

重复经颅磁刺激促进脑卒中后上肢运动功能恢复的影响因素分析

杨雅雯¹, 王继先¹, 潘文秀¹, 谢青^{1,2}

【关键词】 重复经颅磁刺激; 脑卒中; 运动功能康复

【中图分类号】 R49; R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2021.01.011

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)基于半球间抑制模型^[1],通过调节神经可塑性促进卒中后运动功能恢复^[2]。脑卒中后残存上肢运动功能障碍比例明显高于下肢^[3],即使经过常规康复治疗,仍有50%~60%的患者存在不同程度的运动功能障碍^[4],严重影响日常生活。多项研究表明,rTMS可有效促进上肢运动功能恢复,而其治疗效果与疾病因素、刺激参数、个体差异及rTMS与常规康复训练联合干预方式的选择均密切相关。深入研究及归纳这些影响因素,不仅为卒中患者的分层研究和预后评估提供依据,更重要的是有利于最佳参数的选择及个体化、高效的治疗方案的制定,更好地促进上肢运动功能恢复。本文对近年来rTMS促进脑卒中后上肢运动功能恢复的影响因素的研究进展作一综述。

1 引起卒中后运动功能障碍的原因

1.1 半球间抑制失衡 两侧大脑半球在正常状态下通过半球间抑制(interhemispheric inhibition, IHI)达到并维持平衡状态,表现为一侧半球初级运动皮层(primary motor cortex, M1)对对侧M1区的抑制^[5]。卒中后患侧半球大脑皮层兴奋性降低,同时健侧半球对患侧半球的抑制增强^[6],从而阻碍运动功能的恢复。

1.2 皮质脊髓束失完整性 皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)完整性与运动功能密切相关^[7]。脑卒中后遗留的运动功能障碍严重程度很大程度上取决于CST的完整性^[8-9]。TMS诱导的运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)是CST完整性的公认指标^[10],而脑卒中后早期MEP是否存在则反映CST是否完整^[11]。有研究根据MEP的检测情况将卒中患者

分为MEP检出组和MEP未检出组,研究发现MEP检出组中的个体干预前后Wolf评分,BBT(Box and Block Test)和手指主动关节活动度评分均较MEP未检出组明显增加,这说明CST的完整性与运动功能恢复存在正相关关系^[12],结合CST完整性指标,可更好地预测运动功能的恢复^[8, 13-14]。

1.3 脑区功能连接失调 脑卒中引起的结构性病变可能严重影响运动网络内兴奋性和抑制性作用的复杂平衡,这些异常的功能连接与运动功能障碍程度显著相关^[15-16]。Marie-Hélène等^[17]在脑卒中患者中观察到的整体运动网络连通性的降低是由患侧M1与初级感觉皮层的脑区激活面积减小所驱动。此外,辅助运动区(supplementary motor cortex, SMA)、前运动区(premotor cortex, PMC)等次级运动区域对特定任务的运动网络起重要作用,同时在梗死后支持残余运动功能方面起着关键作用。Grefkes等^[18]报道了对侧SMA、M1区等对患侧M1区的抑制性影响越大,运动功能受损程度越大。

2 rTMS治疗效果的影响因素

2.1 疾病因素

2.1.1 病灶部位 脑卒中后引起的上肢运动功能障碍是由特定皮层区域(如M1),皮层下区域(如基底节区)、脑干或小脑等的损伤引起的^[19],rTMS通过调节皮层兴奋性^[20]及重塑半球间抑制平衡^[1],促进运动功能恢复。Emara等^[21]应用1Hz rTMS作用于健侧M1区,发现与皮层下脑卒中患者相比,病灶部位在皮层的卒中患者的日常生活能力、活动指数中的运动量表和手部精细活动评分均改善较小。Ameli等^[22]应用10Hz rTMS作用于患侧M1区,观察干预前后手指敲击频率的变化,发现16例皮层下脑卒中患者中有14例在rTMS干预后手指敲击频率改善,而皮层脑卒中患者则没有改善。Meta分析也证明,rTMS更有利于皮层下脑卒中患者上肢运动功能的恢复^[23]。上述研究结果表明,兴奋性和抑制性rTMS,都对皮层下卒中患者的上肢运动功能改善起到更积极的作用。

