



重复经颅磁刺激在神经退行性疾病中的应用进展

黄熠, 刘新, 王玉凤, 王晓明

引用本文:

黄熠, 刘新, 王玉凤, 等. 重复经颅磁刺激在神经退行性疾病中的应用进展[J]. 中国临床医学, 2020, 27(4): 689–692.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192177>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

重复经颅磁刺激联合帕利哌酮治疗青少年精神分裂症的随机对照研究

Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with paliperidone in the treatment of schizophrenia in adolescents: a randomized controlled study

中国临床医学. 2019, 26(1): 6–9 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20180946>

盐酸氟西汀联合重复经颅磁刺激治疗伴焦虑症状抑郁症的随机对照研究

A randomized controlled trial on fluoxetine combined with repetitive transcranial magnetic stimulation versus fluoxetine alone in the treatment of major depressive disorder with anxiety symptoms

中国临床医学. 2017, 24(5): 715–718 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2017.20170368>

青光眼视神经损害机制

Mechanisms of glaucomatous optic neuropathy

中国临床医学. 2016, 23(5): 667–671 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160290>

睡眠节律紊乱导致阿尔兹海默病相关机制的研究进展

Research progress on mechanisms of sleep rhythm disturbance promoting Alzheimer disease

中国临床医学. 2020, 27(3): 520–523 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20191055>

阿尔兹海默病睡眠障碍的机制与治疗进展

Mechanism and treatment of sleep disorders in Alzheimer's disease

中国临床医学. 2016, 23(4): 514–518 <https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2016.20160098>

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192177

重复经颅磁刺激在神经退行性疾病中的应用进展

黄 熠, 刘 新, 王玉凤, 王晓明*

川北医学院附属医院神经内科, 南充 637000

[摘要] 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一项无创、安全、操作简便的神经调控技术,基础及临床研究显示,rTMS 治疗精经精神疾病效果较好。神经退行性疾病是系统性疾病,药物效果较差,较难治疗。有研究显示,rTMS 治疗神经退行性疾病初步显示较好的前景,因此,本文对 rTMS 调控神经退行性疾病的临床应用进行综述。

[关键词] 重复经颅磁刺激;帕金森氏病;阿尔茨海默病;亨廷顿病;肌萎缩侧索硬化症;多系统萎缩

[中图分类号] R 322.81; R 322.85 **[文献标志码]** A

Progress on application of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of neurodegenerative diseases

HUANG Yi, LIU Xin, WANG Yu-feng, WANG Xiao-ming*

Department of Neurology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China

[Abstract] Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive, safe and easy-to-use neuromodulation technique, which has been well applied in basic research and clinical treatment of neuropsychiatric diseases. Neurodegenerative diseases are neurological diseases which are difficult to treat and have poor drug effects. Some studies have shown that rTMS might have a good prospect in the treatment of neurodegenerative diseases. Therefore, this article reviews the clinical application of rTMS in the management of neurodegenerative diseases.

[Key Words] repetitive transcranial magnetic stimulation; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; Huntington's disease; amyotrophic lateral sclerosis; multiple system atrophy

神经退行性疾病是由神经结构进行性退变和特定神经元群功能丧失而引发的一类疾病,以选择性神经元功能障碍和认知功能下降为主要表现。主要包括帕金森氏病(Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)等^[1]。目前尚无有效的治疗方法,随着人类寿命延长,神经退行性疾病发病率逐渐增加。故未来将有更多的人受到神经退行性疾病的影响。因此,神经退行性疾病的防治是目前研究重点。

经 颅 磁 刺 激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)是运用磁场脉冲使神经元细胞去极化并诱发电位改变,调节大脑皮质兴奋性和功能的技术。最早由 Barker 于 1985 年提出用于人脑

功能研究,并逐渐发展成为一种安全有效的神经调节技术。主要包括单脉冲 TMS、双脉冲 TMS 及重复 TMS (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),其中 rTMS 具有无痛、损伤小、操作简便、安全可靠等优点,应用最为广泛。rTMS 产生规律重复的脉冲波,引起神经元几分钟到数小时的电活动变化,疗效可维持数周至数月,故 rTMS 可作为治疗神经退行性疾病的重要手段^[2-3]。本研究就 rTMS 治疗神经进行性疾病的临床研究进展作一综述。

1 rTMS 治疗 PD

目前,治疗 PD 以药物治疗为主,但可能引起诸多副作用。故大量学者将 rTMS 运用于治疗 PD 中,并且取得了显著效果。研究^[4-7]发现,rTMS 不仅可改善 PD 患者运动功能,也可明显改善 PD 患

[收稿日期] 2019-11-29

[接受日期] 2020-05-07

[基金项目] 四川省科技厅课题(2017JY0179). Supported by Project of Science and Technology Department of Sichuan Province (2017JY0179).

