

· 医学循证 ·

重复经颅磁刺激对脑卒中后下肢运动功能障碍疗效的 Meta 分析

胡填¹, 王陶陶¹, 古剑雄², 向云³

【摘要】 目的 统评价重复经颅磁刺激 (rTMS) 对脑卒中后下肢运动功能障碍的疗效。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 等数据库, 检索公开发表的 rTMS 治疗脑卒中后下肢运动功能障碍疗效的随机对照试验 (RCT) (试验组采用 rTMS 联合常规康复治疗, 对照组采用常规康复治疗)。检索时限从建库至 2021 年 12 月。提取纳入文献的资料, 采用 Cochrane 手册中的偏倚风险评估工具对纳入文献进行方法学质量评价, 并运用 RevMan 5.4 进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 24 篇文献, 总样本量为 1 286 例。Meta 分析结果显示, 试验组 Berg 平衡量表 (BBS) 评分高于对照组 [均数差 (MD)=5.14, 95%CI (3.60, 6.68), $P<0.000 1$]。根据 rTMS 刺激频率 >1 Hz 或 ≤ 1 Hz 分为高频 rTMS 和低频 rTMS 进行亚组分析结果显示, 采用高频 rTMS 或低频 rTMS 的试验组 BBS 评分均高于对照组 [MD=6.45, 95%CI (5.42, 7.48), $P<0.000 01$; MD=3.08, 95%CI (1.99, 4.17), $P<0.000 01$]。试验组起立-行走计时测试 (TUGT) <120 s 所占比例高于对照组 [相对危险度 (RR)=1.98, 95%CI (1.02, 3.85), $P=0.04$]。试验组三维步态分析步速快于对照组 [标准均数差 (SMD)=0.90, 95%CI (0.65, 1.15), $P<0.000 01$]。试验组 10 m 步行计时测试 (10 m MWT) 最大步速快于对照组 [MD=12.17, 95%CI (8.89, 15.46), $P<0.000 01$]。试验组 Fugl-Meyer 下肢运动功能评价量表 (FMA-LE) 评分高于对照组 [MD=2.95, 95%CI (2.01, 3.89), $P<0.000 01$]。两组患侧下肢单支撑期占步行周期比值、患侧下肢摆动期占步行周期比值比较, 差异无统计学意义 [SMD=0.42, 95%CI (-0.10, 0.93), $P=0.11$; SMD=0.36, 95%CI (-0.39, 1.10), $P=0.35$]。**结论** rTMS 可以有效改善脑卒中后下肢运动功能障碍患者平衡能力和行走速度, 提高患者 FMA-LE 评分, 但对改善步态对称性效果尚不明确, 仍需大量高质量 RCT 进行探索。

【关键词】 卒中; 下肢运动功能障碍; 重复经颅磁刺激; Meta 分析

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.213

胡填, 王陶陶, 古剑雄, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后下肢运动功能障碍疗效的 Meta 分析 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022. [Epub ahead of print]. [www.syxnf.net]

HU T, WANG T T, GU J X, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on lower-limb motor function after stroke: a meta-analysis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022. [Epub ahead of print].

Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Lower-limb Motor Function after Stroke: a Meta-analysis

HU Tian¹, WANG Taotao¹, GU Jianxiong², XIANG Yun³

1.School of Medical Technology, Guangdong Medical University, Dongguan 523000, China

2.Department of Rehabilitation Medicine, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, China

3.Department of Sports Rehabilitation, Chengdu Sport University, Chengdu 610000, China

Corresponding author: GU Jianxiong, E-mail: kfkjx@163.com

XIANG Yun, E-mail: 89328813@qq.com

【Abstract】 Objective To systematically evaluate the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on lower-limb motor dysfunction after stroke. **Methods** CNKI, Wanfang Data, PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library databases were searched on online for randomized controlled trial (RCT) reporting the efficacy of rTMS on lower-limb motor dysfunction after stroke (the test group was treated with rTMS combined with routine rehabilitation therapy, the control group was treated with routine rehabilitation therapy). The retrieval time was from the establishment of

基金项目: 国家自然科学基金联合基金重点支持项目 (U1613207); 广东医科大学青年培育基金 (GDMUQ2021034); 康复医学四川省重点实验室 2021 年开放课题基金 (KFYSZDSYS-01)

1.523000 广东省东莞市, 广东医科大学医学技术学院 2.524000 广东省湛江市, 广东医科大学附属医院康复医学科

3.610000 四川省成都市, 成都体育学院运动康复教研室

通信作者: 古剑雄, E-mail: kfkjx@163.com 向云, E-mail: 89328813@qq.com

the database to December 2021. The data of the included literatures were extracted, the bias risk assessment tool in Cochrane manual was used to evaluate the quality of the included literatures, and RevMan 5.4 was used for meta-analysis. **Results** A total of 24 articles were included, and involving 1 286 patients. The results of meta-analysis showed that, the Berg Balance Scale (BBS) score in the test group was higher than that in the control group [mean difference (MD)=5.14, 95%CI (3.60, 6.68), $P < 0.000 1$]. Subgroup analysis was conducted according to different frequency stimulation of rTMS (> 1 Hz and ≤ 1 Hz), the results showed that the BBS score in the experimental group using high frequency rTMS or low frequency rTMS was higher than that in the control group [MD=6.45, 95%CI (5.42, 7.48), $P < 0.000 01$; MD=3.08, 95%CI (1.99, 4.17), $P < 0.000 01$]. The proportion of TUGT < 120 s in the test group was higher than that in the control group [risk ratio (RR)=1.98, 95%CI (1.02, 3.85), $P=0.04$], step speed measured by 3D gait analysis in the test group was faster than that in the control group [standard mean difference (SMD)=0.90, 95%CI (0.65, 1.15), $P < 0.000 01$], maximum step speed measured by 10 m maximum walk test (10 m MWT) in the test group was higher than that in the control group [MD=12.17, 95%CI (8.89, 15.46), $P < 0.000 01$], fugl-meyer assessment lower-extremity (FMA-LE) score in the test group was higher than that in the control group [MD=2.95, 95%CI (2.01, 3.89), $P < 0.000 01$]. There was no significant difference in the ratio of single support phase of affected side and swing phase of affected side between the two groups [SMD=0.42, 95%CI (-0.10, 0.93), $P=0.11$; SMD=0.36, 95%CI (-0.39, 1.10), $P=0.35$]. **Conclusion** rTMS can improve balance and walking speed in the patients with lower-limb motor dysfunction after stroke, and improve the FMA-LE score of patients, however, the effect of improving gait symmetry is unclear, and we need a large number of high-quality RCT to explore.

