金森病丘脑底核脑深部电刺激术后长期随访一例

何平 徐欣 凌至培

【关键词】 帕金森病； 深部脑刺激法； 丘脑底核； 苍白球； 病例报告

【Key words】 Parkinson disease; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Globus pallidus; Case reports

Early-onset Parkinson's disease long-term followed up after subthalamic nucleus deep brain stimulation: one case report

HE Ping¹, XU Xin², LING Zhi-pei³

¹Grade 2021, School of Medicine, Nankai University, Tianjin 300071, China

²Department of Neurosurgery, The First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

³Department of Neurosurgery, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572013, Hainan, China

Corresponding authors: XU Xin (Email: xuxin_16@qq.com); LING Zhi-pei (Email: zhipeilxx@163.com)

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 51 岁, 因肢体僵硬、运动减少 8 年, 加重伴静止性震颤 2 年, 于 2016 年 3 月 13 日收入解放军总医院第一医学中心。患者于 2008 年 (36 岁) 发病, 表现为左上肢活动减少, 以手部动作不灵活为主, 后逐渐进展至左下肢, 出现行走困难, 2010 年外院诊断为帕金森病, 予以多巴丝肼 187.50 mg/次 (2 次/d) 和吡贝地尔 50 mg/次 (2 次/d) 口服, 运动迟缓明显改善, 四肢活动基本正常; 2014 年以来, 上述症状逐渐加重, 以左侧肢体为著, 出现行走起步困难、夜间翻身困难, 伴有四肢远端静止性震颤, 外院增加药物剂量为多巴丝肼 187.50 mg/次 (3 次/d) 和吡贝地尔 50 mg/次 (3 次/d) 口服, 冻结步态改善, 但出现异动症, 严重影响生活质量, 遂于 2016 年 3 月 13 日入院, 预行脑深部电刺激术 (DBS)。入院时左旋多巴日等效剂量 (LEDD) 600 mg/d (多巴丝肼 562.50 mg/d + 吡贝地尔 150 mg/d)。

治疗与随访过程 术前评估: 四肢肌力 5 级, 双

上肢肌张力呈“齿轮”样增高, 以左侧为著, 双下肢肌张力增高; 双手轮替试验笨拙、指鼻试验欠稳准、双侧跟-膝-胫试验无法完成, 后拉试验阳性, 直线行走试验阴性, Romberg 征呈阴性, 感觉系统检查正常, 腓阵挛、踝阵挛阴性, 病理征呈阴性。简易智能状态检查量表 (MMSE) 评分 29 分, 蒙特利尔认知评价量表 (MoCA) 评分 22 分。左旋多巴冲击试验 (LCT) 统一帕金森病评价量表第三部分 (UPDRS III) 评分改善率为 87% (药物“关”期评分 39 分、药物“开”期评分 5 分); 药物“关”期 5 米步行时间 28 秒、步数 60 步、步态冻结 1 次, 药物“开”期 5 米步行时间 6 秒、步数 11 步、无冻结步态, 有异动症。完善各项术前评估, 于 2016 年 3 月 22 日行双侧苍白球内侧部脑深部电刺激术 (GPi-DBS)。患者于局麻下安装 Leksell-G 定位框架 (瑞典 Elekta 公司) 后行头部 CT 扫描, 将 CT 图像与术前 MRI 图像融合, 计算双侧苍白球内侧部框架坐标 (左侧 $x = 117 \text{ mm}$, $y = 103 \text{ mm}$, $z = 115.50 \text{ mm}$; 右侧 $x = 78 \text{ mm}$, $y = 103 \text{ mm}$, $z = 114.50 \text{ mm}$) 和电极植入角度; 患者全身麻醉, 常规安装立体定位仪 (瑞典 Elekta 公司), 根据制定的手术方案将品驰 L302 电极 (北京品驰医疗设备股份有限公司) 植入计划靶点, 以记录到苍白球内侧部电生理信号特征的路径作为电极植入通道, 然后植入品

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2024.07.009

作者单位: 300071 天津, 南开大学医学院 2021 级 (何平); 100853 北京, 解放军总医院第一医学中心神经外科医学部 (徐欣); 572013 三亚, 解放军总医院海南医院神经外科 (凌至培)

通讯作者: 徐欣, Email: xuxin_16@qq.com; 凌至培, Email: zhipeilxx@163.com

表 1 GPi-DBS 术后随访 11 个月过程中的程控参数**Table 1.** Program control parameters during the 11-month follow-up after GPi-DBS

