

## 帕金森病步态障碍的侵入性神经调控治疗进展

曾志童, 黄鹏, 孙伯民, 李殿友

(上海交通大学医学院附属瑞金医院神经外科, 上海 200025)

**【摘要】**步态障碍是帕金森病(Parkinson's disease, PD)最常见的中轴症状之一,严重损害患者活动能力和生活质量。神经调控是PD步态障碍药物、运动和康复治疗之外的重要疗法,其中侵入性手术是常采用的调控手段。鉴于步态障碍的高发病率和现有疗法的疗效局限性,近年来侵入性神经调控出现了许多针对新靶点和新模式的研究。本文对侵入性神经调控在治疗PD步态障碍方面取得的一些进展进行综述和展望。

**【关键词】**帕金森病;步态障碍;侵入性神经调控;脑深部电刺激

**【中图分类号】**R742.5; R651

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2024-01-26

### Advances in invasive neuromodulation therapy for gait disturbance in Parkinson's disease

Zeng Zhitong, Huang Peng, Sun Bomin, Li Dianyou

(Department of Neurosurgery, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine)

**【Abstract】**Gait disturbance is one of the most common axial symptoms in Parkinson's disease(PD), and it severely impairs the mobility and quality of life of patients. Neuromodulation is an important therapy in addition to pharmacotherapy, exercise, and rehabilitation, among which invasive surgery is a commonly used modulation method. Due to the high prevalence rate of gait disturbance in PD and the limitations of existing therapies, studies for new targets and techniques have been conducted for invasive neuromodulation in recent years. This article reviews the advances and prospects of invasive neuromodulation in the treatment of gait disturbance in PD.

**【Key words】**Parkinson's disease; gait disturbance; invasive neuromodulation; deep brain stimulation

步态障碍是帕金森病(Parkinson's disease, PD)最常见的中轴症状之一,随着PD病程延长愈发成为降低日常活动能力和生活质量的主要因素<sup>[1]</sup>。早期PD的步态障碍受到典型症状(运动迟缓、僵直、运动幅度和自动性降低)的影响,以持续性步态障碍为主,表现为步速和步长减小,节律性受损,变异性增加和不对称性增加,缺少摆臂动作等。晚期PD则以短暂性步态障碍为主,表现为慌张步态和冻结步态(freezing of gait, FOG),容易发生跌倒、骨折等危及生命的不良事件<sup>[2]</sup>。PD步态障碍的发病机制目前仍不完全明确,现有的研究主要集中在多巴胺能通路受损、胆碱能通路受损及认知功能损害等方面。

药物治疗是整个PD治疗过程中首选且主要的治疗手段<sup>[3]</sup>。虽然常用的多巴胺能药物能改善步态症状的某些方面(如步速和步长),但对步态的时间特征和FOG的疗效个

体差异很大,且随着疾病进展效果逐渐减退。其他治疗手段如运动疗法、物理治疗、心理干预、智能穿戴设备、侵入性和非侵入性神经调控等对PD步态障碍都有积极疗效且各有优势<sup>[3-4]</sup>。其中,脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)被证实可改善PD运动及非运动症状,提高生活质量,是中晚期PD常用的侵入性神经调控疗法。然而,与药物疗效类似,常规高频刺激(high frequency stimulation, HFS)虽然可以明显改善患者的肢体症状,但对步态障碍等中轴症状的长期疗效有限且难以预测,影响患者总体获益和生活质量。因此,近年来侵入性神经调控领域针对PD步态障碍的治疗又有了诸多探索,包括DBS新靶点(脚桥核、黑质网状部等)和新刺激模式(低频刺激、变频刺激、闭环刺激等),新的侵入性神经调控方法如脊髓电刺激等。本文即综述近期PD步态障碍的侵入性神经调控进展、探讨其局限并对未来方向进行展望。

### 1 脑深部电刺激

#### 1.1 新刺激靶点

丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)和内侧苍白球(globus pallidus internus, GPi)是目前DBS常用的刺激靶点,它们对PD总体运动症状和生活质量的改善类似,但对于步态障碍的疗效个体差异大,总体远期获益有限。新近研究探索了其他潜在的DBS治疗靶点,其中脚桥核(pedunculopontine

