

· 临床研究 ·

高频重复经颅磁刺激对帕金森病患者临床症状及其细胞衰老相关因子的影响

郑秀琴¹ 于苏文¹ 何益民² 薛阳¹ 崔红霞¹ 朱甜¹ 闫福岭³¹中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院神经内科,常州 213003; ²中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院检验科,常州 213003; ³东南大学附属中大医院神经内科,南京 210009

通信作者:闫福岭,Email: yanfuling218@163.com

【摘要】 目的 观察高频重复经颅磁刺激(rTMS)对帕金森病患者临床症状的影响,明确 rTMS 的抗细胞衰老作用,并探讨该作用与其改善帕金森病(PD)患者临床症状的关系。**方法** 选择符合标准的 PD 患者 108 例,按随机数字表法分为 rTMS 组和对照组,每组患者 54 例,另选取在门诊体检的健康受试者 54 例作为正常组。rTMS 组和对照组患者均维持抗帕金森病药物治疗,rTMS 组在此基础上增加 rTMS 治疗,rTMS 治疗每日 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 4 周,对照组则接受假 rTMS 治疗,正常组不作任何处理。于治疗前、治疗 4 周后和治疗结束 1 个月后分别对 2 组患者进行临床运动症状[包括统一的帕金森病评定量表(UPDRS)评分、计时运动试验和 10 m 折返运动试验]和非运动症状评估[包括汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和简易精神状态量表(MMSE)],并于上述时间点采集 2 组患者和正常组的晨空腹静脉血,进行实验室检测[包括血清肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)和基质金属蛋白酶-3(MMP-3)]。**结果** 治疗 4 周后和治疗结束 1 个月后,rTMS 组患者的 UPDRS I、UPDRS II、UPDRS III 评分、UPDRS 总分、计时运动试验和 10 m 折返运动试验与组内治疗前和对照组同时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 4 周后和治疗结束 1 个月后,rTMS 组患者的 HAMA 评分、HAMD 评分、MMSE 评分、P300 潜伏期和波幅组间比较,与组内治疗前和对照组同时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 4 周后,rTMS 组的 MMP-3 水平显著低于对照组同时间点,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗结束 1 个月后,rTMS 组的 TNF、IL-6、IL-1 β 和 MMP-3 水平与组内治疗前和对照组同时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析结果显示,TNF、IL-6、IL-1 β 、MMP-3 与 UPDRS 总分均呈正相关($r=0.620,0.446,0.552,0.529$)。**结论** 高频 rTMS 治疗可改变细胞衰老相关表型,进而对 PD 患者的运动症状和非运动症状有较好的治疗效果。

【关键词】 帕金森病; 经颅磁刺激; 细胞衰老相关因子

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.05.010

Effects of high-frequency transcranial magnetic stimulation on cellular senescence in Parkinson's disease

Zheng Xiuqin¹, Yu Suwen¹, He Yimin², Xue Yang¹, Cui Hongxia¹, Zhu Tian¹, Yan Fuling³¹Department of Neurology, ²Clinical Laboratory, The 904th Hospital of the Joint Logistics Support Force of the People's Liberation Army, Changzhou 213003, China; ³Department of Neurology, Zhongda Hospital Affiliated to Southeast University, Nanjing 210009, China

Corresponding author: Yan Fuling, Email: yanfuling218@163.com

【Abstract】 Objective To investigate any anti-aging effect of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) and explore the relationship between the effect and relief of clinical symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** A total of 108 PD patients were randomly divided into an rTMS group and a control group, each of 54, while another 54 healthy counterparts were selected to form a normal group. In addition to anti-PD drug therapy, the rTMS group was given daily rTMS treatment, 5 days a week for 4 weeks, while the control group received sham rTMS treatment, with no treatment of the normal group. Before the treatment and after 4 weeks of treatment as well as and 1 month after the ending of the treatment, the subjects' clinical exercise symptoms were evaluated using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), a timed exercise test and the 10m re-entry exercise test. Non-exercise symptoms were assessed using the Hamilton Depression Scale (HAMD), the Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and the Mini-mental State Examination (MMSE). Fasting venous blood samples were analyzed to quantify the serum levels of tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3). **Results** Four weeks and 1 month after the treatment, the

