

·临床研究·

## 间歇性 $\theta$ 短阵脉冲刺激对脑卒中后运动功能障碍的影响\*

汤昕未<sup>1</sup> 胡瑞萍<sup>1</sup> 朱玉连<sup>1</sup> 范顺娟<sup>1</sup> 吴军发<sup>1</sup> 余克威<sup>1</sup> 谢鸿宇<sup>1</sup> 吴毅<sup>1,2</sup>

### 摘要

**目的:**探索间歇性 $\theta$ 短阵脉冲刺激(iTBS)对脑卒中后运动功能障碍的影响。

**方法:**招募我院住院治疗的脑卒中后恢复期(1—6个月)严重上肢运动功能障碍患者,随机分为iTBS组和假刺激组。每位患者接受2周共10次对患侧M1的iTBS或假刺激干预。干预前、干预结束后第二天和1个月随访时分别对受试者进行上肢Fugl-Meyer评分、运动功能状态量表(MSS)、Barthel指数(BI)的评定和静息运动阈值(RMT)的测定。干预和评定均由经过专业培训后的专人完成。除干预实施者外,患者和所有涉及的研究人员均不知晓分组情况。

**结果:**共有16例患者(每组各8例)完成了这项前瞻性、单中心、单盲、随机、假刺激对照的探索性临床试验。所有受试者均能够耐受iTBS或假刺激。干预前后和随访时两组间上肢Fugl-Meyer评分、MSS、BI评分和健侧RMT的组间差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。两组干预后和1个月随访时的各项量表得分均明显高于干预前( $P < 0.01$ ),但干预后和随访时的健侧RMT与基线相比无明显改变( $P > 0.05$ )。所有受试者干预前后和随访时均无法引出患侧第一背间背侧肌(FDI)的运动诱发电位(MEP)。

**结论:**对于脑卒中后恢复期的严重上肢运动功能障碍的患者,在常规治疗的基础上额外增加iTBS刺激可能并不能在短时期内促进其运动功能的恢复。

**关键词** 脑卒中;经颅磁刺激; $\theta$ 短阵脉冲刺激;运动功能障碍

中图分类号:R743.3,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2018)-12-1410-06

The effect of intermittent theta burst stimulation on motor dysfunction after stroke/TANG Xinwei, HU Ruiping, ZHU Yulian, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(12): 1410—1415

### Abstract

**Objective:** To explore the effect of intermittent Theta burst stimulation (iTBS) on motor recovery after stroke.

**Method:** Hospitalized patients with severe upper limb motor dysfunction after stroke (1 to 6 months) in our department were recruited to this study. Subjects were randomly divided into iTBS group and sham stimulation group. Every subject received 10 sessions of real or sham ipsilateral M1 iTBS. Upper limb Fugl-Meyer Assessment, Motor Status Score (MSS), Barthel Index (BI) and contralateral resting motor threshold (RMT) were assessed at the baseline, the second day and 1 month after the intervention. Intervention and assessments were completed by professional trained therapists. In addition to the person who performed the intervention, all patients and researchers involved in this study did not know the grouping.

**Result:** A total of 16 patients (8 in each group) completed this prospective, single-center, single-blind, randomized, sham-controlled, exploratory clinical trial. All subjects were able to tolerate iTBS or sham stimulation. There was no significant difference between two groups in scores of Upper limb Fugl-Meyer Assessment,

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.12.006

\*基金项目:上海市科学技术委员会项目(17411953900);上海市卫计委重要薄弱学科建设项目(2015ZB0401);上海市科学技术委员会项目(16411955400)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,200040; 2 通讯作者

作者简介:汤昕未,女,博士研究生; 收稿日期:2018-08-08

MSS, BI, as well as the contralateral RMT at the baseline, the second day and 1 month after the intervention ( $P>0.05$ ). Two groups both performed much better in behavioral assessments after the intervention and 1 month follow up than at the baseline ( $P<0.01$ ). However, the contralateral RMT in both groups appeared unchanged during the whole process of this clinical trial. All subjects were absent of the ipsilateral hand MEP (FDI) before, after the intervention and at the follow up.

**Conclusion:** For patients with severe upper limb motor dysfunction in recovery period after stroke, applying additional iTBS on the conventional therapy may not be able to promote the recovery of motor function in a short period of time.

