

·综述·

## 神经生理学及影像学生物标志物在脑卒中运动功能恢复中的应用\*

曲庆明<sup>1</sup> 贾杰<sup>1,2</sup>

脑卒中是成人致死和致残的主要原因<sup>[1]</sup>,超过80%的患者发生急性运动功能障碍,超过50%的患者运动功能会长期受限<sup>[2]</sup>。运动功能严重影响日常生活和社会活动,对家庭及社会造成巨大负担。因此,卒中后运动功能的恢复至关重要。

目前对脑卒中恢复机制的了解还比较有限,现有的临床评估很难准确预测患者的运动恢复过程及其预后。同时,尽管运动功能康复手段繁多,但不同患者之间存在如发病部位、种类不同、病变大小、功能障碍程度不同等诸多变异性因素,导致在治疗方法的选择、干预介入的时间、治疗剂量的确定,以及持续的治疗时间等方面循证医学依据匮乏。

随着神经生理学及影像学的发展,一些可以用于预测脑卒中运动功能恢复及预后的生物标志物逐渐被应用到临床<sup>[3]</sup>。

脑卒中恢复生物标志物结合临床行为学表现,可以帮助预测卒中患者运动功能恢复,制定个性化康复治疗方案。同时,生物标志物对于临床研究的开展,如患者入组筛选、分层、康复策略的选择等方面<sup>[4]</sup>提供有力帮助。然而以往开展的临床研究及临床实践过程中,对生物标志物关注较少,缺少临床循证证据。因此,本文对目前应用较多的神经生理学及神经影像学生物标志物的研究现状以及可能的发展方向进行阐述。

### 1 脑卒中恢复生物标志物的概念

脑卒中恢复生物标志物(stroke recovery biomarker, SRB)是脑卒中疾病状态的一种指标,用来衡量卒中恢复过程中潜在的分子、细胞机制,同时也可以用来了解疾病结果或者预测恢复情况及治疗应答<sup>[5]</sup>。生物标志物的产生可源于临床数据、体液或组织分析、临床量表结果、毒理学、影像学、生理检测、组织学、微生物组分析等<sup>[6]</sup>。理想的生物标志物可以提高诊断精准度,预测临床结果,筛选特定患者进行临床研究,监测疾病进展,并确定新的治疗靶点。

目前康复医学领域对于脑卒中运动功能恢复的评估指

标有Fugl-Meyer评分、徒手肌力评定(manual muscle test, MMT)、Ashworth评分、Brunnstrom分期、Berg量表、(function independent measure, FIM)量表<sup>[7]</sup>等,这些评估在临床上长期广泛使用,具有重要地位。但是其结果容易受评估人员医学背景、个人经验等多种因素影响出现偏差,同时上述指标对脑卒中运动功能恢复的预测性缺乏研究依据。生物标志物指标较为客观,克服了混杂因素对患者实际运动功能水平的影响,并且对运动功能恢复具有可预测性,因此具有较好的应用前景。

### 2 脑卒中神经病理生理学及影像学变化

脑卒中分为缺血性卒中和出血性卒中。大部分缺血性卒中是由于主动脉弓、颈动脉粥样斑块或心脏栓子脱落引起的,颅内动脉粥样硬化合并原位血栓形成也是脑卒中的重要机制之一<sup>[8]</sup>。当大脑动脉闭塞,脑血流减少到临界水平以下时,神经元电信号停止传导并出现临床症状<sup>[9]</sup>。如果脑血流迅速减少,没有及时得到纠正,大脑组织会发生不可逆的损伤。脑梗死区域脑细胞很快死亡,但脑梗死区域周围部分保持正常的结构和离子平衡、处于低灌注状态并且电活动停止,这部分区域称为半暗带。及时改善半暗带的血供,可以减轻脑卒中症状<sup>[10]</sup>。弥散MRI及CT灌注成像技术可以无创性地识别脑梗死区域与半暗带区域<sup>[11]</sup>,从而为静脉溶栓以及机械取栓提供影像学依据,尽可能改善脑卒中后致残程度。尽管缺血再灌注可以引起脑部继发性的损伤,但患者收益远远大于风险<sup>[12]</sup>。缺血再灌注损伤的机制有谷氨酸兴奋性毒性、自由基损伤、基质金属蛋白酶降解血脑屏障等<sup>[13]</sup>,如何阻断这些机制对脑卒中的影响,是神经疾病研究领域的热点。

