

重复经颅磁刺激联合司来吉兰治疗 帕金森病冻结步态的疗效

胡晓辉, 李婷, 王煜, 谢伟强, 刘立平

西安交通大学附属红会医院神经内科, 陕西 西安 710054

摘要: **目的** 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)联合司来吉兰治疗帕金森病(PD)冻结步态患者的临床治疗疗效。**方法** 连续收集2019年6月至2020年12月在西安市红会医院神经内科门诊及住院的56例临床确诊PD冻结步态患者,纳入患者完全随机分为rTMS组和对照组,各28例。rTMS组采用低频rTMS+司来吉兰片治疗;对照组采用伪线圈rTMS+司来吉兰片治疗;两组患者均口服司来吉兰5 mg,2次/d,rTMS(rTMS组)或伪线圈rTMS(对照组)治疗1次/d,每次20 min,连续14 d。采用统一帕金森病评分量表(UPDRS)、冻结步态量表(FOGQ)、Berg平衡步态量表、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评估患者情况。**结果** rTMS组患者治疗后UPDRS-II、UPDRS-III、FOGQ量表评分均低于治疗前和对照组,Berg量表评分高于治疗前和对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。rTMS组患者治疗后UPDRS-I、UPDRS-IV、HAMA、HAMD量表评分均低于治疗前和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** rTMS联合司来吉兰治疗,既可有效改善PD患者冻结步态及运动平衡障碍,也能有效改善患者的焦虑抑郁及PD药物并发症等非运动症状。

关键词: 重复经颅磁刺激; 司来吉兰; 帕金森病; 冻结步态

中图分类号: R714.05 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2021)10-1358-04

Efficacy of rTMS combined with selegiline in the treatment of frozen gait in Parkinson's disease

HU Xiao-hui, LI Ting, WANG Yu, XIE Wei-qiang, LIU Li-ping

Department of Neurology, Xi'an Honghui Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710054, China

Corresponding author: LIU Li-ping, E-mail: liuliping@163.com

Abstract: Objective To explore the clinical therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with selegiline on the Parkinson's disease(PD) patient with frozen gait. **Methods** Fifty-six PD patients with frozen gait were continuously recruited from June 2019 to December 2020 and randomly divided into rTMS group and control group ($n=28$, each). Low-frequency rTMS with oral selegiline tablets was given in rTMS group, and pseudo-coil rTMS with oral selegiline tablets was used in control group. In both groups, the patients were treated with oral selegiline 5 mg twice a day and rTMS once a day (20 min each time) for 14 consecutive days. Unified Parkinson's rating scale (UPDRS), freezing of gait questionnaire (FOGQ), Berg balance scale (BBS), Hamilton anxiety scale (HAMA) and Hamilton depression scale (HAMD) were used to assess the situation of patients in two groups. **Results** Compared with those before treatment and in control group, the scores of UPDRS-II, UPDRS-III and FOGQ decreased significantly, and BBS score increased in rTMS group after treatment ($P<0.01$). UPDRS-I, UPDRS-IV, HAMA and HAMD in rTMS group were statistically lower than those before treatment and in control group ($P<0.05$). **Conclusion** The rTMS combined with selegiline can effectively improve gait disorders in Parkinson's disease patients with frozen gait, as well as the non motor symptoms such as anxiety, depression and PD drug complications.

Keywords: Repetitive transcranial magnetic stimulation; Selegiline; Parkinson's disease; Frozen gait

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人神经系统常见的变性疾病之一,其临床特征为多巴胺能神经元受累所致的运动症状和非多巴胺能神经元受累引起的非运动症状,病理特征是黑质和纹状体中多巴胺能神经元变性和路易体形成^[1]。冻结步态是指患者起步、行进或转弯过程中突然感觉双脚粘贴在地板上,不能自行活动,虽努力尝试迈步,仍无法移动脚步。PD患者中后期常伴冻结步态,发病率高达58%,且早期PD冻结步态患者约占7%^[2-4]。冻结步态易导致跌倒和外伤,严重影响患者生活质量和社会功能。重复经颅磁刺激(rTMS)为一种新型无创无痛的治疗神经系统疾病的新技术,在缺血性卒中、PD、癫痫、阿尔茨海默病及焦虑抑郁等治疗中取得显著疗效^[5-7]。查阅文献发现,有关rTMS治疗PD冻结步态报道较少。本文对rTMS联合司来吉兰治疗不同PD冻结步态患者的疗效进行观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续收集2019年6月至2020年12月在西安市红会医院神经内科门诊及住院的56例临床确诊PD冻结步态患者,男性30例,女性26例。纳入标准:(1)符合2015年国际运动障碍协会发布的PD诊断标准^[8];(2)病程2年以上,经过冻结步态量表(FOGQ)及统一帕金森病评分量表(UPDRS)-III步态评估显示存在冻结步态,病程中有典型“开关现象”,即起步或转身时举步困难,表现为冻结步态,Hoehn-Yahr分级(H-Y分级,帕金森病严重程度分级)3~4级;(3)受教育时间>3年。排除标准:(1)可能有脑血管、脑炎、脑外伤、代谢、药物中毒等所致的PD和帕金森叠加综合征患者,其它神经系统疾病、精神疾病患者;严重肝肾功能不全、心血管疾病患者。(2)曾行脑部立体定向手术患者,长期服用镇静催眠类药物,存在痴呆等不能配合评估者。本研究获得西安市红会医院伦理委员会批准。所有患者均签署知情同意书。完全随机分为rTMS组和对照组,每组28例。两组患者在性别、年龄、发病年龄、病程、H-Y分级各项数据比较中差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

