

高频重复经颅磁刺激治疗不完全性脊髓损伤后运动障碍疗效的 Meta 分析

高正超, 牛斌斌, 顾梦超, 李宇欢, 刘俭涛, 王一斌, 贺西京
(西安交通大学第二附属医院骨科, 陕西 西安 710004)

【摘要】 目的: 系统评价高频重复经颅磁刺激(HF rTMS)治疗不完全性脊髓损伤患者运动障碍的临床疗效。方法: 计算机检索 2016 年 10 月前 PubMed、Google scholar、Cochrane library、Clinical trial、Medline、Web of science、中国知网(CNKI)、维普(VIP)和万方数据库(Wanfang database), 查找有关经颅磁刺激治疗脊髓损伤患者运动障碍的随机对照试验(RCT), 由 2 位评价员依据纳入与排除标准分别进行文献筛选、数据提取和评价纳入研究的方法学质量后, 通过 Cochrane 协作网 RevMan 5.2 软件对治疗后的 ASIA 运动总评分、ASIA 下肢运动评分(LEMS)、改良 Ashworth 量表(MAS)、10 m 步行速度(10MWT)和脊髓损伤步行指数 II(WISCI II)进行 Meta 分析。结果: 最终共纳入 5 个 RCT 研究, 103 例不完全性脊髓损伤患者, 61 例接受 HF rTMS 治疗和常规物理康复治疗(试验组), 51 例接受常规物理康复治疗(对照组)。Meta 分析结果显示: 经 HF rTMS 治疗后, 两组患者 ASIA 运动总评分、LEMS 以及 10MWT 的评分差异具有统计学意义(检验结果分别为 $Z=2.96, P=0.003$; $Z=3.04, P=0.002$; $Z=2.16, P=0.03$); 当刺激下肢运动皮质区时, 两组患者的 MAS 评分差异有统计学意义($Z=2.79, P=0.005$); 而当刺激头顶正中位置时, 两组患者的 MAS 评分差异无统计学意义($Z=0.09, P=0.93$); 两组患者的 WISCI II 评分差异无统计学意义($Z=0.90, P=0.37$)。结论: HF rTMS 能够提高不完全性脊髓损伤患者的运动评分, 改善患者下肢的痉挛状态, 提高患者的运动能力。

【关键词】 脊髓损伤; 重复经颅磁刺激; 运动障碍; Meta 分析

DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2018.01.009

Clinical effects of high frequency repeated transcranial magnetic stimulation therapy on dyskinesia in patients with incomplete spinal cord injury: a Meta-analysis GAO Zheng-chao, NIU Bin-bin, GU Meng-chao, LI Yu-huan, LIU Jian-tao, WANG Yi-bin, and HE Xi-jing. Department of Orthopaedics, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China

ABSTRACT Objective: To systematically evaluate the clinical effect of high frequency repeated transcranial magnetic stimulation (HF rTMS) therapy on dyskinesia in patients with incomplete spinal cord injury. **Methods:** Randomized controlled trials (RCTs) about HF rTMS therapy on patients with motor incomplete spinal cord injury were searched electronically in PubMed, Google scholar, Cochrane library, Clinical trial, Medline, Web of science, CNKI, VIP, and Wanfang database before October 2016. Two reviewers independently screened the literatures according to the inclusion and exclusion criteria, as well as extracted the data and assessed the methodological quality. The observed outcomes included ASIA motor score, ASIA lower extremities motor score (LEMS), Modified Ashworth score (MAS), Ten-meter walking test (10MWT) and Walking index for SCI II (WISCI II), and the outcomes were analyzed using RevMan5.2 software provided by the Cochrane information management system. **Results:** Five RCTs involved 103 patients were included, and 61 patients (experimental group) accepted real rTMS and physical rehabilitation care for SCI, 51 patients (control group) accepted only physical rehabilitation care. There were significant differences in ASIA motor score, LEMS and 10MWT between two groups after HF rTMS therapy (statistics were $Z=2.96, P=0.003$; $Z=3.04, P=0.002$; $Z=2.16, P=0.03$; respectively). When stimulating the leg motor cortex, there was significant difference in MAS between two groups ($Z=2.79, P=0.005$), and when stimulating the vertex, there was no significant difference ($Z=0.09, P=0.93$). There was no significant difference in WISCI II score after HF rTMS therapy between two groups ($Z=0.90, P=0.37$). **Conclusion:** HF rTMS can raise motor score in patients with incomplete spinal cord injury, improve the spasticity of the lower extremities, and increase the motor ability.

KEYWORDS Spinal cord injury; Repeated transcranial magnetic stimulation; Dyskinesia; Meta-analysis

Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2018, 31(1): 47-55 www.zggszz.com

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 81571209)

Fund program: National Nature Science Foundation of China (No. 81571209)

通讯作者: 贺西京 E-mail: xijing_h@vip.tom.com

Corresponding author: HE Xi-jing E-mail: xijing_h@vip.tom.com

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是由一系列内外因素所造成的骨科及神经科学领域严重的致残性疾病^[1],各国文献报道的年发病率为(10.4~83)/100万,且呈逐年增高的趋势,超过 1/3 的患者出现四肢瘫,超过半数的患者诊断为完全性脊髓损伤^[2-3]。运动障碍是脊髓损伤后最常见的并发症,严重影响患者的生活质量,促进运动功能的恢复是脊髓损伤患者康复治疗的最重要目标。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种非侵入性、无痛性脑刺激技术,自 Barker 等^[4]发明以来,在神经系统疾病治疗方面有着广泛的应用,其原理是通过变化的磁场刺激大脑皮质在局部产生感应电流来调节皮质和皮质下神经的兴奋性,进而产生治疗效应,其操作简单,并且可根据不同的病种选用合适的刺激频率。重复经颅磁刺激(repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS)的原理与 TMS 的原理相同,不同的是 rTMS 对大脑皮质、皮质脊髓束以及脊髓的兴奋性可产生长时程的调节,可显著促进不完全性脊髓损伤患者的感觉、运动及自主神经功能的恢复^[5-7]。研究发现低频磁刺激(<1 Hz)对大脑皮质、皮质脊髓束以及脊髓的兴奋性产生抑制作用^[8],而高频磁刺激(≥ 5 Hz)对神经结构具有易化作用,可提高大脑皮质的兴奋性^[9],在治疗脊髓损伤后运动障碍时,正是利用高频磁刺激具有提高大脑皮质兴奋性的特点。目前,关于高频重复经颅磁刺激(high frequency rTMS, HF rTMS)治疗不完全性脊髓损伤的研究颇多,在治疗不完全性脊髓损伤患者运动障碍方面,由于研究设计存在较大的差异以及评价指标繁多,以某一篇文章的有效或某一个评价指标的改善来说明 HF rTMS 治疗不完全性脊髓损伤后运动障碍是有效的,结果难以让人信服,同时众多的研究结果也不尽一致。故本研究通过 Meta 分析将同类多项独立研究结果进行系统、定量、综合分析,以期评价高频重复经颅磁刺激治疗不完全性脊髓损伤后运动障碍的临床疗效,为临床应用提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源及检索策略

