

重复经颅磁刺激对帕金森病患者步行能力和平衡功能影响的meta分析*

庞瑞丰¹ 唐强² 宋文婧¹ 吴民氏¹ 朱路文^{2,3}

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以黑质纹状体多巴胺能神经元进行性退变为特征的神经系统疾病。临床表现为静止性震颤,运动迟缓,肌肉强直和姿势异常。在我国,65岁以上人群的PD患病率估计为1.70%^[1],大约有300万例PD患者^[2]。步态异常是帕金森病的主要临床表现,主要分为早期、中期和晚期,早期步态特点为步长、步幅及步速的下降,步态变异性地增加,双手摆动减少,双下肢支撑相延长,双侧运动协调性改变等轻微表现^[3-4],中后期继而发展为慌张步态、冻结步态。由于中枢神经和周围神经控制能力受损引起患者肌肉力量降低,进而导致患者的平衡功能下降及步态不稳,影响患者的活动能力、PD患者容易发生跌倒的危险^[5],严重影响患者的生活质量。

现阶段来看,大多数帕金森病患者都是靠左旋多巴或其他抗帕金森病药物进行治疗,但对于PD患者的步行能力和平衡功能方面的疗效却是不尽人意。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种非侵入性脑刺激技术,它通过脉冲电流刺激线圈来产生强大的脉冲磁场,进而刺激神经元细胞诱发一定强度的感应电流来调节大脑皮质兴奋性和功能。rTMS不仅可以改变刺激部位的兴奋性,还可以影响与刺激部位有解剖联系的脑区^[6]。它以固定的频率和强度在每个刺激周期内连续发送刺激脉冲,具有操作简单,安全可靠等优点,已被广泛应用于脑卒中后的运动功能障碍,抑郁症,癫痫,帕金森病及其他运动障碍性疾病的诊治^[7]。目前,越来越多的研究致力于rTMS对帕金森病患者运动功能,步行能力和平衡功能的影响。例如Khedr^[8]分别在5Hz, 10Hz, 25Hz高频刺激下进行治疗,结果显示PD患者运动症状得到改善;而Benninger等^[11]在50Hz高频刺激下作用于皮质运动区后,却发现rTMS不能改善步态,所以治疗过程中频率的高低可能会对PD患者的运动功能产生影响。雷延丽等^[20]认为rTMS联合康复治疗可以改善帕金森患者的步态及平衡功能等。目前没有对rTMS治疗帕金森病患者步行能力和平衡功能方面进行meta分析和系统评价。因此,有必要对该类研究进行系统回顾和meta分析,总结和评价临床试验证据,为rTMS在帕金森病中的临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

以英文数据库 PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of science及中文数据库万方(Wan Fang), 中国知网(CNKI), 维普(VIP), 中国生物医学数据库(CBM)为数据来源。检索时限为各个中英文数据库文献收录之日起至2022年1月1日。采用主题词+自由词的检索策略。中文检索策略为:(“重复经颅磁刺激”或“经颅磁刺激”和“帕金森病”或“帕金森综合征”和“步行能力”或“步态分析”和“平衡功能”)。英文检索策略为:(transcranial magnetic stimulation [MeSH Terms]) OR (transcranial magnetic stimulation) OR (magnetic stimulation, transcranial) OR (magnetic stimulations, transcranial) OR (stimulation, transcranial magnetic) OR (stimulations, transcranial magnetic) OR (transcranial magnetic stimulations) OR (transcranial magnetic stimulation, single pulse) OR (transcranial magnetic stimulation, paired pulse) OR (transcranial magnetic stimulation, repetitive) AND (Parkinson's disease[MeSH Terms]) OR (Parkinson's disease) OR (idiopathic Parkinson's disease) OR (lewy body Parkinson's disease) OR (Parkinson's disease, idiopathic) OR (Parkinson's disease, lewy body) OR (idiopathic Parkinson disease) OR (lewy body Parkinson disease) OR (primary Parkinsonism) OR (Parkinsonism, primary) OR (paralysis agitans) AND (gait [MeSH Terms]) OR (gait) OR (gait analysis) OR (walking speed) AND (balance function[MeSH Terms]) OR (balance function) OR (function test, vestibular) OR (function tests, vestibular) OR (test, vestibular function) OR (tests, vestibular function) OR (vestibular function test) AND (randomized controlled trial)。并结合手工检索获得全部文献。

1.2 纳入标准及排除标准

1.2.1 文献纳入标准:①研究类型:rTMS对PD患者影响的RCT。②研究对象:符合国际帕金森病的诊断标准并明确诊

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.04.015

*基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(JJ2020LH1369)

1 黑龙江中医药大学,黑龙江省哈尔滨市,150040; 2 黑龙江中医药大学附属第二医院; 3 通讯作者
第一作者简介:庞瑞丰,男,硕士研究生; 收稿日期:2022-06-09

断为帕金森病且病情稳定(进行左旋多巴等抗帕金森药物治疗稳定或停药后稳定,无其他治疗措施)的患者,无年龄,性别限制。③干预措施:试验组为rTMS单独应用或合并其他的基础治疗方法(常规训练,药物等),对照组采用假rTMS或合并其他基础治疗方法(常规训练,药物等)。④结局指标:步行能力主要结局指标包括步行时间(患者被要求步行,不能跑,尽可能快的走25m,测量完成任务所需的时间),最快步行速度,次要结局指标为冻结步态评定量表(FOG-Q),起立-行走计时测试(TUGT)。平衡功能结局指标为Berg平衡功能评定量表(BBS)。运动功能结局指标为帕金森功能评定量表第三部分(UPDRS III)。