【Key words】 Stroke; Lower-limb motor dysfunction; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Meta-analysis

脑卒中是我国第三位死亡原因,也是2019年我国伤残调整生命年(disability-adjusted life years, DALYs)的首要原因^[1]。下肢运动功能障碍是脑卒中后常见的致残原因之一,严重影响患者独立行走能力和日常生活活动^[2]。因此,对于脑卒中患者而言,恢复步行能力是必要和迫切的,同时,如何提高脑卒中患者下肢运动功能、改善步行能力一直是临床和科研的热点。在众多康复治疗手段中,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种新兴的非侵入性脑刺激技术,其应用于脑卒中后运动功能障碍的理论基于脑卒中后大脑半球间兴奋性失衡^[3]。rTMS作用于大脑运动皮质M1区改善脑卒中后上肢运动功能障碍已经被证实^[4],但其能否改善脑卒中后下肢运动功能障碍仍存在争议,众多研究因方法学等原因导致治疗效果存在差异,其有效性仍需进一步验证^[5-6]。因此,本研究全面检索rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),进行Meta分析,以期rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 (1)研究类型:RCT,语种仅限于中文和英文。(2)研究对象:①经颅脑CT或MRI证实脑卒中,脑卒中后遗留下肢运动功能障碍,意识清晰,配合治疗;②受试者年龄 >18 岁。(3)干预措施:试验组以rTMS作用于一侧大脑运动皮质M1区或“运动热点”为主要干预方式,联合常规康复治疗时,常规康复治疗措施需与对照组一致。对照组:①给予空白对照(患者仅接受常规康复治疗,不接受rTMS治疗);②使用假线圈刺激(特制线圈,仅有声音传出,但期间无能量输出),联合或不联合常规康复治疗;③使用假刺激(线圈与患者头部垂直,期间患者头部不受刺激),联合

或不联合常规康复治疗。(4)结局指标:①平衡功能: Berg平衡量表(Berg Balance Scale, BBS)评分、起立-行走计时测试(timed up and go test, TUGT);②行走速度:通过三维步态分析测量步速、10 m步行计时测试(10 m maximum walk test, 10 m MWT)测量最大步速;③Fugl-Meyer下肢运动功能评价量表(fugl-meyer assessment lower-extremity, FMA-LE)评分;④步态对称性:通过三维步态分析测量受试者行走时患侧下肢单支撑期占步行周期比值和患侧下肢摆动期占步行周期比值。

1.1.2 排除标准 (1)学位论文;(2)无法获取原文;(3)原始数据无法提取;(4)交叉试验;(5)重复发表;(6)颅脑创伤或非卒中性质的神经系统疾病患者;(7)存在rTMS禁忌证;(8)rTMS治疗处方不明确。

1.2 文献检索策略 计算机检索中国知网、万方数据知识服务平台、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library等数据库,检索公开发表的rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍疗效的RCT。检索时限从建库至2021年12月。中文检索词为:脑卒中、脑血管意外、脑中风、下肢、行走、平衡、重复经颅磁、rTMS等。英文检索词为:stroke、cerebrovascular accident、cerebral stroke、lower extremity、lower limb、gait、balance、repetitive transcranial magnetic stimulation、rTMS等。检索策略采用主题词与自由词相结合方式。

1.3 文献筛选及数据提取 两名研究者各自独立进行文献筛选及资料提取,意见不一致时先相互商量决定,若仍不能达成一致时,由第3名研究者共同讨论协商裁定。提取资料包括:第一作者、发表年份、样本量、干预措施、rTMS治疗处方、线圈类型、结局指标。

1.4 文献质量评价 采用Cochrane手册中的偏倚风险评估工具^[7]对纳入文献进行方法学质量评价,由7个条目组成:随

PubMed检索策略:

#1 stroke [MeSH Terms] OR cerebrovascular accident OR cva OR apoplexy OR cerebrovascular disorder OR brain infarction OR cerebral infarction OR cerebral hemorrhage OR brain vascular accident OR cerebral stroke OR ischemic stroke OR hemorrhagic stroke

#2 lower extremity [MeSH Terms] OR lower limb OR ankle OR buttock OR foot OR feet OR hip OR knee OR leg OR thigh OR walk OR gait OR balance

#3 transcranial magnetic stimulation [MeSH Terms] OR noninvasive brain stimulation OR transcranial magnetic stimulation OR repetitive transcranial magnetic stimulation OR rTMS OR high-frequency transcranial magnetic stimulation OR low-frequency transcranial magnetic stimulation OR hf-rTMS OR lf-rTMS

#4 randomized controlled trial [Publication Type] OR randomized controlled trials [MeSH Terms]

