

重复经颅磁刺激治疗帕金森病失眠疗效的 Meta分析

朱嘉卉*, 贾梦真, 王吉付, 宋 倩

滨州医学院康复医学院, 山东 烟台

Email: *jiahui0318hk@126.com

收稿日期: 2021年8月22日; 录用日期: 2021年9月12日; 发布日期: 2021年9月26日

摘 要

目的: 综合评估重复经颅磁刺激(rTMS)治疗帕金森病失眠的疗效。方法: 计算机检索中国知网(CNKI)、万方等数据库中重复经颅磁刺激治疗帕金森病失眠的随机对照实验(RCT), 检索时限为建库到2021年3月, 进行文献质量评估, 采用RevMan5.4软件进行Meta分析。结果: 共纳入8项RCT研究, 包含480例患者。Meta分析结果显示, 两组在PDSS-2评分(SMD = -7.60, 95%CI: -11.12~-4.08, P = 0.79)、UPDRS (SMD = -6.20, 95%CI: -7.69~-4.71, P = 0.60)和PSQI (效应量MD = -1.73, 95%CI: -2.04~-1.42, P ≤ 0.00001)方面差异有统计学意义。结论: rTMS能缓解帕金森病患者的失眠程度, 提高患者睡眠质量。

关键词

重复经颅磁刺激, 帕金森病, 失眠, Meta分析

Transcranial Magnetic Stimulation for Insomnia in Parkinson's Disease: Meta Analysis

Jiahui Zhu*, Mengzhen Jia, Jifu Wang, Qian Song

School of Rehabilitation Medicine of Binzhou Medical University, Yantai Shandong

Email: *jiahui0318hk@126.com

Received: Aug. 22nd, 2021; accepted: Sep. 12th, 2021; published: Sep. 26th, 2021

*通讯作者。

文章引用: 朱嘉卉, 贾梦真, 王吉付, 宋倩. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病失眠疗效的 Meta 分析[J]. 临床医学进展, 2021, 11(9): 4290-4297. DOI: 10.12677/acm.2021.119628

Abstract

Objective: The objective is to comprehensively evaluate the therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on insomnia caused by Parkinson's disease. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of insomnia in Parkinson's disease were searched from CNKI and Wanfang databases by computer. The retrieval time was from the establishment of the database to March 2021. The literature quality was evaluated, and Meta-analysis was performed using RevMan5.4 software. **Results:** Eight RCT studies were included, including 480 patients. Meta analysis showed that the scores of PDSS-2 (SMD = -7.60, 95%CI: -11.12~-4.08, P = 0.79), UPDRS (SMD = -6.20, 95%CI: -7.69~-4.71, P = 0.60) and PSQI (effect size MD=-1.73, 95%CI: -2.04~-1.42, P ≤ 0.00001) was statistically significant. **Conclusion:** rTMS can relieve insomnia and improve sleep quality of patients with Parkinson's disease.

Keywords

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Parkinson's Disease, Insomnia, Meta Analysis

Copyright © 2021 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)患者睡眠障碍表现为帕金森病失眠症, 较为多见。睡觉障碍(Sleep disorder, SD)是指入睡困难和异常的睡眠状态, 发生率为65%~95% [1], 其中Yikoski等[2]对1447例帕金森病患者进行的调查研究表明, 失眠(符合ICD-10诊断标准)发生率高达47.9%。PD患者失眠与多种要素相关, 不只与原发病自身因素(包含神经递质改变、自主神经功能障碍、晚间运动障碍、睡眠呼吸障碍等)有关, 还与PD治疗药物、病人的心理精神因素、年龄等有关[3]。睡眠障碍不仅严重影响病人的精神状态, 降低患者的生活质量, 同时也会对后期的康复治疗造成不良的影响, 所以要高度重视对PD失眠症的治疗, 药物为最常用的治疗手段, 但是长期运用药物治疗在临床治疗上会有一些不良反应[4]。

