

## · 临床研究 ·

# 高频及低频重复经颅磁刺激治疗不同类型帕金森病的疗效观察

郑秀琴 于苏文 陈升东 蒋建波

**【摘要】目的** 分析高频及低频重复经颅磁刺激(rTMS)分别对强直型及震颤型帕金森病(PD)的治疗作用及机理。**方法** 69例PD患者各分别接受高频(5Hz)及低频(0.5Hz)rTMS治疗,采用UPDRS评分、运动功能试验及运动诱发电位检查等分别评价疗效。**结果** 32例以强直为主要表现的PD患者经高频rTMS治疗后UPDRS总分较治疗前均显著降低(均 $P < 0.01$ ),运动功能试验明显改善( $P < 0.01$ ),运动诱发电位静息阈值明显改善( $P < 0.01$ );37例以震颤为主要表现的PD患者经低频rTMS治疗结束后UPDRS总分较治疗前均显著降低(均 $P < 0.01$ ),运动功能试验明显改善( $P < 0.01$ ),运动诱发电位静息阈值明显改善( $P < 0.01$ )。**结论** 高频rTMS对PD强直型效果优于震颤型,而低频rTMS对震PD颤型效果优于强直型。

**【关键词】** 帕金森病; 经颅磁刺激; 运动诱发电位

**Treating Parkinson's disease with high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a clinical study** ZHENG Xiu-qin, YU Su-wen, CHEN Sheng-dong, JIANG Jian-bo. Department of Neurology, 102nd Hospital of the PLA, Changzhou 213003, China

Corresponding author: YU Su-wen, Email: ysw102@sina.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) at high and low frequency for the rigidity and tremors of Parkinson's disease (PD). **Methods** Sixty-nine patients with PD received rTMS at 5 Hz or 0.5 Hz. The efficacy was assessed using the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS), motor function tests and motor evoked potentials (MEPs). **Results** Thirty-two patients with rigidity from PD received 5 Hz rTMS therapy, and their UPDRS total scores decreased significantly. Their motor function test results improved significantly and their MEP relaxed motor thresholds were significantly elevated. Thirty-seven patients with tremors from PD received 0.5 Hz rTMS therapy, and their UPDRS total scores were significantly decreased. Their motor function test results improved significantly and their MEP relaxed motor thresholds were significantly elevated. **Conclusion** High frequency rTMS may improve the symptoms of patients with PD rigidity and low frequency rTMS may improve the symptoms of patients with PD tremors.

**【Key words】** Parkinson's disease; Transcranial magnetic stimulation; Motor evoked potentials

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是由于黑质多巴胺能神经元数目减少导致的运动障碍疾病,多巴胺替代疗法是药物有效治疗PD的基础,但随着病程进展逐渐衰退,部分患者对多巴胺治疗不能耐受<sup>[1]</sup>。近年来,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)方法作为一种非侵袭性的神经调控方法,已应用于神经康复治疗,它可在了解个体症状及神经病理生理的基础上,通过合理选择性地调控大脑皮质某些区域的功能,达到治疗目的。笔者早期研究发现<sup>[2]</sup>,5 Hz高频rTMS可使PD患者运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)的各项指标明显好转,PD患者运动功能评分改善,同时也发现高频rTMS治疗以强直和运动减少症状为主患者的疗效优于以震

颤症状为主的患者,而低频rTMS对不同类型PD患者的治疗效果及其与高频rTMS的疗效比较尚未见报道。本研究通过观察高频(5 Hz)及低频(0.5 Hz)rTMS疗法分别治疗强直型和震颤型PD患者的近期疗效,旨在探讨rTMS治疗帕金森病的参数及疗效。

## 资料及方法

### 一、一般资料及分组

入选标准:①符合英国(the United Kingdom, UK)帕金森病协会脑库(UK脑库)制订的原发性PD临床诊断标准<sup>[3]</sup>;②患者或家属签署知情同意书。

排除标准:①帕金森综合征(包括外伤性、肿瘤性、药源性、中毒性、血管性及脑积水等)及帕金森叠加综合征;②严重持续性静止性震颤的PD患者;③既往有癫痫病史者;④安装有心脏起搏器等金属内置物者;⑤系统性疾病失代偿期患者;⑥CT或MRI显示纹

