

大脑半球间抑制及其调控促进脑卒中后运动功能恢复的研究进展

杨思琪¹ 王继先¹ 谢青^{1,2}

¹上海交通大学医学院附属瑞金医院,上海 200025; ²上海市瑞金康复医院,上海 200023

通信作者:谢青,Email:ruijin_xq@163.com

【摘要】 半球间抑制(IHI)是指一侧大脑半球对另一侧半球产生的抑制作用。IHI 失衡是阻碍脑卒中后运动功能恢复的关键因素。本文结合现有的文献,就 IHI 的检测方法、影响因素以及通过调控 IHI 来促进脑卒中后运动功能恢复的相关技术等研究进展进行综述,以期为 IHI 的基础和临床研究提供参考。

【关键词】 半球间抑制; 脑卒中; 运动; 康复

基金项目: 国家重点研发计划,科技计划项目(2022YFC3602700);国家自然科学基金面上项目(82172529);上海市临床重点专科建设项目(shslczdk02701)

Funding: National Key R&D Program of China(2022YFC3602700); General Project of National Natural Science Foundation of China(82172529); Shanghai Municipal Key Clinical Specialty(shslczdk02701)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.05.018

脑卒中是成人致残的首要因素^[1],即使经过常规康复治疗,仍有 50%~60% 的患者遗留不同程度的运动功能障碍,严重影响其日常生活,亟需深入理解脑卒中后运动功能恢复的神经机制,从而为促进运动功能恢复最优方案的制定提供理论依据。近年来,半球间抑制(interhemispheric inhibition, IHI)模型作为脑卒中后运动功能恢复的重要机制,在脑卒中领域受到广泛关注,IHI 的再平衡被认为是运动功能恢复的关键因素^[2]。本文结合现有的文献,就 IHI 的检测方法、影响因素以及通过调控 IHI 来促进脑卒中后运动功能恢复的相关技术等研究进展进行综述,以期为 IHI 的基础和临床研究提供参考。

IHI 的生理作用和测定方法

IHI 是指一侧大脑半球对另一侧大脑半球的抑制作用。健康人两侧大脑 IHI 通过胼胝体中的神经纤维来进行传递,可使两侧半球间的功能相互平衡^[3]。研究认为,IHI 是通过特定的兴奋性投射神经元和对侧初级运动皮质(primary motor cortex, M1)的抑制性中间神经元形成突触,从而产生半球间的抑制作用^[4]。最近的研究则认为,IHI 是通过调控神经环路的输出来协调两个大脑半球^[5]。

1992 年, Ferbert 等^[6]首次采用成对脉冲经颅磁刺激(paired-pulse transcranial magnetic stimulation, pTMS)检测到 IHI,证明了半球间除了兴奋性的联系之外,还可相互传递抑制性的信息。具体的检测方法为,实验人员向一侧 M1 施加阈上条件刺激(conditioning stimulus, CS),经特定的刺激间隔时间(inter-stimulus intervals, ISIs),向另一侧 M1 施加阈上实验刺激(test stimulus, TS),结果发现,该侧运动诱发电位(motor-evoked potentials, MEP)的波幅比无条件刺激时低,提示其兴奋性被抑制^[3]。在这种检测方法下,IHI 可通过有和无 CS 时所分别采集的 MEP 波幅的比值来进行计算。根据 ISIs 长度的不同,IHI 可分为短潜伏期半球间抑制(short latency interhemispheric inhibi-

tion, S-IHI)和长潜伏期半球间抑制(long latency interhemispheric inhibition, L-IHI)。ISIs 在 6 ms~15 ms 区间为 S-IHI, 40 ms~50 ms 区间为 L-IHI^[3]。除 pTMS 外, IHI 还可通过单脉冲阈上的经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)进行测量。有研究发现, TMS 刺激 M1 可中断同侧持续肌肉收缩引起的肌电活动,该抑制期被称为同侧皮质静息期(ipsilateral silent period, iSP)^[2]。还有研究通过 iSP 的持续时间或 iSP 期间肌电波幅下降的百分比来度量 IHI^[7]。

