

# Theta 节律刺激的作用机制及其在脑卒中后运动功能康复中的应用

李甲笠, 单春雷

【关键词】 theta 节律刺激; 脑卒中; 运动功能康复

【中图分类号】 R49; R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2019.04.013

早在 30 多年前, Barker 等<sup>[1]</sup>首次报道了经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS), 从此实现了非侵入性地刺激大脑皮质, 诱导皮质兴奋性的瞬时或长时改变的目的。重复性经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)能够引起持续到刺激结束后数分钟至数小时的皮质环路可塑性改变, 很多研究也已证明 rTMS 对脑卒中后的运动功能恢复的促进作用<sup>[2-3]</sup>。Theta 节律刺激(Theta Burst Stimulation, TBS)是 rTMS 的一种最新范式, 具有刺激时间短、刺激脉冲数少、刺激强度低等优势, 并能诱导持久的大脑兴奋性改变, 因而引起了研究者的广泛关注。本文从 TBS 的作用机制及其在脑卒中后运动功能康复中的研究进展方面做一综述。

## 1 TBS 作用机制的研究进展

1.1 TMS 的基本原理 TMS 是无创性脑刺激(Non-invasive Brain Stimulation, NIBS)技术的常见类型, 被广泛用于探索神经生理和大脑可塑性的研究中。TMS 刺激仪的基本原理是电容器向封装于绝缘材料中的金属线圈发出短时的强电流, 这个电流产生的快速波动的磁场可以几乎无衰减地穿过能够感受伤害的组织, 如头皮和脑膜, 并在其下的皮质中产生电流, 引起受刺激区域内的神经元去极化并发放冲动。磁场随距离呈指数衰减, 从而限制了刺激的深度和刺激的范围<sup>[4]</sup>。rTMS 常用于持续地调节皮质活动, 其引起皮质兴奋性变化的机制与长时程增强(Long-term Potentiation, LTP)和长时程抑制(Long-term Depres-

sion, LTD)有关。

1.2 TBS 方案 Theta 节律刺激(Theta Burst Stimulation, TBS)最初由 Huang 等<sup>[5]</sup>提出, 是 rTMS 的一种特殊范式, 最初用于运动皮质的干预。TBS 模拟了清醒状态下行为正常的啮齿动物在探索新环境时海马锥体细胞的放电模式<sup>[6]</sup>。研究显示, 在啮齿动物的运动皮质或海马区域给予以 5Hz 频率(theta 节律)重复的 3~5 个 100Hz 的刺激脉冲, 能够诱发出 LTP 效应<sup>[7]</sup>。另有研究报道, 在啮齿动物和人类的运动或其他自发运动行为期间, 皮质区域出现 theta 振荡<sup>[8]</sup>。有人认为 theta 振荡可以调节人类新皮层的高频 gamma 振荡<sup>[9]</sup>。TBS 方案即模拟了 theta 节律与 gamma 节律的耦合。TBS 与常规 rTMS 的主要区别在于: 短时的刺激(40~190s)即能引起皮质兴奋性的改变, 并且这种改变能持续到刺激结束后至少 20~30min。TBS 的特点是内部频率高、刺激强度低、持续时间短。TBS 的基本参数为: 3 个 50Hz 的脉冲为一丛、每丛以 5Hz 的频率(theta 节律)重复刺激, 刺激强度一般为 80% 活动运动阈值(Active Motor Threshold, AMT)。常见的 TBS 范式有两种: ①间歇性 TBS(intermittent TBS, iTBS): 是以上述参数持续刺激 2s, 停 8s, 总时长 191.84s, 总脉冲数 600 个。iTBS 可诱发 LTP 效应, 提高皮质兴奋性; ②持续性 TBS(continuous TBS, cTBS): 是以上述参数连续刺激, 总时长 40.04s, 总脉冲数 600 个。cTBS 可诱发 LTD 效应, 抑制皮质兴奋性。Huang 等<sup>[5]</sup>的研究显示: iTBS 增加皮质兴奋性的效应达到刺激结束后 20min, cTBS 降低皮质兴奋性的效应则可以达到 60min。

## 1.3 TBS 调节大脑皮质兴奋性的作用机制

1.3.1 TBS 后效应的皮质起源 Lazzaro 等<sup>[10]</sup>在颈部硬膜外隙植入电极, 记录由 TMS 诱发的锥体束中的一系列下行冲动。植入电极记录到的第一个冲动称为直接波(D-波), 反映皮质脊髓轴突的直接激活; 随后的冲动称为间接波(I-波), 反映在运动皮质的神经网

