

重复经颅磁刺激治疗急性脑卒中后上肢运动功能障碍的研究进展*

陈庆梅^{1,2} 蔡秀英¹ 潘 习¹ 单晓春² 范可可² 朱心玮² 韩立影² 杨卫新² 李 莉² 苏 敏² 方 琪^{1,3}

目前,脑卒中仍是造成永久性残疾的主要原因^[1]。随着急性脑卒中诊疗技术(例如静脉溶栓或动脉取栓等)的不断进步,越来越多的卒中患者能在急性期的治疗和护理过程中直接获益,大大降低了死亡率。然而,不幸的是,卒中后的致死率却居高不下。根据相关数据统计,有55%—75%的患者甚至在卒中发病后的3—6个月仍存在运动功能受限,这大大影响了他们的生活质量及日常生活能力^[2]。众所周知,神经康复是促进运动功能恢复最重要的手段之一。有研究表明,卒中患者不仅可以自然恢复,还可以从康复疗法中受益匪浅^[3]。然而,尽管大多数患者都进行了常规的康复治疗,但仍遗留不同程度的功能障碍,通常可能持续数周甚至数月。近几年,非侵入性脑刺激技术,如重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种新颖的,有望改善卒中后功能障碍的康复手段已被引入。但由于目前rTMS主要应用于脑卒中慢性期治疗,操作程序缺乏标准化,作用机制尚不明确等原因^[4],限制了其在急性脑卒中运动功能康复中的应用。因此,我们在这里回顾了rTMS治疗急性脑卒中上肢运动功能障碍疗效及作用机制的最新研究进展。

1 脑卒中后运动功能障碍的大脑重塑机制和恢复模型

1.1 脑卒中后运动功能障碍的大脑重塑机制

大脑的可塑性(brain plasticity)是指大脑在内外环境变化的情况下所产生的结构和功能的变化^[5]。既往研究认为,卒中后大脑神经功能恢复的机制包括:神经功能的自发性修复与通过运动学习促进神经的修复^[6]。已有研究证实,这种内源性修复与外源性的修复可以相互影响且相互补充,共同促进卒中后功能障碍的逐步改善,直至恢复正常^[5]。因此,通过加深对这种可塑性机制的理解和调控,有助于改善脑卒中后的功能障碍及临床预后。

1.1.1 自发性神经修复机制:动物研究的证据表明,缺血性卒中后,触发机体发生一系列遗传、分子、细胞和电生理改变,从而促进了神经恢复。这些事件共同推动了大脑皮质的

重组和神经再生并为神经的自发性恢复提供了基础。在啮齿动物模型中,这些事件在卒中后数小时内开始,在7—14天达到峰值,并在30天时接近完成^[7]。这个时间过程与啮齿动物最大的自发性恢复期相吻合,许多研究表明,该过程几乎完全在卒中后的第一个月内发生^[8]。

1.1.2 外源性神经修复机制:在动物和人体研究中,运动恢复的时间过程有所不同:虽然啮齿动物模型的恢复在卒中后约4周达到最大,但人类卒中幸存者在3个月内完成了大部分恢复,并逐步达到临床功能进步的平台期^[9]。因此,脑卒中的神经可塑性也存在“时间窗”,在神经可塑的时间窗内进一步通过康复介入的手段促进功能障碍的康复尤为重要^[5]。外源性神经修复主要通过外界行为学习干预(如运动学习,皮质刺激等)来增加有效的神经元信息输入,促进神经修复和功能代偿。目前,关于急性脑卒中后运动功能障碍外源性大脑重塑机制可能包括^[5,10]:①运动功能的改善与半球间功能连接的恢复以及双侧运动皮层网络结构的正常化相关;②严重脑卒中后运动功能的恢复与同侧皮质脊髓束结构重塑增强相关;③双侧半球运动皮层之间功能连接的恢复与皮质脊髓束结构完整性的恢复有关;④良好的功能结局与全皮质脊髓束的结构保留度高及修复完整相关;⑤运动功能的恢复与双侧半球间竞争抑制(interhemispheric inhibition, IHI)作用失衡逐步趋向正常化相关。因此,对外源性神经修复机制的调控是临床上提高神经康复疗效的关键。

