

非受累侧半球高频经颅磁刺激改善脑卒中后中重度 上肢偏瘫的作用及运动皮质重组特征分析*

陈松美^{1,2} 周芷晴¹ 徐曙天^{1,3} 任萌¹ 史啸龙¹ 窦晓语² 单春雷^{1,3,4,5}

摘要

目的:比较新型高频重复经颅磁刺激(rTMS)和常规低频rTMS干预非受累侧半球对脑卒中后中重度偏瘫上肢运动功能的影响,采用功能性近红外光谱(fNIRS)分析大脑运动皮质功能重组的特征。

方法:将20例脑卒中中重度上肢偏瘫患者(Fugl-Meyer上肢近端部分评分<26分)随机分为rTMS高频组和低频组。在常规药物治疗和康复训练基础上,高频组对非受累侧前运动皮质背侧(cPMd)进行5Hz的rTMS兴奋,低频组对非受累侧初级运动皮质(cM1)进行常规1Hz的rTMS抑制。于治疗前、治疗20天后,对两组患者采用Fugl-Meyer上肢运动功能评定量表(FMA-UE)进行疗效评价,并用fNIRS检测两侧大脑运动皮质的氧合血红蛋白(HbO₂)浓度变化,探讨初级运动皮质(M1)、前运动皮质(PMC)及辅助运动区(SMA)的激活及功能连接变化情况。

结果:①上肢运动功能:与治疗前相比,治疗后两组FMA-UE评分均显著提高($P<0.05$);高频组FMA-UE总分显著高于低频组($P<0.05$),且FMA-UE近端部分评分增加尤为显著($P<0.01$)。②HbO₂浓度的改变:治疗后高频组非受累侧M1、PMC及患侧M1显著增高($P<0.05$);低频组患侧M1显著增高($P<0.05$)、非受累侧M1显著降低($P<0.05$);高频组非受累侧PMC显著高于低频组($P<0.05$)。③偏侧化指数(LI)的改变:低频组经治疗后大脑运动皮质的LI较前显著性增加($P<0.01$);高频组经治疗后LI也增加,但差异无显著意义($P>0.05$)。④静息态功能连接变化:治疗后高频组的非受累侧PMC-M1功能连接显著增加($P<0.05$)、非受累侧M1-患侧M1的功能连接显著降低($P<0.05$)。低频组治疗前后比较,非受累侧PMC-M1、患侧M1-PMC及患侧M1-SMA的功能连接有差异,但差异无显著意义($P>0.05$)。

结论:对脑卒中后中重度上肢偏瘫患者的cPMd进行高频rTMS改善上肢运动功能的效果优于常规的cM1的低频抑制。可能与这种新型调控方法更有利于激活非受累侧PMC和M1的皮质兴奋性,加强非受累侧半球内、两半球间及皮质-皮质下环路的功能连接,从而促进偏瘫上肢尤其是近端的运动功能恢复有关。

关键词 脑卒中;上肢;偏瘫;运动功能;重复经颅磁刺激;功能性近红外光谱

中图分类号:R743.3;R742.3;R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2023)-02-0167-07

Effects of high frequency transcranial magnetic stimulation to contralesional hemisphere on moderate-severe upper limb hemiplegia after stroke and analysis of motor cortex reorganization characteristics/CHEN Songmei, ZHOU Zhiqing, XU Shutian, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2023, 38(2): 167-173

Abstract

Objective: To compare the effects of novel high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and standard low frequency rTMS to contralesional hemisphere on the motor function of moderate-severe hemiplegic upper limbs after stroke and to analyze the characteristics of motor cortex reorganization using function-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.02.005

*基金项目:国家重点研发计划项目(2018YFC2001600/04);国家自然科学基金项目(81874035);上海市优秀学术带头人项目(19XD1403600);上海市静安区卫生科研项目(2021MS19)

1 上海中医药大学康复医学院,上海市,201203; 2 上海市第三康复医院; 3 中医智能康复教育部工程研究中心; 4 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院康复医学中心; 5 通讯作者

第一作者简介:陈松美,女,主治医师; 收稿日期:2022-03-31

al near-infrared spectroscopy (fNIRS).

