

不同侧小脑半球 Theta 爆发式经颅磁刺激对健康受试者吞咽调节效应的影响

王丙琰 孟萍萍 潘晓娜 孙慧 王强

青岛大学附属医院康复医学科, 青岛 266003

通信作者: 王强, Email: wangqiang1964@qdu.edu.cn

【摘要】目的 观察间歇性 Theta 爆发式经颅磁刺激 (iTBS) 对健康受试者大脑吞咽运动皮质和小脑吞咽运动区兴奋性的影响, 并探讨小脑 iTBS 调节吞咽功能的机制。**方法** 采用随机数字表法将 44 例右利手健康受试者分为优势侧小脑组 (15 例)、非优势侧小脑组 (15 例)、对照组 (14 例)。优势侧小脑组给予优势侧小脑 iTBS 干预和非优势侧小脑假刺激, 非优势侧小脑组给予优势侧小脑假刺激和非优势侧小脑 iTBS 干预, 对照组给予双侧小脑假刺激。iTBS 干预前后, 分别对受试者双侧大脑和双侧小脑的舌骨上肌群代表区进行单脉冲经颅磁刺激 (TMS) 测定, 观察受试者运动诱发电位 (MEP) 波幅和潜伏期的变化。**结果** 与组内干预前比较, 非优势侧小脑组干预后双侧大脑吞咽皮质和刺激同侧小脑的 MEP 波幅升高 ($P < 0.05$); 优势侧小脑组干预后仅刺激同侧小脑的 MEP 波幅升高 ($P < 0.05$)。在 MEP 波幅与基线相比的百分比变化方面, 与对照组干预后同指标比较, 非优势侧小脑组刺激双侧大脑皮质和刺激同侧小脑的数值较高 ($P < 0.05$); 与非优势侧小脑组干预后同指标比较, 优势侧小脑组刺激双侧大脑皮质的数值较低 ($P < 0.05$)。3 组受试者 MEP 潜伏期、MEP 潜伏期与基线相比的百分比变化, 组内及组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 非优势侧小脑半球与优势侧小脑半球 iTBS 对吞咽相关脑区均有一定的兴奋作用, 但二者所兴奋的脑区有所差异。

【关键词】 吞咽; 小脑; 间歇性 Theta 爆发式经颅磁刺激; 运动诱发电位

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2020MH282); 青岛市医疗卫生优秀人才培养项目

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.05.005

The effects of intermittent theta burst stimulation at different side of the cerebellar hemisphere on swallowing in healthy subjects

Wang Bingyan, Meng Pingping, Pan Xiaona, Sun Hui, Wang Qiang

Department of Rehabilitation Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266003, China

Corresponding author: Wang Qiang, Email: wangqiang1964@qdu.edu.cn

【Abstract】Objective To observe any stimulatory effect of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on the cerebral swallowing cortex and the cerebellar swallowing motor area and to explore the related mechanisms.

Methods Forty-four healthy right-handed subjects were divided at random into a dominant cerebellum group ($n = 15$), a non-dominant cerebellum group ($n = 15$) and a control group ($n = 14$). In the dominant cerebellum group, iTBS was administered to the cerebellum of the dominant hemisphere, and the other hemisphere was given sham stimulation. In the non-dominant cerebellum group, it was the opposite. The dominant cerebellum received the sham stimulation. In the control group both hemispheres received sham stimulation. Before and after the stimulation, single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) was applied to the representative regions of suprahyoid muscles in bilateral brain and cerebellum to observe changes of the latency and amplitude of motor evoked potentials (MEPs).

Results After the intervention the MEP amplitude of the bilateral swallowing cortex and the stimulated cerebellum had increased in the non-dominant cerebellum group, with increased MEP amplitude only from the stimulated cerebellum of the dominant cerebellum group. Compared with the control group, the non-dominant cerebellum group showed the greatest improvement in MEP amplitude of the stimulated bilateral cerebral cortex and cerebellum. Improvement in the dominant cerebellum group was significantly smaller. However, there were no significant differences in MEP latency or the percentage change in MEP latency from baseline among the three groups. **Conclusions** Applying iTBS to either the non-dominant or the dominant cerebellum excites the brain areas related to swallowing, but in different ways.

