

低频重复经颅磁刺激对脑卒中后失语症疗效的 Meta 分析

李昭缘^{1,2}, 齐瑞¹, 姜林鸿¹, 赵莉娟¹, 张建忠¹

【摘要】 目的:通过系统评价研究低频重复经颅磁刺激(low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS)对脑卒中后失语症(post stroke aphasia, PSA)患者语言功能的干预疗效。**方法:**计算机检索 Pubmed、Embase、Cochrane library、中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang)、维普数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM)中关于 rTMS 治疗 PSA 的随机对照试验,文献检索时限限定为从建库至 2020 年 11 月。由 2 名研究员独立按照纳入、排除标准筛选文献,并完成提取数据,核对数据和质量评价等过程,最终采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析以及相关结果展示。**结果:**本研究共纳入 11 篇随机对照试验,共纳入 301 例 PSA 患者。试验组干预措施为:常规言语康复训练结合 LF-rTMS,对照组干预措施为:常规言语康复训练结合 LF-rTMS 假刺激。分析结果显示:相较于对照组,经 LF-rTMS 治疗后,试验组听理解评分(SMD=0.37,95%CI(0.07,0.67), $P=0.02$)、复述评分(SMD=0.36,95%CI(0.09,0.64), $P=0.01$)、命名评分(SMD=0.40,95%CI(0.17,0.63), $P=0.00007$)均显著提高($P<0.05$);试验组与对照组相比具有统计学意义。**结论:**总结已有相关研究,LF-rTMS 治疗对改善 PSA 患者的语言功能具有明显的效果,对于听理解、复述、命名能力均有显著改善效果。但总体样本量较小,仍需大样本、多中心、以及科学规范化的高质量随机对照试验,进一步完善 LF-rTMS 治疗 PSA 患者语言功能的疗效验证。

【关键词】 低频重复经颅磁刺激;脑卒中;失语症;Meta 分析

【中图分类号】 R49;R743.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2021.11.009

Efficacy of low-frequency repetitivetranscranial magnetic stimulation for post-stroke aphasia: a meta-analysis Li Zhao Yuan, Qi Rui, Jiang Lin hong, et al. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 200437, China

【Abstract】 Objective: To study the efficacy of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) for the language function of post-stroke aphasia (PSA) patients through the systematic reviews. **Methods:** The randomized controlled trials (RCTs) of rTMS in the treatment of PSA patients were searched through Pubmed, Embase, Cochrane library, CNKI, WanFang, VIP and CBM from inception to November 2020. Two researchers independently screened the literature according to the inclusion and exclusion criteria, and completed the process of extracting data, checking the data and quality evaluation, and finally RevMan 5.3 software was used to perform a Meta analysis and display related results. **Results:** A total of 7 RCTs were included in this study, including 152 patients with PSA. The experimental group was given speech therapy combined with LF-rTMS, and the control group was subjected to speech therapy combined with LF-rTMS sham stimulation. The analysis results showed that as compared with the control group, after LF-rTMS treatment, the trial group auditory comprehension score [SMD=0.37, 95%CI (0.07, 0.67), $P=0.02$], repetition score [SMD=0.36, 95% CI (0.09, 0.64), $P=0.01$], naming score [SMD=0.40, 95%CI (0.17, 0.63), $P=0.00007$] were significantly improved in the experimental group ($P<0.05$). **Conclusion:** Summarizing existing related studies, LF-rTMS therapy has a significant effect on improving the language function of PSA patients, including auditory comprehension, repetition, naming function, etc, but the sample is still not enough. Therefore, a large sample, multi-center, and scientifically standardized high-quality

RCT is still needed to further improve the efficacy verification of LF-rTMS in the treatment of PSA patients' language function.

【Key words】 low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; stroke; aphasia; Meta analysis

基金项目:国家重点研发项目(2018YFC2001600);上海市卫生健康委中西医结合康复诊疗提升项目(ZY(2018-2020)-FWTX-8002);上海市卫生计生委加快中医药事业发展三年行动计划项目(ZY(2018-2020)-CCCX-2001-06);院级基金青年孵育项目(2019YYQ12)

收稿日期:2021-01-23

作者单位:1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437 2. 上海中医药大学岳阳临床医学院,上海 201203

作者简介:李昭缘(1995-),女,硕士研究生,主要从事神经系统疾病的中西医结合康复研究。

通讯作者:齐瑞,qirui36@163.com

脑卒中后失语症(post stroke aphasia, PSA)是由

左侧大脑语言相关网络皮层及皮层下结构损伤导致的,对语言成分的解码和编码能力受损,表现为语言的表达和理解能力受损或者丧失的一种疾病^[1-2],失语症在卒中后急性期发病率高达 15%~42%^[3]。卒中后患者出现语言功能障碍后,在一定程度会造成患者情绪低落、生活质量下降,进而降低社会参与度^[4]。临床上针对失语症常见的治疗手段包括常规言语康复训练、计算机辅助治疗、中药、针刺等,但这些方案治疗周期长,疗效进展缓慢,因此在临床应用中具有一定的局限性。