Method: Twenty stroke patients with moderate-severe hemiplegic upper limbs (proximal upper extremity Fugl-Meyer scale less than 26) were randomly divided into high-frequency rTMS (HF-rTMS) and low-frequency rTMS (LF-rTMS) groups. In addition to conventional drug treatment and rehabilitation training, patients in HF-rTMS group received 5 Hz rTMS (excitation) to contralesional dorsal premotor cortex (cPMd) while patients in LF-rTMS group received 1Hz rTMS (inhibition) to contralesional primary motor cortex (M1), respectively. The evaluation was performed before and after the 20th day of the treatment. The Fugl-Meyer assessment scale-upper extremity (FMA-UE) was used to measure upper limb motor function. The changes of oxyhemoglobin (HbO₂) concentration and resting-state functional connectivity (FC) changes of the primary motor cortex (M1), premotor cortex (PMC) and supplementary motor area (SMA) were analyzed by fNIRS.

Result: ①Changes in upper extremity motor function: FMA-UE scores improved in both groups after treatment ($P<0.05$); the total FMA-UE scores of patients in the HF-rTMS group were higher than those in the LF-rTMS group ($P<0.05$). In addition, the scores of FMA-UE proximal increased more significantly ($P<0.01$). ②Changes in the HbO₂ concentration in motor cortical areas: after treatment, the HbO₂ in M1 and PMC of contralesional side and in M1 of ipsilesional side increased in HF-rTMS group ($P<0.05$); the HbO₂ in ipsilesional M1 increased and HbO₂ in contralesional M1 decreased in LF-rTMS group ($P<0.05$). ③Changes in the lateralization index (LI): after treatment, the LI of the motor cortex increased significantly in LF-rTMS ($P<0.01$), and the LI of the motor cortex in HF-rTMS group also increased, but the difference was not significant ($P>0.05$). ④Changes in resting-state FC: in HF-rTMS group, FC between contralesional PMC and M1 increased ($P<0.05$) while FC between contralesional PMC and ipsilesional M1 decreased ($P<0.05$). In LF-rTMS group, FC between contralesional PMC and M1, ipsilesional PMC and M1, ipsilesional SMA and M1 all changed without statistical significance ($P>0.05$).

Conclusion: The effect of high-frequency rTMS excitation to contralesional dorsal premotor cortex in patients with moderate-severe upper limb hemiplegia after stroke is better than that of conventional low-frequency inhibition to contralesional M1 in improving upper limb motor functions. It may be related to the fact that this novel neuromodulation method is more beneficial to activate the cortical excitability of contralesional PMC and M1, strengthen the functional connections in contralesional hemisphere, between two hemispheres and cortical-subcortical circuits, so as to promote the motor function recovery of the hemiplegic upper limb, especially the proximal of upper limb for stroke patients.

Author's address Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 201203

Key word stroke; upper limb; hemiplegia; motor function; repetitive transcranial magnetic stimulation; functional near-infrared spectroscopy

脑卒中是我国成人致残的首要病因,约半数以上的患者会遗留严重上肢运动功能障碍^[1-2]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种非侵入性神经调控技术,是改善脑卒中后上肢功能的有效手段之一^[3]。rTMS可影响大脑皮质的神经电活动,通过调节局部皮质兴奋性或改变神经网络的连通性,从而促进运动功能恢复^[4]。低频($\leq 1\text{Hz}$)对大脑皮质有抑制作用,高频($\geq 5\text{Hz}$)则产生兴奋作用^[5]。长期以来,指导rTMS治疗脑卒中后运动障碍的理论基础是“半球间竞争抑制模型”。它主张使用抑制非受累侧或兴奋患侧