【Key words】 Swallowing; Cerebellum; Theta burst stimulation; Motor evoked potentials

Funding: Shandong's Provincial Natural Science Foundation (ZR2020MH282); Qingdao Outstanding Health

Professional Development Fund

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.05.005

吞咽障碍是指由于吞咽器官结构或功能受损,不能将食物安全有效地输送到胃内的功能障碍。在脑卒中急性期的发病率高达 50% 左右,是脑卒中患者常见的功能障碍之一^[1-2]。吞咽障碍患者可能因摄入不足导致脱水、营养不良等并发症,也可能因误吸导致吸入性肺炎,严重影响患者的康复^[3-5]。吞咽障碍常用的治疗方法主要包括感觉刺激和运动训练、代偿策略、球囊导管扩张技术、神经肌肉电刺激、针灸治疗、手术治疗等,这些治疗方法虽然已广泛应用于临床,但大量的循证医学证据证实其疗效有限^[6-7]。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种无痛、相对安全、操作简便的神经调控技术,问世后即成为了吞咽康复领域的研究热点,被多方证实可以改善脑卒中后吞咽障碍方面的疗效显著^[8-10]。

新兴的 Theta 爆发式经颅磁刺激(theta burst stimulation, TBS)是一种模式化 rTMS 方式^[11],与常规 rTMS 相比具有频率高、刺激强度低、刺激时间短等优点^[12-13]。其中,作为能诱发靶区产生长时程增强(long-term potentiation, LTP)效应的 TBS 范式^[12],间歇性 Theta 爆发式经颅磁刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)已被证实可有效调节大脑和小脑吞咽皮质的兴奋性^[14-15]。rTMS 诱发癫痫的风险与刺激强度密切相关^[16],低强度的 iTBS 是治疗脑卒中后吞咽障碍的一种相对安全的治疗措施。与吞咽康复相关的 rTMS 研究,目前多以大脑皮质为刺激靶点^[8-10]。

随着功能影像学的迅速发展,多项研究表明小脑在人类吞咽任务中存在激活^[17-18],证实以运动协调作用为主的小脑在吞咽过程中也发挥了不可或缺的作用^[19-20]。2011 年, Jayasekeran 等^[21]发现健康受试者小脑单脉冲 TMS 能够诱发咽运动反应,证实小脑 TMS 对人的吞咽运动具有调节作用。2021 年, Zhong 等^[22]开展的随机对照实验证实小脑 rTMS 可以显著改善脑卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能,且其疗效与刺激大脑皮质的疗效无显著差异。虽然利用小脑 TMS 改善吞咽功能的研究已经取得一定成效,但大多使用常规 rTMS 干预,使用 TBS 的研究仍然较少。

大脑运动皮质对吞咽肌的支配具有半球间不对称性,其中一侧大脑半球比另一侧更加活跃,且与利手无关^[23]。Suzuki 等^[24]通过任务态功能性磁共振成像研究发现,健康人在吞咽过程中双侧小脑半球

不对称激活。此后一项采用正电子发射型计算机断层显像技术的研究进一步验证了上述发现^[17]。目前采用小脑 iTBS 治疗脑卒中后吞咽障碍的研究多选用双侧小脑刺激或健侧小脑刺激^[15, 25],而刺激吞咽功能优势侧小脑与非优势侧小脑是否存在疗效差异尚未可知。本研究采用 iTBS 干预健康受试者吞咽功能优势侧小脑与非优势侧小脑半球,观察其对大脑吞咽运动皮质和小脑吞咽运动区兴奋性的影响,旨在明确两者之间是否存在差异,并探讨小脑 iTBS 改善吞咽功能的潜在作用机制。