average UPDRS scores, exercise test times and 10m re-entry exercise test results of the rTMS group were significantly better than those before treatment and significantly better than those of the control group at the same time point. The rTMS group's average HAMA, HAMD and MMSE scores, as well as its average P300 latency and amplitude were also significantly better than those of the control group at the same time point and significantly better than those before treatment. After 4 weeks, the average MMP-3 content in the rTMS group was significantly lower than the control group's average, and after a month the average levels of TNF, IL-6, IL-1 β and MMP-3 of the rTMS group were all significantly different from those before treatment and those of the control group. The TNF, IL-6, IL-1 β and MMP-3 levels were all positively correlated with the average UPDRS total score. **Conclusion** High-frequency rTMS therapy can change the phenotypes related to cell senescence, and thus has good therapeutic effect on motor and non-motor symptoms of PD.

【Key words】 Parkinson's disease; Transcranial magnetic stimulation; Cell senescence

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2022.05.010

细胞衰老是增殖细胞脱离细胞周期呈永久性生长停滞的状态,其显著特点之一是分泌大量生物活性物质,即细胞衰老相关分泌表型(Cell senescence associated secretory phenotype, SASP)因子。SASP 因子是由趋化因子、细胞因子、生长因子和金属蛋白酶组成(这些主要是促炎因子)^[1],并以旁分泌和自分泌的方式发挥作用^[2],且免疫抑制介质也被确认为是 SASP 的一部分^[3]。近年的研究发现,衰老细胞可通过分泌 SASP 因子影响细胞微环境,在耐药、促进未衰老细胞增殖等方面起重要作用^[4]。帕金森病(Parkinson's disease, PD)的确切病因目前仍不清楚,年龄老化、氧化应激、遗传因素、环境因素等均可能参与 PD 发生发展过程^[5]。近年来,细胞衰老在 PD 发病中的作用越来越受到重视。在帕金森病患者中,该类因子常表达异常^[6-8]。本课题组前期研究发现,高频 rTMS 治疗可以明显改善 PD 患者的运动症状和非运动症状^[9-11],但是否通过其改善 SASP 因子的表达而发挥该作用尚不明确。本研究拟通过对 PD 患者进行高频 rTMS 治疗,以探索高频 rTMS 的抗细胞衰老作用,并明确该作用与高频 rTMS 改善 PD 患者临床症状的关系。

资料与方法

一、一般资料

入组标准:①患者均符合《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》^[12];②Hoehn-Yahr 分级为 I~III 级,能够配合治疗和随访;③无脑部手术史,无癫痫病史;④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(因其无法保证手部肌肉的完全放松,不能确定可靠的静息阈值);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;患有其他系统严重疾病者。

本研究获医院医学伦理委员会批准(编号为 2018-12-001)。选择 2019 年 2 月至 2019 年 12 月中国人民解放军联勤保障部队第 904 医院神经内科收治且符合上述标准的 PD 患者 108 例,按随机数字表法分为 rTMS 组和对照组,每组患者 54 例,另选取在门诊体检的健康受试者 54 例作为正常组。rTMS 组患者中,男 26 例,女 28 例;年龄 50~81 岁,平均年龄(66.83 $\pm$ 7.86)岁。对照组患者中,男 24 例,女 30 例;年龄 50~81 岁,平均年龄(67.70 $\pm$ 8.41)岁。正常组中,男 24 例,女 30 例;年龄 51~80 岁,平均年龄(67.33 $\pm$ 7.91)岁。3 组受试者的例数、性别、年龄等一般资料组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

