

Theta 爆发式经颅磁刺激对脑卒中后运动功能的影响

周静 洪昌林 郝晓霞 刘雅丽

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种利用时变脉冲磁场作用于中枢神经系统(主要是大脑),改变皮质神经细胞膜电位,使之产生感应电流,影响脑内代谢及神经电活动,从而引起一系列生理、生化反应的磁刺激技术。Theta 爆发式磁刺激(theta burst stimulation, TBS)是模式化重复经颅磁刺激(patterned repetitive TMS, prTMS)的一种。机体海马和皮质回路在处理学习、运动、记忆信息过程中常出现内源性震荡 theta 频率,并以丛状波的形式出现,TBS 是模拟这种自然电生理活动的独特刺激方式,通过调节刺激时间和间歇时间可产生兴奋或抑制效应。从 2005 年开始,TBS 作为一种新型刺激模式应用于脑卒中患者运动功能康复干预。本文就 TMS 刺激模式分类及 TBS 在脑卒中后运动功能康复中的应用作一简要综述。

TMS 模式分类

一、单脉冲 TMS

单脉冲 TMS(single-pulse TMS, spTMS)每次输出 1 个刺激脉冲,一般以手持式操作,多用于常规电生理检查,如测量运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)、中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)、运动阈值(motor threshold, MT)、功能区定位(mapping)等;还有学者应用 spTMS 研究大脑被刺激皮质区域与行为间的因果关系;刺激外周神经根、神经干测量外周神经传导速度等^[1]。

二、双脉冲 TMS

双脉冲 TMS(paired pulse TMS, ppTMS)也称成对经颅磁刺激,是以极短间隔在同一个刺激部位连续给予 2 个不同强度刺激,或在 2 个不同部位应用 2 个刺激线圈分别给予不同强度脉冲刺激,多用于研究神经皮质易化及抑制作用。当进行双脉冲 TMS 刺激时,第 1 个阈下刺激作为条件刺激,间隔 1~4 ms 给予第 2 个阈上刺激时,MEP 减小,间隔 5~30 ms 时 MEP 增加,分别反映皮质间抑制和易化。当应用 ppTMS 刺激一侧大脑半球时,可易化或抑制对侧大脑半球,称为皮质间调制效应;如成对刺激连续工作则称为重复成对刺激,是一种新型神经调制治疗方法,通过改变成对刺激的强度、间歇时间及对与对之间的间隙,可实现对皮质兴奋性的长时程调制^[2]。根据 Julkunen 等^[3]研究报道,间隔时间为 3 ms 的 ppTMS 能引起最强的短间隔皮质内易化(short-interval intracortical facilitation, SICF)效应。

三、四脉冲刺激

四脉冲刺激(quadripulse stimulation, QPS)是一串包括 4 个

相同强度的单相脉冲刺激,不同间隔时间(interburst interval, IBI)刺激能引起相应神经可塑性改变,是与重复配对 TMS 相似的一种刺激模式。短丛内间隔时间的 QPS(QPS-1.5, QPS-5, QPS-10)能增加 MEP 波幅,而长丛内间隔时间的 QPS(QPS-30, QPS-50, QPS-100)能降低 MEP 波幅,持续时间约 1 h。QPS 间隔 5 s,重复频率 0.2 Hz,共 1440 个刺激(刺激时长 30 min)是引起 M1 区兴奋的常用模式。根据 Nakamura 等^[4]研究报道,间隔 2.5 s 不能引发神经可塑性改变,间隔 7.5 s 可引发神经可塑性显著变化,但与常规间隔时间 5 s 的 QPS 效果相似;另外单项 QPS 较双相 QPS 有更长的后效应。

四、成对关联刺激

如果成对刺激的作用范围超过了大脑,即一个刺激大脑皮质,另一个刺激外周神经^[5];或磁刺激大脑,电刺激外周神经,这样组成的成对刺激称为成对关联刺激(paired associative stimulation, PAS)^[6]。PAS 主要以活动时序依赖性可塑性(spike timing dependent plasticity, STDP)原理诱导大脑被刺激区域产生长时程增强(long-term potentiation, LTP)或长时程抑制(long-term depression, LTD)。连续、节律性 PAS 是一种新的刺激模式,能实现重复 PAS。如果外周电刺激传导到感觉皮质的时间提前于运动皮质磁刺激,即周围神经电刺激与 TMS 之间的刺激间隔(ISI)在 20 ms 以内,可使运动皮质产生 LTP;反之先对皮质进行磁刺激,然后再电刺激外周神经则产生 LTD。有研究表明^[7],将 PAS 作用于上肢及其对应运动皮质区,当 ISI 为 25 ms 时(PAS25),PAS 产生 LTP 作用,当 ISI 为 10 ms 时(PAS10),即外周神经电刺激脉冲会在磁刺激之后到达,并产生 LTD 作用,导致运动皮质兴奋性降低。

