

低频重复经颅磁刺激治疗帕金森叠加综合征疗效初探

王铭维 顾平 李艳敏 马晓伟 郭记宏 孙海民 孟莉

【摘要】 目的 探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗帕金森叠加综合征的疗效。方法 选择 2005 至 2008 年入住我院的 15 例帕金森叠加综合征(PPS)患者,行低频 rTMS,刺激强度为阈上 30%,频率为 1 Hz,刺激部位为双侧的第一运动皮质手代表区,每侧 50 个刺激,分为 5 个序列,每天 1 次,每次 5 min,治疗 15 d;治疗前、后采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、统一帕金森病评定量表(UPDRS)、日常生活活动能力量表(ADL)、简易智力量表(MMSE)对患者进行评定,并检测患者双上肢运动诱发电位,记录静息阈值及中枢传导时间的变化。结果 患者经治疗后,HAMD、HAMA、UPDRS、UPDRS II、UPDRS III 评分明显降低,ADL 评分明显增高;而 UPDRS I、MMSE 评分无明显变化,患者的静息阈值和中枢传导时间无明显变化。结论 rTMS 能够改善帕金森叠加患者的临床症状,尤其是患者的抑郁及焦虑情绪、运动功能及日常生活活动能力,副作用小,其机制可能与皮质兴奋性的改变无关。rTMS 是一种有潜力的治疗帕金森叠加综合征的方法。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 帕金森叠加综合征; 疗效; 运动诱发电位

The effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson's plus syndrome

WANG Ming-wei, GU Ping, LI Yan-min, MA Xiao-wei, GUO Ji-hong, SUN Hai-min, MENG Li. * Brain Aging and Cognitive Neuroscience Laboratory of Hebei Province, Department of Neurology, The First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China

【Abstract】 **Objective** To study the effects of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) on Parkinson's plus syndrome (PPS). **Methods** Fifteen in-patients with PPS were studied between 2005 and 2008. The patients received 1 Hz rTMS at an intensity 30% over the threshold. The rTMS was applied on the hand representative area of the bilateral first motor cortex, 50 stimulations on each side, 5 arrays, for 5 min, once daily for 15 d. Hamilton's depression scale (HAMD), Hamilton's anxiety scale (HAMA), the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS, which can be subdivided into UPDRS I, UPDRS II and UPDRS III), an activities of daily living scale (ADL), the mini-mental state examination (MMSE) and motor evoked potential (MEP) were assessed before and immediately after 15 d of rTMS treatment. **Results** Average HAMD, HAMA, UPDRS, UPDRS II and UPDRS III scores all decreased, and ADL scores increased significantly after treatment, while UPDRS I and MMSE scores were unchanged before and after treatment. No significant changes in resting motor threshold or central motor conduction time of the MEP were observed after rTMS treatment. **Conclusion** Clinical symptoms of PPS patients improved after rTMS treatment and side effects were few. Depression, anxiety, motor function and ability in the activities of daily living improved greatly. Repeated transcranial magnetic stimulation is a potential treatment for PPS patients. There may be no correlation between the effective mechanism of rTMS and cortex excitation.

【Key words】 Repeated transcranial magnetic stimulation; Parkinson's plus syndrome; Therapeutic effects; Motor evoked potential

帕金森叠加综合征(Parkinson's plus syndrome, PPS)是既具有帕金森病(Parkinson's disease, PD)临床表现,又具有其他神经系统病变特征的一组神经系统变性疾病,临床特征表现为自主神经功能障碍、帕金森

综合征、小脑症状和锥体束征。PPS 主要包括进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy)、Shy-Drager 综合征(Shy-Drager syndrome)、橄榄体桥脑小脑萎缩(olivopontocerebellar atrophy, OPCA)、纹状体黑质变性等。OPCA 以小脑性共济失调为主要表现,常见步态性共济失调伴肢体共济失调、共济失调性构音障碍,有时出现眼球震颤和辨距不良、吞咽困难等。Shy-Drager 综合征以自主神经功能障碍为主,包括直立性低血压、性功能障碍等。目前,PPS 的病因及发病机制

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.09.011

基金项目:河北省卫生厅跟踪项目(GL200618)

