

多系统萎缩的侵入性神经调控治疗

司雨^{1a}, 吴超^{1a}, 邢华医^{1b}, 刘献增^{1c,2}, 顾卫红^{1c,2}, 于涛^{1a}, 王丽平^{1c}

1. 北京大学第三医院 a. 神经外科, b. 康复科, c. 神经内科, 北京 100191; 2. 北京大学国际医院, 北京 102200; 3. 中日友好医院, 北京 100013

【摘要】 多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA) 是一种罕见的、散发的、进行性神经退行性疾病, 临床表现为帕金森综合征、小脑性共济失调和自主神经功能障碍的不同组合。由于 MSA 发病机制复杂、进展迅速且对药物治疗反应有限, 探索有效的治疗手段成为临床迫切需求。近年来, 侵入性神经调控技术, 包括脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS)、脊髓电刺激 (spinal cord stimulation, SCS) 和骶神经电刺激 (sacral neuromodulation, SNM), 在 MSA 的对症治疗中引起了广泛关注。本文系统综述了上述三种侵入性神经调控技术在 MSA 治疗中的应用现状与疗效, 分析了 MSA 在不同神经靶点的病理改变及其对治疗靶点选择的影响, 比较了侵入性与非侵入性神经调控的优劣, 并对未来发展前景进行了展望。现有证据表明, 尽管 DBS 在 MSA 中的应用效果有限, 但 SCS 在改善冻结步态、构音障碍及体位性低血压方面显示出一定潜力, 而 SNM 则为 MSA 相关下尿路和肠道功能障碍提供了暂时的症状缓解。然而, 目前相关研究多为小样本、非对照的病例报告, 亟需大规模、前瞻性、随机对照试验进一步验证其疗效与安全性。

【关键词】 多系统萎缩; 侵入性神经调控; 脑深部电刺激; 脊髓电刺激; 骶神经电刺激; 冻结步态; 体位性低血压

【中图分类号】 R493; R741

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-6170(2026)05-0018-05

Invasive neuromodulation therapy for multiple system atrophy SI Yu^{1a}, WU Chao^{1a}, XING Huay^{1b}, LIU Xian-zeng^{1c,2}, GU Wei-hong^{1c,3}, YU Tao^{1a}, WANG Li-ping^{1c} 1a. Department of Neurosurgery, 1b. Department of Rehabilitation Medicine, 1c. Department of Neurology, The Third Hospital of Peking University, Beijing 100191, China; 2. Peking University International Hospital, Beijing 102200, China; 3. China-Japan Friendship Hospital; Beijing 100013, China

【Corresponding author】 WANG Li-ping, YU Tao

【Abstract】 Multiple system atrophy (MSA) is a rare, sporadic and progressive neurodegenerative disease. Its clinical manifestations are different combinations of Parkinson's syndrome, cerebellar ataxia and autonomic dysfunction. Due to the complex pathogenesis, rapid progression and limited response to drug treatment, there is an urgent clinical need to explore effective treatment methods. In recent years, invasive neuromodulation techniques such as deep brain stimulation (DBS), spinal cord stimulation (SCS) and sacral neuromodulation (SNM) have attracted extensive attention in the symptomatic management of MSA. This article systematically reviews the current application and efficacy of the three invasive neuromodulation techniques mentioned above in the treatment of MSA. Pathological changes of MSA at different neural targets and their impact on the selection of therapeutic targets are analyzed. Advantages and disadvantages are compared between invasive and non-invasive neuromodulation. It also looked ahead to future development prospects. Current evidence suggests that SCS shows potential in improving frozen gait, dysarthria and orthostatic hypotension and SNM provides temporary symptom relief for MSA-related lower urinary tract and bowel dysfunction although the efficacy of DBS in MSA is limited. However, current research is largely based on small-sample and non-controlled case reports. Large-scale, prospective and randomized controlled trials are urgently needed to further validate their efficacy and safety.

