

·循证医学·

低频重复经颅磁刺激对卒中后运动性失语康复疗效的 meta 分析

刘清清¹ 赵振彪² 杨玉慧² 赵 越¹ 谭雅菲¹ 吕佩源³ 尹 昱^{1,2,4}

据报道,脑卒中发病率正逐年升高,每年约有 1500 万人患有脑卒中^[1]。脑卒中患者具有高死亡率和高致残率的特点^[2]。随着医疗技术的不断进步,死亡率正逐年减少,致残率正不断增加,给家庭和社会带来了沉重的负担和经济压力^[3]。

调查研究显示,卒中幸存者中约有 21%—38% 的患者留有失语^[4]。失语是一种由于大脑损伤引起的获得性语言功能障碍,表现为听、说、读、写能力部分或全部丧失^[5-6]。而运动性失语是最常见的一种失语类型,其主要临床表现为自发语言障碍、复述差、听理解相对保留、语法结构缺乏,语言呈电报文样^[7-8]。言语语言疗法是失语症最常见的治疗方式,但因其治疗效果有限^[9],所以探求更加有效的治疗方式成为目前研究的热点。非侵入性大脑刺激技术是一种神经调控技术,能通过调节大脑兴奋状态来改善失语患者的语言能力,其中应用较为广泛的是经颅磁刺激技术和经颅直流电刺激技术。经颅磁刺激技术(transcranial magnetic stimulation, TMS)是利用法拉第的磁生电原理,通过不同频率作用于大脑皮层特定区域,使之产生感应电流,进而促进大脑网络重塑、功能重组^[10-11]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是经颅磁刺激的一种作用方式,指采用同一频率重复作用于大脑某一特定区域。目前,已有循证表明,rTMS 作为常规语言疗法的一种辅助方法能改善卒中后失语患者的语言能力^[12],但尚缺乏低频 rTMS 对运动性失语疗效的系统评价。所以,本研究旨在汇总现有低频 rTMS 治疗运动性失语的临床研究结果,以期今后的治疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索

检索各数据库建库至 2020 年 11 月关于低频 rTMS 治疗卒中后运动性失语的随机对照试验(randomized control trial, RCT)且仅限以中英文形式发表。以“repetitive transcranial magnetic stimulation”“transcranial magnetic stimulation”“noninvasive brain stimulation”“rTMS”“NIBS”“aphasia”“Broca aphasia”“motor aphasia”“nonfluent aphasia”“stroke”等为检索词,通过主题词+自由词结合的方式,检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library 等数据库。以“重复

经颅磁刺激”“经颅磁刺激”“非侵入性脑刺激”“失语”“运动性失语”“Broca 失语”“非流利性失语”“脑卒中”等为检索词,通过主题词+自由词结合的方式,检索中国知网、维普、万方、中国生物医学文献等数据库,并追溯所纳入文献的参考文献。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准:①研究类型:纳入文献均为 RCT。②研究对象:符合 1995 年全国第四届脑血管病学术会议制定的脑卒中诊断标准并经失语量表诊断为运动性失语患者、首次发病、无言语失用、体内无金属异物。③干预措施:试验组接受低频 rTMS+常规语言训练或单独的低频 rTMS,对照组接受低频 rTMS 假刺激+常规语言训练或单独的常规语言训练。④结局指标:主要结局指标为:失语改善的总有效率;次要结局指标为:自发语言、听理解、复述、命名、失语商、不良反应。其中,次要结局指标的语言功能用西方失语成套测验量表(western aphasia battery, WAB)进行测评,不良反应包括癫痫发作、头晕、恶心、呕吐等。

1.2.2 排除标准:①非中英文文献;②重复发表的文献;③数据不全且索取无果;④文摘、会议报告或计划书。

1.3 文献筛选

由 2 名评价员按照检索策略对文献进行检索,并按照纳入、排除标准对检索出的文献进行独立筛选。阅读题目和摘要后,剔除不符合条件的文献,对剩下的文献通过阅读全文进行进一步筛选,最终将筛选出的文献进行对比。如 2 名评价员意见不一致时,则通过两人讨论或交由第三方对其争议进行解决。

1.4 文献数据提取

由 2 名评价员采用自制量表独自对筛选出的文献信息进行提取。提取的信息包括:①文献基本信息:作者信息、出版年限、样本量、患者平均年龄、病程、病因、试验组/对照组干预方式、结局指标、不良反应;②rTMS 治疗参数:频率、强度、脉冲、刺激部位、疗程。如两者遇意见不一致时,通过两人讨论或交由第三方对其争议进行解决。

1.5 文献质量评价

根据 Cochrane 协作网推荐的偏倚风险评估方法,由 2 名

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.11.015

1 河北医科大学研究生院,河北省石家庄市,050000; 2 河北省人民医院康复科; 3 河北省人民医院神经内科; 4 通讯作者
第一作者简介:刘清清,女,硕士研究生; 收稿日期:2021-04-16

