

· 临床研究 ·

高频与低频重复经颅磁刺激治疗帕金森病抑郁的疗效观察

陈静 张红波 张长国 张强春 周胜华 杨君祥 冯耀耀 梅小萍 缪三龙

【摘要】目的 观察低频与高频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗帕金森病(PD)患者抑郁症状的疗效及安全性。**方法** 采用随机数字表法将 60 例 PD 伴抑郁症状患者分为低频组、高频组及假刺激组。低频组、高频组患者分别给予低频 1 Hz、高频 5 Hz rTMS 治疗,假刺激组患者则于相同时间点给予假 rTMS 治疗。于治疗前、治疗 10 d 及治疗结束 1 个月后分别采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)对各组患者抑郁症状进行评定。**结果** 治疗 10 d 后低频组患者 HAMD 分值由(13.67 ± 8.15)分降至(10.05 ± 4.83)分,高频组患者 HAMD 分值由(14.76 ± 8.69)分降至(8.81 ± 4.21)分,两组患者 HAMD 分值均较治疗前明显下降($P < 0.05$);低频组治疗 10 d 后其 HAMD 分值较假刺激组明显下降($P < 0.05$),治疗结束 1 个月后两组患者 HAMD 分值组间差异无统计学意义($P > 0.05$);高频组患者治疗 10 d 及治疗结束 1 个月后其 HAMD 分值均显著低于假刺激组水平($P < 0.05$)。低频组及高频组患者治疗后其 HAMD 量表焦虑/躯体化因子(F1)、阻滞因子(F2)、睡眠障碍因子(F3)分值均显著降低($P < 0.05$),并且高频组认识障碍因子(F4)、绝望感因子(F5)分值也较治疗前明显降低($P < 0.05$)。**结论** 低频及高频 rTMS 治疗均能有效改善 PD 伴随的抑郁症状,且安全性较好,低频及高频 rTMS 对 PD 患者焦虑/躯体化、阻滞、睡眠障碍的改善作用均较显著,高频 rTMS 治疗可能较低频 rTMS 治疗作用更强、更持久。

【关键词】 帕金森病; 经颅磁刺激; 低频; 高频; 抑郁症状

Efficacy of high- and low-frequency transcranial magnetic stimulation in treating depression for patients with Parkinson's Disease Chen Jing*, Zhang Hongbo, Zhang Changguo, Zhang Qiangchun, Zhou Shenghua, Yang Junxiang, Feng Yaoyao, Mei Xiaoping, Miao Sanlong. * Department of Neurology, The 3rd Hospital of Huzhou, Huzhou 313000, China

Corresponding author: Chen Jing, Email: chenjing0456@sina.com

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and safety of low frequency and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** Totally 60 Patients with PD and depressive symptoms were divided into a low frequency, a high frequency group and a sham group using a random number table. The low frequency and high frequency group were treated with low frequency rTMS (1 Hz) and high frequency rTMS (5 Hz), respectively, while the sham group received sham rTMS at the same time. Hamilton Depression Scale (HAMD) was used to evaluate the depressive symptoms in all groups before treatment, 10 days and 1 month after the treatment. **Results** The average score of HAMD in the low frequency group decreased significantly from (13.67 ± 8.15) to (10.05 ± 4.83) 10 days after the treatment, and that of the high frequency group also decreased significantly from (14.76 ± 8.69) to (8.81 ± 4.21). The average HAMD score of the low frequency group decreased significantly compared with the sham stimulation group after treatment for 10 days, but showed no significant difference from the latter after 1 month of treatment ($P > 0.05$). After 10 days and 1 months of the treatment, the average HAMD scores of the high frequency group were (8.81 ± 4.21) and (9.43 ± 4.44), which were both significantly lower than that of sham stimulation group at the same time points ($P < 0.05$). The average HAMD scores of anxiety/somatization factor, retardation factor, sleep disturbance factor lowered significantly in the low frequency and high frequency groups after the treatment. The average

