

脑深部电刺激术在帕金森病治疗中的研究进展

赵德斌*, 赵宁辉#

昆明医科大学第二附属医院神经外科二病区, 云南 昆明

收稿日期: 2025年2月17日; 录用日期: 2025年3月9日; 发布日期: 2025年3月18日

摘要

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种与年龄相关的进行性神经退行性疾病, 其发生发展与多巴胺能神经元线粒体功能障碍有关, 帕金森病的治疗干预目前仅限于对症治疗, 主要是多巴胺能药物和脑深部电刺激术(DBS)。DBS靶点的选择是复杂的, 需根据患者的运动性症状、非运动性症状综合考虑, 为PD患者在DBS选择合适的目标靶点提供依据。现有DBS靶点的疗效有限, 目前所使用的DBS靶点不能解决PD患者的所有症状, 临床医生应当根据患者的临床症状来选择合适的DBS靶点。本文论述了PD的发病机制, 总结了当前针对PD的脑深部电刺激治疗不同靶点的疗效情况, 为PD患者选择合适的目标靶点提供依据, 在获得最佳治疗的同时, 减少副作用, 提高患者的生存质量。

关键词

帕金森病, 脑深部电刺激术, α -突触核蛋白, 丘脑底核, 苍白球内侧部, 丘脑中间腹侧核, 桥脑脚核

Research Progress of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Parkinson's Disease

Debin Zhao*, Ninghui Zhao#

The Second Disease Area of Neurosurgery Department of The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan

Received: Feb. 17th, 2025; accepted: Mar. 9th, 2025; published: Mar. 18th, 2025

Abstract

Parkinson's Disease (PD) is an age-related progressive neurodegenerative disease, its occurrence and

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 赵德斌, 赵宁辉. 脑深部电刺激术在帕金森病治疗中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(3): 1595-1603.
DOI: 10.12677/acm.2025.153781

development are related to mitochondrial dysfunction of dopaminergic neurons. At present, the therapeutic intervention of Parkinson's disease is limited to symptomatic treatment, mainly dopaminergic drugs and deep brain stimulation (DBS). The selection of the target of DBS is complicated, and it needs to be comprehensively considered according to the motor symptoms and non-motor symptoms of patients, so as to provide a basis for the selection of appropriate targets in DBS for patients with PD. The efficacy of existing DBS targets is limited, and the DBS targets currently used can not solve all the symptoms of patients with PD. Clinicians should choose the appropriate DBS targets according to the clinical symptoms of patients. This paper discusses the pathogenesis of PD, summarizes the current therapeutic effect of different targets of deep brain stimulation therapy for PD, and provides a basis for patients with PD to select suitable targets to reduce side effects while obtaining the best treatment and improve the quality of life of patients.

Keywords

Parkinson's Disease, Deep Brain Stimulation, α -Syn, Subthalamic Nucleus (STN), Globus Pallidus Pars Interna (GPI), Middle Ventral Nucleus (Vim), Pedunculopontine Nucleus (PPN)

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(PD)是一种与年龄相关的进行性神经退行性疾病, 目前影响全球超过六百万人[1]。其发生发展与多巴胺能神经元线粒体功能障碍有关[2], 其临床症状包括由黑质多巴胺能神经元的进行性变性引起的运动迟缓、僵硬和静止性震颤的不对称发作等一系列运动症状(MS), 以及睡眠障碍、认知障碍、精神病、焦虑和嗅觉丧失等非运动症状(NMS) [3]。随着疾病的进展, 这些病变可能会扩散到脑干下部、嗅觉系统等[4]。在晚期 PD 中, 尽管最佳口服药物, 患者通常也具有严重的日常运动波动和运动障碍, 还可能具有严重的认知缺陷, 有时甚至是精神病症[5]。运动障碍协会统一帕金森病评定量表(MDS-UPDRS)是临床上衡量帕金森病(PD)进展的常用工具; MDS-UPDRS 在原始 UPDRS 的基础上进行了改进, 增强了量表特性, 并包括了更多的非运动症状评分, 从而充分捕捉到了 PD 表现的广度。整个量表经过验证, 具有较高的内部一致性[6]。帕金森病的治疗干预目前仅限于对症治疗, 主要是多巴胺能药物和脑深部电刺激(DBS); 目前的药物治疗侧重于治疗病情的症状, 它们主要涉及减少疾病症状或避免多巴胺代谢, 每种药物都有它独特的效果和副作用[7]。近年来, 随着立体定向导航技术、术中神经电生理监测以及神经影像学技术的发展, 脑深部电刺激术(DBS)已成为治疗中晚期 PD 的最佳选择。DBS 是一种神经外科手术, 其中电极被植入大脑特定区域[8], 通过电极发放电脉冲来纠正异常神经环路, 以改善 PD 患者的运动症状及非运动症状, 减少左旋多巴相关并发症。DBS 靶点的选择是复杂的, 需根据患者的运动性症状、非运动性症状综合考虑, 为 PD 患者在 DBS 选择合适的目标靶点提供依据。现有 DBS 靶点的疗效有限, 目前所使用的 DBS 靶点不能解决 PD 患者的所有症状, 临床医生应当根据患者的临床症状来选择合适的 DBS 靶点[9]。本文写作的目的是综合当前针对 PD 的最新外科手术治疗方法——脑深部电极植入术(DBS)的疗效情况, 根据 PD 病人的不同症状, 为 DBS 选择合适的目标靶点提供个体化治疗依据, 在获得最佳治疗的同时, 减少副作用, 提高患者的生存质量。

