

难治性抽动症的外科治疗进展

王天鹏¹ 综述 王小峰², 尹剑¹ 审校

1. 大连医科大学附属第二医院神经外一科及辽宁省癫痫中心, 辽宁 大连 116023

2. 陕西省渭南市中心医院神经外科, 陕西 渭南 714000

摘要: Tourette 综合征 (Tourette syndrome, TS) 是一种难治性的抽动症, 其药物治疗、心理治疗及其他保守疗法的效果均较差, 目前已经有相关研究表明这种难治性的抽动症可以通过外科手术来减轻 TS 患者的抽动症状, 现有的外科治疗方法包括了深部脑刺激技术 (Deep Brain Stimulation DBS) 以及立体定向射频毁损术。

关键词: 抽动症; DBS; 立体定向

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.02.025

抽动症, 又称抽动障碍 (Tic disorder, TD), 是一种儿童及青少年常见的神经精神疾病, 其发作特点表现为不自主的、突发的、重复的、刻板的单部位或多部位的抽动^[1-2]。因其发病率呈逐年升高趋势且临床表现多种多样, 目前已经成为了危害儿童身心健康的常见疾病。根据其临床表现特点及病程的长短, 可分为短暂性抽动障碍 (Transient Tic disorder, TTD)、慢性抽动障碍 (Chronic Tic disorder, CTD) 及 Tourette 综合征 (Tourette syndrome, TS) 三种类型。其中 Tourette 综合征是抽动障碍中病情相对严重的一种类型, 其发作频繁、强度较大并且药物治疗效果不理想, 属于一种难治性抽动障碍。近年来, TS 的发病率表现出增长的趋势, 约有 30% ~ 40% 的 TS 患者在青春期过后病情会得到完全的缓解, 但另有 30% 的患者随着年龄的增加病情会越发恶化^[3]。长时间的抽动发作对于儿童的生活及学习造成了严重的影响, 甚至导致生活质量的下降。这种病程时间较长, 且药物或其他保守疗法效果不理想的难治性抽动障碍应考虑外科干预。

1 抽动症的深部脑刺激治疗

1.1 深部脑刺激 (Deep Brain stimulation, DBS)

对于严重且顽固的 Tourette 综合征, 且抽动症状已对生活造成影响并导致了行为障碍或功能受损, 结果使生活质量下降的患者, 在经过保守治疗后无明显疗效时可以选择 DBS 治疗^[4]。DBS 手术是在大脑相应靶点植入电极, 其作用原理可能是通过植入的电极对脑部微小区域进行电刺激, 致使去

极化的抑制或局部释放抑制性神经递质进而对刺激的脑部区域产生抑制作用, 达到调节和纠正大脑基底神经核及相关环路的功能障碍, 从而改善 TS 的症状^[5]。目前来说 DBS 最常用的靶点为丘脑中央中核, 其次为内侧苍白球。

1.1.1 丘脑 DBS 在 1999 年 Vandewalle 等首先使用 DBS 治疗 TS 患者并取得了可观的疗效后^[6], 其研究组 4 年后使用 DBS 在相同靶点治疗 3 例 TS 患者均得到了病情的缓解^[7]。该治疗组认为刺激丘脑腹前侧可以抑制面部运动前神经皮质传导的形成, 从而减少运动抽动及发声抽动的症状。通过刺激丘脑内侧核可以减少背侧核的活动度, 即纹状体的感觉运动部分。刺激丘脑中央中核可以减少腹侧核的活动度, 即纹状体边缘系统。尽管丘脑刺激靶点不尽相同, 至今已有约 80 例难治性 TS 患者接受了 DBS 治疗, 其疗效均得到了证明^[5]。

临床上治疗 TS 的 DBS 手术主要刺激靶点为丘脑中央中核。其中一个靶点位于丘脑中央中核 (Centromedian nucleus, CM)、室旁核 (Substantia periventricularis, Spv) 与腹内侧核 (Ventral oral nucleus, Voi) 的交叉处。近期 Dutch-Flemish 研究组发表了双盲随机交叉试验的研究成果, 该研究评估了刺激丘脑 CM/Spv/Voi 交叉点的疗效与安全性^[8]。其中对 6 例男性患者进行 3 个月的刺激“开启”与 3 个月的刺激“关闭”试验, 并通过耶鲁综合抽动严重程度量表 (Yale Global Tic Severity Scale, YGTSS) 测试得出, 刺激“开启”与“关闭”条件下患者抽动

