

国产脑深部电刺激系统治疗帕金森病的临床初步研究

马羽 孟凡刚 胡文瀚 葛明 张凯 杨岸超
王慧敏 张建国 冯涛

【摘要】 目的 验证清华大学航天航空学院自主研发的国产脑深部电刺激(DBS)系统用于治疗原发性帕金森病(PD)临床应用的安全性和有效性。**方法** 对33例PD患者实施了国产脑深部电刺激系统(PINS系统)植入术。分别于术前、术后对用药情况,UPDRS评分量表,日常生活能力评分量表等情况进行评估和分析。**结果** 33例PD患者平均年龄(56.3 ± 8.6)岁,平均病程(10.4 ± 4.3)年。术后患者症状均得到显著改善,UPDRS运动评分较术前改善78%,症状控制稳定。**结论** 国产脑深部电刺激器PINS系统生物安全性、系统稳定性、刺激作用有效性均能够满足临床应用的要求。

【关键词】 脑深部电刺激术; 帕金森病; 国产化; 临床研究

Clinical follow-up study of deep brain stimulation of idiopathic Parkinson's disease with domestic deep brain stimulation systems MA Yu*, MENG Fan-gang, HU Wen-han, GE Ming, ZHANG Kai, YANG An-chao, WANG Hui-min, ZHANG Jian-guo, FENG Tao. * Department of Functional Neurosurgery, Beijing Neurosurgical Institute, Capital Medical University, Beijing 100050, China
Corresponding author: ZHANG Jian-guo, Email: zjguo73@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of deep brain stimulation in idiopathic Parkinson's disease with domestic deep brain stimulation (DBS) systems, which were researched and developed by the School of Aerospace of Tsinghua University. **Methods** From November 2009 to December 2011, 33 cases of patients with idiopathic Parkinson's disease were implanted with domestic deep brain stimulation system (PINS system) in Beijing Tiantan Hospital. During this study, preoperative, and 1, 3, 6, 9, 12 months postoperative assessments and analysis were done on each patient, which consisted of medication, UPDRS rating scale, and ADL Rating Scale situation. **Results** Among the 33 patients, The average age of them was 56.3 ± 8.6, mean duration of Parkinson's disease were 10.4 ± 4.3 years. Their symptoms of PD improved significantly postoperatively, which maintained consistently. Compared with base line, UPDRS motor scores with stimulation both of "off" state and "on" state had a reduction of 78% and 78.8% respectively 12 months after surgery. **Conclusions** Through the 12 months followed up of 33 cases of Parkinson's disease patients implanted with PINS system, the results confirmed the biological safety, stability and effectiveness of the PINS system, which was developed by the School of Aerospace, Tsinghua University. The results also showed that PINS system has met the requirements of clinical applications.

【Key words】 Deep brain stimulation; Parkinson's disease; Domestic; Clinical study

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见于老

年人的中枢神经系统退行性疾病。我国PD患病率为2.1%,65岁以上男性患病率为1.7%,女性为1.6%,而且每年新增病例10万人,目前国内约有PD患者近200万人^[1]。随着我国老龄化社会的到来,Dorsey ER教授推测在2030年我国将超越其他国家成为拥有PD患者最多的国家,将有近500万PD患者^[2]。早期药物治疗PD效果较好,但随着病程的延长(5~10年)药效逐渐减退并引起严重并发症,因此DBS现已成为中晚期帕金森病的首选外科治疗方法^[3]。此外,DBS对于其他疾病如肌张力障碍、疼痛、

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2013.09.016

基金项目:国家科技支撑计划(2006BAI03A18,2011BAI12B07);国家自然科学基金(81070901,81141013);北京市优秀人才(2011D003034000019)

作者单位:首都医科大学北京市神经外科研究所[马羽(现单位是清华大学玉泉医院)、孟凡刚、胡文瀚];首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(葛明、张凯、杨岸超、王慧敏、张建国),神经内科(冯涛)

通信作者:张建国,Email: zjguo73@126.com

强迫症、癫痫、肥胖等也显示出良好的治疗前景。

目前所应用的脑深部电刺激系统完全依赖进口,价格十分昂贵。在我国接受脑深部刺激疗法的患者多来自于上海、北京、浙江、广东、江苏等经济发达地区^[4]。在此背景下,清华大学成功研制出植入式神经刺激系统(简称“PINS”系统),北京品驰医疗设备有限公司实施产业化,北京市神经外科研究所完成了动物试验验证,并由首都医科大学附属北京天坛医院牵头开展临床试验。本文报道了 2009 年 11 月至 2011 年 12 月在北京天坛医院接受该系统治疗的 33 例帕金森患者的临床初步研究,以期为临床推广应用提供参考。

