

· 论 著 ·

丘脑底核与苍白球内侧部电刺激术治疗帕金森病疗效的Meta分析

张 威 李 楠 张海红 马 磊 高金鉴 王学廉 高国栋

【摘要】目的 系统评价脑深部电刺激术(DBS)作用丘脑底核(STN)与苍白球内侧部(GPi)治疗帕金森病(PD)的疗效。**方法** 计算机检索2015年6月之前在PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI及VIP等数据库中DBS作用STN或GPi治疗PD的随机临床对照研究,按纳入排除标准进行资料的筛选和提取,利用RevMan 5.3软件进行Meta分析。**结果** 纳入7个研究共613例患者,其中STN组331例,GPi组282例。Meta分析显示,STN-DBS与GPi-DBS治疗后,患者运动症状改善效果($SMD=0.36$;95% CI为 $-0.07\sim0.78$; $P=0.10$)及生活质量改善($SMD=-0.20$,95%CI为 $-0.78\sim0.39$; $P=0.51$)相似,且术后3年均效果稳定。STN组较GPi组能明显减少术后药物用量($SMD=0.37$;95% CI为 $0.19\sim0.55$; $P<0.0001$);GPi组抑郁发生率较STN组明显减少($RR=1.71$;95% CI为 $1.28\sim2.27$; $P=0.0003$)。**结论** STN-DBS与GPi-DBS治疗PD后,患者运动症状改善效果与生活质量改善效果相似,STN-DBS能有效减少术后用药量,GPi-DBS术后抑郁发生率更低。

【关键词】 帕金森病;脑深部电刺激术;丘脑底核;苍白球内侧部;Meta分析

【文章编号】 1009-153X(2015)12-0718-06 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 742.5; R 651.1[†]

Meta-analysis of curative effects of electric stimulation of the globus pallidus and subthalamic nucleus on Parkinson disease

ZHANG Wei¹, LI Nan¹, ZHANG Hai-hong¹, MA Lei¹, GAO Jin-jian², WANG Xue-lian¹, GAO Guo-dong¹. 1. Department of Neurosurgery, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China; 2. Department of Orthopedics, Tangdu Hospital, The Fourth Military Medical University, Xi'an 710038, China

【Abstract】 Objective To compare the curative effect of electric stimulation of subthalamic nucleus (STN) on Parkinson disease (PD) with the electric stimulation of internal globus pallidus (GPi). **Methods** PubMed, Cochrane Library, Embase, CNKI and Weipu databases were searched for the random-control studies of the comparison of the curative effects on PD between the electric stimulations of STN and GPi. Meta analysis of the outcomes of the searched studies was performed by RevMan 5.3. **Results** Of 613 patients with PD in the searched seven studies, 331 received the electric stimulation of STN and 282 GPi. Meta analysis showed that there were insignificant difference in the curative effects on the motor symptom ($SMD=0.36$; 95% CI -0.07 to 0.78 ; $P=0.10$) and quality of life ($SMD=-0.20$; 95% CI -0.78 to 0.39 ; $P=0.51$). The levodopa equivalent dose controlling PD after the operation was significantly less in the patients receiving the stimulation of STN than that in the patients receiving the stimulation of GPi, in whom the rate of occurrence of depression was significantly lower than that in the patients receiving the stimulation of STN ($RR=1.71$; 95% CI 1.28 to 2.27 ; $P=0.0003$).

Conclusions The effect of the electric stimulation of STN on PD was similar to the electric stimulation of GPi, but the electric stimulation of STN may produce greater decrease in dose of drug controlling PD, whereas the electric stimulation of GPi may produce the significantly lower rate of occurrence of postoperative depression in the patients with PD.