计算机分别检索美国国立医学图书馆(PubMed)、谷歌学术搜索(Google Scholar)、Cochrane Library、Clinical Trial、Medline、Web of Science、中国知网(CNKI)、维普(VIP)和万方数据库(Wanfang Data)等国内外知名数据库在 2016 年 10 月之前发表的有关高频重复经颅磁刺激治疗不完全性脊髓损伤患者运动障碍的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),中英文检索词分别为:经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS),重复经颅磁刺激(re-

peated transcranial magnetic stimulation, rTMS), 不完全性脊髓损伤(incomplete spinal cord injury, iSCI), 随机对照试验(randomized controlled trial, RCT), 语种为中文和英文,根据各个数据库的特点采用主题词结合自由词的检索策略。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)研究对象:为临床诊断明确的不完全性脊髓损伤患者,按 ASIA(American spinal cord injury association)分级 C 级或者 D 级^[10],且病程<12 个月;(2)研究设计类型:为临床对照研究,研究分组中设有实验组与对照组,包括 RCT 和交叉设计实验;(3)干预措施:试验组接受 HF rTMS(≥ 5 Hz)治疗和常规康复治疗,对照组仅接受常规康复治疗;(4)研究数据:包括试验组与对照组的病例数,以及以下至少 1 项数据:ASIA 运动总评分^[10]、ASIA 下肢运动评分(LEMS)^[10]、改良 Ashworth 量表(MAS)评分^[11]、10 m 步行速度(10MWT)^[12]和脊髓损伤步行指数 II(WISCI II)^[13]。

1.2.2 排除标准 (1)重复发表的临床研究;(2)原始数据残缺,且与作者联系后仍无法获得者;(3)实验组同时接受其他刺激,如直流电刺激。

1.3 文献筛选与质量评价

由 2 位评价者分别按纳入与排除标准筛选文献,首先阅读文献标题和摘要,符合纳入标准者再进一步阅读全文,再按纳入标准决定是否最终纳入 Meta 分析。如意见不一致,则咨询第 3 作者以谈论解决。

最终纳入 Meta 分析的文献采用 Cochrane 系统评价员手册推荐的偏倚风险评估工具^[14],从:(1)随机序列的产生(选择性偏倚);(2)分配隐藏(选择偏倚);(3)所有研究参与者和人员采用盲法(执行偏倚);(4)结局测量的盲法(观察偏倚);(5)结局数据的完整性(失访偏倚);(6)选择性报告研究结果(报告偏倚);(7)其他偏倚等 7 个方面进行方法学质量评估。

1.4 数据提取

对符合纳入标准的临床研究,由 2 位评价员独立进行数据提取,包括:(1)纳入文献的基本信息;(2)研究质量评价相关要素,包括随机方法、盲法等;(3)试验组与对照组患者的基本情况;(5)干预措施的相关参数;(6)结局指标:ASIA 运动总评分、ASIA 下肢运动评分(LEMS)、改良 Ashworth 量表(MAS)评分、10 m 步行速度(10 MWT)、脊髓损伤步行指数 II(WISCI II)。

1.5 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.2 软件

进行数据处理。纳入文献的异质性检验采用 χ^2 检验, 计算加权均数差 (WMD) 和 95% 可信区间 (95%CI); 根据检验结果选择相应效应模型分析并计算合并效应, 具有统计学异质性时 ($P \leq 0.05, I^2 > 50.000\%$) 采用随机效应模型进行分析, 反之 ($P > 0.05, I^2 \leq 50.000\%$) 进行固定效应模型分析, 并作出合理的解释。

2 结果

2.1 文献检索结果

经计算机初检共 572 篇文章, 其中英文文献 546 篇, 中文文献 26 篇。经筛选后最终纳入符合要求的文献共 5 篇 RCT^[15-19], 其中 2 篇为中文文献, 共 103 例不完全性脊髓损伤患者, 治疗组 61 例, 对照组 51 例。文献筛选流程及结果见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征与质量评价

对纳入文献的基本特征进行总结, 所纳入的文献时间为 2009 年 11 月^[15]至 2016 年 7 月^[19]。纳入文献的基本特征见表 1。研究对象的具体干预措施及其参数、结局测量见表 2。根据 Cochrane 偏倚风险评估工具, 对纳入的文献进行方法学质量评估, 纳入的 5 项研究^[15-19]均采用了随机分组的方法, 其中有 2 项研究^[15,18]采用了随机数字表法产生随机序列, 另外 3 项研究^[16-17,19]虽然也是随机分组, 但未具体阐明所采用的方法。5 项研究均未对分配隐藏进行说明。有 3 项研究^[16-17,19]采用了双盲, 即受试者和观察者 (除磁刺激实施者) 均不知分组情况及受试者接受的处置措施, 1 项研究^[18]未明确说明是否采用盲法, 1 项研究^[15]未采用盲法, 故可能会产生执行偏倚和测量偏倚, 因此判断该项研究为“High risk”的 RCT