二、治疗方法

rTMS 组和对照组患者均维持原有的抗帕金森病药物治疗。rTMS 在此基础上增加 rTMS 治疗,对照组则接受假 rTMS 治疗,正常组不作任何处理。

rTMS 治疗方法:采用武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产的 YRD OSF-6/D 型磁刺激器,选取八字型线圈,磁刺激强度为 110%的静息运动阈值(resting motion threshold, RMT),频率为 5 Hz,每日 80 个序列,每个序列 20 个脉冲,序列之间间隔 5 s,共 1600 个脉冲。治疗时患者取坐位,保持头部不动,移动线圈寻找可引发拇短展肌产生最大运动诱发电位波幅的最佳位置,即“运动热点”(motor hot spot),将线圈两圆相交处的中心固定于该点,磁刺激过程中,注意确保线圈位置固定^[9]。rTMS 治疗每日 1 次,每周治疗 5 d,连续治疗 4 周,每次保证治疗位置不变。对照组:操作方法同治疗组,但仅将探头垂直于患者颅骨,使信号不能穿过颅骨作用于大脑^[13]。

三、评估和检测方法

于治疗前、治疗 4 周后和治疗结束 1 个月后分别对 2 组患者进行临床运动症状和非运动症状评估,并于上述时间点采集 2 组患者和正常组的晨空腹静脉血,进行实验室检测。

(一)运动症状评估

1. 统一的帕金森病评定量表(unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS)评分^[14]:采用统一印制的UPDRS 评分量表分别记录UPDRS 总分、UPDRS I(包括精神及行为和情绪状态)、UPDRS II(日常生活活动能力)和UPDRS III(运动功能检查)评分。

2. 计时运动试验^[9]:在长340 mm、宽160 mm的方木板上固定2个计数器,间隔240 mm。试验开始前向患者讲明试验的方法,但不进行练习。先用右手食指以尽可能快的速度交替按下2个计数器上的按钮,每按动1次,计数器则记录1个数字,记录患者1 min所按下的次数,休息10 min后再重复记录1次,取2次的平均值作为单位时间内右手运动的次数。然后用同样的方法记录左手单位时间内的运动次数。

3. 10 m折返运动试验^[9]:划定10 m的距离,地面平坦,两端分别做上明显的标记。患者坐在一端的椅子上,检查者说“开始”后,患者马上从椅子上站起来,然后以尽可能快的速度行走,至另一端标一记处转身折返回座位,重新坐下。用秒表记录往返所用的时间。

(二)非运动症状评分

1. 抑郁焦虑情况评定:采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale,HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale,HAMA)对患者的抑郁和焦虑情况进行评估,HAMD、HAMA 评分≥8分表明患者存在抑郁焦虑情绪,分值越高则表示抑郁和焦虑情况越严重。

2. 认知功能评定^[15]:采用简易精神状态量表(mini-mental state examination,MMSE)和P300检查对患者的认知功能进行评估,量表共包含30项,总分为0~30分,分值越低表示认知功能越差。P300检查记录P300潜伏期和波幅,潜伏期和波幅取正常对照组均值±2.5倍的标准差作为正常值范围。

(三)实验室检测

采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子

(tumor necrosis factor,TNF)、白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、白细胞介素-1β(interleukin-1β,L-1β)和基质金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3,MMP-3)水平,试剂盒由武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司生产。

五、统计学方法

采用SPSS 22.0版统计学软件对本研究所得数据进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用独立样本 t 检验,组内多时间点比较采用单因素方差分析和SNK-q(Student-Newman-Keuls q)检验,相关性分析采用Pearson 相关系数,计数资料采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2组患者治疗前、后运动症状评估结果比较

治疗前,rTMS组和对照组的UPDRS I、UPDRS II、UPDRS III评分、UPDRS 总分、计时运动试验和10 m折返运动试验组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗4周后和治疗结束1个月后,对照组患者的UPDRS I、UPDRS II、UPDRS III评分、UPDRS 总分、计时运动试验和10 m折返运动试验与组内治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而rTMS组患者的UPDRS I、UPDRS II、UPDRS III评分、UPDRS 总分、计时运动试验和10 m折返运动试验与组内治疗前和对照组同时时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

二、2组患者治疗前、后非运动症状评估结果比较

治疗前,rTMS组和对照组的HAMA评分、HAMD评分、MMSE评分、P300潜伏期和波幅组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗4周后和治疗结束1个月后,对照组患者的HAMA评分、HAMD评分、MMSE评分、P300潜伏期和波幅与组内治疗前比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),而rTMS组患者的HAMA评分、HAMD评分、MMSE评分、P300潜伏期和

