

· 综述 ·

非侵入性神经调控技术在帕金森病治疗中的应用现状及展望

李文娟 张巧俊

西安交通大学第二附属医院康复医学科,陕西西安 710000

通信作者:张巧俊,Email:zhangqj@mail.xjtu.edu.cn

【摘要】 非侵入性神经调控技术在神经康复领域中应用广泛,其对帕金森病的运动系统及非运动系统症状均有改善作用。本文从作用机制及不同临床症状的治疗方案切入,对重复经颅磁刺激、经颅直流电刺激及光遗传学技术在帕金森病治疗中的应用进行总结,了解不同非侵入性神经调控技术的治疗原理、分析其应用现状及困境,并对未来的发展进行展望。

【关键词】 帕金森病; 非侵入性; 神经调控

基金项目:国家自然科学基金(81701259)

Funding: National Natural Science Foundation of China (81701259)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.01.017

帕金森病(Parkinson's disease)是一种常见的神经系统退行性病变,主要临床表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直、姿势异常,以及嗅觉障碍、认知障碍、精神障碍等;主要病理改变为黑质多巴胺能神经元的广泛变性坏死致纹状体内多巴胺含量减少,进而引起基底神经节环路的直接通路和间接通路失平衡,最终导致运动功能障碍。药物治疗是其主要治疗手段。然而随着疾病的进展,药物疗效渐减且不良反应凸显、部分患者不能耐受,在疾病的晚期即使多种药物联合使用仍不能完全缓解症状,治疗亟需新方案辅助。

非侵入性神经调控技术,是利用非植入性技术,采用物理性(如电、磁、声、光等)或化学性作用方式,对中枢神经系统、周围神经系统邻近或远隔部位神经元或神经信号转导发挥兴奋、抑制或调节作用,从而达到改善疾病症状、提高生命质量的目的的科学技术;主要包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct-current stimulation, tDCS)、经颅脉冲电刺激、经颅交流电刺激、经颅超声刺激、光遗传学技术等。rTMS是目前最热门的治疗手段,有大量的循证医学证据证明其在帕金森病治疗中的有效性及安全性;tDCS也是现今应用较广泛的技术,其在帕金森病的治疗中亦有一定作用;经颅超声刺激是近10年新兴的无创性脑调控技术,有良好的空间分辨率和深度控制能力,目前在人群的研究仍处于初级阶段,在帕金森病治疗方面鲜有报道。除磁、电等物质外,光能是目前科学研究青睐的物质,光遗传学技术在神经科学方面的研究逐渐得到关注。为了更深入研究非侵入性神经调控技术在帕金森病的治疗作用,本文就备受关注的rTMS、tDCS及光遗传学技术在帕金森病治疗的应用做一综述分析。

重复经颅磁刺激

一、治疗原理

基底神经节-丘脑-皮质回路的功能异常是帕金森病发病的解剖学基础,利用rTMS调节皮质兴奋性的作用来改善基底神经节以及丘脑的功能是rTMS治疗帕金森病的理论依据。目前

认为,rTMS可以调节皮质兴奋性、影响儿茶酚胺的代谢、诱导皮质下多巴胺的释放,并通过调节纹状体-苍白球直接环路和间接环路的兴奋性,使基底神经节环路活动正常化;除局部作用外,rTMS可通过兴奋或抑制患者运动皮质不同靶区域的电活动使脑网络的可塑性发生改变;且rTMS有独特的广泛性同步振荡的作用,可减弱皮质-基底神经节的异常同步化震荡,重新激活某些受抑制核团的活动。rTMS刺激不仅可以通过改变电活动而调控脑网络,还可增加脑源性神经营养因子水平^[1],从而促进神经功能恢复。

