

重复经颅磁刺激联合认知训练治疗 脑卒中后认知障碍疗效Meta分析

刘长兴¹, 郭心怡², 常翔^{3*}

1 黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040;

2 成都中医药大学临床医学院, 四川 成都 610075;

3 陕西中医药大学附属西安医院, 陕西 西安 710016

* 通信作者: 常翔, E-mail: 155276065@qq.com

收稿日期: 2023-10-05; 接受日期: 2024-01-26

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81704131); 国家中医药管理局第六批全国老中医药专家学术经验继承
工作室项目(国中医药人教发[2017]29号)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.02012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 **目的** 通过Meta分析评价重复经颅磁刺激(rTMS)联合认知训练治疗脑卒中后认知障碍(PSCI)患者的疗效。**方法** 计算机检索PubMed、Embase、Cochrane Library、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据库(Wangfang Data)、维普中文期刊全文数据库(VIP)等数据库中有关rTMS联合认知训练治疗PSCI患者的临床随机对照试验(RCTs),检索时间为建库至2023年6月。主要结局指标包括蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、简易智力状态检查量表(MMSE)、日常生活活动能力量表(ADL)、行为记忆测验法(RBMT)评分。由2名评审员使用Cochrane偏倚风险评估工具评估文献质量,使用RevMan 5.4软件进行Meta分析。计数资料采用比值比(OR)或相对风险比(RR)表示;计量资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)表示,并计算其95%置信区间(CI)。根据 I^2 和 P 值大小判断异质性,若 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$,使用固定效应模型;若 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$,则使用随机效应模型。**结果** 共纳入23项研究,1788例患者,其中对照组895例、试验组893例。① MoCA评分:按对照组不同治疗方法进行亚组分析结果显示,试验组MoCA评分均明显高于对照组[MD=1.78, 95% CI(1.18, 2.38), $P < 0.0001$; MD=3.30, 95% CI(3.01, 3.58), $P < 0.0001$];按刺激频率进行亚组分析结果显示,试验组MoCA评分均高于对照组[MD=3.49, 95% CI(3.40, 3.57), $P < 0.0001$; MD=3.16, 95% CI(2.79, 3.53), $P < 0.0001$]。② MMSE评分:试验组MMSE评分均高于对照组[MD=2.14, 95% CI(1.14, 3.15), $P < 0.0001$; MD=3.16, 95% CI(2.71, 3.60), $P < 0.0001$]。③ ADL评分:试验组ADL评分均明显高于对照组[MD=10.78, 95% CI(9.18, 12.38), $P < 0.0001$; MD=8.23, 95% CI(7.04, 9.41), $P < 0.0001$]。④ RBMT评分:试验组RBMT评分高于对照组[MD=2.00, 95% CI(1.37, 2.63), $P < 0.0001$]。**结论** rTMS联合认知训练可改善脑卒中患者认知功能、智力状态、行为记忆能力及日常生活活动能力,值得临床推广。

关键词 脑卒中后认知障碍;重复经颅磁刺激;认知训练;认知功能;日常生活活动能力;Meta分析

脑卒中后认知障碍(post stroke cognitive impairment, PSCI)是脑卒中后最常见的并发症,困扰着约75%脑卒中患者,其中只有约50%患者可以不同程度地恢复认知功能,其余PSCI患者甚至可能恶化为血管性痴呆^[1]。认知功能障碍严重影响脑卒中患者

的自理水平、生活质量以及康复进程,因此,早期有效治疗PSCI已成为现代神经康复的重点之一。

PSCI的康复策略多种多样,包括认知功能训练、体育锻炼和脑刺激方法等^[2]。认知功能训练通过机械性的训练发挥增强脑部血流、刺激脑组织修

引用格式:刘长兴,郭心怡,常翔.重复经颅磁刺激联合认知训练治疗脑卒中后认知障碍疗效Meta分析[J].康复学报,2024,34(2):176-185.

LIU C X, GUO X Y, CHANG X. Clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training on patients with post stroke cognitive impairment: a meta-analysis [J]. Rehabil Med, 2024, 34(2): 176-185.
DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.02012

复的作用,实现增强条件反射能力、学习能力、记忆力的目标^[3]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可以调节受刺激区域和大脑中某些远处区域的皮质兴奋性(低频用于降低大脑皮层的兴奋性,高频用于提高大脑皮层的兴奋性),重组某些区域之间的功能连接以改善大脑网络,并加速受损神经细胞的恢复^[4]。认知功能训练和 rTMS 都是改善脑卒中患者认知功能的重要方法,且无肝肾负担、实施便捷、形式丰富,适用范围广泛。有研究表明, rTMS 联合认知训练可以提高 PSCI 患者认知功能、智力状态、日常生活活动能力等^[5-6],但仍然缺乏严谨、规范的临床评价。为此,本研究通过 Meta 分析的方法评价国内外关于 rTMS 联合认知训练治疗 PSCI 患者的临床随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs),以期 rTMS 联合认知训练治疗 PSCI 患者提供参考依据。

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 研究对象:符合 PSCI 的临床诊断标准,不限年龄、性别、种族及病程。② 文献类型:公开发表的 RCTs,语言为中文或英文。③ 干预措施:设置试验组和对照组,试验组以 rTMS 和常规认知训练为主要疗法(包括低频 rTMS 和高频 rTMS),对照组采用认知训练或结合假 rTMS(sham-rTMS)的治疗方法。2 组除 rTMs 疗法外的其他治疗方法均一致。④ 观察指标:主要结局指标包括总体认知功能的评定;蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评分、简易智力状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分、日常生活活动力量表(activity of daily living, ADL)评分、行为记忆测验法(rivermead behavioural memory test, RBMT)评分。

1.1.2 排除标准 ① 重复发表文献、会议论文等;② 数据不完整或无法获得结局指标的文献;③ 干预措施不符合;④ 分组方式或结局指标不符合。

1.2 检索策略

计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science、中国知网(CNKI)、万方数据(Wanfang Data)、维普数据库(VIP)等中英文数据库,检索时间为建库至 2023 年 6 月。英文检索词:cerebral stroke、cognition、cognitive function、post-stroke cognitive impairment、PSCI、magnetic stimulation、transcranial magnetic stimulation repetitive、rTMS、cognitive training、rehabilitation training。中文检索词:卒中后认知障碍、脑梗死后认知障碍、脑卒