1.2.2 文献排除标准:①重复发表的文献。②非随机对照试验。③研究对象为非PD患者的文献以及干预措施为非rTMS的文献。④通过各种方式未取得全文,研究中的数据无法利用的文献。

1.3 文献筛选和数据提取

文献筛选由2名研究者独自筛选,对纳入所有文献根据标题,摘要,文献类型进行查重初筛,根据全文信息和纳入标准进行二次筛选,然后将2人筛选结果进行比对,如有分歧则由第三位研究者决定是否纳入,最后筛选出纳入meta分析的文献。对纳入的文献进行数据提取,提取的内容包括文献的第一作者,发表年份,样本量,患者年龄,Hoehn-Yahr分期(H-Y分期),rTMS刺激部位,刺激频率,刺激强度,干预方法,治疗持续时间,开启关闭状态评估以及结局指标。

1.4 文献质量评价

采用Cochrane手册5.1.0标准^[8]对所纳入文献进行质量评价,质量评价内容包括随机序列的产生,分配隐藏,研究者和受试者施盲,研究结果盲法评价,结果数据完整性,研究结果选择性报告及其他偏倚。根据文献质量评价手册标准:“不清楚风险”、“低风险”、“高风险”进行风险评估。2名研究者独立进行文献质量评价,然后交叉核对,有歧义的文献由第三位研究者判定风险等级。

1.5 统计学分析

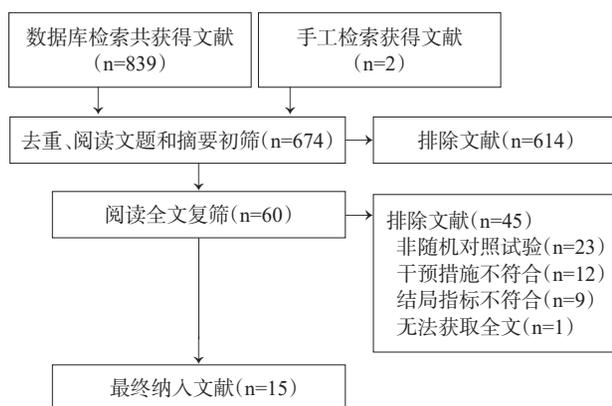
采用RevMan5.4和Stata12.0统计软件进行meta分析。二分类变量资料用相对危险度(relative risk,RR)表示,连续性变量资料用加权均数差(mean difference,WMD)或标准化均数差(standardized mean difference,SMD)表示,计算95%置信区间。研究中的异质性用 I^2 值和 P 值表示,当 $I^2 < 50%$, $P > 0.1$ 时,代表研究异质性较低,用固定效应模型(FEM)进行分析;当 $I^2 \geq 50%$, $P \leq 0.1$ 时,代表研究异质性较高,用随机效应模型(REM)进行分析。应用Stata12.0软件对结局指标异质性来源进行亚组分析和敏感性分析。应用Egger's检验评估发表偏倚。有无统计学意义用 P 值表示,当 $P < 0.05$ 时认为差异有显著性意义,反之,则无显著性意义。

2 结果

2.1 文献检索结果

共检索出相关文献841篇,排除重复文献167篇,阅读标题和摘要后排除614篇,根据纳入和排除标准,阅读全文后排除45篇,最终纳入15篇文献。文献筛选流程及结果见图1。

图1 文献检索筛选流程图



2.2 纳入文献特征

共纳入586例患者,其中试验组302例,对照组284例。其中12项研究^[9-20]为rTMS与假刺激比较,3项研究^[21-23]为rTMS+基础治疗与假刺激+基础治疗比较;有21项研究^[9-14,16-17,19-23]报告了药物开启状态下的评估,有4项研究^[11,15,17-18]报告了药物关闭状态下的评估,其中有2项研究^[11,17]都报告了药物开启关闭状态下的评估。见表1。

2.3 文献质量评价

纳入15篇文献中有6篇^[10-12,19-21]均提及随机分组并交代具体方法,有6篇^[9,13-14,16,18,22]未交代具体方法,有3篇^[15,17,23]随机对照方法存在高风险。有3篇^[9-10,13]对分配隐藏进行详细描述,有1篇^[15]分配隐藏存在高风险,其余11篇均未描述。有5篇^[9,12-13,16-17]对研究者,受试者施盲,有7篇^[11,15,19-23]未对研究者,受试者施盲,有3篇^[10,14,18]未提及盲法。有7篇^[11-13,15-18]对研究结果进行盲法评价,有1篇^[20]未对研究结果进行盲法评价,有7篇^[9-10,14,19,21-23]未提及对研究结果进行盲法评价。15篇文献数据均报告完整。15篇文献均对研究结果进行了报告,均未提及其他偏倚。具体情况见图2—3。