表1 2组患者治疗前、后运动症状评估结果比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	UPDRS 评分				计时运动(次)		10 m 折返运动 试验(s)
		UPDRS 总分	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III	右手	左手	
rTMS 组								
治疗前	54	39.56±17.19	3.35±2.08	15.19±7.94	21.06±8.75	30.30±8.80	27.67±8.17	36.48±5.96
治疗 4 周后	54	23.85±12.27 ^{ab}	1.15±1.27 ^{ab}	9.37±5.81 ^{ab}	13.33±6.41 ^{ab}	38.52±7.88 ^{ab}	36.46±7.20 ^{ab}	30.13±5.21 ^{ab}
治疗结束 1 个月后	54	28.85±13.03 ^{ab}	1.70±1.70 ^{ab}	11.09±5.56 ^{ab}	16.06±7.13 ^{ab}	35.65±8.17 ^{ab}	33.74±7.58 ^{ab}	32.89±5.59 ^{ab}
对照组								
治疗前	54	39.21±14.87	3.28±1.79	14.96±7.85	21.28±8.49	30.26±7.99	27.28±7.17	36.02±5.90
治疗 4 周后	54	39.47±15.34	3.15±2.02	15.25±7.96	21.25±8.50	31.11±8.13	27.74±7.10	35.60±5.68
治疗结束 1 个月后	54	38.96±14.73	3.11±1.82	15.08±7.65	21.06±8.02	30.69±8.11	27.81±7.27	35.74±5.59

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组同时时间点比较,^b $P<0.05$;与对照组治疗结束1个月后比较,^c $P<0.05$

波幅与组内治疗前和对照组同时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

三、3 组受试者治疗前、后实验室检测结果比较

治疗前、治疗 4 周后和治疗结束 1 个月后,rTMS 组和对照组的 TNF、IL-6、IL-1 β 和 MMP-3 水平均显著高于正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前,rTMS 组和对照组的 TNF、IL-6、IL-1 β 和 MMP-3 水平组间比较,差异均无统计学意义($P<0.05$)。治疗 4 周后,rTMS 组的 MMP-3 水平显著低于对照组同时间

点,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗结束 1 个月后,rTMS 组的 TNF、IL-6、IL-1 β 和 MMP-3 水平与组内治疗前和对照组同时间点比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),详见表 3。

四、相关性分析

将 UPDRS 总分作为因变量,TNF、IL-6、IL-1 β 、MMP-3 水平作为自变量,相关性分析结果显示,TNF、IL-6、IL-1 β 、MMP-3 与 UPDRS 总分均呈正相关($r=0.620、0.446、0.552、0.529$),详见图 1~4。

表 2 2 组患者治疗前、后非运动症状评估结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HAMA(分)	HAMD(分)	MMSE(分)	P300	
					潜伏期(ms)	波幅(μV)
rTMS 组						
治疗前	54	14.81±8.07	17.13±10.42	26.30±4.57	351.33±66.43	7.91±1.97
治疗 4 周后	54	7.87±4.61 ^{ab}	8.98±5.88 ^{ab}	28.37±2.74 ^{ab}	316.46±58.64 ^{ab}	10.61±1.85 ^{ab}
治疗结束 1 个月后	54	9.57±5.30 ^{ab}	11.07±6.94 ^{ab}	27.72±3.24 ^{ab}	331.04±61.94 ^{ab}	9.28±1.77 ^{ab}
对照组						
治疗前	54	14.70±7.67	17.54±11.18	26.07±3.23	349.37±65.00	7.61±1.80
治疗 4 周后	54	14.48±7.33	17.20±11.30	26.41±3.10	349.13±65.51	8.06±1.55
治疗结束 1 个月后	54	14.39±7.55	17.04±10.92	26.46±2.92	346.93±65.48	7.18±1.50

注:与组内治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组治疗 8 周比较,^b $P<0.05$;与对照组治疗结束 1 个月后比较,^c $P<0.05$