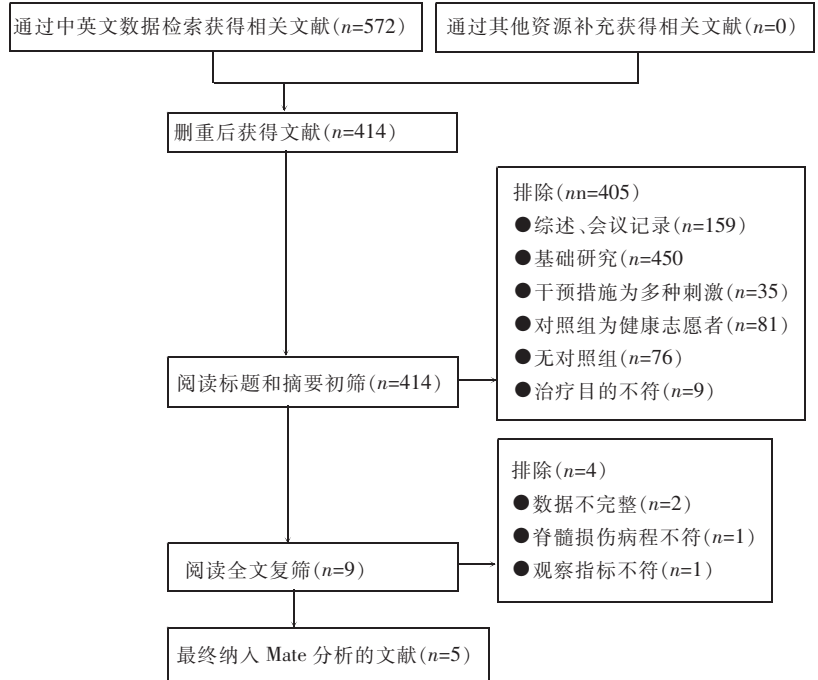


图 1 文献筛选流程和结果
Fig.1 Workflow and result of literature search

文献。1 项研究^[19]中因严重的强直和反复的泌尿道感染导致的试验组有 2 人失访, 对照组中有 1 人失访, 但两组中数据的丢失原因相似, 且丢失的例数对结果的分析未产生影响, 因此在偏倚的产生上属于低风险。综上, 根据 Cochrane Handbook 的质量评价标准, 本研究纳入的临床试验内部真实性较为可信, 数据较为真实可靠, 质量评价结果见图 2。

2.3 Meta 分析的结果

2.3.1 ASIA 运动总评分的比较 共纳入 2 篇 RCT^[15,19], 53 例患者, 采用 ASIA 运动总评分量表作为治疗结局指标的判断标准。2 篇 RCT 研究结果之间异质性检验无统计学意义 ($P=0.75, I^2=0\%$)。采用固定效应模型进行分析, 结果显示试验组与对照组 ASIA 运动总评分的差异比较有统计学意义 [$WMD=7.18, 95\%CI(2.42, 11.94), P=0.003$; 图 3]。结果表明

表 1 纳入研究的人口统计学和临床特征
Tab.1 Demographic and clinical characteristics of included studies

纳入研究	国家	例数	ASIA 分级	试验组					对照组				
				例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)	例数	性别		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	病程 ($\bar{x} \pm s$, 月)
					男	女				男	女		
潘钰等 ^[15] , 2009	中国	22	C	12	9	3	38.0±13.1	3.5±2.1	10	8	2	41.0±15.9	3.4±2.1
Kumru 等 ^[16] , 2010	西班牙	15	C 或 D	14	12	2	33.9±13.6	7.7±4.0	7	6	1	41.3±18.5	6.7±4.2
Benito 等 ^[17] , 2012	西班牙	17	D	10	8	2	32.9±15.4	8.2±3.0	10	8	2	36.5±14.0	6.8±3.4
Ellaway 等 ^[18] , 2013	中国	18	D	10	6	4	35.1±17.4	8.1±3.7	8	6	2	32.4±11.6	7.6±3.5
Kumru 等 ^[19] , 2016	西班牙	31	C 或 D	15	10	5	46.4±15.5	3.5±1.6	16	14	2	48.7±16.5	2.5±1.5

表 2 各项临床试验的临床治疗经过
Tab.2 Clinical treatment of trials included in this study

纳入研究	磁刺激频率 (Hz)	磁刺激强度	线圈中心放置的部位	干预措施		结局测量
				治疗组	对照组	
潘钰等 ^[15] ,2009	高频(10Hz)	90%RMT	Cz 部位	磁刺激+物理康复	物理康复	AISA 运动总评分, WISCI II
Kumru 等 ^[16] ,2010	高频(20Hz)	90%RMT	下肢运动皮质	磁刺激+物理康复	假刺激+物理康复	MAS
Benito 等 ^[17] ,2012	高频(20Hz)	90%RMT	下肢运动皮质	磁刺激+物理康复	假刺激+物理康复	LEMS, MAS, 10MWT, WISCI II
Ellaway 等 ^[18] ,2013	高频(5Hz)	90%RMT	Cz 部位	磁刺激+物理康复	假刺激+物理康复	LEMS, MAS, 10MWT, WISCI II, SCIM
Kumru 等 ^[19] ,2016	高频(20Hz)	90%RMT	头顶正中	磁刺激+物理康复	假刺激+物理康复	AISA 运动总评分, MAS, LEMS, 10MWT, WISCI II

注:RMT:静息运动阈值。Cz 部位:按照脑电国际 10~20 系统定位该点,体表定位为鼻根至枕外粗隆的前后连线与双耳前凹之间的左右连线在头顶的交点,位于头顶正中

Note:RMT:Resting motor threshold. Cz site:The site is defined by standard 10-20 international electrode placement system; body surface location is located in the crossing point of nasion-external occipital protuberance line and bilateral ear prefossette line, namely the center of a head

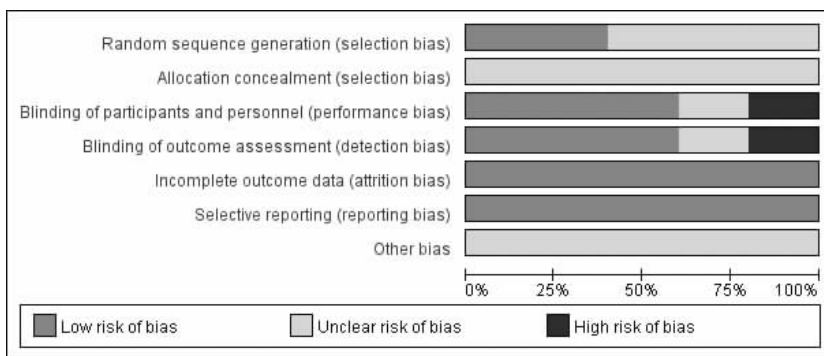


图 2 纳入研究的方法学质量评价

Fig.2 Methodological assessment of included studies

Random sequence generation (selection bias): 随机序列的产生(选择性偏倚); Allocation concealment (selection bias): 分配隐藏(选择性偏倚); Blinding of participants and personnel (performance bias): 研究参与者与人员采用盲法(执行性偏倚); Blinding of outcome assessment (detection bias): 结局测量的盲法(观察偏倚); Incomplete outcome data (attrition bias): 结局数据的完整性(失访偏倚); Selective reporting (reporting bias): 选择性报告(报告偏倚); Other bias(其他偏倚); Low risk of bias: 低风险偏倚; Unclear risk of bias: 不确定风险偏倚; High risk of bias: 高风险偏倚

