DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20221114.002
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20221114.1546.004

帕金森病不同靶点脑深部电刺激术的疗效研究进展

艾祥柏[1],黄小淦[1],王诒田[1],李俊驹[2],赵建农[1]✉
(1.海南医学院,海南 海口 571199;2.海南省人民医院,海南 海口 570311)

[摘要] 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种慢性进行性神经退行性疾病。研究证明了脑深部电刺激术(deep brain stimulation,DBS)对晚期PD患者是有效治疗方法。PD的DBS靶点有很多,其中包括丘脑底核(STN)、苍白球(GPi)、丘脑腹中间核(VIM)、桥脑脚核(PPN)、后丘脑底区(PSA)和无定带(ZI)。本文归纳了各靶点在DBS治疗PD中的疗效,不仅对运动性症状作出系统分析对比,且对于非运动性症状的疗效也作出详细说明,为PD患者在DBS选择合适目标靶点提供个性化治疗依据。

[关键词] 帕金森病;脑深部电刺激术;丘脑底核;苍白球;丘脑腹中间核;桥脑脚核;后丘脑底区;无定带
[中图分类号] R742.5 [文献标识码] A [文章编号] 1007-1237(2023)21-1676-07

Research progress in the efficacy of deep brain stimulation with different targets in Parkinson´s disease

AI Xiang-bai[1], HUANG Xiao-gan[1], WANG Yi-tian[1], LI Jun-ju[2], ZHAO Jian-nong[1]✉
(1. *Hainan Medical University*, *Haikou* 571199, *China*; 2. *Hainan General Hospital*, *Haikou* 570311, *China*)
[*Foundation Project*]: *This study was supported by Natural Science Foundation of Hainan Province*(821*RC*682)
[*Author*]:*AI Xiang-bai*,*E-mail*:1516227631 @*qq.com*.
[*Correspondence to*]:*ZHAO Jian-nong*,*M.D.*,*Chief Physician*,*Researcher*,*E-mail*: *zjn@vip*.163.*com*.
Received: 2022-08-11 *Revised*: 2022-11-10 *JHMU*, 2023;29(21):1664-1670

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disease. Deep brain stimulation (DBS) is an effective treatment for patients with advanced PD. There are many DBS targets for PD, including subthalamic nucleus, globus pallidus, meso-ventral thalamic nucleus, pontine peduncle nucleus, posterior subthalamic areas and zonation of undetermined zone. This paper summarizes the efficacy of each target in the treatment of PD with DBS, not only conducts a systematic analysis and comparison of motor symptoms, and also carries out a detailed description of the efficacy of non-motor symptoms, so as to provide a personalized treatment basis for PD patients to select appropriate target points in DBS.

[KEYWORDS] Parkinson's disease; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Globus pallidus; Ventral thalamic nucleus; Pontine peduncle nucleus; Posterior subthalamic areas; Zonation of undetermined zone

帕金森病(Parkinson's disease,PD)是一种慢性进行性神经退行性疾病,主要运动特征包括静止性震颤、运动迟缓、僵硬和姿势平衡障碍;非运动症状包括神经精神症状、睡眠障碍、自主神经功能障碍等[1]。脑深部电刺激术(deep brain stimulation,DBS)是通过立体定向手术将刺激电极植入特定脑区,以达到(对此区域)长期高频电刺激达到治疗效果。DBS可显著改善PD的震颤、僵硬和运动不能等症状[2]。DBS最常用的靶点是丘脑底核(subthalamic nucleus,STN)和苍白球(globus pallidus,GPi)[3],STN-DBS和GPi-DBS在改善PD运动症状上无显著差异,前者可减少术后左旋多巴量,而非运动症状对比研究少,本文对非运动症状疗效作出详细分析。丘脑腹中间核(ventral thalamic nucleus,

[基金项目] 海南省自然科学基金(821RC682)
[作者简介] 艾祥柏,E-mail:1516227631@qq.com。
[通讯作者] 赵建农,医学博士,主任医师,研究员,E-mail:zjn@vip.163.com。
[收稿日期] 2022-08-11 [修回日期] 2022-11-10 网络出版时间:2022-11-15 11:36:26

