

低频重复经颅磁刺激在痉挛型偏瘫患儿中应用效果的系统评价与Meta分析



刘梦云^{1,2}, 庞伟^{1,2,3}, 李鑫^{1,2,3,4}, 蓝诗玲^{1,2}

1. 佳木斯大学康复医学院 (黑龙江佳木斯 154007)
2. 佳木斯大学儿童康复神经实验室 (黑龙江佳木斯 154007)
3. 佳木斯大学附属第三医院脑瘫康复科 (黑龙江佳木斯 154007)
4. 北京体育大学运动医学与康复学院 (北京 100084)

【摘要】目的 系统评价低频重复经颅磁刺激 (low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS) 在痉挛性脑瘫患儿中的应用。**方法** 计算机检索中国生物医学期刊引文数据库、中国知网、万方、维普、The Cochrane Library、Scopus、PubMed、Embase、Web of Science 数据库, 搜集建库至 2023 年 9 月 1 日公开发表的 LF-rTMS 在痉挛型偏瘫患儿中应用的相关文献, 对纳入文献进行系统综述, 并采用 Revman 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 15 篇文献。LF-rTMS 对痉挛型偏瘫的上肢功能有一定的康复效果, 刺激仅以健侧高频经颅磁刺激启动联合低频重复经颅磁刺激方式会出现不良反应。对其中 5 篇文献进行 Meta 分析, 结果表明 LF-rTMS 可显著改善痉挛型偏瘫患儿的站立能力 (D 区) [MD=1.68, 95%CI (1.15, 2.20), $P < 0.001$] 和走跑跳跃能力 (E 区) [MD=1.96, 95%CI (1.36, 2.56), $P < 0.001$]; LF-rTMS 并不能显著改善精细运动功能 [MD=8.38, 95%CI (-10.55, 27.32), $P=0.39$], 但是可改善精细运动中的上肢关节活动能力 (B 区) [MD=1.50, 95%CI (1.04, 1.95), $P < 0.001$]、抓握能力 (C 区) [MD=1.57, 95%CI (1.14, 2.00), $P < 0.001$] 和操作能力 (D 区) [MD=1.58, 95%CI (1.25, 1.92), $P < 0.001$]。**结论** LF-rTMS 对痉挛型偏瘫患儿的粗大运动功能和上肢功能均有一定的改善效果, 双侧刺激对粗大运动功能的改善效果更佳; LF-rTMS 联合其他干预方法, 尤其是限制性诱导疗法, 对精细运动功能的改善效果更佳; 健侧应用高频重复经颅磁刺激可能导致不良反应的发生。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 运动功能; 痉挛; 系统评价; Meta 分析

Effectiveness of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with spastic hemiplegia: a systematic review and Meta-analysis

Meng-Yun LIU^{1,2}, Wei PANG^{1,2,3}, Xin LI^{1,2,3,4}, Shi-Ling LAN^{1,2}

1. Rehabilitation Medical College, Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China
2. The Children's Rehabilitation Nerve Laboratory, Jiamusi University, Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China
3. Department of Cerebral Palsy Rehabilitation, The Third Affiliated Hospital of Jiamusi University,

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202308031

基金项目: 2022 年度黑龙江省自然科学基金联合引导项目 (LH2022H092); 黑龙江省应用技术与开发计划项目 (GA19C008)

通信作者: 庞伟, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, Email: pangwei76@aliyun.com

Jiamusi 154007, Heilongjiang Province, China

4. School of Sports Medicine and Rehabilitation, Beijing Sport University, Beijing 100084, China

Corresponding author: Wei PANG, Email: pangwei76@aliyun.com

【Abstract】Objective To systematically evaluate the application of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (LF-rTMS) in children with spastic cerebral palsy. **Methods** Relevant literature about the application of LF-rTMS in children with spastic hemiplegia were searched electronically from CBM, CNKI, WanFang Data, VIP, The Cochrane Library, Scopus, PubMed, Embase, Web of Science from inception of the databases to September 1, 2023. A systematic review of the included articles was conducted and a Meta-analysis was performed using Revman 5.4 software. **Results** A total of 15 articles were included. LF-rTMS showed a certain rehabilitation effect on the upper limb function of spastic hemiplegia. Only the contralateral high-frequency transcranial magnetic stimulation combined with LF-rTMS would have adverse reactions. The results of Meta-analysis of 5 articles showed that LF-rTMS could improve the standing ability (area D) [MD=1.68, 95%CI(1.15, 2.20), $P<0.001$], walking, running and jumping ability (area E) [MD=1.96, 95%CI(1.36, 2.56), $P<0.001$] of children with spastic hemiplegia. LF-rTMS did not significantly improve fine motor function [MD=8.38, 95%CI (-10.55, 27.32), $P=0.39$], but could improve fine motor for upper extremity joint mobility (area B) [MD=1.50, 95%CI(1.04, 1.95), $P<0.001$], grasping (area C) [MD=1.57, 95%CI(1.14, 2.00), $P<0.001$], and manipulation (area D) [MD=1.58, 95%CI(1.25, 1.92), $P<0.001$]. **Conclusion** LF-rTMS can improve the gross motor function and upper limb motor function of children with spastic hemiplegia to a certain extent, and bilateral stimulation has a better effect on gross motor function and upper limb motor function. LF-rTMS combined with other intervention methods, especially constraint-induced movement therapy, has a better effect on fine motor. The application of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the healthy side may lead to adverse reactions.

