

• 综述 •

iTBS 刺激应用于脑卒中后康复治疗的研究进展

白伊冉,尹昱(综述),吕红香,赵振彪*(审校)

(河北省人民医院康复医学科,河北石家庄 050051)

[摘要] 脑卒中已经成为中国主要的死亡和残疾原因,卒中后早期康复被广泛认为是促进卒中后患者功能恢复的有效手段。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种非药物治疗脑卒中后功能障碍的方法,目前已广泛应用于临床治疗。间歇性 θ 节律刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)作为 rTMS 的一种新型治疗策略,其疗程更短,刺激强度更低,相对安全且高效。本文对 iTBS 在脑卒中后康复治疗中的应用做出了总结,重点关注了其在卒中后肢体功能障碍、认知障碍、失语和吞咽障碍等方面的效果。尽管其在康复中的效果已被证实,但关于 iTBS 的作用机制仍需进一步研究,其刺激参数、治疗频率及靶点选择也仍待进一步优化。综合而言, iTBS 作为一种康复治疗方法,展现了其广泛的应用前景,但仍需深入研究以揭示其作用机制、优化治疗方案,以更好地满足卒中后患者的个体化康复需求。

[关键词] 间歇性 θ 节律刺激;脑卒中;康复治疗;重复经颅磁刺激 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2024.12.020

[中图分类号] R493 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-3205(2024)12-1476-07

随着中国人口老龄化和城市化的快速发展,加之不健康生活方式的流行,导致中国心脑血管疾病的危险因素广泛暴露,使得中国的脑卒中发病率呈现出惊人的增长趋势^[1]。《2019年全球疾病负担(GBD)研究》显示,全球共有1 220万脑卒中发病病例、1.010亿例现患者以及655万例死亡病例^[2];在中国,上述数据分别为394万、2 876万和219万^[3]。自2015年起,脑卒中已经成为中国主要的死亡和残疾原因,对中国公众的健康构成了严重威胁^[4],严重影响患者病后生活质量,同时导致沉重的家庭和社会负担。当前,卒中后早期康复被广泛认为是促进卒中患者功能恢复的有效手段。因此,寻找促进神经再生、脑结构和功能恢复的新康复治疗方法已成为临床研究的重要方向。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种非药物治疗脑卒中后遗症的方法,因其有效且安全,已被美国食品和药物管理局(The US Food and Drug Administration, FDA)批准,广泛用于临床治疗^[5]。间歇性 θ 节律刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)作为一种新型治疗策略,与传统的 rTMS 相比, iTBS 的刺

激时间更短,脉冲数更少,刺激强度更低,但却能更持久地改变大脑的兴奋性^[6]。现总结 iTBS 刺激在脑卒中后康复治疗的作用机制和临床应用研究的进展。

1 rTMS 及 iTBS 的基本原理

1.1 rTMS 及 iTBS 的理论基础

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是基于电磁感应理论的一项神经刺激和神经调控技术。rTMS 通过脉冲磁场作用于中枢神经系统,改变皮层神经细胞的膜电位,引发感应电流,从而影响脑内代谢和神经电活动,进而引发一系列生理生化反应。通过使用不同的刺激参数, rTMS 能够调节大脑皮层的兴奋性。通常情况下,低频刺激能够降低目标皮质的兴奋性,而高频刺激则能够增强目标皮质的兴奋性^[7]。

正常情况下半球之间存在着功能平衡,这种平衡由半球之间的抑制机制维持。然而,在脑卒中后,这种平衡受到破坏,导致对侧半球的兴奋性增强,而受损的半球则表现出异常增强的抑制作用。这些兴奋性的变化可能成为影响功能障碍康复的重要因素^[8]。因此,利用 rTMS 来调节神经可塑性,以恢复正常的大脑活动模式,已成为一种常见的治疗策略^[9]。iTBS 是 rTMS 的其中一种模式,它使用更高的调制频率在更短的时间内生成大量脉冲。相较于 rTMS,这一方法能更有效、更持久地提高大脑皮层的兴奋性,其作用方式与高频 rTMS 相

[收稿日期]2023-12-05

[基金项目]河北省政府资助临床优秀人才培养项目(361003)