【Key words】 Parkinson disease; Deep brain stimulation; Subthalamic nucleus; Globus pallidus; Meta-analysis

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经系统变性疾病,单纯药物治疗数年后往往会出现疗效减退、“开关现象”及异动。脑深部电刺激术(deep brain stimulation, DBS)对PD的运动症状效果已获充分肯定^[1],手术靶点多选择为丘脑底核

(nucleus subthalamic, STN)或苍白球内侧部(internal globus pallidus, GPi),但STN与GPi两靶点的优劣尚无定论。本文采用Meta分析方法探讨DBS作用两个靶点治疗PD的疗效。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与剔除标准 ①以STN或GPi为靶点的DBS治疗PD的临床随机试验;②两靶点的对照研究,每组病人不少于10例,随访时间大于6个月;③术前及术后均采用统一帕金森病评分量表运动部分

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.12.005

作者单位:710038 西安,第四军医大学唐都医院神经外科(张 威、李 楠、张海红、马 磊、王学廉、高国栋),骨科(高金鉴)

通讯作者:高国栋, E-mail: gguodong@fmmu.edu.cn

(Unified Parkinson’s Disease Rating Scale Part Ⅲ , UPDRS Ⅲ)评分进行评价;④剔除同组数据结果多重发表的研究。

1.2 干预措施 对PD患者实施DBS,靶点定位STN为试验组,GPi为对照组。

1.3 测量指标 ①患者基线状态与手术后随访过程中UPRRS Ⅲ 评分;②手术前后用药,以左旋多巴等效量(levodopa equivalent dose, LED)评价;③患者生活质量量表(Parkinson’s Disease Questionnaire-39 Items, PDQ39)评分;④不良反应的发生率。

1.4 文献收集方法 检索PubMed、Cochrane Library、Embase、CNKI及VIP等数据库2015年6月之前发表的文献,采取主题词与自由词相结合方式,英文检索词为:Parkinson disease; deep brain stimulation; subthalamic nucleus; globus pallidus。中文检索词为:脑深部电刺激;帕金森病;丘脑底核;苍白球内侧部或内侧苍白球。

1.5 统计学方法 利用RevMan5.3进行Meta分析,UPDRS Ⅲ 评分、LED及PDQ39评分效应量的合并采用标准均数差(standardized mean difference, SMD)及其95%可信区间(confidential interval, CI)描述,计数资料采用危险比(risk ratio, RR)及其95% CI描述。各临床试验结果的异质性采用卡方检验,若异质性检验结果无统计学意义($P\geq 0.05$, $I^2\leq 50\%$),则采用固定效应模型进行Meta分析,否则采用随机效应模型,并对异质性产生原因进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 纳入研究描述 初检英文文献192篇,最后纳入7个研究^[2-8];中文文献39篇,无符合纳入条件的研究。Weaver等^[8]与Rodriguez-Oroz等^[7]分别是Follett等^[3]与文献[6]中部分病例3年随访报道,用于补长随访时间。共包含613例患者,其中STN组331例,GPi组282例。各研究基本情况见表1。

2.2 UPRRS Ⅲ 评分结果

2.2.1 单纯DBS作用两靶点疗效比较 纳入5个研究^[2-6]选取其末次测量的运动评分进行比较,Weaver等^[8]与Rodriguez-Oroz等^[7]分别是Follett等^[3]与文献[6]中部分病例3年随访,病例流失多,未纳入。各研究之间有统计学异质性($P=0.0005$, $I^2=80\%$),故采用随机效应模型,Meta分析结果显示STN组与GPi组UPDRS Ⅲ 评分的改善差异无统计学意义(SMD=0.36; 95% CI为-0.07~0.78; $P=0.10$;图1A)。去除Follett研究后,各研究之间统计学异质性降低($P=0.16$, $I^2=42\%$),采用固定效应模型,Meta分析结果显示STN组UPDRS Ⅲ 评分改善较GPi组显著(SMD=0.58; 95% CI为0.35~0.82; $P<0.00001$;图1B)。

2.2.2 DBS作用两靶点联合药物应用疗效比较 纳入5个研究^[2-6]选取其末次测量的运动评分进行比较,各研究之间无统计学异质性($P=0.78$, $I^2=0\%$),故采用固定效应模型,Meta分析结果显示联合药物治疗时DBS作用两靶点对UPDRS Ⅲ 的改善相似(SMD=0.05; 95% CI为-0.11~0.21; $P=0.55$;图2)。

