

罕见运动障碍疾病神经调控治疗进展

董文文 邱畅 徐恠琛 杨岸超 章文斌

【摘要】 罕见运动障碍疾病的传统药物治疗效果有限,而脑深部电刺激术、脊髓电刺激术,以及经颅磁刺激、经颅直流电刺激和电休克疗法等神经调控技术的兴起为罕见运动障碍疾病的治疗带来新的希望。本文系统回顾并总结上述侵入性和非侵入性神经调控技术在脊髓小脑性共济失调、亨廷顿病、神经棘红细胞增多症等多种罕见运动障碍疾病中的应用及疗效,以为神经调控技术在罕见运动障碍疾病中的应用提供指导。

【关键词】 动作障碍; 电刺激疗法; 物理刺激; 经颅磁刺激; 综述

Progress on neuromodulation for treatment of rare movement disorders

DONG Wen-wen¹, QIU Chang¹, XU Yi-chen², YANG An-chao^{2,3}, ZHANG Wen-bin¹

¹Department of Functional Neurosurgery, The Affiliated Brain Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, Jiangsu, China

²Center of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital; Beijing Neurosurgical Institute; Beijing Key Laboratory of Neurostimulation, Capital Medical University, Beijing 100070, China

³National Engineering Research Center for Neuromodulation, Beijing 100084, China

Corresponding authors: ZHANG Wen-bin (Email: wenbinzhang@njmu.edu.cn);

YANG An-chao (Email: yang.anchao@163.com)

【Abstract】 Traditional pharmacological treatments for rare movement disorders have limited efficacy. However, the emergence of neuromodulation technique such as deep brain stimulation (DBS), spinal cord stimulation (SCS), transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial direct current stimulation (tDCS) and electroconvulsive therapy (ECT) offers new hope for patients with rare movement disorders. This review systematically summarizes the application and efficacy of both invasived and non-invasived neuromodulation techniques in treating various rare movement disorders, including spinocerebellar ataxia (SCA), Huntington's disease (HD), and neuroacanthocytosis (NA), etc.. The aim is to provide guidance for the application of neuromodulation technique in rare movement disorders.

【Key words】 Movement disorders; Electric stimulation therapy; Physical stimulation; Transcranial magnetic stimulation; Review

This study was supported by Key Research and Development Program of Jiangsu Science and Technology Project (No. BE2022049, BE2022049-1).

Conflicts of interest: none declared

罕见运动障碍疾病是一类涉及复杂遗传学及

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2025.01.006

基金项目:江苏省重点研发计划产业前瞻与关键技术研发项目(项目编号:BE2022049);江苏省重点研发计划产业前瞻与关键技术研发项目(项目编号:BE2022049-1)

作者单位:210029 南京医科大学附属脑科医院功能神经外科(董文文,邱畅,章文斌);100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科学中心 首都医科大学北京市神经外科研究所 神经电刺激研究与治疗北京市重点实验室(徐恠琛,杨岸超);100084 北京,神经调控国家工程研究中心(杨岸超)

通讯作者:章文斌,Email:wenbinzhang@njmu.edu.cn;杨岸超,Email:yang.anchao@163.com

病理学机制的神经系统疾病,主要包括脊髓小脑性共济失调(SCA)、亨廷顿病(HD)、神经棘红细胞增多症(NA)、Holmes 震颤(HT)、副肿瘤综合征(PNS)、多巴反应性肌张力障碍(DRD)、肝豆状核变性(HLD)及发作性非运动诱发性运动障碍(PKD)等。此类疾病常伴显著的运动障碍及非运动症状,严重影响患者生活质量。由于这些疾病的病因和发病机制存在明显异质性,其治疗长期面临挑战,传统药物和物理治疗仅可改善运动障碍症状但疗效因人而异且无法长期持续,对非运动症状无效,故亟待寻求一种新的长期有效的治疗方法。近年

来,神经调控技术的快速发展为罕见运动障碍疾病的对症治疗提供了希望,其通过靶向神经回路中特定结构调节异常神经活动,从而缓解临床症状并改善生活质量。本文拟总结脑深部电刺激术(DBS)、脊髓电刺激术(SCS)等侵入性神经调控技术和经颅磁刺激(TMS)、经颅直流电刺激(tDCS)、电休克疗法(ECT)等非侵入性神经调控技术在上述罕见运动障碍疾病中的应用及疗效,同时探讨其在缓解非运动症状、改善生活质量方面的潜力,并指出未来研究方向和技术改进的可能性。