基金项目:交大医学院-中科院神经所脑疾病临床研究中心率先启动项目(2017NKX002)

收稿日期:2020-11-18

作者单位:1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院康复医学科,上海 200025;2. 上海市瑞金康复医院康复医学科,上海 200023

作者简介:杨雅雯(1993-),女,硕士研究生,主要从事神经康复的临床研究。

通讯作者:谢青, ruijin_xq@163.com

2.1.2 病程 脑卒中急性期至慢性期大脑活动的半球间平衡是发展变化的^[24-25]。Rehme等^[26]研究发现,在急性期,患侧SMA、PMC与M1的正耦合减少,这些脑区之间的耦合参数随着恢复的增加而增加,同样,患侧脑区对健侧M1区的消极作用也随之减轻。在亚急性期,健侧M1区对患侧M1区产生积极影响,患侧脑区对健侧M1区的抑制作用渐趋正常,但在慢性期,恢复较差的患者表现出健侧脑区对患侧M1区的异常抑制增高。这一规律对rTMS治疗方案的选择十分重要。一项基于Fugl-Meyer评估量表(Fugl-Meyer Assessment, FMA)为结局指标的Meta分析对比不同病程脑卒中患者在接受rTMS治疗后FMA评分的变化值时发现,脑卒中后第1个月内接受rTMS治疗可能比卒中后1~3个月或慢性期进行rTMS干预更有益于改善上肢运动功能^[27]。一项Meta分析结果表明,依据脑卒中病程,rTMS有效性在脑卒中后呈现递减趋势:急性期>亚急性期>慢性期^[23]。所以,进行rTMS干预时要考虑患者所处的阶段,尽早干预可能使卒中患者获益更大。

2.2 刺激参数

2.2.1 频率 脑卒中后提高患侧运动皮层的兴奋性(高频rTMS>1Hz)或抑制健侧运动皮层的兴奋性(低频rTMS≤1Hz)将有利于卒中后运动功能的恢复^[28-29]。近年来,越来越多的人体和动物实验将低频与高频rTMS治疗效果进行对照研究。例如,Du等^[30]的研究发现,rTMS可显著改善急性和亚急性期脑梗死患者的上肢运动功能,且与高频(3Hz)rTMS相比,低频(1Hz)rTMS引起的运动功能的改善与运动皮层兴奋性变化之间存在显著相关性,这说明在促进上肢运动功能恢复方面,低频比高频rTMS影响可能更深远。然而,Sasaki等^[31]发现,对于急性期脑卒中患者,作用于患侧大脑半球的高频rTMS比作用于健侧大脑半球的低频rTMS更有利于改善上肢运动功能障碍。一项小鼠缺血性损伤模型的实验也发现了类似现象,与低频rTMS(1Hz)相比,高频rTMS(20Hz)可明显减少亚急性期脑缺血小鼠梗塞体积和细胞凋亡,激活神经元存活,促进神经修复、神经元可塑性形成和增加局部脑血流量^[32]。

目前rTMS最佳有效频率仍无定论。2014年欧洲rTMS治疗指南指出低频rTMS或高频rTMS均可用于脑卒中后运动功能的恢复,其中,低频rTMS在改善慢性期脑卒中患者运动功能方面获得了B级推荐^[33]。最新指南补充指出,低频rTMS用于急性期脑卒中手功能恢复为A级推荐,而高频rTMS促进脑卒中后急性期运动功能恢复获得了B级推荐^[34]。这

些指南在一定程度上对rTMS频率选择具有一定指导意义。

2.2.2 刺激强度 Ogiue-Ikeda等^[35]发现rTMS对正常大鼠海马的生物学效应具有强度依赖性,强度明显低于或稍高于运动阈值(motor threshold, MT)的磁刺激对长时程兴奋(long-term potential, LTP)无影响,稍低于MT强度的磁刺激可显著增强LTP,而明显高于MT的磁刺激对LTP则具有相反作用。rTMS刺激强度对促进卒中恢复也有影响,黄杰等^[36]将大鼠分为正常组、模型组、假刺激组和rTMS组,研究不同强度(80%MT, 100%MT, 120%MT)高频rTMS对脑梗死大鼠缺血半暗带超微结构及脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达的影响,研究发现,仅接受100%MT的rTMS干预组和正常组大鼠的BDNF光密度较假刺激组明显升高,且组间具有统计学意义,正常组和rTMS组与模型组相比,其组间差异则无统计学意义。未来仍需更多研究进一步明确最佳刺激强度的选择。