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81874035); 上海市卫计委中西医结合康复诊疗提升项目(ZY(2018~2020)-FWTX-8002); 上海市卫计委加快中医药事业发展三年行动计划项目(ZY(2018~2020)-FWTX-80022018~2020)

收稿日期: 2019-01-09

作者单位: 上海中医药大学康复医学院, 上海 201203; 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院康复医学中心, 上海 200437

作者简介: 李甲笠(1991-), 女, 硕士研究生, 主要从事神经康复研究。

通讯作者: 单春雷, 邮箱 shan cl happy@163.com

络中产生的活动。Lazzaro等发现,cTBS明显降低了产生早期I波的皮质环路的兴奋性,而晚期I波和D-波较少受到影响。这表明cTBS对产生早期I波的中间神经元与中枢神经系统之间的突触有重要影响。iTBS对早期I波无影响,增加了晚期I波的幅度,并持续增强皮质脊髓下行冲动。这表明iTBS主要作用于介导晚期I波产生的神经元。另外,iTBS刺激M1下肢代表区后记录到的I波不仅振幅升高,而且同步性明显增强。因此iTBS的作用可能是由于晚期I波环路的突触传递增强和/或对皮质脊髓细胞爆发性输入的同时增加。

**1.3.2 TBS对谷氨酸受体、 $\gamma$ 氨基丁酸(GABA)受体的影响** Huang等<sup>[11-12]</sup>提出,TBS对神经系统环路的后效应与谷氨酸受体(Glu-R)、N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA-R)、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体(AMPA-R)的活性调节有关,与在LTP和LTD中观察到的变化类似。LTP和LTD产生的离子机制为:Glu与NMDA-R结合, $\text{mg}^{2+}$ 门控离子通道打开, $\text{Ga}^{2+}$ 内流。 $\text{Ga}^{2+}$ 的迅速大幅增加增强了与羧基的结合能力,而缓慢小幅增加则增强了与氨基的结合能力。如果 $\text{Ga}^{2+}$ 与羧基结合,则触发钙-钙调蛋白依赖性激酶的激活,继而使AMPA-R磷酸化,从而增加 $\text{Na}^{+}$ 的通透性,并增加突触后膜受体的数量,最终导致LTP。如果 $\text{Ga}^{2+}$ 与氨基结合,则触发磷酸酶途径的激活,从而去除APMA-R中的磷酸基团并降低 $\text{Na}^{+}$ 的通透性,减少突触后膜受体的数量,最终导致LTD<sup>[13]</sup>。Huang等<sup>[11]</sup>的研究显示,美金刚(NMDA-R拮抗剂)能够阻断cTBS与iTBS的后效应,而安慰剂组没有显示出明显的效果,证明iTBS和cTBS的后效应至少部分依赖于NMDA-R活性。还有一种假说认为TBS的靶标不仅在兴奋性网络,也在抑制性网络。有研究者认为,TBS的theta节律可能降低抑制性输入的作用,并通过促进更强的NMDA-R反应来促进LTP<sup>[14]</sup>。

**1.3.3 TBS对基因表达和蛋白水平的影响** 早有一些研究显示,rTMS发挥作用可能的神经生物学机制是调节某些基因的表达,如脑源性神经营养因子(BDNF)或c-fos<sup>[15-16]</sup>。BDNF是神经营养因子家族中分布最广泛的一种蛋白质,参与皮质神经元的突触可塑性、神经发生、运动神经元的存活、运动技能学习中的可塑性反应,以及某些神经精神疾病的发病机制。研究观察到rTMS干预后血清BDNF浓度升高,且这种升高出现于rTMS刺激结束后数分钟,并不是即刻出现,证明这种BDNF的升高是由rTMS诱导的蛋白表达引起的,而不是急性释放<sup>[17]</sup>。zif268和c-fos都与早期LTP(<1h)的诱导有关。一项研究分析了iTBS、

1Hz与10Hz rTMS作用于数个皮质区域对大鼠大脑中zif268和c-fos表达水平的影响<sup>[18]</sup>。结果显示1Hz与10Hz rTMS能够增强运动皮质以及其他皮质区域的c-fos蛋白表达,但iTBS没有这种效应。iTBS刺激后几乎所有皮质区域中的zif268表达均升高,而10Hz rTMS仅在M1和感觉皮层中有这种效应。Mix等<sup>[19]</sup>发现iTBS干预后,啮齿动物的两种钙结合蛋白表达均降低,表明钙结合蛋白的降低可能导致GABA能活性降低,因此促进了iTBS后的LTP样效应。

