



中国神经精神疾病杂志
Chinese Journal of Nervous and Mental Diseases
ISSN 1002-0152, CN 44-1213/R

《中国神经精神疾病杂志》网络首发论文

题目：中国帕金森病重复经颅磁刺激治疗指南
作者：王丽娟，聂坤，高玉元，张玉虎
收稿日期：2021-07-06
网络首发日期：2021-12-22
引用格式：王丽娟，聂坤，高玉元，张玉虎. 中国帕金森病重复经颅磁刺激治疗指南[J/OL]. 中国神经精神疾病杂志.
<https://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1213.R.20211221.1029.004.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

· 方 案 与 建 议 ·

中国帕金森病重复经颅磁刺激治疗指南[☆]

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

【关键词】 帕金森病 重复经颅磁刺激 治疗 指南

近年来,帕金森病(Parkinson disease, PD)的治疗方法、手段及治疗理念不断更新,其治疗方法和手段包括药物治疗、手术治疗、神经调控治疗、肉毒毒素治疗、运动疗法、心理干预及照料护理等。其中重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗被证实可改善 PD 患者的运动及非运动症状,提高生活质量,已经成为 PD 重要的非药物治疗手段。rTMS 作为近年发展起来的新型研究及治疗手段,具有无痛、无创、操作简单及安全可靠等优点,已广泛应用于药物难治性抑郁、睡眠障碍等疾病的临床治疗。目前国内外已开展多项关于 rTMS 治疗 PD 的临床研究,但针对其治疗适应证、参数、靶点及有效性缺乏统一的意见。为了更好地规范我国 rTMS 治疗 PD 的适应证、治疗参数及靶点等,特制定此治疗指南。

本治疗指南根据国内外相关研究、荟萃分析等文献,针对现有 rTMS 治疗 PD 各种症状的临床实践进行总结。在循证医学原则指导下,证据等级和推荐强度标准参考国际指南、常用标准及牛

津循证医学中心证据分级和推荐强度系统,并结合我国国情和可操作性而制定(见表1)^[1]。需要注意的是,循证医学证据只是治疗决策中的一个参考依据,临床工作中仍需根据患者个体化需求,综合考虑干预手段的可获得性、价格,以及安全性、患者个体化需求、治疗目标等其他因素制定治疗方案。

表1 证据等级、推荐强度标准^[1]

治疗措施的证据等级	
1 级:	多项同质的随机对照试验的系统评价; 单项随机对照试验(95%可信区间较窄); 全或无病案研究
2 级:	多项同质的队列研究的系统评价, 或设计良好的非随机对照试验; 单项队列研究、质量欠佳的随机对照试验(如随访率小于80%); 结局研究或生态学研究
3 级:	多项同质的病例对照研究的系统评价; 单项病例对照研究
4 级:	病例系列研究、质量欠佳的队列研究和病例对照研究
5 级:	未经明确讨论或基于生理学基础研究或“第一原则”的专家意见
治疗措施的推荐强度	
A 级:	基于一致的1 级证据
B 级:	基于一致的2 级或3 级证据或者一定条件下有效的1 级证据
C 级:	基于4 级证据或者一定条件下有效的2 级或3 级证据
D 级:	基于5 级证据或者任何级别的不一致或无结论性的证据

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.010.001

^{*} 国家重点研发计划资助项目(编号:2017YFC1310200); 广东省科技计划项目(编号:2020A0505140006); 国家自然科学基金(编号:81974195, 82071419)

执笔者:王丽娟, 聂坤, 高玉元, 张玉虎(广东省人民医院)

通信作者:王丽娟, 广东省人民医院(广东省医学科学院)神经科, 广东省神经科学研究所, 广州 510080, E-mail: wljd68@163.com; 陈海波, 北京医院神经内科, 国家老年医学中心, 北京 100730, E-mail: chenhbneuro@263.net; 陈生弟, 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科, 帕金森病诊疗研究中心, 上海 200025, E-mail: chensd@rjh.com.cn; 于生元, 中国人民解放军总医院神经内科, 北京 100853, E-mail: yusy1963@126.com

1 治疗帕金森病运动症状

动物实验显示, rTMS 能调节中枢神经系统单胺能神经递质水平, 增强突触可塑性, 保护神经元, 促进神经生长, 从而改善 PD 运动症状; 另外高频 rTMS 可通过提高颅内脑源性神经营养因子水平减少纹状体多巴胺能神经元的死亡, 进而减

