

## · 帕金森病专题 ·

## 重复经颅磁刺激治疗帕金森病步态障碍的疗效及生物学机制

牛晓荟 尹文超 王翠

116033 大连理工大学附属中心医院神经内三科

通信作者: 王翠, Email: sjnsktg@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.05.004

【摘要】 帕金森病(PD)是发生在老年期的第二常见的神经系统退行性疾病,包括运动症状与非运动症状,其中步态障碍严重影响PD患者的独立生活质量。目前,左旋多巴药物治疗仍是治疗PD运动症状的首要方法,但对步态障碍的改善较为有限。重复经颅磁刺激(rTMS)是目前非常具有发展前景的无创神经调节技术,其在改善步态障碍方面具有一定疗效。本文就rTMS改善PD步态障碍的治疗方案、治疗靶点、治疗频率、作用机制等方面进行综述,以期对rTMS改善PD步态障碍提供理论基础及依据。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 帕金森病; 步态障碍; 疗效; 机制; 综述

基金项目: 大连市中心医院“登峰计划”项目(2023ZZ020)

**Efficacy and biological mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of gait disorder in Parkinson disease** Niu Xiaohui, Yin Wenchao, Wang Cui

Neurology Ward Three, Central Hospital of Dalian University of Technology, Dalian 116033, China

Corresponding author: Wang Cui, Email: sjnsktg@163.com

【Abstract】 Parkinson disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease that occurs in old people, and including motor and non-motor symptoms, in which gait disorder severely affect the quality of life of PD patients in terms of independence. At present, levodopa medication remain the primary method for treating the symptoms of PD, but the improvement of gait disorders still very limited. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a very promising non-invasive neuromodulation technology, which has certain efficacy in improving gait disorder. Therefore, this paper reviews the therapeutic plan, therapeutic target, therapeutic frequency, and mechanism of action of rTMS in improving gait disorder of PD. In order to provide theoretical basis and evidence for the use of rTMS in the treatment of PD gait disorder.

【Key words】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Parkinson disease; Gait disorder; Therapeutic effect; Mechanism; Review

Fund program: "The Climbing Peak Plan" of Dalian Municipal Central Hospital (2023ZZ020)

PD又名震颤麻痹,是一种常见于中老年人的中枢神经系统退行性疾病,表现为睡眠障碍、自主神经功能障碍等非运动症状和运动症状,除静止性震颤、肌强直、运动迟缓等核心运动症状外,还包括步态障碍。步态障碍是一种随病程发展而不断进展的致残症状,严重影响PD患者的生活质量。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无创神经调节技术,通过影响大脑皮层代谢和神经电活动治疗各种神经系统疾病,如PD以及老年性痴呆等神经退行性疾病。目前,越来越多的研究证实rTMS可以改善PD的步态障碍,但针对选取的治疗靶点、治疗参数,取得的临床疗效等方面仍存在一定争议。本文就rTMS改善PD的步态

障碍研究进展及生物学机制进行综述,以期对rTMS改善PD步态障碍提供理论基础及依据。

### 一、rTMS的概述

1. 概念: rTMS是1985年英国科学家Barker基于法拉第电磁感应原理发明的一种无创的、安全性高的神经调节技术<sup>[1-2]</sup>,使用脉冲刺激磁场,通过非接触和非侵入性技术直接刺激大脑运动皮层,其中垂直于头皮的线圈发放短时间的电流,产生垂直于传感线圈平面的强时变电磁场,磁场中的磁脉冲穿透颅骨,在大脑皮质产生感应电流使大脑中的神经元去极化,从而产生一系列神经生理活动,对大脑活动产生局部和远程影响<sup>[3]</sup>。rTMS已经被用于治疗抑郁症和其他神经精神疾病,1994年Pascual-Leone等<sup>[4]</sup>

首次尝试将rTMS应用于治疗PD的运动症状并取得了一定的疗效,为治疗PD提供了新型手段。

2. 分类:根据rTMS频率的不同可分为高频rTMS (high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, HF-rTMS)和低频rTMS (low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS), HF-rTMS是指多序列脉冲磁刺激频率为5 Hz以上,通过直接促进大脑皮层锥体细胞体或促进投射在锥体细胞上的皮层中间神经元发挥作用,从而产生兴奋性突触后电位总和,增加大脑皮层兴奋性<sup>[5]</sup>; LF-rTMS即为多序列脉冲磁刺激频率为1 Hz以下,连续的低频刺激抑制了皮层中间神经元的兴奋性,从而降低大脑皮层兴奋性<sup>[6]</sup>。近年来新兴的rTMS技术-θ脉冲刺激(theta burst stimulation, TBS)是以爆发式簇状θ脉冲为特征的新型rTMS模式,根据刺激过程中是否存在间歇时间可分为连续性TBS (continuous theta burst stimulation, cTBS)与间歇性TBS (intermittent theta burst stimulation, iTBS)。一次cTBS在40 s的时间内连续输出600个脉冲刺激,无间歇时间,类似低频rTMS,产生的是抑制神经兴奋性的效应;而一次iTBS同样连续输出600个脉冲刺激时,采取的是持续刺激输出2 s,间歇8 s,每10秒重复一次的模式,总持续时间为190 s,类似高频rTMS,产生的是兴奋神经的效应<sup>[7]</sup>。与传统模式rTMS相比,TBS具有刺激时间短、刺激强度较低、治疗过程更易接受等优点<sup>[8]</sup>。

