

帕金森病的外科治疗指征及应用

张建国 马羽

帕金森病是一种常见的中枢神经系统变性疾病,病程呈进展性。在我国,65 岁以上人群帕金森病的发病率约为 1.7%^[1],年龄越大发病率越高,80 岁以上人群的发病率可达 3%~4%。药物治疗虽是帕金森病治疗的首选方法,但随着用药时间的延长,药物疗效逐渐减退而出现“剂末现象”、“波动现象”,且长期用药还会引起“异动症”等不良反应,严重影响帕金森病患者的运动功能和生存质量。随着计算机技术、电生理技术和立体定向外科技术的发展,外科治疗已成为其综合治疗的一种有效手段,目前主要有 2 种方法,脑内核团毁损术和脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)。在过去的 20 年间,DBS 因其微侵袭性、可调节性、可逆性、不良反应少、疗效持久等优点已逐渐替代了毁损术(如丘脑毁损术、苍白球毁损术等)。现主要对 DBS 手术的优缺点,患者的选择标准进行阐述,并对帕金森病外科治疗的未来发展进行探讨。

一、DBS 术概述

DBS 的出现应该说是继左旋多巴药物问世以来,对帕金森病治疗的又一个里程碑,其主要是采用立体定向方法进行精确定位,在脑内特定的靶点植入刺激电极进行高频电刺激,从而改变相应核团兴奋性以达到改善帕金森病症状、控制癫痫发作、缓解疼痛的一种微创神经外科手术方法。自 1987 年法国 Benabid 等人开始采用 DBS 刺激丘脑腹外侧核治疗帕金森病震颤和特发性震颤获得成功,至今全世界有 500 多个中心实施 DBS 手术治疗运动障碍性疾病,植入术已超过 35 000 例次^[2]。为了提高手术的准确性和可靠性,DBS 发展的同时也加速了影像学、立体定向及功能神经外科学的创新与进步,加强了神经内、外科的合作与交流,在神经科学领域形成了一个新的合作模式。在过去的 10 年间,DBS 技术在国内的发展也逐渐成熟。自 1998 年北京天坛医院成功完成了第 1 例 DBS 治疗帕金森病手术后,

目前全国也已完成 DBS 手术 1200 余例次,建立了以北京、上海为主的多个帕金森病及运动障碍性疾病治疗中心,DBS 术治疗运动障碍性疾病的安全性和有效性得到公认。

二、行 DBS 术患者的选择

术前对手术风险和手术疗效的正确评估是判断实施手术与否的关键,帕金森病患者术前需要针对 DBS 能否有效地改善影响其运动和生活的症状进行评估。一般认为,如果帕金森病患者的主要症状对多巴胺类药物有良好的反应,或症状是因服用多巴胺类药物所引起的(如异动症、体位性低血压等),DBS 将会得到较理想的疗效。因此“美多巴实验”是较重要的评估指标,帕金森病患者“开”状态下 UPDRS 运动评分较“关”状态下改善 40% 以上则被视为多巴胺反应良好(dopa-responsiveness),适宜 DBS 手术。

目前,国际上普遍应用的 DBS 术治疗帕金森病的患者选择标准^[3]为:入选标准:原发性帕金森病;病程≥5 年;对多巴胺反应良好;无帕金森综合征表现(非 Lewy 小体病,多系统萎缩,进行性核上性麻痹等疾病)。排除标准:认知、精神障碍;手术禁忌证;严重脑萎缩、广泛脑白质损伤、基底节内结构或传导束损伤等;严重的药物问题。

