

前庭电刺激治疗帕金森病中轴症状的研究进展

马鑫宇¹, 尤红², 张敏², 文明明², 张展¹

【关键词】 前庭电刺激; 帕金森病; 中轴症状

【中图分类号】 R49; R471.044 【DOI】 10.3870/zgkf.2024.03.010

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以中脑黑质多巴胺能神经元变性坏死为主、多系统受累的慢性进展性神经病,现阶段的治疗手段均无法将其治愈,一旦患病需终身服药^[1]。近几年PD患病率呈上升趋势,预计2030年我国患病人数将达到近500万人,约占全球患病人数的一半^[2]。PD除静止性震颤、运动迟缓、肌强直三大核心运动症状外,随病程进展中晚期PD可出现所谓的“中轴症状”,广义的中轴症状包括语言、步态、姿势、平衡障碍及某些精神症状,现通常仅将中轴症状定义为“姿势不稳和步态障碍”^[3]。中轴症状可造成PD患者跌倒甚至不同程度的残疾,严重增加患者及照料者的负担。然而,其治疗手段却十分匮乏,目前推荐用于PD的治疗药物和脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)对中轴症状的治疗效果均存在争议,且需考虑耐药、创伤性、治疗费用、并发症等相关问题。探寻安全、有效的替代疗法一直是PD研究者所追求的目标。近年来,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等无创脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)技术广泛用于PD康复治疗,并在中晚期PD步态与平衡障碍的治疗中得到了相关指南推荐^[4]。前庭电刺激(galvanic vestibular stimulation, GVS)是在tDCS基础上开发出的一种安全、无创、廉价的NIBS技术,近10余年以来被用于PD的功能康复,尤其用于改善PD中轴症状。本文就GVS在治疗PD中轴症状中可能的作用机制、应用效果与目前确定的局限性作一综述。

1 GVS 概述

1.1 GVS的发展 1874年,Josef Breuer对鸟类的单个半规管进行电刺激后引起了不同方式的头部运动,他将此结果归因于前庭系统的电偶效应^[5]。自那时起,GVS被用于人类及动物前庭系统的研究已有150年的历史。GVS先前主要用于前庭神经炎、Ménière病、双侧前庭功能低下等周围性前庭疾病的诊治,近年来也被用于PD、脑卒中、脊髓损伤等中枢神经系统疾病的康复治疗^[6]。2005年,Yamamoto等^[7]首次报道了GVS对PD患者躯干活动及自主神经功能的影响,GVS用于PD康复的研究自此拉开序幕。

1.2 GVS的基本原理与刺激参数 GVS构成十分精简,仅包括放置在体表的2~4个Ag-AgCl表面电极以及一个供电装置和一个刺激器。GVS通过电极向前庭毛细胞及前庭传入神经施加低电流,以改善患者静态平衡及动态行走的稳定性^[8]。GVS对身体空间位置的刺激效应主要取决于各种刺激参数,其参数包括波形、电极配置、电流强度及频率等,各项参数在PD应用中尚无统一标准,重要参数研究结果如下:①刺激波形:GVS刺激波形包括恒定(constant, DC)、脉冲序列(pulse train, PT)、正弦(sinusoid, AC)、多正弦(multisine, mS)和随机噪声(random noise, RN)形式,在PD研究中应用最多的是RN-GVS^[9]。由于“随机共振”效应表明,大脑更易察觉亚阈值感觉信号与噪声信号组成的叠加信号,故RN-GVS常采用亚阈值(阈下)刺激外加一个高斯白噪声或粉红噪声信号^[10]。②电极配置:GVS电极配置的方式包括双耳双级、单侧单级、双耳单级与四级配置,其中放置在双侧乳突上的“双耳双级”配置最常用于PD研究^[9]。③电流强度:通过分析GVS对PD患者平衡功能的影响得出,0.1~0.7mA之间的电流强度均可促进患者平衡功能恢复^[11]。④刺激频率:通常选择0~30Hz的宽频率对PD患者进行平衡干预,因该频率范围涵盖了人类前

基金项目:甘肃省自然科学基金项目(21JR7RA597);甘肃省自然科学基金项目(21JR1RA020);甘肃省自然科学基金项目(145RJZA069);甘肃省人民医院内科研基金项目(22GSSYB-9)

