

不同范式重复性经颅磁刺激的作用机制及改善脑卒中后运动功能的研究进展

朱萍,钟燕彪,徐曙天,单春雷

【关键词】 脑卒中;运动功能障碍;重复性经颅磁刺激;Theta节律爆发式刺激;成对关联刺激

【中图分类号】 R49;R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2019.11.012

1 前言

脑卒中发生率高,是我国第一致残性疾病^[1],大约1/2~2/3的患者遗留有运动功能障碍^[2]。这不仅大大降低了脑卒中患者的生活质量,也给其家庭及社会带来巨大负担。因此,脑卒中后运动功能康复对于患者、家属以及社会都具有重要的意义。

传统的针对脑卒中后运动功能障碍的康复方法主要是通过重复的肢体功能训练来间接影响脑重塑,然而这些方法在治疗过程中常常遇到疗效瓶颈。神经调控技术能够直接调控大脑活动和神经环路重塑来促进脑卒中患者运动功能改善,逐渐成为康复领域研究的热点并在临床上得到越来越广泛的应用。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是Barker等^[3]在1985年公开发表的神经电生理技术,其通过变化的磁场诱导大脑皮质产生感应电流来直接调节神经元的活动、促进脑功能网络的重塑。本文针对不同范式的TMS在脑卒中后运动功能障碍康复中的作用机制及其研究进展综述如下。

2 不同模式 TMS 的作用机制

TMS是将刺激线圈以一定角度放在受试者皮质功能区对应的头颅外部空间位置,并利用脉冲电流使线圈产生变化的磁场,以此在大脑皮质产生感应电流,从而改变神经元膜电位,可引发目标肌肉的动作电位即运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)的技

术^[3]。目前在临床上常用的以治疗性干预为目的的TMS刺激范式有重复性经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、Theta节律爆发式刺激(theta burst stimulation, TBS)、成对关联刺激(paired associative stimulation, PAS),其作用机制分别如下。

2.1 rTMS的作用机制 rTMS是在保持刺激强度不变的基础上,在选定的皮质部位给予重复、连续、有规律的TMS脉冲刺激。根据刺激频率的不同,rTMS分为低频rTMS($\leq 1\text{Hz}$)和低频rTMS($> 1\text{Hz}$)2种,临床上通常采用1~20 Hz之间的刺激频率^[4]。目前rTMS对脑卒中后运动功能障碍的确切作用机制仍不明确,但是大量研究结果提示,其效应可能与以下因素有关。

2.1.1 大脑神经可塑性 突触连接和各种结构兴奋性的改变以及相关的运动适应被认为可能反映了脑卒中患者神经可塑性的主要变化^[5]。rTMS可在刺激的局部调节大脑皮质的兴奋性,并可产生突触间作用使其在远端同样产生治疗作用^[6]。有研究发现低频rTMS可以降低MEP的幅值,而高频rTMS的作用则相反^[7]。rTMS作用于M1后可以改变病灶周围、远隔区和未受累半球的突触连接及突触后细胞内的钙离子浓度,调控M1的长时程抑制(long-term depression, LTD)或长时程增强(long-term potentiation, LTP)转换,从而诱导运动皮质兴奋性的变化,从中枢神经系统的水平改善运动控制^[8-9]。

2.1.2 利用半球间抑制效应双向调节大脑的兴奋性^[1] 在健康人群中,大脑两侧半球之间存在着一种皮质兴奋性的平衡,两侧运动皮质兴奋性会保持在一定范围以内,从而维持正常的运动功能。而在脑卒中发生后,其中一侧的皮质受损,这种平衡会被打破。通常未受损侧半球M1会表现出过高的兴奋性,而受损侧半球M1则表现出兴奋性的降低^[10]。研究显示健侧半球M1对受损半球M1表现出异常增高的半球