目前, TMS 是检测 IHI 最常见的方法^[3]。此外,还有其它指标可反映半球间不平衡,例如采用 TMS 与脑电图(electroencephalography, EEG)共同测得的半球间信号传递(interhemispheric signal propagation, ISP)值。ISP 值可反映 TMS 所诱发的激活从被刺激大脑半球向对侧半球的传递情况,有研究显示, ISP 值与采用 TMS 所测得的 IHI 值呈线性相关^[8]。类似地,利用功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)或功能性近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)等技术检测的偏侧化指数(laterality index, LI)则可反映半球间激活的不平衡情况^[9-10]。本课题组认为,这些技术可能为难以经 TMS 诱发出患侧 MEP 的脑卒中患者找到了评估半球间失衡的替代方式。

IHI 失衡是阻碍脑卒中后运动功能恢复的重要因素之一

研究发现,脑卒中后 IHI 会发生失衡^[2,7,11-13]。Murase 等^[11]的研究发现,在运动时,健康组的 IHI 会逆转为促进作用,而脑卒中组健侧对患侧的 M1 仍为抑制作用,且抑制的强度与其较差的运动表现呈正相关。fMRI 研究也得出相似的结论,即脑卒中后健侧对患侧的 IHI 在运动准备期间增加,这将阻碍患侧的运动控制^[12]。由此提出 IHI 模型,即脑卒中后 IHI 的平衡被打破,造成患侧半球的皮质兴奋性降低,对健侧半球的抑制减少,导致健侧半球的兴奋性增加,对患侧半球的抑制增强,从

而阻碍了运动功能的恢复^[2, 7]。一项 meta 分析显示,脑卒中后患侧半球的兴奋性显著降低,但健侧半球的兴奋性与健康对照组相比,差异并无统计学意义($P>0.05$)^[13]。

研究表明,IHI 失衡是阻碍运动功能恢复的重要因素之一^[14-15]。Berenguer^[14]等的研究发现,轻度脑卒中患者与健康受试者两侧半球兴奋性的不对称程度无统计学差异($P>0.05$),而重度脑卒中患者两侧半球兴奋性的不对称程度均显著高于轻度脑卒中患者和健康受试者($P<0.05$),该结果表明,半球间的失衡程度与感觉运动损伤的严重程度相关。Du 等^[15]的研究也发现,患侧 M1 的皮质兴奋性与其运动表现呈正相关,且患手运动时,从健侧到患侧 M1 的抑制性连接与其运动损伤程度呈正相关。上述研究表明,改善患侧 M1 的兴奋性或抑制健侧 M1 的兴奋性不仅可以纠正其异常的运动网络连接和半球间失衡,还可能有助于脑卒中后运动功能的恢复。

脑卒中后 IHI 失衡的影响因素

一、脑卒中中的部位对 IHI 失衡的影响

Borojerdi 等^[16]的研究发现,皮质下脑卒中患者患侧对健侧的 IHI 与健康人相近,而皮质合并皮质下脑卒中中的患者,其患侧对健侧的 IHI 明显减弱。Shimizu 等^[17]的研究也发现,皮质脑卒中经 TMS 刺激患侧 M1 后未出现 iSP,而皮质下脑卒中经 TMS 刺激患侧 M1 后可检测到明显的 iSP。本课题组认为,皮质下脑卒中中的损伤部位一般位于半卵圆中心以下,未造成胼胝体结构损伤,这可能是部分皮质下脑卒中患者 IHI 未出现异常的原因。

Lewis 等^[18]的研究发现,健康受试者一侧拇短展肌(abductor pollicis brevis, APB)收缩时,其对侧对同侧半球的 IHI 较静息态时增强,且对侧半球为优势半球时更强;而脑卒中患者患侧对健侧的 IHI 不受患侧 APB 收缩的影响,但受患侧半球是否为优势半球的影响,即与优势半球脑卒中相比,非优势半球脑卒中后,患侧对健侧的 IHI 增强。