1.2 方法 (1)全部通过问卷形式收集患者一般资料,包括性别、年龄、发病年龄、病程、H-Y分级,并进行病情程度评定,所有量表采集均在安静状态及

环境下,由一名受过专业量表培训的神经内科医师对入组患者进行相关量表的评估。(2)通过冻结步态量表(FOGQ)、Berg平衡步态量表及UPDRS(第II、III部分单独评分)严格评估患者运动症状严重程度。(3)通过汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、UPDRS量表(第I、IV部分单独评分)严格评估患者情绪及药物治疗并发症严重程度。

1.3 治疗方法 rTMS组采用低频rTMS+司来吉兰片治疗,对照组采用伪线圈rTMS+司来吉兰片治疗。两组均治疗1次/d,每次20 min,连续14 d。(1)司来吉兰治疗:两组患者中存在非初诊患者24例,既往服用左旋多巴治疗,停止左旋多巴服用,改为口服司来吉兰;而初诊患者32例,直接给予司来吉兰治疗。两组患者服用剂量、方法疗程一致,均为口服盐酸司来吉兰片(Orion Corporation 芬兰,批准文号:H20160342)2.5 mg,早晨及中午口服药物,7 d后加量至5 mg,早晨及中午口服药物。(2)rTMS治疗:两组患者均应用武汉依瑞德公司生产的CCY-II型经颅磁刺激器进行治疗,线圈为双线圈B9076,双线圈表面产生1.5T磁场。rTMS组用低频rTMS治疗;对照组用伪线圈rTMS治疗。rTMS组选取运动皮质M1区为刺激点,5 Hz低频脉冲刺激。对照组选取相同部位、相同声音的伪线圈rTMS刺激(只有震动声音没有磁场效应)。刺激强度:运动阈值90%,刺激时间6 s,间隔时间2 s,连续刺激150次,每天固定时间治疗1次,每次20 min,连续14 d。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间和治疗前后比较采用成组 t 检验和配对 t 检验;计数资料以例表示,采用四格表 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者UPDRS-II、III、FOGQ、Berg量表分析 rTMS组患者治疗后UPDRS-II、UPDRS-III、FOGQ量表评分均低于治疗前和对照组,Berg量表高于治疗前和对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

2.2 两组患者UPDRS-I、IV、HAMA、HAMD量表分析 rTMS组患者治疗后UPDRS-I、UPDRS-IV、HAMA、HAMD各项量表评分均低于治疗前和对照组,差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$)。见表3。

表 1 两组 PD 冻结步态患者一般资料比较 (n=28)

例数	男/女(例)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	发病年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(年, $\bar{x}\pm s$)	H-Y 分级(3/4 级, 例)
rTMS 组	16/12	64.96 \pm 7.73	57.93 \pm 7.79	7.36 \pm 2.04	13/15
对照组	15/13	66.04 \pm 7.81	58.68 \pm 8.09	7.68 \pm 2.21	15/13
χ^2/t 值	0.072	0.520	0.353	0.563	0.286
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患者 UPDRS- II、UPDRS- III、FOGQ、Berg 量表评分比较 (n=28, 分, $\bar{x}\pm s$)

组别	UPDRS 量表		FOGQ 量表	Berg 量表
	II	III		
rTMS 组治疗前	27.04 \pm 5.31	68.50 \pm 7.11	16.83 \pm 1.09	14.42 \pm 1.10
对照组治疗前	28.29 \pm 5.43	70.04 \pm 6.44	17.04 \pm 0.86	14.92 \pm 1.28
t 值	1.014	0.849	0.800	1.142
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
rTMS 组治疗后	13.58 \pm 2.95 ^a	42.54 \pm 6.53 ^a	9.08 \pm 2.17 ^a	28.50 \pm 3.56 ^a
对照组治疗后	22.29 \pm 3.78 ^a	57.67 \pm 5.31 ^a	13.54 \pm 1.82 ^a	21.21 \pm 2.04 ^a
t 值	9.612	9.512	8.352	9.401
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前比较,^aP<0.01。