2. 帕金森病的病理机制及临床症状

帕金森病被定义为一种复杂的神经退行性疾病, 关于 PD 的发病机制现有知识表明: 多巴胺能(DA)神经元中含有聚集性 α -突触核蛋白(α -syn)的路易小体(LBs)是帕金森病神经退行性变的罪魁祸首[10]。PD 的进展受到许多非遗传和遗传因素的影响, 其中负责维持线粒体稳态的表达产物的基因突变起着重要作用, 这些突变导致线粒体功能障碍的出现, 表现为生物能缺陷和线粒体动力学过程的中断。线粒体功能障碍是多巴胺能神经元具有重要生物能量和代谢需求的关键条件, 可能与线粒体自噬过程的中断有关, 导致活性氧(ROS)浓度的增加, 线粒体功能障碍的发生引起一系列复杂的反应, 导致多巴胺能神经元的破坏和 PD 的进展; 多巴胺能神经元中 α -突触核蛋白聚集是 PD 发生的主要原因[11]。 α -突触核蛋白的突变导致该蛋白的表达和积累增加, 该蛋白对神经元具有毒性作用, 受损的线粒体自噬与 PINK1 和 Parkin 基因的突变直接相关, 导致功能失调线粒体数量的增加。 α -突触核蛋白和 DJ-1 等基因的突变可增加氧化应激, 这是活性氧(ROS)损伤线粒体 DNA (mtDNA)和蛋白质导致线粒体功能障碍的原因之一[12]。最近的证据表明, 聚集的 α -syn 定位于线粒体, 并参与氧化应激介导的神经元凋亡, 线粒体和 α -syn 之间的相互作用在帕金森病的神经炎症和多巴胺能神经元丢失中起着核心作用[13]; PD 可能只是多巴胺能神经元线粒体功能障碍的表现, 线粒体功能障碍、兴奋性毒性、多巴胺代谢紊乱和环境因素引起的氧化应激进一步促成帕金森病的发病机制。虽然帕金森病的确切原因尚不清楚, 但如年龄增加和暴露于环境污染物等风险因素已被归因于该疾病的散发形式[14]。由于黑质(Substantia Nigra, SN)中的多巴胺能神经元细胞凋亡而表现出运动迟缓、静止性震颤、僵硬和姿势反射丧失等帕金森病最常见的运动症状[15]以及快速眼动睡眠行为障碍(RBD)、认知障碍、精神病、便秘、焦虑和冷漠、嗅觉丧失等一系列非运动症状[16]。

2.1. 运动症状

1) 运动迟缓: 运动迟缓是 PD 最典型的原发性运动症状, 定义为运动缓慢、振幅下降和由于 SN 中神经元密度降低而导致的精细运动控制问题, 运动迟缓患者无法为执行肌肉提供足够的能量, 因此无法进行快速运动。初始表现包括反应时间缓慢和难以同时执行任务, 但也包括吞咽障碍、手势丧失和眨眼减少。运动迟缓可能受到帕金森病患者情绪状态的影响, 需要更高的外部触发因素才能访问运动程序。多巴胺缺乏的程度通常与运动迟缓有良好相关性。

2) 震颤: 帕金森病最容易识别的特征之一是静止性震颤, 这是一种主要在四肢的节律性肌肉收缩和放松, 但可以扩展到嘴唇和下巴。手部的静止性震颤可以通过动作或睡眠期间减少, 并且对多巴胺能治疗有反应。然而, 一些患者表现出孤立的体位性震颤作为帕金森病的初始或主要表现。这种体位性震颤的机制尚不清楚, 但通过 PET-CT 测量, 纹状体 - 多巴胺摄取在一些患有这种孤立性体位性震颤的患者中减少, 因此表明它可能与黑质纹状体多巴胺缺乏有关, 黑质纹状体多巴胺缺乏被认为是典型帕金森病静息性震颤的基础[17]。

3) 肌肉强直: 强直是帕金森病第二常见的原发性运动症状, 表现为四肢和颈部或躯干的不灵活, 由于肌肉僵硬和缺乏放松能力, 运动被限制在较小的范围内。僵硬的定义是肢体被动活动时阻力增加, 与运动方向和速度无关, 是 PD 的主要诊断特征之一。由于僵硬可以是涉及基底神经节的各种病理表现, 并且可以在困倦或放松状态下改变, 它通常不被认为是 PD 的病理特征[18]。据报道, 多巴胺能激动剂可有效降低僵硬。

4) 步态冻结(FOG): 步态冻结(FOG)是一种以反复发作的暂时性步态停顿为特征的步态障碍, 主要见于晚期帕金森病(PD), FOG 是 PD 的主要致残特征, 通常发生在晚期 PD, 严重影响患者的生活质量, 其发病机制尚不清楚[19], 可能与多个脑区和神经回路有关, 它与认知障碍有着密切的联系, 脑深部电刺激(DBS)被证明对 PD 患者的 FOG 有效[20]。