作者介绍:曾志童,Email:zerozzt1230@sjtu.edu.cn,

研究方向:运动障碍病的神经调控治疗。

通信作者:李殿友,Email:ldy11483@rjh.com.cn。

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81971294);上海市科委“科技创新行动计划”资助项目(编号:22Y11903900)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240516.1044.008>  
(2024-05-17)

nucleus, PPN), 黑质网状部 (substantia nigra pars reticulata, SNr) 被主要用于步态障碍和姿势不稳 (postural instability and gait difficulty, PIGD) 的临床前研究和临床尝试。

PPN 主要用于 PD 中轴症状的探索性治疗, 尤其是对于药物反应不佳的步态障碍和姿势不稳的治疗<sup>[5]</sup>。PPN 参与感觉和运动信息处理和反馈环路, 是步态控制的关键区域; 同时作为上行网状激活系统的一部分, 参与觉醒、意识和认知功能的调节。因此, PPN 作为刺激靶点在理论机制上可能有效。PPN DBS 通常使用低频刺激 (20~80 Hz), 包括单侧或双侧刺激, PPN 单独刺激或合并 STN/GPi 刺激等方式。前期研究中, PPN DBS 似乎可以改善药物抵抗性的步态障碍和跌倒, 对于姿势稳定性和生活质量的效果则尚不清楚。目前文献报道的 PPN DBS 手术不足 100 例, 且手术方式和疗效异质性较大<sup>[5]</sup>。PPN 的确切解剖位置和边界难以确定, PPN DBS 的针道及刺激亚区 (喙侧或尾侧) 也不一致, 且存在脑干手术风险较大等问题。近期的随机对照研究则表明直接刺激 PPN 不能长期改善步态与平衡障碍<sup>[6-7]</sup>。因此, PPN 是否可以作为 PD 治疗步态障碍的有效靶点还有待验证。

SNr 也是近年来治疗 PD 步态障碍的新靶点, 生理上表现为对非自主运动的持续抑制。在 PD 疾病模型中, SNr 的过度激活导致 PD 患者的运动不能, 因此理论上靶向 SNr 刺激可能改善 PD 症状。SNr 位于 STN 的腹侧区域, 早期回顾性研究中发现 STN DBS 改善步态障碍的部分有效触点位于 SNr 内, 之后临床开始尝试直接以 SNr 作为刺激靶点。前期多项临床研究主要尝试了以 SNr 作为 STN 的联合靶点刺激, 发现其在改善步态障碍上具有潜在优势, 且兼顾肢体和中轴症状的治疗。与单独 STN 刺激相比, 以相同频率 (125 Hz) 联合刺激 STN 和 SNr 更能控制抵抗性 FOG, 但平衡障碍没有差异<sup>[8]</sup>。另一项交叉随机试验研究了以不同频率同时刺激 STN 和 SNr (STN 126 Hz, SNr 63 Hz), 发现联合刺激能获得最佳的 FOG 和平衡的改善<sup>[9]</sup>。在 STN 和 SNr 对比方面, 1 项开放性研究显示, STN 在步态和平衡控制方面优于 SNr, 但刺激 SNr 也可改善步态的时间参数<sup>[10]</sup>。也有研究表明在控制 PD 患者的预期姿势调整方面, 刺激 SNr 比刺激 STN 更好<sup>[11]</sup>。

但是, SNr 同样面临刺激参数如何选择的问题, 高频刺激和低频刺激在前期研究中都有应用且都有积极疗效。似乎低频刺激能更好改善 PD 的步态障碍, 其结论还有待进一步研究<sup>[12]</sup>。由于 SNr 与 STN 解剖靶点邻近, 能够使用单根电极贯穿两靶点。新的 DBS 刺激模式将支持单根电极同时输出不同频率刺激, 期待未来有更多的相关临床试验, 为 SNr 刺激改善 PD 步态障碍提供更高的临床证据。

## 1.2 新刺激模式

除刺激靶点外, 神经调控领域还对 PD 步态障碍的新刺激模式进行了探索, 并取得了一定疗效。STN DBS 相比 GPI DBS 在 PD 临床实践和研究中应用更为广泛, 所以刺激模式的创新亦主要集中于 STN, 主要包括幅值和频率的调整。

1.2.1 单侧幅值调整 PD 患者常表现为不对称的运动损害, 导致步态协调性和对称性的异常, 而 STN DBS 可能会进一步干扰肢体协调, 从而诱发 FOG 等步态障碍<sup>[13]</sup>。因此有研究对 STN 刺激的幅值进行分侧调整, 观察其对肢间协调和整体步态表现产生的影响。研究结果表明, 降低步长较大侧肢体的对侧 STN 的刺激幅值, 短期内可使 PD 患者的步态对称

