

双侧背外侧前额叶高频重复经颅磁刺激改善帕金森病患者步行能力

周琳^{1*}, 郑亚利^{1*}, 于永鹏^{1,2#}, 张淑培¹

¹青岛大学附属威海市中心医院神经内科、于永鹏创新工作室, 山东 威海

²潍坊医学院附属威海市中心医院神经内科, 山东 威海

Email: #yypeng6688@126.com

收稿日期: 2021年7月26日; 录用日期: 2021年8月23日; 发布日期: 2021年8月30日

摘要

目的: 探讨双侧背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)高频重复经颅磁刺激(rTMS)对帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者步行能力的影响。方法: 选择22例PD患者为研究对象, 采用随机表法分为rTMS组(11例)和对照组(11例), 两组均给予抗PD药物治疗, rTMS组在此基础上给予3周(12~15次)的DLPFC高频rTMS治疗, 治疗前后分别测量完成起立行走计时试验所需的平均时间(TUGT)、转弯时间(TT)、转弯步数(TS)、帕金森氏病评分量表III(UPDRS-III)等评估, 观察两组PD患者治疗前后步行能力参数的差异。结果: 治疗前rTMS组与对照组患者TUGT、TT、TS、UPDRS-III等参数比较, 差异均无统计学意义($p > 0.05$)。与组内治疗前比较, 治疗后rTMS组TUGT、TT、TS、UPDRS-III值减少, 差异有统计学意义($p < 0.05$), 对照组仅UPDRS-III评分较组内治疗前降低, 差异有统计学意义($p < 0.05$); 治疗后rTMS组与对照组相比TUGT、TT值减少, 差异有统计学意义($p < 0.05$)。结论: 双侧DLPFC高频rTMS治疗能够改善PD患者的步行功能。

关键词

帕金森病, 步态功能, 背外侧前额叶, 经颅磁刺激

High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on the Bilateral dorsolateral Prefrontal Cortex Improves Walking Function in Parkinson's Disease

Lin Zhou^{1*}, Yali Zheng^{1*}, Yongpeng Yu^{1,2#}, Shupei Zhang¹

*共同一作。

#通讯作者。

文章引用: 周琳, 郑亚利, 于永鹏, 张淑培. 双侧背外侧前额叶高频重复经颅磁刺激改善帕金森病患者步行能力[J]. 临床医学进展, 2021, 11(8): 3784-3791. DOI: 10.12677/acm.2021.118556

¹Department of Neurology, Weihai Central Hospital Affiliated to Qingdao University, Innovation Studio of Yongpeng Yu, Weihai Shandong

²Department of Neurology, Weihai Central Hospital Affiliated to Weifang Medical College, Weihai Shandong
Email: #yypeng6688@126.com

Received: Jul. 26th, 2021; accepted: Aug. 23rd, 2021; published: Aug. 30th, 2021

Abstract

Objective: To explore the effect of cumulative high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on bilateraldorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in improving the walking function of patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** Twenty-two PD patients who enrolled into this study were randomly divided into rTMS group (11 cases) and control group (11 cases). Both groups were treated with drugs and corresponding care, and the rTMS group was given three weeks (12 to 15 times) of high-frequency DLPFC rTMS stimulation. Before and after the treatment, walking function of all patients was evaluated using the mean time completing a standard TUG task (TUGT), the Unified Parkinson's disease rating scale part III (UPDRS-III), turning steps (TS), turning time (TT). **Results:** There were no significant differences between the two groups in terms of TUGT, TS, TT and UPDRS-III before the treatment ($p > 0.05$). Compared with the pre-treatment in the group, the TUGT, TT, TS, and UPDRS-III values of the rTMS group were reduced, with statistically significant differences ($p < 0.05$). Only UPDRS-III scores were decreased in the control group. The difference was statistically significant ($p < 0.05$). After the treatment, significant improvements were observed only in the rTMS group ($p < 0.05$). The TUGT and TT was significantly lower than that of the control group. **Conclusion:** High-frequency rTMS on the bilateral DLPFC can improve the walking ability of patients with PD.