基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(81874035);上海市卫生健康委中西医结合康复诊疗提升项目(ZY(2018-2020)-FWTX-8002, 2018-2020);上海市卫生健康委加快中医药事业发展三年行动计划项目(ZY(2018-2020)-CCCX-2001-06, 2018-2020);上海市卫生健康委加快中医药事业发展三年行动计划项目(ZY(2018-2020)-CCCX-2004-05, 2018-2020)

收稿日期:2019-07-10

作者单位:上海中医药大学,上海 201203

作者简介:朱萍(1990-),女,在职硕士研究生,助理研究员,主要从事脑功能方面的研究。

通讯作者:单春雷,shanlchappy@163.com

间抑制(interhemispheric inhibition, IHI)可能是脑卒中后运动障碍的原因之一^[11]。低频 rTMS 作用于健侧大脑降低其运动皮质异常增高的兴奋性,从而减少其对受累侧半球运动皮质的抑制作用;而高频 rTMS 作用于患侧大脑,提高受损半球运动皮质兴奋性^[12],尽可能地恢复两侧大脑半球间原有的交互性抑制平衡^[13],通过双向调节大脑的兴奋性来促进皮质功能修复、重组^[14],从而达到功能康复的目的。

2.1.3 rTMS 调控脑内相关的物理或化学变化 大脑内皮质结构复杂,rTMS 作用于不同的皮质区可以引起大脑内血流量、激素、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)水平等方面的变化。高频 rTMS 可以增加刺激侧大脑前动脉及大脑中动脉的血流速度^[15],而低频 rTMS 可在降低被刺激侧脑区血流量的同时提高对侧相应脑区血流量^[16]。大脑血流量的改变可以调节脑细胞内葡萄糖的代谢水平,从而减少神经元凋亡的发生^[17]。此外,低频 rTMS 刺激健侧半球可以抑制其 BDNF 的产生,从而改变相应脑电基础活动频率和共振频率,调节大脑功能^[18]。

2.2 TBS 的作用机制 TBS 是 TMS 的一种特殊刺激范式,是在 rTMS 的基础上加入了丛状节律式刺激,在 2005 年以后被广泛应用于脑卒中康复^[19]。常见的 TBS 主要分为连续性 TBS (continuous theta burst stimulation, cTBS) 和间歇性 TBS (intermittent theta burst stimulation, iTBS) 2 种。由 200 个连续脉冲串组成,每串有 3 个脉冲,共计 600 个刺激脉冲。持续 40s 没有间隔的 TBS 被称为 cTBS^[20],也叫“持续 Theta 短阵脉冲刺激”。同样也是 600 个刺激脉冲,但是每刺激 2s 便停止 8s 的 TBS,则被称为 iTBS,也叫“间歇性 Theta 短阵脉冲刺激”。iTBS 与 cTBS 均可影响大脑功能重组过程,根据已有的神经生理学研究显示,其调控机制可能包括以下两方面。

2.2.1 双向调控大脑皮质兴奋性 LTP 和 LTD 的发生依赖于内流的钙离子浓度,且这两种过程会在受到刺激后同时产生^[21]。cTBS 可以使脑内的钙离子浓度升高,当 Ca^{+} 浓度大于 $5\mu\text{mol/L}$ 时发生 Ca MKII 蛋白磷酸化^[22],诱发 LTD 效应,抑制皮质兴奋性;而 iTBS 导致细胞内钙离子浓度并不明显升高,诱发 LTP 效应,提高皮质兴奋性^[23]。有部分研究认为 TBS 还能够通过远隔效应来兴奋或抑制对侧运动皮质的兴奋性^[24],从而双向调控大脑皮质的功能,能够有效地降低半球间失衡带来的影响^[25]。

