

· 综述 ·

成对关联刺激对大脑皮质兴奋性的调节作用
及在脑卒中康复中的应用进展

张香玉 随燕芳 郭铁成

近年来,可直接调控大脑皮质兴奋性的无创性脑部刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)技术越来越多地应用于脑卒中后康复干预。NIBS 主要包括重复性经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)及成对关联刺激(paired associative stimulation, PAS)等^[1-2]。相对于 rTMS 以及 tDCS, PAS 是一种结合了周围神经和中枢神经双重刺激的新兴 NIBS 模式,在卒中后的康复治疗中应更具优势。已有研究证实 PAS 对大脑皮质兴奋性的调节作用优于 rTMS 及间歇性短阵快速脉冲刺激(theta burst stimulation, TBS)^[3-4]。

2000 年,Stefan 等^[5]首次提出 PAS 并将其应用于健康受试者。PAS 由低频周围神经电刺激(peripheral nerve stimulation, PNS)和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)两部分组成,通过调整二者之间的刺激间隔(inter-stimulus interval, ISI),进而调节大脑皮质兴奋性水平。其中 ISI 是 PAS 中的关键参数之一,它决定了 PAS 兴奋性调节作用的类型(如抑制、易化或无兴奋性调节作用)以及兴奋性调节作用所发生的部位(如大脑皮质或脊髓等)^[6]。近年来也有学者采用脉冲磁刺激代替 PNS 作用于周围神经,与作用于中枢的 TMS 形成锁时关系,同样可对大脑皮质兴奋性产生调节作用^[7]。以正中神经为例,若 ISI 超过外周传入冲动到达大脑皮质所需时间(如 ISI = 25 ms)时,将导致皮质兴奋性增强,表现为其支配的手部肌肉运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅明显增大^[5],在下肢肌肉中也可观察到相同效应^[8];若 ISI 短于外周冲动传入皮质所需时间(如 ISI = 10 ms)时,则导致皮质兴奋性降低^[9-10]。也就是说, PAS 可在大脑皮质诱产生长时程增强(long-term potentiation, LTP)或长时程抑制(long-term depression, LTD)样变化,使大脑皮质水平的突触联系发生改变,引起皮质可塑性变化^[5,9,11-13]。另有研究表明, PAS 也可对脊髓兴奋性产生类似调节作用^[14-16]。应用于脑卒中患者的临床研究表明, PAS 在调节脑卒中患者大脑皮质兴奋性的同时,还能促进脑卒中患者功能恢复^[17-19]。基于此,本文主要从 PAS 对大脑皮质兴奋性的调节、临床应用、可能影响因素及应用局限性等方面进行介绍。