【Keywords】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Motor function; Spasm; Systematic review; Meta-analysis

脑性瘫痪简称脑瘫，是由发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤引起的一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限的症候群，伴有语言、认知、行为障碍、癫痫和继发性肌肉骨骼问题^[1]。痉挛型偏瘫是脑瘫中常见的亚型，多由围产期缺血性脑卒中导致的运动皮质和皮质脊髓束受损引起，表现为身体一侧痉挛、运动障碍、姿势异常和功能受限。正常半球间交互性抑制是指一侧的初级运动皮质区（M1）通过抑制中间神经元调节对侧，使两侧处于平衡状态，而痉挛型偏瘫患儿由于抑制不平衡，可引起健侧半球运动皮质兴奋性增高，对患侧半球功能产生抑制作用^[2]。因此，促进患侧 M1 区的激活可作为神经康复的一种有效方法。

经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation, TMS）是一种通过变化的磁场在大脑皮质产生的感应电流，直接抑制和兴奋特定皮质区域，调节皮质脊髓束和大脑运动皮层的神经生理功能，进而提高运动功能的非侵入性神经调节程序^[3]。TMS 被广泛应用于神经系统疾病的治疗，对提高运动功能具有重要的临床意义，脑瘫患儿在神经可塑性方面较成年患者水平更高，可从 TMS 治疗中获得更大的收益。

低频重复经颅磁刺激（low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS）是指在单次指令后以相等的时间连续释放频率 ≤ 1 Hz 的刺激，通常放于健侧，可抑制健侧 M1 区，增加患侧 M1 区的兴奋性，是痉挛型偏瘫 TMS 治疗的

优先选用方式^[4]。本研究通过对痉挛型偏瘫患儿健侧应用 LF-rTMS 的文献进行系统综述,以为 TMS 的临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准

①研究类型:随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)或随机假对照试验。②研究对象:临床确诊的痉挛型偏瘫儿童或青少年,其种族、性别不限。③观察组参照 2022 年《儿童脑性瘫痪经颅磁刺激治疗专家共识》建议,纳入 LF-rTMS 治疗频率为 ≤ 1 Hz、刺激部位为健侧或双侧的文献^[4]。④主要结局指标:粗大运动功能评估量表-88 项(Gross Motor Function Measure-88, GMFM-88)的 D 区(站立能区)和 E 区(走跑跳能区);精细运动功能测试量表(Fine Motor Function Measure, FMFM)评分的 B 区(上肢关节活动能区)、C 区(抓握能区)和 E 区(操作能区);辅助手部评估(Assisting Hand Assessment, AHA);加拿大职业绩效测评(Canadian Occupational Performance Measure, COPM)。

1.1.2 排除标准

①重复发表的文献;②非中文或英文的文献;③研究目的非研究 LF-rTMS 应用于痉挛型偏瘫儿童的文献;④观察组 LF-rTMS 刺激部位在非 M1 区及相近部位的文献。

1.2 文献检索策略

检索数据库包括中国生物医学期刊引文数据库、中国知网、万方、维普、The Cochrane Library、Scopus、PubMed、Embase、Web of Science,检索时间为建库至 2023 年 9 月 1 日。采用关键词和主题词相结合的检索方式,中文检索词包括痉挛型偏瘫、偏瘫型脑瘫、经颅磁刺激,英文检索词包括 unilateral cerebral palsy、hemiplegic cerebral palsy、perinatal stroke、transcranial magnetic stimulation、non-invasive brain stimulation。

1.3 文献筛选与资料提取

(1)初筛:由两位研究者根据检索策略对各个数据库进行检索,并按照纳入与排除标准,通过对文献标题和摘要的阅读,筛选基本符合要

求的文献。(2)二筛:研究者通过阅读全文,筛选符合要求的文献。两位研究者就各自筛选出的不同文献进行讨论,如意见相左,则交给第三位资深专家讨论是否纳入。(3)提取资料:对最终纳入的文献进行信息提取,包括研究类型、样本情况、干预措施、结局指标等基本信息,以及刺激方式、部位、频率、强度等重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)操作方式和参数设置。

1.4 文献方法学质量评价

应用物理治疗证据数据库(physiotherapy evidence database, PEDro)量表对文献进行方法学质量评价^[5]。PEDro 量表由 11 项组成,除第一项不计入总分外,其余每项各 1 分,总分 10 分。9~10 分为高质量、6~8 分为较高质量、4~5 分为一般质量、< 4 分为低质量^[6]。

1.5 统计分析

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。计量资料采用标准化均数差(standardized mean difference, SMD)及 95% 可信区间(confidence interval, CI)表示。纳入研究结果间的异质性采用 χ^2 检验进行分析,同时结合 I^2 对异质性大小进行定量判断。若 $I^2=0\%$,则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 $0 < I^2 \leq 50\%$,则认为纳入研究间存在异质性,保守采用随机效应模型进行 Meta 分析;若 $I^2 > 50\%$,则认为异质性显著,选用随机效应模型进行 Meta 分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初步检索获取文献 792 篇,经逐步筛选,最终纳入 15 篇文献进行系统评价,5 篇文献进行 Meta 分析,文献筛选流程和结果见图 1。

2.2 纳入文献基本特征及方法学质量评价结果

共纳入研究对象 654 例,均为痉挛型偏瘫儿童和青少年,年龄为 1~21 岁,纳入文献基本特征见表 1, rTMS 操作及参数情况见表 2。纳入的 15 篇文献中,高质量 2 篇、较高质量 9 篇、一般质量 3 篇、低质量 1 篇。

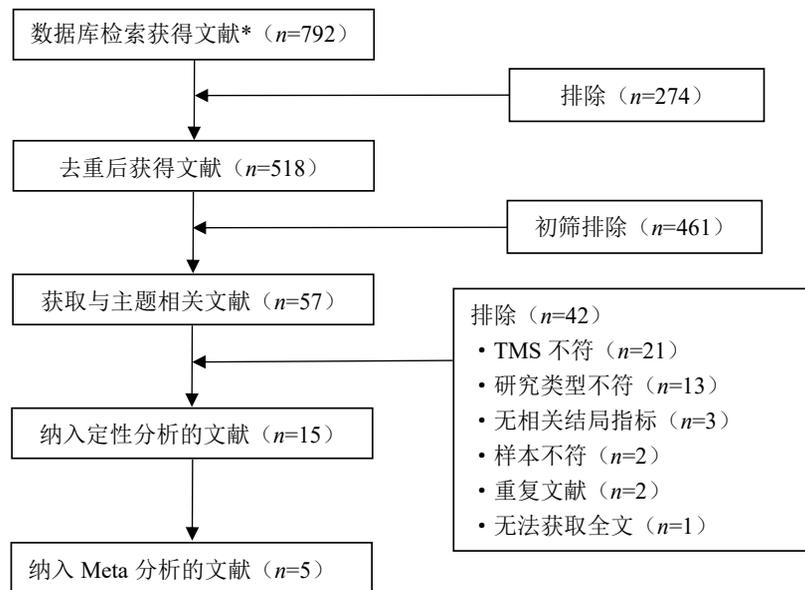


图1 文献筛选流程图

Figure 1. Flowchart of literature screening

注：*检索的数据库及具体文献检出数为中国生物医学期刊引文数据库 (n=12)、中国知网 (n=21)、万方 (n=33)、维普 (n=14)、The Cochrane Library (n=167)、Scopus (n=93)、PubMed (n=97)、Embase (n=154)、Web of science (n=201)。

