

论 著

(临床研究)

普拉克索联合高频重复经颅磁刺激治疗早期帕金森病合并抑郁患者的临床疗效观察

戴为正, 吴美娜, 傅懋林, 叶迎安, 何文钦, 阮志芳

【摘要】 目的 观察比较普拉克索联合高频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗与单独使用普拉克索治疗早期帕金森病合并抑郁患者的疗效及安全性。**方法** 选取 2016 年 1 月-2019 年 7 月解放军联勤保障部队第九一〇医院收治的帕金森病合并抑郁的患者 80 例,完全随机分为药物组和联合治疗组,每组 40 例。药物组患者在原有药物治疗基础上加用普拉克索。联合治疗组在加用普拉克索治疗同时,连续使用高频刺激入组患者双侧前额背外侧(DLPFC)区 14 d。在治疗前及治疗后 14 d、28 d 分别行帕金森病统一评定量表第Ⅲ部分(UPDRS Ⅲ)评分及汉密尔顿抑郁量表-24(HAMD-24)评估,并记录 2 组治疗过程中出现的不良反应。**结果** 药物组治疗后 14 d HAMD-24 评分[(15.22±3.74)分]、28 d HAMD-24 评分[(12.18±4.52)分]较治疗前评分[(22.72±4.75)分]改善($P<0.05$);联合治疗组治疗后 14 d HAMD-24 评分[(11.83±3.36)分]、28 d HAMD-24 评分[(10.55±2.73)分]较治疗前评分[(23.84±4.91)分]改善($P<0.05$)。药物组治疗后 14 d UPDRSⅢ评分[(17.95±3.74)分]、28 d UPDRSⅢ评分[(18.44±3.81)分]较治疗前 UPDRS Ⅲ评分[(20.65±2.07)分]改善($P<0.05$);联合治疗组治疗后 14 d UPDRSⅢ评分[(14.42±3.35)分]、28 d UPDRSⅢ评分[(15.58±2.79)分]较治疗前 UPDRS Ⅲ评分[(21.03±1.98)分]改善($P<0.05$)。与药物组比较,治疗后 14、28 d 联合治疗组 UPDRS 评分、HAMD-24 评分改善更明显,2 组同时间点比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 普拉克索联合高频 rTMS 用于帕金森病合并抑郁症患者治疗效果优于普拉克索单药治疗,安全性高。

【关键词】 重复经颅磁刺激;普拉克索;帕金森病;抑郁**【中图分类号】** R742.5**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2021)06-0592-04**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2021.06.007

Observation on clinical effects of pramipexole combined with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of patients suffered from early Parkinson's disease (PD) and depression

DAI Wei-zheng, WU Mei-na, FU Mao-lin, YE Ying-an, HE Wen-qin, RUAN Zhi-fang

(Department of Neurology, the 910th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Quanzhou 362000, Fujian, China)

【Abstract】 Objective To observe and compare the efficacy and safety of high-frequency rTMS combined with pramipexole versus pramipexole alone in the treatment of patients suffered from early PD and depression. **Methods** 80 patients suffered from PD and depression were selected and divided into drug group and combined treatment group randomly. For patients in the drug group, pramipexole was added in addition to the original drugs. For patients in the combined treatment group, in addition to the original drugs and pramipexole, the high-frequency stimulation was adopted continuously on their bilateral dorsal lateral prefrontal cortex (DLPFC) for 14 days. The unified PD rating scale part Ⅲ (UPDRS Ⅲ) score and Hamilton depression scale-24 (HAMD-24) assessment were performed before and on the 14th and 28th day after treatment, respectively. Adverse reactions in the two groups were recorded.

作者单位:362000 泉州,解放军联勤保障部队第九一〇医院神经内科(戴为正、吴美娜、傅懋林、叶迎安、何文钦、阮志芳)

通信作者:阮志芳, E-mail: 281143785@qq.com

Results The HAMD-24 score [(15.22±3.74) points] for 14 days and HAMD-24 score [(12.18±4.52) points] for 28 days after treatment in the drug group were improved compared

with the scores before treatment [(22.72±4.75) points] ($P<0.05$); the HAMD-24 score [(11.83±3.36) points] for 14 days and HAMD-24 score [(10.55±2.73) points] for 28 days after treatment in the combined treatment group were improved compared with the scores before treatment [(23.84±4.91) points] ($P<0.05$). The UPDRS III score [(17.95±3.74) points] for 14 days and UPDRS III score [(18.44±3.81) points] for 28 days after treatment in the drug group were improved compared with the UPDRS III scores [(20.65±2.07) points] before treatment ($P<0.05$); the UPDRS III score [(14.42±3.35) points] for 14 days and UPDRS III score [(15.58±2.79) points] for 28 days after treatment in the combined treatment group were improved compared with the UPDRS III scores [(21.03±1.98) points] before treatment ($P<0.05$). Compared with the drug group, the UPDRS III score and HAMD-24 score in the combined treatment group improved more significantly for 14 and 28 days after treatment, and the difference between the two groups at the same time point was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The high-frequency rTMS combined with pramipexole is superior to pramipexole alone in the treatment of patients suffered from PD and depression with higher safety.