表 3 3 组受试者治疗前、后 TNF、IL-6、IL-1 β 和 MMP-3 检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	TNF(pg/ml)	IL-6(pg/ml)	IL-1 β (pg/ml)	MMP-3(ug/ml)
正常组	54	40.73 $\pm$ 21.97	20.94 $\pm$ 4.25	9.27 $\pm$ 2.40	81.45 $\pm$ 43.95
rTMS 组					
治疗前	54	150.87 $\pm$ 47.38 ^a	42.85 $\pm$ 8.26 ^a	20.42 $\pm$ 7.23 ^a	126.53 $\pm$ 39.93 ^a
治疗 4 周后	54	143.79 $\pm$ 45.38 ^a	40.70 $\pm$ 7.83 ^a	18.96 $\pm$ 6.36 ^a	113.88 $\pm$ 35.94 ^{ac}
治疗结束 1 个月后	54	123.48 $\pm$ 36.69 ^{abd}	33.82 $\pm$ 7.95 ^{abd}	15.87 $\pm$ 5.58 ^{abd}	103.76 $\pm$ 32.74 ^{abd}
对照组					
治疗前	54	150.08 $\pm$ 46.83 ^a	42.75 $\pm$ 8.29 ^a	20.71 $\pm$ 6.99 ^a	130.45 $\pm$ 42.24 ^a
治疗 4 周后	54	148.24 $\pm$ 48.00 ^a	42.34 $\pm$ 8.35 ^a	20.85 $\pm$ 7.14 ^a	129.14 $\pm$ 41.82 ^a
治疗结束 1 个月后	54	148.77 $\pm$ 47.38 ^a	43.11 $\pm$ 8.22 ^a	19.95 $\pm$ 7.62 ^a	131.75 $\pm$ 42.67 ^a

注:与正常组比较,^a $P<0.05$,与组内治疗前比较,^b $P<0.05$,与对照组治疗 8 周后比较,^c $P<0.05$,与对照组治疗后 1 个月比较,^d $P<0.05$

