

药物联合rTMS对帕金森病临床症状及血清学指标改善的Meta分析

张 赫^{1*}, 何研娇^{1,2#}

¹北华大学附属医院神经内科, 吉林 吉林

²长春市中心医院神经内科, 吉林 长春

收稿日期: 2024年11月20日; 录用日期: 2024年12月13日; 发布日期: 2024年12月23日

摘 要

目的: 针对药物联合rTMS治疗帕金森病的临床疗效进行文献Meta分析, 为优化帕金森病治疗方案提供数据支持。方法: 检索英文及中文数据库, 收集rTMS联合药物治疗PD临床效果的相关文献, 采集核心数据, 进行Meta分析。结果: 与单纯普拉克索组相比, rTMS联合普拉克索治疗PD后患者精神行为情绪[WMD = -0.37, 95% CI = (-0.47, -0.26)], 日常生活活动能力[WMD = -1.43, 95% CI = (-2.15, -0.70)], 运动功能[WMD = -2.13, 95% CI = (-2.74, -1.51)], 抑郁评分[WMD = -2.31, 95% CI = (-2.84, -1.78)], 简易智能精神状态[WMD = 2.23, 95% CI = (1.91, 2.54)]均得到改善, 且两组间存在统计学差异($p < 0.05$)。氧化应激反应指标均降低, Cys-C [WMD = -0.25, 95% CI = (-0.31, -0.19)]、NES [WMD = -2.75, 95% CI = (-3.50, -2.00)]、S100B [WMD = -4.88, 95% CI = (-6.03, -3.74)], 两组间存在统计学意义($p < 0.05$)。与单纯多巴丝肼组相比, rTMS联合多巴丝肼治疗PD后患者精神行为情绪[WMD = -2.13, 95% CI = (-2.99, -1.27)], 日常生活活动能力[WMD = -6.11, 95% CI = (-7.05, -5.16)], 运动功能[WMD = -4.87, 95% CI = (-6.05, -3.69)], 自主神经症状[WMD = -6.85, 95% CI = (-7.96, -5.74)]均得到改善, 且两组间存在统计学差异($p < 0.05$)。神经递质水平得到改善, 乙酰胆碱[WMD = -2.74, 95% CI = (-4.05, -1.44)]、多巴胺[WMD = 13.81, 95% CI = (11.02, 16.61)], 两组间存在统计学意义($p < 0.05$)。结论: rTMS联合药物治疗可有效改善PD患者临床疗效, 并对血清氧化应激及神经递质水平也存在调整作用。

关键词

帕金森病, 多巴丝肼, 普拉克索, 重复经颅磁刺激, Meta分析

*第一作者。

#通讯作者。

Meta Analysis of Drug Combination with rTMS for Improving Clinical Symptoms and Serological Indicators of Parkinson's Disease

He Zhang^{1*}, Yanjiao He^{1,2#}

¹Department of Neurology, Beihua University Affiliated Hospital, Jilin Jilin

²Neurology Department of Changchun Central Hospital, Changchun Jilin

Received: Nov. 20th, 2024; accepted: Dec. 13th, 2024; published: Dec. 23rd, 2024

Abstract

Objective: To conduct a literature Meta-analysis on the clinical efficacy of drug combined with rTMS in the treatment of Parkinson's disease, providing data support for optimizing the treatment plan of Parkinson's disease. **Method:** Retrieve English and Chinese databases, collect relevant literature on the clinical efficacy of rTMS combined with drug therapy for PD, collect core data, and conduct Meta-analysis. **Result:** Compared with the Pramipexole alone group, patients with Parkinson's disease treated with the combination of rTMS and Pramipexole had psychology, behavior and emotional [WMD = -0.37, 95% CI = (-0.47, -0.26)], activities of daily living [WMD = -1.43, 95% CI = (-2.15, -0.70)], motor function [WMD = -2.13, 95% CI = (-2.74, -1.51)], depression score [WMD = -2.31, 95% CI = (-2.84, -1.78)], and simplified mental state [WMD = 2.23, 95% CI = (1.91, 2.54)] showed varying degrees of improvement, and there was a statistical difference between the two groups ($p < 0.05$). The oxidative stress response indicators were all reduced, with Cys-C [WMD = -0.25, 95% CI = (-0.31, -0.19)], NES [WMD = -2.75, 95% CI = (-3.50, -2.00)], S100B [WMD = -4.88, 95% CI = (-6.03, -3.74)] showing statistical significance between the two groups ($p < 0.05$). Compared with the group treated with levodopa and benserazide hydrochloride alone, patients with Parkinson's disease treated with the combination of rTMS and levodopa and benserazide hydrochloride showed varying degrees of improvement in their psychology, behavior and emotional [WMD = -2.13, 95% CI = (-2.99, -1.27)], activities of daily living [WMD = -6.11, 95% CI = (-7.05, -5.16)], motor function [WMD = -4.87, 95% CI = (-6.05, -3.69)], and autonomic nervous system symptoms [WMD = -6.85, 95% CI = (-7.96, -5.74)], and there was a statistically significant difference between the two groups ($p < 0.05$). The levels of neurotransmitters were improved, with acetylcholine [WMD = -2.74, 95% CI = (-4.05, -1.44)] and dopamine [WMD = 13.81, 95% CI = (11.02, 16.61)] showing statistical significance between the two groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** rTMS combined with drug therapy can effectively improve the clinical efficacy of PD patients and also have an adjusting effect on serum oxidative stress and neurotransmitter levels.

Keywords

Parkinson's Disease, Levodopa and Benserazide Hydrochloride, Pramipexole, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Meta-Analysis

Copyright © 2024 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)属神经系统退行性疾病, 目前主要治疗方案包括药物治疗、手术治疗、康复治疗及物理治疗。rTMS 是一种新兴的物理治疗手段, 主要通过不同的频率来达到治疗目的, 高频(>1 Hz)为兴奋性作用, 低频(≤ 1 Hz)则为抑制性作用[1], 因其无痛、非创伤的物理特性, 为 PD 治疗开辟了新领域、提供了新思路, 此后众多学者进行了大量临床和基础研究。本文对 PD 药物治疗联合 rTMS 进行 Meta 分析, 为优化帕金森病治疗方案提供数据支持。

2. 材料与方法

2.1. 文献来源

通过主题词加自由词的高级检索方法, 全面系统地检索各个中英文检索库, 其中英文数据库有 4 个, 包括 PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science; 中文数据库 4 个, 包括中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普科技期刊数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)。

2.2. 检索方法

(1) 中文检索词: 帕金森病、帕金森、帕金森氏病、震颤麻痹、重复经颅磁刺激、经颅磁刺激、重复性经颅磁刺激、经颅重频磁刺激、普拉克索、森福罗、多巴丝肼、美多巴、美多芭。

