

微电极引导立体定向功能核团毁损术治疗帕金森病的临床分析*

娄金峰,常克亮,耿晓腾,牛光明,陶胜忠[△]

(郑州大学第二附属医院神经外科 450014)

[摘要] **目的** 研究微电极在立体定向功能核团毁损治疗帕金森病(PD)的应用,并探讨其临床价值。**方法** 回顾性分析该院 84 例未使用微电极引导立体定向功能核团毁损术治疗的 PD 患者(对照组)和 74 例使用微电极引导下立体定向功能核团毁损术治疗的 PD 患者(观察组)的临床病例资料。同时分别获得观察组及对照组核团毁损术前、术后不同服药状态下 PD 综合评分量表(UPDRS)评分,进而比较观察组及对照组核团毁损手术前后 UPDRS 运动评分的差异。**结果** 观察组在术后 3、6 个月及 1 年的随访中 UPDRS 运动评分较术前显著改善($P < 0.05$),同时患者术后抗帕金森病药物用量较术前减少($P < 0.05$)。其中对照组显效 70 例(83.3%),有效 14 例(16.7%),总有效率 100%;观察组显效 62 例(83.7%),有效 12 例(16.3%),总有效率 100%。两种治疗方法在改善患者核团毁损手术前后的 UPDRS 运动评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 立体定向功能核团毁损治疗 PD 疗效满意,微电极记录是否可显著提高手术的准确性有待进一步商榷。

[关键词] 帕金森病;核团毁损术;微电极**[中图分类号]** R651.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2016)12-1645-02

Clinical analysis of microelectrode guided stereotactic functional nucleus lesioning operation in treatment of Parkinson's disease

Lou Jinpeng, Chang Kelian, Geng Xiaoteng, Niu Guangming, Tao Shengzhong[△]

(Department of Neurosurgery, Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450014, China)

[Abstract] **Objective** To study the application of microelectrode stereotactic functional nucleus lesioning operation in the treatment of Parkinson's disease(PD), and to explore its clinical value. **Methods** The clinical data in 84 cases of PD treated without using the microelectrode stereotactic functional nucleus lesioning operation(observation group) and 74 cases of PD treated by using microelectrode guided stereotactic functional nucleus lesioning in our hospital were retrospectively analyzed. At the same time the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores before the nucleus lesioning and at postoperative different medication states were obtained in the observation and the control group. Furthermore the difference of the UPDRS motor scores before and after operation were compared between the two groups. **Results** The UPDRS motor scores at postoperative 3, 6 months and 1 year in the observation group were significantly improved compared with before operation($P < 0.05$), meanwhile the postoperative anti-PD drug dosage was significantly decreased compared with before operation($P < 0.05$). Among them, 70 cases(83.3%) in the control group were obviously effective, 14 cases(16.7%) were effective, and the total effective rate was 100%; while 62 cases(83.7%) in the observation group were obviously effective, 12 cases(16.3%) were effective, and the total effective rate was 100%. The difference in improving the UPDRS motor scores before and after operation had no statistical difference between the two groups($P > 0.05$). **Conclusion** Stereotactic nucleus lesioning in treating PD has satisfactory effect and can significantly improve the UPDRS motor scores. Accurate positioning is the key to the operation success, whether microelectrode recording can significantly improving the operation accuracy needs further discussion.

[Key words] Parkinson disease; nucleus lesioning; microelectrode

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是临床神经科最常见的一种以锥体外系症状如肢体震颤、肌肉强直、姿势步态异常等为主的慢性退行性疾病。左旋多巴类制剂及多巴胺受体激动剂是治疗 PD 的常用药物,长期大剂量口服会出现异动症等运动并发症及其他药物并发症,严重影响患者的生活质量,此时进行手术干预可以有效改善患者的生活质量,延缓病情的进展。微电极记录在立体定向手术治疗 PD 的过程中发挥重要作用,本科室于 2013 年 1 月至 2014 年 10 月分别采用微电极引导立体定向毁损手术治疗帕金森病 74 例及精确解剖学与神经电生理定位立体定向功能核团毁损手术治疗 PD 84 例,现将临床工作体会总结如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究入选 PD 患者共 158 例,其中男 102 例,女 56 例,年龄 31~78 岁,平均(59.8±6.1)岁。病程 2~28 年,平均(9.2±3.8)年。肢体、口舌及头部震颤者 45 例,