中、认知训练、康复训练、经颅磁刺激、重复经颅磁等。

1.3 文献的筛选及质量评价

由 2 名研究人员根据纳入和排除标准对文章的标题、摘要和全文进行了独立审查。如果对纳入或排除该研究存在争议,所有研究人员将参与讨论并共同决定。遵循 Cochrane(5.1 版)系统评价手册,使用偏倚风险评估工具评估文献质量。

1.4 资料提取

由 2 名研究人员提取数据,包括:第一作者、发表年限、例数、平均年龄、干预措施、平均病程、疗程和结局指标以及 rTMS 基本参数等,并进行交叉核对。

1.5 统计学方法

采用 RevMan 5.4 软件进行 Meta 分析。本研究涉及的结局指标中计数资料采用比值比(odds ratio, OR)或相对风险比(relative risk, RR)表示;计量资料采用均数差(mean difference, MD)或标准化均数差(standard mean difference, SMD)表示,并计算其 95% 置信区间(confidence interval, CI)。异质性分析根据 I^2 大小来确定,若 $P \geq 0.10$, $I^2 \leq 50\%$,使用固定效应模型;若 $P < 0.10$, $I^2 > 50\%$,则使用随机效应模型,并进行亚组分析或通过剔除各研究逐步进行敏感性分析,待异质性消除后采用固定效应模型分析^[7]。

2 结果

2.1 文献筛选结果

本研究共检索到文献 958 篇,经排除重复发表文献、阅读标题和摘要、阅读全文进行筛选,最终纳入 23 篇 RCTs^[8-30],共 1 788 例患者,其中对照组 895 例、试验组 893 例。文献筛选流程图见图 1。

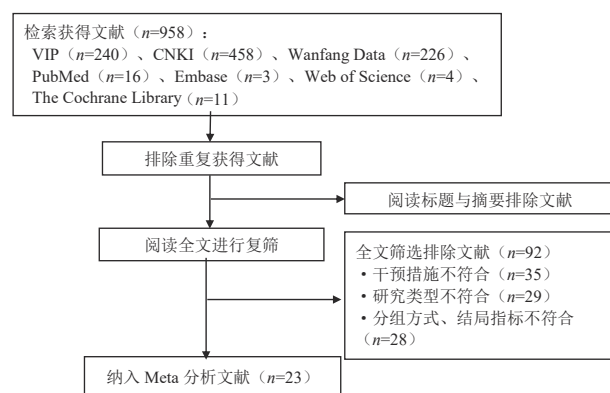


图 1 文献筛选流程图

Figure 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入文献基本特征

纳入文献基本特征见表 1。其中 rTMS 刺激部位多为左侧/患侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DFPLC)。

表1 纳入研究基本特征

Table 1 Basic characteristics of the included studies

纳入研究	样本量(男/女)		平均年龄/($\bar{x}\pm s$, 岁)		干预措施	
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组
ZHANG等2023 ^[8]	60(27/33)	60(35/25)	57.08±7.06	57.51±7.81	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
李海宁等2023 ^[9]	50(22/28)	50(24/26)	58.29±9.52	57.41±8.61	rTMS+认知训练	认知训练
沈雷鸣等2022 ^[10]	150(86/64)	150(72/78)	66.13±7.13	66.19±7.45	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
史新炜等2021 ^[11]	53(30/23)	54(28/26)	51.24±2.21	52.03±1.41	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
李毅光等2021 ^[12]	30(17/13)	30(16/14)	55.10±7.59	56.47±6.32	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
马将等2021 ^[13]	40(22/18)	40(21/19)	62.56±7.64	61.78±7.89	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
张智芳2021 ^[14]	38(16/22)	38(20/18)	58.23±11.05	59.56±10.68	rTMS+认知训练	认知训练
赵幸娜等2021 ^[15]	50(27/23)	50(22/28)	62.40±9.70	61.70±8.80	rTMS+认知训练	认知训练
LI等2020 ^[16]	15(7/8)	15(9/6)	65.47±6.06	65.93±7.54	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
YIN等2020 ^[17]	7(3/4)	7(5/2)	57.27±7.28	56.27±7.76	rTMS+认知训练	认知训练
李巍等2020 ^[18]	25(12/13)	25(15/10)	62.11±8.93	61.03±9.44	rTMS+认知训练	认知训练
赵静等2020 ^[19]	50(24/26)	50(27/23)	60.33±9.73	61.74±8.02	rTMS+认知训练	认知训练
赵德福等2020 ^[20]	20(12/8)	20(11/9)	47.23±9.05	48.56±8.68	rTMS+认知训练	认知训练
陈争一等2019 ^[21]	70(32/38)	70(39/31)	52.60±5.70	51.70±6.80	rTMS+认知训练	认知训练
帕提古丽2019 ^[22]	15(8/7)	15(9/6)	53.41±6.06	55.93±5.54	rTMS+认知训练	认知训练
丁巧芳等2019 ^[23]	15(9/6)	15(8/7)	47.37±6.28	46.25±5.76	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
张帆等2019 ^[24]	30(17/13)	30(16/14)	52.36±7.64	51.78±7.89	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
王娟等2019 ^[25]	30(15/15)	30(17/13)	54.23±9.05	55.56±8.68	rTMS+认知训练	认知训练
岳璠等2018 ^[26]	35(18/17)	35(19/16)	62.70±5.70	61.40±5.80	rTMS+认知训练	认知训练
尹明宇等2020 ^[27]	12(6/6)	13(7/6)	55.17±5.06	55.93±4.54	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
王环2018 ^[28]	56(29/27)	56(28/28)	52.18±5.06	53.51±6.81	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
王凯2016 ^[29]	20(11/9)	20(12/8)	48.19±7.52	47.41±8.61	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练
LU等2015 ^[30]	22(12/10)	22(11/11)	56.13±5.13	56.19±4.45	rTMS+认知训练	Sham-rTMS+认知训练