(2) 英文检索词: Parkinson disease, Parkinson*, Parkinson's disease, PD, Repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial magnetic stimulation*, Pramipexole, Senfulo, Levodopa and Benserazide Hydrochloride, Madopar, rTMS, TM。

(3) 中文检索式: 以知网为例:

(主题: 帕金森病 + 帕金森 + 帕金森氏病 + 震颤麻痹) AND (主题: 重复经颅磁刺激 + 经颅磁刺激 + 重复性经颅磁刺激 + 经颅重频磁刺激) AND (主题: 普拉克索 + 森福罗 + 多巴丝肼 + 美多巴 + 美多芭)

(4) 英文检索式: 以 PubMed 为例:

(((Pramipexole [Title/Abstract]) OR (Senfulo [Title/Abstract])) OR (Levodopa and Benserazide Hydrochloride [Title/Abstract])) OR (Madopar [Title/Abstract])) AND (((Repetitive transcranial magnetic stimulation [Title/Abstract]) OR (transcranial magnetic stimulation * [Title/Abstract])) OR (rTMS [Title/Abstract])) OR (TMS [Title/Abstract])) AND (((Parkinson disease [Title/Abstract]) OR (Parkinson * [Title/Abstract])) OR (Parkinsonism [Title/Abstract])) OR (Parkinson's disease [Title/Abstract])) OR (PD [Title/Abstract]))

2.3. 文献纳入与排除标准

(1) 纳入研究类型

检索结果中所有使用 rTMS 联合普拉克索或多巴丝肼治疗 PD 的 RTCs, 所有研究对象基线无明显差异。

(2) 纳入研究对象

所有临床诊断符合原发性帕金森病诊断标准的研究, 即以静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势步态异常等运动症状和自主神经症状、精神症状、感觉异常等非运动症状为典型表现, 并且给予药物治疗后有效, 至于患者的性别、年龄、病程、评估时间及疾病的严重程度均不限制。

(3) 纳入干预措施和对照组

对照组使用药物治疗即普拉克索或多巴丝肼, 或药物加假刺激治疗; 观察组在对照组的基础上应用

rTMS 治疗, 不限制线圈类型、治疗部位及治疗模式。

(4) 纳入结局指标

① rTMS + 普拉克索的结局指标包括: UPDRS I、UPDRS II、UPDRS III、氧化应激反应指标(Cys-C、NSE、S100B)。② rTMS + 多巴丝肼的结局指标包括: UPDRS I、UPDRS II、UPDRS III、神经递质水平(Ach、DA)。

(5) 文献排除标准

① 不符合原发性 PD 诊断标准(包括中华医学会神经病学分会 PD 及运动障碍学组的诊断标准或英国 PD 协会脑库诊断标准)的研究。② 无法获取完整文献或信息不全、资料不完整。③ 重复发表的文献。④ 非随机对照试验。⑤ 病例报道、综述、系统评价。⑥ 动物实验。

2.4. 数据提取

将从中英文数据库中检索后的文献导入 EndNote 文献管理软件, 由学组的两名评价者独立按照文献筛选流程图进行筛选, 排除不相关文献, 再严格根据文献纳入排除标准仔细阅读文献, 排除不符合纳入标准的文献, 确定最终纳入的文献。主要信息包括: ① 纳入研究对象的疾病特征; 作者、发表时间、地区、样本量、年龄、性别、病程、H-Y 分期。② 临床特征及 rTMS 干预参数: 刺激的部位、频率、疗程周期、线圈类型及对照措施。③ 结局指标: 研究所需的不同指标及量表。若两位评价者对所纳入的研究意见不一致且经过协商无法解决, 可征求第三人意见。

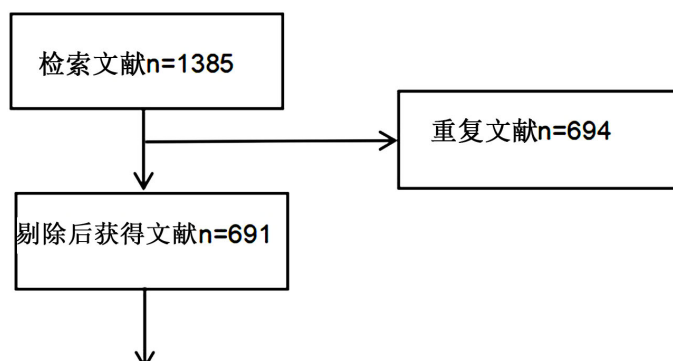
2.5. 统计学分析

对所提取的数据运用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析, 根据 I^2 结果判断各研究间的异质性大小。各研究间有统计学同质性($p > 0.1, I^2 < 50\%$)采用固定效应模型; 各研究间存在统计学异质性($p < 0.1, I^2 > 50\%$)采用随机效应模型, 确定异质性来源, 进行敏感性分析, 以排除影响结果的研究, 重新进行 Meta 分析观察结果的稳定性。合并效应量选用 95% CI (Confidence interval)可信区间表示, 若 95%不包含 0, 即当 $p < 0.05$ 认为合并效应量有意义。合并统计量的结果用森林图表示, 漏斗图用来评估偏倚。

3. 结果

3.1. 文献检索及筛选结果

通过检索 8 个中英文数据库, 共检索到 1385 篇文献, 剔除重复文献后剩余 691 篇, 再去除掉明显不符合研究主题的文献后剩余 497 篇, 仔细阅读文献全文复筛, 排除不符合纳入标准及无法获取数据、数据不全的文献后, 最终纳入 17 篇文献(见图 1)。



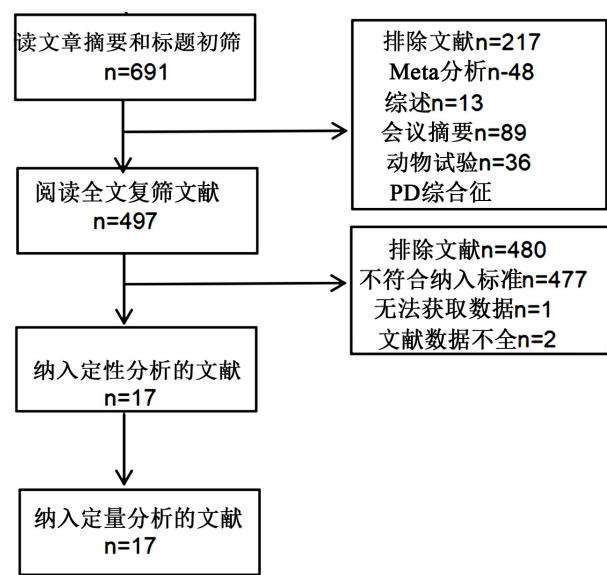


Figure 1. Meta analysis retrieval process for literature
图 1. 文献 Meta 分析检索过程

3.2. 纳入研究的基本特征

共纳入 17 篇随机对照试验，16 篇中文文献和 1 篇英文文献，9 篇文献 H-Y 分期不超过 4 期，8 篇文献对 H-Y 分期没有叙述；病程均大于 1 年，最短病程为 2 年，最长病程为 6 年；平均年龄在 60~75 岁左右。观察组均为 rTMS+ 药物，对照组中有 3 篇研究为药物 + 假刺激，其余为单用药物治疗。不同药物有不同量表，其中 UPDRS I、UPDRS II、UPDRS III 为两种药物共同量表。具体特征见表 1、表 2。