[作者简介]白伊冉(1996-),女,河北南宫人,河北省人民医院主治医师,医学硕士,从事疾病康复治疗研究。

* 通信作者。E-mail: zhaozhenbiao99@163.com

似^[10]。iTBS 首先由 Huang 等^[10]用于人体运动皮层,它在调节神经结构的兴奋性方面表现出持久的治疗效果,与传统的 rTMS 方法相比,iTBS 的疗程更短,刺激强度更低,并且具有长期效益。

1.2 iTBS 基于功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)的影像学研究 fMRI 是一种功能性成像技术,用于捕获脑活动的变化。结合 iTBS 刺激和 fMRI 可以非侵入性地深入研究大脑功能连接的短期和长期变化。这种联合应用提供了独特的视角,有助于揭示 iTBS 对脑网络的影响机制,不仅有助于理解疾病状态下的脑功能连接变化,还能够为 iTBS 在临床中的应用提供有力支持^[11]。

多项研究表明,iTBS 刺激对大脑功能连接和神经网络活动具有显著的调节效应。Bentley 等^[12]研究结果表明,亚皮层的 iTBS 刺激能增加前额叶皮质区(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)的 θ 波动。同样,蔡颖等^[13]研究结果显示,iTBS 刺激可对高血压大鼠胼胝体髓鞘和局部炎症反应产生影响。此外,Alkhasli 等^[14]研究证实了 iTBS 刺激能够通过调节前扣带-纹状体功能连接,调制神经网络的功能连接。Goldsworthy 等^[15]研究表明,在经过 iTBS 刺激后,人体初级运动皮质的皮质脊髓兴奋性会得到增强。Assenza 等^[16]和 Nettekoven 等^[17]研究则强调了 iTBS 刺激对皮质兴奋性和静息状态连接的剂量依赖效应,即应用更多数量的刺激更利于相关脑区的激活。

上述文献研究揭示了 iTBS 刺激在调节大脑功能连接、兴奋性和可塑性方面的潜在效应,为深入了解 iTBS 刺激的神经机制和临床应用提供了重要参考。

2 iTBS 在卒中康复中的应用现状

目前,iTBS 广泛应用于卒中后的肢体功能障碍、认知障碍、偏侧忽略、失语、吞咽障碍等的康复治疗。

2.1 iTBS 在卒中后肢体功能康复中的应用 多项研究显示,将 iTBS 应用于卒中患者可以更好地改善其运动功能恢复。一项纳入 17 篇文献,790 例患者的网状 Meta 分析^[18],研究了 4 种不同重复经颅磁刺激模式:高频 rTMS(high frequency rTMS, HF-rTMS)、低频 rTMS(low frequency rTMS, LF-rTMS)、iTBS、连续性 θ 节律刺激(continuous theta rhythm stimulation, cTBS)对卒中后上肢运动功能障碍的干预效果。结果表明,LF-rTMS 在改善脑卒

中患者上肢运动功能和日常生活能力方面的效果优于 HF-rTMS、iTBS 和 cTBS。iTBS 在降低上肢肌张力方面表现出显著优势,而 HF-rTMS 在干预皮质脊髓兴奋性方面效果更佳,这为肢体功能障碍患者的康复提供了新的思路。此外,连丽萍等^[19]探究了 iTBS 与镜像疗法联合治疗对卒中患者上肢运动功能和自理能力的影响。研究显示,经过 4 周治疗,患者简易上肢运动功能量表(Upper Limb Motor Function Scale, UL-FMA)和手臂动作调查量表(arm movement survey scale, ARAT)评分均较治疗前显著提高,突显了这种联合治疗策略在卒中康复中的潜在益处。庄敏等^[20]研究则关注了 iTBS 对中重度卒中后运动功能障碍的即刻影响和机制,研究采用功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)证实单次的 iTBS 能够激活患侧大脑运动皮质和其他相关脑区的连通性,包括患侧 M1 区、健侧 SMA 区和健侧 S1 区,且这种激活效应在 iTBS 干预后立即产生,为深入理解治疗机制提供了重要线索。

