

脑深部电刺激术对帕金森病患者外周血淋巴细胞影响的临床观察

刘静 陈楚霜 谭红愉 陆菲 邵明

【摘要】 目的 通过观察脑深部电刺激术后帕金森病患者外周血淋巴细胞数目的变化,探讨其治疗机制。**方法** 测量不同处理组受试者外周血淋巴细胞数目,并与性别、年龄、病程、统一帕金森病评价量表(UPDRS)Ⅲ评分、Hoehn-Yahr 分级及药物种类和日等效剂量等因素进行相关分析。**结果** (1)与正常对照组相比,非手术组帕金森病患者外周血淋巴细胞数目减少($P=0.000$),与 UPDRS Ⅲ 评分呈负相关($r_s = -0.403, P=0.031$),与性别、年龄、病程、Hoehn-Yahr 分级及药物种类和日等效剂量无关联性(均 $P>0.05$)。(2)手术组帕金森病患者外周血淋巴细胞数目与正常对照组相近($P=0.137$),与各项临床指标之间均无关联性($P>0.05$)。(3)与手术组帕金森病患者相比,非手术组患者外周血淋巴细胞数目减少($P=0.006$);Hoehn-Yahr 分级相同时,两组外周血淋巴细胞数目差异有统计学意义(2.5 级: $Z = -2.197, P=0.043$;3 级: $Z = -1.875, P=0.027$;4 级: $Z = -3.760, P=0.016$)。**结论** 帕金森病患者外周血淋巴细胞数目呈特异性改变,可能为疾病本身表现,与中枢神经系统免疫炎症反应有关。脑深部电刺激术可能可以减轻中枢神经系统免疫炎症反应。

【关键词】 帕金森病; 电刺激疗法; 丘脑底核; 淋巴细胞

A clinical observation of the influence of deep brain stimulation on peripheral blood lymphocytes in patients with Parkinson's disease

LIU Jing, CHEN Chu-shuang, TAN Hong-yu, LU Fei, SHAO Ming

Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120, Guangdong, China

Corresponding author: SHAO Ming (Email: yimshao@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Objective To study the changing in number of peripheral blood lymphocyte (PBL) of patients with Parkinson's disease (PD) after deep brain stimulation (DBS), and to explore the mechanism of DBS in treating PD. **Methods** One hundred and thirty PD patients were divided into 2 groups, namely, non-DBS group [$N=105$; 68 males and 37 females; mean age (61.54 ± 10.44) years; mean duration (7.29 ± 4.57) years], and DBS group [$N=25$; 16 males and 9 females; mean age (59.20 ± 10.67) years; mean disease duration (12.16 ± 4.79) years]. There were 73 healthy subjects [37 males and 36 females; mean age (61.89 ± 12.20) years] in control group. The differences of the number of PBL among the 3 groups were analyzed. Spearman's rank correlation analysis was used to assess the relationship between PBL number and influencing factors [gender, age, disease duration, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Ⅲ score, Hoehn-Yahr (H-Y) stage, and drug equivalent daily dose]. **Results** The number of PBL in non-DBS group was less than that in control group ($P=0.000$). There was significant correlation between UPDRS Ⅲ and PBL number ($r_s = -0.403, P=0.031$). No correlation was found between PBL number and gender, age, disease duration, H-Y stage or drug equivalent daily dose ($P>0.05$, for all). No difference was shown between PBL number in control group and in DBS group ($P=0.137$) and no correlations were found with clinical variables ($P>0.05$). The PBL number in non-DBS group was less than that in DBS group ($P=0.006$). With the same H-Y stage, PBL number in non-DBS group was also less than that in DBS group in Mann-Whitney U test (H-Y 2.5: $Z = -2.197, P=0.043$; H-Y 3: $Z = -1.875, P=0.027$; H-Y 4: $Z = -3.760, P=0.016$). **Conclusion** The changing in the number of PBL is the specific feature of PD and may be

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.07.008

基金项目:广东省科技计划项目(项目编号:2009B030801355)

作者单位:510120 广州医科大学附属第一医院神经内科

通讯作者:邵明(Email:yimshao@yahoo.com.cn)

correlated with the immuno-inflammation of central nervous system, which may be relieved by DBS.