状钙化、纹状体腔隙性梗死、脑积水和脑白质异常者。

选取 2008 年 3 月至 2011 年 3 月本院神经科收治且符合上述标准的 PD 患者 69 例,根据患者的主要症状将 PD 患者分为强直型组和震颤型组,其中强直型组患者 32 例,临床表现以强直症状为主,平均年龄( $60.31 \pm 5.23$ )岁,平均病程( $6.01 \pm 3.25$ )年;震颤型组患者 37 例,临床表现以震颤症状为主,平均年龄( $60.98 \pm 6.46$ )岁,平均病程( $5.98 \pm 2.69$ )年。上述 2 组患者在性别、年龄构成及病程等方面经统计学比较分析,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。本研究获本院医学伦理委员会批准。

## 二、研究方法

### (一) 治疗方法

所有患者均接受高频 rTMS 治疗 1 个疗程,结束后间隔 6 个月,再接受低频 rTMS 治疗 1 个疗程。

1. 高频 rTMS 治疗:以 5 Hz 高频 rTMS 刺激入选者四肢运动区,磁场强度为 110% 静息阈值,每序列 20 次脉冲,每日 80 个序列,序列间隔 10 s,隔天 1 次,10 次 1 个疗程。每例患者共治疗 1 个疗程。

2. 低频 rTMS 治疗:以 0.5 Hz 低频 rTMS 刺激入选者四肢运动区,磁场强度为 110% 静息阈值,每序列 20 次脉冲,每日 80 个序列,序列间隔 10 s,每天 1 次,10 次 1 个疗程。每例患者共治疗 1 个疗程。

### (二) 评价方法

全部患者于 rTMS 治疗前 24 h 内和 1 个疗程结束后 24 h 内分别进行统一帕金森病评定量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)<sup>[4]</sup>评分、临床运动功能及 MEP 评价。在 rTMS 治疗期间,维持抗 PD 药物原剂量口服。所有检查均在上午进行,嘱患者每次检查前 12 h 内暂停服抗 PD 药物。

1. 疗效评价指标:① UPDRS 评分:采用统一印制的正规的 UPDRS 评分量表记录 UPDRS 总分。由临床经验丰富的主治医师,从精神、行为和情感,日常生活,运动检查等方面进行评分,最后计算各项得分之和,症

状越重,评分越高。治疗前、后在相同条件下由同一位医生进行评分。② 计时运动检测:患者用右手食指以最快的速度往复敲击桌面上相距 24 cm 的 2 个固定点,记录 1 min 所按下的次数,试验重复 2 次,取其平均值。③ 10 m 折返运动测试:记录患者从起身、行走 10 m、转身到重新坐下所用的时间,试验重复 2 次,取 2 次所用时间的平均值。④ MEP 检测:检查其主要受累侧肢体拇短展肌记录 MEP 静息阈值(resting motor threshold, RMT),测量 5 次,计算平均值。

2. 症状改善疗效评定:在 rTMS 治疗前、后分别采用改良 Webster 症状评分表<sup>[5]</sup>对 PD 患者症状改善疗效进行评分,治疗后改善 25% 以下为无效,26% ~ 50% 为有效,51 ~ 75% 为显效,75% 以上为特别显效。

### 三、统计学处理

应用 SPSS 11.0 版统计软件进行数据处理,数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,2 组患者治疗前后比较采用配对 *t* 检验;分类资料统计,由于 2 组的样本数均 < 40 例,因此 2 个改善率的比较直接精确概率法检验; $P < 0.05$  认为差异有统计学意义。

## 结 果

### 一、疗效评价指标比较

69 例 PD 患者均完成整个治疗。

1. 强直型组:32 例以强直症状为主的 PD 患者,经高频 rTMS 治疗结束后,UPDRS 总分较治疗前显著降低,且差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );计时运动的平均次数显著增加( $P < 0.01$ );10 m 折返运动平均用时较治疗前明显减少( $P < 0.01$ );MEP 的 RMT 较治疗前亦明显降低( $P < 0.01$ )。经低频 rTMS 治疗结束后,UPDRS 总分、1 min 计时运动次数、10 m 折返运动时间及 MEP 的 RMT 与治疗前比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。详见表 1。

2. 震颤型组:37 例以震颤症状为主的 PD 患者,经高频 rTMS 治疗结束后,UPDRS 总分、1 min 计时运动次数和 10 m 折返运动时间与治疗前比较,差异均无统