性和协调性恢复正常, 从而减少 FOG 的发生频率和持续时间。长期研究未表现出步态症状的改善, 还可能恶化肢体症状<sup>[14-15]</sup>, 因此疗效有限且不能耐受。但通过改善步态协调性和不对称性, 从而改善步态治疗思路仍值得进一步探索。

1.2.2 低频刺激 与高频刺激相比, 60~80 Hz 的 STN 低频刺激 (low frequency stimulation, LFS) 可能更好地改善 PD 患者的步态障碍、姿势不稳、言语障碍和吞咽障碍等中轴症状<sup>[16]</sup>。2008 年, Moreau C 等<sup>[17]</sup>首次报道介于二者之间的 60 Hz 低频刺激 (low frequency stimulation, LFS), 发现能明显改善长期 HFS 后 FOG 的发生, 但震颤控制不如 HFS。部分研究则尝试 80 Hz 的 STN 刺激, 仅有部分患者急性期症状改善, 不能维持长程疗效, 因此仍认为 60 Hz LFS 疗效更佳<sup>[16]</sup>。此后多项研究都证实 LFS 相比 HFS 在步态障碍方面的疗效优势。也有部分研究报道了 LFS 不耐受的患者, 其中震颤症状被认为是 LFS 疗效不佳的主要症状。疗效预测因素的研究认为, 年龄越大、震颤越轻、运动迟缓和中轴症状越严重, 可能越能从 LFS 中获益<sup>[18-19]</sup>。Meta 分析表明, STN LFS 和 HFS 在改善整体运动症状和僵直方面疗效类似; LFS 对药物关期震颤的疗效不如 HFS, 药物开期则没有差异; 而治疗运动迟缓和步态障碍 (尤其 FOG) 方面 LFS 更有优势<sup>[20]</sup>。

LFS 临床疗效的评价可能受限于中轴症状改善的持续时间和肢体症状如震颤的缓解程度。仍有相当部分的患者短期内疗效即消退, 无法从长期 LFS 中获得中轴改善。另一部分患者虽然改善了中轴症状, 但肢体症状加重导致无法长期耐受。总而言之, 相较于 HFS 的中轴负性作用, 60~80 Hz 的 LFS 对步态障碍的短期疗效确切, 但长期获益的患者间差别较大, 且可能对震颤等肢体症状疗效不足。临床实践中, 对于 HFS 改善不佳的伴有震颤的步态障碍患者, 如果药物可以有效控制震颤, 仍然可以尝试 LFS 的治疗。

1.2.3 变频刺激 鉴于 LFS 存在部分患者肢体症状加重和长期获益不确定的问题, 一些学者希望能结合 HFS 肢体症状改善和 LFS 中轴改善的优势, 提供稳定长期的整体获益。我国学者提出交替使用高低频刺激, 即变频刺激 (variable frequency stimulation, VFS)<sup>[21-24]</sup>, 用于治疗伴有步态障碍的 PD 患者。目前为止共有 5 例案例报道, 在急性期切换后均获得了良好的步态改善和总体运动症状改善<sup>[21-23]</sup>。但 VFS 的程控策略, 即频率选择和时间间隔设置方面尚无结论。报道的 5 例患者中, 1 例采用固定的 HFS 20s+LFS 20s 设置<sup>[21]</sup>, 而另 4 例采用随机组合的方式, 每 10 秒或 30 秒 1 个频率 (HFS 或 LFS), 5 个频率为 1 个循环。研究者希望将来能够根据患者的肢体症状和中轴症状特点来特异性选择患者不同的刺激频率组合和各自时长<sup>[22]</sup>。在长期效果方面, 研究者提到 1 项未发表的研究 (n=28), 表明 VFS 与 HFS 和 LFS 相比, 可改善帕金森病患者的 FOG 和肢体运动症状并可获益 12 个月, 但未见其详细报道<sup>[24]</sup>。

总结而言, 目前关于 STN VFS 的报道尚停留在急性期的案例报道阶段, 尚缺少有效的长期对照研究。虽然提示能够改善步态, 但如何设置变频的最佳频率和时间间隔有待进一步研究。变频刺激改善步态障碍的注册多中心随机双盲研究目前正在<sup>[24]</sup>, 期待其为 STN VFS 的步态疗效带来更坚实的证据。

