

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2013.50.022 [http://www.crter.org]

朱毅, 杨雨洁, 顾一煌, 谢斌, 金宏柱. 重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能康复效果的系统评价[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(50):8758-8768.

## 重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能康复效果的系统评价\*\*\*

朱毅, 杨雨洁, 顾一煌, 谢斌, 金宏柱(南京中医药大学第二临床医学院, 江苏省南京市 210046)

### 文章亮点:

1 有关重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能障碍的治疗效果目前尚无定论。文章应用循证医学方法, 对现有重复经颅磁刺激应用于脑卒中后患者运动障碍的随机对照试验进行分析与评价。

2 通过 Meta 分析发现, 重复经颅磁刺激治疗组患者的 Furl-Meyer 运动量表评分和 Barthel 指数均显著高于假刺激对照组, 表明重复经颅磁刺激能改善脑卒中患者的运动功能和日常生活活动能力, 且无严重不良反应, 是一种安全有效的脑卒中治疗方法。

3 依据 GRADE 系统推荐分级方法评价结局指标级别, 2 个结局指标 Fugl-Meyer 运动量表评分和 Barthel 指数均为低质量。鉴于进行合并分析的研究质量不足, 结论有待进一步验证。

### 关键词:

组织构建; 组织构建循证医学; 脑卒中; 重复经颅磁刺激; 运动功能; 随机对照试验; 安全性; 有效性; 系统评价; Meta 分析; 部级基金

### 主题词:

卒中; 经颅磁刺激; 运动障碍; 随机对照试验; 循证医学

### 基金资助:

2012 年度江苏省高校“青蓝工程”培养对象\*; 江苏省科技计划项目(SBL201220091)\*; “十二五”国家科技支撑计划项目(2013BAI10B00)\*

### 摘要

背景: 现有各项研究对重复经颅磁刺激应用于脑卒中患者运动功能康复效果的观点不一。

目的: 系统评价重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能障碍的治疗效果。

方法: 计算机检索 Cochrane Central Register of Controlled Trials、PubMed 数据库、ISI Web of science、Medline、EMBASE、中国生物医学文献数据库、中国知识资源总库、维普中文科技期刊全文数据库、万方数据库中关于重复经颅磁刺激改善脑卒中患者运动功能障碍的随机对照试验, 搜索时限从建库至 2013 年 7 月。按照 Cochrane 系统评价员手册推荐方法逐一评价纳入研究的质量, 提取有效数据, 对符合质量要求的文献数据进行 Meta 分析。采用 RevMan 5.1 软件和 GRADEprofiler 3.6 软件对最终纳入的文献数据进行统计学分析。

结果与结论: 最终纳入 23 篇文献(干预组  $n=400$ , 对照组  $n=301$ )。定量分析 7 项研究, 其余作描述性研究。Meta 分析 2 个结局指标 Fugl-Meyer 运动量表评分和 Barthel 指数, 结果显示, 干预组治疗后 Fugl-Meyer 运动评分[SMD=0.48, 95%CI(0.10,0.86)]及 Barthel 指数[SMD=1.38, 95%CI(0.68,2.09)]显著高于对照组。依据 GRADE 系统推荐分级方法评价结局指标级别, 2 个结局指标均为低质量。现有研究显示, 重复经颅磁刺激能改善脑卒中患者的运动功能和日常生活活动能力。鉴于纳入文献质量不高, 尚需进一步开展大样本、多中心、设计科学、操作规范的高质量临床随机对照试验, 以验证重复经颅磁刺激对脑卒中后患者运动功能障碍的治疗效果。

## Efficiency of repetitive transcranial magnetic stimulation on rehabilitation of motor function in patients with stroke: A systematic review

Zhu Yi, Yang Yu-jie, Gu Yi-huang, Xie Bin, Jin Hong-zhu (Second School of Clinical Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China)

### Abstract

**BACKGROUND:** Studies have different views on the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation applied in stroke patients for improving motor function.

**OBJECTIVE:** To evaluate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on rehabilitation of motor function in patients with stroke.

**METHODS:** We searched Cochrane Central Register of Controlled Trials, PubMed, ISI Web of science, Medline, EMBASE, China Biology Medicine disc, China National Knowledge Infrastructure, VIP Database for Chinese Technical Periodical, Wanfang Data (from database building to July 2013) for randomized controlled trials concerning repetitive transcranial magnetic stimulation on improving motor function in patients with stroke. The included studies were evaluated according to the method recommended by the Cochrane Collaboration. Meta

朱毅★, 男, 1981 年生, 江苏省南京市人, 汉族, 2007 年香港理工大学毕业, 硕士, 讲师, 主要从事康复治疗的基础与临床研究。  
zhuyi1010@163.com

并列第一作者: 杨雨洁, 女, 1992 年生, 江苏省南京市人, 汉族, 南京中医药大学在读硕士。

通讯作者: 金宏柱, 博士生导师, 教授, 南京中医药大学第二临床医学院, 江苏省南京市 210046

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344  
(2013)50-08758-11

修回日期: 2013-09-18  
(201308121/G·Q)

Zhu Yi★, Master, Lecturer, Second School of Clinical Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China  
zhuyi1010@163.com

Yang Yu-jie, Second School of Clinical Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China

Zhu Yi and Yang Yu-jie contributed equally to this work.

Corresponding author: Jin Hong-zhu, Doctoral supervisor, Professor, Second School of Clinical Medicine of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046, Jiangsu Province, China

Accepted: 2013-09-18

analysis was performed in qualified literatures. The extracted data were analyzed by RevMan 5.1 software and GRADEprofiler 3.6 software.

**RESULTS AND CONCLUSION:** A total of 23 trials were included (intervention group  $n=400$ , control group  $n=301$ ). Quantitative analysis was conducted in seven studies, and descriptive study was performed in the remaining studies. Meta-analyses analyzed Fugl Meyer Motor Scale and Barthel index. Results showed that Fugl Meyer Motor Scale [SMD =0.48, 95%CI(0.10, 0.86)] and Barthel index [SMD=1.38, 95%CI (0.68, 2.09)] were significantly higher in the intervention group than that in the control group. In accordance with The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, outcome indexes were evaluated, and the two indexes were graded low quality. The current evidence shows that repetitive transcranial magnetic stimulation appears to enhance motor function and activities of daily living of the patients with stroke. Considering the limitations of the included studies, more multi-central randomized controlled trials with large sample sizes and high qualities are required in future to verify the therapeutic efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function of stroke patients.

**Subject headings:** stroke; repetitive transcranial magnetic stimulation; motor function; randomized controlled trials; evidence-based medicine

**Funding:** the Higher Learning School "Qinglan Engineering" Project of Jiangsu Province in 2012\*; the Science and Technology Project of Jiangsu Province, No. SBL201220091\*; the State Science and Technology Support Project during the 12<sup>th</sup> Five-Year Plan Period, No. 2013BA110B00\*

Zhu Y, Yang YJ, Gu YH, Xie B, Jin HZ. Efficiency of repetitive transcranial magnetic stimulation on rehabilitation of motor function in patients with stroke: A systematic review. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2013;17(50):8758-8768.