表 1 强直型和震颤型 PD 患者经高频和低频 rTMS 治疗前、后的各项指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 例数 | 高频 rTMS 治疗                |                           |                            | 低频 rTMS 治疗                |                           |                           |                            |                           |
|------|----|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
|      |    | UPDRS 总分<br>(分)           | 计时运动<br>次数(次)             | 折返运动<br>时间(s)              | MEP 的 RMT<br>(%)          | UPDRS 总分<br>(分)           | 计时运动<br>次数(次)             | 折返运动<br>时间(s)              | MEP 的 RMT<br>(%)          |
| 强直型组 |    |                           |                           |                            |                           |                           |                           |                            |                           |
| 治疗前  | 32 | 40.20 ± 7.85              | 35.60 ± 9.12              | 35.40 ± 20.18              | 55.50 ± 7.20              | 40.82 ± 8.12              | 36.10 ± 8.96              | 34.92 ± 19.35              | 54.70 ± 5.50              |
| 治疗后  | 32 | 34.29 ± 6.62 <sup>a</sup> | 45.62 ± 9.30 <sup>a</sup> | 29.58 ± 18.63 <sup>a</sup> | 46.30 ± 4.00 <sup>a</sup> | 39.29 ± 6.15              | 37.82 ± 9.11              | 33.05 ± 17.55              | 53.90 ± 4.60              |
| 震颤型组 |    |                           |                           |                            |                           |                           |                           |                            |                           |
| 治疗前  | 37 | 41.01 ± 8.20              | 36.82 ± 9.03              | 33.28 ± 15.68              | 33.60 ± 4.80              | 41.05 ± 7.28              | 36.43 ± 7.49              | 35.15 ± 14.75              | 34.20 ± 5.10              |
| 治疗后  | 37 | 41.84 ± 6.54              | 38.11 ± 8.76              | 32.96 ± 17.89              | 30.80 ± 5.60 <sup>b</sup> | 33.24 ± 7.45 <sup>a</sup> | 46.67 ± 9.85 <sup>a</sup> | 28.23 ± 16.59 <sup>a</sup> | 43.90 ± 5.90 <sup>a</sup> |

注:与治疗前比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$

计学意义( $P > 0.05$ );而 MEP 的 RMT 较治疗前有所降低( $P < 0.05$ )。经低频 rTMS 治疗结束后,UPDRS 总分较治疗前显著降低,且差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),计时运动的平均运动次数显著增加( $P < 0.01$ );10 m 折返运动平均用时较治疗前明显较少( $P < 0.01$ );而 MEP 的 RMT 较治疗前明显增高( $P < 0.01$ )。详见表 1。

## 二、症状改善的疗效比较

应用改良 Webster 症状评分表进行疗效评分:强直型组患者经高频 rTMS 治疗后,有效者为 24 例,无效者为 8 例;经低频 rTMS 治疗后有效者为 13 例,无效者为 19 例。震颤型组患者经高频 rTMS 治疗后,有效者为 14 例,无效者为 23 例;经低频 rTMS 治疗后有效者为 32 例,无效者为 5 例。经直接精确概率法检验,高频 rTMS 治疗对强直型的有效率明显高于震颤型,而低频 rTMS 对震颤型的有效率明显高于强直型,且差异均有统计学意义( $P < 0.01$ )。详见表 2。

表 2 2 组患者高频和低频 rTMS 治疗的疗效比较

| 组别   | 例数 | 高频 rTMS 治疗 |           |                   | 低频 rTMS 治疗 |           |                   |
|------|----|------------|-----------|-------------------|------------|-----------|-------------------|
|      |    | 有效<br>(例)  | 无效<br>(例) | 有效率<br>(%)        | 有效<br>(例)  | 无效<br>(例) | 有效率<br>(%)        |
| 强直型组 | 32 | 24         | 8         | 75.0 <sup>a</sup> | 13         | 19        | 40.6 <sup>a</sup> |
| 震颤型组 | 37 | 14         | 23        | 37.8              | 32         | 5         | 86.5              |

注:与震颤型组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$

## 三、不良反应情况

所有患者治疗过程中未出现严重的不良事件,3 例 PD 患者(1 例为强直型患者,2 例为震颤型患者,此 3 例患者未计算在总数 69 例之内,本研究实际入组 72 例患者)因高频 rTMS 治疗后出现头痛症状而未能坚持疗程,退出入组。个别患者出现一过性头痛,发生在刺激强度较高时,调整刺激强度后症状消失。

