

高频重复经颅磁刺激对脑卒中患者上肢运动功能及日常活动能力的影响:网状 Meta 分析

王珍玉¹, 夏渊¹, 卢悦¹, 潘新永¹, 李永杰²

【摘要】 目的:系统评价不同频率的高频重复经颅磁刺激(rTMS)对脑卒中患者上肢运动功能和日常活动能力的影响。**方法:**系统检索知网、万方、维普、中国生物医学数据库(CBM)、PubMed、Cochrane Library、Embase、Web of Science 数据库中关于 rTMS 治疗脑卒中患者的随机对照试验(RCT),检索时间为建库至 2021 年 2 月。由两位评审员对纳入文献进行独立筛选、提取相关数据,并运用 Cochrane 手册和物理治疗证据数据库量表(PEDro)对文献进行风险质量评估,运用 Stata16.0 对数据进行 Meta 分析。**结果:**最终获得 29 项研究,共 2095 例受试者。网状 Meta 分析结果显示,在上肢 Fugl-Meyer 量表(FMA-UE)和改良 Barthel 指数(MBI)中,与常规治疗组相比, $\geq 10\text{Hz}$ rTMS 均能明显提高 FMA-UE 和 MBI 评分,差异具有统计学意义($P < 0.05$);5Hz rTMS 在提高 MBI 评分方面,效果优于常规治疗组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。累计概率排序结果显示, $\geq 10\text{Hz}$ rTMS 在提高 FMA-UE、MBI 评分方面,概率排名为最高。对于轻、重度功能障碍的患者,亚组分析结果显示 $\geq 10\text{Hz}$ rTMS 在改善 FMA-UE、MBI 评分方面均更优。**结论:**基于当前证据显示,临床上采用 rTMS 改善脑卒中上肢运动功能障碍和日常活动能力时可首选 $\geq 10\text{Hz}$ rTMS。上述结论尚待更多高质量研究予以验证。

【关键词】 重复经颅磁;脑卒中;上肢;运动功能;Meta 分析

【中图分类号】 R49;R473.3 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2022.09.009

Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb motor function and activities of daily living in patients after stroke: A network Meta-analysis Wang Zhenyu, Xia Yuan, Lu Yue, et al. Wuhan Institute of Physical Education, Wuhan 430079, China

【Abstract】 Objective: To systematically evaluate the effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the upper limb motor function and daily activity ability in stroke patients through the network Meta analysis. **Methods:** The random controlled trials (RCTs) about the treatment of stroke patients with rTMS were searched from CNKI, Wanfang, VIP, ChinaBiomedicalDatabase (CBM), PubMed, Cochrane Library, Embase and Web of Science databases, and the retrieval time range was from the establishment of the database to December 2020. Two reviewers used physiotherapy evidence database (PEDro) to assess the risk quality of literature and Meta analysis using Stata16.0. k to evaluate the risk quality of the included literature. The statistical analysis was conducted by stata16.0 after data extraction. **Results:** The enrolled 29 studies contained 2095 subjects. The mesh Meta-analysis showed that the Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale (FMA-UE) scores and the modified Barthel index (MBI) scores were significantly increased by 5Hz rTMS ($P < 0.05$). The cumulative probability ranking results showed that the 10Hz rTMS had the highest probability ranking in improving the FMA-UE and MBI scores. For patients with mild and severe dysfunction, the results of reticular Meta subgroup analysis showed that the FMA-UE and MBI scores were statistically significant ($P < 0.05$). In addition, 10Hz rTMS was better than 3Hz rTMS in improving the FMA-UE score in mild patients. In improving the MBI score of severe patients, 10Hz rTMS was better than 5Hz rTMS, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in the pairwise comparisons between the remaining groups. **Conclusion:** According to the current evidence,

10Hz rTMS is preferred for clinically using rTMS to improve upper limb motor dysfunction and daily activities in stroke patients. These conclusions need to be verified by more high-quality studies.

【Key words】 repetitive transcranial magnetic stimulation; stroke; upper limb; motor function; Meta analysis

基金项目:贵州省卫生健康委科学技术基金(gzwbkj2022-306)

收稿日期:2022-02-10

作者单位:1. 武汉体育学院,武汉 430079;2. 贵州省骨科医院,贵州 贵阳 550014

作者简介:王珍玉(1997-),女,硕士研究生,主要从事慢性病防治方面的研究。

通讯作者:李永杰,750199003@qq.com

脑卒中作为中枢神经系统的常见病和多发病,以高发病率、高死亡率、高致残率为发病特点。随着医学水平的不断发展,诊断和治疗水平均有显著的提高,但其致残率在存活者中高达 75% 以上。超过 60% 的脑卒中患者残留不同程度的运动功能障碍^[1]。其中上肢功能障碍占比较高,经过康复治疗,仍有 50%~60% 的患者恢复较差,严重影响了患者的生活质量。因此如何安全、有效提高患者上肢运动功能和日常活动能力成为临床的热点和难点。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种极具前景的非侵入性脑刺激技术,它基于半球间抑制模型和神经系统可塑性理论,通过调节皮层兴奋性及重塑半球间抑制平衡^[2],逐渐被广泛应用于脑卒中的康复治疗中。rTMS 根据频率的不同可分为低频刺激($\leq 1\text{Hz}$)和高频刺激($> 1\text{Hz}$)^[3]。一般认为,脑卒中后应用高频刺激可提高患侧运动皮层的兴奋性或者应用低频刺激抑制健侧运动皮层的兴奋性,进而有利于卒中后运动功能的恢复^[4]。既往研究观察了以上刺激方式对脑卒中患者上肢运动功能和日常生活能力的临床疗效^[5-7],肯定了低频治疗效果,但对于不同频率的高频刺激之间尚缺乏有效比较^[8]。因此,本研究将通过网状 Meta 分析比较不同频率的高频 rTMS 对卒中后患者上肢运动功能和日常生活能力的影响,以期临床治疗提供依据。