**Author's address** Dept. of Rehabilitation Medicine, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040

**Key word** stroke; transcranial magnetic stimulation; intermittent theta burst stimulation; motor dysfunction

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)自1985年问世后,逐渐被广泛应用于脑卒中后的康复评定和治疗<sup>[1-4]</sup>。θ短阵脉冲刺激(theta burst stimulation, TBS)是一种新兴的模式化重复经颅磁刺激(patterned repetitive TMS, prTMS),由Huang等于2005年首次提出,这一模式模拟了人脑海马回的脉冲释放频率<sup>[5]</sup>,与rTMS相比具有耗时短、强度低、效应强等特点,根据刺激与间歇时间的不同,以及对于大脑皮层兴奋性的不同影响,可分为引起兴奋效应的间歇性TBS(intermittent TBS, iTBS)及产生抑制作用的连续性TBS(continuous TBS, cTBS)<sup>[6]</sup>。研究证明iTBS能够增加健康人运动皮层的兴奋性<sup>[7]</sup>,并且iTBS可能对脑卒中后轻至中度上肢运动功能障碍的康复有促进作用<sup>[8-9]</sup>。但现有研究数量较少,参数设置及结论尚不统一,且未有针对脑卒中后严重上肢运动功能障碍患者进行iTBS干预的随机对照研究。本研究旨在探索iTBS作用于患侧初级运动皮层(primary motor cortex, M1)对脑卒中后恢复期严重上肢运动功能障碍患者的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

本研究共招募2016年12月—2017年6月间在复旦大学附属华山医院东院康复医学科住院治疗的脑卒中患者16名。

**1.1.1 入选标准。**①患者或其直系亲属理解并签署知情同意书;②符合1995年全国第四届脑血管病学术会议通过的《各类脑血管疾病诊断要点》中“脑卒中”的诊断要点,并经头颅MRI或CT检查核实;③存在严重上肢运动功能障碍, I ≤手Brunnstrom分

期≤II;④首次发生的单侧大脑半球脑卒中;脑出血患者未曾行头颅手术;⑤1个月≤距发病时间≤6个月;⑥30岁≤年龄≤80岁;⑦病情稳定,意识清醒,生命体征稳定。

**1.1.2 排除标准。**①既往患有帕金森病、周围神经性病变等其他可致运动功能障碍的患者;②存在严重认知、言语、视力、听力障碍或精神障碍等影响检查及治疗者;③合并有肿瘤、严重的呼吸、心、肝、肾、内分泌和造血系统等疾病者;④妊娠及哺乳期女性;⑤既往有癫痫病史或癫痫家族史者、体内有金属起搏器、脑内有金属植入物、耳蜗植入物、以及颅骨缺损等不适合进行经颅磁刺激治疗者;⑥既往有酒精或药物滥用史者;⑦正在参加可能影响本研究结果评价的其他临床试验者;⑧预计不能完成试验,依从性可能不好者。

**1.1.3 一般资料:**应用电脑软件(<http://www.random.com>)将受试者随机化,并使年龄、性别、病灶等组间差异最小化。共分为两组:iTBS组和假刺激组,每组各8人。两组患者入组时的一般情况匹配良好,差异比较无显著意义( $P>0.05$ ),见表1。

### 1.2 研究方法

本研究设计为前瞻性、单中心、单盲、随机、假刺激对照临床研究,患者、评定人员及常规基础治疗所

表1 两组患者的基线数据比较

| 组别                     | iTBS组       | 假刺激组        | 合计          |
|------------------------|-------------|-------------|-------------|
| 例数                     | 8           | 8           | 16          |
| 性别(男/女)                | 7/1         | 7/1         | 14/2        |
| 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | 53.75±10.77 | 55.62±14.55 | 54.69±12.40 |
| 病程( $\bar{x}\pm s$ ,天) | 57.25±32.58 | 47.25±10.89 | 52.25±24.03 |
| 病灶部位(左/右)              | 7/1         | 7/1         | 14/2        |
| 脑卒中性质(缺血/出血)           | 3/5         | 3/5         | 6/10        |
| 手Brunnstrom分期(I/II)    | 6/2         | 6/2         | 12/4        |