PAS 对运动皮质兴奋性的调节作用

在 PAS 应用于受试者上肢过程中,通常将 PNS 作用于正中

神经, TMS 作用于正中神经所支配的拇短展肌对侧皮质投射区。相关研究显示,若 PNS 和 TMS 之间的 ISI 设定为 25 ms(记作“PAS25”)时, PAS25 干预后在拇短展肌所记录到的 MEP 波幅明显增大, M1 区兴奋性提高,即诱导产生 LTP^[5,9]。但 PAS 对大脑皮质兴奋性的调节作用个体差异性较显著,即便是根据每位受试者的正中神经体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP) N20 潜伏期(记作“Lat_{N20}”)确定个性化的 ISI 亦如此。如 Muller-Dahlhaus 等^[20]以正中神经 SEP 的 Lat_{N20} 加 2 ms 作为个性化的 ISI(即 ISI = Lat_{N20} + 2),并将其应用于 27 例健康受试者中,结果发现有 14 例健康受试者拇短展肌所记录 MEP 波幅增大,而其余 13 例健康受试者拇短展肌所记录 MEP 波幅减小。而且 PAS25 并不是唯一能诱导 LTP 的干预模式,如 Weise 等^[21-22]证实 ISI = 21.5 ms 时也可产生上述作用, Stefan 等^[5]也发现 ISI = 35 ms 时 PAS 同样可使 MEP 波幅增大。若 PNS 和 TMS 之间的 ISI 设定为 10 ms(记作“PAS10”)时, PAS10 干预后在拇短展肌记录到 MEP 波幅减小, M1 区兴奋性降低,即诱导产生 LTD^[9]。Schabrun 等^[23]将 ISI 为 25 ms、-100 ms、-200 ms、-250 ms、-300 ms、-350 ms、-450 ms(其中 ISI = -100 ms、-200 ms、-250 ms、-300 ms、-350 ms、-450 ms 分别表示在 TMS 作用于 M1 区后 100 ms、200 ms、250 ms、300 ms、350 ms、450 ms 时给予对侧正中神经电刺激)的 PAS 分别作用于 15 例健康受试者,于 PAS 干预前、后在拇短展肌处记录 MEP,该研究再次证实了 PAS25 对大脑运动皮质兴奋性具有易化作用;同时还发现,当 ISI = -250 ms、-300 ms、-350 ms、-450 ms 时, PAS 干预后在拇短展肌所记录到 MEP 波幅较干预前减小。此外, Ilic 等^[24]以健康受试者正中神经 SEP 的 Lat_{N20}(Lat_{N20} 为 18.7-21.0 ms)减去 5 ms 作为 ISI,发现 PAS 干预后在拇短展肌处记录的 MEP 波幅减小;而当 ISI = Lat_{N20} 时, PAS 也可对大脑运动皮质兴奋性产生易化作用。但同时许多研究发现 PAS10 并未对大脑运动皮质兴奋性产生抑制作用^[25-26]。Amaya 等^[27]将 PAS 干预应用于 2 只清醒、已接受人工驯化的猕猴,参照刺激猕猴正中神经所记录的 SEP 皮质电位 N1 潜伏期(Lat_{N1} = 12 ms),选取 5 ms 和 15 ms 作为 ISI(分别记作“PAS5”和“PAS15”),结果发现 PAS15 干预后,猕猴 MEP 波幅增大,并且该效应可持续 2 h;而 PAS5 干预后,猕猴 MEP 波幅无明显变化。韩国学者 Shin 等^[28]将 PAS 应用于正常 SD 大鼠,发现 ISI = 8 ms 时, PAS 干预后在比目鱼肌所记录的 MEP 波幅明显增大,而当 ISI = 4 ms、12 ms 和 25 ms 时, PAS 干预前、后 MEP 波幅无显著变化。

PAS 不仅可以调节上肢肌肉的皮质投射区兴奋性,也可对下肢肌肉的皮质投射区兴奋性产生调节作用。2003 年 Uy 等^[29]首次将 PAS(ISI = 35 ms)应用于 9 例脑卒中患者患侧下肢(其中 PNS 作用于患侧腓总神经, TMS 作用于胫前肌和腓骨长

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.06.020

基金项目:国家自然科学基金(81272156)

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(张香玉、郭铁成);郑州大学第五附属医院康复医学科(张香玉);中南大学湘雅医学院附属海口医院康复医学科(随燕芳)

通信作者:郭铁成, Email: pmr@tjh.tjmu.edu.cn

肌的对侧大脑皮质投射区,即患侧大脑半球皮质运动区),结果表明:个别卒中患者胫前肌、腓骨长肌所记录的 MEP 波幅以及最大自主收缩过程中所记录的肌电信号均较治疗前增加,少数脑卒中患者的步频、步长等较治疗前也有改善。Stinear 等^[30]在 14 例脑卒中患者进行平板步行训练同时给予 PAS 干预,以在胫前肌部位记录的 MEP 潜伏期加 5 ms 作为 ISI(即 $ISI = Lat_{MEP} + 5\text{ ms}$),PAS 干预后发现患者胫前肌 MEP 波幅较治疗前增加 21%;而当 $ISI = Lat_{MEP} - 10\text{ ms}$ 时(即 TMS 先于腓总神经电刺激),PAS 干预后发现胫前肌记录的 MEP 波幅较干预前降低 17%。而 Prior 等^[31]发现将 $ISI = Lat_{MEP} + 5\text{ ms}$ 的 PAS 应用于摆腿中期时,其对受试者皮质兴奋性产生抑制作用;应用于摆腿末期时,PAS 则对大脑皮质兴奋性产生截然相反的调节作用。上述研究结果表明 PAS 对皮质兴奋性的调节作用可能具有时相依赖性。Jayaram 等^[32]发现 $ISI = Lat_{MEP} + 5\text{ ms}$ 而 TMS 强度不同的 PAS 均可对大脑皮质兴奋性产生易化作用,并且当 TMS 取阈上强度时,PAS 对大脑皮质兴奋性的易化作用尤为显著。此外在静息状态下给予 $ISI = Lat_{MEP} - 8\text{ ms}$ 的 PAS 干预时,可诱导产生与 $ISI = Lat_{MEP} - 10\text{ ms}$ 的 PAS 一样的抑制大脑皮质兴奋性效果。