一、侵入性神经调控技术

1. 脑深部电刺激术 系指在大脑相应神经核团或特定脑区植入刺激电极,通过电刺激调控相关核团或脑区功能,从而达到改善症状之目的。目前在帕金森病(PD)、特发性震颤(ET)等常见运动障碍疾病中的疗效已取得广泛认可^[1]。随着适应证的不断拓展,其在罕见运动障碍疾病的治疗中亦颇具临床应用前景与发展潜力,亟待进行相应的临床研究以确定其治疗效果。(1) 脊髓小脑性共济失调:目前关于脑深部电刺激治疗术脊髓小脑性共济失调的相关研究较少。Cury 等^[2]于 2019 年报告 1 例 SCA3 型患者双侧齿状核(DN)脑深部电刺激术的随访结果,术后 6 个月震颤症状改善 30%,共济失调等级量表(SARA)评分降低 22%。根据随机双盲交叉试验结果,慢性脊髓小脑性共济失调患者(14 例)予以小脑经颅磁刺激(1 Hz)治疗后,对其中 SARA 评分降低 > 30% 的患者(5 例)进一步行 DN-DBS,术后 6 个月刺激靶点为双侧齿状核且邻近齿状核丘脑束的 SCA3 型患者(2 例)SARA 和 Fahn-Tolosa-Marin 震颤评价量表(FTMTRS)评分均较术前降低^[3]。此外,以丘脑腹中间核(Vim)或苍白球内侧部(GPi)为靶点的脑深部电刺激术对改善震颤症状亦具有较好疗效,但于共济失调症状无效。上述研究初步表明,脑深部电刺激术可以显著改善脊髓小脑性共济失调患者的震颤和共济失调症状,然而尚待扩大样本量及延长随访时间以进一步评估其疗效^[4]。(2) 亨廷顿病:脑深部电刺激术目前已在亨廷顿病的治疗中取得显著疗效,电极植入后统一亨廷顿病评价量表(UHDRS)舞蹈样症状子评分较基线改善 40% ~ 60% ($P < 0.05$),且针对舞蹈样症状的疗效可持续至术后 30 个月^[5]。此外,针对脑深部电刺激术后 UHDRS 评分改善率的研究发现,舞蹈样症状子评分改善率高于总评分改善率^[6],提示脑深部电刺激术

适用于以舞蹈样症状为主的亨廷顿病患者。苍白球外侧部(GPe)和苍白球内侧部均为脑深部电刺激术的有效刺激靶点,且二者治疗效果相当^[7],其中 Vim-DBS 的证据更佳。此外,苍白球外侧部与苍白球内侧部交界区可能也是潜在刺激靶点,晚近研究发现其缓解舞蹈样症状的疗效优于单纯 GPi-DBS,且可根据方向性电极提供的电极位置和刺激参数预判疗效,对于创建组织激活体积(VTA)具有高度灵活性;但亨廷顿病患者的脑萎缩主要以基底节微观结构改变为主,使苍白球外侧部与苍白球内侧部边界难以区分,为精准靶点刺激带来挑战^[8]。存在偏侧舞蹈样症状的患者在丘脑腹中间核和丘脑腹外核(Vop)区域表现出与舞蹈样动作同步的过度活跃神经元放电,针对上述两个区域进行丘脑切开术可以缓解舞蹈样症状^[8];研究表明,脑深部电刺激术可通过对上述两个靶点产生功能性损伤达到与丘脑切开术相似的效果^[9]。根据 Bonomo 等^[7]总结的最佳刺激参数程控范围:电压 1.3 ~ 4.8 V、脉宽 52 ~ 450 μ s、频率 40 ~ 180 Hz。一般认为,40 Hz 的低频刺激即可使亨廷顿病患者的舞蹈样症状和肌张力障碍症状改善,若刺激频率增加至 130 Hz 则有可能导致运动迟缓症状恶化^[7];但亦有研究指出,唯有 180 Hz 的高频刺激方可使舞蹈样症状有所改善,而 40 Hz 无效,更支持采用高频刺激^[10]。脑深部电刺激术对于以舞蹈样症状为主要表现的亨廷顿病患者的疗效最佳,但对其他运动症状如肌张力障碍、运动迟缓效果有限,且对认知障碍和情感障碍无积极影响^[9]。程控方式及最佳刺激靶点还有待后续验证。实施手术时可植入方向性电极,从而更好地评估苍白球不同亚区的刺激效果,以获得良好预后。(3) 神经棘红细胞增多症:目前对该病的神经调控治疗报道较少,主要集中于脑深部电刺激术,虽然刺激靶点各异,但均可以使患者获益。对 1 例表现为难治性意向性震颤的神经棘红细胞增多症患者 Vim-DBS 术后长达 22 年的随访结果显示,震颤症状改善明显且生活质量提高^[11]。Meta 分析表明,经 GPi-DBS 治疗后神经棘红细胞增多症患者(27 例)运动症状显著缓解,且以口-下颌肌张力障碍为主要症状者缓解更加明显^[12],而对构音障碍和吞咽障碍则疗效甚小^[13]。但晚近研究证实,GPi-DBS 对不自主发声或构音障碍同样具有良好效果,且其疗效与刺激参数相关,最佳刺激参数为电压 2.5 ~ 3.0 V、脉宽 60 ~ 90 μ s,采用中高频刺激^[14]。丘脑底核(STN)脑

深部电刺激术相关报道较少,但颇具研究前景。脑深部电刺激术治疗神经棘红细胞增多症仍需进一步探索,确定适合靶点及程控参数,并根据患者症状制定个性化方案,以此获得最佳手术治疗效果。