【Key words】 Multiple system atrophy; Invasive neuromodulation; Deep brain stimulation; Spinal cord stimulation; Sacral neuromodulation; Freezing of gait; Orthostatic hypotension

多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA) 是

【通讯作者简介】 王丽平, 女, 博士, 主任医师, 副教授。中国医院协会罕见病专业委员会常务委员, 北京市神经内科学会神经精神医学与临床心理专业委员会常务委员, 中国残疾人康复协会罕见病康复专业委员会委员, 中国罕见病联盟/北京罕见病诊疗与保障学会神经纤维瘤病专委会委员。主要研究方向: 运动神经元病, 神经肌肉疾病的呼吸管理。

【共同通讯作者简介】 于涛, 男, 博士, 副主任医师。中国老年医学学会神经外科分会委员兼副总干事, 北京医学会神经外科分会青年委员, 北京医学会神经外科分会神经内镜学组委员、智能神经外科学组委员兼秘书, 小儿神经外科学组委员, 国家医保飞行检查专家组成员, 卫国家健委围术期精细化管理专家委员会委员, 北京市处方点评专家委员会委员。主要研究方向: 脊髓肿瘤和脊髓脊柱先天性畸形的外科治疗, 偏瘫、截瘫、脑瘫及其他痉挛性瘫痪等功能性脊髓疾病的诊断和脊髓电刺激、FSPR 手术治疗等。

一种成人起病的散发性神经退行性疾病, 以自主神经功能障碍、帕金森综合征和小脑性共济失调的不同组合为主要临床特征^[1,2]。根据主要运动症状, MSA 可分为以帕金森综合征为主的 MSA-P 型和以小脑性共济失调为主的 MSA-C 型^[3]。其病理标志是少突胶质细胞中 α -突触核蛋白异常聚集形成的胶质细胞胞质内包涵体, 伴随神经元丢失和胶质增生, 主要累及纹状体、黑质、小脑、脑桥核、下橄榄核以及脊髓的中间外侧柱和 Onuf 核^[4,5]。MSA 的临床诊断依赖于特征性症状组合和辅助检查, 包括自主神经功能测试、肛门括约肌肌电图和神经影像学^[1]。目前尚无能够延缓或阻止疾病进展的疗法, 治疗主要依赖对症处理^[6]。左旋多巴对帕金森样症状的改善效果有限, 约 40% 的患者仅有短暂获

益,且长期使用可能加重自主神经功能障碍^[7]。自主神经症状如体位性低血压、尿便功能障碍等药物治疗效果亦不理想^[8]。因此,探索新的治疗策略,尤其是针对药物难治性症状的神经调控方法,成为 MSA 研究的重要方向。

1 脑深部电刺激(deep brain stimulation, DBS)

1.1 多系统萎缩时脑部的改变 MSA 的脑部病理改变涉及基底节、脑干和小脑等多个区域。在 MSA-P 型中,纹状体(尤其是壳核)和黑质出现严重的神经元丢失和胶质增生,导致多巴胺能输入显著减少^[4,9]。这种改变与帕金森病相似,但 MSA 的纹状体变性更为广泛且对左旋多巴反应差,反映了突触后 D2 受体的丧失^[10]。病理研究显示,MSA 患者黑质致密部多巴胺能神经元严重丢失,壳核中 D2 受体结合力显著降低^[10,11]。此外,脑桥被盖部的脚桥核(pedunculopontine nucleus, PPN)在 MSA 中也有显著的神经元退行性变^[12]。PPN 是脑桥被盖部的一个胆碱能核团,被认为是中脑运动区的重要组成部分,在步态的启动和维持中发挥关键作用^[13]。PPN 的退行性变被认为是 MSA 患者冻结步态和姿势异常的重要病理基础^[12]。在 MSA-C 型中,小脑、脑桥核和下橄榄核的萎缩更为突出,导致小脑性共济失调^[4]。此外,脑干呼吸相关运动神经元的功能障碍可导致喉鸣和睡眠呼吸暂停^[14]。这些多灶性脑部改变为 DBS 靶点的选择提供了病理生理学依据。

1.2 DBS 的效果 DBS 已广泛用于帕金森病的治疗,但在 MSA 中的应用效果存在较大争议。早期病例报告显示,被误诊为 PD 的 MSA 患者在接受丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)DBS 后效果不佳^[15,16]。Lezcano 等^[16]报告了 1 例尸检证实的 MSA 病例,该患者术前对左旋多巴反应良好(改善 63%),符合 PD 手术标准,但术后 1 年运动功能较术前恶化 30%,左旋多巴的有效性也从 63%降至 38%。尸检显示严重的黑质神经元丢失和相对保留的壳核病理改变,提示即使存在一定的多巴胺反应性,MSA 患者也难以从 STN-DBS 中持续获益^[16]。