1.2 脑卒中后运动功能障碍的大脑重塑模型

1.2.1 半球间竞争模型:该模型假设健康大脑的半球之间存在相互平衡的抑制作用。脑卒中后一侧半球的损伤打破了这种平衡,受影响的半球对未受影响的半球的抑制作用降低,导致未受影响的半球对受影响的半球的抑制作用增强。因此,受影响的半球被认为是存在“双重障碍”,即同侧半球损伤与对侧半球的过度抑制同时存在^[11]。我们通常称这种大脑的负性调节为双侧IHI的失衡^[12],也是导致卒中后功能障碍的主要机制之一^[13]。根据该卒中模型,我们可以推测未受影响半球异常活动的中断可使患侧半球受到来自健侧半

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.10.023

*基金项目:江苏省社会发展—重点病种规范化诊疗项目(BE2016670);国家自然科学基金资助项目(82071300);国家重点研发计划政府间国际科技创新合作重点专项(2017YFE0103700)

1 苏州大学附属第一医院神经内科,江苏省苏州市,215006; 2 苏州大学附属第一医院康复医学科; 3 通讯作者

第一作者简介:陈庆梅,女,博士,主治医师;收稿日期:2021-03-14

球的异常抑制解除,从而有益于卒中后功能障碍的恢复。同时,通过恢复患侧半球皮层的兴奋性,亦是有利于功能恢复的一种策略。因此,近年来逐步兴起的非创伤性脑调控技术包括重复经颅磁刺激通过改变双侧半球皮层的兴奋性,外源性调控神经可塑性的变化,进一步改善急性脑卒中后运动功能障碍成为我们研究的热点之一。

1.2.2 未受损半球代偿模型:有研究指出,未患病半球的活动可能有助于卒中后功能的恢复。这种重组模式被称为代偿模型,其中残留网络中的活动代替了受损脑区丧失的那些功能^[14]。与半球间竞争模型不同,该模型认为抑制健侧半球皮层兴奋性将不利于卒中后运动功能的恢复,因为它将干扰未受影响的半球的代偿活动^[15]。

1.2.3 “双峰”模型:有研究认为,无论是半球竞争模型还是代偿模型都不能完全解释脑卒中运动功能障碍恢复的机制。该研究提出了一个新的模型—“双峰”平衡恢复模型。该模型是由半球抑制模型和代偿模型组合形成的。该模型认为脑卒中后结构保留度决定了半球间的竞争模式是否超过了代偿模式。如果卒中后结构储备保留度高,则半球竞争模型比代偿模型能更好地预测恢复情况,而对于结构保留度低的患者则应该用代偿模型解释^[15]。

支持双相平衡模型的一些证据来自于评估不同神经调控技术在促进卒中后运动恢复疗效方面的研究。有一项研究认为,通过弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)分析,受累半球皮质脊髓束各向异性分数值(fractional anisotropy, FA)广泛降低的患者对于未受累半球抑制性 TMS (低频 rTMS) 反应较差,而皮质脊髓束受损较轻的患者反应较好^[16]。另外有研究发现, rTMS 采用高频刺激患侧皮层并不能改善严重的上肢运动功能障碍,反而,刺激健侧皮层反而改善了患侧运动功能^[17]。同样的,其它研究也得出了类似的结论^[18]。这些研究结果均证实了,脑卒中“双相平衡恢复模式”的合理性。

2 rTMS 改善急性脑卒中运动功能的疗效和作用机制

就目前的研究结果而言,大部分研究证实了 rTMS 有利于脑卒中后运动功能的改善,但是也有部分研究结果得出了相反的结论^[19-21]。造成介入失败的因素很多,主要包括早期 rTMS 介入是否能成功诱发 MEP 的产生^[22],病灶部位的影响和病灶体积的大小^[23],病程的长短^[24],皮质脊髓束结构保留的程度^[25],对 rTMS 刺激反应的个体差异^[26],以及联合的其它康复治疗措施的不同^[23]。另外,到目前为止关于 rTMS 的治疗方案包括刺激部位、刺激频率、刺激时间(每次的时间和刺激的次数等)、刺激强度,仍在研究过程中,尚未得出统一的结论。为了解决 rTMS 治疗结果的变异性,我们需要进一步深入研究 rTMS 在改善急性脑卒中患者运动功能障碍的作用机

