

重复经颅磁刺激联合康复训练改善帕金森病运动及非运动症状的疗效观察

吴少璞¹ 李学¹ 祁亚伟¹ 王恒² 庄卫生² 杨红旗¹ 马建军¹

¹河南省人民医院(郑州大学人民医院)神经内科,郑州 450003; ²河南省人民医院(郑州大学人民医院)康复科,郑州 450003

通信作者:马建军;Email: Majj1124@163.com

【摘要】 目的 观察重复经颅磁刺激(rTMS)联合康复训练对帕金森病(PD)患者运动及非运动症状的改善作用。**方法** 采用随机数字表法将 150 例 PD 患者分为磁刺激组、康复训练组及观察组。3 组患者均给予常规药物治疗,磁刺激组同时辅以 rTMS 治疗,康复训练组辅以康复训练,观察组则辅以 rTMS 及康复训练联合治疗。于治疗前、治疗 4 周后采用统一帕金森病综合评定量表(UPDRS)评估各组患者总体疗效;采用 10 m 折返运动试验、上肢技能简易测试(STEF)和 Berg 平衡量表评定各组患者运动症状改善情况;采用非运动症状筛查问卷(NMSQ)、简易精神状态量表(MMSE)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和焦虑量表(HAMA)、帕金森病睡眠量表(PDSS)评估各组患者非运动症状改善情况;采用生活质量综合评定问卷(SF-36)评价各组患者生活质量情况。**结果** 治疗后 3 组患者 UPDRS 各项评分均低于治疗前水平($P < 0.05$),且观察组 UPDRS 行为和情绪评分[(5.1±2.0)分]明显低于康复训练组,运动能力评分[(30.0±4.0)分]明显低于磁刺激组,日常生活活动评分[(21.5±3.2)分]均明显低于磁刺激组及康复训练组($P < 0.05$);治疗后磁刺激组患者 10 m 折返时间、STEF 及 Berg 评分均较治疗前无明显改善($P > 0.05$),康复训练组及观察组 10 m 折返时间均较治疗前明显缩短,STEF 及 Berg 评分均较治疗前明显增高($P < 0.05$);治疗后磁刺激组及观察组 NMS、MMSE、HAMD、HAMA 及 PDSS 睡眠质量评分均显著优于治疗前水平($P < 0.05$),且观察组 NMS、MMSE、HAMD 及 HAMA 评分[分别为(16.2±5.1)分、(20.3±3.3)分、(8.2±3.5)分及(9.9±3.4)分]均优于康复训练组($P < 0.05$),PDSS 睡眠质量评分[(107.3±13.0)分]均优于磁刺激组及康复训练组($P < 0.05$);治疗后观察组生活质量 SF-36 评分[(98.5±21.8)分]显著优于磁刺激组及康复训练组($P < 0.05$)。**结论** rTMS 联合康复训练能显著改善 PD 患者运动及非运动症状,其疗效优于单一 rTMS 治疗或康复训练干预,该联合疗法值得临床推广、应用。

【关键词】 帕金森病; 重复经颅磁刺激; 康复训练; 运动症状; 非运动症状

基金项目:河南省科技厅科技攻关项目(162102310283)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.05.006

Effects of transcranial magnetic stimulation on the motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease

Wu Shaopu¹, Li Xue¹, Qi Yawei¹, Wang Heng², Zhuang Weisheng², Yang Hongqi¹, Ma Jianjun¹