针对 PPN 的 DBS 在改善 MSA 相关步态障碍方面引起了关注。Acar 等^[17]报告了首例 MSA-P 患者接受双侧 PPN-DBS 的病例。该患者主要表现为严重的左旋多巴抵抗性冻结步态和运动迟缓,术后 6 个月步态障碍和冻结发作获得中等程度改善,UPDRS II 评分较术前降低约 33%。然而,该研究的随访时间较短,且为单病例报告,证据等级有限。

较大的病例系列研究结果更为审慎。Di Luca 等^[18]对 6 例 MSA-P 患者进行了苍白球内侧部和外

侧部(GPi/GPe)DBS 的前瞻性研究,结果显示术后 1 年 MDS-UPDRS III 评分较术前恶化 22% (55.2 ± 17.6 vs 67.3 ± 19.2),尽管部分患者报告了暂时性的运动功能和异动症改善,但总体无显著性临床获益。作者因此不推荐在临床实践中常规开展 GPi-DBS 治疗 MSA^[18]。

综合现有证据,STN-DBS 和 GPi-DBS 在 MSA 中的疗效有限甚至可能加速部分症状的恶化,这主要与 MSA 广泛的神经退行性变(包括突触后结构受累)有关。PPN-DBS 在改善步态障碍方面显示出一定潜力,但仍需更大规模的研究验证。

2 脊髓电刺激(spinal cord stimulation, SCS)

2.1 多系统萎缩时脊髓的改变 脊髓病理改变在 MSA 中十分突出且具有特征性。中间外侧柱(intermediolateral cell column, IML)是胸腰段脊髓内交感神经节前神经元聚集的区域,其退行性变可能是 MSA 自主神经功能障碍(尤其是体位性低血压)的主要病理基础^[5,19]。在骶髓 S2~S4 节段,Onuf 核的退行性变导致肛门和尿道括约肌的失神经支配,表现为尿便功能障碍和性功能障碍^[20,21]。Panicker 等^[21]提出,部分 MSA 患者可能以尿潴留为首发表现,仅有极轻微神经系统体征,但肛门括约肌肌电图已显示明显的失神经改变,提示病理过程可能始于骶髓,随后向脑干和基底节扩散。这一假设与 α -突触核蛋白在神经轴内的朊病毒样传播理论相吻合^[22]。此外,脊髓后索和皮质脊髓束也可受累,进一步影响感觉和运动传导功能。这些脊髓病理改变为 SCS 治疗 MSA 的运动和自主神经症状提供了理论基础。

2.2 SCS 的效果 SCS 最初用于治疗慢性顽固性疼痛,但临床中偶然发现其可改善帕金森病患者的步态障碍^[23]。随后,SCS 在 MSA 相关步态障碍和自主神经功能障碍中的应用逐渐受到关注。

2.2.1 改善冻结步态和运动功能 Zhang 等^[24]首次报告了低胸段 SCS(T10~T12)改善 1 例 MSA-P 患者冻结步态的病例。术后 6 个月,患者的冻结步态相关评分改善 38%,¹⁸F-氟代脱氧葡萄糖 PET 显示额顶叶代谢改善。Gong 等^[25]报告了 1 例 MSA-P 患者因难治性背痛接受 SCS(T9~T11)治疗后,不仅疼痛缓解,冻结步态和新发冻结步态问卷评分从 26 分降至 16 分,肌张力从 4 级降至 1 级,构音障碍也得到显著改善。Li 等^[26]报告了 1 例 65 岁 MSA-P 女性接受双侧 STN-DBS 联合低胸段 SCS 的病例,双盲评估显示联合刺激较单一 DBS 或 SCS 获得更好的改善效果,MDS-UPDRS III 评分改善 53.8%,且在 8 个月随访时疗效维持稳定;值得注意的是,SCS 的

改善主要体现在下肢症状,而 DBS 主要改善轴性和上肢症状,两者具有互补效应^[26]。然而,并非所有研究均获得阳性结果。Wang 等^[27]对 3 例 PD 和 5 例 MSA-P 患者(均无疼痛共病)进行高颈段 SCS (C2~C5)治疗,结果显示步态参数(步长、起立-行走计时测试时间)无显著改善,但构音障碍和声音质量显著改善,提示 SCS 对不同症状的改善效应存在差异,且可能受刺激部位和参数的影响^[27]。