高频重复经颅磁刺激治疗不完全性脊髓损伤患者运动障碍的 AISA 运动总评分优于对照组, 表明 HF rTMS 对运动障碍的治疗具有一定的疗效。

2.3.2 LEMS 评分比较 试验组与对照组的下肢运动评分(LEMS)比较见图 4; 共 3 个 RCT^[17-19], 69 例患者运用 LEMS 作为评价治疗结局指标的判

定标准。3 篇 RCT 研究结果之间异质性比较无统计学意义 ($P=0.39, I^2=0\%$)。根据固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示试验组与对照组的 LEMS 评分差异有统计学意义 [WMD = 4.40, 95% CI (1.57, 7.24), $P=0.002$]。表明高频重复经颅磁刺激可显著提高不完全性脊髓损伤患者的下肢运动评分, 改善下肢运动功能。

2.3.3 MAS 评分比较 共有 4 篇 RCT^[16-19]对 HF rTMS 治疗后 MAS 评分进行了比较, 经异质性检验, 4 项临床试验无统计学异质性 ($P=0.13, I^2=46\%$)。故采用固定效应模型进行合并效应分析, 结果显示 HF rTMS 治疗后, 试验组与对照组患者 MAS 评分差异无统计学意义 [WMD = -0.36, 95% CI (-0.77, 0.05), $P=0.09$; 图 5]。4 篇文献中, Kumru 等^[16]和 Benito 等^[17]刺激部位均为下肢运动皮质区, 而另外两篇 Ellaway 等^[18]和 Kumru 等^[19]刺激部位为头顶正中位置。对文献进一步行亚组分析, 结果发现刺激下肢运动皮质区时, 2 项临床试验无统计学异质性 ($P=0.41, I^2=$

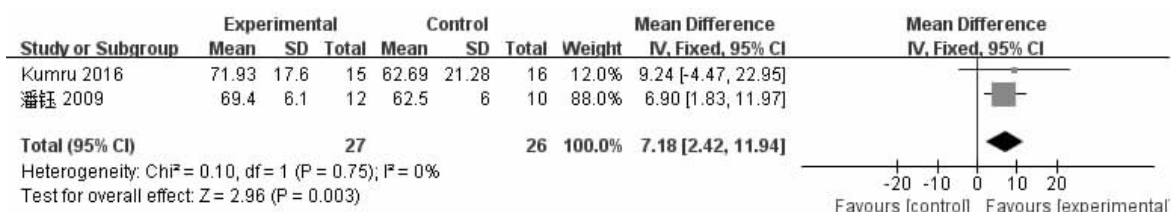


图 3 试验组与对照组 ASIA 运动总评分比较的森林图

Fig.3 Forest graph of ASIA motor score between experimental and control group

0%), 固定效应模型 Meta 分析结果显示两组患者的 MAS 评分差异有统计学意义 [WMD=-1.01, 95%CI (-1.71, -0.30), P=0.005; 图 5]。而刺激头顶正中部位时, 2 项临床试验也无统计学异质性 (P=0.92, I²=0%), 采用固定效应模型分析, 结果显示两组患者的 MAS 评分差异无统计学意义 [WMD=-0.02, 95%CI (-0.53, 0.49), P=0.93; 图 5]。

2.3.4 10MWT 的比较 有 3 项临床试验^[17-19]对 HF rTMS 治疗后两组的 10MWT 进行了比较, 共计 69 例患者, 3 项临床试验之间存在统计学异质性 (P=0.13, I²=50%)。采用固定效应模型进行合并效应分析, 结果显示两组患者的 10 m 步行速度比较差异有统计学意义 [WMD=0.09, 95%CI (0.01, 0.16), P=0.03; 图 6]。表明经高频重复经颅磁刺激治疗后, 患

者 10 m 步行速度的提高优于对照组。

2.3.5 脊髓损伤步行指数 II (WISCI II) 的比较 实验组与对照组的 WISCI II 评分比较见图 7: 共 4 项临床试验^[15, 17-19]选取 WISCI II 作为评价治疗结局指标的判定标准, 但因潘钰等^[15]的研究结果以治疗前后 WISCI II 评分的变化来呈现, 无法获得绝对值, 故该文献中的 WISCI II 评分舍弃。余下 3 项临床试验研究结果之间无统计异质性 (P=0.39, I²=0%)。故采用固定效应模型进行 Meta 分析, 结果显示两组患者的 WISCI II 评分差异无统计学意义 [WMD=-1.02, 95%CI (-3.23, 1.19), P=0.37]。