¹Neurosurgery Department, Henan Provincial People's Hospital (People's Hospital of Zhengzhou University), Zhengzhou 450003, China; ²Rehabilitation Department, Henan Provincial People's Hospital (People's Hospital of Zhengzhou University), Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Ma Jianjun, Email: Majj1124@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effect of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with rehabilitation training on the motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease. **Methods** A total of 150 persons with Parkinson's disease were randomly divided into an rTMS group, a rehabilitation training group and an observation group, each of 50. The rTMS group received only repeated magnetic stimulation. The rehabilitation training group received only standard rehabilitation training. The observation group was given both for 4 weeks. The overall efficacy of each treatment was evaluated using the unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS), while the motor symptoms were assessed using the 10 m back-and-forth run test, a simple test for evaluating hand function (STEF) and Berg's balance scale. Non-motor symptoms were evaluated using a questionnaire (NMSQ), the mini-mental state examination (MMSE), the Hamilton depression scale (HAMD), the Hamilton anxiety scale (HAMA) and the Parkinson's disease sleep scale (PDSS). Moreover, a comprehensive quality of life assessment questionnaire (SF-36) was used to evaluate the life quality of patients before and after the treatment. **Results**

Compared with before the treatment, the average UPDRS scores of all three groups were lower after the treatment. Moreover, the average UPDRS score of the observation group was significantly lower than those of the other two groups. Significant improvement was observed in the mean 10 m run time and in the average STEF and Berg scores of the rehabilitation training and observation groups, but not in the rTMS group's averages. After the treatment, the mean NMSQ, MMSE, HAMD, HAMA and PDSS results of the rTMS and observation groups were significantly better than those before treatment, with the observation group's averages significantly better than those of the rehabilitation training group. The average PDSS and SF-36 scores of the observation group were also significantly better than those of the other groups. **Conclusion** rTMS combined with rehabilitation training can significantly improve the motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease patients, and its efficacy is superior to that of rTMS or rehabilitation training alone.

[Key words] Parkinson's disease; Transcranial magnetic stimulation; Rehabilitation training

Fund program: A Henan Provincial Science and Technology Project (no.162102310283)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.05.006

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是临床上常见的中老年人群中枢神经系统退行性疾病,我国 60 岁以上人群 PD 发病率为 2%^[1]。PD 患者主要病理特征为黑质多巴胺能神经元渐进性缺失、多巴胺能水平降低等;临床多表现为行动缓慢、静止性震颤、肌肉僵直及姿势异常等典型运动症状。随着 PD 病情发展,部分患者也伴随有一些非运动症状(non-motor symptoms, NMS),如精神行为、感觉异常、焦虑抑郁、认知缺损、自主神经功能障碍等,进一步加重患者运动功能障碍,降低其生活质量甚至缩短生存寿命^[2]。药物治疗尤其是左旋多巴胺替代疗法是 PD 患者首选治疗方案,但长期应用的不良反应及副作用容易导致症状波动,进而加重病情。有大量研究报告,康复训练可有效改善 PD 患者运动症状,同时减轻患者对药物依赖及毒副作用^[3]。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无痛、无创电生理技术,通过脉冲磁场作用脑组织,能刺激大脑皮质神经细胞去极化并产生诱发电位,引起神经元兴奋性改变,调节大脑皮质相关功能^[4]。随着现代医疗技术发展,rTMS 被广泛应用于 PD 治疗,能有效改善患者症状、延缓病情进展。基于此,本研究联合采用 rTMS 及康复训练治疗 PD 患者,并观察对其运动及非运动症状的改善作用,发现临床疗效满意。

对象与方法

一、研究对象

选取 2017 年 6 月到 2019 年 1 月期间在河南省人民医院神经内科就诊的 150 例 PD 患者作为研究对象,患者纳入标准包括:①均符合英国帕金森病协会制订的 PD 诊断标准^[5],为原发性 PD;改良 Hoehn-Yahr (H-Y) 临床分级为 1~3 级;②年龄 55~80 岁;③患者及家属对本研究知情同意并签署相关文件,同时本研究经河南省人民医院伦理委员会审核批准(2017-20)。患者排除标准包括:①患有严重心、肺、肝、肾、血液系统疾病;②因脑血管病、脑外伤、颅内炎症等神经系统疾病导致继发性帕金森综合征;③长期服用神经治疗类药物;④正接受治疗且病情已得到改善;⑤有精神分裂症等精神异常或严重认知障碍;⑥有癫痫病史;⑦体内有起搏器等植入装置;⑧合并其他严重疾病或身体条件无法完成治疗或测试等。采用随机数字表法将上述患者分为磁刺激组、康复训练组及观察组,每组 50 例。3 组患者性别、年龄、病程及 H-Y 分期等一般资料情况(详见表 1)经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