五、重复性 TMS

重复性 TMS(repetitive TMS, rTMS)是一种有规律、有节律的重复刺激。低频 rTMS(≤ 1 Hz)能降低神经细胞兴奋性,对大脑皮质具有抑制作用;高频 rTMS(>1 Hz)能提高神经细胞兴奋性,可对大脑皮质产生兴奋作用^[8]。

六、模式化重复刺激

与常规 rTMS 不同,模式化重复刺激(patterned rTMS, prTMS)增加了各种爆发式簇状或丛状刺激模式,每 1 个丛或簇相当于常规 rTMS 的 1 个脉冲,多个丛状刺激组合在一起相当于常规 rTMS 的 1 个串刺激。现在常用的 TBS 是一种混合性刺激模式,特征是每丛 3 个爆发式脉冲,丛内频率 50 Hz,丛间频率 5 Hz;每连续刺激 2 s 则间歇 8 s,并重复刺激,形成间歇性 TBS(intermittent TBS, iTBS)模式,可诱发 LTP 效应,提高皮质兴奋性;连续重复频率 5 Hz 的丛状刺激没有间歇,能形成持续性 TBS(continuous TBS, cTBS),可诱发 LTD 效应,降低皮质兴奋性。两种刺激均可引起皮质可塑性变化,与常规 rTMS 比较,具有刺激时间短、刺激强度小、作用时间长、更接近神经活动生理状态等优势^[9]。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.12.021

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科(周静、郝晓霞、刘雅丽);朝鲜平壤市金日成综合大学平壤医科大学临床医学系康复医学教研室(洪昌林)

通讯作者:刘雅丽,Email:liuyali74@126.com

TBS 改善运动功能的作用机制

TBS 的作用原理基本与传统 rTMS 一致,包括基因和蛋白水平改变。Milos 等^[10]观察不同 TMS 对大鼠急性缺血再灌注模型大鼠皮质基因表达的影响,发现 2 周 iTBS 干预能诱导 52 个基因表达显著增强;上调基因包括参与血管生成的 *Bai1*、*Vegfa* 基因,参与炎症、损伤反应的胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 基因,参与细胞修复、结构重塑、神经保护、神经传递的 *Fos*、*Jun*、*JunB* 基因,调控神经元可塑性的 *App*、*Arb1*、*Drd2* 基因等。所以长期 TMS 在急性缺血再灌注脑损伤中可引起多种途径基因表达变化,增强其对抗脑卒中后损伤及神经重塑能力。Hoppenrath 等^[11]研究 600 脉冲 iTBS 刺激大鼠模型后大脑活性标志物随时间变化情况,结果显示后效应有 3 个不同阶段,一个是刺激起始阶段兴奋性神经元和 γ -氨基丁酸 (gamma amino butyric acid, GABA) 能神经细胞活动增加,随后是抑制性细胞活性降低,最后是兴奋性细胞活性减弱^[12]。Volz 等^[13]研究 TBS 引起皮质相关蛋白表达的剂量依赖性,分别给予 600、1200、1800 及 2400 脉冲的 iTBS 和 cTBS 刺激,结果显示 TBS 没有简单的剂量累积效应,但抑制活性的 CB 及 GAD67 基因有不同分布阈值。

TBS 在神经可塑性基础上引发 LTP 和 LTD, LTP 和 LTD 的诱导依赖于 N-甲基-D-天门冬氨酸 (N-methyl-d-aspartate, NMDA) 受体的激活及突触后钙离子内流。TBS 对 NMDA 受体和钙通道的依赖类似其它研究中观察到的可塑性诱导方法^[14]。在突触后钙离子浓度迅速增加,与钙调素的 C-末端结合触发酶通路,增加 α -氨基 3-羟基-5-甲基 4-异丙酸 (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 受体的密度和电导性导致 LTP。相反,突触后钙离子浓度增加缓慢,能促进结合钙调蛋白 N-端,它通过磷酸酶途径使 AMPA 受体发挥相反作用导致 LTD。