评价者对纳入文献质量进行独立评价,主要评价内容包括:随机序列生成、分配隐藏、受试者及研究人员的盲法、结局评估者的盲法、结果数据不完整、选择性报告结果及其他来源偏倚。对每项内容采用“高风险”、“低风险”、“不清楚”进行判定^[13]。将纳入文献质量分为3个等级:A级(满足4个或以上条目低风险)、B级(满足2个或3个条目低风险)、C级(满足1个或没有条目低风险,有可能发生偏移)。C级的文献不予纳入。在上述过程中,如2名评价者意见不一致时,通过两人讨论或交由第三方对其争议进行解决。

1.6 统计学分析

采用RevMan 5.3软件进行分析。对于连续性变量,由于测量量表相同均为WAB量表,所以采用均数差(mean difference, MD)及其95%的置信区间(confidence interval, CI)对其治疗后结果进行表示。对于二分类变量,则采用风险比(risk ratio, RR)及其95%CI对其结果进行表示。各研究间结果的异质性采用 χ^2 检验,检验水准设为 $\alpha=0.1$,同时结合 I^2 判断异质性的程度。若 $P>0.1$ 且 $I^2<50\%$,提示各研究结果间同质性较好,则采用固定效应模型进行meta分析;若 $P\leq 0.1$ 和(或) $I^2\geq 50\%$,提示各研究结果间存在统计学异质性,则采用随机效应模型进行meta分析。进一步对患者的总有效率、自发语言、听理解、复述、命名和失语商按病程(急性期/亚急性期/慢性期)进行亚组分析,并根据亚组分析结果对听理解、复述和命名的异质性来源进行进一步探讨。

2 结果

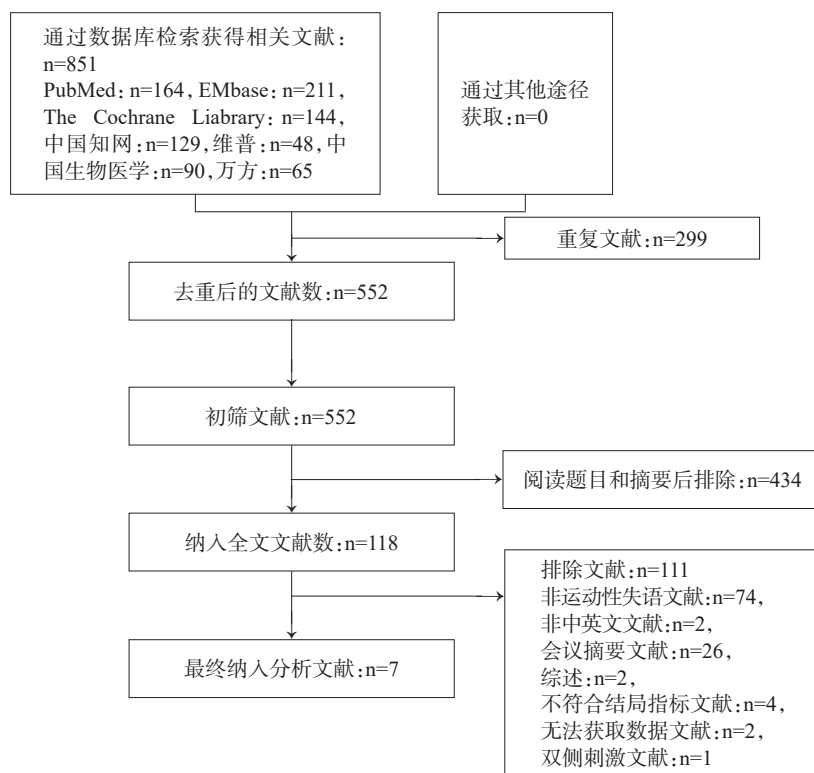
2.1 文献检索结果

数据库初筛出851篇文献,采用NoteExpress软件去除重复文献后剩余552篇文献。阅读题目和摘要后,去除明显不符合主题和试验设计的文献434篇,剩余118篇。通过阅读全文后,排除文献111篇,其中74篇为非运动性失语,2篇非中英文,26篇会议摘要,2篇综述,4篇不符合结局指标,2篇无法获取数据,1篇为双侧刺激,最终共纳入7篇RCT^[14-20]。文献筛选流程如图1所示。

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价

研究纳入7篇文献,共528例研究对象。其中,3篇文献^[17-19]对患者语言改善的总有效率进行评估,试验组211人,对照组211人。6篇文献^[14-17,19-20]用WAB量表对患者自发语言

图1 文献筛选流程图



言、听理解、复述、命名和失语商进行测量,试验组174人,对照组174人。3篇文献^[14,16,20]对治疗过程中是否出现不良反应进行了报道。根据文献质量评价标准,有3篇文献质量为A,4篇文献质量为B。其中,纳入研究的特征见表1—2,质量评价结果见图2。