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (编号: 81671298) 资助

收稿日期: 2017-11-20; 修回日期: 2018-03-07

作者简介: 王天鹏 (1990-), 男, 硕士研究生在读, 研究方向为癫痫的外科治疗。

通信作者: 尹剑 (1971-), 男, 教授、主任医师、博士生导师, 从事功能神经外科及癫痫外科的临床与基础研究。E-mail: jyin@dmu.edu.cn

症状的缓解率分别为 39.4% 与 2.8%, 通过视频抽动量表 (Rush Video-Based Tic Rating Scale, RVB-TRS) 得出的缓解率分别为 47.9% 与 10.7%。在 1 年后的随访中也表现出抽动症状的良好控制效果, YGTSS 测得的平均缓解率为 49.2%, RVBTRS 测得的平均缓解率为 35.5%。

据报道在 Tourette 综合症的病理生理中, 皮层-纹状体-丘脑-皮层 (Cortico-striato-thalamo-cortical, CSTC) 环路的功能失调为主要致病原因, 因其机制与丘脑中央中核-束旁核复合体 (Centromedian-Parafascicular Complex, CM-Pf) 密切相关, 故使 CM-Pf 成为了一个潜在的刺激靶点^[9]。关于丘脑 DBS 至今为止最大的研究共纳入了 34 例患者^[10], 该研究的刺激靶点为 CM-Pf/Vo 交叉处, 研究结果显示患者的抽动症状在统计学上有显著的减轻。其中有 19 例患者通过术后 2 年的长期随访, YGTSS 评分从术前的平均 76.9 分降到了 36.7 分, 该结果同时显示在术后无论是抽动症状还是相关的并发症都有了明显的好转。上述研究组的 17 例患者在经过术后 5~6 年的随访后得出其 YGTSS 评分从术前的平均 81.1 分降到了 22.5 分^[11]。

1.1.2 内侧苍白球 DBS 在肌张力障碍的患者行内侧苍白球 (GPi) DBS 手术后对于运动功能亢进症状有所改善, 由此启示了该手术可以用来治疗 TS 潜在的可能性^[12]。GPi 在功能上主要分为两个区域, 其中 GPi 前内侧面与 CSTC 环路中的边缘系统回路相关联, GPi 腹后侧面与 CSTC 平行环路中的运动系统回路相关联, 而无论是边缘系统回路还是运动系统回路在 GPi 的各区域中均有很多集合^[13]。近期发表的刺激靶点为 GPi 的双盲随机交叉试验中, 共有 13 例患者行 GPi 刺激, 在术后所有患者的抽动症状均有好转, 通过 YGTSS 评分得出了平均约有 15.3% 的缓解率^[14]。

Zhang 等^[15]对 24 例难治性 TS 的患者进行了内侧苍白球 (GPi) DBS 手术并且通过至少 1 年以上的长期随访来评估该手术的临床疗效以及安全性。该研究组通过耶鲁综合抽动严重程度量表 (YGTSS) 以及耶鲁-布朗强迫量表 (Yale-Brown Obsessive-compulsive Scale, Y-BOCS) 分别评估患者的抽动与强迫症状, 运用中国成人韦氏智力量表 (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised in China, WAIS-RC) 评估手术的安全性。通过随访后得出,

患者的抽动症状以及强迫症状均得到了明显的缓解。YGTSS 量表得分在治疗 3、6、12 个月后以及基线水平的平均值为 74.04 ± 11.52 , 49.83 ± 10.91 , 32.58 ± 7.97 , 31.21 ± 8 。其中运动抽动症状的改善要优于发生抽动。Y-BOCS 量表得分在治疗 3、6、12 个月后以及基线水平的平均值为 21.61 ± 4.97 , 18 ± 4.58 , 14.39 ± 3.99 , 13.78 ± 4.56 。该研究组认为患者并发的相关精神疾病也得到了显著的改善, 其中包括了强迫症状 (Obsessive-Compulsive disorder, OCD) 以及注意缺陷多动障碍 (Attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD), 并且通过 WAIS-RC 量表得出术后患者未有严重的并发症。对于难治性 TS 患者来说行 GPi 刺激可以缓解抽动症状以及并发的相关精神疾病, 并显著提高患者的生活质量。