二、脑卒中病程对 IHI 失衡的影响

Takechi 等^[19]的研究发现,亚急性期皮质下脑卒中患者健侧对患侧的 IHI 显著增强,并与其运动功能呈负相关,且 IHI 失衡程度随病程的延长而逐渐减弱,并在脑卒中 1 年后恢复正常。Xu 等^[20]的研究则得出了不同的结论,急性期和亚急性的脑卒中患者,在运动准备时的 IHI 正常,而慢性期脑卒中患者在运动准备时的 IHI 出现异常。该研究认为,半球间失衡并不是运动功能恢复不良的原因,而是恢复过程中的结果。关于不同脑卒中病程对 IHI 的影响,目前尚存在争议,这与不同研究对于 IHI 的测试方案、患者的脑卒中部位和干预手段的不同有关。

三、脑卒中损伤程度对 IHI 失衡的影响

有研究发现,对于轻中度脑卒中患者,损伤越轻,健侧到患侧的 IHI 越弱;而对于中重度患者,损伤越轻,健侧到患侧的 IHI 越强^[2, 21]。2014 年,Di 等^[2]提出了双相平衡-恢复模型,认为结构保留度高,抑制健侧半球有利于脑卒中后运动功能恢复;结构保留度低,患侧皮质脊髓束损伤严重,此时健侧半球具有代偿作用,促进健侧半球反而有利于运动恢复。Lin 等^[21]进一步的研究发现,以上肢 Fugl-Meyer 评估量表(Fugl-Meyer Assessment, FMA)43 分为临界值,在受损程度较轻的患者中,从健侧到患侧 M1 区的 IHI 与上肢运动功能呈负相关;而在受损程度

较高的患者中,健侧到患侧的 IHI 与上肢运动功能呈正相关。以上研究提示,通过促进 IHI 的再平衡来恢复脑卒中后运动功能的治疗手段可能更适用于轻、中度的脑卒中患者。

四、药物对 IHI 的影响

L-IHI 和 iSP 是由 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA) B 受体介导的,而 S-IHI 可能依赖于 GABA-A 受体^[22],因此阻断或激动 GABA 受体将引起 IHI 变化。Hui 等^[23]采用 EEG 测量了健康受试者 12 例在服用巴氯芬、左旋多巴、右美沙芬、利瓦斯汀或安慰剂前、后其运动皮质 ISP 的变化,结果显示,在 GABA-B 受体激动剂巴氯芬的作用下,ISP 显著降低,表明巴氯芬增加了 IHI,而其他神经递质(多巴胺能、乙酰胆碱能和谷氨酸能)药物对 ISP 没有影响。Irlbacher 等^[22]研究进一步表明,巴氯芬对 S-IHI 无显著作用,但可增强 L-IHI;而 GABA-A 受体激动剂咪达唑仑可减弱 L-IHI,但对 S-IHI 没有影响。还有临床研究发现,脑卒中患者服用咪达唑仑可短暂诱发曾经出现的运动功能障碍,该结果提示,L-IHI 的削弱与运动功能障碍存在一定的相关性^[24]。动物研究显示,脑卒中后第一周,使用苯二氮卓反向激动剂(GABA 受体抑制剂)可减少对梗死周围区神经元的持续性抑制,进而显著改善前肢的运动功能^[25]。上述研究提示,进行 IHI 调控时应充分考虑相关药物对 IHI 的影响。

调控 IHI 的相关技术

基于 IHI 模型,增强患侧运动皮质的兴奋性或抑制健侧运动皮质的兴奋性均可有助于纠正大脑半球间失衡,促进脑卒中后的运动恢复^[26]。除经典的无创脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)和有创脑刺激(invasive brain stimulation, IBS)技术外,(brain-computer interface, BCI)、机器人训练、双侧训练、针灸、模仿训练和药物等方法,也可通过调控 IHI 失衡来促进脑卒中后运动功能的恢复。

一、NIBS 调控 IHI 的研究

NIBS 具有安全、无痛、无创和操作简便可靠等优点。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)作为 NIBS 最常用的两种技术,对改善脑卒中后运动功能障碍极具潜力^[27]。