2.2.2 改善体位性低血压 自主神经功能障碍是 MSA 的核心症状之一,其中体位性低血压严重影响患者的生活质量和生存期^[28]。Squair 等^[29]在《新英格兰医学杂志》上报告了采用硬膜外 SCS 治疗 1 例 MSA-P 患者严重体位性低血压的研究。该研究电极置于 T10~T11 节段背根入髓区,利用植入式脉冲发生器中内置的加速度计实时检测体位变化并自动调节刺激参数(闭环系统)。术前患者无法站立超过 1 分钟,术后 3 个月可借助助行器行走超过 250 米,晕厥发作完全消失,倾斜台试验中收缩压从 160 mmHg 降至 75 mmHg 的时间从 3 分钟延长至 10 分钟^[29]。Zhao 等^[30]报告了 1 例从纯自主神经衰竭转化为 MSA 的患者接受 SCS (T11-T12)治疗,术后体位性低血压显著改善,患者可独立行走约 30 分钟/天,疗效持续约 9 个月,但随着疾病进展和节后纤维的进一步受损,疗效逐渐减弱^[30]。此外,Zhu 等^[31]报告了 4 例 MSA 患者接受高颈段 SCS 治疗后,阻塞性睡眠呼吸暂停事件显著减少,提示 SCS 可能通过调节脑干呼吸中枢或上气道扩张肌的神经支配改善呼吸功能。

但文献也报道了 SCS 相关的不良事件与局限性。SCS 的主要不良事件包括刺激引起的下肢感觉异常、肌肉收缩以及随着疾病进展疗效减退^[29,30]。此外,由于 SCS 可引起明显的感觉异常,盲法设计的实施面临挑战^[32]。

3 骶神经电刺激(sacral neuromodulation, SNM)

3.1 多系统萎缩时骶部神经的改变 骶部神经系统的受累是 MSA 自主神经功能障碍的核心组成部分。Onuf 核位于骶髓 S2~S4 节段前角内侧,支配盆底横纹肌包括尿道外括约肌和肛门外括约肌^[20,33]。在 MSA 中,Onuf 核的神经元出现选择性丢失和胶质增生,导致括约肌失神经支配^[33,34]。电生理研究显示,MSA 患者肛门括约肌肌电图表现为运动单位电位时限延长、波幅增高和卫星电位出现,提示慢性失神经后的再支配^[34]。Pan 等^[35]对 51 例 MSA 患者进行球海绵体反射和阴部神经体感诱发电位检测,发现球海绵体反射异常率达 82.35%,潜伏期延长、波幅降低,且异常率与病程呈正相关;病程>2

年的患者球海绵体反射引出率(62.50%)显著低于病程≤2 年的患者(92.59%),表明骶髓功能损害呈进行性加重^[35]。Pellegrinetti 等^[36]采用多模式神经电生理评估发现,MSA 患者除 Onuf 核受累外,还存在阴部神经传入纤维、脊髓上行和下行通路的多部位损害,提示盆底功能障碍的病理机制涉及整个神经轴的多层次受累^[36]。这些骶部神经改变为 SNM 治疗 MSA 下尿路和肠道功能障碍提供了理论依据。

3.2 SNM 的效果 SNM 通过刺激 S3 和/或 S4 神经根调节盆底神经功能,已被广泛应用于难治性非神经源性膀胱过度活动症和排便功能障碍。在 MSA 相关下尿路和肠道功能障碍中的应用证据有限,但已有初步探索。Reitz 等^[37]报告了 8 例 MSA 患者(平均年龄 53 岁,范围 45~61 岁)接受 SNM 的回顾性病例系列研究。所有患者均存在药物治疗无效的下尿路症状(尿急、尿频、急迫性尿失禁和排尿不全),部分患者合并便秘或大便失禁。经皮骶神经测试刺激(双侧 S3 或 S4)后,7 例患者满足永久植入标准(4 例单侧 S3,3 例双侧 S3/S4)。术后 2 个月,6 例患者下尿路症状改善≥50%;中位随访 35 个月期间,44 次随访中有 36 次记录到症状改善≥50%,但 19 次随访需要进行参数调整。随着时间的推移,疗效逐渐减弱,5 例患者最终需要留置耻骨上膀胱造瘘。值得注意的是,虽然 SNM 对下尿路症状的疗效随时间下降,但有 4 例患者报告刺激仍然有助于排便,提示 SNM 对肠道功能的改善效应可能更为持久^[37]。