OR random allocation OR placebos OR clinical trials

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

机序列、分配隐藏、受试者盲法、评估者盲法、结果数据完整性、选择性报道结局指标、其他存在的偏倚。对每个条目进行“低分险”“高风险”“不清楚”三个等级的质量评价,两名研究者各自独立进行文献质量评价,意见不一致时先相互商量决定,若仍不能达成一致时,由第3名研究者共同讨论协商裁定。

1.5 统计学方法 采用RevMan 5.4软件进行Meta分析。结局指标为连续性变量时,采用均数差(mean difference, MD)及其95%CI表示,如出现同一指标的测量工具或测量方法不同时,采用标准均数差(standard mean difference, SMD)及其95%CI表示;结局指标为二分类变量时,采用相对危险度(risk ratio, RR)及其95%CI表示。采用Q检验和I²检验评估纳入文献的统计学异质性,若 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$ 表明各文献间不存在统计学异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;若 $P < 0.1$ 或 $I^2 > 50\%$ 表明各文献间存在统计学异质性,分析异质性来源,采用随机效应模型进行Meta分析^[8]。对纳入文献数量>10篇的指标,运用漏斗图结合Egger检验进行发表偏倚分析^[9]。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

本研究在PROSPERO网站(<https://www.crd.york.ac.uk/prosperto/>)进行注册,注册ID为:CRD42021281221。

2 结果

2.1 文献筛选结果 初步检索出文献993篇,剔除重复文献213篇,通过阅读标题、摘要后剔除文献708篇;阅读全文剔除文献48篇,最终纳入Meta分析的文献24篇^[10-33],总样本量为1 286例。文献筛选流程图见图1,纳入文献的基本特征见表1。

2.2 纳入文献质量评价结果 纳入的24篇文献均报道了随机

序列来源和预计结局指标,2篇^[10-11]文献实施了分配隐藏。由于rTMS假线圈刺激或假刺激难以保证盲法,故仅有2篇^[11-12]文献实施了受试者盲法。12篇^[10-20, 27]文献提到了结局评估者盲法。4篇^[10-11, 13, 15]文献在治疗过程中存在受试者脱落及失访。2篇文献^[12, 14]受试者样本量较小,分组样本量<10例;另有1篇^[20]文献存在各受试者间接受的rTMS刺激强度和治疗时间不固定。纳入文献质量评价见图2。