作者单位:050031 石家庄,河北医科大学第一医院神经内科(王铭维、顾平、李艳敏、马晓伟、郭记宏、孙海民、孟莉);河北省脑老化与认知神经科学重点实验室(王铭维、顾平、李艳敏、马晓伟)

不明,尚无有效的治疗方法。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)技术现已应用于 PD、抑郁症等神经系统疾病,并取得了较好的疗效^[1,2]。研究证实, rTMS 能够改变脑内单胺类递质水平及皮质兴奋性^[3-5],从而达到治疗 PD、抑郁症及肌张力障碍性疾病的目的。但鲜见 rTMS 治疗 PPS 的文献报道。本研究拟从治疗的角度探讨 rTMS 对 PPS 的有效性。

对象及方法

一、研究对象

收集 2005 年至 2008 年入住我院的 PPS 患者 15 例, PPS 的诊断由神经内科主任医师根据患者的临床症状及辅助检查作出,符合 Gilman 等^[6]报道的诊断标准。

15 例 PPS 患者中,诊断为 OPCA 11 例, Shy-Drager 综合征 4 例;男 5 例,女 10 例;年龄 44 ~ 78 岁,平均(62.0 ± 9.0)岁;病程(2.3 ~ 21.0)年,平均(6.5 ± 4.4)年;统一帕金森病评定量表^[7](Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)评分为 42 ~ 102 分,平均(66.3 ± 19.2)分。所有患者体内无金属植入物。

二、治疗方法

1. 常规治疗:维持原剂量抗 PD 药物口服,注意每次评定前 12 h 内暂停服抗 PD 药物。

2. rTMS 疗法:应用丹麦维迪公司产 MagPro X100 磁刺激仪,最大磁场强度为 4.2 T。采用 MC-B70 Butterfly“8”字形线圈,单侧内径 10 mm,外径 50 mm。线圈位置距离头皮 1 cm,与头皮相切。刺激强度为阈上 30%,刺激部位在双侧的第一运动皮质手代表区(M1 Hand),频率为 1 Hz,每侧 50 个刺激,分为 5 个刺激序列,每个序列间隔 1 min,每次 5 min,每天 1 次,15 d 为 1 个疗程。磁刺激治疗期间不调整药物,也不加用其他治疗。

三、评定方法

所有评定均在上午进行。

1. 抑郁、焦虑状态评定:采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale, HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)^[8]评定患者 rTMS 治疗前及治疗 15d 后的抑郁、焦虑状态。

2. 功能评定: rTMS 治疗前及治疗 15 d 后,采用 UPDRS^[7]评价 PPS 患者的临床症状,该量表包括 UPDRS I (精神、行为和情绪)、UPDRS II (日常生活能力)和 UPDRS III (运动功能)三部分;日常生活活动力量表(Activities of Daily Living Scale, ADL)^[8]评价患者的日常生活活动能力;简易智力量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)^[7]评价患者的智力状态。HAMD、HAMA、UPDRS、ADL、MMSE 评估均由 2 名经过培训的神经内科医师进行。

3. 运动诱发电位的测定: rTMS 治疗前及治疗 15 d 后检测患者双上肢运动诱发电位(motion evoked potential),记录静息阈值(relaxed motor threshold, RMT)及中枢传导时间(central motor conduction time, CMCT)的变化。RMT 是指在放松状态下刺激小指展肌代表区,10 次刺激中 5 次可使静息状态下的小指展肌产生波幅 50 mV 以上运动诱发电位的最小磁刺激强度;CMCT 是指在肌肉静息状态下,以 130% RMT 磁刺激强度先后刺激运动皮质以及第 7 颈髓,分别在小指展肌记录皮质潜伏期和脊髓潜伏期,两潜伏期的差值即为 CMCT。

4. 观察并记录 rTMS 治疗中出现的副作用。

四、统计学分析

应用 SPSS 11.5 版软件包进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前、后数据比较采用配对 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、rTMS 治疗前、后患者各量表评分的比较

rTMS 治疗后 HAMD、HAMA、UPDRS、UPDRS II、UPDRS III 评分明显降低,ADL 评分明显增高,而 UPDRS I、MMSE 评分无明显变化,见表 1。