PAS 对感觉皮质兴奋性的调节作用

许多学者发现 PAS 也可诱导感觉皮质产生可塑性变化。Wolters 等^[33]以正中神经体感诱发电位(median nerve somatosensory-evoked potentials, MN-SSEP)的 N20 潜伏期(Lat_{N20})作为 ISI,并将 PAS 作用于初级感觉皮质区(primary somatosensory cortex, S1),观察 PAS 干预前、后 MN-SSEP 变化。研究发现: PAS 干预后 P25 波幅明显增加且至少持续 30 min,于 PAS 干预后 90 min 恢复至基线水平;而 N20、P14 并无显著变化。N20、P25、N20-P25 及成对脉冲抑制(paired-pulse inhibition, PPI)是衡量 S1 区兴奋性变化的常用指数。Tsang 等^[13]将 ISI 分别为 N20-2.5 ms、N20 及 N20+2.5 ms 的高频 PAS(rapid-rate paired associative stimulation, rPAS)应用于 S1,观察其对 MEP 及 PPI 的影响,发现仅在 $ISI = N20 - 2.5\text{ ms}$ 时,rPAS 干预后 MEP 增加,PPI 降低;而当 $ISI = N20$ 或 $N20 + 2.5\text{ ms}$ 时,rPAS 干预后仅发现 MEP 增加。这些研究结果再次证实了 PAS 在 S1 区诱导产生的可塑性变化同样遵循刺激时序性。

PAS 应用于卒中后康复的研究进展

脑卒中是神经康复领域最常见的致残性疾病,尤以中等收入国家居民的发病率最高,是全球主要的致残及致死因素^[34]。卒中发病后,正常情况下存在于两侧大脑半球间、且处于平衡状态的半球间抑制(interhemispheric inhibition, IHI)或跨胼胝体抑制(transcallosal inhibition, TCI)失衡,即出现健侧大脑半球对患侧半球的过度抑制作用^[35]。大量研究表明,通过抑制健侧半球兴奋性或易化患侧半球兴奋性,可缓解卒中后健侧半球对患侧半球的异常抑制,促进患者功能恢复^[36-39]。鉴于 PAS 可双向调节大脑皮质兴奋性,所以 PAS 作用可区分为易化性和抑制性两种。

1. 易化性 PAS(excitatory PAS)的应用:Castel-Lacanal 等^[17]将 PAS25 分别应用于健康受试者及 2 例脑卒中患者的患侧上

肢,发现 PAS25 对健康受试者及脑卒中患者运动皮质兴奋性均产生易化作用。Castel-Lacanal 等^[18]随后又作了进一步研究,分别于卒中发生后 1 个月、5 个月及 1 年时给予 PAS25 干预,观察拇短展肌 MEP 波幅,并采用 Fugl-Meyer 运动功能量表评估卒中患者上肢及腕部功能以及腕关节伸展力量变化。该研究结果显示,卒中后 5 个月时 PAS25 对大脑皮质兴奋性的易化作用尤为显著,拇短展肌 MEP 波幅较治疗前平均增加 78.5%;在卒中发病后 1 年时给予 PAS25 干预,易化作用仍存在,但其对大脑皮质兴奋性的易化作用稍减弱,拇短展肌 MEP 波幅仅增加 30%,并且卒中患者上肢功能也明显改善^[18]。相关动物研究也证实 PAS 可促进缺血性脑损伤后功能改善^[28]。