2.2.2 对基因表达和蛋白水平的影响 有动物研究发现,TBS 极大减少了谷氨酸脱羧酶(glutamic acid

decarboxylase, GAD67)、小白蛋白、钙结合蛋白表达,提示抑制性神经元的活性降低^[26-27]。但这些研究结果都显示 iTBS 比 cTBS 的作用效果更明显,因为仅在 iTBS 干预后发现即刻早期基因产物 c-Fos 和 zif268 的表达增加及 GAD67 和 PV 表达减少。这可能是由于 iTBS 作用于胼胝体附近,且主要激活皮质锥体细胞但较少激活皮质下神经元,抑制降低故而增加了皮质活性^[28]。另有一项研究分析了 iTBS、1Hz 或 10Hz 的 rTMS 分别作用于数个皮质区对大鼠大脑中两种即刻早期基因蛋白 zif268 和 c-fos 表达水平的影响,其结果显示在 iTBS 干预后几乎所有皮质区中的 zif268 表达均有升高,而 rTMS 只有在 10Hz 刺激才在 M1 区和感觉皮质中发现有这种效应^[29]。这些基因表达和蛋白水平的改变都可以影响到脑内突触连接的改变,促进大脑相关功能的恢复。

2.3 PAS 的作用机制 PAS 是为了增强 TMS 的效果,把主要作用于中枢神经系统的 TMS 和作用在周围神经系统的电刺激按一定时间间隔结合的一种刺激方案,旨在诱导运动系统兴奋性的持久变化^[30]。PAS 一般在施加于肢体对侧 M1 的 TMS 单脉冲刺激之前,采用外周感觉刺激的重复配对,将传入感觉输入与同侧 M1 活动相整合^[31]。PAS 诱导突触可塑性的一个关键因素在于 PNS 和 TMS 之间的刺激间隔(inter-stimulus interval, ISI),一定时间的刺激间隔会出现类似 LTP 效应的 MEP 幅值升高,产生持久的运动皮质兴奋性增强^[32]。相反,对于较短的 ISI,观察到 MEP 幅值降低。研究显示当 ISI 为 25ms (PAS 25) 时, PAS 作用于健康人及脑卒中患者时,均可诱导产生 LTP 效应;当 ISI 为 10ms (PAS 10) 时则产生 LTD 效应^[33],从而调节大脑皮质兴奋性。在动物实验中^[34],在 ISI 为 5ms 的 PAS 干预后便可以观察到大鼠的运动皮质 MEP 幅值显著下降,而在 ISI 为 15ms 的 PAS 干预后 MEP 幅值则显著增加,并且在此实验中单独 TMS 或 PNS 没有显示出显著效果。有研究表明, PAS 对皮质兴奋性的促进作用可以用 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl D aspartate receptor, NMDA-r)拮抗剂来阻断^[35-36],因此 NMDA-r 可能通过一系列的生化反应激活钙-钙调蛋白依赖性激酶,最终导致 LTP 产生。然而也不能排除通过抑制表达的 γ -氨基丁酸受体的分布^[37],并允许更强的 NMDA-r 反应来促进 LTP。毫无疑问,健康人接受 TMS 和/或外周刺激都会诱发皮质兴奋性的可塑性变化。通过将 rTMS 与运动点处肌肉传入的电刺激配对,确实可以在人感觉运动皮质中诱导出输出环路兴奋性的持久变化。但最近也有研究猜测, PAS 所诱导的脑卒中后皮质兴奋性的增加

可能并不是因为皮质内抑制或促进的改变,而是通过从丘脑到初级躯体感觉(S1)和运动皮质的投射改变了丘脑与皮质之间的连接,是皮质下发生的变化所引起^[38]。然而这个猜想还有待更多的研究去证实。

3 不同范式 TMS 改善脑卒中后运动功能的应用进展

TMS除了作为评估工具以外,在国内也逐渐被广泛应用于脑卒中康复治疗。从最初低频或高频的 rTMS 作用于单侧的大脑半球,到健侧半球低频 rTMS 联合患侧半球高频 rTMS,再到 rTMS 联合传统的康复干预来促进脑卒中后功能障碍的改善,以及联合应用针刺和经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)来调节皮质兴奋性等不同干预方案。应用不同范式 TMS 的组合改善脑卒中后运动功能的治疗方案越来越呈现出多样化的趋势^[39],其相关应用研究在近些年也出现了较多的进展。