VIM）、后丘脑底区（posterior subthalamic areas，PSA）均有效治疗特发性震颤（ET）和震颤为主的PD患者，本文不仅对震颤作对比分析，还针对其单双侧靶点疗效及术后副作用分析对比。桥脑脚核（pontine peduncle nucleus，PPN）用于改善PD患者的步态障碍和平衡障碍，PPN对静止性震颤、僵硬或运动迟缓疗效差。国内外对步态障碍及姿势平衡障碍研究靶点不多，创新性的对比PPN、STN、GPi在步态障碍、姿势平衡障碍方面进行研究。异动症（LID）是长期药物治疗的PD患者最常见的并发症，关于LID在不同靶点疗效的研究不多，本文也收集相关文献进行统计分析。PD的临床症状较多且复杂，没有一种靶点能够覆盖全部症状，各靶点对不同症状效果差异较大，对于PD患者DBS的理想靶点尚无共识。只有少数研究直接比较了STN、GPi和VIM的DBS疗效，且对非运动症状研究文献不多，大多数关注运动性症状。本文写作目的是为PD患者可以根据不同症状，在DBS选择合适目标靶点提供个性化治疗依据，从而得到最佳治疗同时，减少术后副作用。下面是本文在不同靶点DBS治疗PD疗效进行综述。

1 脑深部电刺激术与目标靶点

1.1 丘脑底核（STN）与苍白球（GPi）

1.1.1 震颤与僵硬 STN是一个核心基底神经节结构，参与控制运动、认知、动机和情感功能。三方细分假设根据皮质投射的地形将这些功能分为不同的感觉运动、认知/联想和边缘亚区域[4]。苍白球（GPi）位于豆状核内侧部，是基底神经节的重要组成核团之一，上面因为分布的血管稀少，在新鲜标本上呈苍白色而得名[5]；苍白球由内部（GPi）和外部（GPe）部分组成。在GPi内，有三个不同的功能区域：后腹外侧感觉运动区域、前关联区域和前腹边缘区域；GPi的感觉运动区域通常是PD和肌张力障碍的DBS目标[6]。STN与GPi作为DBS治疗PD主要的靶点，STN-DBS和GPi-DBS在统一帕金森病评定量表Ⅲ（UPDRSⅢ）评分的运动改善方面没有显著差异。在术后抗PD药物剂量减少上，STN-DBS具有明显优越性，对于存在多巴胺能药物引起行为障碍的病人应当首选STN-DBS[7]。然而，虽然在开启阶段没有观察到差异，但在关闭阶段却存在显著差异；STN在关闭阶段的运动功能改善方面更有效[8]。对于运动迟缓，STN-DBS分别从基线到6个月和12个月提供了48%和36%的改善，而GPi-DBS分别从基线到6个月和12个月提供了30%和32%的改善。对于僵硬，STN-DBS提供了53%和43%的改善，而GPi-DBS分别从基线到6个月和12个月提供了23%和28%的改善。与GPi-DBS相比，STN-DBS在植入后6个月时运动迟缓和僵硬的下降幅度更大（分别为$P<0.001$和$P=0.025$）。在植入后12个月时，两组之间没有差异[1]。因为STN-DBS和GPi-DBS在运动症状缓解没有显著差异，但STN-DBS可以有效减少术后左旋多巴口服量，所以STN-DBS比GPi-DBS更受人青睐。

1.1.2 姿势平衡障碍 与GPi-DBS患者相比，左旋多巴对STN-DBS患者姿势的负面影响较小。STN-DBS患者的UPDRS评分高于GPi-DBS，在关闭状态下，STN-DBS患者的运动体征较差。虽然，STN组受PD的影响更大。提示STN-DBS组比GPi组左旋多巴替代对姿势更有效[9]。姿势不稳步态困难（PIGD）患者从GPi-DBS和STN-DBS中获益最少，而震颤主导运动亚型在步态方面对GPi-DBS的反应更好。与左旋多巴结合，GPi-DBS似乎比STN-DBS更好地保持姿势不稳定性和步态障碍[10]。姿势障碍对于DBS-STN、DBS-GPi获益较少，靶点的选择因多兼顾其他症状。