涉及的医师和治疗师均未被告知分组情况以减少偏倚,仅实施磁刺激干预的治疗师知晓患者的分组。每位受试者接受2周共10次对患侧M1的iTBS或假刺激干预。干预结束后1个月内受试者均住院接受常规基础治疗。干预前、干预结束后第二天和1个月随访时分别对受试者进行神经电生理及量表评定。

**1.2.1 干预方法:**本试验采用YRD CCY-IA型磁场刺激仪和圆形线圈进行干预。由一名受过TMS培训的治疗师根据产品说明书和TMS实践操作指南<sup>[10-11]</sup>实施iTBS刺激。由于入组条件为存在严重上肢运动功能障碍,所有患者均无法引出偏瘫侧第一骨间背侧肌(first dorsal interosseous, FDI)的运动诱发电位(motor evoked potential, MEP),因此,我们采取健侧M1的镜像位置定位患侧M1。每次干预前,根据健侧FDI记录到的MEP波幅在未受损侧大脑M1的体表确定热点位置(同一阈上刺激强度下能引出最大MEP波幅的刺激位点)并标记,再于定位帽上找出对称的镜像位置作为患侧M1的刺激位点。将线圈与颅骨表面相切,圆形线圈的中心置于患侧M1,刺激强度为70%静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)。假刺激组干预时将刺激线圈垂直于头颅,使患者能听见机器声音,但不会产生治疗效应,其余参数均与iTBS组相同。iTBS方案:每丛3个脉冲,丛内频率50Hz,丛间频率5Hz,刺激2s,间歇8s,共600个脉冲。每次干预时间为200s,每天1次,每周5天(周一至周五),干预2周,共10次。

**1.2.2 常规基础治疗:**按照2010年《中国脑血管病防治指南》进行常规内科治疗,根据《中国脑卒中康复治疗指南(2011完全版)》<sup>[12]</sup>对两组患者进行常规康复训练和健康宣教。其中针对运动功能障碍的康复治疗主要包括肌力训练、关节活动度训练、神经生理学方法(如Bobath技术、PNF等)、作业治疗、物理因子治疗、平衡训练、站立床、步行训练等。

### 1.3 观察指标

采用上肢Fugl-Meyer评分作为主要观察指标;以健侧M1的RMT、运动功能状态量表(motor status scale, MSS)和Barthel指数(Barthel index, BI)作为次要观察指标。每位患者于入组即时、干预结束后第二天和治疗结束后1个月随访时进行神经电

生理和相关量表的评定。评定人员为1名接受过专门培训的治疗师。

**1.3.1 神经电生理评定:**当给予运动皮层足够强度的磁刺激后,可以在其支配的靶肌上引出MEP,并能通过肌电图仪观察和记录;RMT是指在靶肌放松的状态下,进行连续10次磁刺激(每次间隔5s以上)中有5次以上的刺激能诱发出大于50 $\mu$ V的MEP波幅时所需的最小刺激强度,以磁场刺激仪最大输出强度(maximal stimulator output, MSO)的百分比表示<sup>[1]</sup>。本研究中,对每位受试者根据相对频率法测定健侧FDI的RMT,磁刺激点位于该肌在对侧大脑M1对应的热点位置,采用磁刺激仪自配的简易肌电图仪记录MEP。

**1.3.2 量表评定:**Fugl-Meyer评分是临床上最常用的运动功能障碍评价量表之一,总分为100分,其中上肢评分占66分。运动功能状态量表总分为82分,与Fugl-Meyer评分相比,MSS对上肢运动功能的评定和分级更加详细。Barthel指数评分是目前最常用的日常生活活动(ADL)能力评价工具之一,总分为100分。量表得分越高提示功能越好。

**1.3.3 安全性评价:**TMS干预的不良反应由医师和治疗师在每次干预后及评定时常规询问,以及受试者的主动报告,主要包括头晕、头痛、耳鸣、癫痫发作等<sup>[13]</sup>。

### 1.4 统计学分析

采用SPSS 22.0统计学软件进行数据处理,所有计量资料以平均数 $\pm$ 标准差表示。两组患者干预前后的均数比较采用配对样本的 $t$ 检验,两组患者之间均数的互相比采用独立样本的 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果