轻运动症状^[2]。

3项随机对照临床试验(randomized controlled trial, RCT)发现 rTMS 刺激辅助运动区(supplementary motor area, SMA)可显著改善 PD 患者的运动症状,其中 rTMS(1 Hz)刺激 SMA 有助于改善姿势和步态障碍(2级证据),高频 5 Hz 刺激 SMA 对运动迟缓疗效更显著(2级证据)^[3-5],采用持续性脉冲刺激(continuous theta-burst stimulation, cTBS)模式刺激可能更有效改善 PD 运动症状(3级证据)^[6]。一项针对正在接受抗 PD 药物治疗患者的大型双盲 RCT 研究显示,rTMS(10 Hz)刺激初级皮质运动区(primary motor cortex area M1)能显著降低 PD 患者统一帕金森病评分量表(unified parkinson's disease rating scale, UPDRS)中运动功能评分,尤其在强直和运动迟缓方面,但震颤、步态和轴性症状方面改善不明显(2级证据)^[7]。此外其他研究也发现高频 rTMS(5 Hz、10 Hz 及 25 Hz)刺激 M1 区亦可改善未接受抗 PD 药物治疗患者的运动症状^[8-10](2级证据)。

荟萃分析亦显示 rTMS 可有效改善 PD 运动症状(2级证据),其中高频刺激 M1 区或低频刺激前额叶区可能为有效的治疗参数及靶点^[3,7,9-10]。另外有研究显示 rTMS 治疗 PD 运动症状的疗效与总脉冲数呈正相关,高频刺激双侧 M1 区总脉冲量为 18 000~20 000 时比其他刺激脉冲量产生更显著的疗效。然而目前尚不能明确 rTMS 治疗 PD 运动症状在不同靶点的最佳刺激总脉冲数^[11-12],需进一步进行临床研究。

冻结步态(freezing of gait, FOG)是 PD 患者中常见且严重的步态障碍,其发病机制尚不明确,目前认为纹状体多巴胺能消耗竭和内侧苍白球过度活跃导致基底节-丘脑-皮层环路紊乱,从而引起级联反应导致 FOG 的发生^[13]。rTMS 能够通过刺激 M1 区激活远端的皮层-皮层下网络、丘脑和脑干通路,进而通过基底节的运动通路增加纹状体活动以及调节内侧苍白球的抑制信号,或者直接作用在基底节的认知通路从而抑制内侧苍白球的过度活跃,因此理论上 rTMS 可能对帕金森病冻结步态有改善作用^[14-15]。

荟萃分析显示 rTMS 对 PD 冻结步态及其他步态障碍有短期改善作用,但随访 1 个月的疗效不明显,改善作用主要体现在步行时间上,而冻结步态问卷(FOG-Q)和“起立-行走”计时测试(timed up and go test, TUG)并无明显改变^[16](2级证据)。另一项研究发现 rTMS 能显著改善 PD 患者冻结步态,但该研究不仅纳入 PD 伴 FOG 患者,还纳入其他有 FOG 的帕金森综合征患者,且纳入病例数量较少,因此应谨慎对待该结论^[17](4级证据)。rTMS 治疗 PD 冻结步态与其他步态障碍的相关研究中,靶点主要选择 M1、SMA 及前额叶背外侧区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)^[18]。有研究显示^[19]在 PD 患者 SMA 区进行高频(10 Hz)rTMS 刺激,发现 rTMS 对 FOG 有改善作用,并且作用可持续至 1 个月(3级证据)。另有一项小样本研究将 PD 患者分为 M1 组和 SMA 组,分别对患者进行总脉冲为 1500、25 Hz、连续 2 d 的 rTMS 刺激,发现刺激后两者的步态参数如步数、步行时间以及冻结步态问卷和慌张步态问卷等指标无显著差别,但“起立-行走”试验中,SMA 组发生冻结的次数减少,提示 rTMS 治疗 PD 冻结步态 SMA 靶点可能优于 M1^[20](4级证据),确切疗效需要大样本高质量临床研究进一步验证。

推荐意见:

①rTMS 可有效改善帕金森病运动症状(B级推荐),可选择高频(10 Hz/5 Hz)刺激 M1 区改善运动迟缓症状(B级推荐),但对 PD 震颤的改善不明显(C级推荐)。

②低频(1 Hz)刺激 SMA 区改善 PD 患者姿势和步态障碍(C级推荐),与是否使用抗 PD 药物无关(B级推荐)。

③rTMS 可用于治疗帕金森病冻结步态,短期有效(B级推荐),高频刺激 M1 区或 SMA 区可能有效(C级推荐),但长期疗效、刺激靶点与参数有待进一步研究。

2 治疗帕金森病非运动症状

非运动症状贯穿 PD 全程,对患者生活质量影响大,目前,非运动症状方面的治疗方法及手段有

限, rTMS 作为安全有效的新型非药物治疗手段受到关注。

2.1 抑郁 抑郁是 PD 常见的非运动症状, 发生率高, 严重影响患者的生活质量。神经递质紊乱, 各脑区连接完整性受损, 边缘脑区兴奋性降低及低血流灌注都可能导致 PD 抑郁的发生^[21]。目前 PD 抑郁的治疗手段主要为药物, 而 2019 年发表的国际运动障碍协会(Movement Disorders Society, MDS)循证指南提出 rTMS 可以作为治疗 PD 抑郁的非药物方法^[22]。有研究显示 rTMS 可以通过增加皮层兴奋性或通过调节脑内神经递质, 改善 PD 患者的抑郁症状。也有研究发现经过 rTMS 治疗的患者双侧额前回脑血流增加^[23], 提示 rTMS 也可能通过改善脑血流量达到抗抑郁的疗效。