rTMS 利用脉冲磁场作用于大脑,可使皮质神经细胞产生动作电位,从而影响脑内代谢和神经电活动^[28]。一般认为,使用高频 rTMS(≥ 5 Hz)提高患侧 M1 的兴奋性或低频 rTMS(≤ 1 Hz)抑制健侧 M1 的兴奋性均有利于脑卒中后运动功能的恢复^[29],该调控作用被认为与 IHI 的再平衡显著相关。Du 等^[30]在随机对照试验中,高频组应用 10 Hz 的 rTMS 作用于患侧 M1,低频组应用 1 Hz 的 rTMS 作用于健侧 M1,治疗后,这两组上肢运动功能的改善情况均显著优于假刺激组。除了改变局部神经活动外,rTMS 还可通过影响 IHI 来促进运动功能恢复。Avenanti 等^[31]的研究发现,治疗组经 10 次低频 rTMS 治疗后,其健侧 M1 的静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)、患侧的 RMT 及其健侧到患侧的 iSP 相较于假刺激组均显著改善增加,该研究表明,rTMS 可影响两个半球兴奋性,促进 IHI 的再平衡,且 iSP 的变化可以预测运动功能的改善。Takeuchi 等^[28]的研究也发现,经 1 Hz 的 rTMS 干预后,rTMS 组脑卒中患者健侧 M1 的 MEP 波幅和健侧到患侧 iSP 的持续时间均显著

优于假刺激组,且其运动功能的改善与 iSP 持续时间的缩短显著相关。

tDCS 是将不同极性的电极置于头皮表面,透过颅骨刺激神经组织,影响神经元膜电位。阳极 tDCS 可诱导去极化产生兴奋作用,阴极 tDCS 则可诱导超极化产生抑制作用^[32],该调控模式也可促进 IHI 再平衡。Kuo 等^[33]的研究发现,亚急性皮质下脑卒中患者 18 例经双侧 tDCS 刺激后,其患侧 M1 的 MEP 和健侧到患侧 iSP 时间均显著优于假刺激组,该结果表明,双侧 tDCS 不仅可以调节皮质的兴奋性,还可促进脑卒中后 IHI 的平衡。Bolognini 等^[34]的研究则发现,双侧 tDCS 与强制性运动疗法(constraint-induced movement therapy, CIMT)相结合可显著改善慢性期脑卒中患者的上肢运动功能,即治疗后,患者患侧 M1 的 MEP 波幅显著增加,从健侧到患侧半球的 IHI 则显著减弱,且该研究认为,这些神经生理学的变化可能与上肢运动功能的改善相关。

二、IBS 调控 IHI 的研究

IBS 可通过光遗传学方法或植入电极等方式对大脑进行调控,具有针对特定神经元进行精准调控的优势^[3],但与 NIBS 相比,对操作者的要求更高、实施风险更大。目前 IBS 促进脑卒中后运动功能恢复的研究主要集中于动物试验。Cheng 等^[35]应用光遗传学选择性激活脑卒中小鼠患侧 M1 区表达视紫红质通道蛋白 2(channelrhodopsin-2, ChR2)的神经元,结果发现,该方法可促进脑卒中小鼠感觉运动功能的恢复。Barry 等^[36]将电极植入健康大鼠一侧 M1 区,并对其进行低强度的电间歇性 Theta 节律刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS),结果发现,电刺激抑制了对侧 M1 区锥体神经元的兴奋性突触输入,减弱了对侧对植入侧的 IHI。Boddington 等^[37]将电极植入脑卒中后 10 d 大鼠健侧的 M1,然后也进行低强度的 iTBS,结果发现, iTBS 可促进脑卒中后 10 d 大鼠运动功能的恢复,且恢复程度与患侧皮质兴奋性呈正相关。上述研究表明,光和电等侵入式刺激能特异性作用于感兴趣神经元,通过促进半球间交流来提高脑卒中后运动功能恢复。

三、BCI 调控 IHI 的研究

BCI 技术是将大脑信号转换成执行指令来刺激偏瘫肢体,然后将脑神经活动反馈给患者,通过重复的训练达到控制大脑信号,提高神经可塑性的目的^[38]。Yuan 等^[39]的研究发现,脑卒中患者经 20 次 BCI 训练后, FMA 评分、患侧 LI(任务态 fMRI)和感觉运动区半球间的功能连接(静息态 fMRI)较组内治疗前均显著改善。Ramos-Murguialday 等^[40]将重度慢性脑卒中患者 32 例分为 BCI 训练组(试验组)和运动功能训练组(对照组),结果发现,训练后,试验组患侧运动皮质的 LI 值显著增加,且与其上肢功能的改善呈正相关。上述研究表明,BCI 训练可促进脑卒中患者上肢功能的恢复,而 BCI 的治疗机制可能与促进运动相关脑区半球间的交流和功能重组有关。

