

重复经颅磁刺激联合药物治疗对血管性帕金森综合征患者运动功能的影响

张俊霞¹ 徐沙丽¹ 金俏² 侯倩³ 才鼎³

¹华中科技大学同济医学院附属梨园医院神经内科,武汉 430077; ²青海省人民医院康复科, 西宁 810007; ³青海省人民医院神经内科,西宁 810007

通信作者:金俏,Email:jinqiao007@sina.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.10.016

血管性帕金森综合征(vascular Parkinsonism, VP)的发生率约占帕金森综合征(Parkinson's disease, PD)的2%~12%^[1]。随着我国人口老龄化加速,脑卒中及脑白质损害的发病率明显增加,伴发的运动障碍及认知障碍会导致患者运动功能和生活能力显著下降,给家庭及社会带来了沉重负担。专家共识^[1]指出,采用PD药物治疗VP帕金森样运动症状的疗效欠佳。但有证据显示左旋多巴可改善血管性帕金森患者的运动症状,并提高其生活质量^[2]。也有研究提示司来吉兰可改善VP的运动症状^[3]。借鉴PD相关指南建议的药物联合治疗策略^[4],本研究采用美多巴及司来吉兰治疗VP患者,观察联合重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对患者运动功能的影响,报道如下。

一、对象与方法

纳入标准:①符合《2017 中国血管性帕金森综合征诊断与治疗专家共识》中VP的诊断标准^[1];②50岁及以上患者;③愿意参加本研究调查,签署知情同意书。排除标准:①脑外伤;②伴有其他精神疾患,既往有焦虑症或抑郁症者,或有服用抗精神病药物史;③脑瘤、脑积水、脑炎等引起的帕金森综合征;④伴有严重的精神障碍和认知功能障碍,不能配合治疗者;⑤合并其他严重心、脑、肾、内分泌、造血系统疾病或代谢障碍、恶性肿瘤;⑥颅内有金属异物,或安装有心脏起搏器、心脏支架置入、耳蜗置入、颅高压、癫痫等。选取2016年6月至2019年5月在青海省人民医院神经内科门诊及住院诊治的VP患者61例。按照随机数字表法将其分为药物组(31例)和联合组(30例)。2组患者性别、年龄、教育程度、职业等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。

表1 2组患者一般资料

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	教育程度 [例(%)]	职业 [例(%)]
		男	女			
药物组	31	20	11	67.7 $\pm$ 6.0	15(48.39)	14(45.16)
联合组	30	22	8	66.5 $\pm$ 5.1	11(36.67)	11(36.67)

2组患者在常规脑血管疾病治疗的基础上给予美多巴(起始剂量每次62.5 mg、每日3次,3周后加量为每次125 mg、每日3次)和司来吉兰(每次5 mg、每日1次、早晨服用)治疗。联合组在上述基础上增加rTMS治疗,10 d为1个疗程,共1个疗程,均采用“8”字形线圈。双侧M1区,刺激频率10 Hz,80%运

动阈值刺激强度,每日刺激2000个脉冲;双侧小脑,刺激频率10 Hz,100%运动阈值刺激强度,每日刺激1200个脉冲。

治疗前、治疗后10 d及40 d,采用统一帕金森病综合评定量表第二部分(unified Parkinson's disease rating scale II, UPDRS II)和统一帕金森病综合评定量表第三部分(unified Parkinson's disease rating scale III, UPDRS III)对2组患者进行评定。UPDRS II即日常生活能力部分,包括言语、吞咽、书写、刀切食物和使用餐具、穿衣、个人卫生、跌倒、步行等,UPDRS III即运动检查部分,包括言语、面部表情、静止性震颤、双手动作性震颤或姿势性震颤、强直、轮替动作、姿势、步态、姿势的稳定性等^[5]。每次评分均在上午未服用抗帕金森药物前进行,记录评分及评分差值。

采用SPSS 22.0版统计学软件对数据进行分析,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)形式表示,组间两两比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用方差分析及Dunnett检验,计数资料组间比较采用卡方检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