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.011.010

基金项目:浙江省湖州市科技局一般科研社会发展项目(2012YSB14)

作者单位:313000 湖州,湖州市第三人民医院神经内科(陈静、张红波、张长国、张强春、周胜华、杨君祥、冯耀耀),康复科(梅小萍),神经电生理科(缪三龙)

通信作者:陈静,Email:chenjing0456@sina.com

score of cognitive impairment factor and the sense of despair factor in the high frequency group were also decreased significantly after the treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** Both low frequency and high frequency rTMS can relieve the symptoms of depression in the PD patients with good safety. Both low- and high- frequency rTMS can significantly improve the symptoms of anxiety/somatization, retardation and sleep disturbance, but the high-frequency rTMS treatment may be more effective and lasting.

【Key words】 Parkinson's disease; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Low-frequency; High-frequency; Depressive symptoms

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种中老年人常见的神经系统变性疾病,我国 60 岁以上人群 PD 发病率为 1%^[1]。PD 患者除运动功能受损外,通常还伴有抑郁、睡眠障碍、认知功能损伤等非运动症状。目前临床针对 PD 患者治疗以药物为主,但存在药物不良反应多、诱发运动并发症等不利因素。相关研究报告,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)能改善 PD 伴随的非运动症状,但此类研究多采用低频 rTMS 进行治疗。郑秀琴等^[2]报道 5 Hz 高频 rTMS 治疗可显著改善强直型 PD 患者临床症状。基于上述背景,本研究分别采用低频 1 Hz 和高频 5 Hz rTMS 治疗 PD 患者,并观察不同频率 rTMS 治疗 PD 伴抑郁患者的疗效及安全性。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2012 年 3 月至 2013 年 10 月期间在我院门诊及住院治疗的 PD 患者 60 例,均符合英国帕金森协会制订的 PD 诊断标准^[3],如缓慢起病,静止性震颤、强直、运动减少三项中至少两项阳性,左旋多巴治疗试验阳性等;患者剔除标准包括:伴有帕金森综合征(如外伤、中毒、血管病变、肿瘤、药物、颅内感染、脑积水等所致帕金森综合征)或帕金森叠加综合征;既往有癫痫病史;安装有心脏起搏器等金属内置物;患有其他系统严重疾病等。患者在入组前均征得其同意并签署知情同意书。采用随机数字表法将上述患者分为低频组、高频组及假刺激组,其中低频组及高频组各有 21 例患者,假刺激组有 18 例患者,3 组患者性别、年龄、病程、Hoehn-Yahr 分期详见表 1,表中数据经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

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, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	Hoehn-Yahr 分期 (期, $\bar{x} \pm s$)
		男	女			
低频组	21	10	11	65.81 $\pm$ 9.38	5.88 $\pm$ 5.29	2.98 $\pm$ 0.75
高频组	21	10	11	63.19 $\pm$ 8.16	6.60 $\pm$ 5.53	2.80 $\pm$ 0.79
假刺激组	18	9	9	66.61 $\pm$ 8.00	6.22 $\pm$ 3.96	3.16 $\pm$ 0.49

二、治疗方法

低频组及高频组患者给予 rTMS 治疗,采用丹麦

维迪公司产 MagPro X100 型磁刺激器和 MC-B70 Butterfly“8”字形线圈,磁刺激器产生的最大磁场强度为 4.2 T,磁刺激线圈单侧内径 10 mm,外径 50 mm。分别采用 1 Hz、5 Hz rTMS 刺激低频组、高频组患者头部第一运动皮质手代表区(M1 Hand)。rTMS 治疗时患者取仰卧位,将刺激线圈中心置于患者刺激靶点正上方,设定磁刺激强度为 100% 静息阈值,每个磁刺激序列有 40 次脉冲,每 2 个序列间隔 10 s,每天刺激 40 个序列,持续治疗 10 d^[4]。假刺激组患者线圈反向放置,磁刺激器发出与真实磁刺激时相同频率的声音,但期间无能量输出。治疗期间各组患者抗 PD 药物(如 L-左旋多巴/苄丝肼、吡贝地尔、金刚烷胺、司来吉兰、苯海索等)口服剂量均维持不变,要求患者在每次 rTMS 治疗前暂停口服抗 PD 药 12 h。