2.4 HF rTMS 治疗时的不良反应

5 篇文献均对患者在接受 HF rTMS 治疗时及治疗后出现的不良反应进行描述, 在此, 本研究对上述

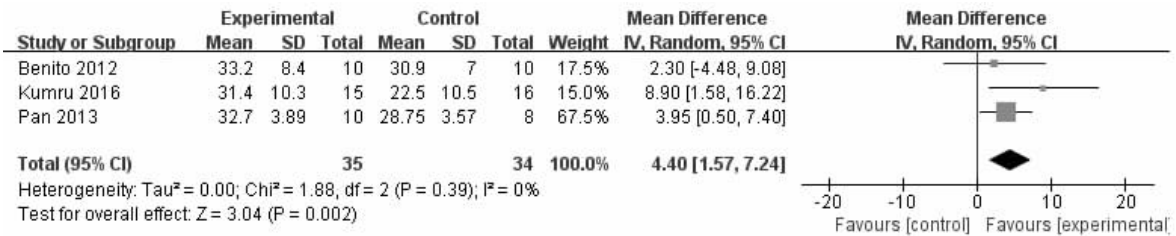


图 4 试验组与对照组 LEMS 评分比较的森林图

Fig.4 Forest graph of LEMS score between experimental and control group

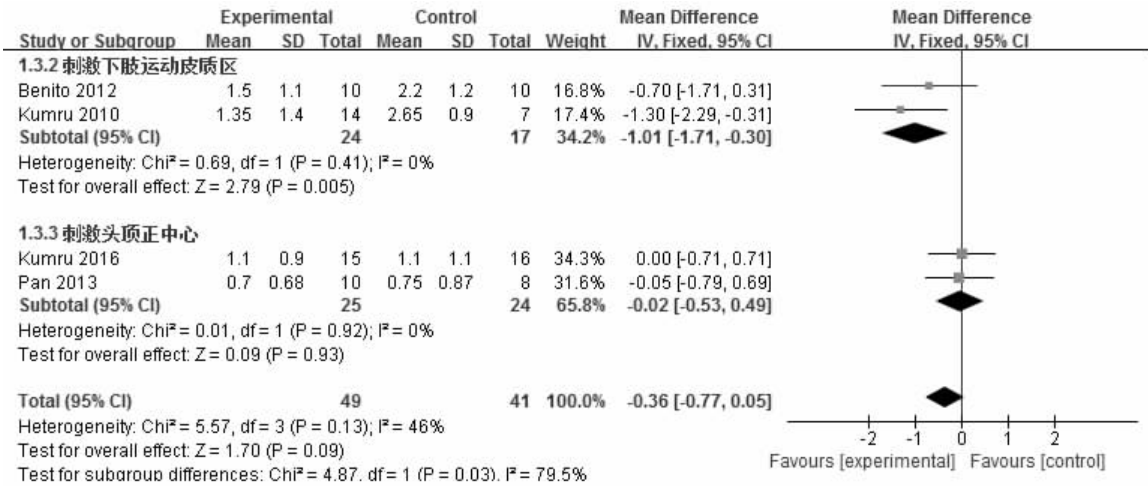


图 5 试验组与对照组 MAS 评分比较的森林图

Fig.5 Forest graph of MAS score between experimental and control group

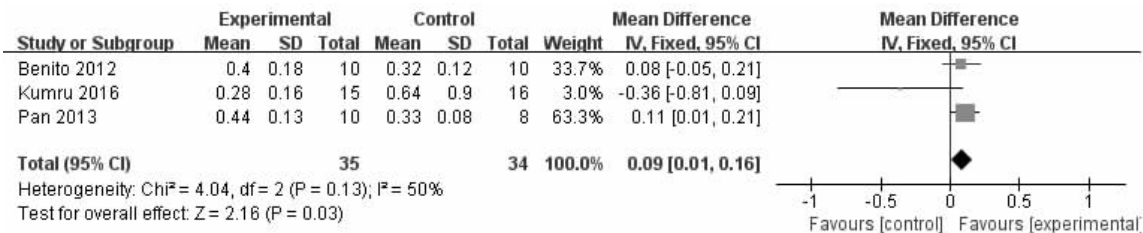


图 6 试验组与对照组 10MWT 比较的森林图

Fig.6 Forest graph of 10MWT between experimental (real rTMS) and control group

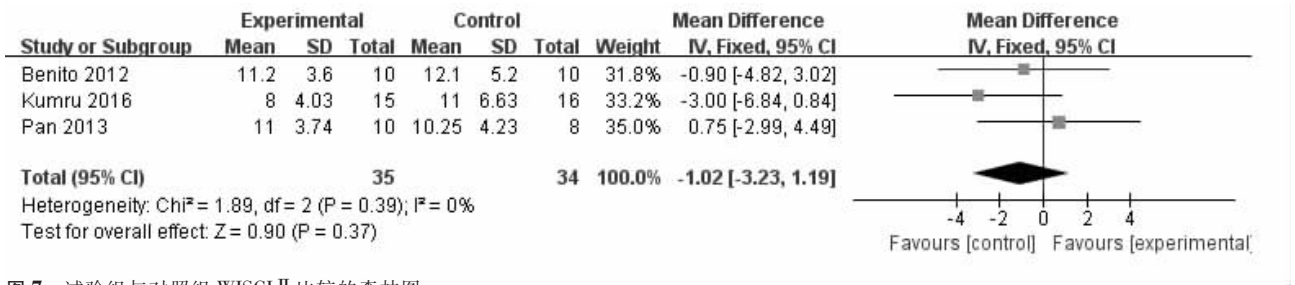


图 7 试验组与对照组 WISCI II 比较的森林图

Fig.7 Forest graph of WISCI II between experimental and control group

文献中出现的不良反应进行总结，以评估 HF rTMS 的安全性，结果显示文献中报道的不良反应主要为头痛和面部肌肉抽搐，且面部肌肉抽搐的合并发生率高于头痛的合并发生率，分别为头痛：6.6%，面肌抽搐：36.1%，见表 3。

表 3 纳入文献中患者不良反应的发生情况

Tab.3 Summary of adverse effects of included literature

纳入研究	治疗 例数	一过性头痛		面部肌肉抽搐	
		例数	发生率(%)	例数	发生率(%)
潘钰等 ^[15] , 2009	12	2	16.7	0	0
Kumru 等 ^[16] , 2010	14	0	0	3	21.4
Benito 等 ^[17] , 2012	10	0	0	6	60.0
Pan 等 ^[18] , 2013	10	1	10.0	5	50.0
Kumru 等 ^[19] , 2016	15	1	6.7	8	53.3
合计	61	4	6.6	22	36.1

3 讨论

3.1 HF rTMS 改善脊髓损伤后运动功能的可能机制

3.1.1 HF rTMS 可诱导皮质性抑制下调,提高运动皮质及皮质下神经结构的兴奋性 人体正常的运动是中枢控制程序与反馈机制的动态交互作用,发生在脊髓运动神经和脊髓上神经结构^[20-24]。运动的驱动、稳定与平稳以及运动的节律分别受不同的神经结构控制。自发性运动需要皮质脊髓束的驱动,同时伴随着皮质下结构(前庭脊髓束、网状脊髓束)的激活以保证运动的稳定与平衡,而运动的节律则受中枢模式发生器(central pattern generators, CPG)的调控^[25]。CPG 是位于上腰髓可产生运动的神经细胞网络,包含以适当的序列和强度激活不同神经元产生运动模式的必要信息,CPG 自身具有可塑性亦受上位中枢的控制^[26]。脊髓损伤时,以上维持运动的神经结构在功能上或者组织学上可伴随着皮质脊髓束一同受累^[27],使其功能受到抑制,而在运动功能的恢复过程中,伴随着皮质的抑制作用(皮质性抑制)自然下调,而这种皮质性抑制的下调反过来则可以提高皮质对残存皮质脊髓束的驱动以促进不完全性脊髓

