

· 论著 ·

低频重复经颅磁刺激联合多巴丝肼治疗帕金森病的临床效果*

王换换^{1,*} 石小雪² 尤琳浩³ 柳竹⁴

1.河南电力医院神经内科(河南 郑州 450000)

2.河南省人民医院神经内科(河南 郑州 462000)

3.河北师范大学(河北 石家庄 050010)

4.首都医科大学附属北京天坛医院运动障碍性疾病科(北京 100071)

【摘要】目的 探讨帕金森病(PD)患者采用低频重复经颅磁刺激(rTMS)联合多巴丝肼治疗的临床效果。**方法** 选取2021年5月至2024年5月河南省人民医院收治的PD患者共计280例,以治疗方法的不同分成研究组(n=140)与对照组(n=140),对照组采用多巴丝肼治疗,研究组采用低频rTMS联合多巴丝肼治疗,比较两组临床疗效、脑血流动力学、认知功能、运动功能、病情严重程度、不良反应。**结果** 统计治疗总有效率,研究组(95.00%)较对照组(87.86%)更高($P<0.05$);两组治疗后双侧大脑中动脉的平均流速(Vm)、峰流速(Vp)加快($P<0.05$),研究组较对照组更快($P<0.05$);两组治疗后帕金森病认知功能评分量表(PD-CRS)评分升高($P<0.05$),研究组较对照组更高($P<0.05$);两组治疗后简明帕金森病评分量表评分升高($P<0.05$),研究组较对照组更高($P<0.05$);治疗后两组帕金森病统一评分量表(UPDRS)评分下降($P<0.05$),研究组低于对照组($P<0.05$);统计不良反应发生率,两组比较无统计学差异($P>0.05$)。**结论** PD患者采用低频rTMS联合多巴丝肼治疗,能够提高临床疗效、认知功能、运动功能,减轻病情严重程度,改善脑血流动力学水平,且不会增加不良反应。

【关键词】 帕金森病; 低频重复经颅磁刺激; 多巴丝肼**【中图分类号】** R745.4+4**【文献标识码】** A**【基金项目】** 国家青年科学基金项目(81770004.31900739)**DOI:**10.3969/j.issn.1009-3257.2025.5.015

Clinical Efficacy of Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Dobasil Treatment for Parkinson's Disease*

WANG Huan-huan^{1,*}, SHI Xiao-xue², YOU Lin-hao³, LIU Zhu⁴.

1.Department of Neurology, Henan Electric Power Hospital, Zhengzhou 450000, Henan Province, China

2.Department of Neurology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 462000, Henan Province, China

3.Hebei Normal University, Shijiazhuang 050010, Hebei Province, China

4.Department of Movement Disorders, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100071, China

Abstract: Objective To explore the clinical effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and dobasil treatment for Parkinson's disease (PD) patients. **Methods** A total of 280 PD patients from May 2021 to May 2024 who were admitted in our hospital were selected, and divided into the study group (n=140, low-frequency rTMS and domocillin) and the control group (n=140, domocillin) by different treatment methods. The clinical efficacy, cerebral hemodynamics, cognitive function, motor function, severity of the disease, and adverse reactions were compared in both groups. **Results** In the total effective rate, in comparison of the control group (87.86%), the study group (95.00%) was higher ($P<0.05$). After treatment, average flow velocity (Vm) and peak flow velocity (Vp) of bilateral middle cerebral arteries in both groups were increased ($P<0.05$), and in comparison of the control group, the study group was faster ($P<0.05$). After treatment, Parkinson's Disease Cognitive Function Rating Scale (PD-CRS) scores in both groups were increased ($P<0.05$), and in comparison of the control group, the study group was higher ($P<0.05$). After treatment, Brief Parkinson's Disease Rating Scale scores in both groups were increased ($P<0.05$), and in comparison of the control group, the study group was higher ($P<0.05$). After treatment, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) scores in both groups were decreased ($P<0.05$), and in comparison of the control group, the study group was lower ($P<0.05$). In the incidence of adverse reactions, both groups were no statistically significant differences ($P>0.05$). **Conclusion** Low frequency rTMS and dobasil can improve clinical efficacy, cognitive function, and motor function, alleviate the severity of the disease, improve cerebral hemodynamic levels, and it will not increase adverse reactions.

