

DOI: 10.3969/j.issn.1006-9771.2016.04.014

· 综述 ·

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

孟莹, 马跃文

[摘要] 重复经颅磁刺激(rTMS)及 Theta 节律刺激(TBS)是用于改变皮层兴奋性、诱导或增强突触可塑性的一种安全无创的方法,有助于卒中后运动功能的恢复。本文从rTMS对卒中患者运动功能康复的个体化治疗方案、TBS较rTMS的优势、TBS的作用机制及临床应用等方面进行综述。

[关键词] 卒中; 重复经颅磁刺激; Theta 节律刺激; 运动功能; 康复; 综述

Advance in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Theta Burst Stimulation for Motor Function after Stroke (review)

MENG Ying, MA Yue-wen

Department of Rehabilitation Medicine, the First Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning 110001, China

Correspondence to MA Yue-wen. E-mail: yuewen_ma@126.com

Abstract: As a safe and noninvasive therapy, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and theta burst stimulation (TBS) are used to change the cortical excitability, and induce or enhance neural plasticity, which can promote the recovery of motor function after stroke. This paper summarized the individual treatment of rTMS on motor function of stroke patients, the advantages of TBS compared with rTMS, and the mechanisms and clinical application of TBS.

Key words: stroke; repetitive transcranial magnetic stimulation; theta burst stimulation; motor function; rehabilitation; review

[中图分类号] R743.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2016)04-0438-05

[本文著录格式] 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.

CITED AS: Meng Y, Ma YW. Advance in repetitive transcranial magnetic stimulation and theta burst stimulation for motor function after stroke (review) [J]. Zhongguo Kangfu Lilun Yu Shijian, 2016, 22(4): 438-442.

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)于1985年由英国学者发明并应用于运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)检查。随着技术的进步,21世纪初重复经颅磁刺激(repetitive TMS, rTMS)治疗在我国开始应用于临床治疗,主要用于神经系统疾病,包括运动、语言、认知、情感等方面的功能障碍。rTMS所产生的疗效与刺激频率有关,低频rTMS(<1 Hz)抑制局部皮层活性,高频rTMS(>1 Hz)增强局部神经环路活性。2005年以来,Theta节律刺激(theta burst stimulation, TBS)作为一项新兴技术广泛应用到卒中后运动功能康复的治疗中^[1]。本文针对重复经颅磁刺激及 Theta 节律刺激在卒中后运动功能康复中的研究进展做一综述。

1 rTMS在卒中后运动功能康复中的研究进展

据国家卫生计生委2015年最新统计数据显示,我国脑中

中已成为致死率最高的疾病,每年新发脑卒中患者多达250万,致残率约75%^[2]。rTMS作用于运动皮层对卒中后运动功能的恢复有一定疗效,其作用效果在不同研究中差异较大。近年来学者更多地关注个体化治疗。

Uhm等将22例慢性脑卒中患者根据脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)基因多态性分为非基因多态组(Val/Val组)(n=6)和基因多态组(n=16),每组给予3种不同高频刺激(10 Hz rTMS): 阈下刺激(90% rMT)、阈上刺激(110% rMT)、假刺激。结果显示,两组予阈上刺激和阈下刺激均能提高第一背侧骨间肌MEP的波幅,提高皮层兴奋性;非基因多态组阈上刺激较阈下刺激能更大程度提高皮层兴奋性,而基因多态组阈上刺激较阈下刺激未见明显优势^[3]。提示我们在设计经颅磁刺激方案时要考虑基因多态性因素,非基因多态

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(No.201302114)。

作者单位: 中国医科大学附属第一医院康复医学科, 辽宁沈阳市 110001。作者简介: 孟莹(1988-), 女, 汉族, 山东济南市人, 硕士研究生, 主要研究方向: 神经康复。通讯作者: 马跃文(1964-), 女, 满族, 北京市人, 医学博士, 主任医师, 主要研究方向: 心脑血管疾病运动康复机制的研究。E-mail: yuewen_ma@126.com。