(4) Holmes 震颤:过去30年,脑深部电刺激术已被证实是治疗震颤性疾病的有效方法,具有可逆性、可调控性、双侧手术风险低、不良反应小、效果持续等优势。刺激靶点包括丘脑腹中间核、苍白球内侧部、丘脑底核、丘脑底核后部(PSA)等^[15],尤以丘脑腹中间核和苍白球内侧部最为常用^[16],但最佳靶点仍存争议。丘脑腹中间核是引起各种震颤的关键结构,也是各种震颤性疾病手术治疗的主要靶点。Holmes 震颤亦首选丘脑腹中间核作为刺激靶点,单纯 Vim-DBS 疗效欠佳时,可采用联合刺激靶点(如丘脑底核后部联合丘脑底核)或其他刺激靶点,如此可以更好地缓解舞蹈样症状;同时方便术后参数调整及程控,最大程度减轻患者痛苦^[17]。近年来,丘脑底核后部作为刺激靶点的有效性和安全性得以证实:1例52岁男性 Holmes 震颤患者接受双侧 PSA-DBS 术后1年,FTMTRS 运动评分由术前56分降至37分且未见不良反应,程控参数设置为左侧1-、8+,4 mA,50 μ s 和185 Hz;右侧1-、8+,6.5 mA,40 μ s 和185 Hz^[18]。Holmes 震颤病因多变且病变位置各异,病理生理学机制复杂。探索丘脑腹中间核之外的新靶点以及联合靶点可能是有效缓解症状的新方法。

(5) 副肿瘤综合征:神经调控技术在副肿瘤综合征的对症治疗中发挥重要作用,尤以脑深部电刺激术为首选。丘脑腹中间核是副肿瘤综合征相关震颤的经典刺激靶点,通过 Vim-DBS 高频刺激抑制小脑输入信号的异常放电,减轻震颤症状^[19-20]。此外,PSA-DBS 还可通过调控齿状核-红核-丘脑回路的异常信号转导而改善震颤症状。已有研究初步证实,PSA-DBS 较 Vim-DBS 治疗特发性震颤的震颤控制效果更优:术后12~24个月 PSA-DBS 组 FTMTRS 总评分改善率明显高于 Vim-DBS 组[(66.11 \pm 4.09)%对(55.56 \pm 3.24)% , $P = 0.043$];长期随访前者改善率仍高于后者[(64.89 \pm 3.14)%对(54.44 \pm 2.75)% , $P = 0.012$]^[21]。未来将继续深入探讨副肿瘤综合征的神经病理学机制,特别是通过 fMRI、脑电图(EEG)及局部场电位(LFP)分析,明确震颤相关神经回路的活动模式。此外,神经调控技术的不断发展,如高场强 MRI 兼容脑深部电刺激电极的应用,亦将为患者提供更加精确和个性化的治

疗选择。结合免疫学干预和药物治疗,神经调控技术或可为副肿瘤综合征患者提供多学科综合治疗方案。

(6) 多巴反应性肌张力障碍:对于药物疗效欠佳的难治性多巴反应性肌张力障碍,神经调控技术已成为治疗的新希望。脑深部电刺激术治疗多巴反应性肌张力障碍的经验不多,最佳刺激靶点亦不十分明确。基于 STN-DBS 治疗成人特发性帕金森病的疗效和安全性,有研究以丘脑底核作为刺激靶点采用脑深部电刺激术治疗多巴反应性肌张力障碍,结果显示,肌张力障碍症状显著缓解^[22]。Dong 等^[23]以苍白球内侧部作为刺激靶点采用脑深部电刺激术治疗1例多巴反应性肌张力障碍患者,术后8个月西多伦多痉挛性斜颈评分量表(TWSTRS)总评分(87.2%),以及斜颈严重程度(76.5%)、疼痛(83.3%)和残疾(100%)评分均获得改善,斜颈基本恢复;随访过程中患者出现言语不清和肌肉抽搐等不良反应,但调整刺激参数后不良反应消失。多巴反应性肌张力障碍症状与其他类型肌张力障碍症状类似,以苍白球内侧部作为刺激靶点治疗肌张力障碍的疗效确切,提示采用 GPi-DBS 治疗多巴反应性肌张力障碍安全、有效。

(7) 肝豆状核变性:自2013年即有文献报道脑深部电刺激术在肝豆状核变性治疗中的应用,尤其在缓解患者运动并发症方面取得明显效果。Sidiropoulos 等^[24]在2013年报告1例肝豆状核变性伴中重度肌张力障碍患者的治疗经过,表明经双侧 GPi-DBS 治疗后症状可改善14%、生活质量和照料者负担总体指标改善约为50%;2019年,Low 等^[25]报告1例肝豆状核变性伴严重手臂震颤和左臂肌张力障碍患者,经双侧 PSA-DBS(左侧3 V、60 μ s、120 Hz,右侧5 V、180 μ s、120 Hz)治疗后2年,手臂震颤和左臂肌张力障碍症状显著改善。尽管不同核团的脑深部电刺激术在控制震颤和肌张力障碍方面均具有较好疗效,但相关报道较少,靶点选择不一旦争论较大,尚待进一步开展多中心临床试验,以选择最佳靶点进行个性化治疗并为术后参数调整提供经验,最大程度改善症状。

(8) 发作性非运动诱发性运动障碍:脑深部电刺激术治疗发作性非运动诱发性运动障碍的刺激靶点通常为苍白球内侧部^[26-28]或丘脑腹中间核^[29],二者治疗效果均较好。van Coller 等^[28]于2014年报告2例发作性非运动诱发性运动障碍患者经 GPi-DBS 治疗后6个月的随访结果,1例采用单侧 GPi-DBS,最终刺激参数为左侧苍白球内侧部触点0-、外壳+,电压1.5 V、