【Key words】 Parkinson disease; Electric stimulation therapy; Subthalamic nucleus; Lymphocytes

This study was supported by Guangdong Provincial Science and Technology Program (No. 2009B030801355).

帕金森病是好发于中老年人群的中枢神经系统变性疾病,多巴胺能神经元慢性、进行性缺失和胞质内包涵体[路易小体(LB)]形成为其病理特征。临床主要表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常等。目前有关帕金森病的病因及发病机制尚未完全阐明,有研究显示,可能与遗传、环境、氧化应激反应、线粒体功能障碍、钙离子超载等因素有关^[1]。近年来,免疫炎症机制参与帕金森病发病及进展的理论日益受到关注,外周血淋巴细胞(PBL)是机体免疫系统的重要组成部分,多项研究显示,帕金森病患者外周血淋巴细胞数目和亚群组成呈特异性改变^[2],可能参与了帕金森病的病程进展。为探讨脑深部电刺激术(DBS)对帕金森病患者外周血淋巴细胞数目的影响,本研究对 25 例施行脑深部电刺激术和 105 例非手术帕金森病患者的外周血淋巴细胞数目进行回顾性统计分析,并与性别、年龄、病程、Hoehn-Yahr 分级和药物日等效剂量等临床指标进行相关分析,以为手术治疗机制的研究提供参考依据。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准 凡符合英国帕金森病学会脑库帕金森病临床诊断标准者均为纳入对象。(1)运动减少。(2)至少符合下列临床表现中 1 项:肌强直;静止性震颤;姿势不稳。(3)至少符合下列标准中 3 项:单侧发病;静止性震颤;病情渐进性进展;发病后多为持续不对称性肢体受累;左旋多巴治疗初期有效。

2. 排除标准 (1)各种继发性帕金森综合征(包括外伤性、肿瘤性、药源性、中毒性、血管性、脑积水等)及帕金森叠加综合征。(2)合并精神分裂或其他严重精神疾病。(3)伴严重心、肝、肾等脏器器质性损害。(4)感染性疾病、肿瘤、血液系统疾病。(5)所服药物(抗帕金森药物除外)有导致外周血白细胞数目减少的不良反应。(6)简易智能状态检查量表(MMSE)评分 < 22 分,即存在认知功能障碍。

3. 一般资料 (1)帕金森病非手术组(非手术

组):均为 2011 年 1 月-2012 年 12 月在广州医科大学附属第一医院神经内科门诊就诊或住院治疗并符合纳入与排除标准的帕金森病患者共 105 例,男性 68 例,女性 37 例;年龄 32 ~ 83 岁,平均(61.54 ± 10.44)岁;病程 0.50 ~ 25 年,平均(7.29 ± 4.57)年。(2)帕金森病手术组(手术组):本组纳入病例均为 2009 年 7 月-2012 年 12 月在我院神经内科住院治疗且诊断明确的帕金森病患者,同时接受双侧脑深部电刺激术,刺激靶点为丘脑底核(STN)。采集外周血时间为术后 2 个月,采血前至少 1 周处于脑起搏器开机状态。共 25 例患者,男性 16 例,女性 9 例;年龄 29 ~ 78 岁,平均(59.20 ± 10.67)岁;病程 5 ~ 26 年,平均(12.16 ± 4.79)年。(3)正常对照组(对照组):为 2011 年 1 月-2012 年 12 月在我院体检中心接受体格检查的健康志愿者共 73 例,男性 37 例,女性 36 例;年龄 37 ~ 84 岁,平均(61.89 ± 12.20)岁。各组受试者年龄比较,差异无统计学意义($F = 0.567, P = 0.568$),均衡可比。

二、研究方法

1. 外周血淋巴细胞检测 所有帕金森病患者均于入院时、对照组于入组时采集清晨空腹肘静脉血约 3 ml,置乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝管,全自动流式细胞计数仪计数淋巴细胞。

