·综述·

重复经颅磁刺激对脑卒中患者上肢运动功能恢复的研究进展*

肖长林[1,2] 胡 楠[1] 潘翠环[1,3] 陈 艳[1]

脑卒中是导致功能障碍的最常见原因之一,仅有不足40%的患者在康复治疗后可以完全恢复功能[1]。虽然目前康复治疗技术发展迅速,但是上肢运动功能的恢复依然是目前卒中后康复研究的热点和难点[2]。目前认为脑卒中发生后,两大脑半球间兴奋性平衡被打破,非损伤侧皮质可经胼胝体抑制损伤侧皮质兴奋性,阻碍运动功能的恢复[3—4]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为近些年发展起来的非侵入性大脑刺激方法,可以通过调节大脑皮质兴奋性,改变脑卒中后两大脑半球间兴奋性的不平衡状态[1],从而促进上肢运动功能的恢复[1,5]。随着rTMS在脑卒中后康复方面的研究及应用日益增加,越来越多的报道证明了rTMS刺激大脑运动皮质可以显著提高患者运动恢复[6],本文将对近几年国内外不同频率的rTMS在脑卒中后上肢运动功能康复方面的研究进展做一综述。

1 rTMS治疗原理

rTMS是一连串持续作用于大脑局部的TMS脉冲,通过电磁感应的原理刺激大脑皮质,使皮质神经细胞膜发生去极化产生动作电位,动作电位经皮质脊髓束向相应的外周神经元和靶肌传导。当前研究多采用rTMS刺激大脑M1区促进卒中后上肢运动功能障碍恢复,这是因为:rTMS的穿透深度有限,不足以刺激深层大脑组织,如内侧颞叶、丘脑、基底神经节等;而上肢运动功能主要由M1区支配,该区域不仅位置表浅而且在大脑运动区中所占面积较大,因此以相对较低的强度就足以有效刺激,所以一般选择磁刺激M1区用于提高上肢运动功能[1,7]。

1.1 卒中后半球间抑制原理

正常状态下两侧大脑半球通过胼胝体相互抑制,达到并维持功能平衡状态[8],而卒中后损伤侧半球兴奋性不仅因为损伤本身的原因而下降,而且还会受到来自损伤对侧半球经胼胝体抑制(transcallosal inhibition),从而进一步降低损伤侧皮质兴奋性[1]。半球间竞争模型显示:单侧半球损伤后会引起半球间失衡,非损伤侧半球向损伤侧半球的经胼胝体抑制会加强,阻碍运动功能的康复[3]。半球间抑制学说认为:平衡损伤侧和非损伤侧半球的兴奋性,即提高损伤侧皮质兴奋性降低非损伤侧的过度兴奋,可能会提高患侧肢体运动功能[1]。脑卒中后运动功能的恢复在很大程度上取决于大脑发生持续的可塑性改变,这种可塑性改变已经通过功能性影像和电生理学研究所证实[4],而关于如何增加有益的神经可塑性进而提高功能性恢复的各种理论,大多是基于两半球间运动皮质兴奋性的平衡提出来的[4]。rTMS可通过提高或抑制半球兴奋性的作用,利用上述原理来治疗卒中后上肢运动功能障碍。

1.2 调节刺激部位的局部皮质兴奋性

rTMS可调节刺激部位的局部皮质兴奋性,比如损伤侧初级运动皮质(M1)区,非损伤侧M1区,辅助运动皮质区(SMA),背外侧运动前皮质(PMd),体感觉皮质区(S1),体感联合皮质(SSAC);以及非运动相关皮质,如小脑,背外侧前额叶(DLPFC)等;也可以影响距离刺激部位较远的皮质和皮质下区域[9],以提高相应的功能,一般刺激M1区用于改善脑卒中患者上肢运动功能[1]。根据半球间抑制原理:rTMS通过使用特定的刺激模式兴奋或抑制皮质,改变两半球间兴奋性的不平衡(低频≤1Hz抑制,高频 > 1Hz兴奋),从而提高卒中后患者上肢运动功能[7]。在磁刺激停止后,对皮质兴奋性的影响还可以持续几分钟到几小时,所以rTMS被用于单独刺激,或者结合其他的方法治疗神经损伤[9—10]。例如脑卒中康复,通过长时程增强—长时程抑制(LTD-LTP)等机制,在刺激的皮质诱发兴奋性的瞬时调整,帮助恢复受损大脑半球间的平衡[4]。