此外,一些研究也关注了卒中后不同身体部位的运动功能康复。周静等^[21]研究评估了 iTBS 联合镜像治疗对卒中恢复期患者上肢运动功能的康复效果,为期 2 周的联合治疗较单用其中一种能更好地改善脑卒中恢复期患者上肢运动功能。王淑睿等^[22]则证实了小脑 iTBS 可以促进脑卒中患者下肢运动功能的恢复,为多样化康复策略的发展提供了新的见解。李宏建^[23]探讨了预激性 iTBS(即在 iTBS 前应用连续 θ 脉冲刺激)对卒中后偏瘫上肢恢复的影响,预激性 iTBS 可以更好地促进患者卒中后的运动再学习,且具有更好上肢功能的患者可能会从预激性 iTBS 中获得更多益处,为康复治疗提供了新的思路。

姜畅等^[24]研究显示,iTBS 与常规重复经颅磁刺激对脑卒中患者上肢运动功能恢复的治疗效果差异无统计学意义,因 iTBS 刺激相较常规经颅磁刺激用时更短,对经颅磁刺激的临床应用提供了新的思路。龚秋文等^[25]关注了 iTBS 与步态恢复之间的关系,探索了小脑刺激对卒中患者步态康复的影响,强调了小脑作为一个潜在的治疗靶点,可能为卒中康复领域带来新的思路。此外,陈静等^[26]研究聚焦于小脑 iTBS 联合物理治疗对卒中患者平衡功能和步态的影响,突出了 iTBS 与物理治疗相结合的治疗策略,以促进患者的平衡和步态康复,通过评估患者治疗前后平衡功能和重心转移能力,证明了小脑 iTBS 联合物理治疗可有效地改善脑卒中后患者的

平衡功能和步态,其机制可能与 iTBS 能调节小脑-丘脑-大脑皮质环路有关。

Platz 等^[27]研究 iTBS 在健康人中的应用,证实了通过局部 iTBS 刺激 M1 或 S1 皮层,能显著增强健康受试者的运动学习效果,表明刺激这些脑区域可能对提升运动学习的效果具有潜在的益处。虽然这项研究主要关注了健康人群,但强调了 iTBS 对运动学习的潜在增强效果,这对于卒中康复具有重要启示。

总之,iTBS 作为一种潜在的康复治疗方式,对于改善卒中后的运动障碍具有明显的潜力,但仍需进一步的研究明确其治疗效果以及治疗机制。

2.2 iTBS 在卒中后认知障碍中的应用 卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment,PSCI)是指在卒中事件发生后的 6 个月内,表现出符合认知障碍诊断标准的一系列综合征^[28]。近年来,可防可治的 PSCI 受到国内外广泛关注和积极探讨。多项研究^[28]表明,卒中后的早期干预和康复对改善患者的症状和预后更有益。目前临床上主要采用常规认知训练作为治疗方法,但其效果相对较慢,且需要大量人力和物力资源,因此其临床疗效通常有限。因此,临床上研究针对 PSCI 的更高效治疗技术显得尤为重要。rTMS 作为非药物治疗 PSCI 的方式之一,已广泛应用于临床治疗当中,iTBS 这种刺激模式也被证实有利于改善 PSCI 患者的整体认知功能^[29]。

匡宇星等^[30]研究将 iTBS 应用于轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment,MCI)的患者,iTBS 作用于 DLPFC 可以有效地增加 MCI 患者的脑电功能连接,结果显示,iTBS 可使 MCI 患者的脑网络功能正常化,为 iTBS 应用于卒中后认知障碍提供了影像学支持。

仪文斌等^[31]通过一项对照试验,创新性地将 iTBS 刺激应用于卒中后抑郁(post-stroke depression,PSD)伴 PSCI 患者的 DLPFC,经过 4 周治疗后,患者的抑郁状态及认知障碍较前明显改善,研究结果提示了患者抑郁情绪的改善会同时促进认知障碍的恢复,印证了认知功能的好转可以通过改善患者的抑郁状况来实现。郭延芳等^[32]通过对 120 例患者进行为期 6 周的 iTBS 治疗,同样证实了 iTBS 可以改善合并认知功能障碍的脑梗死后抑郁患者的情绪,提升其认知功能,并能提升神经功能以及神经活动能力。

