

· 综述 ·

低频重复经颅磁刺激在脑卒中后上肢运动功能康复中的研究和应用

殷稚飞 沈滢 戴文骏 蒋学永 许光旭

脑卒中是常见病、多发病,约 55%~75% 的患者会遗留不同程度的上肢运动功能障碍,患肢活动能力以及日常生活能力的下降^[1-2]。尽管康复治疗技术和方法众多,但其上肢运动功能恢复仍是康复的难题。近年来,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)作为脑卒中后促进运动功能恢复的新技术与手段,已得到广泛的关注和研究^[3]。英国 Barker 等^[4]于 1985 年成功研制出第一台经颅磁刺激仪并引出运动诱发电位(motor evoked potential, MEP),启动了 TMS 基础与诊疗研究。TMS 是利用脉冲磁场在中枢神经系统产生感应电流、激活神经元、引起轴突内的微观变化,导致电生理和功能的改变,既可引起暂时的大脑功能的兴奋或抑制,也可引起长时程皮质可塑性调节的最终效应^[5]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一连串持续作用于大脑局部的 TMS 脉冲,刺激强度不变,刺激频率每秒 1~20 次或更高。rTMS 作为一种安全、无创、无痛的治疗手段,可以促进大脑可塑性的改变,有效地改善脑卒中患者的运动功能^[6]。然而,国内在 rTMS 对脑卒中上肢运动功能恢复方面的报道很少,本文综述介绍 rTMS 在该领域的应用现状。

rTMS 的应用基础

一、rTMS 在神经康复中的作用机制

神经功能康复是建立在脑中枢可塑性的基础上,包括突触连接的改变以及各种结构兴奋性的改变,主要涉及病灶残存细胞和周边结构以及非受累侧半球的神经细胞群^[7-8]。正常状态下两侧大脑半球通过交互性半球间抑制(reciprocal interhemispheric inhibition, rIHI)达到并维持功能平衡状态,表现为一侧半球初级运动皮质(primary motor cortex, M1)区对另一侧半球 M1 区的抑制^[9]。脑卒中后不仅会造成患侧皮质兴奋性的改变,还会影响大脑两半球主要运动区间经胼胝体的抑制通路的平衡^[10]。半球间竞争模型显示,患侧半球兴奋性的降低不仅是由病灶局部造成的,非受累侧半球对患侧半球的过度抑制进一步降低了患侧半球的兴奋性^[11]。这种持续的非受累侧半球高兴奋性,可能是脑卒中后期影响运动功能恢复的重要原因。有研究指出,在运动功能康复的过程中,通过抑制非受累侧半球皮质兴奋性或易化患侧半球皮质兴奋性可以使半球间抑制平衡正常化^[12]。rTMS 应用于脑卒中后的功能重组正是基于这个原理^[13]。

二、rTMS 频率的划分

rTMS 的参数很多,包括刺激频率、强度、脉冲总数、部位、刺激间歇及持续时间、次数、疗程等。其中,频率是最重要的参数之一^[14]。基于生物学效应将其分为 2 种刺激模式:低频刺激

(≤ 1 Hz)和高频刺激(> 1 Hz)^[15]。低频刺激降低受刺激结构的兴奋性,因此可作用于脑卒中非受累侧皮质;高频刺激提高受刺激结构的兴奋性,可作用于脑卒中患侧皮质^[16]。而且 Matz 等^[17]研究表明,非受累侧的低频 rTMS 对于改善运动功能有效;非受累侧低频 rTMS 治疗的风险低,患者的耐受性好^[18]。因此,脑卒中后的 rTMS 治疗大多采用非受累侧的低频刺激^[19]。

三、低频 rTMS 的生物学效应

1. 重建新的传导通路:黄国付等^[20]研究 rTMS 对大脑中动脉缺血模型老鼠的影响实验采用丹麦 Dantec 公司生产的磁刺激器及圆形线圈,脉冲磁场的强度峰值为 2 T,线圈与大鼠右侧大脑半球相切,刺激频率为 0.5 Hz,强度为 70% 最大输出强度,连续刺激 20 次为 1 组,2 组/日;结果发现,给予 rTMS 可以激活蛋白激酶 A-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白信号转导通路,进一步促进神经通路的重建。