1.1.3 步态冻结（FOG） FOG是PD常见的致残症状，其特征是短暂的无法迈步或极短的步幅，通常发生在开始步态或行走时转身时，FOG发作之间的步态指标存在差异，并且步幅显著减少长度，在发作期间腿部频繁颤抖[11]。有研究发现，GPi-DBS在改善PD步态方面比STN-DBS更有效。GPi-DBS对步态的影响与STN-DBS不同。GPi-DBS主要影响步态速度，而STN-DBS主要影响步幅而不改变节律[12]。GPi的深部脑电刺激一直显示出优异且持续的减少运动障碍的效果。在12个月的随访中，GPi刺激使药物治疗运动障碍减少了57%，而根据临床运动障碍评定量表，STN刺激减少了21%。与STN刺激（62%）相比，GPi的运动障碍（89%）有所改善[13]。多巴胺能药物关状态下的FOG比开状态下的FOG发生得多，尽管随着多巴胺能药物的增加，一些FOG甚至会变得严重。以常规高频刺激对STN进行DBS可以缓解某些患者的一些FOG，尤其是与药物关闭状态有关的FOG，而DBS还可以在其他PD患者中产生FOG。与高频刺激（最常见的130 Hz）相比，低频刺激（最常见的60 Hz）已被证明可以改善双侧STN-PD患者的FOG和其他轴向症状（例如言语和吞咽功能）[14]。最近的一项荟萃分析表明，STN-DBS和GPi-DBS均能在早期改善姿势不稳定性或步态功能障碍，但

到术后2年，STN-DBS患者的姿势和步态问题比手术前更严重。DBS5年后，无论采用STN-DBS还是GPi-DBS，姿势和步态问题都恶化了。STN-DBS的另一个5年随访记录了STN-DBS介导的对轴向体征和运动不能的影响有一定程度的恶化[2]。STN-DBS与GPi-DBS均能改善PD步态冻结，后者对步态冻结效果更佳，对于以步态冻结为主要症状的PD患者，更推荐选择GPi为目标靶点，且远期疗效后者也优于前者。

1.1.4 异动症（LID） 左旋多巴诱发的运动障碍（LID）是长期药物治疗的PD患者最常见的并发症。LID包括各种不同的多动现象，包括舞蹈症、肌张力障碍、刻板印象和静坐不能[15]。STN-DBS和GPi-DBS均能控制LID的作用，但GPi-DBS比STN-DBS治疗LID的作用更强[术后18个月时LID的改善率分别为（96.5±5.9）%和（68.2±33.9）%，$P<0.05$]，这与既往研究结果一致。此外，研究结果显示，STN-DBS和GPi-DBS术后6个月内即可实现；LID的显著改善，并长期维持稳定[16]。回顾性评估了43名术前LID患者接受DBS靶向STN（20/43）或GPi（23/43）的临床结果，根据统一运动障碍评定量表，与基线相比，STN组和GPi组的LID均有显著改善，分别为（60.73±40.29）%（平均值±标准差）和（93.78±14.15）%。此外，与STN相比，GPi-DBS在改善运动障碍方面提供了更大的临床益处（$P<0.05$）。与GPi组相比，STN组在左旋多巴等效剂量减少幅度更大（43.81% *vs.* 13.29%，$P<0.05$）[17]。STN-DBS、GPi-DBS都能缓解LID，后者疗效更显著，因为STN-DBS组缓解LID，主要通过减少多巴胺能药物来调节，而GPi刺激可能提供直接的抗运动障碍作用。对于与左旋多巴引起LID，可选用STN作为靶点，对于PD患者本身存在LID，建议选择GPi作为靶点。

1.1.5 认知障碍与抑郁 认知障碍与抑郁均是易出现晚期PD患者，痴呆症在疾病晚期影响多达80%的患者，详细评估显示即使在疾病早期也有额叶功能障碍[18]。PD与情绪和认知功能障碍的发生率相对较高有关，STN和GPi的DBS已被证明可以轻度改善情绪功能障碍和认知能力下降，特别是在语言流畅性任务中。一些对照研究提供了STN的DBS可能导致认知或精神后遗症的证据。然而，最近的荟萃分析表明，在接受STN的DBS的患者中，精神运动速度、记忆力、注意力、执行功能和整体认知能力均出现下降。GPi-DBS导致的神经认知衰退比STN-DBS少[8]。GPi-DBS可以更好地恢复语言流畅性，并更好地缓解抑郁症状。使用GPi-DBS获得了更好的生活质量。先前的研究报告了DBS对情绪和神经认知的负面影响，尤其是对STN-DBS。然而，他们的结果具有很大的异质性和争议。一种可能的解释是STN-DBS可能很容易影响附近调节边缘功能的纤维通路。因此，对于有抑郁症状的PD患者，GPi可能是首选靶点[19]。对于DBS术后认知障碍及抑郁研究存在争议，绝大多数文献对于认知障碍或者抑郁患者，GPi效果比STN更佳。