出血性卒中约占10%,最常见原因是高血压,在所有脑卒中亚型中其总体预后最差。血肿体积是影响预后的关键因素,早期并发症如血肿扩张、梗阻性脑积水和血肿周围水肿等可能使预后恶化<sup>[14]</sup>。出血性卒中初期血肿引起的症状很容易鉴别,但随后继发的脑部水肿(可能会持续2周左右)

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.04.025

\*基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2002300,2018YFC2002301)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200040; 2 通讯作者

第一作者简介:曲庆明,男,博士研究生,副主任医师; 收稿日期:2020-12-24

会加重脑部损伤的程度、造成更严重的残疾。凝血酶和铁离子毒性被认为是脑水肿进展的关键因素<sup>[15]</sup>。

脑卒中病理改变过程可以通过神经影像学进行监测。如明确解剖结构的改变可以用MRI的T1、T2像,脑代谢水平可以用血氧依赖水平(blood-oxygen-level-dependent, BOLD)来监测等。脑卒中后会起神经元电信号传导异常,大脑半球的功能连接及有效连接会发生改变,也可以通过相应的神经生理学手段进行检测,来为临床治疗提供可测量及可视化的依据。因此,影像学及神经生理学生物学标志物的发展非常迅速。

### 3 脑卒中恢复生物学标志物常用影像学 and 神经生理学指标

目前国际上常用的指标包括经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)生物学标志物、磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)生物学标志物、脑电图(electroencephalography, EEG)、脑磁图(magnetoencephalography, MEG)等<sup>[15]</sup>。

#### 3.1 TMS生物学标志物

TMS是一种非侵入性的脑部刺激技术,它能产生短暂、快速变化的磁场,从而在大脑中诱导电流产生<sup>[17]</sup>,1985年首次进行了人体研究<sup>[18]</sup>。作用于初级运动皮层(M1)时,会在皮质脊髓通路中产生下行传导信号,并在对侧肢体肌肉中引出运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)。Stinear CM等<sup>[19]</sup>认为运动诱发电位的有无可以提示卒中早期皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)完整性,而CST损伤程度则会限制运动功能的执行及恢复<sup>[20]</sup>。脑卒中后,部分患者MEP不会被诱导出来。如果在卒中的超急性期和急性期,TMS能够使患侧上肢出现MEP,预示患者运动功能会有较好的预后<sup>[21-22]</sup>。Stinear CM<sup>[23]</sup>主导的一项研究也支持同样的观点,卒中后3天内如果TMS可以诱发出MEP,强烈提示患者会有较好的预后。同样,对于下肢运动功能而言,Chang MC等<sup>[24]</sup>通过对脑卒中早期患者进行TMS治疗,得出结论,如果患侧下肢能够诱导出MEP,意味着患者相对容易出现独立性运动。同时MEP是否出现,能够提示哪些患者遵循比例恢复原则<sup>[25]</sup>,帮助临床做出合适的判断。MEP的潜伏期以及中枢传导时间越短,提示运动功能恢复越好<sup>[26]</sup>。Lamola G等<sup>[27]</sup>通过对20例脑卒中患者不同时间段运动功能恢复情况进行评估,认为TMS的另外一个指标静息期(silent period, SP)的改变,与患者发病3个月后运动功能恢复有关。同样,一项对TMS静息运动阈值(resting motor threshold, rMT)的荟萃分析中,共对22组(508例)患者进行分析,结果显示rMT与脑卒中后上肢运动功能恢复存在相关性<sup>[28]</sup>。TMS作为一种治疗手段和帮助预测卒中预后的手段已经逐渐被临床接受,同时它具有安全、方便、经济有效等特点,直接反映卒中