表1 纳入文献的基本特征与方法学质量评价结果

Table 1. Basic characteristic of included studies and results of methodological quality evaluation

作者	年份	研究类型	样本量	年龄 (岁)	干预措施	评估时间点	结局指标	方法学质量评分
张杨萍 ^[7]	2018	RCT	15/15/15	4~6	T1: 患侧HF-rTMS+常规康复 T2: 健侧LF-rTMS+常规康复 C: 伪刺激+常规康复	8周、12周	①FMFM; ②MAS (肘屈肌、腕屈肌); ③GMFM-88 (D、E区)	7
李海峰 ^[8]	2016	RCT	15/15	1~3	T: 健侧LF-rTMS+常规康复 C: 常规康复	1个月	①PDMS-DM; ②FMFM	6
吴野 ^[9]	2019	RCT	15/13/14	2~6	T1: 患侧伪刺激+健侧LF-rTMS+常规康复 T2: 患侧HF-rTMS+健侧LE-rTMS+常规康复 C: 患侧HE-rTMS+健侧伪刺激+常规康复	4个月	①PDMS-FM (抓握能区、视觉-运动综合能区); ②FMFM (A、B、C、D、E区)	6
张杨萍 ^{(b)[10]}	2018	RCT	15/15	3~6	T: 患侧HF-rTMS+健侧LF-rTMS+常规康复 C: 患侧HF-rTMS+健侧伪刺激+常规康复	8周	①FMFM (B、C、D区); ②GMFM-88 (D区、E区)	5
宋钰娟 ^[11]	2019	RCT	47/47	3~6	T: 患侧HF-rTMS+健侧LF-rTMS+常规康复 C: 患侧HF-rTMS+健侧伪刺激+常规康复	8周	①FMFM (B、C、D区); ②GMFM-88 (D、E区)	7

续表1

作者	年份	研究类型	样本量	年龄(岁)	干预措施	评估时间点	结局指标	方法学质量评分
梁冠军 ^[12]	2020	RCT	30/30	2~3	T: 健侧LF-rTMS+ CIMT+常规康复 C: CIMT+常规康复	4周	①PDMS-2FM; ②UEFT	5
王敏 ^[13]	2019	RCT	15/15/15	3~5	T1: 健侧LF-rTMS+患侧生物反馈疗法+基础康复 T2: 健侧LF-rTMS+基础康复 T3: 患侧HF-rTMS+基础康复	每10天一个疗程进行评估,共5个疗程	FMA(上肢)	5
朱青 ^[14]	2022	RCT	47/47	3~6	T1: 健侧LF-rTMS+患侧生物反馈疗法 C: 常规康复	每10天一个疗程进行评估,共3个月	①PDMS-FM; ②FMA(上肢)	6
Kirton(a) ^[15]	2016	RCT	12/10/11/12	6~19	T1: 健侧LF-rTMS+CIMT+运动学习疗法 T2: 健侧LF-rTMS+运动学习疗法 T3: CIMT+运动学习疗法 C: 运动学习疗法	1周、2个月、6个月	①AHA; ②COPM; ③MA	9
Kuo ^[16]	2018	随机假对照试验	20/25/23/22	6~19	T1: 健侧LF-rTMS+目标导向强化上肢治疗; T2: CIMT+目标导向强化上肢治疗 T3: 健侧LF-rTMS+CIMT+目标导向性上肢强化训练 C: 目标导向性上肢强化训练	10天	①AHA; ②COPM	7
Gillick ^[17]	2014	RCT	10/9	8~17	T: 健侧10分钟LF-rTMS+10分钟HF-rTMS+CIMT C: 健侧假rTMS+CIMT	2周	①AHA; ②COPM	8
Wu ^[18]	2022	RCT	17/18	2.5~6	T: 健侧LF-rTMS+CIMT C: 健侧伪刺激+CIMT	2周、6个月	①MA2; ②SCUES; ③MAS(肘、前臂、腕、拇指、手指); ④GRS	7
Kirton(b) ^[19]	2008	RCT	5/5	8~21	T: 健侧LF-rTMS C: 健侧假rTMS	5天、10天、17天	MA(抓握能力)	7
Rich ^[20]	2016	RCT	8/6	11~19	T: 健侧HF-rTMS启动+LF-rTMS+CIMT C: 健侧伪刺激+CIMT	13天,随访20~60个月	①AHA; ②COPM	3
Gupta ^[21]	2023	RCT	23/23	5~18	T: 健侧LF-rTMS+CIMT C: 健侧伪刺激+CIMT	4周	QUEST	9

注: a、b: 同一作者发表的不同文献; T: 观察组; C: 对照组; HF-rTMS: high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, 高频重复经颅磁刺激; CIMT: constraint-induced movement therapy, 强制诱导限制疗法; MA: Melbourne Assessment of Unilateral Upper Limb Function, 墨尔本单侧上肢功能评定量表; MA2: Melbourne Assessment 2, 墨尔本评估2; SCUES: Selective Control of Upper Extremity Scale, 上肢选择性运动控制量表; UEFT: Upper Extremities Functional Test, Carroll上肢功能测试量表; PDMS-2FM: Peabody Development Motor Scales-2 Fine Motor, Peabody精细运动发展量表-2; PDMS-DM: Peabody Developmental Motor Scale-Gross, Peabody粗大运动功能量表; FMA: Fugl-Meyer Motor Function Assessment Scale, Fugl-Meyer运动功能评估量表; GRS: Global Rating Scale, 手功能整体评价量表; QUEST: Quality of Upper Extremity Skills Test, 上肢技能素质测验。