2. 调节大脑皮质的兴奋性: Bashir 等^[21]将 10 例健康人分为刺激组和非刺激组,刺激组在右侧 M1 区给予 rTMS 刺激,刺激参数为 1 Hz,90% 静息运动阈值(resting motor threshold, RMT),共 1600 次脉冲;结果显示,刺激组右侧皮质内兴奋(intracortical facilitation, ICF)程度降低,皮质内抑制(intracortical inhibition, ICI)程度增加,MEP 振幅降低;相反,左侧 ICF 程度增加,ICI 程度降低,MEP 振幅增加。这说明低频 rTMS 可以降低刺激侧大脑皮质兴奋性,增加对侧大脑皮质兴奋性。

3. 调节刺激局部及远隔区域的血流量: Andrew 等^[22]让 10 例健康人接受 1 Hz 不同强度的 rTMS,强度分别为 80%、90%、100%、110% 和 120% 运动阈值(motor threshold, MT),用正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)检测区域脑血流量(regional cerebral blood flow, rCBF);结果显示,所有刺激强度都增加了同侧初级听觉皮质区的 rCBF;80% 和 90% 的 MT 刺激对同侧 M1 区的 rCBF 无影响,100% 的 MT 刺激引起同侧 M1 区的 rCBF 增加和对侧 M1 区的 rCBF 减少,110% 和 120% 的 MT 刺激只引起同侧 M1 区的 rCBF 增加。Näsi 等^[23]在 13 例健康人左侧 M1 区,随机进行 0.5 Hz、1.0 Hz 和 2.0 Hz 的 rTMS,强度为 75% RMT;另 10 例健康人作为对照组,在左肩部进行刺激。用近红外波谱测试刺激侧及对侧血红蛋白浓度(total hemoglobin concentration, HbT),同时记录心率、光学体积描记(photoplethysmography, PPG)波幅和脉搏传导时间(the pulse transit time, PTT);结果显示,左侧 M1 区刺激组刺激同侧和对侧半球的 HbT 都降低,心率和 PPG 波幅(反应局部血管顺应性)降低而 PTT 的倒数(反应血流压力)增加;左肩部刺激组刺激同侧的 HbT 降低,对侧的 HbT 升高。该研究说明, rTMS 不仅直接影响刺激局部的脑血流量,对整个循环系统都有影响。

4. 调节脑缺血梗死灶周围神经递质和肽类物质的代谢及神经生长因子的分泌: 张小乔等^[24]发现,低频 rTMS 可以使脑梗死模型老鼠的巢蛋白及 5-溴脱氧尿嘧啶核苷阳性细胞数量明显增多,进一步激活脑梗死周边区内源性神经干细胞(neural stem

cells, NSCs), 促进其增殖。Cheeran 等^[25]研究发现, 低频 rTMS 可以使健康人脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 增加, 从而促进 NSCs 增殖。这些研究说明, BDNF 的增加是由于 rTMS 诱导的蛋白质表达的改变, 而不是 BDNF 的急性释放。

5. 减小脑梗死体积: 孙永安等^[26]用 Maglite Compact 磁刺激仪研究大脑中动脉阻塞模型老鼠, 按随机数字表法分为刺激组和假刺激组, 用 Maglite Compact 磁刺激仪在老鼠头部正中给予 rTMS, 线圈中心对准大鼠头部正中, 刺激参数为 1 Hz, 75% 最大输出强度, 分 2 次完成, 每次 100 个脉冲, 中间间隔 1 h; 结果发现, TMS 组和假刺激组治疗 3 周后, 脑梗死大鼠梗死灶周围皮质 BDNF 阳性细胞持续高水平表达。同时, 右侧大脑半球大脑中动脉供血区萎缩、塌陷, 表面脑膜增厚粘连, 右脑半球不同程度萎缩, 且 TMS 组右脑半球的损伤体积小于假刺激组。

