

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2020.01.022

❖ 论著 ❖

苍白球内侧部电刺激对帕金森病非运动症状的疗效研究

崔阳, 杨建军, 王丹妹, 何永昌, 封立彬, 智天鹏, 陈能芳, 尹连虎

(河北燕达医院神经外科, 河北 廊坊 065201)

【摘要】目的: 研究在帕金森病 (PD) 患者苍白球 (GPi) 内侧部脑深部电刺激 (DBS) 治疗对患者非运动症状 (NMS) 的影响。**方法:** 收集苍白球内侧部脑深部电刺激 (GPi-DBS) 治疗的 32 例 PD 患者, 采用非运动症状评分量表 (NMSS) 评估患者治疗前后主要 NMS 发生率, 比较治疗前后 NMS 发生率、药物用量变化; 分析 NMS 评分的相关因素; 观察不良反应发生情况。**结果:** (1) 本组 PD 患者术前平均出现 8.1 项 NMS; (2) 患者 Hoehn-Yahr 分级与 NMS 发生率呈正相关 ($P < 0.01$); (3) 治疗后 1 个月, 患者日间嗜睡、失眠和疼痛症状减轻, 与治疗前比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 3 个月和 6 个月, 日间嗜睡、失眠和疼痛症状继续减轻, 与治疗前 1 个月比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时, 焦虑和语言流畅性好转; 但是治疗后 3 个月和 6 个月比较, 患者主要 NMS 发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); (4) GPi-DBS 治疗后 6 个月, 患者多巴胺药物使用剂量也显著下降, 与术前比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** GPi-DBS 治疗 PD 患者, 短期内可以改善患者焦虑、疼痛、失眠、日间嗜睡和语言流畅性障碍等症状, 并可降低患者多巴胺药物的使用剂量。

【关键词】 帕金森病; 脑深部电刺激; 苍白球内侧核; 非运动症状

【中图分类号】 R742.5 **【文献标志码】** A

Effects of deep palladium electrical stimulation on non-motor symptoms of Parkinson's disease

CUI Yang, YANG Jian-jun, WANG Dan-mei, HE Yong-chang, FENG Li-bin, ZHI Tian-peng, CHEN Neng-fang, YIN Lian-hu

(Department of Neurosurgery, Hebei Yanda Hospital, Langfang 065201, Hebei, China)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of deep brain electrical stimulation (DBS) implantation of Pale Ball (GPi) on non-motor symptoms (NMS) in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** 32 cases of PD treated by GPi-DBS were collected, non motor symptom scale (NMSS) was used to evaluate the incidence of NMS before and after treatment, and compared the incidence of NMS and drug dosage before and after treatment, analyzed the related factors of NMS score, and observed the occurrence of adverse reactions. **Results:** 8.1 NMS were found before operation in PD patients. The NMS score was significantly correlated with the patient's Hoehn-Yahr rating ($P < 0.01$). One month after treatment, the symptoms of drowsiness, insomnia and pain were alleviated, the difference was statistically significant compared with before treatment ($P < 0.05$). The symptoms of drowsiness, insomnia and pain continued to decrease at 3 and 6 months after treatment, and the difference was statistically significant compared with 1 month after treatment ($P < 0.05$), at the same time, anxiety and language fluency improved. However, there was no significant difference in the incidence of NMS between 3 and 6 months after treatment ($P > 0.05$). Compared with before, the dosage of dopamine in patients at 6 months after the treatment was decreased significantly, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** GPi-DBS can improve the symptoms of anxiety, pain, insomnia, daytime drowsiness, forgetfulness in PD patients in a short period of time, and reduce the dosage of dopamine drugs.

【Key words】 Parkinson's disease; Deep brain electrical stimulation; Pale ball medial nucleus; Non-motor symptoms

相比于静止性震颤、僵直、运动及平衡障碍等运动症状, 帕金森病 (parkinson's disease, PD) 非运动症状 (non-motor symptoms, NMS) 的诊断及治疗同样成为影响患者生活质量的重要因素^[1]。大多数 PD 患

者在患病不同阶段都会表现出数种 NMS, PD 患者 NMS 的发生机制尚不明确, 且缺乏有效的治疗方法, 可能与对多巴胺类药物的敏感性下降或病情变化程度有关^[2]。

基金项目: 河北省廊坊市科技局科研项目 (2019013055)