运动皮质的模式,来治疗脑卒中后肢体运动功能障碍^[6]。但既定的治疗模式并不适用所有患者,近年来有学者提出“双相平衡恢复模型”,主张对于脑卒中后脑受损较严重的患者,给予兴奋性刺激非受累侧半球来代偿受损侧的脑功能^[7]。此外,有研究发现在非受累侧半球运动皮质中,非受累侧前运动皮质的背侧(contralesional dorsal premotor cortex, cPMd)对结构损伤较严重患者运动功能的改善显得尤为重要^[8]。本文旨在探究非受累侧半球皮质高频rTMS兴奋脑卒中后中重度上肢偏瘫的效果是否优于常规非受累侧半球皮质低频rTMS治疗方案,并

采用功能性近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)探测非受累侧高频rTMS引起的大脑运动皮质的功能性重组特征^[9],以期为脑卒中后运动功能康复提供新的rTMS干预策略和模式,也为脑康复机制研究提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为2021年9月—2022年1月在上海市第三康复医院住院治疗的脑卒中患者20例(参考小样本研究^[10-11])。本研究已获得上海市第三康复医院伦理委员会批准,批件号:SH3RH-2021-EC-012。

纳入标准:①符合《中国各类主要脑血管病诊断要点2019》标准^[12],经颅脑CT或MRI证实为脑梗死或脑出血;②初次、单侧发病,3个月<病程<1年(脑卒中后亚急性阶段晚期和慢性阶段的患者^[13-14]);③生命体征稳定,无认知功能障碍;④年龄

35—75岁,右利手;⑤偏瘫侧Fugl-Meyer上肢运动功能评定量表(Fugl-Meyer assessment scale-upper extremity, FMA-UE)近端部分<26分(FMA-UE近端部分<26分者为脑受损较重,对常规神经调控效果不佳^[15]);⑥患者对本研究知情同意并签署知情同意书。

排除标准:①有癫痫病史或癫痫家族史;②有视听功能障碍且不能配合完成治疗;③颅内金属植入物者,颅骨缺陷者,戴有心脏起搏器者;④合并有严重心、肝、肾功能障碍或恶性肿瘤等。

采用随机数字表法将患者随机分为高频rTMS组和低频rTMS组,每组10例。两组患者一般资料比较见表1,表中数据组间差异均无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。所有患者均完成试验,治疗过程中无不良事件发生。另外,由于运动伪影过大等原因,两组患者的fNIRS数据各剔除2例后,进行结果分析。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 ($\bar{x}\pm s$,岁)	病程 ($\bar{x}\pm s$,天)	病灶侧(例)		卒中类型(例)	
		男	女			左侧	右侧	脑出血	脑梗死
高频组	10	8	2	59.9±8.	177.6±78.5	8	2	1	9
低频组	10	7	3	60.9±9.1	146.6±42.7	8	2	3	7

1.2 治疗方法

两组患者在常规药物治疗和康复训练的基础上,对大脑非受累侧半球运动皮质行不同频率的rTMS干预。经颅磁刺激设备型号为深圳英智科技公司的M-100 Ultimate型,配置“8”字型线圈。

定位刺激靶点时,操作者首先在患者头皮表面确定CZ点位置,根据脑电10-20定位系统,鼻根至枕外粗隆的前后连线与双耳前凹之间的左右连线在头顶的交点即CZ点。CZ点向两边外侧约5cm处对应大脑皮质的中央前回,将线圈中点平面与此处的头皮表面相切,寻找可引发健侧拇短展肌最大MEP波幅的位置^[16],即是非受累侧初级运动皮质(contralateral primary motor cortex, cM1),将它作为低频组rTMS的刺激靶点。在cM1前方约2.5cm处为cPMd^[17],将cPMd作为高频组rTMS的刺激靶点。

实施rTMS干预时,将线圈中心对准刺激靶点(cM1或cPMd),手柄朝后与人体中线呈45°夹角。两组治疗强度均采用90%静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)强度。两组rTMS的刺激频率

分别为:①高频组:5Hz,每个序列刺激持续6s,重复30个序列,间歇6s,脉冲总数1200个。②低频组:1Hz,每个序列刺激持续20s,重复20个序列,间歇1s,脉冲总数1200个;两组治疗时间均为每天1次,每周5天,连续干预4周,共20次rTMS干预。