1 资料和方法

本研究已在 PROSPERO 平台注册,注册号为:CRD4202012253。

1.1 文献的纳入和排除标准 研究设计:选择 rTMS 治疗脑卒中后上肢运动功能和日常活动能力的随机对照试验(Randomized controlled trial, RCT)。研究对象:纳入的患者经临床诊断符合《各类脑血管疾病诊断要点》中的脑卒中诊断标准^[9],并经过 CT 和 MRI 进一步确诊;患者年龄 > 18 岁,性别、病程不限;意识清晰,无认知功能障碍。干预措施:不同频率的高频 rTMS 包含 3Hz、5Hz、10Hz、12Hz、20Hz 中的一种。常规治疗组接受常规康复治疗方法,如良肢位摆放、被动活动和牵伸等。结局指标:①上肢运动功能评定:采用上肢 Fugl-Meyer 量表(Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity Scale, FMA-UE);②日常生活能力评定:采用改良 Barthel 指数(modified Barthel index, MBI)。排除标准:文献多次发表;数据无法提取;无法获取全文;缺乏结局指标;文摘、综述、会议报告等;

1.2 检索策略 系统检索系统检索知网、万方、维普、ProQuest、PubMed、Cochrane Library、Scopus、Web

of Science 数据库中关于 rTMS 治疗脑卒中患者的 RCT,检索时间为建库至 2021 年 2 月。检索策略为主题词和自由词结合的方法,必要时检索纳入文献中的参考文献。中文检索词包括:重复经颅磁刺激、rTMS、脑卒中等,具体检索式(以知网为例):(重复经颅磁 OR 重复经颅磁刺激 OR rTMS) AND (脑卒中 OR 脑血管意外 OR 脑中风 OR 脑血管中风 OR 偏瘫 OR 卒中)。英文检索词包含:Stroke、repetitive transcranial magnetic stimulation、rTMS 等,具体检索式(以 pubmed 为例):(RCT OR random OR Randomized Controlled Trial) AND (Upper Extremity OR Upper Limb OR Upper Extremity function OR Motor function OR Upper extremity and hand motor function OR Activities of daily living OR ADL) AND (repetitive transcranial magnetic stimulation OR transcranial magnetic stimulation OR TMS OR rTMS) AND (stroke OR brain injury OR cerebrovascular disorder OR cerebrovascular accident OR hemiparesis OR cerebral hemorrhage)。

1.3 文献筛选、资料提取 由两位评审员分别使用 Endnote X7 进行文献筛选。首先对检索到的全部文献进行剔除,再根据提前设定的纳入标准阅读标题和摘要,留下符合标准的文献,阅读全文后确定最终的纳入文献。在 Excel 中进行资料收集,提取的文献资料信息包括:第一作者和发表年份、发表国、样本量(实验组和对照组)、年龄、干预措施(实验组和对照组)、干预频率、干预时长、结局指标。

1.4 纳入研究的方法学质量评估 根据 Cochrane 手册及物理治疗证据数据库量表(physiotherapy evidenc database, PEDro)设立的风险偏倚评估标准^[10],由两位评审员对纳入文献进行方法学质量评价,它包含 11 个项目,总分为 10 分(最终分数中不包括“纳入标准”项目)。从 0(高偏倚风险)到 10(低偏倚风险),其中 ≥ 6 代表低偏倚风险研究的临界值^[11]。当评价结束时,两位评审员交换并比较双方的评价结果。如果有任何分歧,研究小组将通过集体讨论进行决策。

1.5 统计学方法 运用 Stata16.0 软件对数据进行频率学网状 Meta 分析和图形绘制。结局指标为连续性变量,且被同一量表评定,故采用加权均数差(weighted mean difference, WMD)和 95% 可信区间(Confidence interval, CI)作为效应量。首先绘制各干预措施之间直接比较的网络证据图;再通过环不一致性检验评价各结局指标闭环的一致性,当环不一致性因子(impact factor, IF)的 95% CI 包含 0 时,表明直接证据和间接证据之间具有较好的一致性。通过两两

比较森林图展示网状 Meta 分析结果。根据累计曲线下面积值 (the surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) 绘制累计排序概率图, 用于判断最佳刺激方式。比较-校正漏斗图用于检验发表偏倚和小样本效应。

2 结果

2.1 文献检索结果 对中英文数据库初次检索, 共获取相关文献 1532 篇, 使用 EndnoteX7 剔除重复文献 845 篇, 剩余 687 篇。通过初次阅读文献标题、摘要, 筛选出 97 篇文献; 经进一步全文分析剔除文献 61 篇, 最终获得 29 项研究^[12-40], 共 2095 例受试者, 具体筛选流程见图 1。

2.2 纳入文献的基本特征 纳入的 29 篇文献于 2005 年~2021 年 2 月发表, 共 2095 例患者。纳入的研究为随机对照试验, 语种为中英文。其中 2 篇文献涉及 3Hz rTMS, 7 篇文献涉及 5Hz rTMS, 21 篇文献涉及≥10Hz rTMS。具体的纳入文献的基本特征见表 1。