### 2.1 试验完成情况

16名受试者均完成了试验全过程,未观察到严重不良事件发生。所有受试者对iTBS干预耐受良好,没有观察到头晕、头痛、耳鸣、癫痫发作等TMS可能引起的副作用发生。

### 2.2 神经电生理指标

RMT能够反映初级运动皮层M1的兴奋性,干预前两组患者健侧大脑M1的基线RMT相似( $P > 0.05$ ),干预结束后第二天及1个月随访时,iTBS组和



假刺激组患者的RMT均无明显变化( $P > 0.05$ ),两组间干预后和随访时的RMT也无显著差异( $P > 0.05$ ),见表2。并且所有患者在基线时、干预结束后第2天和1个月随访时均无法引出偏瘫侧FDI的MEP。

### 2.3 量表评定结果

干预前后和随访时iTBS组和假刺激组之间上肢Fugl-Meyer评分、MSS及BI量表评分的比较均无明显差异( $P > 0.05$ )。两组患者干预后和随访时较干预前的量表得分都显著提高( $P < 0.01$ ),见表3。

表2 两组患者静息运动阈值(RMT)的比较(%MSO,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | 干预前         | 干预后         | 随访          |
|-------|----|-------------|-------------|-------------|
| iTBS组 | 8  | 34.13±10.19 | 35.00±10.61 | 34.25±10.02 |
| 假刺激组  | 8  | 33.25±10.48 | 33.38±9.36  | 33.38±9.90  |
| P值    |    | 0.868       | 0.750       | 0.863       |

RMT:resting motor threshold 静息运动阈值;MSO:maximal stimulator output 磁场刺激仪最大输出强度

表3 两组患者上肢Fugl-Meyer评分、MSS评分和

|                |    | BI的比较 ( $\bar{x} \pm s$ ) |                         |                         |            |
|----------------|----|---------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| 组别             | 例数 | 干预前                       | 干预后                     | 随访                      | 干预前后差值     |
| 上肢Fugl-Meyer评分 |    |                           |                         |                         |            |
| iTBS组          | 8  | 8.13±1.96                 | 11.38±3.81 <sup>①</sup> | 15.00±4.21 <sup>①</sup> | 3.25±2.19  |
| 假刺激组           | 8  | 9.13±3.09                 | 11.88±4.36 <sup>①</sup> | 15.25±3.37 <sup>①</sup> | 2.75±2.05  |
| P值             |    | 0.452                     | 0.811                   | 0.898                   | 0.645      |
| MSS评分          |    |                           |                         |                         |            |
| iTBS组          | 8  | 6.83±4.02                 | 10.90±4.56 <sup>①</sup> | 15.18±4.18 <sup>①</sup> | 4.08±1.80  |
| 假刺激组           | 8  | 7.03±5.45                 | 11.08±4.76 <sup>①</sup> | 15.45±3.76 <sup>①</sup> | 4.05±1.69  |
| P值             |    | 0.935                     | 0.941                   | 0.892                   | 0.978      |
| BI评分           |    |                           |                         |                         |            |
| iTBS组          | 8  | 51.88±4.58                | 67.50±5.35 <sup>①</sup> | 75.63±4.17 <sup>①</sup> | 15.63±4.96 |
| 假刺激组           | 8  | 53.13±5.94                | 65.00±6.55 <sup>①</sup> | 75.00±4.63 <sup>①</sup> | 11.88±2.59 |
| P值             |    | 0.645                     | 0.417                   | 0.781                   | 0.079      |

①与干预前相比 $P < 0.01$ ,治疗后和随访时两组之间差异无显著性。

### 3 讨论

本研究结果显示iTBS组与假刺激组相比,上肢Fugl-Meyer评分、MSS以及BI评分在干预前后和随访时均无明显差异( $P > 0.05$ ),提示对于脑卒中后1-6月恢复期的严重上肢运动功能障碍的患者,在常规治疗的基础上额外增加iTBS治疗可能并不能在短时期内促进其上肢运动功能恢复和ADL的改善。结果中两组患者干预后和随访时的相关量表评分比干预前均有明显的提升( $P < 0.01$ ),考虑是由于常规康复治疗以及脑卒中后早期的自然恢复所致。以往已有研究表明单次的iTBS干预能够在20—60min内短暂地提高刺激局部皮层的兴奋性<sup>[7,14]</sup>,本研究中我们观察到两组患者在干预结束后第二天及