目前,有关帕金森病患者是否适宜实施 DBS 手术的最大年龄和最短病程的界定并不十分明确。高龄患者是否适宜 DBS 手术,保守的中心认为年龄高于 70 岁的帕金森病患者不宜实施^[4]。但多数中心认为应依据患者疾病的严重程度、身体素质、并发症可能发生情况、患者精神状态等因素综合判断。北京天坛医院功能神经外科中心就已成功为多例 75 岁以上的帕金森病患者实施了 DBS 手术,术后患者恢复良好,无明显不良反应。一般认为,病程大于 5 年的帕金森病患者才适宜 DBS 手术,但近年有关早期实施 DBS 手术对帕金森病患者影响的研究认为^[5],如果帕金森病患者于病程早期(尚未影响个人和社会生活、无工作能力的改变时)实施 DBS 手术,不仅能够改善患者的运动障碍症状,还将有效地

作者单位:100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(张建国);首都医科大学附属北京市神经外科研究所(马羽)

提高其生存质量,避免脱离社会生活。

三、DBS 手术过程

DBS 手术过程主要包括 2 部分:脑内刺激电极的植入和皮下脉冲发生器(IPG)的埋藏。刺激电极的植入通常是在局部麻醉下完成,通过术中给予临时刺激,观察患者帕金森病症状改善情况以及强刺激引起的不良反应,判定靶点位置的准确性。如患者在清醒状态下无法进行配合时,也可全身麻醉下完成电极植入术。研究表明局部麻醉或全身麻醉下植入电极的成功率并无明显差异^[6]。全身麻醉下电极植入术通常选择苍白球内侧部(GPi)作为刺激靶点,因为 GPi 核团体积较大,刺激对周围结构影响较小,可引起的不良反应少,安全性高。皮下脉冲发生器的埋藏是在全身麻醉下完成的,这样可以减少患者的痛苦。

目前,DBS 治疗帕金森病的解剖靶点主要有 3 个:丘脑底核(STN)、丘脑腹中间核(Vim)、苍白球内侧部(GPi)。STN 对帕金森病症状的改善比较全面且术后能够减少抗帕金森病药物的需要量,应用较多。而 Vim 主要用于以震颤为主的帕金森病患者,但目前较少应用。Gpi 则用于僵直、运动徐缓症状为主的帕金森病治疗。精确的靶点定位是手术成败的关键,其主要依赖于影像学的解剖定位和电生理学的功能定位。解剖定位依各中心情况不同,选择 CT 扫描或 MRI 图像定位,MRI 图像更为清晰,也最常用,因为 STN 和 GPi 在 MRI 扫描图像上为可视核团。采集到的 CT 或 MRI 图像将传输至手术计划系统,通过人脑图谱坐标计算和图像融合确定靶点坐标,完成解剖定位。Vim 因在 MRI 扫描图像上为不可视靶点,只能通过人脑图谱坐标计算进行定位。手术过程中,还将通过神经电生理学技术对采集到的靶点神经核团电信号的特点进行判断,完成靶点功能定位,最终确定电极正确植入位置。

DBS 并发症的发生主要有 3 方面原因:手术操作相关、设备相关和刺激作用相关。手术相关的并发症常见的为颅内出血或感染,发生率各个中心报道不一,颅内出血平均 1%~4%,感染 2%~18%^[7-8],也偶有发生癫痫的报道。设备相关的问题主要出现异物过敏、电极折断、电池失用等情况。而刺激相关并发症主要是因较高强度的刺激作用于靶点周围结构引起的,并因刺激靶点不同,影响周围结构各异,出现的不良反应表现也不同。刺激 STN 主要会出现感觉异常、眼球运动障碍、肌肉收缩等情况;刺激 GPi 会引起肢体麻木、肌肉收缩、视闪光等;