2.3 meta分析结果

2.3.1 总有效率改善情况:共有3篇^[17-19]文献以语言改善的

图2 纳入研究的质量评价

郭春 2016	赖培慧 2019	樊影娜 2016	李昭辉 2018	常利 2018	吴钢 2017	Haghighi 2018	
+	+	+	+	+	+	+	Random sequence generation(selection bias)
+	+	+	+	+	+	+	Allocation concealment(selection bias)
+	+	+	+	+	+	+	Blinding of participants and personnel(performance bias)
+	+	+	+	+	+	+	Blinding of outcome assessment(detection bias)
+	+	+	+	+	+	+	Incomplete outcome data(attrition bias)
+	+	+	+	+	+	+	Selective reporting(reporting bias)
+	+	+	+	+	+	+	Other bias

注:包括7个评价条目:①随机分配方法;②分配方法隐藏;③对受试对象、研究者施盲;④对结局评价者施盲;⑤结果数据完整性;⑥选择性报告研究结果;⑦其他偏倚来源。+:低偏倚风险;-:高偏倚风险;?:不清楚。

总有效率作为结局指标。异质性结果为： $I^2=0$ 且 $P>0.1$ ，说明各研究间无异质性，故采用固定效应模型对其结果进行合并分析。结果表明，低频rTMS试验组对患者语言改善的总有效率优于对照组，结果具有显著性差异[RR=1.25, 95%CI (1.12, 1.39), $Z=4.11$, $P<0.01$]。见图3。

2.3.2 WAB各项语言功能改善情况：纳入的文献中，6篇^[14—17, 19—20]文献用WAB量表对患者自发语言、听理解、复述、命名和失语商进行评价。自发语言、失语商的异质性结果为： $I^2=0$ 且 $P>0.1$ ，说明各研究间无异质性，采用固定效应模型对其结果进行合并分析。结果表明，低频rTMS组较对照组能改善卒中后失语患者的自发语言[MD=2.08, 95%CI (1.76, 2.40), $Z=12.68$, $P<0.01$]和失语商[MD=11.85, 95%CI

(10.21, 13.48), $Z=14.19$, $P<0.01$]，结果具有显著性差异。而听理解、复述、命名的异质性结果： I^2 分别为91%、66%、74% $>50\%$ ，采用随机效应模型对其结果进行合并分析。结果表明，低频rTMS组较对照组，能改善患者听理解[MD=2.21, 95%CI (0.79, 3.62), $Z=3.05$, $P=0.002$]、复述[MD=1.67, 95%CI (0.91, 2.44), $Z=4.29$, $P<0.01$]和命名能力[MD=1.75, 95%CI (0.49, 3.00), $Z=2.73$, $P=0.006$]，结果具有显著性差异。详见图4—8。

2.3.3 亚组分析结果：①总有效率：纳入的3篇研究^[17—19]都处于急性期，无亚急性期和慢性期的失语患者。研究结果表明，低频rTMS组较对照组能显著改善急性期失语患者的总有效率[RR=1.25, 95%CI (1.12, 1.39), $Z=4.11$, $P<0.01$]。②自发语言：纳入的6篇研究^[14—17, 19—20]中，2篇^[17, 19]处于急性期，3

表1 纳入研究的基本特征

纳入研究	样本量 (E/C)	年龄 (E/C)	发病时间 (E/C)	病因 (E/C)	试验组/对照组 干预措施	结局指标	不良反应
赖靖慧 ^[14] , 2019	12/12	61.92/60.58岁	2周—3个月	脑梗+脑出血， 左侧大脑半球	语言训练+rTMS/语言 训练	WAB(自发语言、听理解、复 述、命名、失语商)	无
Haghighi ^[15] , 2018	6/6	45岁—80岁	4—8周 亚急性期	脑卒中，左侧 大脑半球	语言训练+rTMS/语言 训练+rTMS假刺激	WAB(自发语言、听理解、复 述、命名、失语商)	NA
李昭辉 ^[16] , 2017	15/15	65.3—68.3岁	47.5/51.0天 亚急性期	脑梗，左侧大 脑半球	语言训练+rTMS/语言 训练+rTMS假刺激	WAB(自发语言、听理解、复 述、命名、失语商)	试验组2例出现头晕头痛，1例无法耐受退出试验，另1例可耐受并完成试验
常利 ^[17] , 2017	63/63	67.3/66.4岁	6.9/7.3天 急性期	脑梗，左侧大 脑半球	语言训练与rTMS隔 天同步进行/语言训练	WAB(自发语言、听理解、复 述、命名、失语商)、总有效率	NA
吴钢 ^[18] , 2017	90/90	43—74岁	1—7天 急性期	脑梗，左侧大 脑半球	语言训练+rTMS/语言 训练	总有效率	NA
樊影娜 ^[19] , 2016	58/58	64.4/65.4岁	6.9/7.2天 急性期	脑梗，左侧大 脑半球	语言训练+rTMS/语言 训练	WAB(自发语言、听理解、复 述、命名、失语商)、总有效率	NA
郭春 ^[20] , 2016	20/20	62.1/64.4岁	33.1/30.6天 亚急性期	脑梗，左侧大 脑半球	语言训练+rTMS/语言 训练	WAB(自发语言、听理解、复 述、命名、失语商)	试验组个别患者出现心悸、头痛、恶心等不良反应，降低治疗频率及缩短治疗时间后自行消失。