二、应用现状

运动障碍是影响帕金森病患者日常生活活动能力的主要原因。研究发现,rTMS对帕金森病运动功能的改善主要体现在统一帕金森病评分量表-III(unified Parkinson's disease rating scale, UPDRS-III)评分、手书写功能、冻结步态、运动迟缓等方面^[2-5]。2015年一项Meta分析提出低频刺激可改善帕金森病运动系统症状^[6];而Yang等^[7]对rTMS不同治疗方案对帕金森病运动功能改善作用行Meta分析发现,高频刺激对帕金森病运动系统症状的改善较低频刺激效果更佳;θ爆发刺激模式对帕金森病动物模型的皮质兴奋性、脑代谢等均有改善作用,但临床观察中并没有证据显示其对运动障碍、冻结步态等有明确的治疗作用^[8-10]。虽然在刺激频率的选择上各临床试验莫衷一是,但均肯定了rTMS对运动症状的改善作用,具体治疗方案的制定还需要更多大样本的临床研究来论证。

54.5%的帕金森病患者中有吞咽障碍^[11],90%左右存在构音障碍^[12],严重影响患者饮食、社交和生活质量。基于目前Meta分析已论证的rTMS对卒中患者的吞咽障碍有治疗作用^[13],有研究者对伴有吞咽障碍的帕金森病患者进行高频刺激双侧半球初级运动皮质(primary motor cortex, M1)手功能区,结果发现,真刺激组的阿拉伯吞咽困难指数(Arabic-dysphagia handicap index, A-DHI)得分改善,且进食固体食物时吞咽造影测算的咽转运时间及舌骨运动时间明显缩短^[14]。Dias等^[15]发现,5.0 Hz rTMS刺激帕金森病患者M1的口区可改善声音的响度,Eliasova等^[16]调整频率为10.0 Hz后发现舌运动亦有所改

善。虽然功能磁共振已证实 M1 区在吞咽活动中被激活,但笔者认为刺激 M1 区改善吞咽和构音障碍可能与 M1 手功能区或口区与食管运动区、Broca 区距离接近亦有关,不能排除症状改善系后者的兴奋性改变所致。另有研究发现,低频 rTMS 刺激右侧颞上回后部可以改善帕金森病患者的发音,推测这与颞上回后部和参与显性言语控制的皮质区域之间的功能连接被增强有关^[17]。

睡眠障碍、精神情绪障碍是帕金森病患者最常见的非运动系统症状,其中早期帕金森病的睡眠障碍患病率为 30%,抑郁症的患病率约为 40%^[18-19]。有研究证明,5.0 Hz rTMS 作用于帕金森病患者的双侧顶叶后其夜间觉醒时间缩短、睡眠效率增高^[20];而 Arias 等^[21]研究认为,应用 1.0 Hz rTMS 治疗后,其帕金森病睡眠量表、汉密尔顿抑郁量表的数值的改善,可能有赖于安慰剂效应。2010 年的一项随机对照双盲研究发现,帕金森病患者在接受了左侧前额叶背外侧(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)高频 rTMS 治疗后抑郁量表得分下降^[22]。Kamble 等^[23]研究认为,DLPFC 刺激似乎更适合于治疗非运动系统症状;Randver^[24]提出选择 DLPFC 的一个重要原因是在抑郁的发病机制中存在 DLPFC 的不平衡性、而这一特点在帕金森病状态下同样存在,且在治疗过程中高频刺激似乎对于情绪障碍效果更佳。由此可见,rTMS 作用于大脑皮质后改变了脑网络功能、有改善帕金森病患者睡眠障碍、精神情绪障碍的潜力。

前额叶皮质与基底神经节环路之间存在千丝万缕的纤维投射关系,对帕金森病的运动系统和非运动系统症状均有影响^[25]。现已发现,高频 rTMS 刺激帕金森病患者左侧 DLPFC 可改善执行功能及认知功能^[26]。Srovnalova 等^[27]研究表明,高频 rTMS 应用于右侧 DLPFC 可提高空间规划任务能力,而颇受关注的 θ 爆发刺激模式在帕金森病的认知障碍中并不能改善执行处理和工作记忆^[28];Dinkelbach 等^[29]的系统评价提到帕金森病患者经高频刺激左侧 DLPFC 治疗后,抑郁症状评分显著减低的同时,认知功能也得到改善,然而 M1+DLPFC 联合刺激对运动或情绪症状改善没有显示协同效应^[30]。虽然联合刺激尚无明确的证据证明其切实有效,毋庸置疑,利用基底神经节-丘脑-皮质环路的神经营控手段治疗帕金森病是有据可依的。