2. 抗帕金森药物给药方法 (1)左旋多巴制剂:多巴丝肼片(美多芭)购自上海罗氏制药有限公司(规格:左旋多巴 200 mg/250 mg)。卡左双多巴控释片(息宁)购自杭州默沙东制药有限公司(规格:左旋多巴 200 mg/200 mg)。(2)多巴胺受体激动药:吡贝地尔缓释片(泰舒达)购自法国 Les Laboratoires Servier Industrie(规格:50 mg/片)。盐酸普拉克索片(森福罗)由德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG 提供(规格为 0.25 mg/片)。(3)儿茶酚胺-O-甲基转移酶(COMT)抑制药:恩他卡朋片(珂丹)为芬兰 Orion 公司产品(规格:0.20 g/片)。(4)单胺氧化酶 B(MAO-B)抑制药:盐酸司来吉兰片(金思平)由南京绿叶思科药业有限公司负责提供(规格:5 mg/片)。(5)金刚烷胺:盐酸金刚烷胺片由上海衡

山药业有限公司提供(规格:0.10 g/片)。本研究统计的药物剂量均为患者每种药物的日服用剂量,单位为毫克(mg),均经口服给药。

3. 神经功能评价 (1)Hoehn-Yahr 分级:主要用于患者总体病情的评价,共分为 8 级。0 级,无症状;1 级,单边和(或)单侧肢体受影响,但无平衡障碍;1.5 级,单边和(或)单侧肢体合并躯干(轴)症状,但无平衡障碍;2 级,双边和(或)双侧肢体症状,但无平衡障碍;2.5 级,轻度双侧肢体症状,能从后拉试验中恢复;3 级,轻至中度双侧肢体症状,平衡功能受影响,可表现有姿势不稳,转弯变慢,多种功能受限,但能独立生活;4 级,重残,但仍能自行站立和行走;5 级,无他人协助时只能坐轮椅或卧床。(2)统一帕金森病评价量表(UPDRS)第Ⅲ部分(运动功能)评价:对帕金森病患者进行病情评价,对于存在“开关”现象的患者,评分以“开”期为准,正常为 0 分,最高分值为 108 分。所有检查均由具有临床经验的专科医师进行。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据分布的正态性检验行 Shapiro-Wilks 检验,呈正态分布的各组均数的比较行单因素方差分析,两两比较行 Bonferroni-*t* 检验;不同性别的淋巴细胞数目的比较行两独立样本的 *t* 检验;手术组与非手术组相同 Hoehn-Yahr 分级淋巴细胞数目及年龄、病程、药物剂量的比较行 Mann-Whitney *U* 检验;淋巴细胞数目与各项临床指标的相关性分析采用 Spearman 秩相关和偏相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、外周血淋巴细胞数目变化

各组受试者外周血淋巴细胞数目经正态性检验显示呈正态分布(均 $P > 0.05$, 表 1)。各组受试者外周血淋巴细胞数目比较,差异具有统计学意义($P = 0.000$, 表 1);非手术组患者淋巴细胞数目分别低于对照组($P = 0.000$)和手术组($P = 0.006$),而手术组与对照组之间差异无统计学意义($P = 0.137$)。

表 1 各组受试者外周血淋巴细胞数目的比较($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

Table 1. The PBL counting in different groups ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

Group	N	PBL	W value	P value
Control	73	2.09 ± 0.51	0.967	0.072
Non-DBS	105	1.53 ± 0.44	0.982	0.183
DBS	25	1.86 ± 0.55	0.943	0.174
F value		28.681		
P value		0.000		

PBL, peripheral blood lymphocyte, 外周血淋巴细胞; DBS, deep brain stimulation, 脑深部电刺激术。The same as Table 2

表 2 不同性别受试者外周血淋巴细胞数目的比较($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

Table 2. Comparison of PBL counting between male and female in different groups ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

Subgroup	Control		Non-DBS		DBS	
	N	PBL	N	PBL	N	PBL
Male	37	2.20 ± 0.55	68	1.46 ± 0.44	16	1.83 ± 0.64
Female	36	1.98 ± 0.45	37	1.65 ± 0.41	9	1.92 ± 0.38
t value		0.371		2.100		0.390
P value		0.712		0.138		0.700