时间	刺激靶点	电压 (V)	脉宽 (μ s)	频率 (Hz)
开启刺激	左侧 GPi(单极刺激:C+5-)	1.00	60	130
	右侧 GPi(单极刺激:C+1-)	1.00	60	130
术后 1 个月	左侧 GPi(单极刺激:C+5-)	2.80	80	110
	右侧 GPi(单极刺激:C+1-)	2.90	80	110
术后 3 个月	左侧 GPi(单极刺激:C+7-)	2.80	90	150
	右侧 GPi(单极刺激:C+3-)	3.50	100	150
术后 6 个月	左侧 GPi(单极刺激:C+7-)	3.20	90	160
	右侧 GPi(双负极刺激:C+3-4-)	3.40	90	160
术后 11 个月	左侧 GPi(三负极刺激:C+6-7-8-)	2.60	90	160
	右侧 GPi(三负极刺激:C+2-3-4-)	3.45	110	160

+, positive pole, 正极; -, negative pole, 负极。GPi, globus pallidus internus, 苍白球内侧部

表 2 GPi-DBS 与 STN-DBS 术后 1 年疗效的比较**Table 2.** Comparison of GPi-DBS and STN-DBS 1-year after surgery

观察项目	GPi-DBS	STN-DBS
LEDD(mg/d)	600	600
PDQ-39(评分)	59	36
药物“关”期 UPDRS III(刺激开启/关闭, 评分)	36/ 55	13/53
药物“关”期 5 米步行时间(刺激开启/关闭, s)	52/512	16/80
药物“关”期冻结步数(刺激开启/关闭, 步)	2/ 15	0/ 5
药物“开”期 UPDRS III(刺激开启/关闭, 评分)	6/ 8	4/ 8
药物“开”期 5 米步行时间(刺激开启/关闭, s)	13/ 14	12/13
药物“开”期冻结步数(刺激开启/关闭, 步)	0/ 0	0/ 0

GPi, globus pallidus internus, 苍白球内侧部; STN, subthalamic nucleus, 丘脑底核; DBS, deep brain stimulation, 脑深部电刺激术; 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; UPDRS III, Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, 统一帕金森病评价量表第三部分

弛 G102RZ 脉冲发生器(北京品驰医疗设备股份有限公司)。于术后 4 周开启刺激, 电压 1.00 V、脉宽 60 μ s、频率 130 Hz, 仅异动症明显改善, 冻结步态反而加重。经 11 个月程控(表 1), 冻结步态仍较严重, 因此 GPi-DBS 术后 1 年后决定更换刺激靶点为丘脑底核(STN)。于 2017 年 2 月 26 日再次行双侧 STN-DBS, 手术过程同 GPi-DBS, 丘脑底核框架坐标为左侧 $x = 111$ mm、 $y = 104$ mm、 $z = 107$ mm, 右侧 $x = 85.50$ mm、 $y = 104$ mm、 $z = 107$ mm。术后 2 周开启刺激, 冻结步态和僵直缓解。GPi-DBS 和 STN-DBS 术后 1 年疗效见表 2。STN-DBS 术后随访 7 年, 包括门诊随访和线上远程调程控参数(表 3)。至 2024 年

表 3 STN-DBS 术后随访 7 年过程中的程控参数**Table 3.** Program control parameters during 7-year follow-up after STN-DBS

时间	刺激靶点	电压 (V)	脉宽 (μ s)	频率 (Hz)
开启刺激	左侧 STN(单极刺激:C+6-)	1.50	60	160
	右侧 STN(单极刺激:C+2-)	2.00	70	160
术后 1 个月	左侧 STN(单极刺激:C+6-)	2.10	60	160
	右侧 STN(双负极刺激:C+2-4-)	3.30	80	160
术后 3 个月	左侧 STN(单极刺激:C+6-)	2.90	60	160
	右侧 STN(双负极刺激:C+2-4-)	3.50	80	160
术后 6 个月	左侧 STN(单极刺激:C+6-)	3.50	60	160
	右侧 STN(双负极刺激:C+2-4-)	3.50	80	160
术后 1 年	左侧 STN(单极刺激:C+6-)	3.55	90	165
	右侧 STN(双负极刺激:C+2-4-)	3.55	80	165
术后 2 年	左侧 STN(单极刺激:C+6-)	3.70	90	165
	右侧 STN(双负极刺激:C+2-4-)	3.60	80	165
术后 3 年	左侧 STN(单极刺激:C+6-)	3.75	90	165
	右侧 STN(双负极刺激:C+2-4-)	3.70	70	165
术后 4 年	左侧 STN(单极刺激:C+6-)	3.75	90	165
	右侧 STN(双负极刺激:C+2-4-)	3.70	70	165
术后 5 年	左侧 STN(单极刺激:C+6-)	3.85	90	150
	右侧 STN(双负极刺激:C+2-4-)	3.85	70	150
术后 6 年	左侧 STN(单极刺激:C+7-)	3.75	80	130
	右侧 STN(双负极刺激:C+2-4-)	3.75	80	130
术后 7 年	左侧 STN(单极刺激:C+7-)	3.55	80	125
	右侧 STN(双负极刺激:C+2-4-)	3.45	80	125