二、结果

治疗前,2组患者UPDRS II、III评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与组内治疗前比较,2组患者治疗10 d后UPDRS II、III评分有所降低,但差异无统计学意义($P>0.05$),治疗40 d后UPDRS II、III评分明显降低($P<0.05$)。联合组治疗10 d、治疗40 d后的UPDRS II、III评分与药物组同时间点比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。与药物组治疗后同时间点比较,联合组治疗40 d后的UPDRS II、III评分差值较大,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表2、表3。

表2 2组患者治疗前后不同时间点的UPDRS II、III评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	UPDRS II	UPDRS III
药物组			
治疗前	31	11.21 $\pm$ 2.15	32.83 $\pm$ 2.12
治疗10 d后	31	10.75 $\pm$ 1.94	32.19 $\pm$ 2.12
治疗40 d后	31	10.01 $\pm$ 2.20 ^a	28.79 $\pm$ 2.07 ^a
联合组			
治疗前	30	11.47 $\pm$ 2.23	33.07 $\pm$ 2.32
治疗10 d后	30	10.35 $\pm$ 2.16	32.45 $\pm$ 2.22
治疗40 d后	30	8.97 $\pm$ 2.12 ^a	27.73 $\pm$ 2.13 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$

表 3 2 组患者治疗后不同时间点的 UPDRS II、III 评分差值比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	UPDRS II 评分差值	UPDRS III 评分差值
药物组			
治疗 10 d 后	31	0.46±2.05	0.64±2.12
治疗 40 d 后	31	1.20±2.18	4.04±2.10
联合组			
治疗 10 d 后	30	1.12±2.20	0.62±2.27
治疗 40 d 后	30	2.50±2.18 ^a	5.34±2.23 ^a

注:与药物组治疗后同时间点比较,^a $P<0.05$

三、讨论

VP 常合并脑血管病危险因素,如高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、高脂血症等。Critchley^[6]将 VP 命名为动脉硬化性帕金森综合征,其病理学特征是存在血管因素所致的脑损害表现,主要为缺血,出血较为罕见^[7]。VP 患者颅脑血管的异常率明显高于 PD 患者,使用经颅多普勒超声或颈动脉彩色超声等手段有助于 VP 的诊断^[8]。VP 专家共识中提到,治疗 VP 主要从以下 3 个方面入手:帕金森综合征的治疗、脑血管病的治疗及血管性危险因素的控制、认知功能障碍的治疗。但针对脑血管病的药物并不能减轻或治疗 VP 患者已经出现的帕金森样运动症状^[9]。

司来吉兰是选择性单胺氧化酶 B 抑制剂,可降低脑内多巴胺的代谢,延长左旋多巴的有效时间,具有神经保护作用。有研究报道,司来吉兰可有效改善 VP 患者的运动症状^[3]。本研究中,患者接受了美多巴与司来吉兰的联合药物治疗,结果发现 VP 患者的帕金森样运动症状有所改善,但治疗后 40 d 时效果才较为显著,与治疗 PD 患者比较,显著慢^[10]。这一结论与冯涛等^[11]的研究结果一致。虽然既往有研究认为 VP 患者服用复方多巴类药物基本无效,并据此与 PD 进行鉴别诊断^[12]。但在临床工作中,对可疑的 VP 患者都应给予复方多巴治疗,在得出确切诊断前均应给予充足时间的治疗^[11]。