1.1.3 内囊前肢及伏隔核 DBS 对于治疗 TS 新发现的刺激靶点为伏隔核 (Nucleus Accumbens, NA) 及其末端的内囊前肢 (Anterior Limb of Internal Capsule, ALIC), NA 及 ALIC 的靶点刺激曾用来治疗难治性 OCD 疾病, 因此对于 TS 并发严重 OCD 的患者来说, NA 及 ALIC 成为了潜在的刺激靶点^[16]。在一个纳入了 4 例患者的单一病例研究中得出, 行该刺激靶点 DBS 手术后抽动症状的缓解率为 50%~68.1%^[17]。另有病例报道称刺激伏隔核 (NA), 并且行单侧 (右侧) 刺激术后得到了 79.7% 的抽动降低率^[18]。但在另一名轻度抽动症患者经过 NA-DBS 手术后并没有症状的好转^[19]。因解剖结构相毗邻, 伏隔核 DBS 可以间接地刺激内囊前肢, 内囊前肢 (ALIC) DBS 对于强迫症 (OCD) 有良好的改善作用^[20], 上述两个靶点对于 TS 患者及并发的相关强迫行为 (Obsessive Compulsive Behaviors, OCBs) 均有良好疗效。

1.2 DBS 刺激靶点的选择

通过总结现有的研究数据可以有助于选择合适的刺激靶点^[21]。刺激丘脑、苍白球、内囊以及伏隔核, 对于抽动和抽动相关症状 (包括自残行为 self-injure behaviors SIB) 均有良好的改善。对比丘脑与苍白球, 后者表现出对于抽动症状更加有效的控制, 尤其是刺激内侧苍白球。然而, 通过平行及交叉对比试验得出相较于内囊前肢及伏隔核来说, 丘脑刺激可使抽动症状减轻更明显。基于现有的研究成果, 可以暂时的认为对于并发 OCBs 的 TS 患者, 所有的刺激靶点都可以安全并成功地缓解相关

并发的抑郁焦虑症状,其中刺激丘脑及内侧苍白球的效果更好。

1.3 抽动症 DBS 手术的相关并发症

到目前为止,对于 TS 患者行 DBS 手术后的相关并发症还没有明确的定论,首先因 TS 患者的刺激靶点不尽相同,其次因为相关患者的病例数量还不足,最后因数据均来源于开放性的随机研究。就目前研究中发现的与 DBS 手术相关的并发症包括力量下降、视力障碍以及性功能相关问题^[22-24]。这些术后相关并发症大部分均为暂时性或轻微的,并且在经过对症治疗、长期康复亦或是调节刺激参数后均可得到恢复。

2 抽动症的立体定向毁损治疗

立体定向射频毁损疗法是在立体定向技术下精准定位靶点,随后在一定温度下予以永久性毁损。其作用原理与 DBS 疗法相似,是对于功能失调的基底节及相关环路进行纠正及调节。查阅国内文献,毁损靶点包括了单侧 GPi、双侧内囊前肢、双侧杏仁核、单侧丘脑腹外侧核 (Ventrolateral Thalamus, VL)/板中间核 (Lamella Medial thalamus, LM)、未定带 (Zona Incerta, ZI)、双侧扣带回前部 (Anterior Cingulate Gyrus, ACG)。张晓华等^[25]对 22 例难治性 TS 患者行立体定向下单侧 GPi 毁损术,术后应用 YGTSS 和感觉性先兆问卷对运动性抽动和感觉性抽动进行评估,其中 18 例患者表现出明显的感觉性抽动 (感觉性先兆)。结果表明,18 例有感觉性抽动的患者在术后发作次数明显减少,并且经过术后 6、12 个月随访,发作频率的减少与术后 1 周变化不大。应用 YGTSS 对于患者运动性抽动进行评估后得出 22 例患者的评分在术后 1 周、6、12 个月的随访中较术前均有明显下降。术前运动抽动评分为 21.71 ± 1.41 ,术后 1 周评分为 12.92 ± 3.07 ,缓解率为 40.49%。术后 6、12 个月的评分分别为 14.02 ± 2.16 、 14.36 ± 1.98 ,可见对于运动性抽动症状有良好的缓解,该研究组认为 GPi 毁损术很可能参与调节了功能失调的皮层 - 纹状体 - 丘脑 - 皮层环路 (CSTC),从而缓解症状。刘爱军等^[26]对于 23 例难治性 TS 并伴有强迫行为的患者行单侧丘脑腹外侧核 (VL)/板中间核 (LM)联合未定带 (ZI)和双侧扣带回前部 (ACG)毁损术,其中左侧 ZI + VL/LM 14 例,右侧 ZI + VL/LM 9 例。通过 YGTSS 以及 Y-BOCS 分别评估患者的抽动与强迫症状后得出,患者在术后运动抽动症