1.3 评定方法

在治疗前1天及治疗20天后,分别评定每组患者偏瘫侧上肢运动功能以及大脑运动皮质的血氧浓度变化值。具体方法如下:

1.3.1 FMA-UE评分^[18]:FMA-UE包括反射、肩、肘、腕、手等33个小项,反射每项分为2级(0分、2分),其余各项分为3级(0分、1分、2分),总分66分,其中FMA-UE近端部分为36分,FMA-UE远端部分为30分。已有文献^[19]将脑卒中后FMA-UE总分低于30分定义为重度患者,总分30—45定义为中度至重度上肢偏瘫患者。又有研究^[15]初步确定了脑卒中严重程度的临界值,认为FMA-UE近端部分<26分的,可以视为脑卒中后上肢运动功能损伤较重并对常规神经调控方法效果欠佳者。因此,参考两篇文献的结

果,我们的研究将FMA-UE近端部分 < 26分作为中重度上肢偏瘫的判定依据。

1.3.2 fNIRS 检测方法:近红外光谱脑成像系统(NIRScout XP, 德国)的采集帽由16个光源发射器和16个探测器组成48个通道,相邻发射器与探测器之间距离约为3cm。设备采样率为3.9Hz,以连续波形式记录两种不同波长(760nm和850nm)的近红外光信号,可实时反映通道下方对应脑区的氧合血红蛋白(oxyhemoglobin, HbO₂)和脱氧血红蛋白(reduced hemoglobin, HbR)浓度的变化。基于10-20国际标准导联系统,将每个光极和通道的坐标信息导入成人标准脑模板中进行配准^[20],可以得到每个通道所对应的脑区信息。为了研究大脑运动皮质的活动变化,本研究将双侧初级运动皮质(primary motor cortex, M1)、前运动皮质(premotor cortex, PMC)和辅助运动区(supplementary motor area, SMA)设为感兴趣区域(region of interest, ROI),提取各ROI相应通道的信息进行后续分析。

任务态数据采集时,采用block设计的任务范式,“任务25s+休息30s”为一段,共重复3段。试验范式通过E-prime2软件进行呈现。患者坐位,双膝上放一靠枕,双上肢自然放于靠枕上,使前臂与水平面平行(肘关节屈曲约90°)。试验时,要求患者端坐,身体放松,根据正前方电脑屏幕上的指令尽可能完成患肢前臂的屈伸动作。试验过程中,患者保持头部、健侧上肢、躯干和双下肢不动。

静息态数据采集时,要求患者处于微暗、安静的环境中,身体保持放松静坐,记录时长为4min。

1.3.3 fNIRS 数据处理:在Matlab R2013a(MathWorks, 美国)环境下,首先运用Homer2.0工具包对数据进行预处理,步骤:①将原始信号转化为光强;②识别运动伪影;③标记伪影并进行校正;④在0.01—0.1Hz范围内进行带通滤波过滤噪音;⑤根据修正Beer-Lambert定律,将过滤后的光强转成HbO₂和HbR浓度。有研究表明,HbO₂对脑内血流动力学响应更敏感^[21],故本研究提取时间序列上的HbO₂浓度进一步分析。

任务态数据分析是基于试验任务的时间点,将任务开始前5s内的HbO₂浓度作为基线,任务执行期间的HbO₂平均浓度减去每个基线浓度,即为

HbO₂浓度的相对变化量(ΔOxyHb),然后将3次任务进行叠加平均以获得较为稳定的数据。提取各ROI脑区上的平均值进行统计,计算能代表大脑运动优势半球的偏侧化指数(lateralization index, LI)。

$$LI = (\text{患侧半球 } \Delta\text{OxyHb} - \text{非受累侧半球 } \Delta\text{OxyHb}) / (\text{患侧半球 } \Delta\text{OxyHb} + \text{非受累侧半球 } \Delta\text{OxyHb})$$

