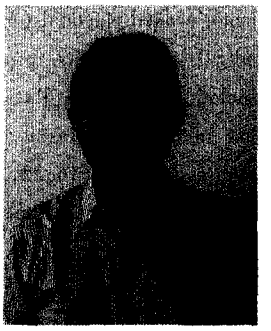
论　著

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001263



利用配对关联刺激检测帕金森病患者感觉运动整合功能的变化

蒋曼丽，侯鹏飞，任翠萍，冯爱君，许友清，刘　颖，陈先文
（安徽医科大学第一附属医院神经内科，合肥　230022）

【摘　要】**目的**：研究早期和中晚期帕金森病（Parkinson's disease，PD）患者运动皮层兴奋性以及感觉运动整合功能变化情况，早期和中晚期 PD 患者感觉运动整合功能是否存在差异。**方法**：研究对象为 PD 患者 16 例，分为早期 PD 组（PD-E，n=10）、中晚期 PD 组（PD-L，n=6）和正常对照组（n=10）。采用经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation，TMS）刺激运动皮层，在对侧拇短展肌产生运动诱发电位（motor evoked potential，MEP），记录静息运动阈值（resting motor threshold，RMT）、静息期（silent period，SP）、强度反应曲线比较 3 组背景运动皮层兴奋性。运用配对关联刺激（paired associative stimulation，PAS）技术观察外周正中神经感觉传入对 TMS 诱发的拇短展肌 MEP 幅度影响，分析感觉运动整合功能变化。将正中神经电刺激与对侧运动皮层 TMS 组成 PAS 作为条件刺激（PAS 间隔 16、20、24、28、100、200 ms），将单一 TMS 刺激作为非条件刺激。分别记录不同刺激间隔条件刺激和非条件刺激拇短展肌 MEP，以条件刺激 MEP 幅度与非条件刺激 MEP 幅度比值（MEP'）表示外周感觉传入对 MEP 幅度影响。**结果**：PD-E 组及 PD-L 组 RMT 均低于正常对照组且差异具有统计学意义（P<0.05），PD-E 组与 PD-L 组 2 组之间 RMT 无统计学差异（P>0.05）；PD-L 组 SP 小于正常对照组（P<0.05），PD-E 组 SP 与正常对照组比较差异无统计学意义（P>0.05）。3 组强度反应曲线均表现为 MEP 波幅随刺激强度递增而递增，TMS 刺激强度自 130%RMT 增长至 150%RMT 时，PD-L 组 MEP 波幅均小于其余 2 组且差异具有统计学意义（均 P<0.05）。PAS 实验显示 3 组 MEP' 随着 PAS 的 ISI 值不同而变化（MEP'>1 或 MEP'<1）。ISI 为 24 ms 时，PAS 对 PD-L 组则呈现易化效应[MEP'：(1.71 ± 0.67)]，正常对照组 MEP 波幅无明显影响[MEP'：(0.98 ± 0.40)]，在 PD-E 组呈现轻度抑制效应[MEP'：(0.75 ± 0.44)]，PD-L 组 MEP' 与其余 2 组比较具有统计学差异（均 P<0.05），提示 ISI 为 24 ms 时中晚期 PD 患者外周感觉传入对运动皮层抑制效应减弱并发生反转。ISI 为 200 ms 时，正常对照组和 PD-E 组 PAS 对 MEP 波幅呈现易化效应[MEP' 分别为(1.37 ± 0.66)、(1.35 ± 0.64)]，PD-L 组则呈现抑制效应[MEP'：(0.84 ± 0.35)]，但 MEP' 3 组间无统计学差异（P>0.05）。PD-E 组与正常对照组 PAS 对 MEP 波幅的影响类似，各 ISI 对应 MEP' 无统计学差异。**结论**：配对关联刺激随刺激间隔不同对诱发运动电位波幅有易化或抑制效应，早期 PD 患者外周感觉传入对运动皮层兴奋性的影响与正常人比较差异不显著，中晚期 PD 患者 24 ms 短潜伏期传入抑制效应减弱并反转为兴奋效应，提示其感觉运动整合功能存在紊乱。

【关键词】帕金森病；配对关联刺激；运动诱发电位；感觉运动整合
【中图分类号】R742.5　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2017-04-27

Changes of sensorimotor integration detected by paired associative stimulus in patients with Parkinson's disease