1.1.6 睡眠 最近的研究表明，STN-DBS改善了PD患者的主观和客观睡眠测量。双侧STN-DBS后，入睡后清醒状态降低，连续睡眠时间和睡眠效率增加，夜间活动能力改善，不安腿综合征改善。因为有显著改善在夜间运动症状和整体睡眠质量，而对睡眠碎片和白天过度嗜睡没有影响。表明STN-DBS可能通过减轻运动症状起作用，并且对中枢睡眠调节没有显著影响。另一方面，STN-DBS可以改善夜尿，这可能有助于改善睡眠质量。在报告中，双侧STN-DBS并未改善白天过度嗜睡、睡眠行为障碍。GPi-DBS可改善睡眠质量，以及未减少抗PD药物治疗的个体白天的主观嗜睡。很难说是多巴胺能药物还是GPi-DBS本身参与了对睡眠的积极影响[20]。STN和GPi都已被证明会影响清醒和睡眠之间的相互作用，尤其是对快速动眼期睡眠的影响可能更大。尽管有更多关于STN-DBS的数据，但两个地点的DBS都改善了PD患者的客观和主观睡眠测量。值得注意的是，夜间运动症状似乎在DBS治疗后得到显著改善，STN平均帕金森睡眠评估量表改善16%，GPi平均8%[21]。STN在睡眠时间及睡眠效率均优于GPi，对于有明显睡眠障碍的患者可选择STN作为目标靶点。

1.2 丘脑腹中间核（VIM）

1.2.1 特发性震颤（ET） 腹侧中间核（VIM-DBS）的深部脑刺激对于患有严重、药物难治性震颤的ET和震颤为主的PD患者是一种强有力的治疗选择[22]。ET也称为原发性震颤，被定义为一种孤立性震颤综合征，包括至少3年的双侧上肢动作性震颤，伴有或不伴有其他部位的震颤，并且没有其他神经系统体征。VIM-DBS刺激后，PD和特发性震颤（ET）患者的震颤持续改善（平均改善，1年时分别为70%和66%；10年后分别为63%和48%；$P<0.05$）。随着时间的推移，刺激益处没有显著损失（$P>0.05$）研究表明[23]。Vim刺激对震颤的控制似乎随着时间的推移而恶化，在一个系列中，73%的患

者在植入后5年内经历了减弱的刺激益处;在另一项长期研究中,DBS植入后震颤减少从3年的50%变为10年的15%[24]。VIM-DBS也存在弊端,不足以解决PD的其他关键运动特征。虽然在精心挑选的患者中,对侧震颤的获益超过80%可以持续5年以上,但是在UPDRSⅢ评分、僵硬、运动不能或姿势不稳没有改善。VIM-DBS目前可考虑用于伴有缓慢进展以震颤为主的PD患者[25]。对于ET或者以震颤为主的PD患者,可选用VIM作为目标靶点,但远期疗效递减,需注意的是VIM不能缓解其他运动症状。

1.2.2 单侧与双侧 多项研究表明,单侧VIM-DBS可在12个月时减少整体震颤。使用单侧VIM-DBS,报告的总体震颤减少范围为53.4%~62.8%。单侧DBS显著改善了累及对侧上肢的动作性震颤,震颤评分降低了38.2%至78.9%。在长达5年的长期随访中,数据显示单侧VIM-DBS患者的对侧上肢动作性震颤减少(60.3%~75%)非常好;双侧VIM-DBS是安全的,并且由于身体的两侧都得到了治疗,因此可以更大程度地减少整体震颤。双侧VIM-DBS可将整体震颤降低66%~78%;此外,双侧VIM-DBS在轴向和头颈部震颤和声音震颤方面表现出更好的改善[26]。在最近对40项研究进行的系统评价中,ET单侧VIM-DBS后12个月的总体震颤减少具体范围为53.4%~62.8%;动作性震颤是最敏感的症状,减少了78.9%;双侧刺激也被证明是安全和有效的,可以增加(和双侧)震颤缓解(总体减少范围66%~78%)并更好地控制轴向和声音震颤[24]。单侧VIM-DBS改善震颤不如双侧VIM-DBS,故提倡使用双侧VIM-DBS治疗ET或者以震颤为主的PD患者。