## 0 引言 Introduction

脑卒中中具有极高致残率和较高死亡率,是当今世界危害人类生命健康的最主要疾病之一<sup>[1]</sup>,在国内脑卒中已成为第2位的致死性疾病<sup>[2]</sup>。临床上发现约1/2的生存患者存在不同程度的躯体功能障碍,严重影响患者的生存质量,给患者、家庭及社会带来沉重负担<sup>[3]</sup>。因此改善脑卒中患者的功能障碍是临床康复治疗的关注重点之一。

经颅磁刺激是Barker等<sup>[4]</sup>于1985年首先创立的一种皮质刺激方法。随着技术的发展,具有连续可调重复刺激的重复经颅磁刺激出现,并在临床精神病、神经疾病和康复领域得到越来越多的应用。重复经颅磁刺激作为一种非侵入性的神经电生理刺激技术,具有无痛、无创、不衰减、局部作用、操作简便、安全有效等特点<sup>[5]</sup>。目前已作为一种治疗手段应用于脑卒中的康复研究中<sup>[6]</sup>。

通过对检索文献的阅读,作者发现国内外现有各项研究对重复经颅磁刺激应用于脑卒中患者运动功能康复效果的观点不一,如Conforto和Khedr等的研究认为重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能的康复起积极作用,而Seniów和Malcolm等的研究则认为没有证据能证明重复经颅磁刺激可以提高脑卒中患者的运动功能。

为探讨重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能康复治疗的效果及安全性,文章应用循证医学方法,按照完善的检索策略及严格的纳入排除标准对现有重复经颅磁刺激应用于脑卒中后患者运动障碍的随机对照试验进行分析与评价,以期今后重复经颅磁刺激在临床的应用提供一定依据。

## 1 资料和方法 Data and methods

### 1.1 文献纳入标准

1.1.1 研究设计 重复经颅磁刺激对脑卒中后患者运动功能影响的随机对照试验。

#### 1.1.2 研究对象

纳入标准:临床诊断明确的脑卒中患者(>18岁),存在上肢或下肢功能障碍。

排除标准:①有严重认知障碍者。②存在视、听觉、言语障碍者。③存在骨关节、肌肉等运动系统疾病者。④病情不稳定或存在不可控的健康因素者。⑤存在明确运动禁忌证者(如心脏病、近期心绞痛发作、新发心肌梗死等)。⑥存在肌肉痉挛、震颤者。⑦癫痫患者。⑧同时参加其他试验或接受其他治疗者。

1.1.3 干预措施 干预组vs.对照组:重复经颅磁刺激+常规治疗vs.假重复经颅磁刺激+常规治疗。

#### 1.1.4 结局指标 分析2个主要结局指标:

①Fugl-Meyer量表。②Barthel指数。

1.2 文献排除标准 ①重复发表。②综述类文献。③缺乏原始数据且索取未果。④研究设计不符合随机对照试验。⑤干预措施不符合文章要求。

### 1.3 检索策略

1.3.1 数据库选择 Cochrane Central Register of Controlled Trials(CENTRAL)、PubMed数据库、Web of science、Medline、EMBASE、中国生物医学文献数据库(China Biology Medicinedisc, CBMdisc)、中国知识资源总库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、维普中文科技期刊全文数据库(VIP Database for Chinese Technical Periodical)、万方数据库(Wanfang Data)。文献检索时间均从建库起至2013年7

月止。

**1.3.2 检索词选择** 以CBMdisc为例, 中文检索策略为: #1 脑卒中 或者 卒中 或者 中风 或者 脑血管意外 或者 脑血管病 或者 急性脑血管病 或者 脑梗死 或者 脑出血 或者 脑血栓 或者 脑溢血 或者 偏瘫; #2 重复经颅磁刺激 或者 经颅磁刺激 或者 磁刺激; #3 运动 或者 运动功能; #4 #1和#2和#3。

以CENTRAL数据库为例, 英文检索策略为: #1 stroke OR hemiplegia OR ischemic stroke OR hemorrhagic stroke OR apoplexy OR cerebrovascular accident OR CVA; #2 repetitive transcranial magnetic stimulation OR transcranial magnetic stimulation OR TMS OR rTMS; #3 motor function OR movement function; #4 #1 AND #2 AND #3。

**1.3.3 检索步骤** 文献检索按以下步骤进行: ①在CENTRAL、PubMed、Web of science、Medline、EMBASE、CBMdisc、CNKI、维普、万方数据库中检索进行相关原始论文, 分析文献的文题、摘要、关键词以确定文献检索关键词。②运用确定后的关键词进行数据检索, 对摘要初步符合纳入标准的文献进一步查找并阅读全文。

#### 1.4 文献质量评价

**1.4.1 文献提取** ①对所获文献去重。②2名独立的研究人员根据纳入标准, 对所获文献的题目和摘要进行初步阅读, 选取初步符合纳入标准的文献。③进一步阅读全文, 做出最终纳入还是剔除该文献的决定。

**1.4.2 偏倚风险评估** 根据Cochrane协作网推荐的偏倚风险评估方法对纳入文献进行风险评估。评估的主要内容包括: ①随机分配方案的产生。②是否进行了分配方案的隐藏。③是否对受试者采用盲法。④是否对实施者采用盲法。⑤是否对评价者采用盲法。⑥不完整结果资料。⑦选择性报告结果。用“是”表示低偏倚风险, “否”表示高偏倚风险, “不清楚”表示文献未提供足够的信息以供进行偏倚分析。

**1.4.3 证据的整体质量** 根据系统评价的结果, 采用GRADE系统对结局指标的质量进行评价。证据的质量分级如下: ①高质量: 进一步研究不可能改变疗效评估结果的可信度。②中等质量: 进一步研究很可能影响疗效评估结果的可信度, 且可能改变该评估结果。③低质量: 进一步研究极有可能影响疗效评估结果的可信度, 且该评估结果很可能改变。④极低质量: 任何疗效评估结果都很不确定。虽然基于RCE得出的证据一开始被定为高质量, 但对该类证据的信心可能会因为下面5个因素而降低: 研究的局限性、研究结果的不一致、间接证据、结果不精确、报告有偏倚。最后, 应用GRADEpro软件对证据等级进行编辑、分析和制图。

**1.5 资料提取** 2名研究人员分别阅读纳入文献的全

文, 提取资料并交叉核对, 不同意见讨论解决, 必要时由第3位研究人员参与解决, 最后达成共识。资料提取的内容主要包括: 研究对象的纳入与排除标准、研究对象的基本资料、随机分组与盲法、干预措施、治疗方案、结局指标等。

**1.6 统计学分析** 由2名研究员采用RevMan 5.1软件对所提取的资料进行定量分析。通过 $\chi^2$ 检验对纳入研究异质性检验。以 $P \leq 0.10$ 和 $I^2 \geq 50\%$ 为显著性判断标准: 若 $P \geq 0.1$ ,  $I^2 < 50\%$ 时, 认为纳入研究间具有同质性, 采用固定效应模型进行Meta分析; 若 $P < 0.1$ ,  $I^2 \geq 50\%$ 时, 则认为纳入研究间存在异质性, 采用随机效应模型; 无法判断异质性来源时, 则不进行Meta分析, 采用描述性分析。

## 2 结果 Results

**2.1 纳入研究的一般情况** 通过电子数据库初检得相关文献133篇, 其中中文63篇, 英文70篇。剔除重复发表文献45篇, 经阅读文题和摘要, 纳入46篇。进一步查找和阅读全文, 排除非随机对照及研究数据索取无果的临床试验, 最终纳入23篇临床研究<sup>[7-29]</sup>, 其中英文18篇<sup>[7-24]</sup>, 中文5篇<sup>[25-29]</sup>。文献筛选流程图1所示, 纳入研究的一般情况详见表1。