注：E：试验组，C：对照组，NA：未提及。急性期：发病至发病后1个月；亚急性期：发病1月后至发病6个月内；慢性期：发病6个月后。

表2 rTMS刺激参数

作者年份	频率	强度	脉冲	刺激部位	rTMS治疗时长	疗程	总次数
赖靖慧 ^[14] , 2019	1Hz	80%rMT	1400	右侧半球Broca镜像区	NA	1次/1天，5次/周，共4周	20次
Haghighi ^[15] , 2018	1Hz	100%rMT	NA	右侧半球Broca镜像区	30min	1次/天，5次/周，共2周	10次
李昭辉 ^[16] , 2017	1Hz	80%rMT	1200	右侧半球Broca镜像区	20min 1个序列1000个脉冲，1次序列	1次/1天，5次/周，共3周	15次
常利 ^[17] , 2017	1Hz	80%rMT	500	右侧半球Broca镜像区	20min 1个序列50个脉冲，10个序列，序列间隔120s	隔天1次，共30天	15次
吴钢 ^[18] , 2017	0.5Hz	80%rMT	600	右侧半球Broca镜像区	1个序列20个脉冲，30个序列，序列间隔5s	1次/1天，5次/周，共4周	20次
樊影娜 ^[19] , 2016	1Hz	80%rMT	500	右侧半球Broca镜像区	20min 1个序列50个脉冲，10个序列，序列间隔120s	1次/1天，共30天	30次
郭春 ^[20] , 2016	1Hz	70%rMT	900	右侧半球Broca镜像区	30min 1个序列10次脉冲，90个序列，序列间隔10s	1次/1天，6次/周，共4周	24次

注：E：试验组，C：对照组，NA：未提及。急性期：发病至发病后1个月；亚急性期：发病1月后至发病6个月内；慢性期：发病6个月后。

篇^[15-16,20]处于亚急性期,无慢性期失语患者。研究结果显示,低频rTMS组较对照组能显著改善急性期[MD=2.10, 95%(1.75, 2.46), $Z=11.62$, $P<0.01$]和亚急性期[MD=2.02, 95%(1.19, 2.86), $Z=4.73$, $P<0.01$]失语患者的自发语言,且在急性期和亚急性期失语的改善程度无明显差异。③听理解:纳入的6篇研究中^[14-17, 19-20],2篇处于急性期^[17, 19],3篇^[15-16, 20]处于亚急性期,无慢性期失语患者。研究结果显示,低频rTMS组较对照组能显著改善急性期[MD=3.29, 95%(2.50, 4.07), $Z=8.22$, $P<0.01$]和亚急性期[MD=0.67, 95%(0.06, 1.29), $Z=2.14$, $P=0.03$]失语患者的听理解能力,且在急性期的改善程度优于亚急性期,但急性期各研究间存在较大异质性($I^2=83\%$, $P<0.1$)。④复述:纳入的6篇研究^[14-17, 19-20]中,2篇处于急性期^[17, 19],3篇处于亚急性期^[15-16, 20],无慢性期失语患者。研究结果显示,低频rTMS组较对照组能显著改善急性期失语患者的复述能力[MD=1.90, 95%(1.59, 2.21), $Z=12.04$, $P<0.01$],而对亚急性期失语患者的复述能力无显著改善[MD=3.09, 95%(-1.58, 7.76), $Z=1.30$, $P=0.19$]且各研究间异质性较大($I^2=71\%$, $P<0.1$)。⑤命名:纳入的6篇研究^[14-17, 19-20]中,2篇处于急性期^[17, 19],3篇处于亚急性期^[15-16, 20],无慢性期失语患者。研究结果显示,低频rTMS组较对照组能显著改善急性期失语患者的命名能力[MD=1.60, 95%(1.07, 2.13), $Z=5.95$, $P<0.01$],而对亚急性期失语患者的命名能力无显著改善[MD=4.74, 95%(-1.83, 11.30), $Z=1.41$, $P=0.16$]且各研究间异质性较大($I^2=86\%$, $P<0.1$)。⑥失语商:纳入的6篇研究^[14-17, 19-20]中,2篇处于急性期^[17, 19],3篇处于亚急性期^[15-16, 20],无慢性期失语患者。研究结果显示,低频rTMS组较对照组能显著改善急性期[MD=12.60, 95%(10.70, 14.50), $Z=12.99$, $P<0.01$]和亚急性期[MD=9.89, 95%(6.42, 13.37), $Z=5.58$, $P<0.01$]失语患者的失语商,且在急性期和亚急性期失语的改善程度无明显差异。见表3。