## 讨 论

rTMS 是利用时变磁场作用于大脑皮层产生感应电流改变皮层神经细胞的动作电位,从而影响脑内代谢和神经电活动的生物刺激技术。不同频率刺激可导致双向结果,低频刺激( $\leq 1$  Hz)抑制局部皮质兴奋性并导致局部脑血流和代谢的降低;高频刺激( $> 5$  Hz)提高局部皮质兴奋性,增加局部脑血流和代谢<sup>[6]</sup>。有研究显示,rTMS 的这种调节作用不只局限于刺激线圈下方的皮质,而且通过皮质、皮质-皮质纤维联系,对远部皮质及皮质下区域(包括基底节)产生调节作用;rTMS 还可改变神经递质释放、经突触的传递效率,也可影响信号传导途径和基因转录等环节<sup>[7]</sup>。

rTMS 疗效与很多因素相关,主要取决于刺激靶点及刺激参数,包括频率、强度、每序列脉冲数、序列数、序列间隔时间、线圈的形状及方向等。刺激靶点和频

率是决定临床疗效的最主要因素;刺激脉冲数及刺激强度与局部皮质兴奋性持续时间的长短有关;重复刺激多个序列可产生持续蓄积的临床效果<sup>[7-8]</sup>。rTMS 对 PD 患者的运动症状、情绪及运动并发症(异动症)等有一定的治疗效果,高频刺激 M1 区主要改善运动迟缓及精细运动,大部分研究显示改善是整体的而非局限于刺激对侧或某一肢体;低频多次刺激 M1 区主要缓解不自主运动及对异动症有显著治疗作用,使皮质内抑制正常化。高频刺激左侧背外侧前额(the dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)可改善患者抑郁情绪和异动症;刺激辅助运动区(supplemental motor area, SMA)结果尚不完全一致。最近有 Meta 分析<sup>[9]</sup>显示,低频和高频 rTMS 的 UPDRS 总分比假刺激降低,真、假刺激组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明高频刺激可显著缓解 PD 患者的运动症状,而低频刺激则无明显改善。

由于本研究属于探索性研究,病例数较少,因此采用了两阶段的交叉设计,每个阶段进行 1 个周期的 rTMS。为避免 2 个 rTMS 周期的先后顺序对研究结果的影响,本研究在 2 个 rTMS 周期期间增加了 6 个月的治疗“洗脱期”。Lomarev 等<sup>[10]</sup> 研究报道,rTMS 对 PD 患者运动障碍症状的疗效一般不超过 3 个月,提示本研究 2 个阶段的交叉设计中第 1 阶段的 rTMS 对第 2 阶段 rTMS 的影响是可以忽略的。另外,高频或低频 rTMS 治疗帕金森病国内外均有报道和研究,因此,虽然是 2 种不同类型的治疗方法应用于临床研究,是符合医学临床研究的伦理学要求的。

本课题组前期的研究显示<sup>[11]</sup>,健康对照组 MEP 的 RMT 为(45.86 ± 6.37)%。本研究中,强直型 PD 患者治疗前 MEP 的 RMT 为(55.50 ± 7.20)% ,明显高于健康对照组,提示强直型 PD 患者皮质兴奋性降低或被抑制,经 5 Hz 高频 rTMS 治疗后,其 MEP 的 RMT 恢复至(46.30 ± 4.00)% ,UPDRS 总分也明显降低,运动功能试验评分也明显好转;而 0.5 Hz 低频 rTMS 治疗后未见明显效果,提示对于强直型 PD 患者,高频 rTMS 较低频 rTMS 治疗更能显著提高 PD 患者皮质兴奋性和改善其运动功能,这与国外的研究一致<sup>[12-13]</sup>。而震颤型 PD 患者治疗前 MEP 的 RMT 为(33.60 ± 4.80)% ,明显低于健康对照组的(45.86 ± 6.37)% ,提示震颤型 PD 患者皮质兴奋性增加,经高频 rTMS 治疗后,其局部皮质兴奋性更高,使得 MEP 的 RMT 进一步降低为(30.80 ± 5.60)% ,患者 UPDRS 总分及运动功能评分非但没有改善,反而有所加重,但此效应与治疗前相比无统计学意义。但是震颤型 PD 患者经 0.5 Hz 低频 rTMS 治疗后,其增高的皮层兴奋性被抑制,RMT 较治疗前明显增加,UPDRS 总分及运动功能评分也得到明显改善。考