静息态数据分析是提取时间序列上各ROI脑区的HbO₂浓度,在Matlab操作系统下使用相关性函数计算得各ROI脑区之间的皮尔逊相关系数(correlation coefficient, COR),其反映脑网络中静息态功能连接(resting-state functional connectivity, rsFC)的强弱。将COR的值经Fisher-z转换后符合正态分布,进一步对z分数进行配对t检验,将统计检验后的t值导入BrainNet Viewer软件中绘制脑可视化图。

1.4 统计学分析

采用SPSS24.0统计软件进行分析。计量资料用均数±标准差表示。对于符合正态分布且方差齐的资料,两组间比较采用两样本t检验,组内比较采用配对t检验,并进行FDR多重比较校正;对于不符合正态分布或方差不齐的资料,采用Wilcoxon秩和检验; $P < 0.05$ 表示具有显著性差异。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后上肢运动功能的变化

治疗前两组患者FMA-UE评分的组间比较,差异无显著性意义($P > 0.05$),见表2。

治疗后,两组FMA-UE评分均较治疗前有提升,差异有显著性意义($P < 0.05$)。高频组的FMA-UE总分($P < 0.05$)和FMA-UE近端部分($P < 0.01$)显著高于低频组。

表2 两组患者治疗前后患侧FMA-UE分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后
FMA-UE		
高频组	15.90±7.34	24.70±7.07 ^{①②}
低频组	15.80±7.98	21.68±9.28 ^①
FMA-UE 近端部分		
高频组	12.20±4.83	19.40±4.50 ^{①③}
低频组	12.90±5.60	17.10±6.40 ^①
FMA-UE 远端部分		
高频组	3.70±2.71	5.49±2.70 ^①
低频组	3.10±2.82	4.50±3.63 ^①

注:①与治疗前比较 $P < 0.05$;与低频组比较② $P < 0.05$,③ $P < 0.01$

2.2 大脑运动皮质区HbO₂浓度的变化

见表3,两组患者在治疗前的任务测试期间,同一ROI区的HbO₂值变化组间差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗后,组内比较:低频组患者治疗后患侧M1区的HbO₂值增加、非受累侧M1区的HbO₂值降低,差异有显著性意义($P<0.05$);高频组患者治疗后非受累侧M1、PMC和患侧M1的HbO₂值显著增加($P<0.05$)。组间比较:高频组非受累侧PMC的HbO₂较低频组显著增加($P<0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后大脑运动皮质LI的变化

见图1,低频组治疗后大脑运动皮质的LI较前

显著增加($P<0.01$);高频组治疗后LI也增加,但差异无显著意义($P>0.05$)。

2.4 大脑运动皮质间功能连接的变化

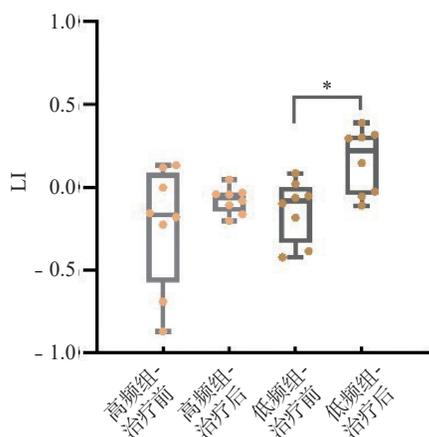
高频组患者治疗后,非受累侧PMC-M1的rsFC增强($P<0.05$, FDR校正),非受累侧M1-患侧M1的rsFC减弱($P<0.05$),差异有显著性意义。非受累侧PMC-患侧SMA的rsFC增强,但差异无显著性意义($P>0.05$),见图2高频组。低频组患者治疗后,非受累侧PMC-M1的rsFC减弱($P>0.05$),患侧M1-PMC和M1-SMA的rsFC增强,但差异均无显著性意义($P>0.05$),见图2低频组。