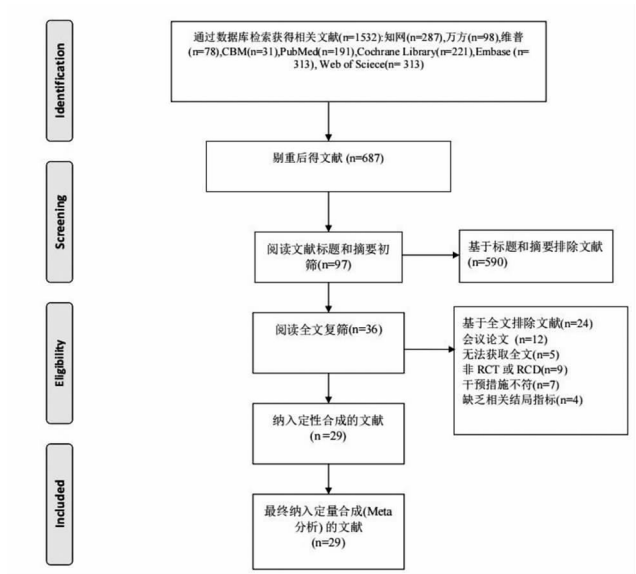


图 1 文献筛选流程

2.3 纳入研究的方法学质量评估 在本系统评价中, 纳入研究的 PEDro 评分中位数为 6 (范围 5~8), 29 项研究中有 24 项达到了预定的切值 (≥6), 所有研究都

表 1 纳入研究的基本特征

纳入研究	国家	样本量 (EG/CG)	年龄 (EG/CG)	干预措施 (EG/CG)	刺激 部位	干预 时长	结局 指标
Wang-2020 ^[12]	中国	15/15	58.60±10.58/60.47±12.08	10Hz rTMS+常规/常规	健侧	共 14 次	②
Ibrahim-2020 ^[13]	埃及	20/21	58.70±5.58/60.20±5.33	5Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 10 次	①
Kim-2010 ^[14]	韩国	18/10	56.4±11.2/57.0±14.5	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	①
Guan-2017 ^[16]	中国	21/21	59.7±6.8/57.4±14.0	5Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 10 次	①②
Li-Jing 2016 ^[17]	中国	42/43	54.00±13.35/53.13±13.72	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 10 次	①
Ke-2020 ^[15]	中国	16/16	57.5±7.9/53.7±9.6/58.3±8.3	20Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 10 次	①②
陈春燕-2020 ^[18]	中国	45/45	60.09±4.59/61.34±4.86	12Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	②
陈奕杰-2018 ^[19]	中国	91/89	56.89±12.43/57.53±13.05	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	①②
陈争一 2019 ^[40]	中国	54/46	65.49±7.37/64.52±7.46	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	①
陈争一-2019 ^[20]	中国	70/70	57.1±5.0/56.8±4.8	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	②
何予工-2015 ^[21]	中国	30/30	56.45±9.62/54.61±9.81	5Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 40 次	②
梁绮婷-2018 ^[22]	中国	38/38	65.5±10.5/64.3±11.8	5Hz rTMS+常规/常规	健侧	共 40 次	①
刘家峰-2020 ^[23]	中国	44/44	63.09±5.12/62.44±5.40	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 24 次	①②
刘英-2020 ^[24]	中国	70/70	56.33±4.10/56.14±3.94	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 72 次	①
刘闯-2019 ^[25]	中国	21/20	55.43±6.72/58.05±8.48	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 40 次	①②
潘蓉蓉-2018 ^[26]	中国	20/20	18~80	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 30 次	①
苏彩霞-2018 ^[27]	中国	20/20	49.80±9.02/50.35±9	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	①
孙素娟-2018 ^[28]	中国	35/35	59.3±10.4/56.5±9.2	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	②
王洁萍-2015 ^[29]	中国	75/75	56.7±7.2/57.9±6.8	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 60 次	②
肖长林-2019 ^[30]	中国	16/15/17	58.71±9.97/60.4±11.77/57.68±10.66	3Hz rTMS+常规/10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 10 次	①②
肖长林-2018 ^[31]	中国	13/14	59.1±9.3/60.9±10.2	3Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 10 次	②
尹明宇-2018 ^[32]	中国	12/13	58.58±11.98/60.15±10.29	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	②
尤琪-2015 ^[33]	中国	20/20	49.8±9.9/50.6±10.1	20Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 40 次	②
游国清-2017 ^[34]	中国	30/30	63.6±12.5/65.1±15	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	①②
张娜-2014 ^[35]	中国	45/48	59.25±3.19/58.47±3.59	5Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	②
张晓华-2016 ^[36]	中国	50/50	64.2±7.3/62.6±4.4	5Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	②
郑洁-2017 ^[37]	中国	30/30	58.80±13.5/61.97±11.39	20Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 30 次	②
郑力强-2019 ^[38]	中国	48/48	56.3±9.2/57.5±8.7	10Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 20 次	②
周哲-2020 ^[39]	中国	30/28	59.73±10.41/61.75±11.43	5Hz rTMS+常规/常规	患侧	共 15 次	①②

注: EG=实验组; CG=对照组; ①=FMA-UE(上肢 Fugl-Meyer 量表); ②=MBI(改良 Barthel 指数)

写明纳入标准,研究皆为随机对照试验,其中 16 篇文献明确报告了具体的随机序列产生方法(如信封法、电脑随机、随机数字表法);1 篇文献使用了分配隐藏方法;所有文献基线可比,5 篇文献对参与者或研究人员实施盲法;11 篇文献对结局指标评估者实施盲法;1 篇文献的临床脱落率>15%,8 篇文献未有意向性分析,所有纳入文献均进行了组间统计、点测量和差异值统计。详见表 2。

关于 Cochrane 手册,大多数随机对照试验被评为随机化过程中的低偏移风险($n=16$),13 项研究具体随机方式不明确;1 篇研究做了分配隐藏,5 篇文献对参与者或研究人员实施盲法;11 项研究对结果评定者施盲,所有研究给出完整的测量结果,26 项研究对数据的选择报告表现担忧。详见图 2、图 3。