2 rTMS在脑卒中后上肢运动功能康复中的应用状况

2.1 低频rTMS治疗与卒中后上肢运动功能康复

刺激频率≤1Hz的rTMS称为低频rTMS,一般用于脑卒中患者非损伤侧大脑半球,降低非损伤侧大脑皮质兴奋性,减少该侧大脑半球经胼胝体抑制,间接增加损伤侧大脑皮质兴奋性[9]。低频rTMS大多选用1Hz[11—16],然而1Hz不一定是最佳的低频刺激参数,有报道认为对于0.5Hz可能比1Hz的rTMS更能有效提高损伤侧皮质兴奋性[17]。

2.1.1 非损伤侧半球低频rTMS刺激:目前的研究大多认为低

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.12.026
*基金项目:2014年广东省研究生教育创新计划立项项目
1 广州医科大学附属第二医院康复医学科,广州,510260; 2 广州医科大学康复治疗学系; 3 通讯作者
作者简介:肖长林,男,硕士研究生;收稿日期:2016-06-02

频rTMS结合其他治疗方法应用于脑卒中慢性期、亚急性期、急性期是安全有效的，如结合常规康复治疗、神经肌肉电刺激（neuromuscular electrical stimulation, NMES）[18]、作业治疗[19—20]、药物治疗[20—21]、虚拟现实训练[22]等；可以改善脑卒中后患者上肢运动功能，如提高患肢肌力[14]，握力[23]，运动持续时间，改善患肢对较小物体伸—抓协调性[13]，和手敲击频率[23]，灵敏性[24]等。同时结合PT治疗（physical therapy）可以明显改善脑卒中慢性期患者上肢痉挛程度[25]。

由于rTMS刺激参数较多，不同参数之间可以有多种组合，因此，对于最佳低频刺激参数目前尚无定论[17]。有研究表明健康受试者可耐受的安全脉冲数为：低于12960次/天，38880次/周[19]。文献报道大多选用刺激强度为80%—120%静息运动阈值（resting motor threshold, RMT），每次刺激脉冲总数一般为600—2000次，刺激时间20min左右，治疗时间10天—2周，并肯定了这些参数对脑卒中患者上肢运动功能的康复疗效[13—15,18—19,23,26]。

有研究认为低频磁刺激可以增加急性期卒中患者损伤侧半球运动和运动前区神经活动，促进运动功能的恢复[27]，对上肢运动功能的影响可以持续至少1个月[28]。而低频rTMS刺激卒中亚急性期患者，治疗效果也可以持续至少1个月[29]，但无长期的疗效，这可能是由于低频磁刺激会抑制非损伤侧半球神经可塑性，而对损伤侧半球的长期可塑性产生消极的影响，同时抑制了非损伤侧半球功能性代偿作用[16]。

2.1.2 非损伤侧半球高低频rTMS结合刺激：目前我们已经获得单纯使用低频rTMS刺激非损伤侧半球来抑制其兴奋性方法的大量证据。而有研究表明在应用低频磁刺激之前先用6Hz的rTMS刺激可以提高低频磁刺激的功效，增强低频rTMS对局部区域神经的兴奋性的抑制作用，这种刺激称为Priming刺激[11]。其原理主要是基于双向突触可塑性（bidirectional synaptic plasticity）的Bienenstock- CooperMunro（BCM）理论[11—12]。Iyer等[30]在人体实验中首次观察到，当应用该刺激模式的时候突触的可塑性会发生比较轻微且短暂的调整，他们发现先以6Hz的高频rTMS预先刺激一侧皮质10min，再以低频rTMS刺激该侧皮质10min后，健康受试者的突触会发生上述调整，而单纯使用低频rTMS在健康受试者中并没有这种改变，这意味着这种结合刺激的模式比单纯的低频治疗更能产生持久有效的抑制效果。