刺激 Vim 主要会引起肌肉收缩、小脑症状等。

四、DBS 术后程控与评估

术后多数患者症状即刻有所改善,与电极植入引起的微毁损作用有关,该情况多于术后 2~3 周后恢复。为避免微毁损作用的影响,术后 1 个月为刺激器开启时间,即开始给予高频刺激治疗帕金森病的时间,并根据每个患者具体情况对其进行刺激参数的设定。开机后的 3~6 个月是主要的调试过程,也是人与机器之间相互适应的过程,在这期间随着刺激参数水平的不断增加,会逐渐减少抗帕金森病药物的用量,直至达到一个平衡状态^[9],即是以最小刺激强度和最少药物需要量获得最佳术后治疗效果,之后刺激参数水平及药物用量在较长一段时间内将会保持相对稳定。每侧刺激电极尖端有 4 个作用触点,可根据每个患者的情况而选择其中 1 个或 2 个作为功能触点。可调控的刺激参数包括电压、频率和脉宽。刺激频率常选择 130 Hz 至 185 Hz 间的高频刺激。刺激脉宽可选择 60 μ s、90 μ s 和 120 μ s,增加刺激脉宽会增加刺激的扩布范围,因此较高的刺激脉宽较容易引起不良反应。刺激电压是主要的调控参数,决定着刺激强度,多选 2~4 V。

目前国际上帕金森病 DBS 术后临床疗效评价多依据帕金森病统一评分量表(UPDRS),主要对帕金森病患者的运动情况(UPDRS III)和日常生活活动能力(ADL)进行评估。不同研究中心的结果虽有差异,但效果都是肯定的。DBS 治疗帕金森病的长期随访结果显示^[10-12],患者在“关”药状态下:①运动功能提高 50% 以上;②日常生活活动能力显著增强(ADLS);③肌肉强直症状改善 70% 以上,运动迟缓改善达 33%~50%;④痛性异动明显缓解。此外,双侧 STN-DBS 还能够减少多巴胺类药物用量,延长药物的作用时间,对药物开期的“异动症”也有明显的改善作用。

五、帕金森病外科治疗的将来

虽然有关 DBS 治疗帕金森病的很多研究领域至今没有完全探明,但随着越来越多的研究者投入到这一领域和一个接一个重大研究成果的突破,其优良的效果和独特的价值将使其在帕金森病治疗中有着广阔的应用前景。试想未来 DBS 发展方向可能包括:①手术技术更加精湛,靶点定位更加准确;②IPG 体积更小,使用寿命更长;③刺激模式更多选择性,建立反馈调控模式;④寻找新的刺激靶点,拓展 DBS 的治疗范围。

目前虽然尚无可替代 DBS 的帕金森病外科治

疗方法,有研究表明多巴胺能细胞移植或锥管内注入胶质源性神经生长因子对于少数帕金森病患者有一定疗效,因其疗效不持久且不良反应明显而较少用于临床。其他如基因治疗等也处于临床前的实验研究阶段。这些疗法虽然尚未成熟,但它们为帕金森病的外科治疗的发展提供了线索和希望。

参 考 文 献

- [1] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *Lancet*, 2005, 365:595-597.
- [2] Benabid AL, Deuschl G, Lang AE, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21 Suppl 14: S168-S170.
- [3] Limousin P, Martinez-Torres I. Deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Neurotherapeutics*, 2008, 5:309-319.
- [4] Welter ML, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, et al. Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease. *Brain*, 2002, 125:575-583.
- [5] Schüpbach WM, Maltête D, Houeto JL, et al. Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease: a randomized, controlled trial. *Neurology*, 2007, 68:267-271.
- [6] Maltête D, Navarro S, Welter ML, et al. Subthalamic stimulation in Parkinson disease: with or without anesthesia? *Arch Neurol*, 2004, 61:390-392.
- [7] Østergaard K, Aa Sunde N. Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Mov Disord*, 2006, 21:624-631.
- [8] Wider C, Pollo C, Bloch J, et al. Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008, 14:114-119.
- [9] Stewart RM, Desaloms JM, Sanghera MK. Stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease: postoperative management, programming, and rehabilitation. *J Neurosci Nurs*, 2005, 37:108-114.
- [10] Rascol O, Payoux P, Ory F, et al. Limitations of current Parkinson's disease therapy. *Ann Neurol*, 2003, 53 Suppl 3: S3-12.
- [11] Ranck JB Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. *Brain Res*, 1975, 98:417-440.
- [12] Tehovnik EJ. Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses. *J Neurosci Methods*, 1996, 65:1-17.