Pabst 等^[29]进行了一项系统评价和荟萃分析,汇总了 15 项符合纳入标准的研究,涉及 382 例受试

者,分析了 iTBS 对不同认知域的影响,结果显示 iTBS 对记忆力、注意力、执行功能等方面具有积极效果。尽管这篇文章存在一些不足,如研究选择的异质性、样本量的差异和一些研究方法上的限制,但它为 iTBS 在认知领域的应用提供了全面的建议,对未来的研究和临床应用具有指导作用。

裴松等^[33]通过对 31 例 PSCI 患者进行为期 4 周的 iTBS 治疗,结果显示患者简易精神状态评价量表(Mini Mental State Examination,MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment Scale,MoCA)、额叶功能评价量表(Frontal Assessment Battery,FAB)、日常生活能力表(Daily Living Ability Scale,ADL)、正序记忆、倒序记忆、延迟回忆、注意力评分等均较前有明显改善,并且患者的一些炎性反应相关的血清生化指标如 Hcy、CRP、LDH 水平较治疗前有明显降低,这一结果证实了 iTBS 更有助于改善 PSCI,其作用机制可能与改善卒中后炎性反应有关。

Tsai 等^[34]随机分配了 41 例患者,分别接受 5 Hz rTMS、iTBS 及假刺激,目标区域均为 DLPFC。研究使用可重复的神经心理状态评估(Neuropsychological State Assessment, RBANS)和贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory,BDI)在干预前和干预后评估认知功能和抑郁症状。结果显示,5 Hz rTMS 和 iTBS 组在 RBANS 总分、注意力和延迟记忆方面均显著优于假刺激组,其中 5 Hz rTMS 组在注意力方面表现出更优的治疗效果。此外,未合并高血压的患者更容易受益于 iTBS 刺激治疗,此项研究将高血压作为可能的影响因素,为临床上的个体化治疗提供了线索。然而,由于样本量较小且未进行长期随访,无法评估刺激治疗的持续性和稳定性。

视空间忽略(visual spatial neglect,VSN)是脑卒中后出现的最常见的行为认知障碍之一,指脑损伤后患者病灶对侧肢体感觉缺失,大脑无法感知和处理另一侧的感官信号,且伴随着空间定位等行为能力的异常^[35]。叶琳琳等^[35]进行了一项研究,比较了 iTBS 刺激 DLPFC 与 1HzrTMS 刺激健侧半球顶后皮质(posterior parietal cortex,PPC)治疗卒中后视空间忽略的效果。经过 2 周治疗后,iTBS 组在治疗后线段划消测试结果和日常生活能力评分(Daily Living Ability Score,ADL)方面表现出显著优势,提示了健侧半球 iTBS 对卒中亚急性期至慢性期视空间忽略患者的恢复有益,并且 iTBS 治疗效果可能优于 rTMS。

尽管这些研究取得了积极的成果,仍需要更多的大样本、长期随访和个体化治疗方案的研究来进一步明确共治疗效果和机制。因此,iTBS作为一种新型的治疗方法,在改善卒中后认知障碍和视空间忽略患者康复方面具有潜力,但仍需进一步的研究来确保其临床应用的有效性和可行性。

2.3 iTBS在卒中后失语中的应用 研究表明,越来越多的脑卒中患者在发病后常出现语言障碍,即脑卒中后失语(post-stroke aphasia,PSA)^[36]。非侵入性脑刺激(noninvasive brain stimulation,NIBS)作为一种辅助治疗手段,可以促进这些患者语言功能的改善,而iTBS作为重复经颅磁刺激的一种模式,日益受到关注^[37]。

Xu等^[38]研究证实,通过对左侧M1进行iTBS刺激,可以引发PSA患者前额叶和后顶叶区域的区域功能活动和程度中心性的变化。随后,该团队又进行了进一步的临床实验^[39],对16例PSA患者进行iTBS治疗,并使用fMRI技术确认,左侧M1iTBS可能会导致PSA患者的左侧语义网络及其同源大脑区域的大规模功能网络重组,为iTBS治疗PSA提供了理论支持。