Keywords

Parkinson's Disease, Walking Function, Dorsolateral Prefrontal Cortex, Transcranial Magnetic Stimulation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是一种涉及脑内多个神经传导环路并以黑质-纹状体通路的退行性变为主要特点的神经系统变性疾病。其临床表现除了静止性震颤、运动迟缓、肌肉僵直及步态障碍等运动特征外,可伴有认知功能障碍、抑郁等非运动症状,严重影响了患者的身心健康及生活质量[1]。步态障碍已成为影响 PD 患者的主要的运动症状之一,严重者可导致跌倒发生并降低其生活独立性,给患者家庭乃至社会造成严重的负担。目前临床仍然以多巴胺能药物缓解治疗为主,随着病情进展,患者还会出现症状波动、开关现象、体位性低血压、幻觉及精神障碍等并发症[2] [3]。

除了细胞修复为基础的治疗手段[4] [5]以及中医传统手段[6]以外,神经调控技术包括经颅直流电刺激、经颅磁刺激、脑深部电刺激、经脊髓电刺激等已成为改善 PD 多种临床症状的有效方法。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种绿色无创且无痛的神经调控技术,该技术

是基于电磁感应原理激活脑组织, 改变大脑皮质神经元的兴奋性, 从而影响突触传导或直接靶向刺激特定大脑区域沿着特定的神经连接传至皮质下区域来发挥治疗作用[7], 已经被用来治疗阿尔茨海默病[8]、精神分裂症[9]及脑梗死运动功能损伤[10]。多数研究者以初级运动皮层(M1)为 rTMS 目标刺激靶点[11], 高频(≥ 5 Hz)为首选刺激频率, 通过增加大脑皮质神经元兴奋性来改善步态障碍。背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)是额叶的重要组成部分, 是负责认知控制、行为规划以及工作记忆的重要脑区。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)高频刺激 DLPFC 区域可显著改善 PD 患者的步行功能及稳定性[12]。功能性近红外光谱研究发现, 在行走时大脑 DLPFC 区域活动增加[13] [14] [15], 提示前额叶皮层在功能性活动中发挥重要作用。由此提出假说: 以双侧 DLPFC 为刺激靶点进行 rTMS 治疗可能有助于改善 PD 患者的步行能力。本研究采用随机病例对照研究探讨双侧 DLPFC 高频 rTMS 对 PD 患者运动功能的影响, 为 PD 提供新的 rTMS 治疗靶点和刺激模式。

2. 对象与方法

2.1. 对象

选择 2019 年 10 月至 2020 年 10 月于威海市中心医院神经内科就诊治疗的 22 例 PD 患者为研究对象。纳入标准: 1) 符合中国帕金森病的诊断标准(2016 版); 2) 45 岁 \leq 年龄 \leq 80 岁, 意识清楚, 能够完成试验量表评定, 无冻结步态; 3) 所有研究对象签署知情同意书。排除标准: 1) 诊断为帕金森综合征(包括外伤性、中毒性及脑积水)、帕金森叠加综合征(进行性核上性麻痹、多系统萎缩、皮质基底节变性)的患者; 2) 骨折或其他原因导致无法独立行走或站立, 不能完成评估量表; 3) 患有严重心、肺、肝、肾、血液系统疾病的患者; 4) 体内有心脏起搏器等内置物者。按照随机数字表法将 PD 患者分为 rTMS 组(rTMS + PD 药物)和对照组(PD 药物), 每组 11 例。对两组患者的年龄、病程、身高、体重、Hoehn-Yahr 分级、受教育年限、简易精神状态量表(MMSE)评分、左旋多巴等效剂量等进行记录。项目已经在中国临床试验注册中心注册, 临床研究注册号: ChiCTR1900026123。在年龄、病程、身高、体重、Hoehn-Yahr 分级、受教育年限、简易精神状态量表(MMSE)评分、左旋多巴等效剂量等方面, 两组之间差异无统计学意义($p > 0.05$)。见表 1。