非侵入性刺激技术作为一种新兴治疗手段,目前在改善脑卒中患者各个功能方面具有突出疗效,其中包括改善语言功能^[5]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为这种治疗方法之一,已在 PSA 患者的治疗中表现出不错的治疗效果^[6]。该疗法主要通过磁刺激调节大脑皮层的兴奋性^[7],其中研究指出低频重复经颅磁刺激(low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS)($\leq 1\text{Hz}$)可抑制皮层神经活动,相反,高频重复经颅磁刺激(high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, HF-rTMS)($> 1\text{Hz}$)可兴奋皮层神经活动^[8]。相关研究认为,减少右半球对左侧受累半球的过度抑制,可促进语言网络功能的重塑^[9],故通过抑制右半球同源区可以改善过度抑制^[10]。也是基于这一理论基础,目前大量与 PSA 的相关临床研究以 LF-rTMS 为主。虽然,大部分临床试验证实了 LF-rTMS 治疗 PSA 的有效性,但也有小部分呈现阴性结果^[11-12]。这种研究结果的差异可能与刺激策略不一致、试验设计不严谨、样本量少等因素密切相关。因此,关于 rTMS 治疗 PSA 的效性证据十分有限,故笔者通过纳入 rTMS 刺激方案一致,试验设计严谨的相关 RCT 研究,来进一步评估 LF-rTMS 对 PSA 患者语言功能的改善作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 ①研究设计:LF-rTMS 对 PSA 患者语言功能干预效果的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),包括发表在国内外所有相关研究。②研究对象:诊断符合 1996 年第四届国际脑血管疾病学术会议制定的诊断标准或类似标准^[13],并经头颅 CT 或者 MRI 检查确诊为脑卒中;左侧大脑半球卒中(包括脑梗死和脑出血);通过失语症相关评估量表被诊断为失语症患者。③干预措施:2 组受试者皆给予常规言语康复训练,其中试验组 LF-rTMS 作为干预治疗,而对照组则采用 LF-rTMS 假刺激治疗。④

结局指标:采用失语症相关评估量表,包括西方失语症成套测验(the western aphasia battery, WAB);波士顿命名测验(Boston diagnostic aphasia examination, BDAE);亚琛失语检查法(achen aphasia test, AAT);计算机图片命名测试(Computerized picture naming test, CPNT)。⑤排除标准:其他疾病导致的失语,包括脑肿瘤、严重的感染等;动物试验;rTMS 刺激参数非低频或者高低频联合作用于同一受试者;rTMS 刺激部位非右侧大脑半球;试验设计不严谨,非随机对照试验;重复发表或文献数据无法获取;综述、会议报告、文摘等。

1.2 方法 ①检索策略:通过检索中英文数据库包括 Pubmed、Embase、Cochrane library、中国知网(CNKI)、万方数据库(WanFang)、维普数据库(VIP)和中国生物医学文献数据库(CBM),检索词采用主题词和自由词相结合的方式。文献检索时限限定为从建库至 2020 年 11 月。中文检索词包括失语、语言、重复经颅磁刺激等。以知网为例,具体检索策略如下:“(失语”OR“语言”OR“交流”)AND(“重复经颅磁刺激”OR“TMS”OR“重复性经颅磁刺激”OR“经颅重复磁刺激”)。英文检索词包括 aphasia、repetitive transcranial magnetic stimulation、randomized controlled trial 等。以 Pubmed 为例,具体检索策略如下:(aphasia [Title/Abstract]) OR (primary progressive aphasia [Title/Abstract]) OR (language dysfunction [Title/Abstract]) OR (language disorders [Title/Abstract]) AND (repetitive transcranial magnetic stimulation [Title/Abstract]) OR (rTMS [Title/Abstract]) OR (Magnetic Stimulation, Transcranial [Title/Abstract]) OR (Magnetic Stimulation, Transcranial [Title/Abstract]) OR (Magnetic Stimulation, Transcranial [Title/Abstract]) OR (Stimulation, Transcranial Magnetic [Title/Abstract]) OR (Transcranial Magnetic Stimulation, Single Pulse [Title/Abstract]) OR (Transcranial Magnetic Stimulation, Paired Pulse [Title/Abstract]) OR (Transcranial Magnetic Stimulation, Repetitive [Title/Abstract]) AND (randomized controlled trial [Publication Type] OR randomized [Title/Abstract] OR placebo [Title/Abstract])。②文献筛选和数据提取:文献筛选过程共分为两轮,皆由两名具有循证医学学习经历的研究人员完成,第一轮通过阅读题目和摘要,依据纳入和排除标准初步筛选相关文献,若符合纳入标准,初步纳入。第二轮通过对初筛的文献进一步阅读

全文,再次精准筛选,对最终完全符合要求的文献提取相关数据。两名研究人员对数据进行独立提取,提取信息包括:①文献基本信息、发表年份、样本量;②受试者年龄、病程、病变部位、失语类型;③干预措施、干预时间;④结局指标。提取结束后对数据进行交叉核对,若观点不一致时,交由第三名研究者进行裁决。