制,从而有助于找刺激的准靶点,为今后临床制定治疗方案提供理论依据。

2.1 rTMS 的工作原理

在电磁感应的基础上, rTMS 可以调节刺激部位和远离刺激部位的皮层兴奋性^[27]。具体来说, rTMS 刺激作用于大脑皮质细胞,激活大量神经元,提高了兴奋性突触后电位,从而达到使刺激部位及其它相关功能区皮层发生重组,并且其作用时间可以超过刺激时间,可以发生长时程效应^[28]。一般来说,不同频率的刺激产生不同的效应,比如高频(high frequency, HF)(>1Hz)和间歇性 θ 爆裂刺激会增强皮层的代谢作用,诱导突触传递功能长时程增强(long-term potentiation, LTP),达到增加皮层兴奋性的作用;反之,低频(low frequency, LF)(≤ 1 Hz)或连续 θ 爆裂刺激则会减慢皮质代谢,诱导突触传递功能长时程抑制(long-term depression, LTD),达到抑制皮层兴奋性的效果^[29]。

2.2 rTMS 治疗急性脑卒中患者上肢功能障碍的刺激方案

2.2.1 高频 rTMS 刺激患侧半球: Khedr 等^[30]发现, 52 例急性脑卒中患者(卒中后 5—10d), 患侧接受 3Hz 的 rTMS 治疗, 与假 rTMS 相比, 真刺激组的日常生活能力和临床残疾量表评分有了更大的改善。此外, Khedr 等^[31]的研究, 在 48 例患者(卒中后 5—15d)中, 患侧接受 3Hz 或 10Hz rTMS 治疗, 与假 rTMS 刺激相比, 偏瘫侧运动功能改善更明显。同样的, 还有一项研究结果表明, 高频 rTMS (10Hz) 对急性脑梗死患者偏瘫侧的上肢功能的改善更有效^[32]。

2.2.2 低频 rTMS 刺激健侧半球: 有一项研究旨在评估 LF-rTMS 对急性脑梗死上肢运动功能的影响。Blenseag 等^[33]招募了急性脑梗死后上肢运动功能障碍的患者 16 例, 研究结果提示 LF rTMS 作用于健侧 M1 区可以诱发运动功能的改善, 并随访了患者发病第 45d 上肢 Fugl-Meyer 评分(Fugl-Meyer assessment scale, FMA), 其研究结果提示这种治疗效果持续时间超过刺激时间 20d。Du J 等^[34]的研究与之一致, 通过与患侧高频和假刺激治疗相比较, LF-rTMS 在改善上肢运动功能方面具有更显著的疗效。并且这种临床改善至少持续了 3 个月, 功能性磁共振的结果也显示运动皮层的脑血流量增加。

2.2.3 θ -爆裂 rTMS: Volz L 等^[27]研究表明, 急性脑梗死患者患侧给予连续 5 次的间歇性 θ 爆裂刺激(theta-burst stimulation, iTBS)治疗, 其患侧手握力较假刺激组改善更明显。并且, 功能磁共振结果提示, 刺激组的运动皮质区半球间和半球内脑功能连接增强。目前尚无连续 θ 爆裂刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS)在急性脑卒中运动功能障碍的应用, 未来需要进一步的探索和研究。

2.2.4 双侧 rTMS: 目前关于同时刺激两侧大脑运动皮质的研究较少。Sasaki 等^[34]将急性期脑卒中患者随机分为双侧

rTMS组和单侧高频组,治疗5天后,双侧rTMS组患者上肢功能改善更明显,但握力和手指叩击频率与对照组无显著性差异。最新的一项研究^[35]表明,与单程兴奋/抑制性刺激比较,兴奋性耦联抑制性rTMS在改善脑卒中急性和亚急性期上肢运动功能方面具有显著疗效,并且发现,这两种刺激的耦联会产生协同作用。

