

·综述·

iTBS模式经颅磁刺激促进脑卒中患者运动功能康复的研究进展*

夏逸飞^{1,2} 刘 珏¹ 朱玉连^{1,3}

脑卒中是一种高发病率、高致死率和高致残率的神经系统疾病,是导致中国人发生长期残疾的第三大原因^[1]。卒中后患者极易丧失多种运动能力,包括上下肢的活动能力、平衡和步行能力。这些能力的丧失是卒中患者生活自理能力减退、社会生活能力丧失和生活质量下降的重要原因,给卒中患者和家庭带来了巨大的心理和经济负担,同时也造成了一定的社会压力^[2]。

脑卒中后运动功能障碍的常见康复治疗手段包括各类神经发育学疗法、针灸、肌肉神经电刺激、电子生物反馈训练、机器人辅助训练、虚拟现实训练技术以及经颅磁刺激等^[3]。在这些康复治疗手段中,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种无创的神经调控技术。它可以从中枢层面促进神经通路^[4],为评估和治疗卒中所致的功能障碍带来新的方法。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可以通过一定频率的连续磁刺激来诱导大脑发生神经可塑性变化,并使这种效应在神经细胞中持续一定的时间^[5]。经过数年的研究,又有研究者发展出了短阵脉冲刺激(theta burst stimulation, TBS)^[6],这种刺激模式可将常规rTMS 20至30min才能发送完的刺激脉冲在1—3min内完成,具有非常高的刺激效率。TBS刺激模式又可根据其刺激期间是否存在间隔分为连续性TBS(continuous theta-burst stimulation, cTBS)和间歇性TBS(intermittent theta-burst stimulation, iTBS)。cTBS产生类似长时程抑制效应,能在中枢皮层产生抑制性作用^[7]。iTBS作用在人的大脑和小脑皮层时则可以产生类似长时程增强的效果。这种刺激可以强化大脑皮层的神经可塑性,对卒中患者运动功能的恢复起到促进作用,一般可以维持至少30min^[8]。

根据前人的研究总结,代偿模型、半球间竞争模型和“双相平衡”恢复^[9]模型是TMS促进脑卒中后神经重塑和功能转归的依据主要包括三种理论模型。在这三种模型中,兴奋性磁刺激是一种促进脑卒中患者功能转归的必不可少的手段。因此,如何更高效地利用兴奋性刺激,促进患者恢复更多的运动功能是目前研究的重点。

为了进一步明确iTBS模式在促进卒中患者运动功能恢复上的应用价值,本文将从iTBS的常见干预靶点着手,探讨近五年的最新成果和研究进展。

1 iTBS模式的优势

相比于传统高频rTMS刺激,iTBS刺激模式能在更短的时间内对目标脑区施加等量的刺激脉冲,诱导与之相似甚至更高的兴奋性水平^[10-12]。高效的刺激方式可以提高患者的依从性,让患者能够更好地耐受治疗过程,增强康复效果^[13]。同时,iTBS刺激模式极大地提升了临床治疗效率,具有潜在经济效益。与10Hz高频rTMS相比,iTBS在治疗脑卒中后吞咽困难上具有相似的疗效,同时兼具安全性与耐受性。在此基础上,使用iTBS模式极大地提高了设备利用率,在缩短患者等待时间、降低治疗成本方面表现出潜力^[11]。这与国外的研究得出了相同的观点^[14]。iTBS模式已在许多神经疾病和功能障碍中展现出了以上优势,如难治性抑郁症^[15]、脑卒中后非流利性失语症^[16]等。虽然目前尚未有研究比较传统高频rTMS和iTBS在治疗脑卒中后运动功能障碍方面的疗效差异,但iTBS的高效性和经济效益依然在临床上展现出了很高的吸引力。

2 聚焦初级运动区的研究

2.1 iTBS调控上肢运动功能

近年来国内对iTBS调控上肢运动功能开展了探索。汤昕未^[17]等招募了16例脑卒中后恢复期(1—6个月)的患者,按1:1的比例随机分为假刺激组(男女比7:1,平均年龄55.62±14.55岁)和试验组(男女比7:1,平均年龄53.75±10.77岁)。研究人员对试验组进行为期2周患侧大脑初级运动皮质(primary motor cortex, M1)的iTBS干预,并结合常规康复治疗;假刺激组仅进行常规康复治疗。在完成10次干预后,两组患者上肢运动功能量表(Fugl-Meyer assessment-upper extremity, FMA-UE)、运动功能状态量表(motor status score, MSS)、Barthel指数(Barthel index, BI)之间无显著性差异。在该试验中,所有患者都存在严重上肢运动功能障碍