1.2.4 闭环自适应刺激 常用的 DBS 参数保持相对恒定,

并由运动障碍病专家根据患者的症状变化定期进行经验性程控。然而这种恒定的DBS输出对于FOG等阵发性的步态障碍不能达到良好的治疗效果。目前,可感知的DBS设备已经在临床应用,如果可以根据感知的颅内局部场电位(local field potential, LFP)等生物标志物,反馈性给予刺激,也就是闭环自适应的DBS(adaptive deep brain stimulation, aDBS),可能达到更好的步态改善并减少刺激引起的副作用。PD步态障碍中,阵发性的FOG尤其适合作为反馈刺激的目标症状。然而目前aDBS针对于步态的生物标志物研究相对较少,因而临床疗效研究有限。在一项使用 $\beta$ 振荡作为标志物的STN aDBS案例报道中,相比于开环持续刺激,aDBS减少了患者的FOG发生次数和持续时间,维持了更好的步态节律,且刺激总能量无明显差异<sup>[25]</sup>。另一项研究则对伴有药物难治性FOG的PD患者( $n=5$ )进行了PPN+GPi DBS手术,并对PPN靶点进行LFP记录并尝试aDBS。研究者经过前期摸索后,对PPN的2.5~7.5 Hz的LFP频段进行了记录,一旦能量超过阈值,即给予双侧PPN时长3.5 s的65 Hz-60  $\mu$ s治疗电压的刺激。然而该研究受到手术安全性的干扰,2例患者因为手术并发症退出,其余3例患者在FOG的发生次数上有所改善,但在总体水平上没有差异。因此研究者认为疗效异质性很大,该研究未达到预期<sup>[26]</sup>。总体而言,目前对于步态障碍的aDBS研究报道仍非常有限,但研究和应用前景广阔。

## 2 脊神经电刺激

脊神经电刺激(spinal cord stimulation, SCS)最早用于神经痛及缺血性疾病的治疗,近年来由于对PD步态障碍的治疗潜力而受到关注。研究者在合并疼痛的PD患者中进行了一系列SCS的尝试,在改善疼痛的同时观察到对于步态障碍的积极疗效。在1项回顾性研究中,伴有疼痛症状的15例PD患者在接受SCS治疗3个月后,UPDRS III、计时起立行走测试(timed up and go test, TUG)和10米步行测试均有明显改善,但只有10米步行测试的改善在治疗1年后依然保持。SCS是通过改善疼痛进而改善了步态障碍,还是对步态障碍本身有治疗效果,尚有待确证<sup>[27]</sup>。目前有多项研究报道了SCS治疗不伴疼痛的PD患者的步态障碍的疗效。其中1项研究报道了STN-DBS术后的5例患者因步态障碍接受了高胸段T<sub>2</sub>~T<sub>4</sub>的SCS手术。在6个月随访时,总体运动功能、步态症状和生活质量都得到了明显改善<sup>[28]</sup>。后续对照研究显示,患者的步态仅在300 Hz高频刺激下得到改善,而在假刺激和60 Hz低频刺激下无明显变化。也有研究报道了SCS治疗非疼痛步态障碍患者的无效案例<sup>[29]</sup>。

总体而言,SCS可以有效改善PD患者的腰背部疼痛以及伴发的步态障碍或姿势异常。但SCS治疗不伴疼痛的步态障碍的研究仍然缺乏高质量证据。SCS治疗步态障碍尚存在样本量较小、刺激方法异质性大,安慰剂效应难以避免和缺少长期双盲临床试验等问题。例如,刺激节段方面,大多数研究采用胸段(T<sub>7</sub>~T<sub>12</sub>),少数研究使用高颈段(C<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>)<sup>[27]</sup>,但这两个区域的刺激结果均不一致,因此无法就SCS电极位置对步态的影响提出建议。刺激参数方面,同样存在幅值(0.3~15.9 mA或1~4 V)、频率(5~300 Hz)、脉宽

(50~500  $\mu$ s)和模式(连续刺激或Burst刺激)选择问题,且缺少令人信服的结论。相比于治疗疼痛使用的60~200 Hz,治疗步态障碍的刺激频率似乎更高<sup>[27]</sup>。由于SCS导致的麻木感易被患者感知,可能存在一定的安慰剂效应,也是难以实现双盲的原因。Burst刺激相比于连续刺激造成的感觉麻木更小,未来或可用于双盲研究<sup>[27]</sup>。