2.4 网状 Meta 分析

2.4.1 网络证据图 各结局指标的网络证据图见图 4。其中两个圆圈之间有连线,表明两种干预措施之间存在直接比较,无连线则表示无直接比较;圆圈的大小代表此种干预方法纳入的样本量,线条的粗细代表两种干预措施之间纳入的研究数量。见图 4。

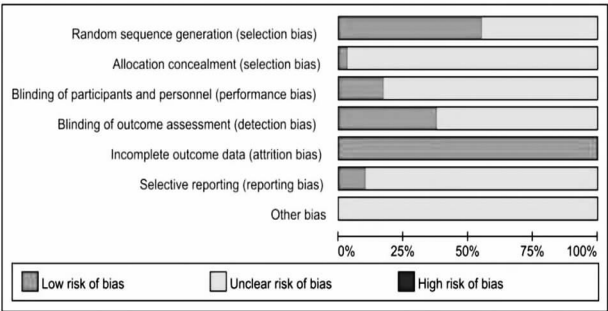


图 2 风险偏倚比例图

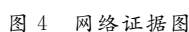
2.4.2 环一致性检验 本研究通过 Inconsistency 图评价结局指标的环不一致性。如图 5 所述,3 个结局指标的 IF 的 95%CI 均包含 0,表明直接证据和间接证据之间具有较好的一致性。见图 5。

2.4.3 网状 Meta 分析结果 各结局指标的网状 Meta 分析结果见图 6。在 FMA-UE 指标方面,与常规治疗组相比, $\geq 10\text{Hz}$ 的 rTMS 在提高 FMA-UE 评分方面更优,差异具有统计学意义($P<0.05$);其余各组两两比较,差异均无统计学意义。在 MBI 评分方面, $\geq 10\text{Hz}$

表 2 PEDro 量表

纳入研究	纳入标准	随机分配	分配隐藏	基线的可比性	对受试者施盲	对治疗师施盲	对评估者施盲	脱落率<15%	意向性分析	组间统计	点测量和差异量值	PEDro 分数
Wang-2020	●	●	○	●	●	○	●	●	○	●	●	7
Ibrahim-2020	●	●	○	●	●	○	●	●	●	●	●	8
Kim-2010	●	●	○	●	●	○	●	●	●	●	●	8
Guan-2017	●	●	●	●	●	○	●	●	●	●	●	9
Li-Jing 2016	●	●	○	●	○	○	○	●	○	●	●	5
Ke-2020	●	●	○	●	●	○	●	●	●	●	●	8
陈春燕-2020	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
陈奕杰-2018	●	●	○	●	○	○	○	●	○	●	●	5
陈争一 2012	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
陈争一-2019	●	●	○	●	○	○	●	●	●	●	●	7
何予工-2015	●	●	○	●	○	○	●	●	○	●	●	6
梁绮婷-2018	●	●	○	●	○	○	●	●	●	●	●	7
刘家峰-2020	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
刘英-2020	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
刘闯-2019	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
潘蓉蓉-2018	●	●	○	●	○	○	○	●	○	●	●	5
苏彩霞-2018	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
孙素娟-2018	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
王洁萍-2015	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
肖长林-2019	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
肖长林-2018	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
尹明宇-2018	●	●	○	●	○	○	●	●	○	●	●	6
尤琪-2015	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
游国清-2017	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
张娜-2014	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
张晓华-2016	●	●	○	●	○	○	○	●	○	●	●	5
郑洁-2017	●	●	○	●	○	○	●	●	●	●	●	7
郑力强-2019	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●	6
周哲-2020	●	●	○	●	○	○	●	●	○	●	●	6

注:●表示该项目加 1 分,○表明该项目不得分。项目“纳入标准”不纳入总分。

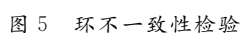
图 3 风险偏倚总结图

比较, MBI 评分差异无统计学意义。见图 6。

2.4.4 累计概率排序结果 在FMA-UE、MBI评分中,分值越高代表治疗效果越好,故干预措施的累计SUCRA越高,表明使用该方法对改善脑卒中患者的上肢运动功能和日常生活活动能力方面越有效。结果显示 $\geq 10\text{Hz}$ 的rTMS在这两项评分中均为最高,分别为83.3%、95.7%。提示 $\geq 10\text{Hz}$ 的rTMS可能最优,见图7。

综上所有结局指标可得,在 rTMS 的刺激方式选择方面, $\geq 10\text{Hz}$ 的 rTMS 可作为改善脑卒中患者上肢运动功能和日常活动能力的首选刺激方式。