三、疗效评定标准

于治疗前、治疗 10 d 及治疗结束 1 个月后分别采用 24 项版本汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评估各组患者抑郁状态。HAMD 量表评定内容归纳为 7 类因子结构,包括:①焦虑/躯体化(F1),由精神性焦虑、躯体性焦虑、胃肠道症状、疑病和自知力等 5 项组成;②阻滞(F2),由抑郁情绪、工作和兴趣、阻滞、性症状等 4 项组成;③睡眠障碍(F3),由入睡困难、睡眠不深和早醒等 3 项组成;④认识障碍(F4),由自罪感、自杀、激越、人格解体和现实解体、偏执症状和强迫症状等 6 项组成;⑤绝望感(F5),由能力减退感、绝望感和自卑感等 3 项组成;⑥体重(F6);⑦日夜变化(F7)。如受试者 24 项版本 HAMD 量表总分 ≥ 8 分,则提示受试者存在抑郁症状,得分越高表明抑郁程度越严重^[5]。

四、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 13.0 版统计学软件包进行数据分析,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用单因素方差分析,其中两两比较采用最小显著差异法(least-significant difference, LSD), $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前、后 3 组患者 HAMD 评分比较

低频组及高频组治疗 10 d 后其 HAMD 评分均较

治疗前明显下降($P < 0.05$);治疗结束 1 个月后发现 2 组患者 HAMD 评分均有所回升,但与治疗前差异仍有统计学意义($P < 0.05$)。通过组间比较发现,低频组与高频组 HAMD 评分在各时间点组间差异均无统计学意义($P > 0.05$);低频组及高频组治疗 10 d 后其 HAMD 评分均较假刺激组明显下降($P < 0.05$),治疗结束 1 个月低频组 HAMD 评分与假刺激组间差异无统计学意义($P > 0.05$),高频组 HAMD 评分与假刺激组间差异仍具有统计学意义($P < 0.05$)。假刺激组患者 HAMD 评分治疗前、后均无显著变化($P > 0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 治疗前、后各组患者 HAMD 评分结果比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 10 d 后	治疗结束 1 个月后
低频组	21	13.67 $\pm$ 8.15	10.05 $\pm$ 4.83 ^{ab}	11.43 $\pm$ 6.36 ^a
高频组	21	14.76 $\pm$ 8.69	8.81 $\pm$ 4.21 ^{ab}	9.43 $\pm$ 4.44 ^{ab}
假刺激组	18	14.06 $\pm$ 8.12	13.83 $\pm$ 7.92	13.83 $\pm$ 7.93

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与假刺激组比较,^b $P < 0.05$

二、治疗前、后 3 组患者 HAMD 量表各因子评分比较

治疗 10 d 后及治疗结束 1 个月时,发现低频组焦虑/躯体化、阻滞、睡眠障碍因子分值均较治疗前及假刺激组明显降低($P < 0.05$),认知障碍、绝望感因子分值与治疗前差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗 10 d 后及治疗结束 1 个月时,发现高频组焦虑/躯体化、阻滞、睡眠障碍、绝望感因子分值均较治疗前及假刺激组明显降低($P < 0.05$),认知障碍因子分值在治疗 10 d 后较治疗前明显降低($P < 0.05$),但治疗结束 1 个月与治疗前差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后不同时间点假刺激组患者焦虑/躯体化、阻滞、睡眠障碍、认知障碍、绝望感共 5 个因子分值均无明显变化($P > 0.05$)。另外治疗后不同时间点低频组及高频组焦虑/躯体化、阻滞、睡眠障碍、认知障碍、绝望感共 5 个因子