(收稿日期:2008-07-24)

(本文编辑:朱丽琳 刘岚)

· 精萃摘选 ·

痛风治疗的现状不容乐观

目前,人们对痛风发生的病理生理学有了深入的认识。尽管出现了很多鼓舞人心的科研成果,但临床上痛风管理的标准仍然滞后于相关的科学研究。事实上,痛风的诊断主要依赖于临床资料和高水平的血尿酸。这一诊断标准颁布于1977年,是原发性痛风引起的急性关节炎最早分类标准,并多次被美国放射学会(ACR)诊断标准引用,但这一标准之后再没有修正也没有进一步证实。降低血尿酸和对相关炎症的治疗都表明,临床实践和可能进行的治疗之间差距很大。有报道,依据最近欧洲风湿病防治联合会提出的痛风治疗指南,在英国对痛风的早期治疗很有限,痛风在风湿病学家看来是一种很小的疾病,痛风患者的治疗主要依赖于全科医生。我们采用主题词“患者治疗”、“治疗质量”和“痛风”,搜索了PubMed数据库中所有前10年发表的有关痛风的文献,结果找到了11篇相关文献,其中有5篇直接研究了不同医学专业治疗痛风的方法。有趣的是,在4篇评估全科医生治疗痛风的文章中,全科医生完全负责了疾病的整个治疗过程,包括对疾病的诊断,而风湿病学家只在其他关节炎(如类风湿性关节炎)的治疗中起到了主要作用。利用类似的搜索方法,我们找到了在过去10年中发表的61篇文章,其中6篇文章主要围绕首诊医生治疗类风湿性关节炎,48篇文章(79%)报道了由风湿病学家治疗类风湿性关节炎,其余的7篇比较或包括了上述两类医生。这些文章中大多数强调当怀疑是类风湿性关节炎时,应当尽早获得风湿病学家

的治疗,这与在英国获得的数据大不相同,在英国大多数痛风患者从未到风湿病学家处就诊。

对痛风患者的临床诊断面临巨大挑战:①临床表现不典型;②重度痛风患者的生存质量及其存活期受到严重影响;③存在未诊断的患者和反复考虑仍被误诊的患者;④治疗很难。此外,在英国,对于症状不典型的患者和疑难病例,风湿病学专家基本只扮演咨询师的角色,大部分风湿病学专家并不熟悉通过滑膜液分析来鉴定晶体。因此,当遇到痛风疑似患者咨询时,他们诊断的准确性并不比全科医生好,全科医生有可能知道尿酸结晶鉴定可以提供明确诊断,但风湿病学专家通常只从风湿病的角度选择诊断方法。

有证据表明:①大多数痛风患者在初诊时被治疗;②诊断痛风的临床资料经常不准确;③许多风湿病学专家对痛风没有兴趣。所有这些观点均表明,风湿病学专家和其他专业的医生对痛风的态度不认真,并且这些态度通常建立在非理性基础上。痛风不被重视的原因可能有:①许多风湿病学专家的精力放在了他们认为重要的疾病上;②从学术观点来看,痛风是一种难解的并且不重要的疾病,不值得关注;③认为痛风已经不再流行。

这些看法在某种程度上很难被证明,但却很有可能是事实。但是只要患者持续地经历痛苦,我们就必须重视痛风。

摘译自 *Ann Rheum Dis*, 2007, 66:1269-1270.