1.3 质量评价 采用 Cochrane 推荐的偏倚风险评估方法对偏倚风险进行评估^[14],包括:随机序列生成;分配序列隐藏;对受试者和工作人员实施盲法;对结局盲法的评估;不完整结果数据;选择性的结果报告;其他偏倚来源。另采用物理治疗证据数据库(physiotherapy evidence database scale, PEDro)量表对文献质量进行评价^[15]。文献质量评价由两名研究人员独立打分。

1.4 统计学分析 使用 RevMan 5.3 软件进行统计分析,因各研究之间失语症评定量表的不同导致结局指标之间均数的差异性,故使用标准化均数差及 95% 的置信区间表示。通过检验研究间的异质性,若 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50$,说明各研究间无统计学异质性,采用固定效应模型,若 $P < 0.1$ 且 $I^2 \geq 50$,说明各研究间存在异质性,采用随机效应模型。当纳入文献数量 $n \geq 10$ 时,采用漏斗图评价发表偏倚。

2 结果

2.1 文献检索结果 通过对数据库的检索,共检索出文献 373 篇,其中中文文献 158 篇,英文文献 215 篇,经过筛选,共纳入文献 11 篇,其中中文文献 1 篇,英文文献 10 篇,文献筛选流程及结果见图 1。

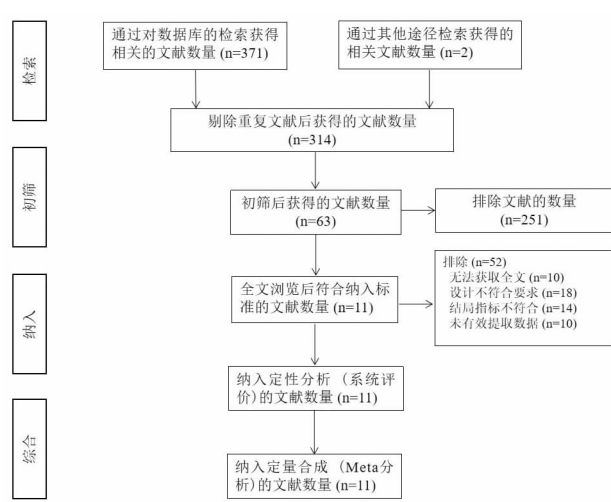


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的 11 篇文献中^[16-22],共计受试者 301 例,其中对照组 145 例接受 rTMS 假刺激治疗结合常规言语康复训练治疗,试验组 156 例接受 LF-rTMS 治疗结合常规言语康复训练,纳入文献的基本特征见表 1。

2.3 质量评价 根据 Cochrane 推荐的偏倚风险评估方法进行偏倚风险评估。纳入文献的偏倚风险结果及各研究偏倚所占情况比见图 2,3。另采用 PEDro 对纳入文献进行质量评价,11 篇文献中,高质量文献 7 篇,中等质量文献 4 篇,低质量文献 0 篇,文献质量评价见表 2。

表1 纳入文献的基本特征

纳入研究	样本量		年龄(岁)		病程(天)		病变部位	干预措施		失语类型	试验组干预参数	刺激部位	干预时间	结局指标
	C	T	C	T	C	T		C	T					
翟晓舟等 2020	20	20	67.8±7.32	68.6±7.78	25.8±11.77	26.5±12.51	左侧大脑半球	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	非流利性失语	1Hz,100%RMT	右侧 Broca 区	5 次/周,共 2 周	WAB
Weiduschat 等 2011	4	6	未提及	未提及	<112	<112	左侧大脑半球	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	未区分	1Hz,90%RMT	右侧 Broca 区	5 次/周,共 2 周	AAT
Hu 等 2018	10	10	50.7±10.4	48.5±11.2	204±69	225±96	左侧大脑半球	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	非流利性失语	1Hz,80%RMT	右侧 Broca 区	10min/次,共 10 次	WAB
Haghighi 等 2017	6	6	60.5±11.85	61.67±7.06	未提及	未提及	左侧大脑半球	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	Broca 失语	1Hz,100%RMT	右侧 Broca 区	20min/次,5 次/周,共 2 周	WAB
Ren 等 2019	15	13	63.6±16.71	62.46±10.95	61.2±22.66	50.58±23.8	左侧大脑中动脉	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	未区分	1Hz,80%RMT	右侧额叶后回	20min/次,5 次/周,共 3 周	WAB
Barwood 等 2013	6	6	67±13.11	60.7±5.98	未提及	未提及	左侧大脑中动脉	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	未区分	1Hz,90%RMT	右侧 Broca 区	20min/次,5 次/周,共 2 周	BDAAE
Rubi 等 2015	15	15	69.6±6.67	67.9±8.12	48.73±21.57	41.47±21.51	左侧大脑中动脉	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	未区分	1Hz,90%RMT	右侧 Broca 区	20min/次,共 10 次	AAT
Heiss 等 2013	14	15	69.0±6.33	68.5±8.19	未提及	未提及	左侧大脑中动脉	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	未区分	1Hz,90%RMT	右侧 Broca 区	20min/次,共 10 次	AAT
Seniow 等 2013	19	19	59.7±10.7	61.8±11.8	未提及	未提及	左侧大脑半球	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	未区分	1Hz,90%RMT	右侧 Broca 区	30min/次,共 3 周	BDAAE
Tsai 等 2014	23	33	62.8±14.5	62.3±12.1	549±246	534±216	左侧大脑中动脉	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	非流利性失语	1Hz,90%RMT	右侧 Broca 区	30min/次,共 10 次	CPNT
Waldowski 等 2012	13	13	60.15±10.5	62.31±11.03	48.54±32.33	28.92±19.39	左侧大脑中动脉	假 rTMS+ST	LF-rTMS+ST	未区分	1Hz,90%RMT	右侧额叶后回	30min/次,5 次/周,共 3 周	CPNT