2.2. 非运动症状

感觉异常、自主神经功能障碍、睡眠障碍和认知障碍等一系列非运动症状(NMS)在 PD 中很常见,表明帕金森病是一种复杂的疾病,在整个疾病进展过程中同时表达 MS 和 NMS [21]。一般来说,所有 PD 患者都会受到某些 NMS 的影响,并且在整个疾病进展过程中发生频率增加,非运动症状的早期出现提升了他们在就诊过程中的诊断关注[22]。PD 的非运动症状的性别差异此前已有报道,一项旨在识别 PD 进展生物标志物的大型多中心研究中,男性 PD 患者在气味识别方面的表现比女性差,而女性则经历了更高的特质焦虑和抑郁症状[23]。男性和女性患者在某些认知领域也存在差异,女性在整体认知和记忆方面表现更好,而男性在视觉空间任务方面表现更好。NMS 尽管在两性中均存在,但非运动症状数量与 PD 之间的剂量-反应关系在男性中强于女性[24]。

3. 脑深部电刺激术(Deep Brain Stimulation, DBS)

DBS 是将电极植入大脑深部区域,以调节神经功能,以治疗神经或精神疾病。电极使用立体定向技术植入,并连接到植入式脉冲发生器(IPG)上,该装置通常放置在锁骨下方皮下,可提供电刺激,并可由患者或临床医生外部控制。需要改变刺激参数,如频率、脉冲宽度和电压,以达到最大的效果。DBS 的确切生理机制尚不完全清楚,但一般认为它是通过刺激和/或抑制电极局部的神经元细胞体和附近的轴突而起作用的[25]。1987 年, Benabid 等人发表了一项关于高频丘脑电刺激对震颤的可逆抑制研究,用于术中准确确认目标定位。随后,美国食品和药物管理局(FDA)于 1997 年批准将其用于单侧帕金森震颤和特发性震颤。基于对丘脑底核(STN)病变益处的理解和先前的苍白球切除术经验, FDA 于 2003 年批准了 STN 和 Gpi 脑深部电刺激。自引入 STN 和 GPi-DBS 治疗 PD 以来,全球已有超过 10 万名患者接受了该手术,这两种刺激靶点都被证明对治疗一系列 PD 症状非常有效,其中 STN-DBS 在减少药物摄入方面更有效,而 GPi-DBS 在减少精神疾病方面更可取[26]。脑深部电刺激(DBS)是一种针对运动波动和 PD 症状的成熟治疗方法。虽然其作用机制尚不清楚,但在适当选择患者时可获得满意的结果。筛选出适宜手术的病人对于成功的结果至关重要,并且通常符合以下标准对左旋多巴有持续和强烈反应的特发性 PD 的诊断和严重的运动障碍,没有明显的痴呆或不稳定的神经精神症状,没有相当大的手术和医疗风险因素,以及现实的期望。尽管在该领域已经进行了广泛的研究,但 DBS 的单一最佳手术靶点的确定仍然没有定论[27]。PD 治疗的成功促进了 DBS 治疗其他多种疾病的发展,其中一些已经获得了广泛的临床应用,但大多数仍处于小众或研究阶段。除了 PD,特发性震颤和肌张力障碍是 DBS 最广泛接受的适应症。在考虑外科手术时,需要仔细评估几个问题。目前,研究建议在 5 岁以上和 70 岁以下的患者中实施,这些患者已经达到了主要药物的最大耐受剂量(每天 800 mg,持续 3 个月),运动症状在某些时候对它反应[28]。刺激的目的是减轻疾病的运动症状,减少药物的不良反应。如果在比较 MDS-UPDRSIII 开药和停药的评分时观察到至少 30%的改善,则该手术具有良好的指示性[29]。最常用的靶点是丘脑底核(Subthalamic Nucleus, 简称 STN)、苍白球内侧部(Globus Pallidus Pars Interna, 简称 GPi)、桥脑脚核(Pedunculopontine Nucleus, 简称 PPN)和丘脑中间腹侧核(Middle Ventral Nucleus, 简称 Vim) [30]。

4. 相关靶点及其作用机制

4.1. 丘脑底核(STN)及苍白球内侧部(GPi)

DBS 用于 PD 的标准目标包括 STN 和 GPi。这两个目标的有效性已在许多研究中得到证实。STN-DBS 在缓解 PD 患者上肢僵硬方面可能比服用多巴胺能药物更有效[31]。最近的研究结果表明, STN 应分为三个解剖/功能部分: 分别位于背外侧和腹内侧的感觉运动核和边缘核, 以及它们之间的联系部分,