2015 年发表的一项荟萃分析显示相比于假刺激对照组, rTMS 可以显著改善 PD 患者的抑郁症状, 且与五羟色胺再摄取抑制剂疗效无统计学差异^[24], 另有研究也得到相似结论^[25](2 级证据)。2021 年发表的一项荟萃分析纳入 PD 伴抑郁受试者的 RCT 研究, 分析结果显示: rTMS 相比于假刺激组可以在短期内改善 PD 患者抑郁症状, 且与抗抑郁药物疗效相当^[26](2 级证据)。然而在治疗频率和治疗靶点的选择上, 目前尚无统一论。与治疗重度抑郁症一样, rTMS 治疗 PD 抑郁的作用靶点主要为前额叶背外侧区(DLPFC), 两个设计良好的 RCT 研究对纳入的 PD 伴抑郁患者左侧 DLPFC 给予 rTMS(5 Hz)刺激, 发现 PD 患者抑郁症状改善明显^[27-28](2 级证据)。然而, 也有研究发现高频(5 Hz)刺激双侧运动 M1 区也可以改善 PD 抑郁(2 级证据)^[29], 但需要大样本高质量临床研究进一步证实。

推荐意见:

rTMS 可有效改善 PD 患者抑郁症状(B 级推荐), 可选择高频刺激(5 Hz)左侧 DLPFC 区改善 PD 抑郁症状(B 级推荐), 高频(5 Hz)刺激双侧运动 M1 区可能有助于改善 PD 抑郁(C 级推荐), 确切疗效需要大样本高质量临床研究进一步验证。

2.2 焦虑 焦虑是 PD 常见的伴发症状, 调查显示约 40% 的 PD 患者合并焦虑, 并常常与抑郁症状

同时存在^[30]。PD 焦虑包括广泛性焦虑、惊恐发作和社交恐惧症等, 运动症状波动及起病年龄较早(55 岁以下)的患者中更常见^[30]。由于焦虑症状常与抑郁症状共存, 且疾病中晚期常与其他非运动症状重叠, 因此专门针对 rTMS 治疗 PD 焦虑症状的研究较少。两个小样本的探索性研究提示 rTMS 高频刺激(5 Hz/10 Hz)双侧 DLPFC 可以降低 PD 抑郁患者焦虑量表评分^[31-32](4 级证据)。因此, rTMS 治疗 PD 焦虑症状的疗效尚需进一步临床研究。

推荐意见:

rTMS 可能改善 PD 焦虑症状, 可选择高频刺激(5 Hz/10 Hz)双侧 DLPFC 区改善 PD 焦虑症状(C 级推荐), 但确切疗效有待进一步临床研究明确。

2.3 认知功能障碍 帕金森病认知功能障碍与高级认知区域的异常神经活动有关, rTMS 能够调节皮质兴奋性、改善大脑局部血流^[33], 为 rTMS 治疗认知障碍提供理论依据。有研究证实高频 rTMS 作用于认知相关皮层能够改善多个认知域功能^[34-35], 其机制可能与增加神经元兴奋性, 驱动神经元振荡电活动和增加神经元突触可塑性有关^[33]。

9 项 rTMS 治疗 PD 认知障碍的随机对照试验研究中仅有 3 项研究显示有效(2 级证据)^[27, 29, 36-42], 两项针对 PD 认知障碍的小样本随机对照交叉设计试验研究^[37, 39]。其中一项研究显示 rTMS(25 Hz)刺激 PD 患者右侧 DLPFC 可显著提高伦敦塔测试评分, 提示改善执行功能及视空间功能(3 级证据)。而另一项研究显示 rTMS(25 Hz)依次刺激 PD 患者左侧和右侧额下回可提高 Stroop 字色干扰测试量表评分, 改善额叶认知功能(3 级证据)。另有小样本研究显示 rTMS(5 Hz)刺激右顶叶后部皮层可提高 PD 患者学习能力并延长记忆保持时间^[41](3 级证据)。

有研究对小样本 PD 轻度认知功能障碍患者的 DLPFC 区进行 rTMS 间歇性脉冲刺激(intermittent theta-burst stimulation, iTBS), 并在刺激后 1 d、10 d、30 d 进行认知功能功能评估, 结果显示 PD 患者整体认知功能、注意力以及视空间等认知域均