分值组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体数据见表 3。

讨 论

抑郁是帕金森病患者常见的非运动症状之一,国外报道 PD 合并抑郁的发病率为 40% ~ 75%^[6]。目前关于 PD 患者发生抑郁的机制尚未明确,Calabresi 等^[7]认为多巴胺能通路异常与 PD 患者抑郁发生密切相关,如中脑腹侧被盖区到额叶和额前皮质的多巴胺能传导通路破坏可导致 PD 患者发生抑郁,中脑黑质和腹侧顶盖区多巴胺减少还可能通过影响去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)活动,进一步加重抑郁症状。

rTMS 可调节大脑运动皮质兴奋性,引起多种神经递质变化,如多巴胺、5-HT、谷氨酸、脑源性神经因子等,这可能是 rTMS 治疗 PD 及情感障碍类疾患的作用机制之一^[8,9]。Fitzgerald 等^[10]研究发现,低频及高频 rTMS 对抑郁症均有显著疗效,且疗效基本相当。国内王铭维等^[11]采用 1 Hz 低频 rTMS 治疗 PD 患者持续 15 d,发现能改善患者运动及抑郁症状。Shimamoto 等^[12]应用 0.2 Hz rTMS 治疗 PD 患者持续 2 个月,发现可显著改善患者神经、行为及情绪状态。González-García 等^[13]应用 25 Hz rTMS 刺激 PD 患者 M1 运动区持续 12 周,发现治疗后患者行为、神经功能均有明显改善。本研究分别应用低频、高频 rTMS 治疗 PD 患者持续 10 d,发现治疗后患者抑郁病情缓解,HAMD 评分降低,但治疗后随访 1 个月时发现患者 HAMD 评分有所回升,提示短疗程低频或高频 rTMS 治疗均能有效改善 PD 患者抑郁症状,但疗效持续时间有限。

本研究入选低频组、高频组患者分别给予低频、高频 rTMS 治疗,发现低频、高频 rTMS 干预均能有效降低 HAMD 评分,且各观察时间点 2 组患者 HAMD 分值组

表 3 治疗前、后各组患者 HAMD 量表因子分值结果比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	焦虑/躯体化	阻滞	睡眠障碍	认知障碍	绝望感
低频组						
治疗前	21	3.33 $\pm$ 1.98	3.95 $\pm$ 1.56	2.71 $\pm$ 1.23	1.67 $\pm$ 1.62	1.90 $\pm$ 1.97
治疗 10 d 后	21	1.24 $\pm$ 0.83 ^{ab}	1.43 $\pm$ 0.75 ^{ab}	1.52 $\pm$ 0.98 ^{ab}	1.52 $\pm$ 1.54	1.71 $\pm$ 1.74
治疗结束 1 个月后	21	1.62 $\pm$ 0.92 ^{ab}	1.81 $\pm$ 0.81 ^{ab}	1.86 $\pm$ 1.11 ^{ab}	1.62 $\pm$ 1.63	1.81 $\pm$ 1.81
高频组						
治疗前	21	3.76 $\pm$ 1.97	4.19 $\pm$ 2.18	3.00 $\pm$ 1.51	1.48 $\pm$ 1.33	1.81 $\pm$ 1.47
治疗 10 d 后	21	0.95 $\pm$ 0.86 ^{ab}	1.04 $\pm$ 0.92 ^{ab}	1.29 $\pm$ 1.10 ^{ab}	0.90 $\pm$ 0.94 ^a	1.24 $\pm$ 1.04 ^a
治疗结束 1 个月后	21	1.19 $\pm$ 0.90 ^{ab}	1.33 $\pm$ 1.11 ^{ab}	1.52 $\pm$ 1.17 ^{ab}	1.05 $\pm$ 1.07	1.52 $\pm$ 1.25 ^a
假刺激组						
治疗前	18	4.00 $\pm$ 2.14	4.38 $\pm$ 2.20	3.11 $\pm$ 1.37	1.58 $\pm$ 1.06	1.17 $\pm$ 1.33
治疗 10 d 后	18	3.78 $\pm$ 1.90	4.16 $\pm$ 2.09	2.89 $\pm$ 1.28	1.55 $\pm$ 1.16	1.16 $\pm$ 1.34
治疗结束 1 个月后	18	4.05 $\pm$ 2.21	4.50 $\pm$ 2.09	3.22 $\pm$ 1.31	1.57 $\pm$ 1.21	1.27 $\pm$ 1.41