二、外周血淋巴细胞数目与各项临床指标的的相关分析

根据性别将各组受试者分为两个亚组(男性和女性),结果显示,各组受试者淋巴细胞数目变化差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 2)。将帕金森病患者外周血淋巴细胞数目与其他各项临床指标进行 Spearman 秩相关分析,结果显示非手术组患者外周血淋巴细胞数目与受试者年龄、病程、Hoehn-Yahr 分级、药物种类和日等效剂量无关联性(均 $P > 0.05$),而与 UPDRS Ⅲ 评分呈负相关($r_s = -0.403, P = 0.031$; 表 3);进一步行偏相关分析排除其他各项临床指标的影响,外周血淋巴细胞数目与 UPDRS Ⅲ 评分仍呈负相关($r = -0.416, P = 0.025$)。手术组患者外周血淋巴细胞数目与其他各项临床指标之间无关联性(均 $P > 0.05$, 表 3)。

丘脑底核电刺激术后 25 例患者中 12 例 Hoehn-Yahr 分级为 2.5 级、7 例为 3 级、6 例为 4 级,经 Mann-Whitney *U* 检验, Hoehn-Yahr 分级相同的帕金森病手术组与非手术组患者,年龄、病程、左旋多巴(来自美多巴和息宁)、吡贝地尔、恩他卡朋、金刚烷胺等药物种类和日等效剂量之间差异均无统计学意义($P > 0.05$),但外周血淋巴细胞数目差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表 4)。由于手术后服用普拉克

表 3 帕金森病手术组和非手术组患者外周血淋巴细胞数目与各项临床指标的 Spearman 秩相关分析

Table 3. Spearman's rank correlation coefficient (r_s) and P values between PBL counting and clinical variables in different groups of PD

Group	Age		Duration		UPDRS III		Hoehn-Yahr		Levodopa	
	r_s value	P value	r_s value	P value	r_s value	P value	r_s value	P value	r_s value	P value
Non-DBS	-0.408	0.561	0.025	0.809	-0.403	0.031	0.007	0.943	0.057	0.585
DBS	-0.193	0.587	0.443	0.239	-0.134	0.576	0.218	0.897	0.275	0.306

Group	Piribedil		Pramipexole		Entacapone		Selegiline		Amantadine	
	r_s value	P value	r_s value	P value	r_s value	P value	r_s value	P value	r_s value	P value
Non-DBS	-0.006	0.952	0.123	0.242	0.078	0.455	0.065	0.534	-0.035	0.739
DBS	-0.005	0.674	0.341	0.201	0.372	0.864	0.108	0.766	0.117	0.480

DBS, deep brain stimulation, 脑深部电刺激术; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 统一帕金森病评价量表

表 4 相同 Hoehn-Yahr 分级的帕金森病手术组与非手术组患者各项临床指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4. Comparison of clinical variables between non-DBS group and DBS group in PD patients with the same Hoehn-Yahr stage ($\bar{x} \pm s$)

Group	N	Age (year)	Duration (year)	Levodopa (mg)	Piribedil (mg)	Entacapone (mg)	Amantadine (mg)	PBL ($\times 10^9/L$)
Hoehn-Yahr 2.5								
Non-DBS	38	61.82 \pm 10.64	6.94 \pm 4.63	500.00 \pm 272.78	32.35 \pm 23.16	109.09 \pm 104.47	142.82 \pm 97.59	1.51 \pm 0.40
DBS	12	54.20 \pm 11.38	7.52 \pm 5.37	536.77 \pm 213.16	40.56 \pm 30.26	138.76 \pm 86.36	118.43 \pm 102.89	1.73 \pm 0.55
Z value		-0.913	-0.473	-0.575	-0.174	-0.890	-0.486	-2.197
P value		0.316	0.251	0.798	0.862	0.429	0.743	0.043
Hoehn-Yahr 3								
Non-DBS	19	64.38 \pm 10.03	8.84 \pm 5.07	570.00 \pm 249.41	35.29 \pm 30.88	229.41 \pm 280.10	109.09 \pm 104.47	1.60 \pm 0.54
DBS	7	60.29 \pm 10.56	10.59 \pm 4.98	600.00 \pm 298.86	39.67 \pm 29.76	250.46 \pm 236.66	116.17 \pm 96.47	2.09 \pm 0.54
Z value		-0.021	-1.867	-1.278	-1.278	-0.012	-0.810	-1.875
P value		0.983	0.062	0.201	0.201	0.990	0.418	0.027
Hoehn-Yahr 4								
Non-DBS	10	67.73 \pm 8.64	12.45 \pm 5.26	614.71 \pm 200.60	57.14 \pm 43.19	309.81 \pm 355.27	85.34 \pm 97.04	1.52 \pm 0.43
DBS	6	59.75 \pm 13.06	13.59 \pm 7.63	605.83 \pm 231.52	70.48 \pm 50.86	357.54 \pm 286.36	70.59 \pm 98.52	1.80 \pm 0.59
Z value		-0.696	-0.434	-1.687	-1.941	-1.267	-1.226	-3.760
P value		0.486	0.664	0.092	0.552	0.205	0.220	0.016