VP 专家共识中指出,经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 对 VP 患者帕金森样运动障碍可能有一定的疗效^[1]。韩宇等^[13]比较了不同频率 (0.2、1、5、10、25、50 Hz) TMS 治疗 PD 患者运动功能障碍的疗效,发现无论是低频还是高频 TMS,均可改善 PD 患者的运动障碍,以高频 TMS 的效果为佳。在另一项荟萃分析中观察到,高频 TMS 刺激双侧初级运动皮质 (M1 区) 在改善 PD 患者运动症状方面有更大的效应^[14]。目前,有关 VP 患者的 TMS 治疗已有一些探索性研究,如谢仁明等^[15]采用 0.1 Hz 超低频和 5 Hz 高频 TMS 分别治疗 VP 患者,刺激部位为 M1 区,结果提示超低频与高频 TMS 均可改善 VP 患者的临床症状,提高其生活质量,且安全性较好。本研究中, TMS 的刺激靶点选择了高频下双侧初级运动皮质 (M1 区) 和低频下双侧小脑,原因是 TMS 有关运动症状的参数较多,拟进行综合参数下的治疗方案,且近年来有神经影像学和行为学研究证实,小脑在计划和执行复杂运动任务以及参与执行功能中都起到重要的作用^[16]。本研究中,联合组治疗后 40 d 的 UPDRS II、III 评分较药物组明显降低,说明综合参数下的 rTMS 治疗对 VP 患者有效。治疗中,所有患者均未出现明显不良反应,说明安全性较好。

本研究中,患者在治疗后 40 d 时的效果才较显著,分析 rTMS 作用于 VP 患者治疗反应较 PD 延后的可能机制:①VP 主要是由血管因素引起的脑损害表现,主要病变部位累及皮质下脑白质、基底节区、丘脑和中脑,血管病理改变以脂质玻璃样变性等小动脉硬化为主;脑组织病理改变以腔隙及脑白质损害为主,伴严重的少突胶质细胞脱失。与 PD 比较,VP 既没有严重的中脑黑质多巴胺能神经元脱失,也没有路易小体形成,即 VP 病理改变更复杂、病理累积范围更广,所以在相同的治疗手段下反应相对 PD 更差,从而出现治疗反应延后的情况^[17];②部分发生在中脑黑质或基底节区的脑卒中 VP,表现为偏侧帕金森综合征,有些可以自行好转,有些对左旋多巴治疗反应良好。而部分发生于皮质下脑白质病变的 VP,常隐匿性起病,表现为双下肢步态障碍,病情多呈缓慢进展恶化趋势,多巴胺能药物治疗效差。相较于 PD,VP 起病形式和病情进展的异质性较大,可能导致 VP 对相应治疗的反应延后^[1,18]。

综上,在药物治疗基础上联合 rTMS 治疗,可进一步改善 VP 患者的运动功能,提高其日常活动能力,值得临床上应用。

参 考 文 献

- [1] 王丽娟,张玉虎. 中国血管性帕金森综合征诊断与治疗专家共识 [J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(5): 326-331. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2017.05.003.
- [2] Onder H. Dramatic improvement levodopa treatment in a patient with vascular parkinsonism [J]. Neurol Sci, 2019, 40(2): 423-425. DOI: 10.1007/s10072-018-3599-4.
- [3] 杨丽娟,牛晓珊,何晓燕,等. 多巴胺受体激动剂普拉克索和单胺氧化酶 B 抑制剂司来吉兰治疗早期帕金森综合征的疗效对比 [J]. 中华脑科疾病与康复杂志 (电子版), 2018, 8(1): 20-24. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2018.01.005.
- [4] 中华医学会,中华医学会杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 帕金森病基层诊疗指南 (实践 2019) [J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(1): 18-26. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2020.01.004.
- [5] 吴少璞,李学,祁亚伟,等. 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 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(5): 338-343. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.05.006.
- [6] Critchley M. Arteriosclerotic Parkinsonism [J]. Brain, 1929, 52(1): 23-83. DOI: 10.1093/brain/52.1.23.
- [7] 李涛,侯媛媛,王豆,等. 血管性帕金森综合征的病因、病理、诊断及治疗研究进展 [J]. 医学综述, 2018, 24(23): 4710-4715. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.23.026.
- [8] 谈世东,强朝晖. 血管性帕金森综合征和帕金森病颈动脉彩色超声及经颅多普勒检查临床分析 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(5): 411-415. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.05.201.
- [9] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the american heart association [J]. Stroke, 2011, 42(1): 227-276. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181f7d043.
- [10] 张俊霞,金俏,侯倩,等. 低频经颅磁刺激联合司来吉兰对中晚期帕金森病患者运动功能的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(7): 831-832. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2017.07.022.