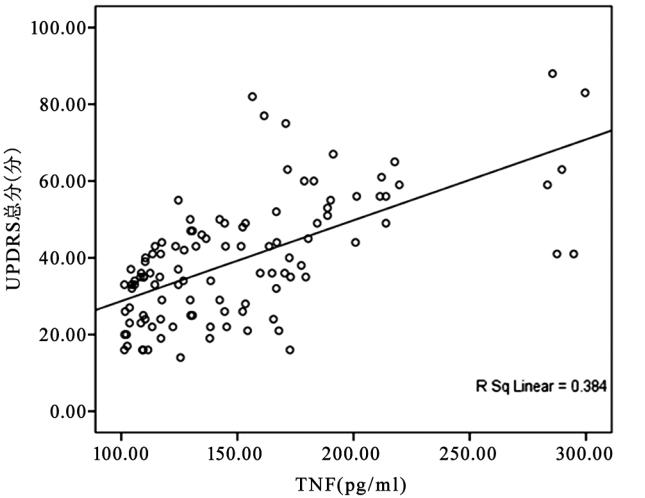


图 1 UPDRS 与 TNF 的散点图

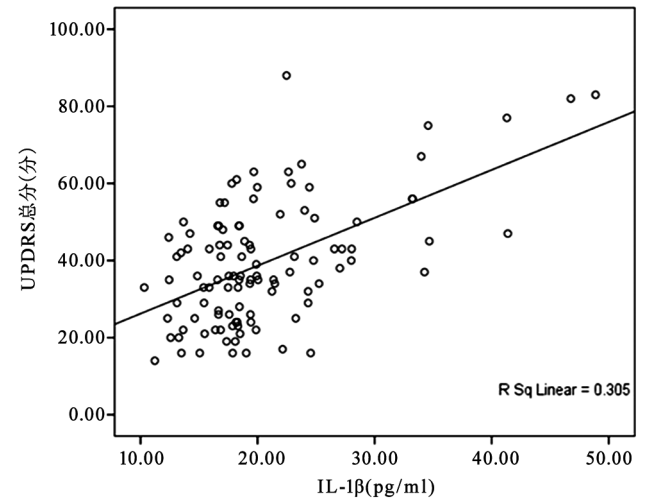


图 2 UPDRS 与 IL-1 β 的散点图

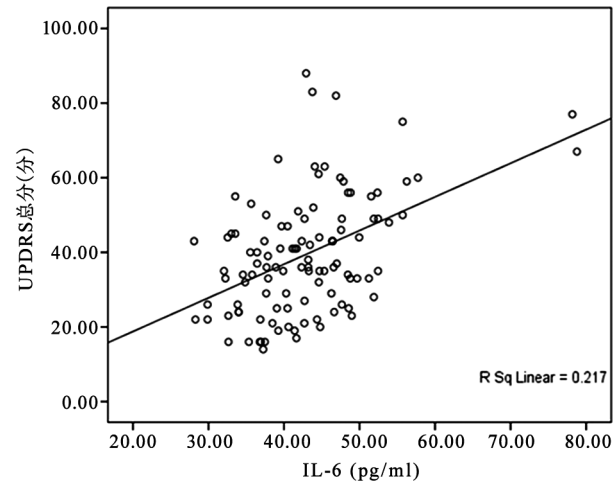


图3 UPDRS 与 IL-6 的散点图

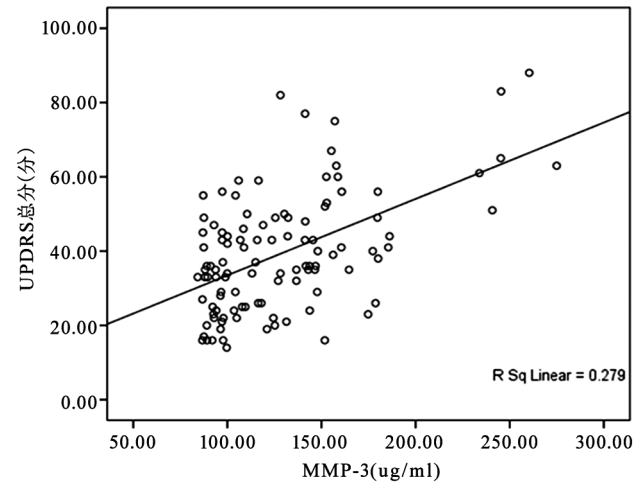


图4 UPDRS 与 MMP-3 的散点图

讨 论

本研究结果显示,rTMS 组患者的运动症状和非运动症状的评估结果较组内治疗前和对照组同时时间点均显著改善($P<0.05$),该研究结果提示,rTMS 对 PD 患者的运动症状和非运动症状均有较好的治疗作用。本研究结果还显示,与正常组比较,PD 患者外周血的 TNF、IL-1 β 、IL-6 和 MMP-3 水平均明显升高,且经 rTMS 治疗结束 1 个月后,其 TNF、IL-1 β 、IL-6 和 MMP-3 水平较对照组亦显著改善;而相关性分析也表明,外周血的 TNF、IL-1 β 、IL-6 和 MMP-3 水平与 UPDRS 总分呈现正相关,这些结果均提示,SASP 因子与帕金森病的发病和严重程度存在某种内在联系。分析以上研究结果后,本课题组认为,SASP 因子可以反映 PD 的严重程度和预测其进展,可作为临床上治疗帕金森病的潜在靶点。

细胞衰老是组织和机体衰老的基础,细胞在一种或多种触发因素的作用下,脱离细胞周期,呈现衰老相关分泌表型,分泌多种衰老信息传递物质,最终不可逆地丧失生长、增殖能力的过程^[1]。细胞衰老是 PD^[16]的发病机制之一,部分 SASP 相关因子在 PD 患者的血清^[17]和脑脊液^[6]中会显著升高。有研究发现,IL-6、IL-1 和 TNF 是最显著的 SASP 可溶性信号因子之一,PD 患者的 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2 和 IL-10 水平高于正常人,而 PD 患者的纹状体和脑脊液中 TNF- α 水平亦明显升高^[18],这表明机体炎症过程可因神经退行性疾病的发生而被激活,或与其伴发^[19]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),如 MMP-1、MMP-3、MMP-10 等成员在人类和老鼠衰老成纤维细胞分泌的 SASP 因子中常呈升高趋势。还有研究在 PD 患者大脑路易小体中发现了 MMP-3^[20]。衰老细胞分泌的 MMP-3 在一些情况下可以影响 SASP 可溶性信号因子