2.2.3 刺激次数 Gilio等^[37]为研究rTMS刺激次数对MEP和皮质静息期(silent period, SP)的影响,分别对健康受试者在静息状态下进行5次、10次、20次、40次、60次rTMS及在肌肉自主收缩过程中进行5次、10次和20次rTMS刺激,刺激频率为5Hz,刺激强度均为120%MT。研究结果表明,5次刺激干预产生的后效应持续了0.5s,而40次和60次刺激干预产生的后效应可持续几秒钟。在静息状态下,较多次数的rTMS干预(20次、40次、60次)后MEP波幅比较少次数的rTMS干预(5次、10次)增加更大。在肌肉收缩过程中进行rTMS干预延长了刺激期间SP的持续时间,但在干预结束后仅持续了1s。该研究认为,刺激次数多的rTMS干预会增加MEP波幅,同时也可明显延长SP。2017年一项Meta分析结果显示与单次、10次、15次、16次rTMS刺激次数相比,进行5次rTMS刺激对脑卒中后上肢运动功能恢复改善最大^[23]。目前,对于最佳刺激次数的选择仍尚无定论,未来仍需更多临床研究进一步明确。

2.2.4 脉冲数 刺激脉冲数与皮质兴奋性关系密切。Nojima等^[38]将60、120、240个脉冲的1Hz rTMS分别应用于右侧大脑半球运动皮层,结果显示,在选定脉冲数范围内,MEP波幅随着脉冲数的增加而降低。Tang等^[39]纳入15名健康受试者,所有受试者随机在不同日期分别进行600个和1200个脉冲的5Hz rTMS干预,在干预前及rTMS刺激结束后0min和30min时评估MT和MEP,研究结果显示,与基线相比,刺激后0min和30min时MEP波幅显著增加。干

预结束后, MT 在 0min 时降低, 但在 30min 时恢复。该研究表明, 脉冲数可能会表现出上限效应, 即超过某一点时, 增加脉冲数可能不会表现出皮质兴奋性的进一步增加。

2.2.5 间歇时间 Rothkegel 等^[40] 纳入 14 例健康受试者, 分别进行 5Hz rTMS 间歇干预(刺激时间 40s, 间歇时间 60s)和相同脉冲数的连续 rTMS 干预, 并对皮质兴奋性的后效应进行比较。结果表明, 间歇刺激可诱导皮质兴奋性升高的后效应, 而连续刺激并不会产生促进效应, 相反其产生了抑制作用。此外, rTMS 间歇时间与安全性相关。Rossi 等^[41] 的研究表明, 在刺激频率低于 20Hz 的情况下, 100%MT、105%MT、110%MT 的 rTMS 干预间歇时间为 5000ms 被认为是安全的, 而 120%MT 的 rTMS 干预间歇时间设定为 5000ms 的安全性尚未确定, 但间歇时间设为 1000ms 及 250ms 时, 上述刺激强度的 rTMS 干预均被认为是不安全的。所以, 在进行间歇时间设定时, 应综合考虑诱导的皮质兴奋性后效应及安全因素。

2.2.6 刺激部位 在 rTMS 促进卒中后运动功能恢复方面, 一般刺激 M1 区, 但刺激患侧还是健侧可以达到更好的效果有待进一步证实。一项 Meta 分析结果表明, 作用于健侧 M1 区的低频 rTMS 可显著改善上肢运动功能, 尤其是手功能^[42]。而另一项 Meta 分析结果显示直接提高受损半球 M1 区的兴奋性可能比抑制未受损半球 M1 区的兴奋性更有利于促进卒中后运动功能恢复^[43]。另外, 多项研究表明, 在损伤严重的脑卒中患者中, 健侧半球活动对于运动功能恢复起重要作用^[44-46]。既往研究表明, 健侧背外侧前运动皮层 (contralesional dorsal premotor cortex, cPMd) 可能是脑卒中中严重损伤患者更佳的刺激部位^[46-48]。例如, Sankarasubramanian 等^[47] 分别应用 1Hz 和 5Hz rTMS 作用于健侧 M1 和 cPMd, 结果发现, 在损伤严重的脑卒中患者中, cPMd 作为刺激部位的干预方式可更好地改善上肢运动功能, 而对于轻度损伤的脑卒中患者, 刺激健侧 M1 可产生更多的改善。以上研究表明, 作用于 M1 区可改善卒中后轻度运动功能障碍者的上肢运动功能, 而对于严重损伤的脑卒中患者, cPMd 较 M1 区刺激更有效。

