

重复经颅磁刺激联合普拉克索治疗中晚期帕金森病合并抑郁的疗效观察

秦锡祥, 李伟信, 麦永佳, 肖远流, 莫梓晴 (广东省廉江市人民医院神经内科, 广东廉江 524400)

摘要: **目的** 观察重复经颅磁刺激(rTMS)联合普拉克索治疗中晚期帕金森病(PD)合并抑郁患者的疗效。**方法** 92例中晚期PD合并抑郁患者随机采用普拉克索(对照组)或rTMS联合普拉克索治疗(观察组)12周。采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、帕金森病睡眠量表(PDSS)、帕金森病生活质量量表(PDQ-39)评估抑郁程度、睡眠和生活质量,酶联免疫吸附法检测两组患者血清炎症因子水平。**结果** 治疗12周后,观察组HAMD评分、PDQ-39评分、炎症因子(IL-6、IL-1 β 、IL-8)水平均明显低于对照组,而PDSS评分高于对照组($P<0.01$ 或 0.05)。**结论** rTMS联合普拉克索治疗中晚期PD合并抑郁可减轻抑郁程度,提高睡眠和生活质量。

关键词: 经颅磁刺激; 普拉克索; 帕金森病; 抑郁

中图分类号: R 749.053

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610 (2024) 02-0186-04

Clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation and pramipexole in mid and late Parkinson's disease with depression

QIN Xi-xiang, LI Wei-xin, MAI Yong-jia, XIAO Yuan-liu, MO Zi-qing (Department of Neurology, Lianjiang People's Hospital, Lianjiang 524400, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and pramipexole in mid and late Parkinson's disease (PD) with depression. **Methods** 92 patients with mid and late PD and depression were randomly treated with pramipexole (control group) or rTMS plus pramipexole (observation group) for 12 weeks. Depression, sleep quality, quality of life, and serum inflammatory factors were detected by Hamilton Depression Scale (HAMD), Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Parkinson's Disease Quality of Life Scale (PDQ-39), and enzyme-linked immunosorbent assay, respectively. **Results** After 12 weeks of treatment, HAMD, PDQ-39 and inflammatory factors (IL-6, IL-1 β and IL-8) were lower but PDSS was higher in observation group compared with control group ($P<0.01$ or 0.05). **Conclusion** Combined rTMS and pramipexole can improve depression, sleep quality and quality of life in patients with mid and late PD and depression.

Key words: transcranial magnetic stimulation; pramipexole; Parkinson's disease; depression

抑郁是帕金森病(PD)常见的非运动型精神症状,超过一半的PD患者伴有抑郁症状^[1]。随着社会老年化程度日益加重,中晚期PD合并抑郁的发病率逐年上升^[2]。普拉克索是《帕金森病非运动症状管理专家共识(2020)》推荐治疗PD伴抑郁的首选药物^[3]。重复经颅磁刺激(rTMS)能明显改善PD患者的非运动症状,安全性好,目前已被美国食品药品监督管理局批准用于治疗抑郁症^[4]。本研究采用rTMS联合普拉克索治疗中晚期PD合并抑郁,以观察其疗效。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选择2022年1月至2023年5月廉江市人民医院收治的中晚期PD合并抑郁患者。中晚期PD合并抑郁患者的诊断参考《帕金森病抑郁中西医结合诊断与治疗专家共识》^[5]。纳入标准:(1)简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分 ≥ 24 分;(2)视觉、听觉、注意力、精神意识正常;(3)依从性好;(4)近半

收稿日期: 2023-08-01

基金项目: 湛江市科技计划项目(2022B01141)

作者简介: 秦锡祥(1984-),男,本科,副主任医师, E-mail: qxx0244@163.com

年未接受任何抗抑郁治疗;(5)签署知情同意书。排除标准:(1)继发性PD;(2)合并严重的精神疾病、认知障碍、阿尔茨海默病;(3)服用其他抗精神病药物;(4)有精神疾病个人史或家族史;(5)对本研究所使用的药物及rTMS禁忌者;(6)帕金森叠加综合征(进行性核上性麻痹、多系统萎缩等);(7)患有可引起抑郁的其他疾病者;(8)患有严重心肺功能障碍的患者。本研究得到本院医学伦理委员会的批准(编号:2021LY072)。入组92例,采用随机数字表法把患者分为观察组和对照组,每组46例。两组一般情况的差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