收稿日期:2023-08-15

作者单位:1. 甘肃中医药大学第一临床医学院,兰州 730000;2. 甘肃省人民医院中法神经康复科,兰州 730000

作者简介:马鑫宇(1996-),男,在读硕士,主要从事神经康复方面的研究。

通讯作者:尤红, lzyouhonginedin@163.com

庭系统的固有频率^[12]。

2 GVS 治疗 PD 中轴症状的可能作用机制

迄今为止,所有人类及动物研究均未阐明 GVS 用于 PD 治疗的作用机制,可能与 GVS 对相关脑功能区域、神经递质、脑电振荡模式的调节作用有关,现对可能涉及的作用机制阐述如下。

2.1 GVS 可调节部分脑功能区域 GVS 对体表施加的微弱电流在激活半规管、耳石器和邻近的前庭传入神经后^[13],前庭刺激信号可通过脑干前庭神经核与小脑、大脑皮层、丘脑、脊髓等多个部位组成的神经通路将信息传递至更高级别的神经中枢,产生与眼球运动、姿势调节等有关的适应性反应。GVS 对前庭-大脑皮层通路影响的研究自 20 世纪末就已开始,利用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)陆续发现 GVS 可激活顶叶-岛叶前庭皮层(the parieto insular vestibular cortex, PIVC)、颞-顶叶连接(temporo-parietal junction, TPJ)等参与多感觉输入以及前庭信息处理的脑功能区域^[14-15]。前庭-束旁核-纹状体通路也是参与运动控制的一条重要神经通路,动物实验证明电刺激外周前庭器官后大鼠前庭小细胞内侧核、束旁核区、纹状体区代表神经元活性水平的 C-fos 蛋白表达明显增多^[16-17],fMRI 也显示经 GVS 后正常人壳核和尾状核活动增加^[18-19]。PD 患者在不同感觉方式的信息整合方面存在问题,尤其无法正常利用前庭觉信息^[20-21],PIVC、TPJ、纹状体等区域在整合多感觉输入及产生适当的运动知觉、空间定位与运动输出方面起到至关重要的作用^[9],这与姿势平衡控制密切相关。此外,研究发现 GVS 还可作用于前庭-脊髓通路,通过外侧前庭脊髓束影响支配下肢肌肉运动的神经元,提高正常人和双侧前庭病患者的平衡稳定性^[22]。由此可知,GVS 可能通过激活参与姿势平衡控制的前庭神经通路改善 PD 中轴症状。

脚桥核(pedunculopontine tegmental nucleus, PPN)是位于中脑被盖核和脑桥上方的一个重要神经核团,近年来已被作为 DBS 治疗 PD 患者冻结步态(freezing of gait, FOG)和其他步态障碍的潜在靶点。通过 fMRI 技术证实,伴有 FOG 的 PD 患者纹状体、PPN 与其他区域之间存在明显的结构性连接缺陷,RN-GVS 可增加 PD 患者 PPN 与左侧顶下小叶、小脑等部位的连接性^[23]。半球间连接性(interhemispheric connectivity, IHC)中断近年来被认为是中枢神经系统变性疾病的重要特征,静息态 fMRI 研究发现,PD 患者小脑、壳核、感觉运动皮层和缘上回的 IHC 均有减少,给予患者 10Hz 以下的 RN-GVS 后以上部位 IHC

显著增加^[24]。Liu 等^[25]应用 fMRI 研究了不同波形 GVS 对 PD 患者大脑子网络相互作用的影响,结果显示 PD 患者视觉-小脑网络、海马网络、颞-岛网络、基底节网络和额叶网络之间的连接性均较正常人下降,经 AC-GVS、mS-GVS 后以上子网络的连接性增强。由此可见,GVS 可能通过促进中枢神经系统的神经重塑以改善不同脑功能区域之间的连接来实现对 PD 中轴症状的治疗作用。