肌肉僵直、启动困难者 38 例,肢体震颤、肌肉僵直 75 例。Hoe-hn-Yahr 分级(在“off”状态下):Ⅱ级 40 例,Ⅲ级 66 例,Ⅳ级 36 例,Ⅴ级 16 例。其中存在“on-off 现象”56 例,异动症 14 例,所有患者符合 2015 年中华医学会神经病学分会运动障碍及 PD 学组 PD 诊断标准^[1]。所有患者术前均行头颅磁共振成像(MRI)及磁共振血管造影(MRA)扫描,其中提示脑萎缩者 80 例(50.6%),腔隙性脑梗死 128 例(82.1%),脑动脉粥样硬化 109 例(69.9%)。所有病例分为两组:观察组为微电极引导立体定向手术治疗 PD 患者 74 例;对照组为精确解剖学与神经电生理定位立体定向功能核团毁损手术治疗 PD 患者 84 例。两组患者均无严重的认知功能障碍和精神疾患,能够耐受和配合手术。两组患者、年龄、性别、病程、临床症状、术后并发症等差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 术前服药情况 术前均有服用左旋多巴类药物史,初始小剂量效果可,截至手术前患者出现明显“on-off 现象”或剂末

现象,单服美多巴 40 例,安坦 15 例,服用两种药物者 68 例(左旋多巴或美多巴、盐酸苯海索或美多巴、吡贝地尔缓释片),服用 3 种药物者 25 例(左旋多巴或美多巴、盐酸苯海索、金刚烷胺、普拉克索、卡比多巴/左旋多巴、吡贝地尔缓释片、恩他卡朋片、司来吉兰等药物中任意 3 种),服用 4 种药物者 10 例(左旋多巴或美多巴、盐酸苯海索、金刚烷胺、普拉克索、卡比多巴/左旋多巴、吡贝地尔缓释片、恩他卡朋片、司来吉兰等药物中任意 4 种)。美多巴最大单日用量 12 片。

1.3 手术靶点选择 本次研究入选手术患者中,单侧丘脑腹外侧中间核(Vim)毁损手术患者 120 例,单侧苍白球内侧部(Gpi)毁损手术患者 38 例。2%利多卡因局部麻醉下安装 Leksell-G 型头架,256 层双源 CT 2 mm,窗宽(FOV)280 mm 薄层扫描定位,手术计划系统标定转换靶点坐标。(1)解剖学定位:Gpi 靶点坐标值及 Vim 靶点坐标值采用姚氏 AC-PC 线平面^[2-3]。震颤症状为主者选择对侧 Vim 为靶点,僵直症状为主者选择对侧 Gpi 为靶点,混合型患者靶点取对侧 Vim 或者 Vim+Gpi。(2)神经电生理定位。依据转换后定位框架坐标值,取眉间后 9~12 cm,中线旁开 2.5~3.0 cm,常规消毒、铺无菌手术巾,80 mg 罗哌卡因 20 mL 生理盐水溶解后切口周围局部浸润麻醉,3 min 后针刺检测患者无疼痛感后切开头皮,美敦力高速可自停电钻颅骨钻孔,十字型切开硬脑膜,双极电凝烧灼,使得收缩,同时脑表面血管轻度烧灼,避免损伤出血;手术医生及巡回护士共同核对定位框架坐标值无误后,将 COSMAN 毁损电极沿穿刺通道缓慢推入直至预定靶点,本研究采用美国进口温控热凝射频仪(COSMAN, RFG-1A 型),毁损电极直径 1.8 mm,尖端裸露 3 mm,进针过程未见明显阻力感,再次给予神经电生理检测,分别给予低频(2 Hz)及高频(100 Hz)电刺激,观察对侧肢体、肢体末端和(或)肌肉有无抽动或跳动等运动功能异常,同时检测患者在闭眼情况下(手术室房间灯光暂时关闭)眼前有无出现闪光、火花或者眼冒金星等异常信号等,并询问患者是否出现侧肢体、面部、舌头等麻木感觉。确认在安全阈值内,先进行 50℃ 预毁损,观察患者是否出现视力视野、感觉、运动障碍,同时观察肢体震颤及僵直症状较治疗前是否有所缓解。解剖学、微电极及神经电生理多次验证靶点无误后,行毁损治疗。依据年龄、症状、靶点不同,毁损温度波动于 65~80℃,时间 60~90 s,温度降至正常颅内温度后,毁损电极退出 3 mm 左右,再次升温制造 1~2 个毁损灶,温度下降至正常后拔出毁损电极,可吸收明胶海绵填塞颅骨缺损处,常规缝合头皮。术后常规卧床 72~120 h,72 h 后复查头颅 CT 观察毁损灶是否存在出血情况,并应用抗菌药物 24~48 h,同时静脉应用抗癫痫药物丙戊酸钠 5~7 d。