表2 rTMS操作及参数设置
Table 2. rTMS operation and parameter settings

作者	年份	刺激方式	刺激部位	刺激频率	刺激强度	脉冲数	治疗时间
张杨萍(a) ^[7]	2018	健侧低频； 患侧高频	脑半球皮质 运动区	低频：1 Hz； 高频：5 Hz	90%MT，以连续10次刺激中，至少5次测得MEP≥50 μV的 刺激强度为阈值	1 200脉冲	20分钟/次，15天/疗程， 间歇5天
李海峰 ^[8]	2016	健侧低频	脑半球皮质 运动区	低频：1 Hz	未提及	1 000脉冲/序列、9序列/d、 序列间隔2 s	20分钟/次，14天/疗程， 共2个疗程，间歇2天
吴野 ^[9]	2019	健侧低频； 患侧高频	M1	低频：1 Hz； 高频：5 Hz	以连续10次刺激中，至少5次测得 MEP≥50 μV的 刺激强度为阈值	连续刺激80串	20分钟/次，刺激时间12 s， 20天/疗程，间歇10 天，共4个疗程
张杨萍(b) ^[10]	2018	健侧低频； 患侧高频	脑半球皮质 运动区	低频：1 Hz； 高频：5 Hz	90%MT	连续刺激200串	刺激时间2 s，间歇时间1 s。 15天/疗程，共3个 疗程，间歇5天
宋钰娟 ^[11]	2019	健侧低频； 患侧高频	脑半球皮质 运动区	低频：1 Hz； 高频：5 Hz	90%MT，以连续10次刺激中，至少5次 测得MEP>50 μV的 刺激强度为阈值	连续刺激200串	刺激时间2 s，间歇1 s。 10分钟/天，5天/疗程， 共3个疗程，间歇5天
梁冠军 ^[12]	2020	健侧低频	脑半球皮质 运动区	低频：1 Hz	未提及	未提及	20分钟/次，每周5次
王敏 ^[13]	2019	健侧低频； 患侧高频	M1	低频：1 Hz； 高频：7 Hz	100%MT	连续刺激80串	刺激时间2 s，间歇13 s， 20分钟/次。10次/疗 程，间歇10天，共5个疗程
朱青 ^[14]	2022	健侧低频	M1	低频：1 Hz	100%MT	连续刺激80串	刺激时间为2 s，重复个数为80次， 20分钟/次
Kirton(a) ^[15]	2016	健侧低频	M1	低频：1 Hz	90% rMT	1 200脉冲	20分钟/天，连续10天
Kuo ^[16]	2018	健侧低频	M1	低频：1 Hz	90% rMT	未提及	20分钟/天
Gillick ^[17]	2014	健侧低频+ 高频启动	M1	低频：1 Hz； 高频：6 Hz	90% rMT	600脉冲	20分钟/天，连续5天， 间歇1天
Wu ^[18]	2022	健侧低频	M1	低频：1 Hz	90%rMT，至少5次测得MEP>50 μV 的 刺激强度为阈值	1 200脉冲	20分钟/天，连续10天
Kirton(b) ^[19]	2008	健侧低频	M1	低频：1 Hz	100% rMT	1 200脉冲	20分钟/天，连续8天
Rieh ^[20]	2016	健侧低频+ 高频启动	M1	低频：1 Hz； 高频：6 Hz	未提及	未提及	未提及
Gupta ^[21]	2023	健侧低频+ 高频启动	M1	低频：1 Hz； 高频：6 Hz	90%rMT	600脉冲	20分钟/天

注：MT：motor threshold；MEP：motor evoked potential，运动诱发电位；rMT：resting motor threshold，静息运动阈值。

2.4 LF-rTMS对痉挛型偏瘫患儿康复疗效的Meta分析结果

2.4.1 对粗大运动功能的影响

3 项研究将 GMFM-88-D 区作为结局指标, 共 154 名痉挛型偏瘫患儿, 结果间存在异质性 ($I^2=18\%$, $P=0.29$), 保守选用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示, 观察组 GMFM-88-D 区与对照组存在显著差异 [MD=1.68, 95%CI (1.15, 2.20), $P < 0.001$]。根据刺激方式进行亚组分析, 1 项研究单独使用健侧 LF-rTMS, 结果显示观察组与对照组 GMFM-88-D 区存在统计学差异 [MD=1.13, 95%CI (0.24, 2.02), $P=0.01$]; 2 项研究进行健侧 LF-rTMS 联合患侧 HF-rTMS, 结果显示观察组与对照组 GMFM-88-D 区存在显著统计学差异 [MD=1.92, 95%CI

(1.37, 2.46), $P < 0.001$], 见图 2。

3 项研究将 GMFM-88-E 区作为结局指标, 共 154 名痉挛型偏瘫患儿, 结果间存在异质性 ($I^2=17\%$, $P=0.30$), 保守选用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示观察组 GMFM-88-E 区与对照组差异存在统计学意义 [MD=1.96, 95%CI (1.36, 2.56), $P < 0.001$]。根据刺激方式进行亚组分析, 1 项研究单独使用健侧 LF-rTMS, 结果显示观察组与对照组 GMFM-88-E 区存在统计学差异 [MD=1.40, 95%CI (0.47, 2.33), $P=0.003$]; 2 项研究进行健侧 LF-rTMS 联合患侧 HF-rTMS, 结果显示观察组与对照组 GMFM-88-E 区存在显著差异 [MD=2.35, 95%CI (1.57, 3.14), $P < 0.001$], 见图 3。