表1 纳入各项临床试验的一般资料

临床试验	年份	随访时间(月)	例数(例)		手术年龄(岁)	基线UPDRS Ⅲ评分(分)
Anderson 等 ^[5]	2005	12	STN	10	61±9	49±13
			GPi	10	54±12	51±22
Zahodne 等 ^[4]	2009	6	STN	20	61.3±9.0	43.8±10.6
			GPi	22	61.3±5.5	41.8±10
Follett 等 ^[8]	2010	6,24	STN	152	61.9±8.7	43±15
			GPi	147	61.8±8.7	41.8±13.1
Odekerken 等 ^[2]	2013	12	STN	63	60.9±7.6	44.4±15.5
			GPi	62	59.1±7.8	43.8±13.5
文献[6]	2001	6	STN	96	59.0±9.6	54.0±15.1
			GPi	38	55.7±9.8	50.8±11.6
Weaver 等 ^[8]	2012	36	STN	70	60.7±8.9	42.5±12.4
			GPi	89	60.4±8.3	41.1±12.2
Rodriguez-Oroz 等 ^[7]	2005	12,36	STN	49	59.8±9.8	56.7±15.7
			GPi	20	55.8±9.4	51.7±13.6

注:UPDRS Ⅲ :统一帕金森病评分量表运动部分

2.2.3 单纯DBS作用两靶点后不同时间疗效比较 纳入7个研究在术后6、12、24、36个月进行比较,各研究间有统计学异质性($P=0.0001$, $I^2=76\%$),故采用随机效应模型,Meta分析结果显示STN组术后12个月UPDRS III评分改善与GPi组有显著差异($SMD=0.58$;95% CI为0.30~0.86; $P<0.0001$;图3),其余时间点两靶点效果无显著性差异($P>0.05$)。

2.2.4 DBS作用两靶点联合药物应用不同时间疗效比较 纳入7个研究在术后6、12、24、36个月进行比较,各研究无统计学异质性($P=0.79$, $I^2=0\%$),采用固定效应模型,Meta分析显示STN组与GPi组各个时间点的效果均无显著性差异($P>0.05$;图4)。

2.3 DBS对术后药物剂量的影响 3个研究^[2-4]描述了术前及各研究末次随访时间LED,纳入进行比较,各研究之间无统计学异质性($P=0.27$, $I^2=23\%$),采用固定效应模型,Meta分析结果显示,在患者达到最佳运动状态时,STN组较GPi组药物需要量明显减少($SMD=0.37$;95% CI为0.19~0.55; $P<0.0001$;图5)。