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.02.021

*基金项目:国家重点研发计划项目(2020YFC2004202)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200040; 2 上海体育学院运动科学学院; 3 通讯作者
第一作者简介:夏逸飞,男,硕士研究生; 收稿日期:2021-12-08

碍(Brunnstrom手分期为I、II期),均无法在患侧手的第一背侧骨间肌记录到运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)。此项研究受限于较小的研究样本,未能对iTBS的疗效给出确切的评价。

俞风云^[18]等随后改进了试验设计,将42例脑卒中患者随机分成14例对照组(男女比12:2,平均年龄 55.57 ± 9.43 岁),13例外周刺激组(男女比11:2,平均年龄 55.85 ± 6.71 岁)和15例中枢干预组(男女比12:3,平均年龄 51.60 ± 12.78 岁)。3组患者在接受常规康复治疗的同时,外周组接受患侧上肢Erb点的磁刺激,中枢组接受患侧M1的iTBS干预。结果发现,中枢组的FMA与BI得分与对照组相比存在显著性差异($P<0.05$),改良Ashworth量表(modified Ashworth scale, MAS)在干预前后的组间与组内比较中均不存在显著性差异。尽管在该项试验中,并非所有患者都能在患侧M1区域诱发MEP,但中枢刺激组更好地促进了卒中患者的上肢运动能力恢复。

Chen等^[19]将22例首次发生单侧皮质下卒中的慢性期患者随机分为假刺激组(男女比7:4,平均年龄 52.6 ± 8.3 岁)和试验组(男女比7:4,平均年龄 52.9 ± 11.1 岁)在常规康复治疗的基础上进行连续10天的iTBS刺激。刺激部位定位在病灶同侧的M1。结局指标包括改良Ashworth上肢量表(modified Ashworth scale upper-extremity, MAS-UE)、FMA-UE、上肢动作研究量表(action research arm test, ARAT)、盒块测试(box and block test, BBT)、运动活动日志(motor activity log, MAL)。结果发现,与假刺激组相比,试验组的MAS和FMA显著改善($P<0.05$)。此研究结果表明,iTBS能够有效减轻上肢的痉挛,提高精细运动功能。此研究结果有助于改善慢性期脑卒中患者的上肢功能障碍。

此外,该研究组2021年发表的研究^[20]探索了iTBS刺激模式结合虚拟现实手摇自行车训练对卒中患者上肢功能康复的作用。23例脑卒中患者(试验组:男女比10:1,平均年龄 54.36 ± 10.56 岁;对照组:男女比2:1,平均年龄 48.95 ± 9.63 岁)参与了这项随机对照研究。他们被随机分为真假iTBS刺激组,每日进行一次磁刺激和手摇自行车训练,观察15次治疗后的上肢功能变化。试验采用的主要结局指标包括FMA-UE和MAS-UE;次要结局指标包括ARAT、BBT、九孔钉板测试(nine hole peg test, NHPT)、MAL和卒中影响量表(stroke impact scale, SIS)。在疗程结束后,两组FMA-UE、ARAT指标均有明显改善($P<0.05$),但仅有iTBS组在MAS-UE($P<0.01$)、BBT($P<0.05$)、NHPT($P<0.05$)、MAL($P<0.01$)、SIS($P<0.01$)上表现出了显著的改善。同时,iTBS组在MAS-UE、MAL和SIS方面的改善更为显著($P<0.01$)。该研究表明,iTBS刺激模式结合虚拟现实反馈的手摇自行车可以显著改善脑卒中患者上肢痉挛状况,提高上肢功能和日