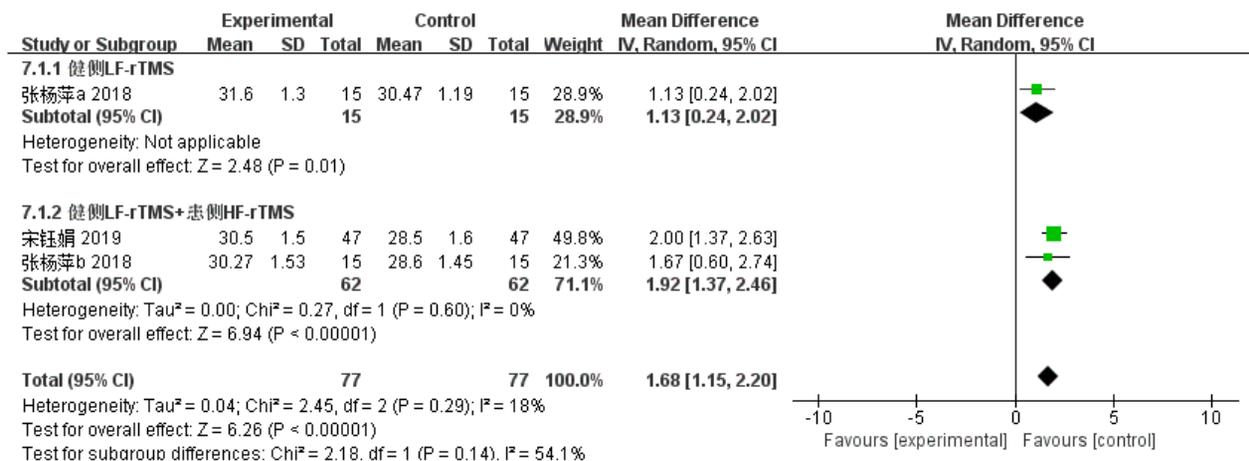


图2 GMFM-88-D区的Meta分析结果

Figure 2. Results of Meta-analysis of GMFM-88-D region

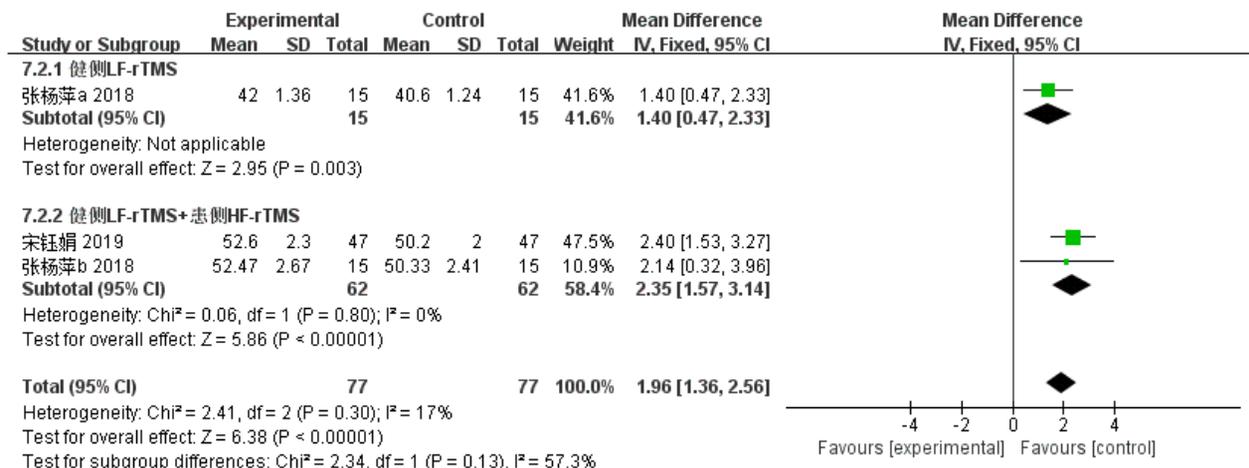


图3 GMFM-88-E区的Meta分析结果

Figure 3. Results of Meta-analysis of GMFM-88-E region

2.4.2 对精细运动功能的影响

2 项研究将 FMFM 评分作为结局指标，观察组均使用健侧 LF-rTMS，共 60 名痉挛型偏瘫患儿，结果间异质性显著 ($I^2=71\%$, $P=0.06$)，选用随机效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，观察组 FMFM 评分与对照组差异无统计学意义 [MD=8.38, 95%CI (-10.55, 27.32)], $P=0.39$]，见图 4。

3 项研究将 FMFM-B 区、C 区和 D 区作为结局指标，观察组均为健侧 LF-rTMS 联合患侧 HF-

rTMS，对照组为患侧 HE-rTMS 联合健侧伪刺激，共 151 名痉挛型偏瘫患儿，结果间显示具有同质性 ($I^2=0\%$, $P=0.75$)，选用固定效应模型进行分析。Meta 分析结果显示，观察组与对照组的 FMFM-B 区 [MD=1.50, 95%CI (1.04, 1.95)], $P < 0.001$]、C 区 [MD=1.57, 95%CI (1.14, 2.00)], $P < 0.001$]、D 区均存在显著差异 [MD=1.58, 95%CI (1.25, 1.92)], $P < 0.001$]，见图 5-7。