**1.3.4 TBS对皮质兴奋性的调节** 以单脉冲TMS诱发的MEP振幅为指标,作用于一侧半球M1的cTBS能够使对侧半球M1的MEP振幅升高,而iTBS则产生相反的作用<sup>[20]</sup>。结合目前普遍认为的半球间竞争抑制模型,cTBS降低了刺激侧半球的兴奋性,从而使刺激侧半球对非刺激侧半球的抑制减弱,间接提高了非刺激侧半球的兴奋性,iTBS的作用则正好相反<sup>[21]</sup>。有研究将TBS应用于包括Brodmann 5区(BA5)在内的高级体感区<sup>[22]</sup>,发现cTBS后MEP升高,提示BA5可能对同侧和对侧M1的兴奋性也有很强的调节作用。

## 2 TBS在脑卒中后运动功能康复中的应用

脑卒中发生后,神经网络活动处于紊乱状态,如何在这种情况下有效地利用突触可塑性以改善脑功能,是目前研究的热点。一些研究是基于简单的半球间失衡概念,即患侧半球兴奋性降低与健侧半球兴奋性增加,同时健侧半球对患侧半球过度抑制。但脑损伤后的功能变化十分复杂,不能用一个简单概念来概括。替代模型是指未受损脑区代偿受损功能的现象,如受损半球的非初级运动皮质可以代偿受损皮质下行通路的功能控制。Di等<sup>[23]</sup>提出,高度受损患者的结构保留度较低,这时替代模型可以更好地解释损伤后恢复的机制;随着损伤程度的降低,结构保留度增加,这时虽然不能排除替代模型的效应,但半球间失衡起到了重要作用。NIBS技术治疗脑卒中后运动障碍的机制应该综合考虑,得到更全面的解释。

**2.1 iTBS的应用** 已有较多研究显示,将iTBS应用于脑卒中患者的患侧大脑半球可以提高运动功能恢复。一项随机对照试验对慢性皮质下卒中患者的患侧运动皮层进行iTBS治疗,与假对照组相比,iTBS组的上肢功能在治疗后1个月得到明显改善<sup>[24]</sup>。Diekhoff等<sup>[25]</sup>的研究显示,iTBS应用于患侧M1显著增加了患侧M1的兴奋性,同时观察到了健侧半球M1兴奋性的下降。他们还指出iTBS的个体敏感性受到患侧半球运动网络连接的个体间差异的影响。Volz

等<sup>[26]</sup>对 26 例发生缺血性脑卒中 2 周内的患者进行了连续 5d 的 iTBS 治疗,在对患侧 M1 施以 iTBS 治疗后立即进行 45min 以手部运动功能为重点的标准化康复治疗。结果显示,与假对照组相比 iTBS 治疗后的握力恢复较基线明显提高,并且在卒中发生后 3 个月的随访中,iTBS 组的握力明显高于对照组(85% vs. 63%),同时 iTBS 组也表现出更好的运动网络连接。作者认为,iTBS 作用于患侧 M1 可以有效地预防卒中后的脑网络退化。Di Lazzaro 等<sup>[27]</sup>用 MEP 作为评估手段,证明 iTBS 作用于患侧半球 M1 手部代表区以及 cTBS 作用于健侧半球 M1 手部代表区,对脑卒中急性期患者的患侧运动皮层均表现出了促进作用。

**2.2 cTBS 的应用** Talelli 等<sup>[28]</sup>研究了 TBS 对脑卒中后运动功能康复的影响,也是首次研究了 cTBS 对慢性卒中患者健侧半球的影响。结果证实了 TBS 的安全性,iTBS 作用于患侧大脑可以短暂地改善患手的运动功能,但 cTBS 没有对患手运动功能表现出积极效果。作者推测可能是因为 cTBS 的刺激强度(80% AMT)低于影响经胼胝体通路的阈值。在另一项研究中,cTBS 作用于健侧 M1 后,虽然患侧 M1 兴奋性下降,但行为学指标反而恶化<sup>[29]</sup>。一项对 41 例慢性卒中患者的进一步对照研究显示<sup>[30]</sup>,cTBS 作用于健侧半球,在 9HPT,Jebsen 手功能测试等结果评估中与对照组没有明显差异。但也有研究显示,慢性卒中患者经过一次健侧 cTBS 治疗后,手运动的灵活性得到改善<sup>[31]</sup>。有研究者认为,在脑卒中运动障碍的康复治疗中不推荐在健侧半球应用 cTBS 作为治疗手段<sup>[32]</sup>。对 cTBS 应用于健侧半球治疗脑卒中后上肢运动障碍的研究,从以上这些高异质性的结果难以得出明确的结论。