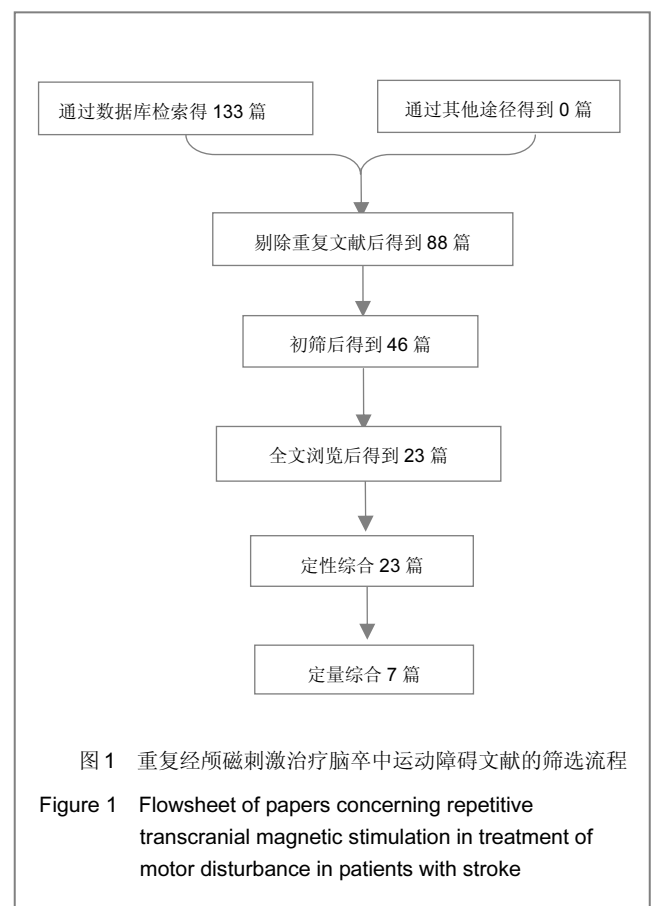


图1 重复经颅磁刺激治疗脑卒中运动障碍文献的筛选流程

Figure 1 Flowsheet of papers concerning repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of motor disturbance in patients with stroke

表 1 纳入 23 篇重复经颅磁刺激治疗脑卒中运动障碍文献的一般情况

Table 1 General conditions of 23 included studies concerning repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment of motor disturbance in patients with stroke

纳入研究	一般情况	干预方式	受试者(男/女)、平均年龄	平均病程	刺激部位	刺激强度	刺激频率	刺激时间	结局指标	结论
Conforto 等 2012 <sup>[7]</sup>	30 例脑卒中患者	干预组: 运动疗法+重复经颅磁刺激; 对照组: 运动疗法+假重复经颅磁刺激	干预组: 15(10/5)、(54.8±11.7)岁; 对照组: 15(8/7)、(56.7±1.8)岁	干预组: (27±8.6) d, 对照组: (28.3±10.5) d	健侧大脑半球运动皮质	90%静息运动阈值	1 Hz, 1 500 个脉冲	25 min/次, 5 次/周, 治疗 2 周	Jebsen 手功能测试、握力、Fugl-Meyer 运动量表评分、改良 Ashworth 评分、改良 Rankin 量表	+
Khedr 等 2009 <sup>[8]</sup>	36 例脑卒中患者	干预组 1: 常规治疗+3 Hz 重复经颅磁刺激; 干预组 2: 常规治疗+1 Hz 重复经颅磁刺激; 对照组: 常规治疗+假重复经颅磁刺激	干预组 1: 12(6/6)、(59.0±13.5)岁; 干预组 2: 12(7/5)、(54.7±9.7)岁; 对照组: 12(6/6)、(60.0±9.5)岁	干预组 1: (17.2±3.6) d, 干预组 2: (16.3±3.6) d, 对照组: (17.7±3.8) d	干预组 1: 患侧半球; 干预组 2: 健侧半球	干预组 1: 130%峰值强度; 干预组 2: 100%峰值强度	干预组 1: 10 s/序列, 间隔 2 s, 30 个序列, 共 900 脉冲; 干预组 2: 连续刺激 15 min, 共 900 个脉冲	治疗 5 d	Barthel 指数、握力	+
Khedr 等 2005 <sup>[9]</sup>	52 例脑卒中患者	干预组: 常规治疗+重复经颅磁刺激; 对照组: 常规治疗+假重复经颅磁刺激	干预组: 26(19/7)(53.5±9.5)岁; 对照组: 26(17/9)(52.2±8.4)岁	干预组: (7.1±1.4) d, 对照组: (7.3±1.5) d	健侧大脑半球	120%静息运动阈值	3 Hz, 10 s/次, 10 次	治疗 10 d	斯基的纳维亚卒中量表、美国国立卫生研究院神经功能缺损评分、Barthel 指数	+
Fregni 等 2006 <sup>[10]</sup>	15 例脑卒中患者	干预组: 重复经颅磁刺激; 对照组: 假重复经颅磁刺激	干预组: 10(8/2)(57.70±11.27)岁; 对照组: 5(3/2)(52.60±12.56)岁	干预组: (3.52±2.93)年, 对照组: (2.64±0.78)年	健侧皮质 M1	100%运动阈值	1 Hz, 1 200 次/序	20 min/d, 治疗 5 d	普度钉板测试、Jebsen 手功能测试	+
Seniów 等 2012 <sup>[11]</sup>	40 例脑卒中后上肢功能障碍患者	干预组: 运动疗法+重复经颅磁刺激; 对照组: 运动疗法+假重复经颅磁刺激	干预组: 20(12/8)(63.5±8.9)岁; 对照组: 20(14/6)(63.4±9.2)岁	干预组: (41.7±21.3) d; 对照组: (38.0±26.6) d	健侧大脑半球皮质运动区	90%静息运动阈值	1 Hz, 1 800 个脉冲	5 次/周, 治疗 3 周	Wolf 运动功能测试、美国国立卫生研究院神经功能缺损评分、Fugl-Meyer 运动量表评分、Barthel 指数、改良 Rankin 量表	-
Khedr 等 2010 <sup>[12]</sup>	48 例急性脑卒中患者	干预组 1: 常规治疗+3 Hz 重复经颅磁刺激; 干预组 2: 常规治疗+10 Hz 重复经颅磁刺激; 对照组: 常规治疗+假重复经颅磁刺激	干预组 1: 16(8/8)(58.25±15.07)岁; 干预组 2: 16(7/9)(58.37±13.96)岁; 对照组: 16(9/7)(58±11.64)岁	干预组 1: (8±5.059) d, 干预组 2: (6±2.82) d; 对照组: (6.2±1.54) d	患侧半球皮质运动区	干预组 1: 130%峰值强度; 干预组 2: 100%峰值强度	干预组 1: 刺激 5 s, 50 个序列, 共 750 脉冲; 干预组 2: 刺激 2 s, 37 个序列, 共 750 脉冲	治疗 5 d	美国国立卫生研究院神经功能缺损评分、改良 Rankin 量表	+
Malcolm 等 2007 <sup>[13]</sup>	19 例脑卒中患者	干预组: 运动疗法+重复经颅磁刺激; 对照组: 运动疗法+假重复经颅磁刺激	干预组: 9(5/4)(68.4±4.8)岁; 对照组: 10(6/4)(65.7±5.1)岁	干预组: (3.9±3.1)年; 对照组: (3.8±3.7)年	患侧半球初级运动区(M1)	90%运动诱发电位阈值	20 Hz, 40 个脉冲/序列, 50 个序列 (2 000 个脉冲)	2 次/周, 治疗 10 周	Wolf 运动功能测试、运动活动记录表	-
Takeuchi 等 2005 <sup>[14]</sup>	20 例首次卒中患者	干预组: 运动疗法+重复经颅磁刺激; 对照组: 运动疗法+假重复经颅磁刺激	干预组: 10(7/3)(58.4±6.6)岁; 对照组: 10(8/2)(59.6±12.3)岁	干预组: (25.2±18.4) 个月; 对照组: (28.7±16.7) 个月	健侧皮质 M1	90%静息运动阈值	1 Hz, 25 min, 1 500 个脉冲	治疗 8 d	握力、握速	+