Jiang Manli, Hou Pengfei, Ren Cuiping, Feng Aijun, Xu Youqing, Liu Ying, Chen Xianwen
(Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University)

【Abstract】***Objective***: To study whether the motor cortex excitability and the sensorimotor integration function are differentially affected in patients with Parkinson's disease (PD) in early stage in relative to mid-late stage. ***Methods***: Sixteen patients with PD were divided into early course group (PD-E, n=10) and middle-late course (PD-L, n=6) according to Hoen/Yahr scale; 10 normal healthy volunteers were included as the normal control group. Transcranial magnetic stimulation (TMS) was applied on the hand area of the cerebral motor cortex, and

作者介绍：蒋曼丽，Email：dyjiangmanlil@126.com，研究方向：帕金森病。
通信作者：陈先文，教授、主任医师，硕导，安徽医科大学第一附属医院神经内科副主任。主要研究帕金森病及运动障碍疾病，Email：chxwmail@aliyun.com。
基金项目：安徽省自然科学基金资助项目（编号：1608085MH170）；安徽高校自然科学研究资助项目（编号：KJ2015A138）。
优先出版：http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20170516.1120.008.html（2017-05-16）

motor evoked potentials (MEPs) on the contralateral were recorded by surface electrodes. The resting motor threshold (RMT), silent period (SP) and intensity-response of MEP were measured in each group to assess the background excitability of motor cortex. Paired associative stimulation (PAS), which comprised of electrical stimulation of contralateral median nerve and TMS at defined interstimulus interval (ISI), was used to analyze the influence of sensory input to motor cortex output and the sensorimotor integration function. PAS at serial ISI (16, 20, 24, 28, 100, 200 ms) were delivered at contralateral median nerve and motor cortex and the amplitudes of MEPs on abductor pollicis brevis were measured as the conditioned-stimulus MEPs, and the amplitudes of MEPs induced by TMS without associative sensory input were also measured as the unconditioned-stimulus MEPs. The ratio of MEPs of conditioned-stimulus and unconditioned-stimulus, defined as MEP', was used to analyze the effects of sensory input to motor cortex excitability and sensorimotor integration. ***Results***: Both PD-E group and PD-L group showed lower RTMs than the control group ($P<0.05$), while the RTMs between PD-E group and PD-L group were not significantly different ($P>0.05$). The SP of PD-L group, not PD-E group was significantly shorter than that of the control group ($P<0.05$); SP between PD-E group and PD-L group was not significantly different ($P>0.05$). In intensity-response study of TMS-MEP, the MEP amplitudes were increased with the escalation of the magnetic stimulation intensity in all the groups, however, the TMS-MEP amplitude was significantly less in PD-L group than in PD-E group and normal control group when the TMS intensity increased from 130% RMT to 150% RMT ($P<0.05$). In PAS test, the MEP' fluctuated in response to PAS of various ISI (MEP'>1 or<1). PAS with ISI of 24 ms has no obvious effect in normal control group [MEP': (0.98 ± 0.40)], slight inhibitory effect in PD-E group [MEP': (0.75 ± 0.44)], facilitative effect in PD-L group [MEP': (1.71 ± 0.67)]; MEP' of PD-L group was significantly higher than that of the other two groups (both $P<0.05$), suggesting that the inhibitory effect of sensory input on motor cortex was reduced and even reversed in late stage PD patients. PAS with ISI of 200 ms showed facilitative effects on amplitude of MEP in both normal control group [MEP': (1.37 ± 0.66)] and PD-E group [MEP': (1.35±0.64)] and inhibitory effects on amplitude of MEP in PD-L group [MEP': (0.84 ± 0.35)], however, the differences of MEP' were not statistically significant among the three groups ($P>0.05$). Effects of PAS on the amplitudes of MEP were similar between PD-E group and normal control group, the MEP' related to serial ISI PAS was not statistically different between the two groups ($P>0.05$). ***Conclusion***: PAS with various ISI may have facilitative or inhibitory effects on the amplitudes of MEP. The impacts of peripheral sensory input on motor cortex excitability are not significantly affected in early stage PD patients compared to normal controls, the short latency afferent inhibition at ISI of 24 ms observed in early stage PD patients was remarkably reduced and even reversed in mid-late stage PD patients, indicating that the sensorimotor integration function is disrupted in mid-late stage PD.