二、rTMS 治疗前、后患者上肢运动诱发电位 RMT 及 CMCT 的变化

患者治疗前、后 RMT 及 CMCT 比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

三、副作用的观察

治疗过程中,有 1 例患者在磁刺激后出现一过性头痛,磁刺激停止后很快消失,不影响继续治疗,查体无血压增高等表现。

表 1 rTMS 治疗前、后患者各量表评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

| 评定时间 | <i>n</i> | HAMD 评分 | HAMA 评分 | UPDRS 评分 | UPDRS I 评分 | UPDRS II 评分 | UPDRS III 评分 | ADL 评分 | MMSE 评分 |
|-----------|----------|------------------------|------------------------|--------------------------|------------|-------------------------|------------------------|--------------------------|------------|
| 治疗前 | 15 | 19.7 ± 10.1 | 13.7 ± 4.5 | 66.3 ± 19.2 | 3.5 ± 1.9 | 25.8 ± 9.7 | 36.9 ± 10.4 | 53.0 ± 29.0 | 26.6 ± 4.0 |
| 治疗 15 d 后 | 15 | 9.3 ± 4.7 ^a | 8.1 ± 2.7 ^a | 49.5 ± 18.1 ^a | 3.3 ± 1.8 | 20.1 ± 8.4 ^a | 26.1 ± 10 ^a | 65.0 ± 27.0 ^a | 26.9 ± 3.7 |

注:与治疗前比较,^a $P < 0.01$

表 2 rTMS 治疗前、后患者上肢运动诱发电位 RMT 及 CMCT 的变化($\bar{x} \pm s$)

| 测定时间 | n | RMT(%) | CMCT(ms) |
|-----------|----|--------------|-------------|
| 治疗前 | 15 | 46.00 ± 6.00 | 7.35 ± 0.91 |
| 治疗 15 d 后 | 15 | 46.00 ± 5.00 | 7.62 ± 0.94 |

讨 论

PPS 是一种病因尚不明确、少见的神经系统变性疾病,主要病理改变是纹状体、黑质、蓝斑、下橄榄体、脑桥核、迷走神经背核、小脑浦肯野细胞、脊髓的中间外侧核和 Onuf 神经元丧失伴胶质细胞增生^[9]。有报道证实,金刚烷胺对 OPCA 治疗可能有效^[10],但目前尚缺乏统一、有效的治疗手段。

rTMS 应用脉冲磁场作用于脑组织,诱发一定强度的感生电流,使神经细胞去极化并产生诱发电位,是一种新的无痛无创性并直接刺激大脑皮质神经元的神经生理技术,安全性好,是治疗 PD 的有效方法。近年来,rTMS 开始用于治疗神经系统疾病,并取得了较好的效果。有研究发现,rTMS 对 PD 患者的运动功能及抑郁、认知等非运动功能均有良好的改善作用^[11]。本研究将低频 rTMS 用于治疗 PPS,初步证实了 rTMS 对 PPS 有效。UPDRS II 及 UPDRS III 评分主要反映患者日常生活活动能力及运动功能,rTMS 治疗后,患者 UPDRS II 及 UPDRS III 评分显著降低,ADL 得分提高,提示其运动功能及日常生活活动能力有改善。

本研究还发现,PPS 患者多伴有抑郁、焦虑情绪,治疗前 HAMD、HAMA 评分分别为(19.7 ± 10.1)和(13.7 ± 4.5)分,rTMS 治疗后,这两项评分均明显降低,提示患者的抑郁、焦虑情绪有显著改善。前额叶及边缘系统一直被认为是重要的情感调节区。有研究发现,前额部给予 rTMS,能够降低抑郁症患者的 HAMD 评分,改善抑郁症状,在短期内有一定的疗效^[5];其机制可能是 rTMS 通过调节神经递质及其受体、下丘脑-垂体-甲状腺素轴而起到抗抑郁的作用^[12-15]。而在本研究中,刺激部位位于双侧 M1-Hand 区,患者的情绪也得到了很大改善,可能与皮质区域之间的网络联系有关。