2.4 meta分析结果

2.4.1 步行能力。

2.4.1.1 rTMS对PD患者步行时间的影响:有5篇文献^[11,14-15,17-18]报告了步行时间这一结局指标,由于有2篇文献既报告了药物开启状态下的步行时间,又报告了药物关闭状态下的步行时间,所以进行亚组分析,结果如下:有4项研究描述了药物关闭状态下的步行时间。结果显示:rTMS治疗

表1 纳入文献基本特征

研究者年份	样本量 (E/C)	患者年龄 (E/C)	H-Y分期 (E/C)	刺激部位	rTMS 频率	刺激强度 (%)	干预方法 (E/C)	治疗持续时间	药物状态评估	结局指标
Chung 2020 ^[9]	17/16	62.7±6.8/ 62.1±5.7	2.2±0.3/ 2.3±0.3	M1	25Hz	80RMT	rTMS/假刺激	1次/d,持续12周	on	②③⑥
Mi 2019 ^[10]	20/10	62.65±10.56/ 65.60±8.68	2.6±0.85/ 2.35±0.91	SMA	10Hz	90RMT	rTMS/假刺激	1次/d,5d/周,持续2周	on	②④⑥
Benninger 2012 ^[11]	13/13	64.5±9.1/ 63.7±8.3	on:2.4±0.2/ 2.5±0.3 off:2.7±0.3/ 2.9±0.6	M1	50Hz	80AMT	rTMS/假刺激	1次/d,4d/周,持续2周	on and off	①④⑥
Cohen 2018 ^[12]	21/21	64.4±6.8/ 66.8±8.1	2.0—2.5	M1+PFC	1/10Hz	110/100 MT	rTMS/假刺激	1次/d,持续12周	on	③
Yang 2012 ^[13]	10/10	65.20±11.08/ 67.00±13.21	2.30±0.42/ 2.35±0.41	M1-LL	5Hz	100RMT	rTMS/假刺激	1次/d,3d/周,持续4周	on	②③
Delolmo 2007 ^[14]	8/5	61.7±5.22/ 61.7±5.22	1—3	DLPFC	10Hz	90RMT	rTMS/假刺激	1次/d,持续10天	on	①
Khedr 200 ^[15]	10/10	60.2±9.48/ 60.6±10.3	3—5	M1	10Hz	100MT	rTMS/枕部刺激	1次/d,持续6天	off	①⑥
Pal 2010 ^[16]	12/10	68.5±7.9/ 68.5±7.9	无	DLPFC	5Hz	90RMT	rTMS/假刺激	1次/d.持续10天	on	③⑥
Lomarev 2005 ^[17]	9/9	63±10/ 66±10	2—4	MC+DLPFC	25Hz	100MT	rTMS/假刺激	4周进行8次治疗	on and off	①
Khedr 2003 ^[18]	19/17	57.8±9.2/ 57.5±8.4	2—3	M1	5Hz	120MT	rTMS/假刺激	1次/d.持续10天	off	①
徐丽丽 2021 ^[19]	24/24	68.96±8.18/ 68.58±10.05	2—3	M1	10Hz	80MT	rTMS/假刺激	2次/d,6d/周,持续2周	on	⑤⑥
雷延丽 2021 ^[20]	21/21	66.71±5.53/ 64.86±8.34	2.00±0.63/ 2.24±0.41	M1	10Hz	80MT	rTMS/假刺激	2次/d,6d/周,持续2周	on	⑤⑥
卢楠楠 2018 ^[21]	49/49	70.87±3.51/ 71.65±3.65	无	DLPFC	5Hz	120RMT	rTMS+常规训练/假刺激+常规训练	1次/d,持续2周	on	③④⑤
胡晓辉 2019 ^[22]	28/28	64.96±7.73/ 66.04±7.81	3—4	M1	5Hz	90MT	rTMS+司来吉兰/假刺激+司来吉兰	1次/d,持续2周	on	④⑤⑥
李煜 2014 ^[23]	41/41	54.51±3.49/ 54.54±3.51	1—4	DLPFC	5Hz	80MT	rTMS+常规药物/假刺激+常规药物	1次/d,5d/周,持续4周	on	②⑤

注:①步行时间;②最快步行速度;③TUGT;④FOG-Q;⑤BBS;⑥UPDRS III

E: 试验组; C: 对照组; M1: 初级运动皮质; SMA: 辅助运动区; PFC: 前额叶皮质; M1-LL: 小腿初级运动皮质; DLPFC: 背外侧前额叶皮质; MC: 运动皮质; MT: 运动阈值; AMT: 主动运动阈值; RMT: 静息运动阈值。

图2 偏倚风险评价示意图

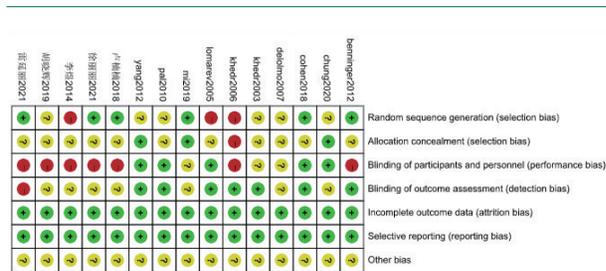
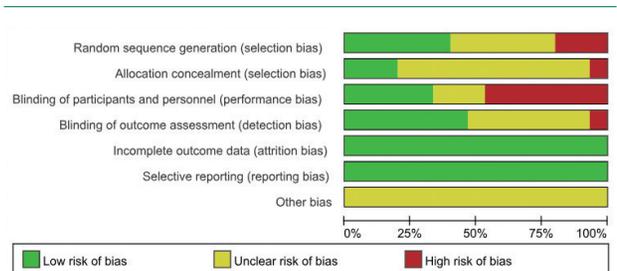