刺激 STN 的不同部位对 PD 症状的影响是不同的。STN 更前、更中、更腹侧的位置可能与更有益的非运动结果有关[32]。在停药状态下, STN-DBS 在改善 PD 患者运动功能和日常生活活动方面可能优于 GPi-DBS; 但在服药状态下, 观察到相反的结果[在停药期间, UPDRS III 和 II 评分的合并加权平均差(WMD)分别为-2.18 (95% CI = -5.11~0.74)和-1.96 (95% CI = -3.84~-0.08); 在服药状态, UPDRS III 和 II 评分的合并 WMD 分别为 0.15 (95% CI = -1.14~1.44)和 1.01 (95% CI = 0.12~1.89)]。同时, STN-DBS 在降低左旋多巴当量剂量(LED)方面更优, 而 GPi-DBS 在 DBS 后贝克抑郁量表(BDI)评分的降低明显更大[DBS 后, LED 和 BDI 的合并 WMD 分别为-254.48 (95% CI = -341.66)和 2.29 (95% CI = 0.83~3.75)] [33]。最近一项随机对照试验的荟萃分析并未发现 STN 和 GPi 在 PD 患者震颤结果中的差异。虽然 STN-DBS 和 GPi-DBS 之间的 MDS-UPDRSIII 评分(运动障碍学会修订的统一帕金森病评定量表第三部分评分)没有显著差异, 但 STN-DBS 更有优势; 据统计, 95%的 PD 患者 STN 局部场电位表现出明显的 β 振荡尖峰, 暗示了 PD 的一种 β 振荡活跃的机制。STN 是基底神经节功能和功能障碍振荡模型中的关键结构, 通过苍白球内侧和黑质网状部驱动基底神经节输出, 通过与苍白球的相互连接, 丘脑形成了一个局部反馈系统, 即使在没有皮质和纹状体输入的情况下, 也可以支持节律性放电; 因此, STN 可能作为基底神经节的内在起搏器发挥作用[34]。STN-DBS 术后药物剂量的减少更为显著, STN 具有介导谷氨酸能对黑质致密部(SNc)神经元的兴奋性毒性的作用, STN-DBS 可能会减少谷氨酸能驱动, 使得 PD 患者的黑质纹状体多巴胺能投射退化导致的纹状体多巴胺能缺陷得到改善, 从而导致神经保护; 这可能是 STN-DBS 减少口服抗 PD 药物的原理[35]。STN-DBS 在术后早期表现出更好的运动改善趋势, 刺激电压更低, 从而延长了电极的寿命, 降低了 DBS 的成本[36]。与标准脉宽设置相比, 使用短脉宽的 STN-DBS 患者显著增加了治疗窗, 患者的步态速度和语音感知能力也有所提高, 并且这在电极的所有触点上效果是一致的[37]。关于 STN-DBS 和 GPi-DBS 的疗效, 越来越多的随机临床试验的证据表明, 运动益处处在两个目标之间是相似的, 包括对运动障碍和改善生活质量的影响。STN-DBS 持续提供更大的多巴胺能药物减少, 在非运动领域可能有轻微的益处, 以及潜在的经济优势。GPi-DBS 可能在运动障碍抑制、单侧导联症状管理以及药物和程序调整的灵活性方面具有优势[38]。植入 GPi-DBS 患者的皮质诱发电位显示: 中枢运动皮层区域峰值潜伏期为 20-30 毫秒, 表明 GPi 与运动皮层区域互连, 运动皮层兴奋性受 GPi-DBS 调节, 抑制期较晚, 临床使用强度的 GPi-DBS 不会产生直接的皮质脊髓激活进一步证实了 GPi 和运动皮层之间连接的生理性质。GPi 包含 γ -氨基丁酸介导的抑制性神经元, 并接收来自沿着有髓轴突的丘脑底核; 该通路的激活是与 STN-DBS 产生运动皮层易化性类似的时间延迟, 来自 GPi 神经元的输出轴突也可能有助于运动皮层的净抑制[39]。在解剖上, GPi 的大小大约是 STN 的 3 倍, 因此需要更高的电荷密度; 研究表明, GPi-STN 患者的振幅和脉搏明显增高, 导致更频繁的电池更换和更高的手术并发症机会, 相比较于 STN-DBS 刺激。而 STN 的较小尺寸使得将导线准确地放置在指定的感觉运动区域变得更加困难, 将刺激应用于紧凑目标(如 STN)的缺点包括电流向邻近电路扩散, 导致刺激相关的不利影响增加[40]。总的来说, 与 GPi-DBS 相比, STN-DBS 在神经精神改变方面的潜在风险更高或相同, 如果主要目的之一是减少多巴胺能药物, 那么对 STN 进行深部脑刺激是有利的。对认知能力下降或情绪变化, 特别是处理速度和工作记忆有明显担忧的患者, 可以考虑 GPi 刺激而不是 STN 刺激。对于有明显步态障碍、轴向症状或跌倒的患者, GPi-DBS 可能更可取。在 PD 患者的治疗选择范围内, GPi 和 STN 靶点相互补充[27]。GPi-DBS 和 STN-DBS 两个靶点对震颤和强直的影响相似、都提供相似的、一致的、显著的运动益处, 但存在细微的目标差异。目标选择应根据每个患者的临床表现、神经精神特征和手术目标进行定制, 从而最优化地改善个体结果。

4.2. 丘脑中间腹侧核(Vim)、桥脑脚核(PPN)、后丘脑底区(PSA)