[作者简介] 黄 熠,硕士生, E-mail: 1522462011@qq.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 0817-3826363, E-mail: wangxm238@163.com

者伴发吞咽困难、抑郁。Khedr 等^[4]纳入 PD 患者 52 例,并运用 rTMS 对患者进行磁刺激[刺激参数:频率 20 Hz,持续 5 s,间隔 25 s,每天共计 2 000 个脉冲,持续 10 d,刺激强度为静息运动阈值(RMT)的 90%,刺激部位为两侧初级运动皮质(M1)区]。治疗后通过帕金森氏病综合评分(UPDRS)、工具性日常生活活动能力(IADL)、焦虑自评(SA)量表评分,发现 rTMS 可明显改善 PD 运动障碍,且对运动僵硬的改善优于震颤。rTMS 还可改善 PD 患者伴发吞咽困难,Khedr 等^[5]纳入 33 例 PD 合并吞咽困难患者进行 rTMS 磁刺激(刺激参数:频率为 20 Hz,持续 10 s,间隔 25 s,每天共计 2 000 个脉冲,持续 10 d,刺激强度为 90% RMT,刺激部位为两侧 M1 区),通过对比眩晕残障(A-DHI)量表评分以及视屏透视检查,发现 PD 患者吞咽功能较前明显改善。由此推测,rTMS 刺激 M1 区可能改变与之相邻的食管运动区的兴奋性,从而改善吞咽功能。

此外,Zhou 等^[6]的研究共纳入 137 例 PD 伴抑郁的患者,结果发现,rTMS 刺激双侧背外侧前额叶皮质区可明显改善这些患者的抑郁症状。还比较目前常用的不同刺激参数(<1 Hz、5 Hz、≥10 Hz、90% RMT、100% RMT、≥100% RMT,连续刺激、间断刺激)的疗效区别,发现间断日 5 Hz、90% RMT 的刺激抗抑郁效果优于其他参数。同时也有研究^[7]显示,rTMS 治疗 PD 伴抑郁的效果优于抗抑郁药物。故 rTMS 治疗 PD 具有良好的应用价值,但目前仍需大量研究得出更准确的结论。

2 rTMS 治疗 AD

AD 的治疗手段较为局限,且副作用风险较大。目前大量研究^[8-13]显示,rTMS 在改善轻、中度 AD 记忆、认知功能等方面具有积极作用。Koch 等^[8]对 14 例 AD 患者运用 rTMS 刺激治疗(刺激参数:频率 20 Hz,持续 42 s,间隔 28 s,每天共计 1 600 个脉冲,连续 2 周,刺激强度 100% RMT,刺激部位楔前叶),结果显示,此种干预在改善患者情景记忆方面具有显著效果。Bagattini 等^[9]对 26 例 AD 患者的研究也发现,rTMS 刺激可明显改善 AD 患者记忆功能。Ferreri 等^[10]对 12 例 AD 患者进行 rTMS 刺激(刺激参数:间隔 6~8 s,共计 100 个脉冲,刺激强度 120% RMT,刺激部位为左侧 M1 区),研究结果显示,AD 患者记忆功能及认知功能明显改善。

虽然 rTMS 刺激对改善 AD 患者记忆及认知功

能有一定作用,但刺激大脑不同部位疗效不同。目前 rTMS 治疗 AD 的常用刺激部位:额叶背外侧皮层、右侧颞下回、右侧颞上回、Brocas 区、Wernickes 区,其中高频刺激左侧额叶背外侧皮层区对记忆、认知改善效果最佳^[11]。也有研究显示,rTMS 磁刺激多个部位和长期治疗可以更好地改善 AD 认知功能^[12]。此外,有学者^[13]将 rTMS 联合脑电图(EEG)用于预测 AD,其结果显示,rTMS-EEG 对 AD 的早期诊断具有一定价值。rTMS 改善认知行为能力的机制可能是其对认知及运动网络的整合,调节运动与认知网络之间的协调功能。因此,rTMS 在 AD 的治疗方面具有重要意义,其与 EEG、磁共振成像(MRI)等技术的联合为 AD 的诊治开辟了新思路。

