

国内脑深部丘脑底核电刺激术治疗帕金森病的 meta 分析

杨 柳, 贺 曦[△], 张 敏, 王 兴(重庆市急救医疗中心神经内科 400014)

【摘要】 目的 应用 meta 分析方法, 综合评价丘脑底核脑深部电刺激术(STN-DBS)治疗帕金森病(PD)的临床疗效。**方法** 检索国内关于脑深部电刺激术(DBS)治疗 PD 的研究, 对符合纳入标准的文献进行 meta 分析。**结果** 共纳入 9 篇文献, 总样本量为 226 例, 其中“药物关”状态下对统一帕金森病评分量表(UPDRS)Ⅲ进行评分者 226 例, 对 UPDRSⅡ进行评分者 159 例。“药物开”状态下对 UPDRSⅢ进行评分者 156 例, 对 UPDRSⅡ进行评分者 102 例。4 种情况下 STN-DBS 前后合并指标加权均数差(WMD)及其 95%CI 分别为 25.85(16.82~34.88)、17.28(12.37~22.18)、4.29(2.56~6.02)、3.03(0.57~5.48)。meta 分析合并结果显示, “药物开”和“药物关”状态下, STN-DBS 手术后 UPDRSⅢ评分和 UPDRSⅡ评分均比手术前显著降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** STN-DBS 用于治疗 PD, 能有效改善运动不能、肌肉僵直、步态不稳、姿势平衡性和肌张力障碍、异动症等。

【关键词】 帕金森病; 脑深部电刺激术; 帕金森病统一评分量表; meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.016 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)08-1049-03

meta analysis on domestic subthalamic nucleus deep brain stimulation in treating Parkinson's disease YANG Liu, HE Xi[△], ZHANG Min, WANG Xing (Department of Neurology, Chongqing Municipal Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

【Abstract】 Objective To comprehensively evaluate the clinical effect of subthalamic nucleus deep brain stimulation (STN-DBS) on Parkinson's disease (PD) by meta analysis. **Methods** Domestic researches about DBS for treating PD were retrieved by computer, and 9 researches meeting the inclusion standard were performed the meta analysis. **Results** Nine articles were included with the total samples amount of 226 cases. On the drug "off" state, 226 cases were scored with the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) Ⅲ, 159 cases were scored by the UPDRS Ⅱ, on the drug "on" state, 156 cases were scored by the UPDRS Ⅲ, 102 cases were scored with UPDRS Ⅱ. Their weighted mean difference (WMD) values and 95% CI were 25.85 (16.82 - 34.88), 17.28 (12.37 - 22.18), 4.29 (2.56 - 6.02) and 3.03 (0.57 - 5.48), respectively. The meta-analysis merged results showed that on the drug "on" and "off" state, UPDRS Ⅲ and UPDRS Ⅱ score both were obviously lower after STN-DBS than those before STN-DBS, and the difference was statistically significant. **Conclusion** STN-DBS for treating PD could effectively improve akinesia, muscle stiffness, unsteady gait, posture balance, dystonia and dyskinesia.

【Key words】 Parkinson's disease; deep brain stimulation; unified Parkinson's disease rating scale; meta analysis

帕金森病(PD)是一种常见的神经系统变性疾病, 在老年人中多见, 平均发病年龄为 60 岁左右, 40 岁以下起病的青年 PD 较少见。我国 65 岁以上人群 PD 的患病率大约是 1.7%。其最主要的病理改变是中脑黑质多巴胺(DA)能神经元的变性死亡, 由此而引起纹状体 DA 水平显著性降低而致病^[1]。目前脑深部电刺激(DBS)是治疗 PD 的一种先进有效的方法, 与药物治疗和传统的毁损术相比, 具有手术安全、效果明显、并发症少等优势。而国内以丘脑底核(STN)为首选靶点的 PD 治疗在 DBS 中约占 95%^[2]。为了从总体上探讨 STN-DBS 治疗 PD 的临床疗效, 本研究对筛选出的 9 篇国内有关研究结果进行了 meta 分析, 以期综合评价 STN-DBS 改善 PD 患者生活质量的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 文献资料纳入标准 (1)2013 年以前国内发表的涉及 DBS 治疗 PD 研究的原始文献; (2)文献须提供研究对象平均年龄、平均病程、DBS 治疗靶点等研究基本信息; (3)文献均采用统一帕金森病评分量表(UPDRS)进行评定; 结果中应包含样本量、DBS 术前及术后“药物开”“药物关”4 种状态下的 UP-