2.2.5 与其他治疗方法结合:一项随机对照研究表明^[36],低频rTMS与动作观察联合治疗与单独的rTMS治疗相比,更能改善患者的手功能和握力。Kim J 等^[37]的研究显示,对于急性脑梗死上肢功能而言,高频rTMS结合任务导向镜治疗更能改善患者的手功能并使皮层兴奋性趋向正常。

2.3 rTMS改善急性脑卒中运动功能可能的作用机制及评估方法

就目前的研究结果而言,大部分研究认为rTMS作用机制主要是基于脑卒中后大脑发生IHI的病理生理机制,结合以上综述我们可以得出,卒中发生后患侧皮层兴奋性降低,故采用高频刺激患侧半球,相反的,健侧皮层兴奋性相应的增高,故采用低频刺激抑制健侧皮层产生的过度兴奋,从而调节双侧半球的兴奋性,最终使整个大脑的皮层兴奋性趋向正常,使脑功能发生重组,达到改善肢体功能的目的^[35]。但是,这一机制并不能解释所有研究的结果,随着近几年功能影像,脑电图及近红外光谱技术等无创评估技术的发展,有研究者探究了rTMS作用的具体机制,比如调节脑区的激活程度^[4],改变局部和半球间脑功能连接^[38],调节兴奋性和抑制性神经递质^[39]等。并且当前这些研究仍存在一定的局限性,比如主要研究对象为慢性期患者,样本量较小,未设置对照组,数据的精确度等问题。下面对近几年兴起的无创的有望成为进一步探求rTMS作用机制的评估技术进行总结。

2.3.1 脑电图:脑电图(electroencephalography, EEG)是神经病学中常用的评估工具,在卒中患者的管理中也有诸多应用,比如可以监测急性缺血性卒中患者的皮层兴奋性^[40]。有证据表明,在卒中2周内受损半球检测到的 α 频段减少和 δ 频段增加与功能预后不良相关^[41]。一项针对42例患者的研究^[42],记录了脑卒中发作3周内患者静息态EEG的数据,其研究结果证明定量EEG可能成为预测运动恢复生物标志物。该研究结果表明患侧初级运动皮层和其它皮层 β 频带的一致性卒中后三个月上肢运动功能改善的程度呈正相关。由于脑电图已成为卒中后诊疗的常规检查之一,因此将脑电图生物标志物用于临床的可行性很高。一项研究显示^[43],在脑卒中急性期,脑电图生物标志物的获取是便利可行的。然而,由于EEG数据分析较为复杂,耗时较长,因此未来需要进一步开发自动化数据处理软件,以便于临床医生的使用。

2.3.2 TMS:TMS可以非侵入性地测试皮层兴奋性和运动

神经传导。短暂的磁刺激在初级运动皮层传导,可以使神经细胞去极化,表面肌电图可以记录到对应肌肉产生的动作电位(motor evoked potential, MEP)。一项综合了14项研究(包括480例患者)的系统性综述^[44]发现,卒中后7天内能诱发MEP的患者(即MEP阳性患者)比在此期间不能诱发MEP(即MEP阴性)的患者上肢功能预后更好。综合以往的研究,MEP阳性预测值介于86%—93%之间^[45],表明MEP阳性是上肢运动功能预后良好的预测指标^[46]。一项研究报告了卒中1周内严重上肢功能障碍的24位患者,其MEP结果对运动功能预后预测的准确率达到100%,MEP阳性可能是很有用的生物标志物^[46]。但是,也有研究指出MEP阴性预测值介于72%—95%之间,这表明MEP阴性并不排除预后良好^[47]。因此,目前由于TMS参数尚无统一标准及卒中表现的异质性,该检查对运动功能的评估仍受到一定限制。但是,目前TMS联合其它脑功能技术评估脑可塑性的改变逐渐受到关注和重视^[48]。

