

重复经颅磁刺激治疗帕金森病 2 年随访

李二凤,王雅敏,刘凤荣,王红,王怀明

中国人民解放军陆军第 80 集团军医院神经内科,山东 潍坊 261021

摘 要:目的 随访观察重复经颅磁刺激(rTMS)治疗帕金森病(PD)患者的疗效。方法 应用统一 PD 评分量表第Ⅲ部分(UPDRSⅢ)、Hoehn-Yahr(H-Y)分级、PD 非运动症状(NMS)筛查问卷(NMSQ)、PD 睡眠量表(PDSS)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和简易智能量表(MMSE)对 37 例应用药物和 rTMS 治疗的 PD 患者(rTMS + 药物组)及 45 例单纯药物治疗的 PD 患者(药物组)在基线和 2 年随访末的运动症状(MS)和非运动症状(NMS)进行评估,对比分析两组患者病情进展。结果 rTMS + 药物组 2 年随访末 H-Y 分级较基线显著升高($P < 0.05$);药物组 2 年随访末 UPDRSⅢ、H-Y 分级、HAMD、HAMA 评分及左旋多巴等效剂量(LED)较基线均显著升高($P < 0.05$);对两组 2 年随访末的症状进行比较,药物组的 UPDRSⅢ、H-Y 分级、HAMD 评分及 LED 较 rTMS + 药物组升高显著($P < 0.05$)。结论 规律的 rTMS 辅助常规抗 PD 药物治疗可减缓 PD 进展,优于单纯抗 PD 药物治疗。

关键词:帕金森病;重复经颅磁刺激;随访

中图分类号:R742.5

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2020.03.016

Repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of Parkinson's disease: A two-year follow-up study

Li Er-Feng, WANG Ya-Min, LIU Feng-Rong, WANG Hong, WANG Huai-Ming. Department of Neurology, The 80th Group Army Hospital of Chinese People's Liberation Army (formerly the 89th Hospital of the People's Liberation Army), Weifang, Shandong 261021, China
Corresponding author: WANG Huai-Ming, Email: wanghm89@163.com

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 37 PD patients treated with drugs and rTMS (rTMS + drug group) and 45 PD patients treated with drugs alone (drug group) were enrolled, and motor symptoms (MS) and non-motor symptoms (NMS) were evaluated at baseline and at the end of two-year follow-up using Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRS III) and Hoehn-Yahr (H-Y) staging, Non-Motor Symptom Questionnaire (NMSQ), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Hamilton Depression Scale (HAMD), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), and Mini-Mental State Examination (MMSE). Disease progression was analyzed and compared between the two groups. **Results** The rTMS + drug group had a significant increase in H-Y stage from baseline to the end of two-year follow-up ($P < 0.05$), and the drug group had significant increases in the scores of UPDRS III, H-Y stage, HAMD, and HAMA and levodopa equivalent dose (LED) ($P < 0.05$). Compared with the rTMS + drug group at the end of two-year follow-up, the drug group had significant increases in scores of UPDRS III, H-Y stage, and HAMD and LED ($P < 0.05$). **Conclusions** Regular rTMS assisting conventional anti-PD drug therapy can delay the progression of PD, with a better clinical effect than drug therapy alone.

Key words: Parkinson's disease; repetitive transcranial magnetic stimulation; follow-up

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种慢性神经变性疾病,在疾病早期进展较快,晚期进展变慢。神经病理改变为黑质纹状体多巴胺能神经元变性缺失,临床表现为静止性震颤、强直、运动