Table 1. Basic characteristics of included research subjects
表 1. 纳入研究对象的基本特征

作者/发表时间(年)	地区	样本量		年龄(均数 ± 标准差)		性别(男/女)		病程		H-Y 分期
		T	C	T	C	T	C	T	C	
郭芬 2021	河南	33	32	62.02 ± 6.79	60.71 ± 7.38	23/10	24/8	2.61 ± 0.68	2.53 ± 0.70	1-2.5
宋帅召 2019	河南	28	28	64.05 ± 8.29	62.37 ± 7.42	19/9	20/8	4.83 ± 1.02	4.61 ± 0.82	1-4
马莉 2021	四川	34	34	65.25 ± 4.25	63.25 ± 3.54	23/15	18/20	6.68 ± 3.45	6.23 ± 3.23	/
Chen J 2022	英国	28	29	62.7 ± 12.90	64.30 ± 8.90	14/14	17/12	4.30 ± 1.72	4.57 ± 2.31	/
戴为正 2021	福建	40	40	60.78 ± 7.02	61.10 ± 6.44	21/19	18/22	2.34 ± 0.87	2.25 ± 0.66	1-2
邵贺 2021	陕西	47	47	67.03 ± 8.16	66.87 ± 7.94	29/18	28/19	3.92 ± 0.65	3.89 ± 0.73	1-3
李嫦 2022	广西	30	30	62.36 ± 9.26	60.87 ± 8.93	19/11	17/13	6.54 ± 2.13	5.75 ± 1.94	1-4
王光辉 2019	河南	37	37	65.08 ± 8.81	64.81 ± 9.13	22/15	10/17	2.96 ± 1.14	2.87 ± 1.09	/
朱艳 2018	甘肃	57	57	62.37 ± 5.18	63.20 ± 5.34	35/22	38/19	3.31 ± 0.95	3.24 ± 1.01	1-3
乔宏泉 2020	河南	36	36	66.27 ± 8.47	65.85 ± 7.82	16/20	17/19	4.62 ± 2.47	4.58 ± 2.74	/
陈肖静 2023	河南	51	42	72.89 ± 5.10	73.33 ± 5.43	26/25	24/18	5.55 ± 2.76	5.13 ± 2.55	/
王晋娜 2020	河南	53	53	69.12 ± 3.26	68.14 ± 4.25	31/22	33/20	/	/	1-3
刘欣 2022	山东	50	50	75.72 ± 8.43	75.03 ± 8.66	/	/	4.24 ± 2.81	4.50 ± 2.69	/
孙浩杰 2022	青海	22	22	64.05 ± 8.15	66.95 ± 8.43	12/10	14/8	2.23 ± 1.26	2.26 ± 1.35	/
陈毓茜 2021	湖南	52	52	66.96 ± 11.46	66.32 ± 5.27	30/22	29/23	3.54 ± 1.21	3.41 ± 1.13	/
杨长成 2020	内蒙	31	31	65.60 ± 3.450	65.63 ± 3.47	17/14	15/16	/	/	1-4
胡晓辉 2017	西安	26	26	66.00 ± 7.00	62.00 ± 11.00	15/11	14/12	/	/	1-3

注：T：观察组；C：对照组；年龄、病程单位均为年；“/”表示未提及

Table 2. Basic characteristics of intervention measures
表 2. 干预措施的基本特征

作者/年份	部位	频率	强度	脉冲次数	疗程周期	线圈类型	纳入指标	对照措施
郭芬 2021	M1	0.5 Hz	90% RMT	3200	4 周	圆型	UPDRS I、II、III SCOPA-AUT	普拉克索
宋帅召 2019	四肢运动区	5 Hz	110% RMT	1600	4 周	/	UPDRS I、II、III SCOPA-AUT HAMD	普拉克索
马莉 2021	第一运动皮质手代表区	1 Hz	120% RMT	900	15d	“8”型	UPDRS I、II、III HAMD	普拉克索
Chen J 2022	DLPFC	10 Hz	90% RMT	2000	2 周	“8”型	HAMD	普拉克索
戴为正 2021	DLPFC	5 Hz	110% RMT	1600	2 周	/	UPDRS III HAMD	普拉克索
邵贺 2021	右侧额叶	1 Hz	/	/	10d	“8”型	HAMD MMSE	普拉克索
李嫦 2022	额叶皮质区	1 Hz/Hz	80% RMT	1600	3 月	/	MMSE	普拉克索
王光辉 2019	右前额叶背外侧	20 Hz	80% RMT	600	8 周	“8”型	MMSE	普拉克索
朱艳 2018	四肢运动区	5 Hz	110% RMT	1600	6 周	/	MMSE	普拉克索
乔宏泉 2020	右侧额叶	1 Hz	/	/	10d	“8”型	氧化应激反应指标	普拉克索
陈肖静 2023	左 F3	10 Hz	110% RMT	2400	4 周	“8”型	UPDRS I、II、III SCOPA-AUT	多巴丝肼
王晋娜 2020	右侧额叶	1 Hz	80% RMT	/	10d	/	UPDRS I、II、III SCOPA-AUT	多巴丝肼
刘欣 2022	右侧额叶	1 Hz	60% RMT	/	2 月	“8”型	UPDRS I、II、III SCOPA-AUT 神经递质水平	多巴丝肼
孙浩杰 2022	双侧 M1	10 Hz	80% RMT	2000	3 周	“8”型	UPDRS III	多巴丝肼 + 假刺激
陈毓茜 2021	右侧额叶	1 Hz	60% RMT	/	2 月	/	UPDRS I、II、III SCOPA-AUT 神经递质水平	多巴丝肼
杨长成 2020	右侧额叶	1 Hz	60% RMT	1000	10d	“8”型	SCOPA-AUT	多巴丝肼 + 假刺激
胡晓辉 2017	右侧额叶	1 Hz	80% RMT	1000	10d	“8”型	SCOPA-AUT	多巴丝肼 + 假刺激