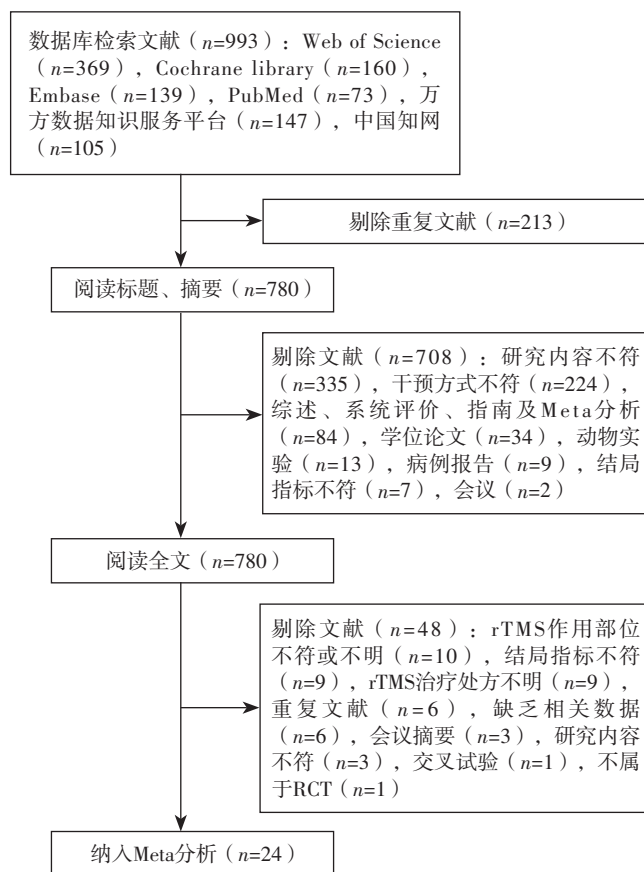


图1 文献筛选流程

Figure 1 Flow chart for literature screening

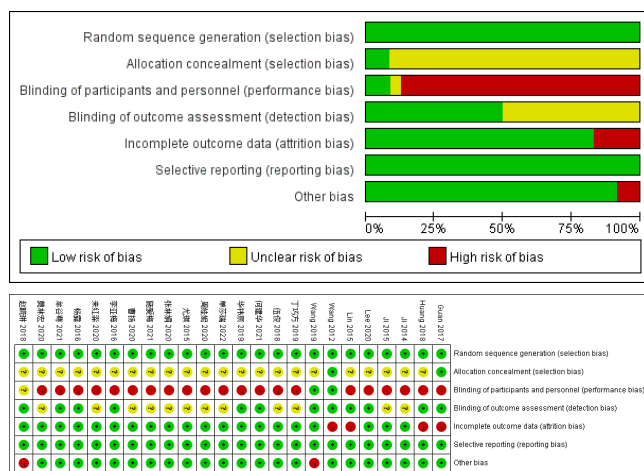


图2 纳入文献的Cochrane偏倚风险评估结果

Figure 2 Cochrane bias risk assessment results of the involved literature

表1 纳入文献的基本特征
Table 1 Basic features of the involved literature

第一作者	发表年份	样本量 (对照组/试验组)	干预措施		rTMS治疗处方	线圈类型	结局指标
			对照组	试验组			
GUAN ^[10]	2017	21/21	假刺激	rTMS	120% MT患侧5 Hz, 1次/d, 持续10 d	8字线圈	⑤
WANG ^[11]	2012	12/12	任务导向型训练+假刺激	任务导向型训练+rTMS	90% RMT健侧1 Hz, 1次/d, 5 d/周, 2周	8字线圈	③⑤⑥⑦
WANG ^[12]	2019	6/8	跑步机训练+假刺激	跑步机训练+rTMS	90% RMT患侧5 Hz, 1次/d, 3 d/周, 3周	8字线圈	③⑤
HUANG ^[13]	2018	20/18	常规物理治疗+假线圈刺激	常规物理治疗+rTMS	120% AMT健侧1 Hz, 1次/d, 5 d/周, 3周	双锥线圈	②⑤
LEE ^[14]	2020	6/7	跑步机训练+假刺激	跑步机训练+rTMS	90% RMT患侧5 Hz, 1次/d, 5 d/周, 4周	8字线圈	④
LIN ^[15]	2015	16/16	物理疗法+假线圈刺激	物理疗法+rTMS	130% MT健侧1 Hz, 1次/d, 持续15 d	8字线圈	②
华祎辰 ^[16]	2019	15/15a/15b	常规康复治疗+假刺激	常规康复治疗+rTMS	80% MT健侧0.5 Hz ^a ; 80% MT患侧10 Hz ^b . 1次/d, 6 d/周, 3周	8字线圈	①⑤
李亚梅 ^[17]	2016	30/30	常规康复治疗	常规康复治疗+rTMS	90% RMT健侧1 Hz, 1次/d, 5 d/周, 4周	8字线圈	④⑤
牟谷粤 ^[18]	2021	20/20	常规康复治疗	常规康复治疗+rTMS	90% MT健侧1 Hz, 1次/d, 6 d/周, 6周	圆形线圈	⑤
杨露 ^[19]	2016	14/14	常规康复治疗	常规康复治疗+rTMS	90% RMT患侧10 Hz, 1次/d, 6 d/周, 4周	8字线圈	③⑤⑦
赵晓琳 ^[20]	2018	39/36	常规康复治疗	常规康复治疗+rTMS	80%~120% RMT健侧1 Hz, 1次/d, 持续20 d	圆形线圈	①⑤
丁巧方 ^[21]	2019	24/24	常规康复治疗	常规康复治疗+rTMS	90% RMT健侧1 Hz, 1次/d, 6 d/周, 4周	8字线圈	①④⑤
张林娟 ^[22]	2020	47/48	常规康复治疗+头针	常规康复治疗+头针+rTMS	90% RMT患侧2 Hz, 1次/d, 5 d/周, 12周	蝶形线圈	①
来红森 ^[23]	2020	42/42	奥塔戈运动训练	奥塔戈运动训练+rTMS	80% MT患侧20 Hz, 1次/d, 5 d/周, 12周	圆形线圈	①
尤琪 ^[24]	2015	20/20	常规康复治疗	常规康复治疗+rTMS	80% MT患侧20 Hz, 1次/d, 5 d/周, 8周	圆形线圈	①
莫林宏 ^[25]	2020	52/53	常规康复治疗+心理疏导	常规康复治疗+心理疏导+rTMS	90% RMT患侧10 Hz, 1次/d, 7 d/周, 4周	8字线圈	①③⑤
施爱梅 ^[26]	2021	20/20	常规康复训练+下肢康复机器人训练	常规康复训练+下肢康复机器人训练+rTMS	80% RMT健侧1 Hz, 1次/d, 5 d/周, 8周	8字线圈	①⑤
何建华 ^[27]	2021	37/32	常规康复治疗+动态平衡仪	常规康复治疗+动态平衡仪+rTMS	80% RMT健侧1 Hz, 1次/d, 6 d/周, 2周	圆形线圈	①
Ji ^[28]	2014	14/15	传统物理治疗+运动想象训练+假刺激	传统物理治疗+运动想象训练+rTMS	-患侧10 Hz, 1次/d, 5 d/周, 6周	8字线圈	③
Ji ^[29]	2015	19/20	常规康复治疗+假刺激	常规康复治疗+rTMS	-患侧10 Hz, 1次/d, 5 d/周, 4周	8字线圈	③
单莎瑞 ^[30]	2022	18/18	常规康复训练+假刺激	常规康复训练+rTMS	90% MT健侧1 Hz, 1次/d, 6 d/周, 3周	8字线圈	③⑥⑦
曹扬 ^[31]	2020	45/45	常规康复治疗	常规康复治疗+rTMS	90% MT健侧1 Hz, 1次/d, 5 d/周, 4周	8字线圈	⑤
伍俊 ^[32]	2018	50/50	康复训练	康复训练+rTMS	80% MT患侧20 Hz, 1次/d, 5 d/周, 6周	圆形线圈	⑤
周娃妮 ^[33]	2020	50/50	运动治疗	运动治疗+rTMS	70% MT患侧1 Hz, 1次/d, 5 d/周, 3周	蝶形线圈	⑤

注: rTMS=重复经颅磁刺激, RMT=静息运动阈值, MT=运动阈值, AMT=活动运动阈值; a表示试验1组, b表示试验2组; -表示刺激强度未说明; ①表示BBS评分, ②表示TUGT, ③表示三维步态分析步速, ④表示10 m MWT最大步速, ⑤表示FMA-LE评分, ⑥表示患侧下肢单支撑期占步行周期比值, ⑦表示患侧下肢摆动期占步行周期比值