收稿日期:2020-01-10;修回日期:2020-05-29

作者简介:李二凤(1985-),女,主治医师,硕士研究生,主要从事帕金森病和脑血管病临床研究。

通信作者:王怀明(1974-),副主任医师,医学博士,主要从事脑血管病及神经退行性疾病的临床研究。Email: wanghm89@163.com。

迟缓 and 姿势不稳等运动症状 (motor symptoms, MS) 以及神经精神、情感、认知、睡眠和自主神经障碍等非运动症状 (non-motor symptoms, NMS)。左旋多巴替代是目前治疗帕金森病最有效的药物,但长期使用会出现并发症如运动障碍^[1]、剂末现象^[2]及冲动控制障碍等非运动并发症^[3]。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 作为非侵入性的治疗手段,利用磁场产生感应电流,可改变大脑皮质及神经网络的兴奋性,既能在刺激线圈下的靶点皮质产生神经兴奋性和活性改变的局部效应,也可在与靶点区皮质功能连通的皮质或皮质下区域产生远隔效应^[4]。大量研究认为 rTMS 对 PD 有显著的治疗效果^[5]。但关于规律应用 rTMS 对 PD 产生的长期作用,国内外报道较少,本研究对 82 例 PD 患者进行回顾,随访并对比分析 rTMS 对 PD 的疗效。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 12 月至 2018 年 4 月在中国人民解放军第 89 医院神经内科病房住院行 rTMS + 药物治疗的 PD 患者 37 例 (rTMS + 药物组),选取同期行单纯药物治疗的 PD 患者 45 例 (药物组)。2 组患者在年龄、性别、病程、教育年限、H-Y 分级、左旋多巴等效剂量 (LED) 等方面比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

入选标准:①符合英国帕金森病协会脑库的 PD 诊断标准^[7];②年龄 34 ~ 79 岁;③患者和其家属知情,均签署知情同意书。

排除标准:①头颅内置有金属异物,配戴心脏起搏器等植入装置者;②有癫痫病史者;③长期头痛及患有精神疾病者;④帕金森综合征患者;⑤患有严重肿瘤、心肝肺肾及血液等系统疾病者。

本研究已通过中国人民解放军陆军第 80 集团军医院 (原 89 医院) 医学伦理委员会批准,批准号:89yy20120019。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	rTMS + 药物组 (n = 37)	药物组 (n = 45)	t/χ^2 值	P 值
年龄 (岁)	57.65 ± 9.07	60.16 ± 10.63	1.14	0.26
性别 (男/女)	21/16	27/18	0.04	0.85
病程 (年)	7.86 ± 4.10	7.98 ± 2.89	0.15	0.88
受教育年限 (年)	8.14 ± 3.43	7.20 ± 3.01	1.32	0.19
LED (mg/d)	452.36 ± 222.88	408.18 ± 203.92	0.94	0.35
H-Y 分级 (级)	1.78 ± 0.67	2.26 ± 0.69	0.34	0.73

1.2 治疗方法

rTMS + 药物组和药物组均按常规口服抗 PD 药,随访过程中,根据病情加减药量,只有 rTMS + 药物组行 rTMS 治疗。

rTMS 治疗采用武汉依瑞德医疗设备新技术公司生产的 YRD CCY-I 型经颅磁刺激治疗仪。治疗时,患者仰卧位,将刺激线圈连接经颅磁刺激器,首先将刺激线圈放置于初级运动皮质区 (手运动区),与颅骨呈切线关系,治疗时的刺激强度为 50% ~ 80%,刺激频率为 5 Hz,间歇时间为 5 s,脉冲数为 1 000,时间为 20 min;然后将刺激线圈放置于前额叶背外侧,与颅骨呈切线关系,刺激强度为 50% ~ 80%,频率为 1 Hz,刺激 30 次为 1 个序列,间歇 2 s,每日 30 个序列,总脉冲数为 900,时间为 16 min。连续治疗 10 ~ 14 d。

1.3 评定方法

两组患者每半年治疗或复诊 1 次,分别于基线和随访 2 年后对患者进行 MS、NMS、睡眠状况、抑郁焦虑状况及认知功能评定,并计算患者的 LED,具体方法如下。

1.3.1 LED 计算 根据 LED 换算等式^[6]:100 mg 左旋多巴 = 140 mg 左旋多巴控释剂 = 50 mg 吡贝地尔 = 1 mg 普拉克索 = 10 mg 司来吉兰,计算 2 组的 LED。

1.3.2 运动症状评定 采用统一 PD 评定量表第 III 部分 (United Parkinson's Disease Rate Scale III, UPDRS III) 及修订的 Hoehn-Yahr (H-Y) 分级进行运动症状 (MS) 评估。