资料与方法

一、研究对象

纳入标准:①右利手;②身体健康,无特殊疾病病史;③自愿参加研究,受试者本人签署知情同意书。排除标准:①存在 TMS 禁忌证(如癫痫发作史、心脏起搏器植入、颅内或眼睛内植入金属)或无法耐受 TMS 治疗;②神经精神疾病史或脑、耳、鼻、喉手术史;③吞咽障碍病史或心肝肾等重要脏器疾病史;④使用影响中枢神经系统的药物;⑤妊娠。

2021 年 11 月至 2022 年 6 月共招募健康受试者 44 例,纳入人数符合检验效能要求^[21, 26]。按照随机数字表法将其分为对照组(14 例)、非优势侧小脑组(15 例)、优势侧小脑组(15 例)。其中 19 人左侧小脑为吞咽优势侧小脑半球,25 人右侧小脑为吞咽优势侧小脑半球。对照组男 7 例,女 7 例,平均年龄(24.71±2.43)岁;非优势侧小脑组男 7 例,女 8 例,平均年龄(26.27±3.06)岁;优势侧小脑组男 7 例,女 8 例,平均年龄(24.47±3.16)岁。3 组受试者性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经青岛大学附属医院伦理学委员会审核(QYFY WZLL 26154)。

二、实验技术

1. 肌电图:受试者取坐位,使用酒精清洁其颈部皮肤,在双侧舌骨上肌群体表投射区放置双极电极,检测舌骨上肌群的肌电反应。将表面电极的记录电极置于下颌与舌骨中部连线的中点左右旁开 2 cm 处,参考电极贴于下颌角处,接地电极置于前臂下部。所有电极都连接到肌电图记录系统(中国武汉依瑞德)。

2. TMS:本研究使用 CCY-IA 型 TMS 仪(中国武汉依瑞德)进行单脉冲 TMS,刺激线圈为圆形线圈(外圈直径 70 mm),最大磁场强度为 3.0 T。在大脑

皮质进行单脉冲 TMS 时,刺激线圈与颅骨相切,线圈手柄指向后方,并向外与前后轴成 45° 角。在小脑进行单脉冲 TMS 时,将线圈倒置与头皮相切,其手柄指向上方。

3. iTBS 干预:在单脉冲 TMS 确定的小脑吞咽运动区热点(hot spot)上应用 iTBS,将线圈倒置与头皮相切,其手柄指向上方。iTBS 范式由 3 个 50 Hz 的脉冲构成 Theta 节律,频率为 5 Hz。在 iTBS 过程中,刺激 2 s,间歇 8 s,重复 20 次,大约 190 s(共 600 个脉冲)。刺激强度设定为 100% 静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)^[25]。

三、实验方法

实验分 2 次进行。首先采用单脉冲 TMS 在受试者双侧大脑舌骨上肌群运动皮质和双侧小脑吞咽运动区确定热点,并测定该处的 RMT 和运动诱发电位(motion evoked potential, MEP)。确定受试者的吞咽优势侧小脑半球,优势侧小脑半球定义为 RMT 较低的小脑半球,如果 RMT 相等,则以基线 MEP 平均值较高的一侧小脑为优势侧小脑半球^[27]。

具体操作如下:设置 60% 刺激器输出强度,将线圈置于受试者颅顶前方 2~4 cm、侧方 4~6 cm 区域内来回移动,获得最大 MEP 处即为大脑舌骨上肌群运动皮质代表区的热点。将单脉冲 TMS 作用于该处,从而确定 RMT。RMT 定义为 10 次刺激中至少有 5 次能激发出波幅 $>50 \mu\text{V}$ MEP 的最小磁刺激强度,以刺激器最大输出强度的百分比表示。用单脉冲 TMS 在双侧大脑皮质的热点处分别测得 5 个基线 MEP,刺激强度为 100% RMT。将线圈置于受试者枕外隆突下方 1~3 cm、侧方 2~4 cm 处来回移动,确定小脑舌骨上肌群代表区的热点。然后使用单脉冲 TMS 测得该处的 RMT 并记录 5 个基线 MEP,刺激强度为 100% RMT。

