

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.10.005

❖ 临床研究 ❖

重复经颅磁刺激治疗帕金森的临床疗效

李晓莉, 李冬春, 王昌图, 关云妮, 魏仪娜, 万里

(西安大兴医院神经内科, 陕西 西安 710000)

【摘要】目的: 研究重复经颅磁刺激 (rTMS) 治疗帕金森的临床疗效。**方法:** 选取 105 例帕金森病患者作为研究对象, 依据治疗方式不同将患者分为试验组 (常规药物治疗 + rTMS 治疗, $n = 53$) 与对照组 (常规药物治疗, $n = 52$)。分析并比较两组患者的临床疗效、认知功能 [简易智能状态量表评分 (MMSE)、蒙特利尔认知评估表 (MoCA)]、步态平衡指标 [Berg 平衡量表评分 (BBS)、转身角速度、步速、步长]、基质金属蛋白酶 3 (MMP-3)、白细胞介素 1β (IL- 1β) 及 IL-6 水平变化。**结果:** 试验组临床总疗效率比对照组更高 (92.45% vs. 76.92%, $P < 0.05$); 两组治疗后 MMSE、MoCA 评分均上升 ($P < 0.05$), 且试验组高于对照组 ($P < 0.05$); 两组治疗后 BBS 评分、转身角速度、步速、步长均上升 ($P < 0.05$), 且试验组高于对照组 ($P < 0.05$); 治疗后, 试验组 MMP-3、IL- 1β 、IL-6 水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论:** rTMS 治疗帕金森可提升的临床疗效, 有效改善患者认知功能、步态平衡指标和调节 MMP-3、IL- 1β 及 IL-6 水平。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 帕金森; 基质金属蛋白酶 3; 白细胞介素 1β ; 白细胞介素 6

【中图分类号】 R742.5 **【文献标志码】** A

Clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for Parkinson's disease

LI Xiao-li, LI Dong-chun, WANG Chang-tu, GUAN Yun-ni, WEI Yi-na, WAN Li

(Department of Neurology, Xi'an Daxing Hospital, Xi'an 710000, Shaanxi, China)

【Abstract】Objective: To study the clinical effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of Parkinson's disease. **Methods:** A retrospective study of 105 patients with Parkinson's disease was conducted, and they were divided into experimental group ($n = 53$, conventional drug therapy + rTMS therapy) and control group ($n = 52$, conventional drug therapy) according to different treatment methods. The clinical efficacy, cognitive function [Mini-mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA)], gait balance indexes [Berg Balance Scale (BBS), turn angle speed, step speed, step length], changes of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin- 1β (IL- 1β) and interleukin-6 (IL-6) levels were analysed and compared between the two groups. **Results:** The total clinical efficacy rate of experimental group was higher than that of control group (92.45% vs. 76.92%, $P < 0.05$). The MMSE and MoCA scores of both groups increased after treatment ($P < 0.05$), and the experimental group was higher than the control group ($P < 0.05$). BBS score, turn angle speed, step speed and step length increased in both groups after treatment ($P < 0.05$), and the experimental group was higher than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of MMP-3, IL- 1β and IL-6 in experimental groups were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** rTMS in the treatment of Parkinson's disease can improve the clinical efficacy, effectively improve the cognitive function of patients, gait balance index, and regulate the levels of MMP-3, IL- 1β and IL-6.

【Key words】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Parkinson's; Matrix metalloproteinase-3; Interleukin- 1β ; Interleukin-6

帕金森病属神经系统退行性疾病, 多在 55 ~ 60 岁以后发病, 主要影响中脑黑质的多巴胺能神经元, 出现运动迟缓、静止性震颤、姿势步态异常及肌强直等症状^[1]。患有帕金森病的患者因运动障碍及神经功能紊乱, 其生活自理能力会受到极大影响, 需要专人照顾, 严重降低了其生活质量。帕金森病需采取综合治疗, 不仅包含手术和药物治疗等医学手段,

还涵盖了运动疗法、专业的照料护理及心理疏导等非药物性治疗。早期药物治疗有显著疗效, 长期用药, 疗效减退, 或可出现药物不良反应; 脑深部电刺激术 (DBS) 相对无创、安全和可调控, 但仍有一定风险^[2]。重复经颅磁刺激 (repeat transcranial magnetic stimulation, rTMS) 应用脉冲磁场作用于脑组织, 从而诱发一定强度感应电流, 使神经细胞去极化, 兴奋