有所改善,但与伪刺激组比较并无统计学差异^[42](2级证据)。

目前国内外针对 rTMS 治疗 PD 认知障碍的研究较少,且靶点、参数不一,结果尚不一致。2021 年一项荟萃分析显示与伪刺激组相比较,未发现 rTMS 能显著改善 PD 整体认知(2级证据),但高频 rTMS 刺激前额叶背外侧区,或同时刺激多个位点可能对 PD 认知功能障碍有所改善^[43],但需进一步临床研究。

推荐意见:

rTMS 改善 PD 整体认知功能障碍尚不明确(B级推荐),治疗靶点、参数尚不一致,有待进一步临床研究。

①高频(25 Hz)rTMS 刺激右侧 DLPFC 区可能有助于改善 PD 患者执行功能(B级推荐);

②高频(25 Hz)rTMS 刺激额下回可能有助于改善 PD 患者额叶认知功能(C级推荐);

③高频(5 Hz)rTMS 刺激右顶叶皮层可能有助于提高 PD 患者学习能力(C级推荐);

④rTMS 间歇性脉冲刺激 DLPFC 区可能有助于 PD 认知功能,但仍需要大样本的临床研究证实(C级推荐)。

2.4 睡眠障碍 目前 rTMS 被认为是治疗睡眠障碍的有效手段^[44]。高频 rTMS 可引起突触的长时程增强,导致突触可塑性变化,而睡眠障碍患者慢波睡眠减少,突触可塑性变化可有效诱导慢波睡眠,从而增加患者的睡眠深度^[45]。此外,磁场暴露能影响松果体褪黑激素的合成和分泌,同时调节神经递质的浓度,对维持正常睡眠觉醒周期和生理功能具有极为重要的作用^[46]。

有小样本研究发现对伴有睡眠障碍的 PD 患者给予 rTMS 高频(5 Hz)刺激双侧顶叶可提高患者的睡眠深度,且不影响运动症状和情绪^[47](3级证据)。国内一项 RCT 研究显示 rTMS 高频(5 Hz)刺激 DLPFC 区可短期改善早期 PD 患者的抑郁及睡眠障碍^[48](2级证据)。

有研究报告 rTMS 可能激活皮质延髓系统以调节上呼吸道括约肌功能,从而改善阻塞性睡眠

呼吸暂停综合征患者睡眠期间呼吸周期的气流动力学^[49]。另有研究使用 rTMS 高频(5 Hz)刺激不宁腿综合征患者双侧 M1 区,患者夜间腿部不适感和运动症状可减轻^[50]。但关于 rTMS 治疗 PD 伴阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、不宁腿综合征、日间过度嗜睡等睡眠障碍的相关研究目前尚未见报告。

推荐意见:

①高频 rTMS 可改善 PD 患者睡眠质量(B级推荐),刺激靶点可选择 DLPFC 区或顶叶等部位;

②rTMS 治疗 PD 伴阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、不宁腿综合征、日间过度嗜睡等有待进一步研究。

2.5 淡漠 淡漠是 PD 常见的非运动症状之一,多表现为对外界任何刺激缺乏相应的情感反应,对周围发生事情漠不关心,与周围环境失去情感联系。统计表明约 40% 的 PD 患者有淡漠表现,且大部分患者并未与抑郁或痴呆伴发,因此淡漠目前被视为一种独立的非运动症状^[51]。目前 PD 淡漠的发病机制尚不明确,有关治疗不多,更鲜有针对 rTMS 治疗 PD 淡漠症状的研究。有研究在评估 rTMS 刺激 SMA 治疗 PD 运动症状的同时也评估淡漠症状的变化,但未显示确切疗效^[4](5级证据)。而一项交叉设计研究中纳入小样本 PD 伴轻度认知功能障碍患者,发现相比于假刺激组,rTMS 高频(10 Hz)刺激双侧 DLPFC 可改善患者的淡漠症状^[52](5级证据),由于样本量及研究设计问题,需大样本高质量临床研究进一步验证。

推荐意见:

rTMS 高频(10 Hz)刺激双侧 DLPFC 区可能有助于改善 PD 淡漠症状(D级推荐),但仍需高质量临床研究进一步验证。

2.6 自主神经功能障碍 有研究显示高频 rTMS 治疗后 PD 患者尿频、尿急及四肢发冷的症状有所改善,但在出汗、口干、流涎、便秘、体位性低血压、性功能障碍等方面改善不明显^[53](5级证据)。具体机制不清,可能与 rTMS 调节神经递质有关,需进一步研究其作用机制及疗效。