在 2020 年更新的 rTMS 临床治疗指南中指出,高频刺激双侧 M1 区可改善帕金森病运动功能(B 级推荐),高频刺激左侧 DLPFC 可以治疗帕金森病合并抑郁(B 级推荐);使用大的双锥线圈反复多次于 M1 下肢控制区行高频 rTMS 刺激治疗,可能有助于改善冻结步态,但目前证据不足。

三、安全性

rTMS 治疗的主要副作用有诱发癫痫的风险,部分一过性头痛及耳鸣等,但是发生率较低,且随着治疗的进行,躯体化的不适感会逐渐减轻。2014 年的一项系统回顾,包括 2228 例接受 rTMS 治疗的帕金森病患者,结果发现在 rTMS 治疗的帕金森病患者中不存在显著的不良事件风险^[31]。

四、目前存在的问题和展望

rTMS 治疗不仅与刺激频率有关,与刺激部位、刺激数量均有密切的关系。众多的治疗方案都被证明行之有效,但是在临床上不同临床表现的帕金森病患者该如何选择,是目前尚未明了的命题,在日后的工作中还需要大样本、多中心试验来探索最为安全有效的治疗方案。

经颅直流电刺激

一、治疗原理

tDCS 的刺激作用由刺激部位、电流强度、电极片的极性和面积决定,其通过微弱电流作用于神经元时,阳极靠近神经元时使细胞膜电位降低,发生去极化,神经元兴奋性增强,阴极靠近神经元时其兴奋性降低,此为 tDCS 经典作用模式学说^[32]。同时,tDCS 可通过改变钙离子依赖的谷氨酸能神经元的活性而调节突触的可塑性,且可以减少 γ -氨基丁酸能神经递质的释放,多种神经递质的综合作用下突触可塑性改变,多巴胺释放增加^[33]。除此之外,tDCS 对脑内血流动力学、脑网络、神经内环境等均有影响,但是其基本原理还有待于进一步研究证实。

二、应用现状

M1 作为运动皮质,直接改变其皮质兴奋性可以起到改善运动障碍的作用,有研究显示双侧大脑半球同时利用 tDCS 刺激对运动症状的改善作用更为显著^[34]。Benninger 等^[35]在 2010 年的随机对照研究指出,利用 tDCS 阳极刺激双侧前运动皮质和前额叶皮质后,13 例帕金森病患者的短时步态异常、运动迟缓在药物治疗的开期和关期均得以改善,且作用持续至少 3 个月,然而 UPDRS-III 评分、反应时间等评估量表的评估结果在治疗组和对照组之间没有差异;这一结果和 Ferrucci 等^[36]在双侧刺激小脑和 M1 区后的结果类似。Valentino 等^[37]的一项交叉设计的随机对照实验,阳极置于冻结步态患者惯用下肢对侧的 M1 区治疗后患者在关期的运动功能和步态改善,冻结次数和持续时间减少,且作用至少持续 4 周。除单纯 tDCS 的治疗作用外,tDCS 联合康复训练治疗帕金森病的治疗方案也逐渐被人们重视。2016 年 Costa-Ribeiro 等^[38]通过 22 例病例的随机对照研究发现,阳性置于头顶正中点前 2 cm 的 tDCS 治疗联合提示性步态训练治疗 3 周,患者的运动功能、步态均有改善,但刺激组的临床改善效果和运动阈值下降仅持续 1 个月。近年备受关注的镜像训练的方法,在帕金森病运动功能训练中虽然没有达到所期待的治疗效果,但其联合 tDCS 治疗后运动症状的改善程度明显提高^[39]。