1.2.3 副作用 VIM-DBS相关的最常见的刺激引起的副作用是构音障碍和步态障碍。在单侧队列中,分别有8%和8%的患者出现DBS相关的构音障碍和步态障碍;双侧VIM-DBS使中线震颤额外改善63%,代价是分别有10%和26%的患者出现DBS相关的构音障碍和步态障碍[27]。另一项研究发现,从单侧到双侧VIM-DBS的患者中有25%出现了新的构音障碍[30]。双侧DBS患者的步态障碍和构音障碍明显高于单侧DBS患者。先前的研究还报告说,双侧手术后刺激引起的副作用比单侧手术后更常见,与双侧手术相关的构音障碍和共济失调的风险高出2~3倍。然而,双侧刺激比单侧刺激更有效地治疗严重的双侧震颤和震颤合并中线轴向震颤(例如,头部震颤)和声音震颤[28]。双侧VIM-DBS改善ET效果增加,但同时也增加了构音障碍和步态障碍等风险,选择单侧还是双侧确实存在矛盾。

1.3 桥脑脚核(PPN)

PPN是中脑运动区的一部分,位于脑干内并与基底神经节和脊髓相连。PPN-DBS是一种实验性治疗,用于改善PD患者的步态障碍和平衡障碍,尽管手术中心和有限参与者之间的结果各不相同(大约100名PD患者在PPN中植入了电极)。临床试验的荟萃分析可以总结PPN-DBS对这些症状的影响,并有助于评估PPN-DBS治疗在步态障碍中的潜在作用。PPN-DBS对UPDRS第Ⅲ部分在任何一种非药物治疗中肢体静止性震颤、僵硬或运动迟缓的没有显著改善[29]。PPN-DBS和左旋多巴联合治疗可显著减少冰冻发作和跌倒频率。此外,一项研究表明,单侧或双侧刺激可改善冻结步态(FOG),似乎单侧或双侧PPN刺激对治疗FOG是有效的。至于首选的刺激频率,一般认为低频PPN效果更好,但缺乏高低频PPN刺激的对比研究[30]。PPN-DBS在药物停药期间可有效改善UPDRSⅢ-29的步态评分,但其排在STN-DBS和GPi-DBS之后。此外,PPN-DBS在PD患者运动症状评分改善方面也排名最后[9]。PPN靶点应用较少,主要因为疗效单一,且缓解步态障碍与平衡障碍不及STN、GPi,对震颤、僵硬、运动迟缓也不能缓解,导致运用受限。

1.4 后丘脑底区(PSA)

1.4.1 震颤 PSA由无定带(Zi)和准域前辐射组成。该区域位于红核的前外侧、STN的后内侧、丘脑腹侧核的下方和内囊后肢的前内侧[31]。PSA是ET中DBS的有效靶点,在这项前瞻性试验中,PSA-DBS降低了药物难治性ET患者的震颤严重程度。与VIM-DBS相比,PSA-DBS被证明更有效,在较低振幅下产生最佳的刺激效果,至少等效的震颤控制[32]。有研究表明,双侧PSA-DBS与患者运动症状的显著改善有关,特别是上肢震颤和生活质量。这些临床益处在1个月的随访中很明显,并在6个月和最终(9或12个月)的随访中保持不变。在最后的随访中,与DBS治疗前的症状严重程度相比,患者的运动症状减轻了近90%。有趣的是,双侧PSA-DBS也与头部震颤的显著改善有关。后一项发现与单侧VIM-DBS后头部震颤改善30%~57%和双侧VIM-DBS后观察到的51%~86%改善相比是有利的[33]。比较了VIM、PSA和同VIM和PSA刺激,并观察到震颤抑制的总体结果没有差异;另一项回

顾性、非随机研究报告称，VIM组手震颤减少了70%，PSA组减少了89%[34]。

1.4.2 相关副作用 VIM组和PSA组在减少震颤方面没有显著差异。与PSA组(34%)相比，VIM组(50%)的震颤减少更好。PSA-DBS关于副作用，74%的患者出现构音障碍，37%的患者出现共济失调和失衡，11%的患者出现感觉异常。VIM-DBS表现出高发生率的刺激相关副作用，如构音障碍(9%)、不平衡(4%)、和感觉异常。PSA-DBS使用较低的电压与更好的震颤控制和手部功能相关，从而减少不良事件[35]。步态障碍和感觉异常更常与PSA的刺激有关，感觉异常通常是短暂的。然而，当感觉异常持续存在时，可以通过调整DBS参数来消除，例如降低幅度或双极刺激。感觉异常可以通过程序调整来克服。感觉异常可以通过降低刺激幅度来减少，因为它是电压依赖性的。缓慢、逐渐增加幅度和使用双极刺激以最大限度地减少电流向附近内侧丘系的扩散可有效改善刺激引起的感觉异常[28]。

1.5 无定带(ZI)