3.1 rTMS 改善脑卒中后运动功能的应用研究

Takeuchi 等^[40]首次在临床上证实了作用于脑卒中患者健侧 M1 的 1Hz rTMS 能降低由健侧 M1 向患侧 M1 施加的经胼胝体抑制,从而改善患侧手运动功能。从此,rTMS 逐渐被国内外学者应用到脑卒中后运动功能障碍的康复中,尤其是对上肢运动功能的康复。无论是急性期还是亚急性脑卒中患者,仅仅通过周期较短的治疗,便能产生较明显的改善。Sasaki 等^[41]对 29 例脑卒中偏瘫早期患者,连续 5d 采用 rTMS 高频(10Hz)刺激患侧、低频(1Hz)刺激健侧的对照治疗试验,发现 2 组 rTMS 组患者手运动功能均较对照组有明显改善。同样有研究报道采用 1Hz rTMS 作用于健侧大脑运动区,连续治疗 5d,2 组试验结果上肢运动功能均得到改善^[42-43]。最新研究报道,Francois 等人^[44]对先天性胼胝体发育不全的脑卒中患者采用 1Hz 的 rTMS 抑制对侧运动皮质,首次发现 rTMS 可显著改善上肢对抗性失用(diagonistic dyspraxia)。这也为治疗对抗性失用这一疾病提供了新思路。临床上采用 rTMS 对下肢功能康复研究相对较少,并且得到的实验结果因研究对象不同而产生的差异性较大。Chieffo 等^[45]对 5 例皮质下损伤导致的双下肢功能障碍患者,采用 20Hz 的高频 rTMS 连续对患者双侧下肢运动皮质区刺激 3 周,结果显示试验组的双下肢 Fugl-Meyer 评分及 10 米步行测试结果在行走速度方面均有显著提升。

3.2 TBS 改善脑卒中后运动功能的应用研究 iTBS 有提高皮质兴奋性的作用,较多的临床试验证明 iTBS 对脑卒中后运动障碍的康复有益。Diekhoff 等^[46]单独将 iTBS 应用于慢性脑卒中患者的患侧 M1 区,结果

显示,患侧 M1 的兴奋性显著增强及健侧半球 M1 兴奋性的下降,同时观察到了试验组的上肢功能得到明显改善,这与 Lazzaro 等^[47]的研究结果一致。这些研究均显示 iTBS 可作为一种治疗手段改善脑卒中后上肢的运动功能。此外 cTBS 联合运动训练在改善脑卒中后手功能运动方面也取得一定效果。Yamada 等^[48]对 10 位卒中后上肢偏瘫患者,采用大脑健侧 cTBS(共 2400 脉冲,总刺激时间为 160s)联合强化作业训练(分别给予 120min 个性化定制的一对一作业训练和 120min 自我训练,如粘土成型、写字作画等),结果显示患侧手的 Fugl-Meyer 评分及 Wolf 运动功能测试评分均有显著提高,且 Wolf 运动功能测试时间明显缩短。同样,Ackerley 等^[49-50]对 10 例慢性皮质下脑卒中患者进行 600 脉冲 TBS 治疗后,给予上肢运动训练(4 组精准抓握动作训练,每组持续 4min),结果显示无论 iTBS 还是 cTBS 都能提升手的抓举能力并改善瘫痪手的表现,且 TBS 联合运动训练的效果优于单纯干预的效果。这与 Di 等^[47]用 MEP 作为评估手段的研究结果一致。对于慢性脑卒中患者,也有研究采用 cTBS 来抑制皮质兴奋性,同时结合物理治疗(包括腕部、手指和拇指的力量训练、抓握以及重复的任务练习)。

