

低频经颅磁刺激联合司来吉兰对中晚期帕金森病患者运动功能的影响*

张俊霞¹ 金 俏¹ 侯 倩¹ 吴世政¹

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人常见的神经系统退行性疾病,需长期服药,基础药物是多巴胺能药物-多巴丝肼片,但即便对多巴胺敏感的患者,服用多巴丝肼片(美多芭)也可能随时间推移及病情的进展,疗效会逐渐减退,本文主要评价低频经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)联合司来吉兰对多巴丝肼片治疗不佳的中晚期PD患者运动功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例源于2014年9月—2016年6月期间青海省人民医院神经内科门诊及住院诊治的PD患者。入选标准:①符合中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组2006年所制订的诊断标准^[1];②Hoehn & Yahr(H&Y)分级3—4级;③病程及服用多巴丝肼片3年以上,就诊时已服用足量多巴丝肼片并出现疗效不佳的情况;疗效不佳指疗效减退、症状波动、出现运动并发症、对疗效不满意任一情况;④50岁及以上患者;⑤愿意参加本研究调查,知情同意。排除标准:①特发性震颤;②帕金森叠加综合征;③帕金森综合征;④服用多巴丝肼片以外的抗帕金森药物;⑤伴有严重的精神障碍和认知功能障碍的不能配合治疗者;⑥合并其他严重心、脑、肾、内分泌、造血系统、代谢障碍、恶性肿瘤等疾病;⑦伴有其他精神疾患或既往有焦虑症或者抑郁症者;⑧有重复经颅磁刺激治疗禁忌证;⑨既往有癫痫病史。剔除标准:①不符合入选标准;②违反治疗方案;③失访或资料不全。初步入选62例患者,其中一例女性患者因1个月后失访导致资料不全而剔除,最终入选61例患者,其中男38例;年龄50—75岁,平均(62.33±5.61)岁。将61例入选患者随机分为药物组(多巴丝肼片+司来吉兰,30例)和联合组(多巴丝肼片+司来吉兰+TMS,31例),两组在性别、年龄、教育程度(分为小学及以下和其他)、职业(分为农牧民和其他)及H&Y分级(分为3级和4级)上无显著差异,见表1。

表1 两组患者一般资料

组别	例数	性别 (男,%)	年龄 (岁)	教育程度 (小学及以下,%)	职业(农牧民,%)	H&Y分级 (3级,%)
药物组	30	18(60)	62.8±5.7	13(43.33)	10(33.33)	21(70)
联合组	31	20(64.52)	61.9±5.6	9(29.03)	9(29.03)	19(61.29)
<i>t</i> 或 χ^2 值		0.132	0.436	1.352	0.077	0.51
<i>P</i> 值		0.716	0.785	0.245	0.780	0.47

1.2 治疗方法

1.2.1 药物组:所有患者继续给予原剂量多巴丝肼片基础治疗,在此基础上加用司来吉兰2.5—5mg/次,每日2次,在早晨、中午服用,最大量不超过10mg/d,此后视病情调整多巴丝肼片及司来吉兰剂量。

1.2.2 联合组:在药物组的基础上加用TMS治疗。TMS治疗设定参数相同,频率为1Hz,给予80%运动阈值刺激强度(80%MT),靶点定位于左侧前额叶背外侧区及枕区,每次每个靶点600个脉冲,每次20min,每日2次,10天1疗程。在磁刺激过程中,注意确保线圈位置固定,同时,每天进行磁刺激治疗时间相对固定(早上10:00—12:00,下午15:00—17:00之间)。

1.3 疗效评价

对患者治疗前及疗程结束次日、疗程结束1个月后进行UPDRS II、III进行评分,每次评价前在早上7—8点左右未服用抗帕金森药物前进行。

1.4 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件对数据进行分析。计量资料用均数±标准差表示,组内两两比较均采用配对*t*检验,组间两两比较采用独立样本*t*检验;对计数资料用频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。*P*<0.05表示差异有显著性意义。

2 结果

与治疗前相比,在疗程结束次日及1个月后,两组UP-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.07.022

*基金项目:青海省科技厅项目(2015-ZJ-764)

1 青海省人民医院,西宁,810007

作者简介:张俊霞,女,副主任医师;收稿日期:2016-07-25

DRS II、III评分皆明显下降,有显著性意义($P<0.001$);与药物组相比,联合组在疗程结束次日及1个月后的UPDRS II评分明显下降,有显著性意义($P=0.012, 0.016$);与药物组相

比,联合组在疗程结束次日的UPDRS III评分明显下降,有显著性意义($P=0.015$),而在疗程结束1个月后有下降趋势,但无显著性意义($P=0.130$),见表2。