- [11] 冯涛, 芦林龙, 李伟, 等. 血管性帕金森综合征的多巴反应性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(1): 42-44. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2007.01.015.
- [12] Winikates J, Jankovic J. Clinical correlates of vascular parkinsonism [J]. Arch Neurol, 1999, 56(1): 98-102. DOI: 10.1001/archneur.56.1.98.
- [13] 韩宇, 承欧梅, 谢鹏, 等. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病患者运动功能障碍系统评价[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(11): 1609-1612. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2015.11.004.
- [14] Yang CX, Guo ZW, Peng HT, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. Brain Behav, 2018, 8(11): 1132. DOI: 10.1002/brb3.1132
- [15] 谢仁明, 李燕如, 雷达. 超低频与高频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后血管性帕金森综合征[J]. 中南大学学报(医学版) 2015, 40(4): 351-355. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2015.04.002.
- [16] 殷稚飞, 程清, 秦义婷, 等. 小脑经颅磁刺激调控脑高级功能的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(10): 791-794. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.10.019.
- [17] 李涛, 侯媛媛, 王豆, 等. 血管性帕金森综合征的病因、病理、诊断及治疗研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(23): 4710-4714. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.23.026.
- [18] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版)[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(12): 973-986. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200331-00233.
- (修回日期: 2021-09-03)
(本文编辑: 凌 琛)

· 外刊文献题录 ·

再生康复医学近期文献题录(五)

- [1] Shang F, Yu Y, Liu S, et al. Advancing application of mesenchymal stem cell-based bone tissue regeneration [J]. Bioact Mater, 2021, 6(3): 666-683.
- [2] Krześniak AM, Radzimowski K, Stolarczyk A. Comparison of the treatment results of knee osteoarthritis using adipose tissue mesenchymal stromal cells derived through enzymatic digestion and mechanically fragmented adipose tissue [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(9): 24777.
- [3] Santos L, Ugun-Klusek A, Coveney C, et al. Multiomic analysis of stretched osteocytes reveals processes and signaling linked to bone regeneration and cancer [J]. NPJ Regen Med, 2021, 6(1): 32.
- [4] Ravalli S, Federico C, Lauretta G, et al. Morphological evidence of telocytes in skeletal muscle interstitium of exercised and sedentary rodents [J]. Biomedicines, 2021, 9(7): 807.
- [5] Negrini F, De Lucia F, Negrini S, et al. Case report: rehabilitation after platelet-rich growth factors' intra-articular injections for knee osteoarthritis: two case reports of a home-based protocol [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 718060.
- [6] Greising SM, Corona BT, Call JA. Musculoskeletal regeneration, rehabilitation, and plasticity following traumatic injury [J]. Int J Sports Med, 2020, 41(8): 495-504.
- [7] Catarino J, Carvalho P, Santos S, et al. Treatment of canine osteoarthritis with allogeneic platelet-rich plasma: review of five cases [J]. Open Vet J, 2020, 10(2): 226-231.
- [8] Kandel L, Agar G, Elkayam O, et al. A novel approach for knee osteoarthritis using high molecular weight hyaluronic acid conjugated to plasma fibrinogen - interim findings of a double-blind clinical study [J]. Heliyon, 2020, 6(7): 4475.
- [9] Lin CC, Chu CJ, Chou PH, et al. Beneficial therapeutic approach of acellular PLGA implants coupled with Rehabilitation exercise for osteochondral repair: a proof of concept study in a minipig model [J]. Am J Sports Med, 2020, 48(11): 2796-2807.
- [10] Saunders D, Rose L. Regenerative rehabilitation of catastrophic extremity injury in military conflicts and a review of recent developmental efforts [J]. Connect Tissue Res, 2021, 62(1): 83-98.