虽然已有研究认为Priming刺激模式改善卒中后慢性期患者上肢的运动功能是安全和有效的[12]，但其与单纯低频磁刺激对改善脑卒中患者上肢运动功能的疗效仍存在争议。如Cassidy等[11]认为Priming刺激模式可以用于探索脑卒中后大脑自我平衡的可塑性机制，但是并不能提高损伤侧大脑半球的兴奋性，以及偏瘫上肢运动功能。这种争议可能和实验设计如刺激参数，洗脱期等不同有关，也有可能存在影响Priming刺激效果的因素。如Carey等[31]认为损伤侧大脑半球内囊后肢（posterior limb of the internal capsule, PLIC）受损程度是影响结合刺激效果的重要因素。目前关于Priming刺激模式的相关报道较少，还需要大量的随机、对照以及大样本量的研究进一步证实其功效。

回顾当前的研究，低频rTMS在脑卒中各个时期的应用中患者未出现特殊不适，治疗后患者肌力、握力、FMA、WMFT、MBI以及手功能测试（manual function test）等均有明显的提高[13,19,29]，因此低频rTMS在脑卒中患者中的应用是安全有效的。然而目前的文献报道缺乏长期观察，且样本量也较少，磁刺激的确切疗效需要进一步证实。低频的最佳刺激参数仍不清楚，脉冲数、刺激时间、间歇时间对疗效有何影响，不同患者是否有更合适的个性化治疗方案等问题还有待探究。

2.2 高频rTMS治疗与卒中后上肢运动功能康复

刺激频率 > 1Hz的rTMS称为高频rTMS，一般在损伤侧大脑半球使用，直接提高损伤侧大脑半球的兴奋性，调节两半球间的兴奋性的不平衡，改善上肢运动功能[9,32]。

目前高频rTMS在脑卒中各个时期的应用都有相关报道，刺激频率大多选择5Hz或以上，但一般不超过20Hz[10,13,26,33—37]，都可以有效改善患侧上肢运动功能，且患者并未出现特殊不适，然而对于最佳的高频刺激参数以及不同的高频对患者功能改善有何具体影响目前尚无定论。通过结合常规的偏瘫手康复运动训练[13]，如关节活动训练、肌力训练[38]等，治疗后患者握力和敲击频率（tapping frequency）[23]、MFT、FMA、MBI评分较治疗前和伪刺激均明显提高。而且rTMS在急性期对于皮质下卒中患者上肢运动功能改善会更好[34]。一般磁刺激治疗后都会结合常规康复治疗，但是常规康复训练可能会影响rTMS的治疗效果。如有研究报道脑卒中慢性期患者高频rTMS结合连续跟踪任务训练，只能提高患者的运动学习能力，并不能提高上肢运动功能[37]。

根据半球间抑制学说可知，脑卒中后损伤侧大脑半球兴奋性会下降[1]，而高频rTMS可以提高损伤侧皮质兴奋性，同时磁刺激治疗后持续效应时间越长对运动功能的恢复可能越好。磁刺激治疗效果需要一个累积的过程，单纯高频磁刺激治疗1次，对于卒中患者上肢运动功能的改善并不明显[10]。最近有研究报道，在健康成人中5Hz的rTMS结合最大随意肌收缩（maximum voluntary muscle contraction）比单纯使用5Hz的rTMS治疗对提高皮质兴奋性效果更好，持续时间也更长，这可能会为卒中后康复提供一种新的治疗模式[32]。