近年来非药物治疗PD失眠的方法慢慢受到重视, 特别是物理治疗手段。重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation), 是近些年崛起的一种无痛无创的神经调控技术, 主要利用脉冲磁场改变大脑皮层的兴奋性来发挥治疗作用, 已逐步应用于失眠的临床治疗[5]。rTMS是现阶段治疗帕金森合并睡眠障碍的重要手段, 按照电磁感应原理, 对神经电活动和脑代谢产生影响, 从而使神经功能得到改善, 控制病情[6]。据多项研究表明[7]-[14], rTMS可改善睡眠障碍患者的睡眠质量, 但是样本量较小, 仍欠缺相关的系统评价。本研究系统评估rTMS对PD合并睡眠障碍患者主观睡眠质量的疗效, 为此类患者的规范化治疗提供循证依据。

2. 资料与方法

2.1. 检索策略

1) 全面检索PubMed、Cochrane Library、Web of Science、Pedro、万方、维普信息资源系统(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国学术期刊(CNKI)等数据库。检索时间为从数据库建库至2021年3月1日。检索: 疾病限定词为“帕金森病失眠”、“震颤麻痹综合征”、“Parkinson's Disease”等; 干

预措施限定为：“重复经颅磁刺激”、“rTMS”、“repetitive Transcranial Magnetic Stimulation”等。疾病限定词和干预措施限定词组合检索以确保检索的准确性和全面性。

2) 病例纳入标准：a) 研究对象：研究对象年龄 18 岁以上，不限性别来源的帕金森失眠的患者；b) 干预措施：治疗组给予经颅磁刺激(刺激方式、持续时间和疗程不限)，对照组不接受经颅磁刺激治疗(无刺激)或者常规治疗(康复训练、药物治疗)；c) 研究类型：随机对照试验(RCT)。

3) 排除标准：a) 无法获取全文或原始数据缺失；b) 以中、英文以外的语言发表；c) 治疗方案说明不明确；d) 重复发表。

4) 结局指标：结局指标是匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)帕金森病睡眠量表(Parkinson's Disease Sleep Scale-2, PDSS-2)和统一帕金森病综合评定量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)。

2.2. 资料提取和质量评价

1) 由两名研究者单独对纳入文献进行基本信息提取、方法学质量评价。提取信息包括：文献信息(第一作者、发表年份和国家)、研究对象情况(样本量、年龄、性别)、治疗方式(rTMS 频率和疗程)、结局指标等。

2) 运用新的“Cochrane 协作网的偏倚风险评价工具”对挑选出来的文献进行评价，评价内容包括：a) 随机分配办法；b) 分配隐藏方案；c) 盲法；d) 结果数据的完整性；e) 选择性报告研究结果；f) 其他偏倚来源。存在的偏倚不可能严重影响研究结果为低偏倚风险存；存在的偏倚使研究结果严重减弱的可信度为高偏倚风险；存在的偏倚使研究结果不可信为偏倚风险不确定(见图 2)等。若有分歧可相互讨论或请教相关专家决定。

2.3. 统计学方法

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.4 软件对纳入文献进行分析。计数资料采用比值比(OR)作为效应量，计量资料采用加权均数差(WMD)作为效应量，两者均以 95% 可信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验异质性，若 $P \geq 0.1$ ， $I^2 \leq 50\%$ 时，可判定文献之间具有统计学和临床同质性，采用固定效应模型进行分析；若 $P < 0.01$ ， $I^2 \geq 50\%$ 时，则认为文献之间具有异质性，可进一步分析异质性来源，如果各研究之间临床具有同质性而统计学具有异质性时，采用随机效应模型进行分析。同时，通过绘制漏斗图检测潜在的发表性偏倚。