根据异质性检验结果所示,对卒中

后运动性失语患者按病程进行亚组分析不能解释听理解、复述和命名的异质性来源,所以,各研究间异质性可能来源于其他临床因素或方法学差异。

图3 rTMS对卒中后运动性失语总有效率改善的森林图



图4 rTMS对卒中后运动性失语自发语言改善的森林图

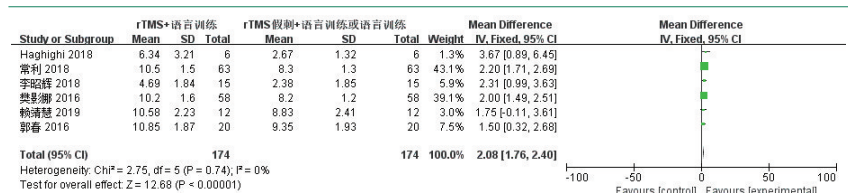


图5 rTMS对卒中后运动性失语听理解改善的森林图

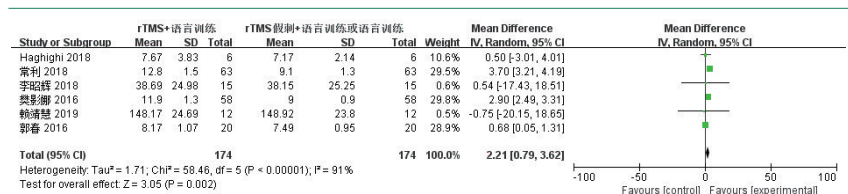


图6 rTMS对卒中后运动性失语复述改善的森林图

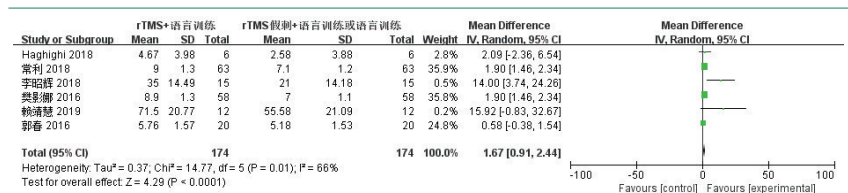


图7 rTMS对卒中后运动性失语命名改善的森林图

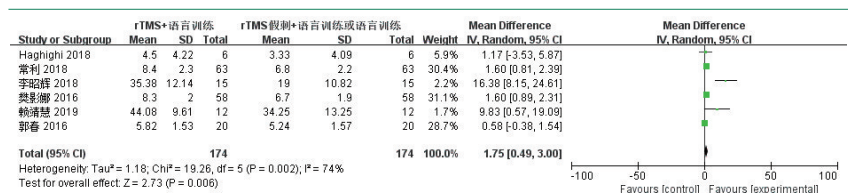
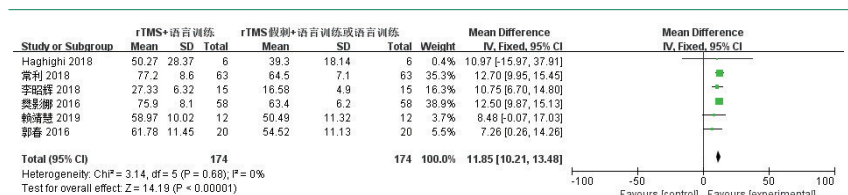


图8 rTMS对卒中后运动性失语失语商改善的森林图



2.3.4 不良反应:有3篇文献^[14,16,20]对治疗过程中是否出现不良反应进行了报道。其中,赖靖慧等^[14]表明在治疗过程中尚未出现不良反应。而李昭辉^[16]、郭春^[20]等报道了在治疗过程中个别患者出现轻微不良反应,如头晕、恶心、呕吐等,并表明通过降低频率或缩短治疗时长,症状有所缓解,仅1例出现无法耐受退出试验。以上研究均未有癫痫等严重不良反应发作的报道。

2.4 发表性偏倚

rTMS治疗卒中后运动性失语的总有效率、自发语言、听理解的漏斗图基本对称,未见明显偏倚。详见图9、10。而复述、命名、失语商的漏斗图结果提示存在一定发表偏倚。详见图11—14。

3 讨论

3.1 现有rTMS治疗失语症的机制

rTMS是一种无痛、无创的神经刺激技术,通过不同频率调节大脑的兴奋状态,促进失语患者的语言恢复。其中,低频rTMS($\leq 1\text{Hz}$)对大脑半球有抑制作用,高频rTMS($>1\text{Hz}$)对大脑半球有兴奋作用^[21]。生理状态下,大脑左右半球经胼胝体相互抑制,处于一种平衡状态。脑损伤后,这种平衡模式被打破,左侧大脑对右侧大脑的抑制性减弱,导致右侧大脑半球相关语言区的激活增加,而右侧大脑半球的过度激活则将通过胼胝体进一步抑制左侧大脑半球,阻碍失语患者语言

