

· 临床研究 ·

经颅磁刺激对帕金森病运动功能
康复疗效的 Meta 分析

袁海 金露 王小同 任惠明 程英

【摘要】目的 Meta 分析探讨经颅磁刺激对帕金森病运动功能康复的临床应用价值。方法 对 8 篇经颅磁刺激康复帕金森病运动功能的文献进行 Meta 分析,评价其疗效,并探讨其他因素对其疗效的影响。结果 8 篇文献 Meta 分析,其合并效应量 $d = -5.77$, 95% 可信区间 $(-10.65, -0.89)$ 综合显著性检验 $z = 2.32, P < 0.05$, 治疗前、后评分差异具有统计学意义; 5 篇文献中经颅磁刺激与假性刺激对照 Meta 分析,合并效应量 $d = -4.32$, 其 95% 可信区间 $(-6.71, -1.92)$, 综合显著性检验 $z = 3.53, P < 0.001$, 差异具有统计学意义; 两者均提示疗效显著。结论 经颅磁刺激治疗前、后自身对照、真性刺激与假性刺激对照的结果表明, 经颅磁刺激对帕金森病的运动功能康复具有显著的疗效。

【关键词】经颅磁刺激; 帕金森病; 运动功能; Meta 分析

The effects of transcranial magnetic stimulation on motor function in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis YUAN Hai, JIN Lu, WANG Xiao-tong, REN Hui-ming, CHENG Ying. Department of Rehabilitation, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, China
Corresponding author: WANG Xiao-tong, Email: wangxt22@163.com

【Abstract】Objective To explore the effects of transcranial magnetic stimulation (TMS) on motor function in patients with Parkinson's disease (PD) using meta-analysis. Methods Eight comparative studies of the effects of TMS were meta-analyzed. Results The combined studies confirmed a significant difference before and after TMS treatment. Between the experimental and control groups the effect was also highly significant. Conclusion TMS may play an active role in the rehabilitation of motor function for patients with Parkinson's disease.

【Key words】Transcranial magnetic stimulation; Parkinson's disease; Motor function; Meta analysis

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统变性疾病,主要见于老龄人群,男性略多于女性^[1]。临床上主要借助于药物缓解 PD 所引起的运动症状。然而,长期使用抗 PD 药物可能会出现一系列不良反应,如运动失调、精神症状等^[2],使其临床应用受到了一定的限制。经颅磁刺激作为一种促进 PD 运动功能康复的治疗方法,因其具有非侵入性和副作用较少等优点,故越来越受到康复医师的重视。经颅磁刺激可以沿着特定的神经通路到达相应的皮质、皮质下区域发挥其可能的作用,近年来有关报道逐渐增多,但结论并不一致^[3]。本研究应用 Meta 分析方法对以往研究结果进行综合定量评价,进一步探讨经颅磁刺激对 PD 运动功能康复的疗效,为其临床应用提供依据。

资料与方法

一、资料来源

通过计算机检索中国生物医学文献数据库(China biomedical literature database, CBM)、中国知识基础设施工程(China national knowledge infrastructure, CNKI)、万方、维普、PubMed 数据库,并结合参考文献追溯、网上查询([www. baidu. com](http://www.baidu.com); www. google. com)等方法,收集国内外发表的关于经颅磁刺激治疗 PD 的文献。文献检索中文检索词:经颅磁刺激、帕金森病;英文检索词:transcranial magnetic stimulation、TMS 和 Parkinson's disease、PD。

二、语种

中文、英文。

三、文献纳入与排除

纳入标准:①PD 临床诊断明确;②提供治疗前、后 PD 统一评分量表Ⅲ(Unified Parkinson's Disease Rating Scale Ⅲ, UPDRS3)^[1]的评分结果(均数、标准差等);③实验组(真性刺激)与对照组(假性刺激)的分组符合随机分组标准。

排除标准:①实验过程中使用治疗 PD 药物的文献;②重复文献。

四、文献筛选与数据提取

1. 文献筛选:根据文献纳入与排除标准通过阅读

文献标题和摘要进行初筛,阅读全文进行 2 次筛选;文献筛选由 2 名研究者单独完成。

2. 资料提取:从入选的文献中提取的信息包括治疗前、后 UPDRS3 评分结果(分值、均数与标准差);患者临床资料(年龄、性别、病程等);经颅磁刺激参数(频率、强度、脉冲)。

五、统计学分析

1. 采用 Revman 5.0 版软件进行定量 Meta 分析,SPSS 13.0 版软件计算均数、标准差,应用 Meta 分析中连续变量(均数)分析方法进行分析。①异质性检验(Q):应用卡方检验,若 $P > 0.05$,则表明各研究间同质,支持固定效应模型分析;若 $P \leq 0.05$,则表明各研究间异质,使用随机效应模型分析。②效应大小:对于固定效应模型计算合并效应,对于随机效应模型计算加权平均效应,用 d 表示。本研究采用标准化均数差值(standardized mean difference, SMD)求效应。③计算效应:计算 95% 可信区间(confidence interval, CI)并做统计推断,当 95% CI 不包括零时,效应大小才具有统计学意义^[4-5]。