后患者CST的完整性<sup>[29]</sup>,在以后的临床和科研中应该发挥更大的作用。但目前的研究主要集中在对上肢预后的判断,对下肢运动功能的恢复方面的研究较少。同时大多数有关TMS的研究存在研究对象多数在脑卒中慢性期、样本量较少的问题,因此需要开展多层次、大规模的研究来进一步明确它的预测作用。

#### 3.2 MRI生物学标志物

MRI分为传统的MRI和功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI),可以用来检测脑卒中后发生的细胞和分子水平的神经生物学改变,提供有效的信息,帮助我们判断脑卒中预后<sup>[30]</sup>。T1和T2以及BOLD和弥散张量成像(diffusion-tensor-imaging, DTI)可以反映卒中发生后中枢恢复过程中重塑过程<sup>[31]</sup>,同时可以监测干预手段对中枢重塑的影响。BOLD可以用来观察与运动功能相关的受损大脑半球M1、辅助运动区、运动前区的重建等<sup>[32]</sup>,因此对卒中恢复过程中大脑功能的重塑能更直观的了解。部分各向异性(fractional anisotropy, FA)是DTI的评估指标之一,依赖于轴突密度及髓鞘化程度,因此可以用来评估大脑白质的完整性<sup>[33]</sup>,大脑白质的完整性与运动功能关系密切<sup>[34]</sup>。DTI可用于脑白质纤维的三维绘图,分析大脑解剖结构之间的联系,从而评估运动功能恢复<sup>[35]</sup>。Pannek K等<sup>[36]</sup>证实脑白质联系程度与运动功能预后呈正相关。Puig J等<sup>[37]</sup>则认为DTI还可以检测大脑自发恢复和康复治疗替代运动传导束功能,结合CST损害程度,进行运动功能预后恢复的判断。总的来说,脑卒中后的下行白质传导通路损伤越重,运动功能恢复越差<sup>[38]</sup>。在一项对60例卒中患者运用弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)对大脑运动区进行扫描<sup>[39]</sup>和另一项对70例卒中患者运用DTI对脑干进行分析后<sup>[40]</sup>,同时得出脑卒中后大脑白质破坏程度比大脑组织缺损体积更能预测运动功能恢复的程度。

更先进的MRI技术,如扩散光谱成像技术和神经元定向弥散与密度成像技术(neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI)也被用来预测运动功能恢复<sup>[41]</sup>。有研究显示,NODDI比DTI更能准确预测上肢功能恢复情况<sup>[42]</sup>。局部扩散均匀性(local diffusion homogeneity, LDH)是其中重要指标,它与FA不同,可以测量体素间水扩散相干性。Liu G等<sup>[43]</sup>报道了用LDH来对CST进行分析的模型,其预测上肢3个月后功能恢复的准确率达到83%,而常规指标预测运动功能恢复的准确率只有75%左右<sup>[44]</sup>。

fMRI分为静息态fMRI和功能态fMRI。后者需要脑卒中患者的积极参与,同时还要求设计只激活特定功能区域的任务,因此限制了它的使用。前者则可以作为一种同时检测整个大脑的所有功能网络同时不过多依赖患者依从性,因此在脑卒中恢复的研究中,使用较为广泛<sup>[45]</sup>。尽管静息态fM-

RI进步很快,但仍有很多问题等待进一步完善。如要收集多少数据,如何将大脑网络信息进行转换、解读不同患者之间数据的区别和联系,仍然没有得到解决<sup>[46]</sup>。