图3 偏倚风险比例图



与对照组相比,可以改善患者的步行时间[SMD= - 0.59,95% CI(- 1.00, - 0.18),P=0.005]。有3项研究描述了药物开启状态下的步行时间。结果显示:rTMS治疗与对照组相比,明显改善患者的步行时间。见图4。

2.4.1.2 rTMS对PD患者最快步行速度的影响:有4篇文章^[9-10,13,23]报告了最快步行速度这一结局指标,异质性检验

后显示纳入文献无异质性(P=0.85,I²=0%),故采用固定效应模型进行分析。meta分析结果:rTMS可以改善PD患者的最快步行速度,差异具有显著性意义[SMD= - 0.35,95% CI(- 0.66, - 0.04),P=0.03]。见图5。

2.4.1.3 rTMS对PD患者TUGT的影响:有5篇文章^[9,12-13,16,21]报告了TUGT这一结局指标。Meta分析结果

显示:试验组与对照组的TUGT差异无统计学意义[SMD=-0.83,95% CI(-1.69,0.03), $P=0.06$],见图6。异质性检验后显示存在较大异质性($P<0.01$, $I^2=87%$)。采用随机效应模型进行分析。

亚组分析结果:为探讨该结局指标的异质性,按rTMS频率,刺激部位和干预措施进行亚组分析。亚组分析结果显示:rTMS对PD患者TUGT功能不受rTMS频率,刺激部位和干预措施的影响。上述3个亚组均未发现异质性的来源。见表2。

敏感性分析结果:为保证结果的可靠性,对某一项和多项研究进行逐步剔除的方法,采用随机效应模型进行敏感性分析,重新进行异质性和效应量计算。在逐步删掉存在极端值的研究后异质性呈现有效降低,但效应量未见显著变化,说明结果较为稳定可靠。见图7。

2.4.1.4 rTMS对PD患者FOG-Q的影响:有4篇文献^[10-11,21-22]报告了FOG-Q这一结局指标,异质性检验后显示存在异质性($P=0.12$, $I^2=48%$),采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果:rTMS可以改善PD患者冻结步态,差异具有显著性意义[SMD=-1.57,95% CI(-1.89,-1.26), $P<0.01$]。见图8。

表2 TUGT,BBS,UPDRS III的亚组分析结果

分类调节变量	k	d	95%CI	QB	QB的P值
TUGT					
TUGT 干预频率					
5Hz	3	-0.74	[-2.09,0.61]	0.04	0.85
>5Hz	2	-0.94	[-2.39,0.52]		
TUGT 刺激部位					
M1	3	-0.66	[-1.70,0.38]	0.15	0.70
DLPFC	2	-1.05	[-2.79,0.68]		
TUGT 干预措施					
rTMS/假刺激	4	-0.53	[-1.33,0.26]	1.31	0.19
rTMS+基础治疗/假刺激+基础治疗	1	-1.91	[-2.39,-1.43]		
BBS					
BBS 干预频率					
5Hz	3	1.96	[1.45,2.46]	3.45	0.06
10Hz	2	0.93	[-0.02,1.89]		
BBS 刺激部位					
M1	3	1.45	[0.29,2.61]	0.24	0.63
DLPFC	2	1.76	[1.31,2.20]		
UPDRS III					
UPDRS III 干预周期					
≤2周	5	-0.97	[-1.77,-0.16]	1.02	0.31
>2周	4	-0.35	[-1.24,0.54]		
UPDRS III 干预频率					
≤10Hz	6	-1.08	[-1.79,-0.37]	2.73	0.08
>10Hz	3	0.06	[-0.55,0.66]		
UPDRS III 药物开启关闭状态评估					
开启状态	7	-0.93	[-1.60,0.26]	0.76	0.49
关闭状态	2	-0.21	[-0.38,0.79]		

注:k为样本量,d为效应量,QB为组间异质性。

2.4.2 平衡功能:有5篇文献^[19-23]报告了BBS这一结局指标。Meta分析结果:rTMS可以提高PD患者的平衡功能,差异具有显著性意义[SMD=-1.58,95% CI(-2.20,-0.95), $P<0.01$]。见图9。异质性检验后显示存在较大的异质性($P=0.01$, $I^2=83%$)。用随机效应模型进行分析。

亚组分析结果:为探讨该结局指标的异质性,按rTMS频率,刺激部位进行亚组分析。亚组分析结果显示:rTMS对PD患者BBS不受干预频率和刺激部位的影响。上述两个亚组均未发现异质性的来源。见表2。

敏感性分析结果:为保证结果的可靠性,对某一项和多项研究进行逐步剔除的方法,采用随机效应模型进行敏感性分析,重新进行异质性和效应量计算。在逐步删掉存在极端值的研究后异质性呈现有效降低,但效应量未见显著变化,说明结果较为稳定可靠。见图10。