的活性^[21]。目前,这些细胞因子水平的改变可能归因于 PD 中的 SASP,这是疾病病理生理学的一部分^[22]。SASP 因子已成为调节衰老效应的药物靶标,可为肿瘤和年龄相关性疾病治疗提供新的方向。

本研究中,rTMS 组患者经过 1 个疗程 rTMS 治疗后,患者 UPDRS 评分和计时运动试验和 10 m 折返运动试验均显著改善,这与既往的报道一致^[23],且治疗结束 1 个月后(随访 1 个月后),这些症状仍明显改善。该结果提示,rTMS 对 PD 患者的运动功能有短期和长期的改善作用,这与 Yang 等的报道一致^[24]。在本研究中本课题组选择于 M1 区实施 5 Hz、共计 16 000 次的脉冲,对 PD 的运动改善具有持久的效果,这与文献中 18 000~20 000 次的最佳总脉冲数也较为接近^[24]。而运动皮质-基底神经节-丘脑-皮质回路可能在 rTMS 改善 PD 患者运动功能中扮演重要角色^[25]。

本研究结果还显示,5 Hz 的 rTMS 作用于 M1 区可显著改善 PD 患者的 HAMA 和 HAMD 评分,说明 rTMS 可缓解 PD 患者的抑郁和焦虑状态,这与 Makkos 等^[26]的研究结果一致。有研究发现,rTMS 治疗焦虑、抑郁患者的疗效很大程度上依赖于其对 IL-1 β 、IL-6 等前炎性细胞因子释放的调节作用,即 rTMS 可能改善脑部血液流变学指标,增加脑部血流,促进炎症因子转运,从而降低 TNF、IL-6、IL-1 β 、MMP-3 水平^[27];另一方面,rTMS 可通过刺激神经递质释放,促进多种脑部营养因子分泌,降低 PD 患者脑损伤部位的去极化作用^[28]。

综上所述,rTMS 对 PD 患者的运动症状和非运动症状均有较好的治疗作用,其主要机制可能为影响 SASP 相关因子表达,从而起到抗衰老的作用。本研究的不足在于样本量较小,随访时间不长,无法获得更多关于 SASP 相关因子随帕金森病病程变化的信息。今