1.3.3 非运动症状的评估 采用 PDNMS 筛查问卷 (non-motor symptoms questionnaire, NMSQ) 对 NMS 进行评估。NMSQ 共 30 题,每题有“是”和“否”两个选项,“是”计 1 分,“否”计 0 分。分数越高, NMS 症状越严重。

1.3.4 抑郁焦虑情况评定 采用汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton Depression Scale, HAMD) 24 项、汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA) 14 项分别对患者的抑郁和焦虑情况进行评估, HAMD 评分 ≥ 20 分为抑郁, HAMA ≥ 14 分为焦虑,分值越高分别表示抑郁和焦虑情况越严重。

1.3.5 睡眠状况评定 采用帕金森病睡眠量表 (Parkinson's Disease Sleep Scale, PDSS) 对患者的睡眠状况进行评估,量表共包含 15 项,每项按 0 ~ 10 分计分,得分越低表示睡眠状况越差。

1.3.6 认知功能评定 采用简易智能量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 对患者的认知功能进行评估,量表共包含 30 项,总分为 0 ~ 30 分,分值越低表示认知功能越差。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学处理。采用 Kolmogorov-Smimov 检验,验证各变量是否服从正态分布特征。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组内基线和随访末比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用协方差分析。非正态分布计量资料采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线和随访末 MS 评分、LED 比较

治疗前,两组患者 UPDRSⅢ总分、H-Y 分级评分及 LED 组间比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。rTMS + 药物组随访末与基线相比 H-Y 分级评分升高显著 (*P* < 0.05),UPDRSⅢ总分、LED 差异无统计学意义 (*P* > 0.05);药物组随访末与基线相比 UPDRSⅢ总分、H-Y 分级评分和 LED 均升高显著 (*P* < 0.05)。随访末两组间比较,药物组的 UPDRSⅢ总分、H-Y 分级评分和 LED 较 rTMS + 药物组升高显著,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.2 两组基线和随访末 NMS 评分比较

两组基线 NMSQ 评分比较,差异无统计学意义

(*P* > 0.05)。两组随访末与基线比较组内差异均无统计学意义 (*P* > 0.05),随访末 rTMS + 药物组与药物组 NMSQ 评分比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

2.3 两组基线和随访末 HAMD、HAMA 评分比较

两组基线 HAMD、HAMA 评分比较,差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组随访末 HAMD、HAMA 评分较基线组内比较,药物组升高显著,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05);rTMS + 药物组无显著升高,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组随访末组间比较,药物组 HAMD、HAMA 评分较 rTMS + 药物组升高显著,差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 2。

2.4 两组基线和随访末 PDSS 评分比较

两组基线 PDSS 评分比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组随访末较基线 PDSS 评分组内比较,差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组随访末组间比较,rTMS + 药物组较药物组差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

2.5 两组基线和随访末 MMSE 评分比较

两组基线 MMSE 评分比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组随访末较基线 MMSE 评分组内比较,差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组随访末组间比较,rTMS + 药物组较药物组差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

表 2 两组患者基线和随访末各项量表评分和 LED 比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	rTMS + 药物组		药物组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
UPDRSⅢ(分)	27.16 ± 11.96	28.04 ± 11.26 ^c	28.69 ± 13.71 ^a	34.91 ± 14.29 ^{bd}
H-Y(级)	1.78 ± 0.67	2.26 ± 0.69 ^b	1.73 ± 0.65 ^a	2.61 ± 0.71 ^{bd}
LED(mg/d)	452.36 ± 222.88	551.11 ± 398.84 ^c	408.18 ± 203.92 ^a	715.65 ± 204.73 ^{bd}
MMSE(分)	25.92 ± 4.97	27.19 ± 2.08 ^c	27.44 ± 3.29 ^a	28.07 ± 2.69 ^{ce}
HAMD(分)	11.84 ± 7.43	13.81 ± 6.80 ^c	15.64 ± 10.19 ^a	28.24 ± 12.96 ^{bd}
HAMA(分)	11.08 ± 7.14	12.54 ± 6.35 ^c	10.87 ± 7.06 ^a	13.38 ± 6.31 ^{be}
NMSQ(分)	10.78 ± 4.93	11.95 ± 4.80 ^c	11.80 ± 7.24 ^a	11.97 ± 8.92 ^{ce}
PDSS(分)	117.27 ± 11.23	118.30 ± 12.93 ^c	115.93 ± 22.78 ^a	116.29 ± 15.64 ^{ce}