低频 rTMS 在脑卒中上肢运动康复中的临床应用

一、低频 rTMS 对脑卒中后不同时期上肢运动功能的影响

1. 脑卒中急性期: Khedr 等^[27]将 36 例脑卒中后 7~20 d 的患者随机双盲分为低频刺激组、高频刺激组和假刺激组, 低频刺激组在非患侧 M1 区接受 rTMS (刺激参数为 1 Hz, 100% RMT, 15 min, 共 900 次脉冲); 高频刺激组在患侧 M1 区高频接受 rTMS (刺激参数为 3 Hz, 130% RMT, 10 min, 共 900 次脉冲)。运动功能评价指标包括插钉板试验、敲键盘频率评定、美国国立卫生研究院脑卒中量表 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS) 评分、改良巴氏指数 (modified Barthel index, MBI) 等; 神经电生理评价指标包括主动运动阈值 (active motor threshold, AMT)、MEP 波幅; 结果显示, 运动功能指标低频刺激组和高频刺激组都有明显改善, 且低频刺激组优于高频刺激组; 低频刺激组不仅非患侧半球的 MEP 波幅降低、AMT 提高, 同时患侧半球的 MEP 波幅增加、AMT 下降; 高频刺激组仅表现在患侧半球的兴奋性提高, 而非患侧半球的兴奋性无改变。此研究结果显示, 脑卒中急性期在非患侧用低频 rTMS 治疗更有效。Sasaki 等^[14]将 29 例脑卒中 6~29 d 的患者按随机数字表法分为非患侧低频刺激组 (1 Hz, 90% RMT, 共 1800 个脉冲, 30 min)、患侧高频刺激组 (10 Hz, 90% RMT, 共 1000 个脉冲, 10 min) 和假刺激组; 结果显示, 低频刺激组和高频刺激组的握力和拍击频率两项指标均有改善; 组间比较, 高频刺激组的改善更明显。这说明脑卒中急性期在非患侧用低频刺激没有患侧用高频刺激疗效显著。以上 2 个研究结果不同, 有可能与刺激参数的选择不同有关。

2. 脑卒中亚急性期: Grefkes 等^[28]将 11 例脑卒中后 1~3 个月的患者, 按随机数字表法分为非患侧 M1 区刺激组和假刺激组, 分别进行 rTMS 治疗 (1 Hz, 100% RMT, 共 600 次脉冲, 10 min), 功能磁共振成像显示, 在非患侧用低频刺激 M1 区, 不仅降低对患侧 M1 区的病理性过度抑制, 而且明显改善患侧上肢的运动功能。Nowak 等^[29]将 15 例脑卒中后 1~4 个月的患者随机分为非患侧 M1 区刺激组和头顶刺激组, 分别进行 rTMS 治疗 (1 Hz, 100% RMT, 共 600 次脉冲, 10 min), 结果显示, M1 区刺激组患者的简单反应时间、选择反应时间缩短, Purdue 钉板测试改善, 拇指捏力增强; 而且非患侧的背外侧运动前皮质区、顶叶岛盖区和患侧的内额叶皮质区的过度兴奋性降低。

这都证明在亚急性期使用低频 rTMS 可以有效抑制非患侧大脑半球运动皮质的异常兴奋性。

3. 脑卒中慢性期: Avenanti 等^[30]将 30 例脑卒中后 6~88 个月的患者双盲随机分为非患侧 M1 区刺激组和假刺激组, 刺激组在常规 45 min 康复训练前或训练后给予 rTMS (1 Hz, 90% RMT, 共 1500 次脉冲), 治疗 3 个月后, 患者指尖压力、握力等均改善; 非患侧半球 RMT 短时程增加, 患侧半球 RMT 长时程降低, 且在康复训练前进行 rTMS 治疗效果更明显。Tretriluxana 等^[31]将 9 例平均病程 4.8 年的脑卒中患者, 分 2 d 给予真 rTMS 和假 rTMS。真刺激在非患侧 M1 区给予 rTMS (1 Hz, 90% RMT, 20 min); 结果显示, rTMS 可以降低非患侧 MEP 波幅, 并使运动总反应时间减少。这说明对于病程长的脑卒中患者, 非患侧 M1 区的低频 rTMS 对调节运动皮质兴奋性和改善运动功能依然有效。

目前, 对于脑卒中早期 rTMS 的应用尚有争议, 而在脑卒中的中后期, 上肢运动功能障碍可能与两半球间交互抑制的失衡有关^[32]。因此对非患侧半球运动皮质兴奋性的抑制, 可以间接地提高患侧半球运动皮质的兴奋性, 从而纠正这种半球间抑制的失衡。所以在非患侧用低频的 rTMS 对患者运动功能的改善效果较肯定。