Keywords: Parkinson's Disease; Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation; Dobasil Hydrazine

帕金森病(PD)是中老年人常见的神经系统退行性疾病,主要是由于髓鞘脱失和神经元变性,而引起的静止性震颤、记忆力衰退、肌肉僵直等功能障碍,严重者还可能自主神经功能障碍、睡眠障碍等症状,会对患者生活质量和自理能力产生不利影响^[1]。目前临床上暂无有效手段治愈PD,只能通过药物

治疗控制症状,缓解患者不适反应,临床常用多巴丝肼治疗,该药物为复合制剂,能够改善肌肉僵直、震颤等运动症状,但长时间服药容易出现药物耐受性,且对于认知功能改善的效果不佳,因此,临床常通过联合手段治疗PD^[2]。重复经颅磁刺激(rTMS)是一种新型的物理疗法,具有无创伤性的特点,该方法

【第一作者】王换换,女,主治医师,主要研究方向:帕金森氏病。E-mail: whh14725888@163.com

【通讯作者】王换换

以电磁互换原理为基础，通过强电流在线圈上产生磁信号，再穿透颅骨进入大脑皮层，达到刺激神经、改变神经细胞电活动的目的，整个过程磁信号几乎无衰减，低频rTMS能够对皮质产生抑制作用，降低神经元兴奋性，临床上常将低频rTMS应用于抑郁症、精神分裂症等精神/心理疾病治疗中^[3-4]。本文观察采用低频rTMS联合多巴丝肼治疗帕金森病患者的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2021年5月至2024年5月河南省人民医院收治的共计280例PD患者进行回顾性分析。

纳入标准：符合PD的诊断标准^[5]，且为原发性PD；体内未植入心脏起搏器或其他磁性物品；无高血压或癫痫病史；临床资料完整。排除标准：合并心、肺等功能障碍者；长期依赖安眠药或合并认知障碍者；合并严重精神类疾病(精神分裂症等)无法正常沟通者；对本次研究药物存在过敏史者。以治疗方法的不同分成研究组(n=140)和对照组(n=140)，研究组：男86例，女54例，年龄46~78岁，平均(61.73±5.52)岁，病程1~6年，平均(3.21±0.68)年，体质量指数(BMI)17~25kg/m²，平均(21.56±1.03)kg/m²；对照组：男性88例，女性52例，年龄48~79岁，平均(62.17±5.63)岁，病程1~5年，平均(3.01±0.64)年，BMI 18~26kg/m²，平均(21.91±1.13)kg/m²。在上述基线资料上，两组比较具有均衡性(P>0.05)。

1.2 方法 对照组给予多巴丝肼治疗，口服多巴丝肼片[山东新华制药股份有限公司，国药准字H10930198，左旋多巴200mg与苄丝肼50mg(相当于盐酸苄丝肼57mg)]治疗，第1周剂量为125mg/次，频率为3次/d，1周后根据患者症状调整药物剂量，若症状改善明显，则维持原剂量，若症状加重或无改善，则每隔1周剂量增加125mg/d，但需注意最高每日服药量不超过1g。

研究组给予低频rTMS联合多巴丝肼(同对照组)治疗，患者取坐位，对患者中枢静息期和运动阈值进行检测，采用重复经颅磁刺激仪(石家庄渡康医疗器械有限公司，冀械注准20242090113，DK-TMS-30A型)治疗，设置频率为1Hz，根据患者坐高调整固定架位置，并指导患者将下颌放上，调整8字形双线圈到合适位置，刺激以右侧额叶为中心，强度设置为运动阈值的60%，每序列30次脉冲，每天1次，刺激时间为20min。两组患者均治疗2个月。