损伤后运动功能的恢复^[25,28]。高频经颅磁刺激则可诱导皮质性抑制下调,降低运动阈值,提高皮质兴奋性,促进运动功能的恢复^[29]。此外,脊髓损伤后,有 65%~78% 的患者下肢出现痉挛状态^[30],40% 的患者因为痉挛而导致疼痛、抽搐,严重影响夜间睡眠^[31],HF rTMS 增加皮质脊髓束的兴奋性另一个效应便是可以降低 H 反射幅度,控制脊髓损伤引起的痉挛^[32]。

3.1.2 rTMS 可刺激皮质和损伤脊髓的可塑性,诱导中枢神经系统发生功能重组 脊髓损伤后,破坏的神经元或其纤维虽难以再生,但残存的神经元及神经纤维存在自发可塑性^[33](spontaneous plasticity, SP),活动依赖的可塑性^[34,35](activity-dependent plasticity, ADP)以及干预后可塑性(如经 TMS 干预)^[36]。磁共振弥散张量成像(magnetic resonance-diffusion tensor imaging, MR-DTI)技术已证实在不完全性脊髓损伤大鼠的脊髓内有残存完整的神经纤维,且组织学也证实脊髓内存在未受损的神经元^[37-38],为诱导脊髓干预后可塑性提供客观的条件。脊髓的可塑性是脊髓损伤恢复的重要机制之一^[33-35],TMS 不仅可以检测到脊髓或者皮质的可塑性,而且可以刺激并修改这种可塑性^[36]。Han 等^[39]应用 TMS 在胸髓损伤患者的拇短展肌和第 1 背侧骨间肌记录到中枢传导时间明显减慢,潜伏期明显延长,证实了脊髓损伤患者的中枢神经系统存在功能重组。此外,采用功能性磁共振成像技术(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)发现胸段完全性脊髓损伤患者的初级皮质运动区(M1 区)亦存在功能重组^[40]。诱导中枢功能重组则可以促进脊髓损伤患者的修复。类似于脊髓的可塑性变化,脊髓的功能重组具有自发性以及可诱导性。rTMS 通过电磁波刺激皮质运动区产生局部感应电流,进而诱导中枢神经系统发生功能重组来促进脊髓损伤后运动功能的恢复。

3.1.3 HF rTMS 可诱导产生长期增强(long-term potentiation, LTP) LTP 是中枢神经系统中神经元与神经元之间信息传递的长时间增强效应,可由 HF rTMS 同步刺激突触前和突触后神经元而产生,是学习和记忆功能变化的重要细胞分子机制之一^[41]。

Siebner 等^[42]报道在接受阈下刺激强度治疗的患者中, HF rTMS 可引起刺激局部葡萄糖代谢增加, 说明受刺激区内的神经细胞活动增加, 这可能间接证明 HF rTMS 可加强神经元与神经元之间信息传递。在治疗脊髓损伤方面, LTP 效应具体的作用方式仍需进一步研究。

3.2 HF rTMS 在改善脊髓损伤后运动功能的临床疗效

目前, rTMS 因具有无创、无痛、操作简单且安全可靠的优点, 在脊髓损伤的治疗方面备受医学界的关注。然而, 由于目前尚无法完成大样本、多中心的 RCTs, 使其治疗脊髓损伤的临床疗效受到了一定的质疑。本研究综合了多项 RCTs 的治疗效果, 扩大了样本量, 减少了随机误差, 因而获得的结论较为可靠。

本研究分别对评价运动功能恢复的指标 ASIA 运动总评分、LEMS、MAS、10MWT 和 WISCI II 进行了定量合成, 研究发现经 HF rTMS 治疗后, 患者的 ASIA 运动总评分、LEMS、以及 10MWT 评分差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 与潘钰等^[15]、Benito 等^[17]、Ellaway 等^[18]和 Kumru 等^[19]的研究结果相一致, 其作用机制可能为上述机制中的其一或者多种机制的联合; 当刺激下肢运动皮质区时, 两组患者的 MAS 评分差异有统计学意义 (见图 5), 与 Kumru 等^[16]的研究结果一致。而当刺激头顶正中部位时, 两组患者的 MAS 评分差异没有统计学意义 (见图 5), 与原始文献 Ellaway 等^[18]和 Kumru 等^[19]的结论相一致。亚组分析的结果提示 HF rTMS 在改善下肢强直状态方面与刺激部位有关, 但在先前的报道中, Nielsen 等^[42]刺激部位为胸段脊髓, Krause 等^[44-45]刺激部位为 L₃/L₄ 腰神经根, 而 Kumru 等^[16]、Centonze 等^[46]和 Valle 等^[47]则选择刺激的部位为初级皮质运动区, 结果发现 MAS 均有所改善, 且 Krause 等^[45]发现磁刺激对痉挛状态的改善与刺激频率无关, 而与刺激强度有关, 因此, 这一结果需谨慎对待, 仍需要进一步的研究。经 HF rTMS 治疗后, 运动能力及运动速度得到了提高, 但 WISCI II 评分提高不显著。分析可能原因是: (1) 本研究中, 纳入研究对象的病程试验组与对照组分别是 (5.99±3.72) 个月和 (4.90±3.56) 个月, 尽管两组患者的病程差异无统计学意义 ($P = 0.11$), 但试验组的病程比对照组略长, 病程偏长可能影响步行能力的提高。Benito-Penalva 等^[48]研究发现, 病程在 6 个月内的不完全性脊髓损伤患者经过锻炼后, 下肢运动能力的恢复明显好于病程为 6~12 个月及 >12 个月的患者, 且发现病程 <3 个月内与病程 >3 个月相比较, 步行训练后 H 反射显著提高, H 反射与 WISCI II 的变化成正比; (2) WISCI II 总分为

21, 概括了患者在接受帮助或使用辅助工具或矫形器后的步行能力, 该指标的大小不反应患者在生活中独立性的高低。WISCI II 与患者的肌力、步态、平衡、控制力等多方面因素相关, 单独提高某一方面因素, 对 WISCI II 评分的影响不明显, 因此, 对不完全性脊髓损伤患者需给予多方面的联合治疗, 联合治疗也是今后治疗不完全性脊髓损伤患者的趋势。纳入研究的文献中, 仅有 2 篇研究 (Benito 等^[17]和 Kumru 等^[19]) 的物理康复治疗涉及到步态训练, 但在原文献中, 虽然 HF rTMS 治疗后, 试验组的 WISCI II 的评分比治疗前显著提高, 但与对照组相比未发现显著性差异, 与本研究结果类似。