考虑到寻找热点及记录 MEP 过程中,多次使用 TMS 可能会影响皮质兴奋性,故在此 48 h 后,本研究才对受试者进行小脑 iTBS 干预:优势侧小脑组给予优势侧小脑 iTBS 干预和非优势侧小脑假刺激,非优势侧小脑组给予优势侧小脑假刺激和非优势侧小脑 iTBS 干预,对照组给予双侧小脑假刺激。具体操作及刺激参数见上。iTBS 干预结束后立刻在受试者双侧大脑皮质和双侧小脑吞咽运动区的热点处测定 5 个 MEP。

四、评估指标

iTBS 干预前后,分别对受试者的双侧大脑及双侧小脑的舌骨上肌群代表区进行单脉冲 TMS 测定,观察受试者 5 次肌电图的 MEP 波幅和潜伏期,取其平均值。为了最大程度地减少组间比较的异质性,

并消除性别、年龄等因素的影响,使结果更加可靠,本研究将刺激后 MEP 波幅和潜伏期的平均值与刺激前的基线平均值相减,并与基线平均值相除,转换为 MEP 与基线相比的百分比变化,以此表示干预前后的差异^[26]。

五、统计学方法

采用 SPSS 26.0 版统计学软件进行实验数据分析。首先对 MEP 波幅和潜伏期数据进行正态分布检验,所得数据均符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)形式表示。采用配对 *t* 检验比较每组刺激前后的 MEP 波幅和潜伏期平均值。采用单因素方差分析对 3 组受试者 iTBS 干预前的 MEP 数据进行组间比较, iTBS 干预后得出的 MEP 与基线相比的百分比变化数据组间比较亦采用单因素方差分析。3 组间数据有统计学意义时,后续两两比较采用最小显著差异法(least significant difference, LSD)进行。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、3 组受试者干预前后大脑皮质和小脑 MEP 波幅比较

干预前,3 组受试者大脑皮质和小脑 MEP 波幅比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组干预后大脑皮质和小脑 MEP 波幅较干预前均无显著变化($P>0.05$)。非优势侧小脑组干预后双侧大脑皮质和刺激同侧小脑的 MEP 波幅较组内干预前显著升高($P<0.05$),刺激对侧小脑的 MEP 波幅未见显著变化($P>0.05$)。与组内干预前比较,优势侧小脑组干预后双侧大脑皮质和刺激对侧小脑的 MEP 波幅未见显著变化($P>0.05$),仅刺激同侧小脑的 MEP 波幅显著升高($P<0.05$)。详见表 1。

二、3 组受试者 MEP 波幅与基线相比的百分比变化

刺激同侧大脑皮质,非优势侧小脑组 MEP 波幅与基线相比的百分比变化较对照组高($P<0.05$),而优势侧小脑组与对照组相比变化不明显($P>0.05$)。优势侧小脑组 MEP 波幅与基线相比的百分比变化较非优势侧小脑组低($P<0.05$)。

刺激对侧大脑皮质,非优势侧小脑组 MEP 波幅与基线相比的百分比变化较对照组高($P<0.05$),而优势侧小脑组与对照组相比变化不明显($P>0.05$)。优势侧小脑组 MEP 波幅与基线相比的百分比变化较非优势侧小脑组低($P<0.05$)。

刺激同侧小脑,非优势侧小脑组和优势侧小脑组 MEP 波幅与基线相比的百分比变化均较对照组高($P<0.05$),非优势侧小脑组与优势侧小脑组 MEP 波幅与基线相比的百分比变化比较,差异无统计学意义

($P>0.05$)。

刺激对侧小脑,3 组受试者 MEP 波幅与基线相比的百分比变化比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。详见表 2。

三、3 组受试者干预前后大脑皮质和小脑 MEP 潜伏期比较

干预前,3 组受试者大脑皮质和小脑 MEP 潜伏期比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。干预后,3 组受试者大脑皮质和小脑 MEP 潜伏期、MEP 潜伏期与基线相比的百分比变化,组内及组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