1.3 观察指标 (1)临床疗效^[6]：显效：肌强直、运动不协调等临床症状完全消失，神经功能明显改善，恢复生活自理能力；有效：上述症状基本消失，神经功能(反应迟钝等)损害症状存在，洗漱、穿衣等简单操作可自理；无效：上述症状稍有改善或无改善，生活基本无法自理。总有效=显效+有效。(2)脑血流动力学：使用超声经颅多普勒血流分析仪(北京悦琦创通科技有限公司，京械注准20152070181，TCD-2000A型)检测患者双侧大脑中动脉的平均流速(Vm)和峰流速(Vp)，时间点：治疗前、治疗2个月后。(3)认知功能：时间点：治疗前、

治疗2个月后，通过帕金森病认知功能评分量表(PD-CRS)^[7]评估，量表包含持续注意力、自由画钟、语言流畅性、命名等9个条目，总分为134分，得分与认知功能呈正相关。(4)运动功能：时间点：治疗前、治疗2个月后，通过简明帕金森病评分量表^[8]评估，量表包括日常生活活动(7个条目)、运动并发症(4个条目)、运动评价(10个条目)、3个维度，各条目采用0~3分评估，总分63分，得分与运动功能呈正相关。(5)病情严重程度：时间点：治疗前、治疗2个月后，通过帕金森病统一评分量表(UPDRS)^[9]评估，量表包含日常生活活动(52分)、精神状态(16分)和运动检查(56分)、运动并发症(23分)4个维度，总分147分，得分与病情严重程度呈正相关。(6)不良反应：记录头痛、头晕、口干、恶心、失眠等发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 26.0统计学软件进行分析，计数资料以[n(%)]描述，采用 χ^2 检验，计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述，采用t检验，以P<0.05说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 研究组治疗总有效率较对照组更高(P<0.05)。见表1。

2.2 两组脑血流动力学比较 在Vm、Vp上，研究组较对照组更快(P<0.05)。见表2。

2.3 两组认知功能比较 在PD-CRS评分上，研究组较对照组更高(P<0.05)。见表3。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	显效	有效	无效	总有效率
研究组(n=140)	61(43.57)	72(51.43)	7(5.00)	133(95.00)
对照组(n=140)	54(38.57)	69(49.29)	17(12.14)	123(87.86)
χ^2 值				4.812
P值				0.028

表2 两组脑血流动力学比较(cm/s)

组别	Vm		Vp	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=140)	43.31±2.37	53.67±5.23 [*]	76.68±4.65	85.24±5.58 [*]
对照组(n=140)	43.05±2.41	51.82±6.19 [*]	76.37±4.66	82.39±4.46 [*]
t值	0.910	2.701	0.557	4.721
P值	0.364	0.007	0.578	0.000

注：与本组治疗前比较，*P<0.05

表3 两组认知功能比较(分)

组别	PD-CRS评分	
	治疗前	治疗后
研究组(n=140)	63.15±5.68	92.61±10.33 [*]
对照组(n=140)	63.97±5.71	89.39±9.45 [*]
t值	1.205	2.721
P值	0.229	0.007

注：与本组治疗前比较，*P<0.05

2.4 两组运动功能比较 在简明帕金森病评分量表评分上, 研究组较对照组更高($P<0.05$)。见表4。

2.5 两组病情严重程度比较 在UPDRS评分上, 研究组较对照

组更低($P<0.05$)。见表5。

2.6 两组不良反应比较 记录不良反应发生率, 两组比较无统计学差异($P>0.05$)。见表6。

表4 两组运动功能比较(分)

组别	日常生活活动		运动并发症		运动评价	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=140)	9.54±1.39	15.32±2.03 [*]	5.21±0.56	8.62±1.96 [*]	12.68±2.85	23.43±3.76 [*]
对照组(n=140)	9.45±1.17	13.97±1.83 [*]	5.24±0.55	7.96±1.55 [*]	12.81±2.94	21.58±5.66 [*]
t值	0.586	5.844	0.452	3.125	0.376	3.221
P值	0.558	0.000	0.652	0.002	0.708	0.001