功能恢复^[22]。这是采用经胼胝体相互抑制理论来解释大脑损伤后的语言恢复过程。在该理论系统中,认为右侧大脑的激活对语言功能恢复不利,会进一步阻碍失语患者的语言改善。但目前,右侧大脑在语言恢复中的作用尚存争议。近年来,部分研究表明右侧大脑相关语言区域的激活有利于改善失语患者的语言功能^[23-25]。据此,有研究者提出,或许右侧大脑在失语患者的不同损伤程度、不同恢复阶段扮演不同角色^[26]。

本次研究所纳入的7篇文献中,采用的治疗方式均为低频rTMS作用右侧Broca镜像区^[14-20],患者语言功能改善,进一步证明了经胼胝体相互抑制理论。但因目前尚无高频rTMS作用于右侧Broca镜像区治疗卒中后运动性失语的随机对照研究,所以右侧大脑半球相关语言区的兴奋对卒中后运动性失语是否有益,尚待研究。

3.2 meta分析结果

3.2.1 语言功能:本次研究共纳入7篇文献^[14-20]以探究rTMS对卒中后运动性失语的临床疗效。其中,纳入结局指标为总有效率的3篇RCT^[17-19]结果表明,rTMS可在一定程度上提高卒中后运动性失语患者语言的总有效率。纳入结局指标以WAB量表测量的6篇RCT^[14-17,19-20]结果表明,rTMS可改善卒中后运动性失语患者的自发语言(MD=2.08)、听理解(MD=2.21)、复述(MD=1.67)、命名(MD=1.75)和失语商(MD=11.85)。既往循证表明,低频rTMS有利于改善卒中后失语