1.4 微电极记录 采用 FHC 公司微电极电生理记录系统,用定位导针缓慢推进微电极,进入过程中未感觉明显阻力,自解剖学靶点上 10 mm 开始记录,分别记录解剖学靶点附近细胞或细胞核团的特异性放电信号,确定同步放电细胞,记录神经细胞锋电位变化的同时并缓慢推进微电极,确定功能特异性核团的范围,达到手术靶点的精确位置。

1.5 评价标准 采用改良 Webster 评分法评价治疗效果^[4],肢体的震颤、僵直完全消失为显效;症状明显缓解,但仍残留部分症状为有效;症状无改善为无效。

1.6 随访和结果分析 采用 SAS10.0 软件进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用配对 *t* 检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 本次研究所有患者术后即刻症状的改善率(显效率+有效率),对照组显效 70 例(83.3%),有效 14 例(16.7%),总有效率 100%;观察组显效 62 例(83.7%),有效 12 例(16.3%),总有效率 100%。经 3 个月、6 个月、1 年随访,

观察组及对照组之间的治疗效果差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 PD 患者 Webster 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术后 1 年
观察组	74	49.45±16.27	29.97±14.90	27.87±11.56	27.12±10.16
对照组	84	49.13±15.98	30.15±14.86	27.35±11.18	27.23±10.28
<i>t</i>		1.186	1.035	1.024	1.023
<i>P</i>		0.235	0.210	0.198	0.195

2.2 症状改善情况 观察组治疗后,在“off”期,与治疗前比较,术后 3 个月、6 个月、1 年 PD 综合评分量表(UPDRS)评分的改善率分别为 48.5%、46.2%和 44.1%,在“on”期,与治疗前比较,术后 3 个月、6 个月、1 年 UPDRS 评分的改善率分别为 46.4%、43.6%和 41.2%,术后 3 个月患者左旋多巴类及其激动剂药物的剂量由术前的(724±165)mg/d 减少为术后的(386±102)mg/d;对照组在治疗后,在“off”期,与治疗前比较,术后 3 个月、6 个月、1 年 UPDRS 评分的改善率分别为 46.5%、45.2%和 42.1%,在“on”期,与治疗前比较,术后 3 个月、6 个月、1 年 UPDRS 运动评分的改善率分别为 45.4%、41.6%和 41.0%,术后 3 个月患者左旋多巴类及其激动剂药物的剂量由术前的(734±168)mg/d 减少为术后的(392±104)mg/d。观察组与对照组症状改善率的比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者手术前后的抗 PD 药物使用剂量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而观察组与对照组在抗 PD 药物剂量减少方面差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 PD 患者抗帕药物使用剂量比较

组别	<i>n</i>	术前(mg/d)	术后 3 个月(mg/d)	<i>P</i>
观察组	74	724±165	386±102	0.003
对照组	84	734±168	392±104	0.003