2.3 Meta分析结果

2.3.1 平衡功能

2.3.1.1 BBS评分 9篇^[16, 20-27]文献报道了rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍对BBS的影响, 共616例患者。各文献间有统计学异质性($I^2=91\%$, $P<0.000\ 01$), 对9篇文献进行敏感性分析, 逐一排除后发现, 丁巧方等^[21]研究使效应量结果波动较大, 剔除丁巧方等^[21]研究, 剩余8篇^[16, 20, 22-27]文献进行Meta分析, 各文献间异质性有所下降, 但仍有统计学异质性($I^2=67\%$, $P=0.002$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 结果显示, 试验组BBS评分高于对照组, 差异有统计学意义[$MD=5.14$, $95\%CI(3.60, 6.68)$, $P<0.000\ 1$]。根据rTMS刺激频率 $>1\ Hz$ 或 $\leq 1\ Hz$ 分为高频rTMS^[16, 22-25]和低频rTMS^[16, 20, 26-27]进行亚组分析, 结果显示, 采用高频rTMS或低频rTMS的试验组BBS评分均高于对照组, 差异有统计学意义[$MD=6.45$, $95\%CI(5.42, 7.48)$, $P<0.000\ 01$;

$MD=3.08$, $95\%CI(1.99, 4.17)$, $P<0.000\ 01$], 见图3。

2.3.1.2 TUGT 2篇^[13, 15]文献报道了rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍对TUGT $<120\ s$ 的影响, 共70例患者。各文献间无统计学异质性($I^2=9\%$, $P=0.29$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示, 试验组TUGT $<120\ s$ 所占比例高于对照组, 差异有统计学意义[$RR=1.98$, $95\%CI(1.02, 3.85)$, $P=0.04$], 见图4。

2.3.2 行走速度

2.3.2.1 三维步态分析步速 7篇^[11-12, 19, 25, 28-30]文献报道了rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍对三维步态分析步速的影响, 共275例患者。各文献间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.57$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 结果显示, 试验组三维步态分析步速快于对照组, 差异有统计学意义[$SMD=0.90$, $95\%CI(0.65, 1.15)$, $P<0.000\ 01$], 见图5。

Figure 3 Forest plot for comparison of BBS score between experimental group and control group

Figure 4 Forest plot for comparison of the proportion of TUGT < 120 s between experimental group and control group

Figure 5 Forest plot for comparison of step speed measured by 3D gait analysis between experimental group and control group

2.3.2.2 10 m MWT最大步速 3篇^[14, 17, 21]文献报道了rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍对10 m MWT最大步速的影响,共121例患者。各文献间无统计学异质性($I^2=0$, $P=0.40$),采用固定效应模型进行Meta分析,结果显示,试验组10 m MWT最大步速快于对照组,差异有统计学意义 $[MD=12.17, 95\%CI(8.89, 15.46), P<0.000\ 01]$,见图6。

2.3.3 FMA-LE评分 15篇^[10-13, 16, 17-21, 25-26, 31-33]文献报道了rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍对FMA-LE评分的影响,共849例患者。各文献间有统计学异质性($I^2=89\%$, $P<0.000\ 01$),对15篇文献进行敏感性分析,逐一排除后发现,丁巧方等^[21]研究使效应量结果波动较大,剔除丁巧方等^[21]研究,剩余14篇^[10-13, 16, 17-20, 25-26, 31-33]文献进行Meta分析,各文献间异质性有所下降,但仍有统计学异质性($I^2=70\%$, $P<0.000\ 1$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,试验组FMA-LE评分高于对照组,差异有统计学意义 $[MD=2.95, 95\%CI(2.01, 3.89), P<0.000\ 01]$,见图7。

2.3.4 步态对称性

2.3.4.1 患侧下肢单支撑期占步行周期比值 2篇^[11, 30]文献报道了rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍对患侧下肢单支撑期占步行周期比值的影响,共60例患者。各文献间

无统计学异质性 ($I^2=0, P=0.32$)，采用固定效应模型进行 Meta 分析，结果显示，两组患侧下肢单支撑期占步行周期比值比较，差异无统计学意义 [$SMD=0.42, 95\%CI (-0.10, 0.93), P=0.11$]，见图8。

2.3.4.2 患侧下肢摆动期占步行周期比值 3篇^[11, 19, 30]文献报道了rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍对患侧下肢摆动期占步行周期比值的影响,共88例患者。各文献间无统计学异质性($I^2=66\%$, $P=0.05$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,两组患侧下肢摆动期占步行周期比值比较,差异无统计学意义〔 $SMD=0.36$, 95% CI (-0.39, 1.10), $P=0.35$ 〕,见图9。

2.4 偏倚分析 对报道了rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍对FMA-LE评分影响的14篇^[10-13, 16, 17-20, 25-26, 31-33]文献进行倒漏斗图分析,倒漏斗图呈稍不对称,一项研究显著偏倚漏斗,见图10。Egger检验结果显示, $P=0.185$,提示发表偏倚较小。

3 讨论

研究表明, rTMS作用于大脑运动皮质M1区以改善运动功

Figure 6 Forest plot for comparison of maximum step speed measured by 10 m MWT between experimental group and control group

Figure 7 Forest plot for comparison of FMA-LE score between experimental group and control group

Figure 8 Forest plot for comparison of single support phase of affected side between experimental group and control group

图9 试验组与对照组患侧下肢摆动期占步行周期比值比较的森林图
Figure 9 Forest plot for comparison of swing phase of affected side between experimental group and control group