2.8 篇文献中,我们分析经颅磁刺激治疗前、后的 UPDRS3 评分结果,计算效应合并值及其 95% 的可信区间。

3.5 篇文献中,对真性刺激与假性刺激治疗后 UPDRS3 评分结果进行分析,计算效应合并值及其 95% 的可信区间。

4. 利用漏斗图评估发表偏移。

结 果

一、文献检索

共检索中文 27 篇,外文 114 篇文献,经过 2 次筛选有 8 篇文献符合标准(真、假性刺激随机分组的文献 5 篇),结果见表 1。

表 1 入选文献

作者	出版年份	人数	评定量表
Khedr ^[10]	2003	36	UPDRS3
Fregni ^[14]	2006	42	UPDRS3
Siebner ^[11]	2000	20	UPDRS3
Kim ^[9]	2008	9	UPDRS3
Khedr ^[8]	2007	20	UPDRS3
Benninger ^[7]	2009	9	UPDRS3
张鸿 ^[12]	2005	45	UPDRS3
赵澎 ^[6]	2006	36	UPDRS3

二、质量评价

入选的 8 篇文献中,1 篇文献是两阶段的交叉设计^[6],3 篇文献使用的是前后对照设计^[7-9];5 篇采用随机分组方法^[6,10-13]。

三、Meta 分析

1. 对 8 篇文献中的经颅磁刺激前、后评分结果进行分析,其同质性检验 $\chi^2 = 41.89, P < 0.00001$,具有异质性,使用随机效应模型进行分析;其综合效应合并值为 $d = -5.77, 95\% \text{ CI} (-10.65, -0.89), z = 2.32, P < 0.05$,差异具有统计学意义(表 2)。

表 2 刺激前、后 Meta 分析

作者	样本刺激前(评分)			刺激后(评分)			SMD	95% CI
	量	均数	标准差	量	均数	标准差		
Benninger ^[7]	9	21.1	5.9	21.7	7.4	0.60	0.60	-5.58, 6.78
Fregni ^[14]	21	34.6	15.3	34.0	16.9	-0.60	-0.60	-10.35, 9.15
Khedr ^[10]	19	29.5	9.3	14.8	7.9	-14.70	-14.70	-20.19, -9.21
Khedr ^[8]	20	35.7	11.7	16.1	8.5	-19.55	-19.55	-25.91, -13.19
Kim ^[9]	9	35.0	14.1	32.0	13.4	-3.00	-3.00	-15.71, 9.71
Siebner ^[11]	10	25.4	10.0	18.0	6.3	-7.40	-7.40	-14.73, -0.07
张鸿 ^[12]	30	23.2	11.7	19.1	9.55	-4.19	-4.19	-9.60, 1.22
赵澎(a) ^[6]	18	23.3	7.7	22.3	7.3	-1.00	-1.00	-5.90, 3.90
赵澎(b) ^[6]	18	23.2	7.7	22.6	7.4	-0.60	-0.60	-5.53, 4.33

2. 分析 5 篇文献实验组与对照组治疗后 UPDRS3 评分结果,其同质性检验 $\chi^2 = 7.83, P = 0.17 > 0.05$,具有同质性,使用固定效应模型分析;其综合效应合并值为 $d = -4.32, 95\% \text{ CI} (-6.71, -1.92), z = 3.53, P < 0.05$,差异具有统计学意义(表 3)。

表 3 实验组(真性刺激)与对照组(假性刺激) Meta 分析

作者	实验组(评分)			对照组(评分)			SMD	95% CI
	样本量	均数	标准差	样本量	均数	标准差		
Fregni ^[13]	21	34.0	16.9	21	37.8	18.4	-3.80	-14.49, 6.89
Khedr ^[10]	19	14.8	7.9	17	24.1	8	-9.26	-14.46, 4.06
Siebner ^[11]	10	18.0	16.3	10	24.7	7.4	-6.70	-12.72, 0.68
张鸿 ^[12]	30	19.1	9.5	15	24.6	11.37	-5.55	-12.24, 1.14
赵澎(a) ^[6]	18	22.3	7.3	18	23.3	8.1	-1.00	-6.04, 4.04
赵澎(b) ^[6]	18	22.6	7.4	18	23.3	8.1	-0.70	-5.77, 4.37

讨 论

PD 是常见的神经系统变性疾病,临床特征为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态异常,其较高的患病率、致残率越来越受到医学界的重视^[1]。左旋多巴替代疗法是治疗 PD 经典的方法,但长期应用后部分患者会出现运动障碍和精神症状等药物不良反应。实验研究还发现,高浓度的左旋多巴自身氧化产生的氧自由基,可导致神经细胞变性坏死等^[12]。

经颅磁刺激由于其无创性、患者耐受性较好等特点,在治疗 PD 方面已引起广泛的关注。经颅磁刺激利用电生磁的原理作用于相应的脑部神经元,产生一系列的生理学效应,从而兴奋皮质神经元,激发神经网络的重塑。目前,经颅磁刺激已试用于难治性抑郁、难治性癫痫、PD 的康复^[14]。