常生活活动能力。

卒中患者上肢运动能力的康复一直是目前康复治疗工作中的重点和难点,通过目前开展的临床研究不难发现,使用iTBS刺激卒中患者的M1区可以在一定程度上促进患者上肢运动功能的恢复。但各研究结果之间存在不一致之处,可能由于皮质脊髓束通路保留的完整性影响了iTBS的治疗效果,也可能是因为研究的样本量较小,难以出现显著性差异。Hensel等^[21]公布了一项样本量较大的研究计划来探究iTBS对手功能的促进效果,他们的后续研究是值得临床工作者关注的。未来的研究应该明确iTBS干预对何种损伤程度、时期的卒中患者会带来最优的疗效,同时还需要做更长期的随访观察。

2.2 iTBS调控下肢运动功能

许多卒中患者都存在一定程度的踝背屈能力减弱,这是常见的下肢功能障碍。已有研究观察卒中患者下肢胫前肌MEP与踝背屈功能之间是否存在关联^[22]。在以往的文献中,对于下肢运动皮层的研究更多采用了单脉冲刺激^[23]、成对关联刺激模式^[24]进行探索。由于下肢皮层代表区的解剖位置较深且位置相对接近,圆形线圈、八字形线圈的对下肢皮层的刺激效率都没有锥形线圈高效^[25-26]。

Lin等^[27]使用八字形线圈对10例卒中患者进行了长达5周的双侧下肢皮质代表区的iTBS刺激,选取了Berg平衡能量表(Berg balance scale, BBS)、FMA、Biodex平衡系统总体稳定性指标作为结局指标。在试验组内,虽然三项指标在干预前后均有显著提升,但与假刺激组相比,无论是下肢运动功能还是整体平衡能力未有显著性差异。研究者认为对于下肢运动皮层的iTBS刺激还存在一些关键技术问题有待解决,比如如何确定最佳的下肢皮层刺激强度、如何解决锥形线圈过热问题等。

除了TMS设备自身存在的局限,试验对象皮质兴奋性的差异也限制了下肢运动皮层的神经调控效果。Katagiri等^[28]的研究表明,iTBS诱导健康受试者下肢运动皮层的可塑性存在更高的个体变异性。研究人员使用八字线圈对皮层靶点进行了600个脉冲的刺激,并使用锥形线圈评估了下肢运动皮层的静息运动阈值。虽然iTBS可使下肢运动皮层代表区的兴奋性持续大约30min,但仅有27%的受试者表现出了这一结果。恢复良好的下肢运动功能对于改善卒中患者的平衡功能,提高生活质量来说至关重要。目前下肢M1皮层代表区的iTBS干预研究仍然有较大的空白,未来的研究应该明确如何精准定位下肢M1的靶点,确定最适宜的刺激强度以及线圈类型。

3 聚焦其他大脑脑区的iTBS研究

iTBS除了直接调节初级运动皮质直接对执行运动的肢

体进行干预外,还可以调节其他与运动相关脑区来改善运动障碍,如辅助运动区(supplementary motor area, SMA)、背侧运动前皮层(dorsal premotor cortex, PMd)等处理运动相关信息的高级中枢。背外侧前额叶(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)一般认为可以改善认知功能,有助于间接地促进运动功能的康复。这些脑区无法像刺激M1脑区一样得到MEP反馈,因此通常采用国际10—20系统在患者的头颅表面进行相关脑区的简便定位^[29],或者使用经颅磁刺激导航系统对感兴趣的脑区进行精确的定位^[30]。

SMA对感觉和运动的信息整合起到重要的作用,因此该脑区的神经重组在促进卒中患者运动功能的康复中具有潜在的价值^[31]。Bai等^[32]发现,对健康人的非优势半球的辅助运动区施加iTBS刺激后可以加快手指敲击速度。但这一现象尚未在卒中患者中得到验证。

PMd在运动规划和其他熟练动作的控制方面起到了关键作用,为运动系统调集更多的PMd神经资源以重建运动环路是一种改善卒中患者运动任务表现的潜在方法^[33]。Meng等^[34]发现,通过iTBS干预PMd可以显著降低短间隔皮质内抑制(short intracortical inhibition, SICI),促进M1皮质的运动输出。已有一些学者在脑卒中患者中探索低频TMS干预PMd的治疗效果^[35],但仍未见iTBS的报道。

卒中后发生的空间忽视会对运动系统产生不良的影响,这既削弱了患者所接受康复治疗的疗效,又增加患者跌倒或发生进一步损害的风险^[36],结合卒中患者的空间认知训练与运动康复训练是很有必要的^[37]。Cao等^[38]的研究证明通过刺激左侧DLPFC可以改善卒中患者时空忽略的情况,未来的研究可以在此基础上对改善卒中患者的运动功能做出相应的评价。