3.3. 结局指标的 Meta 分析

(1) rTMS + 普拉克索的 Meta 分析

① 精神行为情绪

纳入 3 项研究, 共 189 例患者, rTMS + 普拉克索组 95 例患者, 普拉克索组 94 例患者, 异质性分析显示各研究间存在异质性($I^2 = 49\%$, $p = 0.14$), 而 I^2 小于 50%可忽略不计, 故采用固定效应模型进行数据合并, Meta 分析结果显示: 与普拉克索组相比, rTMS + 普拉克索治疗 PD 后精神行为情绪评分改善[WMD = -0.37, 95% CI = (-0.47, -0.26)], 两组间有统计学意义(见图 2)。

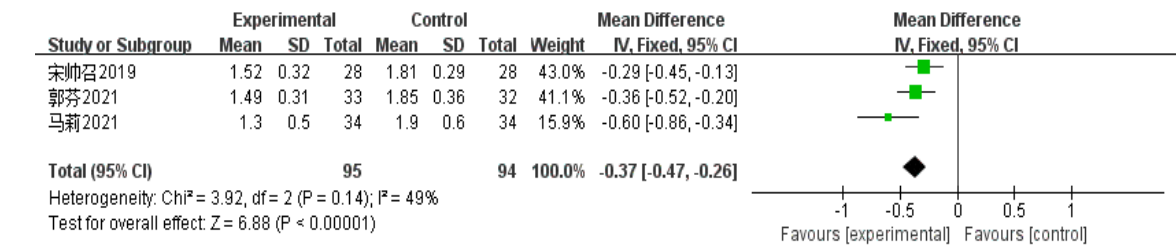


Figure 2. Forest diagram of mental behavior and emotions
图 2. 精神行为情绪森林图

② 日常生活活动能力

纳入 3 项研究, 共 189 例患者, rTMS + 普拉克索组 95 例患者, 普拉克索组 94 例患者, 异质性分析显示各研究间存在中度异质性($I^2 = 63\%$, $p = 0.07$), 故采用随机效应模型进行数据合并, Meta 分析结果显示: 与普拉克索组相比, rTMS + 普拉克索治疗 PD 后日常生活活动能力改善[WMD = -1.43, 95% CI = (-2.15, -0.70)], 两组间存在统计学意义(见图 3)。进行敏感性分析, 结果显示“宋帅召 2019”研究未产生异质性的原因, 排除该项研究后, 异质性降低($I^2 = 0\%$, $p = 0.87$), 得到与最初 Meta 分析相同的结果[WMD = -1.80, 95% CI = (-2.34, -1.26)] (见图 4)。

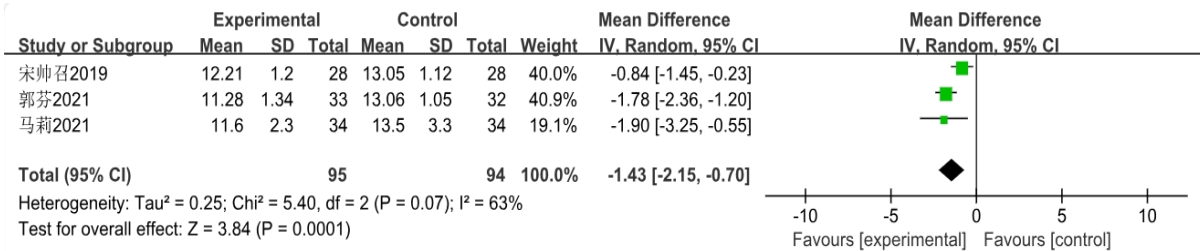


Figure 3. Forest map of daily living activity ability
图 3. 日常生活活动能力森林图

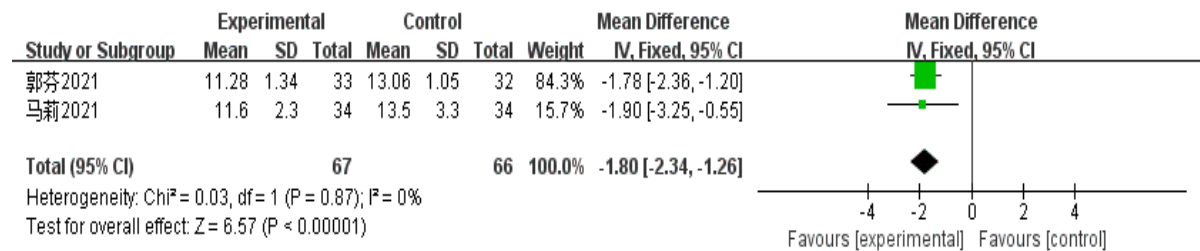


Figure 4. Forest map of daily living activity ability (after sensitivity analysis)
图 4. 日常生活活动能力森林图(敏感性分析后)

③ 运动功能

纳入 4 项研究, 共 269 例患者, rTMS + 普拉克索组 135 例患者, 普拉克索组 134 例患者, 异质性分析显示各研究间异质性小($I^2 = 19\%$, $p = 0.29$), 故采用固定效应模型进行数据合并, Meta 分析结果显示: 与普拉克索组相比, rTMS + 普拉克索治疗 PD 后运动功能改善[WMD = -2.13, 95% CI = (-2.74, -1.51)], 两组间有统计学意义(见图 5)。

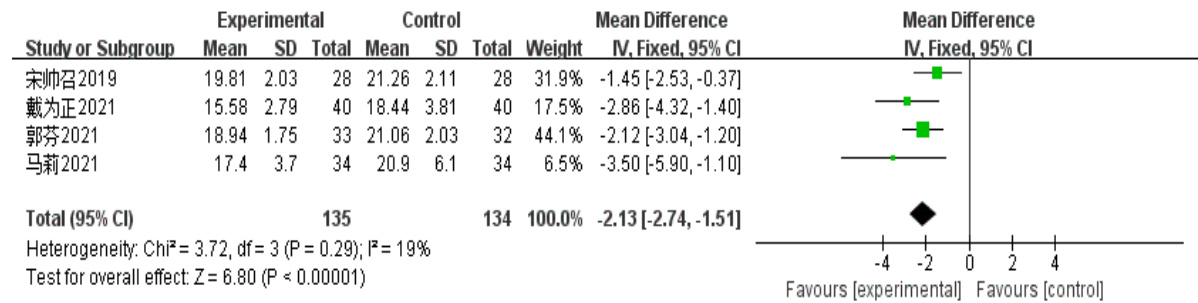


Figure 5. Forest Map of Sports Function
图 5. 运动功能森林图

④ 氧化应激反应指标

纳入 2 项研究, 共 166 例患者, rTMS + 普拉克索组 83 例患者, 普拉克索组 83 例患者, 异质性分析显示各 3 种氧化应激指标异质性均小, Cys-C 异质性($I^2 = 0\%$, $p = 0.63$)、NES 异质性($I^2 = 0\%$, $p = 0.69$)、S100B 异质性($I^2 = 43\%$, $p = 0.19$)、异质性均小, 故分别对 Cys-C、NES、S100B 均采用固定效应模型进行数据合并, Meta 分析结果显示: 与普拉克索组相比, rTMS + 普拉克索治疗 PD 后指标减轻, Cys-C [WMD = -0.25, 95% CI = (-0.31, -0.19)] NES [WMD = -2.75, 95% CI = (-3.50, -2.00)], S100B [WMD = -4.88, 95% CI = (-6.03, -3.74)], 差异均有统计学意义(见图 6)。