续表 1

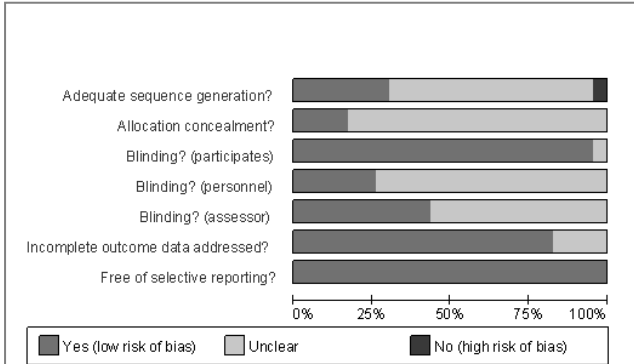
纳入研究	一般情况	干预方式	受试者(男/女)、平均年龄	平均病程	刺激部位	刺激强度	刺激频率	刺激时间	结局指标	结论
Takeuchi 等 2008 <sup>[15]</sup>	20 例脑卒中患者	干预组: 运动疗法(15 min)+ 重复经颅磁刺激 (25 min) 对照组: 运动疗法(15 min)+ 假重复经颅磁刺激 (25 min)	干预组: 10(8/2)、(61.2±9.7)岁; 对照组: 10(8/2)、(63.4±7.4)岁	干预组: (25.4±20.8)个月; 对照组: (34.4±38.6)个月	健侧半球皮质运动区	90% 峰值强度	1 Hz, 1 500 个脉冲	25 min/d, 治疗 7d	握力、握速	-
Sasaki 等 2013 <sup>[16]</sup>	29 例脑卒中偏瘫患者	干预组 1: 常规治疗+10 Hz 重复经颅磁刺激 干预组 2: 常规治疗+1 Hz 重复经颅磁刺激 对照组: 常规治疗+假重复经颅磁刺激	干预组 1: 9(6/3)、(65.7±9.1)岁; 干预组 2: 11(8/3)、(68.6±8.7)岁; 对照组: 9(6/3)、(63.0±9.3)岁	干预组 1: (18.4±5.8) d; 干预组 2: (17.0±6.0) d; 对照组: (15.4±4.3) d	患侧皮质 M1	90% 静息运动阈值	干预组 1: 10 Hz , 1 000 个脉冲 干预组 2: 10 Hz , 30 min , 21 800 个脉冲	治疗 5 d	握力、敲击频率	+
Wang 等 2012 <sup>[17]</sup>	24 例脑卒中患者	干预组: 常规治疗+重复经颅磁刺激 对照组: 常规治疗+假重复经颅磁刺激	干预组: 12(7/5)、(64.90±12.37)岁; 对照组: 12(8/4)、(62.98±10.88)岁	干预组: (1.84±1.16)年; 对照组: (2.00±1.23)年	健侧皮质 M1	90% 静息运动阈值	1 Hz, 600 个脉冲	10 min/d, 治疗 10 d	Fugl-Meyer 运动量表评分	+
Theilig 等 2011 <sup>[18]</sup>	24 例脑卒中患者	干预组: 运动疗法+重复经颅磁刺激 对照组: 运动疗法+假重复经颅磁刺激	干预组: 12(9/3)、(62±14)岁; 对照组: 12(8/4)、(61±12)岁	干预组: (9±17)个月; 对照组: (3±1)个月	健侧皮质 M1	100% 运动阈值	1 Hz, 900 个脉冲	20 min/d, 5 d/周, 治疗 2 周	Wolf 运动功能测试	-
Ackerley 等 2010 <sup>[19]</sup>	10 例脑卒中后上肢功能障碍患者	干预组 1: 上肢运动疗法+患侧皮质 M1 间歇性经颅磁刺激 干预组 2: 上肢运动疗法+健侧皮质 M1 连续性经颅磁刺激 对照组: 上肢运动疗法+假经颅磁刺激	干预组 1: 10(3/7)、(60±12)岁 干预组 2: 10(3/7)、(60±12)岁 对照组: 10(3/7)、(60±12)岁	(28±25)个月	干预组 1: 患侧皮质 M1; 干预组 2: 健侧皮质 M1	90% 运动阈值	干预组 1: 50 Hz, 3 脉冲/序列, 10 次, 间歇 8s; 干预组 2: 50 Hz, 3 脉冲/序列, 200 序列	治疗 41 次	手臂动作调查测试	+
Emara 等 2010 <sup>[20]</sup>	60 例脑卒中患者	干预组 1: 常规治疗+5 Hz 重复经颅磁刺激 干预组 2: 常规治疗+1 Hz 重复经颅磁刺激 对照组: 常规治疗+假重复经颅磁刺激	干预组 1: 20(14/6)、(50.90±10.30)岁; 干预组 2: 20(14/6)、(55.00±7.00)岁; 对照组: 20(12/8)、(55.90±6.10)岁	干预组 1: 2.5 个月; 干预组 2: 6.5 个月; 对照组: 3.5 个月	干预组 1: 患侧大脑半球; 干预组 2: 健侧大脑半球	干预组 1: 80%-90% 最大强度; 干预组 2: 110%-120% 最大强度	干预组 1: 750 脉冲/d; 干预组 2: 150 脉冲/d	治疗 10 d	手指敲击测试 活动指数、改良 Rankin 量表	+
Chang 等 2012 <sup>[21]</sup>	17 例脑卒中患者	干预组: 运动疗法+重复经颅磁刺激 对照组: 运动疗法+假重复经颅磁刺激	干预组: 9(6/3)、58.1 岁; 对照组: 8(6/4)、59.5 岁	NR	NR	80% 静息运动阈值	10 Hz , 1 000 个脉冲	治疗 10 d	Jebsen 手功能测试	+