### 3 TBS 的局限性

与 rTMS 相比,TBS 的优势主要在于刺激强度低、脉冲数少、治疗时间短<sup>[33]</sup>。但 TBS 也存在缺点。目前 cTBS 的作用存在争议,且研究数目不足,研究的异质性较大,尚不能得出一致的结论。关于最佳刺激参数,目前也没有共识,在一些研究中,研究者改变了 TBS 方案中的脉冲数、刺激强度、电流方向等参数。虽然已有大量研究报道了 iTBS 的兴奋性作用和对脑卒中后上肢运动恢复的促进作用,但仍有一些研究显示个体对 iTBS 的响应存在显著的差异。Virginia 等<sup>[34]</sup>对 28 名健康受试者进行了 3 种兴奋性 NIBS 范式(阳极经颅直流电刺激(a-tDCS)、成对关联刺激(PAS25)、iTBS)的研究。结果显示,在干预后即刻、1 天后、1 周后,各组受试者的运动学习和皮质兴奋性均

无一致的显著差异。作者分析这种结果出现的可能原因包括样本量过小、研究采用了离线设计、测量指标单一等。Virginia 等<sup>[35]</sup>后来又对 56 名健康受试者进行了 a-tDCS、PAS25、iTBS 的研究。结果显示只有 39%、45% 和 43% 的受试者分别对 PAS25、a-tDCS 和 iTBS 做出了预期的响应。作者认为,对不同 NIBS 方案均存在高度的个体间差异,在该研究领域中,解决这种个体间差异是不可忽视的一个关键问题。目前已有的一些研究者针对上述这种个体差异进行了研究。研究显示 BDNF 单核苷酸多态性(SNP) Val66Met 基因型在情景记忆中有着重要作用。这种 BDNF 的基因多态性对个体的 NIBS 差异性响应有着重要的意义。Cheeran 等<sup>[36]</sup>研究了 BDNF Val66 SNP 的影响。在 Val/Val 纯合子的个体( $n=9$ )中,cTBS 后 MEP 显著降低,iTBS 后 MEP 显著升高,而在携带 1~2 个 Met 等位基因的个体中( $n=9$ )则没有这种显著变化。Antal 等<sup>[37]</sup>报道,iTBS 只能在携带 Val66Val 等位基因的受试者中诱导出 LTP 样可塑性,而不能在携带 Val66Met 等位基因的受试者中诱导出 LTP。但是 Mastroeni 等<sup>[38]</sup>研究 Val66Met 基因型对 cTBS 和 iTBS 个体响应的影响,却并未发现 BDNF 基因型的显著影响。

虽然 TBS 在个体间的响应存在相当大的差异,但在个体内的变化要小的多。Hinder 等<sup>[39]</sup>对 30 名健康受试者进行 cTBS 的干预,结果显示个体间差异达到 41.4%,而个体内差异为 12.6%。许多因素可能导致个体内差异,如激素水平、每次试验在一天中的时间、研究开始前的大脑活动水平等。如 Clow 等<sup>[40]</sup>报道,皮质醇分泌的昼夜节律能够影响 cTBS 诱发的神经可塑性反应,在清晨皮质醇水平高峰时,对 cTBS 的响应高于一天中的其他时间。

### 4 小结

相比 rTMS,TBS 有着刺激时间短、刺激强度低、脉冲数少等独特的优势,是一种极具潜力的 NIBS 技术。但 TBS 的作用机制目前尚不完全明了,需要更多的研究发掘其潜在机制。目前已有的研究显示 TBS 的作用机制主要与兴奋性和抑制性神经递质、基因表达和蛋白水平等相关。研究结果支持 iTBS 能够促进脑卒中后上肢运动功能的恢复,并促进两大半球的功能重新平衡。而关于 cTBS 的作用目前仍存在争议,已有研究异质性较大,且研究数目不足,没有足够的证据支持 cTBS 对脑卒中后运动障碍的康复有效。综上,TBS 对脑卒中后运动障碍康复的机制需要更多的研究来验证。与其他 NIBS 技术一样,TBS 的作用