注: 与本组治疗前比较, $*P<0.05$

表5 两组病情严重程度比较(分)

组别	日常生活活动		精神状态		运动检查		运动并发症	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组(n=140)	40.32±7.98	22.45±3.34 [*]	12.58±2.24	7.69±1.43 [*]	43.47±6.82	27.27±6.59 [*]	18.32±3.48	9.24±2.45 [*]
对照组(n=140)	39.87±7.88	24.06±5.75 [*]	12.77±2.36	9.08±2.49 [*]	43.05±6.33	29.42±7.03 [*]	18.96±3.67	13.48±3.07 [*]
t值	0.475	2.865	0.691	5.728	0.534	2.640	1.497	12.773
P值	0.635	0.005	0.490	0.000	0.594	0.009	0.136	0.000

注: 与本组治疗前比较, $*P<0.05$

表6 两组不良反应比较[n(%)]

组别	头痛	头晕	口干	恶心	失眠	总发生率
研究组(n=140)	1(1.43)	1(1.43)	0	0	1(1.43)	3(2.14)
对照组(n=140)	0	1(1.43)	2(2.14)	1(1.43)	1(1.43)	5(3.57)
χ^2 值						0.129
P值						0.720

3 讨论

PD是一种神经系统慢性退行性病变, 主要特征为运动迟缓, 发病与遗传、年龄增长有关, 也与长期接触有毒物质(农药化学品)等有关, 随着疾病的发展, 患者不仅会出现平衡障碍、姿势步态异常等运动症状, 还会表现出非运动症状, 如幻觉、抑郁、认知障碍等精神障碍, 严重者甚至出现痴呆、身体瘫痪等, 导致逐渐丧失日常生活自理能力^[10-11]。因此, 应采取相应措施帮助患者控制PD症状, 缓解疾病发展进程。

多巴丝肼是目前临床治疗PD的主要药物之一, 该药物由左旋多巴和苄丝肼组成, 患者服用后, 药物能够转化为多巴胺快速改善症状, 但长期用药可能导致失眠、心悸等副作用, 部分患者还会出现手足不自主扭动等异动症, 此外, 多巴丝肼无法阻止病情进展, 对患者认知功能改善效果不理想^[12]。rTMS是一种神经调控技术, 具有无创、无痛的优点, 同时在治疗过程中患者不会出现明显不适感, 安全性较高, 低频rTMS通过

脉冲磁场作用于脑组织, 能够产生感应电流刺激神经元, 抑制神经元兴奋性, 改善大脑网络功能紊乱的现象, 降低PD患者肌张力, 有效缓解焦虑、睡眠障碍等症状, 且对于药物治疗效果不理想的患者, 通过低频rTMS辅助治疗能够延缓患者病情恶化^[13-14]。

本研究中, 记录治疗总有效率, 与对照组(87.86%)比较, 研究组(95.00%)更高。推测其原因, 两者联合应用能够抑制大脑局部皮质兴奋性, 降低神经元过度活跃, 通过去极化作用, 能够促进更多地释放内源性多巴胺, 进而抑制多巴胺的分解, 从而缓解患者运动症状和非运动症状, 提高临床疗效。在PD患者中, 中脑黑质致密部、蓝斑神经元素素脱失, 多巴胺分泌减少, 且脑部神经递质平衡被打破, 导致局部脑血流动力学改变, 血管调节功能异常, 从而导致Vm和Vp变慢^[15]。本研究结果中, 研究组Vm和Vp较对照组更快。考虑其原因可能为, 两者联合治疗一方面通过对大脑皮层兴奋性进行调节, 能够间接改善脑部血液循环, 减缓局部组织代谢, 降低局部脑血流需求, 另一方面通过补充患者大脑中缺乏的多巴胺, 能够促进大脑神经功能改善, 从而加快Vm和Vp。

本研究中, 在PD-CRS评分上, 与对照组(89.39±9.45分)相比, 研究组(92.61±10.33分)更高。推测其原因, 两者联合治疗通过协同作用, 能够调节大脑相关区域的电活动, 改善大脑神经网络的连接性, 促进多巴胺释放, 改善患者神经功能,