3 组患者均给予常规药物治疗,包括美多芭、脑细胞保护药物(如丁苯酞、艾地苯醌)等,根据患者具体病情调整药物剂量,如患者合并高血压、糖尿病等则常规服用降压或降糖药物。磁刺激组患者在上述干预基础上辅以 rTMS 治疗,选用武汉产 YRD CCY-I 型经颅磁刺激仪,该磁刺激仪产生的最大磁场强度为 3 T,配置圆形刺激线圈。治疗时患者将下颌置于固定支架

表 1 入选时 3 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	受教育程度(例)		病程 (年, $\bar{x}\pm s$)	H-Y 分期(例)				
		男	女		≤5 年	>5 年		1 级	1.5 级	2 级	2.5 级	3 级
磁刺激组	50	30	20	59.6±6.1	18	32	5.8±1.6	5	7	12	16	10
康复训练组	50	28	22	60.5±5.8	20	30	5.5±1.4	7	6	14	15	8
观察组	50	31	19	60.2±6.3	21	29	6.0±1.7	6	10	12	15	7

上,调整刺激线圈位置使其中心对准左侧背外侧额叶皮质区,根据患者临床症状不同分别采用 1 Hz 低频(患者主要临床表现为肌张力异常等运动症状)或 5 Hz 高频(患者主要临床表现为震颤及非运动症状)刺激患者局部皮质,磁刺激强度为 80% 运动阈值(motor threshold, MT)水平。MT 测试方法如下:以最小强度刺激 C₃ 部位(即大脑运动皮质的手功能代表区)并逐渐增加刺激强度,以 10 次刺激中有 5 次可使静息状态下拇短展肌产生波幅超过 50 μ V 运动诱发电位的最小磁刺激强度为 MT^[6]。该组患者每天刺激 40 个序列,每个序列含 40 次脉冲,每个序列刺激结束后间隔 15 s;每天治疗 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 4 周。

康复训练组患者在常规干预基础上辅以康复训练,具体训练内容包括:①步态训练及面部肌肉控制训练等,采用刺激、按摩、拍打等方式促进肌肉松弛、缓解肌强直状态,协助患者从被动训练逐步过渡到主动训练;②协助患者进行生活自理能力训练,包括站-坐转换、刷牙、洗脸、脱穿衣服、如厕等基本生活能力训练,同时针对患者病情辅以言语训练及记忆力训练;③治疗师协助患者进行全身关节(包括肩、肘、髋、膝关节以及颈椎、腰椎等)活动训练,此外还借助弹力带进行肌力训练,每天训练 1 h,每天训练 1 次,每周训练 5 d,连续训练 4 周。在上述康复训练前先检测患者心率,如心率过快(>100 次/分钟)则暂缓训练;训练过程中注意患者情绪波动并及时疏导;运动强度及运动量适中,避免患者产生不适感。

观察组患者则在常规干预基础上辅以 rTMS 治疗及康复训练(治疗不分先后),治疗方法同上,每天治疗 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 4 周。

三、疗效评定分析

于治疗前、治疗 4 周后分别采用统一帕金森病综合评定量表(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS)对 3 组患者进行疗效评定,UPDRS 量表主要评定项目包括行为和情绪(0~16 分)、日常生活活动(0~52 分)及运动能力(0~56 分)3 个方面,得分越低表示患者各项能力越好^[7]。