Table 1. Baseline characteristics of the two groups were compared

表 1. 两组患者基线特征比较

	rTMS 组(n = 11)	对照组(n = 11)	P
男	5	6	-
年龄(岁)	65.8 \pm 4.6	67.8 \pm 5.2	0.81
病程(年)	3.95 \pm 2.21	3.9 \pm 2.0	0.87
身高(cm)	165.3 \pm 8.2	171.1 \pm 7.1	0.36
体重(kg)	61.7 \pm 8.9	69.8 \pm 6.7	0.41
Hoehn-Yahr 分级(级)	2.6 \pm 0.9	2.59 \pm 0.8	0.88
受教育年限(年)	7.7 \pm 2.7	7.19 \pm 2.9	0.51
MMSE (分)	26.4 \pm 1.3	26.6 \pm 1.1	0.81
左旋多巴日等效剂量(mg)	640.2 \pm 144.5	678.1 \pm 156.1	0.12

2.2. 方法

2.2.1. 重复经颅磁刺激治疗

使用英国 Magstim 公司生产的 rTMS 治疗仪。患者取仰卧位, 头位固定, 放置耳塞, 将 MC-B70 Butterfly

“8”字线圈连接经颅磁刺激器，以 DLPFC 为定位靶点(按照国际 10/20 系统定位为 F3、F4 点)。每周治疗 4~5 次，每天 1 次，治疗 3 周，累计治疗 12~15 次。采用的刺激强度为 80% MEP，刺激频率为 10 Hz，每序列 20 脉冲，序列间隔 2.0 s，每次 80 个序列，双侧共 1600 脉冲。在治疗过程中，注意确保线圈位置固定，每次治疗时间相对固定(早上 10:00~12:00 之间)。

2.2.2. 改良的计时 - 起步行走实验(Timed up and Go Test, TUG)

改良 TUG 实验[8]包括两部分：标准 TUG 实验与修改的站立开始 180°转弯测试(the modified Standing Start 180° Turn Test, SS-180)联合；患者坐在椅子上，背部紧靠椅背，双手放在扶手上，座椅正前方 5 m 处地面上放置一个交通锥。研究人员发出指令后，患者从座椅上站起，尽可能快的向前绕过交通锥(圆锥型锥体高 70 cm、正方形底座边长 34 cm，红白相间安全警示路锥)，不超过周围方框(边长为 1 m)区间，然后再走回椅子并坐下。测试结束后，记录此过程所用时间即起立 - 行走计时实验时间(TUGT)，测量转弯所用的时间(TT)及步数(TS)并记录，共测试 4 次，顺时针和逆时针绕过交通锥各 2 次，取平均值，整个过程由摄像机记录(见图 1)。