从而提高认知功能。本研究结果中，在简明帕金森病评分量表评分上，与对照组相比，研究组更高。考虑其原因，两者联合治疗通过磁信号作用于大脑皮层，产生电流刺激，能够减少皮层兴奋性，影响神经递质释放和突触可塑性，且通过补充多巴胺，改善患者运动迟缓等症状，从而提高患者运动功能。本研究中，与对照组UPDRS评分相比，研究组更低。推测其原因可能为，联合治疗能够改善患者平衡障碍、肌肉僵直等运动症状，促进患者日常生活自主性和独立性提高，有助于增强患者处理信息、解决问题等认知能力，缓解患者抑郁、焦虑等负面情绪，改善患者心理健康状况，减轻病情严重程度。此外，记录不良反应发生率，两组比较无统计学差异。分析其原因，低频rTMS能够起到营养神经、保护神经的作用，不会对神经系统造成严重不良影响，安全性较高。

综上所述，采用低频rTMS联合多巴丝肼治疗PD患者，能够促进临床疗效、认知功能、运动功能提高，对改善脑血流动力学水平效果显著，有利于减轻病情严重程度，且不会造成不良反应发生风险增加。

参考文献

[1] 韩昱, 白抚生, 张顺, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病非运动症状的疗效观察[J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43 (4): 318-321.

[2] 巩忠, 王海鹏, 许莉, 等. 多巴丝肼联合普拉克索治疗帕金森病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39 (18): 2607-2611.

[3] 刘瑾, 赵云, 杨晓帆, 等. 重复经颅磁刺激联合同步工作记忆训练对改善老年卒中患者认知功能的研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2024, 26 (5): 539-543.

[4] 熊莉君, 杨燕, 王芳. 重复经颅磁刺激联合心理干预治疗帕金森病抑郁患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2023, 45 (4): 312-316.

[5] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 帕金森病基层诊疗指南(实践版·2019)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19 (1): 18-26.

[6] 中国医师协会神经内科医师分会, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 王丽娟, 等. 中国帕金森病重复经颅磁刺激治疗指南[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47 (10): 577-585.

[7] 李阳, 宋红玲, 沈丽华. 帕金森病认知功能评分量表的信效度检验[J]. 全科护理, 2022, 20 (23): 3169-3172.

[8] 赵澎, 程焱. 简明帕金森病评分量表/帕金森病致残量表评估帕金森病患者运动功能的信度和效度[J]. 中国临床康复, 2006, 10 (14): 56-58.

[9] 王冰, 徐军, 汤修敏. 帕金森病统一评分量表信度和效度研究[J]. 山东医药, 2009, 49 (28): 88-89.

[10] 张玉娟, 开法英, 杨永芳, 等. 重复经颅磁刺激联合针刺夹脊穴治疗早期帕金森病非运动症状的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41 (3): 208-211.

[11] 李学, 陈思远, 吴少璞, 等. 重复经颅磁刺激对中晚期帕金森病患者睡眠及血浆食欲素-A含量的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2023, 45 (3): 232-235.

[12] 臧婷臻, 郝单单, 康德强, 等. 脑苷肌肽联合还原型谷胱甘肽和多巴丝肼治疗老年帕金森病患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2024, 40 (9): 1257-1261.

[13] 李东升, 古祺, 李学, 等. 间歇性抗阻训练联合低频重复经颅磁刺激对帕金森病患者运动功能恢复的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2023, 45 (4): 307-311.

[14] 赵启媛, 丛光燕, 吕鸿燕, 等. 低频与高频重复经颅磁刺激联合多巴丝肼对帕金森病患者轻度认知功能障碍的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2024, 33 (3): 199-205.

[15] 谷伟, 孙梓旭, 孙光宁, 等. 丁苯酞联合重复经颅磁刺激治疗对帕金森病患者认知功能和脑血流动力学的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2024, 27 (5): 573-577.

(收稿日期: 2024-10-15)
(校对编辑: 翁佳鸿)