## 3 髂神经电刺激

PD常伴发尿失禁、尿频和尿潴留等盆底肌功能障碍,导致患者焦虑,进一步加重步态障碍。髂神经电刺激(sacral neuro stimulation, SNS)常用于盆底功能障碍的治疗,目前也尝试用于PD伴发盆底肌功能障碍和步态障碍患者的症状控制。本中心曾报道过1例SNS同时改善尿潴留和步态的PD病例<sup>[30]</sup>。其参数设置为1.9 V-16 Hz-210 ms,并采用开启-关闭交替的循环刺激。患者在接受SNS治疗后表现出尿潴留和步态的明显改善。而在关闭SNS数小时后,症状又慢慢恶化,表明刺激产生了持续效应。在SNS治疗后的3个月内,患者FOG的发生频率和持续时间都有明显减少,其日常任务信心和生活质量得到明显改善。对SNS的疗效推测可能源于对排尿焦虑的减少以及对周围神经的刺激效应。SNS对于PD步态障碍的疗效还有待进一步探索,临幊上对于伴发盆底功能障碍和步态障碍的PD患者,可以进行SNS的尝试。

## 4 总结与展望

PD步态障碍不仅是运动功能障碍,也是大脑步态相关的认知功能、情感环路以及感知觉功能失代偿的表现<sup>[31]</sup>。对于PD步态障碍的治疗应当以药物治疗及针对性的康复训练为基础,可以加用物理治疗和心理干预等治疗,或采用经颅磁刺激、经颅电刺激等非侵入性神经调控方法;对于上述治疗仍然无法改善的步态障碍,可以考虑采用侵入性神经调控治疗<sup>[32]</sup>。

PD步态障碍的神经调控近年来取得了一定的进展,在新的治疗靶点和新刺激模式方面都有了一定成果,但大多缺少高级别的临床证据。针对每位PD步态障碍患者侵入性神经调控的治疗方案需要认真分析原因,采取个体化的治疗方案才能带来最大获益。对于已经植入STN DBS的患者,可以尝试LFS、VFS等方式,可能获得一定程度的改善;对于DBS术前明确步态障碍的PD患者,可以尝试使用SNr贯穿STN的联合刺激方法,或者采用可感知功能的DBS设备。对于伴有疼痛和步态障碍的PD患者,SCS可能带来两者的同时获益;而对于伴有盆底功能障碍的PD患者,可以尝试SNS治疗,观察其步态症状的变化。未来,以多模态生物标志物为基础的闭环刺激、神经假体和脑-脊髓神经接口<sup>[33]</sup>等精准医疗方法也可能为PD步态障碍的治疗带来新的希望。

## 参 考 文 献

- [1] Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, et al. Gait impairments in Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7):697-708.
- [2] Giladi N, Horak FB, Hausdorff JM. Classification of gait distur-