<http://www.cjrtponline.com>

组刺激强度越高获益越大,而基因多态组受刺激强度影响较小。Lee 等研究亚急性期脑卒中患者应用 rTMS 后上肢远端运动功能恢复的影响因素,发现予患者病灶侧 10 Hz, 110% rMT 刺激, 1000 脉冲, 10 min/d, 连续 14 d, 病灶侧可测出运动诱发电位患者、病灶部位为单纯皮层下脑卒中患者、轻度偏瘫患者、整体功能状态较好者、不伴失语患者应用 rTMS 治疗上肢远端功能恢复较好^[4]。Lüdemann-Podubecká 等认为予健侧半球 1 Hz, 100% rMT, 900 脉冲, 15 min/d, 连续 15 d, 作用于运动区, 对卒中后手功能改善的治疗效果取决于半球优势。40 例患者被分为优势半球卒中组(dominant hemisphere DA, n=17)和非优势半球卒中组(non-dominant hemisphere NDA, n=23), 每组均在给予健侧 1 Hz rTMS 真刺激(100% rMT)或假刺激(0 rMT)后给予 30 min 手功能运动训练, 结果予真刺激患者中, 优势半球卒中组手功能在灵巧性方面改善优于非优势半球组, 非优势半球卒中组无论给予真、假刺激其手功能改善均相似; 不仅如此, 优势半球卒中组予 1 Hz rTMS 后能够加强手功能训练效果, 促进患手运动功能恢复, 而非优势半球卒中组不能^[5]。这一结果表明优势半球在脑损伤后运动再学习中起关键作用, 与卒中后运动功能康复高度相关。

Lüdemann-Podubecká 等系统分析 37 篇 rTMS 改善卒中后上肢运动功能的研究, 发现抑制性(1 Hz, cTBS) rTMS 作用于未受损半球对慢性期脑卒中患者上肢功能恢复效果较好, 兴奋性(3 Hz, 5 Hz, 10 Hz, 20 Hz, iTBS) rTMS 作用于受损半球对急性期脑卒中较好^[6]。

因此, 针对不同患者的基因多态性、优势半球损伤、发病时间等因素, 运动功能障碍的最佳治疗模式仍有待进一步探究; 另一方面, 切实可行、安全有效的个体化治疗方案也有待开发运用。

传统 rTMS 刺激参数较多, 包括强度、脉冲总数、不同受损皮层区域、刺激间歇及持续时间、次数、疗程等。目前, rTMS 刺激模式尚没有形成统一标准。

2005 年以来, Theta 节律刺激(theta burst stimulation, TBS) 作为一项新兴技术广泛应用于脑卒中后运动功能康复的治疗中。TBS 是模式化经颅磁刺激(patterned repetitive TMS, prTMS) 的一种, 是指以一个高内部频率(50 Hz)、低强度(200 ms 重复 1 次, 每重复 1 次产生 3 个刺激脉冲、每秒 15 个脉冲)进行重复 TMS 短脉冲治疗。每丛 3 个脉冲, 丛内频率 50 Hz, 丛间频率 5 Hz 可以产生不同的皮层兴奋性。每 10 秒内, 连续刺激 2 s, 间歇 8 s, 并重复刺激, 形成间歇性 TBS (intermittent TBS, iTBS) 模式, 可诱发长时程增强(long-term potentiation, LTP)^[7]效应, 提高皮层兴奋性; 连续刺激没有间隔, 形成持续性 TBS (continuous TBS, cTBS), 可诱发长时程抑制(long-term depression, LTD)效应, 抑制皮层兴奋性, 两者均与皮层功能重组过程有密切关系。