### 3.3 EEG和MEG生物标志物

EEG是一种测量神经元释放电流的无创技术<sup>[47]</sup>,因此被越来越多的用来测量病变大脑的特点。MEG也是用来研究大脑的一种无创神经电生理技术,但是它比EEG拥有更高的空间分辨率,可以用来预测脑卒中的功能重塑以及恢复情况<sup>[48]</sup>。研究人员经常用两种手段测量特定频段的神经元同步活动。神经元同步活动,也被称为神经元震荡,是不同部位大脑联系的重要方式。EEG用来测量的神经元震荡的光谱特性依赖于兴奋性及抑制性神经细胞之间的平衡,因此是预测大脑局部及神经网络可塑性的潜在生物标志物<sup>[49]</sup>。Nicolo P等<sup>[50]</sup>研究表明,脑卒中后早期神经震荡的程度与运动及言语功能恢复程度相关。急性期与亚急性期的脑卒中患者,如果在脑损伤病变部位周围存在持续的、频率较低的神元震荡,提示预后较差<sup>[51]</sup>。一项对慢性期脑卒中患者的研究表明,EEG通过测试患者运动中枢不同部位之间的连接,尤其是损伤中枢初级运动区(M1)和运动前区之间的连接程度,发现连接程度与脑卒中损伤程度及功能恢复的程度有强相关<sup>[52]</sup>。Mane R等<sup>[53]</sup>学者用EEG来预测不同干预对慢性期脑卒中患者运动功能恢复的影响,试验结果验证了其作为生物标志物的有效性。Tang CW等<sup>[54]</sup>对22例亚急性期脑卒中患者的研究表明,运用MEG检测脑卒中患者 $\beta$ 带事件相关单位去同步化的出现时间,可以间接反映患者运动功能恢复情况。目前单独研究EEG和MEG较少,往往和其他手段结合使用。因此,如何更充分的发挥两者的研究价值,值得深入探讨。

## 4 展望

最近5年,随着脑卒中全周期理念的提出,脑卒中管理有了快速发展,包括对脑卒中发病因素高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖、高脂血症、饮酒、生活方式的管理<sup>[55]</sup>,早期发现脑卒中患者的FAST(face, arm, speech, time)测试应用推广<sup>[56]</sup>,脑卒中早期综合治疗手段的运用,脑卒中恢复心肺适能理论的研究进展等<sup>[57]</sup>,尤其是血管内取栓的快速发展对提高大动脉栓塞的脑卒中患者生存率以及降低依赖性产生了巨大影响<sup>[58]</sup>。同时防止脑卒中再发的新策略也已经确定<sup>[59]</sup>,但是脑卒中的发生率、发病率、致残率仍居高不下,很重要的原因是我们对大脑的认识以及大脑损伤恢复的机制了解太少。如何判断脑卒中的预后以及如何给与患者个性化的治疗一直是难题之一。脑卒中恢复生物标志物研究对于上述难题提供了新的契机。生物标志物的使用对于判断卒中预后、制定靶向治疗方案、大脑功能恢复机制研究、精准治疗等

均具有重要影响。

既往研究多集中于脑卒中恢复血液相关生物标志物如神经丝纤维蛋(neurofilament, NF)<sup>[60-61]</sup>、外泌体<sup>[62]</sup>、微小RNA<sup>[63]</sup>、脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)<sup>[64]</sup>等相关研究,且多集中于动物模型。动物模型及人体研究之间匹配程度较差,同时动物研究与临床试验如何转化的矛盾尚未解决,因此动物实验研究结果在临床上接受程度较差。随着神经生理技术以及影像学技术的发展,神经生理以及影像学生物标志物成为新的研究方向。但每种指标都有自己的局限性,如TMS的研究主要局限于初级运动皮层和CST,磁共振虽可检测大脑整个感觉运动网络但因费用、使用不便如颅内金属物等亦会限制其使用,EEG虽然便携、无创、可实时监测脑部电信号活动,但通过头皮以及应用容量传导方式采集信号容易产生偏差等。如何更合理的运用生物学标志物、扬长避短,需要开展进一步研究。如同时监测血液、神经生理学、影像学生物标志物,结合脑卒中运动功能行为恢复指标,可能更有利于脑卒中运动功能预后的精准预判。Stinear CM等<sup>[65]</sup>通过对40例缺血性脑卒中患者的研究,提出了PREP算法,该算法通过对早期偏瘫侧上肢评分结合TMS和MRI结果进行分析,预测3个月后患者上肢功能恢复情况。随后,一项192例脑卒中患者参与的研究验证了PREP的有效性<sup>[66]</sup>。接着有学者对PREP进行改良,称之为PREP 2。PREP 2用美国国立卫生研究院卒中量表评分(national institute of health stroke scale, NIHSS)取代MRI结果,把预后分为极好、好、有限、差4种级别,每种级别有详细的解释,并且针对不同级别,提出了相应的干预方法<sup>[67]</sup>。尽管PREP 2有效性仍需进一步研究,但其具有把生物标志物与临床症状有机结合、临床操作性较强的特点,因此值得研究者借鉴。