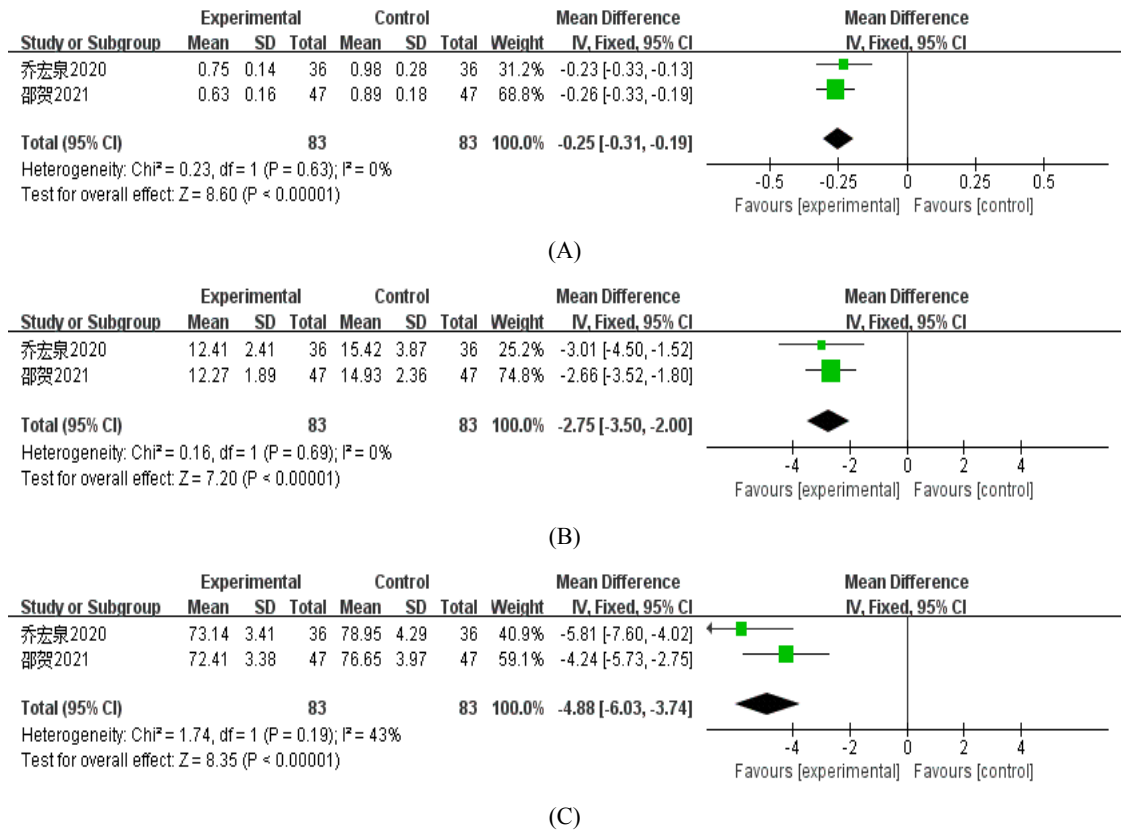


Figure 6. Forest plot of oxidative stress response indicators ((A): Cys-C; (B): NES; (C): S100B)
图 6. 氧化应激反应指标森林图((A): Cys-C; (B): NES; (C): S100B)

(2) rTMS + 多巴丝肼的 Meta 分析

① 精神行为情绪

纳入 3 项研究, 共 299 例患者, rTMS + 多巴丝肼组 154 例患者, 多巴丝肼组 145 例患者, 异质性分析显示各研究间异质性大($I^2 = 83\%$, $p = 0.003$), 故采用随机效应模型进行数据合并, Meta 分析结果显示: 与多巴丝肼组相比, rTMS + 多巴丝肼治疗 PD 后精神行为情绪改善[WMD = -2.13, 95%CI = (-2.99, -1.27)], 两组间存在统计学意义(见图 7)。进行敏感性分析, 结果显示“王晋娜 2020”研究未产生异质性的原因, 排除该项研究后, 异质性降低($I^2 = 33\%$, $p = 0.22$), 得到与最初 Meta 分析相同的结果[WMD = -1.80, 95%CI = (-2.28, -1.33)] (见图 8)。

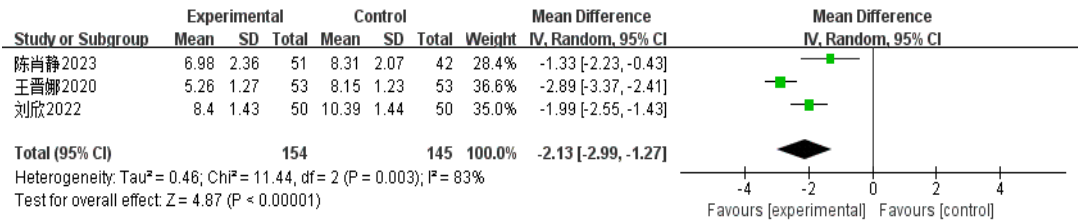


Figure 7. Forest diagram of mental behavior and emotions
图 7. 精神行为情绪森林图

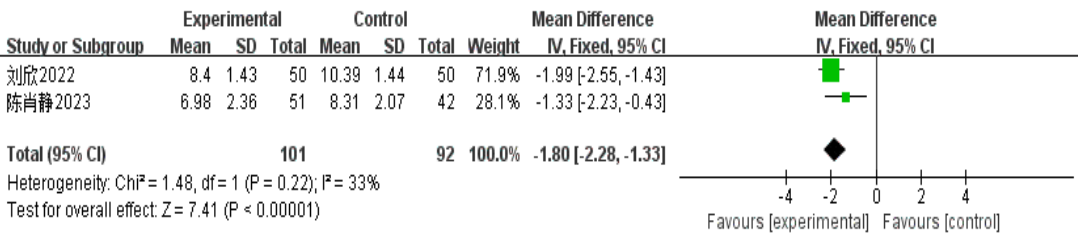


Figure 8. Forest diagram of mental behavior and emotions (after sensitivity analysis)
图 8. 精神行为情绪森林图(敏感性分析后)