2. 抑制性 PAS(inhibitory PAS)的应用:Jayaram 等^[40]将 $ISI = Lat_{MEP} - 8\text{ ms}$ 的 PAS 应用于 10 例脑卒中患者健侧下肢,分别在双侧胫前肌记录 MEP。该研究结果发现,PAS 干预后,在健侧下肢胫前肌记录的 MEP 波幅较干预前降低 9%,而在患侧胫前肌记录的 MEP 波幅较干预前增加 30%,表明抑制性 PAS 在抑制健侧大脑半球兴奋性同时,还能对患侧大脑半球兴奋性产生易化作用。Shin 等^[41]发现,PAS 诱导的 M1 区可塑性可由胼胝体链接转移至对侧 M1 区,这为将 PAS 用于调节双侧大脑皮质兴奋性提供了理论基础。在进行功率自行车训练时,Rogers 等^[42]将 $ISI = Lat_{MEP} - 8\text{ ms}$ 的 PAS 应用于 11 例脑卒中患者健侧下肢(其中 PNS 作用于健侧下肢股神经,TMS 作用于健侧下肢股内侧肌大脑皮质投射区),于 PAS 干预前及干预后即刻、10 min、20 min 及 30 min 时在双侧股内侧肌处记录 MEP 波幅,并采用表面电极记录屈曲时股内侧肌活性比率(percent of vastus medialis activity in the flexion phase, %FLEXVM)。PAS 干预后,发现患者健侧股内侧肌 MEP 波幅均降低,而并非所有患者患侧股内侧肌 MEP 波幅均增加;%FLEXVM 在 PAS 干预前、后其变化并不显著。2009 年 Jayaram 等^[43]又进一步证实抑制性 PAS 及低频(1 Hz) rTMS 均可在抑制健侧大脑皮质兴奋性同时,易化患侧大脑皮质兴奋性。此外,随燕芳等^[44]将 $ISI = 10\text{ ms}$ 的 PAS(记为“PAS10”)应用于脑卒中患者健侧上肢,在 PAS 干预前及 PAS 干预 4 周后记录健侧拇短展肌 MEP 波幅、静息运动阈值(resting motor threshold, RMT),并采用 Fugl-Meyer 评分、Brunnstrom 偏瘫运动功能评价标准、改良 Barthel 指数评估卒中患者患侧上肢、前臂、手以及日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力。该研究再次证实了 PAS 对大脑皮质兴奋性具有双向调节作用,促进大脑半球间再平衡,改善卒中患者功能康复。

此外,研究者们对 PAS 在其他方面(如卒中后吞咽障碍、非完全性脊髓损伤等)的应用也进行了一系列探索,Singh 等^[45]分别将 $ISI = 50\text{ ms}$ 、70 ms、100 ms 及 125 ms 的 PAS 应用于 12 例健康受试者,发现当 $ISI = 100\text{ ms}$ 时(记为“PAS100”),PAS 干预后即刻受试者咽肌 MEP(pharyngeal MEP, pMEP)波幅较干预前增加 77%,干预后 90 min 时 pMEP 波幅较干预前增加 125%,pMEP 波幅增加可持续至干预后 2 h;而且该研究还发现当一侧大脑半球咽部运动皮质代表区兴奋性增加同时,其对侧大脑半球咽部代表区运动皮质兴奋性也明显增加,并且两侧半球咽部代表区运动皮质兴奋性增加幅度间无明显差异;同时二者间还存在显著正相关性,即对侧大脑半球咽部运动皮质代表区兴奋性增加幅度随另一侧大脑半球咽部运动皮质代表区兴奋性增