3. 结果

3.1. 文献检索

通过计算机检索初步获取文献 353 篇，最终收纳 8 篇，共 480 例患者。文献筛选流程和结果见图 1。

3.2. 纳入文献一般情况

最终纳入的 8 篇文献都是 RCTs，纳入研究的基本特征见表 1。所有纳入文献均交代了具体随机方法 [7]-[14]；5 篇文献采用隐藏分组 [7] [8] [10] [11] [12] [14]，其余文献均未描述；7 篇文献采用盲法 [7] [8] [9] [10] [12] [13] [14]，其中 4 篇文献采用双盲 [7] [10] [12] [14]，3 篇文献采用单盲 [8] [9] [13]，1 篇文献未报道盲法的实施 [11]；全部文献对结局数据的完整性进行说明 [7]-[14]；所有纳入文献均没有出现选择性报道情况。纳入的 8 篇文献中，1 篇文献 [7] 质量等级较高，为 A 级。7 篇文献 [7] [8] [9] [11] [12] [13] [14] 质量中等，为 B 级。偏倚风险评价结果见图 2，纳入文献质量评价见表 2。

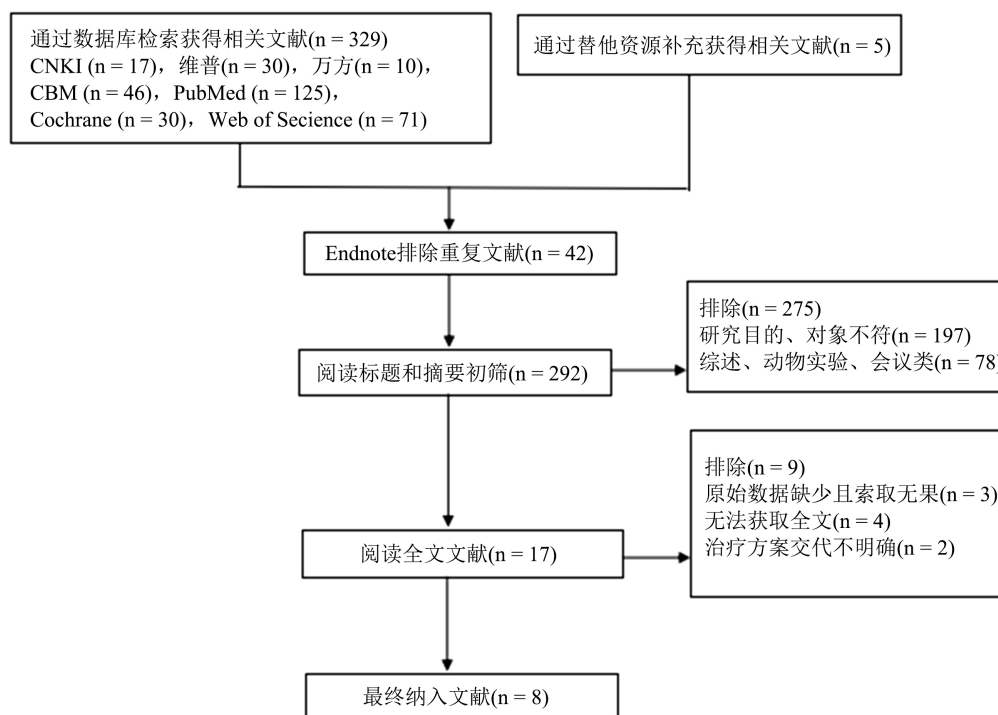


Figure 1. Literature screening flow chart

图 1. 文献筛选流程图

Table 1. Basic features of the included study

表 1. 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	实验组				对照组				结局指标
		n	男/女(n)	年龄(岁)	干预措施	n	男/女(n)	年龄(岁)	干预措施	
吴卓华等 (2013) [7]	中国	29	16/13	63.94 ± 7.39	TMS (1 HZ, 110%, 5次/周)	29	15/14	62.12 ± 7.51	常规治疗	PSQI, UPDRS
吴少璞等 (2019) [8]	中国	50	30/20	59.6 ± 6.1	TMS (1 HZ, 80%, 5次/周)+ 常规治疗	50	28/22	60.2 ± 6.3	康复训练 + 常规治疗	UPDRS, PDSS
张峰菊等 (2016) [9]	中国	34	19/15	62.3 ± 7.9	TMS (1 HZ, 90%, 6次/周)+ 认知行为疗法	33	17/16	63.5 ± 6.4	认知行为疗法	PSQI
张文静等 (2014) [10]	中国	30	17/13	63.73 ± 6.07	TMS (1 HZ, 50%, 7次/周)+ 常规治疗	30	16/14	65.24 ± 5.42	常规治疗	PDSS-2