本研究同时于上述时间点对 3 组患者运动及非运动症状进行评定,具体评定方法包括:①10 m 折返运动试验,测试并记录患者以尽可能快的速度起身、行走 10 m、转身折返并行走 10 m 到重新坐下所需时间,测试 2 次取平均值;②采用简易上肢机能检查(simple test for evaluating hand function, STEF)和 Berg 平衡量表评估患者上肢协调及下肢平衡能力,得分越高表示患者肢体运动功能越好^[8-9];③采用非运动症状筛查问卷(non-motor symptoms questionnaire,

NMSQ)评价患者非运动症状情况,该问卷满分为 30 分,得分越高表示患者 NMS 越严重^[10];④采用简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)对患者认知功能进行评估,总分 30 分,得分越低表示患者认知功能越差;采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)和焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)对患者抑郁、焦虑情绪进行评估,如患者 HAMD、HAMA 评分 ≥ 8 分表明患者存在抑郁、焦虑情绪,得分越高表明抑郁、焦虑情绪越严重^[11];⑤采用帕金森病睡眠量表(Parkinson's disease sleep scale, PDSS)对患者睡眠状况进行评估,该量表评估内容包括入睡难易程度、夜间睡眠质量、夜间肢体动作及是否在床上坐立不安、是否受到梦境困扰等 15 项,每项 0~10 分,满分 150 分,得分越低表示患者睡眠状况越差^[12];⑥采用中文版生活质量评价量表(short form 36 questionnaire, SF-36)评价患者生活质量情况,得分越高表示患者生活质量越好^[13]。

四、统计学分析

本研究所得计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 20.0 版统计学软件包进行数据分析,符合正态分布的计量资料多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;定性资料比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗后 3 组患者总体疗效比较

治疗前、后 3 组患者 UPDRS 评分详见表 2,表中数据显示,治疗前 3 组患者 UPDRS 各项评分组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 3 组患者各项 UPDRS 评分均显著低于治疗前水平($P < 0.05$);进一步组间比较发现,治疗后观察组 UPDRS 行为和情绪评分显著低于康复训练组,运动能力评分显著低于磁刺激组,日常生活活动评分均显著低于磁刺激组及康复训练组,组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

二、治疗后 3 组患者运动症状改善情况比较

治疗后 3 组患者运动症状改善情况详见表 3,表中数据显示,治疗前 3 组患者 10 m 折返时间、STEF 及 Berg 评分组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后磁刺激组患者上述指标结果均较治疗前无明显改善($P > 0.05$),康复训练组及观察组患者 10 m 折返时间均较治疗前明显缩短($P < 0.05$),STEF 及 Berg 评分均较治疗前明显增加($P < 0.05$);进一步组间比较发现,治疗后观察组 10 m 折返时间、STEF 及 Berg

评分均显著优于磁刺激组 ($P < 0.05$), 与康复训练组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

三、治疗后 3 组患者非运动症状改善情况比较

治疗后 3 组患者非运动症状改善情况详见表 4, 表中数据显示, 治疗前磁刺激组、康复训练组及观察组患者 NMS、MMSE、HAMA、HAMD 及 PDSS 评分组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后发现磁刺激组及观察组 NMS、MMSE、HAMA、HAMD 及 PDSS 评分均优于治疗前水平 ($P < 0.05$); 康复训练组仅有 PDSS 评分明显优于治疗前水平 ($P < 0.05$), 其它各项指标评分均较治疗前无明显改善 ($P > 0.05$); 进一步组间比较发现, 治疗后观察组 NMS、MMSE、HAMA 及 HAMD 评分均显著优于康复训练组, PDSS 评分均显著优于磁刺激组及康复训练组, 组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