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2023-JC-YB-713)

作者简介: 李晓莉 (1979 -), 女, 硕士, 副主任医师。E-mail: lixl202403@sina.com

通讯作者: 万里。E-mail: wl060110@126.com

联络神经元,产生兴奋性突触后电位,进而导致皮层之间兴奋抑制联系失去平衡,该机制有助于调节帕金森病患者大脑神经元活动,缓解其运动障碍等症状^[3]。文献^[4]报道,针对帕金森患者行 rTMS,患者运动功能明显改善,步行能力提高。基质金属蛋白酶 3 (matrixmetalloproteinase3, MMP-3)、白细胞介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β) 及白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 在帕金森的发病及进展中具有重要作用, MMP-3、IL-1 β 及 IL-6 水平均在帕金森病患者中呈升高趋势^[5]。对于 rTMS 治疗帕金森病疗效已有一定探讨,然而,关于其对患者特定生物标志物的影响,如 MMP-3、IL-1 β 及 IL-6 等,尚缺乏深入研究,因此,本研究选用 rTMS 治疗,以此对帕金森患者刺激双侧前额叶背外侧皮质,同时观察该治疗对患者 MMP-3、IL-1 β 及 IL-6 水平的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 7 月至 2023 年 10 月西安大兴医院收治的 105 例帕金森病患者作为研究对象,依据治疗方式将患者分为试验组(常规药物治疗 + rTMS 治疗, $n = 53$) 与对照组(常规药物治疗, $n = 52$)。对照组中,男性 31 例,女性 21 例;年龄(62.28 ± 8.26) 岁;病程(2.74 ± 1.20) 年;Hoehn-Yahr^[6] 分级(H-Y 分级):1 级 12 例,2 级 13 例,3 级 11 例,4 级 16 例。试验组中,男性 32 例,女性 21 例;年龄(62.21 ± 8.37) 岁;病程(2.71 ± 1.18) 年;H-Y 分级:1 级 13 例,2 级 11 例,3 级 10 例,4 级 19 例。两组患者临床一般资料比较,无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

组别	年龄(岁)	病程(年)	性别		H-Y 分级			
			男	女	1 级	2 级	3 级	4 级
对照组($n = 52$)	62.28 ± 8.26	2.74 ± 1.20	31(59.62)	21(40.38)	12(23.08)	13(25.00)	11(21.15)	16(30.77)
试验组($n = 53$)	62.21 ± 8.37	2.71 ± 1.18	32(60.38)	21(39.62)	13(24.53)	11(20.7175)	10(18.87)	19(35.85)
$t/\chi^2/Z$ 值	0.043	0.129	0.006		0.502			
P 值	0.965	0.897	0.936		0.918			

纳入标准:(1)符合《中国帕金森病的诊断标准(2016 版)》^[7],使用金森病评定量表(Unified Parkinsons Disease Rating Scale, UPDRS)^[8] 诊断为运动迟缓,静止性震颤或肌强直;(2)6 个月内未行相关治疗;(3)未合并其他中枢神经系统疾病;(4)临床资料完整。排除标准:(1)有药物滥用史;(2)合并严重器质性疾病者;(3)帕金森叠加综合征者;(4)既往有 rTMS 治疗史;(5)头部、大脑、颈部区域存在铁磁性金属植入物;(6)距离线圈放置位置 < 10 cm 的深部脑刺激(DBS)或皮下导线放置;(7)距离线圈放置位置 < 10 cm 的任何其他金属医疗设备(芯片、泵、起搏器、人工耳蜗植入物、牙科植入物等)。

1.2 方法

对照组常规治疗,口服美多芭片(上海罗氏制药有限公司)、盐酸普拉克索(德国 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG), $120 \sim 750$ mg/d,从小剂量开始,平均日剂量在 500 mg,1 次/d;口服培元通脑胶囊(山西省临汾健民制药厂)1.8 g,3 次/d,后根据患者病情调整药物剂量。试验组予常规药物治疗 + rTMS 治疗,常规药物治疗用法同对照组。患者取侧卧位,选用脉冲磁场刺激仪(深圳英智科技有限公司),设定治疗频率为 5 Hz,刺激部位、刺激时长、刺激强度、脉冲数量、刺激间隔分别为双侧前额叶背外侧皮质、2 s、110% 运动阈值、20 次、20 s,每天治疗序列数量、治疗频率分别为 80 个序