张永强等 (2017) [11]	中国	40	22/18	60.0 ± 2.1	TMS (5 HZ, 110%, 7次/周)+ 常规治疗	40	21/19	60.0 ± 2.1	常规治疗	PSQI, UPDRS
李越等 (2011) [12]	中国	22	12/10	18~65	TMS (1 HZ, 120%, 连续 10 天)	20	14/6	18~65	假刺激	PSQI
王铭维等 (2009) [13]	中国	20	11/9	67.4 ± 7.56	TMS (1 HZ, 90%, 连续 10 天)	10	不清楚	不清楚	假刺激	UPDRS
许宏侠等 (2015) [14]	中国	21	不清楚	64.1 ± 8.3	TMS (1~10 HZ, 60%~80%, 连续 10 天)+ 常规治疗	22	不清楚	65.6 ± 7.9	常规治疗	UPDRS

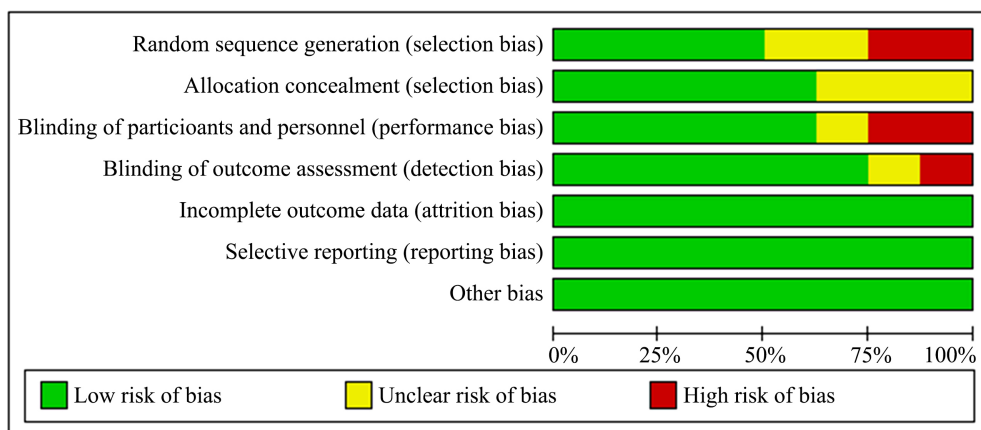


Figure 2. Percentage of items included at risk of study bias

图 2. 纳入研究偏倚风险项目百分比

Table 2. Quality evaluation of included literature

表 2. 纳入文献质量评价

纳入研究	随机序列生成	分配隐藏	患者和研究者盲法	评估者盲法	结果数据完整性	选择性报告	其他偏倚来源	质量分级
吴卓华等(2013) [7]	是	不清楚	是	是	是	否	无	B
吴少璞等(2019) [8]	是	是	是	不清楚	是	否	无	B
张峰菊等(2016) [9]	不清楚	是	不清楚	是	是	否	无	B
张文静等(2014) [10]	是	是	是	是	是	否	无	A
张永强等(2017) [11]	是	是	否	是	是	否	无	B
李越等(2011) [12]	不清楚	不清楚	是	是	是	否	无	B
王铭维等(2009) [13]	否	是	不清楚	是	是	否	无	B
许宏侠等(2015) [14]	否	不清楚	是	是	是	否	无	B

3.3. Meta 分析

3.3.1. PDSS-2

纳入 2 篇文献[8] [10], 共 169 例患者。各研究间无异质性($I^2 = 0\%$, $P = 0.79$)采用固定效应模型分析, 合并效应量 $SMD = -7.60$, $95\%CI: -11.12 \sim -4.08$, $P = 0.79$, 结合森林图中 SMD 值与 $95\%CI$ 值, 结局合并后菱形位于无效线的左侧, 说明重复经颅磁刺激组在改善帕金森患者睡眠质量程度上优于对照组(见图 3)。