3.3 PAS 改善脑卒中后运动功能的应用研究

Stefan 等^[51]首次将 PAS 作为诱导突触特异的 Hebbian 可塑性的有效手段,并将其应用于健康受试者并发现,当电刺激应用于腕关节正中神经,25ms 后 TMS 刺激对侧 M1,通过该间隔的重复配对可增加皮质脊髓兴奋性。与基线值相比,MEP 的平均幅值显著增加。这一研究显示 PAS 可以诱导运动皮质兴奋性的持久变化。这些研究均提示应用 PAS 作为有效靶向感觉运动通路的干预可能提高脑卒中后运动功能障碍患者的运动恢复能力。PAS 诱导的皮质运动兴奋性的变化在受试者之间个体差异很大。Stefan 等^[52]的研究数据表明,只有约 75% 的受试者在 PAS 后显示出 MEP 幅值的 LTP 样增加。此外,对于可以采用的最佳刺激间隔依然没有确切统一,Shin 等^[53]首先将 PAS 应用于脑梗塞大鼠,并得出结论认为 ISI 为 8ms 的 PAS 显著增加 MEP 的幅值并促进功能恢复。而 Amaya 等^[54]以躯体感觉诱发电位作为指标来确定 ISI,然后将 PAS 应用于恒河猴,发现 ISI 为 15ms 的 PAS 能够显著增加皮质兴奋性,并且其效应持续时间长达 2h,而 5ms 的 PAS 则无效。些间隔的差异可能与不同动物的感觉传导路径的长短有关。目前在临床上,大多研究者采用的 ISI 为 25ms 或 10ms,普遍认为 PAS 25 可诱导产生 M1 的 LTP 效应,而 PAS 10 则诱导产生 LTD 效应。

4 结语

rTMS、TBS 以及 PAS 都是在 TMS 技术上发展起来的新型神经调控技术和治疗手段,已成为研究神经网络以及调节脑功能的有力工具。在临床康复中,上述刺激范式除了对脑卒中患者的运动功能障碍取得了疗效以外,对脑卒中后失语症、吞咽障碍、记忆及认知功能等方面都产生积极的作用。rTMS 涉及到频率、强度等不同刺激参数,并且参数组合方案较多,故影响结果的因素繁杂,而且不同的参数会对神经网络及脑功能产生不同的影响。同时大多数临床研究者对 TBS 及 PAS 也缺乏较为全面和深入的认识。因此,其潜在的巨大临床价值尚未被开发,应用的前景广阔。未来必然会涌现更多的基础研究和临床试验来推动相关领域发展,从而为脑卒中患者制定和提供更加有效、更加合理的康复方案,帮助患者早日回归家庭和社会做出贡献。

