

经颅磁刺激治疗帕金森病的 Meta 分析

王丹 顾平 翟俊霞

【摘要】目的 评价经颅磁刺激(TMS)治疗帕金森病的疗效和安全性。**方法** 电子检索中英文数据库,辅以文献追溯检索。按磁刺激频率,将其分为高频刺激(>1 Hz)和低频刺激(≤ 1 Hz)进行分别统计,用 RevMan 5.0 软件进行 Meta 分析。**结果** 低频、高频磁刺激治疗后,统一帕金森病评定量表(UPDRS)总分真刺激组比假刺激组降低,分别为($WMD = -10.71, 95\% CI[-19.05, -2.37], P = 0.01$)和($WMD = -6.00, 95\% CI[-11.14, -0.86], P = 0.02$),真、假刺激组差异有统计学意义。高频磁刺激组 UPDRS 运动评分比假刺激组降低,($WMD = -6.15, 95\% CI[-9.36, -2.95], P < 0.01$),真、假刺激组差异有统计学意义;低频磁刺激 UPDRS III 运动评分、UPDRS I 精神评分、UPDRS II 日常生活活动评分、低频或高频治疗后 the Schwab and England 日常生活活动(ADL)评分真、假刺激组差异均无统计学意义。**结论** TMS 是一种安全有效的治疗帕金森病的方法。

【关键词】 经颅磁刺激; 帕金森病; Meta 分析

A meta-analysis on transcranial magnetic stimulation for Parkinson's disease WANG Dan*, GU Ping, ZHAI Jun-xia. *Library of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China
Corresponding author: GU Ping, Email: gpwh2000@yahoo.com.cn

【Abstract】Objective To systematically review findings on the effectiveness and safety of transcranial magnetic stimulation (TMS) for treating Parkinson's disease. **Methods** Foreign and Chinese databases were searched to find relevant trials. The searches were supplemented by searching the reference lists of the published trials. The studies were separated into two groups: those applying TMS at frequencies higher than 1 Hz, and those at 1 Hz or lower. Meta-analysis was performed with the aid of RevMan 5.0 software. **Results** Both low-frequency and high-frequency TMS can significantly reduce total scores on the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) compared with sham stimulations. High-frequency TMS can significantly reduce UPDRS motor scores compared with sham stimulations. On the other hand, low-frequency TMS studies showed no significant overall improvement in motor scores, mental scores or in the activities of daily living (ADL) UPDRS scores. Low-frequency and high-frequency TMS studies also showed no significant overall improvement in Schwab and England ADL scores. **Conclusions** TMS therapy is safe and partially effective for treating Parkinson's disease.

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

自从经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)在 1985 年由 Barker 等^[1]首先创立以来,国内外研究多集中在 TMS 治疗抑郁症方面,因高频刺激有使神经元兴奋的作用,低频刺激则能抑制大脑皮质的兴奋性^[2],所以人们也将其应用于难治性神经系统疾病方面的研究,如帕金森病、癫痫、认知障碍、脑血管病的康复等。目前用于治疗帕金森病的对照研究多为小样本研究,且治疗设计的参数各有不同,统计学检验的效能较低。本研究利用 Meta 分析将同类研究结果

进行定量综合,能达到增大样本量、改进和提高检验功效的目的,以客观评价其疗效和安全性。

资料与方法

一、文献检索

3 个研究者独立电子检索、文献追溯检索。①电子检索:Ovid Medline(1950 年至 2009 年 8 月)、CBM(1978 年至 2009 年 8 月)、维普期刊数据库(1989 年至 2009 年 8 月)、清华同方数据库(1994 年至 2009 年 8 月)、万方全文数据库(1977 年至 2009 年 8 月)。末次检索时间为 2009 年 8 月 30 日。②文献追溯检索。

二、纳入与排除标准

1. 纳入标准:①设计类型,真、假磁刺激的对照研究文献;②研究对象,帕金森病患者;③干预措施,研究

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2010.08.010

基金项目:河北省科技攻关计划项目(07276101D-66)

作者单位:050017 石家庄,河北医科大学图书馆(王丹);河北医科大学第一医院神经内科,河北省脑老化与认知神经科学重点实验室(顾平);河北省医学情报研究所(翟俊霞)