1.2 方法

两组均接受美多巴治疗,并给予普拉克索(齐鲁制药(海南)有限公司,国药准字H20203725)治疗:第1周普拉克索起始剂量为每日0.75 mg(0.25 mg/次,3次/d),如无不适主诉,第2周加量至每日1.25 mg(早0.5 mg,午0.5 mg,晚0.25 mg),第3周增加剂量至每日1.5 mg(0.5 mg/次,3次/d),均为随餐口服,疗程为12周。观察组在此治疗基础上增加rTMS治疗:采用rTMS治疗仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司,型号YRD CCY-IP²)进行治疗。患者头位固定,放置耳塞,取仰卧位,将8字线圈连接经颅磁刺激器,然后将刺激线圈中心垂直置于刺激靶点正上方。以初级运动皮质区手区为定位靶点,在颅骨表面进行初步标示,然后测静态运动阈值,同时Magstim Rapid²自动检测静态运动诱发电位进行标记点校正,以标记点为基准,分别找到双侧前额叶背外侧区皮质进行刺激,2次/周,疗程为12周。刺激强度为80%静态运动诱发电位,每序列20脉冲,刺激频率为5 Hz,序列间隔4 s,每天40个序列,双侧共1 600脉冲。

1.3 评价标准

采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、帕金森病睡眠量表(PDSS)、帕金森病生活质量量表(PDQ-39)计算两组患者的HAMD、PDSS、PDQ-39得分,比较两组的抑郁程度、睡眠质量和生活质量。采用酶联免疫吸附法检测患者血清白介素-6(IL-6)、白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-8(IL-8)水平,相关试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司。HAMD评价标准:项目共17项,总分50分,评分 >7 分者被认定有抑郁,分数越高表明抑郁程度越严重^[6]。PDSS评价标准:评估内容包括入睡难易程度、夜间肢体动作等15项,满分150分,分数越低表示睡眠质量越差^[6]。PDQ-39评价标准:PDQ-39由39个项目组成,每项评分0~4分,每个维度的分数均换算成标准分,分数越高表示生活质量越差^[7]。

1.4 统计学处理

以SPSS 23.0进行统计学处理,采用(配对) t 检验、单因素方差分析及 q 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抑郁程度和睡眠质量

治疗4周后,两组患者的HAMD评分均明显低于治疗前,PDSS评分均明显高于治疗前,治疗12周后更为显著,且观察组治疗后的HAMD、PDSS评分变化较对照组更为显著($P<0.01$ 或 0.05)。见表2。

2.2 炎症因子水平

两组治疗12周后的IL-6、IL-1 β 、IL-8水平均低于治疗前,且以观察组更为显著($P<0.05$),见表3。

2.3 日常生活能力

两组治疗12周后的PDQ-39评分明显低于治疗前,且以观察组更为显著($P<0.05$),见表4。

表1 两组一般情况的比较

组别	<i>n</i>	年龄/岁	男/例	病程/a	H-Y分级/例		症状分型/例		
					3级	4级	肌强直型	震颤型	混合型
对照组	46	64.5 $\pm$ 6.7	34	7.4 $\pm$ 1.7	26	20	20	17	9
观察组	46	63.9 $\pm$ 7.2	31	7.7 $\pm$ 1.9	24	22	24	15	7

两组各项比较均 $P>0.05$

表2 两组HAMD、PDSS评分的比较

($\bar{x}\pm s$, $n=46$)

组别	HAMD评分			PDSS评分		
	治疗前	治疗4周后	治疗12周后	治疗前	治疗4周后	治疗12周后
对照组	30.4 $\pm$ 5.2	22.1 $\pm$ 4.4 ^c	14.6 $\pm$ 3.9 ^{cd}	106.3 $\pm$ 9.8	114.6 $\pm$ 11.4 ^c	121.1 $\pm$ 10.8 ^{cd}
观察组	31.0 $\pm$ 4.7	20.0 $\pm$ 4.5 ^{ac}	12.3 $\pm$ 3.6 ^{bcd}	104.9 $\pm$ 10.2	120.3 $\pm$ 12.0 ^{ac}	126.9 $\pm$ 12.4 ^{acd}

与对照组比较:^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与同组治疗前比较:^c $P<0.01$;与同组治疗4周后比较:^d $P<0.01$

表3 两组炎症因子水平的比较

($\bar{x} \pm s$, ng/L, $n=46$)

组别	IL-6		IL-1 β		IL-8	
	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后	治疗前	治疗12周后
对照组	64.5 $\pm$ 12.7	58.7 $\pm$ 10.2 ^a	24.6 $\pm$ 6.1	22.0 $\pm$ 4.9 ^a	60.2 $\pm$ 12.4	54.9 $\pm$ 10.3 ^a
观察组	67.1 $\pm$ 9.9	53.3 $\pm$ 8.7 ^{bd}	25.1 $\pm$ 5.7	19.3 $\pm$ 4.4 ^{bc}	58.5 $\pm$ 10.8	49.7 $\pm$ 9.5 ^{bc}