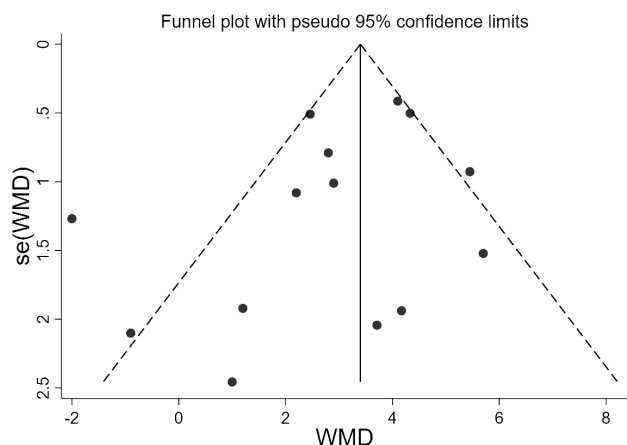


图10 rTMS治疗脑卒中后下肢运动功能障碍对FMA-LE评分影响文献的倒漏斗图

Figure 10 Inverted funnel plot of the literature reporting the effect of rTMS on FMA-LE score of lower-limb motor function after stroke

能障碍的具体机制主要是胼胝体抑制理论^[34-35]，这套理论认为，大脑半球间的相互抑制性作用有助于健康人对运动的控制，但由于脑卒中后单侧大脑半球损伤，两半球间这一交互抑制平衡被打破，患侧大脑半球兴奋性降低，健侧大脑半球兴奋性增高，且健侧大脑半球的高兴奋性会进一步抑制患侧大脑半球兴奋性的恢复，影响运动功能的恢复。基于此胼胝体抑制理论，rTMS利用低频刺激（ ≤ 1 Hz）作用于健侧半球M1区以降低其皮质兴奋性或高频刺激（ > 1 Hz）作用于患侧半球M1区以提高其皮质兴奋性^[36]，进而促进脑卒中后运动功能的恢复。

本研究结果显示，rTMS可明显改善脑卒中后下肢运动功能障碍患者BBS评分和TUGT，提示rTMS可以改善患者平衡功能。通过进一步亚组分析结果表明，高频rTMS改善BBS评分更明显，由于本研究中纳入患者脑卒中平均病程均小于3个月，这种效应可能与高频rTMS作用于损伤侧大脑皮质更能直接激活其兴奋性有关^[37]。另有研究发现，对小脑进行间歇性 θ 爆发刺激也可改善脑卒中患者平衡和行走能力^[38-40]，但其作用机制尚无统一论，其疗效与高低频rTMS作用于M1区是否具有差异也尚未可知，这需要在大量高质量研究的基础上通过更为详细的亚组分析进行评估。

ROBINSON等^[2]证实，脑卒中患者行走速度与参与社区步行的能力有关。本研究Meta分析结果显示，无论是三维步态分析测量的步速，还是10 m MWT测量的最大步速，试验组行走速度的改善均优于对照组，这与LI等^[41]和GHAYOUR-NAJAFABADI等^[42]研究结果一致。此外，这种改善尤其体现在脑卒中后遗症期阶段^[11-12]，但由于样本量较小，这种疗效还有待进一步研究。

本研究结果显示，试验组FMA-LE评分高于对照组，提示rTMS作为常规康复治疗的辅助治疗可有效改善脑卒中后下肢运动功能障碍患者下肢运动功能。但纳入文献间具有统计学异质性，且异质性来源不明，因此此结论的可靠性还需要高质量、大样本量RCT去证实。本研究纳入的文献多使用圆

形线圈或传统8字线圈进行刺激，有研究指出，下肢运动的皮质区位于中央沟较深位置，相较于传统8字线圈，双锥线圈和“H”线圈被认为能刺激更深部位^[43-44]，更加适合激活下肢肌群运动，其有效性和安全性也得到了验证^[44-45]，这也提示了今后可就线圈的不同类型展开进一步研究。

脑卒中患者由于患侧下肢负重能力降低和向前摆动时出现足廓清障碍，步行周期通常表现为单支撑期、摆动期占步行周期比值缩短，双支撑期占步行周期比值增加^[46]。这种步态的不对称性导致脑卒中患者行走不稳，增加了跌倒风险^[47]。本研究Meta分析结果显示，试验组患侧下肢单支撑期占步行周期比值和患侧下肢摆动期占步行周期比值与对照组比较差异无统计学意义。

本研究Meta分析结果证据不令人满意。首先，本研究纳入文献中，部分原始文献对于运动阈值（motor threshold, MT）的测量采用单脉冲刺激大脑皮质手运动区，以手掌第一骨间肌或拇短展肌作为靶点的方法^[10, 16, 17, 20, 22, 30]，但本研究的目标是激活下肢肌群运动，且与大脑皮质手运动区域相比，下肢运动皮质位置较深且对应的肌群更大^[48]，这使得rTMS刺激强度可能不足以激活下肢肌群运动，应引起rTMS工作者的重视。其次，本研究纳入文献对于对照组的设立多使用空白对照或假刺激对照，且仅有2篇^[11-12]文献实施了受试者盲法，这可能由于受试者因素导致结果不稳健。最后，由于本研究纳入文献脑卒中病程及患者病情严重程度不统一，rTMS治疗时间存在差异，因此rTMS对脑卒中后下肢运动功能障碍的疗效还需进一步观察。

本研究的局限性在于：（1）本研究仅纳入中、英文文献，不排除存在语言上的发表偏倚；（2）本研究纳入文献异质性较高，可能与rTMS的线圈类型、刺激强度和干预时间不同有关；（3）从研究对象看，部分文献仅纳入了可以独立行走的脑卒中患者，研究结果可能受功能障碍严重程度不同的影响；（4）本研究纳入文献对运动诱发电位（motor evoked potential, MEP）潜伏期和波幅的测量方式各不相同，因此无法分析得出rTMS是否能重塑患者双侧大脑半球皮质兴奋性的平衡；（5）本研究未纳入随访时的结局指标，rTMS对脑卒中后下肢运动功能障碍的改善作用是否具有长期效应不可知。

综上所述，rTMS可以提升脑卒中后下肢运动功能障碍患者平衡能力和行走速度，改善患者下肢运动功能，有望成为常规康复治疗的辅助手段在临床上推广应用，但rTMS的线圈类型、刺激强度、刺激频率和刺激部位仍需要大量高质量的临床证据支持，未来需开展更多大样本、多中心的RCT对这些未知因素进行深入探讨。

作者贡献：胡填进行文章的构思与设计，论文撰写及修订，统计学处理；胡填、古剑雄、向云进行研究的实施与可行性分析；王陶陶进行资料收集、整理；古剑雄、向云负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] 王拥军, 李子孝, 谷鸿秋, 等. 中国卒中报告2019 (中文版) (1) [J]. 中国卒中杂志, 2020, 15 (10): 1037-1043.