DRSⅡ(日常生活能力-ADL)和(或)UPDRSⅢ(运动检查)的评分值($\bar{x} \pm s$); (4)观察时间为术前及术后 12 个月(1 年); (5)对于样本人群相同而文献多于 1 篇的情况, 选择最近发表 1 篇文献作为研究对象。

1.2 文献资料剔除标准 (1)数据不完整或无法从文献中得出研究所需信息的文献; (2)重复报告、质量差、报道信息太少的文献。

1.3 检索策略 通过计算机选择 CNKI、万方数据库、维普数据库检索国内文献。检索词为: “脑深部电刺激”“帕金森”“UPDRS”“ADL”。检索年限为 2000 年 1 月至 2013 年 4 月。

1.4 质量评价 采用 Cochrane 协作网推荐的评价文献质量标准: (1)是否存在失访; (2)是否存在选择偏倚; (3)基线资料是否具有可比性。

1.5 统计学处理 由 2 名评价者独立完成阅读文献, 按 meta 分析要求筛选出所有符合纳入标准的相关研究, 整理数据, 建立数据库, 并核对数据。数据应用 meta 分析专用软件 Rev-Man5.0.20 进行统计分析。纳入文献进行异质性检验, 如研究无异质性, 则采用固定效应模型; 如存在异质性, 则采用随机效

应模型。合并指标为加权均数差(WMD)及其 95%CI。

1.6 发表偏倚的识别 绘制漏斗图,采用漏斗图对称性评估 meta 分析的发表偏倚,如果图形为对称的倒置漏斗,则 meta 分析中没有发表偏倚;如果图形呈现明显的不对称,则表明偏倚可能存在。

2 结 果

2.1 文献资料数据提取 初步检索得到 194 篇 DBS 治疗 PD 的相关文献,根据纳入标准及排除标准,最终共选入 9 篇文

献^[3-11]。纳入文献中除马羽^[4]的研究为回顾性外,其他 8 篇均为随访研究。发表时间分布于 2005~2012 年间。总样本量为 226 例,其中“药物关”状态下对 UPDRSⅢ进行评分者 226 例,对 UPDRSⅡ进行评分者 159 例;“药物开”状态下对 UPDRSⅢ进行评分者 156 例,对 UPDRSⅡ进行评分者 102 例。研究对象手术前平均年龄为(61.2±8.2)岁,平均病程为(9.0±3.2)年。从纳入研究的文献中提取各文献基本信息及本研所需分析数据见表 1~2。

表 1 纳入本研究文献的基本信息

编号	作者	年份	资料类型	平均年龄(岁)	平均病程(年)	治疗靶点
1	陈杰等 ^[3]	2011	随访	59±10	9±3	双侧 STN-DBS
2	马羽 ^[4]	2007	回顾性	60.9±9.6	10.1±3.0	STN-DBS
3	郭效东等 ^[5]	2008	随访	59.8±8.3	10.9±3.1	双侧 STN-DBS
4	李维新等 ^[6]	2007	随访	53.6	4.2	双侧 STN-DBS
5	何俊德等 ^[7]	2009	随访	68	8	双或单侧 STN-DBS
6	刘海鹏等 ^[8]	2005	随访	63.3±9.2	8.7	双侧 STN-DBS
7	李鹏等 ^[9]	2010	随访	63.4	9.2	双或单侧 STN-DBS
8	王乔树等 ^[10]	2005	随访	59.8±6.1	14.4±4.9	双侧 STN-DBS
9	张克忠等 ^[11]	2012	随访	63.2±6.1	6.7±1.8	双侧 STN-DBS

表 2 meta 分析所需数据提取(分,±s)