【Key words】Parkinson's disease; paired associative stimulation; motor evoked potentials; sensorimotor integration

感觉信息在运动程序的制定和执行机制中有重要地位。运动皮层、感觉联络皮层、小脑、基底节参与感觉运动整合，感觉运动功能失调包括过多的和错误的信号传入、错误的中枢加工以及引起特异运动程序的输入-输出环路失匹配。神经生理研究和动物实验研究均提示帕金森病（Parkinson's disease，PD）患者感觉运动整合功能存在异常[1-7]。配对关联刺激（paired associative stimulation，PAS）是一种研究外周感觉传入对运动皮层兴奋性影响研究技术[8-9]，PAS 由周围神经电刺激和大脑运动皮质区的经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation，TMS）组成，在特定的时间间隔内，外周肌电刺激会影响 TMS 诱发运动诱发电位（motor evoked potential，MEP）波幅，可用于研究感觉信息的传入对运动诱发电位产生了影响，分析皮层感觉运动整合功能。依据两者刺激时间间隔（interstimulation interval，ISI）不同，PAS 对运动皮层呈现抑制或易化效应。正常人 ISI 在 20~50 ms 时 PAS 呈现抑制效应被称作短潜伏期传入抑制（short-latency afferent inhibition，SAI），在 100~200 ms 呈现抑制效应被称作长潜伏期传入抑制（long-latency afferent inhibition，LAI）。SAI 及 LAI 与皮层感觉运动整合功能有关，通过 PAS 技术研究 SAI 及 LAI 的变化可分析 PD 患者的感觉运动整合功能是否存在异常。有研究[3]报道 PD 患者 SAI 和 LAI 减弱，但早期 PD 和中晚期PD 患者是否存在差异尚未见研究报道。本实验采用 PAS 技术观察外周感觉传入对 TMS 诱发运动电位的影响来分析皮层感觉运动整合功能，并分析早期 PD患者与中晚期 PD 患者感觉运动整合功能是否存在差异。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究纳入帕金森病患者 16 例，年龄、性别相匹配正常健康志愿者 10 例。PD 的诊断标准按照英国帕金森协会脑库诊断标准[10]及 2006 年中国帕金森病诊断标准[11]。正常对照组志愿者均予完善神经系统体检及颅脑 CT 检查，排除其他神经系统相关病变。

以上所有受试者均需排除 TMS 检查禁忌，如严重心脏疾病、体内有金属植入物、有颅内压增高者、癫痫患者、孕妇儿童以及不能配合完成实验操作的个体。所有试验对象均提前告知试验过程及签署知情同意书。

1.2 临床资料收集

临床资料的收集包括性别、年龄、患病病程、Honhn/Yahr 分级、药物使用情况，参照文献计算左旋多巴等效剂量[12]。采用简易精神状态检查量表（*minimum mean-square error*，MMSE）进行认知功能评价，帕金森病评分量表（unified Parkinson's disease rating scale，UPDRS）第三部分进行运动部分评价。在入选的 16 例帕金森病患者，按 Honhn/Yahr 分级将 1~2.5 级归为 PD-E 组（n=10），3~5 级归为 PD-L 组（n=6）[13]。所有实验过程均在患者的“开期”完成。考虑到早期帕金森病患者可只存在单侧症状，故而以下所有实验过程均在患者有症状的一侧或症状较重的一侧完成。

1.3 经颅磁刺激运动诱发电位记录

受试者坐位，前臂稍屈曲放置于软垫上，保持被检肌肉处于放松状态。用干燥棉质头套将受试者头发固定。用 MagPro R30 磁刺激系统（Dantec 公司）和“8”字型刺激线圈 MCF-B65 刺激大脑运动皮层，磁刺激的最大输出量为 2.0 T；周围神经电刺激及肌电信号的收集由 keypoint 肌电图仪（Dantec 公司）完成。将黏性表面电极固定于拇短展肌表面进行记录，增益为 50 μV/cm，扫描速度为 30 ms/cm。

静息运动阈值（resting motor threshold，RMT）的确定：在支配拇短展肌的运动皮层最佳刺激点（Cz 点旁开 2~3 cm处）用 30%最大强度开始刺激，并以 2%的强度递增，直至恰好能在每 10 次刺激中至少有 5 次波幅>50 μV 的 MEP，此时的刺激强度即为 RMT。