注:C:对照组;T:干预组;ST:常规言语康复训练;WAB:西方失语症成套测验;BDAAE:波士顿测验;AAT:亚琛失语检查法;CPNT:计算机图片命名测试。

表 2 纳入研究的 PEDro 评分

研究	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	总分	质量
瞿砚舟等 2020 ^[16]	是	是	否	是	否	否	否	是	是	是	是	5	中
Weiduschat 等 2011 ^[17]	是	是	否	是	否	否	否	是	是	是	是	5	中
Hu 等 2018 ^[18]	是	是	否	是	否	否	否	是	是	是	是	6	高
Haghighi 等 2017 ^[19]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	9	高
Ren 等 2019 ^[20]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	9	高
Barwood 等 2013 ^[21]	是	是	否	是	否	否	否	是	是	是	是	5	中
Rubi 等 2015 ^[22]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	9	中
Heiss 等 2013 ^[23]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	9	高
Seniow 等 2013 ^[12]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	9	高
Tsai 等 2014 ^[24]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	9	高
Waldowski 等 2012 ^[25]	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	是	9	高

注:1. 符合标准;2. 随机分配;3. 分配隐藏;4. 基线指标相似;5. 受试者设盲;6. 治疗者设盲;7. 评定者设盲;8. 充分随访;9. 意向处理分析;10. 组间比较;11. 点估计和变异性

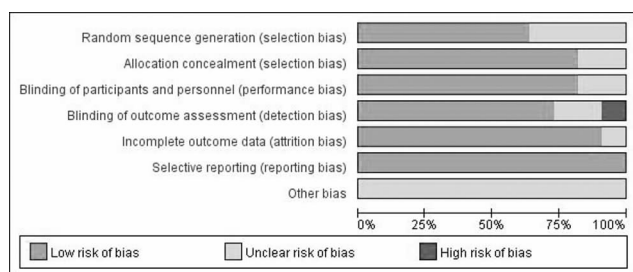


图 2 纳入研究的偏倚风险项目百分比

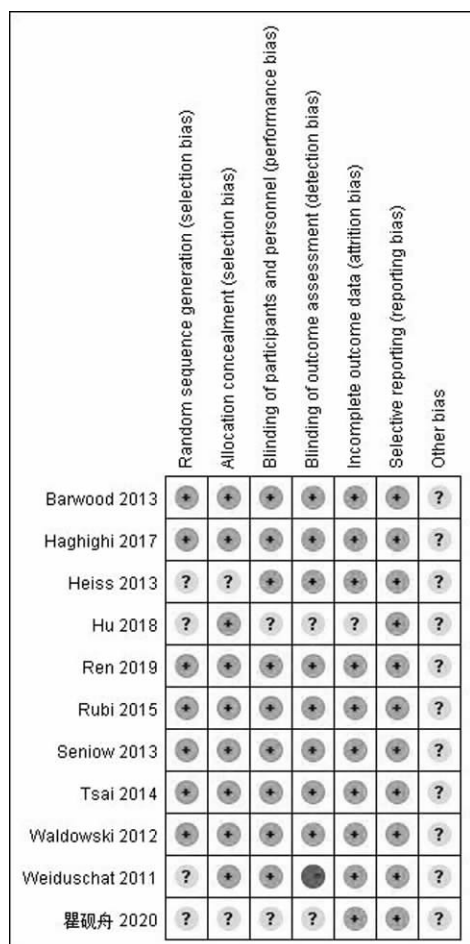


图 3 偏倚风险分析图

2.3 Meta 分析

2.3.1 听理解 共纳入 8 篇文献, 共计 207 例 PSA 患者。各研究间存在较小的异质性 ($P=0.34, I^2=12\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 试验组听理解评分显著高于对照组 ($SMD=0.37, 95\%CI(0.07, 0.67), Z=2.40, P<0.05$), 且差异具有统计学意义。见图 4。

2.3.2 复述 共纳入 8 篇文献, 共计 207 例 PSA 患者。各研究间存在较小的异质性 ($P=0.34, I^2=12\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 试验组复述评分显著高于对照组 ($SMD=0.36, 95\%CI(0.09, 0.64), Z=2.56, P<0.05$), 且差异具有统计学意义。见图 5。

