专家述评

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001269

帕金森病 DBS 治疗后的药物管理



陈　玲

（中山大学附属第一医院神经科，广州　510080）

【摘　要】帕金森病脑深部电刺激（deep brain stimulation，DBS）术后药物管理需与程控相结合。本文总结了 DBS 术后 1 年内到最长 15 年的用药情况，控制运动症状以减药为主，改善非运动症状可沿用术前药物。

【关键词】帕金森病；脑深部电刺激；底丘脑核；长期随访；药物管理

【中图分类号】R743.35　　【文献标志码】A　　【收稿日期】20170-04-07

Medication after deep brain stimulation operation in Parkinson's disease

Chen Ling

(*Department of Neurology, The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen Universtity*)

【Abstract】Medication should be combined with programming in patients with Parkinson's disease after deep brain stimulation (DBS) surgery. This article summarizes postoperation medication from less than one year to fifteen years in Parkinsonian patients receiving DBS. Levodopa equivalent daily dosage (LEDD) should be reduced in controlling motor symptoms. Drugs used to improve non-motor symptoms might be similar with that preoperation.

【Key words】Parkinson's disease; deep brain stimulation; subthalamic nucleus; long-term follow-up; medication

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是中老年常见的神经系统变性疾病，我国的患病人数将达世界的一半[1]。1998 年脑深部电刺激（deep brain stimulation，DBS）开始在我国应用，最常用的靶点为底丘脑核（subthalamic nucleus，STN），其次为内侧苍白球（globus pallidus interma，GPi）。术后药物管理成为又一必须面对的问题，药物与程控的磨合也是新的话题。

那么，到底 PD 患者 STN-DBS 术后及 GPi-DBS 术后药物应如何管理？尽管至今还没有 DBS 术后用药的系统研究，也没有统一的规律，回顾了国内外 PD 患者 DBS 术后长期随访的用药情况也略知一二。

作者介绍：陈　玲，主任医师，硕士生导师。曾到加拿大多伦多大学 Toronto Western Hospital 的运动障碍中心学习 DBS 疗法的应用。擅长帕金森病的诊断、药物调整、脑深部电刺激的术前评估及术后程控。中国神经科学学会神经退行性疾病分会委员、广东省医学会神经病学分会常委、广东省医学会神经病学分会神经遗传与生化学组组长、广东省医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组副组长。主持并参与国家、省、市课题十余项，发表 SCI 论文近 30 篇，参编著作 6 部。Email：chenl2@mail.sysu.edu.cn。

优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1130.020.html（2017-05-16）

1　运动症状

1.1　DBS 术后 15 年

瑞典 Constantinescu 等[2]对 1993 至 2001 年 1 月以前行 STN-DBS 术的 PD 患者随访 15 年，包括 16 位男性及 7 位女性 PD 患者，9 位 15 年后还生存。每日左旋多巴等效剂量（levodopa equivalent daily dosage，LEDD）从术前 1 306 mg 降至 514 mg，14/23(61%)的患者仅服左旋多巴类药物，其他患者至少服用 2 种多巴胺能药物，16/23(70%)的患者服 1、2 种抗抑郁药，5/23(22%)的患者服抗精神病药（氯氮平或喹硫平），9/23(39%)的患者服胆碱酯酶抑制剂。

1.2　DBS 术后 10 至 11 年

德国 Alexoudi 等[3]对 1999 至 2007 年单中心行双侧STN-DBS 术的 150 例 PD 患者进行了长期随访，能随访到 10 年以上的有 15 例，LEDD 从 900 mg（基线）降到 741 mg（术后 10 至 11 年），减少了 17.7%。其中服用左旋多巴 14 人，服用多巴胺受体激动剂 3 人，服用金刚烷胺 3 人，服用儿茶酚氧位甲基转酶（COMT）抑制剂 8 人，没有患者服用 B 型单胺氧化酶（MAOB）抑制剂及抗胆碱能药物。

意大利 Rizzone 等[4]在 1998 年 1 月至 2001 年 1 月期间入组的 69 位 PD 患者进行 11 年的随访，其中 26 位完成了11 年随访进行分析发现，术后 1 年 LEDD 减少 57.3%，术后 5年