列,5 次/周。两组均治疗 4 周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 根据 UPDRS 评分下降率对临床疗效进行评定。显效:UPDRS 评分下降 $\geq 60\%$,患者静止性震颤等临床症状显著改善;有效:UPDRS 评分下降 $\geq 30\%$,患者静止性震颤等临床症状得到改善;无效:UPDRS 评分下降 $< 30\%$,患者静止性震颤等临床症状无改善及加重;总有效率 = 显效率 + 有效率^[8]。

1.3.2 认知功能 于治疗前及治疗 4 周后采用简易智能状态量表(Mini-mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评价;MMSE 满分 30 分,27 ~ 30 分为正常, < 27 分认知功能障碍,包含计算力、注意力等 6 方面,痴呆划分标准:文盲 ≤ 17 分,小学程度 ≤ 20 分,中学程度(包含中专) ≤ 22 分,大学程度(包含大专) ≤ 23 分;MoCA 总分 30 分,包含计算、语言等 11 个项目, < 27 分为可能存在认知障碍,分数越高则认知功能越好^[9]。

1.3.3 步态平衡指标 于治疗前及治疗 4 周后采纳 Berg 平衡量表评分(Berg Balance Scale, BBS)^[10] 评价,BBS 满分 56 分,包含转移、站立等 14 项目,分数越高则平衡能力越强;转身角速度:患者 2 次 360° 转身时间;步长:患者在行走过程中,10 m 距离所需的总步数;步速:患者在行走时,10 m 平均步速。

1.3.4 MMP-3、IL-1 β 、IL-6 水平 治疗前,治疗 4 周后抽取帕金森患者静脉血 3 mL,静置 30 min,使用离心机转速为(3 000 r/min,离心半径 10 min),采集上清液检测 MMP-3、IL-1 β 、IL-6 水平。均采用酶联免疫吸附实验法进行测定,试剂盒由北京佳康瑞得医用电子仪器有限公司提供。

1.4 统计学分析

使用 SPSS 20.0 对数据进行统计学分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料以 [n (%)]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验,有序多分类变量采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较

试验组临床疗效总有效率(92.45%)比对照组(76.92%)高($\chi^2 = 4.901, P = 0.026$)。见表 2。

2.2 两组患者治疗前后认知功能比较

治疗后,两组 MMSE、MoCA 评分均上升($P < 0.05$),且试验组高于对照组($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 两组患者临床总疗效比较 [n (%)]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组($n = 52$)	19(36.54)	21(40.38)	12(23.08)	40(76.92)
试验组($n = 53$)	26(49.06)	23(43.39)	4(7.55)	49(92.45)

表 3 两组患者认知功能比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	MMSE		MoCA	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n = 52$)	21.77 \pm 2.66	25.15 \pm 2.74 *	20.83 \pm 2.72	23.05 \pm 2.47 *
试验组($n = 53$)	22.18 \pm 2.83	28.64 \pm 1.23 *	21.11 \pm 2.89	27.66 \pm 1.32 *
t 值	0.764	8.446	0.511	11.958
P 值	0.446	<0.001	0.610	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

2.3 两组患者治疗前后步态平衡指标比较

治疗后,两组 BBS 评分、转身角速度、步速、步长均上升($P < 0.05$),且试验组高于对照组($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者治疗前后 MMP-3、IL-1 β 、IL-6 水平比较

治疗后,试验组 MMP-3、IL-1 β 、IL-6 水平均低于对照组($P < 0.05$)。见表 5。

表 4 两组患者步态平衡指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BBS 评分(分)		转身角速度(Rad/s)		步长(m)		步速(m/s)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n = 52$)	23.32 \pm 0.54	36.36 \pm 3.67 *	75.85 \pm 3.26	138.72 \pm 7.45 *	0.28 \pm 0.04	0.46 \pm 0.05 *	0.64 \pm 0.04	0.74 \pm 0.03 *
试验组($n = 53$)	23.28 \pm 0.68	41.06 \pm 3.65 *	75.78 \pm 3.18	153.04 \pm 8.25 *	0.29 \pm 0.04	0.53 \pm 0.06 *	0.65 \pm 0.05	0.82 \pm 0.04 *
t 值	0.333	6.579	0.111	9.329	1.280	6.488	1.130	11.576
P 值	0.739	<0.001	0.911	<0.001	0.203	<0.001	0.261	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