静息期（silent period，SP）：嘱患者做轻微背屈大拇指动作使拇短展肌轻微收缩，用 150%RMT 强度刺激，分析肌电活动一过性中止时间，即为 SP。

刺激强度反应曲线：调整 TMS 刺激强度，自阈值开始每次增加 10%，即设置 TMS 刺激强度为即为 110%RMT、120% RMT，直至 150%RMT，记录 MEP，不同刺激强度与 MEP 幅度（峰-峰值）的关系即为刺激反应曲线。

1.4 配对关联刺激运动诱发电位记录分析

将正中神经表面电刺激器置于右手腕关节处，负极为近心端，调整肌电刺激强度，使得拇短展肌微收缩，此时的肌电刺激强度为 E；将“8”字型线圈置于头皮置于拇短展肌最佳刺激位点，调整 TMS 刺激强度为 T，使其可引出约 1 mV MEP，此条件诱发的是非条件刺激 MEP。连接肌电图仪与经颅磁刺激仪器，并设置为以肌电刺激信号触发 TMS 刺激。调整肌电刺激与 TMS 磁刺激的时间间隔分别为 16、20、24、28、100、200 ms，以设定的 TMS 强度 T 及肌电刺激 E 刺激诱发基线 MEP（非条件刺激 MEP），再以不同刺激间隔配对刺激诱发 MEP（条件刺激 MEP），每个时间间隔随机重复 10 次，每次刺激之间至少间隔 10 s，记录此时的 MEP 幅度为条件刺激 MEP 幅度，结果以 MEP'（条件刺激 MEP/非条件刺激 MEP）表示。

1.5 统计分析

使用 SPASS 19.0 统计软件进行统计数据处理。定量资料用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。组间定性资料采用确切概率法，PD 组与正常对照组定量资料比较采用独立样本 t 检验，PD-E、PD-L 正常对照组及三者之间多重比较采用重复测量方差分析，以 ISI 作为重复测量变量，以组别作为组间变量。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 一般临床资料

PD-E 组、PD-L 组以及正常对照组 3 组受试者之间性别、年龄、MMSE 评分均无统计差异。PD-L 组 H/Y 分期评分、UPDRS Ⅲ评分及 LED 明显高于 PD-E 组，PD-E 组与 PD-L 组之间病程比较差异无统计学意义。

2.2 MEP 静息运动阈值、静息期、强度反应曲线

2.2.1 静息运动阈值 PD-E 组、PD-L 组及正常对照组 RMT 分别为(45.00 ± 3.09)%、(42.00 ± 1.41)%和(49.90 ± 4.33)%，

表 1 人口学和临床资料特征

Tab.1 Demographic and clinical details

组别	性别（男，n，%）	年龄（岁）	MMSE	病程	H/Y分级	UPDRS Ⅲ	LED（L-DA，mg）
PD-E（n=10）	6（66.7）	57.60 ± 10.30	27.20 ± 2.62	3.00 ± 2.12	1.60 ± 0.61	21.90 ± 13.51	465.00 ± 131.34
PD-L（n=6）	4（57.1）	60.50 ± 9.81	26.66 ± 2.66	5.93 ± 3.97	2.91 ± 0.58	38.33 ± 14.48	657.29 ± 106.98
正常对照组（n=10）	4（40.0）	56.60 ± 6.51	27.40 ± 1.71	-	-	-	-
F/t 值	0.885	0.366	0.191	1.609	4.221	2.295	3.023
P 值	0.426	0.698	0.827	0.130	0.001	0.038	0.009

PD-E 组及 PD-L 组 RMT 均低于正常对照组且差异具有统计学意义（P 值分别为 0.000、0.004），PD-E 组与 PD-L 组之间 RMT 差异无统计学意义（P=0.100）。

2.2.2 静息期 PD-E 组、PD-L 组及正常对照组拇短展肌的 SP 分别为(97.59 ± 28.85)、(78.00 ± 15.72)、(104.30 ± 22.06) ms，PD-L 组 SP 明显低于正常对照组（P=0.044）；PD-E 组与 PD-L 组及正常对照组比较没有统计学意义（PD-E 组与 PD-L 组比较（P=0.126），PD-E 组与正常对照组比较（P=0.535）。