以上参与运动信息整合的脑区已经在各类研究中有较为清晰的认识,未来能否结合iTBS刺激挖掘出其中促进卒中患者运动功能恢复的价值非常值得期待。

4 聚焦小脑的研究

现代科学研究认为,小脑是调控人体平衡功能和运动控制的重要中枢结构,是整合大脑皮层下行运动指令和外周感觉反馈信息的重要交通枢纽,越来越多研究通过调控小脑来促进运动功能的康复^[39]。研究发现小脑—丘脑—皮质环路是一个影响运动与认知功能的重要结构^[40],在感觉与运动的统合、运动学习、情绪认知和情感处理等方面发挥重要作用^[41]。基于这种小脑与大脑的纤维联系,我们推测可以通过对小脑进行神经调控,干预卒中患者的运动学习能力,在一定程度上促进卒中患者更为复杂的运动功能的恢复^[42],比如改善步态、平衡、协调运动等,因为这些功能活动的恢复均需要运动与感觉的共同参与来完成。

4.1 小脑iTBS对平衡功能及步态的改善

高强课题组^[43]进行的一项探索性随机对照研究,重点关注了卒中患者在接受小脑iTBS后平衡功能的改善。30例患者随机分为两组,对照组(男女比3:2,平均年龄 55.40 ± 8.10 岁)接受假iTBS刺激,试验组(男女比4:1,平均年龄 51.53 ± 9.22 岁)接受损伤大脑半球对侧小脑的iTBS刺激。两组均在TMS刺激后立即进行了常规物理治疗。采用的结局指标包括BBS、躯干损伤量表(trunk impairment scale, TIS)评分、FMA和BI。在该项试验中,所有受试者均能够测出患侧主动运动阈值。在两周的干预后,两组的BBS评分提高都具有显著性($P < 0.01$)。但与假刺激组相比,试验组的BBS评分提高更为明显,具有显著性差异($P < 0.05$)。TIS、FMA和BI的总分在两组中没有显著性差异($P > 0.05$)。

上述发现与Koch等^[44]发表的研究结果相一致。他们招募了36例卒中患者,随机分为小脑iTBS组(男女比2:1,平均年龄 63 ± 11 岁)和对照组(男女比11:7,平均年龄 65 ± 12 岁)。所有患者均在小脑iTBS或假刺激后进行物理治疗,持续3周的时间。结局指标包括BBS、FMA和BI。在治疗结束后,小脑iTBS组的BBS评分相比假刺激组显著提高($P < 0.01$),但在FMA和BI上没有两组显著性差异。同时,小脑iTBS刺激还可以显著减小卒中患者健侧下肢的步宽,这有利于减少步行时身体的摆动,提高步态的稳定性。该研究结果对防止脑卒中患者跌倒有积极影响。

高强等^[45]的另一项研究招募了36例卒中患者,随机分为iTBS组(男女比13:5,平均年龄 52.35 ± 8.62 岁)和假刺激组(男女比11:7,平均年龄 54.41 ± 7.01 岁),结合常规物理治疗评价小脑iTBS对下肢运动功能和行走能力的影响。干预2周后,两组之间10米步行的时间存在显著性差异($P < 0.05$),iTBS干预组耗时更短。该试验表明,对小脑部位的iTBS干预可能是提高卒中患者步行速度的一种策略。

拥有良好的步行功能可以极大地提升卒中患者的生活质量。通过以上研究我们不难发现,小脑可能是实现这一功能提升的重要干预靶点,对于提升患者的整体运动能力有重要意义。

4.2 小脑iTBS对运动学习的影响

Bonni等^[46]对小脑iTBS是否能够提高偏瘫患者的视觉运动学习能力进行了探索。他们认为小脑在学习新的运动技能过程中至关重要,是恢复运动能力的关键一环。8例卒中患者进行了自身对照,在真假iTBS之间至少间隔了1周的时间。结果显示,与假刺激组相比,iTBS组在学习阶段和再适应阶段的误差减少率都更加显著($P < 0.05$)。这表明对小脑进行iTBS刺激可以提升患者在视觉—运动适应任务的表现,这种运动学习的改善效应可以维持至少30min。虽然这一探索性研究样本量较小($n=8$),但iTBS强化运动学习能力