3.3.2. UPDRS

纳入 4 篇文献[7] [11] [13] [14], 共 211 例患者。效应 $SMD = -6.20$, $95\%CI: -7.69 \sim -4.71$, $P = 0.60$, 差异有统计意义, 森林图菱形与无效线不相交, 说明重复经颅磁刺激组在改善帕金森患者综合优于对照组(见图 4)。

3.3.3. PSQI

纳入 3 篇文献[7] [9] [12], 共 167 例患者。各研究间异质性小($I^2 = 17\%$, $P = 0.30$), 采用固定效应模型

分析, 效应量 $MD = -1.73$, $95\%CI: -2.04 \sim -1.42$, $P \leq 0.00001$, 差异有统计学意义, 森林图菱形与无效线不相交, 提示重复经颅磁刺激组在提高患者睡眠质量上比对照组有明显优势(见图 5)。

3.4. 敏感性和发表偏倚分析

对 PSQI 结果进行敏感性分析后发现, 剔除李越等[11]研究后, I^2 从 17% 降到 0%。结果提示, $MD = -1.76$, $95\%CI: -2.08 \sim -1.45$, $P \leq 0.00001$, 与当前结果一致, 证明分析结果稳健。见图 6。本研究纳入研究为 3 项, 数目较少, 故未采用漏斗图检验发表偏倚。

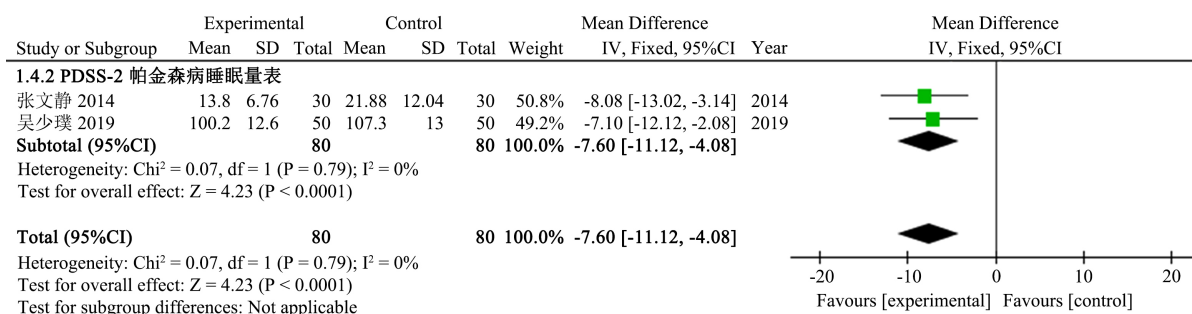


Figure 3. Comparison of PDSS-2 scale between treatment group and control group

图 3. 治疗组和对照组 PDSS-2 量表的比较

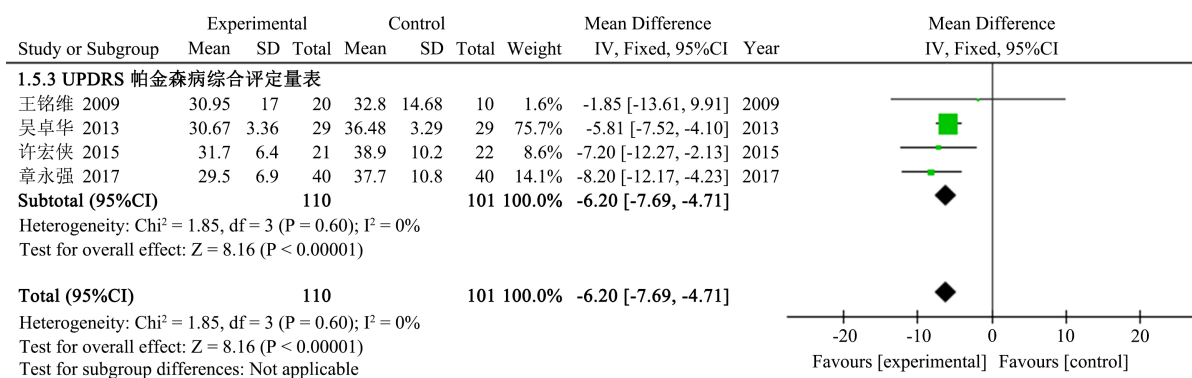


Figure 4. Comparison of UPDRS comprehensive assessment tables for Parkinson's disease between treatment and control groups