脉宽 120 μs 、频率 120 Hz, 术后右侧肢体异常和不由自主痉挛症状完全消失, 未见进一步肌张力障碍发作且停用所有口服药物, 重返工作岗位; 另 1 例患者采用双侧 GPi-DBS, 最终刺激参数为右侧苍白球内侧部电极呈双负极, 电压 2.5 或 1.5 V、脉宽 120 μs 、频率 125 Hz, 左侧苍白球内侧部触点 0-、外壳+, 电压 1.5 V、脉宽 120 μs 、频率 125 Hz, 术后肌张力障碍症状缓解^[28]。上述 2 例患者术后均未出现刺激相关不良反应^[28], 提示对于标准药物治疗无效的致残性发作性非运动诱发性运动障碍患者, 脑深部电刺激术是一种可行的治疗方案, 但尚待纳入更大样本量进一步评估并进行盲法研究。

2. 脊髓电刺激术 脊髓电刺激术作为另一种侵入性神经调控技术, 已经成为治疗慢性神经病理性疼痛的成熟疗法^[30-31], 许多患有运动障碍的患者亦接受脊髓电刺激术^[32]。在过去的 20 年中, 有关脊髓电刺激术的理论研究颇受关注, 包括脊髓步态网络的重组、神经营养因子的分泌、痉挛的减少、通过激活上行通路(主要是脊柱)促进运动同步化^[33], 及对本体感觉输入的调节^[34]等学说, 但具体机制至今尚未阐明。基于上述可能机制, 使得脊髓电刺激术尝试应用于一些罕见运动障碍疾病的治疗。2014 年, Sidiropoulos 等^[35]报告 1 例接受脊髓电刺激术的 SCA7 型患者的临床疗效及预后结果: 于硬脊膜外 T₁₁ 椎体节段植入电极, 在开启刺激和关闭刺激条件下通过电子步态走道和静态姿势描记法分析步态时空参数和平衡功能, 采用 Tinetti 平衡与步态量表(Tinetti POMA)进行 Tinetti 运动能力测试, 术后 11 个月随访, 未见开启刺激与关闭刺激条件下步态时空参数和平衡功能存在显著差异, 但开启刺激条件下 Tinetti POMA 量表之 Tinetti 移动性测试较关闭刺激条件下增加 3 分, 提示脊髓电刺激术在改善步态和平衡功能方面可能具有临床意义的潜在益处。脊髓电刺激术还可以通过刺激后根神经节, 减少异常反射弧活动或促进神经递质释放, 从而改善运动功能^[36]。尽管脊髓电刺激术治疗副肿瘤综合征的直接应用较少, 但其通过调节脊髓感觉输入间接改善运动回路功能的机制, 为未来副肿瘤综合征的神经调控治疗提供新的方向。腿痛趾动综合征(PLMT)是一种罕见的运动障碍, 其特征为腿部疼痛, 通常伴神经源性特征, 同时出现足趾的非自主运动。据报道, 每天予以 2 次 20 min 的 T₁₀₋₁₁ 椎体节段的电刺激可使疼痛和非自主运动几乎消失, 且这

种影响术后 6 个月仍持续存在, 刺激间期可能复发但频率较低^[37]。另外, 经背侧脊髓电刺激术治疗后腿痛趾动综合征患者的疼痛症状可明显改善, 足趾非自主运动几乎消失, 且在 13 个月的随访期间效果持续存在^[38]。随着对脊髓电刺激术改善运动障碍机制更深层次的探究, 未来脊髓电刺激术有望更广泛应用于其他罕见运动障碍疾病的治疗。

二、非侵入性神经调控技术

1. 经颅磁刺激 是一种非侵入性神经调控技术, 其原理基于法拉第电磁感应定律中的电流可产生磁场, 且该磁场可在大脑特定区域诱导神经元去极化、兴奋或抑制。新近研究表明, 小脑经颅磁刺激可通过调节浦肯野细胞兴奋性, 促进皮质运动激活^[39]。Rodríguez-Labrada 等^[40]提出, 低频刺激一侧小脑时, 通过抑制浦肯野细胞, 导致对侧初级运动皮质(M1)抑制消失, 从而对遗传性小脑性共济失调产生疗效, 推测脊髓小脑性共济失调可能存在相同机制。还有研究发现, 以初级运动皮质作为靶区进行高频重复经颅磁刺激(rTMS)可缓解肝豆状核变性患者的上肢肌张力障碍^[41]。Hao 等^[41]的研究共纳入 60 例伴上肢肌张力障碍的肝豆状核变性患者, 随机分为重复经颅磁刺激组(rTMS 组, 30 例)和假刺激组(30 例), 其中 rTMS 组以初级运动皮质为刺激靶区进行 10 Hz 的重复经颅磁刺激, 共治疗 7 次, 刺激后即刻、第 2 和第 4 周时, rTMS 组 F 值(肌肉振荡频率)和 S 值(肌肉僵硬)均显著降低且低于假刺激组($P < 0.01$); 此外, rTMS 组 Burke-Fahn-Marsden 肌张力障碍量表(BFMDRS)、改良 Ashworth 量表(MAS)、统一 Wilson 病评价量表(UWDRS)和日常生活活动力量表(ADL)评分均低于假刺激组, 提示重复经颅磁刺激可有效缓解肝豆状核变性患者肌肉紧张和僵硬症状并提高生活质量。推测其作用机制可能在于, 肝豆状核变性的核心解剖结构和功能障碍位于基底神经节, 为基底神经节-丘脑皮质-基底神经节平行闭合回路的一部分, 这些回路起源于大脑皮质, 经丘脑返回起源的额叶。因此, 尽管经颅磁刺激直接作用可能仅限于大脑皮质, 但如果该区域是基底神经节回路的一部分, 刺激该区域可影响这些回路的活动并产生临床效应。停止信号任务(SST)一直是探索人脑反应抑制机制的关键范式, 停止信号任务观察到的抑制在很大程度上依赖于额叶-基底神经节网络。以前辅助运动区(pre-SMA)作为刺激靶区经颅磁刺激后进行 fMRI 检查, 可观察