如何把不同的生物标志物恰当运用、如何让生物标志物更好融合,以及如何与临床行为学表现结合,仍需进一步的高质量研究来验证。但无论如何,脑卒中生物标志物的发展对于我们如何更好地开展临床康复治疗、了解脑卒中行为恢复背后的机制、了解行为恢复与大脑解剖结构以及功能连接之间的关系具有非常重要的意义,值得我们进一步去探索。

## 参考文献

- [1] Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. The Lancet Neurology, 2019, 18(5):459—480.
- [2] Micera S, Calco M, Chisari C, et al. Advanced neurotechnologies for the restoration of motor function[J]. Neuron, 2020, 105(4):604—620.
- [3] Koch PJ, Hummel FC. Toward precision medicine: tailoring interventional strategies based on noninvasive brain stim-

- ulation for motor recovery after stroke[J]. *Curr Opin Neurol*, 2017,30(4):388—397.
- [4] Ng G, Quek A, Cheung C, et al. Stroke biomarkers in clinical practice: A critical appraisal[J]. *Neurochem Int*, 2017,107:11—22.
- [5] Bernhardt J, Borschmann K, Boyd L, et al. Moving rehabilitation research forward: Developing consensus statements for rehabilitation and recovery research[J]. *Int J Stroke*, 2016,11(4):454—458.
- [6] Simpkins AN, Janowski M, Oz HS, et al. Biomarker application for precision medicine in stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2020,11(4):615—627.
- [7] Pohl J, Held J, Verheyden G, et al. Consensus-based core set of outcome measures for clinical motor rehabilitation after stroke—a delphi study[J]. *Front Neurol*, 2020,11:875.
- [8] Kim JS, Kim YJ, Ahn SH, et al. Location of cerebral atherosclerosis: Why is there a difference between east and west?[J]. *Int J Stroke*, 2018,13(1):35—46.
- [9] Leigh R, Knutsson L, Zhou J, et al. Imaging the physiological evolution of the ischemic penumbra in acute ischemic stroke[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(9): 1500—1516.
- [10] Baron JC. Protecting the ischaemic penumbra as an adjunct to thrombectomy for acute stroke[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018,14(6):325—337.
- [11] Campbell BC, Christensen S, Levi CR, et al. Comparison of computed tomography perfusion and magnetic resonance imaging perfusion-diffusion mismatch in ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2012,43(10):2648—2653.
- [12] Bai J, Lyden P D. Revisiting cerebral postischemic reperfusion injury: new insights in understanding reperfusion failure, hemorrhage, and edema[J]. *Int J Stroke*, 2015,10(2): 143—152.
- [13] George PM, Steinberg GK. Novel stroke therapeutics: Unraveling stroke pathophysiology and its impact on clinical treatments[J]. *Neuron*, 2015,87(2):297—309.
- [14] Paroutoglou K, Parry-Jones AR. Hyperacute management of intracerebral haemorrhage[J]. *Clin Med (Lond)*, 2018, 18 (Suppl 2):s9—s12.
- [15] Cordonnier C, Demchuk A, Ziai W, et al. Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management[J]. *Lancet*, 2018,392(10154):1257—1268.
- [16] Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, et al. Biomarkers of stroke recovery: Consensus-based core recommendations from the stroke recovery and rehabilitation roundtable[J]. *Int J Stroke*, 2017,12(5):480—493.
