

- 临床研究 -

丘脑底核脑深部电刺激对帕金森病术后药物治疗的影响 (附 40 例分析)

马羽¹, * 张建国², 冯涛³

(1. 中国医科大学附属第一医院神经外科, 辽宁 沈阳 110001; 首都医科大学附属北京天坛医院 2. 神经外科; 3. 神经内科, 北京 100050)

摘要: 目的 观察帕金森病 (PD) 病人丘脑底核脑深部电刺激 (STN-DBS) 术后药物变化情况, 探讨 STN-DBS 对帕金森病术后药物治疗的影响。方法 对接受 STN-DBS 手术治疗的 40 例帕金森病病人手术前后的药物服用剂量、药物引起的相关并发症等情况进行回顾性分析。结果 本组经 6~49 个月随访, 多数病人在 STN-DBS 作用下因症状明显改善, 于开机后的 1~6 个月间使用抗 PD 药物逐渐减量, 最终的选择剂量可维持 2 年以上。开机后 5 例不再服用相关药物, 25 例药物较术前平均减少 60%, 7 例药物用量与术前相同, 3 例行单侧 STN-DBS 术后药物用量增加。药物相关并发症因术后药物用量的减少而得到明显缓解。结论 STN-DBS 能够减少术后抗 PD 药物的用量, 改善药物引起的相关并发症。

关键词: 帕金森病; 丘脑底核; 深部脑刺激法; 左旋多巴

中图分类号: R742.5

文献标识码: A

文章编号: 1009-122X(2006)03-0102-03

Effects of deep brain stimulation of the subthalamic nucleus on the postoperative antiparkinsonian medication

MA Yu¹, ZHANG Jianguo², FENG Tao³

1. Department of Neurosurgery, First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. Department of Neurosurgery, 3. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital University of Medical Sciences, Beijing 100050, China

Abstract: Objective To observe the changes in antiparkinsonian medication of Parkinson disease (PD) patients after deep brain stimulation (DBS) of the subthalamic nucleus (STN) and to determine effect of STN-DBS on antiparkinsonian medication. Methods The pre- and post-operative conditions of antiparkinsonian medication and complications induced by levodopa were retrospectively analyzed in PD patients who underwent STN-DBS. Results The patients were followed up for 6-49 months. The antiparkinsonian medication was reduced gradually in most of the PD patients during 1-6 months after STN-DBS. And the final dosage could be kept for at least 2 years. In the 40 patients, 25 experienced average 60% reduction in antiparkinsonian medication, 7 still had the same dosage as preoperatively and 5 did not need medication any more. Three patients undergoing one-side STN-DBS needed an increased dosage. The complications induced by levodopa were remarkably improved with the reduction of antiparkinsonian medication. Conclusion STN-DBS could replace levodopa and reduce the dosage of antiparkinsonian medication postoperatively, which result in the remarkable improvement of complications.

Key words: Parkinson disease; subthalamic nucleus; deep brain stimulation; levodopa

丘脑底核 (STN) 脑深部电刺激术 (DBS) 能全面改善帕金森病 (PD) 各项症状, 且能提供持续性的治疗作用, 术后统一帕金森病评定量表 (UPDRS) 评分无论“开”或“关”期均可得到显著提高^[1,2]。本研究通过对 2001 年 4 月~2005 年 6 月在北京天坛医院接受 STN-DBS 治疗的 40 例 PD 病人术后服药及相关情况进行回顾性分析, 探讨 STN-DBS 对抗 PD 药物作用的影响, 为 STN-DBS 病人术后的药物调整提供参考。报告如下:

1 对象与方法

1.1 病例选择标准 明确诊断为进展性、原发性 PD。对左旋多巴类药物有效或曾经有效。经过系统的药物治疗, 疗效逐渐减退, 并出现“开-关”现象、剂末现象、异动症等药物并发症。无认知和精神障碍及脑萎缩。排除继发性 PD 及帕金森叠加综合征。术前、术后资料齐全, 随访期距术后至少 6 个月。

1.2 临床资料 本组男 27 例, 女 13 例; 年龄 45~79 岁, 平均 (63.1 ± 8.7) 岁; 病程 5~20 年, 平均 (10.1 ± 3.6) 年; 发病年龄平均 (52.6 ± 7.4) 岁。术后随访 6~49 个月, 平均 (18.7 ± 12.2) 个月; 其中 2 例为术后 6 个月, 15 例为术后 1 年, 14 例为术后 2 年, 7 例术后 3 年, 2 例术后 4 年。双侧 STN-DBS 植入 36 例, 单侧植