到纹状体和丘脑为红色高亮区域,且变化幅度与停止信号任务的行为变化相关,这表明,经颅磁刺激前辅助运动区可增加纹状体和丘脑的信号量^[42],进一步证实上述观点。值得注意的是,部分肝豆状核变性患者可存在大脑皮质受损。关于亨廷顿病的经颅磁刺激疗效尚存争议^[43],Rahn等^[44]认为,持续4周的重复经颅磁刺激可显著改善亨廷顿病患者的情绪、认知和生活质量;经1 Hz的经颅磁刺激治疗后患者(4例)辅助运动区(SMA)的自主运动明显减少,而5 Hz经颅磁刺激或假刺激后则未见上述改变^[45]。辅助运动区在维持亨廷顿病患者运动控制和执行方面发挥核心作用,且这种作用随着疾病进展而增强,提示辅助运动区可以作为经颅磁刺激的有效靶区。

2. 经颅直流电刺激 是通过嵌入浸泡有盐水的海绵中的2个或多个电池供电电极,向头皮施加低电压的一种直流电非侵入性神经调控技术。经颅直流电刺激对亨廷顿病患者认知(即工作记忆)和运动症状具有改善作用^[43]。经颅直流电刺激在改善大脑连接方面的潜力已在其他临床环境中得到证实。越来越多的证据发现,小脑在亨廷顿病患者的运动、认知和行为症状中扮演重要角色,特别是在小脑与基底神经节之间的连接中断方面^[46]。Bocci等^[47]发现,阳极小脑经颅直流电刺激可提高亨廷顿病患者UHDRS I评分($P = 0.0046$),尤以肌张力障碍评分提高最为显著;而假刺激则未见明显差异($P = 0.330$),提示经颅直流电刺激对小脑与基底神经节连接的有益影响。以背外侧前额皮质(DLPFC)作为靶区对亨廷顿病患者进行阳极经颅直流电刺激可使工作记忆提高,提示认知功能有所改善^[48];与经颅直流电刺激对认知功能改善的相关文献结果相一致^[49],证实经颅直流电刺激在执行功能尤其是工作记忆和注意力方面具有积极影响。小脑经颅直流电刺激有利于改善脊髓小脑性共济失调症状^[50],其作用主要通过修饰浦肯野细胞的兴奋性实现。浦肯野细胞的异常放电模式是脊髓小脑性共济失调最早的病理生理学变化之一,施用弱电流靶向小脑皮质可能是减轻共济失调严重程度和认知障碍的一种有前途的方法。有趣的是,反复经颅直流电刺激可能通过产生突触效能的累积变化并增强小脑与初级运动皮质和皮质关联区的功能连接,从而将单次治疗的积极影响延长至数天、数周甚至数月。研究显示,经颅直流电刺激可显著改

善脊髓小脑性共济失调症状,术后SARA评分 $[(14.53 \pm 7.80)$ 分对 (16.26 ± 7.70) 分]和国际协作共济失调评价量表(ICARS)评分 $[(39.37 \pm 17.33)$ 分对 (44.89 ± 16.73) 分]均较基线降低($P < 0.001$)^[51]。近期一项研究以小脑作为刺激靶区进行经颅直流电刺激,共治疗15次(间隔至少3个月),术后1个月随访显示,7例SCA38型患者改良国际协作共济失调评价量表(MICARS)评分较基线降低,且步态和构音障碍得以改善,其长期疗效正在探索中^[52]。

3. 电休克疗法 电休克疗法可在治疗合并行为心理学疾病的亨廷顿病中发挥积极作用^[43,53],特别是对难治性抑郁症和精神病。一项共纳入27例亨廷顿病患者的电休克疗法临床观察结果证明,26例患者行为症状得到改善,主要涉及抑郁和精神病症状^[43]。电休克疗法对行为症状的改善机制尚不完全明确,其可能通过短期重组大脑连接和网络功能、影响神经生物学系统(如葡萄糖代谢、血流和耗氧量)等途径发挥作用^[54];其他可能机制还包括调节下丘脑和垂体活动、长期神经营养作用及降低炎症反应。然而,电休克疗法对亨廷顿病舞蹈样症状和其他运动症状的影响存在争议:一项系统综述共纳入14项临床研究,其中7项研究发现,电休克疗法可改善运动症状如舞蹈样症状和行走等;3项研究显示运动症状恶化如不自主运动增加等;4项研究发现治疗前后运动症状无明显变化^[43]。其具体疗效尚待进一步探索。

综上所述,神经调控技术在罕见运动障碍疾病的治疗中展现出巨大潜力,尤以脑深部电刺激术为代表,其在多种罕见运动障碍疾病中的应用均取得较好疗效。非侵入性神经调控技术在罕见运动障碍疾病中的应用较少,尚缺乏明确的临床证据支持其疗效,未来有待进一步探索。随着神经调控技术的不断发展,个性化治疗将成为趋势。借助精准的神经影像学技术和基因组学发展,临床医师可以更精确地定位病灶并定制个性化治疗方案;此外,结合脑机接口(BCI)技术的研究,也为实现更高效的神经修复和功能恢复提供可能,以最大程度造福此类患者。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Chang B, Park JJ, Buch VP. Applying normative atlases in deep brain stimulation: a comprehensive review[J]. Int J Surg, 2024, 110:8037-8044.