2.4.5 亚组分析结果



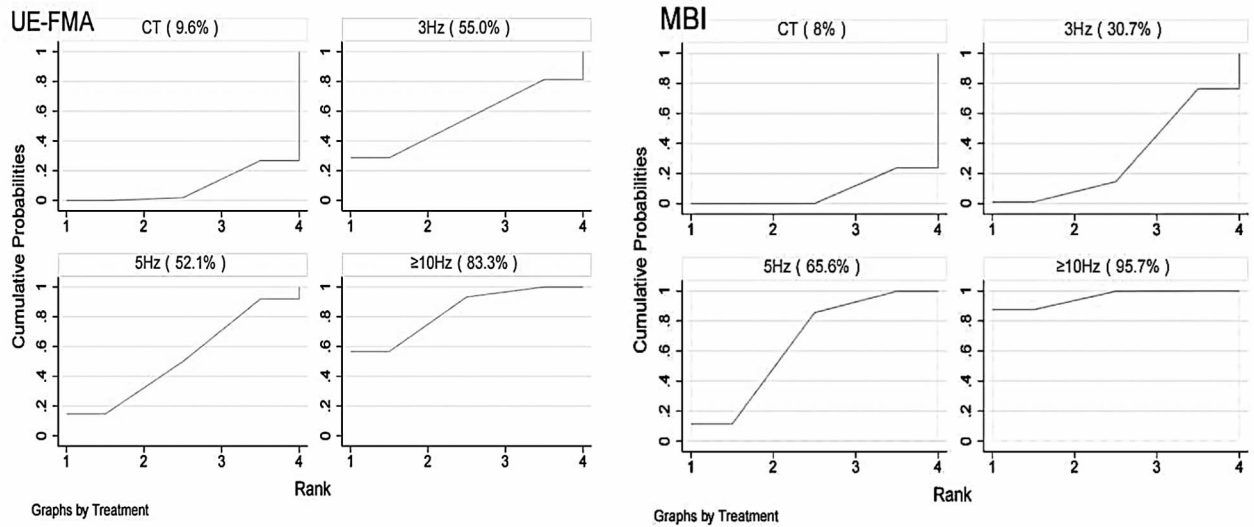


图7 各干预措施对FMA-UE、MBI评分影响的累积排序概率图

MS 频率对不同功能障碍程度的患者的效果,以确定对不同人群的临床最佳频率,我们对患者进行分类。以患者的治疗前 FMA-UE 评分按满分(66 分)的一半评分作为依据^[12], <33 分即为重度功能障碍, ≥ 33 分为轻度功能障碍。以患者治疗前的改良 Barthel 指数(满分 100 分)按重度(25~50 分)、轻度(50~70 分)的临床评定标准对患者进行划分^[41]。对轻度、重度功能障碍患者的分别进行网状 Meta 分析,轻度患者不同频率高频刺激结果见表 3,重度患者的不同频率高频刺激结果见表 4。

网状 Meta 分析结果显示:对于轻、重度功能障碍的患者,在 FMA-UE 量表和 MBI 量表中,与常规治疗组相比, $\geq 10\text{Hz}$ rTMS 都能明显提高轻度、重度患者 FMA-UE 和 MBI 评分,差异具有统计学意义($P<0.05$)。另外,在提高轻度患者的 FMA-UE 评分方面, $\geq 10\text{Hz}$ rTMS 效果优于 3Hz rTMS。在提高重度患者的 MBI 评分方面, $\geq 10\text{Hz}$ rTMS 效果优于 5Hz rTMS,差异具有统计学意义($P<0.05$)。其余各组两

两比较差异无统计学意义。累计概率排序结果显示: $\geq 10\text{Hz}$ 的 rTMS 在 FMA-UE 量表和 MBI 量表中均为最高,分别为轻度患者 97%、76.5%,重度患者:64.1%、72.7%。提示 $\geq 10\text{Hz}$ 的 rTMS 可能最优。综上,在对不同程度的功能障碍患者的评分改善中, $\geq 10\text{Hz}$ 的刺激方式最优。

表3 FMA、MBI 网状 Meta 分析结果(轻度患者)

CT	7.70(-20.13,4.73)	1.80(-13.45,9.85)	-11.27(-17.68,-4.86)
2.50(-11.38,16.38)	3Hz	-5.90(-22.93,11.13)	-18.97(-32.95,-4.99)
1.26(-18.96,21.48)	-1.24(-23.28,25.77)	5Hz	-13.07(-26.37,0.23)
12.41(4.13,20.68)	9.90(-4.88,24.68)	11.15(-10.70,32.99)	$\geq 10\text{Hz}$

注:CT=常规治疗,白色区域为 MBI 的网状 Meta 分析结果,浅灰色区域为 FMA-UE 网状 Meta 分析结果,深灰色区域为不同干预措施

表4 FMA、MBI 网状 Meta 分析结果(重度患者)

CT	-6.37(-19.80,7.05)	0.01(-15.22,15.24)	-10.19(-14.71,5.68)
2.9(-4.46,10.26)	3Hz	6.38(-13.93,26.69)	-3.82(-17.23,9.85)
8.23(4.32,12.13)	5.33(-3.01,13.66)	5Hz	-13.07(-26.37,0.23)
9.8(7.58,12.01)	6.90(-0.79,14.59)	1.57(-2.91,6.05)	$\geq 10\text{Hz}$