## 二、rTMS改善PD步态障碍

步态障碍是PD的常见临床症状之一,其特点是速度慢、步幅短、双任务行走能力下降。尽管病程初期左旋多巴补充治疗可以缓解PD症状,但步态困难改善有限,随着疾病的发展,药物治疗PD变得更加复杂和难治。步态障碍会导致PD患者的社会功能下降、跌倒风险增加和早期住院概率增大,因此需要找到能最大限度提高患者步态表现和功能独立性的干预措施。异常的皮层兴奋性和大脑活动被认为是PD患者运动障碍的基础。研究发现,rTMS是另一种有前景的非药物治疗模式,对改善PD患者的行走速度有效,能够促进症状缓解和功能恢复。PD患者本身具有个体化、异质性的特点,rTMS本身也会因参数不同产生不同的效果,如刺激频率、刺激靶点、刺激强度、不同的线圈类型等,因此对于步态障碍的治疗也会产生不同的效果。

1. 不同靶点的治疗效果:目前,可能改善PD步态障碍的rTMS刺激靶点包括初级运动皮层(primary motor cortex, M1)、辅助运动区(supplementary motor

cortex, SMA)、背外侧前额叶区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)及小脑(cerebellum)。

既往研究认为,M1区在运动执行、运动控制中起到关键的主导作用,行走时运动前区(premotor area, PM)和SMA区生成下肢运动启动与姿势控制的信号传递至M1区,在M1区精确整合为运动控制指令后传递至皮质脊髓束控制步态<sup>[9]</sup>。Chou等<sup>[10]</sup>的荟萃分析纳入了20项rTMS临床试验,包含了470名参与者,其亚组分析证明M1区的HF-rTMS改善包括步态障碍在内的运动症状更为显著; Song等<sup>[11]</sup>将10 Hz及假刺激的rTMS分别应用于48例PD患者的双侧M1区,结果显示,与治疗前相比,10 Hz组的PD患者在治疗后及治疗后30 d内的起立行走计时试验(timed up and go test, TUG),180°转弯测试中的转弯时间、转弯步数等的步态障碍症状均改善,统一帕金森病综合评分量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)评分等运动症状也得到了改善,因此rTMS调节M1区活动有助于改善PD的步态障碍。

SMA区同样是参与运动控制的重要脑区,主要分为SMA区本身及前SMA区,SMA区本身通过连接M1区、壳核及皮质脊髓束等参与步态控制、运动执行等任务;前SMA区与DLPFC区在解剖学上相连,投射至黑质纹状体区,通过参与大脑皮质-基底神经节-丘脑-皮质运动环路(cortico-basal-ganglia-thalamo-cortical, CBTC)进行步态控制<sup>[12]</sup>。Hanoğlu等<sup>[13]</sup>的研究对PD患者分组进行M1区及前SMA区的rTMS刺激,发现相对于M1区,前SMA组的UPDRS运动评分、运动迟缓等步态症状的改善更为明显,证明前SMA区是治疗PD步态障碍的有效靶点。Bhat等<sup>[14]</sup>对16例PD患者的左侧SMA区进行rTMS刺激,发现SMA的HF-rTMS可以使PD患者的UPDRS运动评分、步态及日常生活能力等得到较大改善,且利用功能性磁共振成像(functional MRI, fMRI)可以发现rTMS刺激后的PD患者的脑网络连通性得到提高。因此,对SMA区进行rTMS刺激不仅增加黑质区的多巴胺释放,还会通过增加SMA区脑网络连通性改善PD的步态障碍。Ji等<sup>[15]</sup>对22例PD患者的左侧SMA区分别进行cTBS刺激和假刺激,发现cTBS组的PD患者在接受治疗后的1周内即可发现UPDRS运动评分中有关步态症状的改善,甚至可以持续到治疗后的8周内,而假刺激组则并未发现这种改善,且这种加速的、连续的TBS治疗可能较普通的rTMS刺激对PD的影响更强。