资料与方法

1. 一般资料:男 24 例,女 9 例,平均年龄(56.3 ± 8.6)岁,PD 病程平均(10.4 ± 4.3)年。研究病例均通过北京天坛医院伦理委员会批准。

2. 入选标准:根据英国脑库临床诊断标准确认为原发性帕金森病;年龄 30 ~ 75 岁;“开”期时 Hoehn - Yahr 分级为 II ~ V 级;“关”期时统一帕金森病评定量表第 III 部分(UPDRS III)不低于 30 分;无手术相关禁忌证等;患者或其照料者能够正确填写家庭日记,并签署书面知情同意书。

3. 手术方法:手术在局部麻醉下进行。安装 Lekshell 立体定向头架,行头部 MRI 扫描后输入手术计划系统进行三维靶点定位,术中电生理记录确认靶点后,于丘脑底核(STN)植入 PINS 系统脑深部刺激电极,进行临时刺激测试。观察电刺激启动时患者的症状改善及不良反应发生情况。固定电极,全麻下连接延长线和脉冲发生器。

4. 疗效评定标准:主要指标为“未服药(med off)/刺激器开(stim on)”状态下 UPDRS III 的运动检查总评分,较术前“未服药(med off)”状态基线的变化。次要疗效指标为术后“服药(med on)/刺激器开(stim on)”状态下 UPDRS III 运动评分和 UPDRS II 日常生活活动评分较术前“服药(med on)”状态的变化;术后药物左旋多巴等效剂量相对术前基线的变化;基于受试者日记,评价“开”期时间、“关”期占觉醒时间百分数以及临床疗效的整体评价。

5. 安全性评估:统计不良反应的类型和发生率。

6. 随访方法:术后 1、3、6、9、12 个月门诊随访。

7. 统计学分析:统计分析使用 SAS[®] 9.13 统计软件,数据管理使用 EPI DATA 3.0 录入软件。数据用平均数或均数 \pm 标准差表示,采用方差分析对术

后不同随访点和药物“开”或“关”状态下两个对立变量的运动改善情况进行分析。术后各随访点症状改善情况与术前基线比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

本组 31 例接受双侧 STN - DBS 植入术,2 例接受单侧 STN - DBS 植入术。除 1 例于 6 个月后失访外其余均完成了 12 个月的随访。

1. 疗效分析(表 1,2): (1) 主要疗效:术后 1 个月开机后受试者的 PD 相关症状如僵直、震颤、步态迟缓、开关期现象等均有明显的改善。术后 12 个月时,“未服药(med off)/刺激器开(stim on)”状态下 UPDRS III 总分平均 12.3 较术前“关”期状态下基线平均水平 53.4 改善 78%。其中震颤评分改善 75%,僵直改善 71%,运动不能改善 49%。UPDRS II 日常生活活动评分总分改善了 71%。(2) 次要疗效:术后 12 个月时,术后“服药(med on)/刺激器开(stim on)”状态下 UPDRS III 运动平均评分 5.8 较术前基线平均水平 24.8 改善 79%。UPDRS II 日常生活活动评分改善了 79%,术前能够基本完成日常生活不需要他人照顾的受试者仅占 30%,术后增加至 79%。在 33 例受试者中,入组前有 2 例受试者不服用抗帕金森类药物,31 例受试者服用的药物的左旋多巴等效剂量平均为 1587.4 mg。开机后,随着刺激器参数的调整,受试者服用的药物也逐渐减少;术后 3 个月时,停药者增至 3 例,而 30 例服药受试者中左旋多巴等效剂量则平均降至 964.7 mg;术后 6 个月时,停药者增至 4 例,而左旋多巴等效剂量则平均降至 884.3 mg。受试者术前“开”期时间占觉醒时间百分比平均为(18 + 8)%,术后 1 个月开机后则上升到(59 \pm 20)%,术后 3、6 个月后通过优化参数设置和调整药物,“开”期时间所占比例又依次提高到(69 \pm 22)%和(72 \pm 22)%,之后在 12 个月时则趋于稳定,达到(75 \pm 19)%。

2. 安全性分析:本研究截至 2012 年 12 月尚未发现严重不良反应,亦无受试者因严重不良反应退出随访。2 例受试者在术后 1 个月开机后出现长时间对生活有影响的异动症,经过药物和刺激模式的调整分别于 3 ~ 6 个月内消失。未发生永久性构音障碍、头晕、平衡障碍等严重刺激相关并发症。无出血、癫痫、昏迷等严重手术相关并发症。无感染、电极断裂、刺激器工作异常等设备相关并发症。