4 侵入性和非侵入性神经调控的对比

非侵入性神经调控技术,包括重复经颅磁刺激(rTMS)、经颅直流电刺激(tDCS)和中医针灸,在 MSA 的治疗中也取得了一定进展。Chou 等^[38]发现 rTMS 作用于初级运动皮质或小脑可改善 MSA 患者的运动症状,作用于背外侧前额叶皮质可改善认知功能和情绪障碍^[39];tDCS 同样显示出改善共济失调和运动功能的潜力^[40,41]。

与侵入性方法相比,非侵入性技术具有无创、安全、操作简便、成本低和患者接受度高等优势。然而,其局限性也十分明显:①刺激深度和聚焦性有限,难以精确调控深部脑结构如 STN、GPi 和 PPN^[38];②刺激效应多为短期、可逆性,需要反复治疗才能维持疗效^[38,42];③无法实现持续、长期的自动调节式刺激。

侵入性神经调控的优势在于:①可精确定位和调控深部靶点;②可实现 24 小时持续刺激;③闭环系统可根据生理信号自动调节刺激参数^[29];④对药物难治性症状可能提供更持久的改善。但其劣势

同样突出:①需要手术植入,存在出血、感染等手术风险;②设备相关并发症(电极移位、断裂、电池耗竭等);③费用高昂;④随着疾病进展,疗效可能减退^[18,30]。

目前尚无直接比较侵入性与非侵入性神经调控在 MSA 中疗效的研究。两种方法各有适用场景:非侵入性方法更适合作为早期、辅助性或无法耐受手术患者的治疗选择,而侵入性方法可能为严重、药物难治性症状提供更持久的缓解。

5 展望

基于现有研究进展和 MSA 的病理生理特点,未来侵入性神经调控治疗的发展方向可能包括以下几个方面:①个体化的多靶点联合策略。鉴于 MSA 累及多个神经轴区域(基底节、脑干、小脑、脊髓),单靶点刺激难以全面控制症状。未来研究应探索根据患者的主要症状表型选择个体化的联合刺激方案,例如 STN-DBS 联合 SCS 治疗以帕金森综合征合并步态障碍为主的患者^[26],或 PPN-DBS 联合 SCS 治疗以冻结步态为主要表现的患者^[17,24]。②闭环自适应刺激系统。Squair 等^[29]在治疗体位性低血压中采用的基于体位变化的闭环调节策略代表了重要方向。未来可将类似技术拓展至运动症状的调控,利用植入式电极记录局部场电位或加速度信号,实时检测步态冻结前的神经活动模式并自动调整刺激参数以预防冻结发作。③新型刺激靶点和模式的探索。除传统的 STN、GPi 和 PPN 外,小脑齿状核、丘脑腹中间核等其他运动相关核团在 MSA 中的刺激效应有待探索。此外,更高频(>1000 Hz)或新波形(如爆发式刺激)可能产生不同的生理效应和临床结局^[32]。④疾病修饰作用的探索。动物实验提示 SCS 可能通过抑制神经炎症、促进神经营养因子释放等机制发挥神经保护作用^[43,44]。未来研究应评估探索侵入性神经调控是否不仅改善症状,还能延缓 MSA 的疾病进展。⑤联合药物治疗和康复训练。神经调控与药物和康复训练的结合可能产生协同效应。Squair 等^[29]的研究中,SCS 与自主神经康复训练相结合,患者的血压控制和行走能力获得显著改善。未来应系统评估联合治疗策略的增量效益。⑥严格设计的临床试验。目前侵入性神经调控在 MSA 中的证据主要来自病例报告和小样本开放标签研究,存在严重的发表偏倚和安慰剂效应。亟需开展多中心、随机、双盲、假刺激对照的临床试验,采用标准化的评估量表和客观的生理指标,明确各种神经调控方法的疗效、安全性和最佳适应人群^[32]。