收稿日期: 2006-02-23

作者简介: 马羽 (1977-), 女, 辽宁辽阳市人, 中国医科大学附属第一医院在读博士。研究方向: 神经电生理

通讯作者: * 张建国 (1965-), 男, 黑龙江伊春市人, 首都医科大学附属北京天坛医院教授。研究方向: 功能神经外科

入4例。

1.3 研究方法 本组使用的抗PD药物主要包括左旋多巴、多巴胺受体激动剂、儿茶酚胺-氧位甲基转移酶(COMT)抑制剂,采用文献报道的换算公式^[3]: 100mg美多巴=130mg美多巴缓释剂=83mg左旋多巴+脱羧酶抑制剂(或COMT抑制剂)=1mg多巴胺受体激动剂,对美多巴等效剂量(modopar equivalent dose, MED)进行统计分析。

术前、术后均由同一神经科医师采用UPDRS评分系统对病人的运动、日常生活能力、Hoehn-Yahr分期等进行评定。由多巴胺治疗引起的药物并发症根据UPDRS评分进行判定。

2 结果

本组STN-DBS术后,病人症状均得到显著改善(表1)。实施刺激治疗后的1-6个月间,多数病人抗

表1 STN-DBS病人DBS治疗前后情况比较

项目	UPDRS 评分	ADL评分	MED (mg)	服药后“开”期 (min)	药物持续时间 (min)
术前					
未服药	51.1 ±16.2				
服药	27.4 ±17.2 (46%)	31.7 ±7.8	896.69 ±436.95	47.8 ±21.9	128.6 ±46.6
STN-DBS					
未服药	25.6 ±13.9 (49%)	11.1 ±2.4 (65%)	354.32 ±143.49 (60%)	27.5 ±9.4 (42%)	226.2 ±60.7 (76%)
服药	20.9 ±13.8 (59%)				

注:与术前比较, P<0.01, P<0.05

PD药物会逐渐减量,最终选择剂量可维持2年以上(图1)。同时,药物的“开关”期也受到影响,“开”期提前,作用时间延长,有的则不再有明显的“开关”现象。本组除3例行单侧刺激治疗的病人于术后1-2.5年间增加了药物用量外,5例不再服用相关药物,25例药物用量较术前减少60%,7例药物用量与术前相同。5

例因手术的微损毁作用,术后药量即已减少,并持续到开机后。DBS术后用药变化情况的不同可能与年龄及病程无关,而与术前药物用量的多少和病情严重程度有关(表2)。

术前因长期大量服用多巴胺类药物引起的相关并发症,如开关现象、剂末现象、异动症等,也因开机后药物用量减少和刺激器的作用而得到显著改善,其中不再服药的5例得到完全缓解。对术后随访1年的6例病人每天的运动状况调查结果显示:其症状最差时UPDRS评分平均为20.5±10.8,最好时为17.2±9.1,两者比较无显著性差异(t=1.775, P>0.05),运动症状波动不再明显。开机后近期,因多巴胺类药物尚未减量,与STN-DBS同时作用,引起一些病人出现异动症或原有异动症症状加重;该情况多于开机3个月~1年逐渐减弱或消失。

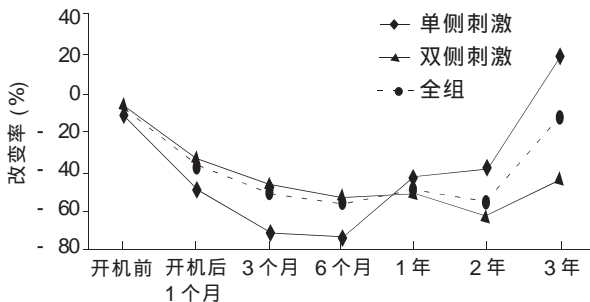


图1 STN-DBS术后药物变化及单、双侧刺激比较

表2 术后药物用量改变情况不同组间的比较

组别	n	患病年龄(岁)	病程(年)	术前MED(mg)	术前UPDRS评分
药物减少组	25	61.9 ±8.1	8.8 ±1.9	1092.3 ±443.4	46.9 ±12.2
不变组	7	66.0 ±9.5	7.3 ±2.9	571.4 ±159.1	61.3 ±15.3
不服药组	5	62.3 ±5.7	5.8 ±1.7	687.5 ±216.5	27.2 ±9.0

注:组间比较, F=4.603, P<0.05; F=9.890, P<0.05

3 讨论

脑深部电刺激术是近年来开展的治疗PD等运动障碍性疾病的一种立体定向手术方法,STN、苍白球内侧部(Gpi)是DBS治疗PD的常用靶点。而

STN-DBS几乎可以改善包括中线症状在内的所有PD运动症状。本研究结果显示:在STN-DBS的作用下,药物“关”时运动评分较术前提高49%,药物“开”时可善可达59%;这与来自13个国家34个神经外科中心的统计资料得到的术后不同时期药物“关”期的

UPDRS 评分提高 49%~56%, 药物“开”时改善 58%~71%的结果^[4]一致, 证实了 STN-DBS 治疗 PD 的有效性。

已有许多文献报道了原发 PD 病人 STN-DBS 术后用药量减少^[5,6]。本组 STN-DBS 开机 6 个月左右, 多数病人抗 PD 药物用量较术前显著减少, 且最后的选择剂量可维持 2 年以上; 术后 1 年时抗 PD 药物用量约为术前的 48%, 术后 2 年时为术前的 56%。