2.4.3 帕金森功能评定量表第三部分(UPDRS III):有8篇文献^[9-11,15-16,19-20,22]报告了UPDRS III这一结局指标。Meta分析结果:rTMS可以改善PD患者UPDRS III功能,差异具有显著性意义[SMD=-0.69,95% CI(-1.31,-0.08), $P=0.03$]。见图11。异质性检验后显示存在较大异质性($P<0.01$, $I^2=84%$),采用随机效应模型进行分析。

亚组分析结果:为探讨该结局指标的异质性,按干预周期,干预频率和药物开启,关闭状态下的评估进行亚组分析。亚组分析结果显示:rTMS对PD患者UPDRS III不受干预周期,干预频率和药物开启,关闭状态下的评估的影响。见表2。

敏感性分析结果:为保证结果的可靠性,对某一项和多项研究进行逐步剔除的方法,采用随机效应模型进行敏感性分析,重新进行异质性和效应量计算。在逐步删掉存在极端值的研究后异质性呈现有效降低,但效应量未见显著变化,说明结果较为稳定可靠。见图12。通过敏感性分析发现分别剔除8项研究后合并效应量结果仍具有统计学意义,异质性可能是量表评定者不同引起的。

2.5 发表偏倚

用Egger's检验对主要结局指标进行发表偏倚评估。结果显示:步行时间 $P=0.862>0.05$;最快步行速度 $P=0.467>0.05$;Berg平衡功能评定量表 $P=0.770>0.05$;帕金森功能评定量表第三部分 $P=0.691>0.05$ 。结果表明本研究并不存在严重的发表偏倚。见表3。

3 讨论

PD是一种临床常见的神经系统退行性疾病,以运动功能障碍为主要特征。PD患者常常出现平衡功能障碍,有相关文献表明,在具有挑战性的条件下需要更复杂的协调时,轻度PD患者的平衡和活动能力会变得明显^[24-25]。而步态异常和步行能力下降是PD患者主要的运动功能障碍,且常常

图4 rTMS组与对照组药物开启,关闭状态下步行时间的亚组分析

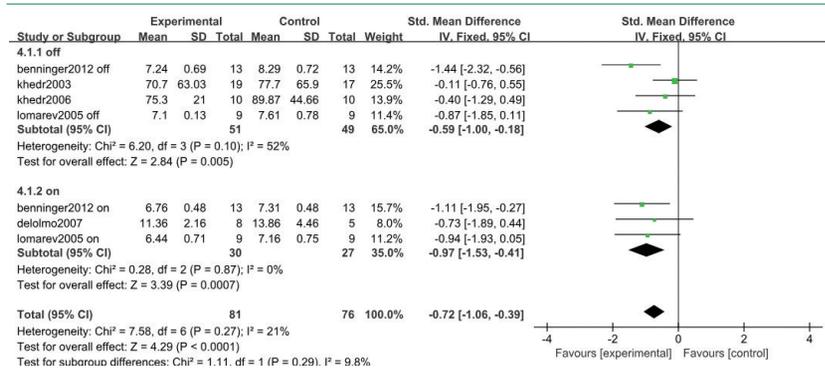


图5 rTMS组与对照组最快步行速度的meta分析

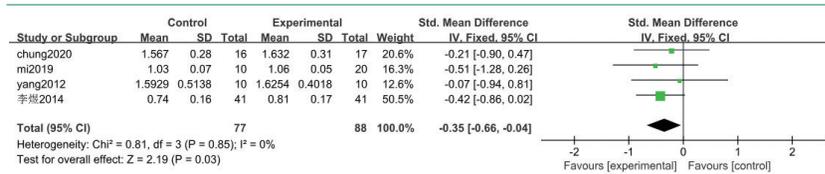


图6 rTMS组与对照组TUGT的meta分析

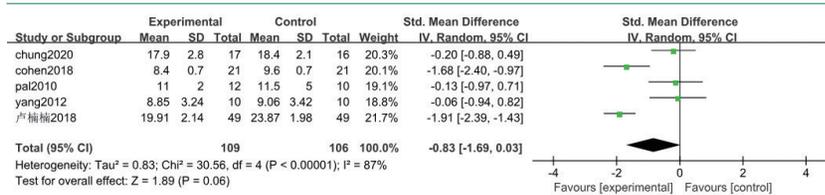


图7 rTMS对PD患者TUGT功能影响的敏感性分析

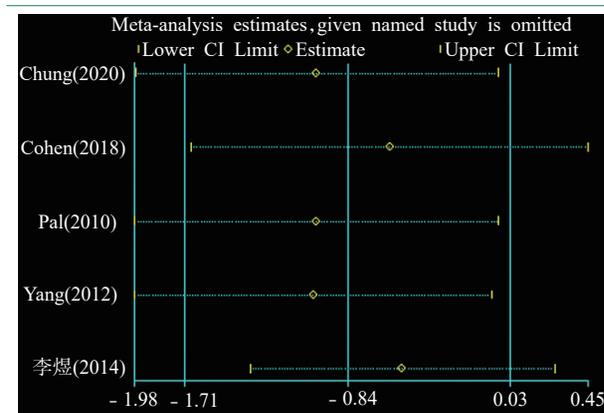


表3 主要结局指标发表偏倚评估

结局指标	Std_EFF	Coef.	Std.Err.	t值	95%CI	P值
步行时间	Bias	0.690403	3.5155	0.20	- 14.43557, 15.81638	0.862
最快步行速度	Bias	- 0.8874111	0.9957059	- 0.89	- 5.171588, 3.396766	0.467
BBS	Bias	2.412275	7.544637	0.32	- 21.59813, 26.42268	0.770
UPDRS III	Bias	2.758122	6.618644	0.42	- 13.43712, 18.95336	0.691