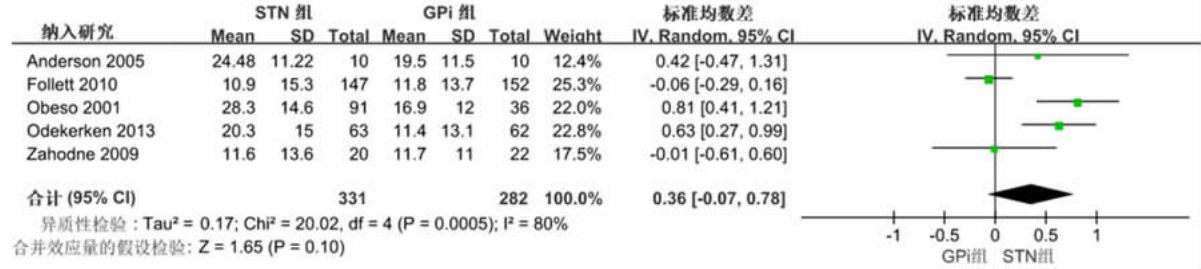
2.4 患者生活质量比较 2个研究^[3,4]有PDQ39评分,

共纳入共341例患者(STN组 $n=172$, GPi组 $n=169$),PDQ39评分及各亚项均无显著性差异($P>0.05$)。

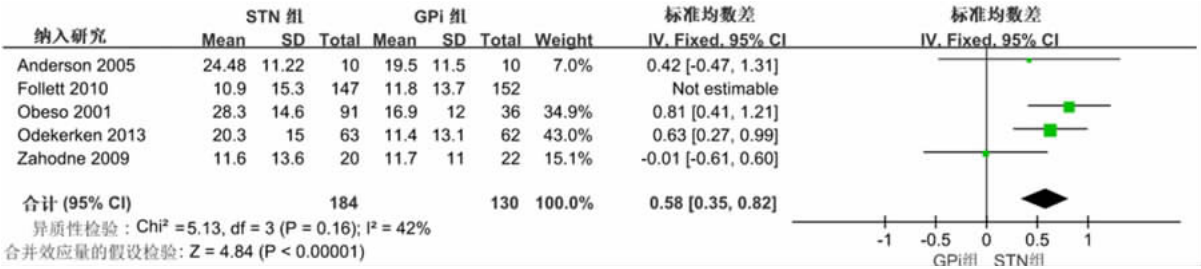
2.5 单纯DBS作用两靶点不良反应比较 纳入5个研究^[2-5,7],主要比较患者语言障碍、平衡问题、抑郁及瞻望四个项目,各项目均 $P<50\%$,采用固定效应模型,Meta分析结果显示仅抑郁的发生率STN组较GPi组显著增高($RR=1.71$;95% CI为1.28~2.27; $P=0.0003$;图6),其余未见明显差异($P>0.05$)。

3 讨论

本研究纳入的所有5组病例,仅在DBS作用下,STN较GPi有改善的倾向,但无显著性差异,而且各研究之间存在异质性。之前的Meta分析报道STN-DBS可使药物用量减少约55%^[9],而Follett等^[3]发现STN组术后用药减少仅约为30%。STN本应较GPi术后减药更明显,但由于Follett等^[3]研究中盲法的设计,调整药物的医生不知刺激靶点,导致STN组减药较为谨慎,减药不足。STN-DBS与药物有协同作用,日常状态下摄入的药物过多会导致电刺激的