DLPFC区除了与SMA区在解剖结构中相连外,还和参与视觉运动控制的顶叶皮层和运动前皮层具有皮质-皮质间连接功能,参与了步态控制的认知功能部分,从而间接改善PD的步态障碍<sup>[16]</sup>。一项随机、单盲、对照试验评估了对右侧DLPFC进行1 Hz的rTMS的运动症状改善情况,发现在干预后1、3个月时UPDRS评分中的步态评估指标均得到显著改善<sup>[17]</sup>。但目前对于DLPFC区改善步态障碍的说法仍然具有争议性,在一项试图寻找rTMS改善PD的最佳靶点的双盲临床试验中<sup>[18]</sup>,研究者分别对受试者的M1区、SMA区及DLPFC区进行为期3 d的HF-rTMS,治疗后发现仅有M1区和SMA区为靶点时观察到UPDRS运动部分评分得到改善,刺激DLPFC区未发现明显改善,可能是因为PD发生机制的关键CBTC环路中的抑制性丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)与M1区、SMA区的连通性更强,而STN与DLPFC区的连通性较弱<sup>[19]</sup>。因此,进行rTMS后,其改善作用并不明显。

近年来,越来越多的病理生理机制研究发现PD的发生还与小脑的神经环路、突触可塑性、小脑区域神经元退行性变相关<sup>[20]</sup>。有动物研究证明小脑的齿状核-丘脑-大脑皮质通路与CBTC环路间存在着实质性的双向交流<sup>[21]</sup>,共同调节大脑皮层兴奋性。为了代偿CBTC环路的的功能失调,PD患者的小脑存在过度激活现象<sup>[22]</sup>,因此以小脑为靶点的不同模式rTMS可以改善步态障碍及运动症状。在Grobe-Einsler等<sup>[23]</sup>的研究中,44例PD患者被随机

分为两组后,以小脑为靶点分别接受兴奋性的iTBS刺激和假刺激。在经过每天3次、连续5 d的治疗后,发现iTBS组虽然在TUG等任务中未见改善,但UPDRS评分的改善差异有统计学意义,UPDRS中的第三部分的运动症状评分降低了8.2分。Janssen等<sup>[24]</sup>的研究采用TBS模式刺激PD患者患侧小脑后,患者进行小步幅行走时的总体步态速度增加,步行时间减少,进一步证明了以小脑为靶点的iTBS刺激可以改善PD患者部分步态障碍。总结不同靶点治疗效果的既往文献研究见表1。

2.不同频率的治疗效果:(1)高频rTMS改善PD步态。PD患者M1区兴奋性降低,采用高频或兴奋性rTMS作用于M1区的改善效果更明显。早期研究中就已经发现刺激M1区可改善步态及运动症状。Khedr等<sup>[25]</sup>对36例PD患者进行分组,给予10 d的M1区HF-rTMS刺激及假刺激,发现rTMS组在UPDRS总评分、步行速度等步态指标方面显著改善,且自我评估量表中的整体活动能力、行走能力、起立能力等均明显改善。近10年中,有研究发现rTMS刺激治疗存在长期改善作用。Kim等<sup>[26]</sup>的随机、双盲、交叉研究中招募了17例PD患者,分别对双侧M1区进行HF-rTMS及假刺激后,发现与治疗前相比,rTMS组的站立时180°转弯测试、TUG、UPDRS评分中的步态异常均有所改善,甚至在刺激后的12 d随访期内仍存在TUG与UPDRS评分的改善。随访期内仍存在持久的改善可能与rTMS增强突触可塑性的机制相关。近年来,随着PD康复治疗

表1 不同靶点的rTMS的治疗效果

文献	组别	样本量 (例)	病程	性别(例)		H-Y分期(期)	靶点	改善的指标
				男	女			
Chou等 <sup>[10]</sup>	rTMS组	22	(6.18 ± 1.62)年	15	7	2 ~ 2.5期(15例), 3期(7例)	M1	TUG、180°转弯测试中的转弯时间、转弯步数等改善
	假刺激组	22	(6.77 ± 2.02)年	13	7	2 ~ 2.5期(14例), 3期(8例)		
Hanoğlu等 <sup>[13]</sup>	M1组	8	(6.50 ± 4.53)年	3	5	2.87 ± 0.83	M1/前SMA	UPDRS评分、运动迟缓等改善
	前SMA组	8	(5.87 ± 2.47)年	2	6	2.75 ± 0.77		
Bhat等 <sup>[14]</sup>	rTMS组	19	(5.47 ± 3.06)年	18	1	-	SMA	UPDRS评分、日常生活能力量表评分、脑网络连通性等改善
	假刺激组	19	(5.47 ± 3.06)年	18	1	-		
Ji等 <sup>[15]</sup>	rTMS组	22	(4.30 ± 0.52)年	14	8	1.6 ± 0.12	SMA	UPDRS评分改善
	假刺激组	20	(5.30 ± 0.83)年	14	6	1.7 ± 0.11		
Zhuang等 <sup>[17]</sup>	rTMS组	19	(70.37 ± 52.26)月	8	11	2(1.5, 2.5)	DLPFC	UPDRS评分改善
	假刺激组	14	(68.50 ± 45.29)月	7	7	2.25(1.75, 3.0)		
Grobe-Einsler等 <sup>[23]</sup>	rTMS组	20	-	6	14	1.5(IQR=1 ~ 3)	小脑	UPDRS III评分改善
	假刺激组	16	-	6	10	2.0(IQR=1 ~ 3)		
Janssen等 <sup>[24]</sup>	rTMS组	17	8.5(1 ~ 25)年	17	0	2 ~ 3	小脑	小步幅行走时的总体步速、步行时间改善