纳入研究	平均病程/($\bar{x}\pm s$, 月)		疗程/周	结局指标	rTMS基本参数	
	试验组	对照组			频率/Hz	刺激部位
ZHANG等2023 ^[8]	6.89±2.31	7.16±2.65	6	①③④	1	左侧DLPFC
李海宁等2023 ^[9]	未提及	未提及	4	①②③	1	左侧DLPFC
沈雷鸣等2022 ^[10]	6.77±1.45	6.38±1.53	4	①③	1	左侧DLPFC
史新炜等2021 ^[11]	未提及	未提及	4	①③	1	左侧DLPFC
李毅光等2021 ^[12]	6.73±3.21	6.52±3.79	4	①	1	左侧DLPFC
马将等2021 ^[13]	5.15±1.34	5.21±1.20	8	①	未提及	未提及
张智芳2021 ^[14]	未提及	未提及	4	①③	10	左侧DLPFC
赵幸娜等2021 ^[15]	6.17±3.54	6.77±8.80	6	①②③	10	左侧DLPFC
LI等2020 ^[16]	5.65±5.16	5.15±6.43	8	①②	未提及	未提及
YIN等2020 ^[17]	5.37±4.19	6.07±3.96	8	①③④	未提及	未提及
李巍等2020 ^[18]	8.91±2.87	8.84±2.96	4	①②③	1	左侧DLPFC
赵静等2020 ^[19]	未提及	未提及	4	①	5	左侧DLPFC
赵德福等2020 ^[20]	4.73±3.21	4.52±3.79	4	①③	未提及	未提及
陈争一等2019 ^[21]	5.45±1.24	5.21±1.50	4	①③④	10	左侧DLPFC
帕提古丽2019 ^[22]	未提及	未提及	8	②③	1	患侧DLPFC
丁巧芳等2019 ^[23]	3.17±1.54	3.77±1.80	4	①②③	1	患侧DLPFC
张帆等2019 ^[24]	未提及	未提及	8	①③	5	左侧DLPFC
王娟等2019 ^[25]	4.73±2.21	4.52±2.79	8	①②	10	左侧DLPFC

续表 1

纳入研究	平均病程/(\$\bar{x}\pm s\$,月)		疗程/周	结局指标	rTMS 基本参数	
	试验组	对照组			频率/Hz	刺激部位
岳璠等 2018 ^[26]	3.15±1.74	3.21±1.25	4	①②③	1	左侧 DLPFC
尹明宇等 2020 ^[27]	未提及	未提及	4	①③④	10	左侧 DLPFC
王环 2018 ^[28]	4.35±1.34	4.21±1.27	4	①②③	1	左侧 DLPFC
王凯 2016 ^[29]	5.13±2.21	5.22±2.79	4	③④	未提及	未提及
LU 等 2015 ^[30]	3.17±1.54	3.77±1.80	8	①④	未提及	未提及

注:① MoCA 评分;② MMSE 评分;③ ADL 评分;④ RBMT 评分。

Note: ① MoCA score; ② MMSE score; ③ ADL score; ④ RBMT score.

2.3 文献偏倚风险评价

23 篇文献^[8-30]均使用随机分配原则,其中 21 篇文献^[8-9,11-20,22-30]描述具体随机分配方法,其余 2 篇^[15,26]仅提及随机法。2 篇文献^[8,16]使用分配隐藏,2 篇文

献^[8,16]使用单盲,其余文献未提及分配方案隐藏、盲法,故评价为不清楚。2 篇文献^[19-20]报道病例脱落情况。所有文献均未选择性报告研究结果以及无其他偏倚来源,评价为低风险。见图 2。

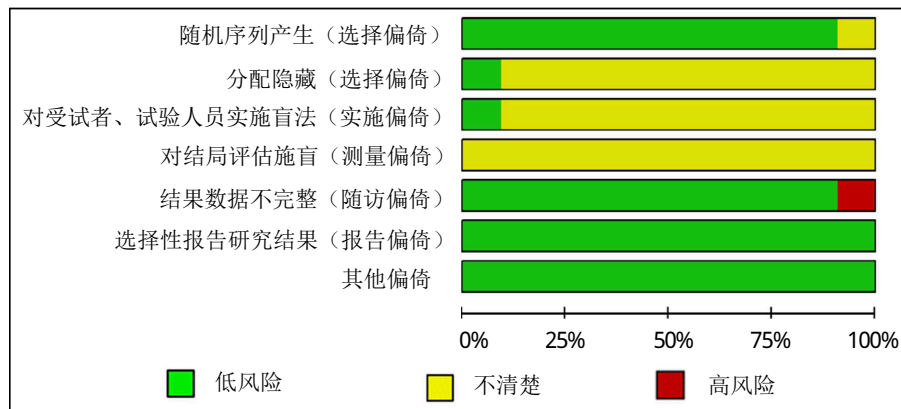


图 2 纳入文献偏倚风险评估

Figure 2 Bias risk assessment of included studies

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 MoCA 评分

2.4.1.1 按对照组不同治疗方法进行亚组分析 共 20 项研究^[8-20,23-28,30]采用 MoCA 量表评估脑卒中患者认知能力。亚组 Meta 分析结果显示,涉及 rTMS+ 认知训练对比 Sham-rTMS+ 认知训练的 11 项研究^[8,10-13,16,23-24,27-28,30]存在高度异质性($I^2=61\%$, $P=0.005$),通过敏感性分析,剔除 LU 等^[30]研究后,其余 10 项研究具有同质性($I^2=30\%$, $P=0.17$);涉及 rTMS+ 认知训练对比认知训练的 9 项研究^[9,14-15,17-21,25-26]也存在高度异质性($I^2=80\%$, $P<0.000 01$),通过敏感性分析,剔除岳璠等^[26]研究后,其余 8 项研究具有同质性($I^2=26\%$, $P=0.22$)。故采用固定效应模型进行 Meta 分析。2 个亚组 Meta 分析结果显示,试验组 MoCA 评分均高于对照组

[$MD=1.78, 95\% CI(1.18, 2.38), P<0.000 01; MD=3.30, 95\% CI(3.01, 3.58), P<0.000 01$]。见图 3。

2.4.1.2 按刺激频率进行亚组分析 参考 2014 年《重复经颅磁刺激治疗循证指南》将刺激频率 ≤ 1 Hz 的研究纳入低频刺激组, > 1 Hz 的研究纳入高频刺激组^[26]。共 7 项研究^[8-10,12,18,23,26]纳入低频组,8 项研究^[11,14-15,19,21,23-25]纳入高频组。亚组 Meta 分析结果显示,高频组具有异质性($I^2=67\%$, $P=0.02$),经过敏感性分析,剔除张智芳^[14]研究后,余 7 项研究具有同质性($I^2=32\%$, $P=0.19$),使用固定效应模型进行分析。2 个亚组 Meta 分析结果显示,试验组 MoCA 评分均高于对照组 [$MD=3.49, 95\% CI(3.40, 3.57), P<0.000 01; MD=3.16, 95\% CI(2.79, 3.53), P<0.000 01$]。见图 4。