图9 rTMS对卒中后运动性失语总有效率改善的漏斗图

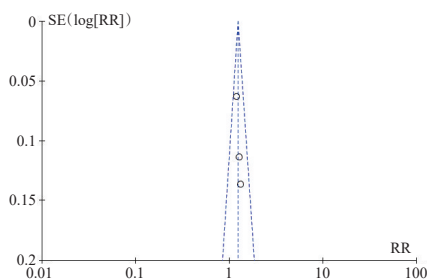


图10 rTMS对卒中后运动性失语自发语言改善的漏斗图

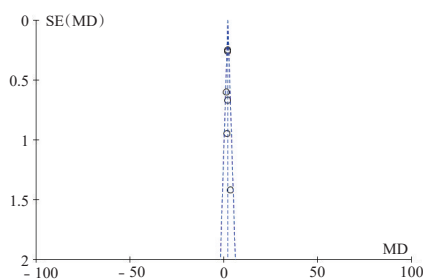


图11 rTMS对卒中后运动性失语听理解改善的漏斗图

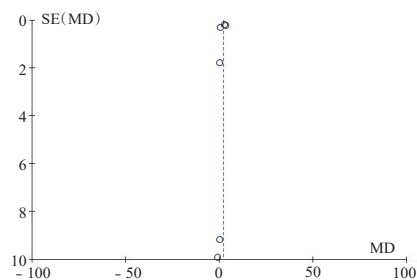


图12 rTMS对卒中后运动性失语复述改善的漏斗图

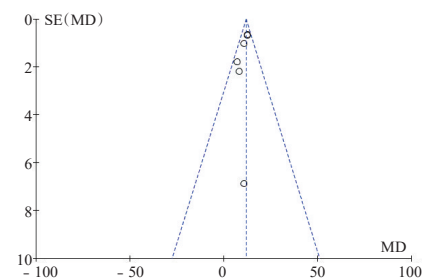


图13 rTMS对卒中后运动性失语命名改善的漏斗图

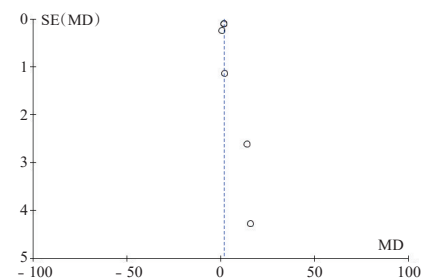


图14 rTMS对卒中后运动性失语失语商改善的漏斗图

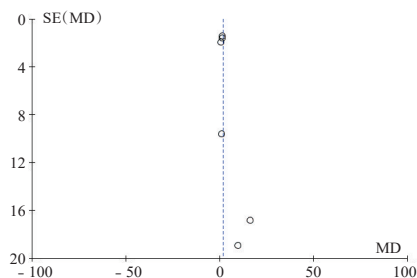


表3 rTMS治疗运动性失语的亚组分析

结局指标	亚组	试验数量	MD/RR(95%CI)	P值	I ²	MD的P值
总有效率	病程					
	急性期(<1个月)	3	1.25(1.12, 1.39)	0.71	0%	<0.01
	亚急性期(1—6个月)	0	-	-	-	-
自发语言	病程					
	急性期(<1个月)	2	2.10(1.75, 2.46)	0.58	0%	<0.01
	亚急性期(1—6个月)	3	2.02(1.19, 2.86)	0.32	13%	<0.01
听理解	病程					
	急性期(<1个月)	2	3.29(2.50, 4.07)	0.01	83%	<0.01
	亚急性期(1—6个月)	3	0.67(0.06, 1.29)	1.00	0%	0.03
复述	病程					
	急性期(<1个月)	2	1.90(1.59, 2.21)	1.00	0%	<0.01
	亚急性期(1—6个月)	3	3.09(-1.58, 7.76)	0.03	71%	0.19
命名	病程					
	急性期(<1个月)	2	1.60(1.07, 2.13)	1.00	0%	<0.01
	亚急性期(1—6个月)	3	4.74(-1.83, 11.30)	<0.01	86%	0.16
失语商	病程					
	急性期(<1个月)	2	12.60(10.70, 14.50)	0.92	0%	<0.01
	亚急性期(1—6个月)	3	9.89(6.42, 13.37)	0.70	0%	<0.01
	慢性期(>6个月)	0	-	-	-	-

患者的功能性语言^[12]、理解^[12]、复述^[12]和命名能力^[12, 27, 30]。这与本研究结果一致。但Li T^[27]、Li Y等^[30]也表明低频rTMS不能显著改善失语患者理解和复述能力。这与上述研究结果不一致,造成结果差异的原因可能是研究纳入患者失语类型不同、病程不同等。

纳入的7篇研究^[14-20],患者的病程都处于急性期和亚急性期,无慢性期的失语患者。亚组分析结果显示,低频rTMS能显著改善急性期运动性失语患者的总有效率(MD=1.25)、自发语言(MD=2.10)、听理解(MD=3.29)、复述(MD=1.90)、命名(MD=1.60)和失语商(MD=12.60),亚急性期运动性失语患者的自发语言(MD=2.02)、听理解(MD=0.67)和失语商(MD=9.89),但对亚急性期失语患者的复述和命名尚无显著改善。Li T等^[27]研究表明rTMS不能改善亚急性期失语患者的复述能力,这与本研究结果一致。但也有研究表明,rTMS能改善亚急性期失语患者的命名能力^[28-29],不能改善亚急性期失语患者的听理解能力^[27]。以上3项研究与本研究结果不一致,造成结果差异的原因可能是由于rTMS参数不同、纳入患者失语类型不同等。rTMS能否改善亚急性期运动性失语患者的总有效率、听理解、复述和命名能力,以及在慢性期是否有疗效,需今后纳入更多高质量研究加以分析。

3.2.2 rTMS的安全性: rTMS在临床应用中的不良反应包括:癫痫发作、头痛、恶心、呕吐等。其中,癫痫发作是最为严重的不良反应,多以高频诱发^[27-31]。因此,rTMS在临床应用中应特别注意其治疗过程中的安全性。在本次研究中共纳入7篇文献,均无严重不良反应即癫痫的发生,仅个别患者

出现轻微头晕、恶心、呕吐症状,表明rTMS在卒中后运动性失语中的应用相对安全。但由于该研究纳入的文献都采用低频刺激方式,对高频刺激的文献尚未纳入,所以高频rTMS在卒中后运动性失语患者中应用的安全性,尚待研究。

3.3 研究存在的局限性

本次研究存在的局限性包括:①纳入的研究数量少,仅纳入了7篇RCT。②纳入的研究属于小样本研究,出现假阳性的可能性大,结果可能存在一定偏倚。③纳入的研究都是已经发表的文献,不包含未发表的文献,且中文文献占比高,仅有1篇外文文献,提示可能存在一定的发表偏倚。④纳入的研究文献存在一定的临床和方法学异质性。临床异质性主要表现在纳入的患者年龄、病程不一且rTMS治疗方案有所不同。方法学异质性表现在纳入的7篇RCT中,大多数研究未详细阐述随机方式的产生,是否进行分配隐藏,是否对试验者、受试者、评价者设盲,未阐明结果数据是否完整,从而使纳入的RCT文献质量降低,降低结果可靠性。⑤该研究仅探究了低频rTMS对卒中后运动性失语患者语言功能的改善情况,尚未涉及其他治疗方式,如:高频rTMS刺激和双侧rTMS刺激对卒中后运动性失语患者的临床疗效。

4 结论

基于纳入的7篇文献meta分析结果显示,低频rTMS可作为常规言语治疗的一种辅助手段用来改善卒中后急性期和亚急性期运动性失语患者的语言功能。但由于所纳入文献数量少、文献质量偏低,在今后的研究中,需采用更严谨的