注: rTMS 重复经颅磁刺激; M1 初级运动皮层; SMA 辅助运动区; DLPFC 背外侧前额叶区; TUG 计时起立行走试验; UPDRS 统一帕金森病综合评分量表; UPDRS III UPDRS评分量表中的第三部分-运动症状评分; - 无数据

的兴起,人们逐渐发现rTMS结合康复手段可以更大程度地改善PD步态与运动症状。Chung等<sup>[27]</sup>将M1区25 Hz的rTMS刺激与跑步机训练康复疗法相结合,发现PD患者的最快步行速度、TUG及UPDRS评分等步态评估指标方面较假刺激组有较大改善。除此之外,rTMS刺激后的步态联合眼球运动方面的改善也越来越受到广泛关注。Okada等<sup>[28]</sup>采用10 Hz rTMS刺激双侧M1区后,不仅发现UPDRS评分中有关姿势不稳、步态障碍方面评分的改善,还发现rTMS刺激可以使PD患者的正向眼跳潜伏期缩短及反向眼跳成功率提高,表明控制眼动与控制步态的神经环路可能存在部分重合,眼动与步态之间或许存在一定的相关性,为通过眼动指标的改善进行步态的康复治疗提供了部分证据。以上研究表明HF-rTMS可改善PD的步态障碍,这种步态障碍的改善是显著的。但是目前对于rTMS能否改善PD晚期步态障碍中的冻结步态(freezing of gait, FOG)的相关文献研究结果却不尽相同,有研究表明HF-rTMS可以改善FOG。Kim等<sup>[29]</sup>发现,12例患有FOG的PD患者在分别接受过SMA区及M1区25 Hz的HF-rTMS后,SMA组患者的FOG发作频率有所降低,认为HF-rTMS通过提高大脑皮层兴奋性改善了黑质网状部/内侧苍白球(substantia nigra reticulum/globus pallidus internus, SNr/GPi)投射至大脑皮层的过度抑制性刺激而产生FOG。Liu等<sup>[30]</sup>的研究筛选了488篇文献,最后将16项随机对照试验纳入定性分析,将15项随机对照试验纳入荟萃分析,结果显示,与空白对照组相比,rTMS组的冻结步态评分(Freezing of Gait Questionnaire, FOGQ)、TUG完成时间、步态与行走速度等指标的改善差异均有统计学意义。另外,也有研究认为HF-rTMS对于FOG并无改善,如Rektorova等<sup>[31]</sup>对6例伴有FOG的PD患者进行10 Hz的rTMS刺激后,发现FOG并未得到改善,并认为HF-rTMS对FOG并不存在治疗作用。同样,Benninger等<sup>[32]</sup>对26例轻中度PD患者分别进行iTBS刺激及假刺激,其中iTBS组的FOG并未得到改善。2022年的一项关于PD步态障碍的干预措施的荟萃分析在纳入了148篇文献后,认为包括HF-rTMS在内的各种康复训练措施对于步态方面有部分改善,但均不能改善FOG<sup>[33]</sup>。(2)低频rTMS改善PD步态。尽管经颅磁刺激安全性指南指出低刺激频率是安全性较高的治疗方案,且低频磁刺激更容易使PD患者耐受,但既往许多研究性文献关于LF-rTMS的治疗效果存在差异。Arias等<sup>[34]</sup>采用1 Hz的LF-rTMS与假刺激治疗观察PD患者的步态障碍

改善情况,分别于刺激前及刺激后1周进行观察,指标包括步频、步幅、步速、跨步时间、转身时间、UPDRS评分等,结果发现只有UPDRS总评分及步态转弯时间得到了改善,且这种改善在rTMS刺激组与假刺激组中均存在,因此认为LF-rTMS刺激的治疗效果并不比假刺激的安慰效应更有效,对低频刺激产生了质疑。Khedr等<sup>[35]</sup>随机分别对两组PD患者进行1、20 Hz的rTMS刺激,发现两组的UPDRS评分均有所改善,并在亚组分析中重新计算1、20 Hz治疗的效果后发现,姿势步态障碍主型的PD患者较震颤主型的PD患者改善效果更好,同时也发现20 Hz的rTMS改善效果持续时间更长。Shirota等<sup>[36]</sup>对PD患者的SMA区分别进行1、10 Hz的rTMS后发现,LF-rTMS组的步态运动评分在治疗后第20周平均改善了6.84分,而HF-rTMS组和假刺激组仅可短暂改善运动症状。HF-rTMS组虽然也存在步态改善,但其改善在短期内已经消失,可能是LF-rTMS使PD患者SMA区与STN之间过度活跃的连接受到了抑制。低频或是抑制性的rTMS刺激改善PD的步态障碍效果并不一致,仍需进一步研究与探讨。总结不同频率治疗效果的既往文献研究见表2。