通信作者:顾平,Email:gpwh2000@yahoo.com.cn

组真磁刺激治疗,对照组假刺激治疗;④数据指标,有真假刺激组人数,有真假刺激组中一对下列至少一项刺激后均数和标准差的具体数据:统一帕金森病评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)的总分、UPDRS I(精神评分)、UPDRS II(日常生活活动能力评分)、UPDRS III(运动功能评分)、the Schwab and England 的日常生活活动(activities of daily living, ADL)评分。

2. 排除标准:①没有假刺激作为对照组的文献以及用枕部刺激或对侧刺激为对照的文献;②重复报道的文献;③信息少或数据不全无法获取、利用的文献(只有图示表示均数和标准差的文献不纳入)。

三、资料提取

2 名评价员独立提取资料,讨论解决分歧,必要时由第 3 位研究者参与解决。

四、统计学分析

按磁刺激频率,将其分为高频刺激(>1 Hz)和低频刺激(≤ 1 Hz)进行分别统计。

用 RevMan5.0 软件中的 Q 检验、 I^2 统计量进行异质性检验;计量资料用加权均数差(weighted mean difference, WMD)表示,并分别计算 95% 的可信区间(confidence interval, CI),用相应数据模型合并效应量(研究间存在异质性用随机效应模型,否则,用固定效应模型);用 RevMan5.0 软件中漏斗图法对发表性偏倚进行识别。

结 果

一、检索结果

最初检索到 356 篇文献(中文 160 篇,外文 196 篇),经去除重复发表以及阅读标题和文摘排除不符合纳入标准的文献,最终准备获取全文(中文 10 篇,外文 39 篇),查看全文,去除排除标准剩 11 篇随机对照文献(中文 2 篇,外文 9 篇);追溯参考文献未得到增加的相关文献。

最终纳入研究为 1999 年至 2009 年中外文文献 11 篇,其中中文 2 篇^[3-4],外文 9 篇^[5-13];真刺激组病例数 154 例,假刺激组病例数 134 例。纳入患者特征、设计方案、刺激特征等各不相同,总结见表 1。

二、Meta 分析的结果

(一) 低频治疗后真、假刺激组 UPDRS 总分比较

纳入 3 个研究,经检验无异质性($P=0.26$, $I^2=25\%$),故采用固定效应模型,真、假刺激组 UPDRS 总分差异有统计学意义(WMD = -10.71, 95% CI [-19.05, -2.37], $P=0.01$),详见图 1。

(二) 高频治疗后真、假刺激组 UPDRS 总分比较

纳入 1 个研究,真、假刺激组 UPDRS 总分差异有

统计学意义(WMD = -6.00, 95% CI [-11.14, -0.86], $P=0.02$),详见图 2。

(三) 低频治疗后真、假刺激组 UPDRS III 运动评分比较

纳入 4 个研究(其中赵澎 2006 的研究真刺激部位有两种:M1 手运动皮质、PMC 运动前区),经检验无异质性($P=0.84$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型,真、假刺激组 UPDRS 运动评分差异无统计学意义(WMD = -1.63, 95% CI [-4.35, 1.10], $P=0.24$),详见图 3。进行漏斗图分析时发现,漏斗图基本对称,该 Meta 分析中未见明显发表偏倚,见图 4。

(四) 高频治疗后真、假刺激组 UPDRS III 运动评分比较

纳入 6 个研究,经检验有异质性($P=0.06$, $I^2=52\%$),故采用随机效应模型,真、假刺激组 UPDRS 运动评分差异有统计学意义(WMD = -6.15, 95% CI [-9.36, -2.95], $P<0.01$),详见图 5。进行漏斗图分析时发现,漏斗图基本对称,该 Meta 分析中未见明显发表偏倚,见图 6。

(五) 低频治疗后真、假刺激组 UPDRS I 精神评分比较

纳入 2 个研究,经检验无异质性($P=0.88$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型,真、假刺激组 UPDRS I 精神评分差异无统计学意义(WMD = -0.46, 95% CI [-1.36, 0.45], $P=0.32$),详见图 7。

(六) 低频治疗后真、假刺激组 UPDRS II 日常生活活动能力评分比较

纳入 2 个研究,经检验无异质性($P=0.55$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型,真、假刺激组 UPDRS 中 ADL 评分差异无统计学意义(WMD = -1.59, 95% CI [-4.79, 1.62], $P=0.33$),详见图 8。