- [2] Cury RG, França C, Silva V, Barbosa ER, Capato TTC, Lepski G, Duarte KP, Teixeira MJ, Ciampi de Andrade D. Effects of dentate nucleus stimulation in spinocerebellar ataxia type 3[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 69:91-93.
- [3] Cury RG, França C, Duarte KP, Paraguay I, Diniz JM, Cunha P, Galhardoni R, Silva V, Iglesias R, Bissoli AB, Lepski G, Barbosa ER, Teixeira MJ, de Andrade DC. Safety and outcomes of dentate nucleus deep brain stimulation for cerebellar ataxia [J]. *Cerebellum*, 2022, 21:861-865.
- [4] Loeffler MA, Synofzik M, Cebi I, Klocke P, Hormozi M, Gasser T, Gharabaghi A, Weiss D. Case report: deep brain stimulation improves tremor in *FGF-14* associated spinocerebellar ataxia [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:1048530.
- [5] Gonzalez V, Cif L, Biolsi B, Garcia-Ptacek S, Seychelles A, Sanrey E, Descours I, Coubes C, de Moura AM, Corlobe A, James S, Roujeau T, Coubes P. Deep brain stimulation for Huntington's disease: long-term results of a prospective open-label study[J]. *J Neurosurg*, 2014, 121:114-122.
- [6] Wojtecki L, Groiss SJ, Ferrea S, Elben S, Hartmann CJ, Dunnett SB, Rosser A, Saft C, Südmeyer M, Ohmann C, Schnitzler A, Vesper J; Surgical Approaches Working Group of the European Huntington's Disease Network (EHDN). A prospective pilot trial for pallidal deep brain stimulation in Huntington's disease[J]. *Front Neurol*, 2015, 6:177.
- [7] Bonomo R, Elia AE, Bonomo G, Romito LM, Mariotti C, Devigili G, Cilia R, Giossi R, Eleopra R. Deep brain stimulation in Huntington's disease: a literature review [J]. *Neurol Sci*, 2021, 42:4447-4457.
- [8] Steinhardt J, Zittel S, Tadic V, Tronnier V, Moll C, Bäumer T, Münchau A, Rasche D, Brüggemann N. GPi/GPe borderland: a potential sweet spot for deep brain stimulation for chorea in Huntington's disease[J]? *Neurol Res Pract*, 2024, 6:28.
- [9] Sharma M, Deogaonkar M. Deep brain stimulation in Huntington's disease: assessment of potential targets[J]. *J Clin Neurosci*, 2015, 22:812-817.
- [10] Gonzalez-Baez Ardisana P, Solís-Mata JS, Carrillo-Ruiz JD. Neurosurgical therapy possibilities in treatment of Huntington disease: an update [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2024, 125: 107048.
- [11] Cortier J, Vandamme S, Vanhauwaert D, Maenhoudt W, Van Lerbeirghe J, Tack P, Du Four S, Van Damme O. Deep brain stimulation in Bassen-Kornzweig syndrome: still effective after 22 years[J]. *Brain Spine*, 2023, 3:101762.
- [12] He W, Li C, Dong H, Shao L, Yin B, Li D, Ye L, Hu P, Zhang C, Yi W. Pallidus stimulation for chorea-acanthocytosis: a systematic review and Meta-analysis of individual data [J]. *J Mov Disord*, 2022, 15:197-205.
- [13] Miquel M, Spampinato U, Latxague C, Aviles-Olmos I, Bader B, Bertram K, Bhatia K, Burbaud P, Burghaus L, Cho JW, Cuny E, Danek A, Foltynie T, Garcia Ruiz PJ, Giménez-Roldán S, Guehl D, Guridi J, Hariz M, Jarman P, Kefalopoulou ZM, Limousin P, Lipsman N, Lozano AM, Moro E, Ngy D, Rodriguez-Oroz MC, Shang H, Shin H, Walker RH, Yokochi F, Zrinzo L, Tison F. Short and long term outcome of bilateral pallidal stimulation in chorea-acanthocytosis[J]. *PLoS One*, 2013, 8:e79241.
- [14] Xu Y, Yu J, Gao Y, Su Q, Xie H, Liang H, Zheng C. A case of chorea-acanthocytosis with significant improvement of symptoms at one year with deep brain stimulation: case report and literature review[J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1377377.
- [15] Kobayashi K, Katayama Y, Oshima H, Watanabe M, Sumi K, Obuchi T, Fukaya C, Yamamoto T. Multitarget, dual-electrode deep brain stimulation of the thalamus and subthalamic area for treatment of Holmes' tremor[J]. *J Neurosurg*, 2014, 120:1025-1032.