2.3.3 命名 共纳入 11 篇文献, 共计 301 例 PSA 患者。各研究间存在较小的异质性 ($P=0.73, I^2=0\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示, 试验组命名评分显著高于对照组 ($SMD=0.40, 95\%CI(0.17, 0.63), Z=3.41, P<0.01$), 且差异具有统计学意义。见图 6。

2.4 发表偏倚 对 PSA 患者的三项语言功能进行漏斗图分析, 结果显示漏斗图图形基本对称, 因此无明显发表偏倚。见图 7。

3 讨论

3.1 Meta 分析优势和局限性 本研究的优势性: 受试者均为左侧大脑半球卒中并伴有失语症的患者, 且 rTMS 干预方案具有一致性; 对照组均采用假 rTMS 刺激, 保证了所纳入 RCT 试验设计的严谨性。对 PSA 患者语言能力中的亚项, 包括: 听理解、复述、命名进行数据统计分析, 可以更精准评价 PSA 患者语言功能的改善情况; 本研究对建库至 2020 年 11 月文献进行检索, 与已发表的类似 Meta 分析相比更新了纳

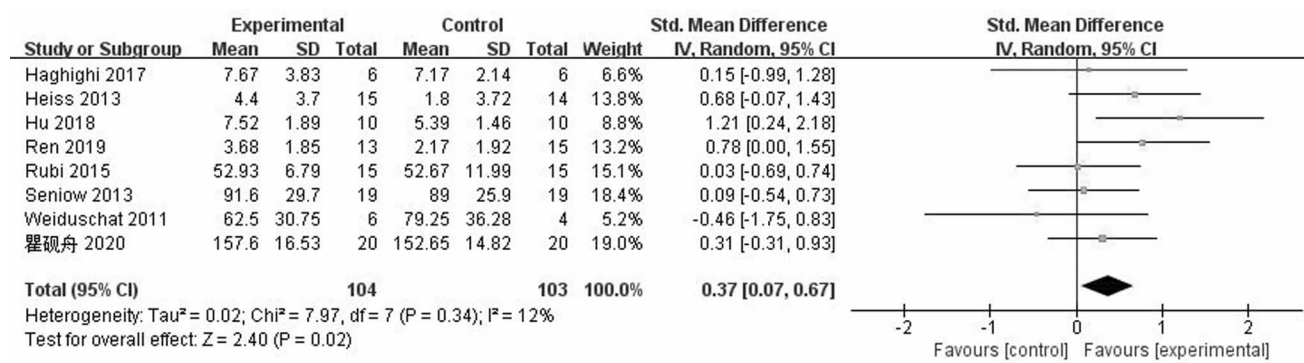


图4 LF-rTMS对PSA患者听理解评分的影响

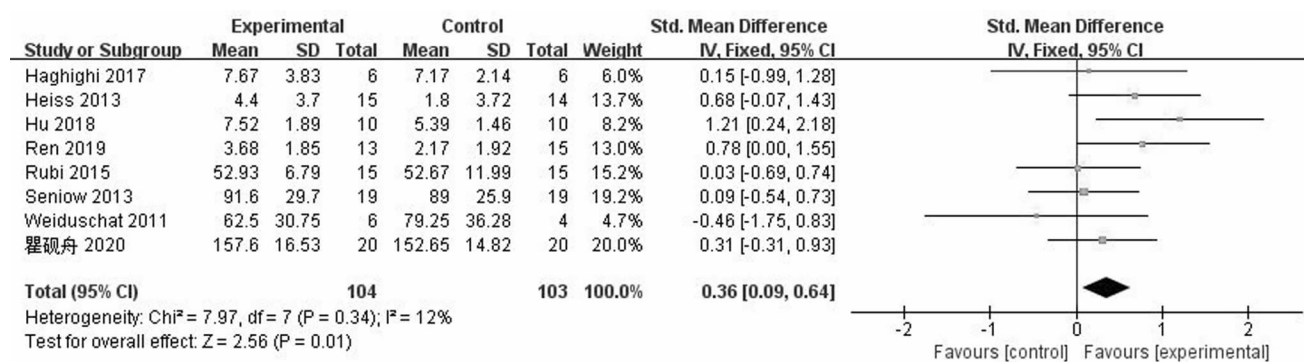


图5 LF-rTMS对PSA患者复述评分的影响

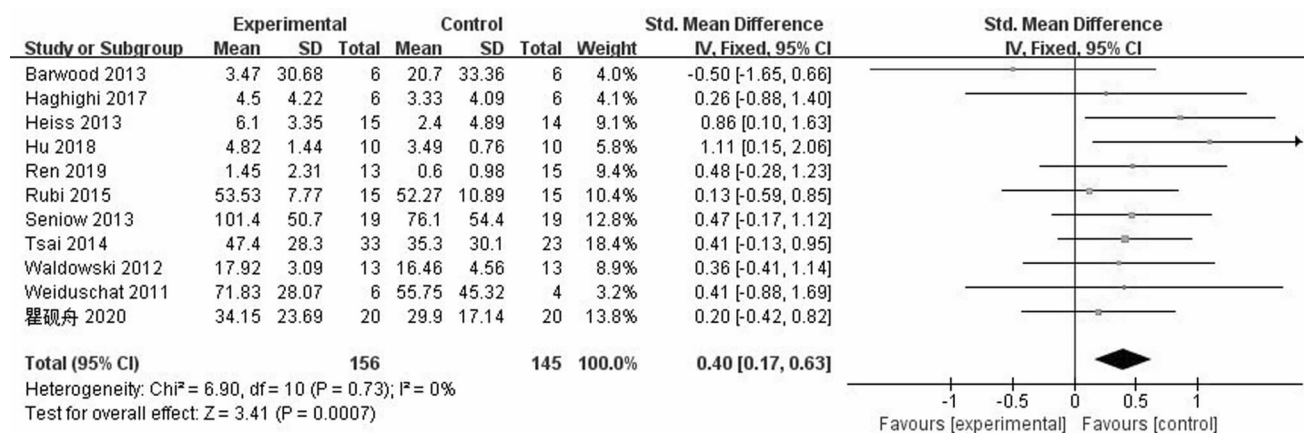


图6 LF-rTMS对PSA患者命名评分的影响

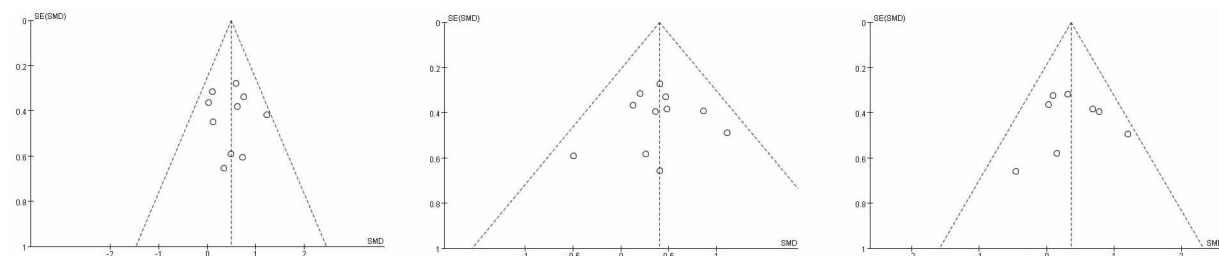


图7 听理解、复述、命名漏斗图

入文献。本研究的局限性:本研究仅纳入了公开数据的中英文文献,可能存在漏检;本研究纳入符合要求的文献数量较少,样本量偏小,且 rTMS 刺激时间、强度不完全一致,需要更进一步的深入研究;本研究仅对治

疗疗程结束后的即刻语言功能评估结果进行统计分析,未对 rTMS 治疗 PSA 的远期效益进行进一步探索。

3.2 rTMS 机制研究 早期关于 PSA 的恢复机制,