关于 rTMS 改善 PPS 患者临床症状的机制,目前少有报道。rTMS 对中枢神经系统的治疗机制,我们推测与以下因素有关:①rTMS 能够促进神经生长及增加突触的数目,从而改善神经元的功能。目前已知 rTMS 对中枢神经和周围神经损伤均有疗效,且有促进神经生长和神经突触形成的作用^[16]。我们的前期研究也发现,频率为 1 Hz 的 rTMS 能够增加 PC12 细胞突起的数目和长度,从而促进 PC12 细胞的分化并分泌多巴

胺^[17],改善细胞功能。②rTMS 通过上调某些蛋白的表达来改善神经元的功能。动物实验表明,rTMS 能上调 PD 模型鼠纹状体区囊泡单胺转运蛋白 2、突触体素和黑质区脑源性神经生长因子的表达,使多巴胺释放增加,达到改善神经元功能的目的^[18,19]。

RMT 是反映运动皮质神经细胞静息膜电位的电生理指标;CMCT 表示皮质脊髓通路的神经冲动快速到达 α-运动神经元的时间,是反映皮质脊髓神经元轴突最大传导速度的直接指标,两者均用于研究大脑皮质的兴奋性,目前被广泛用来评定皮质运动神经元的兴奋性。本研究通过观察 rTMS 治疗前、后上肢运动诱发电位的变化,发现 rTMS 后 PPS 患者 RMT 及 CMCT 无明显变化,推测 rTMS 可能不是通过改变皮质兴奋性而改善 PPS 症状。国外已有报道证实,PPS 的运动诱发电位皮质静息期(cortical silent period)变化不同于 PD,这种差异提示 PPS 和 PD 的皮质功能失调并不一致,推测可能与 PPS 的皮质病理改变与 PD 不同有关^[20]。因此,尽管 PPS 在临床症状上与 PD 有很多相似之处,在发病机制上可能完全不同。Hierholzer 等^[21]的研究发现,PPS 患者多巴胺 D₂受体较 PD 患者少,这种现象亦在病理学上得到确认,证实了 PPS 与 PD 发病机制的不同。

rTMS 的安全性目前已经得到确认,仅有少数报道观察到 rTMS(10 Hz)可以引起刺激部位局部不适^[22]。本研究中,仅一例患者出现一过性头痛,且很快消失,不影响进一步的治疗。

综上所述,rTMS 是一种安全、无创、有效的物理疗法,能改善 PPS 患者的运动功能、日常生活活动能力及焦虑、抑郁情绪,短期效果较好,具体机制尚有待进一步探讨。由于本研究病例数较少,未进行远期疗效观察,尚需要大样本的临床研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Epstein CM, Evatt ML, Funk A, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2007, 18: 2189-2194.
- [2] Helmich RC, Siebner HR, Bakker M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2006, 248: 84-96.
- [3] Bornke Ch, Schulte T, Przuntek H, et al. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus acute levodopa challenge in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl*, 2004, 68: 61-67.
- [4] Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, et al. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004, 19: 833-842.
- [5] 张鸿, 刘春风, 戴永萍, 等. 低频重复经颅磁刺激对帕金森病患者运动皮质兴奋性的影响探讨. *中国临床神经科学*, 2005, 13: 131-