2 TBS 与 rTMS 方案的比较

与传统 rTMS 相比较, TBS 用更少脉冲数(600~1200 脉冲对比 1200 脉冲以上)、更短的刺激时间(20~190 s 对比 20 min)、更

低的刺激强度^[8-9](40%~80% MT vs. 90%~130% MT), 能够避免线圈过热现象, 可以产生更持久的皮层兴奋性(20~30 min vs. 30~60 min)^[10]。

3 TBS 安全性

rTMS 具有诱发癫痫的危险性, 已建立相关安全指导原则^[11]。TBS 在 200 ms 的时间间隔内迸发高频重复刺激, 理论上比 rTMS 具有更高的危险性。TBS 确有引起一些副作用的风险^[12], 如头痛及其他颅面部疼痛、肌肉收缩、不舒服等。Oberman 等对 2004 年 5 月~2009 年 12 月所有应用 TBS 的文献进行分析, 记录、统计出现过的副作用及风险, 发现仅有 1 例诱发癫痫, 发生频率较高的副反应包括头痛和颈痛^[13-15]。然而 Hong 等对 2009 年~2014 年 165 例 6~18 岁接受单脉冲/成对脉冲(single pulse/paired pulse, sp/ppTMS)TMS 或 TBS 的患者, 在 TMS 相关副作用的发生率、严重程度、具体症状方面进行比较分析: TBS 组副作用的发生率为 10.5%, sp/ppTMS 组发生率为 12.4%, 差异无统计学意义; 其中两组所有不良反应中, 88.6% 为轻、中度。结果显示 TBS 较传统 TMS 在副作用发生率和严重程度方面未见明显增加^[16]。Maizey 等认为 TMS 副作用发生率是 5%, 并且作用微小, 78% 发生在治疗后, 37% 的副作用与研究对象的事先预期和焦虑情绪有关系^[17]。提示实验过程中及治疗后监测副作用发生的必要性。综上所述, TBS 总体上安全、可行, 尽管如此, 应用 TBS 仍需谨慎, 要严格排除诱发癫痫的危险因素, 逐步建立 TBS 相关安全指导原则。

4 TBS 应用于脑卒中后运动功能康复的作用机制

基因表达和蛋白水平的改变影响着突触重塑。Hoppenrath 等应用 600 脉冲 iTBS 作用于鼠新皮质, 研究不同时间段神经元活动标志物(即早基因产物 c-Fos 和 zif268)、谷氨酸脱羧酶 65 基因(glutamic acid decarboxylase 65, GAD65)、谷氨酸脱羧酶 67 基因(glutamic acid decarboxylase 67, GAD67)、钙结合蛋白(calcium-binding proteins calbindin, CB)、小清蛋白(parvalbumin, PK)等表达的改变。结果显示刺激后 20 min 激活兴奋性和抑制性神经元使得 c-Fos、zif268 和 GAD65 表达增加, 20~80 min 抑制性神经元标志物(GAD67、PK、CB)表达下降, 在 160 min 时兴奋性神经元标志物(c-Fos 和 GAD65)表达下降^[18]。这一结果有助于我们分析予 iTBS 后不同时间段皮层的活动, 刺激后起始阶段兴奋性细胞和 γ -氨基丁酸(gamma amino butyric acid, GABA)能突触末梢各自兴奋, 分别使 c-Fos、zif268 和 GAD65 表达增加, 随后细胞活动降低。起初是抑制性细胞活性降低, 使得 GAD67、PK、CB 表达下降; 然后是兴奋性细胞, c-Fos 表达下降。Huang 提出 TBS 的作用模型, 该模型认为 LTP 依赖钙离子内流的速率, LTD 依赖钙离子内流的数量。钙离子内流能够通过磷酸化钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II 产生 LTP, 亦能通过去磷酸化 c-AMP 依赖性蛋白激酶产生 LTD, 当给予某种刺激时, LTP 和 LTD 两过程同时发生, 予 iTBS 时, 钙离子内流速度占优势, 产生兴奋性效应, 予 cTBS 时, 钙离子内流数量占优势, 产生抑制性效应^[9]。