四、治疗后 3 组患者生活质量变化及不良反应比较

治疗前磁刺激组、康复训练组及观察组生活质量综合评定问卷 (SF-36) 评分分别为 (85.3 ± 19.8) 分、(86.3 ± 19.6) 分和 (87.6 ± 21.1) 分, 组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后康复训练组及观察组 SF-36 评分 [分别为 (93.3 ± 19.9) 分、(98.5 ± 21.8) 分] 均显著高于治疗前水平 ($P < 0.05$), 磁刺激组 SF-36 评分 [(109.0 ± 21.4) 分] 较治疗前无明显改善 ($P > 0.05$); 进一步组间比较发现, 治疗后观察组 SF-36 评

分显著高于磁刺激组及康复训练组, 组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。本研究所有患者在治疗过程中均未出现严重不良事件, 治疗前、后脉搏及心电图检查结果均无明显变化; 磁刺激组及观察组各有 1 例患者在 rTMS 治疗过程中出现一过性头痛, 随后症状均自行消失。

讨 论

相关研究报道, 康复训练能有效缓解 PD 患者运动症状, 增强关节活动度及灵活性, 改善异常肌张力及姿势、步态, 提高患者平衡及行走功能^[14]。本研究结果也显示, 康复训练组 PD 患者治疗后其各项 UPDRS 评分均显著低于治疗前水平, 10 m 折返时间缩短, STEF 及 Berg 平衡评分、睡眠质量以及生活质量均明显改善, 这可能是因为康复训练过程中能产生大量本体神经冲动刺激, 有助于大脑皮质功能重组, 加强中枢神经调控, 同时还能加速肢体血液循环, 防止关节强直, 改善患者平衡异常、步行障碍等运动症状, 并且训练后的疲劳感也有助于改善睡眠障碍^[15], 因此康复训练已成为 PD 或其他运动障碍类疾病的常用康复手段。

目前 rTMS 作为一种无痛、无创神经调控方法已广泛应用于各类神经康复治疗, 对 PD 患者亦具有积极治疗作用^[16]。既往研究报道 rTMS 能显著改善 PD 患者相关运动症状, 如日本学者 Matsumoto 等^[17]发现

表 2 治疗前、后各组患者 UPDRS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	行为和情绪评分		日常生活活动评分		运动能力评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
磁刺激组	50	9.6±2.3	5.8±2.1 ^a	30.2±3.2	25.3±3.2 ^a	34.9±4.1	33.2±4.5
康复训练组	50	9.1±1.6	7.3±2.1 ^a	30.7±3.6	26.7±3.6 ^a	35.6±4.6	32.2±3.6 ^a
观察组	50	9.0±2.1	5.1±2.0 ^{abc}	29.5±3.4	21.5±3.2 ^{abc}	34.8±4.2	30.0±4.0 ^{ab}

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与磁刺激组相同时间点比较, ^b $P < 0.05$; 与康复训练组相同时间点比较, ^c $P < 0.05$

表 3 治疗前、后 3 组患者运动症状改善情况比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	10 m 折返试验时间 (s)		STEF 评分 (分)		Berg 评分 (分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
磁刺激组	50	39.5±6.6	36.7±5.2	65.0±15.8	63.9±14.4	44.2±6.8	45.1±10.8
康复训练组	50	38.2±7.6	34.8±5.8 ^a	65.4±13.3	71.3±13.0 ^a	43.1±7.2	49.1±7.0 ^a
观察组	50	39.0±8.0	32.2±6.2 ^{ab}	63.6±14.5	74.9±15.2 ^{ab}	43.7±9.1	52.0±8.9 ^{ab}

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与磁刺激组相同时间点比较, ^b $P < 0.05$

表 4 治疗前、后 3 组患者非运动症状改善情况比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NMS 评分		MMSE 评分		HAMA 评分		HAMD 评分		PDSS 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
磁刺激组	50	19.9±3.8	17.5±5.4 ^a	17.4±3.7	19.3±3.3 ^a	14.2±5.8	11.6±3.3 ^a	12.8±4.1	9.3±2.7 ^a	86.0±11.5	100.2±12.6 ^a
康复训练组	50	20.9±5.4	19.4±5.0	18.6±3.1	17.6±3.8	15.0±4.6	14.7±4.1	12.7±4.6	12.0±4.3	85.5±9.4	90.3±10.9 ^a
观察组	50	19.6±5.2	16.2±5.1 ^{ac}	18.3±4.1	20.3±3.3 ^{ac}	14.4±4.4	9.9±3.4 ^{ac}	12.9±4.3	8.2±3.5 ^{ac}	84.6±9.4	107.3±13.0 ^{abc}