- 139.
- [6] Gilman S, Low PA, Quinn N, et al. Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 1999, 163:94-98.
- [7] 王拥军, 邓亚仙, 曲辉, 等. 神经病学临床评定量表. 北京: 中国友谊出版公司, 2005:25-456.
- [8] 汪向东, 王希林, 马弘. 心理卫生评定量表手册. 北京: 中国心理卫生杂志社, 1999:220-253.
- [9] Fahn S. New approaches in the management of hyperkinetic movement disorders. *Adv Exp Med Biol*, 1977, 90:157-173.
- [10] Botez MI, Botez-Marquard T, Elie R, et al. Amantadine hydrochloride treatment in olivopontocerebellar atrophy: a long-term follow-up study. *Eur Neurol*, 1999, 41:212-215.
- [11] 李艳敏, 顾平, 王铭维, 等. 帕金森病抑郁的临床特征、影响因素及治疗. *临床荟萃*, 2008, 23:1535-1538.
- [12] Garcia-Toro M, Mayoi A, Arnillas H, et al. Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *J Affect Disor*, 2001, 64:271-275.
- [13] Zangen A, Hyodo K. Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport*, 2002, 13:2401-2405.
- [14] Ben-Schachar D, Grazawi H, Riboyad-Lerin J, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT receptor characteristics in rat brain. *Brain Res*, 1999, 816:78-83.
- [15] Szuba MP, Reardon TP, Rai AS, et al. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry*, 2001, 50:22-27.
- [16] 纽竹, 张通, 方定华, 等. 经颅磁刺激在急性脑梗死运动功能康复中的作用. *中国康复理论与实践*, 2001, 7:16-18.
- [17] 崔冬生, 顾平, 刘力, 等. 低频磁刺激对 PC12 细胞分化的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27:728-731.
- [18] 王全懂, 董巧云, 顾平, 等. 重复经颅磁刺激对帕金森模型小鼠纹状体 VMAT-2 和 SYN 表达的影响. *第三军医大学学报*, 2008, 30:322-325.
- [19] 董巧云, 顾平, 王全懂, 等. 经颅磁刺激对帕金森病小鼠黑质区多巴胺能神经元及脑源性神经营养因子表达的影响. *第二军医大学学报*, 2008, 29:245-249.
- [20] Löscher WN, Stampfer-Kountchev M, Sawires M, et al. Abnormal responses to repetitive transcranial magnetic stimulation in multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2007, 22:174-178.
- [21] Hierholzer J, Cordes M, Venz S, et al. Loss of dopamine-D2 receptor binding sites in Parkinsonian plus syndromes. *J Nucl Med*, 1998, 39:954-960.
- [22] Hansen PE, Videbeck P, Clemmensen K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as add-on antidepressant treatment. The applicability of the method in a clinical setting. *Nord J Psychiatry*, 2004, 58:455-457.

(收稿日期:2008-09-27)

(本文编辑:吴倩)

· 临床研究 ·

电针加经皮神经电刺激结合吞咽康复训练治疗假性延髓麻痹吞咽障碍

周国赢 周国胜 靳建宏 王清华

【摘要】 目的 观察电针加经皮神经电刺激结合吞咽康复训练治疗假性延髓麻痹吞咽障碍的效果。方法 将 169 例假性延髓麻痹吞咽障碍患者随机分为治疗组 85 例和对照组 84 例, 2 组在各方面均具有齐同可比性。对照组给予内科常规治疗和吞咽康复训练, 治疗组在此基础上给予电针治疗和经皮神经电刺激治疗, 15 d 为 1 个疗程, 连续治疗 2 个疗程。每个疗程结束后统计疗效。结果 治疗组在改善吞咽功能、减轻吞咽障碍、提高治疗效果方面均显著优于对照组 (均 $P < 0.05$), 并且其作用具有累积性和稳定性。结论 电针结合经皮神经电刺激治疗能显著、持续改善假性延髓麻痹吞咽障碍患者的吞咽功能, 有助于提高治疗效果。

【关键词】 电针; 经皮神经电刺激; 假性延髓麻痹; 吞咽障碍

脑血管疾病及脑外伤患者经常并发假性延髓麻痹 (pseudobulbar paralysis, PBP), 影响患者的吞咽及言语表达, 造成身心痛苦, 阻碍其进一步康复。现有资料显示, 对于假性延髓麻痹没有特效的治疗手段^[1]。我们从 2000 年至 2007 年, 在内科常规治疗和吞咽康复训练的基础上, 运用电针结合经皮神经

电刺激治疗假性延髓麻痹, 在改善患者吞咽障碍方面取得了显著疗效。现报道如下。

资料与方法

一、纳入标准

参照 1995 年全国第 4 届脑血管疾病学术会议通过的诊断标准^[2]; 饮水呛咳、吞咽困难、构音障碍、声音嘶哑, 咽反射存在, 伴有病理性脑干反射及情感障碍等, 系双侧皮质及皮质脑干束的上运动神经元受损。选择年龄 30 ~ 75 岁, 病程 > 10 d, 神志清楚, 能配合治疗, 愿意签署知情同意书的患者。排除标

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.09.012

作者单位:453100 卫辉, 新乡医学院第一附属医院康复医学科(周国赢), 神经外科(周国胜), 放射科(王清华); 新密市中医院神经内科(靳建宏)