四、安全性

本研究中 44 例受试者均完成实验,在研究过程中单脉冲 TMS 和 iTBS 均未引发不良事件。

讨 论

本研究结果表明,与基线状态相比,对优势侧小脑半球施以 iTBS 后仅诱发了刺激侧小脑吞咽运动区兴奋性升高,而非优势侧小脑半球 iTBS 可引起刺激侧小脑及双侧大脑半球吞咽运动区兴奋性升高,两种干预效应存在一定差异。

Sasegbon 等^[28]采用健康人虚拟损伤模型进行研究,发现 10 Hz rTMS 无论是作用于虚拟损伤大脑半球同侧小脑还是对侧小脑,均能逆转大脑皮质虚拟损伤对咽肌 MEP 的抑制作用,证实了单侧小脑 rTMS 可以兴奋双侧大脑半球吞咽皮质。本研究中,非优势侧小脑组 iTBS 对双侧大脑半球吞咽皮质的兴奋作用也验

证了这一结论。

小脑 iTBS 对于对侧大脑半球吞咽皮质的易化作用主要是通过兴奋小脑齿状核-对侧丘脑-对侧大脑皮质运动区^[29]这一通路产生的。来自小脑齿状核的传出神经通过小脑上脚离开小脑后,与对侧丘脑形成突触,最终进入对侧大脑半球运动皮质^[30]。通过这一神经通路,小脑实现了与初级运动皮质(M1 区)的信息传递,在运动执行和运动控制中发挥着重要作用。而小脑 iTBS 易化同侧大脑半球吞咽皮质的作用机制目前尚不完全明确,推测有以下原因:①对侧 M1 区兴奋后,通过胼胝体进行大脑半球间的信息传递^[31],进而向同侧 M1 区传递兴奋性效应;②由于小脑顶核发出传出投射连接延髓疑核^[32],与孤束核共同形成了负责调控反射性吞咽运动的皮质下吞咽中枢,即与双侧大脑皮质的高级吞咽中枢相连的脑干中枢模式发生器(central pattern generator, CPG)^[33-34]。小脑 iTBS 易化双侧 M1 区也有可能是通过兴奋这一神经通路产生的。非优势侧小脑组小脑 iTBS 同时也引起了刺激同侧小脑 MEP 波幅升高,表明 iTBS 能够导致靶区小脑的内在兴奋性增加,这与 Sasegbon 等^[35]的研究结果一致,在该研究中健康受试者单侧和双侧小脑 rTMS 均可提高小脑吞咽运动区的 MEP 波幅,且二者之间的差异无统计学意义。而刺激对侧小脑 MEP 波幅无显著改变,分析原因可能是 iTBS 干预的强度和频率不够,因此不能导致兴奋传递到对侧小脑半球,后续研究将深入探讨不同 iTBS 参数对于小脑兴奋性的影响。

表 1 3 组受试者干预前后大脑皮质和小脑 MEP 波幅比较(μV , $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	刺激同侧大脑皮质	刺激对侧大脑皮质	刺激同侧小脑	刺激对侧小脑
对照组					
干预前	14	110.29±26.84	114.57±35.03	181.71±47.22	169.43±37.58
干预后	14	111.14±22.69	115.14±36.80	183.14±47.10	162.57±43.67
非优势侧小脑组					
干预前	15	100.80±21.28	103.73±14.54	180.80±46.55	173.33±36.02
干预后	15	115.47±22.21 ^a	128.00±17.95 ^a	246.93±56.36 ^a	173.07±44.58
优势侧小脑组					
干预前	15	106.67±19.16	104.80±22.33	193.87±47.85	179.73±27.53
干预后	15	107.73±16.59	105.33±21.36	270.67±66.77 ^a	180.27±30.03