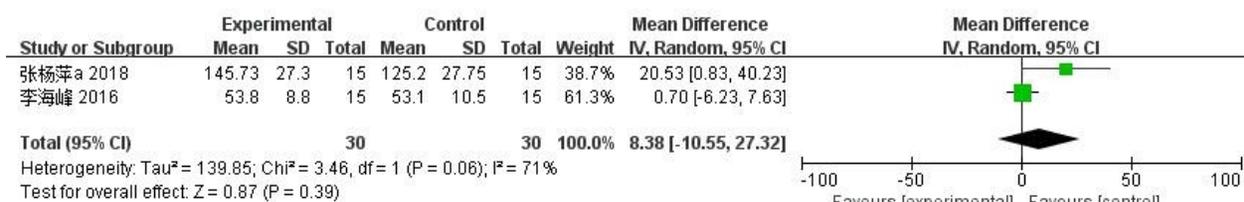


图4 FMFM评分的Meta分析结果

Figure 4. Results of Meta-analysis of FMFM scores

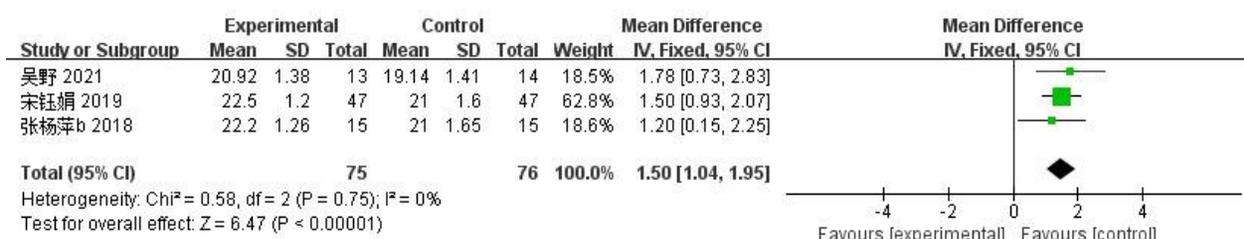


图5 FMFM-C区的Meta分析结果

Figure 5. Results of Meta-analysis of FMFM-C region

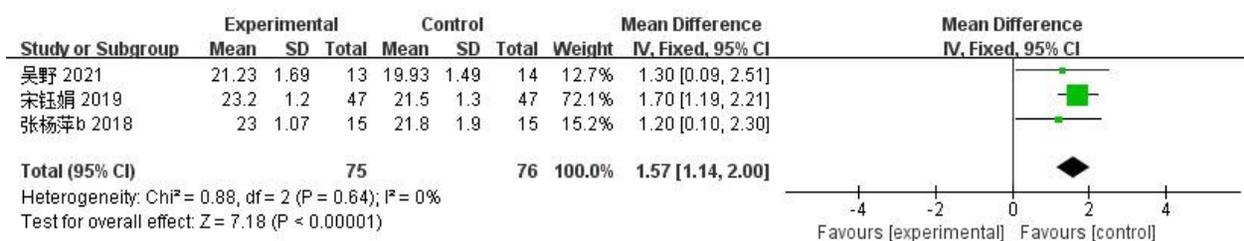


图6 FMFM-D区的Meta分析结果

Figure 6. Results of Meta-analysis of FMFM-D region

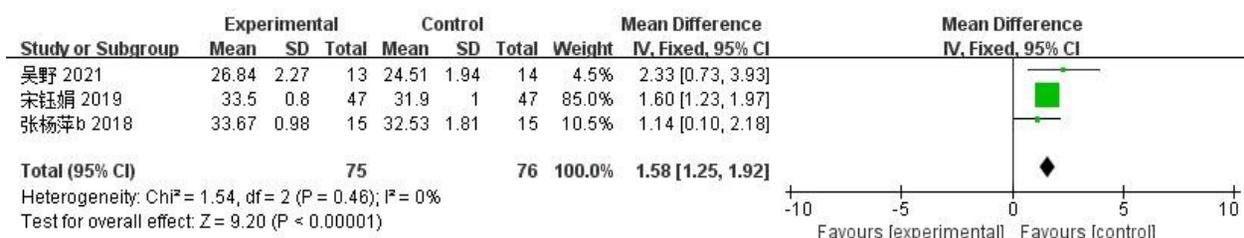


图7 FMFM-E区的Meta分析结果

Figure 7. Results of Meta-analysis of FMFM-E region

3 讨论

本研究共纳入 15 篇文献, 尽管国内外使用的评估量表差异较大, 但均报道了 LF-rTMS 对痉挛型偏瘫的上肢功能有一定的改善效果。其中, 国外 4 篇文献将 AHA 评分和 COPM 评分作为结局指标, 3 项研究将 MA 评分作为结局指标, 均表明 LF-rTMS 可改善上肢功能。最近一项非侵入性脑刺激相关的 Meta 分析纳入 Kirton(a) 等^[15]和 Gillick 等^[17]研究, 对 AHA 评分和 COPM 评分合并进行分析, 结果显示观察组与对照组的评分具有统计学差异, 且 Kirton(a) 等^[15]和 Kirton(b) 等^[19]的合并 MA 评分在两组之间也存在显著差异^[22]。因此, LF-rTMS 可改善痉挛型偏瘫儿童的上肢功能。

对纳入研究系统回顾发现, rTMS 刺激方式包括双侧刺激和单侧刺激, 国内研究多以双侧刺激为主, 国外研究仅选择单侧刺激。3 项国外研究的单侧刺激方式为 HF-rTMS 应用 10 分钟进行启动, 继而应用 LF-rTMS 进行 10 分钟治疗, 但出现了头痛和癫痫发作的并发症, 可能是由于健侧 HF-rTMS 启动诱导产生。各研究刺激部位选择 M1 区, 启动方式以连续 10 次刺激中至少 5 次测得 MEP > 50 μ V 的刺激强度为阈值, 强度选择以 90%rMT 为主, 脉冲数以 1 200 居多, 治疗时间国外研究多选择 20 分钟/天、5~10 天/疗程, 以 10 天/疗程居多; 国内研究多选择 10~20 天/疗程, 以 15 天/疗程居多。

在偏瘫患儿中, 健侧皮质投射到患侧大脑半球的持续异常, 可导致功能受限^[8]。偏瘫患儿有抑制失衡的情况, 但保留了患侧大脑半球与偏瘫手之间发育的连接性。因此, 有两条可能的途径来重新平衡大脑半球之间的相互作用, 增加患侧神经元的兴奋性: 一是, HF-rTMS 刺激患侧 M1 区, 以增强患侧皮质兴奋性; 二是, LF-rTMS 刺激健侧 M1 区, 以抑制健侧 M1 区, 减轻健侧对患侧的抑制, 相对增强患侧皮质兴奋性。本研究 Meta 分析结果显示, 健侧 LF-rTMS 联合患侧 HF-rTMS 可显著改善痉挛型偏瘫患儿的站立能力、走跑跳能力, 以及上肢关节活动能力、抓握能力和操作能力。亚组分析结果显示, 健侧 LF-rTMS 联合患侧 HF-rTMS 亚组在 D 区和 E 区的 *P* 值小于单独使用健侧 LF-rTMS, 由此可推测双侧刺激比单侧刺激更能改善痉挛型偏瘫患儿的粗大运动功能, 提高其生活能力。