- bances: distinguishing between continuous and episodic changes[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(11):1469–1473.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12):973–986.
- Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Parkinson's disease and movement disorder section of neurologist branch of Chinese medical doctor association. Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease(fourth edition)[J]. Chinese Journal of Neurology, 2020, 53(12):973–986.
- [4] 曹学兵, 唐北沙, 刘振国. 帕金森病冻结步态中西医诊治专家共识(2021)[J]. 卒中与神经疾病, 2021, 28(5):599–604.
- Cao XB, Tang BS, Liu ZG. Consensus of experts in diagnosis and treatment of Parkinson's disease with frozen gait(2021)[J]. *Stroke Nerv Dis*, 2021, 28(5):599–604.
- [5] Tykocki T, Mandat T, Nauman P. Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease[J]. *Arch Med Sci*, 2011, 7(4): 555–564.
- [6] Bourilhon J, Olivier C, You HN, et al. Pedunculopontine and cuneiform nuclei deep brain stimulation for severe gait and balance disorders in Parkinson's disease: interim results from a randomized double-blind clinical trial[J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(2):639–653.
- [7] Bourilhon J, Mullie Y, Olivier C, et al. Stimulation of the pedunculopontine and cuneiform nuclei for freezing of gait and falls in Parkinson disease: cross-over single-blinded study and long-term follow-up[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2022, 96:13–17.
- [8] Weiss D, Walach M, Meisner C, et al. Nigral stimulation for resistant axial motor impairment in Parkinson's disease? A randomized controlled trial[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 7):2098–2108.
- [9] Valdeoriola F. Simultaneous low-frequency deep brain stimulation of the substantia nigra pars reticulata and high-frequency stimulation of the subthalamic nucleus to treat levodopa unresponsive freezing of gait in Parkinson's disease: a pilot study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 63:231.
- [10] Scholten M, Klemt J, Heilbronn M, et al. Effects of subthalamic and nigral stimulation on gait kinematics in Parkinson's disease[J]. *Front Neurol*, 2017, 8:543.
- [11] Heilbronn M, Scholten M, Schlenstedt C, et al. Anticipatory postural adjustments are modulated by substantia nigra stimulation in people with Parkinson's disease and freezing of gait[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 66:34–39.
- [12] Cury RG, Pavese N, Aziz TZ, et al. Gaps and roadmap of novel neuromodulation targets for treatment of gait in Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2022, 8(1):8.
- [13] Lizarraga KJ, Luca CC, De Salles A, et al. Asymmetric neuro-modulation of motor circuits in Parkinson's disease: the role of subthalamic deep brain stimulation[J]. *Surg Neurol Int*, 2017, 8:261.
- [14] Meoni S, Debû B, Pelissier P, et al. Asymmetric STN DBS for FOG in Parkinson's disease: a pilot trial[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 63:94–99.
- [15] Lizárraga KJ, Gnanamanogaran B, Al-Ozzi TM, et al. Lateralized subthalamic stimulation for axial dysfunction in Parkinson's disease: a randomized trial[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(5):1079–1087.
- [16] 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.
- [17] Moreau C, Defebvre L, Destee A, et al. STN-DBS frequency effects on freezing of gait in advanced Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2008, 71(2):80–84.
- [18] Vijiaratnam N, Girges C, Wirth T, et al. Long-term success of low-frequency subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease depends on tremor severity and symptom duration[J]. *Brain Commun*, 2021, 3(3):fcab165.
- [19] Annie A, Moreau C, Salleron J, et al. Predictive factors for improvement of gait by low-frequency stimulation in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2014, 4(3):413–420.
- [20] Su DN, Chen HM, Hu WL, et al. Frequency-dependent effects of subthalamic deep brain stimulation on motor symptoms in Parkinson's disease: a meta-analysis of controlled trials[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14456.
- [21] Jia FM, Guo Y, Wan S, et al. Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus for freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(12):1471–1472.
- [22] Jia FM, Hu W, Zhang JG, et al. Variable frequency stimulation of subthalamic nucleus in Parkinson's disease: rationale and hypothesis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 39:27–30.
- [23] Jia FM, Wagle Shukla A, Hu W, et al. Deep brain stimulation at variable frequency to improve motor outcomes in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2018, 5(5):538–541.
- [24] Jia FM, Zhang JG, Wang HM, et al. Variable- versus constant-frequency deep-brain stimulation in patients with advanced Parkinson's disease: study protocol for a randomized controlled trial[J]. *Trials*, 2019, 20(1):749.
- [25] Petrucci MN, Neuville RS, Afzal MF, et al. Neural closed-loop deep brain stimulation for freezing of gait[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(5): 1320–1322.
- [26] Molina R, Hass CJ, Cernera S, et al. Closed-loop deep brain stimulation to treat medication-refractory freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15:633655.
- [27] Streumer J, Selvaraj AK, Kurt E, et al. Does spinal cord stimulation improve gait in Parkinson's disease: a comprehensive review[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2023, 109:105331.
- [28] Samotus O, Parrent A, Jog M. Spinal cord stimulation therapy for gait dysfunction in advanced Parkinson's disease patients[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(5):783–792.
- [29] Prasad S, Aguirre-Padilla DH, Poon YY, et al. Spinal cord stimulation for very advanced Parkinson's disease: a 1-year prospective trial[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(6):1082–1083.
- [30] Zhang CC, Wang LB, Pan YX, et al. Sacral nerve stimulation improves gait in Parkinson's disease[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(4):1075–1076.
- [31] Gilat M, Ginis P, Zoetewei D, et al. A systematic review on exercise and training-based interventions for freezing of gait in Parkinson's disease[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2021, 7(1):81.
- [32] Nonnekes J, Snijders AH, Nutt JG, et al. Freezing of gait: a practical approach to management[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(7):768–778.
- [33] Milekovic T, Moraud EM, Macellari N, et al. A spinal cord neuroprosthesis for locomotor deficits due to Parkinson's disease[J]. *Nat Med*, 2023, 29(11):2854–2865.