伴随着冻结步态,冻结步态(freezing of gait, FOG)是指尽管有步行的意图,但脚的前进速度仍然有短暂的,间歇性的缺失或明显的减缓^[26]。此外还有研究表明,冻结步态在PD早期阶段发生率为27%,在晚期阶段发生率可达80%^[27]。rTMS作为一种治疗的选择手段,由于其具有操作简单,安全可靠等优点,已被广泛应用于脑卒中,抑郁症,癫痫,帕金森病及其他运动障碍性疾病的诊治^[7]。

本文的目的是为经颅磁刺激对帕金森病患者步行能力和平衡功能的疗效提供依据。在步行能力方面,有5篇文献^[11, 14-15, 17-18]采用步行时间作为结局指标,与假rTMS相比,rTMS的干预可以显著减少帕金森病患者步行时间。Benninger和Lomarev等^[11, 17]结果表明药物开启状态下治疗PD步行时间的疗效优于关闭状态下治疗的疗效。强调左旋多巴处理的重要性是至关重要的^[28]。因此,临床上应注重rTMS和药物的结合。有4篇文献^[9-10, 13, 23]采用最快步行速度作为结局指标,结果表明,rTMS的干预可以显著提高PD患者的最快步行速度。Maruo等^[29]指出采用高频rTMS能有效改善帕金森患者的步幅。步行速度的提高和步幅的改善是有积极的临床意义的,因为减少的步幅是PD患者步态运动不足的基本原因,步行速度的提高,使PD患者获得更好的运动能力,增加了独立性并改善了生活质量^[30]。有4篇文献^[10-11, 21-22]采用了FOG-Q作为结局指标,结果表明,rTMS可以显著改善PD患者的冻结步态。冻结步态的改善可有效减少患者出现跌倒的风险,提高患者的步行能力和生活质量。左旋多巴胺替代疗法是PD冻结步态的首要治疗方式,但是长期药物治疗导致的不良反应与副作用易引起病状加重^[31]。所以rTMS在PD冻结步态中的治疗值得临床借鉴与推广。有5篇文献^[9, 12-13, 16, 21]采用了TUGT作为结局指标,结果表明,rTMS组与假刺激组无明显差异,不能证明rTMS可以提高PD患者的TUGT能力。由于对这一结局指标纳入

图8 rTMS组与对照组FOG-Q的meta分析

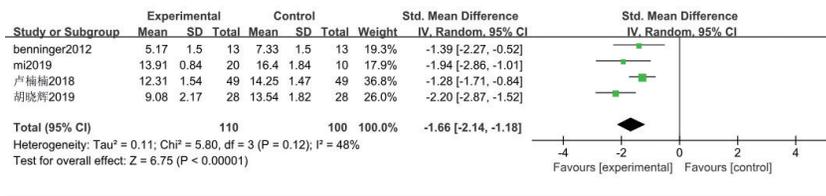


图9 rTMS组与对照组BBS的meta分析

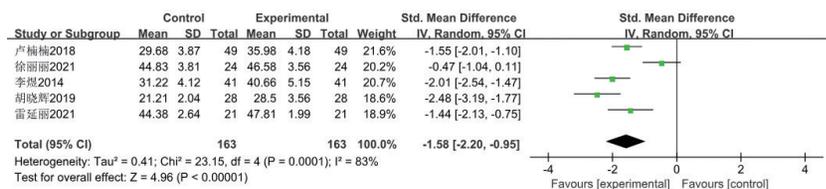
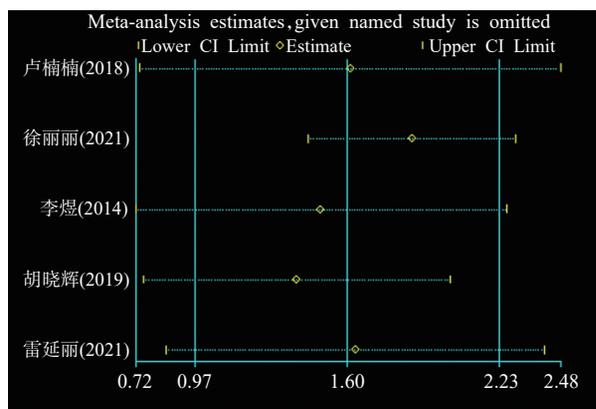


图10 rTMS对PD患者平衡功能的敏感性分析



文献较少,此结果可能是由本文的局限性所导致的,所以接下来仍需要大样本,高质量的文章进行证实。在本结局指标中,各研究间的异质性很高($P < 0.01$, $I^2 = 87%$),亚组分析显示:rTMS对PD患者TUGT不受rTMS频率,刺激部位和干预措施的影响。综上所述,与对照组相比,rTMS可以有效提高PD患者的步行能力。