5 TBS 在脑卒中患者运动功能恢复中的应用

5.1 临床应用方案

TBS 的刺激参数种类较传统 rTMS 少, 其刺激频率相对固定。不同脉冲数 TBS 作用于运动皮层对脑卒中运动功能的恢复均有一定疗效。一些研究者认为 TBS 具有累积效应, 仍有一些研究者持相反意见, 最佳脉冲数的选择仍有待进一步研究。Di 等^[19]和 Talelli 等^[20]研究 iTBS (600 脉冲)刺激脑卒中患者患侧 M1 区, 结果表明, iTBS 能够即时提高 MEP 的波幅。Talelli 等研究显示, 连续 10 d iTBS (600 脉冲/d)作用于 41 例慢性脑卒中患者, 与对照组相比未见明显功能提高^[21]。然而, 随着脉冲数的增加, Hsu 等应用 iTBS(1200 脉冲/d)作用于患侧 M1 区, 明显提高 MEP 波幅及脑磁图(MEG) β -事件相关同步化(β -ERS); 同时可以通过半球间相互抑制来抑制健侧 M1 区兴奋性^[22]。Hsu 等研究 iTBS 应用于亚急性期缺血性脑血管病患者患侧运动皮层的作用效果, 结果显示连续 10 d iTBS 1200 脉冲, 80% aMT, 32%~64%的输出强度刺激是安全的, 患者可耐受, 能够通过提高患侧 M1 区皮层兴奋性, 提高美国国立卫生研究院卒中量表(NIH Stroke Scale, NIHSS)和上肢 Fugl-Meyer 评分^[23]。Nettekovon 等认为 iTBS 在增加皮层兴奋性方面的作用随着刺激脉冲数的增加而增加^[24], 这一研究结果同 Gamboa 等^[25]一致。Hoppenrath 等应用 iTBS 600 脉冲于鼠新皮质研究蛋白表达的早期改变, 发现抑制性蛋白 GAD67、CB 和 PV 表达分别下降 20%、25%和 30%, 而应用 iTBS 3000 脉冲发现 GAD67 下降 35%, CB 下降 40%, PV 下降 45%, 随着脉冲数增加, 抑制性蛋白表达下降幅度增大, 提示 TBS 存在累积效应^[18,26]。

然而, Gentner 等应用 cTBS 20 s, 300 脉冲/d 提高运动诱发电位的波幅, 而应用 cTBS 40 s, 600 脉冲/d MEP 的波幅下降^[27]。Gamboa 研究发现随着 TBS 作用时间的延长, iTBS 由 190 s, 600 脉冲至 390 s, 1200 脉冲, cTBS 由 40 s, 600 脉冲至 80 s, 1200 脉冲, 各自对皮层兴奋性作用发生逆转, 得出 TBS 诱导的可塑性不能随着刺激脉冲增加及刺激时间延长而加强^[28]。

5.2 作用效果持续时间

TBS 改变皮层兴奋性持续时间约为 1 h。Wischniewski 等对 2005 年 1 月~2014 年 12 月的 64 个针对健康志愿者的 TBS 研究发现, 应用 iTBS 600 脉冲 190 s 能够明显提高皮层兴奋性持续达 60 min, 然而 cTBS 600 脉冲抑制皮层兴奋性持续 50 min, cTBS 300 脉冲仅持续 20 min^[29]。这一结论与 Trippe 的研究^[26]一致。

5.3 TBS 联合运动训练

Ackerley 等研究认为 iTBS 刺激后予 15 min 运动训练可提高慢性脑卒中患者患手的抓握力^[30]。当 LTP 样刺激与运动学习间相差 30 min 时能够加强运动学习效果, 提高患手抓握力, 相差 90 min 则抑制运动学习效果不能提高患手抓握力^[31]。至于刺激后稍短时间, 如 10~30 min, 是否促进运动恢复仍需进一步研究。Ackerley 等应用 TBS(iTBS, cTBS, sham, 600 脉冲, 90%aMT)作用于 13 例慢性皮层下脑卒中患者, 结束后 20 min 给予感觉运动训练(4 组, 每组 4 min, 要求实验对象捡起柱钉, 放入标准钉板的 9 个洞中, 然后将他们从洞中取出), 结果