的效应与 Koch 等^[47]在健康人群中的研究结果相一致。

小脑作为一个调控运动学习能力的靶点具有非常大的研究价值,未来的研究应进一步在卒中人群中探索运动学习能力的提升能否有效促进运动功能的改善。

5 iTBS的作用机制研究

5.1 iTBS对大脑皮质网络的作用机制

iTBS刺激无论在健康人群中或是脑卒中患者中都有不同程度的差异性,临床工作者应在充分了解iTBS作用机制的基础上,更好地利用这种技术。

Bai 等^[32]招募了 18 例青年,利用脑电图(electroencephalography, EEG)探究了 iTBS 对不同大脑皮层的影响。研究中特别值得注意的是,在对 M1 区进行 iTBS 刺激后, N100 波幅所需的 TMS 诱发电位显著降低了,非刺激半球尤为明显。通过 N100 波幅的变化可以推测, iTBS 可能降低了 M1 中由 GABA 介导的抑制环路功能。Leodori^[48]同样利用脑电图研究了 iTBS 在不同个体中出现变异性的原因。健康受试者基线阶段的皮质脊髓束兴奋性影响了 iTBS 的神经可塑性作用,同时还受到 iTBS 干预 M1 区 β 振荡能力的影响。Ding 等^[49]利用 EEG 在脑卒中人群中发现, iTBS 刺激可能使得卒中后的大脑恢复正常化的网络功能,极大提升了大脑半球间的功能连接效率以及全脑效率。

Diekhoff-Krebs 等^[50]招募了 14 例慢性脑卒中患者(病程 1 年以上)和 12 例健康人,通过功能性磁共振成像(functional magnetic resonance image, fMRI)和简单手部动作探索 iTBS 在脑卒中患者之间的差异性。结果发现,当患侧大脑 SMA 对 M1 的促进作用越强,同时患侧 M1 对健侧 M1 的抑制作用越强时,患者更有可能在 iTBS 后表现出较好的手功能改善。值得注意的是, iTBS 干预前的 fMRI 检查显示,患侧手运动保留更好的患者,他们的 M1 区和拥有更好的内源性耦合。这提示我们,在一定程度上保留更好脑功能连接的患者更可能得到 iTBS 刺激模式带来的运动改善。Alkhasli 等^[51]同样利用静息态磁共振探究了 iTBS 对参与更复杂任务的额叶—纹状体网络带来的影响。结果表明,对 DLPFC 施加阈下的 iTBS 刺激可以安全有效地增加双侧额叶—纹状体的功能连通性。鉴于额叶—纹状体系统同样参与到运动执行之中,这项研究有利于人们认识更加复杂的上肢运动环路。这一研究结果与 Tang 等^[52]的 TMS-fMRI 研究结果一致。这提示临床研究人员,大脑 M1 靶点在受到 iTBS 的刺激后还可能激活更广泛的脑区。卒中患者脑区之间的连通性强弱可能也会影响常规康复治疗的效果,更为复杂的额叶网络需要得到更多关注^[53]。

5.2 iTBS对小脑大脑环路的作用机制

小脑与运动学习能力密切相关,可以通过小脑刺激产生的

大脑皮层的远隔效应来探究 iTBS 对大脑的神经调控作用^[41]。

Koch 等^[54]观测了小脑 iTBS 刺激后多项神经电生理指标的变化,包括 MEP、SICI、长皮质内抑制(long intracortical inhibition, LICI)、短皮质内促进(SICF)。他们发现对小脑进行 80% AMT 的 iTBS 刺激可以有效调节对侧大脑 M1 区的 LICI 神经环路,降低了抑制时长(LICI=100ms),而 cTBS 则引起了相反的作用效果。作者推测小脑和对侧 M1 区的神经传导束与 GABA(B)皮质内回路有很强的交互作用,并且可能存在不同的小脑—丘脑—皮质通路,导致了 iTBS 和 cTBS 的不同效果。Spampinato 等^[55]通过小脑大脑抑制(cerebellar brain inhibition, CBI)进一步探究了小脑—M1 之间的不同连接网络,他们发现前后方向(AP-)感应电流诱发的 MEP 潜伏期比后前方向(PA-)的长 2—3ms。这一发现表明确实有两个独立小脑—M1 网络,它们在对不同的运动行为有独特的贡献。