在平衡功能方面,步行需要中枢命令,躯体平衡和协调控制三部分共同完成。牵涉到足,踝,膝,躯干,颈,肩,臂的肌肉与关节的配合运动。所以步行能力和平衡功能之间的关系是密不可分的。在本研究中,有5篇文章^[19-23]采用了Berg平衡功能评定量表作为结局指标,结果表明,rTMS可以显著改善PD患者的平衡功能。平衡功能的改善可以提高PD患者的步行能力,降低跌倒风险,提高运动能力等。Elble

RJ等^[32]提出姿势控制受损,平衡障碍是导致步态起始时间延长的重要原因,步态障碍和姿势控制受损息息相关,维持机体的平衡以及正确的姿势调整在步态的启动以及行走过程中都发挥着重要的作用。有8篇文章^[9-11,15-16,19-20,22]采用了UPDRS III作为结局指标,结果表明,rTMS组在PD患者运动方面优于对照组,能有效改善PD患者的运动功能。这与韩宇等^[33]的结论是一致的。但不能证明rTMS在提高PD患者运动功能上相比其他形式有更大的优势。亚组分析显示:rTMS对PD患者UPDRS III不受干预周期,干预频率和药物开启,关闭状态下的评估的影响。异质性可能是量表评

定者不同引起的。

上述rTMS治疗帕金森病患者步行能力和平衡功能的可能作用机制为增强突触可塑性,保护神经元,促进神经生长;调整中枢单胺能神经递质的水平,改善其失调状态;调节皮质兴奋性,改善神经网络功能异常及大脑局部血流状态等^[34]。除了常规治疗以外,rTMS可以作为改善帕金森病患者步行能力和平衡功能的有效治疗手段之一。

本研究有严格的纳入排除标准,并对纳入的文献进行有效的分析;本文采用了rTMS合并其他基础治疗作为干预手段与对照组形成鲜明的对比,提高了研究的准确性;该研究纳入了不同频率rTMS治疗PD的疗效并进行对比,突出了rTMS频率在治疗过程中的重要性。本文也有一定的局限性:部分纳入文献随机对照试验方法设计不够规范,未对盲法,分配隐藏等进行详细描述;纳入文献的治疗时间不等,刺激部位,强度的不同等因素可能会对结果造成影响;由于每项结局指标纳入文献较少,没有办法评估发表偏倚,可能会影响结果的可靠性;本文未纳入低频rTMS,结果具有一定的局限性;本文缺少rTMS对PD患者步行能力和平衡功能的长期疗效,可能会影响结果的可靠性;纳入的文献多为小样本RCTs,且存在异质性,可能影响到结果的可靠性。

图11 rTMS组与对照组UPDRS III的meta分析

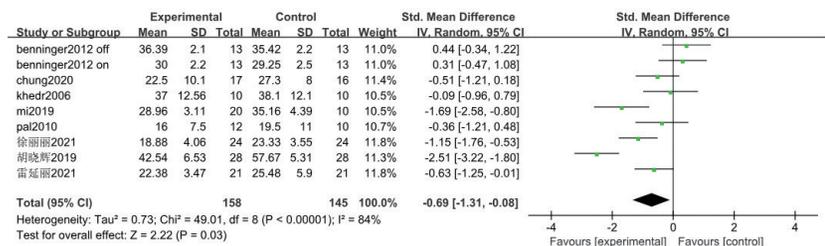
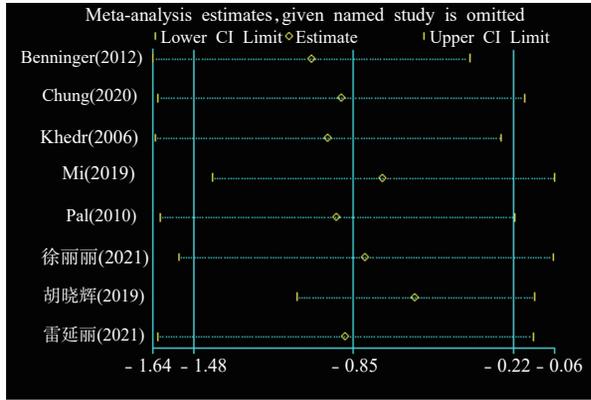


图12 rTMS对PD患者UPDRS III的敏感性分析



由于影响rTMS疗效因素有很多,例刺激强度,刺激频率,刺激部位,刺激次数,患者自身情况等,治疗PD患者步行能力和平衡功能的最佳刺激方式可能还没有明确。因此,未来的研究应探讨如何设置影响rTMS疗效因素才能得到最好的临床疗效。

4 结论

重复经颅磁刺激可以改善帕金森病患者的步行能力和平衡功能,但尚不能证明重复经颅磁刺激可以提高PD患者的TUGT功能。我们还需要进行更高质量方法学,低频rTMS疗效对比,更长的干预时间和更大样本的随机对照试验来进一步证实,为rTMS在PD的临床应用提供更可靠的依据。

参考文献

[1] Zhang ZX, Roman GC, Hong Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xian, and Shanghai[J]. Lancet, 2005, 365(9459):595—597.