认知障碍是帕金森病晚期影响运动功能恢复以及加剧其他功能障碍的重要影响因素。一项 18 例患者的随机对照研究发现,左侧 DLPFC 行 tDCS 阳极刺激后,工作记忆能力得以改善^[40],由此人们开始关注 tDCS 在帕金森病非运动系统症状改善中的作用,而且只有强度为 2 mA 的时候可以起到改善工作记忆的作用。Adenzato 等^[41]发现,于内侧额叶行 1.5 mA 的 tDCS 治疗后,患者的反应时间的缩短;Joana 等^[42]刺激左侧 DLPFC 后,帕金森病患者除了认知障碍改善以外,言语流利程度也可以得到改善,这和刺激左侧颞顶叶皮质时的作用结果一致。由此可见,tDCS 刺激额叶可能是帕金森病患者认知障碍改善的有力手段。

tDCS 对原发精神障碍有明确的疗效,对伴有精神障碍的帕金森病患者亦然。Hadoush 等^[43]对 21 例帕金森病患者行 2 mA tDCS 治疗,对比治疗前后匹兹堡睡眠质量指数、睡眠潜伏期、老年抑郁量表得分显著下降,健康相关生活品质问卷的身心成分得分显著升高,可见 tDCS 对情绪障碍、睡眠障碍均有一定的疗效。

三、安全性

2018 年发表的关于经颅电刺激治疗的专家共识提到,截止

2016 年年底之前的动物模型和人类研究的数据,对约 8000 例受试者超过 18 000 次治疗中,包括儿童、老人和孕妇,均没有出现严重不良事件的报告,少部分患者有刺激后的头痛和疲劳以及峰强度高于 2 mA 的刺激期间刺痛和烧灼感^[44]。

四、目前存在的问题和展望

目前关于 tDCS 的研究,不同的研究机构采用的是各不相同的治疗方案,多为小样本研究,且部分缺少对照组;得到的结果虽然有阳性结果,但部分实验结果经统计学分析差异无统计学意义。

tDCS 作用效果受刺激部位、电流强度等多种因素影响,在帕金森病患者临床治疗过程中治疗方案的选择尚无明确的治疗指南及规范,临床应用有所限制,但其具有无创、无痛、经济实惠、便携、可重复使用、不良反应少、安全性高等优点,临床应用中前景广阔。虽然目前尚无指南推荐,但这只意味着尚无足够证据,并不能说明无效。

光遗传学技术

光遗传学技术基本原理是利用基因技术将光感基因转导到神经系统特定细胞中,进而在细胞膜上形成特殊的离子通道;后者在不同波长的光照刺激下选择性通过阳离子或阴离子,使细胞膜两边的膜电位发生变化,最终对细胞选择性地兴奋或抑制。该技术是基因工程、光学、电生理学和电子工程多个学科的整合,是一种交叉学科的生物技术,目前在神经科学的研究中应用广泛,尤其是离子通道、神经环路的研究,其结果也得到研究者的一致肯定。

目前认为,基于光遗传学方法作用于深部脑细胞后可带来诸多光遗传学效应^[45],包括兴奋作用、抑制作用、行为学效应等,具体表现为诱导腹侧被盖区基因标记的神经元释放多巴胺、抑制海马兴奋性神经元缓解痫性发作、通过激活内侧隔核抑制性神经元诱发海马 θ 节律、以及激发回忆等。该方法可以获得较好的刺激空间分辨率,刺激源与组织之间无电化学反应所致的损伤,且刺激时并不产生刺激伪影、不干扰电信号的记录,是靶向治疗的绝佳手段。有研究者对光刺激的生物物理机制进行了研究,发现其对体内的周围神经的激活是由热瞬态诱导的^[46]。

对于光遗传学技术在帕金森病中的治疗作用,尚处于动物实验阶段。在帕金森病状态下,基底神经节环路间接通路的苍白球外侧部活动减弱、底丘脑核活动增强,Yoo 等^[47]利用上转换纳米颗粒介导,将波长为 808 nm 的近红外光作用于局部注射了光敏蛋白的转基因小鼠的苍白球、底丘脑核后,发现苍白球被兴奋而底丘脑核被抑制,由此推测利用光遗传学手段对苍白球、底丘脑核干预后有可能对帕金森病的治疗起到积极的作用。Magno 等^[11]通过对雄性帕金森病小鼠的次级运动皮质区进行 465 nm 蓝光刺激后对运动能力及神经递质进行监测,发现小鼠运动能力和认知功能得以改善,其中运动功能的控制可能是次级运动皮质通过谷氨酸能神经元与皮质下结构相投射而参与的。Imai 等^[48]通过对帕金森病相关基因 dCHCHD2 缺如的果蝇模型的线粒体靶向光照刺激后,监测干预后果蝇多巴胺的产生以及其行为学特性,发现治疗后多巴胺的产生增加,且果蝇的运动能力以及飞行行为亦有所改善,研究者认为这与线粒体功能在光照下得以恢复有关。利用不同的光刺激作用于