上述的研究结果说明，高频rTMS在脑卒中不同时期应用是安全有效的，高频rTMS结合常规康复治疗可以明显改善患者上肢运动功能。但在脑卒中患者应用高频的rTMS有出现癫痫、头痛、耳鸣、刺激部位不适等风险，其中最需要引

起重视的是癫痫,但其诱发癫痫的机制还有待进一步明确,诱发癫痫的具体刺激参数还需要进一步探究[13,23,26,34,37]。

2.3 低频和高频rTMS对改善卒中后上肢运动功能的疗效

根据半球间抑制学说,脑卒中后大脑半球皮质兴奋性失去平衡,损伤侧兴奋性下降,非损伤侧兴奋性升高,两半球的再平衡可以影响运动功能的恢复。目前利用低频和高频治疗脑卒中的原理是:将低频rTMS作用于非损伤侧半球,降低该侧半球兴奋性,间接增加损伤侧半球兴奋性;或将高频rTMS作用于损伤侧,直接增加损伤侧皮质兴奋性[6,9]。两种频率都可以促进半球兴奋性的再平衡,但何者更有利于脑卒中后患者上肢运动功能的恢复还存在争议[13]。

造成争议的原因在于刺激参数选取的不同,患者病情的多样性,评估疗效的指标不够敏感,缺乏长期的疗效观察,以及介入时期不同等,未来的研究应该进一步确定rTMS的最佳治疗参数,以及磁刺激介入的最佳时期,并对患者进行长期的随访以观察疗效。

关于低频与高频的疗效比较近年的报道也逐渐增多,相关研究结果也不尽相同。近些年发展的刺激方式也能取得不错的疗效,如高频和低频的同时使用[39],高频和低频的交替使用[38],以及先高频rTMS刺激损伤侧后低频rTMS刺激非损伤侧[26]等刺激方法,对于提高上肢运动功能的效果均优于单独应用低频rTMS或高频rTMS。然而仍缺乏样本量大、长期观察,以及随机、对照的实验,因而无法确定最佳的刺激频率。

3 影响rTMS疗效的因素

虽然目前有很多的研究证明,rTMS在脑卒中后的上肢功能康复是安全有效的,但并不是所有的卒中患者接受rTMS治疗后上肢运动功能都有改善。为了有效地使用经颅磁刺激,就要确定磁刺激的效果和哪些因素有关[40]。除刺激参数外,目前认为有以下因素对rTMS的疗效有潜在影响:卒中部位和损伤程度[34]、卒中后持续时间、运动诱发电位(motor evoked potentials, MEPs)的引出、胼胝体和皮质脊髓束结构完整性、半球优势情况[24]、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因类型[41]、rTMS刺激的目标皮质区域、rTMS激活的不同中间神经元的数量以及同时使用的治疗药物等[9,21,40,42—44]。

Lüdemann-Podubecká J等[24]研究认为脑卒中后上肢功能的恢复情况是由半球优势情况决定的,低频rTMS可以促进优势半球卒中患者上肢运动功能的改善,可明显提高该类患者患手敏捷度,对于非优势半球卒中的患者,低频rTMS的疗效并不明显;伪磁刺激组中,非优势半球卒中的患者比优势半球卒中的患者功能改善更好,说明对于优势半球卒中的患者,rTMS的治疗效果会更好。有报道认为患侧半球可以引出运动诱发电位、单纯的皮质下卒中、残余功能状态较好者,以及没有失语症的患者,高频rTMS的治疗效果会更好[40],对于皮质卒中的患者治疗后上肢功能不仅没有改善,反而会有恶化的倾向[34],而且BDNF基因多态性,会对rTMS的疗效产生消极的影响[41]。

虽然有研究认为以上因素会影响rTMS的疗效,但仍缺乏足够的实验数据证明rTMS的影响因素及其影响机制,主要是由于rTMS对脑卒中后上肢功能恢复的机制认识不足,因此,未来的实验应该增加对rTMS治疗机制的认识,规范实验设计,明确影响rTMS疗效的确切因素。