LEDD减少 41.5%，术后 11 年 LEDD 减少 32.2%。术后 11 年仅 1 例患者不服药，1 例患者仅服多巴胺受体激动剂，13 例患者只服左旋多巴，其余 11 例患者 2 种药合用。

多伦多 Castrioto 等[5]对在 1996 至 2000 年入组的 41 位 PD 患者进行 10 年随访，其中 18 位可完成 10 年随访而纳入分析。基线、术后 1 年、术后 5 年及术后 10 年 PD 患者 LEDD 分别是 1 237.8、665.6、705.6 及 788.9 mg。尽管文中未显示具体使用的药物，仍看到术后 1 年 LEDD 明显减少近一半，术后 5 年及 10 年渐增加，但均未达到术前基线的水平。

丹麦 Henriksen 等[6]对 1998 至 2003 年入组的 79 位 PD 患者进行 10 年随访，手术时平均病程 15.7 年，其中 55 位完成了 10 年随访进行分析发现，这篇文章将 LEDD 定义为多巴胺受体激动剂及左旋多巴剂量的总和，术后 1 年及术后10 年均减少 23%。47/79(59.5%)的患者需要抗抑郁治疗；27/79 (34.2%)的患者因幻觉需要抗精神病治疗，与抗 PD 药的剂量无关。

Janssen 等[7]对 1999 至 2003 年入组的 26 位 PD 患者进行 10 年随访，其中 12 位完成 10 年随访，手术时平均病程 12.7 年。LEDD 术后 1 年较基线减少 42%，且一直保持到术后 10 年。

意大利 Zibetti 等[8]对 1998 至 2002 年入组的 47 位 PD患者进行随访。平均发病年龄 43 岁，手术时平均病程 17 年。其中 14 位患者完成了术后 1 年、术后 5 年及术后≥9 年的随访。基线、术后 1 年、术后 5 年及术后≥9 年的 PD 患者 LEDD 分别是 955、412、569 及 579 mg；分别较基线减少 57%、40%及 39%。完成随访的 14 人中，3 人术后不需服药，术后≥9 年仅 1 人不需服药。

1.3 DBS 术后 8 年

意大利 Fasano 等[9]对 1996 至 2001 年入组的 32 位 PD 患者进行随访。平均发病年龄 56.9 岁，手术时平均病程 13.7 年。其中 20 位患者完成术后 8 年的随访。基线 LEDD 是 1 418.2 mg，术后 5 年及术后 8 年 LEDD 分别减少 58.2%及 60.3%。术后 8 年有 2 人未服任何多巴胺能药，5 人仅服多巴胺受体激动剂，1 人仅服多巴制剂，另 14 人合用多巴胺受体激动剂及多巴制剂。

上海瑞金医院 Li 等[10]对 2000 年 1 月至 2003 年 8 月入组的 31 位 PD 患者进行随访。平均发病年龄 53.5 岁，其中 22 位患者完成术后 8 年的随访。基线、术后 1 年、术后 5 年及术后 8 年患者 LEDD 分别是 967.8、457.2、573.0 及 669.1 mg；分别较基线减少 53%、40%及 28%。

1.4 DBS 术后 5 年

德国 Alexoudi 等[3]对 1999 至 2007 年单中心行双侧 STN-DBS 术的 150 例 PD 患者进行了长期随访，能随访到 5~6 年以上的患者有 58 例，LEDD 从 990 mg(基线)减少到 531 mg(术后 5~6 年)，减少 46.3%。其中服用左旋多巴 49人，服用多巴胺受体激动剂 29 人，服用金刚烷胺 23 人，服用 COMT 抑制剂 21 人，服用 MAOB 抑制剂 3 人，没有患者服用抗胆碱能药物。

Moro 等[11]的多中心临床研究纳入 35 位 PD 患者行 STN-DBS 手术及 16 位 PD 患者行内侧苍白球(globus pallidus, GPi)-DBS 手术。术后 5~6 年 LEDD 减少仅见于 STN-DBS 组，而 GPi-DBS 组药量不变。

Romito 等[12]综述了 1996 至 2010 年 DBS 术后用药的文章，共纳入 238 例患者，术后 2 年或 3 年一直保持到术后 5 年，LEDD 减少 36%~63%。