依赖于“大脑重塑”理论^[26],即中枢损伤后会引发脑区解剖学结构明确病变,如果患者有逐渐恢复趋势,这就意味着其他完整的脑区部分代偿了受损脑区的相关功能^[27]。目前认为影响语言机制的皮质区主要包括 Broca 区、顶叶的后下区和颞叶的后部,辅助运动区,右利手语言能力通常由左侧优势半球所控制。早期功能 fMRI 成像研究已经证明,简单的语义任务也可以激活以上大部分脑区^[28]。然而单个脑区在语言功能中所发挥的作用并不明朗,通常这些脑区的病变并不会引起某种典型类型的失语症。但是在其他机制的研究中,在右侧大脑半球同时也发现了 Wernicke 和 Broca 的区域同源激活区,但与相对应的左侧大脑半球激活区域相比范围较小。与此同时,一些右利手受试者在同一任务中表现出强烈的双侧激活,而另一些受试者仅表现表现为左侧半球激活^[29]。由此可见语言相关脑功能网络是个复杂的系统。近年来,有大量研究证明,rTMS 对 PSA 患者具有积极的治疗作用^[30]。其作用机制主要依赖于 PSA 患者左右两侧大脑半球语言功能恢复过程^[31]。语言功能恢复的神经机制包括“代偿模式”和“半球间竞争模式”。“代偿模式”是指病灶之外的脑区通过神经元的再募集对受损脑区功能的代偿^[32]。“半球竞争模式”则是在正常生理条件下,人的左右大脑半球受胼胝体的相互抑制,处于动态平衡过程,当语言支配半球受损时,左半球对右半球的抑制作用减弱,右半球的兴奋性增加,从而产生对受累半球的异常抑制^[33]。LF-rTMS 常用于抑制皮质兴奋性,而 HF-rTMS 常用于促进皮质兴奋性^[34-35],因此 rTMS 可通过调节不同参数来促进“代偿模式”或改善“半球间竞争模式”,从而帮助大脑半球进行语言功能网络重塑。但 Di^[32]认为以上两种机制都不足以解释临床上脑卒中患者复杂的功能恢复过程,因此提出了“双向平衡”恢复模式,即卒中后哪种脑区的恢复模式占优势与大脑的结构保留度密切相关,结构保留度高以半球竞争模式为主,结构保留度低则以代偿模式为主。因此要达到可观的临床疗效,准确评估患者的病情,选择合适的 rTMS 刺激部位、频率及强度至关重要^[37]。目前关于不同频率 rTMS 治疗失语症的研究中,rTMS 以单部位、低频刺激为主,而对不同频率的刺激模式进行疗效对比的研究较少见^[38]。Hu 对非流利性失语患者进行 HF-rTMS 和 LF-rTMS 疗效对比的小样本研究,发现 HF-rTMS 和 LF-rTMS 的干预均有利于促进患者的语言功能恢复,但是 LF-rTMS 可以产生即刻效应并存在远期治疗效果,而 HF-rTMS 只具有远期疗效,并且治疗效果较 LF-rTMS 差^[18]。Dual 首次对早期 PSA 患者进行