2.2 GVS 可调节 PD 相关神经递质 PD 患者由于黑质产生并释放入纹状体的多巴胺显著减少,间接减少了抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的释放,导致对大脑皮质运动前区的“去抑制”活动减弱,大脑皮质发动运动信号因此受到抑制,从而引起一系列运动症状。Samoudi 等^[26]对 PD 模型大鼠进行 RN-GVS 后,发现大鼠患侧黑质中 GABA 释放显著增加,且运动和平衡性能也得到了改善。谷氨酸是一种兴奋性神经递质,过量的谷氨酸对中枢神经系统具有兴奋毒性,其代谢产物谷氨酰胺可损伤多巴胺能神经元。N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体是谷氨酸受体的重要亚型,对谷氨酸水平的调控起着关键作用。Kim 等^[27]通过动物实验得出,GVS 可下调 PD 模型大鼠前庭神经核中 NMDA 受体的表达。Stiles 等^[28]对正常大鼠施加 PT-GVS 后,发现大鼠纹状体中丝氨酸、苏氨酸含量显著下降,这两种氨基酸可通过生成中间产物调节 NMDA 受体,间接影响纹状体系统中的谷氨酸水平。以上动物研究提示,GVS 对 PD 中轴症状的影响可能通过调节纹状体系统中的神经递质而发挥作用。

2.3 GVS 可调节脑电异常振荡模式 正常人在安静状态下主运动皮层(primary motor cortex, M1)的局部场电位(local field potential, LFPs)活动以低频 β (10~30 Hz)振荡为主,运动启动时 LFPs 由低频 β 向高频 γ (30~80 Hz)振荡转换,而在 PD 病理状态下, M1 区神经元 LFPs 振荡异常增高,并在向上游核团传导过程中逐渐增强,引起基底丘脑核(subthalamic nucleus, STN)过度活跃^[29]。有研究发现,在给予左旋多巴或连续高频 DBS 后,PD 患者 STN 神经元 β 振荡活动显著减弱,且减弱程度与运动症状的改善呈正相关^[30]。Kim 等^[31]对 10 名健康受试者予以不同强度双耳双极 RN-GVS 后,发现颞区、后颞区及枕区的 γ 振荡出现短暂抑制,额区 β 和 γ 振荡延迟增加。由此推测,RN-GVS 可能通过抑制基底节-皮层网络的脑电异常振荡模式改善 PD 中轴症状。

3 GVS在PD中轴症状治疗中的应用

3.1 平衡功能障碍 平衡功能障碍常见于中晚期PD患者。平衡的改变将直接影响步行能力,导致患者身体摇摆增加、步行稳定性下降,增加跌倒及外伤骨折的风险。据统计60.5%的PD患者病程中至少跌倒过一次^[32],而平衡功能障碍则是引起PD患者跌倒的主要危险因素。目前用于改善PD患者平衡功能的康复治疗方法有常规物理治疗(前庭康复训练、太极拳、阿根廷探戈、抗阻训练)、机器人辅助步态训练、虚拟现实训练、跑步机训练等^[33]。多项研究提示,GVS对PD患者平衡功能的恢复有效。Pal等^[34]对20例健康受试者和5例PD患者在闭眼状态下施加双耳单级RN-GVS后,利用测力台测量压力中心(center of pressure,COP)得出5例PD患者前后侧和左右侧摆动轨迹长度明显减少,以前后侧摆动减少为主,而20例健康受试者治疗前后COP参数无明显变化,该研究首次得出GVS用于纠正PD患者平衡障碍有效。在随后进行的一项双盲试验中,研究者对10例左旋多巴药物“关期”的PD患者随机进行双耳单级RN-GVS或假刺激后,同样利用测力台测试了患者的平衡功能,结果不仅验证了GVS对PD患者静态平衡恢复的积极作用,还通过施加外部干扰得出GVS对PD患者动态平衡的恢复同样有效^[35]。在最近一项GVS用于PD平衡功能干预的研究中,Wuehr等^[36]观察了15例PD患者闭眼站立时不同刺激强度(0~0.7mA)的RN-GVS对静态平衡的影响,结果示其中7名受试者的平衡控制能力在中等强度(0.1~0.5mA)刺激后明显获益,通过测量COP还发现10名受试者的治疗反应遵循RN-GVS所诱导的随机共振功能曲线。然而,Tran等^[37]在同类型的研究中通过延长单次GVS刺激时间并增加试验样本量却得出,RN-GVS可减小PD患者前后侧摆动频率,但不能减小前后侧摆动幅度。以上RN-GVS试验对PD患者平衡功能的干预结果虽有所差异,但总体均表现为积极效应,产生差异结果的原因可能与刺激参数不同及纳入的受试人数较少有关。除此之外,Kataoka等^[38]的研究对5例伴有躯干弯曲的PD患者给予了20min DC-GVS,刺激前后利用帕金森病综合评分量表第三部分(Unified PD Rating Scale-III,UPDRS-III)评估发现其中3例患者该量表中的后拉试验得分明显下降,进一步说明了GVS改善PD平衡障碍的有效性。平衡的控制需感觉输入、中枢整合、运动控制三个环节共同参与,感觉输入涉及本体感觉、视觉及前庭觉三个系统^[39]。卢健军等^[21]对早期PD患者进行动态姿势平衡仪评估后发现患者出现平衡障