图3 2组MoCA评分比较

Figure 3 Comparison of MoCA score between two groups

2.4.2 MMSE评分 共9项研究^[9,15-16,20,22-23,25-26,28]采用MMSE量表评估患者智力状态。根据对照组的的不同治疗方法进行亚组分析,其中rTMS联合认知训练对比认知训练的6项研究^[10,13,17,20-21,26]存在异质性($I^2=69%,P=0.007$)。通过敏感性分析,剔除岳璠等^[26]研究后,余5项研究具有同质性($I^2=27%,P=0.24$),采用固定效应模型进行分析。2个亚组Meta分析结果显示,试验组MMSE评分均高于对照组[$MD=2.14,95%CI(1.14,3.15),P<0.0001;MD=3.16,95%CI(2.71,3.60),P<0.00001$]。见图5。

2.4.3 ADL评分 15项研究^[8-9,14-15,17-18,20-24,26-29]采用ADL量表评估了患者日常生活能力。根据对照组的的不同治疗方法进行亚组分析,其中rTMS联合认知训练与认知训练比较的8个研究^[14-15,17-18,20-22,26]存在异质性($I^2=75%,P=0.0002$)。通过敏感性分析,剔除赵德福等^[20]研究后,余7篇研究有同质性($I^2=18%,P=0.29$),采用固定效应模型进行分析。结果显示,试验组ADL评分均明显高于对照组[$MD=10.78,95%CI(9.18,12.38),P<0.00001;MD=8.23,95%CI(7.04,9.41),P<0.00001$]。见图6。