TBS 的安全性及适应证

TBS 的丛内频率较高,最严重的副反应是治疗时引发癫痫,较常见的还有头颈部疼痛、短暂听力改变等。Oberman 等^[15]收集 2004 年 5 月到 2009 年 12 月间使用 TBS 的文献,记录及分析治疗过程中发生的副反应,其中有 1 例健康人[以 100% 静息运动阈值 (resting motor threshold, RMT) 作用初级运动皮质]出现癫痫;据相关资料统计,每个使用者诱发癫痫的风险为 0.1%,诱发轻度不良反应的风险为 5% (在健康人中为 4.8%)。Maizey 等^[16]研究报道结果与之相似,轻度副反应可因参与者最初的期望或忧虑加剧,也有大部分反应与 TMS 无直接相关的巧合现象,因为假 TMS 刺激也出现相应副作用;该研究还比较了不同刺激模式单脉冲、双脉冲、rTMS、TBS 之间副作用发生率差异,认为 TBS 副作用发生率较其他模式刺激更低,可能与 TBS 使用的强度较低有关。Schraven 等^[17]研究长时间使用 TBS 治疗对听力的影响,在不同频率水平进行噪声测试,未发现受试者听觉阈值移位和语音感知改变,所以 θ 波节律刺激对机体听力和言语感知方面的影响相对安全。

对于体内有金属内固定物、支架、电子设备等情况,多不推荐使用 TMS。Fong 等^[18]研究 TBS 干预对猪颈部动脉支架的影

响,采用 1200 个脉冲,50% 最大输出强度 TMS 作用有颈动脉支架置入的新鲜猪颈动脉,结果显示支架周围无明显温度升高,也未观察到支架移动及动脉壁细胞热损伤。这与 Varnerin 等^[19]研究结果基本相似,该研究报道高频磁刺激使镍钛合金动脉夹在各个角度温度升高不超过 1℃;关于磁刺激对体内金属固定物的影响还缺乏体内试验证据,因此是否能用于临床还需进一步研究。

目前 TMS 研究对象多为成人,儿童处于中枢神经发育期,对于磁刺激的副作用特别敏感。Hong 等^[20]收集 2009 到 2014 年期间 6~18 岁参与者,将 TBS、单脉冲、成对脉冲 TMS 的副反应进行对比,165 例儿科就诊患者未发现癫痫发作或严重不良反应,其中单脉冲或成对脉冲 TMS 轻度副反应发生率为 12.4%;TBS 副反应轻度发生率为 10.5%;两者对比显示 TBS 副反应并未增加 (发生率间无明显差异),严重程度也无增加;也未发现与年龄、性别、诊断、RMT、模式等相关的预测因素。Wu 等^[21]研究 30 Hz 爆发式磁刺激对青少年初级运动皮质兴奋性的影响,结果显示 30 Hz、70% 易化运动阈值 (active motor threshold, AMT)、共 300 个脉冲 iTBS 对青少年是可耐受的,并能显著改变运动皮质兴奋性;但这个小样本结果比较多变,还需大样本量研究进一步证实其结果可靠性。

有一些研究报道 TMS 能成功治疗抑郁症孕妇,对小孩无副作用。Felipe 等^[22]报道 TMS 治疗抑郁症孕妇的疗效与对照组间差异无统计学意义 ($P>0.05$),但通过持续随访这些孕妇的小孩发现,出生后 18~62 个月期间上述小孩一些语言功能发育相对延迟。所以从保守观点考量,对孕妇实施 TMS 治疗要考虑个体化风险与利益关系。

当前模式化 rTMS 在科研及临床中的应用日趋广泛,总的来说相对安全,但有关安全与风险的资料有限,特别是儿童及孕妇,体内有金属固定物患者在使用 TMS 时需小心谨慎,严格把握适应证,尽量将风险降到最低。

TBS 治疗脑卒中后运动功能障碍

一、临床治疗参数

TBS 治疗参数较传统 rTMS 固定,但稍微改变治疗参数就会影响运动皮质神经可塑性,其推荐治疗方案还有待进一步研究。Hsu 等^[23]研究 1200 脉冲 TBS 作用于脑卒中患者初级运动区 (M1) 的安全性及有效性,结果显示连续 10 d、1200 脉冲、120% AMT 是安全的,患者可耐受,而且还能提高患者 Fugl-Meyer 运动评分 (Fugl-Meyer assessment, FMA)。Gamboa 等^[24]探讨了当刺激持续时间增加 1 倍时, iTBS 和 cTBS 治疗方案对运动皮质兴奋性的影响,14 例健康受试者分别接受 4 种刺激,包括 iTBS (196 s)、cTBS (40 s)、延长 iTBS (392 s) 及延长 cTBS (80 s),选用单脉冲 TMS 刺激,在第一背侧骨间肌记录 MEP 来检测皮质兴奋性,结果显示当 iTBS 增加 1 倍的刺激时间后其兴奋性作用变为抑制性效果, cTBS 增加 1 倍的刺激时间后其抑制性作用变为兴奋性效果。