2.3 与常规康复训练的结合方式 rTMS 本身并不会引起人类长期的行为学改变, 其必须与其他训练相结合才能影响行为。在此种情况下, 可塑性分为以下三种, 内源性可塑性, 稳态可塑性和活动依赖性可塑性^[49]。内源性可塑性是指脑卒中本身引起的损伤会在病灶周围皮层和相互连接的脑区引起神经可塑性变化^[50]。脑损伤引起的可塑性具有关键时期的时间限

制, 该关键时期在人类中仅持续数周^[51]。Lee 等^[52] 研究发现, 卒中后发病时间较短的患者对 rTMS 干预的反应更好。该研究结果强调了脑卒中后尽早干预的重要性。稳态可塑性是指神经元相对于网络活动调节自身兴奋性的能力, 在时间尺度上发生的补偿性调整^[53]。rTMS 可借助稳态可塑性为随后的康复训练进行可塑性调节做准备^[54]。Avenanti 等^[55] 的临床研究为此假设提供了有力的证据, 该研究对比 rTMS 干预前进行物理治疗组与 rTMS 干预后进行物理治疗组及 rTMS 假刺激组在治疗前后 MT 和 SP 的变化值。该研究认为, 抑制性 rTMS 后进行物理治疗是重新平衡运动皮层兴奋性的最佳方法。活动依赖性可塑性的理论基础为 Hebbian 原理, 指神经元之间反复受到相关联的刺激, 可增强神经元之间的突触连接^[56]。当 rTMS 与康复训练联合应用时, 兴奋性 rTMS 有望促进 LTP 的诱导, 同时抑制性 rTMS 可能会促进长时程抑制 (long-term depression, LTD) 的诱导^[49]。越来越多的研究表明, rTMS 同步运动训练的干预方式 (activity-dependent rTMS) 对于脑卒中后上肢运动功能改善更大^[57-58]。因此, 损伤后数周进行 rTMS 可利用内源性可塑性改善运动功能, 稳态可塑性则通过与常规康复训练的序贯联合发挥作用。此外, 基于活动依赖性可塑性的 rTMS 同步运动训练的干预方法可能比休息状态下的 rTMS 干预更有利于卒中后上肢运动功能的恢复。

2.4 个体因素

2.4.1 遗传因素 Met 等位基因的存在通过降低 BDNF 分泌量影响部分活动依赖性 BDNF 的分泌^[59], 从而阻碍运动技能的获取^[60]。同时, Val66Met 等位基因的存在与缺血性卒中后运动功能恢复缓慢及遗留肢体残疾具有相关性^[61-62]。多项研究表明, Met 等位基因的存在对 rTMS 治疗的反应具有消极影响^[63-64]。

2.4.2 年龄 Kim 等^[65] 将 41 例脑卒中患者根据对低频 rTMS 的反应性分为反应组与未反应组, 两组均接受 10 次低频 rTMS 干预。结果显示, 反应组的年龄明显低于未反应组。该研究认为, 年龄是决定脑卒中患者上肢运动功能对低频 rTMS 反应性的最显著因素。另一项基于高频 rTMS 的研究表明, 在进行高频 rTMS 干预后, 年龄倾向于影响上肢 FMA 评分的变化, 年轻患者上肢 FMA 评分在干预前后改善更大, 但该影响并不显著^[66]。

2.4.3 药物及化学物质 Bonin 等^[67] 将 27 例缺血性脑卒中患者随机分为 rTMS+氟西汀组、rTMS 假刺激+氟西汀组、对照组, 结果发现, 在 rTMS+氟西汀组中健侧半球显示出皮质内抑制降低, 在氟西汀组则