编号	作者	量表评价内容	n	药物关状态		药物开状态	
				术前分数	术后分数	术前分数	术后分数
1	陈杰等 ^[3]	UPDRSⅢ	10	44±10	23±12	16±6	16±7
2	马羽 ^[4]	UPDRSⅢ	33	48.5±21.1	28.7±14.7	32.9±25.3	18.1±14.4
		UPDRSⅡ		31.7±7.8	17.4±9.2	20.4±10.3	14.1±2.4
3	郭效东等 ^[5]	UPDRSⅢ	13	49.2±10.4	27.5±8.9	25.5±6.1	23.4±6.0
		UPDRSⅡ		27.3±8.5	18.2±6.6	16.6±5.2	15.1±6.7
4	李维新等 ^[6]	UPDRSⅢ	32	58.2±12.7	27.2±12.9	31.8±11.9	25.5±8.5
5	何俊德等 ^[7]	UPDRSⅡ	15	34.5±8.6	13.8±2.3	11.3±4.1	7.4±2.3
		UPDRSⅢ		65.4±8.2	30.0±7.6	21.2±5.8	18.8±4.4
6	刘海鹏等 ^[8]	UPDRSⅢ	12	44.8±1.9	30.1±3.8	34.7±2.1	28.7±5.4
7	李鹏等 ^[9]	UPDRSⅢ	13	46.8±8.9	22.3±8.9	—	13.8±7.6
8	王乔树等 ^[10]	UPDRSⅢ	41	47.90±14.46	29.63±11.44	30.66±11.41	25.71±11.15
		UPDRSⅡ		29.59±10.10	12.37±7.97	9.32±3.91	8.41±4.15
9	张克忠等 ^[11]	UPDRSⅢ	57	76.8±9.4	31.5±10.2	—	—
		UPDRSⅡ		38.6±5.3	15.2±5.6	—	—

注:—表示无数据。

2.2 纳入研究文献异质性分析 “药物关”状态:手术前后,UPDRSⅢ评分的 9 篇文献异质性检验结果为 $\chi^2=217.19$, $P<0.05$, $I^2=96\%$;手术前后,UPDRSⅡ评分的 5 篇文献异质性检验结果为 $\chi^2=33.78$, $P<0.05$, $I^2=88\%$,均存在异质性,选用随机效应模型。“药物开”状态:手术前后 UPDRSⅢ评分的 7 篇文献异质性检验结果为 $\chi^2=10.05$, $P>0.05$, $I^2=40\%$,可认为无异质性,选用固定效应模型;手术前后 UPDRSⅡ评分的 4 篇文献异质性检验结果为 $\chi^2=8.95$, $P\leq 0.05$, $I^2=66\%$,存在异质性,选用随机效应模型。

2.3 分析结果 “药物关”状态:手术前后 UPDRSⅢ评分比较的结果显示,两种治疗手段差异有统计学意义($WMD=25.85$, $95\%CI:16.82\sim 34.88$, $P<0.000\ 01$);两种治疗手段的 UPDRSⅡ评分比较差异有统计学意义($WMD=17.28$, $95\%CI:12.37\sim 22.18$, $P<0.000\ 01$),见图 1、2。“药物开”状态:手术前后 UPDRSⅢ评分比较的结果显示两种治疗手段差异有统计学意义($WMD=4.29$, $95\%CI:2.56\sim 6.02$, $P<0.000\ 01$);UPDRSⅡ评分比较结果有统计学意义($WMD=3.03$, $95\%CI:0.57\sim 5.48$, $P<0.05$),见图 3、4。表明在“药物关”和“药物