推荐意见:

rTMS 是否可改善 PD 自主神经症状尚不明确(D级推荐),需高质量临床研究进一步验证。

3 治疗帕金森病其他症状

3.1 异动症 异动症是帕金森病晚期常见的运动并发症,发病机制可能与黑质纹状体多巴胺神经元进行性丢失和多巴胺能受体长期脉冲样刺激等相关;功能影像学研究证实 M1 区和 SMA 区过度激活与异动症密切相关^[54],低频 rTMS 可通过减少刺激脑区局部脑血流量及神经过度激活,达到治疗异动症的效果。

有研究发现,SMA 区单次低频(1 Hz)刺激能显著改善异动症^[55],但效果持续时间短暂(30 min 左右),并且连续治疗 5 d 无累积效应^[56](3 级证据)。另一研究采用同样的刺激参数针对 M1 区进行连续 10 次的治疗,发现在刺激后 1 d 和 2 周后 PD 异动症都得到显著改善,但 4 周后效应消失^[57](4 级证据)。有两项分别针对 M1 区和 SMA 区的研究中,亦得出治疗 PD 异动症有效的结论^[58-59](3 级证据)。然而另一项研究中,针对 M1 区的 rTMS 刺激均显示无效^[60](3 级证据)。此外,尚有小样本队列研究发现刺激额下回可显著改善异动症^[61](3 级证据)。然而,rTMS 治疗异动症的临床研究尚少,且样本量小,参数各异,尚不能得出一致的结论,需大样本高质量临床研究进一步验证。

推荐意见:

低频 rTMS 刺激 M1 区和 SMA 区可能改善 PD 异动症(C级推荐),确切疗效有待进一步研究。

3.2 吞咽功能障碍 吞咽功能障碍是 PD 晚期常见并发症,与患者生活质量及寿命密切相关。其发生可能与脑干神经元变性、多巴胺能和胆碱能神经网络紊乱有关。一项 RCT 研究显示,高频(20 Hz) rTMS 刺激双侧运动皮层区可改善 PD 患者吞咽功能,且效果可持续 3 个月^[62](2 级证据),可能与 rTMS 增加运动皮层兴奋性,改善肌肉强直状态相关。但仅有此研究,rTMS 治疗 PD 吞咽障碍有待进一步临床研究证实。

推荐意见:

高频(20 Hz)rTMS 刺激双侧 M1 区可能有助于改善 PD 吞咽功能障碍(C级推荐),但仍需高质量临床研究进一步验证。

3.3 冲动控制障碍 rTMS 治疗 PD 伴冲动控制障碍方面的研究较少,一项前瞻性研究纳入小样本 PD 伴冲动控制障碍-刻板行为(Punding)的患者,受试者在没有调整药量的情况下接受左侧或右侧 DLPFC 区低频 rTMS 刺激。结果显示相比对照组,治疗组受试者在短期内症状有改善,且运动症状未出现恶化^[63](4 级证据)。机制可能包括低频 rTMS 减少运动皮层对纹状体谷氨酸能兴奋性投射、调节皮质-纹状体环路功能、改善患者情绪等。确切疗效需进一步研究。

推荐意见:

低频 rTMS 刺激 DLPFC 区可能有助于改善 PD 伴冲动控制障碍(D级推荐),但需高质量临床研究进一步验证。

4 安全性及注意事项

rTMS 治疗主要不良反应为轻微头痛、刺激部位不适、听力下降、耳鸣、癫痫发作等,其中头痛及刺激部位不适是最常见的不良反应,但程度轻,且为短暂性,可自行恢复。诱发癫痫是最严重的不良反应,研究统计发生率 0.01%~0.1%。大多数学者认为 rTMS 诱发癫痫发作主要与刺激强度、频率、刺激时间、间隔时间等参数相关。其次,抗抑郁药物、抗精神病药物、睡眠剥夺、脑损伤、严重癫痫发作史均可能增加癫痫发作风险。2021 年国际临床神经生理学联盟(the International Federation of Clinical Neurophysiology, IFCN)修订发布第三版重复经颅磁刺激(rTMS)的安全指南^[64],指南指出 TMS 用于治疗神经精神类疾病的不良反应极低,其中在无诱发风险因素的情况下癫痫发作的概率是极低的,而随着刺激频率增加诱发癫痫的概率也增加,而低频 TMS 诱发癫痫发作的可能性更低,可能与其抑制作用有关。即使是在服用中枢神经系统性药物患者群体中,rTMS 诱发癫痫发作的

风险也非常低,但仍有必要预防可能出现的癫痫发作。另外,定位靶点精度的提高有助于减少副作用发生,使 rTMS 安全性进一步提高,因此推荐基于高分辨率结构磁共振神经导航技术定位靶点,有助于提高患者疗效^[65]。总之,在实施 rTMS 治疗时,严格把握适应证及禁忌证,结合安全指南并根据患者个体情况设置治疗参数进行 rTMS 治疗是安全有效的。