碍的主要原因是前庭觉输入异常,这为应用GVS提供了依据。目前GVS用于改善PD平衡障碍的研究结果大多令人满意,为未来GVS在此方向的应用增添了信心。

3.2 步态障碍 PD患者随病程进展步态异常可逐渐加重。早期由于肌张力增高,导致关节活动度受限,使得患者步长缩短、步速减慢。中晚期运动症状逐渐累及双侧肢体,步行稳定性进一步降低,患者可出现慌张步态、拖曳步态甚至FOG,跌倒风险显著增高。有研究显示,早期PD患者FOG发生率约为10%,晚期则达到90%以上^[40]。目前针对PD步态障碍的康复治疗包括常规物理治疗(放松训练、关节活动度训练、肌力训练、姿势训练、平衡训练、步态训练)、跑步机训练、自行车脚踏循环运动等^[41]。研究发现GVS对健康受试者的步态可产生积极影响^[42-44],而对PD患者步态障碍的作用效果却存在争议。Khoshnam等^[45]对11名PD患者在超阈值DC-GVS前后进行了步行测试评估,发现超阈值DC-GVS提高了PD患者的步速并改善了步长变异系数,提示GVS对PD患者步态具有积极影响。而另一项研究对7例伴有躯干前曲症的PD患者在1周时间内随机进行双耳单极GVS和假刺激后,发现2种干预前后患者UPDRS-III步态方面的得分均无明显变化^[46]。正常的步行过程涉及骨骼、神经、肌肉系统的协同支配,是肌力、肌张力、平衡能力、感觉及空间认知等多方面功能的共同体现,故步态障碍的治疗难度本身高于平衡障碍。以上2项研究所纳入的研究对象疾病状态不同,神经损伤程度不一,刺激参数与结局指标的评估方法各异,且研究数量及受试人数较少,故二者的研究结果均无法证实GVS用于PD步态障碍是否有效,不过从多项健康人步行能力在GVS中获益的结果来看,未来GVS在PD步态障碍的治疗中仍具有值得憧憬的利用价值。

3.3 姿势畸形 PD姿势畸形包括躯干前曲症、颈项前屈、颈项后屈、Pisa综合征及脊柱侧凸等,是PD患者致残的主要原因之一。躯干前曲症是PD患者面临的主要姿势问题,被定义为严重的(最小45°)前弯姿势^[47]。2014年华西医院报道的一项临床调查显示,中国PD患者合并躯干前曲症的患病率为6.5%^[48]。石膏胸衣、低腰负重式背包、胸-骨盆前牵引矫形器、常规物理治疗(本体感觉和触觉刺激、拉伸训练、胸腰段椎旁肌肉运动)等康复治疗手段目前已被用于治疗躯干前曲症^[49]。GVS对躯干前曲症等PD姿势畸形的治疗证据偏少。上一部分提到的Okada^[46]团队对7例伴有躯干前曲症的PD患者在1周时间内随机进行GVS和假刺激后,发现2种干预均可减小患者睁、闭