作者简介: 崔阳 (1990 -), 硕士, 住院医师。E-mail: 826110838@qq.com

通讯作者: 尹连虎, 博士。E-mail: 1145696864@qq.com

脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS) 已成为药物治疗效果不佳或伴有运动性并发症的 PD 患者的一种重要治疗方法。根据患者临床症状特点,选择性将电刺激器植入脑内不同功能核团,能有效缓解患者不同症状^[3-4]。苍白球内侧核 (globus pallidus internus, GPi) 脑深部电刺激 (GPi-DBS) 是治疗药物难治性肌张力障碍的有效方法之一^[5],但目前 GPi-DBS 治疗相关的 PD 患者 NMS 的研究报道很少。本研究主要分析国内 3 所医院神经外科进行 GPi-DBS 治疗的 32 例 PD 患者 NMS 的改善情况。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月行 GPi-DBS 治疗的 32 例 PD 患者临床资料,包括北京宣武医院功能神经外科 20 例、北京市神经外科研究所 10 例及河北燕达医院神经外二科 2 例。其中,男性 19 例,女性 13 例;年龄 45~78 岁,平均 57.7 岁;病程 5~15 年,平均 9.8 年。入选标准^[6]:(1)按国际最新诊断标准确诊为 PD 患者;(2)对多巴胺类药物治疗敏感性下降或者出现比较严重药物毒副作用,已经影响到患者日常生活;(3)影像学检查没有发现颅脑器质性病变;(4)愿意接受随访评估且能够配合完成者。排除痴呆、无法耐受手术和明显精神病患者。

1.2 H-Y (Hoehn-Yahr) 分级评估患者病情严重程度和等效左旋多巴胺药物记录

H-Y 分级 1~2 级为轻度,2.5~3 级为中度,4~5 级为重度。应用 NMS 量表对所有患者治疗前及治疗后 1 个月、3 个月、6 个月进行评级。患者回答只包含“有、无或不清楚”,回答“有”则得 1 分,共 23 分^[7]。记录 PD 药物的剂量需要转化为等效左旋多巴胺药物剂量^[8]。

1.3 GPi-DBS 方法

参考 DBS 标准手术流程^[9],对参与研究的患者先行头部核磁共振 (MRI) 容积扫描获取 GPi 坐标,采用 Leksell 立体定位系统 (Elekta 公司,瑞典)。刺激电极采用尖端直径约 20~30 μm 的微电极,自靶点上 10 mm 起开始进行电生理记录。根据自发放电信号特征确认目标靶位,置入脑深部电极及刺激器。术后通过 CT 复查确定电极位置是否准确。其中,行双侧 GPi-DBS 手术 20 例,单侧 GPi-DBS 手术 12 例。术后 1 个月,调整好刺激参数后给予持续电刺激。随访术后 1 个月、3 个月和 6 个月,并记录患者并发症情况。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计分析软件,对获取的计数资料用 $n(\%)$ 表示,组间比较用 χ^2 检验;计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,比较采用 t 检验。相关性检验用 Pearson 相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者 GPi-DBS 手术前 NMS 统计结果

统计患者 GPi-DBS 手术前共计 23 项 NMS 发生情况,平均每例患者出现 8.1 项 NMS,出现 NMS 最多和最少分别有 16 项和 5 项。按发生频数高低,主要是睡眠障碍、神经精神障碍和感觉障碍。其中失眠、焦虑、便秘和疼痛症状占据前 4 位。见表 1。

表 1 患者术前 NMS 出现频数 (例)

NMS	有	无	不清楚
神经精神障碍			
抑郁	12	16	4
焦虑	24	6	2
淡漠	13	14	5
幻觉	4	28	0
健忘	20	10	2
植物神经功能			
便秘	23	7	2
便失禁	0	32	0
尿急	7	23	2
夜尿增多	10	20	2
多汗	20	12	0
头晕	6	26	0
胃肠功能			
吞咽困难	4	28	0
流涎	12	20	0
恶心	1	30	1
感觉障碍			
疼痛	22	10	0
感觉异常	12	14	4
嗅觉异常	4	28	0
睡眠障碍			
失眠	26	4	2
日间嗜睡	16	12	4
多梦	6	26	0
其他			
复视	2	30	0
体质量下降	3	27	2
语言流畅性下降	12	20	0

2.2 H-Y 分级评估患者病情严重程度及相关性

采用 Pearson 相关性分析,PD 患者 NMS 发生频次与 H-Y 分级呈正相关 ($r = 0.45, P < 0.01$);并且, NMS 发生频次随着病情加重而提高。见表 2。

表 2 Hoehn-Yahr 分级与 NMS 评分的相关性 ($\bar{x} \pm s$)

H-Y 分级	n	NMS 发生频次
轻度(1~2 级)	6	5.18 ± 1.87
中度(2~3 级)	22	7.28 ± 2.08*
重度(3~5 级)	4	9.82 ± 2.78*#