二、不同频率的 rTMS 对运动皮质兴奋性的影响

目前, 对于低频 rTMS 的研究大多采用的是 1 Hz 的频率, 其它频率的研究报道鲜见。沈滢等^[33]将 30 例脑梗死患者按随机数字表法分为 0.5 Hz 组、1.0 Hz 组和 2.0 Hz 组, 分别在非患侧大脑半球 M1 区给予 90% RMT 的 rTMS; 治疗 20 d 后发现, 0.5 Hz 组 MEP 潜伏期和中枢运动传导时间明显降低, 上肢运动力指数改善明显; 说明 0.5 Hz 的 rTMS 对提高患侧运动皮质兴奋性最有效。Toshiaki 等^[34]将 15 例健康人分为背外侧前额叶区 (dorsolateral prefrontal area, Fz) 刺激组、M1 区刺激组和假刺激组, Fz 刺激组和 M1 刺激组的刺激参数为 0.2 Hz, 120% RMT, 共 100 次脉冲。治疗前后, 检测 RMT、MEP、皮质静息期 (cortical silent period, CSP) 和 F 波; 结果显示, 3 组的 RMT、MEP 和 F 波均改变不明显, 但 Fz 刺激组 CSP 明显延长; 这说明 0.2 Hz rTMS 刺激 Fz 区有抑制运动皮质兴奋性的作用。Weiler 等^[35]在 28 例右利手的健康人右侧大脑 M1 区给予低频 rTMS (0.5 Hz, 80% RMT, 300 次脉冲, 10 min), 刺激后用 Purdue 钉板测试进行评定, 结果显示, rTMS 刺激后, 左手、右手及双手的灵巧度均没有明显改变。研究说明, 右利手的健康人群虽然用低频 rTMS 可降低右侧大脑半球的运动皮质兴奋性, 但并没有有效地增加左侧大脑半球的运动皮质兴奋性。其原因可能是由于非优势半球对优势半球的经胼胝体抑制作用远没有优势半球对非优势半球的经胼胝体抑制强。

三、低频 rTMS 的不同强度对运动功能的影响

虽然现在普遍认为, 低频 rTMS 抑制运动皮质的兴奋性, 而高频 rTMS 提高运动皮质的兴奋性, 但已有研究表明, rTMS 对运动皮质兴奋性的影响并不仅仅取决于频率, 也取决于刺激强度。

Kakuda 等^[36]对 204 例脑梗死患者非患侧 M1 区给予强度为 90% RMT 的 rTMS (1 Hz, 共 1200 次脉冲, 每次 20 min, 2 次/日), 然后配合 60 min 一对一作业训练及 60 min 自主作业训练; 15 d 治疗后所有患者上肢的 Fugl-Meyer 和 Wolf 运动功能测试量表的评分均显著改善, 且疗效可维持 4 周; 表明 90% RMT 的

rTMS 可以有效降低非患侧 M1 区的运动皮质兴奋性,进而改善偏瘫侧上肢的运动功能。Berger 等^[37]对 10 例右利手的健康人,在左侧大脑半球 M1 区使用不同刺激强度进行 rTMS 刺激 10 min,结果显示,40% RMT 的 rTMS 刺激对皮质兴奋性的降低作用最明显,80% RMT 的 rTMS 刺激作用次之,而 100% RMT 的 rTMS 刺激使皮质兴奋性增加。Werhahn 等^[38]研究 20 例病程 1 年以上的脑梗死患者,所有受试者均为右利手;研究发现,在非患侧 M1 区给予强度为 150% RMT 的 1 Hz rTMS 对运动皮质兴奋性影响不大,并未对脑梗死运动功能的改善有帮助。此研究认为,rTMS 要起到抑制运动皮质兴奋性的作用应该选用小于 RMT 的刺激强度。

以上研究表明,虽然采用的都是低频,但强度不同产生的运动皮质兴奋性的改变可能是相反的。低于运动阈值的刺激(阈下刺激)对刺激侧运动皮质兴奋性的抑制作用较肯定,但高于运动阈值的刺激(阈上刺激)疗效则差异较大。原因可能是:①低频阈下刺激可抑制刺激局部的兴奋性,降低经胼胝体抑制作用;②而低频阈上刺激由于刺激强度大,可能还同时抑制了对侧运动皮质的兴奋性。