② 日常生活活动能力

纳入 3 项研究, 共 299 例患者, rTMS + 多巴丝肼组 154 例患者, 多巴丝肼组 145 例患者, 异质性分析显示各研究间异质性小($I^2 = 0\%$, $p = 0.84$), 故采用固定效应模型进行数据合并, Meta 分析结果显示: 与多巴丝肼组相比, rTMS + 多巴丝肼治疗 PD 后日常生活活动能力改善[WMD = -6.11, 95%CI = (-7.05, -5.16)], 两组间存在统计学意义(见图 9)。

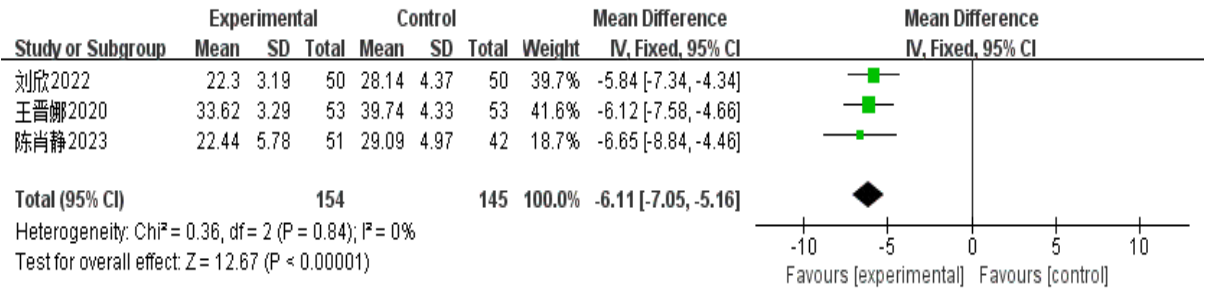


Figure 9. Forest map of daily living activity ability
图 9. 日常生活活动能力森林图

③ 运动功能

纳入 3 项研究, 共 250 例患者, rTMS + 多巴丝肼组 125 例患者, 多巴丝肼组 125 例患者, 异质性分析显示各研究间异质性小($I^2 = 0\%$, $p = 0.49$), 故采用固定效应模型进行数据合并, Meta 分析结果显示: 与多巴丝肼组相比, rTMS + 多巴丝肼治疗 PD 后运动功能改善[WMD = -4.87, 95% CI = (-6.05, -3.69)], 两组间存在统计学意义(见图 10)。

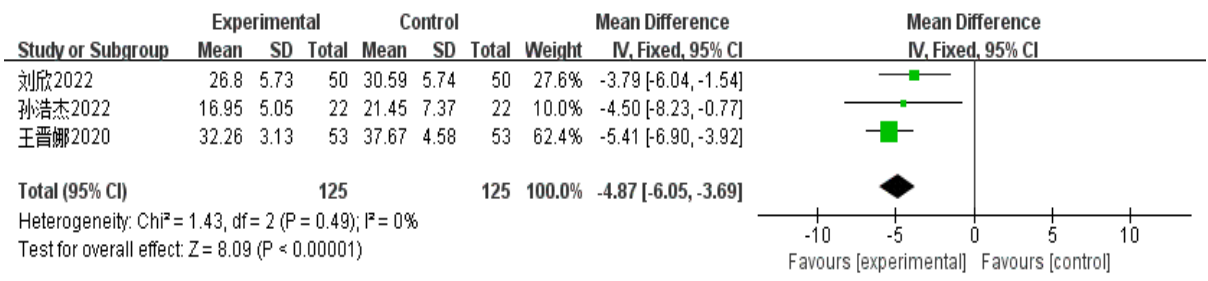


Figure 10. Forest Map of Sports Function
图 10. 运动功能森林图

④ 神经递质水平

纳入 2 项研究, 共 202 例患者, rTMS + 多巴丝肼组 102 例患者, 多巴丝肼组 100 例患者, 异质性分析显示两种神经递质, 乙酰胆碱异质性($I^2 = 0\%$, $p = 0.99$)、多巴胺异质性($I^2 = 0\%$, $p = 0.99$), 各神经递质在相关性研究间异质性均小, 故采用固定效应模型进行数据合并, Meta 分析结果显示: 与多巴丝肼组相比, rTMS + 多巴丝肼治疗 PD 后脑内神经递质水平改善, 乙酰胆碱[WMD = -2.74, 95% CI = (-4.05, -1.44)], 多巴胺[WMD = 13.81, 95% CI = (11.02, 16.61)], 差异均有统计学意义(见图 11)。