4 rTMS治疗的安全性

rTMS最常见的不良反应为刺激部位的不适、头痛,而最严重的不良反应就是癫痫[1,5,45]。使用rTMS会有诱发癫痫的风险[46],虽然这种风险发生率很低,但卒中后细胞生物化学的障碍,会降低大脑发生癫痫的阈值,使得诱发癫痫的风险增加。一般认为低频相对安全,高频诱发癫痫的可能性会更高,这使得高频rTMS在临床治疗中的应用有所限制[1,13]。据报道对于有癫痫病史的患者。rTMS诱发其癫痫发作的风险评估为0.015,而在正常人中这种风险评估低于0.01[47]。有癫痫病史的患者,当应用10Hz左右的rTMS就有诱发癫痫的风险[4,45]。然而目前并没有关于使用磁刺激在灵长类和啮齿类动物中成功诱发出癫痫的报道[46]。

最近Dobek CE等[45]对1980—2015年6月关于rTMS治疗时出现癫痫的25例报道进行分析,结果发现rTMS治疗时诱发癫痫的潜在危险因素有睡眠剥夺、多重给药、癫痫病史和神经损害,高频磁刺激,目前还未见报道1Hz的rTMS诱发癫痫发作。由于这方面的报道较少,尚无法确定rTMS是否一定能诱发癫痫,但对于有上述危险因素的患者在治疗前应仔细筛选,避免事故发生。

5 展望

rTMS作为一种非侵入性大脑刺激方式,因其无创无痛,不良反应较少,容易被患者及临床工作者接受,已越来越多地应用于临床研究和治疗,成为临床神经康复的热点。虽然大部分的研究认为rTMS可以改善卒中后患者的上肢运动功能[1],尤其是皮质下卒中的患者[48],且低频rTMS比高频rTMS更安全有效[49],但也有研究认为rTMS的治疗效果还值得商榷[1,5,37,50—51]。出现这种争议的原因,主要是磁刺激对大脑影响的作用机制还未完全阐明,现有的研究还缺乏足够大的样本量[1],缺乏具体的有效治疗参数[52]和长期的疗效观察[5],无法确定刺激参数对疗效的影响,且患者病情多样性,评估指标的客观敏感性,都会影响磁刺激的疗效。因此亟待严格的随机对照的大样本研究[1],以确定rTMS在脑卒中应用的作用机制和具体疗效[52]。rTMS的治疗参数包括频率、强度、刺

激间隔、刺激时间、脉冲数等,目前已知刺激频率的不同,对皮质可产生兴奋或抑制的效果,但是对于何种频率的rTMS改善卒中后上肢运动功能是最佳的,目前尚无定论,而且不同参数之间可以有多种组合,给最佳刺激参数的确定带来很大的困难。因此研究rTMS精准参数以促进脑卒中患者上肢运动功能康复是未来的研究新趋势。

回顾当前研究,rTMS在改善脑卒中患者上肢运动功能方面的最佳治疗方案并未达成共识。因此,未来的研究应该进一步明确rTMS对脑卒中后上肢运动功能恢复的适宜的刺激参数,尤其是频率,最佳介入时期,合适的疗程以及影响因素等,进而明确其治疗机制。只有解决这些问题,才能根据患者的具体情况制定更合适的治疗方案,为rTMS的临床使用奠定基础。

参考文献

[1] 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.

[2] Buetefisch CM. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function[J]. Front Neurol, 2015, (6):214.

[3] 庄立.重复经颅磁刺激改善缺血性脑卒中运动功能的作用机制[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2009,16(3):213—216.

[4] Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2014, 57(8):530—542.

[5] Hao Z, Wang D, Zeng Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, (5):CD8862.

[6] Adeyemo BO, Simis M, Macea DD, et al. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke[J]. Front Psychiatry, 2012, (3):88.