30 Hz TBS 较 50 Hz TBS 的优势是可以使用更高的刺激强度,有学者研究 30 Hz iTBS 和 cTBS 对机体初级运动皮质区的影响,结果显示与 50 Hz TBS 对初级运动皮质的影响相似,30 Hz iTBS 能增加 MEP 波幅, cTBS 能降低 MEP 波幅^[21]。Goldsworthy 等^[25]对比了 50 Hz cTBS 和 30 Hz cTBS 作用于初级运动皮质区

的效果,结果显示 2 种频率 TBS 干预都能降低 MEP 波幅,并且以 30 Hz cTBS 的降低幅度更显著;另外该研究还同时观察不同刺激强度 TBS 对初级运动皮质兴奋性的影响,选用输入强度-输出 MEP 波幅曲线[input/output (I/O)]记录两者相关性,发现当 cTBS 刺激强度为 150%RMT 时可使 MEP 波幅降至最低,当 iTBS 刺激强度为 110%RMT 时可使 MEP 波幅升至最大^[26]。

二、iTBS 与 cTBS 治疗效果对比

目前 iTBS 作用于脑卒中患侧的疗效较确切,但 cTBS 作用于健侧的效果存在一定争议。根据 Talelli 等^[27]研究报道,iTBS 刺激脑卒中患者患侧可缩短患者反应时间、增加 MEP 振幅及输入-输出 (I/O) 曲线下面积;cTBS 刺激脑卒中患者健侧能降低健侧手 MEP 振幅,但未改变患侧手行为学指标。iTBS 刺激可暂时改善运动行为和患侧手-皮质脊髓束输出。Ackerley 等^[28]研究显示 iTBS 作用于患侧可增强上肢握举力、提高患侧运动皮质兴奋性,cTBS 作用于健侧并不能提高患侧 MEP 幅度,并且 MEP 幅度有下降趋势,能抑制运动皮质兴奋性。cTBS 作用于健侧半球的效果与脑卒中严重程度有关,而且个体间差异较大,是否有效尚有待进一步论证。

三、TBS 治疗急性与慢性脑卒中疗效对比

目前关于 TBS 治疗慢性脑卒中的研究较多,但针对急性期患者的有效性及安全性报道较少。Volz 等^[29]研究 iTBS 在物理治疗前使用能否通过增加运动皮质可塑性来改善急性脑卒中患者运动功能,如治疗组患者给予患侧 M1 区连续 5 d,600 脉冲 iTBS 刺激,对照组在顶枕顶点部位给予相同刺激,结果发现治疗组患者手握力较对照组明显增强,功能性磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 检查显示实验组患者有更多的神经网络连接;但大脑皮质 MEP、运动阈值等治疗前、后改变无统计学差异,所以 TBS 治疗急性期脑卒中也是有效的,但同时要评估可能的风险。

四、影响 TBS 疗效的相关因素

300 或 600 脉冲 cTBS 均能抑制皮质兴奋性,但在刺激前放松 >10 min 时,300 脉冲 cTBS 可引起随后的诱发电位波幅增高^[30]。在 Iezzi 等^[31]研究中也发现同样的逆转作用,当 TBS 干预前有阶段性简短序列手指运动时,iTBS 的兴奋性作用转为抑制性作用,cTBS 的抑制性作用则转为兴奋性作用;另外外周电刺激对 iTBS 后作用无明显影响;更多证据表明皮质可塑性可快速由兴奋性转为抑制性。在 TBS 刺激同时轻微 (10%最大用力) 自主活动手指会抵消掉 TBS 的抑制或兴奋作用;但根据 Fang 等^[32]研究报道,轻微自主收缩可使 cTBS 抑制作用加强,大力收缩时会阻断 cTBS 引起的神经可塑性改变。如在刺激后立即活动会使 300 脉冲 cTBS 的抑制效应逆转为兴奋性作用;亦可加强 iTBS 的兴奋性作用;在 300 脉冲 cTBS 作用后 10 min、在 600 脉冲 cTBS 作用后活动手指并未观察到这种逆转效果^[33]。所以在选择 cTBS 治疗前、后患者应保持安静状态,以免抵消其抑制作用,待 iTBS 干预后可立即收缩靶肌以增强治疗效果。