ZI位于STN的背侧和后侧，由尾部和头侧部分组成。ZI是位于VIM腹侧和红核和STN之间的PSA的一部分。最近显示刺激尾部在治疗震颤方面更有效[24]。研究表明，在所有病因的ZI-DBS报告的平均震颤减少为79%；VIM(震颤减少50%，$P<0.001$)或STN(震颤减少60%，$P=0.006$)相比，Zi的刺激提供了统计学上显著的震颤缓解[36]。研究对比ZI-DBS与VIM-DBS对缓解震颤的疗效，结果表明在ZI-DBS和VIM-DBS都是有效且安全的ET疗法。震颤减少32%(VIM)和59%(ZI)与之前关于DBS在这些目标中的有效性的报告一致。ZI组的震颤减少程度更高，证实了该目标的所谓优越性[37]。ZI/PSA构成了比VIM更有效且可能更有效的DBS靶点，适用于抑制肢体震颤[38]。据报道，VIM-DBS患者(75%)比ZI-DBS患者(39%)更频繁地报告刺激引起的构音障碍，而ZI-DBS患者(46%)比VIM-DBS患者更多(16%)报告视觉刺激的副作用。运动、感觉、心理、癫痫发作或其他类别没有差异[36]。

2 讨论与展望

在PD的DBS靶点中，STN和GPi是运用最多的靶点。STN-DBS和GPi-DBS在改善PD运动症状上无显著差异。STN-DBS在药物减量方面优于GPi-DBS。而GPi-DBS在改善PD步态方面比STN-DBS更有效。此外，研究还证实，如果单独使用DBS，其疗效不如标准药物治疗。因此，最好将DBS与抗帕金森药物治疗相结合。在姿势平衡障碍及步态障碍方面，与左旋多巴结合，GPi-DBS比STN-DBS更好地控制姿势平衡障碍和步态障碍。STN-DBS与GPi-DBS均能改善PD步态冻结，后者对步态冻结效果更佳，对于以步态冻结为主要症状的PD患者，可选择GPi为目标靶点，且远期疗效后者也优于前者。在LID方面，STN-DBS和GPi-DBS均能控制LID，但GPi-DBS比STN-DBS治疗LID的作用更强。因为STN-DBS缓解LID，主要通过减少多巴胺能药物来调节，而GPi刺激可能提供直接的抗运动障碍作用。对于与左旋多巴引起LID，可选用STN作为靶点，对于PD患者本身存在LID，选择GPi作为靶点更好。STN和GPi的DBS已被证明可以轻度改善情绪功能障碍和认知障碍，对于认知障碍及抑郁患者，GPi疗效优于STN。STN和GPi都改善了PD患者的客观和主观睡眠质量。STN-DB还可以改善夜尿，这可能有助于改善睡眠质量，STN在睡眠时间及睡眠效率上均优于GPi。

VIM-DBS的主要用于ET或者以震颤为主的PD患者，对缓解震颤可以长期持久获益；但是在UPDRSⅢ评分、僵硬、运动不能或姿势不稳没有改善。虽然双侧VIM-DBS比单侧VIM-DBS更大程度地减少整体震颤。但需注意的是双侧VIM-DBS出现构音障碍、共济失调、平衡障碍等副作用也增加。

PPN-DBS改善PD患者的步态障碍和平衡障碍，而且对肢体静止性震颤、僵硬或运动迟缓的没有显著改善；对步态障碍和平衡障碍方面改善明显的PPN-DBS或许是以轴性症状为主的PD病人的首选靶点。PSA-DBS与VIM-DBS在减少震颤方面没有显著差异，VIM-DBS容易发生构音障碍；而PSA与步态障碍和感觉异常有关。感觉异常可以通过降低刺激幅度来减少，因为它是电压依赖性的。PSA-DBS关于副作用，74%的患者出现构音障碍，37%的患者出现共济失调和失衡，11%的患者出现感觉异常。而VIM-DBS表现出高发生率的刺激相关副作用，如构音障碍(9%)、不平衡(4%)、和感觉异常。PSA-DBS使用较低的电压与更好的震颤控制和手部功能相关，从而减少不良事件。GPI-DBS、STN-DBS、PPN-DBS均能改善步态障碍，GPi-DBS改善步态障碍最好，其次STN-DBS，最后是PPN-DBS；此外，PPN-DBS在PD患者运动症状评分改善方面也排名最后。