注:与组内干预前比较,^a $P<0.05$

表 2 3 组受试者 MEP 波幅与基线相比的百分比变化($\%$, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	刺激同侧大脑皮质	刺激对侧大脑皮质	刺激同侧小脑	刺激对侧小脑
对照组	14	1.92±8.81	0.53±7.83	1.05±8.01	-4.43±10.56
非优势侧小脑组	15	15.77±15.47 ^a	24.06±13.54 ^a	37.46±9.25 ^a	-0.85±8.45
优势侧小脑组	15	3.15±19.75 ^b	1.34±11.01 ^b	39.90±11.23 ^a	0.53±10.01

注:与对照组同指标比较,^a $P<0.05$;与非优势侧小脑组同指标比较,^b $P<0.05$

与非优势侧小脑组 iTBS 对小脑吞咽运动区的影响类似,优势侧小脑组的 iTBS 引起了刺激同侧小脑兴奋性增强,刺激对侧小脑的兴奋性并无显著改变。与本研究预估不同的是,优势侧小脑组 iTBS 并未引起双侧大脑半球吞咽皮质 MEP 波幅的显著改变。由于优势侧小脑半球与非优势侧小脑半球相比,其兴奋性阈值较低,这可能导致在 iTBS 干预时使用的刺激强度相对较低。我们推测该强度虽然兴奋了优势侧小脑组的刺激侧小脑皮质,引起 MEP 波幅升高,但并不足以引起小脑深部核团兴奋,因此不能继续与丘脑及大脑运动区产生联系,进而引起大脑吞咽皮质的易化。本研究探索了 TMS 作用于吞咽优势侧小脑半球与非优势侧小脑半球后的兴奋性差异,对于优势侧小脑半球 iTBS 未引起双侧大脑皮质兴奋的结果尚缺少既往研究支撑,其具体作用机制仍需进一步深入研究。结合以上发现,本研究认为,在静息状态下,优势侧小脑半球在调节大脑皮质与脑干的运动输出、参与前馈与反馈的控制、协调吞咽功能方面起着主导作用。当受到外源性刺激时,“沉默”的非优势侧小脑半球被激活,通过与大脑皮质 M1 区的神经连接,易化双侧大脑吞咽皮质,进而产生可观测到的皮质-延髓兴奋性效应,且刺激非优势侧小脑半球用于兴奋双侧大脑半球吞咽皮质这一潜在通路值得进一步探讨。

本研究还对 iTBS 干预后各个脑区 MEP 波幅的变化进行了比较,结果表明非优势侧小脑组的 iTBS 使双侧大脑吞咽皮质兴奋性升高,而优势侧小脑组和对照组的大脑皮质兴奋性均无显著变化,且 iTBS 干预未能明显改变 3 组受试者刺激对侧小脑的兴奋性。此外,优势侧小脑组和非优势侧小脑组刺激后同侧小脑 MEP 波幅显著高于对照组,且二者之间无明显差异,说明 iTBS 对靶区的兴奋性效应并不受刺激部位的基线兴奋性水平影响。在 MEP 潜伏期这一指标上,本研究并未观察到小脑 iTBS 干预能够对其产生显著影响,这与多项小脑 rTMS 研究结果一致^[26, 28, 35-36]。

本研究存在一定的局限性:①仅记录了干预后即刻的 MEP,未来将延长记录时间,探索 iTBS 调节吞咽功能的长期效应;②样本量较小,今后将开展大样本、多中心的研究来验证结论;③纳入的受试者均为健康人,不能反映小脑 iTBS 对脑卒中患者的治疗效果,后续将考虑以脑卒中患者为研究对象,观察小脑 iTBS 治疗脑卒中后吞咽障碍的临床疗效。

综上所述,本研究采用电生理技术观察了 iTBS 作用于吞咽优势侧小脑半球与非优势侧小脑半球的兴奋性差异,结果表明非优势侧小脑半球 iTBS 可以兴奋靶区小脑和双侧大脑吞咽皮质,且优势侧小脑半球 iTBS 也能够提高同侧小脑兴奋性,这些发现为小脑 iTBS 作