(七) 低频治疗后真、假刺激组 the Schwab and England ADL 评分比较

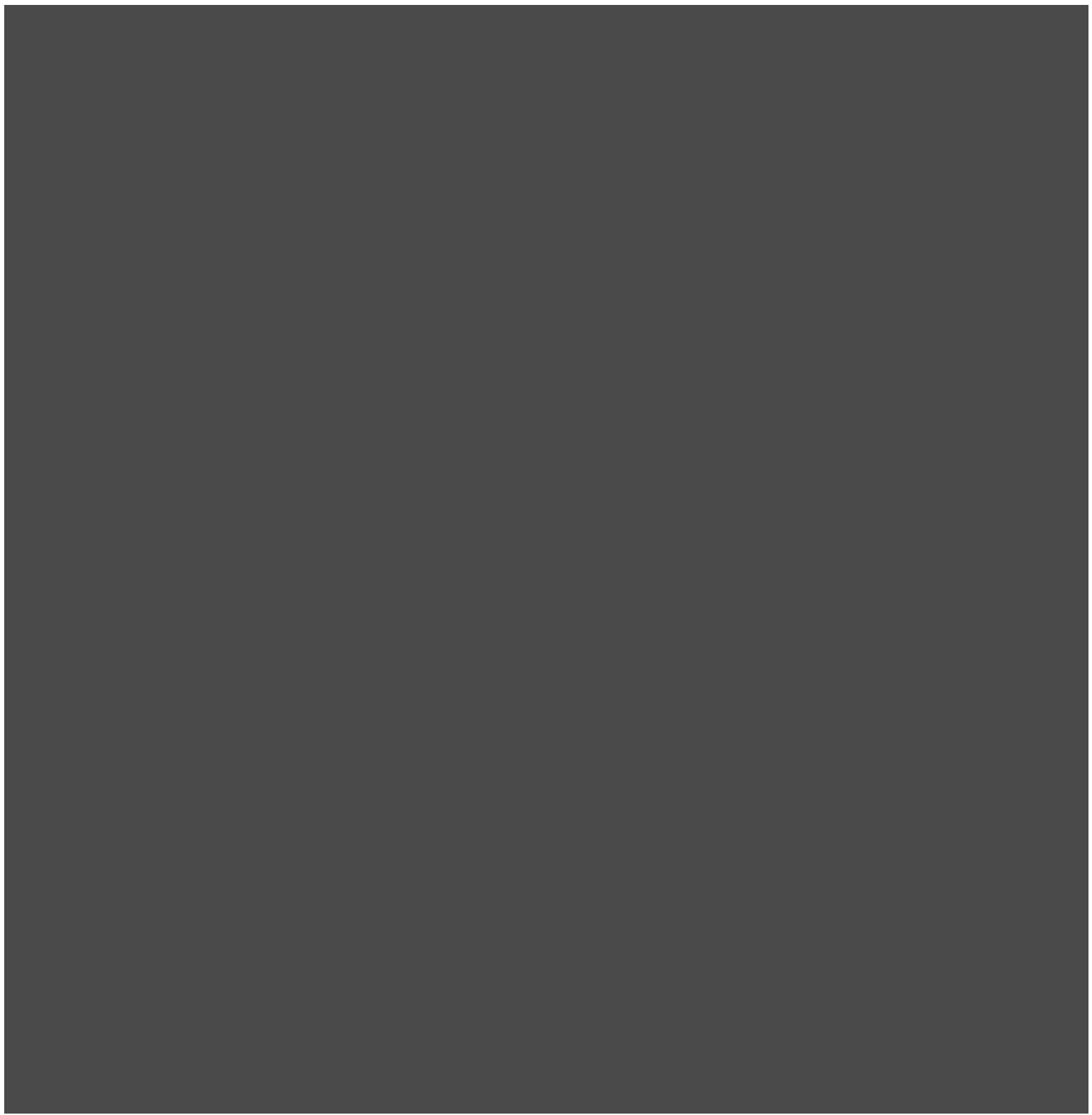
纳入 1 个研究,真、假刺激组 the Schwab and England ADL 评分差异无统计学意义(WMD = 2.10, 95% CI [-10.30, 14.50], $P=0.74$),详见图 9。