### 三、rTMS改善PD步态障碍的生物学机制

1.改善大脑皮层兴奋性:PD出现步态障碍的机制之一为纹状体内多巴胺能减少,乙酰胆碱能相对亢进,进而出现CBTC内的功能紊乱,增加了基底神经节的抑制性投射,使M1区受到抑制,皮层兴奋性下降。因此,为了代偿CBTC环路的缺陷,PD患者会出现静息期的皮质兴奋性增高<sup>[37-38]</sup>。此外,还有研究认为PD患者执行步行任务时会出现SMA区及背DLPFC区兴奋性及活动下降<sup>[39]</sup>。研究表明,LF-rTMS可以降低大脑皮层兴奋性,HF-rTMS可以增加皮层兴奋性<sup>[40]</sup>,不同频率的rTMS通过双向调节大脑皮层的局部兴奋性从而改善PD步态障碍。

2.改变突触可塑性:正常情况下,脑部的神经元之间由突触连接形成脑网络中学习记忆信息的储存及建立,影响突触连接的主要因素即为突触可塑性。有研究认为皮层-纹状体区域的突触可塑性与机体随意运动、运动步态等技巧性的学习息息相关<sup>[41]</sup>,皮层-纹状体突触可塑性能够调节基底神经节CBTC环路的功能,从而调控步态运动。目前的研究认为rTMS对于神经突触可塑性的影响表现为长时程增强(long term potentiation, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)增强神经元的突触可塑性<sup>[42-43]</sup>。HF-rTMS在增强皮层兴奋性的同时,刺激突触前膜进一步释放谷氨酸,使位于突触后膜的非

表2 不同频率的rTMS的治疗效果

文献	组别	样本量 (例)	病程	性别(例)		H-Y分期(期)	频率 (Hz)	改善的指标
				男	女			
Khedr等 <sup>[25]</sup>	rTMS组	19	(3.45 ± 2.3)年	14	5	-	5	UPDRS总评分、步行速度、自我评估量表有改善
	假刺激组	17	(3.05 ± 2.1)年	10	7	-	-	
Kim等 <sup>[26]</sup>	rTMS组	17	(7.8 ± 4.9)年	12	5	3.0 ± 0.5	10	站立-启动180°测试、TUG有改善
Chung等 <sup>[27]</sup>	25 Hz rTMS组	17	(5.2 ± 3.4)年	10	7	2.2 ± 0.3	25	25 Hz rTMS组最快步行速度、TUG、UPDRS评分有改善
	1 Hz rTMS组	17	(7.5 ± 4.9)年	9	8	2.2 ± 0.4	1	
	假刺激组	16	(6.9 ± 3.3)年	7	9	2.3 ± 0.3	-	
Okada等 <sup>[28]</sup>	rTMS组	17	(56.4 ± 43.2)月	6	8	-	10	眼动指标、UPDRS评分有改善
Kim等 <sup>[29]</sup>	SMA组	6	(8.3 ± 3.5)年	4	2	2.8 ± 0.3	25	FOG发作频率降低
	M1组	6	(7.8 ± 4.2)年	2	4	2.8 ± 0.7	-	-
Rektorova等 <sup>[31]</sup>	rTMS组	6	-	5	1	-	10	未发现FOG改善
Benninger等 <sup>[32]</sup>	iTBS组	13	(10.8 ± 7.1)年	7	6	2.6 ± 0.2(开期)	5	未发现FOG改善
						3.0 ± 0.4(关期)	5	
	假刺激组	16	(6.5 ± 3.4)年	14	2	2.5 ± 0.1(开期)	-	
						2.9 ± 0.2(关期)	-	
Arias等 <sup>[34]</sup>	rTMS组	9	-	-	-	-	1	UPDRS评分、步态转弯时间改善
	假刺激组	9	-	-	-	-	-	
Khedr等 <sup>[35]</sup>	20 Hz rTMS组	26	(4.60 ± 3.64)年	-	-	-	20	UPDRS评分改善,姿势步态障碍主型改善更明显
	1 Hz rTMS组	26	(4.85 ± 3.39)年	-	-	-	1	
Shirota等 <sup>[36]</sup>	10 Hz rTMS组	34	(7.8 ± 6.6)年	12	22	-	10	1 Hz rTMS组UPDRS评分改善
	1 Hz rTMS组	36	(8.5 ± 7.3)年	14	22	-	1	
	假刺激组	36	(7.6 ± 4.4)年	19	17	-	-	