注:CT=常规治疗,白色区域为 MBI 的网状 Meta 分析结果,浅灰色区域为 FMA-UE 网状 Meta 分析结果,深灰色区域为不同干预措施。

2.4.6 发表偏倚检验 由图 8 可知,各指标的漏斗图

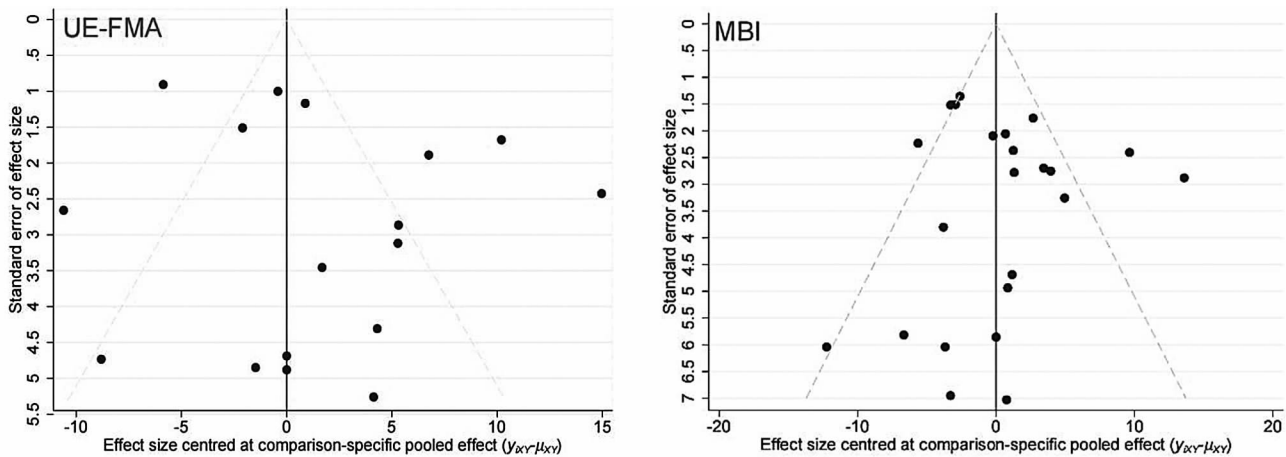


图8 比较-校正漏斗图

不完全对称,且部分点落在漏斗图底部及漏斗图外侧,提示本研究可能存在一定程度的发表偏倚和小样本效应,对研究结果的解读应需谨慎对待。

2.4.7 不良反应 共 20 项研究对不良反应进行了报道,见表 5。7 项研究报道试验组无不良反应,8 项研究报道试验组 36 例受试者出现轻微头痛和一过性头皮发麻,治疗结束后疼痛消失,4 项研究报道了试验组 8 例受试者出现轻微头晕、恶心。2 项研究报道了试验组 4 例受试者出现面部肌肉麻木和皮肤烧灼感。总结不良反应可知,高频刺激导致的不良反应发生率较低,不良反应发生人数占总样本量 1.36%,且症状较轻,说明高频经颅磁刺激安全性较好。

表 5 不良反应总结表

研究	不良反应表现	发生率(%)
陈奕杰-2018	2 例轻微头痛、头晕,治疗后消失	2.20
陈争一-2019	3 例轻微头痛头晕、恶心,无明显不良反应	5.56
孙素娟-2018	3 例一过性头皮发麻和疼痛	8.57
王洁萍-2015	13 例轻微头痛	17.33
肖长林-2018	3 例轻微疼痛	23.08
尹明宇-2018	3 例头皮轻微疼痛	25
郑洁-2017	2 例轻微短暂头痛、头晕	6.67
郑力强-2019	3 例轻微头痛	6.25
周哲-2020	5 例患者轻微头痛,3 例患者皮肤疼痛和烧灼感	16.67
Li-Jing-2016	1 例头皮和面部肌肉的麻木	2.38
Wang-2020	1 例轻微恶心	6.67

3 讨论

脑卒中作为威胁人类健康的全球性疾病,其残疾高发生率严重影响患者生存质量,给患者带来极大痛苦。开发和应用功能康复的方法,成为卒中后运动功能康复,提高患者生存质量的核心内容。rTMS 作为一种无创、无痛的新型磁刺激治疗技术,产生的刺激具有连续性和规律性,可以引起生理作用,提高兴奋性突触后电位,使刺激部位和其他功能相关皮质区域发生重塑,能够有效辅助脑卒中患者运动功能恢复^[42]。多项研究表明^[43],rTMS 可有效促进上肢运动功能恢复,但干预措施大多是研究是某一刺激频率与常规治疗或假刺激对比,尚无研究比较不同刺激频率间的治疗效果差异。因此,本研究通过网状 Meta 分析的方法对卒中患者的不同高频 rTMS 进行疗效评价,并对不同程度功能障碍患者进行亚组分析,以确定对不同障碍程度人群的具体效果,进而为临床治疗提供依据。

研究表明 FMA-UE 在评估脑卒中患者上肢运动能力上具有良好的效度和信度^[47]。因此本研究采用 FMA-UE 来评估不同刺激频率 rTMS 对脑卒中患者上肢运动功能的影响。两两对比结果显示,相较于常

规治疗、3Hz 和 5Hz,≥10Hz 的高频刺激在改善运动能力上更优。对不同程度的患者,从亚组分析结果来看,≥10Hz 的高频刺激在改善上肢运动功能方面仍是最佳选择。同时累计概率排序结果也表明≥10Hz 的刺激在改善脑卒中患者运动能力的概率最高,这在轻度、重度患者身上的累计概率排序结果相一致。表明无论对于轻度、还是重度患者,≥10Hz 的高频刺激皆可作为临床改善上肢运动能力的首选刺激频率。分析原理,可能是因为患者脑卒中后两侧大脑半球的交互抑制平衡被打破,患侧皮质兴奋性降低,而健侧皮质的兴奋性加强,健侧皮质对患侧皮质的抑制加强,进而影响卒中患者运动功能的恢复。而 HF-rTMS 刺激卒中患者患侧大脑皮质能够增加大脑皮质的兴奋性,促进大脑神经网络的重构。神经网络重构现象是指当一侧手功能皮质代表区受损^[42],此代表区可相应的迁移至邻近未受损脑皮质区,使运动皮质功能区发生可塑性改变。而 rTMS 能够改善作用区域皮质供血,调整目标区域和邻近脑区的血流量,促进大脑两侧皮质区神经网络重构,从而有效提高脑卒中患者的上肢运动功能。

MBI 作为评估脑卒中患者日常生活活动能力的量表,在临床上使用广泛,因此本研究使用此量表评价 rTMS 对卒中患者的日常生活活动能力的影响。Meta 分析的结果显示各刺激组 5Hz 和≥10Hz 在提高 MBI 评分上都更优于常规对照组,但≥10Hz 组的效应量大于 5Hz。亚组分析结果也显示≥10Hz 的高频刺激在提高患者日常生活活动能力方面优于常规治疗组。在概率排序中≥10Hz 的概率排序 95.7%为最高,轻、重度患者的排序结果(76.5%、72.7%)也为最高。表明无论对于轻度还是重度患者,≥10Hz 的高频刺激皆可作为临床改善患者日常生活活动能力的首选刺激频率。其原因可能是由于卒中患者 ADL 的恢复与上肢的运动能力呈显著正相关^[44],因此≥10Hz 的 rTMS 对上肢运动功能的改善可能进一步导致 ADL 能力的提高。