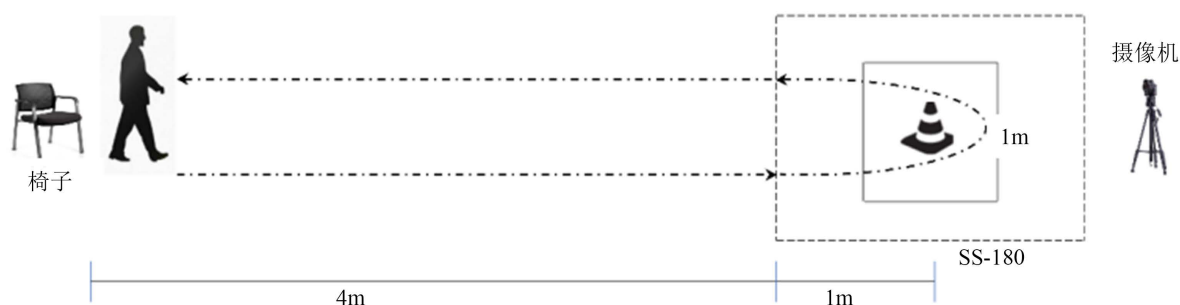


Figure 1. Improved timed up and go test

图 1. 改良的计时 - 起步行走实验

2.2.3. 运动及认知功能评估

1) 帕金森病综合评分量表(unified Parkinson disease rating scale, UPDRS)运动功能部分(UPDRS III): 一种客观准确的帕金森氏病运动评估量表，项目计分分为 5 个等级(0~4 分)，0 分为正常，4 分最重，分值越高，PD 症状越严重[16]。2) Hoehn and Yahr 分级：目前国际上较通用的帕金森病病情程度分级评定法，是对功能障碍水平和能力障碍水平进行综合评定的方法，共分 5 级。0 级：无体征；1 级：单侧肢体症状；1.5 级：单侧肢体和躯干症状；2 级：双侧肢体症状，无平衡障碍；2.5 级：轻度双侧肢体症状，轻度平衡障碍；3 级：中度双侧肢体症状，平衡障碍，许多功能受限；4 级：症状严重，功能严重受限；5 级：患者限制在轮椅或床上，需要他人照顾[17]。3) 简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)：是由美国 Folstein 等人于 1975 年制定的，用于痴呆患者的评定。包括以下五项：定向能力、记忆能力、注意力和计算能力、语言能力、回忆能力。共 30 项，每项回答正确得 1 分，回答错误或答不出评零分，量表总分范围为 0~30 分[18]。治疗前及治疗结束后 1 周分别进行上述步行能力及认知功能评估。

2.2.4. 统计学处理

采用 SPSS 23 版统计学软件进行分析，采用 Shapiro-Wilk 检验行正态性检验，呈正态分布的计数资料采用 χ^2 检验；计量资料组内治疗前后比较采用配对 t 检验，组间比较采用独立样本 t 检验；不符合正态分布的资料，计量资料组间比较采用 Mann-Whitney U 检验；组内治疗前后比较采用 Wilcoxon 秩和检验， $p < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3. 结果

两组患者治疗前后 TUGT、TT、TS、UPDRS-III 等参数变化。治疗前 rTMS 组与对照组患者 TUGT、TT、TS、UPDRS-III 等参数比较, 差异均无统计学意义($p > 0.05$)。与组内治疗前比较, 治疗后 rTMS 组 TUGT、TT、TS、UPDRS-III 值减少, 差异有统计学意义($p < 0.05$), 对照组仅 UPDRS-III 评分较组内治疗前降低, 差异有统计学意义($p < 0.05$); 治疗后 rTMS 组与对照组相比 TUGT、TT 值降低, 差异有统计学意义($p < 0.05$)。见表 2。

Table 2. Comparison of walking function parameters between two groups before and after treatment
表 2. 两组患者步行功能各项参数治疗前后的比较

	rTMS 组(n = 11)		统计检验值	p 值	对照组(n = 11)		统计检验值	p 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
TUGT (s)	26.9 (21.9, 49.5)	18.0 (17.0, 23.2)	4.121	0.001	22.9 (19.8, 30.9)	23.9 (20.1, 28.7)	0.786	0.441
TT (s)	7.7 (5.8, 12.4)	5.2 (4.7, 6.1)	2.779	0.012	7.2 (6.1, 11.4)	6.4 (6.0, 8.8)	1.074	0.295
TS	12.7 ± 3.8	9.7 ± 1.8	2.366	0.028	11.0 ± 2.8	10.3 ± 2.5	0.618	0.543
UPDRS-III	21.1 ± 4.5	19.1 ± 4.1	1.09	0.289	21.0 ± 6.0	19.5 ± 5.5	0.611	0.548
TUGT (s)	26.9 (21.9, 49.5)	18.0 (17.0, 23.2)	4.121	0.001	22.9 (19.8, 30.9)	23.9 (20.1, 28.7)	0.786	0.441

4. 讨论

步态障碍是影响 PD 患者生活质量及致残的主要因素之一, 多数患者发病时表现为起步困难, 姿势不稳并逐渐发展成慌张步态, 随着疾病发展可出现步态冻结, 导致患者自身运动功能减退和日常生活能力下降, 增加跌倒致残风险。目前认为步态障碍可能与黑质多巴胺(dopamine, DA)缺乏导致大脑皮层 - 纹状体 - 皮层环路功能异常有关。研究表明情绪、认知功能、额叶执行功能、视觉空间功能、注意力等因素均可能影响 PD 患者的步行功能[19] [20], DLPFC 区域是改善情绪、认知功能的经典刺激靶点, 该脑区与执行能力有关。在解剖和神经影像学研究中, 纹状体和丘脑底核可与不同皮层区域通过神经递质及神经营养因子相互作用形成基底神经节神经网络连接, 包括前额叶(PFC)、初级运动区(M1)、中脑运动区(MLR)、前扣带皮层(ACC)等区域[21] [22] [23] [24], 曾有报道在研究健康个体时, 节律性运动主要依靠 PFC 与 SMA 之间的特定 γ 频率耦合。而 PD 患者因多巴胺缺乏导致前额叶与 SMA 的耦合异常引起患者启动困难及僵硬发生[25]。DLPFC 在 PD 患者的运动障碍过程中扮演着重要角色。该靶点 TMS 刺激可影响谷氨酸和 γ -氨基丁酸受体间接调节前额叶多巴胺的释放, 影响运动能力[26]。刺激 DLPFC 可以提高皮质兴奋性来增强视觉空间处理能力, 从而改善运动功能[27]。DLPFC 区高频 rTMS 能增加脑血流[28] [29] [30], DLPFC 区脑血流的增加与认知功能的恢复存在相关性[31], 而认知功能改善进一步提高患者对自身状况的感知, 对即将发出的运动进行预测和模拟来提高实际运动能力[7]。