- [17] Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological and clinical applications[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019,163:73—92.
- [18] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 1 (8437):1106—1107.
- [19] Stinear CM, Barber PA, Smale PR, et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity[J]. *Brain*, 2007,130(Pt 1):170—180.
- [20] Sterr A, Dean PJ, Szameitat AJ, et al. Corticospinal tract integrity and lesion volume play different roles in chronic hemiparesis and its improvement through motor practice[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014,28(4):335—343.
- [21] Stinear CM, Barber PA, Petoe M, et al. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke [J]. *Brain*, 2012,135(Pt 8):2527—2535.
- [22] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006,117(8):1641—1659.
- [23] Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(10): 826—836.
- [24] Chang MC, Do KH, Chun MH. Prediction of lower limb motor outcomes based on transcranial magnetic stimulation findings in patients with an infarct of the anterior cerebral artery[J]. *Somatosens Mot Res*, 2015,32(4):249—253.
- [25] Byblow WD, Stinear CM, Barber PA, et al. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity[J]. *Ann Neurol*, 2015,78(6):848—859.
- [26] Heald A, Bates D, Cartledge NE, et al. Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months[J]. *Brain*, 1993,116 ( Pt 6):1371—1385.
- [27] Lamola G, Fanciullacci C, Sgheri G, et al. Neurophysiological characterization of subacute stroke patients: a longitudinal study[J]. *Front Hum Neurosci*, 2016,10:574.
- [28] Rosso C, Lamy JC. Does resting motor threshold predict motor hand recovery after stroke?[J]. *Front Neurol*, 2018,9: 1020.
- [29] Smith MC, Stinear CM. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in stroke: Ready for clinical practice?[J]. *J Clin Neurosci*, 2016,31:10—14.
- [30] Mandeville ET, Ayata C, Zheng Y, et al. Translational MR neuroimaging of stroke and recovery[J]. *Transl Stroke Res*, 2017,8(1):22—32.
- [31] Kumar P, Kathuria P, Nair P, et al. Prediction of upper limb motor recovery after subacute ischemic stroke using diffusion tensor imaging: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Stroke*, 2016,18(1):50—59.
- [32] Rehme AK, Volz LJ, Feis DL, et al. Identifying neuroimaging markers of motor disability in acute stroke by machine learning techniques[J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(9): 3046—3056.
- [33] Wen H, Alshikho MJ, Wang Y, et al. Correlation of fractional anisotropy with motor recovery in patients with stroke after postacute rehabilitation[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2016,97(9):1487—1495.
- [34] Puig J, Blasco G, Schlaug G, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke[J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(4): 343—351.
- [35] Koch PJ, Hummel FC. Toward precision medicine: tailor-