开”状态下,实施 STN-DBS,均可有效改善 PD 患者的日常生活能力和运动功能。

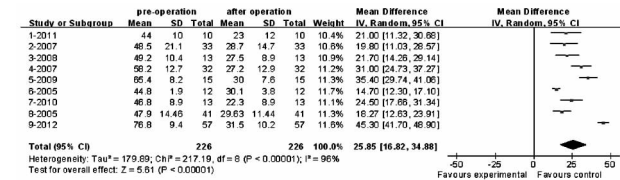


图 1 “药物关”状态下 STN-DBS 手术前后 UPDRSⅢ 评分比较

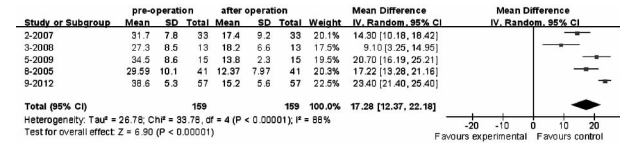


图 2 “药物关”状态下 STN-DBS 手术前后 UPDRSⅡ 评分比较

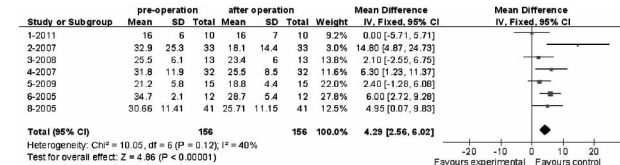


图 3 “药物开”状态下 STN-DBS 手术前后 UPDRSⅢ 评分比较

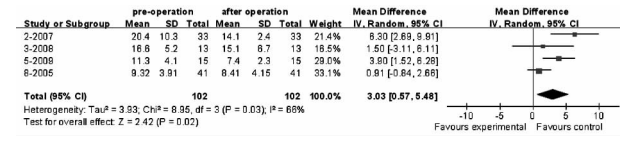


图 4 “药物开”状态下 STN-DBS 手术前后 UPDRSⅡ 评分比较

2.4 纳入研究的发表偏倚评估 纳入研究文献漏斗图图形基本对称,但呈上宽下窄形状,认为可能存在一定的发表偏倚,见图 5。

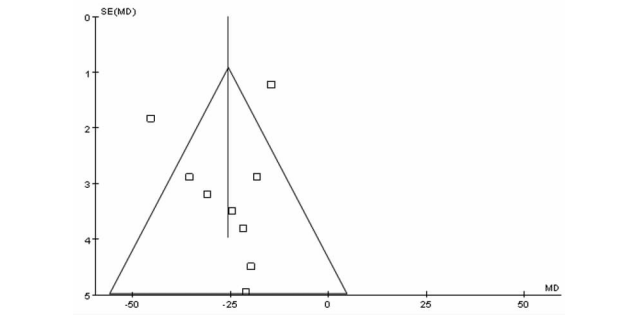


图 5 漏斗图

2.5 敏感性分析 为保证结论的稳定性,对 meta 分析的结果进行敏感性分析:(1)选用固定效应模型和随机效应模型合并研究指标效应值,各研究结论未发生变化;(2)剔除小样本量文献或权重值最低的文献后重新合并研究指标效应值,各研究结论无变化;(3)改变纳入和剔除标准,将马羽^[4]的回顾性研究剔除后,所有随访研究合并研究指标效应值,研究结论未发生变化。综合以上敏感性分析结果,说明此研究具有较好的可靠性,可认为发表偏倚对研究结果影响不大。

3 讨 论

药物治疗仍是主要的 PD 治疗手段,尚无法取代。也有部

分研究者说 DBS 近年来已经全面代替了 PD 的药物治疗和毁损手术治疗,逐步成为目前国际公认的最先进、最安全有效的治疗方法^[12]。DBS 具有对脑组织非破坏性,可调节性,副作用可逆,可重复开-关等优势。STN、苍白球内侧部(GPi)、丘脑腹中间核(Vim)是 DBS 治疗 PD 常用的刺激靶点。其中 SNT 为 DBS 最常用的治疗靶点,然而 STN-DBS 术后随访在数月至 1 年中需要不断调整参数,疗效通常不稳定^[13]。本文采用 meta 分析的方法,综合分析 STN-DBS 治疗 PD 随访 1 年后数据,旨在可靠地反映 STN-DBS 的临床治疗效果。

本研究结果表明,“药物关”状态下,STN-DBS 术后 UPDRSⅢ 评分(WMD=25.85,95%CI:16.82~34.88)和 UPDRSⅡ 评分(WMD=17.28,95%CI:12.37~22.18)比手术前均显著降低,差异有统计学意义(P<0.000 01);“药物开”状态下,手术前后 UPDRSⅢ 评分(WMD=4.29,95%CI:2.56~6.02)和 UPDRSⅡ 评分(WMD=3.03,95%CI:1.57~5.48)差异也有统计学意义(P<0.05)。提示“药物关”状态和“药物开”状态下,DBS 都可以较好地改善 PD 患者的运动症状。与文献^[14-16]报道的 STN-DBS 对 PD 的运动不能、肌肉僵直、步态不稳、姿势平衡性和肌张力障碍、异动症等均有改善的结论相一致。