未来的研究可以结合功能性近红外光谱(fNIRS)^[56]、EEG^[57]、fMRI 等手段,进一步研究不同小脑—大脑神经环路在调控运动功能方面中起到的作用,为卒中患者的运动功能恢复提供更精准的方案。

6 不足与展望

经颅磁刺激循证指南详细探讨了在卒中患者大脑皮质使用 iTBS 治疗运动功能障碍的有效性,所有的近期研究都表明 iTBS 是一种耐受性良好的治疗技术,没有不良事件发生^[13]。但限于目前临床研究的数量和质量,指南尚未给出对于 iTBS 治疗脑卒中后运动障碍的推荐等级。小脑 iTBS 的研究中也未报道过严重的不良事件,但鉴于小脑与大脑不同的神经反应性,最适宜刺激小脑的 iTBS 参数仍然有待进一步研究^[58]。

目前报道的 iTBS 治疗上下肢功能障碍的效果还存在较大的个体差异性,这种异质性可能是由于样本量的限制造成的,但根据临床经验推测,皮质脊髓束损伤程度可能在其中起到更大的作用。未来需要明确皮质脊髓束损伤程度和 iTBS 疗效之间的关联,还需要大样本、长期随访的研究来明确 iTBS 提升卒中患者运动功能的疗效。

除大脑 M1 区以外,其他整合运动信息的脑区和小脑都具有促进患者运动能力康复的潜力和研究价值。未来可以借助 EEG、fNIRS、fMRI 等技术来深入探究 iTBS 对不同刺激靶点及其远隔区域产生的神经调控作用,探究其对于卒中患者运动功能恢复的价值和作用机制。