本研究采用 TUG 改良实验, 标准 TUG 实验是一种简单、定量和客观的评估帕金森病运动障碍的方法, 联合 SS-180 实验能显著提高 PD 患者运动能力的检验敏感性[11]。本研究结果显示两组患者治疗后 UPDRS-III 量表评分均较前降低, 与对照组相比, rTMS 组患者治疗后 TUGT、TT 等参数明显减少, 提示 rTMS 刺激双侧 DLPFC 区域能够改善运动功能, 尤其是步行能力, 对照组同样可以改善 UPDRS-III 评分, 推测 UPDRS-III 量表包括手部震颤及步行功能等 14 个评分项目, 对照组的处理夜可以一定程度上改善 UPDRS-III 量表评分, 而 rTMS 对步行功能改善作用较大[32] [33] [34]。本研究表明双侧 DLPFC 高频 rTMS 能改善 PD 患者的步行能力。曾有研究显示 rTMS 除了直接刺激 DLPFC 之外, 还可以投射至多

个皮层、皮层下网络(ACC、SMA)、丘脑和小脑的遥远区域的激活,影响多巴胺能神经元,间接改善更大范围的认知及运动障碍[35] [36] [37]。本研究发现双侧 DLPFC 靶点 rTMS 能改善 PD 患者的步行能力,推测其运动改善机制可能是皮质刺激可能通过皮质-皮质下投射对皮质下脑结构(如基底神经节及运动皮层)等远隔部位产生兴奋影响[35],或激发前额叶更多的认知潜力和资源,步行能力的改善可能是前额叶脑网络功能改善的一部分,需要更大样本以及功能影像学研究进行证实。

本研究存在一定的局限性。首先,为单中心研究,样本量小,对照组未行假刺激治疗,可能存在一定的研究偏倚。其次,本研究主要评估 DLPFC 高频 rTMS 对 PD 患者步行功能的影响,未对患者治疗前后认知功能的变化进行评估比较,有待于将来进一步探讨认知功能改善与步行能力改善之间的关系。

5. 结论

综上所述,双侧 DLPFC 高频 rTMS 可能是改善 PD 患者整体运动功能,尤其是步行能力的有效刺激靶点和模式。

基金项目

齐鲁卫生与健康领军人才培育工程专项经费(2020-2025);山东省医药卫生科技发展计划(2016WS0639)。

作者贡献声明

周琳与郑亚利为共同第一作者。周琳:视频和量表数据提取及统计分析;郑亚利:病例采集、步态检测及量表评估;于永鹏:研究设计、经费支持、数据分析及指导论文修改等;张淑培:操作经颅磁刺激治疗仪。