广州中山一院 Jiang 等[13]对在 2007 至 2014 年入组的 17 位 PD 患者进行随访，其中 10 位患者完成术后 5 年的随访。手术时的平均年龄 59.4 岁，手术时的病程 9.3 年。基线、术后 1年、3 年及 5 年 LEDD 分别是 660.4、361.3、271.9 及 310.6 mg，较基线减少 45.3%、58.83%及 52.96%，除 1 人术后 1 年停药外，均服用左旋多巴及多巴胺受体激动剂。

1.5 DBS 术后 3 年

德国 Alexoudi 等[3]对 1999 至 2007 年单中心行双侧STN-DBS 术的 150 例 PD 患者进行了长期随访，术后 6 个月、术后 3 年、术后 5~6 年、术后 10~年患者数分别为 150 例、150 例、58 例、15 例，LEDD 分别是 997 mg(基线)，464 mg(术后 6 个月)，520 mg(术后 3 年)，减少 53.4%(术后 6 个月)，47.9% (术后 3 年)。9.3%的患者(14 人)术后 6 个月未用药，6.7%的患者(10 人)术后 3 年未用药。术后 6 个月左旋多巴减少 51.9%，多巴胺受体激动剂减少 57.1%；术后 3 年左旋多巴减少 46.1%，多巴胺受体激动剂减少 52.3%。服金刚烷胺的 PD 患者从基线的 72 人减少到术后 6 个月 50 人、术后 3 年 49 人。术后第 3 年，MAOB 抑制剂减少 58%，COMT 抑制剂减少 49.4%，抗胆碱能药物几乎完全停用。单药治疗从术前的 41 人增加到术后 6 个月 84 人(占 56%)，其中单服左旋多巴 66 人，单服多巴胺受体激动剂 18 人；术后 3 年增加到 62 人(占 41.3%)，其中单服左旋多巴 53 人，单服多巴胺受体激动剂 9 人。按年龄分层后，高龄患者多巴胺受体激动剂及金刚烷胺减少较多，左旋多巴的减少在各年龄组相似；这些药物术后减少与性别及病程无关。

1.6 DBS 术后 1~2 年

Schuepbach 等[14]的 EARLYSTIM 研究中，神经刺激组即 DBS 组的 124 例 PD 患者平均年龄 52.9 岁，平均病程 7.3 年，运动并发症平均 2 年以内手术，术前 LEDD 是 935 mg，术后 2 年减少 363 mg，减少 39%。

1.7 DBS 术后 1 年内

美国 Brontë-Stewart 等[15]用无框架技术对 28 位 PD 患者行双侧 STN-DBS 手术，术后 6 个月及 12 个月 LEDD 减少 50%。

总之，PD 患者行 STN-DBS 术后，运动症状明显改善，

抗帕金森病的药物也在减量，减少的幅度为 20%~65%，多在40%~50%。

Fasano 等[16]提到一些中轴症状或 DBS 抵抗症状通过如下方法可得到改善，如讲话及步态使用金刚烷胺，冻结步态使用利他林[1 mg/(kg·d)]，平衡障碍可使用多奈哌齐。

2 非运动症状

虽然 STN-DBS 对非运动症状的改善不如运动症状显著，但 DBS 术后 PD 患者的非运动症状也可以得到一定程度的改善。

德国 Alexoudi 等[3]的文章对 PD 患者 STN-DBS 术后非运动症状的处理做了很细致的观察。他们对 1999 至 2007 年单中心行双侧 STN-DBS 术的 150 例 PD 患者进行了长期随访，术后 6 个月、术后 3 年、术后 5~6 年、术后 10 年以上患者数分别为 150 例、150 例、58 例、15 例。在术后 3 年的 150 例患者中，术前服神经安定剂 29 人，术后 6 个月、术后 3 年分别是 17 人、21 人；术前服抗抑郁药 21 人，术后 6 个月、术后 3 年分别是 36 人、49 人。在术后 5~6 年的 58 例患者中，术前服神经安定剂 11 人，术后 6 个月、术后 3 年、术后 5~6 年分别是 4 人、7 人、14 人；术前服抗抑郁药 5 人，术后 6 个月、术后 3 年、术后 5~6 年分别是 13 人、19 人、19 人。在术后 10 年以上的 15 例患者中，术前服神经安定剂 5 人，术后 6 个月、术后 3 年、术后 5~6 年、术后 10 年以上分别是 1 人、2 人、4 人、6 人；术前没有患者服抗抑郁药，术后 6 个月、术后 3 年、术后 5~6 年、术后 10 年以上分别是 2 人、7 人、5 人、5 人。也就是说，随 DBS 术后随访时间的延长，使用神经安定剂及抗抑郁药的患者人数增加，术前未服用过的也可能服用。