虽然本研究通过随机效应模型分析、漏斗图及敏感性分析表明本次 meta 分析结果中异质性和发表偏倚的存在对效应合并值的影响很小,合并各研究结果具有可行性。但由于纳入文献方面尚存在局限性,各研究间存在异质性等,本研究结果可能存在潜在的发表偏倚。分析各个研究间存在异质性的原因可能有:(1)各个研究的基线资料水平不同(如各文献研究对象的年龄分布和平均病程不同等);(2)研究纳入和剔除标准不一致(如本研究纳入的文献中有 1 篇为回顾性研究);(3)各研究采用的手术治疗手段不同(有单侧和双侧 STN-DBS);(4)发表偏倚影响。

综上所述,DBS 可以改善大部分 PD 患者的日常生活能力和运动症状,对运动不能、肌肉僵直、步态不稳、姿势平衡性和肌张力障碍、异动症等有较好的疗效,一定程度上可提高 PD 患者的生活质量。因此,可通过设计更加合理的研究方案,选择更适合的手术对象、合理的手术方式、适当的电极位置及刺激参数等完善 DBS 用于治疗 PD 的临床疗效,已达到更加理想的治疗效果。

参考文献

[1] Delong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin[J]. Trends Neurosci, 1990, 13(7): 281-285.

[2] 钱浩,陈玲,刘金龙,等. 双侧丘脑底核脑深部电刺激术可改善中晚期帕金森病患者的症状[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(4): 203-207.

[3] 陈杰,刘金龙,陈曦,等. 双侧丘脑底核脑深部电刺激治疗中晚期帕金森病的疗效[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(5): 291-295.

[4] 马羽. 脑深部电刺激术治疗帕金森病的疗效及机制研究[D]. 沈阳:中国医科大学, 2007: 4.

[5] 郭效东,高国栋,王学廉,等. 脑深部电刺激双侧丘脑底核对帕金森病“冻结足”的治疗作用[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 2008, 21(1): 5-8.

[6] 李维新,王举磊,梁秦川,等. 脑深部电刺激治疗帕金森病 3 年随访[J]. 中华神经外科疾病研究(下转第 1054 页)

制,在临床上尤为重要。

抗菌药物的广泛应用在有效控制疾病的同时,也导致了病原菌耐药性的增加^[6]。小儿急性下呼吸道感染致病菌以革兰阴性菌为主,主要的病原菌对临床常用抗菌药物呈现较高的耐药性^[7],早期细菌学检查对合理使用抗菌药物有重要意义^[8]。本研究从 291 例患儿中分离出 216 株病原菌,其中革兰阴性菌 170 株,占 78.7%,以大肠埃希菌、流感嗜血杆菌、肺炎克雷伯菌为主;革兰阳性菌 42 株,占 19.4%,以金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌为主;真菌 4 株,占 1.9%。

病原菌耐药性是一个全球性的问题,国内外报道其耐药性的增加与抗菌药物的使用有关^[9]。下呼吸道感染是儿科常见感染性疾病,定期监测痰培养分离菌谱及耐药情况对临床合理使用抗菌药物有重要意义^[10]。治疗儿童急性下呼吸道感染应根据药敏试验结果合理选择抗菌药物^[11]。本研究中革兰阴性菌中的大肠埃希菌和流感嗜血杆菌对氨苄西林、头孢唑林及头孢西丁的耐药率均在 50%以上,而对氨基曲南、亚胺培南、加替沙星及米诺环素的耐药率均在 5.0%以下。革兰阳性菌中的金黄色葡萄球菌和肺炎链球菌对克林霉素、红霉素、林可霉素及庆大霉素的耐药率均在 50%以上,而对头孢曲松和加替沙星的耐药率均在 6.0%以下。其中金黄色葡萄球菌对氨苄西林和庆大霉素的耐药率,以及肺炎链球菌对红霉素的耐药率均高达 85%以上。在抗感染治疗中,要严格禁止对患者随意使用第 3 代头孢菌素,以防止或延缓各种高耐药株细菌的产生和蔓延^[12]。总之,本研究结果再次证实临床治疗中应根据微生物培养结果及病菌耐药率数据合理选用抗菌药物,从而提高患儿治疗的有效率,降低因滥用抗菌药物导致的病死率。