续表 1

纳入研究	一般情况	干预方式	受试者(男/女)、 平均年龄	平均病程	刺激部位	刺激强度	刺激频率	刺激时间	结局指标	结论
Chang 等 2010 <sup>[22]</sup>	28 例卒中患者	干预组: 运动疗法+重复经 颅磁刺激 对照组: 运动疗法+假重复 经颅磁刺激	干预组: 18(11/7)、 (56.4±11.2)岁; 对照组: 10(4/4)、 (57.0±14.5)岁	干预组: (12.9±5.2) d; 对照组: (14.4±5.9) d	患侧主要运 动皮质	90%静息运动 阈值	10 Hz , 1 000 个脉 冲	治疗 10 d	运动力指数 测试、 Fugl-Meyer 运 动量表评分、 Barthel 指数	+
Hsu 等 2013 <sup>[23]</sup>	12 例急性缺血性中风的患者	干预组: 运动疗法+重复经 颅磁刺激 对照组: 运动疗法+假重复 经颅磁刺激	干预组: 6(5/1)、 (56.8±6.8)岁; 对照组: 6(3/3)、 (62.3±8.5)岁	干预组: (22.±5.3) d; 对照组: (20.8±3.6) d	健侧皮质 M1	80%运动阈值	3 个脉冲/序 列, 10 个序 列/次, 40 次, 1200 个 脉冲	治疗 10 d	美国国立卫生院 神经功能缺损评 分、Fugl-Meyer 运动量表评分、 手臂动作调查测 试	+
Kim 等 2006 <sup>[24]</sup>	15 例卒中偏瘫患者	干预组: 运动疗法+ 重复经颅磁刺激; 对照组: 运动疗法+ 假重复经颅磁刺激	15(13/2)、 53.5 岁	16.7 个月	健侧皮质 M1	80%静息运动 阈值	10 Hz , 20 个脉冲/次, 8 次(160 个脉 冲)	治疗 2 次	运动精确度、 运动速度	+
凌琳等 2012 <sup>[25]</sup>	60 例脑梗死患者	干预组 1: 常规治疗 +高频重复经颅磁 刺激; 干预组 2: 常规治疗 +低频重复经颅磁 刺激; 对照组: 常规治疗+ 假重复经颅磁刺激	干预组 1: 20(11/9)、 (60.1±3.5)岁; 干预组 2: 20(11/9)、 (59.8±3.7)岁; 对照组: 20(12/8)、 (58.9±2.9)岁	干预组 1: 2.9-21.1 个月; 干预组 2: 2.5-22.5 个月; 对照组: 1.0-20.8 个月	干预组 1: 患侧皮质 M1; 干预组 2: 健侧皮质 M1	干预组 1: 80%运动阈值 干预组 2: 80%运动阈值 对照组: 80%运动阈值	干预组 1: 3 Hz , 600 次刺激 干预组 2: 1 Hz , 600 次刺激 对照组: 80%运动疗 法	1 次/d, 连 续治疗 14 d	Fugl-Meyer 运动 量表评分、 Barthel 指数	+
池登科等 2008 <sup>[26]</sup>	40 例卒中患者	干预组: 常规治疗+重复经 颅磁刺激; 对照组: 常规治疗+假重复 经颅磁刺激	干预组: 20(14/6)、 (59.3±3.6)岁 对照组: 20(12/8)、 (58.3±4.1)岁	干预组: (18.1±2.6) d; 对照组: (17.5±2.4) d	健侧皮质 M1	60%最大强 度, 最大强度 1.2T	1 Hz , 500 次/d	治疗 14 d	Fugl-Meyer 运动 量表评分、 Barthel 指数	+
阎涛 2006 <sup>[27]</sup>	32 例急性单侧大脑半球脑梗死患者	干预组: 常规治疗+重复经 颅磁刺激; 对照组: 常规治疗+假重复 经颅磁刺激	干预组: 14(10/4)、 (59.86±7.843)岁 对照组: 18(13/5)、 (56.83±10.443)岁	干预组: (18.1±2.6) d; 对照组: (17.5±2.4) d	健侧半球皮 质相应的手 区	80%健侧肢体 运动诱发电位 阈值	0.5 Hz , 20 次脉冲/序 列, 间隔 5 s, 60 个序 列/d	1 次/d, 治 疗 7 d	美国国立卫生院 神经功能缺损评 分、Fugl-Meyer 运动量表评分、 Barthel 指数、改 良 Ashworth 评 分	+
赵科鹏 2010 <sup>[28]</sup>	30 例脑梗死患者	干预组 1: 常规治疗+健侧重 复经颅磁刺激; 干预组 2: 常规治疗+患侧重 复经颅磁刺激; 对照组: 常规治疗+假重复 经颅磁刺激	干预组 1: 10(5/5)、 (61.80±6.11)岁; 干预组 2: 10(6/4)、 (62.20±6.51)岁; 对照组: 10(6/4)、 (62.40±5.06)岁	3-5 d	干预组 1: 健侧皮质 M1; 干预组 2: 患侧皮质 M1	80%输出强度 (3.5T)	5 Hz, 100 脉 冲/序列, 15 个序列/d, 间 隔 2 s	连续刺 激 10 d	美国国立卫生院 神经功能缺损评 分、Barthel 指数	+
李辉萍等 2010 <sup>[29]</sup>	40 例脑梗死患者	干预组: 常规治疗+重复经 颅磁刺激; 对照组: 常规治疗+假重复 经颅磁刺激	干预组: 20(12/8)、 (55±8.6)岁; 对照组: 20(11/9)、 (57±9.3)岁	干预组: (74.5±6.5) h; 对照组: (76.2±5.5) h	健侧皮质 M1	60%最大强度	1 Hz, 500 次 刺激/d	治疗 10 次	美国国立卫生院 神经功能缺损评 分、 Barthel 指数	+

注: 常规治疗为药物/常规康复; +为治疗有效; -为治疗未显效。

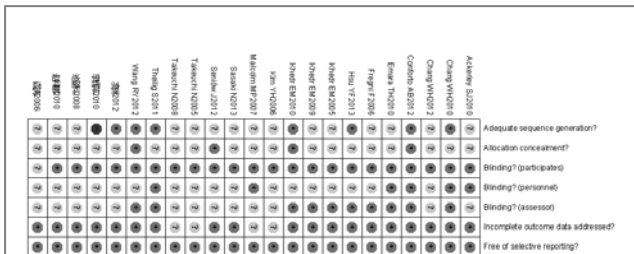
2.2 纳入研究的偏倚风险评价 根据Cochrane协作网推荐的偏倚风险评估方法, 对纳入研究进行偏倚风险评估。就每项研究而言, Conforto等<sup>[7]</sup>2012、Khedr等<sup>[12]</sup>2010、Theilig等<sup>[18]</sup>2011、Chang等<sup>[22]</sup>2010、Hsu等<sup>[23]</sup>2012的研究风险较低, 其余研究风险略高。详见图2, 3。



注: 主要偏倚来源于随机方案的产生及隐藏、对治疗者和评价者盲法的实施。

图2 纳入重复经颅磁刺激对脑卒中后患者运动功能影响随机对照试验研究产生偏倚风险的项目所占百分比

Figure 2 Percentage of risk of bias graph for total studies of randomized controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation effects on motor function in patients with stroke



注: 从7个方面评价每项研究的偏倚风险, +表示低风险, -表示高风险, ?表示不清楚, 23项研究中, 以Conforto等<sup>[7]</sup>2012、Khedr等<sup>[12]</sup>2010、Theilig等<sup>[18]</sup>2011、Chang等<sup>[22]</sup>2010、Hsu等<sup>[23]</sup>2012的研究风险较低。

图3 纳入重复经颅磁刺激对脑卒中后患者运动功能影响随机对照试验研究中每个偏倚风险项目的判断

Figure 3 Judgment of risk of bias graph for each study of randomized controlled trials of repetitive transcranial magnetic stimulation effects on motor function in patients with stroke

2.3 GRADE系统推荐分级 应用GRADE系统推荐分级方法, 评价干预组与对照组的Fugl-Meyer运动评分和Barthel指数。2个结局指标均为低质量。具体结果详见表2。

表2 肌力训练对冠状动脉粥样硬化性心脏病患者运动功能康复效果的 GRADE 评级

Table 2 The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation of effects of exercise for power on rehabilitation of motor function in patients with coronary atherosclerotic heart disease

结局指标	风险比较	例数	证据质量
Furl-Meyer 运动评分	相较于对照组, 干预组患者 Furl-Meyer 运动评分量表得分高 0.48, 95%CI (0.10, 0.86)	156 例(纳入 4 项研究 <sup>[17, 25-27]</sup> )	低 ++OO
Barthel 指数	相较于对照组, 干预组患者 Barthel 指数得分高 1.38, 95%CI (0.68, 2.09)	236 例(纳入 6 项研究 <sup>[8, 25-29]</sup> )	低 ++OO

注: 干预组: 重复经颅磁刺激+常规治疗; 对照组: 假重复经颅磁刺激+常规治疗。结局指标的质量评级: 高质量为++++; 中等质量为+++O; 低质量为++OO; 极低质量为+OOO。

2.4 重复经颅磁刺激的治疗与康复效果评价

2.4.1 重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能的影响 主要评价指标Fugl-Meyer运动评分 有4项研究报道了重复经颅磁刺激对脑卒中患者Fugl-Meyer运动评分的影响<sup>[17, 25-27]</sup>, 共计156例患者。采用随机效应模型进行分析。结果显示, 重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能的治疗效果与对照组相比, 其差异有显著性意义[SMD=0.48, 95%CI(0.10, 0.86)], 见图4。因研究数量有限, 未能进行漏斗图分析。