2.2.3 强度反应曲线 3 组受试者波幅及强度反应曲线关系如图 1 所示。采用秩和检验分析，结果显示各组随磁刺激强度增加，相应的 MEP 波幅递增，不同刺激强度对应的 MEP 波幅差异具有统计学意义（H 值分别为 47.715、25.333、52.567，均 P<0.01）。在 TMS 以 RMT、110%RMT、120%RMT 刺激时，PD-L 组 MEP 波幅与 PD-E 组及正常对照组相比差异无统计学意义（均 P>0.05）；以 130%RMT、140%RMT、150%RMT 刺激时，PD-L 组 MEP 波幅均小于 PD-E 组及正常对照组，且差异具有统计学意义（均 P<0.05），PD-E 组与正常对照组相比 MEP 波幅相比无差异（均 P>0.05）。

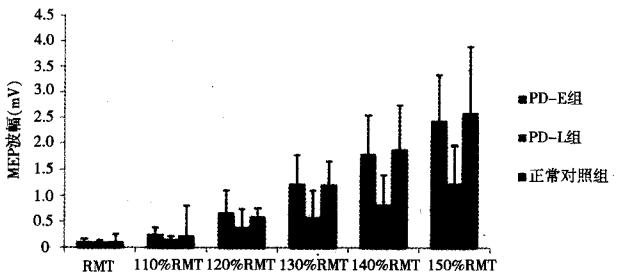


图 1 PD-E 组、PD-L 组和正常对照组 TMS-MEP 强度反应曲线

Fig.1 TMS-MEP intensity-response curve of PD-E, PD-L and the normal control

2.3 配对关联刺激对 MEP 幅度的影响

配对关联刺激对拇短展肌 MEP 幅度的影响见表 2 和图 2。当变更外周肌电刺激与中枢磁刺激之间的 ISI，条件刺激 MEP 波幅与非条件刺激 MEP 波幅比值 MEP'大于 1 或小于 1，表明外周感觉传入时间对运动皮层呈现不同程度的易化或抑制效应。

重复测量方差分析结果显示 3 组间的 MEP'随 ISI 值的变化趋势差异没有统计学意义（P=0.328），表明各组 ISI 递增时外周传入对运动皮层抑制或抑制效应有类似趋势。各组内不同 ISI 对应的 MEP'之间总体存在统计学差异（P<0.05），组间不同 ISI 对应的 MEP'总体也存在统计学差异（P<0.05）。正常对照组与 PD-E 组不同 ISI 配对关联刺激对 MEP 波幅的影响类似，MEP'在 ISI 为 28 ms 和 200 ms 时大于 1（ISI 为 200 ms 时较大），提示在上述 ISI 配对关联刺激对 MEP 波幅有易化作用；其余 ISI（16、20、24、100 ms）MEP'均小于 1（在 ISI 为 100 ms 时最小），提示配对关联刺激对 MEP 波幅有抑制效应，在 ISI 为 100 ms 时抑制效应最明显。PD-L 组 ISI 为 24 ms 和 28 ms 时 MEP'大于 1（ISI 为 28 ms 时较大），其余各 ISI（16、20、100、200 ms）MEP'均小于 1（在 ISI 为 100 ms 时最小）。组间比较显示，PD-L 组在 ISI 为 24 ms 和 200 ms 时 PAS 对 MEP 波幅影响在与其他 2 组不同。ISI 为 24 ms，PAS 对正常对照组 MEP 波幅影响不大，对 PD-E 组 MEP 波幅有轻度抑制效应，对 PD-L 组则呈易化效应，PD-L 组 MEP'显著高于正常对照组和 PD-E 组（均 P<0.05）。在 ISI 为 200 ms 时，虽然正常对照组和 PD-E 组 PAS 对 MEP 波幅具有轻度易化效应，PD-L 组 PAS 对 MEP 波幅具有轻度抑制效应，但 3 组间 MEP'无统计学差异（P>0.05）。