[7] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(5):858—882.

[8] 殷稚飞,沈滢,戴文骏,等.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[J].中华物理医学与康复杂志,2014,36(6):486—489.

[9] Auriat AM, Neva JL, Peters S, et al. A review of transcranial magnetic stimulation and multimodal neuroimaging to characterize post-stroke neuroplasticity[J]. Front Neurol, 2015, (6):226.

[10] Goh HT, Chan HY, Abdul-Latif L. Aftereffects of 2 noninvasive brain stimulation techniques on corticospinal excitability in persons with chronic stroke: a pilot study[J]. J Neurol Phys Ther, 2015, 39(1):15—22.

[11] Cassidy JM, Chu H, Anderson DC, et al. A comparison of primed low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation treatments in chronic stroke[J]. Brain Stimul, 2015, 8 (6):1074—1084.

[12] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Application of combined 6-Hz primed low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke [J]. NeuroRehabilitation, 2011, 29(4):365—371.

[13] Kim C, Choi HE, Jung H, et al. Comparison of the effects of 1Hz and 20Hz rTMS on motor recovery in subacute stroke patients[J]. Ann Rehabil Med, 2014, 38(5): 585—591.

[14] Tretriluxana J, Kantak S, Tretriluxana S, et al. Improvement in paretic arm reach-to-grasp following low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation depends on object size: a pilot study[J]. Stroke Res Treat, 2015, (2015): 1—13.

[15] Motamed Vaziri P, Bahrpeyma F, Firoozabadi M, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to improve motor function and grip force of upper limbs of patients with hemiplegia[J]. Iranian Red Crescent Medical Journal, 2014,16(8): e13579-e13579.

[16] Blesneag AV, Slăvoacă DF, Popa L, et al. Low-frequency rTMS in patients with subacute ischemic stroke: clinical evaluation of short and long-term outcomes and neurophysiological assessment of cortical excitability[J]. J Med Life, 2015, 8(3):378—387.

[17] 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,(11):997—1001.

[18] Koyama S, Tanabe S, Warashina H, et al. NMES with rTMS for moderate to severe dysfunction after stroke[J]. NeuroRehabilitation, 2014, 35(3):363—368.

[19] 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):4.

[20] 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]. Int J Neurosci, 2011, 121(7):373—378.

[21] Kinoshita S, Kakuda W, Yamada N, et al. Therapeutic administration of atomoxetine combined with rTMS and occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a case series study of three patients[J]. Acta Neurol Belg, 2016, 116(1):31—37.

[22] Zheng CJ, Liao WJ, Xia WG. Effect of combined low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and virtual reality training on upper limb function in subacute stroke: a double-blind randomized controlled trail[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35(2):248—254.

[23] 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.

[24] Lüdemann-Podubecká J, Bösl K, Theilig S, et al. The Effectiveness of 1Hz rTMS over the primary motor area of

the unaffected hemisphere to improve hand function after stroke depends on hemispheric dominance[J]. Brain Stimul, 2015, 8(4):823—830.

[25] Barros Galvão SC, Borba Costa dos Santos R, Borba dos Santos P, et al. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(2):222—229.

[26] 薛慧,王宝军,刘国荣,等.高频及低频重复经颅磁刺激对急性期脑梗死患者运动功能恢复的临床研究[J].中国康复医学杂志,2013,(11):1030—1034.

[27] Matsuura A, Onoda K, Oguro H, et al. Magnetic stimulation and movement-related cortical activity for acute stroke with hemiparesis[J]. Eur J Neurol, 2015, 22(12):1526—1532.

[28] 林岢,秦新月.低频重复经颅磁刺激对脑梗死患者运动功能恢复的影响[J].第三军医大学学报,2012,34(9):896—898.

[29] 赵利娜,张志强,张立新,等.1Hz重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中后上肢运动功能的疗效[J].中国康复理论与实践,2015,(2):216—219.