表3 两组患者治疗前后各ROI区HbO₂变化值的比较 ($\times 10^{-6}$ mmol/L, $\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	患侧M1	非受累侧M1	患侧PMC	非受累侧PMC	患侧SMA	非受累侧SMA
高频组						
治疗前	8.11±7.28	19.58±13.10	11.62±7.33	12.27±13.26	17.31±10.30	21.95±15.96
治疗后	16.06±9.50 ^①	26.55±14.07 ^①	22.88±8.34	23.45±11.04 ^{①②}	25.97±10.45	30.01±12.00
低频组						
治疗前	9.58±5.49	19.67±11.30	17.49±15.91	14.19±9.51	18.87±20.00	21.99±11.94
治疗后	19.91±8.97 ^①	8.09±4.09 ^①	18.21±9.43	16.34±8.20	19.67±15.78	16.50±10.99

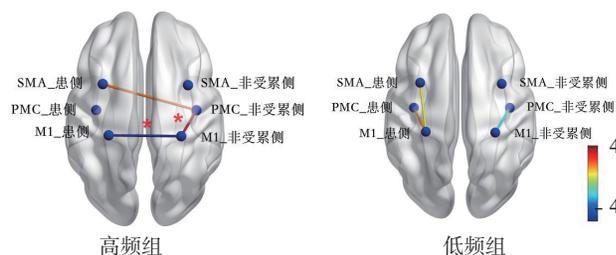
注:①与治疗前比较 $P<0.05$;②与低频组比较 $P<0.05$

图1 两组患者治疗前后LI的比较



注:*LI具有显著性差异, $P<0.01$

图2 两组患者治疗前后各ROI区rsFC的可视化脑图



注:*rsFC具有显著性差异, $P<0.05$

3 讨论

脑卒中后偏瘫上肢运动功能恢复是临床康复常见的问题,有时也是棘手的问题^[22]。除运动疗法、作业治疗和物理因子等干预外,近年来神经调控技术如rTMS、经颅直流电刺激已被用于改善脑卒中后上肢偏瘫^[19,23-24]。

神经调控技术改善脑卒中偏瘫常基于“半球间竞争抑制模型”,该模型认为一侧脑损伤后,非受累侧半球会过度兴奋并加大对患侧半球的抑制,从而不利于患侧半球神经环路重塑和功能恢复^[25]。因此临床上常用低频rTMS抑制脑卒中后亚急性阶段和慢性阶段患者的非受累侧半球运动皮质来改善偏瘫^[14]。但对于较严重的上肢偏瘫,这种调控策略常效果不佳^[26-27]。

新近出现的“双相平衡恢复模型”则认为,对于脑卒中后结构保留度低即脑损害较重患者,非受累侧半球代偿对功能恢复很重要,因此有可能用高频rTMS兴奋非受累侧半球更有利于偏瘫恢复^[7]。

有研究发现,对于脑卒中严重偏瘫患者,rTMS抑制cPMd较抑制cM1更妨碍患者的动作执行,故认为cPMd可能在重度偏瘫患者的功能恢复上起到

有利作用^[28-29],这与双相平衡恢复模型的观点一致。

也有研究发现,相对于FMA-UE近端部分高于26分的轻度偏瘫患者,评分低于26分的较重上肢偏瘫患者对高频rTMS兴奋cPMd的反应优于常规低频rTMS抑制cM1的反应,也说明了cPMd对于脑卒中中较重偏瘫患者的功能恢复更加重要^[15]。但这项研究仅对15例慢性脑卒中患者进行交叉设计研究,没有进行分组比较,也没有探索脑机制。

为了进一步探索脑卒中后较重上肢偏瘫患者的优化神经调控方案及可能的脑重塑机制,本研究首次利用随机双盲对照研究,发现对脑卒中后中重度上肢偏瘫患者使用高频rTMS兴奋cPMd的疗效优于常规的低频rTMS抑制cM1的调控方案,尤其是对于偏瘫上肢近端运动功能的改善尤为显著。