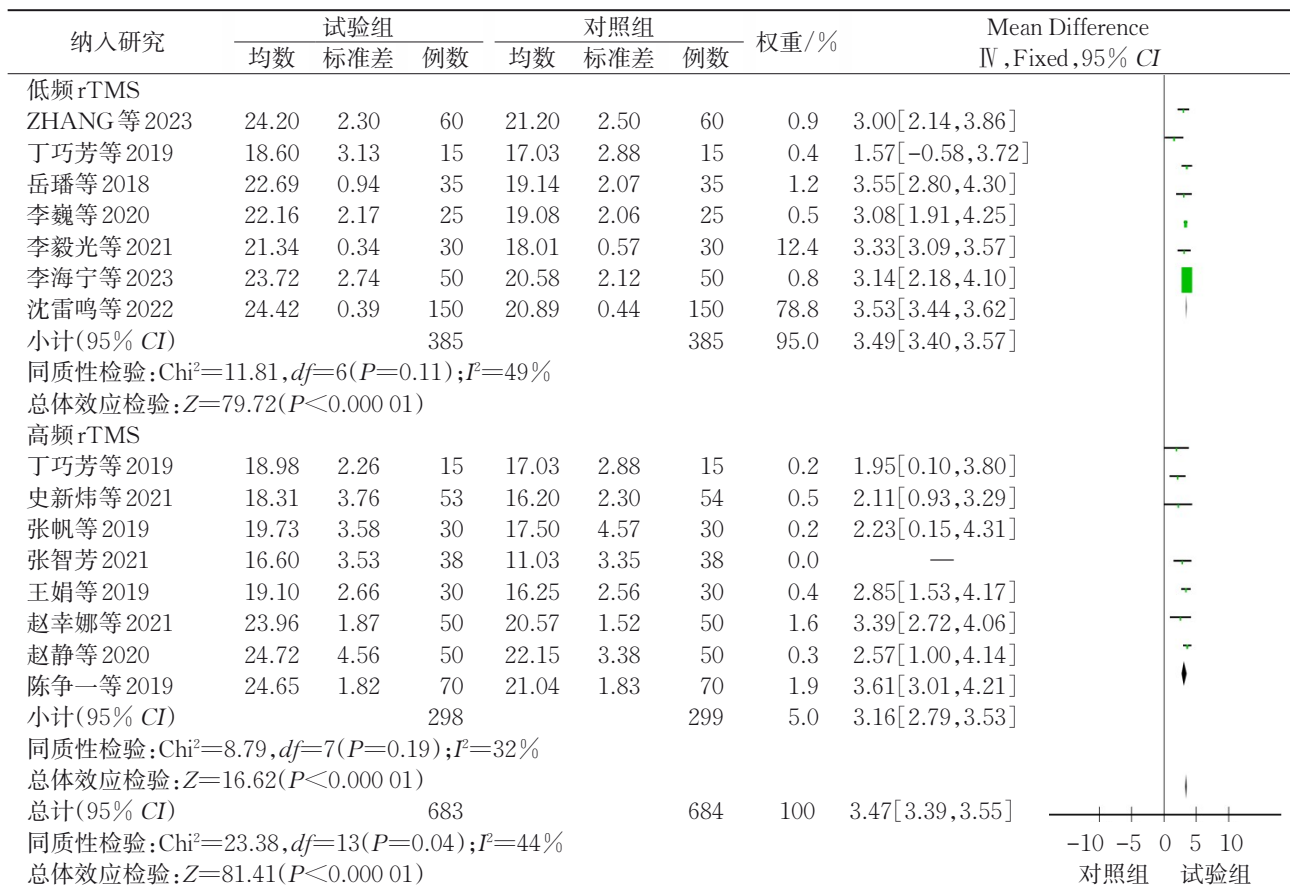


图 4 2组 MoCA 评分比较
Figure 4 Comparison of MoCA score between two groups

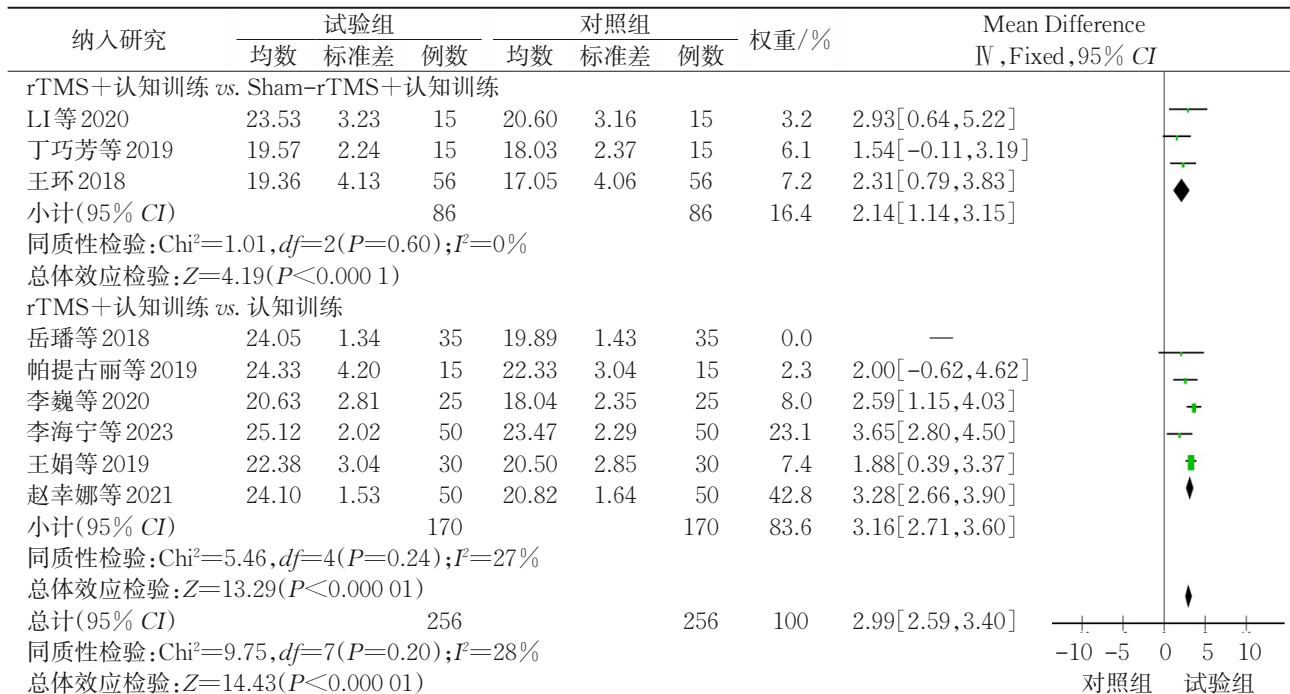


图 5 2组 MMSE 评分比较
Figure 5 Comparison of MMSE score between two groups

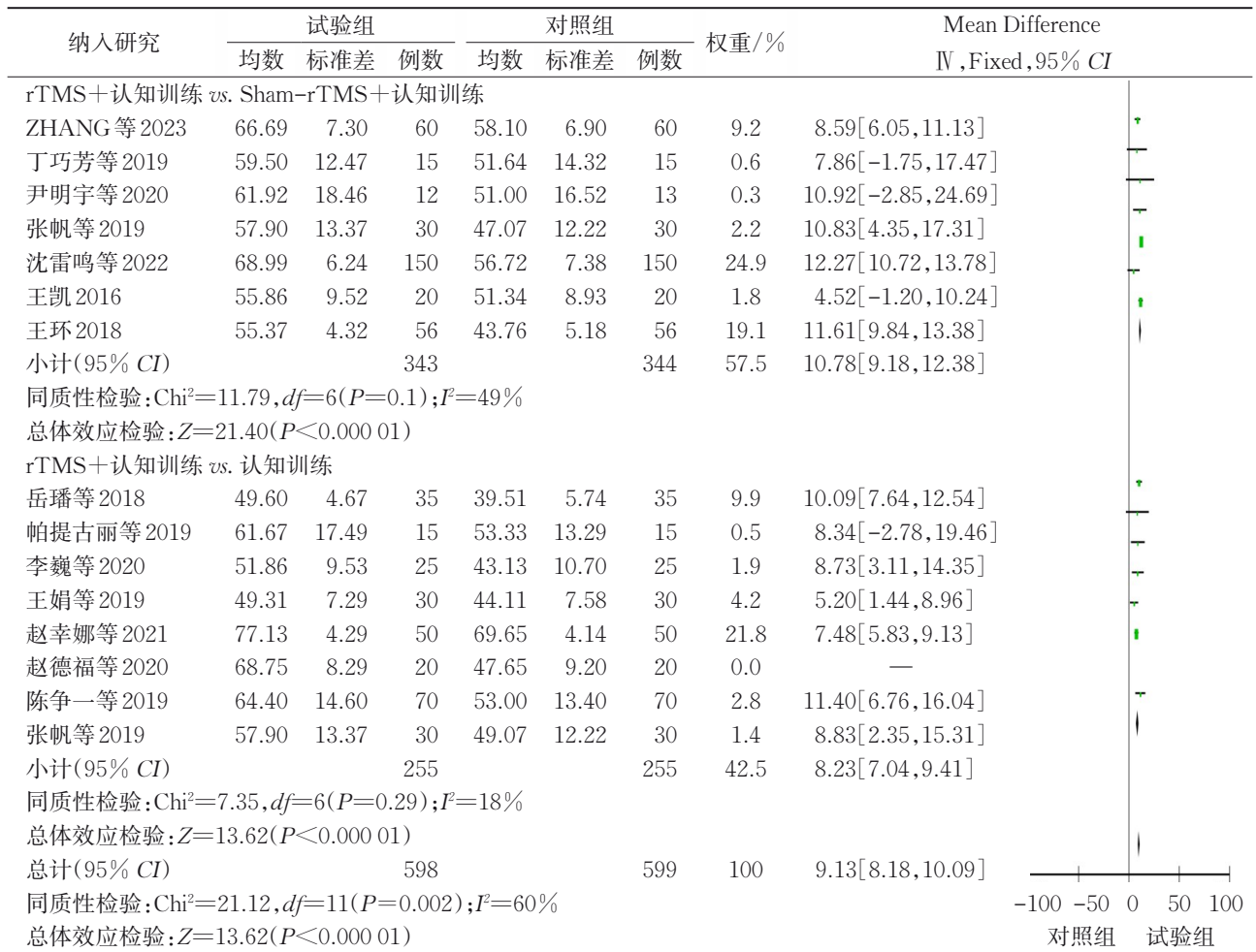


图6 2组ADL评分比较

Figure 6 Comparison of ADL score between the two groups

2.4.4 RBMT评分 共有6项研究^[8,17,21,27,29-30]采用RBMT量表评估患者的行为记忆能力。6项研究具有同质性($I^2=13\%, P=0.33$),采用固定效应模型进

行分析。Meta分析结果显示,试验组RBMT评分高于对照组[$MD=2.00, 95\% CI(1.37, 2.63), P<0.00001$]。见图7。

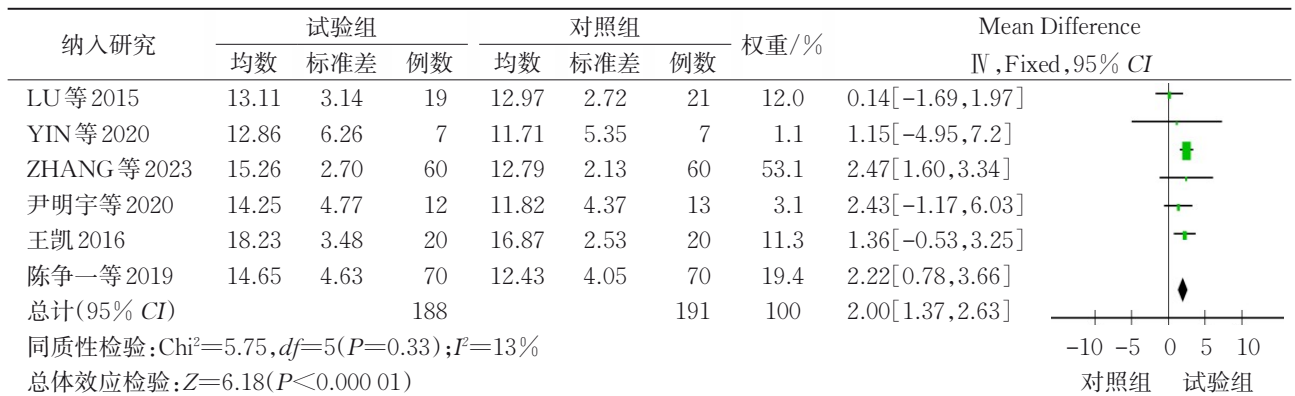


图7 2组RBMT评分比较

Figure 7 Comparison of RBMT score between the two groups

3 讨论

本研究结果显示,试验组 MoCA、MMSE、RBMT 和 ADL 评分均明显高于对照组,提示 rTMS 联合认知训练可有效改善 PSCI 患者整体认知功能及日常生活活动能力。可能与以下因素有关:① 认知训练主要是针对 PSCI 患者某一方面的认知功能缺陷进行训练,可选择性增强 PSCI 患者大脑白质束间的连接,加强旁路的构建,从而改善认知功能。与邵佳慧等^[31]研究结果一致。② rTMS 是一种无痛、无创、疗效明确的脑刺激治疗方法,临床常用于神经、精神等方面疾病的治疗。