目标核团,从核团功能的调控、电生理特性的改变、神经递质的调节等方面进行靶向治疗,光遗传学技术已被证实有干预帕金森病形成环路的实力。

光遗传学技术在神经科学基础研究中已显示出其灵活、微创、靶向的优点,虽然目前尚处于动物实验阶段,但目前的研究已证明其可以通过多种途径改善帕金森病的不同临床症状,相信在未来通过多学科共同努力,将该技术的实用性逐步提高、广泛应用于帕金森病的治疗中成为可能。

总结

非侵入性神经调控技术对帕金森病的治疗作用已得到肯定,且具有巨大的潜在价值。神经调控的治疗方案参数众多,刺激区域以及刺激参数不同,产生的生物学效应也不同,因此有必要深入研究各种治疗技术独特的作用机制,确定针对不同临床表现的帕金森病患者的治疗方案。此外,以患者为研究主体,联合神经影像、电生理、基因、神经认知和行为学的综合性研究,是神经调控技术的重要研究方向。

参考文献

- [1] Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors [J]. *Pharmacopsychiatry*, 2006, 39(2): 52-59. DOI: 10.1055/s-2006-931542.
- [2] Gonzalez-Garcia N, Armony JL, Soto J, et al. Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study [J]. *J Neurol*, 2011, 258(7): 1268-1280. DOI: 10.1007/s00415-011-5923-2.
- [3] Randhawa BK, Farley BG, Boyd LA. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves handwriting in Parkinson's disease [J]. *Parkinsons Dis*, 2013, 2013(3): 751925. DOI: 10.1155/2013/751925.
- [4] Kim YW, Shin I-S, Moon HI, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on freezing of gait in parkinsonism: a systematic review with meta-analysis [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 64: 82-89. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.02.029.
- [5] Behzad E, Robert C. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials [J]. *Mov Disord*, 2010, 24(3): 357-363. DOI: 10.1002/mds.22364.
- [6] Zhu H, Lu Z, Jin Y, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2015, 27(2): 82-89. DOI: 10.1017/neu.2014.43.
- [7] Yang C, Guo Z, Peng H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: a meta-analysis [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(11): e01132. DOI: 10.1002/brb3.1132.
- [8] Tard C, Devanne H, Defebvre L, et al. Single session intermittent theta-burst stimulation on the left premotor cortex does not alleviate freezing of gait in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 628: 1-9. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.05.061.
- [9] Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2011, 76(7): 601-609. DOI: 10.1212/wnl.0b013e31820ce6bb.