眼情况下的前弯角度,且经 GVS 后患者闭眼状态下的变化量明显大于假刺激。同时,该研究还发现 GVS 改善 PD 患者前弯姿势的程度与患病时间、病情严重程度和姿势畸形程度均无明显相关性,提示 GVS 改善 PD 患者前弯姿势有效且改善效果可能不受病程的影响。该团队后续还研究了 GVS 对不同 PD 姿势畸形的作用^[38],但效果不明显,该试验中 5 例伴有不同类型躯干弯曲的 PD 患者在进行单次 DC-GVS 后,其中 3 例患者平均前弯或侧弯角度仅轻度减小,另外 2 例患者躯干弯曲则无明显变化。PD 患者畸形姿势的形成可能与肌肉僵直、轴性肌张力障碍、肌肉病变引起肌力减弱等多种因素有关^[47],这解释了为何 GVS 对 PD 姿势畸形的疗效总体欠佳。不过从 Okada 等^[46]的研究中得知,假刺激也可改善 PD 患者前弯姿势,由此推测 GVS 对 PD 畸形姿势的改善还可能通过诱导患者的学习效应而发挥作用,这为 GVS 用于姿势畸形的恢复增添了期待。目前仅有 GVS 针对躯干前曲症的专项研究,未来可考虑应用于其他姿势畸形。PD 中轴症状所表现出的平衡、步态及姿势障碍三者之间既各自独立又在一定程度上相互影响,如姿势畸形可造成平衡障碍,躯干前屈可引发 FOG,双侧步态不对称也可影响动态平衡的稳定性等^[50],不少患者合并 2 种或 2 种类型以上的中轴症状。未来研究可考虑在治疗前后同时观察各类型中轴症状的评价指标,或将纳入对象按症状类型进行分组研究,以减少合并症状对单一症状治疗效果的影响。

4 小结

GVS 在平衡功能障碍、步态障碍、姿势畸形几类 PD 中轴症状的治疗方面均显示出一定的疗效,以治疗平衡功能障碍的研究居多。目前,GVS 在 PD 康复治疗中仍属于一种新兴技术,其功能还处于研究阶段,尚不能作为推荐治疗方式应用于临床^[9]。现阶段 GVS 研究仍存在以下问题:①GVS 用于治疗 PD 中轴症状的研究数量偏少,样本量偏小(研究对象均不超过 30 人),且作用效果多为即时效应,普遍缺乏随访结果,无法确定该治疗效果的持续时间。②现有的报道均缺乏 GVS 与其他康复治疗方法的对比,其改善效果的强弱有待进一步研究。③GVS 用于 PD 中轴症状治疗的作用机制尚未明确,各种机制之间的相互作用值得进一步探索。④GVS 的作用效果与刺激参数相关,但每个参数或这些参数的组合对结果的影响仍缺乏更深入的研究。尽管如此,作为一种低成本、安全、无创、易操作的治疗手段,GVS 在 PD 康复治疗的研究中仍是一个充满希望的领域。未来还需通过大样

本、高质量随机对照试验优化 GVS 刺激参数、比较 GVS 与其他治疗方式的优劣性,进一步证实 GVS 对 PD 中轴症状的治疗效果,并通过相关相关动物实验、电生理及影像学研究进一步探索其作用机制,以争取实现该技术的临床推广。