有研究证实 rTMS 可增加缺血半暗带的脑血流量^[32],降低突触传导阈值,使突触相对活跃,形成新的传导通路;rTMS 还可以通过影响脑神经递质代谢,促进多巴胺、乙酰胆碱等神经递质的释放,提高神经系统功能^[33];rTMS 可提高抗细胞凋亡因子 B 细胞淋巴瘤/白血病-2 (B cell lymphoma/leukemia-2, Bcl-2) 表达,进而减少神经细胞凋亡^[34],改善认知功能。③ PSCI 患者日常生活活动能力是一个重新学习的过程,需要注意力、理解、记忆和执行功能等多个认知领域的参与。rTMS 联合认知训练治疗后,PSCI 患者认知功能明显改善,日常生活活动能力相应提高。

按刺激频率高低进行的亚组分析结果显示,高、低频 rTMS 联合认知训练均可以提高 PSCI 患者认知功能,可能与以下因素有关:高、低频 rTMS 都可以增强脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、N-甲基-D-天冬氨酸受体 1、突触素 mRNA 和蛋白表达,改善海马 CA1 区突触超微结构,影响其突触可塑性^[35],进而改善其认知功能。在临床治疗中要根据 PSCI 患者情况合理选择 rTMS 刺激参数,如果 PSCI 患者有较高的癫痫发作风险可选择低频 rTMS 进行治疗,而 PSCI 合并抑郁的患者可选择高频 rTMS 以促进神经细胞因子表达及单胺类神经递质的分泌代谢,进而提升其神经兴奋性,缓解抑郁情况。

虽然本研究表明 rTMS 联合认知训练治疗 PSCI 患者可以取得良好疗效,但也存在一些局限性:① 纳入文献的 rTMS 刺激参数 (如刺激频率、位置、刺激时间和疗程) 有一定的差异;② 大部分研究未阐明分配隐藏方法和盲法,除了 2 项研究^[8,16]外,其余研究在实施治疗和结局评价的过程中,均没有明确报道盲法,文献质量普遍不高;③ 本研究纳入文献的样本量均较小。

4 结论

rTMS 联合认知训练能够改善脑卒中患者认知功能、智力状态、行为记忆能力及日常生活活动能力,值得临床推广和运用。在下一步研究中,还需开展多中心、大样本的高质量随机对照研究,为 rTMS 联合认知训练治疗 PSCI 提供更可靠的证据。