注: rTMS 重复经颅磁刺激; UPDRS 统一帕金森病综合评分量表; TUG 计时起立行走试验; FOG 冻结步态; - 无数据

NMDA受体上的阳离子通道打开,大量钙离子快速流动进入突触后膜,进而引起LTP的发生<sup>[44]</sup>,LTP修饰突触效能,使HF-rTMS刺激引起的突触后膜兴奋性电位进一步维持,增强皮层兴奋性;LF-rTMS刺激后,突触前膜释放的谷氨酸使突触后膜的NMDA受体激活,钙离子缓慢流入突触后膜,从而诱导LTD发生<sup>[45]</sup>。与LTP相反,LTD可以引起突触结构减少,进一步抑制LF-rTMS后产生的抑制性的突触后膜电位,降低大脑皮层兴奋性。此外,Vlachos等<sup>[46]</sup>的实验也证明rTMS刺激小鼠内嗅皮层-海马切片培养物制作的体外模型时,可以观察到突触可塑性增强及突触棘密度的增加。Cacace等<sup>[47]</sup>的研究进一步探索了rTMS治疗后的突触可塑性与运动功能的变化,该研究对PD模型小鼠进行iTBS刺激及假刺激,发现iTBS组的PD小鼠运动能力及步态障碍得到了改善,且在刺激后的第80分钟发现iTBS通过诱导LTP、LTD的发生引起纹状体区域突触棘神经元特异性激活进行突触可塑性的恢复;而假刺激组则并未发现运动功能的改善及突触可塑性的变化,因此该文献认为突触可塑性恢复与PD运动性能的改善相关。

3. 促进多巴胺及脑源性神经营养因子释放: PD患者黑质纹状体多巴胺细胞的缺失导致多巴胺水

平逐步下降,从而影响CBTC环路中的直接和间接通路,使胆碱能系统亢进,出现步态控制障碍<sup>[48]</sup>。Kordys等<sup>[49]</sup>采用<sup>[18F]</sup>FDG-PET观察PD模型大鼠,发现多巴胺耗竭显著降低了PD模型大鼠的步态摆动速度与跨步长度等步态指标,其步态异常与多巴胺能损伤严重程度存在相关性。此外,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)对多巴胺能神经元具有充分的神经保护和神经修复作用,BDNF水平的下降也可能是神经元退化和死亡的原因之一<sup>[50-51]</sup>。目前发现,对大脑皮质进行低频或高频的rTMS均可以引起纹状体内多巴胺与BDNF的释放<sup>[52]</sup>。多巴胺水平的升高可以改善CBTC环路,进而能够治疗PD的步态障碍及运动症状。Strafella等<sup>[53]</sup>的研究发现,对健康人群进行10 Hz的HF-rTMS后,尾状核中的多巴胺浓度增加。Kim等<sup>[54]</sup>对9例PD患者进行5 Hz的rTMS刺激后发现其UPDRS评分显著改善[(35.0 ± 14.1)分比(32.0 ± 13.4分, P=0.049)],同时发现刺激后的壳核区及尾状核区多巴胺浓度增加。

#### 四、总结与展望

综上所述,rTMS具有无创性、安全性高、无明显不良反应的优点,已经成为治疗PD的热点研究领域,可以作为一种药物治疗的补充手段改善PD

患者的步态障碍。rTMS刺激效果因参数不同及PD患者的症状异质性从而产生不同的治疗效果,采用最佳rTMS参数改善PD步态障碍需要大规模的临床观察以获得科学的循证医学证据。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 论文撰写为牛晓荟,论文修订为王翠、尹文超