注:a 为与 rTMS + 药物组基线比较,*P* > 0.05; b、c 为同组内随访末与基线比较,*P* < 0.05、*P* > 0.05; d、e 为与 rTMS + 药物组随访末比较,*P* < 0.05、*P* > 0.05

3 讨论

研究显示多个多巴胺能环路异常致多巴胺能神经元缺失及非多巴胺能环路受损,皮质—基底节—丘脑—皮质环路出现功能障碍,与 PD 的发病有关^[8],而皮质—基底节—皮质环路受损可导致皮质

—脊髓运动系统神经的兴奋性和可塑性发生改变^[9]。研究发现未服药的早期 PD 患者和已经采用药物治疗的 PD 患者,其神经生理发生如下核心改变:感觉—运动可塑性的易化能力降低,皮质内抑制的短潜伏期受损,输入输出曲线面积减小^[10]。

TMS 通过相关的生长因子如脑源性神经营养因子 (BDNF) 和 c-Fos 基因途径, 促使神经可塑性和神经营养的发生, 并对线粒体细胞的代谢产生有益效应, 提高能量产生, 通过蛋白质抗氧化剂系统如 SOD、GPx 和过氧化氢酶来平衡氧化反应, 另外可以改善多种神经递质流向, 如多巴胺、五羟色胺、 γ -氨基丁酸/谷氨酸, 到达中枢神经系统不同地点, 并阻止纹状体内多巴胺浓度降低、促炎性细胞因子下调的产生。以上可能是 TMS 治疗效应的神经生理的分子基础和机制^[11-12]。基于生化和细胞学效应, TMS 成为神经退行性疾病可能的新的治疗方法。

1994 年 Paseual-Leone 等^[13] 首次将 rTMS 用于 PD 的治疗, 且针对运动功能障碍取得疗效。Lomarev 等^[14] 发现大脑皮质刺激可以改善 PD 的运动症状及非运动症状 (如抑郁、认知、睡眠等)。

关于 TMS 应用于 PD, 一项荟萃分析认为高 (> 1 Hz) 或低 (≤ 1 Hz) 频率刺激均可改善 PD 的运动症状, 其中刺激初级运动皮质改善最明显, 而刺激前额叶背外侧可改善 PD 伴发的抑郁症状^[15]。另有研究证实 TMS 对 PD 的运动症状有改善作用, 同时可以减轻 PD 伴发的抑郁和认知功能障碍^[16-17]。本研究选取运动皮质和前额叶背外侧作为刺激靶点, 经过 2 年随访后, rTMS + 药物治疗可减慢疾病进展, 优于单纯药物治疗。在 MS 和 NMS 症状方面, rTMS + 药物组优于单纯药物治疗组, 2 年随访末药物组 UPDRS III 总分、HAMD、HAMA 评分更高, 提示 rTMS 辅助治疗 PD 可改善运动症状及抑郁、焦虑。Mally 等^[18] 对 PD 患者进行 3 年随访观察, 发现单纯药物治疗较 rTMS + 药物治疗病情更重, UPDRS III 总分更高, 且 rTMS + 药物治疗可以减少抗 PD 药物剂量, 减慢疾病进展, 但该研究没有对非运动症状评估。Khedr 等^[19] 研究发现, rTMS 治疗 PD 后, UPDRS 评分降低, 敲键盘和步行速度提高, 且疗效可持续一个月, 运动迟缓—强直为著的 PD 患者获益更大^[20]。Makkos 等^[21] 进行的双盲随机安慰剂对照研究显示, rTMS 治疗可明显改善 PD 伴发的抑郁症状, 治疗后 1 月仍维持其疗效, 并可提高生活质量, 同时运动症状和运动并发症也显著好转。

综上所述, 多巴胺药物替代治疗可有效改善 PD 症状, 但长期应用后大部分患者出现运动障碍。rTMS 是一种安全且有潜在治疗作用的生物刺激技术, 已用于神经精神疾病的研究性治疗。rTMS 1