A. 未去除Follett等研究时Meta分析结果



B. 除去Follett等研究后Meta分析结果

图1 脑深部电刺激术作用丘脑底核(STN)或苍白球内侧部(GPi)后UPDRS III评分Meta分析结果

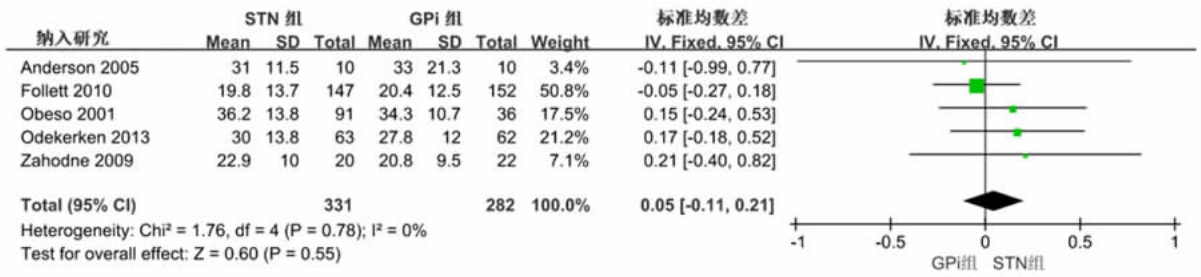


图2 脑深部电刺激术作用丘脑底核(STN)或苍白球内侧部(GPi)联合药物应用后UPDRS III评分Meta分析结果

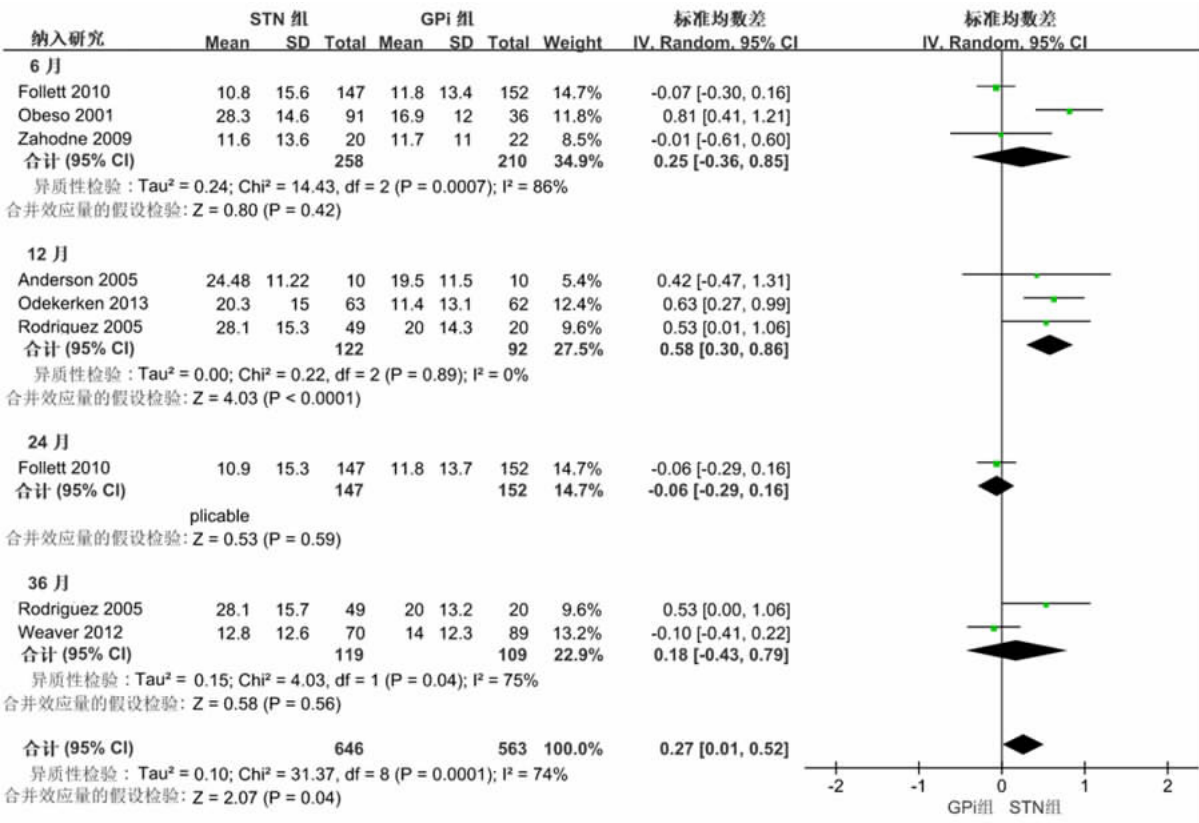


图3 脑深部电刺激术作用丘脑底核(STN)或苍白球内侧部(GPi)后不同时间UPDRS Ⅲ评分Meta分析结果

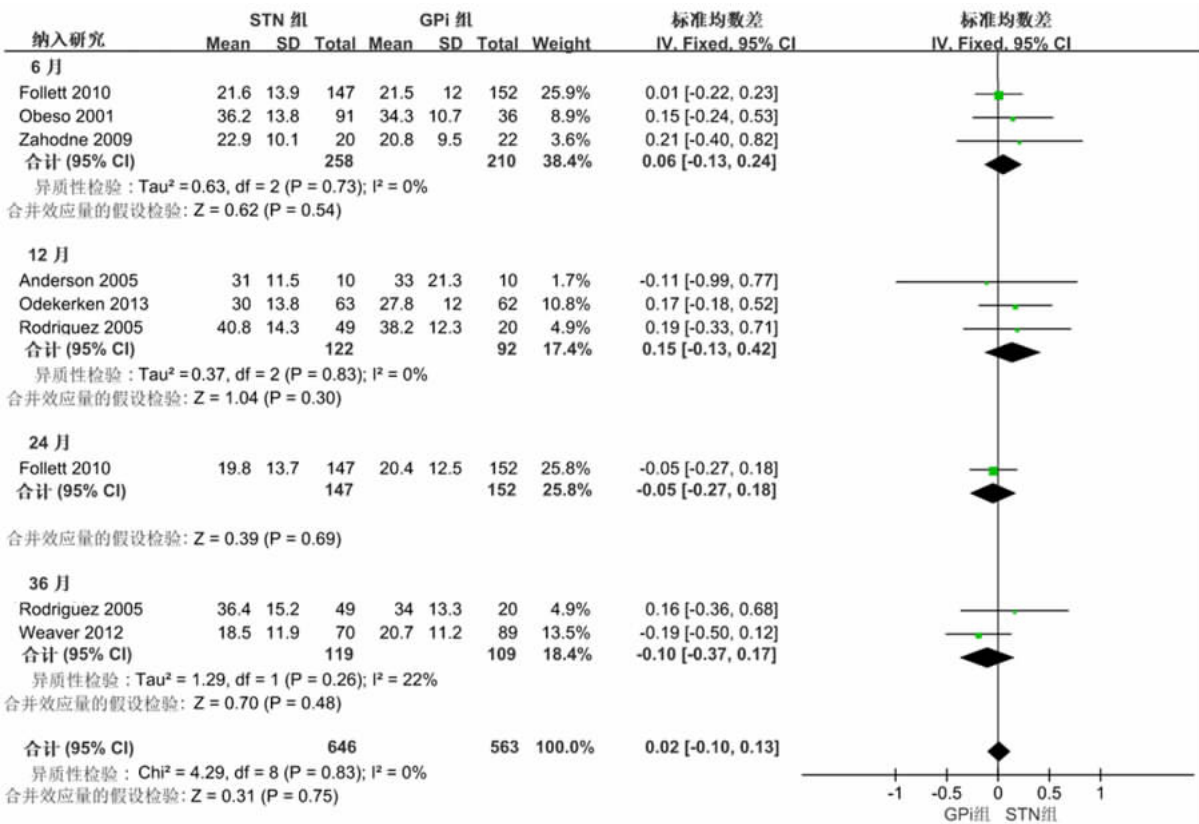


图4 脑深部电刺激术作用丘脑底核(STN)或苍白球内侧部(GPi)联合药物应用后不同时间UPDRS Ⅲ评分Meta分析结果

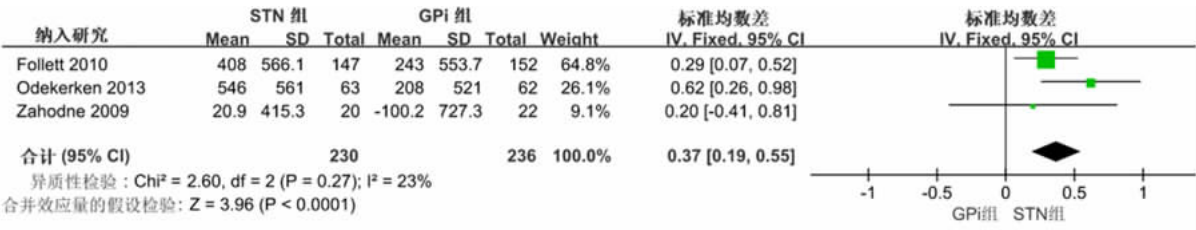