参考文献

- [1] Ullah, K.A., Muhammad, A., Muhammad, D., *et al.* (2019) Awareness and Current Knowledge of Parkinson's Disease: A Neurodegenerative Disorder. *International Journal of Neuroscience*, **129**, 55-93. <https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1486837>
- [2] Brauer, S. (2015) Parkinson's Disease. *Journal of Physiotherapy*, **61**, 227. <https://doi.org/10.1016/j.jphys.2015.08.006>
- [3] 宋亚南, 郁金泰, 谭兰. 帕金森病的危险因素及其预防[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(2): 188-192.
- [4] Chen, C., Chen, Q.F., Liu, Y., *et al.* (2020) The Cell Repair Research for Parkinson's Disease: A Systematic Review. *Journal of Neurorestoratology*, **8**, 93-103. <https://doi.org/10.26599/JNR.2020.9040011>
- [5] Huang, H., Chen, L., Chopp, M., *et al.* (2021) The 2020 Yearbook of Neurorestoratology. *Journal of Neurorestoratology*, **9**, 1-12. <https://doi.org/10.26599/JNR.2021.9040002>
- [6] Zhang, Z., Zhang, S., Lui, C., *et al.* (2019) Traditional Chinese Medicine-Based Neurorestorative Therapy for Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Journal of Neurorestoratology*, **7**, 207-222. <https://doi.org/10.26599/jnr.2019.9040026>
- [7] Bologna, M., Merola, A., Ricciardi, L., *et al.* (2020) Editorial: Innovative Technologies and Clinical Applications for Invasive and Non-Invasive Neuromodulation: From the Workbench to the Bedside. *Frontiers in Neurology*, **10**, 1350. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01350>
- [8] 吴秀玲, 陈光东, 汪庆, 等. 重复经颅磁刺激对轻中度阿尔茨海默病患者生命质量的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(2): 97-101.
- [9] 吕伟, 李美花, 刘春阳, 等. 不同频率重复经颅磁刺激治疗老年精神分裂症患者临床研究[J]. 中国医师进修杂志, 2020, 43(2): 97-100.
- [10] 宁耀超, 孙辉. 低频重复经颅磁刺激对急性脑梗死患者运动功能恢复的影响[J]. 中国医师进修杂志, 2013, 36(12): 30-33.
- [11] Kim, M.S., Chang, W.H., Cho, J.W., *et al.* (2015) Efficacy of Cumulative High-Frequency rTMS on Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Restorative Neurology and Neuroscience*, **33**, 521-530. <https://doi.org/10.3233/RNN-140489>