次治疗后, 其疗效可持续存在, 由于刺激参数不同, 疗效持续时间不同。也有报道认为, rTMS 与对照组无显著差异^[22]。目前, rTMS 治疗时刺激参数 (刺激频率、部位、强度及持续时间等) 的不一致, 没有统一的标准, 可能容易导致治疗误差, 另外, 患者病情和药物状态可能对治疗效果会产生影响。因此, 关于长期随访规律应用 rTMS 治疗疾病的机制有待进一步探讨和观察。

参 考 文 献

- [1] Fabbrini G, Brochie JM, Grandas F, et al. Levodopa-induced dyskinesias [J]. *Mov Disord*, 2007, 22 (10): 1379-1523.
- [2] 田径, 罗晓光. 左旋多巴治疗帕金森病发生剂末现象的相关因素 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46 (4): 387-390.
- [3] Jiménez-Urbietta H, Gago B, de la Riva P, et al. Dyskinesias and impulse control disorders in Parkinson's disease: From pathogenesis to potential therapeutic approaches [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 56: 294-314.
- [4] Philip NS, Barredo J, Aiken E, et al. Neuroimaging Mechanisms of Therapeutic Transcranial Magnetic Stimulation for Major Depressive Disorder [J]. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*, 2018, 3 (3): 211-222.
- [5] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131 (2): 474-528.
- [6] Minguez-Castellanos A, Escamilla-Sevilla F, Katati MJ, et al. Different patterns of medication change after subthalamic or pallidal stimulation for Parkinson's disease: target related effect or selection bias? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76 (1): 34-39.
- [7] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55 (3): 181-184.
- [8] Marsden CD. The mysterious motor function of the basal ganglia: the Robert Wartenberg Lecture [J]. *Neurology*, 1982, 32 (5): 514-539.
- [9] Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8 (12): 1128-1139.
- [10] Kačar A, Filipović SR, Kresojević N, et al. History of exposure to dopaminergic medication does not affect motor cortex plasticity and excitability in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurophysiol*,

2013, 124(4): 697-707.

- [11] Aftanas LI, Gevorgyan MM, Zhanaeva SY, et al. Therapeutic Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) on Neuroinflammation and Neuroplasticity in Patients with Parkinson's Disease: a Placebo-Controlled Study[J]. Bull Exp Biol Med, 2018, 165(2): 195-199.
- [12] Medina FJ, Túnez I. Mechanisms and pathways underlying the therapeutic effect of transcranial magnetic stimulation[J]. Rev Neurosci, 2013, 24(5): 507-525.
- [13] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation[J]. Neurology, 1994, 44(5): 892-898.
- [14] Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, et al. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2006, 21(3): 325-331.
- [15] Li S, Jiao R, Zhou X, et al. Motor recovery and antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson disease: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(18): e19642.
- [16] Chen J, He P, Zhang Y, et al. Non-pharmacological treatment for Parkinson disease patients with depression: a meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation and cognitive-behavioral treatment[J]. Int J Neurosci, 2020, 1-14 [Online ahead of print].
- [17] Khedr EM, Mohamed KO, Ali AM, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive impairment in Parkinson's disease with dementia: Pilot study[J]. Restor Neurol Neurosci, 2020, 38(1): 55-66.
- [18] Málly J, Farkas R, Tóthfalusi L, et al. Long-term follow-up study with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Parkinson's disease[J]. Brain Res Bull, 2004, 64(3): 259-263.
- [19] Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2006, 21(12): 2201-2205.
- [20] Khedr EM, Al-Fawal B, Abdel Wraith A, et al. The Effect of 20 Hz versus 1 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Dysfunction in Parkinson's Disease: Which Is More Beneficial? [J]. J Parkinsons Dis, 2019, 9(2): 379-387.
- [21] Makkos A, Pál E, Aschermann Z, et al. High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study[J]. Neuropsychobiology, 2016, 73(3): 169-177.
- [22] Benninger DH, Iseki K, Kranick S, et al. Controlled study of 50-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson disease[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2012, 26(9): 1096-1105.