2.4.2 重复经颅磁刺激对脑卒中患者日常生活活动能力的影响 主要评价指标为Barthel指数: 有6项研究报道了重复经颅磁刺激对脑卒中患者Barthel指数的影响<sup>[8, 25-29]</sup>, 共计236例患者。采用随机效应模型进行分析。结果显示, 重复经颅磁刺激对脑卒中患者日常生活活动能力的影响与对照组相比, 其差异有显著性意义[SMD=1.38, 95%CI(0.68, 2.09)], 见图5。因研究数量有限, 未能进行漏斗图分析。

2.4.3 重复经颅磁刺激对脑卒中患者其他能力的影响 本文共纳入23项研究, 其中英文18项, 中文5项。定量分析7项研究, 其中英文2项, 中文5项。其余16项英文研究, 作描述性分析, 结果如下:

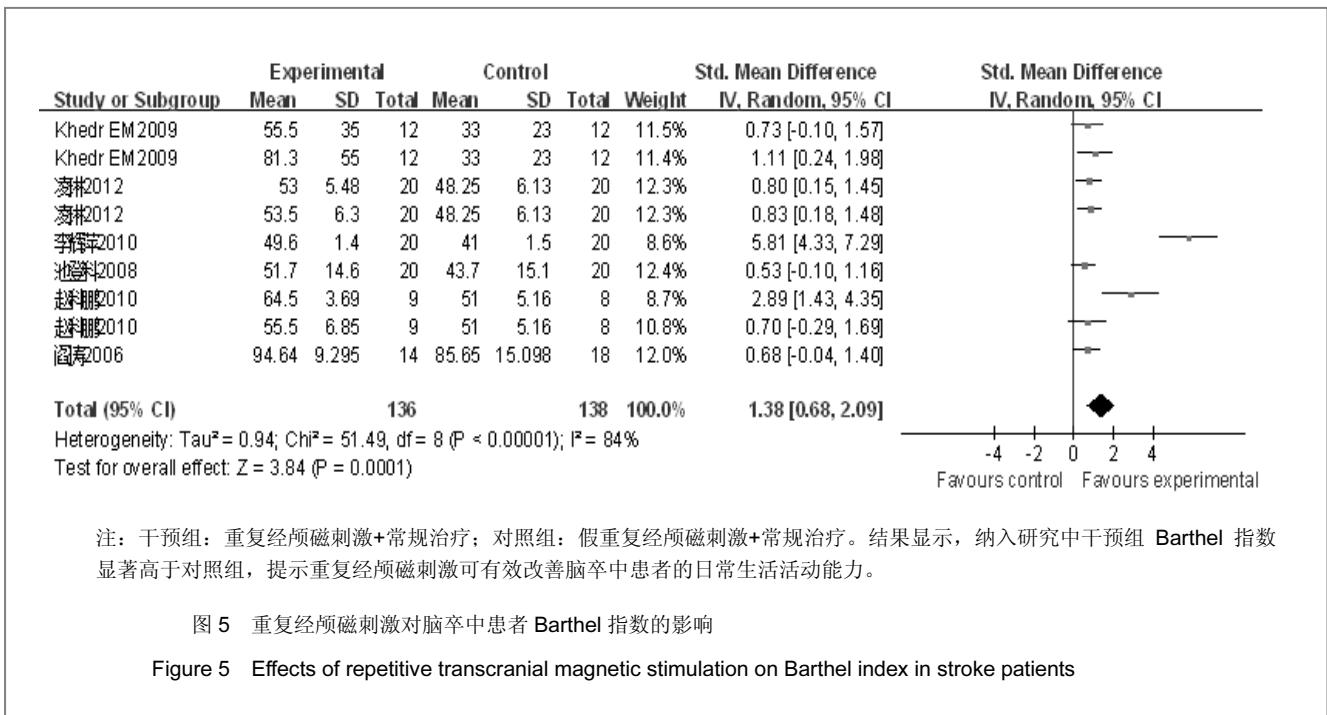
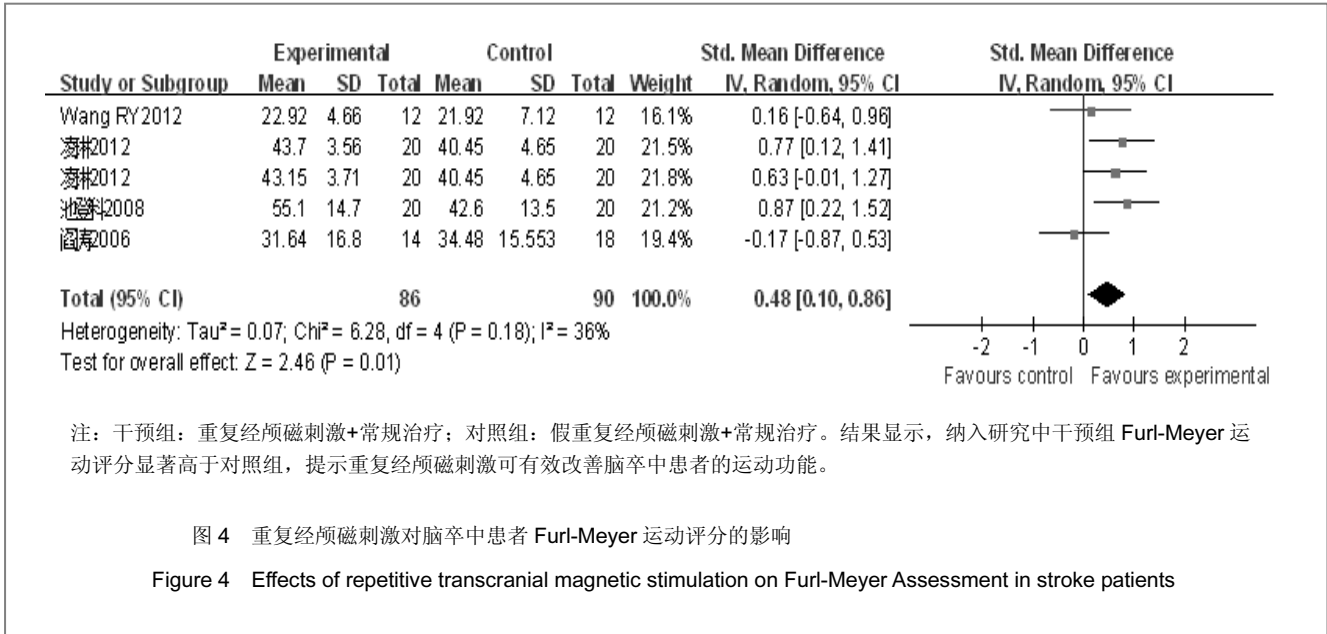
Conforto等<sup>[7]</sup>2012年的研究结果显示, 低频重复经颅磁刺激作用于早期脑卒中患者, 治疗2周后患者的Jebsen手功能测试结果有明显提高, 尤其1个月后患者“捡小物”、“叠加跳棋”的能力有明显改善, 提示重复经颅磁刺激能有效改善脑卒中偏瘫患者手的运动功能。

Khedr等<sup>[9]</sup>2005年的研究结果显示, 对早期脑卒中

患者进行连续10 d的重复经颅磁刺激治疗, 患者的斯堪的纳维亚卒中量表得分、美国国立卫生院神经功能缺损评分、Barthel指数均有明显改善。

Fregni等<sup>[10]</sup>2006年的研究结果显示, 连续5 d的低

频重复经颅磁刺激治疗, 脑卒中患者手的运动功能有明显改善, 且治疗效果可持续到2周。研究提示, 随治疗周期增加重复经颅磁刺激的疗效可能得到了累积。



Seniów等<sup>[11]</sup>2012年的研究结果显示, 脑卒中患者接受3周的重复经颅磁刺激治疗后, 在Wolf运动功能测试、美国国立卫生院神经功能缺损评分的结果与假刺激组相比并无明显改变, 随访3个月时得到类似结论。