注: 与组内治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与磁刺激组相同时间点比较, ^b $P < 0.05$; 与康复训练组相同时间点比较, ^c $P < 0.05$

对 PD 患者辅助运动区 (supplementary motor area, SMA) 进行磁刺激,能显著改善患者运动症状;并且有研究通过 MRI 检查发现,PD 患者经 rTMS 治疗后其大脑尾核区活动水平明显增强^[18]。另外有多项研究证实 rTMS 在改善 PD 患者非运动症状方面亦具有显著疗效,如郑秀琴等^[19]报道,rTMS 联合神经肌肉电刺激可有效改善 PD 患者吞咽功能障碍;Sagna 等^[20]发现 rTMS 干预能提高 PD 伴抑郁患者血浆中脑源性神经营养因子水平,从而改善患者抑郁情绪,并且 rTMS 对 PD 患者焦虑、睡眠障碍等非运动症状亦具有明显改善作用^[21]。rTMS 的治疗机制可能包括:磁刺激时产生的磁场能诱发大脑感应电流并刺激靶区皮质神经元产生神经兴奋效应,同时还能改变与靶区功能相关局部皮质甚至远隔部位神经兴奋性,引起脑干、脊髓、下丘脑等脑区一系列反应,从而改善受损神经功能^[22]。本研究考虑右利手人群左侧额叶可能与记忆、判断、分析、认知等功能关系更密切,故选择性刺激入选患者左侧额叶背外侧皮质区^[23];在刺激频率选择方面,一般认为 0.2 Hz、0.5 Hz 以及 1 Hz 等低频 rTMS 多用于改善运动功能,而最常用的低频频率为 1 Hz,对缓解肌痉挛、异常增高肌张力具有明确疗效,而 5~25 Hz 高频 rTMS 多用于改善非运动症状,如治疗焦虑、抑郁、肌肉震颤、吞咽障碍等^[24],以 5~10 Hz 为常用频率。本研究根据患者主要症状表现分别给予低频 1 Hz 或高频 5 Hz rTMS 刺激,发现该治疗方案对 PD 患者确有一定改善作用。

目前临床上 rTMS 联合康复训练已广泛用于治疗许多神经类疾病并取得良好效果。尤琪等^[25]研究发现,rTMS 联合康复训练可有效改善脑梗死偏瘫患者肢体运动功能、平衡功能以及日常生活活动能力,疗效优于单一康复训练。Urushidani 等^[26]研究表明,rTMS 联合强化作业训练可有效提高丘脑出血引起共济失调性偏瘫患者运动功能,显著改善上肢震颤症状。另外还有许多研究报道,rTMS 联合康复训练对非痴呆型认知障碍、小儿脑瘫等亦具有治疗作用^[27]。本研究观察组患者在康复训练基础上辅以 rTMS 干预,结果显示治疗后该组患者 UPDRS 行为和情绪评分显著低于康复训练组,运动能力评分显著低于磁刺激组,日常生活活动评分显著低于磁刺激组及康复训练组,表明该组患者整体疗效优于单一 rTMS 或单一康复训练。此外本研究结果还显示治疗后观察组 NMS、MMSE、HAMD、HAMA 及 PDSS 睡眠质量评分均优于康复训练组,提示与单一康复训练比较,rTMS 联合康复训练在改善 PD 患者非运动症状方面的疗效更显著。