参考文献

- [1] 马道营. 小儿下呼吸道感染 574 例痰培养及药物敏感性疗效分析[J]. 中华肺部疾病杂志, 2013, 6(2): 50-51.
- [2] 徐星莉, 梁新文, 徐星榕. 下呼吸道感染儿童病原菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(2):
- (上接第 1051 页)
- 杂志, 2007, 6(6): 506-508.
- [7] 何俊德, 张碧云, 陈葆, 等. 脑深部电刺激治疗帕金森病术后生活质量评估[J]. 广东医学, 2009, 30(5): 767-769.
- [8] 刘海鹏, 杨辉, 孙伯民, 等. 帕金森病患者脑深部电刺激治疗后神经行为变化[J]. 中国行为医学科学, 2005, 14(10): 920.
- [9] 李鹏, 王伟, 钟琪, 等. 丘脑底核电刺激治疗帕金森病及其术后管理[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2010, 36(9): 513-516.
- [10] 王乔树, 赵永波, 孙伯民, 等. 双侧丘脑底核电刺激对帕金森病患者生活质量影响的研究[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005, 31(4): 256-259.
- [11] 张克忠, 万琪, 张廉, 等. 双侧丘脑底核电刺激改善帕金森病患者关期运动障碍以及安全性评估[J]. 中国临床神经科学, 2012, 20(3): 290-294.

441-442.

- [3] 帅金凤, 刘建华, 曹丽洁, 等. 儿童急性下呼吸道感染病原菌分布及耐药性检测[J]. 河北医药, 2013, 35(18): 2751-2753.
- [4] Li XM, Wang FC, Yang F, et al. Telithromycin versus clarithromycin for the treatment of community-acquired respiratory tract infections: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Chin Med J, 2013, 126(11): 2179-2185.
- [5] 谢莹莹, 陈春宝, 王敏, 等. 儿童下呼吸道感染痰培养及药敏结果分析[J]. 临床肺科杂志, 2015, 20(2): 354-355.
- [6] 黄彩云. 中山地区儿童急性下呼吸道感染的病原菌分别及耐药性研究[J]. 河北医学, 2014, 20(4): 529-532.
- [7] 吴吉江, 张保荣. 下呼吸道感染病原菌分布及药敏分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(22): 2804-2805.
- [8] 张靖. 长沙地区儿童急性下呼吸道感染的病原菌分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(8): 974-975.
- [9] Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance[J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(3): 268-281.
- [10] 贾晓芸, 金玉. 小儿下呼吸道感染常见致病菌及其耐药性分析[J]. 国际儿科学杂志, 2012, 39(4): 414-418.
- [11] 孙成俊, 冯丽梅. 662 例急性下呼吸道感染患儿病原菌检测及药敏分析[J]. 山东医药, 2013, 53(31): 89-90.
- [12] 李军, 宗春光, 王义国, 等. 236 例老年下呼吸道感染的临床特点及药敏分析[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(9): 1590-1593.

(收稿日期: 2015-10-25 修回日期: 2015-12-12)

- [12] 王军, 张旺明. 脑深部电刺激术治疗帕金森病患者及手术靶点的选择[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(6): 379-382.
- [13] 洗文彪, 裴中, 周旭毓, 等. 双侧丘脑底核脑深部电刺激术治疗帕金森病有效性和安全性的 meta 分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2009, 35(5): 289-294.
- [14] 王军, 张旺明. 脑深部电刺激术治疗帕金森病患者及手术靶点的选择[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(6): 379-382.
- [15] 周晓平. 脑深部电刺激治疗帕金森病应用进展[J]. 中国微创外科杂志, 2003, 3(5): 378-379.
- [16] 李楠楠, 袁强, 彭蓉. 脑深部电刺激对帕金森病认知功能的影响[J]. 华西医学, 2011, 26(1): 129-132.

(收稿日期: 2015-10-21 修回日期: 2015-12-25)