2.3.3 功能性磁共振:功能性磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)可以测量患者休息或执行运动任务时皮质活动和连通性。通常,更接近正常模式的任务相关皮质活动^[49]和静止状态的功能连接^[50](即与健康人脑功能模式更相似)与更好的运动功能相关。已有研究表明,fMRI的测量可以预测上肢运动功能恢复的程度^[51]。同样的,还有其它研究也得出类似的结论,卒中急性期特定的脑功能激活模式可以预测功能预后,并且可以作为筛选rTMS治疗的影像学指标^[52]。但是,这些研究都受到样本量较小的限制,将来需要在更大样本量的研究中进行验证。

2.3.4 弥散张量成像:弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)白质纤维束完整性的神经影像生物标志物可能是运动恢复的有用预测指标。DTI是根据水分子扩散的特征来检测白质纤维束完整性及方向性的检查。FA是DTI最常用的评估指标,一般代表了水分子在不同组织结构各方向扩散的程度,值越高代表神经传导的能力越强。卒中病变对皮质脊髓束的损害越大,功能的恢复也就越差,并且有可能与脑卒中治疗中最初的损伤的程度并不相关^[53]。有一项研究表明,皮质脊髓束异向性分数的评估可以识别患者上肢功能恢复的比例^[53]。更重要的是,一些初步研究证实了DTI可以作为rTMS疗效评估和机制研究的工具^[54]。但是,由于DTI的应用仍存在一定的局限性,包括最佳弥散参数的选择、采集影像数据仪器的局限性,影像分析方法的选择等。另外,脑卒中个体差异,比如,病灶部位不同,损伤程度各异,距离发病时间的不同,这些都有可能是影像白质微结构评估的因素^[55]。将来需进一步综合相关因素的影响,提高DTI在卒中功能障碍疗效评估及机制研究中的应用。

2.3.5 波谱分析法:磁共振波谱(magnetic resonance spec-

troscopy, MRS)可以检测脑组织中一系列代谢产物的水平从而反映脑组织的代谢情况,并可以对代谢物进行定量分析,是一种无创的检查方法。磁共振波谱分析可检测的代谢产物较多,主要包括N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl-aspartate, NAA)主要分布于神经元的胞体和突触中,被认为是神经元完整性的标志;肌酐(creatine, Cr)位于神经元和胶质细胞中,被认为是脑能量代谢的标志。另外,脑内 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)被认为是一种重要的抑制性神经递质,它参与多种代谢活动,具有很高的生理活性,其作用是降低神经元活性,防止神经细胞过热,相反谷氨酸和谷氨酰胺(Gln和Glu)等是主要的兴奋性递质,可以提高神经元活性。

既往研究认为,脑卒中的恢复和康复依赖于学习和大脑可塑性的机制^[56],这种机制受到多种递质的调节,比如GABA在皮质学习和可塑性的作用在动物试验中被证实。此外,有人体研究表明,运动皮层GABA含量的减少与急性脑卒中患者运动功能的改善相关^[57]。因此,MRS作为卒中后运动功能恢复的生物标志物具有潜在的用途。

2.3.6 正电子放射断层扫描技术:正电子放射断层扫描技术(positron emission tomography, PET)是近年来兴起的比较先进的影像技术之一,主要是通过捕获放射性同位素湮灭时产生的光子,从而获取一些物质(比如葡萄糖、水等)在器官中浓聚的情况及代谢的水平。众所周知,缺血性脑卒中功能的预后与缺血—灌注相关, ^{15}O 标记的水分子(H_2^{15}O -PET)可以用于测量脑血流量等血流动力学指标, ^{18}F 代脱氧葡萄糖(^{18}F -FDG)可以用于测量各脑区对葡萄糖代谢的能力,这些指标有助于我们判断卒中后功能障碍患者病变的位置和病变的程度,并且可以在一定程度上预测患者运动功能恢复的情况^[58]。但是由于该检查数据采集时操作较为复杂,并且同位素的使用会对人体造成辐射伤害,以及价格昂贵等缺点,在临床中很难推广应用。