四、康复机器人训练调控 IHI 的研究

康复机器人可提供高强度、可重复的训练,在对患者进行肢体动作训练时,可刺激其外周神经,传入大脑感觉运动区,通过调控半球间失衡来促进大脑功能的重塑^[32]。Calabrò 等^[41]的研究表明,连续 8 周的手康复机器人训练(Amadeo™ hand training, AHT)可显著改善慢性卒中患者的手功能量表评分,其两半球短潜伏期传入抑制(short-latency afferent inhibition,

SAI)的再平衡程度也优于常规手康复训练(conventional hand training, CHT)。Pellegrino 等^[42]的研究结果也显示,慢性期脑卒中患者 7 例经 12 周的上肢机器人康复训练后,其 FMA 评分和手部运动控制能力较组内治疗前均显著改善,且其运动功能的改善与静息态 EEG 中高频 β 波段中半球间初级感觉皮质(primary sensory area, S1)的调制相关。以上研究结果证明,康复机器人训练有利于促进脑卒中后半球间失衡的恢复,这不仅是因为视觉和运动反馈可以提供更多的感觉输入,也与高强度和可重复性的运动训练可以促进患侧半球的使用依赖性有关。

五、双侧训练调控 IHI 的研究

双侧训练是指两侧肢体于共同时空下执行运动任务的模式^[43]。Stinear 等^[44]慢性脑卒中患者 32 例随机分为对照组和试验组,对照组进行自我指导的患侧上肢运动训练,试验组在此基础上于训练前进行 10~15 min 的主被动双侧启动训练,干预 1 个月后,试验组的上肢功能恢复优于对照组。Stoykov 等^[45]的研究也发现,双侧训练后和 6 周随访时,患侧到健侧 iSP 和肢运动功能较单侧训练显著改善。Cunningham 等^[43]比较了双侧对侧控制型功能性电刺激(contralaterally controlled functional electrical stimulation, CCFES)和单侧周围型神经肌肉电刺激(cyclic neuromuscular electrical stimulation, cNMES)的神经生理学效应,结果发现,与 cNMES 相比,CCFES 治疗后患侧肢体的 iSP 显著减弱,该结果表明,双侧 CCFES 治疗可减轻健侧对患侧大脑半球的抑制,增强患侧皮质的运动输出。上述试验表明,双侧上肢运动训练在改善上肢运动功能的同时,还可促进脑卒中患者两侧大脑 IHI 的正常化。

六、针灸调控 IHI 的研究

针灸作为脑卒中偏瘫的辅助治疗,可以通过针刺相应的穴位来调节中枢神经系统^[46]。Yang 等^[47]的研究发现,针灸治疗后,健康志愿者右侧 M1 的 MEP 显著下降,左侧 M1 的 MEP 显著上升,从右侧到左侧 M1 的 IHI 则显著减弱。Liu 等^[48]采用 2 Hz 电针作用于脑卒中大鼠健侧头皮络却穴和通天穴,结果发现,电针治疗可以改善脑卒中大鼠运动功能,促进了脑卒中后半球间失衡的恢复。以上试验表明,针灸作为中医传统治疗脑卒中的一种有效方法,其中枢机制可能通过调节受试者与受试动物的 IHI 和 M1 的兴奋性来起到治疗作用。

七、其他

此外,运动模仿训练和药物治疗也可通过调节 IHI 来促进脑卒中运动功能恢复。Tian 等^[49]的研究对 29 例健康受试者进行了连续 3 d 随机顺序的解剖模仿训练、镜像模仿训练和非模仿训练,结果表明,镜像模仿训练对 IHI 的影响优于非模仿训练,而解剖模仿训练诱导出的半球间去抑制则显著优于镜像模仿训练和非模仿训练。一项大鼠皮质脑卒中模型的研究发现^[50],在脑卒中后数小时内使用 GABA-A 激动剂蝇蕈醇抑制健侧大脑半球,可显著改善其患侧前肢的运动功能,且健侧半球受抑制的时间与运动功能的改善直接相关。