Meta 定量分析可以综合治疗效果不同的实验结

果,增加样本含量;减少随机误差造成的假阴性、假阳性的可能性,进而能提供较为可靠的结论。为此本研究利用 Meta 分析对经颅磁刺激治疗 PD 的运动康复的疗效进行综合定量评价。

收集资料过程中,2 名研究者分别对文献内容进行初筛,对文献质量进行评价。为了尽可能减少临床异质性和突出运动康复的特点,我们只采用了 UPDRS 第三部分的运动功能的评分^[1];同时排除了使用抗 PD 药物的文献,以此消除药物对运动治疗效应的影响。

有关实验组与对照组疗效的 5 篇文献 Meta 分析显示,其疗效特佳,合并效应 d 的 95% 可信区间 (-6.71, -1.92),说明经颅磁刺激能显著改善帕金森患者的运动功能,具有较好的临床应用前景。8 篇文献治疗前、后自身对照同质性检验 $P < 0.00001$,存在异质性,使用随机效应模型分析,其合并效应量 d 的 95% 可信区间 (-10.65, -0.89),说明经颅磁刺激治疗 PD 治疗前、后疗效差异具有统计学意义;我们发现治疗前后 UPDRS3 评分平均均数差为 5.60,比治疗前下降了 20.8%;但由于前后对照设计文献质量不太理想,Meta 分析只能初步得出经颅磁刺激对 PD 患者的运动功能康复有一定疗效。

所收集到的患者资料如年龄、性别、疾病年限和经颅磁刺激参数如频率、强度、脉冲等有关数据不够齐全,还不能对其进行归因分析探求其异质性来源。文献数量较少尚不能评估经颅磁刺激参数设置对疗效的影响^[13]。刺激参数设置不同或者个体差异影响会使疗效出现不同结果,如参数设置的不同可能会有暂时的听力下降和靶肌肉的痉挛等^[15-18]。这就需要大规模的临床中心实验为经颅磁刺激参数的设置提供合理、足够的证据。

Meta 分析属于观察性研究而非试验性研究,因此其结果可能会受到偏倚、混杂等因素的影响。本研究严格按照纳入和排除标准筛选资料,对于重复发表文献只选取 1 篇;采用倒漏斗图定性地评价发表偏倚。本研究倒漏斗图不对称,可能存在发表偏倚。阴性结果发表较少可能是产生发表偏倚主要因素之一。采用随机效应模型对其进行敏感性分析,其效应合并量与结果类似,表示此模型敏感性尚可。

总之,经颅磁刺激对 PD 运动功能康复疗效显著;具有很好的应用价值。但是,本研究也存在局限性:①本研究只选用中、英文文献,存在语种偏倚;②相关文献报道较少,只进行了单因素研究,并未涉及到经颅磁刺激与抗 PD 药物的交互作用对疗效影响的亚组分析。

参 考 文 献

[1] 陈红霞. 帕金森病康复. 见:倪朝民,主编. 神经康复学. 北京:人

民卫生出版社,2008. 161-191.

- [2] Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*, 2001, 56: S1-S88.
- [3] Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112: 259-264.
- [4] 杨士保, 孙振球. Meta 分析//方积乾. 卫生统计学. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 399-415.
- [5] 王仁安. 医学试验设计与统计分析. 北京: 北京医科大学出版社, 1999: 160-171.
- [6] 赵澎, 程焱, 陶华英, 等. 帕金森病患者运动皮质兴奋性的经颅磁刺激研究. *脑与神经疾病杂志*, 2006, 14: 120-124.
- [7] Benninger DH, Lomarev M, Wassermann EM, et al. Safety study of 50 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120: 809-815.
- [8] Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al. Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Mov Disord*, 2007, 22: 1046-1050.
- [9] 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. *Mov Disord*, 2008, 23: 207-211.
- [10] Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol*, 2003, 10: 567-572.
- [11] Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, et al. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2000, 178: 91-94.
- [12] 张鸿, 戴永萍, 苏敏, 等. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病的临床研究. *临床神经病学杂志*, 2005, 18: 266-269.
- [13] Fregni F, Simon DK, Wu A, et al. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76: 1614-1623.
- [14] Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75: 1171-1174.
- [15] Dias AE, Barbosa ER, Coracini K, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*, 2006, 113: 92-99.
- [16] 戴毅, 崔丽英. 经颅磁刺激的基础与临床应用. *中华神经科杂志*, 2008, 41: 557-556.
- [17] Dragasevic N, Potrebić A, Damjanovic A, et al. Therapeutic efficacy of bilateral prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients with Parkinson's disease: an open study. *Mov Disord*, 2002, 17: 528-532.
- [18] 伦学庆, 张延庆, 章翔. 经颅磁刺激与帕金森病. *现代康复*, 2001, 5: 54-55.

(修回日期: 2010-05-28)

(本文编辑: 松 明)