显示无论 iTBS 还是 cTBS 都能提高手的抓握准确性^[32]。Yamada 等应用 cTBS(2400 脉冲, 80%MT)连续作用于大脑健侧可诱发健手第一骨间肌最大诱发电位部位, 随后予高强度运动作业训练(120 min 一对一训练和 120 min 自我训练), 能够明显提高患手运动功能^[33]。

然而, Talelli 等将 TBS 作用于 41 例慢性脑卒中患者, TBS 后给予运动训练 10 d, 结果显示该治疗与假刺激组相比在 9 洞桩试验(9-hole Peg Test, 9HPT)、Jebsen 手功能测试(Jebsen Taylor Test, JTT)、抓握及握力方面没有明显差别^[21]。

5.4 iTBS 和 cTBS 比较

应用 iTBS 作用于患侧半球, 在改善脑卒中患者上肢功能方面得出一致的有效性结论, 而 cTBS 作用于健侧半球是否有效尚有争议。根据半球间交互抑制理论, 于脑卒中患者 iTBS 或者 cTBS 均能再平衡半球间交互抑制不平衡现象。然而 Ackerley 等对比研究 iTBS 作用于患侧 M1 以及 cTBS 作用于健侧 M1, 结果 cTBS 组患者上肢功能变差, 认为健侧半球在卒中后恢复中发挥关键作用^[30]。cTBS 的作用效应个体差异较大, 一些研究发现 cTBS 并没有立即降低健侧皮层兴奋性, 或许是由于研究对象间个体差异较大。NIHSS 评分越低的患者应用 cTBS 后非偏瘫侧手 MEP 抑制作用越强, NIHSS 分数越高的患者应用 cTBS 后非偏瘫侧手 MEP 抑制作用越弱。应用 cTBS 于健侧 M1 区在改善卒中后手功能效果方面与脑卒中严重程度有关^[21, 34-36]。与之相反, 应用 iTBS 提高患侧皮层兴奋性改善手功能与脑卒中严重程度无关。总之实验对象卒中后异质性, 如病灶位置、急慢性期及优势非优势半球等对 cTBS 治疗效果影响较大, 并且 cTBS 并不改变患侧神经电生理所检测的皮层运动神经元兴奋性。

总之, 在健侧应用 cTBS 促进卒中后患肢运动功能康复作用效果尚需进一步研究。

5.5 TBS 联合其他磁刺激

卒中后半球间交互抑制失衡, 越来越多研究者关注双侧刺激, 即兴奋患侧半球, 抑制健侧半球, 然而兴奋及抑制的先后顺序对治疗效果影响较大。Wang 等研究发现先予健侧半球 1 Hz rTMS、随后予患侧半球 iTBS 在改善手功能方面治疗效果优于先给予 iTBS 刺激后予 1 Hz rTMS^[37]。TBS 通过加强感觉运动整合改善卒中后运动功能, 卒中后患侧运动控制减弱, 体表感觉缺失^[38], 加强感觉运动整合有助于运动功能恢复。Ackerley 等应用 iTBS 600 脉冲, 90% aMT 作用于慢性皮层下卒中患者患侧 M1 区, 结合感觉运动训练能够提高短潜伏期传入抑制(short latency afferent inhibition, SAI), 同时伴随 MEP 波幅增加(代表刺激后皮层兴奋性提高), 这一结果提示患侧 M1 区 iTBS 能够加强患侧 M1 区对来自 S1 区的任务相关的感觉运动输入的反应, 在运动过程中提供更加有效的感觉运动整合^[32]。