总结与展望

IHI 失衡是阻碍脑卒中后运动功能恢复的关键因素, IHI 失衡一般可通过 TMS 进行检测,近年来研究显示, EEG、fMRI、fNIRS 等技术也可反映半球间的不平衡,这弥补了脑卒中后 TMS 难以诱发 MEP 的缺陷。

通过恢复 IHI 的平衡来促进运动功能的恢复是脑卒中康复的重要手段,除了经典的 NIBS 和 IBS 外,脑机接口、机器人训练、双侧训练和针灸等也可通过调控 IHI 失衡来改善脑卒中后的运动功能。

目前,调控 IHI 的相关技术的研究样本量较小,且同一研究中往往包含不同病程、不同脑卒中部位、不同损伤程度或不同半球间失衡程度的患者,对其进行相同的康复干预,可能产生不同的治疗效果。未来的研究应考虑影响 IHI 的因素,并根据 IHI 理论进行治疗策略的调整;同时可开展大样本、多中心的系统性研究,进一步明确调控 IHI 的有效方法。另外,尽管近年来提出了的双相平衡-恢复模型,认为结构保留度高的患者更加适用 IHI 模型,但目前关于结构保留度的界定尚不明确,未来仍需更多的研究将 IHI 模型的适用范围加以精准化和个体化,从而最大限度地改善脑卒中患者的运动功能。