Khedr等<sup>[12]</sup>2010年研究结果显示, 重复经颅磁刺激

能够改善脑卒中患者的运动功能。对于不同频率刺激的影响, 尽管3 Hz治疗效果比10 Hz明显, 但两者之间差异无显著性意义。

Malcolm等<sup>[13]</sup>2007年的研究结果显示, 重复经颅磁刺激联合强制性运动治疗脑卒中患者, 在Wolf运动功能测试、运动活动记录表、盒子与障碍物测试的结



果与单纯强制性运动治疗相比并无明显改变, 治疗效果不明显, 研究并未证明重复经颅磁刺激作为强制性运动的一种辅助治疗方法能明显改善患者的运动功能。

Takeuchi等<sup>[14]</sup>2005年的研究结果显示, 单纯重复经颅磁刺激后, 脑卒中患者手的握力并无明显改善, 但重复经颅磁刺激后给予运动训练, 患手的握力有明显改善, 且效果可持续到治疗后1周。这提示重复经颅磁刺激结合常规康复训练能改善脑卒中患者的运动功能。

Sasaki等<sup>[16]</sup>2013年的研究结果显示, 连续重复经颅磁刺激5 d后, 脑卒中患者手的握力与敲击频率与假刺激组相比有明显提高。而高频刺激与低频刺激之间的差异不明显。

Theilig等<sup>[18]</sup>2011年的研究结果显示, 连续10 d低频重复经颅磁刺激对脑卒中患者的上肢运动功能和痉挛状态的改变与假刺激组相比没有明显差别。研究并未证明重复经颅磁刺激对改善患者的上肢运动功能差异有显著意义。

Ackerley等<sup>[19]</sup>2010年的研究结果显示, 重复经颅磁刺激治疗后进行运动训练, 可以显著提高患侧上肢的握力, 其结果与假刺激组相比效果显著。

Emara等<sup>[20]</sup>2010年的研究结果显示, 使用重复经颅磁刺激治疗10 d, 患者手指握力有明显改善, 活动指数及患手敲击测试均有显著提高, 治疗后12周效果趋于稳定。

Chang等<sup>[21]</sup>2012年的研究结果显示, 经连续10 d的高频重复经颅磁刺激治疗, 脑卒中患者的运动准确度明显提高。提示重复经颅磁刺激疗法对脑卒中患者运动能力的改善有积极意义。

Chang等<sup>[22]</sup>2010年的研究结果显示, 高频重复经颅磁刺激联合运动训练能改善亚急性期卒中患者的运动功能障碍。经重复经颅磁刺激治疗10 d, 患者患侧上肢肌力、运动功能评分及握力明显改善, 且疗效持续至治疗后3个月。

Hsu等<sup>[23]</sup>2013年的研究结果显示, 经10 d的重复经颅磁刺激治疗, 脑卒中患者的美国国立卫生院神经功能缺损评分、手臂动作调查测试结果与假刺激组相比有明显改善。脑卒中患者使用重复经颅磁刺激治疗是安全有效的。

Kim等<sup>[24]</sup>2006年的研究结果显示, 高频重复经颅磁刺激能显著提高脑卒中患者的运动速度及准确度, 从而提高患者的运动学习表现。

项研究详细介绍了随机方案的产生<sup>[7, 12, 18, 22-23, 25]</sup>, 只有4项介绍了随机化隐藏的实施<sup>[7, 11-12, 17]</sup>, 在进行偏倚分析时选择“是”, 其余研究的随机方法和分配隐藏方案不清楚; 所有研究对患者实施盲法(假重复经颅磁刺激)<sup>[7-24, 25-26, 28-29]</sup>, 除6个研究对治疗实施人员实施盲法外<sup>[7, 13, 18-20, 22]</sup>, 10项研究对治疗评价者实施盲法<sup>[7-10, 12, 17-18, 20, 22-23]</sup>, 在进行偏倚分析时选择“是”, 其余研究对患者、治疗实施人员及结局评价者的盲法均选择“否”; 4项研究可能存在不完整结果资料<sup>[13-15, 24]</sup>; 未发现明显的选择性报告结果。

**3.2 结局指标的质量评级** 应用GRADE系统推荐分级方法对结局指标进行评估, 发现2个结局指标为均低质量。结局指标评为低质量原因主要为: 对纳入研究的随机序列的产生和分配隐藏的描述不清楚; 对纳入研究的实施者和患者的盲法实施存在高风险; 纳入研究的可信区间存在差异; 纳入研究的结果存在异质性; 纳入研究中的样本量有限及各研究间可能存在发表偏倚等。

### 3.3 重复经颅磁刺激对脑卒中患者功能的康复效果

**3.3.1 重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能(Fugl-Meyer评分)的康复效果** 系统评价结果表明, 经重复经颅磁刺激治疗后, 干预组患者的运动功能Fugl-Meyer量表得分有所提高, 且与对照组相比差异均有显著性意义:  $SMD=0.48$ ,  $95\%CI(0.10, 0.86)$ 。提示患者运动能力得到提高。

研究认为脑卒中患者运动功能的康复机制与神经系统可塑性及交互性半球间抑制有关<sup>[30]</sup>。正常状态下大脑双侧半球皮质存在半球间抑制, 表现为一侧半球M1区对另一侧半球M1区的抑制。脑卒中发生后, 两侧大脑半球间原有的半球间抑制平衡被打破, 病灶本身及健侧半球的不对称抑制造成患侧半球兴奋性的降低<sup>[31]</sup>; 而健侧半球运动皮质由于患侧半球的抑制作用减弱呈现兴奋性增高, 也将阻碍运动功能的恢复<sup>[32]</sup>。故在运动功能康复的过程中, 提高患侧半球M1区兴奋性的和降低健侧半球M1区兴奋性的或可纠正脑卒中后大脑半球间过度的相互抑制。重复经颅磁刺激应用于脑卒中治疗的基本原理之一就是其可调节由脑卒中导致的运动皮质之间的兴奋性失衡, 低频率可抑制大脑皮质的兴奋性, 高频率则产生易化的作用<sup>[33]</sup>。

**3.3.2 重复经颅磁刺激对脑卒中患者日常生活活动能力的康复效果** 系统评价结果表明, 经重复经颅磁刺激治疗后, 干预组患者的Barthel指数有所提高, 且与对照组相比均有统计学意义:  $SMD=1.38$ ,  $95\%CI(0.68, 2.09)$ 。提示患者日常生活活动能力与独立性得到提高。

日常生活活动能力受个体运动功能、认知、情绪, 照顾者能力等多方面影响, 脑卒中患者在使用重复经

## 3 讨论 Discussion

### 3.1 纳入研究的偏倚风险来源 纳入的23项研究中6

颅磁刺激后日常生活活动能力的提高, 除受运动能力提高的直接影响外, 还可能与重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍的改善有关。重复经颅磁刺激主要通过调节皮质兴奋性, 改善脑血流和脑代谢, 调节离子平衡, 促进突触重塑, 抑制细胞程序性死亡, 影响多种神经递质的传递等机制干预皮质功能网络重建, 从而可利于脑卒中后改善记忆功能障碍及减轻半侧空间忽略等<sup>[34]</sup>。

**3.4 重复经颅磁刺激治疗脑卒中的安全性** 纳入的23项研究中有14项对重复经颅磁刺激治疗中的不良反应进行调查<sup>[7-9, 12, 14-15, 17-18, 20, 22-23, 25, 28-29]</sup>, 共涉及266例脑卒中患者。结果发现, 266例患者在治疗期间均未发生严重不良反应, 未出现癫痫发作, 再发卒中或病情加重。部分患者出现轻微头晕、头痛、头皮不适或面部肌肉麻木。多数患者反应不适感可以忍受或能很快适应或治疗结束后消失或休息后缓解, 一般不需要特殊干预。仅个别患者需口服扑热息痛以缓解头痛<sup>[20]</sup>。