随访时测定健侧M1的RMT与干预前相比均无明显差异( $P > 0.05$ ),提示2周共10次的iTBS不能对健侧M1的兴奋性产生长时间的影响。本次试验过程中,所有受试者对iTBS耐受良好,均未出现头晕、头痛、耳鸣、癫痫发作等TMS相关的不良反应,提示iTBS是一种较为安全的脑部刺激方法。

#### 3.1 iTBS可能的作用机制

TBS的作用机制尚不明确,目前认为TBS可能通过引起突触前钙离子的内流,产生易化或抑制作用,进而导致长时程增强(long-term potentiation, LTP)或长时程抑制(long-term depression, LTD),以及GABA能的相关活动变化,促进突触的可塑性,并且还可能对与刺激部位存在功能连接的远隔区域产生影响<sup>[15]</sup>。有研究发现iTBS刺激后能够上调健康大鼠脑中即早基因蛋白zif268的表达,并且与持续LTP形式和异形突触的LTD相关,提示iTBS引起的皮层兴奋性改变可能与突触可塑性有关<sup>[16]</sup>。Hoppenrath等<sup>[17]</sup>的研究揭示了iTBS对于正常大鼠新脑皮层神经元活动标志物表达的影响具有时间阶段效应,他们发现iTBS干预后早期先引起c-Fos和GAD65表达增加,表明兴奋性细胞和GABA能的终端的强活化;随后则引起神经元活动的减少,且随着GAD67、PV和CB表达的下降,抑制性细胞活动减少,最终兴奋性细胞活动随着c-Fos的表达降低也减少。对大脑中动脉线栓模型(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠的研究也发现,iTBS能明显上调包括血管生成、损伤反应、细胞修复、结构重塑、神经保护、神经传递及神经元可塑性在内的多种基因表达<sup>[18]</sup>,激活BDNF/TrkB信号通路,从而促进损伤后神经的发生和功能恢复<sup>[19]</sup>。本研究结果与上述基础研究的阳性发现不符,除了动物损伤后的恢复能力与人类有差异以外,可能与一些动物实验采用了较高的总脉冲刺激个数(2400—3000个/天),而本研究只采用了常规的iTBS方案(600个/天)进行干预有关。

#### 3.2 个体差异性

近年来已有研究提示非侵入性皮层刺激(non-invasive cortical stimulation, NICS)的作用效果具有很大的个体差异性,可能与多种因素有关,例如刺激参数、年龄、性别、注意力、药物以及BDNF基因多态性等<sup>[20-21]</sup>。一些临床试验也显示大约有50%以上

的健康受试者对 rTMS 或 TBS 无应答,即干预后被刺激区域皮层的兴奋性无明显变化,所对应的靶肌 MEP 波幅也无显著改变<sup>[22-23]</sup>。Nettekoven 等<sup>[24]</sup>观察到 iTBS 对健康人大脑 M1 区兴奋性的影响取决于干预前被刺激区域的网络连接性,并且 iTBS 个数的增加并不能够使无应答者成为应答者;Nettekoven 等<sup>[24]</sup>还发现干预前更高层次的连接状态可能屏蔽 iTBS 对受刺激皮层区的兴奋性作用,提示 iTBS 在系统层面上对无应答者可能具有天花板效应。Wang 等<sup>[25]</sup>学者进行了一项双盲平行对照试验,共纳入 48 例脑卒中后 2—6 个月的偏瘫患者,研究发现先对健侧 M1 进行 1Hz 低频刺激后再对患侧 M1 给予 iTBS,较相反的干预方案(先对患侧 M1 进行 iTBS 后再对健侧 M1 进行 1Hz 低频刺激)能够更明显地改善手功能,并且疗效可维持 3 个月以上,提示健侧 M1 受到抑制后可能增强 iTBS 对患侧 M1 的作用。Wang 等团队随后还发现 iTBS 的治疗效果还可能与偏瘫患者治疗前皮质脊髓束的连续性有关。研究显示那些握力评分大于 1 分并且能够引出偏瘫侧手 MEP 的患者,相比无法引出 MEP 或握力评分小于 1 分的患者,经 iTBS 治疗后手功能的改善更为显著<sup>[26]</sup>。与 Malcolm 等<sup>[27]</sup>和 Talelli 等<sup>[28]</sup>的阴性研究结果相似,本研究并未显示 iTBS 组患者的功能较假刺激组有更明显的改善,可能有两种原因:①由于患侧皮层受损严重时对磁刺激的反应性降低,以至于目标区域的脑可塑性并未因 iTBS 而增强,因此 iTBS 对损伤程度较严重的患侧皮层可能具有天花板效应;②个体对 TMS 的反应有较大的差异,可能并非所有受试者都对 iTBS 的干预产生应答;此外,本研究的样本量较小、干预时间较短,且量表评定可能对严重运动功能障碍的区分度较低,因此 iTBS 的治疗作用还需进一步的研究探索。