表 3 两组患者 UPDRS- I、IV、HAMA、HAMD 量表评分比较 (n=28, 分, $\bar{x}\pm s$)

组别	UPDRS 量表		HAMA 量表	HAMD 量表
	I	IV		
rTMS 组治疗前	5.67 \pm 0.92	11.63 \pm 1.25	17.71 \pm 2.31	20.08 \pm 2.52
对照组治疗前	5.46 \pm 1.18	11.96 \pm 1.60	17.38 \pm 1.86	20.33 \pm 2.01
t 值	0.743	0.860	0.589	0.410
P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
rTMS 组治疗后	3.75 \pm 0.68 ^a	9.71 \pm 1.12 ^a	10.75 \pm 2.66 ^a	10.29 \pm 1.97 ^a
对照组治疗后	4.83 \pm 0.70 ^a	11.21 \pm 1.10	15.58 \pm 1.45 ^a	17.46 \pm 1.59 ^a
t 值	5.856	5.056	8.436	14.987
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与本组治疗前比较,^aP<0.05。

3 讨论

冻结步态是在 PD 中晚期发生的一种特殊步态障碍,典型冻结步态表现为患者自觉双脚被磁铁吸引并黏附在地面上,双脚不能从地面上抬起,或者抬起范围很小,导致步伐难以移动,其特征是突然而短暂的发作,无法产生有效的步态^[9]。研究表明,约 60% 的晚期 PD 患者可出现冻结步态^[10],尤其在启步、转身、经过狭窄的空间,甚至情绪焦虑和沮丧时,通常会诱发或加重冻结步态,甚至跌倒。且 PD 患者冻结步态的发生与疾病严重程度有一定相关性^[11-12]。目前冻结步态有三种临床亚型:双腿震颤型、拖步曳步型以及完全运动不能型。冻结步态的发病机制尚未明确,可能与双侧基底节区、辅助运动区、脑桥核及眶额区受损有关^[13-15]。所以,PD 患者一旦发生冻结步态,会严重影响其自身的运动及生活,同时也提示病情的加重,采取行之有效的治疗非常重要。

本研究结果提示,纳入的 H-Y 分级为 3~4 级的

患者,从发病年龄、病程分析,患者病史均较长,为 PD 中晚期患者,不仅仅存在冻结步态,同时存在其它运动及非运动症状障碍。本研究结果显示,rTMS 组患者治疗后 UPDRS- II、III 评分(即日常生活活动及运动功能)、FOGQ 量表评分均低于治疗前各项评分,并且较对照组患者治疗后的各项评分明显下降;且 rTMS 组患者治疗后 Berg 平衡量表评分较本组治疗前及对照组治疗后增高。研究表明,单胺氧化酶 B (MAO-B) 抑制剂司来吉兰可有效改善冻结步态的程度^[16-17]。人脑内 MAO-B 含量随年龄的增长而增加,尤其 PD 患者脑内 MAO-B 活性比正常人高 25%^[18]。而司来吉兰可有效抑制多巴胺的再摄取和突触前受体,促进体内多巴胺水平的升高,延长内源性及外源性多巴胺的作用时间,从而改善 PD 患者的冻结步态^[19]。所以,选择该药物治疗 PD 冻结步态患者是有效的,治疗后 PD 患者运动及平衡功能均明显改善。

本研究中,rTMS 治疗后患者冻结步态明显改善,尤其在启动及转弯时延迟时间明显下降,FOGQ 量表

评分明显改善,即启动及转弯时间缩短。并且,PD患者非运动症状也得以改善。rTMS组患者治疗后UPDRS-I、IV(即精神行为情绪和治疗并发症)、HAMA、HAMD各项量表评分均低于治疗前各项评分,且较对照组患者治疗后各项评分明显下降,差异有统计学意义,提示rTMS联合司来吉兰不仅改善运动症状,相应的非运动症状也改善。多项研究证实,rTMS通过调节PD患者大脑运动皮质的兴奋性,产生瞬态磁场,随后产生感应电流,刺激神经元,调节脑血流量和代谢,改善运动功能症状^[20-21],且双向调节大脑抑制与兴奋状态之间的平衡,具有抗焦虑抑郁作用^[22]。rTMS也可以影响脑内儿茶酚胺的代谢,增加同侧尾状核周围的多巴胺含量,抑制脑内多巴胺的分解,调节患侧纹状体苍白球间接及直接环路的兴奋性,实现对PD患者神经功能障碍的综合调节^[23-24]。所以说,rTMS联合司来吉兰治疗PD冻结步态患者,不仅可有效改善PD患者冻结步态及运动平衡障碍,同时也能有效的改善患者焦虑抑郁及PD药物并发症等一系列非运动症状,在临床治疗中具有明确疗效。