rTMS 双侧半球刺激治疗,发现这种刺激策略对于语言功能包括复述、命名、听理解及失语症严重程度都有明显改善,并且远期疗效持续 2 个月^[39]。

3.3 rTMS 的局限性 rTMS 虽然广泛应用于脑卒中患者的康复治疗中,并具有不错的发展潜力,但依旧存在局限性。首先,前期相关研究都为小样本研究,虽然有部分学者证明了 LF-rTMS 对 PSA 患者语言功能的短期治疗效果^[40],但对 rTMS 改善语言功能的远期疗效仍缺乏大样本的临床研究。其次,HF-rTMS 治疗 PSA 的相关研究较为匮乏,因此无法确定 HF-rTMS 治疗 PSA 的临床疗效。另外,PSA 患者语言功能的恢复是动态过程,发病后不同阶段左右大脑半球的激活与代偿状态不同^[41],并与多种因素息息相关,包括脑卒中的面积、部位、失语症的类型等,但目前临床研究尚未做到很好的把控这些混杂因素,这些都将成为 rTMS 治疗 PSA 的未来研究方向。

4 小结

本研究结果显示,LF-rTMS 对 PSA 患者的语言功能具有积极的治疗作用,其中对听理解和复述能力改善较为明显,而对命名能力却无明显改善效果,还需进一步相关临床研究进行证实。未来应该进行大样本、高质量、多中心的临床研究,并把控好混杂因素,对同种类型的 PSA 患者进行分层研究,寻找最佳刺激策略。另外,可以延长随访时间,探索获得最佳远期疗效的时间节点,为临床 rTMS 治疗 PSA 提供更多的医学证据及指导意见。

【参考文献】

- [1] 高素荣. 失语症[J]. 医学理论与实践,1994,7(1): 7-10.
- [2] 刘海梅,冶学兰,张成辉,等. 不同频率重复经颅磁刺激治疗脑卒中后失语症的效果观察[J]. 现代生物医学进展,2019,19(22):4384-4387.
- [3] Inatomi, Yonehara, Omiya, et al. Aphasia during the acute phase in ischemic stroke [J]. Cerebrovasc Dis. 2008, 25(4): 316-323.
- [4] Shah, Szafarski, Allendorfer, et al. Induction of neuroplasticity and recovery in post-stroke aphasia by non-invasive brain stimulation [J]. Front Hum Neurosci. 2013,7(10): 888-895.
- [5] Otal, Olma, Flöel, et al. Inhibitory non-invasive brain stimulation to homologous language regions as an adjunct to speech and language therapy in post-stroke aphasia: a meta-analysis [J]. Front Hum Neurosci,2015,9(3): 236-251.
- [6] Saxena, Hillis. An update on medications and noninvasive brain stimulation to augment language rehabilitation in post-stroke aphasia [J]. Expert Rev Neurother. 2017, 17(11): 1091-1107.
- [7] Hoffman, Cavus. Slow transcranial magnetic stimulation, long-term depotentiation, and brain hyperexcitability disorders [J]. Am J Psychiatry, 2002, 159(7): 1093-1102.
- [8] Li, Zeng, Lin, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation

- with different frequencies on post-stroke aphasia: A PRISMA-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(24): 20439-20455.
- [9] Yao, Zhao, Shen, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Poststroke Aphasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Its Effect Upon Communication [J]. *J Speech Lang Hear Res*, 2020, 63(11): 3801-3815.
- [10] Rehme, Fink Gr Fau - Von Cramon, Von Cramon Dy Fau - Grefkes, et al. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI [J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(4): 756-768.
- [11] Waldowski, Seniów, Le? niak, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study [J]. *ScientificWorldJournal*, 2012,2012: 518-568.
- [12] Seniów, Waldowski, Le? niak, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study [J]. *Top Stroke Rehabil*, 2013, 20(3): 250-261.
- [13] 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996,6 (1): 60-61.
- [14] Brady, Kelly H Fau - Godwin, Godwin J Fau - Enderby, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 1(6):425-433.
- [15] Moseley, Elkins, Van Der Wees, et al. Using research to guide practice: The Physiotherapy Evidence Database (PEDro) [J]. *Braz J Phys Ther*, 2020, 24(5): 384-391.
- [16] 瞿砚舟,钟根龙,吕锦,等. 低频重复经颅磁刺激治疗亚急性期卒中后非流利性失语疗效观察[J]. *中国现代医生*, 2020, 58(17): 112-115.
- [17] Weiduschat, Thiel, Rubi-Fessen, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study [J]. *Stroke*, 2011, 42(2): 409-415.
- [18] Hu, Zhang, Rajah, et al. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients with non-fluent aphasia: a randomized, sham-controlled study[J]. *Neurol Res*, 2018, 40(6): 459-465.
- [19] Haghighi, Mazdeh, Ranjbar, et al. Further Evidence of the Positive Influence of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Speech and Language in Patients with Aphasia after Stroke: results from a Double-Blind Intervention with Sham Condition[J]. *Neuropsychobiology*, 2017, 75(4): 185-192.
- [20] Ren, Zhang, Xu,et al. The Effect of rTMS over the Different Targets on Language Recovery in Stroke Patients with Global Aphasia: A Randomized Sham-Controlled Study[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 29(2019):4589-4660.
- [21] Barwood, Murdoch, Riek, et al. Long term language recovery subsequent to low frequency rTMS in chronic non-fluent aphasia [J]. *NeuroRehabilitation*,2013, 32(4): 915-928.
- [22] Rubi-Fessen, Hartmann, Huber, et al. Add-on Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Subacute Aphasia Therapy: Enhanced Improvement of Functional Communication and Basic Linguistic Skills. A Randomized Controlled Study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*,2015,96(11): 1935-1944.
- [23] Heiss, Hartmann, Rubi-Fessen, et al. Noninvasive brain stimulation for treatment of right- and left-handed poststroke aphasics [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2013, 36(5-6): 363-372.
- [24] Tsai, Wang, Ko, et al. The persistent and broadly modulating effect of inhibitory rTMS in nonfluent aphasic patients: a sham-controlled, double-blind study [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(8): 779-787.
- [25] Waldowski, Seniów, Le? niak, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on naming abilities in early-stroke aphasic patients: a prospective, randomized, double-blind sham-controlled study [J]. *ScientificWorldJournal*, 2012, 12(7):518-568
- [26] 陈韵佳, 陈柱, 朱燕, 等. 神经调控技术在失语症治疗中的应用进展 [J]. *中国康复理论与实践*, 2019, 25(8): 930-935.
- [27] Rijntjes, Weiller. Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging [J]. *Prog Neurobiol*, 2002, 66 (2): 109-122.
- [28] Warburton, Wise Rj Fau - Price, Price Cj Fau - Weiller, et al. Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET [J]. *Brain*,1996,119 (1):159-179.
- [29] Finklestein S Fau - Alpert, Alpert Nm Fau - Ackerman, Ackerman Rh Fau - Correia, et al. Positron brain imaging--normal patterns and asymmetries [J]. *Brain Cogn*,1982,1(3):286-93
- [30] Zheng, Zhong, Huang, et al. Effectiveness and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on aphasia in cerebrovascular accident patients: Protocol of a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(52): 18561-18577.
- [31] 戴燕红, 王红. 重复经颅磁刺激治疗卒中后失语症的临床应用进展及机制 [J]. *福建中医药*, 2018, 49(1):79-82.
- [32] Di Pino, Pellegrino, Assenza, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(10): 597-608.
- [33] Crinion, Leff. Recovery and treatment of aphasia after stroke: functional imaging studies[J]. *Curr Opin Neurol*, 2007, 20(6):667-673.
- [34] Dionisio, Duarte, Patricio, et al. The Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation: A Systematic Review [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(1):1-31.
- [28] Rossini, Rossi. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential [J]. *Neurology*, 2007,68(7): 484-488.
- [35] Rossini, Rossi. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential [J]. *Neurology*, 2007, 68(7): 484-488.
- [36] Di Pino, Pellegrino, Assenza, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(10): 597-608.
- [37] 朱慧敏, 张新颜, 程欣欣, 等. 抑制性 rTMS 刺激联合镜像神经元训练系统对脑卒中后完全性失语的作用研究 [J]. *中国康复*, 2020, 35(11): 563-567.
- [38] 王甜甜, 陆芳, 李霖荣, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中后非流利型失语症患者视图命名的影响 [J]. *中国康复*, 2016, 31(6): 412-413.
- [39] Khedr, Abo El-Fetoh, Ali, et al. Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(8): 740-750.
- [40] Ren, Zhang, Xia, et al. Effect of low-frequency rTMS on aphasia in stroke patients: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(7):102557-102563.
- [41] Hartwigsen, Saur. Neuroimaging of stroke recovery from aphasia - Insights into plasticity of the human language network [J]. *Neuroimage*, 2019, 15 (1):14-31.