图5 脑深部电刺激术作用丘脑底核(STN)或苍白球内侧部(GPi)对术后用药剂量的影响

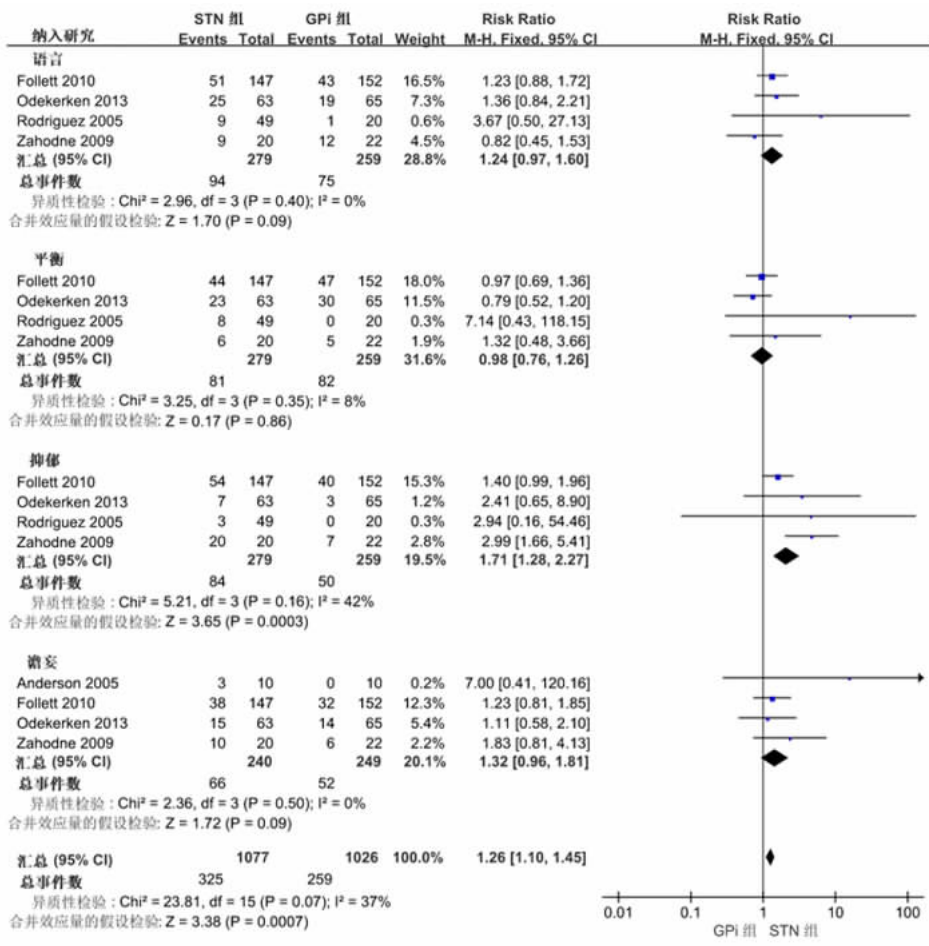


图6 脑深部电刺激术作用丘脑底核(STN)或苍白球内侧部(GPi)后不良反应比较

强度不足。故 Follett 等^[3]研究中患者停药并保持 DBS 日常刺激强度时 UPDRS III 评分并未真实反映出 STN 组较 GPi 组的优势。剔除 Follett 等^[3]研究后, STN 组较 GPi 组在 DBS 开机停药状态下改善显著, 且各研究之间异质性降低。术后 12 个月开机停药状态随访时, STN 组效果优于 GPi 组是因 Follett 等^[3]研究无 12 个月随访数据导致。

在 DBS 开机并服药情况下, 随访至术后 3 年, STN 组与 GPi 组患者的运动症状的改善无显著性差异, 且持续有效。之前报道的 GPi-DBS 术后 1~3 年出现效果减退的病例时间多集中在 20 世纪 90 年代^[10-12], 考虑与当时的手术技巧不成熟、术后管理不佳有关, 之后的研究均肯定了 GPi-DBS 的效果^[13, 14]。

患者生活质量 PDQ39 总评分及各具体项目评分均有改善, 但无统计学差异。对不良反应, STN 组仅抑郁发生率较 GPi 组显著增高。

STN-DBS 与 GPi-DBS 治疗 PD, 术后运动症状与生活质量改善效果相似, 并且至术后 3 年均效果可靠。STN 组术后用药较 GPi 组减少且耗电量更少^[15]; GPi 组术后抑郁发生率较 STN 组低。

【参考文献】

[1] Williams A, Gill S, Varma T, *et al*. Deep brain stimulation plus best medical therapy versus best medical therapy alone for advanced Parkinson's disease (PD SURG trial): a random-

mised, open-label trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(6): 581–591.