显示出皮质内易化,这种促进作用与运动功能的改善呈负相关,此研究说明,氟西汀和 rTMS 的联合治疗可更好地改善卒中后运动功能。此外,抗癫痫用药如卡马西平,苯妥英钠等可提高 MT,降低 CST 兴奋性。相反,N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂-氯胺酮,可降低 MT,增加 CST 兴奋性^[68],从而影响 rTMS 对卒中后运动功能的恢复效应。所以应用 rTMS 在进行治疗时,也要考虑患者的用药情况。

3 小结

总而言之,应用 rTMS 改善脑卒中后上肢运动功能障碍时,应在充分考虑疾病因素的前提下,合理选择刺激参数,以使治疗效果达到最优。此外, rTMS 与常规康复训练的联合模式也同样重要。同时,个体因素也会对治疗效果产生一定影响。目前 rTMS 尚无最优的治疗标准和方案,未来仍需更多大样本、多中心分层研究以探索 rTMS 最佳刺激参数及治疗方案,同时进一步阐明 rTMS 促进脑卒中后上肢运动功能恢复的作用机制。

【参考文献】

[1] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23(7):641-56.

[2] Muller-Dahlhaus F, Ziemann U. Metaplasticity in human cortex [J]. *Neuroscientist*, 2015, 21(2):185-202.

[3] Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(16):1677-1684.

[4] Hendricks HT, van Limbeek J, Geurts AC, et al. Motor recovery after stroke: a systematic review of the literature[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002, 83(11):1629-1637.

[5] Sarfeld AS, Diekhoff S, Wang LE, et al. Convergence of human brain mapping tools: neuronavigated TMS parameters and fMRI activity in the hand motor area[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(5):1107-1123.

[6] Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(8):708-12.

[7] Sterr A, Dean PJ, Szameitat AJ, et al. Corticospinal tract integrity and lesion volume play different roles in chronic hemiparesis and its improvement through motor practice [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(4):335-43.

[8] Zhu LL, Lindenberg R, Alexander MP, et al. Lesion load of the corticospinal tract predicts motor impairment in chronic stroke [J]. *Stroke*, 2010, 41(5):910-915.

[9] Riley JD, Le V, Der-Yeghiaian L, et al. Anatomy of stroke injury predicts gains from therapy[J]. *Stroke*, 2011, 42(2):421-426.

[10] Bestmann S, Krakauer JW. The uses and interpretations of the

motor-evoked potential for understanding behaviour[J]. *Exp Brain Res*, 2015, 233(3):679-689.

[11] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(8):1641-1659.

[12] Yarossi M, Patel J, Qiu Q, et al. The Association Between Reorganization of Bilateral M1 Topography and Function in Response to Early Intensive Hand Focused Upper Limb Rehabilitation Following Stroke Is Dependent on Ipsilesional Corticospinal Tract Integrity[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:258.

[13] Potter-Baker KA, Lin YL, Machado AG, et al. Variability of motor evoked potentials in stroke explained by corticospinal pathway integrity[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(4):929-931.

[14] Stinear CM, Byblow WD, Ackerley SJ, et al. PREP2: A biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4(11):811-820.

[15] de Vico Fallani F, Astolfi L, Cincotti F, et al. Evaluation of the brain network organization from EEG signals: a preliminary evidence in stroke patient [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2009, 292(12):2023-2031.

[16] Almeida SR, Vicentini J, Bonilha L, et al. Brain Connectivity and Functional Recovery in Patients With Ischemic Stroke[J]. *J Neuroimaging*, 2017, 27(1):65-70.

[17] Lariviere S, Ward NS, Boudrias MH. Disrupted functional network integrity and flexibility after stroke: Relation to motor impairments[J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 19:883-891.

[18] Grefkes C, Eickhoff SB, Nowak DA, et al. Dynamic intra- and interhemispheric interactions during unilateral and bilateral hand movements assessed with fMRI and DCM[J]. *Neuroimage*, 2008, 41(4):1382-1394.

[19] Lang CE, Bland MD, Bailey RR, et al. Assessment of upper extremity impairment, function, and activity after stroke: foundations for clinical decision making[J]. *J Hand Ther*, 2013, 26(2):104-114; quiz 115.

[20] Ziemann U. TMS induced plasticity in human cortex [J]. *Rev Neurosci*, 2004, 15(4):253-66.