- [10] Cacace F, Mineo D, Viscomi MT, et al. Intermittent theta-burst stimulation rescues dopamine-dependent corticostriatal synaptic plasticity and motor behavior in experimental parkinsonism: possible role of glial activity[J]. *Mov Disord*, 2017, 32 (7) : 1035-1046. DOI: 10.1002/mds.26982.
- [11] Magno LAV, Tenza-Ferrer H, Collodetti M, et al. Optogenetic stimulation of the M2 cortex reverts motor dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2019, 39 (17) : 3234-3248. DOI: 10.1523/jneurosci.2277-18.2019.
- [12] Ho AK, Ianse R, Marigliani C, et al. Speech impairment in a large sample of patients with Parkinson's disease[J]. *Behav Neurol*, 1999, 11 (3) : 131-137.
- [13] Liao X, Xing G, Guo Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an alternative therapy for dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Rehabil*, 2017, 31 (3) : 289-298. DOI: 10.1177/0269215516644771.
- [14] Khedr EM, Mohamed KO, Soliman RK, et al. The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on advancing Parkinson's disease with dysphagia: double blind randomized clinical trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33 (6) : 442-452. DOI: 10.1177/1545968319847968.
- [15] Dias AE, Barbosa ER, Coracini K, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 113 (2) : 92-99. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00558.x.
- [16] Eliasova I, Mekyska J, Kostalova M, et al. Acoustic evaluation of short-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor aspects of speech in Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm*, 2013, 120 (4) : 597-605. DOI: 10.1007/s00702-012-0953-1.
- [17] Brabenec L, Klobusiakova P, Barton M, et al. Non-invasive stimulation of the auditory feedback area for improved articulation in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 61: 187-192. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.10.011.
- [18] Kadastik-Eerme L, Rosenthal M, Paju T, et al. Health-related quality of life in Parkinson's disease: a cross-sectional study focusing on non-motor symptoms[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2015, 13: 83. DOI: 10.1186/s12955-015-0281-x.
- [19] Plomhause L, Dujardin K, Duhamel A, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder in treatment-naive Parkinson disease patients[J]. *Sleep Med*, 2013, 14 (10) : 1035-1037. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.04.018.
- [20] Van Dijk KD, Most EI, Van Someren EJ, et al. Beneficial effect of transcranial magnetic stimulation on sleep in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24 (6) : 878-884. DOI: 10.1002/mds.22462.
- [21] Arias P, Vivas J, Grieve KL, et al. Double-blind, randomized, placebo controlled trial on the effect of 10 days low-frequency rTMS over the vertex on sleep in Parkinson's disease[J]. *Sleep Med*, 2010, 11 (8) : 759-765. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.05.003.
- [22] Pal E, Nagy F, Aschermann Z, et al. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Mov Disord*, 2010, 25 (14) : 2311-2317. DOI: 10.1002/mds.23270.
- [23] Kamble N, Netravathi M, Pal PK. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in movement disorders: a review[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 (7) : 695-707. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2014.03.018.
- [24] Randver R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex to alleviate depression and cognitive impairment associated with Parkinson's disease: a review and clinical implications[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 393: 88-99. DOI: 10.1016/j.jns.2018.08.014.
- [25] Zhang QJ, Li LB, Niu XL, et al. The pyramidal neurons in the medial prefrontal cortex show decreased response to 5-hydroxytryptamine-3 receptor stimulation in a rodent model of Parkinson's disease[J]. *Brain Res*, 2011, 1384: 69-79. DOI: 10.1016/j.brainres.2011.01.086.
- [26] René R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex to alleviate depression and cognitive impairment associated with Parkinson's disease: a review and clinical implications[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 393: 88-99. DOI: 10.1016/j.jns.2018.08.014.
- [27] Srovnalova H, Marecek R, Kubikova R, et al. The role of the right dorsolateral prefrontal cortex in the Tower of London task performance: repetitive transcranial magnetic stimulation study in patients with Parkinson's disease[J]. *Exp Brain Res*, 2012, 223 (2) : 251-257. DOI: 10.1007/s00221-012-3255-9.
- [28] Hill AT, Mcmodie S, Fung W, et al. Impact of prefrontal intermittent theta-burst stimulation on working memory and executive function in Parkinson's disease: a double-blind sham-controlled pilot study[J]. *Brain Res*, 2020, 1726: 146506. DOI: 10.1016/j.brainres.2019.146506.
- [29] Dinkelbach L, Brambilla M, Manenti R, et al. Non-invasive brain stimulation in Parkinson's disease: exploiting crossroads of cognition and mood[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 75: 407-418. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.01.021.
- [30] Brys M, Fox MD, Agarwal S, et al. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease: a randomized trial[J]. *Neurology*, 2016, 87 (18) : 1907-1915. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003279.
- [31] Vonloh M, Chen R, Kluger B. Safety of transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: a review of the literature[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19 (6) : 573-585. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.01.007.
- [32] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. *J Physiol*, 2000, 527 (Pt 3) : 633-639. DOI: 10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x.
- [33] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128 (1) : 56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- [34] Keun LH, Ji AS, Mi SY, et al. Does transcranial direct current stimulation improve functional locomotion in people with Parkinson's disease? A systematic review and meta-analysis[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16 (1) : 84. DOI: 10.1186/s12984-019-0562-4.
- [35] Benninger DH, Mikhail L, Grisel L, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81 (10) : 1105-1111. DOI: 10.1136/jnnp.2009.202556.
- [36] Ferrucci R, Cortese F, Bianchi M, et al. Cerebellar and motor cortical transcranial stimulation decrease Levodopa-induced dyskinesias in Par-