2.3 并发症 观察组术后出现单侧肢体乏力或行走困难 80 例,构音障碍或语言含糊 12 例,睡眠增多 24 例,肢体或嘴角抽搐 1 例,头痛(术区头皮或者颅内)35 例,体温升高 15 例,无切口感染,术区(含穿刺通道)出血 5 例,手术部位对侧的手指末端及口角痛觉过敏 1 例;对照组术后出现单侧肢体乏力或行走困难 68 例,构音障碍或语言含糊 11 例,睡眠增多 28 例,肢体或嘴角抽搐 2 例,头痛(术区头皮或者颅内)32 例,体温升高 17 例,切口感染 1 例。术区(含穿刺通道)出血 4 例,无手术部位对侧的手指末端及口角痛觉过敏,出现并发症的患者,给予相关对症治疗后均得到康复。观察组中手术部位对侧的手指末端及口角痛觉过敏的患者,随访 6 个月后症状无明显改善,后经骨科会诊后考虑为腕管综合征,对症处理后好转。观察组与对照组的并发症的发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

帕金森综合征患者在临床上一旦得到确诊,应尽可能按照诊疗指南早期给予正规药物治疗,但随着病程的延长及左旋多巴类药物及多巴胺类激动剂“蜜月期”的渡过,药物治疗效果会逐渐下降甚至无效。此时,可考虑手术治疗。目前外科手术通常指核团毁损术和脑深部刺激器植入术(DBS),干细胞植入限于伦理及技术原因,暂时未予广泛应用。结合本院采用的两种手术治疗方案及手术治疗结果,体会如下。

3.1 精确的手术靶点选择 Vim、Gpi 和丘脑底核(STN)是立体定向手术治疗 PD 的 3 个常用靶点。手术靶点的选择与临床症状密切相关。而 STN 则通常作为 DBS 手术的作用靶点。相关报道显示,立体定向手术时,解剖学靶点与电生理靶点误差大于 2 mm 以上约占 25%~50%^[5-8],本组病例手术靶点的更换率达 34.4%。部分作者认为,术中可以(下转第 1649 页)

参考文献

- [1] Kuro M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse *klotho* gene leads to a syndrome resembling ageing [J]. *Nature*, 1997, 390: 45-51.
- [2] Wang Y, Sun Z. *Klotho* gene delivery prevents the progression of spontaneous hypertension [J]. *Hypertension*, 2009, 54(4): 810-817.
- [3] 刘晓林, 马厚勋, 田小春, 等. *Klotho* 基因单核苷酸多态性及其组合与老年高血压病的相关性研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2011, 36(4): 389-393.
- [4] 李湘民, 周巧玲. 高血压脑损害患者血清 *Klotho* 蛋白水平测定及相关危险因素分析 [J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(8): 839-841.
- [5] 李宝善, 马厚勋, 王艳娇, 等. *Klotho* 基因转导延缓自发性高血压大鼠高血压进程及改善其心脏损害的作用研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2012, 29(6): 662-668.
- [6] Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, et al. *Klotho* converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 [J]. *Nature*, 2006, 444(7120): 770-774.
- [7] Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, et al. Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by *klotho* [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(10): 6120-6123.
- [8] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 579-616.
- [9] Masashi K, Hitoshi S, Hiroshi M, et al. A decreased level of serum soluble *Klotho* is an independent biomarker as-

sociated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56695.

- [10] 刘晓林, 马厚勋, 田小春, 等. *Klotho* 基因 3 个 SNP 位点与老年高血压及脂代谢的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(23): 3429-3432.
- [11] Aizawa H, Saito Y, Nakamura T, et al. Downregulation of the *Klotho* gene in the kidney under sustained circulatory stress in rats [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 249(3): 865-871.
- [12] 苏显明, 何亚军, 刘景委, 等. *Klotho* 蛋白与老年高血压发病的关系 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2011, 65(5): 653-654.
- [13] Komaba H, Fukagawa M. FGF23-parathyroid interaction: implications in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(4): 292-298.
- [14] Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2010, 78(7): 679-685.
- [15] Sigala F, Savvari P, Liontos M, et al. Increased expression of bFGF is associated with carotid atherosclerotic plaques instability engaging the NF-kappaB pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(9): 2273-2280.
- [16] Kim JH, Hwang KH, Park KS, et al. Biological Role of Antiaging Protein *Klotho* [J]. *J Lifestyle Med*, 2015, 5(1): 1-6.