后仍需要大样本随机对照研究进一步证实其作用,从而对其信号转导通路相关机制作进一步探讨;同时,进一步优化该治疗的频率及强度,提高临床疗效。

参 考 文 献

- [1] Khosla S, Farr JN, Tchonia T, et al. The role of cellular senescence in ageing and endocrine disease[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2020, 16(5): 263-275. DOI: 10.1038/s41574-020-0335-y.
- [2] Chen H, Ruiz PD, McKimpon WM, et al. MacroH2A1 and ATM play opposing roles in paracrine senescence and the senescence-associated secretory phenotype[J]. *Mol Cell*, 2015, 59(5): 719-731. DOI: 10.1016/j.molcel.2015.07.011.
- [3] Hoare M, Ito Y, Kang TW, et al. NOTCH1 mediates a switch between two distinct secretomes during senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2016, 18(9): 979-992. DOI: 10.1038/ncb3397.
- [4] Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues[J]. *Genes Dev*, 2020, 34(23-24): 1565-1576. DOI: 10.1101/gad.343129.120.
- [5] Burbulla LF, Song P, Mazzulli JR, et al. Dopamine oxidation mediates mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Science*, 2017, 357(6357): 1255-1261. DOI: 10.1126/science.aam9080.
- [6] Schonhoff AM, Williams GP, Wallen ZD, et al. Innate and adaptive immune responses in Parkinson's disease[J]. *Prog Brain Res*, 2020, 252: 169-216. DOI: 10.1016/bs.pbr.2019.10.006.
- [7] Policastro G, Brunelli M, Tinazzi M, et al. Cytokine-, neurotrophin-, and motor rehabilitation-induced plasticity in Parkinson's disease[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 8814028. DOI: 10.1155/2020/8814028.
- [8] Gundersen V. Parkinson's disease: can targeting inflammation be an effective neuroprotective strategy[J]? *Front Neurosci*, 2021, 14: 580311. DOI: 10.3389/fnins.2020.580311.
- [9] 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[J]. *东南国防医药*, 2010, 12(2): 109-111. DOI: DNGY.0.2010-02-008.
- [10] 于苏文, 郑秀琴, 陈升东, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病非运动症状疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(21): 6201-6203. DOI: ZLXZ.0.2015-21-099.
- [11] 郑秀琴, 于苏文, 陈升东, 等. 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[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34(12): 907-910. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.012.007.
- [12] 刘军. 中国帕金森病的诊断标准(2016版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.04.002.
- [13] 王继军, 江开达, 徐一峰. 经颅磁刺激治疗抑郁症的机制和临床应用现状[J]. *上海精神医学*, 2008, 20(1): 49-52. DOI: CNKI:SUN:JSYI.0.2008-01-020.
- [14] 王伟, 卜碧涛, 朱遂强. 神经内科疾病诊疗指南[S]. 3版. 北京: 科学出版社, 2019: 359-360.
- [15] Nie K, Zhang Y, Wang L, et al. A pilot study of psychometric properties of the Beijing version of Montreal Cognitive Assessment in patients with idiopathic Parkinson's disease in China[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(11): 1497-1500. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.11.039.
- [16] Kritsilis M, V Rizou S, Koutsoudaki PN, et al. Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 2937. DOI: 10.3390/ijms19102937.
- [17] Scalzo P, Kümmer A, Cardoso F, et al. Serum levels of interleukin-6 are elevated in patients with Parkinson's disease and correlate with physical performance[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 468(1): 56-58. DOI: 10.1016/j.neulet.2009.10.062.
- [18] Mogi M, Harada M, Riederer P, et al. Tumor necrosis factor- α (TNF- α) increases both in the brain and in the cerebrospinal fluid from parkinsonian patients[J]. *Neurosci Lett*, 1994, 165(1-2): 208-210. DOI: 10.1016/0304-3940(94)90746-3.
- [19] Qin XY, Zhang SP, Cao C, et al. Aberrations in peripheral inflammatory cytokine levels in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(11): 1316-24. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.2742.
- [20] Choi DH, Kim YJ, Kim YG, et al. Role of matrix metalloproteinase 3-mediated α -synuclein cleavage in dopaminergic cell death[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(16): 14168-14177. DOI: 10.1074/JBC.M111.222430.
- [21] Acosta JC, Banito A, Wuestefeld T, et al. A complex secretory program orchestrated by the inflammasome controls paracrine senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(8): 978-990. DOI: 10.1038/ncb2784.
- [22] Kaur K, Gill JS, Bansal PK, et al. Neuroinflammation-a major cause for striatal dopaminergic degeneration in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2017, 381: 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.3251>.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] Caligiore D, Mannella F, Arbib MA, et al. Dysfunctions of the basal ganglia-cerebellar-thalamo-cortical system produce motor tics in Tourette syndrome[J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(3): e1005395. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005395.
- [26] Makkos A, Pál E, Aschermann Z, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation can improve depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Neuropsychobiology*, 2016, 73(3): 169-177. DOI: 10.1159/000445296.
- [27] Hilton RC, Rengasamy M, Mansoor B, et al. Impact of treatments for depression on comorbid anxiety, attentional, and behavioral symptoms in adolescents with selective serotonin reuptake inhibitor-resistant depression[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2013, 52(5): 482-492. DOI: 10.1016/j.jaac.2013.02.013.
- [28] Lefaucheur J, Andre-Obadia N, Chris B, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.

(修回日期: 2022-02-17)

(本文编辑: 阮仕衡)