2.3.7 近红外光谱技术:近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)是近年来新兴的一项无创影像技术。fNIRS可以穿透一定深度的脑组织,通过计算组织内含氧血红蛋白和去氧血红蛋白对近红外光吸收的差异,从而获得组织代谢的强弱程度。fNIRS可以作为一种神经功能影像学工具来预测卒中后运动功能的恢复情况和探索其恢复的相关机制^[59]。并且,fNIRS具有方便操作、可以在日常环境下采集皮质信号等优点,被试者不需要固定一个姿势,更适合用于研究一些动态的过程,比如在执行任务时^[60]、场地变换时^[61]等方面更具优势,受试者也可以在日常环境中接受检测,配合度更高,接受度更好。与fMRI相比,fNIRS时间分辨率更高,可动态监测血氧变化。但是fNIRS仍存在以下缺点,比如检测和刺激范围仅仅局限于大脑皮质范围,深部

脑结构难以探测;fNIRS的空间分辨率不够高(大约在10—20mm),在用于检测脑功能连接时会影响数据的精确性等。但是它依旧是比较有潜力的评估手段之一,未来可以用于评估rTMS治疗效果和探索相关作用机制。

3 小结

rTMS可能是治疗急性脑卒中后上肢运动功能障碍极具前景的一项治疗措施,但是仍需进一步探索其最佳的刺激方案,包括刺激频率、刺激时间、刺激强度及刺激部位等。rTMS促进急性脑卒中运动功能恢复的作用机制可能与该治疗参与卒中后神经功能重组和神经化学递质的调节相关,并且神经功能的多模态的影像学技术、脑电图及TMS等评估方法的结合不仅可以进一步帮我们探索rTMS作用的机制,也可以帮我们评估其治疗效果和判断卒中后功能的预后,为临床筛选合适的治疗对象,实现个体化治疗提供不可或缺的依据。

参考文献

- [1] Feigin V, Brainin M. Reducing the burden of stroke: opportunities and mechanisms[J]. International Journal of Stroke, 2019, 14(8):761—762.
- [2] Abo M, Kakuda W, Momosaki R, et al. Randomized, multicenter, comparative study of NEURO versus CIMT in post-stroke patients with upper limb hemiparesis: the NEURO-VERIFY Study[J]. International Journal of Stroke, 2014, 9(5):607—612.
- [3] Otokita S, Uematsu H, Kunisawa S, et al. Impact of rehabilitation start time on functional outcomes after stroke[J]. Journal of Rehabilitation Medicine, 2021, 53(1): jrm00145.
- [4] Du J, Yang F, Hu J, et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments[J]. NeuroImage Clinical, 2019, 21:101620.
- [5] Hara Y. Brain plasticity and rehabilitation in stroke patients[J]. Journal of Nippon Medical School, 2015, 82(1):4—13.
- [6] Xing Y, Bai Y. A review of exercise-induced neuroplasticity in ischemic stroke: pathology and mechanisms[J]. Molecular Neurobiology, 2020, 57(10):4218—4231.
- [7] Krakauer J, Carmichael S, Corbett D, et al. Getting neuro-rehabilitation right: what can be learned from animal models?[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2012, 26(8):923—931.
- [8] Moon S, Alaverdashvili M, Cross A, et al. Both compensation and recovery of skilled reaching following small photothrombotic stroke to motor cortex in the rat[J]. Experimental Neurology, 2009, 218(1):145—153.
- [9] Dimyan M, Cohen L. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke[J]. Nature Reviews Neurology, 2012, 8(12):747—759.