[21] Emara T, El Nahas N, Elkader HA, et al. MRI can Predict the Response to Therapeutic Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Stroke Patients[J]. *J Vasc Interv Neurol*, 2009, 2(2):163-168.

[22] Ameli M, Grefkes C, Kemper F, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(3):298-309.

[23] Zhang L, Xing G, Fan Y, et al. Short- and Long-term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Motor Function after Stroke: a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Clin Rehabil*, 2017, 31(9):1137-1153.

[24] Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction[J]. *Stroke*, 2000, 31(3):656-61.

[25] Askim T, Indredavik B, Vangberg T, et al. Motor network

- changes associated with successful motor skill relearning after acute ischemic stroke: a longitudinal functional magnetic resonance imaging study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23(3):295-304.
- [26] Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, et al. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke[J]. *Neuroimage*, 2011, 55(3):1147-58.
- [27] van Lieshout ECC, van der Worp HB, Visser-Meily JMA, et al. Timing of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Onset for Upper Limb Function After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1269.
- [28] Le Q, Qu Y, Tao Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 93(5):422-30.
- [29] Ludemann-Podubecka J, Bosl KNowak DA. Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery of the upper limb after stroke[J]. *Prog Brain Res*, 2015, 218:281-311.
- [30] Du J, Tian L, Liu W, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(11):1666-1672.
- [31] 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):413-8.
- [32] Caglayan AB, Beker MC, Caglayan B, et al. Acute and Post-acute Neuromodulation Induces Stroke Recovery by Promoting Survival Signaling, Neurogenesis, and Pyramidal Tract Plasticity[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13:144.
- [33] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11):2150-2206.
- [34] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(2):474-528.
- [35] Ogiue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus depends on stimulus intensity[J]. *Brain Res*, 2003, 993(1-2):222-226.
- [36] 黄杰, 马玉娟, 方征宇, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑梗死大鼠缺血半暗带超微结构及脑源性神经营养因子表达的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33(10):736-740.
- [37] Gilio F, Conte A, Vanacore N, et al. Excitatory and inhibitory after-effects after repetitive magnetic transcranial stimulation (rTMS) in normal subjects[J]. *Exp Brain Res*, 2007, 176(4):588-593.
- [38] Nojima K, Ge S, Katayama Y, et al. Relationship between pulse number of rTMS and inter reversal time of perceptual reversal[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011, 2011:8106-8109.
- [39] Tang ZM, Xuan CY, Li X, et al. Effect of different pulse numbers of transcranial magnetic stimulation on motor cortex excitability: Single-blind, randomized cross-over design[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(11):1277-1281.
- [40] Rothkegel H, Sommer M, Paulus W. Breaks during 5Hz rTMS are essential for facilitatory after effects[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(3):426-430.
- [41] 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.
- [42] Zhang L, Xing G, Shuai S, et al. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke-Induced Upper Limb Motor Deficit: A Meta-Analysis[J]. *Neural Plast*, 2017, 2017:2758097.
- [43] McDonnell MN, Stinear CM. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(4):721-734.
- [44] Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, et al. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(22):14518-1423.
- [45] Lotze M, Markert J, Sauseng P, et al. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(22):6096-102.
- [46] McCambridge AB, Stinear JW, Byblow WD. Revisiting inter-hemispheric imbalance in chronic stroke: A tDCS study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(1):42-50.
- [47] Sankarasubramanian V, Machado AG, Conforto AB, et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: Deriving a model to tailor brain stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(6):892-902.
- [48] Harrington RM, Chan E, Rounds AK, et al. Roles of Lesioned and Nonlesioned Hemispheres in Reaching Performance Post-stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019;1545968319876253.
- [49] Schambra HM. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Upper Extremity Motor Recovery: Does It Help? [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(12):97-97.
- [50] Murphy TH, Corbett D. Plasticity during stroke recovery: from synapse to behaviour[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(12):861-72.
- [51] Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(5):444-450.
- [52] Lee JH, Kim SB, Lee KW, et al. Factors associated with upper extremity motor recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke patients[J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(2):268;276.
- [53] Turrigiano GG. The dialectic of Hebb and homeostasis[J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2017, 372(1715):20160258.
- [54] Ziemann U, Siebner HR. Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity[J]. *Brain Stimul*, 2008, 1(1):60-66.
- [55] 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.
- [56] Butefisch CM, Khurana V, Kopylev L, et al. Enhancing encoding of a motor memory in the primary motor cortex by cortical stimulation[J]. *J Neurophysiol*, 2004, 91(5):2110-2116.
- [57] Massie CL, Tracy BL, Paxton RJ, et al. Repeated sessions of functional repetitive transcranial magnetic stimulation increases motor cortex excitability and motor control in survivors of stroke [J]. *NeuroRehabilitation*, 2013, 33(2):185-193.
- [58] Massie CL, Tracy BL, Malcolm MP. Functional repetitive transcranial magnetic stimulation increases motor cortex excitability in survivors of stroke [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(2):371-378.
- [59] Chen ZY, Jing D, Bath KG, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior[J]. *Science*, 2006, 314(5796):140-143.
- [60] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning[J]. *Neuron*, 2010, 66(2):198-204.
- [61] Helm EE, Tyrell CM, Pohligh RT, et al. The presence of a single-nucleotide polymorphism in the BDNF gene affects the rate of locomotor adaptation after stroke[J]. *Exp Brain Res*, 2016, 234(2):341-351.
- [62] Kim EJ, Park CH, Chang WH, et al. The brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and degeneration of the corticospinal tract after stroke: a diffusion tensor imaging study [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(1):76-84.
- [63] Hwang JM, Kim YH, Yoon KJ, et al. Different responses to facilitatory rTMS according to BDNF genotype[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(7):1348-1353.
- [64] Uhm KE, Kim YH, Yoon KJ, et al. BDNF genotype influence the efficacy of rTMS in stroke patients[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 594:117-21.
- [65] Kim SY, Shin SB, Lee SJ, et al. Factors Associated With Upper Extremity Functional Recovery Following Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Stroke Patients[J]. *Ann Rehabil Med*, 2016, 40(3):373-382.
- [66] Chang WH, Uhm KE, Shin YI, et al. Factors influencing the response to high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with subacute stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2016, 34(5):747-755.
- [67] Bonin Pinto C, Morales-Quezada L, de Toledo Piza PV, et al. Combining Fluoxetine and rTMS in Poststroke Motor Recovery: A Placebo-Controlled Double-Blind Randomized Phase 2 Clinical Trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33(8):643-655.
- [68] Ziemann U. TMS and drugs[J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(8):1717-1729.