[30] Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. J Neurosci, 2003, 23(34):10867—10872.

[31] Carey JR, Deng H, Gillick BT, et al. Serial treatments of primed low-frequency rTMS in stroke: characteristics of responders vs. nonresponders[J]. Restor Neurol Neurosci, 2014, 32(2):323—335.

[32] Yin Z, Shen Y, Reinhardt JD, et al. 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation with maximum voluntary muscle contraction facilitates cerebral cortex excitability of normal subjects[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2015, 14(10):1298—1303.

[33] 吴冰洁,郭记宏,岳崴,等.高频重复经颅磁刺激对脑梗死患者运动功能的影响[J].中国全科医学,2014,(23):2751—2753.

[34] Ameli M, Grefkes C, Kemper F, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke[J]. Ann Neurol, 2009, 66(3):298—309.

[35] 彭源,陈康,张瑾,等.rTMS预刺激结合FES对脑梗死患者偏瘫上肢功能的影响[J].中国康复,2015,(2):112—113.

[36] 王国琴,王翔,徐道明,等.重复经颅磁刺激结合作业疗法对脑卒中后上肢运动功能的影响[J].中国伤残医学,2015,(19):139—141.

[37] Brodie SM, Meehan S, Borich MR, et al. 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the ipsilesional sensory cortex enhances motor learning after stroke[J]. Front Hum Neurosci, 2014, (8):143.

[38] Sasaki N, Kakuda W, Abo M. Bilateral high- and low-frequency rTMS in acute stroke patients with hemiparesis: a comparative study with unilateral high-frequency rTMS[J]. Brain Inj, 2014, 28(13—14):1682—1686.

[39] Yamada N, Kakuda W, Kondo T, et al. Bihemispheric repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study[J]. Int J Rehabil Res, 2013, 36(4):323—329.

[40] Lee JH, Kim SB, Lee KW, et al. Factors associated with upper extremity motor recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients[J]. Ann Rehabil Med, 2015, 39(2):268—276.

[41] Chang WH, Bang OY, Shin YI, et al. BDNF polymorphism and differential rTMS effects on motor recovery of stroke patients[J]. Brain Stimul, 2014, 7(4):553—558.

[42] Milot MH, Spencer SJ, Chan V, et al. Corticospinal excitability as a predictor of functional gains at the affected upper limb following robotic training in chronic stroke survivors[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2014, 28(9):819—827.

[43] Bembenek J, Kurczych K, Karlinski M, et al. The prognostic value of motor-evoked potentials in motor recovery and functional outcome after stroke-a systematic review of the literature[J]. Functional Neurology,2012,27(2):79—84.

[44] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Baseline severity of upper limb hemiparesis influences the outcome of low-frequency rTMS combined with intensive occupational therapy in patients who have had a stroke[J]. PMR, 2011, 3(6):516—522.

[45] Dobek CE, Blumberger DM, Downar J, et al. Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, (11):2975—2987.

[46] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the international workshop on the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation, June 5-7, 1996[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1998, 108(1):1—16.

[47] Bae EH, Schrader LM, Machii K, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature[J]. Epilepsy Behav, 2007, 10(4):521—528.

[48] 乐趣,屈云,朱守娟,等.低频重复经颅磁刺激对脑卒中后手部运动功能康复疗效的荟萃分析[J].生物医学工程学杂志,2013,(06):1229—1234.

[49] Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis[J]. Stroke, 2012, 43(7):1849—1857.

[50] Talelli P, Wallace A, Dileone M, et al. Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2012, 26(8):976—987.

[51] Rose DK, Patten C, McGuirk TE, et al. Does inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation augment functional task practice to improve arm recovery in chronic stroke?[J]. Stroke Res Treat, 2014, (2014):1—10.

[52] Klomjai W, Lackmy-Vallée A, Roche N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: an update[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2015, 58(4):220—224.