- 2011, 7(2):76—85.
- [10] Van Meer M, Otte W, van der Marel K, et al. Extent of bilateral neuronal network reorganization and functional recovery in relation to stroke severity[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2012, 32(13):4495—4507.
 - [11] Harrington R, Chan E, Rounds A, et al. Roles of lesioned and nonlesioned hemispheres in reaching performance poststroke[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2020, 34(1):61—71.
 - [12] Cunningham D, Knutson J, Sankarasubramanian V, et al. Bilateral contralaterally controlled functional electrical stimulation reveals new insights into the interhemispheric competition model in chronic stroke[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2019, 33(9):707—717.
 - [13] Kang N, Summers J, Cauraugh J. Non-invasive brain stimulation improves paretic limb force production: a systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Stimulation*, 2016, 9(5):662—670.
 - [14] Mureşanu D. Brain recovery--an unified theory[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2010, 14(3):455—456.
 - [15] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2014, 10(10):597—608.
 - [16] Bradnam L, Stinear C, Barber P, et al. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke[J]. *Cerebral Cortex*, 2012, 22(11):2662—2671.
 - [17] Sankarasubramanian V, Machado A, Conforto A, et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: deriving a model to tailor brain stimulation[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(6):892—902.
 - [18] Mohapatra S, Harrington R, Chan E, et al. Role of contralesional hemisphere in paretic arm reaching in patients with severe arm paresis due to stroke: a preliminary report [J]. *Neuroscience Letters*, 2016, 617:52—58.
 - [19] Seniów J, Bilik M, Leśniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2012, 26(9):1072—1079.
 - [20] Brodie S, Meehan S, Borich M, et al. 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the ipsilesional sensory cortex enhances motor learning after stroke[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2014, 8:143.
 - [21] Miller K, Gallina A, Neva J, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with robot-assisted training on wrist muscle activation post-stroke[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2019, 130(8):1271—1279.
 - [22] Lee J, Kim S, Lee K, et al. Factors associated with upper extremity motor recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients[J]. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 2015, 39(2):268—276.
 - [23] Fisicaro F, Lanza G, Grasso A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current evidence and pitfalls[J]. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 2019, 12:1756286419878317.
 - [24] Graef P, Dadalt M, Rodríguez D, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with upper-limb training for improving function after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2016, 369:149—158.
 - [25] Mang C, Borich M, Brodie S, et al. Diffusion imaging and transcranial magnetic stimulation assessment of transcallosal pathways in chronic stroke[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2015, 126(10):1959—1971.
 - [26] 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.
 - [27] Volz L, Rehme A, Michely J, et al. Shaping early reorganization of neural networks promotes motor function after stroke[J]. *Cerebral Cortex*, 2016, 26(6):2882—2894.
 - [28] Bates K, Rodger J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation- potential therapy or misplaced hope?[J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2015, 33(4):557—569.
 - [29] Cui J, Kim C, Kim Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with aerobic exercise on the recovery of motor function in ischemic stroke Rat Model[J]. *Brain Sciences*, 2020, 10(3):186.
 - [30] Khedr E, Ahmed M, Fathy N, et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2005, 65(3):466—468.
 - [31] Khedr E, Etraby A, Hemeda M, et al. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke[J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2010, 121(1):30—37.
 - [32] 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]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2013, 22(4):413—418.
 - [33] Blesneag A, Slăvoacă D, 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]. *Journal of Medicine and Life*, 2015, 8(3):378—387.
 - [34] 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 Injury*, 2014, 28:1682—1686.
 - [35] Chen Q, Shen D, Sun H, et al. Effects of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in patients following acute cerebral infarction[J]. *NeuroRehabilitation*, 2021, 48(1):83—96.