研究方向

rTMS 技术是一种新型的无痛无创治疗技术,为脑卒中后特别是上肢运动功能障碍的神经康复提供了一种新的治疗技术。虽然低频刺激作用于非受累侧大脑半球、高频刺激作用于患侧大脑半球的方案已被广泛使用,但是由于研究者使用 rTMS 的刺激参数不同而导致基础和临床研究结果差异很大,为 rTMS 临床应用带来很大的困惑。目前,如何制定 rTMS 的最佳治疗处方并没有达成共识。rTMS 治疗脑卒中的作用机制、适宜刺激参数、最佳介入时间、合适的疗程等都需要进一步的研究和规范。首要解决的是找出治疗脑卒中的适宜刺激频率和刺激强度以及刺激部位。目前对低频 rTMS 的研究多采用 1 Hz、阈下刺激强度。但是否 1 Hz 就是脑卒中运动功能治疗的最佳刺激频率?是否抑制作用只有阈下刺激才能实现?另外,刺激的部位是否 M1 区最优?刺激其他区域能否对运动功能产生影响?刺激的脉冲个数、持续时间和间歇时间这些参数对治疗效果有无影响?最佳治疗介入时机是什么?只有解决了这些问题,才能制订出更为合理的治疗方案,使 rTMS 发挥其最大效益。

参 考 文 献

- [1] Hoyer EH, Celnik PA. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation[J]. Restor Neurol Neurosci, 2011, 29(6):395-409.
- [2] Koganemaru S, Mima T, Thabit MN, et al. Recovery of upper-limb function due to enhanced use-dependent plasticity in chronic stroke patients[J]. Brain, 2010, 133(11):3373-3384.
- [3] Daligadu J, Murphy B, Brown J, et al. TMS stimulus-response asymmetry in left- and right-handed individuals[J]. Exp Brain Res, 2013, 224(3):411-416.
- [4] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(8437):1106-1107.
- [5] Massie CL, Tracy BL, Malcolm MP. Functional repetitive transcranial magnetic stimulation increases motor cortex excitability in survivors of stroke[J]. Clin Neurophysiol, 2013, 124(2):371-378.
- [6] Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, et al. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke[J]. Acta Neurol Scand, 2010, 121(1):30-37.
- [7] Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation[J]. J Neurophysiol, 2011, 105(5):2150-2156.
- [8] Takeuchi N, Tada T, Toshima M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over bilateral hemispheres enhances motor function and training effect of paretic hand in patients after stroke[J]. J Rehabil Med, 2009, 41(13):1049-1054.
- [9] Sarfeld AS, Diekhoff S, Wang LE, et al. Convergence of human brain mapping tools: neuronavigated TMS parameters and fMRI activity in the hand motor area[J]. Hum Brain Mapp, 2012, 33(5):1107-1123.
- [10] Tazoe T, Sasada S, Sakamoto M, et al. Modulation of interhemispheric interactions across symmetric and asymmetric bimanual force regulations[J]. Eur J Neurosci, 2013, 37(1):96-104.
- [11] Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012, 91(3):254-270.
- [12] Iezzi E, Suppa A, Conte A, et al. Short-term and long-term plasticity interaction in human primary motor cortex[J]. Eur J Neurosci, 2011, 33(10):1908-1915.
- [13] Nowak DA, Bosl K, Podubecka J, et al. Noninvasive brain stimulation and motor recovery after stroke[J]. Restor Neurol Neurosci, 2010, 28(4):531-544.
- [14] 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.
- [15] Wang RY, Tseng HY, Liao KK, et al. rTMS combined with task-oriented training to improve symmetry of interhemispheric corticomotor excitability and gait performance after stroke: a randomized trial[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2012, 26(3):222-230.
- [16] Di Lorenzo C, Tavernese E, Lepre C, et al. Influence of rTMS over the left primary motor cortex on initiation and performance of a simple movement executed with the contralateral arm in healthy volunteers[J]. Exp Brain Res, 2013, 224(3):383-392.
- [17] Matz K, Brainin M. Neurostimulation in ischaemic stroke-down with the healthy hemisphere[J]. Eur J Neurol, 2009, 16(12):1253-1254.
- [18] Madhavan S, Weber KA, Stinear JW. Non-invasive brain stimulation enhances fine motor control of the hemiparetic ankle: implications for rehabilitation[J]. Exp Brain Res, 2011, 209(1):9-17.
- [19] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Combination treatment of low-frequency rTMS and occupational therapy with levodopa administration: an intensive neurorehabilitative approach for upper limb hemiparesis after stroke[J]. J Neurosci, 2011, 121(7):373-378.
- [20] 黄国付, 黄晓琳. 电针结合重复经颅磁刺激对局灶性脑缺血大鼠蛋白激酶 A-环磷酸腺苷反应元件结合蛋白信号转导通路的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2010, 32(6):6405-6408.
- [21] Bashir S, Edwards D, Pascual-Leone A. Neuronavigation increases the physiologic and behavioral effects of low-frequency rTMS of primary