丘脑底核(STN)、苍白球内部核(GPi)、丘脑中间腹侧核(Vim)和桥脑脚核(PPN)是 DBS 控制帕金森震

颤的有效靶点。对震颤明显的 PD, 传统的 DBS 靶点是丘脑腹侧中间核(Vim), 通过 Vim-DBS 对丘脑进行神经调节已发展成为原发性震颤和 PD 震颤的有效治疗方法。在迄今为止最大规模的特发性震颤(ET)深脑刺激研究中, 双侧 Vim-DBS 是一种高效的 ET 治疗方法, 与单纯单侧刺激相比, 双侧植入可更大程度地降低总体运动震颤评分[41]。然而, Vim-DBS 不能解决其他帕金森症状, 如运动迟缓和僵硬。丘脑腹侧中间核(Vim)由同步爆发的神经元组成, 其时间类似于 Guiot 等人最初描述的外周震颤; 震颤和丘脑神经元活动爆发之间的密切时间关系导致这些丘脑震颤细胞可以充当震颤起搏器。在某些情况下, 仅仅将电极引入它们中间就足以阻止对侧肢体的震颤, 在丘脑中由震颤同步细胞填充的区域进行术中电刺激可暂时阻止震颤; 丘脑腹侧中间核(Vim)或其传入轴突投射是目前最广泛接受的震颤手术靶点, 其可能与运动、感觉、小脑、言语和其他并发症有关[42]。Vim-DBS 在帕金森病患者中很少见, 仅用于具有明显震颤综合征和疾病进展很少的老年患者[43]。最近的证据表明, 后丘脑底区(PSA)可能是减少震颤的更好靶点[44]。后丘脑底区前部与后 STN 接壤, 下部与黑质背侧接壤, 上部与丘脑腹侧核接壤, 后内侧与红核接壤, 后外侧与腹侧核接壤, 后外侧与外侧小丘接壤。PSA-DBS 为治疗近端震颤提供了理论优势。由于神经纤维和神经元在 Vim 中的分散范围比在 PSA 中更广泛, 因此可能不容易通过位于丘脑的更大刺激区域施加刺激来控制与上肢和下肢近端和/或远端震颤相关的神经活动。PSA 对意向性震颤的卓越抑制与以下事实有关: 用于运动、伸展和轴向运动的近端肌肉(脊柱旁、肢带)主要由上脑干结构控制, 而远端肌肉的主要控制则由丘脑皮质通路施加; PSA-DBS 对运动性震颤有效, 平均改善 57.25%, 没有关于耐受或其他恶化症状的报告。除了对震颤控制的影响外, PSA-DBS 还被发现可有效控制 PD 的强直和运动迟缓, PSA-DBS 对中轴症状的影响, 包括发声、头部、面部、舌震颤、构音障碍或吞咽功能等, 很少有报道过[45]; 有待进一步研究。PSA-DBS 刺激对侧运动活动总体改善 76%, 与运动迟缓(65%)和僵硬(76%)相比, 震颤表现出最显著的改善(93%)。与 STN-DBS 相比, PSA-DBS 刺激的左旋多巴剂量没有显著减少[46]。在有轴性症状的 PD 患者中, DBS 靶点的选择仍然具有挑战性, 由于 GPi-DBS 和 STN-DBS 未能改善姿势不稳定或步态功能障碍, 因此已将桥脑脚核(PPN)作为潜在的 DBS 靶点。PPN 是一组异质性的神经元, 位于红核的腹侧, 向下延伸至蓝斑座, 小脑上核的外侧, 黑质的背侧, 内侧小脑丘的内侧。PPN-DBS 可能在改善运动症状方面具有独特的作用, 可以改善停药和服药状态下的步态冻结(FOG), 在某些情况下可以减少跌倒[44]。PPN 神经元是主要的胆碱能输入到丘脑核的来源。PPN 也被认为对运动很重要。PPN 与 GPi 互相连接, 这些途径提供了一种机制, 通过该机制, 基底神经节可以独立于其对丘脑-皮质回路的影响来控制运动。PPN 和小脑深核之间的连接增加了 PPN、基底神经节和小脑可以相互作用。PPN 的主要下降投射网状结构, 包括巨细胞核、网状核、脑桥, 这可能会影响惊吓反射的表达。PPN 调节脑桥核, 从而产生主要支配近端和中轴肌肉组织的网状脊髓通路。PPN 也投射到脊髓, 是运动关键组成部分, PPN 胆碱能神经元和谷氨酸能神经元投射到黑质致密部和外侧背核, PPN-侧背核复合体的通路通过激励和奖励影响运动行为。总体而言, PPN 接收快速、未经处理的感觉信息, 可以调节惊吓、唤醒和激励并通过包括运动在内的网状脊髓通路快速影响运动[47]。最近的另一项研究表明, 在晚期 PD 患者中, 低频 PPN 刺激联合高频 GPi 刺激对步态启动和冻结有显著影响, 而单独的 PPN 或 GPi-DBS 仅产生轻微的改善; PPN 刺激和左旋多巴联合治疗的效果明显优于单独治疗, 与左旋多巴治疗的互补作用已被视为 PPN-DBS 作为对左旋多巴不完全反应的患者的潜在治疗方法的支持, 以及 PPN-DBS 与 STN/GPi-DBS 联合用于减轻不同组症状的支持。目前已发表的植入 PPN-DBS 病例数仅 100 多例, 综合经验表明, 低频 PPN-DBS 为 PD 患者提供了指导性的治疗益处, 特别是在步态冻结方面, PPN-DBS 还可以减少跌倒, 有些研究报告了其平衡的好处。然而, PPN-DBS 的临床优化效果尚未在多中心的临床研究中得到较好的印证。