存在较为明显的个体间差异,且原因尚不完全明了,需要更多的研究来探索。在今后的临床应用和研究中,应当关注样本量计算的意义和样本富集的显著效果,以尽可能减少个体间差异带来的不利影响,提高研究质量。

### 【参考文献】

- [1] Barker A T, Jalinous R I, Freeston I L. Noninvasive Magnetic Stimulation of the Human Motor Cortex[J]. *The Lancet*, 1985, 1(8437):1106-1107.
- [2] 沈滢,单春雷,殷稚飞. 不同频率重复经颅磁刺激对脑梗死患者上肢功能的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(11):1055-1058.
- [3] 沈滢,单春雷,殷稚飞,等. 重复经颅磁刺激在脑卒中后运动功能康复中的应用[J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(12):1162-1166.
- [4] Cohen L G, Roth B J, Nilsson J, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990, 75(4):350-357.
- [5] Huang Y Z, Edwards M J, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005, 45(2):201-206.
- [6] Hill A J. First occurrence of hippocampal spatial firing in a new environment. [J]. *Experimental Neurology*, 1978, 62(2):282-297.
- [7] Hess G, Aizenman C D, Donoghue J P. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. [J]. *Journal of Neurophysiology*, 1996, 75(5):1765-1770.
- [8] Kahana M J. The cognitive correlates of human brain oscillations. [J]. *Journal of Neuroscience the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 2006, 26(6):1669-1675.
- [9] Lisman J E. Storage of  $7 \pm 2$  Short-Term Memories in Oscillatory Subcycles[J]. *Science*, 1995, 267(5203):1512-1515.
- [10] Di Lazzaro V, Rothwell J. Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex[J]. *Journal of Physiology*, 2014, 592(19):4115-4128.
- [11] Huang Y, Chen R J, Wen H. The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2007, 118(5):1028-1032.
- [12] Li C T, Huang Y Z, Bai Y M, et al. Critical role of glutamatergic and GABAergic neurotransmission in the central mechanisms of theta-burst stimulation[J]. *Human Brain Mapping*, 2019, 1(1):1-9.
- [13] Malenka R C, Bear M F. LTP and LTD: an embarrassment of riches. [J]. *Neuron*, 2004, 44(1):5-21.
- [14] Thickbroom G W. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models[J]. *Experimental Brain Research*, 2007, 180(4):583-593.
- [15] Müller M B, Toschi N, Kresse A E, et al. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. [J]. *Neuropsychopharmacology Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(2):205-211.
- [16] Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus[J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2000, 76(2):355-362.
- [17] Lang U E, Hellweg R, Gallinat J, et al. Acute prefrontal cortex transcranial magnetic stimulation in healthy volunteers: No effects on brain-derived neurotrophic factor (BDNF) concentrations in serum[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2008, 107(1-3):255-258.
- [18] Aydin-Abidin S, Trippe J, Funke K, et al. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain. [J]. *Experimental Brain Research*, 2008, 188(2):249-261.
- [19] Mix A, Benali A, Eysel U, et al. The effect of chronic transcranial magnetic theta burst stimulation on an associative tactile learning task in the rat[J]. *Brain Stimulation*, 2007, 1(3):282-282.
- [20] Alfonso P, Kralik M, Pileckyte I, et al. Similar effect of intermittent theta burst and sham stimulation on corticospinal excitability: A 5-day repeated sessions study[J]. *The European Journal of Neuroscience*, 2018, 48(4):1990-2000.
- [21] Lazzaro V D, Pilato F, Dileone M, et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *The Journal of Physiology*, 2008, 586(16):3871-3879.
- [22] Jacobs M F, Tsang P, Lee K G H, et al. 30 Hz Theta-burst Stimulation Over Primary Somatosensory Cortex Modulates Corticospinal Output to the Hand[J]. *Brain Stimulation*, 2014, 7(2):269-274.
- [23] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2014, 10(10):597-608.
- [24] Ackerley S J, Byblow W D, Barber P A, et al. Primed Physical Therapy Enhances Recovery of Upper Limb Function in Chronic Stroke Patients. [J]. *Neurorehabilitation & Neural Repair*, 2015, 30(4):339-347.
- [25] Diekhoff-Krebs S, Pool E M, Sarfeld A S, et al. Interindividual differences in motor network connectivity and behavioral response to iTBS in stroke patients[J]. *Neuroimage Clinical*, 2017, 15(5):559-571.
- [26] Volz L J, Rehme A K, Michely J, et al. Shaping Early Reorganization of Neural Networks Promotes Motor Function after Stroke [J]. *Cerebral Cortex*, 2016, 26(6):2882-2894.
- [27] Di L V, Pilato F, Dileone M, et al. Modulating cortical excitability in acute stroke: a repetitive TMS study[J]. *Clinical Neurophysiology Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 2008, 119(3):715-720.
- [28] Talelli P, Greenwood R J, Rothwell J C. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chro-