(八) 高频治疗后真、假刺激组 the Schwab and England ADL 评分比较

纳入 1 个研究,真、假刺激组 the Schwab and England ADL 评分差异无统计学意义(WMD = -6.73, 95% CI [-20.55, 7.09], $P=0.34$),详见图 10。

(九) 安全性评价

纳入文献中多数未报道严重不良反应。低频刺激中张鸿等^[3]报道了所有患者未出现严重不良反应,仅 3 例出现一过性头痛,发生在刺激强度较高时,调整刺激强度,未经治疗症状很快消失;Filipovic 等^[7]报道真、



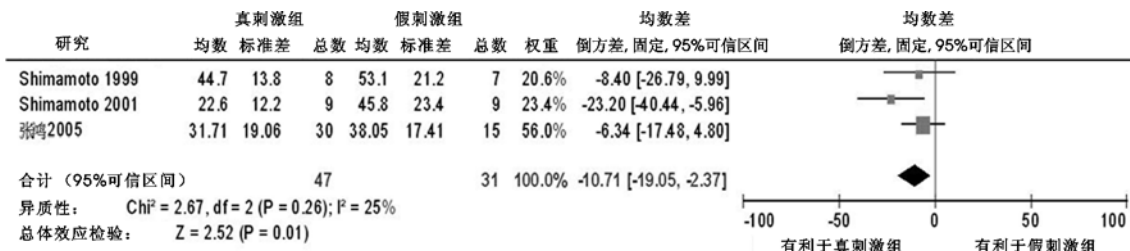


图 1 低频治疗后真、假刺激组 UPDRS 总分比较的 Meta 分析

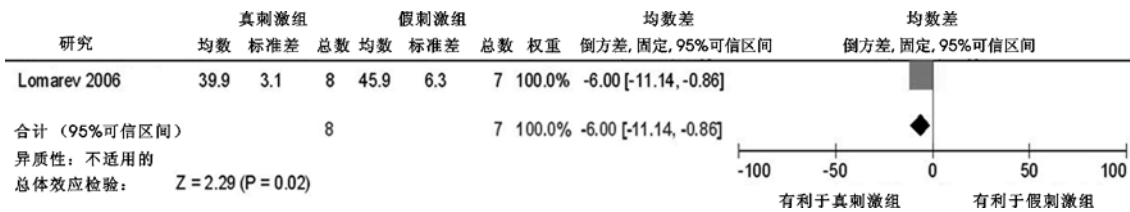


图 2 高频治疗后真、假刺激组 UPDRS 总分比较的 Meta 分析

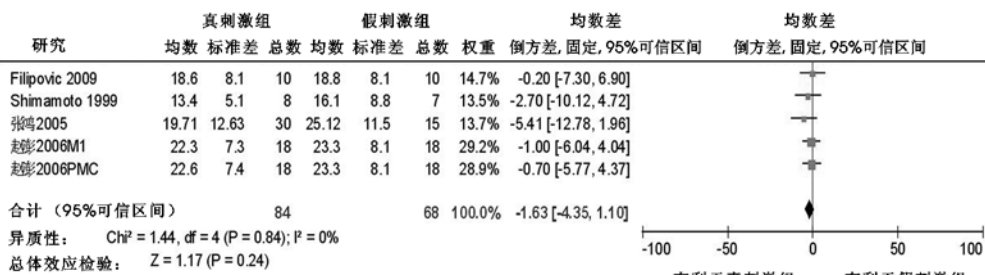


图 3 低频治疗后真、假刺激组 UPDRS III 运动评分比较的 Meta 分析

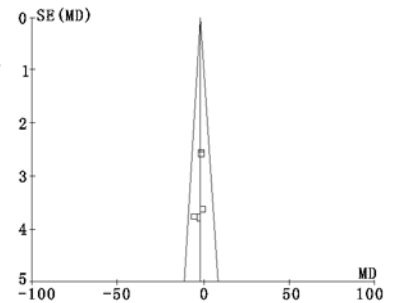


图 4 低频治疗后真、假刺激组 UPDRS III 运动评分比较的漏斗图

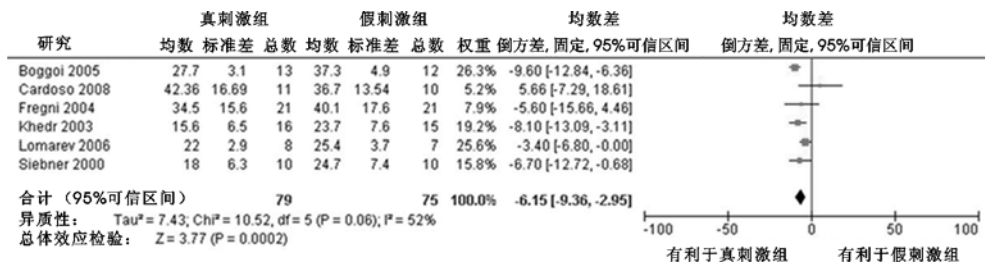


图 5 高频治疗后真、假刺激组 UPDRS III 运动评分比较的 Meta 分析

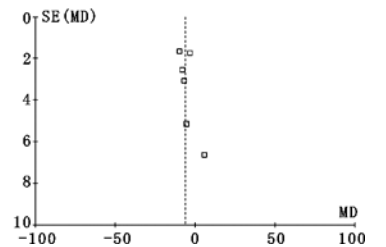


图 6 高频治疗后真、假刺激组 UPDRS III 运动评分比较的漏斗图



图 7 低频治疗后真、假刺激组 UPDRS I 精神评分的 Meta 分析

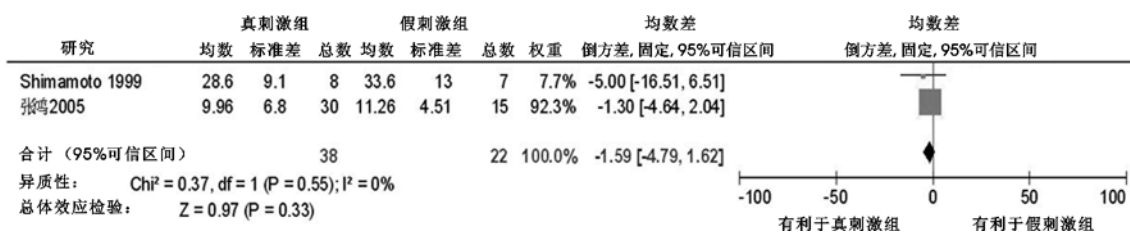


图 8 低频治疗后真、假刺激组 UPDRS II 日常生活能力评分比较的 Meta 分析

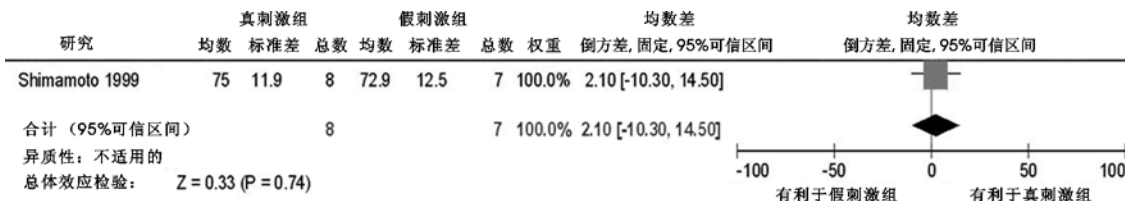


图 9 低频治疗后真、假刺激组 the Schwab and England ADL 评分比较的 Meta 分析

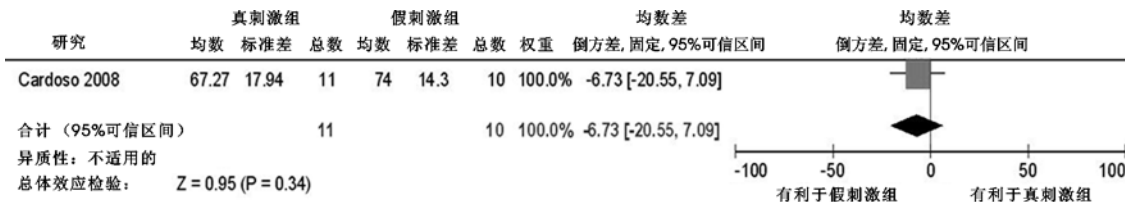


图 10 高频治疗后真、假刺激组 the Schwab and England ADL 评分的 Meta 分析

假刺激组都未记录到不良反应。高频刺激中, Fregni 等^[9]报道了真假刺激抱怨意见第 2 周分别为 40、53 条, 第 8 周分别为 14、40 条; Boggio 等^[8]报道了 4 例退出病例与治疗的不良反应无关; Khedr 等^[10]报道真、假刺激组都未记录到不良反应; Lomarev 等^[11]报道了 2 例真刺激患者不能耐受 100% rTMS 而退出, 1 例假刺激患者病情自发恶化认为是由假刺激引起退出, 还有 1 例假刺激患者认为病情稍变重由假刺激引起但未退出; Cardoso 等^[13]报道了仅有轻度副反应, 如轻度头痛在真、假刺激组中分布相等。