综上所述,rTMS联合司来吉兰治疗PD伴冻结步态患者的临床疗效显著,尤其患者冻结步态在启步及转弯时间较前明显缩短,患者的整体运动及非运动症状得以明显改善,临床疗效基本平行。但由于纳入样本量较少,仍需扩大样本量,且增加rTMS刺激频率及周期深入研究,并探讨该疗法用于早期干预冻结步态患者能否取得满意的疗效。

参考文献

- [1] Jellinger KA. Neuropathology of sporadic Parkinson's disease: evaluation and changes of concepts [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(1): 8-30.
- [2] Ou R, Guo X, Song W, et al. Freezing of gait in Chinese patients with Parkinson disease [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 345(1/2): 56-60.
- [3] Nutt JG, Bloem BR, Giladi N, et al. Freezing of gait: moving forward on a mysterious clinical phenomenon [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(8): 734-744.
- [4] Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, et al. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2011, 92(7): 1159-1165.
- [5] Du J, Yang F, Hu J, et al. Effects of high-and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 21: 101620.
- [6] 潘蓉蓉, 支英豪, 周龙寿. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后复杂性区域性疼痛综合征的疗效观察 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018, 40(9): 671-673.
- [7] Sayin S, Cakmur R, Yener GG, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for dyskinesia and motor performance in Parkinson's disease [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(8): 1373-1376.
- [8] Li J, Jin M, Wang L, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease in China [J]. *J Neurol*, 2017, 264(3): 476-481.
- [9] Moreau C, Ozsancak C, Blatt JL, et al. Oral festination in Parkinson's disease: biomechanical analysis and correlation with festination and freezing of gait [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(10): 1503-1506.
- [10] Panisset M. Freezing of gait in Parkinson's disease [J]. *Neurol Clin*, 2004, 22(3 suppl): S53-S62.
- [11] Ou R, Wei Q, Cao B, et al. Predictors of freezing of gait in Chinese patients with Parkinson's disease [J]. *Brain Behav*, 2018, 8(3): e00931.
- [12] Zhang HB, Yin XF, Ouyang ZY, et al. A prospective study of freezing of gait with early Parkinson disease in Chinese patients [J]. *Medicine*, 2016, 95(26): e4056.
- [13] Contreras A, Grandas F. Risk factors for freezing of gait in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 320(1/2): 66-71.
- [14] Macht M, Kaussner Y, Möller JC, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(7): 953-956.
- [15] Youn J, Cho JW, Lee WY, et al. Diffusion tensor imaging of freezing of gait in patients with white matter changes [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(6): 760-764.
- [16] 李蒙燕, 胡蓉, 余健敏. 原发性进行性冻结步态的临床及磁共振研究 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2017, 20(8): 1-4.
- [17] 韦君丽, 李晓明. 司来吉兰治疗帕金森病冻结步态病人的疗效观察 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(23): 3540-3542.
- [18] Youdim MBH, Riederer PF. A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2004, 63(7 Suppl 2): S32-S35.
- [19] 杨新玲, 贾丛康, 张晨, 等. 司来吉兰治疗帕金森病新进展 [J]. *中国临床神经科学*, 2008, 16(4): 407-410.
- [20] Tayupova GN, Saitgareeva AR, Baitimerov AR, et al. Transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease [J]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*, 2016, 116(6): 82-87.
- [21] Wagle Shukla A, Shuster JJ, Chung JW, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) therapy in parkinson disease: a meta-analysis [J]. *PM R*, 2016, 8(4): 356-366.
- [22] Barker AT, Shields K. Transcranial magnetic stimulation: basic principles and clinical applications in migraine [J]. *Headache*, 2017, 57(3): 517-524.
- [23] Wagle Shukla A, Vaillancourt DE. Treatment and physiology in Parkinson's disease and dystonia: using transcranial magnetic stimulation to uncover the mechanisms of action [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(6): 449.
- [24] Strafella AP, Paus T, Barrett J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces Dopamine release in the caudate nucleus [J]. *J Neurosci*, 2001, 21(15): RC157.