【参考文献】

- [1] Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy[J]. *Neurology*, 2008, 71(9): 670-676.
- [2] Fanciulli A, Wenning GK. Multiple-system atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(3): 249-263.
- [3] Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The Movement Disorder Society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy[J]. *Mov Disord*, 2022, 37(6): 1131-1148.
- [4] Ahmed Z, Asi YT, Sailer A, et al. The neuropathology, pathophysiology and genetics of multiple system atrophy[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2012, 38(1): 4-24.
- [5] Wenning GK, Tison F, Ben Shlomo Y, et al. Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases[J]. *Mov Disord*, 1997, 12(2): 133-147.
- [6] Meissner WG, Fernagut PO, Dehay B, et al. Multiple System Atrophy: recent Developments and Future Perspectives[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(11): 1629-1642.
- [7] Köllensperger M, Geser F, Ndayisaba JP, et al. Presentation, diagnosis, and management of multiple system atrophy in Europe: final analysis of the European multiple system atrophy registry[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(15): 2604-2612.
- [8] Burns MR, McFarland NR. Current management and emerging therapies in multiple system atrophy[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 1582-1602.
- [9] Berciano J, Valdeoriola F, Ferrer I, et al. Presynaptic parkinsonism in multiple system atrophy mimicking Parkinson's disease: a clinicopathological case study[J]. *Mov Disord*, 2002, 17(4): 812-816.
- [10] Gonzalez AM, Berciano J, Figols J, et al. Loss of dopamine uptake sites and dopamine D2 receptors in striatonigral degeneration[J]. *Brain Res*, 2000, 852(1): 228-232.
- [11] Reiche W, Grundmann M, Huber G. Dopamine (D2) receptor SPECT with 123I-iodobenzamide (IBZM) in diagnosis of Parkinson syndrome[J]. *Radiologe*, 1995, 35(11): 838-843.
- [12] Hirsch EC, Graybiel AM, Duyckaerts C, et al. Neuronal loss in the pedunculopontine tegmental nucleus in Parkinson's disease and in progressive supranuclear palsy[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(16): 5976-5980.
- [13] Mena-Segovia J, Bolam JP, Magill PJ. Pedunculopontine nucleus and basal ganglia: distant relatives or part of the same family[J]. *Trends Neurosci*, 2004, 27(10): 585-588.
- [14] Glass GA, Josephs KA, Ahlskog JE. Respiratory insufficiency as the primary presenting symptom of multiple-system atrophy[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(7): 978-981.
- [15] Tarsy D, Apetuerova D, Ryan P, et al. Adverse effects of subthalamic nucleus DBS in a patient with multiple system atrophy[J]. *Neurology*, 2003, 61(2): 247-249.
- [16] Lezcano E, Gomez-Esteban JC, Zarranz JJ, et al. Parkinson's disease-like presentation of multiple system atrophy with poor response to STN stimulation: a clinicopathological case report[J]. *Mov Disord*, 2004, 19(8): 973-977.
- [17] Acar F, Acar G, Bir LS, et al. Deep brain stimulation of the pedu-