与治疗前比较: ^a $P<0.05$, ^b $P<0.01$; 与同期对照组比较: ^c $P<0.05$, ^d $P<0.01$ 表4 两组PDQ-39评分的比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=46$)

组别	治疗前	治疗12周后
对照组	76.8 $\pm$ 14.2	68.6 $\pm$ 12.5 ^a
观察组	78.4 $\pm$ 17.6	61.3 $\pm$ 15.1 ^{ab}

与治疗前比较: ^a $P<0.01$; 与对照组比较: ^b $P<0.05$

3 讨论

抑郁可加速中晚期PD合并抑郁患者的神经功能退化,因此有效改善抑郁程度具有十分重要的意义^[8]。HAMD评分是临床评定抑郁状态时应用最为普遍的量表^[8],两组治疗4、12周后的HAMD评分均明显低于治疗前,提示两组的抑郁程度均明显减轻。普拉克索帕是《金森病非运动症状管理专家共识(2020)》推荐用于治疗PD合并抑郁的一线药物,其是一种多巴胺D2/D3受体激动剂药物,可通过影响神经元的可塑性从而改善中晚期PD患者的抑郁情绪^[9]。中晚期PD患者是否发生抑郁与边缘叶—皮质—纹状体—苍白球—丘脑环路关系密切,而在边缘叶—皮质—纹状体—苍白球—丘脑环路中,5-羟色胺等是调节情感活动的重要神经递质,rTMS能调节神经递质(5-羟色胺、多巴胺、N-乙酰天冬氨酸、去甲肾上腺素和乙酰胆碱等)、应激相关激素水平,从而促进海马神经发生和突触可塑性,改变局部脑血流量,进而达到治疗抑郁的效果。因此,在普拉克索的基础上加用rTMS可进一步减轻患者的抑郁程度^[10-11],这可能是治疗4、12周后观察组患者的HAMD评分均明显低于对照组的原因。

睡眠障碍是中晚期PD患者常见的主诉。PDSS具有较强的重测信度和灵敏度^[2],可评估PD患者的睡眠质量。本研究结果显示,两组治疗4、12周后的PDSS评分均明显高于治疗前,表明两组的睡眠质量均有明显改善,这可能与普拉克索为非麦角类多巴胺受体激动剂,能有效激动多巴胺受体(对D3受体有高选择性),从而增加患者的快速眼动睡眠时间和非眼球快速运动睡眠时间,进而减少患者觉醒次数,最后达到改善中晚期PD患者睡眠质量的效果有关^[12]。本研究结果尚显示,观察组治疗4、12周后的PDSS评分均明显高于对照组,分析原因可能是:rTMS可降低患者皮层的兴奋性,抑制大脑皮质的高唤醒状态,降低患者脑

组织的代谢物水平,提高 γ -氨基丁酸含量,促进患者脑内褪黑素和5-羟色胺的释放,调节睡眠-觉醒周期,从而改善患者的睡眠结构和睡眠质量^[13-14]。因此,在普拉克索的基础上加用rTMS可进一步改善患者的睡眠质量。

据报道,IL-6、IL-1 β 、IL-8等炎症因子在中晚期PD患者的脑脊液和黑质显著增加,在炎症因子作用下,中晚期PD合并抑郁患者的社交缺乏和情绪低落等症状尤为明显,因此降低患者血清炎症因子水平显得尤为重要^[15-16]。本文结果显示,两组治疗12周后的IL-6、IL-1 β 、IL-8水平均明显低于治疗前,这可能与线粒体活性氧自由基可促进炎症因子的释放,而普拉克索是一种线粒体靶向抗氧化剂,可阻止线粒体通透性转运孔的开放,从而保护线粒体膜的完整性,进而抑制线粒体产生活性氧自由基有关^[17]。本文结果尚显示,观察组治疗12周后的IL-6、IL-1 β 、IL-8水平均明显低于对照组,提示rTMS联合普拉克索可有效降低中晚期PD患者的炎症因子水平。分析原因可能如下:

(1) rTMS能改善患者的脑部血液流变学指标,从而增加患者的脑部血流量,进而促进炎症因子(IL-6、IL-1 β 、IL-8)的转运^[18];(2) rTMS可通过促进神经递质和多种脑部营养因子的分泌,促进局部脑代谢,从而降低患者脑损伤部位的去极化和炎症反应程度^[19]。因此,在普拉克索的基础上加用rTMS可进一步降低患者的炎症因子水平。