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

间差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗结束后随访 1 个月时,发现高频组 HAMD 评分仍较假刺激组显著降低($P < 0.05$),而此时低频组 HAMD 评分与假刺激组间差异已无统计学意义($P < 0.05$)。王铭维等^[11]研究发现,1 Hz 低频 rTMS 治疗对 PD 患者躯体化、睡眠障碍及阻滞因子的改善效果较显著,本研究也得到类似结果;另外本研究还发现高频组患者治疗后其认识障碍因子、绝望感因子分值显著降低($P < 0.05$),提示低频及高频 rTMS 对 PD 患者焦虑/躯体化、阻滞、睡眠障碍的治疗作用均较显著,同时高频 rTMS 对 PD 患者认知障碍、绝望感亦具有明显改善作用。上述结果表明,高频 rTMS 对 PD 患者抑郁症状的改善作用可能较低频 rTMS 更强、更持久,与 Fitzgerald 等^[14]报道结果基本一致。本研究入选患者在进行 rTMS 治疗过程中,均未出现严重不良反应,只有 1 例患者在高频 rTMS 治疗第 1 天主诉线圈与头颅接触部位疼痛,但程度不剧烈、能忍受,治疗次日头痛消失。

综上所述,本研究结果显示,低频及高频 rTMS 治疗均能改善 PD 伴随的抑郁症状,且安全性较好,低频及高频 rTMS 对焦虑/躯体化、阻滞、睡眠障碍因子的改善作用均较显著,高频 rTMS 治疗可能较低频 rTMS 治疗作用更强、更持久。关于 rTMS 治疗 PD 伴随抑郁症状的远期疗效及安全性还需扩大样本量及增加观察时间以进一步评估。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of

- idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3): 181-184.
- [4] 王朴, 郭毅, 廖维清, 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.
- [5] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale [J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1983, 67(6): 361-370.
- [6] McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(3): 363-375.
- [7] Calabresi P, Galletti F, Saggese E, et al. Neuronal networks and synaptic plasticity in Parkinson's disease: beyond motor deficits [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13(3): 259-362.
- [8] Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-systematic review of controlled clinical trials [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(3): 357-363.
- [9] Brunelin J, Poulet E, Boeuvé C, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review [J]. *Encephale*, 2007, 33(2): 126-134.
- [10] Fitzgerald PB, Hoy K, Daskalakis ZJ, et al. A randomized trial of the anti-depressant effects of low- and high-frequency transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression [J]. *Depress Anxiety*, 2009, 26(3): 229-234.
- [11] 王铭维, 顾平, 马晓伟, 等. 低频重复经颅磁刺激对帕金森病运动功能和情感障碍的疗效观察[J]. *中华老年医学杂志*, 2009, 28(9): 729-732.
- [12] Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, et al. Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2001, 248(S3): 48-52.
- [13] González-García 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.
- [14] Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(10): 1002-1008.

(修回日期: 2015-08-13)

(本文编辑: 易 浩)

· 消息 ·

《中华物理医学与康复杂志》征订启事

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复(康复医学)专业的高水平学术期刊,本刊为月刊,大 16 开,内芯 80 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月 25 日出版;2015 年每册定价 20 元,全年 240 元整;从 2016 年起,每册定价 25 元,全年 300 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至本刊编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。编辑部地址:430030 武汉市解放大道 1095 号同济医院内《中华物理医学与康复杂志》编辑部;电话:(027) 83662874;传真:(027) 83663264;E-mail:ejpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.ejpmr.cn。