[Key words] repetitive transcranial magnetic stimulation; pramipexole; Parkinson's disease; depression

0 引言

帕金森病(Parkinson's disease)是中老年人群中常见的一种神经系统退行性疾病,除肌张力增高、行动迟缓、姿势步态异常等运动症状外,常伴有嗅觉减退、睡眠障碍、便秘以及抑郁等非运动症状^[1]。我国 65 岁以上人群患病率为 1700/10 万,且随年龄增长患病率逐渐升高,严重影响患者生活质量,给社会及家庭带来严重的负担^[2]。抑郁是帕金森病患者常见的非运动症状,对于很多帕金森病患者来说,抑郁症状的对生活质量影响甚至重于运动症状的影响^[3]。目前帕金森病患者伴发抑郁的治疗主要以药物治疗为主,常用药物有选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂、多巴胺受体激动剂、三环类抗抑郁药等,但上述药物循证医学证据有限,且帕金森病患者多为老年患者,常因其他慢性病长期服用其他药物,药物间相互作用影响疗效,甚至出现不良反应^[4-5]。因此,安全有效的药物外治疗方式协助治疗显得尤为重要,目前国内外研究表明重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗对于抑郁以及帕金森病均可能有效,但有关于 rTMS 用于早期帕金森病合并抑郁患者治疗的报道较少,本文观察比较普拉克索联合高频 rTMS 治疗与单独使用普拉克索治疗早期帕金森病合并抑郁患者的疗效及安全性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2016 年 1 月–2019 年 7 月我院门诊及住院部的帕金森病且合并抑郁患者 80 例。纳入标准:①年龄 50~75 周岁;②均符合中国帕金森病的临床确诊的诊断标准(2016 版)^[6];③运动

症状严重程度 Hoehn-Yahr 分级 1~2 级;④入组前汉密尔顿抑郁量表-24(HAMD-24)评估评分得分 8~35 分。排除标准:①罹患恶性肿瘤、严重心、肝、肾、肺、血液系统疾病者;②不能完成评估量表者;③癫痫患者;④安装有心脏起搏器等金属置入物者;⑤入组前已服用任何可能显著影响患者抑郁症状的药物;⑥入组前已使用多巴胺受体激动剂;⑦入组评估 HAMD-24 评分<8 分或>35 分。所有患者完全随机分为药物组和联合治疗组,每组 40 例。药物组:男 18 例,22 例,年龄(61.10±6.44)岁,病程(2.25±0.66)年。联合治疗组:男 21 例,女 19 例,年龄(60.78±7.02)岁,病程(2.34±0.87)年。2 组在性别、年龄、病程上差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(批准号:院伦审(2015)第 23 号),患者均签署知情同意书。

1.2 方法 药物组患者服用盐酸普拉克索片(勃林格殷格翰国际有限公司,进口药品注册证号:H20140918),起始量 0.125 mg 口服,每日 3 次,后根据患者耐受情况,逐渐加量,最快 3 周滴定到剂量 0.5 mg,3/日,共治疗 8 周。联合治疗组在服用普拉克索治疗的同时,每日予 5Hz 高频 rTMS 刺激患者双侧前额背外侧(DLPFC)区,刺激强度 110%阈值,每序列 40 次脉冲,序列间间隔时间 10 s,每天 40 个序列,每日 1 次,连续治疗 14 日。

1.3 观察指标及疗效 评定于入组时及治疗后 14 d、28 d 使用统一帕金森氏症评定量表 III(UPDRS III)评分及 HAMD-24 评分评估。

1.4 统计学分析 采用 SPSS18.0 软件行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以例数表示,组间比较采用 χ^2