### 参 考 文 献

- [ 1 ] Latorre A, Rocchi L, Berardelli A, et al. The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: a critical review[ J ]. *Mov Disord*, 2019, 34(6): 769-782. DOI: 10.1002/mds.27705.
- [ 2 ] Barker AT, Jalinous RI, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex[ J ]. *Lancet*, 1985, 1(8437): 1106-1107. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
- [ 3 ] Siebner HR, Funke K, Aberra AS, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: what is stimulated? - A consensus and critical position paper[ J ]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 140: 59-97. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.04.022.
- [ 4 ] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease II . Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation[ J ]. *Neurology*, 1994, 44(5): 892-898. DOI: 10.1212/wnl.44.5.892.
- [ 5 ] Gilio F, Currà A, Inghilleri M, et al. Repetitive magnetic stimulation of cortical motor areas in Parkinson's disease: implications for the pathophysiology of cortical function[ J ]. *Mov Disord*, 2002, 17(3): 467-473. DOI: 10.1002/mds.1255.
- [ 6 ] Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans[ J ]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(2): 255-266. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.10.009.
- [ 7 ] Kirkovski M, Donaldson PH, Do M, et al. A systematic review of the neurobiological effects of theta-burst stimulation (TBS) as measured using functional magnetic resonance imaging (fMRI) [ J ]. *Brain Struct Funct*, 2023, 228(3/4): 717-749. DOI: 10.1007/s00429-023-02634-x.
- [ 8 ] Hong YH, Wu SW, Pedapati EV, et al. Safety and tolerability of theta burst stimulation vs. single and paired pulse transcranial magnetic stimulation: a comparative study of 165 pediatric subjects[ J ]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 29. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00029.
- [ 9 ] Takakusaki K. Neurophysiology of gait: from the spinal cord to the frontal lobe[ J ]. *Mov Disord*, 2013, 28(11): 1483-1491. DOI: 10.1002/mds.25669.
- [ 10 ] Chou YH, Hickey PT, Sundman M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and Meta-analysis[ J ]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(4): 432-440. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.4380.
- [ 11 ] Song W, Zhang Z, Lv B, et al. High-frequency rTMS over bilateral primary motor cortex improves freezing of gait and emotion regulation in patients with Parkinson's disease: a randomized controlled trial[ J ]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1354455. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1354455.
- [ 12 ] Lehericy S, Ducros M, Van de Moortele PF, et al. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans[ J ]. *Ann Neurol*, 2004, 55(4): 522-529. DOI: 10.1002/ana.20030.
- [ 13 ] Hanoğlu L, Saricaoglu M, Toprak G, et al. Preliminary findings on the role of high-frequency (5 Hz) rTMS stimulation on M1 and pre-SMA regions in Parkinson's disease[ J ]. *Neurosci Lett*, 2020, 724: 134837. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.134837.
- [ 14 ] Bhat P, Kumaran SS, Goyal V, et al. Effect of rTMS at SMA on task-based connectivity in PD[ J ]. *Behav Brain Res*, 2023, 452: 114602. DOI: 10.1016/j.bbr.2023.114602.
- [ 15 ] Ji GJ, Liu T, Li Y, et al. Structural correlates underlying accelerated magnetic stimulation in Parkinson's disease[ J ]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(6): 1670-1681. DOI: 10.1002/hbm.25319.
- [ 16 ] Lefaucheur JP, 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. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [ 17 ] Zhuang S, Wang FY, Gu X, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over right dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease[ J ]. *Parkinsons Dis*, 2020, 2020: 7295414. DOI: 10.1155/2020/7295414.
- [ 18 ] Yokoe M, Mano T, Maruo T, et al. The optimal stimulation site for high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: a double-blind crossover pilot study[ J ]. *J Clin Neurosci*, 2018, 47: 72-78. DOI: 10.1016/j.jocn.2017.09.023.
- [ 19 ] Fox MD, Buckner RL, Liu H, et al. Resting-state networks link invasive and noninvasive brain stimulation across diverse psychiatric and neurological diseases[ J ]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(41): E4367-E4375. DOI: 10.1073/pnas.1405003111.
- [ 20 ] Li T, Le W, Jankovic J. Linking the cerebellum to Parkinson disease: an update[ J ]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(11): 645-654. DOI: 10.1038/s41582-023-00874-3.
- [ 21 ] Bostan AC, Strick PL. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network[ J ]. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(6): 338-350. DOI: 10.1038/s41583-018-0002-7.
- [ 22 ] Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease[ J ]. *Brain*, 2013, 136(Pt3): 696-709. DOI: 10.1093/brain/aww360.
- [ 23 ] Grobe-Einsler M, Lupa A, Weller J, et al. RTMS of the cerebellum using an accelerated stimulation protocol improved gait in Parkinson's disease[ J ]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2024, 38(7): 539-550. DOI: 10.1177/15459683241257518.
- [ 24 ] Janssen AM, Munneke M, Nonnekes J, et al. Cerebellar theta burst stimulation does not improve freezing of gait in patients with Parkinson's disease[ J ]. *J Neurol*, 2017, 264(5): 963-972. DOI: 10.1007/s00415-017-8479-y.
- [ 25 ] Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients[ J ]. *Eur J Neurol*, 2003, 10(5): 567-572. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2003.00649.x.
- [ 26 ] Kim MS, Chang WH, Cho JW, et al. Efficacy of cumulative high-frequency rTMS on freezing of gait in Parkinson's disease[ J ]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 33(4): 521-530. DOI: 10.3233/RNN-140489.
- [ 27 ] Chung CL, Mak MK, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation promotes gait training in Parkinson disease[ J ]. *Ann Neurol*, 2020, 88(5): 933-945. DOI: 10.1002/ana.25881.