随着 TMS 研究的深入, 越来越多的研究开始

将 rTMS 与其他治疗方法联合使用。本研究纳入的文献中, 除常规康复治疗外, 共有 9 项研究纳入了其他治疗方法, 其中, 6 项研究联合了 CIMT、1 项研究联合了目标导向性上肢强化训练、2 项研究联合了生物反馈训练, 均报道 rTMS 联合其他治疗对痉挛型偏瘫患儿的上肢运动功能有一定的康复治疗效果。CIMT 可在治疗过程中抑制功能较好的肢体, 并对功能较差的肢体进行任务训练以改善患侧肢体功能^[9]。越来越多的证据表明 CIMT 对痉挛型偏瘫患儿有一定的康复治疗效果, 可以促进神经重塑, 从而改善运动功能^[10]。Lefucheur 等研究表明, 鉴于 rTMS 通过强大的短磁脉冲使神经元去极化, 旨在抑制或促进取决于电极极性的皮质兴奋性, 它可能弥补 CIMT 的缺点^[23]。Kirton 等研究表明, 在治疗 6 个月后, LF-rTMS 联合 CIMT 组的 AHA 评分和 COPM 评分优于 LF-rTMS 组和 CIMT 组, 添加任何干预措施可使 AHA 评分改善的机会增加一倍左右^[15]。因此, 行为和电生理干预的协同应用会进一步提高患儿的上肢运动能力。

痉挛是由于中枢损伤引起的牵张反射亢进, 肌肉紧张性增高而引起的运动障碍, 可引起肌肉骨骼系统的疼痛、挛缩及半脱位, 是导致痉挛型偏瘫患儿日常生活能力恶化的重要因素^[12]。目前, 国内多项研究均表明选择 HF-rTMS 是改善痉挛的最佳方式, 其原理可能是 HF-rTMS 通过刺激患侧运动皮质, 增加其兴奋性, 并抑制皮质脊髓束的兴奋性, 从而减少 γ 和 α 神经元的过度活跃, 进而改善痉挛^[2, 4]。本文共两项研究报道了 rTMS 对上肢 MAS 评分的改善情况, 张杨萍等研究表明 HF-rTMS 和 LF-rTMS 均可改善上肢痉挛功能, 组间无显著统计学差异^[7]; Wu 等研究表明 LF-rTMS 对上肢痉挛无明显的改善效果^[18]。因此, 对于 LF-rTMS 对偏瘫患儿痉挛的影响有待进一步研究。

本研究存在以下不足: 第一, 纳入分析的样本量较少, 年龄跨度大, 使用的型号不统一, 刺激频率和强度等参数不同, 主观评估量表各异, 缺乏客观的评价标准; 第二, 存在选择偏倚风险, 仅纳入了中英文文献, 仅在选定的数据库检索, 可能存在未检索到的文献; 第三, 本研究纳入的文献中, 仅有 6 项研究报道了在 rTMS 治疗过程中是否发生过不良反应, 其中有 3 项报道了在 rTMS 治疗期间发生过不良反应, 但其他研究的不良反应发生情况未知; 第四, 通过邮件的形式联系作者, 但部分作者

未回复, 因此无法获取纳入的国外文献相关结局指标数据, 在本研究中仅进行系统评价。

综上, LF-rTMS 对痉挛型偏瘫患儿的粗大运动功能和上肢运动功能均有一定的改善效果, 双侧刺激对粗大运动功能的改善效果更佳。LF-rTMS 联合其他疗法, 尤其是 CIMT, 对上肢功能的改善效果更佳。LF-rTMS 对痉挛的影响还需进一步研究证明, 健侧应用 HF-rTMS 可能会导致不良反应发生。

参考文献

- 1 中国康复医学会儿童康复专业委员会, 中国残疾人康复协会小儿脑性瘫痪康复专业委员会, 中国医师协会康复医师分会儿童康复专业委员会, 等. 中国脑性瘫痪康复指南(2022)第一章: 概论 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(12): 887-892. [Chinese Association of Rehabilitation Medicine Pediatric Rehabilitation Committee, Chinese Association of Rehabilitation of Disabled Persons Rehabilitation Committee for Cerebral Palsy, Chinese Medical Doctor Association Pediatric Rehabilitation Committee, et al. Chinese rehabilitation guidelines for cerebral palsy (2022) part 1: overview[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2022, 37(12): 887-892.] DOI: [10.3760/cma.j.cn101070-20220505-00500](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn101070-20220505-00500).
- 2 李佳敏, 徐纯鑫, 陈岑, 等. 经颅磁刺激在脑性瘫痪儿童运动功能障碍康复中的应用研究进展 [J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37(3): 416-420. [Li JM, Xu CX, Chen C, et al. Application of transcranial magnetic stimulation in the rehabilitation of motor dysfunction in children with cerebral palsy[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2022, 37(3): 416-420.] DOI: [10.3969/j.issn.1001-1242.2022.03.024](https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1242.2022.03.024).
- 3 Nardone R, Sebastianelli L, Ferrazzoli D, et al. Brain functional reorganization in children with hemiplegic cerebral palsy: assessment with TMS and therapeutic perspectives[J]. Neurophysiol Clin, 2021, 51(5): 391-408. DOI: [10.1016/j.neucli.2021.09.002](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2021.09.002).
- 4 中华医学会儿科学分会康复学组, 中国康复医学会物理治疗专委会. 儿童脑性瘫痪经颅磁刺激治疗专家共识 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2022, 37(5): 333-337. [The Subspecialty Group of Rehabilitation, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association, Physical Therapy Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine. Expert consensus on transcranial magnetic stimulation therapy for children with cerebral palsy[J]. Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics, 2022, 37(5): 333-337.] DOI: [10.3760/cma.i.cn101070-20220113-00050](https://doi.org/10.3760/cma.i.cn101070-20220113-00050).
- 5 Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[M]. Version 5.1.0. New Jersey: John Wiley & Sons, 2011: 4.
- 6 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. DOI: [10.1093/ptj/83.8.713](https://doi.org/10.1093/ptj/83.8.713).
- 7 张杨萍. 不同频率重复经颅磁刺激对痉挛型偏瘫脑瘫患儿运动功能影响的研究 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2018. [Zhang YP. Research on the effect of different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function of children with spastic hemiplegic cerebral palsy[D]. Jiamusi: Jiamusi University, 2018.] <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?dbname=CMFD201901&filename=1018876842.nh>.
- 8 李海峰, 尹宏伟, 邹艳, 等. 重复经颅磁刺激对痉挛型偏瘫脑瘫患儿肢体运动功能的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(6): 433-435. [Li HF, Yin HW, Zou Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on limb motor function in children with spastic hemiplegic cerebral palsy[J]. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2016, 38(6): 433-435.] DOI: [10.3760/cma.i.issn.0254-1424.2016.06.009](https://doi.org/10.3760/cma.i.issn.0254-1424.2016.06.009).
- 9 吴野, 巩尊科, 李新剑, 等. 不同模式经颅磁刺激对痉挛型偏瘫脑性瘫痪患儿上肢运动功能的影响 [J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(11): 1368-1370. [Wu Y, Gong ZK, Li XJ, et al. Effects of different modes of transcranial magnetic stimulation on upper limb motor function in children with spastic hemiplegic cerebral palsy[J]. Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2019, 34(11): 1368-1370.] DOI: [10.3969/j.issn1001-1242.2019.11.021](https://doi.org/10.3969/j.issn1001-1242.2019.11.021).
- 10 张杨萍, 张丽华, 李雪梅, 等. 双侧与单侧重复经颅磁刺激对痉挛型偏瘫脑瘫患儿运动功能影响的对比研究 [J]. 中国儿童保健杂志, 2018, 26(5): 533-536. [Zhang YP, Zhang LH, Li XM, et al. Comparative study on the effect of bilateral and unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function of children with spastic hemiplegia cerebral palsy[J]. Chinese Journal of Child Health Care, 2018, 26(5): 533-536.] DOI: [10.11852/zgetbjzz2018-26-05-19](https://doi.org/10.11852/zgetbjzz2018-26-05-19).