- [16] Wang KL, Wong JK, Eisinger RS, Carbanaru S, Smith C, Hu W, Shukla AW, Hess CW, Okun MS, Ramirez-Zamora A. Therapeutic advances in the treatment of holmes tremor: systematic review[J]. *Neuromodulation*, 2022, 25:796-803.
- [17] Toda H, Nishida N, Iwasaki K. Coaxial interleaved stimulation of the thalamus and subthalamus for treatment of Holmes tremor [J]. *Neurosurg Focus*, 2017, 42(VideoSuppl2):V1.
- [18] Kamo H, Oyama G, Ito M, Iwamuro H, Umemura A, Hattori N. Deep brain stimulation in posterior subthalamic area for Holmes tremor: case reports with review of the literature [J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1139477.
- [19] Paschen S, Forstenpointner J, Becktepe J, Heinzel S, Hellriegel H, Witt K, Helmers AK, Deuschl G. Long-term efficacy of deep brain stimulation for essential tremor: an observer-blinded study [J]. *Neurology*, 2019, 92:e1378-e1386.
- [20] Tsuboi T, Jabarkheel Z, Zeilman PR, Barabas MJ, Foote KD, Okun MS, Wagle Shukla A. Longitudinal follow-up with VIM thalamic deep brain stimulation for dystonic or essential tremor [J]. *Neurology*, 2020, 94:e1073-e1084.
- [21] Fan H, Bai Y, Yin Z, An Q, Xu Y, Gao Y, Meng F, Zhang J. Which one is the superior target: a comparison and pooled analysis between posterior subthalamic area and ventral intermediate nucleus deep brain stimulation for essential tremor [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2022, 28:1380-1392.
- [22] Tormenti MJ, Tomycz ND, Coffman KA, Kondziolka D, Crammond DJ, Tyler-Kabara EC. Bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation for dopa-responsive dystonia in a 6-year-old child[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2011, 7:650-653.
- [23] Dong W, Luo B, Qiu C, Jiang X, Qu X, Zhang L, Liu W, Yan J, Zhang W. Deep brain stimulation for the treatment of dopa-responsive dystonia: a case report and literature review [J]. *World Neurosurg*, 2020, 136:394-398.e5.
- [24] Sidiropoulos C, Hutchison W, Mestre T, Moro E, Prescott IA, Mizrachi AV, Fallis M, Rughani AI, Kalia SK, Lozano A, Fox S. Bilateral pallidal stimulation for Wilson's disease [J]. *Mov Disord*, 2013, 28:1292-1295.
- [25] Low HL, Alexander SK, Misbahuddin A, Gillett GT. Posterior subthalamic area deep brain stimulation for treatment of tremor and dystonia in Wilson's disease[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12: 1304-1306.
- [26] Yamada K, Goto S, Soyama N, Shimoda O, Kudo M, Kuratsu J, Murase N, Kaji R. Complete suppression of paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia by globus pallidus internus pallidal stimulation[J]. *Mov Disord*, 2006, 21:576-579.
- [27] Kaufman CB, Mink JW, Schwalb JM. Bilateral deep brain stimulation for treatment of medically refractory paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia[J]. *J Neurosurg*, 2010, 112:847-850.
- [28] van Coller R, Slabbert P, Vaidyanathan J, Schutte C. Successful treatment of disabling paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia with deep brain stimulation of the globus pallidus internus [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2014, 92:388-392.
- [29] Lohrer TJ, Krauss JK, Burgunder JM, Taub E, Siegfried J. Chronic thalamic stimulation for treatment of dystonic paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia[J]. *Neurology*, 2001, 56: 268-270.
- [30] Mugan D, Vuong QC, Dietz BE, Obara I. Characterization of preclinical models to investigate spinal cord stimulation for neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis [J]. *Pain Rep*, 2025, 10:e1228.
- [31] Alamri A, MacDonald M, Al-Mohammad A, Ricciardi L, Hart MG, Pereira EA. Spinal cord stimulation for spinal cord injury-related pain: a pilot study[J]. *Brain Sci*, 2024, 14:1173.