加幅度变化而变化。这也为 PAS 治疗吞咽障碍奠定了理论基础。2012 年 Michou 等^[46]首次尝试将 PAS100 应用于 6 例卒中后吞咽障碍患者,证实 PAS100 干预可使患者双侧大脑皮质兴奋性增高,且以健侧半球皮质兴奋性的增加幅度尤为显著,促进卒中患者吞咽功能改善。2014 年 Michou 等^[47]分别采用咽部电刺激(pharyngeal electrical stimulation,PES)、5 Hz rTMS 及 PAS100 对 6 例卒中后吞咽障碍患者进行干预,发现 PES、rTMS 及 PAS100 均可使患者皮质延髓兴奋性增加,但 rTMS 作用相对较弱;PES 和 PAS100 干预后,卒中后吞咽障碍患者误吸几率均明显下降,而 rTMS 对患者误吸几率的影响并不明显,同时误吸几率与健侧皮质兴奋性间存在显著负相关,与患侧皮质兴奋性间存在显著正相关。

综上所述,尽管目前有大量研究证实 PAS 可对健康受试者、脑卒中患者大脑皮质兴奋性产生调节作用,但 PAS 的调节作用存在较大个体差异性。目前关于 PAS 的临床研究所采用的 ISI、刺激频率、刺激强度以及脉冲数量均不尽相同,尚未确定其调节皮质兴奋性的最佳参数;此外 PAS 作用受多种因素影响,比如注意力^[48]、觉醒状态^[49]、皮质醇水平^[50]等。在未来推进 PAS 临床应用过程中,仍需进行相关的基础研究及大样本量临床研究,探索其潜在作用机制,可以预计 PAS 将有望作为一种新的治疗手段应用于脑卒中康复领域,并造福广大患者。

参 考 文 献

- [1] Wessel MJ, Zimerman M, Hummel FC. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 265. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00265.
- [2] Wang Z, Song W, Wang L. Application of noninvasive brain stimulation for post-stroke dysphagia rehabilitation [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2017, 33(2): 55-61. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.11.007.
- [3] 随燕芳, 宋振华, 童良前, 等. 成对关联刺激与重复经颅磁刺激对大脑皮质兴奋性的调节作用[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(7): 547-551. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.07.009.
- [4] Player MJ, Taylor JL, Alonzo A, et al. Paired associative stimulation increases motor cortex excitability more effectively than theta-burst stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(11): 2220-2226. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.03.081.
- [5] Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, et al. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation [J]. *Brain*, 2000, 123(3): 572-584. DOI: 10.1093/brain/123.3.572.
- [6] Shulga A, Lioumis P, Kirveskari E, et al. The use of F-response in defining interstimulus intervals appropriate for LTP-like plasticity induction in lower limb spinal paired associative stimulation[J]. *J Neurosci Methods*, 2015, 242: 112-117. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.01.012.
- [7] Kumru H, Albu S, Rothwell J, et al. Modulation of motor cortex excitability by paired peripheral and transcranial magnetic stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(10): 2043-2047. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.06.041.
- [8] Rogers LM, Brown DA, Stinear JW. The effects of paired associative stimulation on knee extensor motor excitability of individuals post-stroke: A pilot study [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(6): 1211-1218. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.11.006.
- [9] Wolters A, Sandbrink F, Schlottmann A, et al. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex[J]. *J Neurophysiol*, 2003, 89(5): 2339-2345. DOI: 10.1152/jn.00900.2002.
- [10] Stefan K, Wycislo M, Gentner R, et al. Temporary occlusion of associative motor cortical plasticity by prior dynamic motor training[J]. *Cereb Cortex*, 2006, 16(3): 376-385. DOI: 10.1093/cercor/bi116.
- [11] Litvak V, Zeller D, Oostenveld R, et al. LTP-like changes induced by paired associative stimulation of the primary somatosensory cortex in humans: source analysis and associated changes in behaviour[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(9): 2862-2874. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05531.x.