5. 讨论与展望

脑深部电刺激是一种针对运动波动和 PD 症状的成熟外科治疗方法。但 DBS 靶点疗效有限, 其单一最佳手术靶点的确定仍然没有定论, 越来越清楚的是, 为所有 PD 患者找到一个首选的、明确的 DBS 靶点是不可能的, 没有任何一种方法适用于所有患者。需要了解针对每个区域的其他症状方面, 并对治疗效果进行长期观察。GPi 和 STN-DBS 改善 PD 患者的运动功能和日常生活活动, 在 2 种手术之间未观察到 PD 治疗效果的差异性。但 STN-DBS 允许更大程度地减少患者的药物, 而 GPi-DBS 可以更好地缓解精神症状。在 STN-DBS 之后, 精神运动速度、记忆力、注意力、执行功能和整体认知能力略有下降; 语义和音素流畅度均出现适度下降。然而, GPi-DBS 导致的神经认知能力下降比 STN-DBS 少。PD 患者的运动功能受累且有较强的减少口服抗 PD 药物的意愿, 临床上更加偏向于选择 STN 核团作为目标靶点, 众多临床研究已经揭示了 STN-DBS 对减少口服抗 PD 药物的确切疗效。而基于 Vim-DBS 和 PSA-DBS 对震颤的确切疗效, 这两个靶点较常应用于特发性震颤(ET)的患者; 对于以震颤为主要症状的 PD 患者, 也可以尝试应用 Vim、PSA; 但仍需进一步考虑的是, 无论是 Vim-DBS 还是 PSA-DBS, 其对以发声、头部、面部、舌震颤、构音障碍或吞咽功能障碍为主的中轴症状仍无较大的改善。目前的部分观点认为, PPN-DBS 对于步态冻结和平衡障碍的 PD 患者有一定的治疗效果, 但仍缺乏大量的多中心临床数据来进一步验证, 其临床效益仍存在商榷。

目前, 大多数患者只接受针对几个部位的刺激, 电极放置在单侧或双侧, 但偶尔会植入额外的电极, 目的是控制患者病情的未来恶化, 或解决第一组电极无法治疗的特定症状。临床和基础研究工作正在产生有关 ZI(不定带)、PPN、CM/PF 复合物、SNr(黑质)等与传统靶点联合刺激的可行性和有效性的有用数据, 目的是克服更传统的 STN、GPi 和 Vim 刺激的局限性。未来, 患者可能会越来越多地受益于植入多个电极, 综合不同靶点的优势同时治疗多种症状, 或通过多种机制协同治疗一种症状。聚集 α -突触核蛋白参与线粒体功能障碍介导的神经元损失, 使其成为治疗帕金森病的新兴药物靶点。更清楚地了解 α -突触核蛋白-线粒体关系如何促进 PD 神经退行性疾病的病理机制是增加成功开发 PD 治疗方法可能性的先决条件; 未来有望在分子生物学水平联合神经电生理共同制定出治疗 PD 更为有效的措施, 能够改善 PD 更多的临床症状。我们需要了解和关注各种个体的临床症状、需求和目标, 为那些考虑 DBS 的人采取量身定制的方法进行目标靶点选择, 以最大限度地提高结果。

参考文献

- [1] Dorsey, E.R., Sherer, T., Okun, M.S. and Bloem, B.R. (2018) The Emerging Evidence of the Parkinson Pandemic. *Journal of Parkinson's Disease*, **8**, S3-S8. <https://doi.org/10.3233/jpd-181474>
- [2] Coriolano, M.D.G.W.D.S., Balbino, J.M.D.S., SILVA, B.R.V.D., Cabral, E.D., Asano, A.G., Lins, O.G., et al. (2014) Pain Characterization in Patients with Parkinson's Disease. *Revista Dor*, **15**, 78-82. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20140019>
- [3] Malek, N. (2019) Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Neurology India*, **67**, 968-978. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.266268>
- [4] Wang, H., Gao, H., Jiao, T. and Luo, Z. (2016) A Meta-Analysis of the Pedunculopontine Nucleus Deep-Brain Stimulation Effects on Parkinson's Disease. *NeuroReport*, **27**, 1336-1344. <https://doi.org/10.1097/wnr.0000000000000697>
- [5] Luquin, M., Kulisevsky, J., Martinez-Martin, P., Mir, P. and Tolosa, E.S. (2017) Consensus on the Definition of Advanced Parkinson's Disease: A Neurologists-Based Delphi Study (CEPA Study). *Parkinson's Disease*, **2017**, Article ID: 4047392. <https://doi.org/10.1155/2017/4047392>
- [6] Chou, K.L., Taylor, J.L. and Patil, P.G. (2013) The MDS-UPDRS Tracks Motor and Non-Motor Improvement Due to Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **19**, 966-969. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2013.06.010>
- [7] Peng, L., Fu, J., Ming, Y., Zeng, S., He, H. and Chen, L. (2018) The Long-Term Efficacy of STN vs GPi Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *Medicine*, **97**, e12153. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012153>