(收稿日期: 2015-12-08 修回日期: 2016-01-26)

(上接第 1646 页)

利用微电极记录技术^[6], 分析不同神经核团细胞放电特异性, 从而实现手术靶点的精确定位。本次研究表明: 立体定向功能核团损毁手术治疗 PD 时, 微电极记录引导与常规解剖学定位靶点两种方法对改善 PD 术后症状方面及减少左旋多巴类药物用量方面无明显差异。

3.2 手术疗效 立体定向功能核团损毁手术治疗 PD 的近期疗效已经得到大家的一致认可, 但其远期疗效尚存争议^[9-11], 鉴于目前国情, 核团损毁手术医疗费用较低, 对大部分 PD 患者仍不失为一种选择。本研究术后随访发现, 术后继续口服左旋多巴类或多巴胺类激动剂者症状控制相对比较理想, 而自行减药甚至停药者, 部分患者在术后缓解的基础上再次复发, 恢复术前较大剂量用药后症状才可以得到有效改善。因此, 核团损毁术后患者继续服用左旋多巴类药物是十分必要的, 同时结合损毁术后积极的康复训练治疗, 对减轻患者病情进展和改善术后生活质量有重要的临床意义。同时作者在 Gpi 或 Vim 的核团损毁过程中, 部分采用了微电极记录的定位方法。研究结果显示: 无论采用何种核团损毁手术治疗, 术后 3 个月、6 个月、1 年的 UPDRS 评分较损毁术前差异有统计学意义, 且术后患者口服左旋多巴类及其激动剂的剂量较术前显著减少; 结果同时显示: 微电极引导及常规立体定向核团损毁手术在改善患者 UPDRS 评分上差异无统计学意义。

参考文献

- [1] 张振馨. 帕金森病的诊断 [J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409.
- [2] 戴蘅茹, 姚家庆. AC-PC 平面定位研究 [J]. 功能性和立体定向神经外科杂志, 1991, 4(2): 1.
- [3] 沈维高, 王跃华, 刘艳波, 等. 立体定向脑图谱基准点的测

定及其意义 [J]. 中国临床解剖学杂志, 2013, 30(1): 61-67.

- [4] 赵全军, 田增民, 李士月, 等. 改良 Webster 症状评分量表在帕金森病手术疗效评估中的意义 [J]. 解放军医学杂志, 2002, 27(1): 81-83.
- [5] 陈杰, 刘金龙, 陈曦, 等. 双侧丘脑底核深部电刺激治疗中晚期帕金森病的疗效 [J]. 中华医学杂志, 2011, 91(5): 291-295.
- [6] 张世忠, 张旺明, 徐强, 等. 微电极导向核团损毁术和脑深部电刺激术治疗帕金森病的疗效分析 [J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(12): 720-723.
- [7] 曾凡俊, 夏勋, 邢学民, 等. 帕金森病立体定向丘脑腹外侧核射频损毁手术疗效分析 [J]. 西南军医, 2009, 11(3): 391-392.
- [8] 张勇, 林军, 刘窗溪, 等. 立体定向脑深部电刺激术治疗帕金森病 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2012, 25(5): 257-260.
- [9] Hu XW, Jiang XF, Zhou XP, et al. Risk of intracranial hemorrhage in patients with Parkinson's disease receiving deep brain stimulation and ablation [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(2): 96-100.
- [10] 赵长地, 苗兴路, 薛健. 立体定向脑内核团损毁及深部电刺激术治疗帕金森病 54 例临床分析 [J]. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2013, 26(6): 1-3.
- [11] 张佩斯. 立体定向丘脑核团损毁治疗帕金森病临床分析 [J]. 中国民康医学, 2014, 26(19): 86-98.

(收稿日期: 2015-12-18 修回日期: 2016-01-23)