为调节吞咽功能的潜在方法提供了支持性证据。不同侧小脑 iTBS 所兴奋的脑区存在一定差异,联合进行双侧刺激可能存在互补效应。在后续的研究中,我们将验证双侧小脑 iTBS 是否较单侧刺激更能有效调节吞咽效应。

参 考 文 献

- [1] 李超,张梦清,窦祖林,等.中国特定人群吞咽功能障碍的流行病学调查报告[J].中华物理医学与康复杂志,2017,39(12):937-943. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2017.12.014.
- [2] Rofes L, Vilardell N, Clavé P. Post-stroke dysphagia: progress at last [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(4): 278-282. DOI: 10.1111/nmo.12112.
- [3] Langdon PC, Lee AH, Binns CW. Dysphagia in acute ischaemic stroke: severity, recovery and relationship to stroke subtype [J]. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(7): 630-634. DOI: 10.1016/j.jocn.2006.04.009.
- [4] Altman KW, Yu GP, Schaefer SD. Consequence of dysphagia in the hospitalized patient: impact on prognosis and hospital resources [J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2010, 136(8): 784-789. DOI: 10.1001/archoto.2010.129.
- [5] Arnold M, Liesirova K, Broeg-Morvay A, et al. Dysphagia in acute stroke: incidence, burden and impact on clinical outcome [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148424. DOI: 10.1371/journal.pone.0148424.
- [6] Geeganage C, Beavan J, Ellender S, et al. Interventions for dysphagia and nutritional support in acute and subacute stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD000323. DOI: 10.1002/14651858.CD000323.pub2.
- [7] Vose A, Nonnenmacher J, Singer ML, et al. Dysphagia management in acute and sub-acute stroke [J]. *Curr Phys Med Rehabil Rep*, 2014, 2(4): 197-206. DOI: 10.1007/s40141-014-0061-2.
- [8] Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Rothwell JC. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 119(3): 155-161. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01093.x.
- [9] Kim L, Chun MH, Kim BR, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with brain injury and dysphagia [J]. *Ann Rehabil Med*, 2011, 35(6): 765-771. DOI: 10.5535/arm.2011.35.6.765.
- [10] Park E, Kim MS, Chang WH, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysphagia [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(1): 75-82. DOI: 10.1016/j.brs.2016.08.005.
- [11] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex [J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201-206. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- [12] Huang YZ, Rothwell JC, Chen RS, et al. The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(5): 1011-1018. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.08.016.
- [13] 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.
- [14] Lin T, Jiang L, Dou Z, et al. Effects of theta burst stimulation on su-