Szaflarski等^[40]进行了一项关于iTBS和强制诱导言语治疗(constraint induced aphasia therapy,CIAT)^[41]结合应用的可行性研究,通过对患者进行连续10d的CIAT及iTBS联合治疗,并在治疗前后及完成治疗3个月对患者进行fMRI检查,研究表明,在治疗后患者大脑的言语相关功能区如左额下回、左后颞叶和顶叶的兴奋性明显增加,但此项实验缺乏对照组,并且没有区分CIAT与iTBS本身对患者语言功能的单独影响,主要验证了2种治疗方法联合应用的安全性和可行性,其具体功效性仍需进一步研究。

因此,iTBS可能对卒中后失语患者的康复具有积极的神经可塑性影响。然而,需要更多的研究来深入理解其康复机制和最佳应用方式。此外,比较不同频率的rTMS和iTBS以及与其他康复方法的联合应用也是未来研究的重要方向。不同失语类型和严重程度也需要个体化的治疗方案。iTBS在脑卒中后失语康复中表现出潜力,但仍需要进一步研究以确定其最佳应用方式。

2.4 iTBS在卒中后吞咽障碍中的应用 吞咽是一个复杂的肌活动过程,涉及口腔、咽喉和食管内的30多块肌,不同类型卒中会导致部分或全部吞咽肌的功能障碍,进而引发脑卒中后吞咽障碍(post-stroke dysphagia,PSD)^[42]。吞咽障碍容易诱发吸

人性肺炎、窒息、脱水等严重后果,严重影响患者生活质量,有时甚至会危及患者生命^[43],因此,寻找更实用、高效的治疗手段尤为重要。

王杰等^[44]研究重点关注了iTBS在治疗轻度认知障碍合并吞咽障碍患者中的应用效果和机制,该团队采用了对照试验的研究设计,招募了28例轻度认知障碍合并吞咽障碍的患者,将其随机分为iTBS组和对照组。iTBS的刺激靶点为DLPFC,并通过fMRI对患者的脑部活动进行监测,以了解iTBS对脑网络的影响,结果显示,与对照组相比,接受iTBS刺激的患者在治疗结束后表现出更好的认知表现和口腔期吞咽功能。此外,影像学结果也证实了iTBS刺激对患者的脑网络连接能够产生积极的影响,这为iTBS的疗效提供了影像学支持。李丹等^[45]研究将患者限定为患有缺血性脑卒中且合并PSD的患者,探究了iTBS对吞咽功能、认知功能和皮质兴奋性的影响,并应用肌电图检测患者治疗前后的患侧RMT和MEP,研究结果同样显示iTBS刺激可以显著改善患者的吞咽功能和认知功能。

成家雯等^[46]研究将高频rTMS和iTBS进行对比,通过测定患者的吞咽功能电生理指标的影响将2种经颅磁刺激的疗效进行对比,2种刺激的靶点均为患者健侧舌骨上肌群皮质代表区。研究显示,经过治疗后,2组的吞咽时程缩短、MEP最大波幅增高、渗漏-误吸量表(penetration-aspiration scale,PAS)评分降低,舌骨上抬及前移运动速度增快,表明2组吞咽功能均出现明显改善,然而2组组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),证实高频rTMS和iTBS均对吞咽功能具有同样的积极影响,刘子财等^[47]通过评定纤维内镜下吞咽困难严重程度量表(fiberoptic endoscopic dysphagia severity scale,FEDSS)以及标准吞咽评估量表(standard swallowing assessment,SSA)评分,得到了与其相一致的结论。综合来看,iTBS可以缩短治疗时间、减少不良反应,从而提高治疗效果。

李坤彬等^[48]研究重点关注小脑卒中后吞咽功能障碍的患者。其团队将iTBS刺激应用于患者枕骨粗隆下1cm、旁开3cm处以刺激小脑,并在完成4周的治疗后,对患者进行舌骨上肌群MEP、脑电图及PAS的评定。研究结果显示,小脑iTBS治疗可以显著改善患者的吞咽功能。这种改善的机制可能与iTBS增强大脑皮质兴奋性,从而提高吞咽肌群的运动控制能力有关,为小脑卒中后吞咽障碍的治疗提供了新的治疗思路。以上研究表明iTBS在吞咽障碍康复中具有潜力,但仍需要进一步的研究