本研究将病情的严重程度划分为轻度、重度,并对不同严重程度进行亚组分析,结果发现≥10Hz 在改善轻、重度患者 FMA-UE 评分和 MBI 评分上皆为最优的刺激频率。既往研究表明 HF-rTMS 在提高不同病情程度卒中患者运动能力都具有显著的效果。一般认为 HF-rTMS 刺激卒中患者患侧大脑皮质能够增加大脑皮质的兴奋性^[45-46]。有研究表明 rTMS 的治疗效果可能依赖于 rTMS 的剂量^[47],HF-rTMS 的参数包括刺激频率和强度、持续时间和刺激总量,而更高的刺激频率(>10Hz)已被证明能以较小的个体间差异产

生更深刻的兴奋效应^[48]。

综上所述,无论对于轻度、重度患者,临床上在采用 rTMS 改善脑卒中功能障碍时可首选 $\geq 10\text{Hz}$ 的 rTMS,以促进患侧大脑皮质 M1 区的激活,增强患侧的血流量、提高神经元兴奋性进而改善上肢运动功能和日常生活能力。由于刺激参数和干预周期的不同,结果可能存在一定的误差,为确保研究结果的科学性,还需要更多的高质量、大样本、标准化的 RCT 试验予以进一步的验证。

【参考文献】

- [1] Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke; a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(8):741-754.
- [2] Overman JJ, Carmichael ST. Plasticity in the injured brain: more than molecules matter[J]. *Neuroscientist*, 2014,20(1):15-28.
- [3] Long H, Wang H, Zhao C, et al. Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018,36(1):21-30.
- [4] Alt Murphy M, Resteghini C, Feys P, et al. An overview of systematic reviews on upper extremity outcome measures after stroke[J]. *BMC Neurol*, 2015,15:29.
- [5] Du J, Tian L, Liu W, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke; a randomized controlled trial[J]. *Eur J Neurol*, 2016,23(11):1666-1672.
- [6] Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, et al. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013,22(4):413-418.
- [7] 谢娟娟, 陈宇鑫, 罗鸿波. 不同频率重复经颅磁刺激对急性期脑梗死患者上肢运动功能疗效的观察[J]. *中国疗养医学*, 2019,28(11):1137-1139.
- [8] Kim C, Choi H E, Jung H, et al. Comparison of the Effects of 1 Hz and 20 Hz rTMS on Motor Recovery in Subacute Stroke Patients[J]. *Ann Rehabil Med*, 2014,38(5):585-591.
- [9] 各类脑血管疾病诊断要点[J]. *中华神经科杂志*, 1996(6):60-61.
- [10] Le Q, Qu Y, Tao Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke; a meta-analysis[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014,93(5):422-430.
- [11] Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, et al. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials[J]. *Phys Ther*, 2003,83(8):713-721.
- [12] Wang Q, Zhang D, Zhao YY, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex on motor recovery in severe hemiplegic stroke: A randomized clinical trial[J]. *Brain Stimul*, 2020,13(4):979-986.
- [13] Esam MZ, Gabr AM. Effect Of High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Of The Contralesional Motor Cortex On Recovery From Post-Stroke Severe Motor Impairment[J]. *Al-Azhar Med*, 49(2), April, 2020, 651-666.
- [14] Chang W H, Kim Y H, Bang O Y, Et Al. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke[J]. *J REHABIL MED*, 2010,42(8):758-764.
- [15] Jiaqia Ke, Xiaopei Zou, Mei Huang, et al. High-frequency rTMS with two different inter-train intervals improves upper limb motor function at the early stage of stroke[J]. *International Medical Research*, 2020,48(6) 1-10.
- [16] Guan Y Z, Li J, Zhang X W, Et Al. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke: A one-year longitudinal randomized trial[J]. *CNS neuroscience & therapeutics*, 2017,23(12):940-946.
- [17] Li J, Zhang X W, Zuo Z T, et al. Cerebral Functional Reorganization in Ischemic Stroke after Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: An fMRI Study[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016,22(12):952-960.
- [18] 陈春燕, 袁华, 惠楠, 等. 经颅磁刺激联合康复机器人训练对脑卒中患者偏侧忽略及视觉电生理的影响[J]. *海南医学*, 2020,31(17):2187-2190.
- [19] 陈奕杰, 余茜, 崔微, 等. 不同强度低频重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能和认知功能障碍的疗效[J]. *四川医学*, 2019,40(7):657-661.
- [20] 陈争一, 龚剑秋, 吴越峰, 等. 重复经颅磁刺激联合认知康复训练治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019(3):199-201.
- [21] 何予工, 李鹏. 重复经颅磁刺激对脑卒中后抑郁患者抑郁情绪、睡眠障碍及日常生活活动能力的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2015,37(5):361-364.
- [22] 梁绮婷, 钟燕桃, 施晓耕, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中患者上肢运动及感觉功能的影响[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2018,20(11):1187-1190.
- [23] 刘家峰, 王虹, 许海莺, 等. 经颅磁刺激联合功能训练对脑卒中患者神经功能及肢体功能的影响[J]. *海南医学*, 2020,31(15):1926-1929.
- [24] 刘英. 重复经颅磁刺激对脑卒中患者上肢运动功能恢复及生活质量的影响[J]. *长春中医药大学学报*, 2020,36(5):965-967.
- [25] 刘阅, 张长龙, 秦茵. 高频重复经颅磁刺激治疗中风后上肢痉挛的效果研究[J]. *中外医学研究*, 2019,17(11):11-13.
- [26] 潘蓉蓉, 支英豪, 周龙寿. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后复杂性区域性疼痛综合征的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2018,40(9):671-673.
- [27] 苏彩霞, 姚睿, 巩尊科, 等. 腹针联合重复经颅磁刺激治疗偏瘫肩痛的临床观察[J]. *中国医药导报*, 2018,15(12):117-120,128.
- [28] 孙素娟, 张若曦, 赵景茹, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑梗死后焦虑及神经功能康复的影响[J]. *河北医药*, 2018,40(3):421-424.
- [29] 王洁萍, 张孟瑜, 徐丽丽. 重复经颅磁刺激改善脑卒中后抑郁的临床观察[J]. *中国康复*, 2015,30(3):167-170.
- [30] 肖长林, 潘翠环, 陈艳, 等. 不同频率高频重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中患者上肢功能的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2019,25(5):557-563.
- [31] 肖长林, 潘翠环, 陈艳, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中患者手功能康复的疗效[J]. *中国康复理论与实践*, 2018,24(2):179-