图 4. 治疗组和对照组 UPDRS 帕金森病综合评定量表的比较

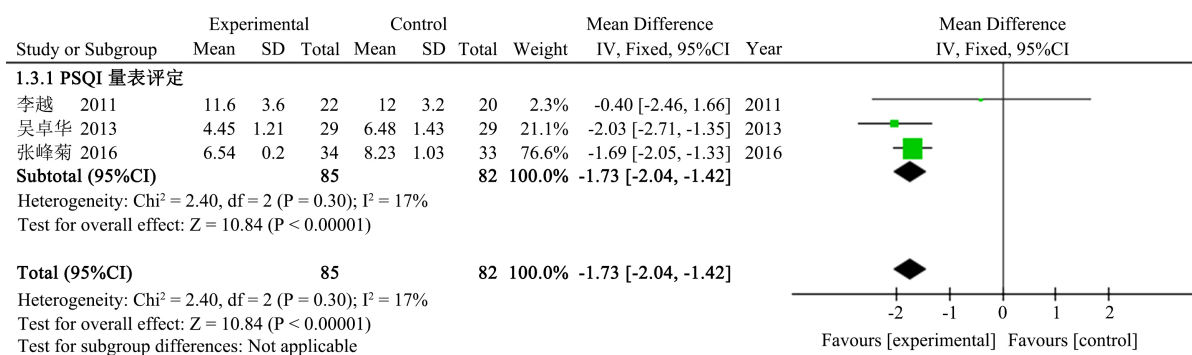


Figure 5. Comparison of PSQI scales between treatment group and control group

图 5. 治疗组和对照组 PSQI 量表的比较

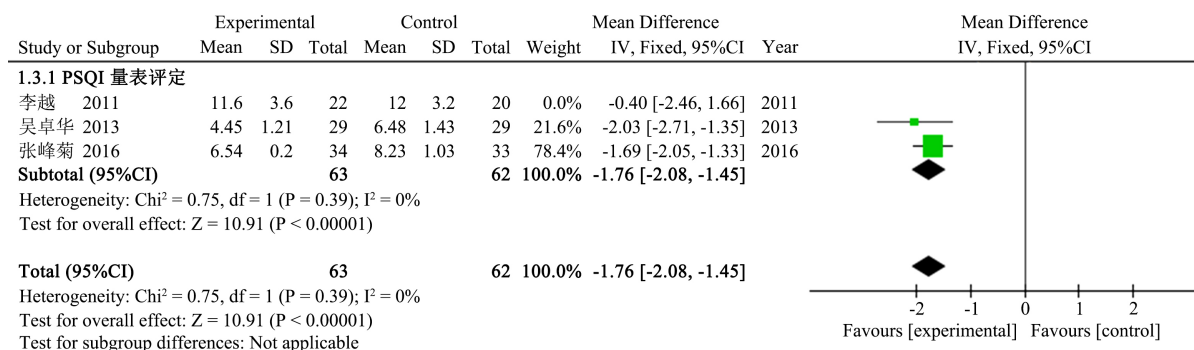


Figure 6. Comparison of PSQI sensitivity analysis between treatment group and control group