### 3.3 TBS 在脑卒中运动功能康复中的研究进展

目前 rTMS 治疗脑卒中后运动功能障碍的研究大多基于“大脑半球间的竞争性模型”,这一模型认为功能障碍与损伤后大脑两半球间皮层兴奋性的不平衡有关。由此提出了两种 TMS 治疗运动功能障碍的策略:即通过低频 rTMS、cTBS 降低健侧运动皮层的兴奋性,或通过高频 rTMS、iTBS 上调患侧运动皮层的兴奋性<sup>[29]</sup>。已有一些学者对 iTBS 刺激患侧

M1 的治疗策略做出了探索,Ackerley 等<sup>[30]</sup>对 18 例慢性皮层下脑卒中患者进行了一项随机双盲假刺激对照临床试验,结果显示 2 周的 iTBS 干预结合手功能训练能够提高偏瘫侧手的上肢动作研究量表(action research arm test, ARAT)评分,且这一趋势至少保持 1 个月。相似的临床研究结果在急性<sup>[31]</sup>和亚急性期<sup>[32]</sup>的缺血性卒中病人中同样被发现。但另一项双中心半随机对照临床研究(n=41)则显示无论患侧 iTBS 或是健侧 cTBS 结合物理治疗(共 10 次)相比对照组都不能显著提升慢性脑卒中患者偏瘫侧上肢的运动功能<sup>[28]</sup>。可见,“竞争性模型”忽略了健侧大脑同源功能区的代偿作用。由于损伤部位、程度及病程的不同,有学者认为仅“代偿模型”或“竞争性模型”都不能完全解释所有脑卒中患者的功能恢复模式,他们结合上述两种模型,将损伤程度考虑在内,提出了新的“双向平衡-恢复模型”(the bimodal balance-recovery model)<sup>[33]</sup>。这一模型认为,损伤较轻、患侧大脑结构保留多的那些患者,往往有较好的功能恢复,对这部分患者来说,大脑两半球间的兴奋性越平衡,则越有利于恢复。而对于损伤较重、患侧大脑结构保留较少的患者,大脑两半球间兴奋性的不平衡反而能够促进健侧大脑的代偿,有利于功能的恢复。结合本研究的阴性结果,这一模型也为我们带来了新的思考:对那些损伤程度严重的患者, iTBS 刺激健侧大脑是否比刺激患侧大脑更加有利于功能的恢复?

### 3.4 研究的局限和展望

TMS 刺激参数在一定范围内可调节,人脑对于 TMS 的反应性也有较大的个体差异,因此 iTBS 的疗效可能受到诸多因素的影响。本研究的结果提示上肢运动功能受损程度严重的脑卒中患者可能对以兴奋患侧运动皮层为目的的 iTBS 治疗收益较小,此外,本研究存在样本量较小,干预及随访时间较短等不足。现已发表的 iTBS 治疗脑卒中后运动功能障碍的临床研究也相对较少且各临床中心的试验结果并不完全一致,因此尚不能评价 iTBS 模式对于运动功能康复的确切疗效。