3 DBS 术后药物管理

3.1 对运动症状的药物管理以减少药物为原则

治疗 PD 常用的靶点有 STN 及 GPi，我国常用 STN，国外患者因异动症多见而常选用 GPi。STN-DBS 术后药物减少明显，GPi-DBS 术后药物基本不减[11]。减药的量随术后时间的不同而不同，从 20%~70%不等[17]，平均 40%~50%，术后 1 年减少最多 50%左右。术后 5 年以上，药物有增加的趋势，但也达不到术前水平。

减药的时间从术后 1 个月开机后即可开始，多在术后 3 个月开始减量，术后 3 个月至半年是药物减少与 DBS 参数磨合的时期。故减药还取决于程控的作用、程控的技巧。参数升高改善患者运动症状好，才能顺利减药；否则还会加重运动并发症，甚至要加药[3,18]。

遇到下面情况可以减药：服药后异动症增加且难受或不能忍受的；服药后肌张力障碍出现或更明显；服药后姿势更不稳甚至前冲或跌倒；服药后出现躁狂或幻觉以致影响生活。

减药顺序：第一步 COMT 抑制剂及 MAOB 抑制剂；第二步抗胆碱能药物及金刚烷胺；第三步减少部分多巴胺受体激动剂；第四步减少部分多巴制剂。所以最后剩部分多巴制剂及或多巴胺受体激动剂[19]。

随病程延长，姿势平衡障碍的增加及多巴制剂使用的增加，金刚烷胺及 COMT 抑制剂的使用也相应会一定程度的增加。

减药方法：一般遵循缓慢、逐渐、分次、小量减的原则。如司来吉兰每周减 2.5 mg，美多芭每周减 62.5 mg 或 125 mg。若开机后较低电压异动症都很明显，可快速甚至停用美多芭，好转后再从小量用起[3,18]。

3.2 对非运动症状的药物管理可沿用术前用药的原则

随着疾病的进展，智能减退会逐渐加重，用药原则仍同术前，但用药的人数会增加。

抑郁焦虑等情绪障碍随运动的改善而改善，不能改善多因术前就存在没有控制好的抑郁焦虑情绪，需加抗抑郁药长期规律服用；抑郁严重有自杀行为的术后会因运动症状改善更容易实现自杀，除干预抑郁情绪外，适当降低程控参数使患者运动改善非最佳，有一定困难实现自杀；也有些患者运动症状改善好而短时间大幅度减少多巴制剂或多巴胺受体激动剂，反而会出现抑郁、淡漠等多巴胺激动剂撤药综合征（dopamine agonist withdrawl syndrome，DAWS），需增加一些多巴胺能药物，相应调整程控参数如降低[20]。有些患者术后兴奋甚至狂躁，与抗帕金森病药物过多或 DBS 参数过高有关，可首先减少药物，减药效果不好再降低程控参数。

睡眠的处理应先明确是否夜间的运动症状导致，若是从调整程控参数让夜间运动症状减轻入手；若运动症状改善睡眠障碍还存在，多与术前就有没有控制的睡眠障碍有关，要加安眠药，严重时可加抗焦虑抑郁药，并长期使用。

体位性低血压等自主神经功能异常可通过减少抗帕金森病药物升高程控参数来改善。DBS 术前有冲动控制障碍（impulse control disorder，ICD）及多巴胺失调综合征（dopamine dysfunction symptom，DDS）的 PD 患者可通过术后减少多巴胺能药物来改善，包括多巴制剂及多巴胺受体激动剂[16]。