【参考文献】

- [1] 王奎,邹礼梁,陈健尔,等. 重复经颅磁刺激在脑卒中康复治疗中的研究进展[J]. 中国康复,2015,30(3):177-180.
- [2] Kang N, Summers J J, Cauraugh J H. Non-Invasive Brain Stimulation Improves Paretic Limb Force Production: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. Brain Stimulation, 2016, 9(5):662-670.
- [3] 窦祖林,廖家华,宋为群. 经颅磁刺激技术基础与临床应用[M]. 一.北京:人民卫生出版社,2012:82-83.
- [4] 李修齐,余克威,吴毅. 经颅磁刺激治疗卒中后吞咽困难研究进展[J]. 康复学报,2018, 28(3):68-72.
- [5] Liepert J, Hamzei F, Weiller C. Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke [J]. Muscle & nerve, 2000, 23(11):1761-1763.
- [6] 孙玮,赵晨光,牟翔,等. 低频重复经颅磁刺激治疗脑卒中患者上肢痉挛的临床研究[J]. 中国康复,2017, 32(2):102-105.
- [7] Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke[J]. Lancet Neurology, 2006, 5(8):708-712.
- [8] 王娟,朱芬,王朴,廖维靖,等. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中后患者肢体运动功能障碍的系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(12):1478-1488.
- [9] 朱镛连. 脑卒中康复与神经康复机制[J]. 中国康复理论与实践,2003, 9(03):5-8.
- [10] Gruchala, Katarzyna, Czlonkowski, et al. Association between BDNF-196 G > A and BDNF-270 C > T polymorphisms, BDNF concentration, and rTMS-supported long-term rehabilitation outcome after ischemic stroke [J]. Neurorehabilitation, 2013, 32(3):573-582.
- [11] Dimyan MA, Cohen LG. Contribution of Transcranial Magnetic Stimulation to the Understanding of Functional Recovery Mechanisms After Stroke[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2010, 24(2):125-135.
- [12] Lefaucheur JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Neurophysiologie Clinique-clinical Neurophysiology, 2006, 36(3):105-115.
- [13] Dionisio A, Duarte IC, Patricio M, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(1):1-31.
- [14] 殷稚飞,沈滢,戴文骏,等. 低频重复经颅磁刺激在脑卒中后上肢运动功能康复中的研究和应用[J]. 中华物理医学与康复杂志,2014,36(6):486-489.
- [15] 杨德本,谢建平,王晓明. 重复经颅磁刺激对正常人脑血流灌注和速度的影响[J]. 中国临床康复,2005,9(37):50-51.
- [16] 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.
- [17] Papaliagkas V T, Kimiskidis V K, Tsolaki M N, et al. Cognitive event-related potentials: Longitudinal changes in mild cognitive impairment [J]. Clinical Neurophysiology, 2011, 122(7):1322-1326.
- [18] 卢东梅,程肖蕊,周文霞,等. 重复经颅磁刺激对脑卒中后认知功能障碍治疗的研究进展[J]. 生理科学进展,2012,43(6):411-416.
- [19] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis [J]. Brain Injury, 2011, 25(5):496-502.
- [20] Grimm S, Beck J, Schuepbach D, et al. Imbalance between Left and Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Major Depression Is Linked to Negative Emotional Judgment: An fMRI Study in Severe Major Depressive Disorder [J]. Biological Psychiatry, 2008, 63(4):369-376.
- [21] Simonetta-Moreau, M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke [J]. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 2014, 57(8):530-542.
- [22] 徐光青,兰月,赵江莉,等. 持续短阵快速脉冲刺激额叶皮质对视空间注意功能的调控机制[J]. 中国康复医学杂志,2013, 28(9):806-810.
- [23] Huang Y Z, Rothwell J C, Chen R S, et al. The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. Clinical Neurophysiology, 2011, 122(5):1011-1018.
- [24] Lowe C J, Manocchio F, Safati A B, et al. The effects of theta burst stimulation (TBS) targeting the prefrontal cortex on executive functioning: A systematic review and meta-analysis [J]. Neuropsychologia, 2018, 3(111):344-359.
- [25] Wischniewski M, Schutter D, JLG. Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans. [J]. Brain stimulation,2015,8(4):685-692.
- [26] Nicolo P, Magnin C, Pedrazzini E, et al. Comparison of neuroplastic responses to cathodal transcranial direct current stimulation and continuous theta burst stimulation in subacute stroke [J]. Archives of Physical Medicine & Rehabilitation, 2018, 99(5):33-36.
- [27] Benali A, J rn T, Weiler E, et al. Theta-Burst Transcranial Magnetic Stimulation Alters Cortical Inhibition [J]. The Journal