· 外刊拾粹 ·

超敏 C 反应蛋白与卒中后疲劳

卒中后疲劳(PSF)是卒中后常见且持久的后遗症。虽然卒中后疲劳的发病机理尚不清楚,但它通常与全身性炎症和免疫反应异常有关。这项研究评估了血浆超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)(一种急性期反应物和炎症的非特异性指标)与 PSF 状态之间的关联。研究对象是因急性缺血性卒中住院的成人。数据包括人口统计学特征,由国家卫生研究所卒中量表(NIHSS)评估的卒中严重程度,以及在入院后第二天早晨抽血检测的空腹 hs-CRP。用运动和认知功能疲劳量表(FSMC)评估卒中后 6 个月内的疲劳程度,PSF 定义为大于等于 43 分。212 例患者中,68 例(32.1%)入院时存在 PSF。其余参与者作为对照组。与对照组相比,入院时有 PSF 的患者入院时 hs-CRP 水平显著升高。PSF 组的焦虑和抑郁发生率显著高于对照组($P=0.012$ 和 $P=0.013$)。多因素 logistic 回归分析发现,hs-CRP 升高与 PSF 风险增加显著相关,OR 为 3.4($P<0.001$)。hs-CRP 水平为 0.52mg/dl 是预测 PSF 的最佳阈值,敏感性为 77.9%,特异性为 74.3%($P<0.001$)。结论:这项对住院的急性缺血性卒中患者的研究发现,在 6 个月时,32.1%的患者出现疲劳,血浆超敏 C 反应蛋白水平与疲劳的发生有关。(陶静琰译)

Liu X, et al. Elevated Plasma High-Sensitivity C Reactive Protein at Admission Predicts the Occurrence of Post-stroke Fatigue at 6 Months after Ischaemic Stroke. *Euro J Neurol*. 2020, 27(10): 2020-2030.

中文翻译 由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织
本期由浙江大学医学院附属邵逸夫医院 李建华教授主译编