- prahyoid motor co-rtex excitability in healthy subjects [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(1): 91-98. DOI: 10.1016/j.brs.2016.08.011.
- [15] 李坤彬,吴志远,温小鹏,等.小脑间歇性θ短阵脉冲刺激对小脑卒中吞咽障碍的影响及机制[J].*中华物理医学与康复杂志*, 2021,43(12):1100-1104.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.12.010.
- [16] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(12): 2008-2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
- [17] Hamdy S, Rothwell JC, Brooks DJ, et al. Identification of the cerebral loci processing human swallowing with H2(15)O PET activation [J]. *J Neurophysiol*, 1999, 81(4): 1917-1926. DOI: 10.1152/jn.1999.81.4.1917.
- [18] Mosier K, Bereznyaya I. Parallel cortical networks for volitional control of swallowing in humans[J]. *Exp Brain Res*, 2001, 140(3): 280-289. DOI: 10.1007/s002210100813.
- [19] Rangarathnam B, Kamarunas E, McCullough GH. Role of cerebellum in deglutition and deglutition disorders [J]. *Cerebellum*, 2014, 13(6): 767-776. DOI: 10.1007/s12311-014-0584-1.
- [20] Sasegbon A, Hamdy S. The role of the cerebellum in swallowing[J]. *Dysphagia*, 2023, 38(2): 497-509. DOI: 10.1007/s00455-021-10271-x.
- [21] Jayasekeran V, Rothwell J, Hamdy S. Non-invasive magnetic stimulation of the human cerebellum facilitates cortico-bulbar projections in the swallowing motor system[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2011, 23(9): 831-e341. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2011.01747.x.
- [22] Zhong L, Rao J, Wang J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at different sites for dysphagia after stroke: a randomized, observer-blind clinical trial [J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 625683. DOI: 10.3389/fneur.2021.625683.
- [23] Hamdy S, Aziz Q, Rothwell JC, et al. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease [J]. *Nat Med*, 1996,2(11): 1217-1224. DOI: 10.1038/nm1196-1217.
- [24] Suzuki M, Asada Y, Ito J, et al. Activation of cerebellum and basal ganglia on volitional swallowing detected by functional magnetic resonance imaging [J]. *Dysphagia*, 2003, 18(2): 71-77. DOI: 10.1007/s00455-002-0088-x.
- [25] Rao J, Li F, Zhong L, et al. Bilateral cerebellar intermittent theta burst stimulation combined with swallowing speech therapy for dysphagia after stroke: a randomized, double-blind, sham-controlled, clinical trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2022, 36(7): 437-448. DOI: 10.1177/15459683221092995.
- [26] Vasant DH, Michou E, Mistry S, et al. High-frequency focal repetitive cerebellar stimulation induces prolonged increases in human pharyngeal motor cortex excitability [J]. *J Physiol*, 2015, 593(22): 4963-4977. DOI: 10.1113/jp270817.
- [27] Dong L, Ma W, Wang Q, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation of cerebellar swallowing cortex on brain neural activities: a resting-state fMRI study [J]. *Front Hum Neurosci*, 2022, 16: 802996. DOI: 10.3389/fnhum.2022.802996.
- [28] Sasegbon A, Watanabe M, Simons A, et al. Cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation restores pharyngeal brain activity and swallowing behaviour after disruption by a cortical virtual lesion [J]. *J Physiol*, 2019, 597(9): 2533-2546. DOI: 10.1113/jp277545.
- [29] Roostaei T, Nazeri A, Sahraian MA, et al. The human cerebellum; a review of physiologic neuroanatomy [J]. *Neurol Clin*, 2014, 32(4): 859-869. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.07.013.
- [30] Daskalakis ZJ, Paradiso GO, Christensen BK, et al. Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans [J]. *J Physiol*, 2004, 557(Pt 2): 689-700. DOI: 10.1113/jphysiol.2003.059808.
- [31] Takeuchi N, Oouchida Y, Izumi S. Motor control and neural plasticity through interhemispheric interactions [J]. *Neural Plast*, 2012, 2012: 823285. DOI: 10.1155/2012/823285.
- [32] Zhang XY, Wang JJ, Zhu JN. Cerebellar fastigial nucleus: from anatomic construction to physiological functions [J]. *Cerebellum Ataxias*, 2016, 3: 9. DOI: 10.1186/s40673-016-0047-1.
- [33] Sasegbon A, Hamdy S. The anatomy and physiology of normal and abnormal swallowing in oropharyngeal dysphagia [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2017, 29(11) 13100; DOI: 10.1111/nmo.13100.
- [34] Jean A. Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms [J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(2): 929-969. DOI: 10.1152/physrev.2001.81.2.929.
- [35] Sasegbon A, Smith CJ, Bath P, et al. The effects of unilateral and bilateral cerebellar rTMS on human pharyngeal motor cortical activity and swallowing behavior [J]. *Exp Brain Res*, 2020, 238(7-8): 1719-1733. DOI: 10.1007/s00221-020-05787-x.
- [36] Sasegbon A, Niziolek N, Zhang M, et al. The effects of midline cerebellar rTMS on Human pharyngeal cortical activity in the intact swallowing motor system [J]. *Cerebellum*, 2021, 20(1): 101-115. DOI: 10.1007/s12311-020-01191-x.

(修回日期:2023-04-02)

(本文编辑:凌琛)