表 5 两组患者 MMP-3、IL-1 β 、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MMP-3($\mu\text{g/mL}$)		IL-1 β (pg/mL)		IL-6(ng/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组($n = 52$)	129.03 \pm 38.16	135.38 \pm 45.74 *	53.63 \pm 15.15	42.53 \pm 12.87 *	32.63 \pm 7.15	19.53 \pm 4.87 *
试验组($n = 53$)	129.77 \pm 38.28	121.11 \pm 32.15 *	53.54 \pm 15.04	35.33 \pm 10.49 *	32.54 \pm 7.04	11.33 \pm 3.49 *
t 值	1.176	2.242	0.030	3.144	0.064	9.931
P 值	0.241	0.027	0.975	<0.001	0.948	<0.001

* $P < 0.05$, 与同组治疗前比较。

3 讨论

由于帕金森病是进行性神经系统变性疾病,无法治愈,故临床治疗该疾病主要目标是提高生活质量、缓解症状和延缓疾病进展。药物治疗是帕金森病治疗的基础,然而随着疾病进展,中、晚期帕金森病患者可能出现药物治疗下降和药物副作用等情况,影响治疗疗效^[11]。

rTMS 利用快速变化的磁场在大脑中产生电流,刺激或抑制大脑皮层神经元活动,通过调整磁场刺激强度、频率和持续时间,精确调节大脑皮层兴奋性,影响大脑功能,同时感应电流可改变神经细胞膜

电位,使其去极化,从而兴奋联络神经元并产生兴奋性突触后电位,可有效打破皮层之间原有兴奋抑制平衡,有助于重新调整大脑皮层兴奋性状态。国内、外均有 rTMS 治疗帕金森疗效的相关报道^[12]。本研究表明,试验组临床总有效率(92.45%)比对照组(76.92%)高,且治疗后试验组 MMSE、MoCA 评分均高于对照组,间接证实 rTMS 治疗帕金森病疗效理想的可能性,且可有效改善其临床症状和认知功能。分析原因可能在于 rTMS 治疗通过影响大脑神经递质,如 5-羟色胺和多巴胺,进而改善帕金森病患者运动控制、平衡和协调能力;且不同频率的 rTMS 可能对皮层代谢和脑血流产生不同程度影响,

低频 rTMS 常具有抑制性效应,而高频 rTMS 则具有兴奋性效应,这种频率依赖性效应使得 rTMS 可针对帕金森病患者大脑皮层特定区域进行精准调节,从而改善运动功能和其他相关症状;其次,帕金森病一个主要特征是多巴胺神经元缺失,导致多巴胺水平下降,而 rTMS 可通过促进多巴胺释放或增加其他神经递质水平来补偿缺失,从而缓解帕金森病症状;最后,帕金森病患者大脑网络往往存在异常连接和功能整合障碍,rTMS 可通过调节大脑皮层兴奋性和神经元活动来改善网络异常,促进信息有效传递和处理。

MMP-3 是一种能够降解细胞外基质的蛋白酶。研究^[13]表明,MMP-3 能够降解神经元周围基质,导致神经元死亡,其水平的升高可能与神经元的变性死亡有关。Mao 等^[14]在其研究中阐明 MMP-3 可能是一个潜在的治疗靶点,通过抑制其活性可能有助于减缓帕金森病进展。IL-1 β 作为一种炎性因子,可将星形胶质细胞及小胶质细胞广泛激活,促进炎症反应发生。研究^[15]发现,帕金森病患者神经功能障碍与 IL-1 β 水平升高有密切联系。因此,本研究推测抑制 IL-1 β 活性或阻断其信号通路有可能作为治疗帕金森病的有效策略。IL-6 在帕金森病患者机体升高,其可刺激星形胶质细胞及小胶质细胞产生更多的炎症因子,加剧炎症反应;此外,IL-6 还能够促进多巴胺能神经元坏死及凋亡,并抑制其再生,可能参与了帕金森病的发生、发展。上述研究均提示 MMP-3、IL-1 β 及 IL-6 可能参与了帕金森病的发病过程和神经元变性死亡,可作为帕金森病的诊断、病情监测和评估治疗效果标志物。因此,在治疗帕金森病的过程中,临床医生还需要特别关注调节患者体内 MMP-3、IL-1 β 及 IL-6 水平,以有效控制和缓解疾病。本研究对两组患者治疗前后 MMP-3、IL-1 β 及 IL-6 水平进行测定,结果显示试验组 MMP-3、IL-1 β 、IL-6 水平均比对照组低($P < 0.05$);分析原因可能在于 rTMS 具有抗炎作用,可通过减少神经炎症和调节免疫系统改善帕金森患者症状,通过调节 5-羟色胺和多巴胺等神经递质,降低 IL-1 β 及 IL-6 等炎性因子水平;其次,rTMS 通过影响大脑中的基因表达,刺激大脑皮层神经元基因转录,改变与炎症和神经保护相关的基因表达模式,调节 MMP-3、IL-1 β 及 IL-6 水平^[16]。