- 183.
- [32] 尹明宇, 罗婧, 胡昔权, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(7): 763-769.
- [33] 尤琪, 方征宇, 谢凌峰, 等. 重复经颅磁刺激联合康复训练治疗脑梗死偏瘫的临床研究[J]. 中国康复, 2015, 30(3): 164-166.
- [34] 游国清, 梁慧英, 游桂娟, 等. 重复经颅磁刺激改善亚急性期缺血性脑卒中患者上肢运动功能的随机对照研究[J]. 中国医药科学, 2017, 7(7): 187-189+213.
- [35] 张娜, 刘献志, 张凤江. 经颅磁刺激对脑卒中患者功能恢复的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2014, 36(9): 689-690.
- [36] 张晓华, 董俊峰. 经颅磁刺激治疗急性缺血性脑卒中的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(7): 523-524.
- [37] 郑洁, 施加加, 顾丽萍, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中后非痴呆型血管性认知障碍患者的疗效观察[J]. 中国康复, 2017, 32(6): 488-491.
- [38] 郑力强. 艾司西酞普兰联合高频重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中后抑郁及神经功能恢复的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(6): 880-883.
- [39] 周哲, 沈夏锋, 熊莉, 等. 运动前区高频重复经颅磁刺激对脑卒中上肢功能康复的疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(6): 697-702.
- [40] 陈争一, 龚剑秋, 孙逸庭, 等. 重复经颅磁刺激治疗对卒中后偏瘫肩痛患者上肢运动功能及日常活动能力的影响[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(1): 131-133.
- [41] Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials[J]. Stroke, 1999, 30(8): 1538-1541.
- [42] Simis M, Adeyemo BO, Medeiros LF, Miraval F, Gagliardi RJ, Fregni F. Motor cortex-induced plasticity by noninvasive brain stimulation: a comparison between transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation. Neuroreport, 2013, 24(17): 973-5.
- [43] 华祎辰, 李柄佑, 王凯旋, 等. 不同频率重复经颅磁刺激治疗缺血性脑卒中患者的疗效观察. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(10): 745-746-747-748.
- [44] Branco J P, Oliveira S, Páscoa Pinheiro J, et al. Assessing upper limb function: transcultural adaptation and validation of the Portuguese version of the Stroke Upper Limb Capacity Scale[J]. BMC Sports Sci Med Rehabil, 2017, 9:15.
- [45] Juan Du, Fang Yang, Jianping Hu, et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: Evidence from a randomized controlled trial with clinical neurophysiological and functional imaging assessments[J]. NeuroImage: Clinical, 2019, 21(10): 1-10.
- [46] Chang WH, Kim YH, Bang OY, et al. Long-term effects of rTMS on motor recovery inpatients after subacute stroke[J]. J Rehabil Med 2010, 42(2): 758-764.
- [47] Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, et al. A transcranial magnetic stimulation study of abnormal cortical inhibition in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2003, 118(3): 197-207.
- [48] Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability[J]. Exp Brain Res, 2000, 133(4): 425-430.

• 外刊拾粹 •

脚趾固定器对跖痛症的疗效研究

跖痛症被认为是跖骨头反复应力负荷过大所致。非甾体类抗炎药、物理治疗、足底矫形器、跖骨垫和鞋类改良等保守治疗可缓解跖痛症。本研究比较了脚趾固定器(FTD)与传统固定带(ST)的疗效。这项横断面研究在西班牙马德里的一家足踝诊所进行。受试者为24名无足底疼痛的成年人。主要的结局指标为动态足底压力检测的最大足底压力。试验在四种不同情况下进行,包括裸足、第二和第三足趾的ST、有跖骨垫的FTD(FTD-W)和无跖骨垫的FTD(FTD-W/O)。与裸足相比,足底压力在其他三种条件下均下降($P<0.0001$)。与ST相比,FTD-W($P<0.001$)和FTD-W/O($P<0.001$)的压力下降更大。FTD-W情况下的足底压力最小,且小于FTD-W/O条件下的压力($P=0.009$)。结论:这项对健康成人的研究发现,脚趾固定器比传统固定带更能减少跖骨头的压力。

(杨思琪 译, 刘杨、王继先 审)

Ruiz-Ramos M, et al. Effectiveness of the Fixtoe Device in Plantar Pressure Reduction: A Preliminary Study. BMC Musculoskelet Disord. 2022; 23: 475.

中文翻译 由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织
本期由上海交通大学医学院附属瑞金医院 谢青教授主译编