【参考文献】

- [1] 徐水婷,胡玉英.帕金森病的中西医结合康复治疗研究进展[J].中国康复,2022,37(2):113-116.
- [2] Li G, Ma J, Cui S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work [J]. Transl Neurodegener. 2019, 8(1): 1-9.
- [3] Debû B, De Oliveira Godeiro C, Lino JC, et al. Managing Gait, Balance, and Posture in Parkinson's Disease [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(5): 23.
- [4] 王丽娟,陈海波,张玉虎.中国中晚期帕金森病运动症状治疗的循证医学指南[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2021,28(5):347-360.
- [5] Długaiczek J, Gensberger KD, Straka H. Galvanic vestibular stimulation: from basic concepts to clinical applications [J]. J Neurophysiol, 2019, 121(6): 2237-2255.
- [6] Pires A, Silva TR, Torres MS, et al. Galvanic vestibular stimulation and its applications: a systematic review [J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2022, 88 (Suppl 3): 202-211.
- [7] Yamamoto Y, Struzik ZR, Soma R, et al. Noisy vestibular stimulation improves autonomic and motor responsiveness in central neurodegenerative disorders [J]. Ann Neurol, 2005, 58(2): 175-181.
- [8] 李华伟,吴沛霞,李文妍.理性看待前庭康复新兴技术[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2022,57(3):237-240.
- [9] Lee S, Liu A, McKeown MJ. Current perspectives on galvanic vestibular stimulation in the treatment of Parkinson's disease [J]. Expert Rev Neurother, 2021, 21(4): 405-418.
- [10] Jagadeesan T, Rajagopal A, Sivanesan S. Vestibular stimulation: a noninvasive brain stimulation in Parkinson's disease & its implications [J]. J Complement Integr Med, 2021, 18(4): 657-665.
- [11] Mahmud M, Hadi Z, Prendergast M, et al. The effect of galvanic vestibular stimulation on postural balance in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. J Neurol Sci, 2022, 442(11): 120414.
- [12] Sadeghi SG, Chacron MJ, Taylor MC, et al. Neural variability, detection thresholds, and information transmission in the vestibular system [J]. J Neurosci, 2007, 27(4): 771-781.
- [13] 赵若欣,鲁俊,刘欣荣,等.前庭康复治疗的研究现状与应用[J].中国康复,2022,37(04):240-243.
- [14] Lobel E, Kleine JF, Bihan DL, et al. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation [J]. J Neurophysiol, 1998, 80(5): 2699-2709.
- [15] Eickhoff SB, Weiss PH, Amunts K, et al. Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping [J]. Hum Brain Mapp, 2006, 27(7): 611-621.
- [16] Samoudi G, Nilsson A, Carlsson T, et al. c-Fos Expression after Stochastic Vestibular Stimulation and Levodopa in 6-OHDA Hemilesioned Rats [J]. Neuroscience, 2020, 424(1): 146-154.