Cheeran 等^[34]认为个体间基因不同可能造成 TMS 疗效差异。目前关于单核苷酸多态性研究报道,在 Val/Val 纯合子个体中,经 cTBS 干预后 MEP 显著降低,经 iTBS 后 MEP 显著增加,但有 1 个或 2 个拷贝 Met 等位基因的患者无此效果。Antal 等^[35]认为 LTP 样效应只发生于 10Val66val 等位基因携带者群

体,而 5Val66Met 等位基因携带者无此现象;另外 Li Voti 等^[36]发现 7Val66Met 和 14Val66val 等位基因携带者对 iTBS 的反应并无明显差异。根据 Mastroeni 等^[37]研究报道,Val66Met BDNF 基因型对个体的 TMS 反应并无重要影响。

五、TBS 作用于其它部位对脑卒中患者运动功能的影响

初级躯体感觉皮质 (primary somatosensory cortex, SI) 对上肢功能具有重要影响,而且与初级运动皮质有直接联系。Jacobs 等^[38]研究 30 Hz TBS 作用于 SI 对手-皮质脊髓束输出的影响,结果显示 cTBS 作用于 SI 区能增强 M1 区 MEP 波幅,后作用持续 45 min。有学者将 cTBS 作用于更高层次感觉区 (Brodmann's area 5, BA5 区),发现能提高 MEP 波幅,与作用 SI 区比较,cTBS 作用于 BA5 区对 M1 区的兴奋作用更强^[39]。TBS 作用于背侧运动前皮质 (dorsal premotor cortex, PMd) 和辅助运动区 (supplementary motor area, SMA) 也能改变 M1 区兴奋性。根据 Neva 等^[40]研究报道,iTBS 作用于左背外侧运动前皮质 (left PMd, lPMd) 并联合双手训练能促使 M1 区产生 LTD,表明运动前皮质和初级运动皮质间可能存在抑制性中间神经元。小脑部位 cTBS 刺激能降低对侧 M1 区 MEP 振幅,可能是 cTBS 降低了小脑丘脑皮质通路浦肯野神经元活性所致,而小脑部位 iTBS 刺激能增加 MEP 振幅,产生 LTP 样效应^[41]。故在临床工作中选择 TMS 刺激部位时,首先要明确与初级运动皮质间的关联。

六、其它不同 TBS 模式的应用

Di Lazzaro 等^[42]研究慢性卒中患者患侧抑制性 TBS 的作用,在物理治疗前给予患侧 M1 区 cTBS 刺激,发现所有患者上肢动作研究试验 (action research arm test, ARAT) 和捷成-泰勒试验 (Jebsen-Taylor test, JTT) 得分均提高,而且该效果可持续 3 个月以上。与以往常用方案不同,该研究认为患侧抑制性 TBS 刺激是安全的,能提高慢性脑卒中患者晚期康复效果,但无创脑刺激技术的个体敏感性差异较大,未来需更大样本实验以进一步验证其效果。

TBS 联合应用进展

TBS 联合外周物理治疗在改善脑卒中患者功能方面取得了一定进展,Ackerley 等^[28]研究 TBS 结合物理治疗对慢性卒中患者上肢运动功能的影响,与假刺激组比较,发现真刺激组患者握力增加;另外还同时研究了 iTBS 结合 45 min 物理治疗对慢性脑卒中患者上肢运动功能的影响,结果显示 2 周 iTBS 优先治疗有利于慢性脑卒中患者功能恢复,iTBS 单独治疗不足以改变患者运动功能^[43]。Yamada 等^[44]研究 cTBS 结合作业治疗对脑卒中患者上肢运动功能的影响,每天给予 2400 脉冲 cTBS、120 min 一对一作业治疗及 120 min 自我训练,经 15 d 治疗后发现 cTBS 结合作业治疗能提高脑卒中患者 FMA 评分、缩短 Wolf 运动功能测试 (Wolf motor function testing, WMFT) 时间,提示持续 15 d 的联合治疗对脑卒中偏瘫侧上肢运动功能恢复有利。

不同磁刺激模式的联合治疗和先后顺序研究也逐步成为热点。Wang 等^[45]比较不同磁刺激模式组合对脑卒中患者运动功能的影响,该研究将 48 例脑卒中患者 (病程 2~6 个月) 分为 3 组,A 组给予 1 Hz rTMS+iTBS (50 Hz, 600 脉冲),B 组先给予 iTBS,再辅以 1 Hz rTMS,C 组给予与 A 组相同顺序的假刺激治疗。结果显示 A 组患者 Fugl-Meyer 评分、WMFT、肌力在 rTMS 治疗初期较 B 组提高显著;在惯序磁刺激治疗后其评分依然呈