DBS, deep brain stimulation, 脑深部电刺激术; PBL, peripheral blood lymphocyte, 外周血淋巴细胞

索和司来吉兰的患者较少,故未进行比较。

讨 论

本研究结果显示,帕金森病非手术组患者外周血淋巴细胞数目低于正常值范围,与相关研究结果一致。有研究表明,帕金森病患者外周血淋巴细胞总数减少,T细胞亚群组分发生改变^[2],CD4⁺辅助T细胞和CD19⁺B细胞数目减少^[3-4]。淋巴细胞是外周血免疫细胞的重要组成部分,为机体免疫应答功能的重要细胞成分。有研究表明,免疫机制参与帕

金森病的发病及进展,帕金森病患者同时存在中枢和外周免疫激活反应;帕金森病患者中枢神经系统小胶质细胞激活后可分泌多种细胞因子,如IL-1 β 、干扰素- γ (IFN- γ)、转化生长因子- α (TGF- α)等炎症因子^[5-6],通过受损的血-脑脊液屏障进入外周血液循环,一方面激活外周血淋巴细胞,促使其增殖分化;另一方面趋化T细胞浸润进入脑组织,T细胞分泌的多种细胞因子与小胶质细胞协同作用引起多巴胺能神经元变性、坏死^[6]。然而,人体免疫系统的负反馈调节系统可减少多巴胺能神经元缺失,小胶

质细胞和淋巴细胞成为主要的免疫抑制对象。一方面,活化的小胶质细胞经自身负反馈调节抑制细胞因子、活性氧(ROS)等细胞毒性因子的产生,减少对外周血淋巴细胞的激活和趋化作用;还产生抗炎性因子IL-10,抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 等炎性因子,进而达到抗炎作用^[7]。另一方面,外周血淋巴细胞凋亡增多、数目减少,虽然具体机制不明,但有研究发现*fas*基因高表达^[8]、蛋白酶体功能障碍^[9]等均出现在淋巴细胞内,并促进其凋亡。外周血淋巴细胞数目减少可使浸润中枢神经系统的细胞数目减少,进而中枢神经系统多巴胺能神经元缺失减少。动物实验结果显示,特异性淋巴细胞免疫抑制药他克莫司、环孢素均可降低帕金森病小鼠模型多巴胺能神经元缺失率^[10]。本研究外周血淋巴细胞数目减少程度与UPDRS III评分呈负相关,后者为评价帕金森病病情严重程度的指标之一,可间接反映患者中枢性病变的程度;疾病程度越严重,中枢性病理改变越严重,免疫激活与免疫抑制作用越强,外周血淋巴细胞数目减少越明显。同时我们还发现外周血淋巴细胞数目的减少与左旋多巴、多巴胺受体激动药、单胺氧化酶B抑制药、金刚烷胺等药物的日等效剂量无关,而且不随性别、年龄或病程的变化而改变,帕金森病患者外周血淋巴细胞数目减少是其疾病进程中的特异性改变。

本研究结果表明,丘脑底核电刺激术后帕金森病患者外周血淋巴细胞数目与正常对照组相近,但高于非手术组,而与性别、年龄、病程、UPDRS III评分和药物剂量等无关联性。相同Hoehn-Yahr分级的帕金森病手术组与非手术组患者年龄、病程、药物日等效剂量之间无明显差异($P > 0.05$),而外周血淋巴细胞数目明显升高,推测帕金森病手术组患者外周血淋巴细胞数目高于非手术组并非药物、年龄或病程等的影响,而是手术本身的反应。脑深部电刺激术自1987年首次在法国应用于治疗帕金森病患者以来,逐渐成为帕金森病外科手术的首选方法,丘脑底核为主要刺激靶点^[11],该方法不仅可以明显改善静止性震颤、肌强直、运动迟缓等帕金森病核心症状,而且可以消除左旋多巴诱发的剂末现象、“开关”现象、冻结现象、“关”期异动症、双相异动症、药物峰值时异动症等运动并发症^[12]。但脑深部电刺激术治疗帕金森病的具体机制尚未阐明。目前存在两种假说^[13]:其一为脑深部电刺激术对局部脑组织具有抑制或阻止作用;其二为脑深部