图 6. 治疗组和对照组 PSQI 敏感性分析的比较

4. 讨论

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的中枢神经系统疾病,睡眠困难、认知障碍及抑郁已成为帕金森病患者丧失生活能力最常见的三大非运动症状[15]。重复经颅磁刺激(rTMS)为现阶段治疗帕金森兼并失眠的重要手段,是按照电磁感应原理,对神经电活动和脑代谢产生影响,从而使神经功能得以调理,控制病情[16]。本次 Meta 分析结果显示,经颅磁刺激对帕金森患者的失眠有较好的疗效。

PDSS-2 [17] [18]用来评估帕金森患者睡眠品质的量表,具有良好的效度。美国匹兹堡大学精神科医生 Buysse 博士等人在 1989 年编制的匹茨堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQ),对于普通成人以及睡眠障碍患者和精神障碍患者睡眠品质的评估较好[19],不过该研究只有 2 篇文献报道 PDSS-2 评分,今后需要更多的研究进行探索。PSQI 量表简单易用,且具有较好的信度和效度,适用于国内成人[20]。两组在 PSQI 评分、住院时长方面无显著性差异,除样本量偏少外,还可能与本次纳入研究对象的年龄、病情进程和治疗疗程有关。建议今后的研究可招募病情更为稳定的病人来开展高质量、大样本研究。

UPDRS 主要是采用回归预测算法将提取的语音特征映射为 UPDRS 来预测帕金森病患者病情的严重程度这一问题[21] [22],本研究森林图菱形与无效线不相交,说明经颅磁刺激组在改善帕金森患者优于对照组。

本研究的局限性:1) 纳入研究的质量普遍偏低,部分研究仅提及随机字样,随机序列产生方法、随机分配隐藏、盲法等不清楚,影响结果的真实性;2) 由于检索的研究数量有限,纳入的研究对照组的干预措施存在不一致得情况;3) 纳入研究的样本量均较少,缺乏大样本试验研究,影响结果的可靠性,未来需要积累更多高质量的 RCT,进一步明确 rRMS 对帕金森病失眠的效果。

综上所述,经颅磁刺激对改善帕金森患者的睡眠质量有较好成绩。

参考文献

- [1] Louter, M., Aarden, W.C.C.A., Lion, J., Bloem, B.R. and Overeem, S. (2012) Recognition and Diagnosis of Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology*, **259**, 2031-2040. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6505-7>
- [2] Ylikoski, A., Martikainen, K., Sieminski, M. and Partinen, M. (2015) Parkinson's Disease and Insomnia. *Neurological Sciences*, **36**, 2003-2010. <https://doi.org/10.1007/s10072-015-2288-9>
- [3] 朱其凤. 帕金森病睡眠障碍的研究概况[J]. 广西中医药大学学报, 2016, 19(2): 101-104.
- [4] 张佩兰, 程炎, 王旭光. 国产托卡朋片治疗帕金森病有效性及安全性的临床研究[J]. 河北医药, 2006, 28(4): 245-248. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-7386.2006.04.002>
- [5] Hu, X.-Y., Zhang, T., Rajah, G.B., Stone, C., Liu, L.-X., He, J.-J., Shan, L., Yang, L.-Y., Liu, P., Gao, F., Yang, Y.-Q., Wu, X.-L., Ye, C.-Q. and Chen, Y.-D. (2018) Effects of Different Frequencies of Repetitive Transcranial Magnetic