- kinson's disease[J]. Cerebellum, 2016, 15(1): 43-47. DOI:10.1007/s12311-015-0737-x.
- [37] Francesca V, Giuseppe C, Filippo B, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a cross-over study[J]. Mov Disord, 2014, 29(8): 1064-1069. DOI:10.1002/mds.25897.
- [38] Costa-Ribeiro A, Maux A, Bosford T, et al. Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: a pilot randomized clinical trial[J]. Dev Neurorehabil, 2017, 20(3): 121-128. DOI:10.3109/17518423.2015.1131755.
- [39] Mitsuya H, Yoshino U, Ippei N, et al. Impaired motor skill acquisition using mirror visual feedback improved by transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with Parkinson's disease[J]. Front Neurosci, 2019, 13:602. DOI:10.3389/fnins.2019.00602.
- [40] Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2006, 249(1): 31-38. DOI:10.1016/j.jns.2006.05.062.
- [41] Adenzato M, Manenti R, Enrici I, et al. Transcranial direct current stimulation enhances theory of mind in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment: a randomized, double-blind, sham-controlled study[J]. Transl Neurodegener, 2019, 8:1. DOI:10.1186/s40035-018-0141-9.
- [42] Pereira JB, Carme J, David BF, et al. Modulation of verbal fluency networks by transcranial direct current stimulation (tDCS) in Parkinson's disease[J]. Brain Stimul, 2013, 6(1): 16-24. DOI:10.1016/j.brs.2012.01.006.
- [43] Hikmat H, Alham A-S, Hanan K, et al. Sleep quality, depression, and quality of life after bilateral anodal transcranial direct current stimulation in patients with Parkinson's disease[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2018, 24:198-205. DOI:10.12659/msmbr.911411.
- [44] Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: safety, ethical, legal regulatory and application guidelines[J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(9): 1774-1809. DOI:10.1016/j.clinph.2017.06.001.
- [45] Chen S, Weitemier AZ, Zeng X, et al. Near-infrared deep brain stimulation via upconversion nanoparticle-mediated optogenetics[J]. Science, 2018, 359(6376): 679-684. DOI: 10.1126/science.aag1144.
- [46] Wells J, Kao C, Konrad P, et al. Biophysical mechanisms of transient optical stimulation of peripheral nerve[J]. Biophys J, 2007, 93(7): 2567-2580. DOI:10.1529/biophysj.107.104786.
- [47] Yoo M, Koo H, Kim M, et al. Near-infrared stimulation on globus pallidus and subthalamus[J]. J Biomed Opt, 2013, 18(12): 128005. DOI:10.1117/1.jbo.18.12.128005.
- [48] Imai Y, Inoshita T, Meng H, et al. Light-driven activation of mitochondrial proton-motive force improves motor behaviors in a Drosophila model of Parkinson's disease[J]. Commun Biol, 2019, 2(1): 424. DOI:10.1038/s42003-019-0674-1.
- (修回日期:2021-08-03)
(本文编辑:汪 玲)

· 消息 ·

欢迎订阅 2022 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,同济医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录,2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录,2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势,表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结,以及紧密结合临床的基础研究,国内外重症监护(ICU)新进展等。设有:专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起,开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊,大 16 开,88 页。国际刊号:ISSN1007-1042,国内统一刊号:CN42-1394/R。每册 12 元,全年 6 期 72 元,热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局,邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 **电话:**027-69378378

E-mail:nkjwzzzz@163.com **网址:**http://nkjwzzzz.chmed.net