[2] 王刚, 崔海伦, 刘军, 等. 帕金森病发病机制及诊断与治疗转化研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(1): 19—24.

[3] Spildooren J, Vercruyse S, Desloovere K, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: the impact of dual-tasking and turning[J]. Mov Disord, 2010, 25(15):2563—2570.

[4] Boonstra TA, van der Kooij H, Munneke M, et al. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology[J]. Curr Opin Neurol, 2008, 21(4):461—471.

[5] 钱佳佳, 王磊, 曹震宇. 核心力量联合平衡训练对老年人动态平衡的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(5):479—482.

[6] Reithler J, Peters JC, Sack AT. Multimodal transcranial magnetic stimulation: using concurrent neuroimaging to reveal the neural network dynamics of noninvasive brain stim-

ulation[J]. Prog Neurobiol, 2011, 94(2):149—165.

[7] 朱倩茹. 经颅磁刺激治疗帕金森病运动障碍的疗效及机制研究[D]. 杭州: 杭州师范大学, 2019.

[8] Higgins JP, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions[M/OL]. <http://handbook.cochrane.org/>, 2011.

[9] Chung CL, Mak MK, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation promotes gait training in Parkinson disease[J]. Ann Neurol, 2020, 88(5):933—945.

[10] Mi TM, Garg S, Ba F, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves freezing of gait in Parkinson's disease: a randomized controlled trial[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 68:85—90.

[11] Benninger DH, Iseki K, Kranick S, et al. Controlled study of 50Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson disease[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2012, 26(9):1096—1105.

[12] Cohen OS, Rigbi A, Yahalom G, et al. Repetitive deep TMS for Parkinson disease: A 3month double-blind, randomized sham-controlled study[J]. J Clin Neurophysiol, 2018, 35(2):159—165.

[13] Yang YR, Tseng CY, Chiou SY, et al. Combination of rTMS and treadmill training modulates corticomotor inhibition and improves walking in Parkinson disease: A randomized trial[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2013, 27(1):79—86.

[14] del Olmo MF, Bello O, Cudeiro J. Transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal cortex in Parkinson's disease[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(1):131—139.

[15] Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2006, 21(12):2201—2205.

[16] Pal E, Nagy F, Aschermann Z, et al. The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Mov Disord, 2010, 25(14):2311—2317.

[17] Lomarev MP, Kanchana S, Bara-Jimenez W, et al. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2006, 21(3):325—331.

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

[19] 徐丽丽. 重复经颅磁刺激治疗对血管性帕金森综合征患者步态及平衡功能影响的临床研究[D]. 兰州: 甘肃中医药大学,

- 2021.
- [20] 雷延丽. 重复经颅磁刺激对帕金森病患者步态及平衡的影响[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2021.
- [21] 卢楠楠, 王慧娴, 潘金梦. 经颅磁刺激结合平板运动训练对帕金森患者冻结步态的影响[J]. 当代护士(上旬刊), 2021, 28(12):60—62.
- [22] 胡晓辉, 李婷, 王煜, 等. 重复经颅磁刺激联合司来吉兰治疗帕金森病冻结步态的疗效[J]. 中国临床研究, 2021, 34(10):1358—1361.
- [23] 李煜, 郭艳红, 杨丽娟. 重复经颅磁刺激改善帕金森患者认知对步态的影响[J]. 世界中医药, 2019, 14(12):3389—3393.
- [24] Rochester L, Hetherington V, Jones D, et al. Attending to the task: interference effects of functional tasks on walking in Parkinson's disease and the roles of cognition, depression, fatigue, and balance[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85(10):1578—1585.
- [25] Bello O, Marquez G, Cambler M, et al. Mechanisms involved in treadmill walking improvements in Parkinson's disease[J]. Gait Posture, 2010, 32(1):118—123.
- [26] Miranda-Domínguez Ó, Ragothaman A, Hermosillo R, et al. Lateralized connectivity between globus pallidus and motor cortex is associated with freezing of gait in Parkinson's disease[J]. Neuroscience, 2020, 443:44—58.
- [27] Tan DM, McGinley JL, Danoudis ME, et al. Freezing of gait and activity limitations in people with Parkinson's disease[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2011, 92(7):1159—1165.
- [28] Lees AJ. The on-off phenomenon[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1989, Suppl(Suppl):29—37.
- [29] Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary foot motor area in Parkinson's disease[J]. Brain Stimul, 2013, 6(6):884—891.
- [30] Nieuwboer A, Kwakkel G, Rochester L, et al. Cueing training in the home improves gait-related mobility in Parkinson's disease: the RESCUE trial[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(2):134—140.
- [31] 刘小丽, 戴龙, 陈波, 等. 糖尿病患者自我管理知识、态度、行为评价量表的效度与信度评价[J]. 中华预防医学杂志, 2016, 50(1):56—60.
- [32] Elble RJ, Cousins R, Leffler K, et al. Gait initiation by patients with lower-half parkinsonism[J]. Brain, 1996, 119(Pt 5):1705—1716.
- [33] 韩宇, 承欧梅, 谢鹏, 等. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病患者运动功能障碍系统评价[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(11):1609—1612.
- [34] 王刚, 崔海伦, 刘军, 等. 帕金森病发病机制及诊断与治疗转化研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2018, 18(1):19—24.