3 rTMS 治疗 HD

HD 是一种常染色体显性遗传病,也是一种进行性发展神经退行性疾病。主要表现为运动功能障碍、认知功能障碍及精神行为异常。目前 HD 的治疗方法十分局限,rTMS 在 HD 方面应用的研究相对较少,有关 rTMS 应用于 HD 情绪症状、运动症状的治疗也仅限于个案报道。Davis 等^[14]对 1 例 77 岁男性迟发性 HD 合并严重难治性抑郁症及广泛性焦虑症患者使用深度 rTMS(刺激参数:频率 1 Hz,每次共计 1 600 个脉冲,刺激强度 120% RMT,刺激部位右侧背外侧前额叶皮质)治疗后发现,患者情绪症状明显改善。另一个研究^[15-16]将 rTMS 刺激辅助运动区或 M1 区,结果表明,rTMS 能改善 HD 的运动症状。但 Shukla 等^[17]对 2 例 HD 并伴有严重舞蹈症的患者进行 rTMS 刺激(刺激参数:频率 1 Hz,重复 7 次,每天共计 900 个脉冲,连续 7 d,刺激强度 90% RMT,刺激部位为双侧辅助运动区对应头皮区域),结果发现治疗后患者运动症状并无明显改变。虽然这些研究的样本量少,但仍提示 rTMS 在治疗 HD 方面具有一定潜在价值。需要大量研究进一步探索 rTMS 在 HD 治疗方面的应用。

4 rTMS 治疗 ALS

ALS 又称运动神经元病,临床主要以对症支持治疗为主。大量学者致力于 rTMS 应用于 ALS 的研究,以期探索出有效治疗方法。目前有相关研究^[18]显示,rTMS 可能通过抑制运动皮层兴奋性降

低谷氨酸能兴奋性毒性以 ALS 缓解进展。Fang 等^[19]纳入 20 例确诊 ALS 及 30 例可能诊断为 ALS 的 Meta 分析表明, rTMS 对 ALS 运动功能的改善有一定效果。Di 等^[20]对 ALS 患者进行 rTMS 刺激(刺激参数:频率 50 Hz, 三脉冲, 间隔 200 ms, 重复 20 次, 每天共计 600 个脉冲, 连续 6 个月, 刺激强度 80% RMT, 刺激部位为各半球运动皮层区域), 发现 rTMS 刺激可改善 ALS 患者运动症状。Zanette 等^[21]对 ALS 患者进行 rTMS 刺激(刺激参数:频率 5 Hz, 间隔 60 s, 15 次/串, 20 串/d, 刺激强度 110% RMT, 每周 5 d, 连续 2 周), 也发现 rTMS 刺激改善 ALS 患者运动功能及生活质量。Gibbons 等^[22]的一项 Meta 分析表明, rTMS 对 ALS 患者的治疗作用是短暂的。因此, rTMS 治疗在改善 ALS 患者症状方面具有一定价值, 但目前 rTMS 在 ALS 方面的应用的研究不足, 仍需大量研究, 以探索最佳刺激参数, 改善 ALS 患者生活质量。

5 rTMS 治疗 MSA

MSA 主要表现为自主神经衰竭、帕金森综合征、小脑共济失调, 以运动障碍为最常见症状。目前尚无缓解病情发展的治疗药物, 故大量学者将 rTMS 运用于 MSA。研究发现 rTMS 可改善 MSA 的运动障碍。Liu 等^[23]通过对 9 例 MSA 患者进行 rTMS 治疗后(刺激参数:频率 5 Hz, 每天共计 2 000 个脉冲, 连续 5d, 刺激强度 100% RMT, 刺激部位为双侧运动皮质区、双侧小脑)发现, rTMS 可减轻运动功能障碍。而 MSA 患者小脑区域萎缩, 运动皮质(M1)可塑性改变, 神经元兴奋性降低^[24]。其机制可能为高频 rTMS 刺激促进目标区域内神经元的兴奋性, 从而改善运动功能。Wang 等^[25]通过对 15 例 MSA 患者进行 rTMS 治疗后(刺激参数:频率 5Hz, 间隔 40s, 重复 10 次, 每天共计 1 000 个脉冲, 2 周内完成 10 次, 每天 1 次, 连续 5 d, 刺激强度 110% RMT, 刺激部位为左侧 M1 区)发现, 实际刺激组的评分显著降低, 其以帕金森综合征为特征的运动症状较治疗前改善, 其机制有待进一步研究。Chou^[26]等将 19 例以帕金森综合征为表现的 MSA 患者随机分为 2 组, 分别予以真 rTMS 刺激与假 rTMS 刺激, 真刺激组患者进行 rTMS 治疗(刺激参数:频率 5 Hz, 间隔 40 s, 重复 10 次, 每天共计 1 000 个脉冲, 2 周内完成 10 次, 每天 1 次, 连续 5 d, 刺激强度 110% RMT, 刺激部位为左侧 M1

区), 比较 10 个疗程后真假刺激组的多系统萎缩量表(UMSARS-II)评分, 真刺激组患者运动障碍显著改善, 而假刺激组则无改善。此外, 本研究在 rTMS 干预后行了静息状态功能磁共振成像数据的全脑连通性分析, 结果显示默认网络、小脑网络、边缘网络的连接功能增强。故 rTMS 可能通过调节 MSA 患者默认网络、小脑网络、边缘网络的功能来改善运动症状。这些结果为 MAS 的治疗现状带来新的希望, 未来需要大量研究探索 rTMS 在 MAS 治疗方面的应用价值。