- [32] Waltz JM. Spinal cord stimulation: a quarter century of development and investigation. A review of its development and effectiveness in 1,336 cases [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1997, 69(1-4 Pt 2):288-299.
- [33] 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.
- [34] Fong AJ, Roy RR, Ichiyama RM, Lavrov I, Courtine G, Gerasimenko Y, Tai YC, Burdick J, Edgerton VR. Recovery of control of posture and locomotion after a spinal cord injury: solutions staring us in the face [J]. *Prog Brain Res*, 2009, 175:393-418.
- [35] Sidiropoulos C, Masani K, Mestre T, Milosevic M, Poon YY, Fallis M, Shah BB, Kalia SK, Popovic MR, Lozano AM, Moro E. Spinal cord stimulation for gait impairment in spinocerebellar ataxia 7 [J]. *J Neurol*, 2014, 261:570-574.
- [36] Thiriez C, Gurruchaga JM, Goujon C, Fénelon G, Palfi S. Spinal stimulation for movement disorders [J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11:543-552.
- [37] Takahashi H, Saitoh C, Iwata O, Nanbu T, Takada S, Morita S. Epidural spinal cord stimulation for the treatment of painful legs and moving toes syndrome [J]. *Pain*, 2002, 96:343-345.
- [38] Raina GB, Piedimonte F, Micheli F. Posterior spinal cord stimulation in a case of painful legs and moving toes [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2007, 85:307-309.
- [39] Shi Y, Zou G, Chen Z, Wan L, Peng L, Peng H, Shen L, Xia K, Qiu R, Tang B, Jiang H. Efficacy of cerebellar transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia type 3: a randomized, single-blinded, controlled trial [J]. *J Neurol*, 2023, 270:5372-5379.
- [40] Rodríguez - Labrada R, Velázquez - Pérez L, Ziemann U. Transcranial magnetic stimulation in hereditary ataxias: diagnostic utility, pathophysiological insight and treatment [J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129:1688-1698.
- [41] Hao W, Wei T, Yang W, Yang Y, Cheng T, Li X, Dong W, Jiang H, Qian N, Wang H, Wang M. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb dystonia in patients with Wilson's disease: a randomized controlled trial [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:783365.
- [42] Watanabe T, Hanajima R, Shirota Y, Tsutsumi R, Shimizu T, Hayashi T, Terao Y, Ugawa Y, Katsura M, Kunimatsu A, Ohtomo K, Hirose S, Miyashita Y, Konishi S. Effects of rTMS of pre-supplementary motor area on fronto basal ganglia network activity during stop-signal task [J]. *J Neurosci*, 2015, 35:4813-4823.
- [43] Jose L, Martins LB, Cordeiro TM, Lee K, Diaz AP, Ahn H, Teixeira AL. Non-invasive neuromodulation methods to alleviate symptoms of Huntington's disease: a systematic review of the literature [J]. *J Clin Med*, 2023, 12:2002.
- [44] Rahn C, Peterson K, Lamb E. Repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder in Huntington disease patient with improvement in neuropsychiatric and movement symptoms: a case report [J]. *Case Rep Neurol*, 2024, 16:79-84.
- [45] Brusa L, Versace V, Koch G, Bernardi G, Iani C, Stanzione P, Centonze D. Improvement of choreic movements by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in Huntington's disease patients [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58:655-656.
- [46] Franklin GL, Camargo CHF, Meira AT, Lima NSC, Teive HAG. The role of the cerebellum in Huntington's disease: a systematic review [J]. *Cerebellum*, 2021, 20:254-265.
- [47] Bocci T, Balosio D, Ferrucci R, Sartucci F, Priori A. Cerebellar direct current stimulation (ctDCS) in the treatment of Huntington's disease: a pilot study and a short review of the literature [J]. *Front Neurol*, 2020, 11:614717.
- [48] Eddy CM, Shapiro K, Clouter A, Hansen PC, Rickards HE. Transcranial direct current stimulation can enhance working memory in Huntington's disease [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 77:75-82.
- [49] Begemann MJ, Brand BA, Čurčić-Blake B, Aleman A, Sommer IE. Efficacy of non - invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: a meta - analysis [J]. *Psychol Med*, 2020, 50:2465-2486.
- [50] Maas RPPWM, Teerenstra S, Toni I, Klockgether T, Schutter DJLG, van de Warrenburg BPC. Cerebellar transcranial direct current stimulation in spinocerebellar ataxia type 3: a randomized, double - blind, sham - controlled trial [J]. *Neurotherapeutics*, 2022, 19:1259-1272.
- [51] Benussi A, Koch G, Cotelli M, Padovani A, Borroni B. Cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with ataxia: a double-blind, randomized, sham-controlled study [J]. *Mov Disord*, 2015, 30:1701-1705.
- [52] Sanna A, Pau M, Pilia G, Porta M, Casu G, Secci V, Cartella E, Demattia A, Firinu S, Pau C, Milia A, Cocco E, Tacconi P. Comparison of two therapeutic approaches of cerebellar transcranial direct current stimulation in a Sardinian family affected by spinocerebellar ataxia 38: a clinical and computerized 3D gait analysis study [J]. *Cerebellum*, 2024, 23:973-980.
- [53] Kaczyńska J, Sitek EJ, Witkowski G, Rudzińska-Bar M, Janik P, Sławek J, Edwin EMG, Zielonka D. Is deep brain stimulation effective in Huntington's disease: a systematic literature review [J]. *Neurol Neurochir Pol*, 2022, 56:299-307.
- [54] Rojas M, Ariza D, Ortega Á, Riaño-Garzón ME, Chávez-Castillo M, Pérez JL, Cudris-Torres L, Bautista MJ, Medina-Ortiz O, Rojas-Quintero J, Bermúdez V. Electroconvulsive therapy in psychiatric disorders: a narrative review exploring neuroendocrine - immune therapeutic mechanisms and clinical implications [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:6918.

(收稿日期:2024-12-09)

(本文编辑:袁云)

下期内容预告 本刊2025年第2期报道专题为数智医学,重点内容包括:数智外科技术在神经外科中的应用;神经外科手术机器人与神经导航的应用;神经调控技术的应用;非侵入性神经调控技术的应用;脑机接口技术的应用;脑运动功能网络:神经基础到临床应用;超级计算机脑模拟技术研究进展;神经超声技术在神经肿瘤中的应用;多组学技术在脑胶质瘤药物研发中的应用进展