综上,rTMS 治疗帕金森具有提升临床疗效效果,可有效改善患者认知功能、步态平衡指标,且在调节 MMP-3、IL-1 β 及 IL-6 水平中有积极作用。

参考文献

[1] 孙艺森,王京芳,陈思洁,等.低频重复经颅磁刺激联合互动达

标模式康复训练对脑卒中偏瘫患者的影响[J].川北医学院学报,2023,38(11):1538-1542.

[2] 刘保芹,崔书克.低频重复经颅磁刺激联合普拉克索对帕金森病患者认知功能及氧化应激指标的影响[J].保健医学研究与实践,2022,19(2):48-50,54.

[3] 廖衣华.经颅磁刺激技术对急性缺血性脑卒中患者神经功能的影响及危险因素分析[J].现代实用医学,2023,35(12):1639-1642.

[4] Amad A, Naudet F, Fovet T. rTMS and depression: a correspondence you should take the time to read[J]. Journal of Affective Disorders, 2023, 330:214-215.

[5] Kinney KR, Hanlon CA. Changing cerebral blood flow, glucose metabolism, and dopamine binding through transcranial magnetic stimulation: a systematic review of transcranial magnetic stimulation-positron emission tomography literature[J]. Pharmacological Reviews, 2022, 74(4):918-932.

[6] Deng H, Navarre-Sitchler A, Heil E, et al. Addressing water and energy challenges with reactive transport modeling[J]. Environmental Engineering Science, 2021, 38(3):109-114.

[7] 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专业.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.

[8] Efremenko DS. Discrete ordinate radiative transfer model with the neural network based eigenvalue solver: proof of concept[J]. Light & Engineering, 2021(1-2021):56-62.

[9] 田中华,董永书,刘焕焕.益肾通督针法治疗中风后认知障碍的疗效及对 MMSE、MoCA 评分的影响[J].中医研究,2023,9(8):53-56.

[10] Liu J, Huang J, Sun R, et al. Data fusion for multi-source sensors using GA-PSO-BP neural network[J]. IEEE Transactions on Intelligent Transportation Systems, 2021, 22(10):6583-6598.

[11] Lin BF, Hon F, Lin MY, et al. Right arcuate fasciculus as outcome predictor after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in nonfluent aphasic stroke[J]. European Journal of Neurology, 2023, 30(7):2031-2041.

[12] Blades R, Jordan S, Becerra S, et al. Treating dissociative post-traumatic stress disorder presenting as a functional movement disorder with transcranial magnetic stimulation targeting the cingulate gyrus[J]. Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 2020, 41(8):2275-2280.

[13] 李润泽,杨硕,冯珂珂,等.rTMS 靶向刺激对帕金森病运动症改善作用的研究进展[J].中国生物医学工程学报,2023,42(3):345-352.

[14] Mao H, Han B, Li H, et al. FABP4 knockdown suppresses inflammation, apoptosis and extracellular matrix degradation in IL-1 β -induced chondrocytes by activating PPAR γ to regulate the NF- κ B signaling pathway[J]. Molecular Medicine Reports, 2021, 24(6):855.

[15] 郑秀琴,于苏文,何益民,等.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[J].中华物理医学与康复杂志,2022,44(5):427-432.

[16] 叶必宏,叶绿,廖文军,等.电针联合推拿治疗膝骨关节炎疗效及对 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、MMP-3、TIMP-1 表达水平的影响[J].辽宁中医杂志,2023,9(1):163-166.

(收稿日期:2024-03-21

修回日期:2024-05-28)