- [8] Wang, J., Pan, R., Cui, Y., Wang, Z. and Li, Q. (2021) Effects of Deep Brain Stimulation in the Subthalamic Nucleus on Neurocognitive Function in Patients with Parkinson's Disease Compared with Medical Therapy: A Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article 610840. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.610840>
- [9] 艾祥柏, 黄小淦, 王治田, 等. 帕金森病不同靶点脑深部电刺激术的疗效研究进展[J]. 海南医学院学报, 2023, 29(21): 1664-1670.
- [10] Rango, M., Dossi, G., Squarcina, L. and Bonifati, C. (2020) Brain Mitochondrial Impairment in Early-Onset Parkinson's Disease with or without *pink1* Mutation. *Movement Disorders*, **35**, 504-507. <https://doi.org/10.1002/mds.27946>
- [11] Neustadt, J. and Pieczenik, S.R. (2008) Medication-Induced Mitochondrial Damage and Disease. *Molecular Nutrition & Food Research*, **52**, 780-788. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700075>
- [12] Blagov, A., Postnov, A., Sukhorukov, V., Popov, M., Uzokov, J. and Orekhov, A. (2024) Significance of Mitochondrial Dysfunction in the Pathogenesis of Parkinson's Disease. *Frontiers in Bioscience-Landmark*, **29**, Article 36. <https://doi.org/10.31083/j.fbl2901036>
- [13] Haque, M.E., Akther, M., Azam, S., Kim, I., Lin, Y., Lee, Y., *et al.* (2021) Targeting α -Synuclein Aggregation and Its Role in Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease. *British Journal of Pharmacology*, **179**, 23-45. <https://doi.org/10.1111/bph.15684>
- [14] Mantri, S., Morley, J.F. and Siderowf, A.D. (2019) The Importance of Preclinical Diagnostics in Parkinson Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **64**, 20-28. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.09.011>
- [15] Váradi, C. (2020) Clinical Features of Parkinson's Disease: The Evolution of Critical Symptoms. *Biology*, **9**, Article 103. <https://doi.org/10.3390/biology9050103>
- [16] Matuja, W.B. and Aris, E.A. (2008) Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *East African Medical Journal*, **85**, 3-9. <https://doi.org/10.4314/eamj.v85i1.9599>
- [17] Jankovic, J., Schwartz, K.S. and Ondo, W. (1999) Re-Emergent Tremor of Parkinson's Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **67**, 646-650. <https://doi.org/10.1136/jnnp.67.5.646>
- [18] Baradaran, N., Tan, S.N., Liu, A., Ashoori, A., Palmer, S.J., Wang, Z.J., *et al.* (2013) Parkinson's Disease Rigidity: Relation to Brain Connectivity and Motor Performance. *Frontiers in Neurology*, **4**, Article 67. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00067>
- [19] Huang, C., Chu, H., Zhang, Y. and Wang, X. (2018) Deep Brain Stimulation to Alleviate Freezing of Gait and Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: Update on Current Research and Future Perspectives. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, Article 29. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00029>
- [20] Ward, M. and Mammis, A. (2017) Deep Brain Stimulation for the Treatment of Dejerine-Roussy Syndrome. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, **95**, 298-306. <https://doi.org/10.1159/000479526>
- [21] Sauerbier, A., Rosa-Grilo, M., Qamar, M.A. and Chaudhuri, K.R. (2017) Nonmotor Subtyping in Parkinson's Disease. *International Review of Neurobiology*, **133**, 447-478. <https://doi.org/10.1016/bs.irn.2017.05.011>
- [22] Giugni, J.C. and Okun, M.S. (2014) Treatment of Advanced Parkinson's Disease. *Current Opinion in Neurology*, **27**, 450-460. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000118>
- [23] Martinez-Martin, P., Falup Pecurariu, C., Odin, P., Hilten, J.J., Antonini, A., Rojo-Abuin, J.M., *et al.* (2012) Gender-Related Differences in the Burden of Non-Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, **259**, 1639-1647. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6392-3>
- [24] Hughes, K.C., Gao, X., Baker, J.M., Stephen, C.D., Kim, I.Y., Valeri, L., *et al.* (2021) Non-motor Features of Parkinson's Disease in Women. *Journal of Parkinson's Disease*, **11**, 1237-1246. <https://doi.org/10.3233/jpd-202409>
- [25] Pycroft, L., Stein, J. and Aziz, T. (2018) Deep Brain Stimulation: An Overview of History, Methods, and Future Developments. *Brain and Neuroscience Advances*, **2**, 1-6. <https://doi.org/10.1177/2398212818816017>
- [26] Eser, P., Kocabicak, E., Bekar, A. and Temel, Y. (2024) Insights into Neuroinflammatory Mechanisms of Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Experimental Neurology*, **374**, Article ID: 114684. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114684>
- [27] Mirza, S., Yazdani, U., Dewey III, R., Patel, N., Dewey, R.B., Miocinovic, S., *et al.* (2017) Comparison of Globus Pallidus Interna and Subthalamic Nucleus in Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease: An Institutional Experience and Review. *Parkinson's Disease*, **2017**, Article ID: 3410820. <https://doi.org/10.1155/2017/3410820>
- [28] Mansouri, A., Taslimi, S., Badhiwala, J.H., Witiw, C.D., Nassiri, F., Odekerken, V.J.J., *et al.* (2018) Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease: Meta-Analysis of Results of Randomized Trials at Varying Lengths of Follow-Up. *Journal of Neurosurgery*, **128**, 1199-1213. <https://doi.org/10.3171/2016.11.jns.16715>
- [29] Wal, A., Wal, P., Vig, H., Jain, N.K., Rathore, S., Krishnan, K., *et al.* (2023) Treatment of Parkinson's Disease: Current Treatments and Recent Therapeutic Developments. *Current Drug Discovery Technologies*, **20**, e120523216834. <https://doi.org/10.2174/1570163820666230512100340>