- [ 28 ] Okada KI, Takahira M, Mano T, et al. Concomitant improvement in anti-saccade success rate and postural instability gait difficulty after rTMS treatment for Parkinson's disease[ J ]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2472. DOI: 10.1038/s41598-021-81795-3.
- [ 29 ] Kim SJ, Paeng SH, Kang SY. Stimulation in supplementary motor area versus motor cortex for freezing of gait in Parkinson's disease[ J ]. *J Clin Neurol*, 2018, 14(3): 320-326. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.3.320.
- [ 30 ] Liu Z, Wen X, Xie X, et al. The effects of transcranial magnetic stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[ J ]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1304852. DOI: 10.3389/fnagi.2024.1304852.
- [ 31 ] Rektorova I, Sedlackova S, Telecka S, et al. Repetitive transcranial stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease[ J ]. *Mov Disord*, 2007, 22(10): 1518-1519. DOI: 10.1002/mds.21289.
- [ 32 ] Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease[ J ]. *Neurology*, 2011, 76(7): 601-609. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31820ce6bb.
- [ 33 ] Hvingelby VS, Glud AN, Sørensen J, et al. Interventions to improve gait in Parkinson's disease: a systematic review of randomized controlled trials and network meta-analysis[ J ]. *J Neurol*, 2022, 269(8): 4068-4079. DOI: 10.1007/s00415-022-11091-1.
- [ 34 ] Arias P, Vivas J, Grieve KL, et al. Controlled trial on the effect of 10 days low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor signs in Parkinson's disease[ J ]. *Mov Disord*, 2010, 25(12): 1830-1838. DOI: 10.1002/mds.23055.
- [ 35 ] Khedr EM, Al-Fawal B, Abdel Wraith 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. DOI: 10.3233/JPD-181540.
- [ 36 ] Shirota Y, Ohtsu H, Hamada M, et al. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study[ J ]. *Neurology*, 2013, 80(15): 1400-1405. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31828c2f66.
- [ 37 ] Soysal A, Sobe I, Atay T, et al. Effect of therapy on motor cortical excitability in Parkinson's disease[ J ]. *Can J Neurol Sci*, 2008, 35(2): 166-172. DOI: 10.1017/s0317167100008581.
- [ 38 ] Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation[ J ]. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116(2): 244-253. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.11.017.
- [ 39 ] Sabatini U, Boulanouar K, Fabre N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study[ J ]. *Brain*, 2000, 123(Pt 2): 394-403. DOI: 10.1093/brain/123.2.394.
- [ 40 ] Maeda F, Kleiner-Fisman G, Pascual-Leone A. Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation[ J ]. *J Neurophysiol*, 2002, 87(3): 1329-1335. DOI: 10.1152/jn.00773.2000.
- [ 41 ] Di Filippo M, Picconi B, Tantucci M, et al. Short-term and long-term plasticity at corticostriatal synapses: implications for learning and memory[ J ]. *Behav Brain Res*, 2009, 199(1): 108-118. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.09.025.
- [ 42 ] Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain[ J ]. *Brain Stimul*, 2010, 3(2): 95-118. DOI: 10.1016/j.brs.2009.10.005.
- [ 43 ] Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, et al. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity[ J ]. *Trends Neurosci*, 2007, 30(5): 211-219. DOI: 10.1016/j.tins.2007.03.001.
- [ 44 ] Cooke SF, Bliss TVP. Plasticity in the human central nervous system[ J ]. *Brain*, 2006, 129(Pt 7): 1659-1673. DOI: 10.1093/brain/awl082.
- [ 45 ] Hess G, Donoghue JP. Long-term potentiation and long-term depression of horizontal connections in rat motor cortex[ J ]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 1996, 56(1): 397-405. DOI: 10.55782/ane-1996-1143.
- [ 46 ] Vlachos A, Müller-Dahlhaus F, Rosskopp J, et al. Repetitive magnetic stimulation induces functional and structural plasticity of excitatory postsynapses in mouse organotypic hippocampal slice cultures[ J ]. *J Neurosci*, 2012, 32(48): 17514-17523. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0409-12.2012.
- [ 47 ] Cacace F, Mineo D, Viscomi MT, et al. Intermittent theta-burst stimulation rescues dopamine-dependent corticostriatal synaptic plasticity and motor behavior in experimental parkinsonism: possible role of glial activity[ J ]. *Mov Disord*, 2017, 32(7): 1035-1046. DOI: 10.1002/mds.26982.
- [ 48 ] Greenfield JG, Bosanquet FD. The brain-stem lesions in Parkinsonism[ J ]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1953, 16(4): 213-226. DOI: 10.1136/jnmp.16.4.213.
- [ 49 ] Kordys E, Apetz N, Schneider K, et al. Motor impairment and compensation in a hemiparkinsonian rat model: correlation between dopamine depletion severity, cerebral metabolism and gait patterns[ J ]. *EJNMMI Res*, 2017, 7(1): 68. DOI: 10.1186/s13550-017-0317-9.
- [ 50 ] Porritt MJ, Batchelor PE, Howells DW. Inhibiting BDNF expression by antisense oligonucleotide infusion causes loss of nigral dopaminergic neurons[ J ]. *Exp Neurol*, 2005, 192(1): 226-234. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.11.030.
- [ 51 ] Palasz E, Wysocka A, Gasiorowska A, et al. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease[ J ]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3): 1170. DOI: 10.3390/ijms21031170.
- [ 52 ] Yuan TF, Li WG, Zhang C, et al. Targeting neuroplasticity in patients with neurodegenerative diseases using brain stimulation techniques[ J ]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 44. DOI: 10.1186/s40035-020-00224-z.
- [ 53 ] Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, et al. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex[ J ]. *Brain*, 2003, 126(Pt 12): 2609-2615. DOI: 10.1093/brain/awg268.
- [ 54 ] Kim JY, Chung EJ, Lee WY, et al. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: analysis of [ 11C ] raclopride PET study[ J ]. *Mov Disord*, 2008, 23(2): 207-211. DOI: 10.1002/mds.21787.

(收稿日期: 2024-05-09)

(本文编辑: 王影)