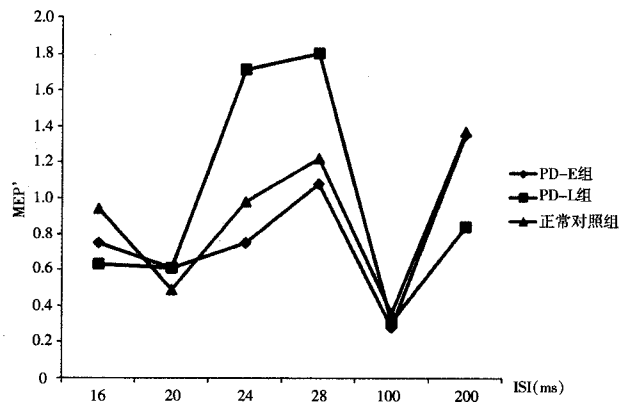


图 2 配对关联刺激对 MEP 幅度的影响

Fig.2 Effects of paired associative stimulation on MEP amplitudes

表 2 配对关联刺激对 MEP 幅度的影响

Tab.2 Effects of paired associative stimulation on MEP amplitudes

MEP'	ISI（ms）						F 值[a]	P 值[a]
	16	20	24	28	100	200		
PD-E组（n=10）	0.75 ± 0.38	0.61 ± 0.29	0.75 ± 0.44	1.08 ± 0.56	0.28 ± 0.11	1.35 ± 0.64	11.224	0.002
PD-L 组（n=6）	0.63 ± 0.19	0.61 ± 0.35	1.71 ± 0.67	1.80 ± 0.94	0.31 ± 0.15	0.84 ± 0.35	11.015	0.000
正常对照组（n=10）	0.94 ± 0.28	0.49 ± 0.23	0.98 ± 0.40	1.22 ± 0.61	0.36 ± 0.17	1.37 ± 0.66	10.573	0.000
F 值[b]	1.905	0.601	7.717	2.230	0.681	1.667		
P 值[b]	0.172	0.557	0.003	0.130	0.516	0.211		

注：a，组内不同 ISI 比较的统计量；b：不同 ISI 组间比较的统计量

3 讨 论

多巴胺缺乏引起的基底节抑制性输出增加及运动皮层适应性改变均会导致 PD 运动皮层兴奋抑制活动异常。MEP 阈值、SP 及强度反应曲线均被视为反映运动皮层兴奋性的指标。对 PD 患者的 RMT 报道不一，有些研究[14-16]认为 PD 患者 RMT 降低，亦有研究[17]报道与正常人无差异，这种差异可能与研究对象的病程及药物治疗剂量有关，早期未经药物治疗的 PD 患者 RMT 降低[18]，而晚期患者 RMT 可接近正常[19]。本研究结果显示 PD 患者 RMT 较正常降低，提示静息状态下 PD 患者主要运动区兴奋性升高。一般认为 SP 反映了运动皮层抑制功能，可能与 GABAB 能突触抑制有关，多数研究报道[20]认为 PD 患者 SP 缩短，本研究发现中晚期 PD 患者 SP 较正常对照缩短，而早期患者与正常对照之间无统计差异。MEP 刺激强度波幅反应曲线反映的运动皮层刺激中心及周边神经元的兴奋募集反应，一般 MEP 幅度随着刺激强度增大而增大，已有研究报道 PD 患者的 MEP 强度反应曲线与正常人类似[21]。本研究结果显示早期 PD 患者的 MEP 募集反应与正常对照组类似，中晚期 PD 患者 MEP 增幅不如正常人显著，提示中晚期 PD 患者运动皮层周边神经元的兴奋性降低，可能与适应性可塑性变化有关[22]。

有不少研究[1-7]提示感觉传入异常及感觉运动整合异常在 PD 运动功能紊乱发生机制中起重要作用。例如 PD 患者感觉诱发电位 N30 成分被认为受到辅助运动区感觉运动整合效应的影响，PD 患者 N30 幅度减小[23]，提示感觉运动整合功能异常；还有外周感觉传入在正常人对运动诱发电位幅度具有抑制效应，在 PD 患者这种抑制效应减弱甚至变为易化效应[24]。