综上所述,本研究结果表明,rTMS 联合康复训练能显著改善 PD 患者运动及非运动症状,其整体疗效

优于单一 rTMS 或康复训练干预;需要指出的是,本研究还存在诸多不足,如样本量较小、治疗参数有待优化、未进行远期随访等,还有待开展大样本(长期)临床随机对照研究以获取更准确数据。

参 考 文 献

- [1] 王朴,郭毅,廖维靖,等.高、低频重复经颅磁刺激治疗帕金森病患者临床功能障碍效果的 Meta 分析[J].中国循证医学杂志,2010,10(11):1308-1315.DOI:10.3969/j.issn.1672-2531.2010.11.013.
- [2] 赵学飞,雷晶,张小宁,等.重复经颅磁刺激治疗帕金森病临床效果 Meta 分析[J].中国现代神经疾病杂志,2015,15(4):302-310.DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2015.04.010.
- [3] Bello O, Sanchez JA, Lopez-Alonso V, et al. The effects of treadmill or overground walking training program on gait in Parkinson's disease [J]. Gait Posture, 2013, 38(4):590-595. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2013.02.005.
- [4] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(11):2150-2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- [5] Albanese A. Diagnostic criteria for Parkinson's disease [J]. Neuro Sci, 2003, 24(s1):23-26. DOI: 10.1007/s100720300032.
- [6] 牛玉莲,王红星,王玉平.重复经颅磁刺激治疗抑郁症的研究进展[J].中华医学杂志,2017,97(31):2470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.31.019.
- [7] 陈海波,译.统一帕金森病评定量表[J].中华老年医学杂志,1999,18(1):61-62. DOI:10.3760/j.issn:0254-9026.1999.01.035.
- [8] 孙莹,花佳佳,施加加,等.运动反馈训练对偏瘫患者上肢运动功能和日常生活活动能力的疗效[J].中国康复,2015,30(6):409-411. DOI:10.3870/zgkf.2015.06.002.
- [9] 朱玉连,吴毅,郭丽萍,等.健康教育结合康复训练对原发性帕金森病患者运动功能和平衡功能的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2010,32(8):609-611. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.08.013.
- [10] Weerkamp NJ, Nijho A, Tissingh G. Non-motor symptoms of Parkinson's disease [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2012, 156(8):A3926. DOI: 10.1155/2017/4382518.
- [11] 中华神经精神科学会.中国精神疾病分类方案与诊断标准第三版[M].济南:山东科学技术出版社,2001:112-125.
- [12] 武冬冬,苏闻,李淑华,等.帕金森病患者睡眠障碍情况的问卷调查[J].中华全科医师杂志,2018,17(8):591-595. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2018.08.004.
- [13] 陈敏,孙涛,张小乔,等.心理干预对帕金森病伴抑郁患者的疗效及生活质量的影响[J].神经损伤与功能重建,2018,13(4):213-214. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssngncj.2018.04.018.
- [14] Chen YG. Research progress in the pathogenesis of Alzheimer's disease [J]. Chin Med J, 2018, 131(13):1618-1624. DOI: 10.4103/0366-6999.235112.
- [15] 方汉萍,陈艳红.电针及康复训练治疗帕金森病的研究进展[J].中国康复,2012,27(3):212-214. DOI: 10.3870/zgkf.2012.03.022.
- [16] Barwood CH, Murdoch BE. rTMS as a treatment for neurogenic communication and swallowing disorders [J]. Acta Neurol Scand, 2013, 127(2):77-91. DOI:10.1111/j.1600-0404.2012.01710.x.
- [17] Matsumoto H, Ugawa Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation

- for Parkinson's disease; a review[J]. Brain Nerve, 2017, 69(3): 219-225. DOI: 10.11477/mf.1416200730.
- [18] Frosini D, Unti E, Guidoccio F, et al. Mesolimbic dopaminergic dysfunction in Parkinson's disease depression: evidence from a 123I-FP-CIT SPECT investigation[J]. J Neural Transm, 2015, 122(8): 1143-1147. DOI: 10.1007/s00702-015-1370-z.
- [19] 郑秀琴, 于苏文, 崔红霞, 等. 高频重复经颅磁刺激联合神经肌肉电刺激治疗帕金森病吞咽功能障碍的疗效分析[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(1): 29-32. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.01.007.
- [20] Sagna A, Gallo JJ, Pontone GM. Systematic review of factors associated with depression and anxiety disorders among older adults with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2014, 20(7): 708-715. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.020.
- [21] 苏敏, 韩立影, 刘传道, 等. 重复经颅磁刺激对帕金森病非运动症状康复疗效的研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(12): 911-915. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.012.008.
- [22] Srovnalova H, Marecek R, Rektorova I. The role of the inferior frontal gyri in cognitive processing of patients with Parkinson's disease: A pilot rTMS study[J]. Mov Disord, 2011, 26(8): 1545-1548. DOI: 10.1002/mds.23663.
- [23] Bornke Ch, Schulte T, Przuntek H, et al. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus acute levodopa challenge in Parkinson's disease[J]. J Neural Transm Suppl, 2004, 68: 61-67.
- [24] 董巧云, 顾平, 王全懂, 等. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病的参数设计因素[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 31(1): 64-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.01.023.
- [25] 尤琪, 方征宇, 谢凌峰, 等. 重复经颅磁刺激联合康复训练治疗脑梗死偏瘫的临床研究[J]. 中国康复, 2015, 30(3): 164-166. DOI: 10.3870/zgkf.2015.03.001.
- [26] Urushidani N, Okamoto T, Kinoshita S, et al. Combination treatment of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for ataxic hemiparesis due to thalamic hemorrhage[J]. Case Rep Neurol, 2017, 9(2): 179-187. DOI: 10.1159/000478975.
- [27] 扈罗曼, 朱其秀, 刘云霞, 等. 重复经颅磁刺激联合康复训练治疗非痴呆型血管性认知障碍的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(4): 278-282. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.04.009.3): 17-19.

(修回日期: 2019-04-03)

(本文编辑: 易浩)

· 外刊撷英 ·

Targeted neuromodulation of abnormal interhemispheric connectivity to promote neural plasticity and recovery of arm function after stroke: a randomized crossover clinical trial study protocol

BACKGROUND AND OBJECTIVE Despite intensive rehabilitation efforts, most stroke survivors have persistent functional disability of the paretic arm and hand. These motor impairments may be due in part to maladaptive changes in structural and functional connections between brain regions. The following early stage clinical trial study protocol describes a noninvasive brain stimulation approach to target transcalsally mediated interhemispheric connections between the ipsi- and contralesional motor cortices (iM1 and cM1) using corticocortical paired associative stimulation (ihPAS). This clinical trial aims to characterize ihPAS-induced modulation of interhemispheric connectivity and the effect on motor skill performance and learning in chronic stroke survivors.

METHODS A repeated-measures, cross-over design study will recruit 20 individuals post-stroke with chronic mild-moderate paretic arm impairment. Each participant will complete an active ihPAS and control ihPAS session. Assessments of cortical excitability and motor skill performance will be conducted prior to and at four time points following the ihPAS intervention.

RESULTS The primary outcome measures will be: TMS-evoked interhemispheric motor connectivity, corticomotor excitability, and response time on a modified serial reaction time task.

CONCLUSION The findings from this single-site early stage clinical trial will provide foundational results to inform the design of larger-scale, multisite clinical trials to evaluate the therapeutic potential of ihPAS-based neuromodulation for upper limb recovery after stroke.

【摘自: Borich MR, Wolf SL, Tan AQ, et al. Targeted neuromodulation of abnormal interhemispheric connectivity to promote neural plasticity and recovery of arm function after stroke: a randomized crossover clinical trial study protocol. Neural Plast, 2018, Mar 12; 9875326. doi: 10.1155/2018/9875326.】