对于所有接受 STN-DBS 治疗的 PD 病人来说, 开机后的 3-6 个月是主要的调试时期, 也是人与机器之间相互适应的过程。在此期间随着刺激参数水平的不断增加, 需要逐渐减少抗 PD 药物的用量, 直至达到一个相互平衡和平稳的状态^[7]。之后刺激参数水平及药物用量在一段时间内将会保持相对稳定, 本组术后随访 2 年的病人中仅 3 例接受单侧刺激治疗者药物用量较开机后 6 个月时增加, 可能与疾病进展使得未刺激侧症状加重有关。我们对术后药物用量改变情况不同组病例的患病年龄、病程、病情及术前服药情况进行了比较分析, 认为同样是接受双侧 STN-DBS 治疗者, 有的病人术后药物用量没有变化而有的却会减少, 可能是因为术后药量的变化与年龄及病程无关, 而仅与术前药物用量的多少和病情的严重程度有关。但因为本组研究所统计的病例数相对较少, 所以确切的相关性仍需大量进一步的研究结果证实。就 PD 病人的自然病程而言, 随病程延长需逐年增加抗 PD 药物的消耗量^[8]。因此, 相对于术前服药水平, 术后药物用量没有增加, 即已显现出 STN-DBS 的治疗优势。

左旋多巴作为 PD 治疗的首选药物, 能够有效控制和改善 PD 症状, 几乎所有的 PD 病人最终均需使用本品, 然而随着病人病情的进展, 其疗效会逐渐减退, 主要表现在对症状不能完全控制及药物起作用时间(“开”期)延迟, 药物有效时间减少。有些报道证实^[9]: 脑深部电刺激能够延长左旋多巴的药物作用; 本组随访结果也发现: 开机后药物的“开”期明显提前, 而药物的作用持续时间显著延长, 病人的日常生活状态比较平稳。但 Nutt 等^[10]的研究却未得出相似结果, 可能与研究方法存在差异有关。对于病程较长且长期服用多巴胺类药物的 PD 病人来说, 药效减退虽是其选择外科治疗的原因之一, 但更令其痛苦的是长期用药所引起的运动并发症的出现, 即症状波动和异动症。症状波动指因药效减退而表现出来的“开关”

现象, 多在服用多巴胺类药物 3-5 年内发生, 本研究结果显示: STN-DBS 治疗使得 PD 病人的运动症状波动不再明显, 每天状态最差与最佳时的 UPDRS 评分间无显著性差异, 说明持续 STN 刺激能够减弱药物的吸收间断效应而得到恒定的临床改善效果; 同时, 因长期服用多巴胺类药物导致受体敏感性增强所引起的异动症也因 STN-DBS 得到明显缓解, 本组术后不服药组未再出现上述并发症。

参 考 文 献

- [1] Benabid AL, Chabardes S, Seigneuret E. Deep-brain stimulation in Parkinson's disease: long-term efficacy and safety—What happened this year [J]? *Curr Opin Neurol*, 2005; 18(6): 623-630.
- [2] Weaver F, Follett K, Hur K, et al. Deep brain stimulation in Parkinson disease: a metaanalysis of patient outcomes [J]. *J Neurosurg*, 2005; 103(6): 956-967.
- [3] Vingerhoets FJ, Villemure JG, Temperli P, et al. Subthalamic DBS replaces levodopa in Parkinson's disease: two-year follow-up [J]. *Neurology*, 2002; 58(3): 396-401.
- [4] Hamani C, Richter E, Schwab JM, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease: a systematic review of the clinical literature [J]. *Neurosurgery*, 2005; 56(6): 1313-1324.
- [5] Moro E, Scerrati M, Romito LM, et al. Chronic subthalamic nucleus stimulation reduces medication requirements in Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 1999; 53(1): 85-90.
- [6] Charles DP, Padaliya BB, Newman WJ, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus reduces antiparkinsonian medication costs [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2004; 10(8): 475-479.
- [7] Steward RM, Desaloms JM, Sanghera MK. Stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease: postoperative management, programming, and rehabilitation [J]. *J Neurosci Nurs*, 2005; 37(2): 108-114.
- [8] Rascol O, Payoux P, Ory F, et al. Limitations of current Parkinson's disease therapy [J]. *Ann Neurol*, 2003; 53(Suppl 3): 3-15.
- [9] Merello M, Nouzeilles MI, Cammarotta A, et al. Changes in the motor response to acute L-dopa challenge after unilateral microelectrode-guided posteroventral pallidotomy [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1998; 21(2): 135-138.
- [10] Nutt JG, Rufener SL, Carter JH, et al. Interactions between deep brain stimulation and levodopa in Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2001; 57(10): 1835-1842.