目前,国内外有多项针对 rTMS 治疗 PD 运动症状及非运动症状的临床试验正在或准备开展,期待更多的临床试验结果指导临床实践,不断更新中国帕金森病重复经颅磁刺激治疗指南,为临床提供更安全、有效的治疗方案。

参与讨论专家名单(按姓氏笔画排序):

于生元(中国人民解放军总医院)、万新华(中国医学科学院北京协和医院)、王丽娟(广东省人民医院)、王坚(复旦大学附属华山医院)、王含(中国医学科学院北京协和医院)、王青(南方医科大学珠江医院)、王春喻(中南大学湘雅二院)、王振福(解放军总医院第二医学中心)、王晓平(上海交通大学附属同仁医院)、王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、王铭维(河北医科大学第一医院)、叶氏(南京医科大学附属明基医院)、叶钦勇(福建医科大学附属协和医院)、乐卫东(四川省人民医院)、冯涛(首都医科大学附属天坛医院)、刘卫国(南京脑科医院)、刘艺鸣(山东大学齐鲁医院)、刘春风(苏州大学附属第二医院)、刘军(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、刘振国(上海交通大学医学院附属新华医院)、卢宏(郑州大学第一附属医院)、卢晓东(杭州师范大学附属医院)、田玉玲(山西医科大学第一医院)、孙圣刚(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、孙相如(北京大学附属第一医院)、朱晓冬(天津医科大学总医院)、郭剑军(复旦大学附属华山医院)、杨任民(安徽中医药大学)、杨新玲(新疆医科大学第二附属医院)、肖勤(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、邹海强(中国人民解放军南部战区总医院)、吴云成(上海交通大学医学院附属第一人民医院)、吴卓华(广州医科大学附属第一医院)、吴逸雯(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张玉虎(广东省人民医院)、张克忠(南京医科大学第一附属医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张振涛(武汉大学人民医院)、张振馨(中国医学科学院北京协和医院)、许二赫(首都医科大学宣武医院)、

陈生弟(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈先文(安徽医科大学附属第一医院)、陈伟(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、陈玲(中山大学附属第一医院)、陈彪(首都医科大学宣武医院)、陈海波(北京医院)、陈燕(山东省立医院)、陈蕾(天津市环湖医院)、邵明(广州医科大学附属脑科医院)、沈岳飞(广西医科大学第一附属医院)、苏闻(北京医院)、罗晓光(深圳市人民医院)、罗蔚锋(苏州大学附属第二医院)、罗巍(浙江大学医学院附属第二医院)、承欧梅(重庆医科大学附属第一医院)、金莉蓉(复旦大学附属中山医院)、胡兴趣(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、胡盼盼(安徽医科大学第一附属医院)、禹红梅(中国医科大学附属第一医院)、郭纪锋(中南大学附属湘雅医院)、徐评议(广州医科大学附属第一医院)、徐仁仞(江西省人民医院)、顾平(河北医科大学第一医院)、唐北沙(中南大学附属湘雅医院)、高中宝(中国人民解放军总医院第二医学中心)、高玉元(广东省人民医院)、陶恩祥(中山大学附属第八医院)、聂坤(广东省人民医院)、黄卫(南昌大学附属第二医院)、商慧芳(四川大学华西医院)、常颖(吉林大学中日联谊医院)、梁秀龄(中山大学附属第一医院)、梁战华(大连医科大学附属第一医院)、崔桂云(徐州医科大学附属医院)、彭国光(重庆医科大学附属第一医院)、焦玲(贵州医科大学附属医院)、蒋雨平(复旦大学附属华山医院)、程焱(天津医科大学总医院)、谢安木(青岛大学附属医院)、靳令经(同济大学附属同济医院)、蔡晓杰(北京医院)、熊念(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、薛峰(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

参 考 文 献

- [1] UNIVERSITY CFE-BMO. Levels of Evidence [EB/OL]. [2021-01-08]. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>.2009.
- [2] LOFFLER S, GASCA F, RICHTER L, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on monoamine outflow in the nucleus accumbens shell in freely moving rats[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 63(5): 898-904.
- [3] HAMADA M, UGAWA Y, TSUJI S, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(11): 1524-1531.
- [4] 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.
- [5] OKABE S, UGAWA Y, KANAZAWA I, et al. 0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease[J].