参考文献

- [1] ABEN H P, REIJMER Y D, VISSER-MEILY J M, et al. A role for new brain magnetic resonance imaging modalities in daily clinical practice: protocol of the prediction of cognitive recovery after stroke (PROCRAS) study [J]. *JMIR Res Protoc*, 2018, 7(5):e127.
- [2] HARA T, SHANMUGALINGAM A, MCINTYRE A, et al. The effect of non-invasive brain stimulation (NIBS) on attention and memory function in stroke rehabilitation patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diagnostics*, 2021, 11(2):227.
- [3] HONG J N, CHEN J M, ZENG Y, et al. Different combinations of high-frequency rTMS and cognitive training improve the cognitive function of cerebral ischemic rats [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 175:16-25.
- [4] WILSON M T, FULCHER B D, FUNG P K, et al. Biophysical modeling of neural plasticity induced by transcranial magnetic stimulation [J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(6):1230-1241.
- [5] 户东梅,程肖蕊,周文霞,等.重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍治疗的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2012, 43(6):411-416.
HU D M, CHENG X R, ZHOU W X, et al. Treatment of post stroke cognitive impairment by rTMS [J]. *Prog Physiol Sci*, 2012, 43(6):411-416.
- [6] XIANG H F, SUN J, TANG X, et al. The effect and optimal parameters of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in stroke patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Clin Rehabil*, 2019, 33(5):847-864.
- [7] 陈玉潇,刘姣姣,伊长松,等.本体感觉训练对运动员踝关节扭伤康复效果 Meta 分析[J]. *康复学报*, 2020, 30(6):489-496.
CHEN Y X, LIU J J, YI C S, et al. Meta analysis on rehabilitation effect of proprioception training on ankle sprain of athletes [J]. *Rehabil Med*, 2020, 30(6):489-496.
- [8] ZHANG H X, WU H J, QI X Y, et al. The effect of repeated transcranial magnetic stimulation combined with cognitive rehabilitation training on post-stroke cognitive impairment [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(21):10547-10552.
- [9] 李海宁,陈英道,黄敏,等.重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍患者认知功能、中枢运动传导时间及平衡能力的影响[J]. *中国康复*, 2023, 38(3):140-143.
LI H N, CHEN Y D, HUANG M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function, central motor conduction time and balance ability in patients with post-stroke cognitive impairment [J]. *Chin J Rehabil*, 2023, 38(3):140-143.

- [10] 沈雷鸣,于江丽,吕晓静,等. 认知康复训练联合高频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知障碍患者认知功能和血清BDNF、VEGF的影响[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(3): 482-485, 446.
SHEN L M, YU J L, LYU X J, et al. Effects of cognitive rehabilitation training combined with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and serum BDNF and VEGF in patients with post-stroke cognitive impairment [J]. Mod Biomed Prog, 2022, 22(3): 482-485, 446.
- [11] 史新炜,杨卫利,介卫君. 重复经颅磁刺激联合认知训练对VCI-ND患者认知功能、P300及生活能力的影响[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(4): 93-95.
SHI X W, YANG W L, JIE W J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training on cognitive function, event-related potential P300 and life ability in patients with non-dementia vascular cognitive impairment [J]. J Mudanjiang Med Univ, 2021, 42(4): 93-95.
- [12] 李毅光,赵常宝. 重复经颅磁刺激联合认知训练治疗脑卒中后认知障碍的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(21): 29-31.
LI Y G, ZHAO C B. Clinical efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training in the treatment of cognitive impairment after stroke [J]. Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 31(21): 29-31.
- [13] 马将,李红,张俊,等. 低频重复经颅磁刺激联合认知训练对脑卒中后认知障碍患者甲状腺激素水平及认知功能的影响[J]. 河北医药, 2021, 43(16): 2436-2441.
MA J, LI H, ZHANG J, et al. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training on the thyroid hormone levels and cognitive function in patients with cognitive impairment after cerebral stroke [J]. Hebei Med J, 2021, 43(16): 2436-2441.
- [14] 张智芳. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后认知障碍的效果及对认知功能的影响[J]. 医学信息, 2021, 34(10): 119-121.
ZHANG Z F. The effect of repeated transcranial magnetic stimulation on cognitive impairment after stroke and its influence on cognitive function [J]. J Med Inf, 2021, 34(10): 119-121.
- [15] 赵幸娜,周宣宣,郭景花. 重复经颅磁刺激联合认知训练对脑卒中后认知障碍患者认知功能及生活活动能力的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(2): 53-54.
ZHAO X N, ZHOU X X, GUO J H. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training on cognitive function and activity of life in patients with cognitive impairment after stroke [J]. Pract Clin J Integr Tradit Chin West Med, 2021, 21(2): 53-54.
- [16] LI Y M, LUO H, YU Q, et al. Cerebral functional manipulation of repetitive transcranial magnetic stimulation in cognitive impairment patients after stroke: an fMRI study [J]. Front Neurol, 2020, 11: 977.
- [17] YIN M Y, LIU Y W, ZHANG L Y, et al. Effects of rTMS treatment on cognitive impairment and resting-state brain activity in stroke patients: a randomized clinical trial [J]. Front Neural Circuits, 2020, 14: 563777.
- [18] 李巍,方翠霓,陶希,等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍的疗效观察[J]. 按摩与康复医学, 2020, 11(23): 43-46.
LI W, FANG C N, TAO X, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on stroke patients with cognitive impairment [J]. Chin Manipul Rehabil Med, 2020, 11(23): 43-46.
- [19] 赵静,闫莹莹,申利坊. 重复经颅磁刺激对卒中后认知功能障碍患者认知及情绪的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2020, 47(3): 523-526.
ZHAO J, YAN Y Y, SHEN L F. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition and mood in patients with post-stroke cognitive dysfunction [J]. J Int Psychiatry, 2020, 47(3): 523-526.
- [20] 赵德福,景俊,方琪,等. 重复经颅磁刺激结合上肢机器人虚拟情景训练对脑卒中患者认知功能的研究[J]. 中国康复, 2020, 35(6): 295-298.
ZHAO D F, JING J, FANG Q, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation combined with upper limb robot virtual scenario training for stroke patients with cognitive impairment [J]. Chin J Rehabil, 2020, 35(6): 295-298.
- [21] 陈争一,龚剑秋,吴越峰,等. 重复经颅磁刺激联合认知康复训练治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(3): 199-201.
CHEN Z Y, GONG J Q, WU Y F, et al. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive rehabilitation training on cognitive impairment after stroke [J]. Chin J Phys Med Rehabil, 2019, 41(3): 199-201.
- [22] 帕提古丽·吐尔逊. 不同频率的重复经颅磁刺激改善脑卒中后认知功能障碍患者的效果观察[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2019: 4-22.
PATI-GULI T E X. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation with different frequencies on post-stroke cognitive impairment [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2019: 4-22.
- [23] 丁巧方,李哲,郭钢花,等. 不同频率重复经颅磁刺激对脑卒中后认知障碍患者的影响[J]. 中国康复, 2019, 34(10): 513-517.
DING Q F, LI Z, GUO G H, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation with different frequencies on cognitive impairment in stroke patients [J]. Chin J Rehabil, 2019, 34(10): 513-517.
- [24] 张帆,邹淑怡. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中恢复期患者认知功能的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(22): 2479-2485.
ZHANG F, ZOU S Y. Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function in stroke patients in convalescent stage [J]. Chin J Pract Nerv Dis, 2019, 22(22): 2479-2485.
- [25] 王娟,郑娟娟,崔晓阳,等. 重复经颅磁刺激联合认知训练治疗脑卒中后认知障碍的疗效观察[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(1): 11-14, 18.
WANG J, ZHENG C J, CUI X Y, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training on stroke patients with cognitive impairment [J]. Neural Inj Funct Reconstr, 2019, 14(1): 11-14, 18.
- [26] 岳璠,吴睿,朱洪山,等. 重复经颅磁刺激联合计算机辅助认知功能训练对颅脑损伤后认知障碍的疗效分析[J]. 医药论坛杂志, 2018, 39(11): 18-21.