方法学设计,纳入更多大样本、多中心的临床随机对照研究来证明低频rTMS对卒中后运动后失语的临床疗效。

参考文献

- [1] Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990—2010: findings from the global burden of disease study 2010[J]. *Lancet*, 2014, 383(9913): 245—254.
- [2] Rana JS, Khan SS, Lloyd-Jones DM, et al. Changes in mortality in top 10 causes of death from 2011 to 2018[J]. *J Gen Intern Med*, 2020, 36(8): 2517—2518.
- [3] Kim WJ, Rosselin C, Amatya B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for management of post-stroke impairments: an overview of systematic reviews[J]. *J Rehabil Med*, 2020, 52(2): jrm00015.
- [4] Tippet DC, Niparko JK, Hillis AE. Aphasia: current concepts in theory and practice[J]. *J Neurol Transl Neurosci*, 2014, 2(1): 1042.
- [5] Berube S, Hillis AE. Advances and innovations in aphasia treatment trials[J]. *Stroke*, 2019, 50(10): 2977—2984.
- [6] Harvey DY, Podell J, Turkeltaub PE, et al. Functional reorganization of right prefrontal cortex underlies sustained naming improvements in chronic aphasia via repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2017, 30(4): 133—144.
- [7] Fridriksson J, Fillmore P, Guo D, et al. Chronic Broca's aphasia is caused by damage to Broca's and Wernicke's areas [J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(12): 4689—4696.
- [8] Brigo F, Nardone R. Giovanni Mingazzini (1859-1929) and his opposition to Pierre Marie's conception of motor aphasia [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(10): 2973—2976.
- [9] Brady MC, Kelly H, Godwin J, et al. Speech and language therapy for aphasia following stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 2016(6): CD000425.
- [10] Hartwigsen G, Siebner HR. Novel methods to study aphasia recovery after stroke[J]. *Front Neurol Neurosci*, 2013(32): 101—111.
- [11] Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological and clinical applications[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 163: 73—92.
- [12] Yao L, Zhao H, Shen C, 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.
- [13] Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2011, 343: d5928.
- [14] 赖靖慧,蔡扬帆,林凌,等.不同模式重复经颅磁刺激对脑卒中后运动性失语的疗效观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2019, 29(21): 7—9.
- [15] Haghighi M, Mazdeh M, Ranjbar N, 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.
- [16] 李昭辉,赵彦平,任彩丽,等.应用定量脑电图探讨低频重复经颅磁刺激干预亚急性期运动性失语症机制的研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(7): 794—799.
- [17] 常利.低频重复经颅磁刺激治疗急性脑梗死后运动性失语的临床观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13(1): 53—54.
- [18] 吴钢,阳洪,潘丽雅.重复经颅磁刺激治疗左半球脑梗死失语的效果及作用机制[J]. *山东医药*, 2017, 57(37): 65—67.
- [19] 樊影娜,赵佳.低频rTMS对急性脑梗死后运动性失语的疗效观察[J]. *中国康复*, 2016, 31(1): 28—30.
- [20] 郭春,朱高平,邓婉莹,等.重复经颅磁刺激结合盐酸美金刚与言语训练治疗脑梗死后运动性失语的效果[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(5): 83—86.
- [21] Dammekens E, Vanneste S, Ost J, et al. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study[J]. *Neurocase*, 2014, 20(1): 1—9.
- [22] Fisicaro F, Lanza G, Grasso AA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current evidence and pitfalls[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2019, 12: 1756286419878317.
- [23] Hu XY, Zhang T, Rajah GB, 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.
- [24] Hara T, Abo M, Kakita K, et al. The effect of selective transcranial magnetic stimulation with functional near-infrared spectroscopy and intensive speech therapy on individuals with post-stroke aphasia[J]. *Eur Neurol*, 2017, 77(3—4): 186—194.
- [25] Kiran S, Meier EL, Kapse KJ, et al. Changes in task-based effective connectivity in language networks following rehabilitation in post-stroke patients with aphasia[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 316.
- [26] Cocquyt EM, De Ley L, Santens P, et al. The role of the right hemisphere in the recovery of stroke-related aphasia: a systematic review[J]. *Journal of Neurolinguistics*, 2017, 44: 68—90.
- [27] Li T, Zeng X, Lin L, 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): e20439.
- [28] Bucur M, Papagno C. Are transcranial brain stimulation effects long-lasting in post-stroke aphasia? a comparative systematic review and meta-analysis on naming performance [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 102: 264—289.
- [29] Shah-Basak PP, Wurzman R, Purcell JB, et al. Fields or flows? a comparative metaanalysis of transcranial magnetic and direct current stimulation to treat post-stroke aphasia [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34(4): 537—558.
- [30] Li Y, Qu Y, Yuan M, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with aphasia after stroke: a meta-analysis[J]. *J Rehabil Med*, 2015, 47(8): 675—681.
- [31] Duncan ES, Pradeep AA, Small SL. A review of biological interventions in chronic aphasia[J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2020, 23(Suppl 2): S82—S94.