7 小结

iTBS 作为一种特殊的高频 rTMS 刺激范式在健康人群中产生的效应已经得到了充分的认识,并在卒中人群中进行初步的探索。可以肯定,这种高效的经颅磁刺激范式,将

会在今后的脑卒中运动功能康复中发挥非常关键的作用,充分展露出其治疗价值。

参考文献

- [1] Lou M, Ding J, Hu B, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular disorders: executive summary and 2019 update on organizational stroke management[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2020, 5(3): 260—269.
- [2] Duncan PW, Bushnell C, Sissine M, et al. Comprehensive stroke care and outcomes: Time for a paradigm shift[J]. *Stroke*, 2021, 52(1):385—393.
- [3] Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2016, 47(6):e98—e169.
- [4] Harris-Love M. Transcranial magnetic stimulation for the prediction and enhancement of rehabilitation treatment effects [J]. *J Neurol Phys Ther*, 2012, 36(2):87—93.
- [5] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS)[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58(4):208—213.
- [6] Suppa A, Huang YZ, Funke K, et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: Established knowledge, unknowns and prospects[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(3):323—335.
- [7] Cardenas-Morales L, Nowak DA, Kammer T, et al. Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex[J]. *Brain Topogr*, 2010, 22(4):294—306.
- [8] Corp DT, Bereznicki HGK, Clark GM, et al. Large-scale analysis of interindividual variability in theta-burst stimulation data: Results from the 'Big TMS Data Collaboration' [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(5):1476—1488.
- [9] 俞风云,朱玉连,王卫宁,等. 经颅磁刺激在脑卒中患者中的应用及机制研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(8):1030—1034.
- [10] Andre-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. Theta-burst versus 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain: A head-to-head comparison[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(10):2702—2710.
- [11] Xie YL, Wang S, Yang J, et al. Theta burst stimulation versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke dysphagia: A randomized, double-blind, controlled trial[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2022, 101(2):e28576.
- [12] Li CT, Huang YZ, Bai YM, et al. Critical role of glutamatergic and GABAergic neurotransmission in the central mechanisms of theta-burst stimulation[J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(6):2001—2009.
- [13] 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.
- [14] Mendlowitz AB, Shanbour A, Downar J, et al. Implementation of intermittent theta burst stimulation compared to conventional repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with treatment resistant depression: A cost analysis [J]. *PLoS One*, 2019, 14(9):e222546.
- [15] Bakker N, Shahab S, Giacobbe P, et al. rTMS of the dorsomedial prefrontal cortex for major depression: Safety, tolerability, effectiveness, and outcome predictors for 10 Hz versus intermittent theta-burst stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(2):208—215.
- [16] Chou TY, Wang JC, Lin MY, et al. Low-frequency vs. theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic non-fluent aphasia in stroke: A proof-of-concept study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13:800377.
- [17] 汤昕未,胡瑞萍,朱玉连,等. 间歇性 θ 短阵脉冲刺激对脑卒中后运动功能障碍的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(12):1410—1415.
- [18] 俞风云,朱玉连,梁思捷,等. 经颅和外周磁刺激治疗脑卒中后上肢运动功能障碍的随机对照研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36(5):538—545.
- [19] Chen YJ, Huang YZ, Chen CY, et al. Intermittent theta burst stimulation enhances upper limb motor function in patients with chronic stroke: a pilot randomized controlled trial[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1):69.
- [20] Chen YH, Chen CL, Huang YZ, et al. Augmented efficacy of intermittent theta burst stimulation on the virtual reality-based cycling training for upper limb function in patients with stroke: A double-blinded, randomized controlled trial[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2021, 18(1):91.
- [21] Hensel L, Grefkes C, Tscherpel C, et al. Intermittent theta burst stimulation applied during early rehabilitation after stroke: Study protocol for a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(12):e34088.
- [22] Lim H, Madhavan S. Differential corticomotor mechanisms of ankle motor control in post stroke individuals with and without motor evoked potentials[J]. *Brain Res*, 2020, 1739: 146833.
- [23] Palmer JA, Zarzycki R, Morton SM, et al. Characterizing differential poststroke corticomotor drive to the dorsi- and plantarflexor muscles during resting and volitional muscle activation[J]. *J Neurophysiol*, 2017, 117(4):1615—1624.
- [24] Charalambous CC, Bowden MG, Adkins DL. Motor cortex and motor cortical interhemispheric communication in walking after stroke: The roles of transcranial magnetic stimulation and animal models in our current and future understanding[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30(1): 94—102.
- [25] Dharmadasa T, Matamala JM, Howells J, et al. The effect of coil type and limb dominance in the assessment of lower-limb motor cortex excitability using TMS[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 699:84—90.
- [26] Huang YZ, Lin LF, Chang KH, et al. Priming with 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over contralesional leg motor cortex does not increase the rate of regaining ambulation within 3 months of stroke: A randomized controlled trial[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2018, 97(5): 339—345.
- [27] Lin LF, Chang KH, Huang YZ, et al. Simultaneous stimulation in bilateral leg motor areas with intermittent theta burst stimulation to improve functional performance after stroke: A feasibility pilot study[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2019, 55(2):162—168.
- [28] Katagiri N, Yoshida S, Koseki T, et al. Interindividual variability of lower-limb motor cortical plasticity induced by