本文引自中华医学会全科医学分会网

帕金森病的外科治疗指征及应用

作者: 张建国, 马羽
作者单位: 张建国(首都医科大学附属北京天坛医院神经外科, 100050), 马羽(首都医科大学附属北京市神经外科研究所)
刊名: 中华全科医师杂志 **ISTIC**
英文刊名: CHINESE JOURNAL OF GENERAL PRACTITIONERS
年, 卷(期): 2008, 7(10)
被引用次数: 1次

参考文献(12条)

1. Zhang ZX;Roman GC;Hung Z [Parkinson's disease in China:prevalence in Beijing,Xian,and Shanghai](#) 2005
2. Beanbid AL;Deuschl G;Lang AE [Deep brain stimulation for Parkinson's disease](#)[外文期刊] 2006(z14)
3. Limousin P;Martinez-Torres I [Deep brain stimulation for Parkinson's disease](#)[外文期刊] 2008
4. Welter ML;Houeto JL;Tezenas du Montcel S [Clinical predictive factors of subthalamic stimulation in Parkinson's disease](#)[外文期刊] 2002(pt 3)
5. Schüpbach WM;Maltête D;Houeto JL [Neurosurgery at an earlier stage of Parkinson disease:a randomized,controlled trial](#)[外文期刊] 2007
6. Maltête D;Navarro S;Welter ML [Subthalamic stimulation in Parkinson disease:with or without anesthesia?](#)[外文期刊] 2004(3)
7. Østergaard K;Aa Sunde N [Evolution of Parkinson's disease during 4 years of bilateral deep brain stimulation of the subthalamic nucleus](#)[外文期刊] 2006(5)
8. Wider C;Pollo C;Bloch J [Long-term outcome of 50 consecutive Parkinson's disease patients treated with subthalamic deep brain stimulation](#) 2008
9. Stewart RM;Desaloms JM;Sanghera MK [Stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease:postoperative management,programming,and rehabilitation](#)[外文期刊] 2005
10. Rascol O;Payoux P;Ory F [Limitations of current Parkinson's disease therapy](#)[外文期刊] 2003(z3)
11. Ranck JB Jr [Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system:a review](#)[外文期刊] 1975
12. Tehovnik EJ [Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses](#)[外文期刊] 1996(1)

本文读者也读过(10条)

1. 张立湘. 全军 帕金森病的外科治疗近况[期刊论文]-[医学文选](#)2006, 25(2)
2. 张宇清. 李勇杰. Zhang Yuqing. Li Yongjie 帕金森病的外科治疗[期刊论文]-[解放军保健医学杂志](#)2002, 4(3)
3. 李勇杰. 张宇清 帕金森病的外科治疗[期刊论文]-[实用老年医学](#)2002, 16(5)
4. 帕金森病外科治疗的有关问题[期刊论文]-[中华神经外科杂志](#)2004, 20(4)
5. 徐如祥. 张旺明. 张世忠. 徐强 帕金森病外科治疗的适应证及毁损部位的选择[期刊论文]-[立体定向和功能性神经外科杂志](#)2001, 14(3)
6. 田中 賢. 刘芳 帕金森病的外科治疗[期刊论文]-[日本医学介绍](#)2005, 26(10)
7. 徐如祥. 张旺明. 张世忠. 徐强 帕金森病外科治疗的适应证及毁损部位的选择[期刊论文]-[中国临床神经外科杂志](#)2001, 6(3)
8. 李勇杰 帕金森病外科治疗的现状和经验[会议论文]-2006

9. 李萌, 凌锋. LI Meng, LING Feng 帕金森病的外科治疗[期刊论文]-医师进修杂志2000, 23(12)
10. 常义, 杨纶先, 马骏, 陈永严, 刘宏毅, 李乐加, 邹元杰, 肖红, 赵鹏来 帕金森病外科治疗的综合评价与相关基础研究[期刊论文]-临床神经外科杂志2006, 3(1)

引证文献(2条)

1. 郭小兰, 羌虹, 丁瑞芳, 王利丽 脑深部刺激治疗帕金森病的手术配合[期刊论文]-解放军护理杂志 2011(1)
2. 郭小兰, 羌虹, 丁瑞芳, 王利丽 脑深部刺激治疗帕金森病的手术配合[期刊论文]-解放军护理杂志 2011(1)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zhqkyszz200810004.aspx