3.3 rTMS 治疗脊髓损伤的不良反应及安全性

本研究总结了纳入文献中接受 HF rTMS 治疗的患者不良反应的发生情况, 61 例患者中, 有 4 例 (6.6%) 发生了头痛, 22 例 (36.1%) 发生了面部肌肉抽搐。总结发现, 头痛的特点为: (1) 均发生在患者前 1~2 次接受 rTMS 治疗后; (2) 头痛为一过性, 无须治疗可很快缓解。面部肌肉抽搐的特点为: (1) 均发生在初次接受 rTMS 治疗过程中, 治疗结束后未再次出现; (2) 抽搐具有短暂性、程度较轻, 无需干预。此外, 在 Kumru 等^[16]的研究中, 有 8 例患者主诉经过 rTMS 治疗后, 睡眠质量得到了提高, 不间断睡眠时相延长, 此效应可能与痉挛的缓解、患者心理状态的改善有关, 但具体机制不明。目前尚无关于 rTMS 治疗睡眠障碍的研究, 因此, 接受 rTMS 治疗可以改善患者的睡眠质量, 这一结论不可推广, 尚需研究加以证实, 不过该附加作用的出现为睡眠障碍性疾病的治疗提供了思路。关于 rTMS 治疗脊髓损伤的安全性方面, 本研究纳入的所有文献中, 在治疗前后及过程中均未出现不安全事件, 再综合其他文献报道, 结论为: TMS 治疗脊髓损伤是一种相对安全的治疗技术, 不管是高频还是低频均不会引起认知功能和组织形态学变化, 但长时程使用可导致电极发热, 严重者引起皮肤烧伤^[49]。另外研究报道 HF rTMS 可诱发癫痫发作^[50], 故癫痫患者应避免接受 HF rTMS 治疗。rTMS 的长期安全性目前尚不清楚, 仍需要进一步的临床随访研究。

3.4 本研究的不足之处

本研究的局限性: (1) 本系统评价纳入文献数量较少, 仅有 5 篇 RCT, 共 103 例不完全性脊髓损伤患者, 尤其缺少大样本量、多中心的 RCTs。 (2) 纳入文献的质量不一, 存在着一定的偏倚。5 篇 RCT 文献中只有 2 篇介绍了随机分组的具体方法, 且 5 项研究中均未对分配隐藏方法具体说明, 因此可产生选择性偏倚; 纳入研究中, 有 1 项研究未明确说明是否采

用盲法,另一项研究未采用盲法,且各项测量指标均为评分,带有一定的主观性,因此可能对研究结果产生一定的执行偏倚和测量偏倚;但所纳入的 5 项研究均无失访偏倚与报告偏倚。(3)纳入文献中,有 2 篇文献中采用了部分交叉,虽然也设定了洗脱期,在接受第 2 阶段治疗时,难以保证患者身体、心里状态处于试验第 1 阶段的相似状态,患者的身体、心里状态可能也会对实验产生影响。(4)未能观测治疗的长期效应,虽然有 4 篇文献对患者进行了随访观察,但因随访观察的时间长短不一,无法进行合并效应的分析。(5)虽然试验组都接受了 ≥ 5 Hz 的 HF rTMS 治疗,但刺激的频率、线圈的类型、刺激的实施方法有略微区别,可能会对试验结果造成一定的影响。(6)受语种的限制,本系统评价纳入的研究仅限于中英文,未能对目前文献进行更全面、更彻底的检索,因此可能对本研究的结论产生影响。

综上所述,本研究虽有不足之处,但经过合并效应分析后,结论与原始文献相一致,提示高频重复经颅磁刺激治疗不完全性脊髓损伤后运动障碍具有一定的临床疗效,能够提高不完全性脊髓损伤患者的运动评分,改善患者下肢的痉挛状态,促进其运动障碍的恢复,提高患者的运动能力。

参考文献

- [1] 张舵,贺西京. 锂剂治疗脊髓损伤机制的研究进展[J]. 中国骨伤, 2015, 28(7): 679-682.
ZHANG D, HE XJ. Advances in mechanisms of treatment for spinal cord injury with lithium[J]. Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma, 2015, 28(7): 679-682. Chinese with abstract in English.
- [2] Wyndaele M, Wyndaele JJ. Incidence, Prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey[J]. Spinal Cord, 2006, 44(9): 523-529.
- [3] Tator CH, Provenza C, Cassidy JD. Update and overview of spinal injuries in canadian ice hockey, 1943 to 2011: the continuing need for injury prevention and education[J]. Clin J Sport Med, 2016, 3: 232-238.
- [4] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(8437): 1106-1107.
- [5] Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(7): 559-567.
- [6] Kuppaswamy A, Balasubramaniam AV, Maksimovic R, et al. Action of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury[J]. Clin Neurophysiology, 2011, 122(12): 2452-2461.
- [7] Ji S, Cha H, Kim M. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in lower extremities of subacute stage incomplete spinal cord injury patients: a randomized controlled trial[J]. J Magnetism, 2015, 4: 427-431.
- [8] Chen R, Seitz RJ. Changing cortical excitability with low-frequency magnetic stimulation[J]. Neurology, 2001, 57(3): 379-380.
- [9] Peinemann A, Reimer B, Loer C, et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive tms to the primary motor cortex[J]. Clin Neurophysiol, 2004, 115(7): 1519-1526.
- [10] Kirshblum SC, Burns SP, Biering-Sorensen F, et al. International standards for neurological classification of spinal cord injury (Revised 2011)[J]. J Spinal Cord Med, 2011, 34(6): 535-546.
- [11] Craven BC, Morris AR. Modified ashworth scale reliability for measurement of lower extremity spasticity among patients with sciences[J]. Spinal Cord, 2010, 48(3): 207-213.
- [12] Rossier P, Wade DT. Validity and reliability comparison of 4 mobility measures in patients presenting with neurologic impairment[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2001, 82(1): 9-13.
- [13] Ditunno JF Jr, Barbeau H, Dobkin BH, et al. Validity of the walking scale for spinal cord injury and other domains of function in a multi-center clinical trial[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2007, 21(6): 539-550.
- [14] 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.
- [15] 潘钰, 鄧淑燕, 刘畅, 等. 重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤患者运动和步行功能的疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 19(7): 662-665.
PAN Y, QIE SY, LIU C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation on motor and ambulation function for incomplete spinal cord injury[J]. Zhongguo Kang Fu Li Lun Yu Shi Jian, 2009, 19(7): 662-665. Chinese.
- [16] Kumru H, Murillo N, Samsó JV, et al. Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2010, 24(5): 435-441.
- [17] Benito J, Kumru H, Murillo N, et al. Motor and gait improvement in patients with incomplete spinal cord injury induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Top Spinal Cord Inj Rehabil, 2012, 18(2): 106-112.
- [18] Ellaway PH, Kuppaswamy A, Balasubramaniam AV, et al. Development of quantitative and sensitive assessments of physiological and functional outcome during recovery from spinal cord injury: a clinical initiative[J]. Brain Res Bull, 2011, 84(4-5): 343-357.
- [19] Kumru H, Benito-Penalva J, Valls-Solé J, et al. Placebo-controlled study of rTMS combined with lokomat gait training for treatment in subjects with motor incomplete spinal cord injury[J]. Exp Brain Res, 2016, 234(12): 3447-3455.
- [20] Shik ML, Orlovsky GN. Neurophysiology of locomotor automatism[J]. Physiol Rev, 1976, 56(3): 465-501.
- [21] Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, et al. Recovery of walking function in stroke patients: the copenhagen stroke study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1995, 76(1): 27-32.
- [22] MacKay-Lyons M. Central pattern generation of locomotion: a review of the evidence[J]. Phys Ther, 2002, 82(1): 69-83.
- [23] Takakusaki K. Forebrain control of locomotor behaviors[J]. Brain Res Rev, 2008, 1: 192-198.
- [24] Barthelemy D, Grey MJ, Nielsen JB, et al. Involvement of the corticospinal tract in the control of human gait[J]. Prog Brain Res, 2011, 192: 181-197.
- [25] Ivanenko YP, Poppele RE, Lacquaniti F. Distributed neural networks for controlling human locomotion: lessons from normal and