- 11 宋钰娟, 朱敏杰. 探讨高频结合低频重复经颅磁刺激对痉挛型偏瘫脑瘫患儿运动功能的影响 [J]. 四川解剖学杂志, 2019, 27(4): 54–55. [Song YJ, Zhu MJ. Exploring the effects of high-frequency combined with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in children with spastic hemiplegic cerebral palsy[J]. Sichuan Journal of Anatomy, 2019, 27(4): 54–55.] DOI: 10.3969/j.issn.1005-1457.2019.04.026.
- 12 梁冠军, 顾琴, 李明娣, 等. 重复经颅磁刺激联合强制性诱导疗法对偏瘫型脑瘫患儿上肢功能的影响 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(6): 515–518. [Liang GJ, Gu Q, Li MD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation can improve the effectiveness of constraint-induced movement therapy for hemiplegic children with cerebral palsy[J]. Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation, 2020, 42(6): 515–518.] DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.06.007.
- 13 王敏, 李新剑, 郑雪芝, 等. 低频 rTMS 联合生物反馈疗法对偏瘫型脑瘫患儿大脑皮质运动区兴奋性及上肢运动功能的改善作用 [J]. 山东医药, 2019, 59(30): 57–59. [Wang M, Li XJ, Zheng XZ, et al. Improvement effects of low-frequency rTMS combined with biofeedback therapy on the excitability of cortical motor areas and upper limb motor function in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. Shandong Medicine Journal, 2019, 59(30): 57–59.] DOI: 10.3969/j.issn.1002-266x.2019.30.016.
- 14 朱青, 吕露芬, 门爽. rTMS 联合生物反馈疗法对偏瘫型脑瘫患儿上肢运动功能的影响 [J]. 甘肃医药, 2022, 41(11): 995–997. [Zhu Q, Lyu LF, Men S. Effect of rTMS combined with biofeedback therapy on upper limb motor function in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. Gansu Medical Journal, 2022, 41(11): 995–997.] DOI: 10.15975/j.cnki.gsyy.2022.11.028.
- 15 Kirton A, Andersen J, Herrero M, et al. Brain stimulation and constraint for perinatal stroke hemiparesis: the PLASTIC CHAMPS trial[J]. Neurology, 2016, 86(18): 1659–1667. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002646.
- 16 Kuo HC, Zewdie E, Ciecanski P, et al. Intervention-induced motor cortex plasticity in hemiparetic children with perinatal stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2018, 32(11): 941–952. DOI: 10.1177/1545968318801546.
- 17 Gillick BT, Krach LE, Feyma T, et al. Primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and constraint-induced movement therapy in pediatric hemiparesis: a randomized controlled trial[J]. Dev Med Child Neurol, 2014, 56(1): 44–52. DOI: 10.1111/dmcn.12243.
- 18 Wu Q, Peng T, Liu L, et al. The effect of constraint-induced movement therapy combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function in preschool children with unilateral cerebral palsy: a randomized controlled preliminary study[J]. Front Behav Neurosci, 2022, 16: 876567. DOI: 10.3389/fnbeh.2022.876567.
- 19 Kirton A, Chen R, Friefeld S, et al. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(6): 507–513. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70096-6.
- 20 Rich TL, Menk J, Krach LE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation/behavioral intervention clinical trial: long-term follow-up of outcomes in congenital hemiparesis[J]. J Child Adolesc Psychopharmacol, 2016, 26(7): 598–605. DOI: 10.1089/cap.2015.0157.
- 21 Gupta J, Gulati S, Singh UP, et al. Brain stimulation and constraint induced movement therapy in children with unilateral cerebral palsy: a randomized controlled trial[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2023, 37(5): 266–276. DOI: 10.1177/15459683231174222.
- 22 Elbanna ST, Elshennawy S, Ayad MN. Noninvasive brain stimulation for rehabilitation of pediatric motor disorders following brain injury: systematic review of randomized controlled trials[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2019, 100(10): 1945–1963. DOI: 10.1016/j.apmr.2019.04.009.
- 23 Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(11): 2150–2206. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.

收稿日期: 2023 年 08 月 06 日 修回日期: 2023 年 10 月 10 日

本文编辑: 张苗 黄笛

引用本文: 刘梦云, 庞伟, 李鑫, 等. 低频重复经颅磁刺激在痉挛型偏瘫患儿中应用效果的系统评价与 Meta 分析 [J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(10): 768–778. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202308031
Liu MY, Pang W, Li X, et al. Effectiveness of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with spastic hemiplegia: a systematic review and Meta-analysis [J]. Journal of Mathematical Medicine, 2023, 36(10): 768–778. DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202308031