- YUE F, WU R, ZHU H S, et al. Effect of repeated transcranial magnetic stimulation combined with computer-assisted cognitive function training on cognitive impairment after craniocerebral injury [J]. *J Med Forum*, 2018, 39(11): 18–21.
- [27] 尹明宇, 胡昔权. 重复经颅磁刺激治疗卒中后认知障碍的研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(7): 713–719.
- YIN M Y, HU X Q. Progress of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of post-stroke cognitive impairment [J]. *Chin J Stroke*, 2020, 15(7): 713–719.
- [28] 王环. 低频重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能及日常生活能力的影响[J]. *国际医药卫生导报*, 2018, 24(3): 308–309, 312.
- WANG H. Effect of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and activities of daily living in patients with stroke [J]. *Int Med Health Guid News*, 2018, 24(3): 308–309, 312.
- [29] 王凯. 重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍的影响[D]. 郑州: 郑州大学, 2016: 5–23.
- WANG K. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive dysfunction after stroke [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2016: 5–23.
- [30] LU H T, ZHANG T, WEN M, et al. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysnesia and the role of BDNF Val66Met SNP [J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 761–768.
- [31] 邵佳慧, 吴军发, 王婷玮, 等. 不同模式经颅磁刺激在脑卒中后吞咽障碍的康复研究进展[J]. *康复学报*, 2021, 31(3): 252–257, 264.
- TAI J H, WU J F, WANG T W, et al. Advance in different modes of transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of dysphagia after stroke [J]. *Rehabil Med*, 2021, 31(3): 252–257, 264.
- [32] PULOPULOS M M, ALLAERT J, VANDERHASSELT M A, et al. Effects of HF-rTMS over the left and right DLPFC on proactive and reactive cognitive control [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2022, 17(1): 109–119.
- [33] DUAN X Q, YAO G, LIU Z L, et al. Mechanisms of transcranial magnetic stimulation treating on post-stroke depression [J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12: 215.
- [34] HORIMOTO Y, SATO C, INAGAKI A, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cerebral glucose metabolism [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(3): 1879–1883.
- [35] WANG F, CHANG G M, YU Q, et al. The neuroprotection of repetitive transcranial magnetic stimulation pre-treatment in vascular dementia rats [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 56(1): 198–204.

Clinical Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Cognitive Training on Patients with Post Stroke Cognitive Impairment: A Meta-Analysis

LIU Changxing¹, GUO Xinyi², CHANG Xiang^{3*}

¹ Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang 150040, China;

² School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China;

³ Xi'an Hospital Affiliated to Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xi'an, Shaanxi 710016, China

*Correspondence: CHANG Xiang, E-mail: 155276065@qq.com

ABSTRACT Objective To evaluate the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with cognitive training on patients with post stroke cognitive impairment (PSCI) by Meta-analysis. **Methods** Data were searched and retrieved from the databases of PubMed, Embase, The Cochrane Library, Web of Science, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang Data, and Chinese Science and Technology Periodical Database (VIP). The randomized controlled trials (RCTs) of rTMS combined with cognitive training for the treatment of patients with PSCI were included, and the retrieval time was from database inception to June 2023. The primary outcome measures included Montreal cognitive assessment (MoCA), mini-mental state examination (MMSE), activities of daily living (ADL) scale and Rivermead behavioural memory test (RBMT). The quality of the literature was assessed by two investigators using the Cochrane risk of bias assessment tool, and Meta-analysis was performed using RevMan 5.3 software. Enumeration data were expressed as odds ratio (OR) or relative risk ratio (RR). Measurement data were expressed as mean difference (MD) or standardized mean difference (SMD), with 95% confidence interval (CI). The heterogeneity was determined according to the *P* value and *I*² value. If *P* ≥ 0.10 and *I*² ≤ 50%, a fixed effects model would be used, and if *P* < 0.10 and *I*² > 50%, a random effects model would be used. **Results** A total of 23 RCTs with 1 788 patients were included, 895 patients in the control group and 893 patients in the experimental group. (1) MoCA scores: subgroup analyses by different treatments in the control group showed that MoCA scores in the experimental group were significantly higher than those in the control group [*MD*=1.78, 95% *CI* (1.18, 2.38), *P*<0.000 1; *MD*=3.30, 95% *CI* (3.01, 3.58), *P*<0.000 01]; subgroup analyses by stimulation frequency showed that MoCA scores in the experimental group were significantly higher than those in the control group [*MD*=3.49, 95% *CI* (3.40, 3.57), *P*<0.000 01; *MD*=3.16, 95% *CI* (2.79, 3.53), *P*<0.000 01]. (2) MMSE score: compared with the control group, MMSE score in the experimental group was higher [*MD*=2.14, 95% *CI* (1.14, 3.15), *P*<0.000 1; *MD*=3.16, 95% *CI* (2.71, 3.60), *P*<0.000 01]. (3) ADL score: compared with the control group, ADL score in the experimental group was higher [*MD*=10.78, 95% *CI* (9.18, 12.38), *P*<0.000 01; *MD*=8.23, 95% *CI* (7.04, 9.41), *P*<0.000 01]. (4) RBMT score: compared with the control group, RBMT score in the experimental group was higher [*MD*=2.00, 95% *CI* (1.37, 2.63), *P*<0.000 01]. **Conclusion** rTMS combined with cognitive training can improve cognitive function, intelligence state, behavioral memory ability and activities of daily living of stroke patients, which is recommended for clinical application.

KEY WORDS post stroke cognitive impairment; repetitive transcranial magnetic stimulation; cognitive training; cognitive function; activities of daily living; meta-analysis

DOI:10.3724/SP.J.1329.2024.02012