- sci subjects[J]. *Brain Res Bull*, 2009, 78(1): 13–21.
- [26] Molinari M. Plasticity properties of CPG circuits in humans; impact on gait recovery[J]. *Brain Res Bull*, 2009, 78(1): 22–25.
- [27] Ellaway PH, Vázquez N, Craggs M. Induction of central nervous system plasticity by repetitive transcranial magnetic stimulation to promote sensorimotor recovery in incomplete spinal cord injury[J]. *Front Integr Neurosci*, 2014, 8: 42.
- [28] Duysens J, Van de Crommert HW. Neural control of locomotion; The central pattern generator from cats to humans[J]. *Gait Posture*, 1998, 7(2): 131–141.
- [29] Belci M, Catley M, Husain M, et al. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients[J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(7): 417–419.
- [30] Maynard FM, Karunas RS, Waring WR 3rd. Epidemiology of spasticity following traumatic spinal cord injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1990, 71(8): 566–569.
- [31] 邢时通, 王丹, 温晓红, 等. A 型肉毒素水电针腧穴注射治疗脊髓损伤后肌痉挛的临床研究[J]. *中国骨伤*, 2010, 23(5): 350–353.
- XING ST, WANG D, WEN XH, et al. Clinical research of electroacupuncture combined with acupoint-injection of botulinum toxin A in treating the muscle spasticity by spinal cord injury[J]. *Zhongguo Gu Shang/China J Orthop Trauma*, 2010, 23(5): 350–353. Chinese with abstract in English.
- [32] Mori F, Koch G, Foti C, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (Rtms) for the treatment of spasticity[J]. *Prog Brain Res*, 2009, 175: 429–439.
- [33] Gulino R, Dimartino M, Casabona A, et al. Synaptic plasticity modulates the spontaneous recovery of locomotion after spinal cord Hemisection[J]. *Neurosci Res*, 2007, 57(1): 148–156.
- [34] Lyskey JV, Belanger A, Jung R. Activity-dependent plasticity in spinal cord injury[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2008, 45(2): 229–240.
- [35] Ilha J, Centenaro LA, Broetto CN, et al. The beneficial effects of treadmill step training on activity-dependent synaptic and cellular plasticity markers after complete spinal cord injury[J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(6): 1046–1055.
- [36] Endo T, Tominaga T, Olson L. Cortical changes following spinal cord injury with emphasis on the nogo signaling system[J]. *Neuroscientist*, 2009, 15(3): 291–299.
- [37] Wang F, Huang SL, He XJ, et al. Determination of the ideal rat model for spinal cord injury by diffusion tensor imaging[J]. *Neuroreport*, 2014, 25(17): 1386–1392.
- [38] Gu M, Gao Z, Li X, et al. Conditioned medium of olfactory ensheathing cells promotes the functional recovery and axonal regeneration after contusive spinal cord injury[J]. *Brain Res*, 2017, 1654(Pt A): 43–54.
- [39] Han DS, Li CM, Chang CW. Reorganization of the cortico-spinal pathway in patients with chronic complete thoracic spinal cord injury: a study of motor evoked potentials[J]. *J Rehabil Med*, 2008, 40(3): 208–212.
- [40] Lotze M, Laubis-Herrmann U, Topka H. Combination of TMS and fMRI reveals a specific pattern of reorganization in M1 in patients after complete spinal cord injury[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2006, 24(2): 97–107.
- [41] Cooke SF, Bliss TV. Plasticity in the human central nervous system[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 7): 1659–1673.
- [42] Siebner HR, Peller M, Willloch F, et al. Lasting cortical activation after repetitive Tms of the motor cortex: a glucose metabolic study[J]. *Neurology*, 2000, 54(4): 956–963.
- [43] Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled Study[J]. *Mult Scler*, 1996, 2(5): 227–232.
- [44] Krause P, Edrich T, Straube A. Lumbar repetitive magnetic stimulation reduces spastic tone increase of the lower limbs[J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(2): 67–72.
- [45] Krause P, Straube A. Reduction of spastic tone increase induced by peripheral repetitive magnetic stimulation is frequency-independent[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2005, 20(1): 63–65.
- [46] Centonze D, Koch G, Versace V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 2007, 68(13): 1045–1050.
- [47] Valle AC, Dionisio K, Pitskel NB, et al. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2007, 49(7): 534–538.
- [48] Benito-Penalva J, Edwards DJ, Opisso E, et al. Gait training in human spinal cord injury using electromechanical systems: effect of device type and patient characteristics[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2012, 93(3): 404–412.
- [49] Roth BJ, Pascual-Leone A, Cohen LG, et al. The heating of metal electrodes during rapid-rate magnetic stimulation: a possible safety hazard[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992, 85(2): 116–123.
- [50] George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1999, 56(4): 300–311.

(收稿日期: 2017-04-17 本文编辑: 王宏)