- nic stroke ☆[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2007, 118(2):333-350.
- [29] Ackerley S J, Stinear C M, Barber P A, et al. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke. [J]. *Stroke*, 2010, 41(7):1568-1572.
- [30] Talelli P, Wallace A, Dileone M, et al. Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(8):976-987.
- [31] Meehan S K, Dao E, Lindsell M A, et al. Continuous theta burst stimulation over the contralesional sensory and motor cortex enhances motor learning post-stroke [J]. *Neuroscience Letters*, 2011, 500(1):26-33.
- [32] Lefaucheur J P. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Neurophysiologie Clinique-clinical Neurophysiology*, 2006, 36(3):105-115.
- [33] 孟莹, 马跃文. 重复经颅磁刺激及 Theta 节律刺激在卒中后运动功能康复中的研究进展[J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(4):438-442.
- [34] Lopez-Alonso V, Liew S L, Olmo M F D, et al. A Preliminary Comparison of Motor Learning Across Different Non-invasive Brain Stimulation Paradigms Shows No Consistent Modulations [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2018, 12(5):610-616.
- [35] Virginia López-Alonso, Cheeran B, Rio-Rodriguez D, et al. Inter-individual Variability in Response to Non-invasive Brain Stimulation Paradigms[J]. *Brain Stimulation*, 2014, 7(3):272-280.
- [36] 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]. *Journal of Physiology*, 2008, 586(23):5717-5725.
- [37] Antal A, Chaieb L, Moliadze V, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans[J]. *Brain Stimulation*, 2010, 3(4):230-237.
- [38] Claudia M, Ole B T, Vincenzo R, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor – A Major Player in Stimulation-Induced Homeostatic Metaplasticity of Human Motor Cortex [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(2):579-587.
- [39] Hinder M R, Goss E L, Fujiyama H, et al. Inter- and Intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery. [J]. *Brain Stimulation*, 2014, 7(3):365-371.
- [40] Clow A, Law R, Evans P, et al. Day differences in the cortisol awakening response predict day differences in synaptic plasticity in the brain[J]. *Stress*, 2014, 17(3):219-223.
- [41] 陆操, 金丹丹, 傅晓倩. 低频重复经颅磁刺激联合小组模式康复训练对脑卒中偏瘫患者上肢及手功能的影响[J]. *中国康复*, 2018, 33(5):369-372.
- [42] 尤琪, 方征宇, 谢凌峰. 重复经颅磁刺激联合康复训练治疗脑梗死偏瘫的临床研究[J]. *中国康复*, 2015(3):164-166.

## • 外刊拾粹 •

### 心力衰竭患者的分级运动训练

在心脏康复后,能继续遵循指南处方治疗的慢性心力衰竭(CHF)患者不到50%。本研究将讨论逐渐增加运动量是否有助于提高CHF患者的依从性。60名荷兰CHF患者接受了个性化的渐进式运动训练(GET)。在GET组中,有氧运动的训练时间每隔一周递增一次而运动强度不变。抗阻训练包含8个使用阻力带的运动。指导采用从住院到基于家庭逐步降低的训练方式。分别在训练前、训练后3个月、6个月以及12个月时,对所有GET组患者进行心肺运动测试。对照组纳入117名来自同一诊所接受常规门诊护理的CHF患者。与训练前相比,训练后3个月、6个月以及12个月的VO<sub>2</sub>峰值均有显著改善(分别为+1.1 mL/min/kg, +2.9 mL/min/kg和+2.6 mL/min/kg)。在8年的随访中,GET组患者的死亡率为38.3%,而对照组患者的死亡率为53.8%。结论:研究表明,低强度、逐渐增加运动量的高频率运动治疗有助于长期健康,提高患者的生存率。

Snoek, Johan A, et al. ImPact of a Graded Exercise Program on VO<sub>2</sub> Peak and Survival in Heart Failure Patients. *Med Sci Sports Exerc*. 2018, November; 50(11): 2185-2191.

中文翻译 由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织

本期由四川大学华西医院 何成奇教授主译编