- ing interventional strategies based on noninvasive brain stimulation for motor recovery after stroke[J]. *Curr Opin Neurol*, 2017, 30(4):388—397.
- [36] Pannek K, Chalk JB, Finnigan S, et al. Dynamic corticospinal white matter connectivity changes during stroke recovery: a diffusion tensor probabilistic tractography study [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29(3):529—536.
- [37] Puig J, Blasco G, Schlaug G, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic biomarker for motor recovery and rehabilitation after stroke[J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(4):343—351.
- [38] Stinear CM. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(10):826—836.
- [39] Puig J, Pedraza S, Blasco G, et al. Acute damage to the posterior limb of the internal capsule on diffusion tensor tractography as an early imaging predictor of motor outcome after stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(5):857—863.
- [40] Puig J, Blasco G, Daunis-I-Estadella J, et al. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(7):2016—2018.
- [41] Rosso C, Lamy JC. Prediction of motor recovery after stroke: being pragmatic or innovative?[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(4):482—487.
- [42] Hodgson K, Adluru G, Richards LG, et al. Predicting motor outcomes in stroke patients using diffusion spectrum mri microstructural measures[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:72.
- [43] Liu G, Tan S, Dang C, et al. Motor recovery prediction with clinical assessment and local diffusion homogeneity after acute subcortical infarction[J]. *Stroke*, 2017, 48(8):2121—2128.
- [44] Hoonhorst M, Nijland R, van den Berg P, et al. Does transcranial magnetic stimulation have an added value to clinical assessment in predicting upper-limb function very early after severe stroke?[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32(8):682—690.
- [45] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. *Magn Reson Med*, 1995, 34(4):537—541.
- [46] Smith SM, Vidaurre D, Beckmann CF, et al. Functional connectomics from resting-state fMRI[J]. *Trends Cogn Sci*, 2013, 17(12):666—682.
- [47] Ward NS. Using oscillations to understand recovery after stroke[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 10):2811—2813.
- [48] Paggiaro A, Birbaumer N, Cavinato M, et al. Magnetoencephalography in stroke recovery and rehabilitation[J]. *Front Neurol*, 2016, 7:35.
- [49] Yamawaki N, Stanford IM, Hall SD, et al. Pharmacologically induced and stimulus evoked rhythmic neuronal oscillatory activity in the primary motor cortex in vitro[J]. *Neuroscience*, 2008, 151(2):386—395.
- [50] Nicolo P, Rizk S, Magnin C, et al. Coherent neural oscillations predict future motor and language improvement after stroke[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 10):3048—3060.
- [51] Laaksonen K, Helle L, Parkkonen L, et al. Alterations in spontaneous brain oscillations during stroke recovery[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e61146.
- [52] Wu J, Quinlan EB, Dodakian L, et al. Connectivity measures are robust biomarkers of cortical function and plasticity after stroke[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 8):2359—2369.
- [53] Mane R, Chew E, Phua KS, et al. Prognostic and monitoring eeg-biomarkers for bci upper-limb stroke rehabilitation [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2019, 27(8):1654—1664.
- [54] Tang CW, Hsiao FJ, Lee PL, et al.  $\beta$ -oscillations reflect recovery of the paretic upper limb in subacute stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(5):450—462.
- [55] Pandian JD, Gall SL, Kate MP, et al. Prevention of stroke: a global perspective[J]. *Lancet*, 2018, 392(10154):1269—1278.
- [56] Nor AM, Mcallister C, Louw SJ, et al. Agreement between ambulance paramedic- and physician-recorded neurological signs with Face Arm Speech Test (FAST) in acute stroke patients[J]. *Stroke*, 2004, 35(6):1355—1359.
- [57] Fan Q, Jia J. Translating research into clinical practice: importance of improving cardiorespiratory fitness in stroke population[J]. *Stroke*, 2020, 51(1):361—367.
- [58] Hankey GJ. Stroke[J]. *Lancet*, 2017, 389(10069):641—654.
- [59] Campbell B, Khatri P. Stroke[J]. *Lancet*, 2020, 396(10244):129—142.
- [60] Tiedt S, Duering M, Barro C, et al. Serum neurofilament light: A biomarker of neuroaxonal injury after ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2018, 91(14):e1338-e1347.
- [61] Pujol-Calderón F, Portelius E, Zetterberg H, et al. Neurofilament changes in serum and cerebrospinal fluid after acute ischemic stroke[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 698:58—63.
- [62] Ji Q, Ji Y, Peng J, et al. Increased brain-specific MiR-9 and MiR-124 in the serum exosomes of acute ischemic stroke patients[J]. *PLoS One*, 2016, 11(9):e163645.
- [63] Zhou J, Zhang J. Identification of miRNA-21 and miRNA-24 in plasma as potential early stage markers of acute cerebral infarction[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 10(2):971—976.
- [64] Mang CS, Campbell KL, Ross CJ, et al. Promoting neuroplasticity for motor rehabilitation after stroke: considering the effects of aerobic exercise and genetic variation on brain-derived neurotrophic factor[J]. *Phys Ther*, 2013, 93(12):1707—1716.
- [65] Stinear CM, Barber PA, Petoe M, et al. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke [J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 8):2527—2535.
- [66] Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, et al. Predicting recovery potential for individual stroke patients increases rehabilitation efficiency[J]. *Stroke*, 2017, 48(4):1011—1019.
- [67] Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, et al. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4(11):811—820.