明确其效果和机制。不同类型和严重程度的卒中后吞咽障碍可能需要个性化的治疗方法,因此需要更多的研究优化临床治疗策略。

3 iTBS 刺激面临的前景与挑战

3.1 iTBS 刺激的作用机制尚未完全阐明 尽管 iTBS 刺激已初步证实在脑卒中后康复治疗中具有效果,并通过 fMRI 验证了其对大脑功能连接和神经网络活动的调节效应,但其确切的神经生理机制仍需进一步研究。

在 Benali 等^[49]研究中,对大鼠进行 iTBS 刺激后,记录了大鼠额叶皮层的脑电图活动,并通过免疫组织化学和免疫印迹法测定其钙结合蛋白、钙视膜蛋白的变化。研究结果显示,iTBS 增强了大鼠自发脑电活动和 EEG 伽马功率以及针对表达小清蛋白的中间神经元对锥体细胞输出活性的抑制,这意味着 iTBS 对大脑皮质抑制系统产生了影响,可能通过干扰与 GABA 抑制系统活性水平相关的多种神经蛋白质的细胞表达实现,结果表明 iTBS 的作用机制可能涉及改变大脑中的抑制性神经元活动,从而影响神经网络的功能和可塑性。尽管这项研究主要基于大鼠模型,但其提供了关于 iTBS 如何影响大脑抑制机制的重要线索,这对于理解其在临床和疾病治疗中的潜在应用非常重要。另一项针对脑缺血再灌注损伤大鼠模型皮质基因表达影响的研究^[50]显示,iTBS 可影响多种基因的表达,包括那些参与血管生成、损伤反应、细胞修复、结构重塑、神经保护、神经传递和神经元可塑性的基因。以上实验通过对动物模型的研究,提供了对 iTBS 作用机制的新视角,这对于理解其在临床和疾病治疗中的潜在应用非常重要。然而,仍需要进一步的研究来深入了解其作用机制,以及如何更有效地将其应用于临床实践中。

3.2 iTBS 的靶点选择 针对卒中后肢体功能障碍,M1 区是广泛认可的刺激靶点^[51]。近年来,次级运动皮层的作用在卒中后康复中逐渐受到关注,多项研究已证明其有效性^[22,25-26,52]。同时,小脑作为一个刺激靶点,已被证实可以有效地改善患者的平衡功能,其症状的改善可能与小脑和大脑皮层之间的环路激活有关。另外,针对健康人群的实验^[27]证实了 S1 区可增强运动学习能力,这一显示为开发针对卒中后患者肢体功能恢复的新刺激靶点提供了有力支持。

目前 DLPFC 区作为卒中后认知障碍的刺激靶点已在临床中得到广泛应用^[29],并且能够对卒中后

抑郁患者的情绪起到一定的改善^[31-32]。研究^[30]表明,针对 S1 区的 iTBS 刺激能够对轻度认知功能障碍患者的脑电功能连接产生积极影响,有助于认知功能的改善。将小脑作为 iTBS 的刺激靶点,有助于改善卒中后视空间忽略,提高患者的线段划消测试结果和生活自理能力^[35]。

针对卒中后失语,通常选择 Broca 区作为刺激靶点^[40]。研究^[39]表明,针对 M1 区的 iTBS 刺激可能对卒中后失语症患者的大脑语义网络可塑性产生一定的影响。针对卒中后吞咽障碍的患者,一般选取吞咽肌皮质代表区^[45-46]及小脑^[47]作为刺激靶点。如果患者同时合并卒中后认知障碍,对 DLPFC 区进行刺激后,患者的认知及吞咽能力都会得到一定改善^[44]。尽管目前已有广泛认可的刺激靶点用于不同类型的卒中后功能障碍,但新的刺激靶点的有效性仍在不断得到验证,这为个性化的康复治疗提供了更多的选择。