增高趋势,与电生理改变相吻合。提示在患侧 iTBS 作用前,先抑制对侧 M1 区对提高脑卒中患者手功能具有确切疗效;而且这种效果至少持续 3 个月。Opie 等^[46]研究 TBS 对不同年龄受试者大脑运动皮质兴奋性的影响,对 16 例年轻人和 16 例老年人分别给予 3 种不同组合刺激:iTBS+iTBS、cTBS+iTBS、sham+ iTBS;采用 MEP 波幅评估脑皮质兴奋性变化,结果显示年轻人 MEP 波幅增加情况如下:cTBS+iTBS>iTBS+iTBS>sham+iTBS;老年人 MEP 波幅增加情况如下:cTBS+ iTBS 低于 iTBS+ iTBS 及 sham+ iTBS。故采用 TBS 治疗老年对象时需慎重考虑,因 TBS 对皮质兴奋性作用不同,能导致这种不同结果可能与刺激模式、基因多态性、转化可塑性降低等因素有关。

但也有报道指出联合干预并不能更进一步改善脑卒中患者临床功能,如 Di Lazzaro 等^[47]联合采用 TBS 与机器人训练治疗脑卒中患者,发现联合使用 600 脉冲 cTBS 干预,真刺激组和假刺激组上肢 Fugl-Meyer 评分均较治疗前有所提高,且两组间差异无统计学意义($P>0.05$),表明短期机器人强化训练对脑卒中后严重上肢功能障碍患者具有改善作用,与无创脑刺激技术结合并未进一步提高疗效。

随着康复技术发展,2 种或 2 种以上康复手段联用已成为研究热点,如外周刺激与中枢刺激相结合、物理因子治疗与物理运动相结合、不同物理因子治疗相结合、不同刺激模式相结合等,均取得一定研究进展,更多潜在的联合应用研究及疗效观察也有待进一步开发。

总结与展望

TMS 以其非侵入性、实用性、能直接刺激大脑改变皮质可塑性等优势已成为近年来研究热点,为神经系统疾病诊断及治疗提供了新方法,但其作用效果与刺激参数、刺激模式、治疗时状态、基因多态性等因素有很大相关性,所以仍需对 TMS 治疗模式及效果进行更深入探索。关于 TBS 治疗脑卒中患者的研究多关注上肢运动功能改变,对下肢功能的影响研究较少,有关 TBS 联合其它治疗方案的作用研究还有待开发,未来需更进一步深入探讨。

参 考 文 献

- [1] Fecchio M, Pigorini A, Comanducci A, et al. The spectral features of EEG responses to transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex depend on the amplitude of the motor evoked potentials[J]. PLoS One, 2017, 12 (9) : e0184910. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0184910.
- [2] Allart E, Delval A, Caux-Dedestere A, et al. Parietomotor connectivity in the contralesional hemisphere after stroke: A paired-pulse TMS study [J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128 (5) : 707-715. DOI: 10. 1016/j. clinph. 2017.02.016.
- [3] Julkunen P, Jarnefelt G, Savolainen P, et al. Facilitatory effect of paired-pulse stimulation by transcranial magnetic stimulation with biphasic wave-form [J]. Med Eng Phys, 2016, 38 (8) : 813-817. DOI: 10. 1016/j. medengphy. 2016.04.025.
- [4] Nakamura K, Groiss SJ, Hamada M, et al. Variability in response to quadripulse stimulation of the motor cortex [J]. Brain Stimul, 2016, 9 (6) : 859-866. DOI: 10. 1016/j. brs. 2016.01.008.
- [5] Kumru H, Albu S, Rothwell J, et al. Modulation of motor cortex excita-