- Mov Disord, 2003, 18(4): 382–388.
- [6] JI G J, 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.
- [7] BRY S M, FOX M D, AGARWAL S, et al. Multifocal repetitive TMS for motor and mood symptoms of Parkinson disease [J]. Neurology, 2016, 87(18): 1907–1915.
- [8] KHEDR E M, ROTHWELL J C, SHAWKY O A, et al. Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results [J]. Mov Disord, 2007, 22(7): 1046–1050.
- [9] KHEDR E M, FARWEEZ H M, 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.
- [10] KHEDR E M, ROTHWELL J C, SHAWKY O A, et al. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2006, 21(12): 2201–2205.
- [11] CHOU Y H, HICKEY P T, 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.
- [12] ZANJANI A, ZAKZANIS K K, DASKALAKIS Z J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in the treatment of motor signs in Parkinson's disease: A quantitative review of the literature[J]. Mov Disord, 2015, 30(6): 750–758.
- [13] BARTELS A L, LEENDERS K L. Brain imaging in patients with freezing of gait[J]. Mov Disord, 2008, 23(S2): S461–467.
- [14] BESTMANN S, BAUDEWIG J, SIEBNER H R, et al. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits[J]. Eur J Neurosci, 2004, 19(7): 1950–1962.
- [15] YOO W K, YOU S H, KO M H, et al. High frequency rTMS modulation of the sensorimotor networks: behavioral changes and fMRI correlates[J]. Neuroimage, 2008, 39(4): 1886–1895.
- [16] XIE Y J, GAO Q, HE C Q, et al. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Gait and Freezing of Gait in Parkinson Disease: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2020, 101(1): 130–140.
- [17] KIM Y W, SHIN I S, MOON H I, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on freezing of gait in parkinsonism: A systematic review with meta-analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 64: 82–89.
- [18] 王丽敏, 王丽娟, 黄巧, 等. 低频重复经颅磁刺激对不同亚型帕金森病运动症状的疗效观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(8): 841–843.
- [19] MA J, GAO L, MI T, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Does Not Improve the Sequence Effect in Freezing of Gait[J]. Parkinsons Dis, 2019, 2019: 2196195.
- [20] KIM S J, PAENG S H, KANG S Y. 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.
- [21] ASSOGNA F, PELLICANO C, SAVINI C, et al. Drug Choices and Advancements for Managing Depression in Parkinson's Disease[J]. Curr Neuroparmacol, 2020, 18(4): 277–287.
- [22] SEPPI K, RAY CHAUDHURI K, COELHO M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease—an evidence-based medicine review[J]. Mov Disord, 2019, 34(2): 180–198.
- [23] FREGNI F, ONO C R, SANTOS C M, et al. Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD[J]. Neurology, 2006, 66(11): 1629–1637.
- [24] XIE C L, CHEN J, WANG X D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of depression in Parkinson disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials[J]. Neurol Sci, 2015, 36(10): 1751–1761.
- [25] QIN B, CHEN H, GAO W, et al. Effectiveness of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression and Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized, controlled clinical trials [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2018, 14: 273–284.
- [26] CHEN J, HE P, ZHANG Y, et al. Non-pharmacological treatment for Parkinson disease patients with depression: a meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation and cognitive-behavioral treatment [J]. Int J Neurosci, 2021, 131(4): 411–424.
- [27] PAL E, NAGY F, ASCHERMANN Z, et al. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Mov Disord, 2010, 25(14): 2311–2317.
- [28] SHIN H W, YOUN Y C, CHUNG S J, et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on major depressive disorder in patients with Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2016, 263(7): 1442–1448.
- [29] MAKKOS A, PAL 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.