- [2] ROBINSON C A, SHUMWAY-COOK A, MATSUDA P N, et al. Understanding physical factors associated with participation in community ambulation following stroke [J]. *Disabil Rehabil*, 2011, 33 (12): 1033-1042. DOI: 10.3109/09638288.2010.520803.
- [3] VOLZ L J, SARFELD A S, DIEKHOF S, et al. Motor cortex excitability and connectivity in chronic stroke: a multimodal model of functional reorganization [J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220 (2): 1093-1107. DOI: 10.1007/s00429-013-0702-8.
- [4] LEFAUCHEUR J P, ALEMAN A, BAEKEN C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131 (2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [5] FLEMING M K, PAVLOU M, NEWHAM D J, et al. Non-invasive brain stimulation for the lower limb after stroke: what do we know so far and what should we be doing next? [J]. *Disabil Rehabil*, 2017, 39 (7): 714-720. DOI: 10.3109/09638288.2016.1161835.
- [6] CHIEFFO R, COMI G, LEOCANI L. Noninvasive neuromodulation in poststroke gait disorders: rationale, feasibility, and state of the art [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30 (1): 71-82. DOI: 10.1177/1545968315586464.
- [7] 曾宪涛, 包翠萍, 曹世义, 等. Meta分析系列之三: 随机对照试验的质量评价工具 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4 (3): 183-185. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2012.03.003.
- [8] 肖惠霞, 叶晖, 黄秋月, 等. 幽门螺杆菌感染与帕金森病相关性的Meta分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2021, 21 (12): 1391-1397. DOI: 10.7507/1672-2531.202109102.
- [9] STERNE J A, SUTTON A J, IOANNIDIS J P, et al. Recommendations for examining and interpreting funnel plot asymmetry in meta-analyses of randomised controlled trials [J]. *BMJ*, 2011, 343: d4002. DOI: 10.1136/bmj.d4002.
- [10] 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 Neurosci Ther*, 2017, 23 (12): 940-946. DOI: 10.1111/cns.12762.
- [11] WANG R Y, TSENG H Y, LIAO K K, et al. rTMS combined with task-oriented training to improve symmetry of interhemispheric corticomotor excitability and gait performance after stroke: a randomized trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26 (3): 222-230. DOI: 10.1177/1545968311423265.
- [12] WANG R Y, WANG F Y, HUANG S F, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation enhanced treadmill training effects on gait performance in individuals with chronic stroke: a double-blinded randomized controlled pilot trial [J]. *Gait Posture*, 2019, 68: 382-387. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2018.12.023.
- [13] HUANG Y Z, LIN L F, CHANG K H, et al. Priming with 1-hz repetitive transcranial magnetic stimulation over contralesional leg motor cortex does not increase the rate of regaining ambulation within 3 months of stroke: a randomized controlled trial [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2018, 97 (5): 339-345. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000850.
- [14] LEE S A, CHA H G. The effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with treadmill training on the recovery of lower limb function in chronic stroke patients: a randomized controlled trial [J]. *J Magn*, 2020, 25 (3): 402-408. DOI: 10.4283/jmag.2020.25.3.402.
- [15] LIN Y N, HU C J, CHI J Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere leg motor area in patients with subacute stroke and substantial leg impairment: a pilot study [J]. *J Rehabil Med*, 2015, 47 (4): 305-310. DOI: 10.2340/16501977-1943.
- [16] 华伟辰, 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 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41 (10): 745-748. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.10.006.
- [17] 李亚梅, 黄林, 张晶, 等. 重复经颅磁刺激对脑梗死患者下肢运动功能的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38 (11): 839-842. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.11.010.
- [18] 牟谷萼, 刘瑶杰, 阮智利, 等. 低频rTMS对恢复早期脑卒中患者下肢运动功能的影响 [J]. *中国康复*, 2021, 36 (8): 465-468. DOI: 10.3870/zgkf.2021.08.004.
- [19] 杨露, 盛扬, 谢亮, 等. 重复经颅磁刺激联合康复训练对脑卒中患者步行功能的影响 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2016, 38 (12): 907-909. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2016.12.007.
- [20] 赵晓琳, 刘天龙, 周禹鑫, 等. 重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能障碍的影响 [J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33 (7): 800-805. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2018.07.009.
- [21] 丁巧方, 李哲, 李锐, 等. 低频重复经颅磁刺激对脑卒中偏瘫患者下肢肌张力、运动功能及步行能力的影响 [J]. *中国实用医刊*, 2019, 46 (4): 4-8. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-4756.2019.04.002.
- [22] 张林娟. rTMS联合头针对脑卒中恢复期患者神经功能及平衡功能影响 [J]. *实用中西医结合临床*, 2020, 20 (17): 46-47. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2020.17.022.
- [23] 来红森. 重复经颅磁刺激联合奥塔戈运动训练对脑梗死后偏瘫患者肢体运动功能及ADL评分的影响 [J]. *慢性病学杂志*, 2020, 21 (5): 733-734, 737. DOI: 10.16440/j.cnki.1674-8166.2020.05.033.
- [24] 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, 21 (3): 164-166. DOI: 10.3870/zgkf.2015.03.001.
- [25] 莫林宏, 刘爱贤. 经颅磁刺激联合康复功能训练对脑卒中后偏瘫病人步态、平衡能力及FMA评分的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18 (23): 4065-4068. DOI: 10.12102/