- motor cortex in healthy subjects[J]. Brain Topogr, 2011, 24(1):54-64.
- [22] Speer AM, Willis MW, Herscovitch P, et al. Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with $H_2^{15}O$ positron emission tomography: effects of primary motor cortex rTMS[J]. Biol Psychiatry, 2003, 54(8):818-825.
- [23] Näsi T, Mäki H, Kotilahti K, et al. Magnetic-stimulation-related physiological artifacts in hemodynamic near-infrared spectroscopy signals[J]. PLoS One, 2011, 6(8):e24002.
- [24] 张小乔, 李鹏, 马国平, 等. 重复经颅磁刺激对脑梗死大鼠梗死侧皮质内源性神经干细胞激活、增殖的影响[J]. 卒中与神经疾病, 2012, 19(2):76-80
- [25] Cheeran B, Talelli P, Mori F, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS[J]. J Physiol, 2008, 586(Pt 23):5717-5725.
- [26] 孙永安, 赵合庆, 张志琳, 等. 长时程经颅磁刺激对脑梗死大鼠皮质脑源性神经营养因子表达及神经功能恢复的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2005, 27(12):712-716.
- [27] Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, et al. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke[J]. Eur J Neurol, 2009, 16(12):1323-1330.
- [28] Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, et al. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling[J]. Neuroimage, 2010, 50(1):233-242.
- [29] Nowak DA, Grefkes C, Dafotakis M, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional primary motor cortex on movement kinematics and neural activity in subcortical stroke[J]. Arch Neurol, 2008, 65(6):741-747.
- [30] Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, et al. Low frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial[J]. Neurology, 2012, 78(4):256-264.
- [31] Tretriluxana J, Kantak S, Tretriluxana S, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the non-lesioned hemisphere improves paretic arm reach-to-grasp performance after chronic stroke[J]. Disabil Rehabil Assist Technol, 2013, 8(2):121-124.
- [32] Meehan SK. Functional rTMS: putting the brain to work to enhance brain stimulation post-stroke[J]. Clin Neurophysiol, 2013, 124(2):215-216.
- [33] 沈滢, 单春雷, 殷稚飞, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对脑梗死患者上肢功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 12(11):997-1001.
- [34] Toshiaki F, Minoru T, Yoshihisa M. Suprathreshold 0.2 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the prefrontal area[J]. Tokai J Exp Clin Med, 2010, 35(1):29-33.
- [35] Weiler F, Brandão P, Barros-Filho JD, et al. Low frequency (0.5Hz) rTMS over the right (non-dominant) motor cortex does not affect ipsilateral hand performance in healthy humans[J]. Arq Neuropsiquiatr, 2008, 66(3B):636-640.
- [36] Kakuda W, Abo M, Shimizu M, et al. A multi-center study on low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis in post-stroke patients[J]. J Neuroeng Rehabil, 2012, 9(1):1186-1197.
- [37] Berger U, Korngreen A, BarGad I, et al. Magnetic stimulation intensity modulates motor inhibition[J]. Neurosci Lett, 2011, 504(2):93-97.
- [38] Werhahn KJ, Conforto AB, Kadom N, et al. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke[J]. Ann Neurol, 2003, 54(4):464-472.

(修回日期:2014-05-23)

(本文编辑:汪 玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计:应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究);实验设计(应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等);临床试验设计(应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述:用 $(\bar{x} \pm s)$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散点图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时,应说明对比组之间的差异有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别;应写明所用统计分析方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t = 3.45$, $\chi^2 = 4.68$, $F = 6.79$ 等),应尽可能给出具体的 P 值(如 $P = 0.0238$);当涉及到总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,再给出 95% 可信区间。