ZI是PSA的一部分,ZI-DBS缓解震颤疗效显著,缓解效果优于VIM-DBS。ZI/PSA构成了比VIM更有效且可能更有效的DBS靶点,适用于抑制肢体震颤。VIM-DBS患者(75%)比ZI-DBS患者(39%)更频繁地报告刺激引起的构音障碍,而ZI-DBS患者(46%)比VIM-DBS患者更多(16%)报告视觉刺激的副作用。运动、感觉、心理、癫痫发作或其他类别没有差异。

DBS靶点的选择是复杂的,需根据患者运动性症状及非运动性症状综合考虑,为PD患者在DBS选择合适目标靶点提供个性化治疗依据。现有DBS靶点疗效有限,远期疗效不肯定;目前所常用的DBS靶点不能满足全部PD患者需求。事实上,没有一种方法适合所有患者。临床医生应根据患者的症状选择适当的DBS靶点,以到达最佳治疗效果。我们需要不断探索新的靶点,随着靶点不断更新、完善,未来DBS将会给PD患者带来更多福音。

作者贡献度说明:

艾祥柏:论文选题、撰写与修改;黄小淦、王诒田:论文审阅与修改;赵建农:指导老师。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Wong JK, Viswanathan VT, Nozile-Firth KS, et al. STN versus GPi deep brain stimulation for action and rest tremor in Parkinson's disease[J]. Front Hum Neurosci, 2020,14:578615.

2 Liu HG, Zhang K, Yang AC, et al. Deep brain stimulation of the subthalamic and pedunculopontine nucleus in a patient with Parkinson's disease[J]. J Korean Neurosurg Soc, 2015,57(4):303-306.

3 Mao Z, Ling Z, Pan L, et al. Comparison of efficacy of deep brain stimulation of different targets in Parkinson's sisease: A network meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2019,11:23.

4 Alkemade A, de Hollander G, Miletic S, et al. The functional microscopic neuroanatomy of the human subthalamic nucleus[J]. Brain Struct Funct, 2019,224(9):3213-3227.

5 刘军.苍白球外侧部生理功能及其对运动调控作用研究进展[J].河北体育学院学报,2015,29(6):78-82.

6 Au KLK, Wong JK, Tsuboi T, et al. Globus pallidus internus (GPi) deep brain stimulation for Parkinson's disease: Expert review and commentary[J]. Neurol Ther, 2021,10(1):7-30.

7 周凤淇,曹纹平,曹胜武,等.帕金森病脑深部电刺激术靶点的个性化选择[J].实用老年医学, 2019, 33(11):1060-1063.

8 Xu H, Zheng F, Krischek B, et al. Subthalamic nucleus and globus pallidus internus stimulation for the treatment of Parkinson's disease: A systematic review[J]. J Int Med Res, 2017,45(5):1602-1612.

9 Negida A, Elminawy M, El Ashal G, et al. Subthalamic and pallidal deep brain stimulation for Parkinson's disease[J]. Cureus, 2018,10(2):e2232.

10 Xu F, Ma W, Huang Y, et al. Deep brain stimulation of pallidal versus subthalamic for patients with Parkinson's disease: A meta-analysis of controlled clinical trials[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016,12:1435-1444.

11 Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, et al. Freezing of gait: Moving forward on a mysterious clinical phenomenon[J]. Lancet Neurol, 2011,10(8):734-744.

12 Chen T, Lin F, Cai G. Comparison of the efficacy of deep brain stimulation in different targets in improving gait in Parkinson's disease: A systematic review and bayesian network meta-analysis[J]. Front Hum Neurosci, 2021;15:749722.

13 Ramirez-Zamora A, Ostrem JL. Globus pallidus interna or subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson disease: A review[J]. JAMA Neurology, 2018,75(3):367-372.

14 Xie T, Padmanaban M, Bloom L, et al. Effect of low versus high frequency stimulation on freezing of gait and other axial symptoms in Parkinson patients with bilateral STN DBS: A mini-review[J]. Transl Neurodegener, 2017,6:13.

15 Dragašević-Mišković N, Petrović I, Stanković I, et al. Chemical management of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease patients[J]. Expert Opin Pharmacother, 2019,20(2):219-230.

16 范世莹,王开亮,孟凡刚,等.STN和GPi脑深部电刺激术对伴有异动症帕金森病的疗效比较[J].中华神经外科杂志,2019(10):985-990.

17 Fan SY, Wang KL, Hu W, et al. Pallidal versus subthalamic nucleus deep brain stimulation for levodopa-induced dyskinesia[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020,7(1):59-68.