- [12] Kriváneková L, Lu M, Bliem B, et al. Modulation of excitability in human primary somatosensory and motor cortex by paired associative stimulation targeting the primary somatosensory cortex[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(8): 1292-1300. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2011.07849.x.
- [13] Tsang P, Bailey AZ, Nelson AJ. Rapid-rate paired associative stimulation over the primary somatosensory cortex [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e120731. DOI: 10.1371/journal.pone.0120731.
- [14] Meunier S, Russmann H, Simonetta-Moreau M, et al. Changes in spinal excitability after PAS [J]. *J Neurophysiol*, 2007, 97(4): 3131-3135. DOI: 10.1152/JN.010.86.2006.
- [15] Cortes M, Thickbroom GW, Valls-Sole J, et al. Spinal associative stimulation: A non-invasive stimulation paradigm to modulate spinal excitability [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(11): 2254-2259. DOI: 10.1016/j.clinph.2011.02.038.
- [16] Shulga A, Lioumis P, Kirveskari E, et al. The use of F-response in defining interstimulus intervals appropriate for LTP-like plasticity induction in lower limb spinal paired associative stimulation[J]. *J Neurosci Methods*, 2015, 242: 112-117. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.01.012.
- [17] Castel-Lacanal E, Gerdolat-Mas A, Marque P, et al. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in healthy subjects and post-stroke patients[J]. *Exp Brain Res*, 2007, 180(1): 113-122. DOI: 10.1007/s00221-006-0844-5.
- [18] Castel-Lacanal E, Marque P, Tardy J, et al. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in the recovery phase of stroke patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2008, 23(4): 366-372. DOI: 10.1177/1545968308322841.
- [19] Jayaram G, Stinear JW. Contralesional paired associative stimulation increases paretic lower limb motor excitability post-stroke[J]. *Exp Brain Res*, 2008, 185(4): 563-570. DOI: 10.1007/s00221-007-1183-x.
- [20] Mueller-Dahlhaus JFM, Orekhov Y, Liu Y, et al. Interindividual variability and age-dependency of motor cortical plasticity induced by paired associative stimulation [J]. *Exp Brain Res*, 2008, 187(3): 467-475. DOI: 10.1007/s00221-008-1319-7.
- [21] Weise D, Schramm A, Stefan K, et al. The two sides of associative plasticity in writer's cramp [J]. *Brain*, 2006, 129(10): 2709-2721. DOI: 10.1093/brain/awl221.
- [22] Weise D, Schramm A, Beck M, et al. Loss of topographic specificity of LTD-like plasticity is a trait marker in focal dystonia [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 42(2S): 171-176. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.11.009.
- [23] Schabrun SM, Weise D, Ridding MC, et al. A new temporal window for inducing depressant associative plasticity in human primary motor cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(6): 1196-1203. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.01.004.
- [24] Ilic NV, Milanovic S, Krstic J, et al. Homeostatic modulation of stimulation-dependent plasticity in human motor cortex [J]. *Physiol Res*,