+, positive pole, 正极; -, negative pole, 负极。STN, subthalamic nucleus, 丘脑底核

4 月随访时, UPDRS IV 评分为 3 分、冻结步态问卷(FOG-Q)评分为零、39 项帕金森病调查表(PDQ-39)评分 16 分, 遂调整药物剂量为多巴丝肼 62.50 mg/次(3 次/d)和吡贝地尔 50 mg/次(2 次/d)口服, 即左旋多巴日等效剂量为 250 mg/d。

讨 论

帕金森病是一种慢性进展性疾病, 随病程进展, 患者逐渐丧失基本生活和工作能力, 中晚期可出现开关现象、剂末现象、异动症等运动并发症。药物治疗效果欠佳的患者可以选择脑深部电刺激术^[1-2], 可明显改善运动症状。然而对于早发型帕金森病患者, 脑深部电刺激术能否延缓疾病进展, 患者能否长期获益尚待进一步研究。Krause 等^[3]的研究显示, STN-DBS 可以有效改善有或无遗传背景的早发(≤ 50 岁)型帕金森病患者的运动和非运动症

状,但仅随访至术后12个月,缺乏更长期的随访结果。本文早发型帕金森病患者因病程中出现异动症影响平衡功能,结合患者诉求,采取GPi-DBS,经过近1年疗效随访,发现冻结步态改善欠佳,遂更换刺激靶点为丘脑底核,随访至STN-DBS术后7年,获得长期运动改善,生活质量提高。

脑深部电刺激术可以有效改善帕金森病中晚期患者药物“关”期运动症状^[4]。丘脑底核和苍白球内侧部均为刺激靶点,但二者作用特点不同^[5]。在改善静止性震颤、运动迟缓等运动症状方面,双侧STN-DBS与双侧GPi-DBS相当,且双侧STN-DBS可以在程控后期适当减少拟多巴胺药剂量。Okun等^[6]发现,术后7个月STN-DBS和GPi-DBS对僵直、运动迟缓的改善效果最佳,术后6和12个月两个靶点的改善作用无明显差异。本文患者GPi-DBS和STN-DBS术后1年疗效对比发现,与GPi-DBS相比,药物“关”期STN-DBS在改善UPDRSⅢ评分、5米步行时间和冻结步数方面更有优势,与早期研究结果相一致:药物“关”期电刺激丘脑底核,运动评分较苍白球内侧部核团改善更明显^[7]。

GPi-DBS和STN-DBS分别通过直接刺激苍白球内侧部和减少拟多巴胺药剂量达到缓解异动症的目的^[8-10]。GPi-DBS于术后3个月时需主动刺激控制异动症,即使未予刺激,GPi-DBS也可持续12个月控制运动障碍,归因于其对多巴胺能通路的长期影响;此外,GPi-DBS对异动症的抑制独立于药物治疗,可灵活调整剂量(防止药物剂量减少带来的不良反应),且不增加其他运动障碍,使GPi-DBS在以异动症为主要运动障碍的帕金森病的治疗中处于优先地位。电刺激苍白球内侧部后冻结步态加重,改变刺激靶点为丘脑底核后,经长期随访运动症状和生活质量明显改善。既往研究未显示两种治疗方式在冻结步态方面的差异^[9,11],但本文患者电刺激苍白球内侧部冻结步态逐渐加重,升高刺激电压并不能缓解,同样电刺激丘脑底核在相似刺激电压下减小脉宽、基本保持刺激频率,可以改善冻结步态;患者改变刺激靶点后获得长期疗效,并经长期随访发现,STN-DBS在冻结步态方面的疗效优于GPi-DBS,这是首次在同一例患者中对2个刺激靶点均随访1年并对比二者疗效,确实显示出不同刺激靶点在冻结步态方面的差异,但其具体机制尚待进一步研究。