*P < 0.05, 与轻度组比较; #P < 0.05, 与中度组比较。

2.3 GPi-DBS 并发症情况

GPi-DBS 相关并发症主要有一过性肢体麻木感、肢体或口角抽搐、头晕、心悸、言语不流利、同向凝视等。通过及时调整仪器刺激参数后,多数患者并发症症状消失。

2.4 GPi-DBS 治疗前后患者 NMS 发生率

GPi-DBS 治疗后 1 个月,患者日间嗜睡、失眠和疼痛症状减轻,与治疗前比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗后 3 个月和 6 个月,日间嗜睡、失眠和疼痛症状继续减轻,与治疗前 1 个月比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 同时,焦虑症状缓解,语言流畅性好转。但是治疗后 3 个月和治疗后 6 个月,患者主要 NMS 发生率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 治疗前后患者典型 NMS 发生率比较 [$n(\%)$, $n = 32$]

NMS	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	治疗后 6 个月
焦虑	24(75.0)	22(68.8)	15(46.9)*#	18(56.3)*#
疼痛	22(68.8)	16(50.0)*	9(28.1)*#	8(25.0)*#
失眠	26(81.3)	18(56.3)*	10(31.3)*#	10(31.3)*#
日间嗜睡	16(50.0)	10(31.3)*	4(12.5)*#	3(9.4)*#
语言流畅性	12(37.5)	14(43.8)	20(62.5)*#	21(65.6)*#

*P < 0.05, 与治疗前比较; #P < 0.05, 与治疗前 1 个月比较。

2.5 治疗前后患者等效左旋多巴胺药物用量变化

GPi-DBS 前,每名患者服用等效左旋多巴制剂平均剂量 (600.35 ± 45.36) mg/d, 治疗 6 个月后平均剂量 (512.31 ± 34.39) mg/d, 组间比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

NMS 可发生在 PD 患者疾病发展的任何时期,并且严重影响患者的生活质量。据相关调查分析^[10]显示,NMS 对生活质量的严重影响甚至超过运动功能障碍和服用药物的副作用。英国 PD 协会列举出的影响 PD 患者生活质量的主要因素依次是抑郁、睡眠障碍、疼痛、精神淡漠、记忆功能减退,这些均为 NMS^[9-10]。某些 NMS,例如嗅觉异常、胃肠功能紊乱、睡眠障碍等可先于运动症状出现,成为 PD 的前期表现,能辅助 PD 的早期诊断^[11]。近年来,随着人们对 NMS 的重视程度逐步提升,其已成为治疗

PD 的重要环节。

DBS 的主要手术靶点包括丘脑底核 (STN)、GPi 及丘脑腹中间核 (Vim)^[4]。DBS 对 PD 运动功能的改善已被广泛认同,但对术前及术后 NMS 的比较研究较少。GPi-DBS 在治疗全身或部分肌张力障碍引起的运动症状和功能障碍取得了较好的效果^[12]。有研究^[13]显示,患者在术后近期 (1~6 个月) 及远期 (17~59 个月) 对症状的整体改善率有明显提高,对口周及眼部肌肉运动、语言和吞咽功能也有相当程度的改善。目前,多数关于 DBS 对 PD 患者 NMS 影响的研究主要以 STN 靶点为主,以 GPi 为靶点的研究较少。

PD 患者的 NMS 主要有神经功能障碍、精神异常、植物神经功能紊乱、感觉异常、睡眠障碍及其他系统功能障碍。本研究以 GPi-DBS 术后 PD 患者的 NMS 为研究对象,通过制定调查评价量表,以问卷方式对患者进行跟踪随访,基本涵盖了 PD 患者可能出现的 NMS 问题,总计 23 项。对不易理解和回答的问题如抑郁、焦虑等,采用附加量化评估方式,即使用抑郁自评量表和焦虑自评量表^[10]。

发现患者术前出现 NMS 共计 259 项,平均每例患者 8.1 项,术后 1 个月多数患者的疼痛、失眠、日间嗜睡等症状有所好转;术后 3 个月和 6 个月,患者的焦虑、疼痛、失眠、日间嗜睡等 NMS 均有显著改善 ($P < 0.01$)。GPi-DBS 治疗后 6 个月,患者多巴胺药物使用剂量也显著下降,与术前比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述,DBS 对 PD 患者的 NMS 影响机制尚不明确,本研究通过短期的随访调查发现 GPi-DBS 对疼痛、睡眠、焦虑等症状的影响是正面的,长期随访结果还有待研究。

参考文献

- [1] Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Forjaz MJ, et al. Neuro-psychiatric symptoms and caregiver's burden in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(6): 629-634.
- [2] Lyons MK. Deep brain stimulation: current and future clinical applications [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 87(6): 662-672.
- [3] Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, et al. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues [J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(2): 165-171.
- [4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南 (第 3 版) [J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(6): 428-433.

(下转第 91 页)