参 考 文 献

- [1] Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, et al. Advances and challenges in stroke rehabilitation[J]. Lancet Neurol, 2020, 19(4): 348-360. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6.
- [2] Di Pino G, Pellegri 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. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.162.
- [3] Boddington LJ, Reynolds JNJ. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation[J]. Brain Stimul, 2017, 10(2): 214-222. DOI: 10.1016/j.brs.2017.01.006.
- [4] Turco CV, Fassett HJ, Locke MB, et al. Parallel modulation of interhemispheric inhibition and the size of a cortical hand muscle representation during active contraction[J]. J Neurophysiol, 2019, 122(1): 368-377. DOI: 10.1152/jn.00030.2019.
- [5] Carson RG. Inter-hemispheric inhibition sculpts the output of neural circuits by co-opting the two cerebral hemispheres[J]. J Physiol, 2020, 598(21): 4781-4802. DOI: 10.1113/JP279793.
- [6] Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, et al. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex[J]. J Physiol, 1992, 453: 525-546. DOI: 10.1113/jphysiol.1992.sp019243.
- [7] 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. DOI: 10.3233/RNN-170778.
- [8] Casula EP, Maiella M, Pellicciari MC, et al. Novel TMS-EEG indexes to investigate interhemispheric dynamics in humans[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(1): 70-77. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.09.013.
- [9] Cunningham DA, Machado A, Janini D, et al. Assessment of interhemispheric imbalance using imaging and noninvasive brain stimulation in patients with chronic stroke[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2015, 96(4): S94-103. DOI: 10.1016/j.apmr.2014.07.419.
- [10] Tamashiro H, Kinoshita S, Okamoto T, et al. Effect of baseline brain activity on response to low-frequency rTMS/intensive occupational therapy in poststroke patients with upper limb hemiparesis: a near-infrared spectroscopy study[J]. Int J Neurosci, 2019, 129(4): 337-343. DOI: 10.1080/00207454.2018.1536053.
- [11] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke[J]. Ann Neurol, 2004, 55(3): 400-409. DOI: 10.1002/ana.10848.
- [12] Grefkes C, Fink GR. Reorganization of cerebral networks after stroke: new insights from neuroimaging with connectivity approaches[J]. Brain, 2011, 134(5): 1264-1276. DOI: 10.1093/brain/awr033.
- [13] McDonnell MN, Stinear CM. TMS measures of motor cortex function after stroke: a meta-analysis[J]. Brain Stimul, 2017, 10(4): 721-734. DOI: 10.1016/j.brs.2017.03.008.
- [14] Berenguer-Rocha M, Baltar A, Rocha S, et al. Interhemispheric asymmetry of the motor cortex excitability in stroke: relationship with sensory-motor impairment and injury chronicity[J]. Neurol Sci, 2020, 41(9): 2591-2598. DOI: 10.1007/s10072-020-04350-4.
- [15] Du J, Hu J, Hu J, et al. Aberrances of cortex excitability and connectivity underlying motor deficit in acute stroke[J]. Neural Plast, 2018, 2018: 1318093. DOI: 10.1155/2018/1318093.
- [16] Boroojerdi B, Diefenbach K, Ferbert A. Transcallosal inhibition in cortical and subcortical cerebral vascular lesions[J]. J Neurol Sci, 1996, 144(1-2): 160-170. DOI: 10.1016/s0022-510x(96)00222-5.
- [17] Shimizu T, Hosaki A, Hino T, et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke[J]. Brain, 2002, 125(8): 1896-1907. DOI: 10.1093/brain/awf183.
- [18] Lewis GN, Perreault EJ. Side of lesion influences interhemispheric inhibition in subjects with post-stroke hemiparesis[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(12): 2656-2663. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.027.
- [19] Takechi U, Matsunaga K, Nakanishi R, et al. Longitudinal changes of motor cortical excitability and transcallosal inhibition after subcortical stroke[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(10): 2055-2069. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.01.034.
- [20] Xu J, Branscheidt M, Schambra H, et al. Rethinking interhemispheric imbalance as a target for stroke neurorehabilitation[J]. Ann Neurol, 2019, 85(4): 502-513. DOI: 10.1002/ana.25452.
- [21] Lin YL, Potter-Baker KA, Cunningham DA, et al. Stratifying chronic stroke patients based on the influence of contralesional motor cortices: an inter-hemispheric inhibition study[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(10): 2516-2525. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.06.016.
- [22] Irlbacher K, Brocke J, Mechow JV, et al. Effects of GABA(A) and GABA(B) agonists on interhemispheric inhibition in man[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(2): 308-316. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.09.023.
- [23] Hui J, Zomorodi R, Lioumis P, et al. Pharmacological mechanisms of interhemispheric signal propagation: a TMS-EEG study[J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 45(6): 932-939. DOI: 10.1038/s41386-019-0468-7.
- [24] Lazar RM, Berman MF, Festa JR, et al. GABAergic but not anti-cholinergic agents re-induce clinical deficits after stroke[J]. J Neurol Sci, 2010, 292(1-2): 72-76. DOI: 10.1016/j.jns.2010.01.024.
- [25] Clarkson AN, Huang BS, Macisaac SE, et al. Reducing excessive GABA-mediated tonic inhibition promotes functional recovery after stroke[J]. Nature, 2010, 468(7321): 305-309. DOI: 10.1038/nature09511.
- [26] Yuan X, Yang Y, Cao N, et al. Promotion of poststroke motor-function recovery with repetitive transcranial magnetic stimulation by regulating the interhemispheric imbalance[J]. Brain Sci, 2020, 10(9): 648. DOI: 10.3390/brainsci10090648.
- [27] Stillianesi G, Cavaleri R, Tang CY, et al. Exploring patient perceptions of noninvasive brain stimulation: a systematic review[J]. Neuro-modulation, 2022, 25(4): 487-493. DOI: 10.1111/ner.13461.