- [36] Noh J, Lim J, Choi T, et al. Effects and safety of combined rTMS and action observation for recovery of function in the upper extremities in stroke patients: a randomized controlled trial[J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2019, 37(3): 219—230.
- [37] Kim J, Yim J. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with task-oriented mirror therapy training on hand rehabilitation of acute stroke patients[J]. *Medical Science Monitor*, 2018, 24:743—750.
- [38] Li J, Zhang X, Zuo Z, et al. Cerebral functional reorganization in ischemic stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation: an fMRI study[J]. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2016, 22(12):952—960.
- [39] Gröhn H, Gillick B, Tkáč I, et al. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on human neurochemistry and functional connectivity: a pilot MRI/MRS study at 7 T [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13:1260.
- [40] van Putten M, Hofmeijer J. EEG monitoring in cerebral ischemia: basic concepts and clinical applications[J]. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 2016, 33(3):203—210.
- [41] Finnigan S, van Putten M. EEG in ischaemic stroke: quantitative EEG can uniquely inform (sub-)acute prognoses and clinical management[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2013, 124(1):10—19.
- [42] Nicolo P, Rizk S, Magnin C, et al. Coherent neural oscillations predict future motor and language improvement after stroke[J]. *Brain*, 2015, 138:3048—3060.
- [43] Wu J, Srinivasan R, Burke Quinlan E, et al. Utility of EEG measures of brain function in patients with acute stroke[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2016, 115(5): 2399—2405.
- [44] Bembenek J, Kurczyk K, Karli Nski 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.
- [45] Hendricks H, Pasman J, van Limbeek J, et al. Motor evoked potentials in predicting recovery from upper extremity paralysis after acute stroke[J]. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 2003, 16(3):265—271.
- [46] Escudero J, Sancho J, Bautista D, et al. Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1998, 29(9):1854—1859.
- [47] Pizzi A, Carrai R, Falsini C, et al. Prognostic value of motor evoked potentials in motor function recovery of upper limb after stroke[J]. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 2009, 41(8):654—660.
- [48] Lorca-Puls D, Gajardo-Vidal A, Seghier M, et al. Using transcranial magnetic stimulation of the undamaged brain to identify lesion sites that predict language outcome after stroke[J]. *Brain*, 2017, 140(6):1729—1742.
- [49] Favre I, Zeffiro T, Detante O, et al. Upper limb recovery after stroke is associated with ipsilesional primary motor cortical activity: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2014, 45(4):1077—1083.
- [50] Siegel J, Ramsey L, Snyder A, et al. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2016, 113(30):e4367—4376.
- [51] Hannanu F, Zeffiro T, Lamalle L, et al. Parietal operculum and motor cortex activities predict motor recovery in moderate to severe stroke[J]. *NeuroImage Clinical*, 2017, 14:518—529.
- [52] Brihmat N, Tarri M, Gasq D, et al. Cross-modal functional connectivity of the premotor cortex reflects residual motor output after stroke[J]. *Brain Connectivity*, 2020, 10(5): 236—249.
- [53] Buch E, Rizk S, Nicolo P, et al. Predicting motor improvement after stroke with clinical assessment and diffusion tensor imaging[J]. *Neurology*, 2016, 86(20):1924—1925.
- [54] Guo Z, Jin Y, Peng H, et al. Ipsilesional high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation add-on therapy improved diffusion parameters of stroke patients with motor dysfunction: a preliminary DTI study[J]. *Neural Plasticity*, 2016, 2016:6238575.
- [55] 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.
- [56] Blicher J, Near J, Næss-Schmidt E, et al. GABA levels are decreased after stroke and GABA changes during rehabilitation correlate with motor improvement[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2015, 29(3):278—286.
- [57] Chen Q, Ke J, Cai X, et al. GABA-induced motor improvement following acute cerebral infarction[J]. *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(12): 7724—7736.
- [58] Loubinoux I, Brihmat N, Castel-Lacanal E, et al. Cerebral imaging of post-stroke plasticity and tissue repair[J]. *Revue Neurologique*, 2017, 173(9):577—583.
- [59] Kato J, Yamada T, Kawaguchi H, et al. Functional near-infrared-spectroscopy-based measurement of changes in cortical activity in macaques during post-infarct recovery of manual dexterity[J]. *Scientific Reports*, 2020, 10(1):6458.
- [60] Kinoshita S, Tamashiro H, Okamoto T, et al. Association between imbalance of cortical brain activity and successful motor recovery in sub-acute stroke patients with upper limb hemiparesis: a functional near-infrared spectroscopy study[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(12): 822—827.
- [61] Yang M, Yang Z, Yuan T, et al. A systemic review of functional near-infrared spectroscopy for stroke: current application and future directions[J]. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10:58.