- 2011, 60; S107-112.
- [25] Kang J, Terranova C, Hilker R, et al. Deficient homeostatic regulation of practice-dependent plasticity in writer's cramp [J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(5): 1203-1212. DOI: 10.1093/cercor/bhq204.
- [26] Rajji TK, Liu S, Frantseva MV, et al. Exploring the effect of inducing long-term potentiation in the human motor cortex on motor learning [J]. *Brain Stimul*, 2011, 4(3): 137-144. DOI: 10.1016/j.brs.2010.09.007.
- [27] Amaya F, Paulus W, Treue S, et al. Transcranial magnetic stimulation and PAS-induced cortical neuroplasticity in the awake rhesus monkey [J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(12): 2143-2151. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.03.058.
- [28] Shin HI, Han TR, Paik NJ. Effect of consecutive application of paired associative stimulation on motor recovery in a rat stroke model: a preliminary study [J]. *Int J Neurosci*, 2008, 118(6): 807-820. DOI: 10.1080/00207450601123480.
- [29] Uy J, Ridding MC, Hillier S, et al. Does induction of plastic change in motor cortex improve leg function after stroke? [J]. *Neurology*, 2003, 61(7): 982-984.
- [30] Stinear JW, Hornby TG. Stimulation-induced changes in lower limb corticomotor excitability during treadmill walking in humans [J]. *J Physiol*, 2005, 567(2): 701-711. DOI: 10.1113/jphysiol.2005.090654.
- [31] Prior MM, Stinear JW. Phasic spike-timing-dependent plasticity of human motor cortex during walking [J]. *Brain Res*, 2006, 1110(1): 150-158. DOI: 10.1016/j.brainres.2006.06.057.
- [32] Jayaram G, Santos L, Stinear JW. Spike-timing-dependent plasticity induced in resting lower limb cortex persists during subsequent walking [J]. *Brain Res*, 2007, 1153: 92-97. DOI: 10.1016/j.brainres.2007.03.062.
- [33] Wolters A, Schmidt A, Schramm A, et al. Timing-dependent plasticity in human primary somatosensory cortex [J]. *J Physiol*, 2005, 565(3): 1039-1052. DOI: 10.1113/j.physiol.2005.084954.
- [34] Feigin VL, Abajobir AA, Abate KH, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(11): 877-897. DOI: 10.1016/s1474-4422(17)30299-5.
- [35] Buetefisch CM, Wessling M, Netz J, et al. Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2008, 22(1): 4-21. DOI: 10.1177/1545968307301769.
- [36] Takeuchi N, Tada T, Tushima M, et al. Inhibition of the unaffected motor cortex by 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation enhances motor performance and training effect of the paretic hand in patients with chronic stroke [J]. *J Rehabil Med*, 2008, 40(4): 298-303. DOI: 10.2340/16501977-0181.
- [37] Boggio PS, Alonso-Alonso M, Mansur CG, et al. Hand function improvement with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in a severe case of stroke [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2006, 85(11): 927-930. DOI: 10.1097/01.phm.00000242635.88129.38.
- [38] Kim YH, You SH, Ko MH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1471-1476. DOI: 10.1161/01.STR.0000221233.55497.51.
- [39] Cha H, Ji S, Kim M, et al. Effect of transcranial direct current stimulation of function in patients with stroke [J]. *J Phys Ther Sci*, 2014, 26(3): 363-365. DOI: 10.1589/jpts.26.363.
- [40] Jayaram G, Stinear JW. Contralesional paired associative stimulation increases paretic lower limb motor excitability post-stroke [J]. *Exp Brain Res*, 2008, 185(4): 563-570. DOI: 10.1007/s00221-007-1183-x.
- [41] Shin HW, Sohn YH. Interhemispheric transfer of paired associative stimulation-induced plasticity in the human motor cortex [J]. *Neuroreport*, 2011, 22(4): 166-170. DOI: 10.1097/WNR.0b013e3283439511.
- [42] Rogers LM, Brown DA, Stinear JW. The effects of paired associative stimulation on knee extensor motor excitability of individuals post-stroke: A pilot study [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(6): 1211-1218. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.11.006.
- [43] Jayaram G, Stinear JW. The effects of transcranial stimulation on paretic lower limb motor excitability during walking [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2009, 26(4): 272-279. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3181af1d41.
- [44] 随燕芳, 宋振华, 童良前, 等. 成对关联刺激对脑卒中患者上肢运动功能恢复的影响及其与运动皮质兴奋性改变之间的相关性分析 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2013, 35(9): 703-707. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.09.008.
- [45] Singh S, Mistry S, Jefferson S, et al. A magnetic resonance spectroscopy study of brain glutamate in a model of plasticity in human pharyngeal motor cortex [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2): 417-424. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.087.
- [46] Michou E, Mistry S, Jefferson S, et al. Targeting unlesioned pharyngeal motor cortex improves swallowing in healthy individuals and after dysphagic stroke [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(1): 29-38. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.09.040.
- [47] Michou E, Mistry S, Jefferson S, et al. Characterizing the mechanisms of central and peripheral forms of neurostimulation in chronic dysphagic stroke patients [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(1): 66-73. DOI: 10.1016/j.brs.2013.09.005.
- [48] Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention [J]. *J Neurophysiol*, 2004, 92(1): 66-72. DOI: 10.1152/jn.00383.2003.
- [49] Ridding MC, Ziemann U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects [J]. *J Physiol*, 2010, 588(13): 2291-2304. DOI: 10.1113/j.physiol.2010.190314.
- [50] Sale MV, Ridding MC, Nordstrom MA. Cortisol inhibits neuroplasticity induction in human motor cortex [J]. *Neuroscience*, 2008, 28(33): 8285-8293. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1963-08.2008.

(修回日期: 2018-04-25)

(本文编辑: 易 浩)