表 1 清华国产脑深部电刺激系统(PINS 系统)治疗 33 例帕金森病患者“关”期状态下手术前后 UPDRS 评分的比较(\bar{x})

| 项目 | UPDRS III 运动评分 | | | | | | | UPDRS II |
|-----------------|----------------|-----|-----|------|-----|------|-----|----------|
| | 总分 | 震颤 | 僵直 | 运动不能 | 语言 | 姿势稳定 | 步态 | 日常生活活动评分 |
| 基线 ^a | 53.4 | 1.3 | 2.2 | 2.2 | 1.5 | 1.8 | 2.0 | 21.4 |
| 1 个月 | 18.5 | 0.4 | 0.6 | 0.8 | 0.8 | 0.7 | 0.8 | 9.5 |
| 3 个月 | 15.6 | 0.3 | 0.4 | 0.6 | 0.5 | 0.7 | 0.7 | 7.3 |
| 6 个月 | 15.7 | 0.3 | 0.4 | 0.5 | 0.5 | 0.7 | 0.7 | 6.3 |
| 9 个月 | 14.3 | 0.3 | 0.4 | 0.6 | 0.6 | 0.8 | 0.7 | 6.5 |
| 12 个月 | 12.3 | 0.3 | 0.3 | 0.5 | 0.6 | 0.6 | 0.6 | 6.2 |

注:术后各随访点与术前相比 $P < 0.05$;各随访点间差异无统计学意义 $P > 0.05$;^a:基线评分在术前未服药状态下完成

表 2 清华国产脑深部电刺激系统(PINS 系统)治疗帕金森病患者“开”期状态下手术前后 UPDRS 评分的比较(\bar{x})

| 项目 | UPDRS III 运动评分 | | | | | | | UPDRS II |
|-----------------|----------------|------|------|------|-----|------|-----|----------|
| | 总分 | 震颤 | 僵直 | 运动不能 | 语言 | 姿势稳定 | 步态 | 日常生活活动评分 |
| 基线 ^a | 24.8 | 0.41 | 0.9 | 1 | 0.7 | 0.8 | 0.7 | 9.1 |
| 1 个月 | 7.7 | 0.07 | 0.2 | 0.3 | 0.2 | 0.4 | 0.4 | 3.5 |
| 3 个月 | 5.1 | 0.02 | 0.1 | 0.3 | 0.1 | 0.3 | 0.2 | 2.0 |
| 6 个月 | 5.6 | 0.07 | 0.09 | 0.3 | 0.0 | 0.4 | 0.3 | 1.4 |
| 9 个月 | 6.2 | 0.04 | 0.1 | 0.4 | 0.1 | 0.5 | 0.4 | 2.4 |
| 12 个月 | 5.8 | 0.05 | 0.13 | 0.4 | 0.2 | 0.5 | 0.4 | 2.4 |

注:术后各随访点与术前相比 $P < 0.05$;各随访点间差异无统计学意义 $P > 0.05$;^a:基线评分在术前服药后患者症状控制最好时完成

讨 论

脑深部电刺激手术(DBS)治疗帕金森病、肌张力障碍等运动障碍疾病方面得到了广泛的应用。全球已有 6 万以上患者接受了 DBS 治疗,而我国自 1998 年首次应用 DBS 治疗 PD 患者以来,仅有 4 000 余例患者接受了 DBS 治疗^[4-5]。我国制约其应用有两个因素:其一为精确的手术植入技术,这与医师手术水平、术前定位及术中微电极记录等相关;其二,也是主要制约因素,为植入 DBS 设备的高昂费用。本研究采用的国产 DBS 设备 PINS 系统由清华大学航空航天学院设计,目标是降低 DBS 设备的价格,扩大 DBS 的受益人群。该系统从 2000 年开始研发,2006 年至 2009 年在北京市神经外科研究所进行的动物试验,验证了其安全性和有效性^[6]。

本研究中,PD 患者术后随访发现电刺激治疗可以显著改善其“开”期和“关”期时的 PD 运动症状。有关 DBS 治疗 PD 的报道发现给予刺激治疗后 UPDRS III 运动评分结果评价为 31%~72%,左旋多巴等效剂量可减少为术前的 16%~100%,而日常

生活治疗平均改善了 34.5%^[7]。本研究结果与其一致,且稍好于文献报道,可能与受试者的人选与术后管理更为规范有关。与以往的 DBS 治疗 PD 术后长期随访结果报道相似^[8-10],本研究所有 PD 患者开机后主要症状包括震颤、僵直、运动迟缓即得到显著改善,随着药物和刺激模式的调整,症状逐渐好转,3 个月后患者状态基本达到稳定直至随访期结点 12 个月。2 例患者术后 1 个月时 PD 症状得到较其他患者更为明显的改善,表现出服药与不服药症状改善和日常生活能力上无明显差别,在不服用药物情况下也已满足个人日常生活的需要,因此分别在术后 3 个月和 6 个月的时候停药。本研究大部分患者术后 1 年能够生活自理,需要重新适应社会生活。