讨 论

本研究结果显示, 高频磁刺激 UPDRS III 运动评分比假刺激降低, 真、假刺激组差异有统计学意义; 而低频磁刺激 UPDRS III 运动评分与假刺激差异无统计学意义; 去除了国外对于 UPDRS III 运动评分的 Meta 分析^[14]中原文未提供数据^[15]和由图示估计数据^[16-18]的文献, 增加了 2 篇中文文献^[3-4]和 3 篇外文文献^[6,7,13], 而其研究结论是一致的。低频、高频磁刺激 UPDRS 总分比假刺激降低, 真、假刺激组差异有统计学意义。而低频治疗后真、假刺激组 UPDRS I 精神评分、低频治疗后真、假刺激组 UPDRS II 日常生活活动能力评分、低频或高频治疗后真、假刺激组 the Schwab and England ADL 评分差异均无统计学意义。说明磁刺激可改善帕金森病的症状, 尤其高频磁刺激对改善运动功能效果更明显。低、高频磁刺激不良反应虽有报道, 但都较轻, 且刺激强度不宜过高。对于精神症状及 ADL 能力的改善目前认为真假刺激组差异无统计学意义, 但还需更多的研究证明。

本研究纳入的研究多数采用了盲法和随机分组, 方法学质量较高; 本文仅对低频、高频磁刺激的运动评分进行了发表性偏倚的检测, 均无发表性偏倚, 其它研究由于纳入的研究较少, 未进行检测。本研究纳入的病例数较少, 刺激方案、刺激强度、每天的脉冲、刺激天数、频率、线圈形状、刺激部位、刺激后测量时间、PD 药

物状态等各不相同, 导致对结果解释的局限性, 仍需要进行更大规模的高质量随机对照试验为临床提出更全面可靠的证据。

参 考 文 献

- [1] Barker AT, Jalinos R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1985, 1:1106-1107.
- [2] Gorsler A, Bäumer T, Weiller C, et al. Interhemispheric effects of high and low frequency rTMS in healthy humans. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114:1800-1807.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, et al. Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*, 2001, 248 Suppl 3:III48-52.
- [6] Shimamoto H, Morimitsu H, Sugita S, et al. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Rinsho Shinkeigaku*, 1999, 39:1264-1267.
- [7] Filipovic SR, Rothwell JC, van de Warrenburg BP, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2009, 24:246-253.
- [8] Boggio PS, Fregni F, Berman F, et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord*, 2005, 20:1178-1184.
- [9] 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.
- [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] Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, et al. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2006, 21:325-331.
- [12] 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.

- [13] Cardoso EF, Fregni F, Martins Maia F, et al. rTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11:173-183.
- [14] Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord*, 2009, 24:357-363.
- [15] Okabe S, Ugawa Y, Kanazawa I. 0.2-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation has no add-on effects as compared to a realistic sham stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2003, 18:382-388.
- [16] del Olmo MF, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118:131-139.
- [17] Ikeguchi M, Touge T, Nishiyama Y, et al. Effects of successive repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performances and brain perfusion in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2003, 209:41-46.
- [18] Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, et al. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115:2530-2541.