- [28] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(12): 2681-2686. DOI: 10.1161/01.STR.0000189658.51972.34.
- [29] Kim W-J, Rosselin C, Amatya B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for management of post-stroke impairments: an overview of systematic reviews[J]. *J Rehabil Med*, 2020, 52(2): jrm00015. DOI: 10.2340/16501977-2637.
- [30] Du J, Yang F, Hu J, et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 21: 101620. DOI: 10.1016/j.nicl.2018.101620.
- [31] Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, et al. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial[J]. *Neurology*, 2012, 78(4): 256-264. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182436558.
- [32] Alia C, Spalletti C, Lai S, et al. Neuroplastic changes following brain ischemia and their contribution to stroke recovery: novel approaches in neurorehabilitation[J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 76. DOI: 10.3389/fncel.2017.00076.
- [33] Kuo IJ, Tang CW, Tsai YA, et al. Neurophysiological signatures of hand motor response to dual-transcranial direct current stimulation in subacute stroke: a TMS and MEG study[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, 17(1): 72. DOI: 10.1186/s12984-020-00706-1.
- [34] Bolognini N, Vallar G, Casati C, et al. Neurophysiological and behavioral effects of tDCS combined with constraint-induced movement therapy in poststroke patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011, 25(9): 819-829. DOI: 10.1177/1545968311411056.
- [35] Cheng MY, Wang EH, Woodson WJ, et al. Optogenetic neuronal stimulation promotes functional recovery after stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111(35): 12913-12918. DOI: 10.1073/pnas.1404109111.
- [36] Barry MD, Boddington LJ, Igelström KM, et al. Utility of intracerebral theta burst electrical stimulation to attenuate interhemispheric inhibition and to promote motor recovery after cortical injury in an animal model[J]. *Exp Neurol*, 2014, 261: 258-66. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.05.023.
- [37] Boddington LJ, Gray JP, Schulz JM, et al. Low-intensity contralesional electrical theta burst stimulation modulates ipsilesional excitability and enhances stroke recovery[J]. *Exp Neurol*, 2020, 323: 113071. DOI: 10.1016/j.expneurol.2019.113071.
- [38] Young BM, Nigogosyan Z, Walton LM, et al. Changes in functional brain organization and behavioral correlations after rehabilitative therapy using a brain-computer interface[J]. *Front Neuroeng*, 2014, 7: 26. DOI: 10.3389/fneng.2014.00026.
- [39] Yuan K, Wang X, Chen C, et al. Interhemispheric functional reorganization and its structural base after bci-guided upper-limb training in chronic stroke[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2020, 28(11): 2525-2536. DOI: 10.1109/TNSRE.2020.3027955.
- [40] Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(1): 100-108. DOI: 10.1002/ana.23879.
- [41] Calabro RS, Accorinti M, Porcari B, et al. Does hand robotic rehabilitation improve motor function by rebalancing interhemispheric connectivity after chronic stroke? Encouraging data from a randomised-clinical-trial[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(5): 767-780. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.02.013.
- [42] Pellegrino G, Tomasevic L, Tombini M, et al. Inter-hemispheric coupling changes associate with motor improvements after robotic stroke rehabilitation[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30(6): 497-510. DOI: 10.3233/RNN-2012-120227.
- [43] Cunningham DA, Knutson JS, Sankarasubramanian V, et al. Bilateral contralaterally controlled functional electrical stimulation reveals new insights into the interhemispheric competition model in chronic stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33(9): 707-717. DOI: 10.1177/1545968319863709.
- [44] Stinear CM, Barber PA, Coxon JP, et al. Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke[J]. *Brain*, 2008, 131(5): 1381-1390. DOI: 10.1093/brain/awn051.
- [45] Stoykov ME, King E, David FJ, et al. Bilateral motor priming for post stroke upper extremity hemiparesis: a randomized pilot study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2020, 38(1): 11-22. DOI: 10.3233/RNN-190943.
- [46] Chavez LM, Huang SS, MacDonald I, et al. Mechanisms of acupuncture therapy in ischemic stroke rehabilitation: a literature review of basic studies[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2270. DOI: 10.3390/ijms18112270.
- [47] Yang Y, Eisner I, Chen S, et al. Neuroplasticity changes on human motor cortex induced by acupuncture therapy: a preliminary study[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 4716792. DOI: 10.1155/2017/4716792.
- [48] Liu CH, Liao WL, Su SY, et al. Electroacupuncture in the contralesional hemisphere improves neurological function involving GABA in ischemia-reperfusion injury rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 5564494. DOI: 10.1155/2021/5564494.
- [49] Tian D, Izumi SI, Suzuki E. Modulation of interhemispheric inhibition between primary motor cortices induced by manual motor imitation: a transcranial magnetic stimulation study[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(2): 266. DOI: 10.3390/brainsci11020266.
- [50] Mansoori BK, Jean-Charles L, Touvykine B, et al. Acute inactivation of the contralesional hemisphere for longer durations improves recovery after cortical injury[J]. *Exp Neurol*, 2014, 254: 18-28. DOI: 10.1016/j.expneurol.2014.01.010.

(修回日期:2023-05-01)

(本文编辑:阮仕衡)