3.3 iTBS 的刺激参数及治疗频率 刺激参数的优化以及个体差异的考虑也是需要解决的问题。标准的 iTBS 模式由包含 3 个 50 Hz 脉冲并以 5 Hz 重复的脉冲串组成,每 10 s 重复 1 次 2 s 的 TBS 序列,总计 192 s(总共 600 个脉冲)^[10]。研究^[53]表明,刺激强度为 70% 静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)或 80% 主动运动阈值(active motor threshold, AMT)的 iTBS 也会产生类似的效应,70% RMT 的刺激强度可以被认为是 iTBS 后增加皮质兴奋性的有效变体,基于 RMT 而不是 AMT 设置刺激强度的原因是后者需要患者对 TMS 目标肌进行持续而精确地控制,这对于卒中后瘫痪患者来说通常是不可能的,特别是针对于损伤更严重的卒中患者^[54]。目前相关研究的治疗时间多为 10~30 min,治疗周期一般为 1~4 周,刺激强度为 70%~120% 的 RMT。这些差异导致了不同研究结果的可比性降低,而短期随访时间限制了对治疗效果持续性的评估。此外,不同研究纳入患者的疾病持续时间和病理生理学差异也可能影响治疗效果。

4 小 结

iTBS 是一种相对安全且高效的干预手段,对于卒中后的各种功能障碍有着不可替代的疗效。尽管已证实其在脑卒中后康复中的效果,但 iTBS 的潜在作用机制尚不明确,为了更好地应用于临床实践,需要进一步研究以深入理解其作用机制。对于 iTBS 的刺激靶点的选择上,除了已公认的刺激靶点

如 M1 和 DLPFC, 研究逐渐关注了小脑、S1 区和 Broca 区作为潜在的刺激靶点。这为个性化的康复治疗提供了更多选择, 以满足不同患者的康复需求。最后, 关于 iTBS 的刺激参数和治疗频率的问题, 虽然有标准模式, 但刺激强度、治疗时间和周期在不同研究中存在差异, 这降低了研究结果的可比性。随访时间和患者的病理生理学差异也可能影响治疗效果的持续时间。

综上所述, iTBS 作为一种康复治疗方法, 具有广泛的应用前景, 然而仍需进一步的研究以揭示其作用机制、优化刺激参数和个性化治疗方案。这将有助于更好地满足不同卒中后康复需求的患者, 并提高其在临床实践中的有效性。随着技术的不断发展, iTBS 刺激可能为脑卒中患者的康复提供更有效的治疗策略。

[参考文献]