(修回日期:2010-06-16)

(本文编辑:松 明)

· 会议纪要 ·

2010 年中美肉毒毒素理论和注射技巧研讨会在上海及北京召开

2010 年中美肉毒毒素理论和注射技巧研讨会分别于 3 月 28 日和 4 月 3 日在上海华山医院及北京博爱医院召开,总共有 360 位来自全国各地的康复科及神经科医师参加了会议。此次活动得到了葛兰素史克(中国)投资有限公司全力赞助,也得到中国康复医学会、中国康复研究中心博爱医院、复旦大学上海华山医院、上海康复医学会运动疗法分会、上海医学会物理与康复医学分会等组织和机构的大力支持。上述两场研讨会分别由上海华山医院胡永善教授及北京博爱医院张通教授主持。

本次活动的主讲者为来自美国费城爱因斯坦医学中心莫斯(Moss)康复医院的主席 Alberto Esquenazi 教授。Esquenazi 教授是国际上公认的肌痉挛治疗、步态分析、假肢及矫形领域的专家,是国际肌痉挛治疗共识专家小组的主席,发表了多篇关于肌痉挛方面的论文,所著《Spasticity and other forms of muscle overactivity in the upper motor neuron syndrome》可称为肌痉挛领域的经典教材。国外肉毒毒素治疗肌痉挛方面的教学光盘均由 Esquenazi 博士负责或参与编写。Esquenazi 教授此次演讲的主题为《上运动神经元综合征的肌痉挛和肌肉活动过度》以及《使用肉毒毒素治疗肌痉挛和肌肉活动过度》。他认为肉毒毒素(保妥适)是临床治疗肌痉挛和肌肉活动过度的基石,能够有效缓解肌痉挛而不会产生中枢副反应,对局灶性肌痉挛尤为合适。中国康复医学会常务副会长励建安教授也介绍了肉毒毒素在中国的发展和现状。

本次研讨会的形式分为上午理论探讨、下午现场注射演示 2 部分。来自上海华山医院的李放副教授、白玉龙副教授以及来自北京博爱医院的崔利华副教授、山磊医生、吴徽章医生在 Esquenazi 博士指导下,使用肌电/电刺激引导给上肢和下肢肌痉挛患者注射了保妥适,最后大家就一些热点问题进行了讨论。关于注射方法问题,Esquenazi 教授认为大而表浅的肌肉可以用解剖定位,但小而深的肌肉必须使用引导,并现场进行实例演示,向与会者解释肌电图能够告诉你针尖是否在肌肉内,但不能告诉你你在哪块肌肉中,只有肌电刺激仪才能告诉你目前在哪儿肌肉中;解剖定位甚至不能确保针尖是否在肌肉内。国外研究显示如果不使用注射引导,约有 36% 的可能性注射到非肌肉组织中,如邻近的脂肪、筋膜、软组织等;另外 B 超是近年来逐渐兴起的一种新型引导技术,具有无创性等优点,但使用时需要跨部门合作。关于注射位置问题,Esquenazi 教授认为肉毒毒素作用于肌肉运动终板(Motor End Plate),如果肉毒毒素能够注射到运动终板部位,则药物疗效迅速且持久。目前除了肱二头肌外,其它肌肉我们并不确切知晓其运动终板位置。当针头刺激运动终板时,并不会引发肌肉收缩,但患者会觉得很痛。Esquenazi 教授觉得没有必要刻意去寻找运动点(Motor Point),这不仅耗费时间,也给患者带来痛苦。他认为保妥适是非常“聪明、高智商”的药物,当你注射到肌肉后,它会主动寻找运动终板。关于注射点数的的问题,Esquenazi 教授与 Mayer 教授的研究显示,1 块肌肉多点注射并不会增加药效。目前公认的保妥适 1 次注射最高剂量为 600 单位,每个位点不要超过 50 单位。如果 1 块肌肉需要的注射剂量 < 50 单位,那就只注射 1 个点,如果 > 50 单位,可多注射 1~2 点以确保每个点的剂量不超过 50 单位。与会专家对于演示者在注射肉毒毒素之前没有抽回血表示疑问,Esquenazi 教授解释说:当肌肉收缩被引发出来时,表明针尖在肌肉中,若此时抽回血,反而导致针尖移位。另外 Esquenazi 教授特别强调在注射肉毒毒素时需重视患者感受,他本人在注射过程中会使用冰块,以及给予患者肢体牵伸(Stretch)以减少痛苦。

绝大多数与会代表都认为此次会议是近年在肉毒毒素治疗肌痉挛领域中的一个高层次学术活动,它帮助大家理清了思路、更新了观念,希望以后能继续多开展类似的学术交流活活动。

(本刊编辑部综合整理)