本研究利用正中神经电刺激与经颅磁刺激组成的配对关联刺激，通过观察配对刺激对 MEP 波幅的影响分析外周感觉传入对运动皮层兴奋性的影响，间接观察外周感觉信息在运动皮层整合功能变化。研究结果显示外周感觉传入对运动皮层的作用受配对刺激时间间隔及研究对象的影响。ISI 在 20 ms 时 3 组 MEP' 均<1，提示外周感觉传入对运动皮层具有抑制效应，这种抑制效应即短潜伏期传入抑制。ISI 逐渐增加至 24 ms 及 28 ms 时，外周刺激对运动皮层的抑制作用逐渐减弱，其中 PD-E 及正常对照组的 MEP' 恢复至 1 附近，而 PD-L 组 MEP' 达到 1.7 以上，提示此时外周刺激对运动皮层的影响表现为易化作用。组间比较显示当 ISI 为 24 ms 时，PD-L 组 MEP' 高于正常对照组和 PD-E 组，正常对照组和 PD-E 组 MEP' 无统计差异，提示中晚期 PD 短潜伏传入抑制减弱，逆转为易化效应，而早期 PD 组短潜伏传入抑制与正常人无显著差异。在 ISI 为 100 ms 时 3 组 MEP' 均达到最小，提示此时外周感觉传入对运动皮层均呈现抑制效应，这一效应符合长潜伏期传入抑制。当 ISI 为 200 ms 时，正常对照组与早期 PD 组 MEP' 较为接近，外周感觉传入对运动皮层呈现轻度易化效应，而中晚期 PD 组呈现轻度抑制效应，不过 3 组 MEP' 无统计学差异。综上所述，本研究显示早期 PD 患者与正常对照组外周感觉传入对运动皮层 MEP 波幅影响无统计学差异，中晚期 PD 患者短潜伏期传入抑制显著减弱，在 ISI 为 24 ms 外周感觉传入对运动皮层的影响由抑制效应反转为易化效应。上述结果提示中晚期 PD 患者运动皮层感觉运动整合功能发生了变化，而早期 PD 患者与正常对照差异不显著。

尽管外周感觉传入在感觉运动皮层整合的确切机制尚不清楚，但大致加工过程包括感觉信息传递至后顶叶感觉联络皮层，联络皮层发出联络纤维至主要运动区、前运动区、辅助运动区等不同运动脑区，在这些脑区进行整合影响运动计划的制定及执行，最终通过主要运动皮层的输出变化影响运动功能。PD 患者感觉运动整合功能改变详细机制虽然不甚明了，但可能与主要运动区、辅助运动区、前运动区等兴奋性改变有关，TMS、功能神经影像及电生理研究[25]显示早期 PD 患者主要运动区（M1）及前运动皮层（premotor cortex，PMC）兴奋性增高，而辅助运动区（supplementary motor area，SMA）和背外侧前额叶（dorsolateral prefrontal cortex，DLPFC）兴奋性降低，M1 及 PMC 兴奋性增高可能是对基底节-丘脑-皮层环路对运动皮层易化效应减弱的一种代偿性反应，这种异常运动皮层兴奋性改变会影响感觉运动整合功能。这种适应性改变随着病情进展和药物治疗而变化，多巴胺能药物治疗可使上述运动皮层兴奋抑制紊乱得到纠正[26]。例如早期 PD 患者的 SP 缩短，短间隔皮层内抑制（short interval cortex inhibition，SICI）减弱，随着病情进展及药物相关的运

动并发症出现，SP 逐渐延长甚至超过正常人[27]，SICI 也会恢复到正常水平[3]。中晚期 PD 患者发生异动症也可能与这种运动皮层兴奋性的适应性改变有关。1项研发现 PD 患者手指感觉神经刺激对运动诱发电位的易化作用与病情严重程度相关[28]。本研究显示感觉运动整合异常在中晚期 PD 患者，而早期患者与正常对照比较差异不显著。造成这种差异的机制除了病情严重程度不同外，可能与皮层兴奋性对药物治疗的适应性代偿有关。

本研究仍存在一定的不足，例如所纳入的 PD-E 组及 PD-L 组样本量较小，没有排除抗帕金森病药物使用与否以及不同药物治疗方案对皮层兴奋性及感觉运动整合功能的影响。

参 考 文 献

[1] Conte A, Khan N, Defazio G, et al. Pathophysiology of somatosensory abnormalities in Parkinson disease[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9(12): 687-697.

[2] Zia S, Cody F, O'Boyle D. Joint position sense is impaired by Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2000, 47(2): 218-228.

[3] Sailer A, Molnar GF, Paradiso G, et al. Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease[J]. Brain, 2003, 126(Pt8): 1883-1894.