有研究显示,STN-DBS改善运动症状可以持续

10年,但是改善幅度随时间推移而减小^[12-13]。一项多中心双盲研究显示,帕金森病患者STN-DBS术后5~6年运动症状尤其是静止性震颤、僵直和运动迟缓仍较基线明显改善^[1]。本文患者STN-DBS术后UPDRSⅢ评分减少,术后2年运动症状趋于稳定,刺激电压、脉宽、频率也趋于稳定,术后7年PDQ-39评分降低,无论是药物“关”期还是“开”期,STN-DBS均表现出明显疗效。针对早发型帕金森病患者的队列研究结果显示,STN-DBS具有较高的运动改善率^[3,14]。本文患者发病后8年行脑深部电刺激术,STN-DBS术后随访7年,疾病进展缓慢,药物种类少、剂量小即可改善症状、维持日常生活。因此认为,STN-DBS作为早发型帕金森病的治疗方法,不仅较标准药物治疗更显著改善运动症状,而且在其他关键方面如生活质量和日常生活活动能力方面亦受益^[3]。STN-DBS联合药物可以更好地改善运动症状。

左旋多巴诱导的运动障碍是帕金森病进展过程中的药物不良反应,在早发型帕金森病患者中较为常见,且运动障碍严重程度与体重减轻和社交减少有关^[15]。一项针对早发型帕金森病的队列研究显示,STN-DBS疗效与术前评估中运动症状对左旋多巴的反应性显著相关^[3]。因此,STN-DBS术后应适当减少左旋多巴剂量,以降低早发型帕金森患者左旋多巴诱导的运动障碍风险。

脑深部电刺激术具有可调控、可逆转的优势。随着帕金森病进展,可通过控制输出电压以改善患者生活质量。程控是通过编程方式改变输出电流强度,从而延缓疾病进展,包括电压、频率、脉宽和触点等基本要素,尤以电压发挥主要作用^[16]。本文患者程控电压自STN-DBS术后6个月至7年一直保持在相对稳定状态,充分说明帕金森病也保持在相对稳定状态。相对于帕金森病的进展性,程控参数保持稳定进一步说明脑深部电刺激术具有延缓疾病进展的作用。一项为期5年的随访研究显示,帕金森病患者STN-DBS术后1~5年电压一直保持在稳定水平,且术后5年呈现更低的病死率^[17]。另一项10年随访研究发现,双侧STN-DBS可以延长患者生存时间^[18]。

本文报道1例早发型帕金森病STN-DBS术后随访7年的病例,异动症、冻结步态、生活质量均明显改善;同时程控参数一直保持稳定也证实STN-DBS可延缓疾病进展。综上所述,早发型帕金森病患者