检验,以 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 治疗前后 HAMD-24 评分比较 药物组和联合治疗组治疗前 HAMD-24 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗 14 d、28 d 后 HAMD-24 评分均较治疗前下降($P < 0.05$),且治疗 14 d、28 d 后联合治疗组评分均低于药物组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 入组帕金森病合并抑郁患者治疗前后 HAMD-24 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗 14 d	治疗 28 d
药物组	40	22.72±4.75	15.22±3.74*	12.18±4.52*
联合治疗组	40	23.84±4.91	11.83±3.36*#	10.55±2.73*#

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与药物组同时时间点比较, # $P < 0.05$

2.2 治疗前后 UPDRS III 评分比较 药物组与联合治疗组治疗前 UPDRS III 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);2 组治疗 14 d、28 d 后 UPDRS III 评分均较治疗前下降($P < 0.05$),且治疗 14 d、28 d 后联合治疗组评分均低于药物组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 入组帕金森病合并抑郁患者治疗前后 UPDRS III 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗 14 d	治疗 28 d
药物组	40	20.65±2.07	17.95±3.74*	18.44±3.81*
联合治疗组	40	21.03±1.98	14.42±3.35*#	15.58±2.79*#

与治疗前比较, * $P < 0.05$;与药物组同时时间点比较, # $P < 0.05$

2.3 安全性及不良反应药物组 出现胃部不适、头晕症状 4 例,联合治疗组出现便秘、胃部不适 3 例,但对症处理后症状均改善,有 4 例患者在使用高频经颅磁刺激时出现一过性头痛、头昏不适,休息后缓解,无患者因不能耐受药物及磁刺激治疗的不良反应而终止治疗。

3 讨 论

抑郁是帕金森病常见的非运动症状之一,约 20% 的帕金森病患者在病程中出现抑郁症状。抑郁可发生在帕金森病病程中各个阶段,其中约 30% 在帕金森病出现运动症状之前,大约有 20% ~ 60% 的

帕金森合并抑郁患者的抑郁症状未能得到及时的诊断及合理的干预治疗,严重影响了患者的生活质量^[7]。帕金森病患者的抑郁可能是由大脑 5-羟色胺、去甲肾上腺素能和多巴胺能途径的功能障碍引起,特别是由调节情绪、动机和奖励的皮质-皮质下回路中的多巴胺消耗所致。另外帕金森病患者的残疾增加、运动和认知能力下降均可能引起患者抑郁症状发生。Maillet 等^[8]认为帕金森病患者出现抑郁症状与额叶至纹状体通路的多巴胺能神经元变性缺失,从而导致蓝斑核内去甲肾上腺素能神经元减少、额叶眶面皮质及脑中缝核内 5-羟色胺能神经元缺失有关。我国学者通过功能磁共振研究表明,帕金森合并抑郁患者在左侧背外侧前额叶皮层及右侧颞上回处的功能连接减弱,而在右侧后扣带回处的功能连接增强,考虑背外侧前额叶皮层、颞上回、后扣带回作为脑网络结构中的节点,其功能连接改变可能与帕金森患者中抑郁的发生机制密切相关^[9]。

普拉克索是一种多巴胺受体激动剂,可与多巴胺受体 D2 亚家族结合有高度选择性和特异性,对其中的 D3 受体有优先亲和力,并具有完全的内在活性。普拉克索可以通过兴奋纹状体的多巴胺受体来减轻帕金森患者的运动障碍,通过兴奋中脑边缘系统的多巴胺通路以及中脑前额叶多巴胺通路中的 D3 受体改善帕金森病患者的抑郁症状。另外普拉克索对帕金森病患者运动症状的改善也可能间接改善患者的不良情绪^[10]。有学者研究表明普拉克索用于帕金森病合并抑郁患者改善抑郁症状及改善患者帕金森的运动症状^[7]。本研究中,药物组使用普拉克索治疗后,患者 HAMD 及 UPDRS III 评分均较治疗前改善,表明普拉克索对于帕金森病合并抑郁患者的抑郁症状及运动障碍均有明显改善作用,与国内外此前研究结果一致^[7, 11-13]。

rTMS 是一项无创伤、操作较为简单、安全的神经调控技术,目前广泛用于癫痫、帕金森病、神经性疼痛、抑郁症等方面的治疗^[14]。目前,rTMS 治疗抑郁的具体机制不是十分确切,通常认为大脑皮质前额叶背外侧区参与情绪的产生和调节,通过改善患者的前额叶背外侧功能区可以改善患者的情绪障碍。本研究治疗靶点选择双侧前额背外侧(DLPFC)区,通过 rTMS 改变刺激部位神经电位,从而干预和调节纹状体苍白球环路兴奋性,调节患者