提高生活质量是医治PD的终极目标^[20]。目前研究表明,躯体运动症状与患者生活质量关系密切,普拉克索有抗组胺释放作用,可提高运动症状的控制;此外,普拉克索对抑郁症状的改善也有助于患者保持正念,进而提高患者的生活质量^[8]。这可能是两组治疗12周后的PDQ-39评分明显低于治疗前的原因。rTMS可通过改善焦虑抑郁、自主神经功能症状、睡眠障碍、认知功能等方面来提高中晚期PD合并抑郁患者的生活质量,因此在普拉克索的基础上加用rTMS可进一步提高患者的生活质量^[21]。

综上,rTMS联合普拉克索治疗中晚期PD合并抑郁可减轻患者的抑郁程度,降低炎症因子,提高睡眠质

量和生活质量,值得临床应用。

参考文献:

- [1] 吕阿兰, 范宇欣, 汤璐璐, 等. 应用A型肉毒毒素治疗帕金森病合并抑郁患者的疗效和安全性研究[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 745-751.
- [2] LIU K, MA Q, WANG M. Comparison of quantitative electroencephalogram during sleep in depressed and non-depressed patients with parkinson's disease[J]. Med Sci Monit, 2019, 25(12): 1046-1052.
- [3] JI N, MENG P, XU B, et al. Efficacy and safety of pramipexole in Parkinson's disease with anxiety or depression: A meta-analysis of randomized clinical trials[J]. Am J Transl Res, 2022, 14(3): 1757-1764.
- [4] NARDONE R, VERSACE V, BRIGO F, et al. Transcranial magnetic stimulation and gait disturbances in Parkinson's disease: A systematic review[J]. Neurophysiol Clin, 2020, 50(3): 213-225.
- [5] 杨宁, 刘卫国, 宁厚旭, 等. 帕金森病抑郁中西医结合诊断与治疗专家共识(2021年版)[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21(12): 1027-1035.
- [6] 张燕平, 刘钢敏, 李燕梅. 针刺配合盐酸普拉克索对帕金森病伴抑郁疗效观察[J]. 北京中医药, 2020, 39(6): 594-597.
- [7] 孙文玉, 毕鸿雁. 导引术对帕金森病患者运动、平衡和生活质量的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(7): 836-841.
- [8] 刘瑒, 高超. 普拉克索联合苯海索用药对老年PD患者疗效的影响及患者焦虑抑郁状况的影响因素分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2021, 38(2): 132-135.
- [9] 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分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病非运动症状管理专家共识(2020)[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(27): 2084-2091.
- [10] 孙政, 杜小静, 马建军, 等. 抑郁对不同运动亚型帕金森病患者生活质量的影响[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(2): 129-132.
- [11] 左成超, 曹幻, 王芙蓉. 经颅磁刺激治疗抑郁症的研究进展[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(5): 270-273.
- [12] 刘莹莹, 高喜斌, 马利, 等. 普拉克索联合高压氧舱治疗帕金森病合并睡眠障碍的效果[J]. 中国医药导报, 2018, 15(11): 78-81, 90.
- [13] 徐金梅, 张兆辉, 周晓香, 等. 重复经颅磁刺激联合失眠认知行为治疗对更年期女性失眠的疗效[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2022, 31(7): 617-622.
- [14] NARDONE R, SEBASTIANELLI L, VERSACE V, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders[J]. Sleep Med, 2020, 71(36): 113-121.
- [15] FENG S T, WANG X L, WANG Y T, et al. Efficacy of traditional chinese medicine combined with selective serotonin reuptake inhibitors on the treatment for parkinson's disease with depression: A systematic review and meta-analysis[J]. Am J Chin Med, 2021, 49(3): 627-643.
- [16] 周改燕, 刘卫国, 华平, 等. 初诊帕金森病伴抑郁状态患者的性别差异及影响因素研究[J]. 中国临床神经科学, 2021, 29(2): 161-166.
- [17] BINDE C D, TVETE I F, GÅSEMYR J I, et al. Comparative effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase type-B inhibitors for Parkinson's disease: A multiple treatment comparison meta-analysis[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2020, 76(12): 1731-1743.
- [18] 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.
- [19] LEFAUCHEUR J P, ALEMAN A, BAEKEN C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528.
- [20] 桂小红, 王黎萍, 吴承龙, 等. 早期与中晚期帕金森病非运动症状的比较以及对生活质量的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2019, 32(1): 13-16.
- [21] 刘婷, 王德强, 刘宗春. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(4): 478-482.

(责任编辑: 林加西)