- j.issn.1672-1349.2020.23.038.
- [26] 施爱梅, 郑琦, 柏和凤, 等. 骨盆辅助式康复机器人联合重复经颅磁刺激对脑卒中后偏瘫患者下肢功能的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2021, 43 (8): 712-716. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.08.010.
- [27] 何建华, 杨振, 万绍文, 等. 低频重复经颅磁刺激联合平衡仪训练对脑卒中患者平衡功能的影响 [J]. 中国康复, 2021, 36 (11): 657-660. DOI: 10.3870/zgkf.2021.11.004.
- [28] JI S G, CHA H G, KIM K J, et al. Effects of motor imagery practice in conjunction with repetitive transcranial magnetic stimulation on stroke patients [J]. J Magn, 2014, 19 (2): 181-184. DOI: 10.4283/jmag.2014.19.2.181.
- [29] JI S G, KIM M K. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the gait of acute stroke patients [J]. J Magn, 2015, 20 (2): 129-132. DOI: 10.4283/jmag.2015.20.2.129.
- [30] 单莎瑞, 黄旭明, 张明兴, 等. 三维步态分析低频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后偏瘫的步态变化 [J]. 中国组织工程研究, 2022, 26 (5): 762-767.
- [31] 曹扬, 李丹. 重复经颅磁刺激对脑梗死患者下肢运动功能的影响及可行性分析 [J]. 大医生, 2020, 5 (24): 24-26.
- [32] 伍俊, 王小莉. 康复训练联合rTMS对脑梗死偏瘫患者肢体功能及生活能力的影响 [J]. 贵州医药, 2018, 42 (10): 1235-1237. DOI: 10.3969/j.issn.1000-744X.2018.10.031.
- [33] 周娃妮, 张磊, 李润东, 等. 重复经颅磁刺激联合运动治疗对脑卒中偏瘫患者运动功能的影响 [J]. 康复学报, 2020, 30 (3): 235-239. DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.03013.
- [34] DUQUE, HUMMEL F, CELNIK P, et al. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke [J]. Neuroimage, 2005, 28 (4): 940-946. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.033.
- [35] MURASE N, DUQUE, MAZZOCCHIO R, et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke [J]. Ann Neurol, 2004, 55 (3): 400-409. DOI: 10.1002/ana.10848.
- [36] KLOMJA W, KATZ R, LACKMY-VALLÉE A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS) [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2015, 58 (4): 208-213. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.
- [37] 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. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.10.004.
- [38] JAYARAMAN A, O'BRIEN M K, MADHAVAN S, et al. Stride management assist exoskeleton vs functional gait training in stroke: a randomized trial [J]. Neurology, 2019, 92 (3): e263-273. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006782.
- [39] LIAO L Y, XIE Y J, CHEN Y, et al. Cerebellar Theta-burst stimulation combined with physiotherapy in subacute and chronic stroke patients: a pilot randomized controlled trial [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2021, 35 (1): 23-32. DOI: 10.1177/1545968320971735.
- [40] XIE Y J, WEI Q C, CHEN Y, et al. Cerebellar Theta burst stimulation on walking function in stroke patients: a randomized clinical trial [J]. Front Neurosci, 2021, 15: 688569. DOI: 10.3389/fnins.2021.688569.
- [41] LI Y, FAN J J, YANG J Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on walking and balance function after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2018, 97 (11): 773-781. DOI: 10.1097/PHM.0000000000000948.
- [42] GHAYOUR-NAJAFABADI M, MEMARI A H, HOSSEINI L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of lower limb dysfunction in patients poststroke: a systematic review with meta-analysis [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2019, 28 (12): 104412. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.104412.
- [43] ROTH Y, PELL G S, CHISTYAKOV A V, et al. Motor cortex activation by H-coil and figure-8 coil at different depths. Combined motor threshold and electric field distribution study [J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125 (2): 336-343. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.07.013.
- [44] KINDRED J H, WONSETLER E C, CHARALAMBOUS C C, et al. Individualized responses to ipsilesional high-frequency and contralesional low-frequency rTMS in chronic stroke: a pilot study to support the individualization of neuromodulation for rehabilitation [J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 578127. DOI: 10.3389/fnhum.2020.578127.
- [45] CHIEFFO R, GIATSIDIS F, SANTANGELO R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil coupled with cycling for improving lower limb motor function after stroke: an exploratory study [J]. Neuromodulation, 2021, 24 (5): 916-922. DOI: 10.1111/ner.13228.
- [46] 励建安, 孟殿怀. 步态分析的临床应用 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2006, 28 (7): 500-503. DOI: 10.3760/j.issn: 0254-1424.2006.07.022.
- [47] PATTERSON K K, GAGE W H, BROOKS D, et al. Evaluation of gait symmetry after stroke: a comparison of current methods and recommendations for standardization [J]. Gait Posture, 2010, 31 (2): 241-246. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2009.10.014.
- [48] SMITH M C, STINEAR J W, ALAN BARBER P, et al. Effects of non-target leg activation, TMS coil orientation, and limb dominance on lower limb motor cortex excitability [J]. Brain Res, 2017, 1655: 10-16. DOI: 10.1016/j.brainres.2016.11.004.

(收稿日期: 2022-04-08; 修回日期: 2022-07-01)

(本文编辑: 陈素芳)