4 结 论

PD 患者 STN-DBS 术后药物管理应尽量减少抗 PD 药物的使用，而 GPi-DBS 术后维持术前用药不减。两核团 DBS 术后开机时按术前原量用药，在调整好程控参数的情况下尽早减少 STN-DBS 术后用药。多在术后 3 个月开始减量，术后用药后症状加重不适即可以减量，可减少一半左右。首先减 COMT 抑制剂及 MAOB 抑制剂，其次减抗胆碱能药及金刚烷

胺，减到最后为部分多巴胺受体激动剂和部分多巴制剂，单用或合用，长期随访中多巴制剂服用人数更多。DBS 术后多巴胺能药物减少，易出现抑郁、淡漠等 DAWS 的表现，需增加多巴胺能药物；且改善智能、抗焦虑抑郁及改善精神症状的药的使用也逐渐增加。

参 考 文 献

[1] Dorsey ER, Constantinescu R, Tompson JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030[J]. Neurology, 2007, 68(5): 384–386.

[2] Constantinescu R, Eriksson B, Jansson Y, et al. Key clinical milestones 15 years and onwards after DBS-STN surgery: A retrospective analysis of patients underwent surgery between 1993 and 2001[J]. Clinical Neurology and Neurosurgery, 2017, 154: 43–48.

[3] Alexoudi A, Shalash A, Knudsen K, et al. The medical treatment of patients with Parkinson's disease receiving subthalamic neurostimulation[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2015, 21(6): 555–560.

[4] Rizzone MG, Fasano A, Daniele A, et al. Long-term outcome of subthalamic nucleus DBS in Parkinson's disease: from the advanced phase towards the late stage of the disease?[J]. Parkinsonism and Related Disorder, 2014, 20(4): 376–381.

[5] Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, et al. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation[J]. Archives of Neurology, 2011, 68(12): 1550.

[6] Henriksen MB, Johnsen EL, Sunde N, et al. Surviving 10 years with deep brain stimulation for Parkinson's disease--a follow-up of 79 patients[J]. Eur J Neurol, 2016, 23(1): 53–61.

[7] Janssen ML, Duits AA, Tourai AM, et al. Subthalamic nucleus high-frequency stimulation for advanced Parkinson's disease: motor and neuropsychological outcome after 10 years[J]. Stereotact Funct Neurosurg, 2014, 92(6): 381–387.

[8] Zibetti M, Merola A, Rizzi L, et al. Beyond nine years of continuous subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2011, 26(13): 2327–2334.

[9] Fasano A, Romito LM, Daniele A, et al. Motor and cognitive outcome in patients with Parkinson disease 8 years after subthalamic implants[J]. Brain, 2010, 133(9): 2664–2676.

[10] Li DY, Cao CY, Zhang J, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease: 8 years of follow-up[J]. Translational Neurodegeneration, 2013, 2(1): 11.

[11] Moro E, Lozano AM, Pollak P, et al. Long-term results of multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2010, 25(5): 578–586.

[12] Romito LM, Albanese A. Dopaminergic therapy and subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a review of 5-year reports[J]. J Neurol, 2010, 257(S2): 298–304.

[13] Jiang JJ, Liu JL, Fu XL, et al. Long-term efficacy of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease: a 5-year follow-up in China[J]. Chin Med J, 2015, 128(18): 2433–2438.

[14] Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications[J]. N Engl J Med, 2013, 368(7): 610–622.

[15] Brontë-Stewart H, Louie S, Batya S, et al. Clinical motor outcome of bilateralsubthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease using image-guided frameless stereotaxy[J]. Neurosurgery, 2010, 67(4): 1088–1093.

[16] Fasano A, Appel-Cresswell S, Jog M, et al. Medical management of Parkinson's disease after initiation of deep brain stimulation[J]. Can J Neurol Sci, 2016, 43(5): 626–634.

[17] 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家组. 中国帕金森病脑深部电刺激疗法专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 1–3.

[18] Zibetti M, Cinquepalmi A, Angrisano S, et al. Management of antiparkinsonian therapy during chronic subthalamic stimulation in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(s4): 76–80.

[19] Charles PD, 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.

[20] Castrioto A, Lhommee E, Moro E, et al. Mood and behavioural effects of subthalamicstimulation in Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(3): 287–305.

（责任编辑：冉明会）