18 Tan ZG, Zhou Q, Huang T, et al. Efficacies of globus pallidus stimulation and subthalamic nucleus stimulation for advanced Parkinson's disease: A meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Clin Interv Aging, 2016,11:777-786.

19 Liu W, Yamamoto T, Yamanaka Y, et al. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease after subthalamic nucleus deep brain stimulation[J]. Front Neurol, 2021,12:656041.

20 Wang XH, Zhang L, Sperry L, et al. Target selection recommendations based on impact of deep brain stimulation surgeries on nonmotor symptoms of Parkinson's disease[J]. Chin Med J (Engl), 2015,128(24):3371-3380.

24 Zuzuárregui JRP, Ostrem JL. The impact of deep brain stimulation on sleep in Parkinson's disease: An update [J]. J Parkinsons Dis, 2020,10(2):393-404.

22 Sitburana O, Almaguer M, Ondo WG. A pilot study: Microlesion effects and tremor outcome in the ventrointermediate deep brain stimulation (VIM-DBS)[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2010,112(2):106-109.

23 Cury RG, Fraix V, Castrioto A, et al. Thalamic deep brain stimulation for tremor in Parkinson disease, essential tremor, and dystonia [J]. Neurology, 2017, 89 (13): 1416-1423.

24 Iorio-Morin C, Fomenko A, Kalia SK. Deep-brain stimulation for essential tremor and other tremor syndromes: A narrative review of current targets and clinical outcomes[J]. Brain Sci, 2020,10(12):925.

25 Wadhwa A, Schaefer S, Gerrard J, et al. Deep brain stimulation target selection in co-morbid essential tremor and Parkinson's disease [J]. Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y), 2020,10:17.

26 Dallapiazza RF, Lee DJ, De Vloo P, et al. Outcomes from stereotactic surgery for essential tremor[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019,90(4):474-482.

27 Wong JK, Hess CW, Almeida L, et al. Deep brain stimulation in essential tremor: Targets, technology, and a comprehensive review of clinical outcomes [J]. Expert Rev Neurother, 2020,20(4):319-331.

28 Kim MJ, Chang KW, Park SH, et al. Stimulation-induced side effects of deep brain stimulation in the ventralis intermedius and posterior subthalamic area for essential tremor[J]. Front Neurol, 2021,12:678592.

29 Yu K, Ren Z, Guo S, et al. Effects of pedunculopontine nucleus deep brain stimulation on gait disorders in Parkinson's Disease: A meta-analysis of the literature[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020,198:106108.

30 Huang C, Chu H, Zhang Y, et al. Deep brain stimulation to alleviate freezing of gait and cognitive dysfunction in Parkinson's disease: Update on current research and future perspectives[J]. Front Neurosci, 2018,12:29.

31 Fytagoridis A, Åström M, Wårdell K, et al. Stimulation-induced side effects in the posterior subthalamic area: Distribution, characteristics and visualization [J]. Clin Neurol Neurosurg, 2013,115(1):65-71.

32 Barbe MT, Reker P, Hamacher S, et al. DBS of the PSA and the VIM in essential tremor: A randomized, double-blind, crossover trial[J]. Neurology, 2018, 91 (6):e543-e550.

33 Sun X, Huang L, Pan Y, et al. Bilateral posterior subthalamic area deep brain stimulation for essential tremor: A case series[J]. Front Hum Neurosci, 2020,14:16.

34 Barbe MT, Franklin J, Kraus D, et al. Deep brain stimulation of the posterior subthalamic area and the thalamus in patients with essential tremor: Study protocol for a randomized controlled pilot trial [J]. Trials, 2016, 17 (1):476.

35 Degeneffe A, Kuijf ML, Ackermans L, et al. Comparing deep brain stimulation in the ventral intermediate nucleus versus the posterior subthalamic area in essential tremor patients[J]. Surg Neurol Int, 2018,9:244.

36 Holslag JAH, Neef N, Beudel M, et al. Deep brain stimulation for essential tremor: A comparison of targets [J]. World Neurosurg, 2018,110:e580-e584.

37 Wang H, Gao H, Jiao T, et al. A meta-analysis of the pedunculopontine nucleus deep-brain stimulation effects on Parkinson's disease[J]. Neuroreport, 2016,27(18): 1336-1344

38 Dembek TA, Barbe MT, Åström M, et al. Probabilistic mapping of deep brain stimulation effects in essential tremor[J]. Neuroimage Clin, 2016,13:164-173.

[**本文编辑**] 谭贝加 宋睿璞 朱金月