5.6 TBS 治疗效果的其他影响因素

除了与刺激方案有关, 尚有其他因素影响治疗效果。Lai 等研究皮质脊髓束完整性及运动损害程度对卒中后兴奋性经颅磁刺激治疗效果的预测价值; 将 72 例脑卒中患者分为 A 组(n=

21, 可引出 MEP, 医学研究委员会握力评分大于 1 分)、B 组 (n=17, 无法引出 MEP, 握力评分大于 1 分)、C 组 (n=17, 无法引出 MEP, 握力评分小于 1) 和 D 组 (n=17, 可引出 MEP, 握力评分大于 1); A、B、C 组予 iTBS (600 脉冲, 190 s, 80% aMT) 刺激, D 组予假刺激; 结果显示 A 组在 Wolf 运动功能测试 (Wolf Motor Function Test, WMFT) 评分方面获益最大, 其次是 B 组和 C 组, 表明皮质脊髓束的完整性和运动损害的程度在 iTBS 改善偏瘫患者运动方面的预测价值较大^[39]。

6 小结

脑卒中及其所引起的一系列功能障碍严重危害人类的健康, 使得临床医生不断寻求更加有效、安全实用、适合不同患者的个体化康复治疗方案。rTMS 技术应用于中枢神经系统疾病康复治疗以来, 以其非侵入性、安全性、实用性的突出优势, 成为研究热点。

rTMS 个体化治疗中, 应综合考虑基因多态性、半球优势等因素制定优化的治疗方案, 未来仍需探索更加多样化的个体化治疗。目前多数研究者选择轻中度偏瘫患者为研究对象, 治疗效果较好, 未来针对重度偏瘫患者如何进行电生理测评、选择更加有效的刺激方案亟待解决。TBS 较传统 rTMS 有刺激时间短、强度低、脉冲数少等优势, 就脉冲数而言, TBS 作用效果并非绝对随脉冲数增加而增强, iTBS 与 cTBS 治疗效果存在争议, 未来仍需深入探究新的技术结合 TMS 更加客观评价治疗效果, 进一步探究更加理想的刺激方案。TBS 用于脑卒中患者康复治疗的确切作用机制目前尚不明, 亟待相关基础实验的深入研究, 相信随着 TBS 研究的深入和一系列问题的解决, 在不久的将来, TBS 技术在临床康复运用会越来越广泛和有效, 给广大脑卒中患者带来福音。

[参考文献]

- [1] 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 Inj*, 2011, 25(5): 496-502.
- [2] Paul SL, Srikanth VK, Thrift AG, et al. The large and growing burden of stroke [J]. *Curr Drug Targets*, 2007, 8(7): 786-793.
- [3] Uhm KE, Kim YH, Yoon KJ, et al. BDNF genotype influence the efficacy of rTMS in stroke patients [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 594: 117-121.
- [4] 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.
- [5] Lüdeman-Podubecá J, Bösl K, Theilig S, et al. The effectiveness of 1Hz rTMS over the primary motor area of the unaffected hemisphere to improve hand function after stroke depends on hemispheric dominance [J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(4): 823-830.
- [6] Lüdeman-Podubecá J, Bösl K, Nowak D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery of the upper limb after stroke [J]. *Prog Brain Res*, 2015, 218: 281-311.
- [7] Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation [J]. *Brain Res*, 1986, 368(2): 347-350.
- [8] Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation [J]. *J Neurophysiol*, 2011, 105(5): 2150-2156.
- [9] 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.
- [10] Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2014, 57(8): 530-542.
- [11] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 108(1): 1-16.
- [12] 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.
- [13] Oberman L, Edwards D, Eldaief M, et al. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(1): 67-74.
- [14] Oberman LM, Pascual-Leone A. Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2009, 2(4): 246-247.
- [15] Oberman L, Edwards D, Eldaief M, et al. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature [J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(1): 67-74.
- [16] Hong YH, Wu SW, Pedapati EV, et al. Safety and tolerability of theta burst stimulation vs. single and paired pulse transcranial magnetic stimulation: a comparative study of 165 pediatric subjects [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 29.
- [17] Maizey L, Allen CPG, Dervinis M, et al. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2013, 124(3): 536-544.
- [18] Hoppenrath K, Funke K. Time-course of changes in neuronal activity markers following iTBS-TMS of the rat neocortex [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 536: 19-23.
- [19] Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, et al. Modulating cortical excitability in acute stroke: a repetitive TMS study [J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(3): 715-723.