电刺激术对局部脑组织起激活作用。无论基于哪种假说,我们根据观察到的外周血淋巴细胞数目的改变,推测脑深部电刺激术可能通过免疫机制影响外周血淋巴细胞数目,可能在一定程度上减轻中枢神经系统免疫炎症反应,抑制小胶质细胞激活,缓解对外周血淋巴细胞的抑制作用,但具体机制仍待进一步研究。

本研究显示,帕金森病患者外周血淋巴细胞数目呈特异性降低,此为外周免疫系统参与帕金森病进程的表现,而脑深部刺激术可抑制这种异常改变,推测该手术可能具有调节中枢神经系统免疫平衡、减轻免疫炎症反应的作用。由于本研究病例数较少、资料有限,尚有待进一步扩大样本加以完善。

参 考 文 献

- [1] Harris MA, Tsui JK, Marion SA, Shen H, Teschke K. Association of Parkinson's disease with infections and occupational exposure to possible vectors. *Mov Disord*, 2012, 27:1111-1117.
- [2] Calopa M, Bas J, Callén A, Mestre M. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in Parkinson patients. *Neurobiol Dis*, 2010, 38: 1-7.
- [3] Stevens CH, Rowe D, Morel-Kopp MC, Orr C, Russell T, Ranola M, Ward C, Halliday GM. Reduced T helper and B lymphocytes in Parkinson's disease. *J Neuroimmunol*, 2012, 252:95-99.
- [4] Niwa F, Kuriyama N, Nakagawa M, Imanishi J. Effects of peripheral lymphocyte subpopulations and the clinical correlation with Parkinson's disease. *Geriatr Gerontol Int*, 2012, 12:102-107.
- [5] Chung YC, Ko HW, Bok E, Park ES, Huh SH, Nam JH, Jin BK. The role of neuroinflammation on the pathogenesis of Parkinson's disease. *BMB Rep*, 2010, 43:225-232.
- [6] Cao JJ, Li KS, Shen YQ. Activated immune cells in Parkinson's disease. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2011, 6:323-329.
- [7] Lee YB, Nagai A, Kim SU. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *Neurosci Res*, 2002, 69:94-103.
- [8] Usenko TS, Emel'ianov AK, Iakimovskii AF, Bogan'kova NA, Vavilova TV, Shvartsman AL, Pchelina SN. Apoptosis of peripheral blood lymphocytes in patients with LRRK2-associated Parkinson's disease. *Tsitologiya*, 2012, 54:44-48.
- [9] Ullrich C, Mlekusch R, Kuschnig A, Marksteiner J, Humpel C. Ubiquitin enzymes, ubiquitin and proteasome activity in blood mononuclear cells of MCI, Alzheimer and Parkinson patients. *Curr Alzheimer Res*, 2010, 7:549-555.
- [10] Wright AK, Miller C, Williams M, Arbutnott G. Microglial activation is not prevented by tacrolimus but dopamine neuron damage is reduced in a rat model of Parkinson's disease progression. *Brain Res*, 2008, 1216:78-86.
- [11] Nilsson MH, Patel M, Rehnroona S, Magnusson M, Fransson PA. Subthalamic deep brain stimulation improves smooth pursuit and saccade performance in patients with Parkinson's disease. *J Neuroeng Rehabil*, 2013, 10:33.
- [12] Shao M. Surgical therapy for Parkinson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:51-53. [邵明. 帕金森病的手术治疗. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:51-53.]
- [13] Dzirasa K, Lisanby SH. How does deep brain stimulation work? *Biol Psychiatry*, 2012, 72:892-894.

(收稿日期:2013-05-03)