我们通过fNIRS研究初步揭示相关机制,发现高频rTMS兴奋患者cPMd可以引起非受累侧PMC、M1和患侧M1激活显著增强;而低频rTMS抑制cM1引起非受累侧M1激活显著降低,患侧M1激活显著增强。大脑运动皮质LI显示,低频组治疗后LI显著增加,而高频组LI在治疗前后的差异无显著性意义。fNIRS的rsFC分析显示,高频组患者治疗后,非受累侧PMC-M1的rsFC显著增强,非受累侧M1-患侧M1的rsFC显著减弱。非受累侧PMC-患侧SMA的rsFC增强,但差异无显著性意义。低频组患者治疗后,非受累侧PMC-M1的rsFC减弱,患侧M1-PMC和M1-SMA的rsFC增强,但差异均无显著性意义。

结合两组患者偏瘫上肢运动功能治疗前后的变化、两半球和关键脑区的激活以及功能连接特征变化,我们推测,高频rTMS兴奋cPMd不仅激活了非受累侧PMC和M1区,促进两者的功能连接加强,从而更好地代偿偏瘫上肢的功能障碍,而且可能通过非受累侧M1对于患侧M1的抑制减弱(非受累侧M1-患侧M1的rsFC显著减弱)从而导致患侧M1的激活也增加。因此,可能动用了非受累侧运动环路的代偿和患侧运动环路恢复的双重机制。非受累侧运动环路的代偿可能与高频rTMS兴奋cPMd促进了其与同侧的颈髓运动神经元(支配患侧肢体)的连接即强化“同侧支配”有关^[30-31]。而偏瘫上肢功能尤其是近端功能提高更显著,也符合“同侧支配”(主要

支配躯干和近端肢体)的特点。高频组的LI并没有显著增加,表明随着上肢运动功能改善,运动皮质的优势半球仍以非受累侧为主。这也说明较重的偏瘫肢体功能恢复可能是借助非受累侧半球而不是严重损害的受累侧半球的重塑机制为主。

低频rTMS抑制cM1引起了患侧M1的激活增加和LI的增高,这可能是促进该组患者偏瘫上肢运动功能显著改善的原因^[32]。但这种机制远不及上述高频rTMS兴奋cPMd引起非受累侧、患侧双重机制发挥作用的优势,故导致高频组的疗效显著优于低频组。

本研究是首例针对脑卒中后恢复阶段晚期和慢性阶段中重度上肢偏瘫的患者,分析创新的高频rTMS兴奋cPMd的调控方案和常规的低频rTMS抑制cM1的方案疗效差异,并用fNIRS揭示相关的脑重塑机制。这对拓展脑卒中偏瘫神经调控的优化策略和方法,对进一步了解脑卒中后运动功能恢复的机制都有较大的意义。

本研究也存在一些不足,需要在今后的研究中加以完善:①我们参考之前文献,将FMA-UE近端评分<26分作为判定脑卒中后中重度上肢偏瘫的条件。但这仅是从功能上判断,未做脑结构受损程度的评估;②基于fNIRS的检测仅限于运动相关皮质,无法探测到深部的运动通路信号;③目前的静息态功能连接研究,只是初步了解脑区之间的关联性,未做有效性连接分析,无法明确脑区之间关联的方向性和因果关系。在未来的研究中,我们将进一步扩大样本量,并联合TMS运动诱发电位各指标、运动通路弥散张量成像以及探测性TMS干预等方法,进一步深入探讨高频rTMS兴奋非受累侧半球运动皮质改善脑卒中偏瘫的作用与机制,为广大临床脑卒中患者推广应用更有效、个性化的精准神经调控策略和方案提供更多科学依据。

参考文献

- [1] Avan A, Digaleh H, Di Napoli M, et al. Socioeconomic status and stroke incidence, prevalence, mortality, and worldwide burden: an ecological analysis from the global burden of disease study 2017[J]. BMC Med, 2019, 17(1): 191.
- [2] 王陇德,吉训明,康德智,等.《中国卒中中心报告2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志,2021,18(11):737-743.