- Stimulation in Stroke Patients with Non-Fluent Aphasia: A Randomized, Sham-Controlled Study. *Neurological Research*, **40**, 459-465. <https://doi.org/10.1080/01616412.2018.1453980>
- [6] 陈静, 朱红灿. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病失眠患者临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(3): 216-219.
- [7] 吴卓华, 崔立谦, 邵明, 谭红愉, 吴宜娟, 许启锋, 等. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病失眠临床观察[J]. 江苏大学学报(医学版), 2013, 23(4): 354-356.
- [8] 吴少璞, 李学, 祁亚伟, 王恒, 庄卫生, 杨红旗, 等. 重复经颅磁刺激联合康复训练改善帕金森病运动及非运动症状的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(5): 338-343. <http://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.05.006>
- [9] 张峰菊, 王晓雪, 刘欣欣. 重复经颅磁刺激联合认知行为疗法对帕金森病非运动症状的疗效[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(9): 61-63. <http://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5110.2017.09.024>
- [10] 张文静, 聂坤, 张玉虎, 黄惠根, 李少芳, 古瑞平. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病失眠患者的效果观察[J]. 护理学报, 2014, 21(23): 28-30.
- [11] 张永强. 高频经颅磁刺激治疗帕金森病非运动症状的临床研究[J]. 中国基层医药, 2017, 24(22): 3441-3444. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1008-6706.2017.22.021>
- [12] 李越, 王玉平, 詹淑琴, 黄朝阳, 姜凤英, 侯月, 等. 重复经颅磁刺激治疗广泛性焦虑的对照研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2012, 20(2): 84-88. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1006-351X.2012.02.002>
- [13] 王铭维, 顾平, 马晓伟, 李艳敏, 王彦永, 郭记宏, 等. 低频重复经颅磁刺激对帕金森病运动功能和情感障碍的疗效观察[J]. 中华老年医学杂志, 2009, 28(9): 729-732. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2009.09.008>
- [14] 许宏侠, 王晓雪, 刘欣欣. 重复经颅磁刺激对帕金森病运动与非运动症状的影响[J]. 中国现代医生, 2015(14): 87-89.
- [15] Paechetti, C., Manni, R., Zangaglia, R., Glorioso, M., Cristina, S., Terzaghi, M., et al. (2004) A Questionnaire on Sleep and Mental Disorders in Parkinson's Disease (QSMDDP): Development and Application of a New Screening Tool. *Functional Neurology*, **19**, 83-99.
- [16] Yamazaki, Y., Sato, D., Yamashiro, K., Nakano, S., Onishi, H. and Maruyama, A. (2019) Acute Low-Intensity Aerobic Exercise Modulates Intracortical Inhibitory and Excitatory Circuits in an Exercised and a Non-Exercised Muscle in the Primary Motor Cortex. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article No. 1361. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01361>
- [17] Kovács, N., Horváth, K., Aschermann, Z., Ács, P., Bosnyák, E., Deli, G., Pál, E., Janszky, J., Faludi, B., Karádi, K., Késmárki, I., Bokor, M., Rigó, E., Lajtos, J., Klivényi, P., Dibó, G., Vécsei, L., Takáts, A., Tóth, A., Imre, P., Nagy, F., Herceg, M., Kamondi, A., Hidasi, E. and Komoly, S. (2016) Independent Validation of Parkinson's Disease Sleep Scale 2nd Version (PDSS-2). *Sleep and Biological Rhythms*, **14**, 63-73. <https://doi.org/10.1007/s41105-015-0024-8>
- [18] Rodriguez-Blazquez, C., Wetmore, J., Serrano-Duenas, M., Pedrosa, I., Carlos Martinez-Castrillo, J., Bernal, O., et al. (2018) International Validation of the Spanish Version of the Parkinson's Disease Sleep Scale 2 (PDSS-2). *Quality of Life Research*, **27**, S70-S71.
- [19] 黄馨懿, 朱继民, 湛宇灿, 李白坤. 基于 PSQI 的中国大学生睡眠质量研究及影响因素的中医认知[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(7): 891-894. <https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-7130.2019.07.018>
- [20] 路桃影, 李艳, 夏萍, 张广清, 吴大嵘. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析[J]. 重庆医学, 2014(3): 260-263. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1671-8348.2014.03.002>
- [21] Tsanas, A., Little, M.A., McSharry, P.E. and Ramig, L.O. (2011) Nonlinear Speech Analysis Algorithms Mapped to a Standard Metric Achieve Clinically Useful Quantification of Average Parkinson's Disease Symptom Severity. *Journal of the Royal Society Interface*, **8**, 842-855. <https://doi.org/10.1098/rsif.2010.0456>
- [22] 林钢, 季薇. 基于迭代决策树的帕金森 UPDRS 预测模型研究[J]. 计算机技术与发展, 2019, 29(1): 216-220. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-629X.2019.01.045>