皮质-基底节-丘脑-皮质环路,起到改善帕金森病运动症状及抑郁症状的作用^[15]。既往有许多关于 rTMS 用于抑郁症治疗以及帕金森病治疗的研究报道^[15-16],但有关于 rTMS 用于帕金森病合并抑郁症治疗的研究相当有限。2016 年 Makkos 等^[17]在一项高频 rTMS 用于治疗帕金森病合并抑郁症的随机双盲安慰剂对照研究中表明,高频 rTMS 对帕金森病抑郁和健康相关生活质量的有益作用。本研究联合治疗组患者在使用普拉克索治疗的同时,联合高频 rTMS 治疗,与同期单纯使用普拉克索比较,UPDRS 评分、HAMD-24 评分改善更明显,表明高频 rTMS 联合普拉克索用于帕金森病合并抑郁症患者治疗效果优于普拉克索单药治疗,从侧面反映出高频 rTMS 对于帕金森病合并抑郁症患者存在治疗价值。

在本研究中,高频经颅重复电刺激治疗过程中出现不良反应较少,仅有 4 例患者治疗过程中出现一过性头痛、头昏症状,予休息后症状缓解,余无其他不良反应,提示本研究采用的刺激参数治疗帕金森病合并抑郁患者是安全的。

本研究的局限性:①研究对象例数较少,因临床多种因素局限,治疗观察时间偏短,难以全面反映相关治疗的疗效、持续时间及相关不良反应;②焦虑和抑郁在帕金森病中都 very 常见,两者都是影响患者生活质量的重要因素,本研究中仅选取了患者的抑郁症状作为研究切入点,具有一定局限性,在以后扩大样本研究时予以改进。

综上所述,使用高频 rTMS 联合普拉克索治疗帕金森病合并抑郁的患者效果优于单用普拉克索治疗,不良反应少,这为帕金森病合并抑郁患者的治疗提供了新的有效方案,可考虑临床推广。

【参考文献】

- [1] 陈生弟. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(6): 428-433.
- [2] 陈永平, 商慧芳. 2016 中国帕金森病诊断标准解读[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(2): 124-126.
- [3] Goodarzi Z, Mrklas KJ, Roberts DJ, *et al.* Detecting depression in Parkinson disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2016, 87(4): 426-37.
- [4] 辛陈琦, 张承武, 李 林. 帕金森病发病机制与治疗研究进展[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(6): 646-651.
- [5] 何 婧, 苏 闻. 重复经颅磁刺激在治疗帕金森病抑郁中的应用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2017, 24(5): 362-365.
- [6] 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.
- [7] Ryan M, Eatmon CV, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(11): 1351-1363.
- [8] Maillet A, Krack P, Lhommée E, *et al.* The prominent role of serotonergic degeneration in apathy, anxiety and depression in de novo Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 9): 2486-2502.
- [9] 娄毓婷. 帕金森病合并重症抑郁的静息态功能磁共振研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [10] 周梦露, 金光勇, 邵佳辉, 等. 普拉克索治疗帕金森病抑郁的 Meta 分析[J]. 浙江医学, 2019, 41(1): 59-62, 74.
- [11] Escalona R, Fawcett J. Pramipexole in Treatment Resistant-Depression, Possible Role of Inflammatory Cytokines[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 363.
- [12] 张深山, 叶凯文, 高镇松. 普拉克索治疗帕金森病伴发抑郁障碍临床疗效与安全性[J]. 广东医学, 2010, 31(7): 908-910.
- [13] 朱社华. 普拉克索治疗老年帕金森病伴发抑郁的临床疗效分析[J]. 中国社区医师, 2017, 33(10): 74, 76.
- [14] 宁征远. 重复低频经颅磁刺激联合阿戈美拉汀治疗老年抑郁症的临床疗效[J]. 东南国防医药, 2019, 21(1): 62-64.
- [15] 王晓雪, 刘欣欣, 张凤林, 等. 重复经颅磁刺激联合生物反馈对帕金森病运动与非运动症状的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(5): 695-697.
- [16] 祁 娜, 王炳臣, 徐天朝. 重复经颅磁刺激治疗重度抑郁症的效果及对负性自动思维和执行功能的影响[J]. 东南国防医药, 2021, 23(2): 155-158.
- [17] Makkos A, Pál E, Aschermann Z, *et al.* High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Can Improve Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study[J]. *Neuropsychobiology*, 2016, 73(3): 169-177.

(收稿日期: 2021-01-11; 修回日期: 2021-04-29)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 吕镔烽)