表2 两组患者治疗前后UPDRS II、III评分

组别	例数	UPDRS II			UPDRS III		
		治疗前	疗程结束次日	疗程结束1个月后	治疗前	疗程结束次日	疗程结束1个月后
药物组	30	13.94±2.18	12.21±1.96 ^①	8.34±2.13 ^①	33.94±2.18	24.12±2.20 ^①	19.88±2.79 ^①
联合组	31	14.30±2.56	10.95±1.84 ^①	6.93±2.30 ^①	34.23±2.61	22.54±2.70 ^①	18.75±2.96 ^①
<i>t</i> 值		0.585	2.579	2.488	0.463	2.503	1.535
<i>P</i> 值		0.561	0.012	0.016	0.645	0.015	0.130

①与治疗前相比 $P<0.001$

3 讨论

药物治疗是治疗帕金森病的主要治疗手段。多巴丝肼片是目前治疗帕金森病最有效的药物^[2],但它不能阻止疾病进展,长期应用存在疗效减退、难治性异动症等问题,尤其对中晚期PD患者常疗效不佳。因此在临床药物选择联合其他药物如多巴胺受体激动剂、单胺氧化酶B抑制剂等,以此推迟复方左旋多巴的使用时间或延迟增加复方左旋多巴剂量的时间。司来吉兰即为单胺氧化酶抑制剂的一种,可减少多巴胺降解,提高突触间隙多巴胺的浓度,单用有轻度症状改善作用及神经保护作用,与左旋多巴合用可增强其疗效,预防和改善运动症状的波动,在PD的早期和晚期都可应用^[3]。本研究中在左旋多巴治疗的基础上加用司来吉兰治疗10天及1个月后的UPDRS II、III评分明显降低,可改善中晚期PD患者的运动功能和日常活动能力,所以对于多巴丝肼片疗效不佳的中晚期PD患者加用司来吉兰是一个可行的方案。

TMS作为一种非侵入性脑调控技术,国内外诸多文献及研究表明,其对PD的运动迟缓及肌强直、左旋多巴引起的异动症、PD所伴发的抑郁症状等均有疗效^[4-7]。本研究结果显示:①与治疗前相比较,联合组在疗程结束次日及1个月后UPDRS II、III评分明显降低,说明低频TMS本身对中晚期PD患者的运动功能及ADL能力有治疗作用,与既往研究结果基本一致^[4-7];②相对于治疗组,联合组在疗程结束次日UPDRS II、III评分和疗程结束1个月后UPDRS II评分更优,说明联合组在治疗一个疗程后运动功能及日常活动改善更明显,并可以持续到1个月,提示低频TMS与司来吉兰有协同治疗作用,但疗程结束后1个月的UPDRS III两组效果相当,提示这种协同效应在低频TMS治疗停止1个月后才减弱,这也提示两次低频TMS治疗时间间隔1个月也是合适的。TMS主要应用脉冲磁场作用于脑组织,诱发感生电流,使神经细胞去极化、刺激大脑皮质神经元,从而调控大脑皮质某些区域的功能,进而改善患者症状。低频TMS改善PD患者运动症状的作用机制可能如下:①低频TMS抑制PD患者静息期皮质兴奋性的增强,增加运动诱发电位的静息阈值^[8-9];②诱导黑质多巴胺能神经元产生多巴胺,从而改善PD的运动症状^[10];③可能与

上调神经营养因子起到神经保护效应有关^[11],这可能与低频TMS对中晚期PD患者的运动功能及ADL能力的改善在TMS停止治疗后能持续较长时间有关。总之,对于多巴丝肼片疗效不佳的中晚期PD患者,低频TMS治疗联合司来吉兰,可以改善患者运动功能,利于患者提高ADL能力。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组.帕金森病的诊断[J].中华神经科杂志,2006,39(6):408—409.
- [2] 奚月芬.2011-2013年江苏省江原医院门诊普拉克索使用分析[J].中国医院用药评价与分析,2014,14(11):1015—1016.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.中国帕金森病治疗指南[M].第3版.2014,47(6):428-432.
- [4] 李炳佑,杨从敏,金荣疆.不同频率经颅磁刺激治疗帕金森病的研究进展[J].现代医药卫生,2015,31(20):3091—3093.
- [5] 窦祖林,廖家华,宋为群.经颅磁刺激技术基础与临床应用[M].第1版.北京:人民卫生出版社,2012.
- [6] 陈静,张长国,张红波,等.高频与低频重复经颅磁刺激治疗帕金森病的临床观察[J].中国康复医学杂志,2014,9(5):464—467.
- [7] Filipović SR, Rothwell JC, Bhatia K. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and off phase motor symptoms in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2010, 291(1-2):1—4.
- [8] Wassermann EM, Grafman J, Berry C, et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator[J]. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1996, 101:412—417.
- [9] 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.
- [10] Hsieh TH, Huang YZ, Rotenberg A, et al. Functional dopaminergic neurons in substantia nigra are required for transcranial magnetic stimulation-induced motor plasticity[J]. Cereb Cortex, 2014, 28(8):1096—1105.
- [11] 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.