- [30] Negida, A., Elminawy, M., El Ashal, G., Essam, A., Eysa, A. and Abd Elalem Aziz, M. (2018) Subthalamic and Pallidal Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Cureus*, **10**, e2232. <https://doi.org/10.7759/cureus.2232>
- [31] Shapiro, M.B., Vaillancourt, D.E., Sturman, M.M., Verhagen Metman, L., Bakay, R.A.E. and Corcos, D.M. (2007) Effects of STN DBS on Rigidity in Parkinson's Disease. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, **15**, 173-181. <https://doi.org/10.1109/tnsre.2007.896997>
- [32] Bardon, J., Kurcova, S., Chudackova, M., Otruba, P., Krahulik, D., Nevrlý, M., *et al.* (2022) Deep Brain Stimulation Electrode Position Impact on Parkinsonian Non-Motor Symptoms. *Biomedical Papers*, **166**, 57-62. <https://doi.org/10.5507/bp.2020.034>
- [33] Sun, L., Xu, F., Ma, W., Huang, Y. and Qiu, Z. (2016) Deep Brain Stimulation of Pallidal versus Subthalamic for Patients with Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Controlled Clinical Trials. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, **12**, 1435-1444. <https://doi.org/10.2147/ndt.s105513>
- [34] David, F.J., Munoz, M.J. and Corcos, D.M. (2020) The Effect of STN DBS on Modulating Brain Oscillations: Consequences for Motor and Cognitive Behavior. *Experimental Brain Research*, **238**, 1659-1676. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05834-7>
- [35] Breit, S., Schulz, J.B. and Benabid, A. (2004) Deep Brain Stimulation. *Cell and Tissue Research*, **318**, 275-288. <https://doi.org/10.1007/s00441-004-0936-0>
- [36] Williams, N.R., Foote, K.D. and Okun, M.S. (2024) Subthalamic Nucleus versus Globus Pallidus Internus Deep Brain Stimulation: Translating the Rematch into Clinical Practice. *NPJ Parkinson's Disease*, **1**, 24-35.
- [37] Dayal, V., Grover, T., Limousin, P., Akram, H., Cappon, D., Candelario, J., *et al.* (2018) The Effect of Short Pulse Width Settings on the Therapeutic Window in Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson's Disease. *Journal of Parkinson's Disease*, **8**, 273-279. <https://doi.org/10.3233/jpd-171272>
- [38] Ramirez-Zamora, A. and Ostrem, J.L. (2018) Globus Pallidus Interna or Subthalamic Nucleus Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *JAMA Neurology*, **75**, 367-372. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4321>
- [39] Ni, Z., Kim, S.J., Phielipp, N., Ghosh, S., Udupa, K., Gunraj, C.A., *et al.* (2018) Pallidal Deep Brain Stimulation Modulates Cortical Excitability and Plasticity. *Annals of Neurology*, **83**, 352-362. <https://doi.org/10.1002/ana.25156>
- [40] Kubben, P., Degeneffe, A., Kuijff, M., Ackermans, L. and Temel, Y. (2018) Comparing Deep Brain Stimulation in the Ventral Intermediate Nucleus versus the Posterior Subthalamic Area in Essential Tremor Patients. *Surgical Neurology International*, **9**, Article 244. https://doi.org/10.4103/sni.sni_234_18
- [41] Wong, J.K., Viswanathan, V.T., Nozile-Firth, K.S., Eisinger, R.S., Leone, E.L., Desai, A.M., *et al.* (2020) STN versus GPI Deep Brain Stimulation for Action and Rest Tremor in Parkinson's Disease. *Frontiers in Human Neuroscience*, **14**, Article 578615. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.578615>
- [42] Lozano, A.M. (2000) Vim Thalamic Stimulation for Tremor. *Archives of Medical Research*, **31**, 266-269. [https://doi.org/10.1016/s0188-4409\(00\)00081-3](https://doi.org/10.1016/s0188-4409(00)00081-3)
- [43] Timmermann, L. and Volkmann, J. (2010) Tiefe Hirnstimulation zur Behandlung von Dystonie und Tremor. *Der Nervenarzt*, **81**, 680-687. <https://doi.org/10.1007/s00115-010-2939-2>
- [44] Liu, H., Zhang, K., Yang, A. and Zhang, J. (2015) Deep Brain Stimulation of the Subthalamic and Pedunculopontine Nucleus in a Patient with Parkinson's Disease. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, **57**, 303-306. <https://doi.org/10.3340/jkns.2015.57.4.303>
- [45] Ramirez-Zamora, A., Smith, H., Kumar, V., Prusik, J., Phookan, S. and Pilitsis, J.G. (2016) Evolving Concepts in Posterior Subthalamic Area Deep Brain Stimulation for Treatment of Tremor: Surgical Neuroanatomy and Practical Considerations. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, **94**, 283-297. <https://doi.org/10.1159/000449007>
- [46] Baumgartner, A.J., Thompson, J.A., Kern, D.S. and Ojemann, S.G. (2022) Novel Targets in Deep Brain Stimulation for Movement Disorders. *Neurosurgical Review*, **45**, 2593-2613. <https://doi.org/10.1007/s10143-022-01770-y>
- [47] Thevathasan, W. and Moro, E. (2019) What Is the Therapeutic Mechanism of Pedunculopontine Nucleus Stimulation in Parkinson's Disease? *Neurobiology of Disease*, **128**, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.014>