- [12] Lattari, E., Costa, S.S., Campos, C., *et al.* (2017) Can Transcranial Direct Current Stimulation on the Dorsolateral Prefrontal Cortex Improves Balance and Functional Mobility in Parkinson's Disease? *Neuroscience Letters*, **636**, 165-169. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.019>
- [13] Holtzer, R., Epstein, N., Mahoney, J.R., *et al.* (2014) Neuroimaging of Mobility in Aging: A Targeted Review. *Journals of Gerontology Series A—Biological Sciences and Medical Sciences*, **69**, 1375-1388. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu052>
- [14] Hamacher, D., Herold, F., Wiegel, P., *et al.* (2015) Brain Activity during Walking: A Systematic Review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **57**, 310-327. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.08.002>
- [15] Forogh, B., Rafiei, M., Arbabi, A., Motamed, M.R., Madani, S.P. and Sajadi, S. (2017) Repeated Sessions of Transcranial Direct Current Stimulation Evaluation on Fatigue and Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease. *Neurological Sciences*, **38**, 249-254. <https://doi.org/10.1007/s10072-016-2748-x>
- [16] 帕金森病统一评分量表[J]. 现代神经疾病杂志, 2002, 2(5): 277.
- [17] 祁萌萌, 杨改清, 张晓艺, 等. 磁共振波谱分析与帕金森病患者 Hoehn & Yahr 分级的相关性研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(7): 1339-1343.
- [18] 商苏杭, 王敬谊, 张彬艳, 等. 年龄和受教育年限与简易精神状态量表评分的非线性相关关系: 一项以西安市鄠邑区 40 岁及以上农村人群为基础的横断面调查[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(5): 788-794, 806.
- [19] Dagan, M., Herman, T., Mirelman, A., *et al.* (2017) The Role of the Prefrontal Cortex in Freezing of Gait in Parkinson's Disease: Insights from a Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Exploratory Study. *Experimental Brain Research*, **235**, 2463-2472. <https://doi.org/10.1007/s00221-017-4981-9>
- [20] Tremblay, C., Monetta, L., Langlois, M., *et al.* (2016) Intermittent Theta-Burst Stimulation of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex to Promote Metaphor Comprehension in Parkinson Disease: A Case Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **97**, 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2015.09.002>
- [21] Snijders, A.H., Haaxma, C.A., Hagen, Y.J., *et al.* (2012) Freezer or Non-Freezer: Clinical Assessment of Freezing of Gait. *Parkinsonism & Related Disorders*, **18**, 149-154. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2011.09.006>
- [22] Roseberry, T., Lee, A., Lalive, A., *et al.* (2016) Cell-Type-Specific Control of Brainstem Locomotor Circuits by Basal Ganglia. *Cell*, **164**, 526-537. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.037>
- [23] Haynes, W.A. and Haber, S.N. (2013) The Organization of Prefrontal-Subthalamic Inputs in Primates Provides an Anatomical Substrate for Both Functional Specificity and Integration: Implications for Basal Ganglia Models and Deep Brain Stimulation. *Journal of Neuroscience*, **33**, 4804-4814. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4674-12.2013>
- [24] Jang, S.H. and Kwon, Y.H. (2019) Neuroimaging Characterization of Recovery of Impaired Consciousness in Patients with Disorders of Consciousness. *Neural Regeneration Research*, **14**, 1202-1207. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.251299>
- [25] Herz, D.M., Siebner, H.R., Hulme, O.J., *et al.* (2014) Levodopa Reinstates Connectivity from Prefrontal to Premotor Cortex during Externally Paced Movement in Parkinson's Disease. *Neuroimage*, **90**, 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.023>
- [26] 廖珍珍, 袁良津, 唐向阳, 等. 高频重复经颅磁刺激对早期帕金森病轻度认知功能障碍的疗效观察[J]. 临床神经病学杂志, 2021, 34(1): 32-36.
- [27] 张嘉丽, 陶红梅, 陈笑容. 渐进式康复护理对帕金森病患者不良情绪及运动功能恢复的影响[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(5): 43-45.
- [28] Shang, Y.Q., Xie, J. and Peng, W. (2018) Network-Wise Cerebral Blood Flow Redistribution after 20 Hz rTMS on Left Dorso-Lateral Prefrontal Cortex. *European Journal of Radiology*, **101**, 144-148. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2018.02.018>
- [29] 吴少璞, 李学, 祁亚伟, 等. 重复经颅磁刺激联合康复训练改善帕金森病运动及非运动症状的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019(5): 338-343.
- [30] 张丽, 李富慧, 许鹏飞. 重复经颅磁刺激联合康复训练治疗帕金森病患者的效果[J]. 中国民康医学, 2020, 32(21): 57-59.
- [31] Randver, R. (2018) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Dorsolateral Prefrontal Cortex to Alleviate Depression and Cognitive Impairment Associated with Parkinson's Disease: A Review and Clinical Implications. *Journal of the Neurological Sciences*, **393**, 88-99. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.08.014>
- [32] 乔娜, 燕铁斌, 卢健军, 等. 经颅直流电刺激对帕金森病早期患者步行功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(7): 509-512.
- [33] Maidan, I., Nieuwhof, F., Bernad-Elazari, H., *et al.* (2016) The Role of the Frontal Lobe in Complex Walking among

-
- Patients with Parkinson's Disease and Healthy Older Adults: An fNIRS Study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, **30**, 963-971. <https://doi.org/10.1177/1545968316650426>
- [34] Xia, X., Liu, Y., Bai, Y., *et al.* (2017) Long-Lasting Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Modulates Electroencephalography Oscillation in Patients with Disorders of Consciousness. *Neuroreport*, **28**, 1022-1029. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000886>
- [35] 罗鸿波, 包章丽, 邱婷婷. 重复经颅磁刺激对急性期脑梗死患者生活质量及皮层兴奋性的影响[J]. 当代医学, 2020, 26(36): 84-86.
- [36] 王东, 吴佳慧, 任原玉. 高频重复经颅磁刺激对帕金森合并抑郁患者的临床疗效分析[J]. 国际精神病学杂志, 2021, 48(1): 65-69.
- [37] Cole, E.J., Stimpson, K.H., Bentzley, B.S., *et al.* (2020) Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression. *American Journal of Psychiatry*, **177**, 716-726. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19070720>