**结论:** 通过阅读目前国内外关于重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能影响的文献, 作者发现关于该疗法对卒中患者运动功能的疗效不一。为深入了解其效果, 通常可以采用大规模多中心随机对照试验以验证, 但由于大规模多中心随机对照试验的实施要求高、难度大, 限于人力物力和研究水平, 故作者按照完善的检索策略及严格的纳入、排除标准搜集目前国内外关于重复经颅磁刺激改善脑卒中患者运动功能障碍的随机对照研究, 进行Meta合并分析, 以验证该疗法的康复效果。

通过Meta分析, 可以将重复经颅磁刺激对卒中患者运动功能康复的单项研究结果进行合并分析, 以期通过增大样本量, 来减少随机误差, 加强统计分析效能, 提高对治疗效果的论证强度; 进行敏感性分析, 探求同类研究中存在分歧的原因, 以得出更为科学的结论; 对文献进行阅读及分析, 进一步确定重复经颅磁刺激临床研究所需的对象要求、干预方案及评价指标, 为进一步开展临床和研究提供科学指导。

通过阅读本文的纳入文献, 发现目前关于重复经颅磁刺激的临床随机对照研究仍存在问题, 如随机分组、随机化隐藏、盲法的缺失, 可能导致研究受人为主观因素干扰, 而影响数据的客观性、真实性及可靠性; 研究对象病程长短不一, 治疗强度及作用部位各异, 存在脱落或失访, 这些均会影响研究质量。所以今后仍需开展大样本、多中心、设计科学、操作规范的高质量临床随机对照试验, 以验证重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能障碍的康复效果。

此外, 本文仍存在一些局限: 纳入文献数量有限; 文种仅限于中英文; 定量分析涉及文章数量较少且文献质量偏低; 临床上重复经颅磁刺激对卒中患者其他方面

如吞咽言语、卒中后抑郁等的影响不在本文探讨范围之内等。

**作者贡献:** 课题由朱毅和金宏柱设计; 研究过程由朱毅、杨雨洁、顾一煌、谢斌、金宏柱共同完成; 文献检索由朱毅、杨雨洁完成; 资料提取由朱毅、杨雨洁、顾一煌完成; 数据分析由朱毅、杨雨洁、谢斌完成; 论文写作由朱毅完成。

**利益冲突:** 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

**伦理要求:** 无涉及伦理冲突的内容。

**学术术语:** 半球间抑制-正常状态下大脑双侧半球皮质存在一种程度相似的经胼胝体的相互抑制, 即半球间抑制, 表现为一侧半球 M1 区对另一侧半球 M1 区的抑制, 可能是由发出抑制的 M1 区通过兴奋性神经元经胼胝体与对侧的抑制性酪氨酸能中间神经元形成突触实现。

**作者声明:** 文章为原创作品, 数据准确, 内容不涉及泄密, 无一稿两投, 无抄袭, 无内容剽窃, 无作者署名争议, 无与他人课题以及专利技术的争执, 内容真实, 文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] 吴兆苏, 姚崇华, 赵冬. 我国人群脑卒中发病率、死亡率的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(1): 236-239.
- [2] 王伊龙, 王拥军, 吴敌, 等. 中国卒中防治研究现状[J]. 中国卒中杂志, 2007, 2(1): 20-37.
- [3] 姚滔涛, 王宁华, 陈卓铭. 脑卒中运动功能训练的循证医学研究[J]. 中国康复医学杂志, 2010, 25(6): 565-570.
- [4] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet. 1985; 325(8437): 1106-1107.
- [5] 王晓明, 谢建平, 周树舜. 重复经颅磁刺激技术及其临床应用进展[J]. 国外医学: 物理医学与康复学分册, 2004, 24(1): 43-45.
- [6] Griškova I, Höppner J, Rukšėnas O, et al. Transcranial magnetic stimulation: the method and application. Medicina (Kaunas). 2006; 42(10): 792-804.
- [7] Conforto AB, Anjos SM, Saposnik G, et al. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function. J Neurology. 2012; 259(7): 1399-1405.
- [8] Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, et al. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. Eur J Neurology. 2009; 16(12): 1323-1330.
- [9] Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. Neurology. 2005; 65(3): 466-468.
- [10] Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients. Stroke. 2006; 37(8): 2115-2122.
- [11] Seniów J, Bilik M, Leśniak M, et al. Transcranial Magnetic Stimulation Combined With Physiotherapy in Rehabilitation of Poststroke Hemiparesis A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Repair. 2012; 26(9): 1072-1079.

- [12] Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, et al. Long - term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand.* 2010;121(1): 30-37.
- [13] Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007;86(9): 707-715.
- [14] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke.* 2005;36(12): 2681-2686.
- [15] Takeuchi N, Tada T, Toshima M, et al. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke. *J Rehabil Med.* 2008;40(4): 298-303.
- [16] 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 Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013; 22(4): 413-418.
- [17] Wang RY, Tseng HY, Liao KK, et al. rTMS Combined With Task-Oriented Training to Improve Symmetry of Interhemispheric Corticomotor Excitability and Gait Performance After Stroke A Randomized Trial. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26(3): 222-230.
- [18] Theilig S, Podubecka J, Bösl K, et al. Functional neuromuscular stimulation to improve severe hand dysfunction after stroke: does inhibitory rTMS enhance therapeutic efficiency? *Exp Neurol.* 2011;230(1): 149-155.
- [19] Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, et al. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke. *Stroke.* 2010;41(7):1568-1572.
- [20] Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *Eur J Neurol.* 2010;17(9):1203-1209.
- [21] Chang WH, Kim YH, Yoo WK, et al. rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci.* 2012;30(3): 179-189.
- [22] Chang WH, Kim YH, Bang OY, et al. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke. *J Rehabil Med.* 2010;42(8): 758-764.
- [23] Hsu YF, Huang YZ, Lin YY, et al. Intermittent theta burst stimulation over ipsilesional primary motor cortex of subacute ischemic stroke patients: a pilot study. *Brain Stimul.* 2013;6(2): 166-174.
- [24] Kim YH, You SH, Ko MH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke. *Stroke.* 2006;37(6): 1471-1476.
- [25] 凌琳, 黄国志. 不同频率重复经颅磁刺激对脑梗死患者运动功能影响的研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2012, 11(2): 169-172.
- [26] 池登科, 吴爱玲, 龚凌云, 等. 重复经颅磁刺激在卒中后运动功能康复中的作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2008, 6(6): 743-744.
- [27] 阎涛. 经颅磁刺激对急性脑梗死预后的早期评价及治疗的试验研究[D]. 天津:天津医科大学, 2006.
- [28] 赵科鹏. 5Hz高频rTMS对急性期脑梗死患者运动功能恢复的影响[D]. 苏州:苏州大学, 2010.
- [29] 李辉萍, 徐伟, 宋治, 等. 重复经颅磁刺激对急性脑梗死患者血清白介素-6水平及神经功能康复的影响[J]. *中国全科医学*, 2010, 13(33): 3709-3711.
- [30] 庄立. 重复经颅磁刺激改善缺血性卒中中运动功能的作用机制[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2009, 16(3): 213-216.
- [31] Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review. *Am J Phys Med Rehabil.* 2012;91(3):254-270.
- [32] Khedr EM, Fetoh NA. Short- and long-term effect of rTMS on motor function recovery after ischemic stroke. *Restor Neurol Neurosci.* 2010,28(4):545-559.
- [33] 沈滢, 单春雷, 殷稚飞, 等. 重复经颅磁刺激在脑卒中后运动功能康复中的应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(12): 1162-1166.
- [34] 户东梅, 程肖蕊, 周文霞, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍治疗的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2012, 43(6): 411-416.