- [3] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *The Lancet (British edition)*, 1985, 1(8437):1106.
- [4] Shin J, Yang E, Cho K, et al. Clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7(8):627—634.
- [5] Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain[J]. *Brain Stimul*, 2010, 3(2):95—118.
- [6] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23(7):641—656.
- [7] 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.
- [8] Bestmann S, Swaine O, Blankenburg F, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(36):11926—11937.
- [9] 吴毅. 功能性近红外光谱技术在脑卒中患者康复中的临床应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2020, 35(11):1281—1283.
- [10] Pipatsrisawat S, Klaphajone J, Kitisak K, et al. Effects of combining two techniques of non-invasive brain stimulation in subacute stroke patients: a pilot study[J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1):98.
- [11] Mccambridge AB, Stinear JW, Byblow WD. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study [J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(1):42—50.
- [12] 中国各类主要脑血管病诊断要点2019[J]. *中华神经科杂志*, 2019(9):710—715.
- [13] Wolf S, Gerloff C, Backhaus W. Predictive value of upper extremity outcome measures after stroke—a systematic review and metaregression analysis[J]. *Front Neurol*, 2021, 12:675255.
- [14] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014—2018)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2):474—528.
- [15] Sankarasubramanian V, Machado AG, Conforto AB, et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: Deriving a model to tailor brain stimulation [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(6):892—902.
- [16] 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.
- [17] Rizzo V, Siebner HR, Modugno N, et al. Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS[J]. *J Physiol*, 2004, 554(Pt 2):483—495.
- [18] Berglund K, Fugl-Meyer AR. Upper extremity function in hemiplegia. A cross-validation study of two assessment methods[J]. *Scand J Rehabil Med*, 1986, 18(4):155—157.
- [19] Coscia M, Wessel MJ, Chaudary U, et al. Neurotechnology-aided interventions for upper limb motor rehabilitation in severe chronic stroke[J]. *Brain*, 2019, 142(8):2182—2197.
- [20] Lancaster JL, Woldorff MG, Parsons LM, et al. Automated talairach atlas labels for functional brain mapping[J]. *Hum Brain Mapp*, 2000, 10(3):120—131.
- [21] Strangman G, Culver JP, Thompson JH, et al. A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation[J]. *Neuroimage*, 2002, 17(2):719—731.
- [22] Koch PJ, Park CH, Girard G, et al. The structural connectome and motor recovery after stroke: predicting natural recovery[J]. *Brain*, 2021, 144(7):2107—2119.
- [23] 吴毅. 经颅磁刺激在脑卒中康复中的应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(2):130—132.
- [24] 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.
- [25] Harris-Love ML, Harrington RM. Non-invasive brain stimulation to enhance upper limb motor practice poststroke: a model for selection of cortical site[J]. *Front Neurol*, 2017, 8:224.
- [26] Bertolucci F, Chisari C, Fregni F. The potential dual role of transcallosal inhibition in post-stroke motor recovery[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018, 36(1):83—97.
- [27] 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, 2014:305236.
- [28] Harrington RM, Chan E, Rounds AK, et al. Roles of lesioned and nonlesioned hemispheres in reaching performance poststroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(1):61—71.
- [29] Baumer T, Bock F, Koch G, et al. Magnetic stimulation of human premotor or motor cortex produces interhemispheric facilitation through distinct pathways[J]. *J Physiol*, 2006, 572(Pt 3):857—868.
- [30] Sato T, Nakamura Y, Takeda A, et al. Lesion area in the cerebral cortex determines the patterns of axon rewiring of motor and sensory corticospinal tracts after stroke [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:737034.
- [31] Alawieh A, Tomlinson S, Adkins D, et al. Preclinical and clinical evidence on ipsilateral corticospinal projections: implication for motor recovery[J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(6):529—540.
- [32] Calautti C, Naccarato M, Jones PS, et al. The relationship between motor deficit and hemisphere activation balance after stroke: A 3T fMRI study[J]. *Neuroimage*, 2007, 34(1):322—331.