状有了显著改善, YGTSS 评分从 20.3 ± 7.2 降低至术后 9.8 ± 3.2 ,并且患者的不自主发声症状也同样有了缓解,术前 YGTSS 评分为 19.6 ± 8.8 ,术后评分为 10.2 ± 3.1 。应用 Y-BOCS 量表评估得出患者的强迫行为也有了好转,评分由术前的 37.2 ± 3.9 下降至术后 17.2 ± 3.2 。该研究组认为通过 ZI + VL/LM 毁损术可以缓解 TS 患者的抽动症状以及伴发的强迫症,进而提高生活质量。李玉辉等^[27]对收治的 15 例难治性 TS 患者行立体定向毁损术,该研究组的刺激靶点为双侧内囊前肢。15 例患者均完成术后 6 个月的随访,其中 11 例随访时间为 12 个月,运用 YGTSS 量表测得与术前相比术后 6 个月时患者的症状平均改善率为 25% ~ 40%,术后 12 个月的平均改善率为 23% ~ 35%,其中均以运动抽动缓解为著,相关并发症次之。

3 总结

由于现有的研究数据较为局限, DBS 以及立体定向毁损治疗 TS 仍处于试验阶段,虽然已经有许多研究 TS 的专家明确表明 DBS 及立体定向毁损疗法均可以减轻患者的抽动症状,但目前仍没有可以参考的指南来进一步明确 DBS 及立体定向毁损疗法治疗 TS 患者的确切效果以及相关风险。就目前来说,因 DBS 疗法的可控性,选择 DBS 疗法的患者较立体定向毁损疗法更多。但因 DBS 疗法费用较为昂贵等因素,也有部分患者选择立体定向毁损疗法。立体定向疗法因其为永久性毁损,故其手术并发症较 DBS 疗法多。针对 TS 患者的外科治疗术式,因根据患者的实际病情以及经济情况而定。由于目前选择外科治疗的患者还是少数,两种疗法的总体疗效还有待进一步研究,但随着日后技术的更新以及病例的积累,相信抽动症的外科疗法会更加完善。

参 考 文 献

- [1] Yael D, Vinner E, Bar-GAD I. Pathophysiology of tic disorders [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(9): 1171-1178.
- [2] Yang C, Zhang L, Ping Z, et al. The prevalence of tic disorders for children in China: A systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2016, 95(30): e4354.
- [3] Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, et al. Adulthood Outcome of Tic and Obsessive-Compulsive Symptom Severity in Children With Tourette Syndrome [J]. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2006, 160(1): 65-69.
- [4] Müller-Vahl KR, Cath DC, Cavanna AE, et al. European

- clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part IV: deep brain stimulation [J]. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2011, 20(4):209-217.
- [5] Ackermans L, Neuner I, Temel Y, et al. Thalamic deep brain stimulation for Tourette syndrome [J]. *Behavioural Neurology*, 2013, 27(1):133-138.
 - [6] Vandewalle V, van der Linden C, Groenewegen HJ, et al. Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of the thalamus: case report [J]. *Lancet* 1999; 353(9154):724-728.
 - [7] Visser-Vandewalle V, Temel Y, Boon P, et al. Chronic bilateral thalamic stimulation: a new therapeutic approach in intractable Tourette syndrome. Report of three cases [J]. *J Neurosurg*, 2003, 99(6):1094-1100.
 - [8] Ackermans L, Duits A, Van der Linden C, et al. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome [J]. *Brain*, 2011, 134 (pt3):832-844.
 - [9] Testini P, Min HK, Bashir A, et al. Deep Brain Stimulation for Tourette's Syndrome: The Case for Targeting the Thalamic Centromedian-Parafascicular Complex [J]. *Front Neurol*, 2016, 10(7):193.
 - [10] Servello D, Sassi M, Brambilla A, et al. Long-term, post-deep brain stimulation management of a series of 36 patients affected with refractory gilles de la tourette syndrome [J]. *Neuromodulation*, 2010, 13(3):187-194.
 - [11] Porta M, Servello D, Zanaboni C, et al. Deep brain stimulation for treatment of refractory Tourette syndrome: long-term follow-up. [J]. *Acta Neurochir*, 2012, 154 (11):2029-2041.
 - [12] Linden CV, Colle H, Vandewalle V, et al. Successful treatment of tics with bilateral internal pallidum (GPi) stimulation in a 27-year-old male patient with Gilles de la Tourette's syndrome (GTS) [J]. *Movement disorders*, 2002, 17(5):1130-1132.
 - [13] Nair G, Evans A, Bear RE, et al. The anteromedial GPi as a new target for deep brain stimulation in obsessive compulsive disorder [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(5):815-821.
 - [14] Kefalopoulou Z, Zrinzo L, Jahanshahi M, et al. Bilateral globus pallidus stimulation for severe Tourette's syndrome: a double-blind, randomised crossover trial [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(6):595-605.
 - [15] Zhang XH, Li JY, Zhang YQ, et al. Deep Brain Stimulation of the Globus Pallidus Internus in Patients with Intractable Tourette Syndrome: A 1-year Follow-up Study [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(9):1022-1027.
 - [16] Huismanvan Dijk HM, Schoot RV, Rijkeboer MM, et al. The relationship between tics, OC, ADHD and autism symptoms: A cross-disorder symptom analysis in Gilles de la Tourette syndrome patients and family-members. [J]. *Psychiatry Res*, 2016, 237:138-146.
 - [17] Servello D, Sassi M, Brambilla A, et al. De novo and rescue DBS leads for refractory Tourette syndrome patients with severe comorbid OCD: a multiple case report [J]. *J Neurol*, 2009, 256(9):1533-1539.
 - [18] Zabek M, Sobstyl M, Koziara H, et al. Deep brain stimulation of the right nucleus accumbens in a patient with Tourette syndrome. Case report [J]. *Neurolo Neurochir Pol*, 2008, 42(6):554-559.
 - [19] Burdick A, Foote KD, Goodman W, et al. Lack of benefit of accumbens/capsular deep brain stimulation in a patient with both tics and obsessive-compulsive disorder. [J]. *Neurocase*, 2010, 16(4):321-330.
 - [20] Nuttin B, Cosyns P, Demeulemeester H, et al. Electrical stimulation in anterior limbs of internal capsules in patients with obsessive-compulsive disorder [J]. *Lancet*, 1999, 354(9189):1526-1531.
 - [21] Piedad JC, Rickards HE, Cavanna AE. What patients with gilles de la tourette syndrome should be treated with deep brain stimulation and what is the best target [J]. *Neurosurgery*, 2012, 71(1):173-192.
 - [22] Foltynie T, Martinez-Torres I, Zrinzo L. Improvement in vocal and motor tics following DBS of motor GPi for Tourette syndrome, not accompanied by subjective improvement in quality of life: A case report [J]. 2009, 24: S497-S498.
 - [23] Ackermans L, Duits A, van der Linden C, et al. Double-blind clinical trial of thalamic stimulation in patients with Tourette syndrome [J]. *Brain*, 2011, 134 (Pt 3):832-844.
 - [24] Kaido T, Otsuki T, Kaneko Y, et al. Deep Brain Stimulation for Tourette Syndrome: A Prospective Pilot Study in Japan [J]. *Neuromodulation*, 2011, 14(2):123-129.
 - [25] 张晓华, 李勇杰, 张宇清, 等. 感觉性抽动的立体定向苍白球射频毁损术 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2007, 12(10):583-586.
 - [26] 刘爱军, 李安民, 张海涛, 等. 难治性抽动秽语综合征伴强迫症的立体定向手术治疗 [J]. *中国临床神经外科杂志*, 2012, 17(2):69-71.
 - [27] 李玉辉, 赵开, 郝青峰, 等. 立体定向手术治疗难治性抽动一秽语综合征 [J]. *临床合理用药杂志*, 2016, 9(32):11-12.