行 STN-DBS 术可以改善运动症状,延缓疾病进展。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bucur M, Papagno C. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a Meta-analysis of the long-term neuropsychological outcomes[J]. *Neuropsychol Rev*, 2023, 33:307-346.
- [2] Niu CS, Xiong C. The achievement and prospect of deep brain stimulation for the treatment of movement disorders [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2020, 20:1027-1031.[牛朝诗,熊赤.脑深部电刺激治疗运动障碍性疾病现状与展望[J].中国现代神经疾病杂志,2020,20:1027-1031.]
- [3] Krause P, Reimer J, Kaplan J, Borngreber F, Schneider GH, Faust K, Kühn AA. Deep brain stimulation in Early Onset Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2022, 13:1041449.
- [4] Vitek JL, Starr PA. Studies of deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19:807-808.
- [5] Peng L, Fu J, Ming Y, Zeng S, He H, Chen L. The long-term efficacy of STN vs GPi deep brain stimulation for Parkinson disease: a meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97: e12153.
- [6] Okun MS, Fernandez HH, Wu SS, Kirsch-Darrow L, Bowers D, Bova F, Suelter M, Jacobson CE 4th, Wang X, Gordon CW Jr, Zeilman P, Romrell J, Martin P, Ward H, Rodriguez RL, Foote KD. Cognition and mood in Parkinson's disease in subthalamic nucleus versus globus pallidus interna deep brain stimulation: the COMPARE trial[J]. *Ann Neurol*, 2009, 65:586-595.
- [7] Thies T, Jergas H, Mücke D, Brandt GA, Visser-Vandewalle V, Pinto S, Barbe MT. The effects of STN-DBS on motor speech: a longitudinal articulo-graphic study [J]. *Brain Stimul*, 2023, 16: 1598-1600.
- [8] Zhao Z, Ren Z, Hu Y, Yu K, Yin F, Li J, Zhang G. Long-term follow-up of pallidal deep brain stimulation for craniocervical dystonia: is the globus pallidus internus the best target [J]? *Neurosurg Focus*, 2024, 56:E16.
- [9] Mirza S, Yazdani U, Dewey Iii R, Patel N, Dewey RB Jr, Miocinovic S, Chitnis S. Comparison of globus pallidus interna and subthalamic nucleus in deep brain stimulation for Parkinson disease: an institutional experience and review [J]. *Parkinsons Dis*, 2017:ID3410820.
- [10] Zhao GR, Cheng YF, Yin SY. Advances in the surgical treatment of Parkinson's disease [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2022, 22:253-262.[赵光锐,程轶峰,尹绍雅.帕金森病外科治疗进展[J].中国现代神经疾病杂志,2022,22:253-262.]
- [11] Golfè Andreasi N, Rispoli V, Contaldi E, Colucci F, Mongardi L, Cavallo MA, Sensi M. Deep brain stimulation and refractory freezing of gait in Parkinson's disease: improvement with high-frequency current steering co-stimulation of subthalamic nucleus and substantia nigra [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13:280-283.
- [12] Limousin P, Foltynie T. Long-term outcomes of deep brain stimulation in Parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15: 234-242.
- [13] Park HR, Im HJ, Park J, Yoon BW, Lim YH, Song EJ, Kim KR, Lee JM, Park K, Park KH, Park HJ, Shin JH, Woo KA, Lee JY, Park S, Kim HJ, Jeon B, Paek SH. Long-term outcomes of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for patients with Parkinson's disease: 10 years and beyond [J]. *Neurosurgery*, 2022, 91:726-733.
- [14] Krack P, Volkmann J, Tinkhauser G, Deuschl G. Deep brain stimulation in movement disorders: from experimental surgery to evidence-based therapy [J]. *Mov Disord*, 2019, 34:1795-1810.
- [15] Pahwa R, Isaacson S, Jimenez-Shaheed J, Malaty IA, Deik A, Johnson R, Patni R. Impact of dyskinesia on activities of daily living in Parkinson's disease: results from pooled phase 3 ADS-5102 clinical trials [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 60:118-125.
- [16] Meng FG, Zhang JG. Adaptive deep brain stimulation for motor disorders [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2022, 22:217-223.[孟凡刚,张建国.自适应脑深部电刺激治疗运动障碍性疾病研究进展[J].中国现代神经疾病杂志,2022,22:217-223.]
- [17] Toft M, Lilleeng B, Ramm-Petersen J, Skogseid IM, Gundersen V, Gerds R, Pedersen L, Skjelland M, Røste GK, Dietrichs E. Long-term efficacy and mortality in Parkinson's disease patients treated with subthalamic stimulation [J]. *Mov Disord*, 2011, 26: 1931-1934.
- [18] Ngoga D, Mitchell R, Kausar J, Hodson J, Harries A, Pall H. Deep brain stimulation improves survival in severe Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85:17-22.

(收稿日期:2024-06-04)

(本文编辑:彭一帆)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件统计分析方法的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿中的统计分析方法一律要求明确研究设计方法,以及详细描述资料性质和结果,具体要求如下:

1. 研究设计方法 要求交代研究设计的名称和主要方法。如调查设计应写明是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究;实验设计应写明具体设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交叉设计等;临床试验设计应写明属于第几期临床试验,采用何种盲法措施等。应围绕“重复、随机、对照、均衡”四项基本原则进行概要说明,尤其要说明如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

2. 资料及结果的表达与描述 采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示近似服从正态分布的计量资料,采用中位数和四分位数间距 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示呈偏态分布的计量资料;采用相对数构成比(%)或率(%)表示计数资料,用相对数构成比时分母不能小于20。应写明所用统计分析方法的具体名称、统计量具体值,应尽可能给出确切的P值;当涉及总体参数时,在给出显著性检验结果的同时,给出95%CI。