- theta burst stimulation[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:563293.
- [29] Xiao X, Zhu H, Liu WJ, et al. Semi-automatic 10/20 identification method for MRI-free probe placement in transcranial brain mapping techniques[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11:4.
- [30] Laakso I, Murakami T, Hirata A, et al. Where and what TMS activates: Experiments and modeling[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(1):166—174.
- [31] Liu H, Cai W, Xu L, et al. Differential reorganization of SMA subregions after stroke: A subregional level resting-state functional connectivity study[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13:468.
- [32] Bai Z, Zhang J, Fong KNK. Intermittent theta burst stimulation to the primary motor cortex reduces cortical inhibition: A TMS-EEG study[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(9):1114.
- [33] Stewart JC, Dewanjee P, Shariff U, et al. Dorsal premotor activity and connectivity relate to action selection performance after stroke[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(5):1816—1830.
- [34] Meng HJ, Cao N, Zhang J, et al. Intermittent theta burst stimulation facilitates functional connectivity from the dorsal premotor cortex to primary motor cortex[J]. *PeerJ*, 2020, 8:e9253.
- [35] Ludemann-Podubecka J, Bosl K, Nowak DA. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex improves motor function of the affected hand following stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(4):823—830.
- [36] Barrett AM, Houston KE. Update on the clinical approach to spatial neglect[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(5):25.
- [37] Barrett AM, Muzaffar T. Spatial cognitive rehabilitation and motor recovery after stroke[J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(6):653—658.
- [38] Cao L, Fu W, Zhang Y, et al. Intermittent theta burst stimulation modulates resting-state functional connectivity in the attention network and promotes behavioral recovery in patients with visual spatial neglect[J]. *Neuroreport*, 2016, 27(17):1261—1265.
- [39] Franca C, de Andrade DC, Teixeira MJ, et al. Effects of cerebellar neuromodulation in movement disorders: A systematic review[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2):249—260.
- [40] Fernandez L, Major BP, Teo WP, et al. The impact of stimulation intensity and coil type on reliability and tolerability of cerebellar brain inhibition (CBI) via dual-coil TMS[J]. *Cerebellum*, 2018, 17(5):540—549.
- [41] van Dun K, Bodranghien F, Manto M, et al. Targeting the cerebellum by noninvasive neurostimulation: A review[J]. *Cerebellum*, 2017, 16(3):695—741.
- [42] Schulz R, Frey BM, Koch P, et al. Cortico-cerebellar structural connectivity is related to residual motor output in chronic stroke[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(1):635—645.
- [43] Liao LY, Xie YJ, Chen Y, et al. Cerebellar theta-burst stimulation combined with physiotherapy in subacute and chronic stroke patients: A pilot randomized controlled trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2021, 35(1):23—32.
- [44] Koch G, Bonni S, Casula EP, et al. Effect of cerebellar stimulation on gait and balance recovery in patients with hemiparetic stroke: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(2):170—178.
- [45] Xie YJ, Wei QC, Chen Y, et al. Cerebellar theta burst stimulation on walking function in stroke patients: A randomized clinical trial[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:688569.
- [46] Bonni S, Motta C, Pellicciari MC, et al. Intermittent cerebellar theta burst stimulation improves visuo-motor learning in stroke patients: A pilot study[J]. *Cerebellum*, 2020, 19(5):739—743.
- [47] Koch G, Esposito R, Motta C, et al. Improving visuo-motor learning with cerebellar theta burst stimulation: Behavioral and neurophysiological evidence[J]. *Neuroimage*, 2020, 208:116424.
- [48] Leodori G, Fabbrini A, De Bartolo MI, et al. Cortical mechanisms underlying variability in intermittent theta-burst stimulation-induced plasticity: A TMS-EEG study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(10):2519—2531.
- [49] Ding Q, Zhang S, Chen S, et al. The effects of intermittent theta burst stimulation on functional brain network following stroke: An electroencephalography study[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:755709.
- [50] Diekhoff-Krebs S, Pool EM, Sarfeld AS, et al. Interindividual differences in motor network connectivity and behavioral response to iTBS in stroke patients[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 15:559—571.
- [51] Alkhasli I, Sakreida K, Mottaghy FM, et al. Modulation of fronto-striatal functional connectivity using transcranial magnetic stimulation[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13:190.
- [52] Tang Y, Jiao X, Wang J, et al. Dynamic functional connectivity within the fronto-limbic network induced by intermittent theta-burst stimulation: A pilot study[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:944.
- [53] Spagnolo PA, Parker J, Horovitz S, et al. Corticolimbic modulation via intermittent theta burst stimulation as a novel treatment for functional movement disorder: A proof-of-concept study[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(6):791.
- [54] Koch G, Mori F, Marconi B, et al. Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum[J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(11):2559—2569.
- [55] Spampinato DA, Celnik PA, Rothwell JC. Cerebellar-motor cortex connectivity: One or two different networks[J]? *The Journal of Neuroscience*, 2020, 40(21):4230—4239.
- [56] Chang PW, Lu CF, Chang S, et al. Functional near-infrared spectroscopy as a target navigator for rTMS modulation in patients with hemiplegia: A randomized control study[J]. *Neurology and Therapy*, 2022, 11(1):103—121.
- [57] Fernandez L, Rogasch NC, Do M, et al. Cerebral cortical activity following non-invasive cerebellar stimulation—a systematic review of combined TMS and EEG studies[J]. *Cerebellum*, 2020, 19(2):309—335.
- [58] Hurtado-Puerto AM, Nestor K, Eldaief M, et al. Safety considerations for cerebellar theta burst stimulation[J]. *Clin Ther*, 2020, 42(7):1169—1190.