综上所述, rTMS 虽然对神经退行性疾病有一定疗效, 但其效果仍具有局限性。为扩大 rTMS 治疗的临床效益, 仍需进行大规模、深入的研究。此外, rTMS 与其他传统的治疗方法相结合, 可能成为神经退行性疾病新的治疗策略。

参考文献

- [1] KHANAM H, ALI A, ASIF M, et al. Neurodegenerative diseases linked to misfolded proteins and their therapeutic approaches: a review[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, 124:1121-1141.
- [2] HALLETT M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. *Neuron*, 2007, 55(2):187-199.
- [3] RIDDING M C, ROTHWELL J C. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(7):559-567.
- [4] KHEDR E M, AL-FAWAL B, WRAITH A A, et al. The effect of 20 Hz versus 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor dysfunction in Parkinson's disease: which is more beneficial? [J]. *J Parkinsons Dis*, 2019, 9(2):379-387.
- [5] KHEDR E M, MOHAMED K O, SOLIMAN R K, et al. The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on advancing Parkinson's disease with dysphagia: double blind randomized clinical trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33(6):442-452.
- [6] ZHOU L, GUO Z W, XING G Q, et al. Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over prefrontal cortex of Parkinson's disease patients with depression: a meta-analysis [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9:769.
- [7] 周平, 张瑶, 谭庆荣. 盐酸氟西汀联合重复经颅磁刺激治疗伴焦虑症状抑郁症的随机对照研究[J]. *中国临床医学*, 2017, 24(5):715-718.
- [8] KOCH G, BONNI S, PELLICCIARI M C, et al. Transcranial magnetic stimulation of the precuneus enhances memory and neural activity in prodromal Alzheimer's disease [J]. *Neuroimage*, 2018, 169:302-311.

- [9] BAGATTINI C, MUTANEN T P, FRACASSI C, et al. Predicting Alzheimer's disease severity by means of TMS-EEG coregistration[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 80: 38-45.
- [10] FERRERI F, VECCHIO F, VOLLERO L, et al. Sensorimotor cortex excitability and connectivity in Alzheimer's disease: a TMS-EEG co-registration study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(6): 2083-2096.
- [11] CHENG CALVIN P W, WONG C S M, LEE K K, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on improvement of cognition in elderly patients with cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2018, 33(1): e1-e13.
- [12] LIN Y, JIANG W J, SHAN P Y, et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 398: 184-191.
- [13] FARZAN F, VERNET M, SHAFI M M D, et al. Characterizing and modulating brain circuitry through transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography[J]. *Front Neural Circuits*, 2016, 10:73.
- [14] DAVI M, PHILLIPS A, TENDER A, et al. Deep rTMS for neuropsychiatric symptoms of Huntington's disease: case report[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(6): 960-961.
- [15] LORENZANO C, DINAPOL L, GILIO F, et al. Motor cortical excitability studied with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Huntington's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(8):1677-1681.
- [16] BRUSA L, VERSACE V, KOCH G, et al. Improvement of choreic movements by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in Huntington's disease patients[J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(4):655-656.
- [17] SHUKLA A, JAYARAJAN R N, MURRALIDHARAN K, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation not beneficial in severe choreiform movements of Huntington disease[J]. *J ECT*, 2013, 29(2): e16-e17.
- [18] LAZZARO V D, DILEONE M, PILATO F, et al. Long-term motor cortex stimulation for amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain Stimul*, 2010, 3(1): 22-27.
- [19] FANG J, ZHOU M, YANG M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis or motor neuron disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013(5):CD008554.
- [20] LAZZARO V D, PILATO F, PROFIFICE P, et al. Motor cortex stimulation for ALS: a double blind placebo-controlled study[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 464(1):18-21.
- [21] ZANETTE G, FORGIONE A, MANGANOTTI P, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance, fatigue and quality of life in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 270(1-2):18-22.
- [22] GIBBONS C, PAGNINI F, FRIEDE T, et al. Treatment of fatigue in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD011005.
- [23] LIU Z, MA H, POOLE V, et al. Effects of multi-session repetitive transcranial magnetic stimulation on motor control and spontaneous brain activity in multiple system atrophy: a pilot study[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 90.
- [24] FANCIULLI A, WENNING G K. Multiple-system atrophys[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(3): 249-263.
- [25] WANG H, LI L, WU T, et al. Increased cerebellar activation after repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex in patients with multiple system atrophy[J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(6): 103.
- [26] CHOU Y H, YOU H, WANG H, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fMRI resting-state connectivity in multiple system atrophy[J]. *Brain Connect*, 2015, 5(7): 451-459.

[本文编辑] 翟铨铨, 贾泽军