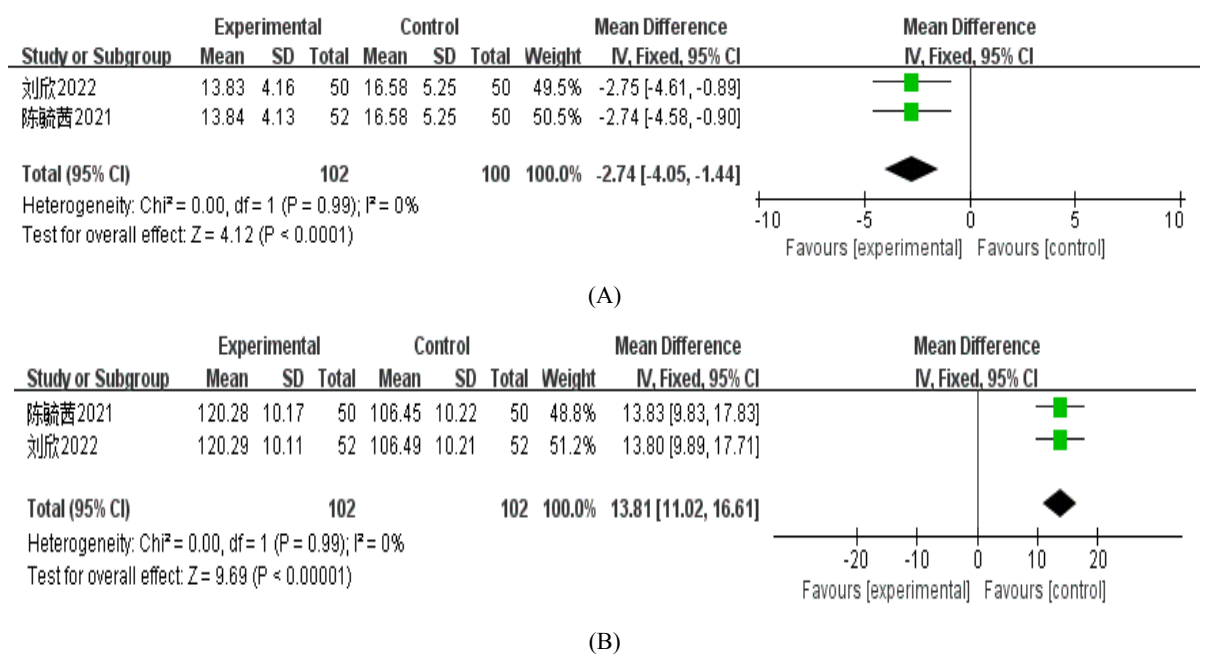


Figure 11. Forest plot of neurotransmitter levels ((A): acetylcholine; (B): dopamine)
图 11. 神经递质水平森林图((A):乙酰胆碱; (B):多巴胺)

3.4. 发表偏倚

由于本文纳入的 17 篇参考文献症状不同, 且结局指标各异, 在 rTMS + 普拉克索的 Meta 分析中仅抑郁评分为 5 篇, 故只对其进行发表偏倚分析, 研究结果表示纳入研究抑郁评分无发表偏倚(见图 12); rTMS + 多巴丝肼的 Meta 分析中, 仅自主神经症状无发表偏倚(见图 13)。

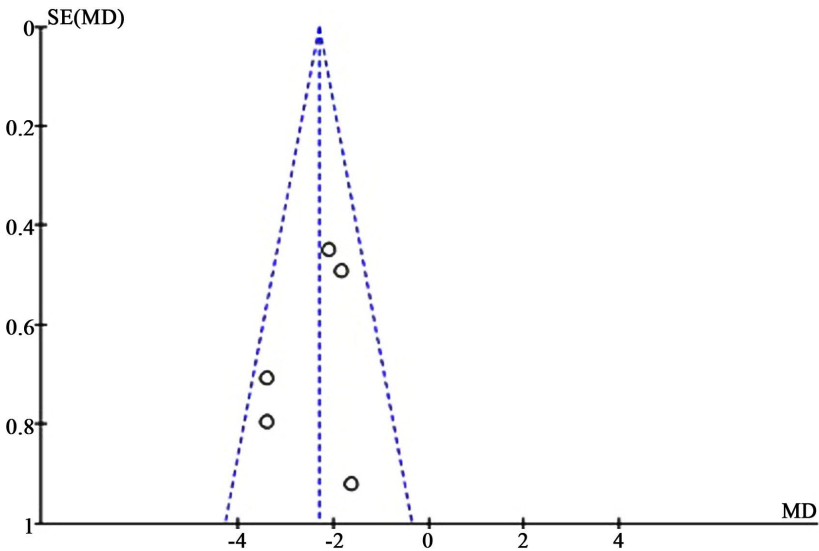


Figure 12. funnel plot of rTMS + Pramipexole depression score
图 12. rTMS + 普拉克索抑郁评分漏斗图

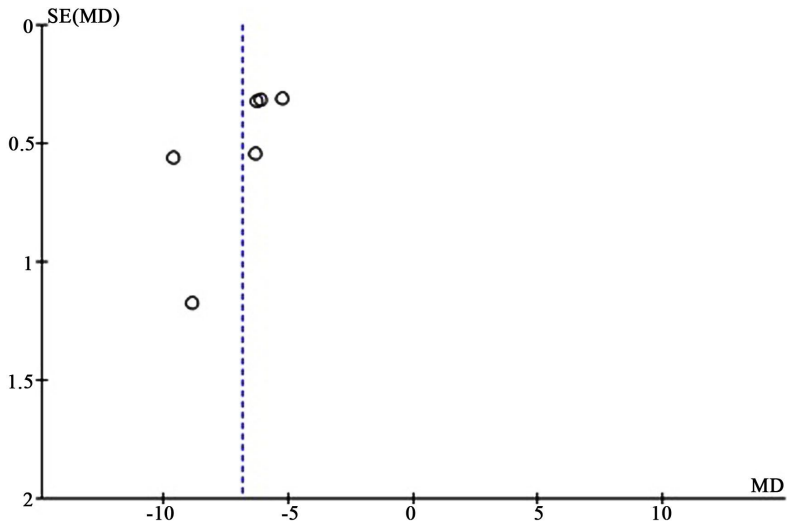


Figure 13. Funnel plot of autonomic nervous system symptoms with rTMS + dobasil
图 13. rTMS + 多巴丝肼自主神经症状漏斗图

4. 讨论

药物是治疗 PD 的主要手段, 完善的 PD 方案可改善 PD 患者早期运动症状, 但是无法改变神经退行性过程, 对非运动症状改善几乎没有作用[2]-[4]。国内外文献报道 rTMS 可有效治疗多种神经系统疾病, 对 PD 抑郁症、肌张力障碍、震颤等有一定的治疗效果[5]-[7]。本文对 rTMS 联合普拉克索疗效的 Meta 分

析结果显示,与单纯普拉克索相比,rTMS+普拉克索治疗PD后患者精神行为情绪、日常生活活动能力、运动功能均得到不同程度改善,且两组间存在统计学差异($p < 0.05$)。氧化应激反应指标均降低,两组间存在统计学意义($p < 0.05$)。对rTMS联合多巴丝肼疗效的Meta分析结果显示,与单纯多巴丝肼组相比,rTMS+多巴丝肼治疗PD后患者精神行为情绪、日常生活活动能力、运动功能症状均得到不同程度改善,且两组间存在统计学($p < 0.05$)。神经递质水平得到改善,两组间存在统计学意义($p < 0.05$)。

rTMS为临床上常用神经调控技术,可引起生物学效应,对局部和有功能联系的远隔皮层功能产生刺激作用,实现皮层功能区域性重建,其在精神心理及神经等多个领域均有所应用,并发挥了重要作用。研究表明,rTMS可对皮质局部代谢状态及脑血流状态产生调节作用,rTMS治疗后颅内血管血流量与流速均发生显著变化,而此类改变可加速神经轴突及树突再生[8]。rTMS还可影响神经突触功能,提高神经传导性风险,以此降低传导阈值,重新产生传导通路,且可造成突触结构改变,进而强化突触间传递功能。同时,rTMS可促进额叶皮质下白质修复与生长,并提高脑内三磷酸水平,可改善脑代谢状态,对功能状态的恢复有重要作用,盐酸普拉克索为临床治疗帕金森病的常用药物,可直接作用于纹状体突触后膜,并兴奋多巴胺受体,减少多巴胺生成,对氧自由基予以清除,并使受损细胞恢复与重建,且其半衰期较长,可持续使多巴胺呈兴奋状态[9]。同时,盐酸普拉克索还可以对神经细胞予以保护,并延缓黑质神经元变性。