- neulopontine nucleus in a patient with freezing of gait[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2011, 89(4): 214-219.
- [18] Di Luca DG, Ramirez-Gomez C, Germann J, et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus and externus in multiple system atrophy[J]. *Mov Disord*, 2023, 38(10): 1908-1915.
- [19] Kato S, Oda M, Hayashi H, et al. Decrease of medullary catecholaminergic neurons in multiple system atrophy and Parkinson's disease and their preservation in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 1995, 132(2): 216-221.
- [20] Konno H, Yamamoto T, Iwasaki Y, et al. Shy-Drager syndrome and amyotrophic lateral sclerosis. Cytoarchitectonic and morphometric studies of sacral autonomic neurons[J]. *J Neurol Sci*, 1986, 73(2): 193-204.
- [21] Panicker JN, Simeoni S, Miki Y, et al. Early presentation of urinary retention in multiple system atrophy: can the disease begin in the sacral spinal cord[J]. *J Neurol*, 2020, 267(3): 659-664.
- [22] Prusiner SB, Woerman AL, Mordes DA, et al. Evidence for alpha-synuclein prions causing multiple system atrophy in humans with parkinsonism[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(38): E5308-E5317.
- [23] Agari T, Date I. Spinal cord stimulation for the treatment of abnormal posture and gait disorder in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(7): 470-474.
- [24] Zhang Y, Song T, Zhuang P, et al. Spinal cord stimulation improves freezing of gait in a patient with multiple system atrophy with predominant parkinsonism[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(3): 653-654.
- [25] Gong H, Liu Y, Zhu X, et al. Spinal cord stimulation improved freezing of gait and hypokinetic dysarthria of a patient with dopamine-resistant multiple system atrophy-parkinsonian type[J]. *Neurol India*, 2022, 70(5): 2143-2146.
- [26] Li J, Mei S, Zhang X, et al. Case report: Combined therapy of bilateral subthalamic nucleus deep brain stimulation and spinal cord stimulation significantly improves motor function in a patient with multiple system atrophy with predominant parkinsonism[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 929273.
- [27] Wang L, Zhu R, Pan Y, et al. Effects of high cervical spinal cord stimulation on gait disturbance and dysarthria in Parkinson's disease and Parkinson variant of multiple system atrophy: a case series[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(9): 1222.
- [28] Figueroa JJ, Singer W, Parsaik A, et al. Multiple system atrophy: prognostic indicators of survival[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(9): 1151-1157.
- [29] Squair JW, Berney M, Castro Jimenez M, et al. Implanted system for orthostatic hypotension in multiple-system atrophy[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(14): 1339-1344.
- [30] Zhao J, Zhao M, Chen J, et al. Sustained therapeutic effect of spinal cord stimulation on improving severe neurogenic orthostatic hypotension in a patient with pure autonomic failure converting to multiple system atrophy[J]. *J Neurol*, 2025, 272(2): 144.
- [31] Zhu X, Huang S, Li N, et al. Cervical spinal cord stimulation for sleep-disordered breathing in multiple system atrophy[J]. *Brain Stimul*, 2023, 16(3): 854-856.
- [32] Ciocca M, Seemungal BM, Tai YF. Spinal cord stimulation for gait disorders in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a systematic review of preclinical and clinical data[J]. *Neuromodulation*, 2023, 26(7): 1339-1361.
- [33] Sakuta M, Nakanishi T, Tohokura Y. Anal muscle electromyograms differ in amyotrophic lateral sclerosis and Shy-Drager syndrome[J]. *Neurology*, 1978, 28(12): 1289-1293.
- [34] Palace J, Chandiramani VA, Fowler CJ. Value of sphincter electromyography in the diagnosis of multiple system atrophy[J]. *Muscle Nerve*, 1997, 20(11): 1396-1403.
- [35] Pan Z, Zhang X, Wang X, et al. Sacral reflex characteristics of patients with multiple system atrophy[J]. *Parkinsons Dis*, 2020, 2020: 8873459.
- [36] Pellegrinetti A, Moscato G, Siciliano G, et al. Electrophysiological evaluation of genito-sphincteric dysfunction in multiple system atrophy[J]. *Int J Neurosci*, 2003, 113(10): 1353-1370.
- [37] Reitz A, Haferkamp A, Gilfrich C, et al. Sacral neurostimulation in neurogenic lower urinary tract and bowel dysfunction caused by multiple system atrophy[J]. *Neurol Urodyn*, 2025, 44(7): 1562-1569.
- [38] Chou YH, You H, Wang H, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fMRI resting-state connectivity in multiple system atrophy[J]. *Brain Connect*, 2015, 5(7): 451-459.
- [39] Wang H, Li L, Wu T, et al. Increased cerebellar activation after repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex in patients with multiple system atrophy[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(6): 103.
- [40] Alexoudi A, Patrikelis P, Fasilis T, et al. Effects of anodal tDCS on motor and cognitive function in a patient with multiple system atrophy[J]. *Disabil Rehabil*, 2020, 42(6): 887-891.
- [41] Benussi A, Koch G, Cotelli M, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in patients with ataxia: a double-blind, randomized, sham-controlled study[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1701-1705.
- [42] Pan J, Mi TM, Ma JH, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex shortly alleviates fatigue in patients with multiple system atrophy: a randomized controlled trial[J]. *Front Neurol*, 2022, 12: 755352.
- [43] Yadav AP, Fuentes R, Zhang H, et al. Chronic spinal cord electrical stimulation protects against 6-hydroxydopamine lesions[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 3839.
- [44] Kuwahara K, Sasaki T, Yasuhara T, et al. Long-term continuous cervical spinal cord stimulation exerts neuroprotective effects in experimental Parkinson's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 164.

(收稿日期:2026-07-29;修回日期:2026-08-01)

(本文编辑:林 赞)