- of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2011, 31(4):1193-1203.
- [28] Andreas T, Klaus F. Multiple blocks of intermittent and continuous theta-burst stimulation applied via transcranial magnetic stimulation differently affect sensory responses in rat barrel cortex [J]. *Journal of Physiology*, 2015, 593(4):967-977.
- [29] 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.
- [30] Suppa A, Quartarone A, Siebner H, et al. The Associative Brain at Work: Evidence from Paired Associative Stimulation Studies in Humans [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2017, 128(11):2140-2164.
- [31] 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]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2008, 23(4):366-372.
- [32] Müller JF1, Orekhov Y, Liu Y, et al. Homeostatic plasticity in human motor cortex demonstrated by two consecutive sessions of paired associative stimulation [J]. *European Journal of Neuroscience*, 2007, 25(11):3461-3468.
- [33] Castel-Lacanal E, Angélique Gerdelat-Mas, Marque P, et al. Induction of cortical plastic changes in wrist muscles by paired associative stimulation in healthy subjects and post-stroke patients [J]. *Experimental Brain Research*, 2007, 180(1):113-122.
- [34] Zhang X Y, Sui Y F, Guo T C, et al. Effect of Paired Associative Stimulation on Motor Cortex Excitability in Rats [J]. *Current Medical Science*, 2018, 38(5):903-909.
- [35] Stefan K, Kunesch E, Benecke R, et al. Mechanisms of enhancement of human motor cortex excitability induced by interventional paired associative stimulation [J]. *Journal of Physiology (Cambridge)*, 2002, 543(2):699-708.
- [36] Ziemann U, Hallett M, Cohen L G. Mechanisms of Deafferentation-Induced Plasticity in Human Motor Cortex [J]. *Journal of Neuroscience*, 1998, 18(17):7000-7007.
- [37] Ziemann U. Pharmacology of TMS. [J]. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2003, 56:226-231.
- [38] Palmer J A, Wolf S L, Borich M R. Paired associative stimulation modulates corticomotor excitability in chronic stroke: A preliminary investigation [J]. *Restorative neurology and neuroscience*, 2018, 36(2):183-194.
- [39] 吴毅. 经颅磁刺激在脑卒中康复中的应用 [J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(2):130-132.
- [40] 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.
- [41] Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, et al. Comparison of the effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke. [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4):413-418.
- [42] Salatino A, Berra E, Troni W, et al. Behavioral and neuroplastic effects of low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in a chronic stroke patient: a concomitant TMS and fMRI study. [J]. *Neurocase*, 2014, 20(6):615-626.
- [43] Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients [J]. *Stroke*, 2006, 37(8):2115-2122.
- [44] Francois Sellal, Cretin B, Musacchio M, et al. Long-lasting diagnostic dyspraxia suppressed by rTMS applied to the right motor cortex [J]. *Journal of Neurology*, 2019, 266(3):631-635.
- [45] Chieffo R, De Prezzo S, Houdayer E, et al. Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation With H-coil on Lower Limb Motor Function in Chronic Stroke: A Pilot Study [J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2014, 95(6):1141-1147.
- [46] 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(7):559-571.
- [47] Lazzaro V D, Pilato F, Dileone M, et al. Modulating cortical excitability in acute stroke: A repetitive TMS study [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2008, 119(3):715-723.
- [48] 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 Neurologica Belgica*, 2014, 114(4):279-284.
- [49] Ackerley S, Stinear C, Barber P, et al. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke [J]. *Stroke*, 2010, 41(7):1568-1572.
- [50] Ackerley S J, Stinear C M, Barber P A, et al. Priming sensorimotor cortex to enhance task-specific training after subcortical stroke [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2014, 125(7):1451-1458.
- [51] Stefan K, Kunesch E, Cohen L G, et al. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation [J]. *Brain*, 2000, 123(3):572-584.
- [52] Stefan K, Wycislo M, Classen J. Modulation of associative human motor cortical plasticity by attention. [J]. *Journal of Neurophysiology*, 2004, 92(1):66-72.
- [53] 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]. *International Journal of Neuroscience*, 2008, 118(6):807-820.
- [54] Amaya F, Paulus W, Treue S, et al. Transcranial magnetic stimulation and PAS-induced cortical neuroplasticity in the awake rhesus monkey [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2010, 121(12):2143-2151.