[2] Odekerken VJ, van Laar T, Staal MJ, *et al.* Subthalamic nucleus versus globus pallidus bilateral deep brain stimulation for advanced Parkinson’s disease (NSTAPS study): a randomised controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(1): 37–44.

[3] Follett KA, Weaver FM, Stern M, *et al.* Pallidal versus subthalamic deep-brain stimulation for Parkinson’s disease [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(22): 2077–2091.

[4] Zahodne LB, Okun MS, Foote KD, *et al.* Greater improvement in quality of life following unilateral deep brain stimulation surgery in the globus pallidus as compared to the subthalamic nucleus [J]. *J Neurol*, 2009, 256(8): 1321–1329.

[5] Anderson VC, Burchiel KJ, Hogarth P, *et al.* Pallidal vs subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson disease [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(4): 554–560.

[6] Deep-Brain Stimulation for Parkinson’s Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson’s disease [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(13): 956–963.

[7] Rodriguez-Oroz MC, Obeso JA, Lang AE, *et al.* Bilateral deep brain stimulation in Parkinson’s disease: a multicentre study with 4 years follow-up [J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 10): 2240–2249.

[8] Weaver FM, Follett KA, Stern M, *et al.* Randomized trial of deep brain stimulation for Parkinson disease: thirty-six-month outcomes [J]. *Neurology*, 2012, 79(1): 55–65.

[9] Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, *et al.* Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes [J]. *Mov Disord*, 2006, 21(Suppl 14): S290–S304.

[10] Ghika J, Villemure JG, Fankhauser H, *et al.* Efficiency and safety of bilateral contemporaneous pallidal stimulation (deep brain stimulation) in levodopa-responsive patients with Parkinson’s disease with severe motor fluctuations: a 2-year follow-up review [J]. *J Neurosurg*, 1998, 89(5): 713–718.

[11] Barcia-Salorio JL, Roldan P, Talamantes F, *et al.* Electrical inhibition of basal ganglia nuclei in Parkinson’s disease: long-term results[J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 1999, 72(2–4): 202–207.

[12] Houeto JL, Bejjani PB, Damier P, *et al.* Failure of long-term pallidal stimulation corrected by subthalamic stimulation in PD [J]. *Neurology*, 2000, 55(5): 728–730.

[13] Durif F, Lemaire J J, Debilly B, *et al.* Long-term follow-up of globus pallidus chronic stimulation in advanced Parkinson’s disease [J]. *Mov Disord*, 2002, 17(4): 803–807.

[14] Lyons KE, Wilkinson SB, Troster AI, *et al.* Long-term efficacy of globus pallidus stimulation for the treatment of Parkinson’s disease [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2002, 79(3–4): 214–220.

[15] Bronte-Stewart H. Parkinson’s disease: surgical options [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2003, 5(2): 131–147.

(2015-07-06 收稿, 2015-10-13 修回)

(上接第 717 页)

[4] Yadav Y, Sachdev S, Parihar V. Endoscopic endonasal trans-sphenoid surgery of pituitary adenoma [J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2012, 3(3): 328–337.

[5] Cavallo LM, Solari D, Esposito F. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(12): 2251–2256.

[6] 刘志坚, 蒋 健, 梁维邦, 等. 神经内镜下经鼻-蝶窦入路切除垂体腺瘤(附 60 例临床分析)[J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2011, 24(3): 141–148.

[7] Gondim JA, Almeida JP, Albuquerque LA. Endoscopic endonasal approach for pituitary adenoma: surgical complications in 301 patients [J]. *Pituitary*, 2011, 14(2): 174–183.

[8] 郭剑峰, 王占祥, 谭国伟, 等. 神经导航辅助内镜在切除伴有甲介、鞍前型蝶窦的垂体腺瘤手术中的应用[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6(10): 1012–1014.

[9] 曹长军, 江普查, 张 捷, 等. 经单鼻孔蝶窦入路显微手术切除大型垂体腺瘤[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2012, 17(5): 267–269.

(2015-03-02 收稿, 2015-09-17 修回)