虑与其产生的病理生理机制有关,强直和震颤产生的病理生理机制并不相同。静止性震颤是由于肢体的协同肌和拮抗肌连续发生节律性收缩与松弛所致。其产生与基底节-丘脑-皮质环路的震荡活动关系密切,推测黑质-纹状体多巴胺能纤维变性使这一环路中的具有节律性发放活动的神经元活动增强并同步化,最后通过运动皮质的节律性兴奋而产生震颤。强直表现为促动肌和拮抗肌肌张力均增高,其机制不清。有学者分析基底节传出系统影响网状脊髓束,使 I a、I b 中间神经元变化而产生肌强直现象。强直型患者病变发展快,更容易合并抑郁,认知缺损、自主神经症状等非运动症状,病情较重<sup>[14]</sup>。

总之,本研究结果表明,5 Hz 的高频 rTMS 治疗可显著改善强直型 PD 患者的临床症状,而震颤型 PD 患者更适合采用低频 rTMS 治疗,这为经颅磁刺激在 PD 患者治疗中的应用提供一种更细化治疗方案。rTMS 作为一种非侵袭性的神经调控方法,极有希望成为新时代广泛应用于临床的重要治疗工具,但需更多研究通过神经电生理、影像学及临床疗效学评价综合分析判断。

#### 参 考 文 献

- [1] Yasuda T, Mochizuki H. Recent advances in cell and gene therapies for Parkinson's disease. *Nippon Rinsho*, 2009, 67: 1429-1438.
- [2] 于苏文, 郑秀琴, 陈红霞, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病临床疗效观察. *东南国防医药*, 2010, 12: 109-111.
- [3] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of

100 cases. *JNNP* 1992; 55: 181-184.

- [4] 钱若兵. 帕金森病的 UPDRS 评分分析. 立体定向和功能性神经外科杂志, 2000, 13: 92-94.
- [5] 陈炳桓. 功能性及立体定向神经外科学. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 1988: 20-21.
- [6] Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord*, 2009, 24: 357-363.
- [7] Maertens de Noordhout A. General principles for clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin*, 2006, 36: 97-103.
- [8] Lefaucheur JP. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119: 2179-2184.
- [9] 王丹, 顾平, 翟俊霞. 经颅磁刺激治疗帕金森病的 Meta 分析. *中华物理医学与康复杂志*, 2010, 32: 596-601.
- [10] Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, et al. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Movement Disord*, 2006, 21: 325-331.
- [11] 郑秀琴, 于苏文. 帕金森病患者治疗前后运动诱发电位的临床研究. *现代电生理学杂志*, 2009, 16: 204-207.
- [12] Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2008, 23: 1524-1531.
- [13] Khedr E, Farweez H, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*, 2003, 10: 567-572.
- [14] Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, et al. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res*, 2004, 318: 121-134.

(修回日期: 2012-10-26)

(本文编辑: 汪 玲)

· 外刊摘英 ·

## Biomechanical mechanisms for chronic discogenic back pain

**BACKGROUND AND PURPOSE:** Closely linked to discogenic back pain are annulus fissures and the ingrowth of nerves and blood vessels. As fluid pressure normally extends from the nucleus into the inner and middle annulus, it would be expected to collapse any blood vessel. Reduced pressure within a fissure could, therefore, provide a route for ingrowth of blood vessels and nerves. In addition, proteoglycans have been shown to inhibit the growth of nerves. Any loss of proteoglycans from within an annulus fissure may therefore increase their attractiveness to ingrowing vessels and nerves. This study was designed to better understand whether fissures in the annulus of degenerated human discs are conducive to the ingrowth of nerves and blood vessels. **METHODS:** Cadaveric and surgically removed discs were used to perform three complementary studies. First, cadaveric discs containing annulus fissures were subjected to compression, with stresses measured throughout the disc. Second, 25 surgically removed discs were examined histologically. Safranin O was used to stain proteoglycans to measure their loss. Third, using 21 cadaver discs from four individuals, the proteoglycans and water concentrations in regions containing annulus fissures were compared, with the same results obtained from intact regions within the discs. **RESULTS:** The results revealed that compressive stress was reduced by an average 36% to 46% within the fissures. Proteoglycans were focally depleted within the fissures, typically by 40% at a distance 600  $\mu\text{m}$  from the fissure axis. Physically disrupted regions of annulus, which included fissures, lost 36% to 54% of their proteoglycans, as compared with adjacent intact regions of annulus. **CONCLUSION:** This study suggests that annulus fissures form a protective low-pressure microenvironment, with decreased proteoglycan concentration providing an environment conducive to the ingrowth of nerves and blood vessels.

【摘自: Stefanakis M, Al-Abbasi M, Harding I, et al. Annulus fissures are mechanically and chemically conducive to the ingrowth of nerves and blood vessels. *Spine*, 2012, 37: 1883-1891.】