[4] Vaugoyeau M, Hakam H, Azulay JP. Proprioceptive impairment and postural orientation control in Parkinson's disease[J]. Hum Mov Sci, 2011, 30(2): 405-414.

[5] Palomar FJ, Conde V, Carrillo F, et al. Parieto-motor functional connectivity is impaired in Parkinson's disease[J]. Brain Stimul, 2013, 6(2): 147-154.

[6] Cremers J, D'Ostilio K, Stamatakis J, et al. Brain activation pattern related to gait disturbances in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2012, 27(12): 1498-1505.

[7] Shine JM, Matar E, Ward PB, et al. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease[J]. Brain, 2013, 136(Pt4): 1204-1215.

[8] Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, et al. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation[J]. Brain, 2000, 123(Pt3): 572-584.

[9] Castel-Lacanal E, Marque P, Tardy J, et al. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in the recovery phase of stroke patients[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2009, 23(4): 366-372.

[10] Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, et al. What features improve the accuracy of clinical diahnosis in Parkinson's diease: a clinicopathologic study[J]. Neurology, 1992, 42(6): 1142-1146.

[11] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病的诊断[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(6): 408-409.

[12] 王 刚, 周海燕, 郑 沟, 等. 帕金森病患者抗帕金森病药物应用情况的调查研究[J]. 临床神经病杂志, 2006, 19(5): 336-338.

[13] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第三版)[J]. 药学与临床研究, 2014, 22(4): 428-433.

[14] Andresen PA, Egelund R, Petersen H, et al. The plasminogen activation system in tumor growth, invasion and metastasis[J]. Cell Mol Life Sci, 200, 57(1): 25-40.

[15] Park J, Chang WH, Cho JW, et al. Usefulness of transcranial magnetic stimulation to assess motor function in patients with parkinsonism [J]. Ann Rehabil Med, 2016, 40(1): 81-87.

[16] Tremblay F, Tremblay LE. Cortico-motor excitability of the lower limb motor representation: a comparative study in Parkinson's disease and healthy controls[J]. Clin Neurophysiol, 2002, 113(12): 2006-2012.

[17] 邹 扬, 胡勇博, 高 颖, 等. 长病程帕金森病患者的运动诱发电位研究[J]. 诊断学理论与实践, 2016, 15(2): 124-127.

[18] 康君芳, 张宝荣, 尹厚民, 等. 初发帕金森病患者运动诱发电位研究[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2009, 16(3): 174-178.

[19] 贺 娟, 孙丽君, 王 威, 等. 帕金森病模型大鼠经颅磁刺激运动诱发电位皮层阈值的研究[J]. 临床神经电生理学杂志, 2007, 16(6): 323-326.

[20] Cantello R, Gianelli M, Civardi C, et al. Magnetic stimulation: the silent period after the motor evoked potential[J]. Nenrology, 1992, 42(10): 1951-1959.

[21] 王铭维, 孙秀巧, 顾 平, 等. 低频重复经颅磁刺激对帕金森病患者运动功能及皮质兴奋性的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2009, 31(8): 529-533.

[22] Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation or motor function in Parkinson'S disease patients[J]. Eur J Neurol, 2003, 10(5): 567-572.

[23] Ulivelli M, Rossi S, Pasqualetti P, et al. Time course of frontal somatosensory evoked potentials. Relation to L-dopa plasma levels and motor performance in PD[J]. Neurology, 1999, 53(7): 1451-1457.

[24] Baumer T, Pramstaller PP, Siebner HR, et al. Sensorimotor integration is abnormal in asymptomatic Parkin mutation carriers: a TMS study[J]. Neurology, 2007, 69(21): 1976-1981.

[25] Lindenbach D, Bishop C. Critical involvement of the motor cortex in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(10 Pt 2): 2737-2750.

[26] Spagnolo F, Coppi E, Chieffo R, et al. Interhemispheric balance in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study[J]. Brain Stimul, 2013, 6(6): 892-897.

[27] Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation[J]. Clin Neurophysiology, 2005, 116(2): 244-253.

[28] Tamburin S, Fiaschi A, Idone D, et al. Abnormal sensorimotor integration is related to disease severity in Parkinson's disease: a TMS study[J]. Mov Disord, 2003, 18(11): 1316-1324.

（责任编辑：冉明会）