- [30] BURN D J, LANDAU S, HINDLE J V, et al. Parkinson's disease motor subtypes and mood[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(3): 379–386.
- [31] EPSTEIN C M, EVATT M L, FUNK A, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(10): 2189–2194.
- [32] KORMOS T C. Efficacy of rTMS in the treatment of co-morbid anxiety in depressed patients with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2007, 22(12): 1836.
- [33] LUBER B, LISANBY S H. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS)[J]. *Neuroimage*, 2014, 85 Pt 3(3): 961–970.
- [34] KLIMESCH W, SAUSENG P, GERLOFF C. Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency[J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 17(5): 1129–1133.
- [35] CAPPAS F, SANDRINI M, ROSSINI P M, et al. The role of the left frontal lobe in action naming: rTMS evidence[J]. *Neurology*, 2002, 59(5): 720–723.
- [36] BENNINGER D H, BERMAN B D, HOUDAYER E, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2011, 76(7): 601–609.
- [37] SROVNALOVA H, MARECEK R, REKTOROVA I. The role of the inferior frontal gyri in cognitive processing of patients with Parkinson's disease: a pilot rTMS study[J]. *Mov Disord*, 2011, 26(8): 1545–1548.
- [38] BENNINGER D H, ISEKI K, KRANICK S, et al. Controlled study of 50-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson disease[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(9): 1096–1105.
- [39] SROVNALOVA H, MARECEK R, KUBIKOVA R, et al. The role of the right dorsolateral prefrontal cortex in the Tower of London task performance: repetitive transcranial magnetic stimulation study in patients with Parkinson's disease[J]. *Exp Brain Res*, 2012, 223(2): 251–257.
- [40] OH E, PARK S, LIM J, et al. High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Freezing of Gait and Nonmotor Symptoms in Parkinson's Disease[J]. *J Korean Neurol Assoc*, 2015, 33(4): 297–305.
- [41] MARCHESI G, ALBANESE GA, FERRAZZOLI D, et al. Effects of rTMS and intensive rehabilitation in Parkinson's Disease on learning and retention[J]. *IEEE Int Conf Rehabil Robot*, 2019, 2019: 1260–1265.
- [42] TRUNG J, HANGANU A, JOBERT S, et al. Transcranial magnetic stimulation improves cognition over time in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 66: 3–8.
- [43] HE P K, WANG L M, CHEN J N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) fails to improve cognition in patients with parkinson's disease: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 1–14.
- [44] NARDONE R, HOLLER Y, BRIGO F, et al. Transcranial magnetic stimulation and sleep disorders: pathophysiologic insights[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(11): 1047–1058.
- [45] CIVARDI C, COLLINI A, MONACO F, et al. Applications of transcranial magnetic stimulation in sleep medicine[J]. *Sleep Med Rev*, 2009, 13(1): 35–46.
- [46] STRAFELLA A P, 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.
- [47] VAN DIJK K D, MOST E I, VAN SOMEREN E J, et al. Beneficial effect of transcranial magnetic stimulation on sleep in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(6): 878–884.
- [48] 于雯雯, 李振光, 孙海荣, 等. 重复经颅磁刺激治疗早期帕金森病患者抑郁及睡眠障碍的临床研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2017, 30(5): 341–345.
- [49] MELO-SILVA CA, GAKWAYA S, ROUSSEAU E, et al. Consecutive transcranial magnetic stimulation twitches reduce flow limitation during sleep in apnoeic patients[J]. *Exp Physiol*, 2013, 98(9): 1366–1375.
- [50] LIU C, DAI Z, ZHANG R, et al. Mapping intrinsic functional brain changes and repetitive transcranial magnetic stimulation neuromodulation in idiopathic restless legs syndrome: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(6): 785–791.
- [51] DEN BROK M G, VAN DALEN J W, VAN GOOL W A, et al. Apathy in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(6): 759–769.
- [52] PADALA P R, PADALA K P, LENSING S Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for apathy in mild cognitive impairment: A double-blind, randomized, sham-controlled, cross-over pilot study[J]. *Psychiatry Res*, 2018, 261(Mar): 312–318.
- [53] 于苏文, 郑秀琴, 陈升东, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病非运动症状的疗效[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 11(21): 6201–6203.
- [54] BROOKS D J, PICCINI P, TURJANSKI N, et al. Neuroimaging of dyskinesia[J]. *Ann Neurol*, 2000, 47(4 Suppl 1): S154–158.
- [55] KOCH G, BRUSA L, CALTAGIRONE C, et al. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 65(4): 623–625.

- [56] BRUSA L, VERSACE V, KOCH G, et al. Low frequency rTMS of the SMA transiently ameliorates peak-dose LID in Parkinson's disease[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(9): 1917-1921.
- [57] WAGLE-SHUKLA A, ANGEL M J, ZADIKOFF C, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of levodopa-induced dyskinesias[J]. Neurology, 2007, 68(9): 704-705.
- [58] FILIPOVIC S R, ROTHWELL J C, VAN DE WARRENBURG B P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2009, 24(2): 246-253.
- [59] SAYIN S, CAKMUR R, YENER G G, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for dyskinesia and motor performance in Parkinson's disease[J]. J Clin Neurosci, 2014, 21(8): 1373-1376.
- [60] FLAMEZ A, CORDENIER A, DE RAEDT S, et al. Bilateral low frequency rTMS of the primary motor cortex may not be a suitable treatment for levodopa-induced dyskinesias in late stage Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 22: 62-67.
- [61] CERASA A, KOCH G, DONZUSO G, et al. A network centred on the inferior frontal cortex is critically involved in levodopa-induced dyskinesias[J]. Brain, 2014, 138(2): 414-427.
- [62] 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.
- [63] NARDONE R, DE BLASI P, HOLLER Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation transiently reduces punning in Parkinson's disease: a preliminary study[J]. J Neural Transm (Vienna), 2014, 121(3): 267-274.
- [64] ROSSI S, ANTAL A, BESTMANN S, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines[J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(1): 269-306.
- [65] LEFAUCHEUR J P. Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation[J]. Neurophysiol Clin, 2010, 40(1): 1-5.

(收稿日期:2021-07-06)

(责任编辑:李立)