- bility by paired peripheral and transcranial magnetic stimulation [J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128 (10) : 2043-2047. DOI: 10. 1016/j. clinph. 2017.06.041.
- [6] Tarri M, Brimhat N, Gasq D, et al. Five-day course of paired associative stimulation fails to improve motor function in stroke patients [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2017, 61 (2) : 78-84. DOI: 10. 1016/j. rehab. 2017. 11.002.
- [7] Suppa A, Quartarone A, Siebner H, et al. The associative brain at work: evidence from paired associative stimulation studies in humans [J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128 (11) : 2140-2164. DOI: 10. 1016/j. clinph. 2017.08.003.
- [8] Li Y, Fan J, Yang J, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on walking and balance function after stroke: A systematic review and meta-analysis [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2018, 97 (11) : 773-781. DOI: 10. 1097/phm. 0000000000000948.
- [9] Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2014, 57 (8) : 530-542. DOI: 10. 1016/j. rehab. 2014.08.003.
- [10] Ljubisavljevic MR, Javid A, Oommen 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) : e0139892. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0139892.
- [11] Hoppenrath K, Funke K. Time-course of changes in neuronal activity markers following iTBS-TMS of the rat neocortex [J]. Neurosci Lett, 2013, 536: 19-23. DOI: 10. 1016/j. neulet. 2013.01.003.
- [12] Labedi A, Benali A, Mix A, et al. Modulation of inhibitory activity markers by intermittent theta-burst stimulation in rat cortex is NMDA-receptor dependent [J]. Brain Stimul, 2014, 7 (3) : 394-400. DOI: 10. 1016/j. brs. 2014.02.010.
- [13] Volz LJ, Benali A, Mix A, et al. Dose-dependence of changes in cortical protein expression induced with repeated transcranial magnetic theta-burst stimulation in the rat [J]. Brain Stimul, 2013, 6 (4) : 598-606. DOI: 10. 1016/j. brs. 2013.01.008.
- [14] Lenz M, Platschek S, Priesemann V, et al. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of excitatory postsynapses on proximal dendrites of cultured mouse CA1 pyramidal neurons [J]. Brain Struct Funct, 2015, 220 (6) : 3323-3337. DOI: 10. 1007/s00429-014-0859-9.
- [15] Oberman L, Edwards D, Eldaief M, et al. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature [J]. J Clin Neurophysiol, 2011, 28 (1) : 67-74. DOI: 10. 1097/WNP. 0b013e318205135f.
- [16] Maizey L, Allen CP, Dervinis M, et al. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation [J]. Clin Neurophysiol, 2013, 124 (3) : 536-544. DOI: 10. 1016/j. clinph. 2012.07. 024.
- [17] Schraven SP, Plontke SK, Rahne T, et al. Hearing safety of long-term treatment with theta burst stimulation [J]. Brain Stimul, 2013, 6 (4) : 563-568. DOI: 10. 1016/j. brs. 2012.10.005.
- [18] Fong PY, Chuang WY, Huang YZ, et al. Safety of carotid artery stent in repetitive transcranial magnetic stimulation-The histopathological proof from swine carotid artery [J]. Neurosci Lett, 2017, 657: 194-198. DOI: 10. 1016/j. neulet. 2017.08.011.
- [19] Varnerin N, Mirando D, Potter-Baker KA, et al. Assessment of vascular stent heating with repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. J

- Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26 (5) : 1121-1127. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.12.030.
- [20] Hong YH, Wu SW, Pedapati EV, et al. Safety and tolerability of theta burst stimulation vs single and paired pulse transcranial magnetic stimulation; a comparative study of 165 pediatric subjects [J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 29. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00029.19.
- [21] Wu SW, Shahana N, Huddleston DA, et al. Effects of 30Hz theta burst transcranial magnetic stimulation on the primary motor cortex [J]. J Neurosci Methods, 2012, 208 (2) : 161-164. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.05.014.
- [22] Felipe RM, Ferrao YA. Transcranial magnetic stimulation for treatment of major depression during pregnancy: a review [J]. Trends Psychiatry Psychother, 2016, 38 (4) : 190-197. DOI: 10.1590/2237-6089-2015-0076.
- [23] Hsu YF, Huang YZ, Lin YY, et al. Intermittent theta burst stimulation over ipsilesional primary motor cortex of subacute ischemic stroke patients: a pilot study [J]. Brain Stimul, 2013, 6 (2) : 166-174. DOI: 10.1016/j.brs.2012.04.007.
- [24] Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, et al. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation [J]. Exp Brain Res, 2010, 204 (2) : 181-187. DOI: 10.1007/s00221-010-2293-4.
- [25] Goldsworthy MR, Pitcher JB, Ridding MC. A comparison of two different continuous theta burst stimulation paradigms applied to the human primary motor cortex [J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123 (11) : 2256-2263. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.05.001.
- [26] Goldsworthy MR, Vallence AM, Hodyl NA, et al. Probing changes in corticospinal excitability following theta burst stimulation of the human primary motor cortex [J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127 (1) : 740-747. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.06.014.
- [27] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring theta burst stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke [J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118 (2) : 333-342. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.10.014.
- [28] Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, et al. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke [J]. Stroke, 2010, 41 (7) : 1568-1572. DOI: 10.1161/strokeaha.110.583278.
- [29] Volz LJ, Rehme AK, Michely J, et al. Shaping early reorganization of neural networks promotes motor function after stroke [J]. Cereb Cortex, 2016, 26 (6) : 2882-2894. DOI: 10.1093/cercor/bhw034.
- [30] Gentner R, Wankerl K, Reinsberger C, et al. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation; evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity [J]. Cereb Cortex, 2008, 18 (9) : 2046-2053. DOI: 10.1093/cercor/bhm239.
- [31] Iezzi E, Conte A, Suppa A, et al. Phasic voluntary movements reverse the aftereffects of subsequent theta-burst stimulation in humans [J]. J Neurophysiol, 2008, 100 (4) : 2070-2076. DOI: 10.1152/jn.90521.2008.
- [32] Fang JH, Huang YZ, Hwang IS, et al. Selective modulation of motor cortical plasticity during voluntary contraction of the antagonist muscle [J]. Eur J Neurosci, 2014, 39 (12) : 2083-2088. DOI: 10.1111/ejn.12565.
- [33] Huang YZ, Rothwell JC, Edwards MJ, et al. Effect of physiological activity on an NMDA-dependent form of cortical plasticity in human [J]. Cereb Cortex, 2008, 18 (3) : 563-570. DOI: 10.1093/cercor/bhm087.
- [34] Cheeran B, Talelli P, Mori F, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS [J]. J Physiol, 2008, 586 (23) : 5717-5725. DOI: 10.1113/jphysiol.2008.159905.
- [35] Antal A, Chaieb L, Moliadze V, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans [J]. Brain Stimul, 2010, 3 (4) : 230-237. DOI: 10.1016/j.brs.2009.12.003.
- [36] Li Voti P, Conte A, Suppa A, et al. Correlation between cortical plasticity, motor learning and BDNF genotype in healthy subjects [J]. Exp Brain Res, 2011, 212 (1) : 91-99. DOI: 10.1007/s00221-011-2700-5.
- [37] Mastroeni C, Bergmann TO, Rizzo V, et al. Brain-derived neurotrophic factor-a major player in stimulation-induced homeostatic metaplasticity of human motor cortex? [J]. PLoS One, 2013, 8 (2) : e57957. DOI: 10.1371/journal.pone.0057957.
- [38] Jacobs MF, Tsang P, Lee KG, et al. 30 Hz theta-burst stimulation over primary somatosensory cortex modulates corticospinal output to the hand [J]. Brain Stimul, 2014, 7 (2) : 269-274. DOI: 10.1016/j.brs.2013.12.009.
- [39] Premji A, Rai N, Nelson A. Area 5 influences excitability within the primary motor cortex in humans [J]. PLoS One, 2011, 6 (5) : e20023. DOI: 10.1371/journal.pone.0020023.
- [40] Neva JL, Vesia M, Singh AM, et al. Bilateral primary motor cortex circuitry is modulated due to theta burst stimulation to left dorsal premotor cortex and bimanual training [J]. Brain Res, 2015, 1618: 61-74. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.05.028.
- [41] Li Voti P, Conte A, Rocchi L, et al. Cerebellar continuous theta-burst stimulation affects motor learning of voluntary arm movements in humans [J]. Eur J Neurosci, 2014, 39 (1) : 124-131. DOI: 10.1111/ejn.12391.
- [42] Di Lazzaro V, Rothwell JC, Talelli P, et al. Inhibitory theta burst stimulation of affected hemisphere in chronic stroke: a proof of principle, sham-controlled study [J]. Neurosci Lett, 2013, 553: 148-152. DOI: 10.1016/j.neulet.2013.08.013.
- [43] Ackerley SJ, Byblow WD, Barber PA, et al. Primed physical therapy enhances recovery of upper limb function in chronic stroke patients [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2016, 30 (4) : 339-348. DOI: 10.1177/1545968315595285.
- [44] Yamada N, Kakuda W, Kondo T, et al. Continuous theta-burst stimulation combined with occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study [J]. Acta Neurol Belg, 2014, 114 (4) : 279-284. DOI: 10.1007/s13760-014-0294-y.
- [45] 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. DOI: 10.1111/cns.12221.
- [46] Opie GM, Vosnakis E, Ridding MC, et al. Priming theta burst stimulation enhances motor cortex plasticity in young but not old adults [J]. Brain Stimul, 2017, 10 (2) : 298-304. DOI: 10.1016/j.brs.2017.01.003.
- [47] Di Lazzaro V, Capone F, Di Pino G, et al. Combining robotic training and non-invasive brain stimulation in severe upper limb-impaired chronic stroke patients [J]. Front Neurosci, 2016, 10: 88. DOI: 10.3389/fnins.2016.00088.