- [20] Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring theta burst stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke [J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(2): 333-342.
- [21] Talelli P, Wallace A, Dileone M, et al. Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semi-randomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2012, 26(8): 976-987.
- [22] Hsu YF, Liao KK, Lee PL, et al. Intermittent theta burst stimulation over primary motor cortex enhances movement-related beta synchronization [J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(11): 2260-2267.
- [23] Hsu YF, Huang Y, Lin Y. Intermittent theta burst stimulation over ipsilesional primary motor cortex of subacute ischemic stroke patients: a pilot study [J]. Brain Stimul, 2013, 6(2): 166-174.
- [24] Nettekoven C, Volz LJ, Kutscha M, et al. Dose-dependent effects of theta burst rTMS on cortical excitability and resting-state connectivity of the human motor system [J]. J Neurosci, 2014, 34(20): 6849-6859.
- [25] Gamboa OL, Antal A, Laczó B, et al. Impact of repetitive theta burst stimulation on motor cortex excitability [J]. Brain Stimul, 2011, 4(3): 145-151.
- [26] Trippe J, Mix A, Aydin-Abidin S, et al. Theta burst and conventional low frequency rTMS differentially affect GABAergic neurotransmission in the rat cortex [J]. Exp Brain Res, 2009, 199(3-4): 411-421.
- [27] Gentner R, Wankerl K, Reinsberger C, et al. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity [J]. Cereb Cortex, 2008, 18(9): 2046-2053.
- [28] Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, et al. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation [J]. Exp Brain Res, 2010, 204(2): 181-187.
- [29] Wischniewski M, Schutter DJ. Efficacy and time course of theta burst stimulation in healthy humans [J]. Brain Stimulation, 2015, 8(4): 685-592.
- [30] Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, et al. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke [J]. Stroke, 2010, 41(7): 1568-1572.
- [31] Jung P, Ziemann U. Homeostatic and nonhomeostatic modulation of learning in human motor cortex [J]. Neurosci, 2009, 29(17): 5597-5604.
- [32] Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, et al. Priming sensorimotor cortex to enhance task-specific training after subcortical stroke [J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(7): 1451-1458.
- [33] 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 Neurol Belg, 2014, 114(4): 279-284.
- [34] Ward NS, Newton JM, Swayne OB, et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity [J]. Brain, 2006, 129(3): 809-819.
- [35] Lotze M, Beutling W, Loibl M, et al. Contralesional motor cortex activation depends on ipsilesional corticospinal tract integrity in well recovered subcortical stroke patients [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2011, 26(6): 594-603.
- [36] Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, et al. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke [J]. Cereb Cortex, 2011, 22(11): 2662-2671.
- [37] Wang CP, Tsai PY, Yang TF, et al. Differential effect of conditioning sequences in coupling inhibitory/facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke motor recovery [J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20(4): 355-363.
- [38] Blennerhassett JM, Matyas TA, Carey LM. Impaired discrimination of surface friction contributes to pinch grip deficit after stroke [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2007, 21(3): 263-272.
- [39] Lai CJ, Wang CP, Tsai PY, et al. Corticospinal integrity and motor impairment predict outcomes after excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation: a preliminary study [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2015, 96(1): 69-75.

(收稿日期:2015-11-02 修回日期:2016-01-11)