### 参考文献

- [1] Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electri-

- cal and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2015,126(6):1071—1107.
- [2] Lefaucheur J, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2014,125(11): 2150—2206.
  - [3] Mylius V, Zouari HG, Ayache SS, et al. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: aphasia[J]. *Expert Rev Neurother*, 2012,12(8):973—982.
  - [4] Mylius V, Ayache SS, Zouari HG, et al. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: hemispatial neglect[J]. *Expert Rev Neurother*, 2012,12(8):983—991.
  - [5] Huang Y, Edwards M, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005,45:201.
  - [6] Huang YZ, Rothwell JC, Chen RS, et al. The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011,122(5):1011—1018.
  - [7] Chung SW, Hill JC, Rogasch NC, et al. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016,63:43—64.
  - [8] Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, et al. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke[J]. *Stroke*, 2010,41:1568—1572.
  - [9] Kim DH, Shin JC, Jung S, et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity after stroke[J]. *Neuroreport*, 2015,26(10):561—566.
  - [10] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, et al. A practical guide to diagnostic TMS: Report of an IFCN committee[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2012,123(5):858—882.
  - [11] Klooster DCW, de Louw AJA, Aldenkamp P, et al. Technical aspects of neurostimulation: Focus on equipment, electric field modeling, and stimulation protocols[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2016,65:113—141.
  - [12] 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室. 中国脑卒中康复治疗指南(2011完全版)[J]. *中国康复理论与实践*, 2012,18(4):301—318.
  - [13] Oberman L, Edwards D, Eldaief M, et al. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature[J]. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2011,28(1):67—74.
  - [14] Cardenas-Morales L, Volz LJ, Michely J, et al. Network connectivity and individual responses to brain stimulation in the human motor system[J]. *Cerebral Cortex*, 2014,24(7): 1697—1707.
  - [15] Cárdenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, et al. Mechanisms and applications of theta-burst rtms on the human motor cortex[J]. *Brain Topography*, 2010,22:294—306.
  - [16] Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, et al. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain[J]. *Experimental Brain Research*, 2008,188(2): 249—261.
  - [17] Hoppenrath K, Funke K. Time-course of changes in neuronal activity markers following iTBS-TMS of the rat neocortex[J]. *Neuroscience Letters*, 2013,536:19—23.
  - [18] Ljubisavljevic MR, Javid A, Ommen J, et al. The effects of different repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocols on cortical gene expression in a rat model of cerebral ischemic-reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e139892.
  - [19] Luo J, Zheng H, Zhang L, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2017,18(2):455.
  - [20] Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects[J]. *The Journal of Physiology*, 2010,588(13): 2291—2304.
  - [21] Lee M, Kim SE, Kim WS, et al. Interaction of motor training and intermittent theta burst stimulation in modulating motor cortical plasticity: influence of BDNF Val66Met polymorphism[J]. *PLoS One*, 2013,8(2):e57690.
  - [22] Hamada M, Murase N, Hasan A, et al. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity[J]. *Cerebral Cortex*, 2013,23(7):1593—1605.
  - [23] Hinder MR, Goss EL, Fujiyama H, et al. Inter- and intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery[J]. *Brain Stimulation*, 2014,7(3):365—371.
  - [24] Nettekoven C, Volz LJ, Leimbach M, et al. Inter-individual variability in cortical excitability and motor network connectivity following multiple blocks of rTMS[J]. *Neuroimage*, 2015,118:209—218.
  - [25] Wang CP, Tsai PY, Yang TF, et al. Differential effect of conditioning sequences in coupling inhibitory/facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke motor recovery[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014,20(4):355—363.
  - [26] Lai C, Wang C, Tsai P, et al. Corticospinal integrity and motor impairment predict outcomes after excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation: A preliminary study[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2015, 96(1):69—75.
  - [27] Malcolm MP, Triggs WJ, Light KE, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation as an adjunct to constraint-induced therapy: an exploratory randomized controlled trial[J]. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 2007,86(9):707—715.
  - [28] 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]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2012,26(8):976—987.
  - [29] Ayache SS, Farhat WH, Zouari HG, et al. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: motor deficit[J]. *Expert Rev Neurother*, 2012,12(8):949—972.
  - [30] Ackerley SJ, Byblow WD, Barber PA, et al. Primed physical therapy enhances recovery of upper limb function in chronic stroke patients[J]. *Brain Stimulation*, 2016,30(4): 339—348.
  - [31] Volz LJ, Rehme AK, Michely J, et al. Shaping early reorganization of neural networks promotes motor function after stroke[J]. *Cerebral Cortex*, 2016,26(6):2882—2894.
  - [32] Hsu Y, Huang Y, Lin Y, et al. Intermittent theta burst stimulation over ipsilesional primary motor cortex of subacute ischemic stroke patients: A pilot study[J]. *Brain Stimulation*, 2013,6(2):166—174.
  - [33] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014,10(10):597—608.