通过本组临床初步研究,清华国产脑深部电刺激系统(PINS 系统)临床上用于治疗帕金森病是有效和安全的。适用于治疗中晚期 PD 患者出现严重药物并发症如剂末现象、开关现象、波动现象等药物并发症,或无法耐受药物治疗的 PD 患者,对于震颤、僵直、运动迟缓等症状均有显著疗效,且术后可

以适当减少药物用量、改善药物引起的相关不良反应。虽然在这项研究中我们取得了积极的成果,但 PINS 系统的远期有效性还需要更多的临床证据来支持,有待在今后的研究中进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai. *Lancet*, 2005, 365: 595-597.
- [2] Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. *Neurology*, 2007, 68: 384-386.
- [3] Benabid AL, Chabardes S, Mitrofanis J. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus for the treatment of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 67-81.
- [4] Hu WH, Zhang K, Meng FG. Deep brain stimulation in China: present and future. *Neuromodulation*, 2012, 15: 251-259.
- [5] 张建国. 功能神经外科发展十年. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10: 117-121.
- [6] 马羽, 刘焕光, 杨岸超, 等. 国产脑深部电刺激系统动物试验研究. *中华神经外科杂志*, 2013, 29: 415-417.
- [7] Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol*, 2012 11: 140-149.
- [8] Gervais-Bernard H, Xie-Brustolin J, Mertens P, et al. Bilateral subthalamic nucleus stimulation in advanced Parkinson's disease: five year follow-up. *J Neurol*, 2009, 256: 225-233.
- [9] Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson's disease 8 years after subthalamic implants. *Brain*, 2010, 133: 2664-2676.
- [10] Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25: 578-586.

(收稿: 2012-12-02 修回: 2013-06-10)

(本文编辑: 杨蕾)

· 知识链接 ·

Wada 试验

Wada 试验是一种有创的优势半球定位技术, 1949 年由加拿大蒙特利尔神经病学研究所的 Wada 医生提出并应用于临床。多经股动脉插管, 在颈动脉注射 60~200 mg 的异戊巴比妥钠(目前多用异丙酚替代)通过选择性的麻醉一侧大脑半球, 来判断该侧半球在语言、记忆、运动等方面的功能。一侧检查后 30 min, 再检查对侧半球, 通过比较两侧的检查结果来确定优势半球, 并被认为是优势半球功能定位的金标准。

1. 术前准备: 患者应在测试前 8 h 禁食水; 术前患者进行 1~2 次测试前培训, 让患者熟悉检查步骤, 消除其恐惧心理。

2. 药物选择: 除使用异戊巴比妥钠经颈内动脉注射外, 美索巴比妥也在一些国家得到广泛使用, 但近年来这两种药物在国内均难以获得, 目前国内多应用异丙酚, 常规异丙酚的剂量为 10 mg/10 ml 生理盐水, 在 5 s 内推注完毕。如果 10 mg 不能产生对侧偏瘫, 即刻追加(上限为 3 mg)。

3. 血管造影及 Wada 试验: 右侧股动脉插管, 全脑血管造影, 颈内动脉药物注射, 同步进行脑电图记录及功能、语言及记忆功能的测定。

4. 功能评价: (1) 运动功能评价: 嘱患者上举双臂(特殊情况需要上抬下肢), 并且从 100 倒数; 药物注射开始后, 密切观察肢体肌力, 记录下落时间、肌力等级以及恢复时间; 注意评价患者意识状态: 意识清楚可嘱患者活动肢体评价肌力, 意识丧失患者记录肌肉张力。(2) 语言功能评价: 嘱患者顺序或逆序诵读数字或字母表; 提问; 辨认图片、实物, 评价患者语言表达、语言理解。如果药物注射后即刻出现言语丧失或语言功能受损(构音困难、言语错乱), 则注射侧为语言优势半球; 如果两侧注射后均出现言语停止或语言受损, 则受损大于 30 s 的半球为语言优势半球; 如果两半球间言语剥夺时间间隔小于 30 s 时可考虑双侧语言支配。(3) 记忆功能评价: 在药物麻醉前及麻醉过程中嘱患者完成诵读任务、图片及实物识别任务、回答问题。麻醉结束后进行记忆评价。致痫灶同侧半球注射后有较好的记忆功能者, 术后不会出现明显的记忆障碍; 致痫灶同侧半球注射后记忆功能差者, 术后记忆缺失的风险大。(4) 脑电图的改变: ①药物性大脑半球麻醉脑电图标志: 同侧半球背景活动减弱/消失; 同侧半球癫痫样放电减弱/消失; 同侧半球慢波活动增多。②辅助确定大脑半球麻醉持续时间: 背景活动恢复; 癫痫样放电恢复; 慢波消失。

(北京三博脑科医院 关宇光 栾国明 周健整理)