多巴丝肼是苄丝肼与左旋多巴组成的复合制剂,其中,左旋多巴可通过代谢在脑中转化多巴胺,而多巴胺可调节患者肌肉收缩及神经元兴奋作用,从而可以改善患者运动功能;苄丝肼作为外周脱羧酶抑制剂,可抑制外周左旋多巴代谢,使其进入中枢神经发挥药效,有利于维持中枢神经中的多巴胺浓度[10]。联合族加用的rTMS治疗,可通过磁场脉冲经大脑皮质向患者神经元释放间断高低频电刺激,激活大脑黑质并促进多巴胺神经元释放多巴胺,多巴胺作用于神经系统特异性受体后可促进神经信号传递,调控肌肉收缩,恢复帕金森患者四肢功能[11],因此联合组患者运动功能改善情况更佳。

本研究Meta分析结果显示,rTMS联合普拉克索或多巴丝肼治疗后,患者精神行为情绪、日常生活活动能力运动功能及抑郁评分等较治疗前均降低,且观察者均低于对照组。归结于rTMS通过电流刺激可在患者脑部产生局部磁场,作用于脑组织,产生去极化诱发电位,增强神经突触可塑性,进而调控脑组织相关功能,使患者运动功能障碍及其他相关临床症状获得更显著的改善[12]-[15]。

综合分析多个研究可得出,在常规药物治疗基础上再给予rTMS还可提高PD患者血浆中脑源性神经营养因子浓度,进而使患者抑郁等负面情绪得到改善[16]。另有研究证实rTMS对PD的运动症状有改善作用,同时可以减轻PD伴发的抑郁和认知功能障碍[15]-[20]。综上所述,运用循证医学的理念,应用Meta分析方法对rTMS治疗PD的疗效进行综合分析,得出rTMS联合药物可以改善PD患者精神行为情绪、日常生活活动能力、运动功能及抑郁状态等症状。

参考文献

- [1] 张敏, 农金梅, 韦人瑜, 等. 低频和高频重复经颅磁刺激对帕金森病流涎患者的影响[J]. 中国实用医药, 2023, 18(20): 59-62.
- [2] 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.
- [3] Li, S., Jiao, R., Zhou, X. and Chen, S. (2020) Motor Recovery and Antidepressant Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Parkinson Disease: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis. *Medicine*, **99**, e19642. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019642>
- [4] Chen, J., He, P., Zhang, Y., et al. (2020) Non-Pharmacological Treatment for Parkinson Disease Patients with Depression: A Meta-Analysis of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Cognitive-Behavioral Treatment. *International Journal of Neuroscience*, **131**, 411-424. <https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1744591>

- [5] Khedr, E.M., Mohamed, K.O., Ali, A.M. and Hasan, A.M. (2019) The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cognitive Impairment in Parkinson's Disease with Dementia: Pilot Study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, **38**, 55-66. <https://doi.org/10.3233/rnn-190956>
- [6] Wang, X., Dong, T., Li, X., Yu, W., Jia, Z., Liu, Y., *et al.* (2024) Global Biomarker Trends in Parkinson's Disease Research: A Bibliometric Analysis. *Heliyon*, **10**, e27437. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27437>
- [7] 乔宏泉. 低频重复经颅磁刺激联合普拉克索治疗帕金森病的疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(5):145-147.
- [8] 吕春翔. 高频与低频重复经颅磁刺激治疗帕金森病的临床观察[J]. 中国医疗器械信息, 2015, 21(2): 73.
- [9] 吴薇薇. 盐酸普拉克索联合美多巴治疗帕金森病的临床研究[J]. 南通大学学报(医学版), 2017, 37(2): 162-163.
- [10] Yang, Y., Gao, F., Gao, L. and Miao, J. (2023) Effects of Rasagiline Combined with Levodopa and Benserazide Hydrochloride on Motor Function and Homocysteine and IGF-1 Levels in Elderly Patients with Parkinson's Disease. *BMC Neurology*, **23**, Article No. 360. <https://doi.org/10.1186/s12883-023-03411-3>
- [11] Begemann, M.J., Brand, B.A., Ćurčić-Blake, B., Aleman, A. and Sommer, I.E. (2020) Efficacy of Non-Invasive Brain Stimulation on Cognitive Functioning in Brain Disorders: A Meta-Analysis. *Psychological Medicine*, **50**, 2465-2486. <https://doi.org/10.1017/s0033291720003670>
- [12] 郭芬. 高频重复经颅磁刺激在帕金森病患者中的应用效果观察[J]. 医药论坛杂志, 2020, 41(4): 98-101.
- [13] Pereira, A.P.S., Marinho, V., Gupta, D., Magalhães, F., Ayres, C. and Teixeira, S. (2018) Music Therapy and Dance as Gait Rehabilitation in Patients with Parkinson Disease: A Review of Evidence. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, **32**, 49-56. <https://doi.org/10.1177/0891988718819858>
- [14] Dragašević-Mišković, N., Petrović, I., Stanković, I. and Kostić, V.S. (2018) Chemical Management of Levodopa-Induced Dyskinesia in Parkinson's Disease Patients. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, **20**, 219-230. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1543407>
- [15] Erkinen, M.G., Kim, M. and Geschwind, M.D. (2017) Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **10**, a033118. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a033118>
- [16] Salinas, F.S., Lancaster, J.L. and Fox, P.T. (2007) Detailed 3D Models of the Induced Electric Field of Transcranial Magnetic Stimulation Coils. *Physics in Medicine and Biology*, **52**, 2879-2892. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/10/016>
- [17] Wong, P., Yang, Y., Huang, S., Fuh, J., Chiang, H. and Wang, R. (2022) Transcranial Direct Current Stimulation on Different Targets to Modulate Cortical Activity and Dual-Task Walking in Individuals with Parkinson's Disease: A Double Blinded Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 807151. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.807151>
- [18] 赵学飞. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病临床效果的 Meta 分析[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2015.
- [19] Ma, J., Gao, L., Mi, T., Sun, J., Chan, P. and Wu, T. (2019) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Does Not Improve the Sequence Effect in Freezing of Gait. *Parkinson's Disease*, **2019**, Article 2196195. <https://doi.org/10.1155/2019/2196195>
- [20] 王煜姝, 马花, 张康. 高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病认知功能障碍患者的临床效果[J]. 临床研究, 2024, 32(2): 82-85.