- [17] 李美含. 刺激前庭器官对大鼠部分基底神经节 c-Fos 蛋白表达的影响[D]. 延边朝鲜族自治州:延边大学, 2016.
- [18] Stephan T, Deuschländer A, Nolte A, et al. Functional MRI of galvanic vestibular stimulation with alternating currents at different frequencies [J]. *Neuroimage*, 2005, 26(3): 721-732.
- [19] Della-Justina HM, Gamba HR, Lukasova K, et al. Interaction of brain areas of visual and vestibular simultaneous activity with fMRI [J]. *Exp Brain Res*, 2015, 233(1): 237-252.
- [20] Huh YE, Hwang S, Kim K, et al. Postural sensory correlates of freezing of gait in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 25(4): 72-77.
- [21] 卢健军, 潘梦秋, 王玉周, 等. 早期帕金森病患者动态姿态平衡检查分析[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2014, 40(10): 612-615.
- [22] 严进华, 陈中波, 宋延娜, 等. 前庭电刺激与前庭康复在前庭疾病中的作用研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(10): 958-960.
- [23] Cai J, Lee S, Ba F, et al. Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) Augments Deficient Pedunculopontine Nucleus (PPN) Connectivity in Mild Parkinson's Disease: fMRI Effects of Different Stimuli [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 101.
- [24] Soojin L, Kim D, McKeown MJ. Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) effects on impaired interhemispheric connectivity in Parkinson's Disease [J]. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 39: 2109-2113.
- [25] Liu A, Bi H, Li Y, et al. Galvanic Vestibular Stimulation Improves Subnetwork Interactions in Parkinson's Disease [J]. *J Healthc Eng*, 2021, 12: 6632394.
- [26] Samoudi G, Nissbrandt H, Dutia MB, et al. Noisy galvanic vestibular stimulation promotes GABA release in the substantia nigra and improves locomotion in hemiparkinsonian rats [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29308.
- [27] Kim G, Shin N, Kim KS. Galvanic vestibular stimulation down-regulated NMDA receptors in vestibular nucleus of PD model [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 18999.
- [28] Stiles L, Zheng Y, Smith PF. The effects of electrical stimulation of the peripheral vestibular system on neurochemical release in the rat striatum [J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0205869.
- [29] 时凯旋, 刘晓莉, 乔德才, 等. 跑台运动对 PD 模型大鼠运动皮层异常 β 振荡的调节作用[J]. *西安体育学院学报*, 2017, 34(5): 590-598.
- [30] Tinkhauser G, Pogossyan A, Tan H, et al. Beta burst dynamics in Parkinson's disease OFF and ON dopaminergic medication [J]. *Brain*, 2017, 140(11): 2968-2981.
- [31] Kim DJ, Yogendrakumar V, Chiang J, et al. Noisy galvanic vestibular stimulation modulates the amplitude of EEG synchrony patterns [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e69055.
- [32] Fasano A, Canning CG, Hausdorff JM, et al. Falls in Parkinson's disease: A complex and evolving picture [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(11): 1524-1536.
- [33] 李琴, 陈妙虹. 多种运动干预措施对帕金森病人平衡功能影响的网状 Meta 分析[J]. *循证护理*, 2021, 7(4): 452-460, 474.
- [34] Pal S, Rosengren SM, Colebatch JG. Stochastic galvanic vestibular stimulation produces a small reduction in sway in Parkinson's disease [J]. *J Vestib Res*, 2009, 19(3-4): 137-142.
- [35] Samoudi G, Jivegård M, Mulavara AP, et al. Effects of Stochastic Vestibular Galvanic Stimulation and LDOPA on Balance and Motor Symptoms in Patients With Parkinson's Disease [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(3): 474-480.
- [36] Wuehr M, Schmidmeier F, Katzdobler S, et al. Effects of Low-Intensity Vestibular Noise Stimulation on Postural Instability in Patients with Parkinson's Disease [J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(5): 1611-1618.
- [37] Tran S, Shafiee M, Jones CB, et al. Subthreshold stochastic vestibular stimulation induces complex multi-planar effects during standing in Parkinson's disease [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(5): 1180-1182.
- [38] Kataoka H, Okada Y, Kiriya T, et al. Can Postural Instability Respond to Galvanic Vestibular Stimulation in Patients with Parkinson's Disease? [J]. *J Mov Disord*, 2016, 9(1): 40-43.
- [39] 舒馨馨, 应羽洲, 俞红, 等. 重复经颅磁刺激联合动态姿势控制训练改善脑卒中后姿势控制障碍的作用影响[J]. *中国康复*, 2022, 37(12): 751-754.
- [40] Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Damier P, et al. Prevalence, determinants, and effect on quality of life of freezing of gait in Parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(7): 884-890.
- [41] 宋鲁平, 王强. 帕金森病康复中国专家共识[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(7): 745-752.
- [42] Bent LR, McFadyen BJ, Merkley VF, et al. Magnitude effects of galvanic vestibular stimulation on the trajectory of human gait [J]. *Neurosci Lett*, 2000, 279(3): 157-160.
- [43] Wuehr M, Nusser E, Krafczyk S, et al. Noise-Enhanced Vestibular Input Improves Dynamic Walking Stability in Healthy Subjects [J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(1): 109-116.
- [44] Herssens N, McCrum C. Stimulating balance: recent advances in vestibular stimulation for balance and gait [J]. *J Neurophysiol*, 2019, 122(2): 447-450.
- [45] Khoshnam M, Häner DMC, Kuatsjah E, et al. Effects of Galvanic Vestibular Stimulation on Upper and Lower Extremities Motor Symptoms in Parkinson's Disease [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 633.
- [46] Okada Y, Kita Y, Nakamura J, et al. Galvanic vestibular stimulation may improve anterior bending posture in Parkinson's disease [J]. *Neuroreport*, 2015, 26(7): 405-410.
- [47] Doherty KM, van de Warrenburg BP, Peralta MC, et al. Postural deformities in Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(6): 538-549.
- [48] Song W, Guo X, Chen K, et al. Camptocormia in Chinese patients with Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 337(1-2): 173-175.
- [49] Srivannithapoom P, Hallett M. Camptocormia in Parkinson's disease: definition, epidemiology, pathogenesis and treatment modalities [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(1): 75-85.
- [50] 王燕华, 付文欣, 王梓瑞, 等. 帕金森病姿势不稳/步态障碍亚型的异质性[J]. *生理科学进展*, 2023, 54(3): 185-191.