- [1] Chao BH, Yan F, Hua Y, et al. Stroke prevention and control system in China: CSPCC-Stroke Program[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(3): 265-272.
- [2] Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, et al. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10): 795-820.
- [3] Ma Q, Li R, Wang L, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990–2019: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e897-e906.
- [4] Wang Y, Li Z, Zhao X, et al. Stroke care quality in China: Substantial improvement, and a huge challenge and opportunity[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(3): 229-235.
- [5] 陈争一, 龚剑秋, 吴越峰, 等. 重复经颅磁刺激联合认知康复训练治疗卒中后认知障碍的疗效观察[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(3): 199-201.
- [6] 王娟, 郑婵娟, 崔晓阳, 等. 重复经颅磁刺激联合认知训练治疗卒中后认知障碍的疗效观察[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(1): 11-14, 18.
- [7] 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.
- [8] Gong Y, Long X, Xu Y, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with transcranial direct current stimulation on motor function and cortex excitability in subacute stroke patients: A randomized controlled trial[J]. *Clin Rehabil*, 2021, 35(5): 718-727.
- [9] Dionísio A, Duarte IC, Patrício 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.
- [10] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201-206.
- [11] Seewoo BJ, Etherington SJ, Feindel KW, et al. Combined rTMS/fMRI studies: an overlooked resource in animal models[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 180.
- [12] Bentley JN, Irwin ZT, Black SD, et al. Subcortical Intermittent Theta-Burst Stimulation (iTBS) increases theta-power in Dorsolateral Prefrontal Cortex (DLPFC)[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 41.
- [13] 蔡颖, 邱宝山, 廖梦诗, 等. 间歇性 θ 爆发式磁刺激对高血压大鼠胼胝体髓鞘及局部炎症反应的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(3): 129-134.
- [14] Alkhasli I, Sakreida K, Mottaghy FM, et al. Modulation of fronto-striatal functional connectivity using transcranial magnetic stimulation[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13: 190.
- [15] Goldsworthy MR, Vallence A, Hodyl NA, et al. Probing changes in corticospinal excitability following theta burst stimulation of the human primary motor cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(1): 740-747.
- [16] Assenza G, Pellegrino G, Tombini M, et al. Wakefulness delta waves increase after cortical plasticity induction[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(6): 1221-1227.
- [17] 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.
- [18] 熊丹, 谢海花, 李浩, 等. 不同重复经颅磁刺激模式对脑卒中后上肢运动功能障碍干预效果的网状 Meta 分析[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(8): 997-1007.
- [19] 连丽萍, 赵可晓, 朱其秀, 等. 间歇性 Theta 节律刺激后行镜像疗法对卒中患者上肢运动功能及生活自理能力的影响[J]. *精准医学杂志*, 2023, 38(2): 120-124.
- [20] 庄敏, 李浩正, 李培君, 等. 间歇性 θ 短阵脉冲刺激对卒中后中重度运动功能障碍患者的即刻影响及机制研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38(2): 174-179.
- [21] 周静, 刘雅丽. Theta 爆发式磁刺激联合镜像治疗对卒中恢复期患者上肢运动功能的康复效果[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(12): 701-704, 713.
- [22] 王淑睿, 李丽. 小脑间歇性 θ 短阵快速脉冲刺激对卒中患者下肢运动功能的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2022, 28(10): 1205-1210.
- [23] 李宏建. 预激性间歇性 θ 脉冲刺激对卒中后偏瘫上肢恢复的影响[J]. *国际脑血管病杂志*, 2022, 30(9): 699.
- [24] 姜畅, 吴建贤, 洪永锋, 等. iTBS 与 1 Hz rTMS 对卒中患者上肢功能恢复的研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2018, 53(9): 1439-1443.
- [25] 龚秋文, Koch G, 刘宏亮. 卒中后偏瘫小脑刺激和步态恢复的关系[J]. *中国康复*, 2019, 34(6): 302.
- [26] 陈静, 石明芳, 陈君, 等. 小脑间歇性 θ 短阵脉冲刺激联合物理治疗对卒中患者平衡功能和步态的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2023, 45(5): 402-407.
- [27] Platz T, Adler-Wiebe M, Roschka S, et al. Enhancement of

- motor learning by focal intermittent theta burst stimulation (iTBS) of either the primary motor (M1) or somatosensory area (S1) in healthy human subjects [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018, 36(1):117-130.
- [28] 汪凯,董强.卒中后认知障碍管理专家共识 2021[J].中国卒中杂志,2021,16(4):376-389.
- [29] Pabst A, Proksch S, Médé B, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of intermittent theta burst stimulation (iTBS) on cognitive enhancement [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 135:104587.
- [30] 匡宇星,夏锐,谢静,等.间歇性 θ 短阵脉冲刺激对轻度认知功能障碍患者脑电功能连接的影响[J].中华行为医学与脑科学杂志,2022,31(11):984-989.
- [31] 仪文斌,朱其秀,汤乃芬,等.间歇性 θ 短阵快速脉冲经颅磁刺激对脑卒中患者抑郁情绪及认知功能的影响[J].精准医学杂志,2020,35(4):347-350.
- [32] 郭延芳,刘永瑞,王卫丽,等.间歇性 Theta 节律刺激对脑梗死后抑郁伴认知障碍患者的效果[J].国际精神病学杂志,2023,50(1):121-124.
- [33] 裴松,王健,夏家怡.重复经颅磁间歇性 θ 节律刺激对卒中后认知功能障碍的疗效观察[J].重庆医学,2022,51(18):3120-3125.
- [34] Tsai PY, Lin W S, Tsai KT, et al. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans [J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2020, 45(4):262-270.
- [35] 叶琳琳,曹磊,张甜甜,等.健侧半球间歇 θ 脉冲刺激和低频重复经颅磁刺激治疗卒中后视空间忽略的效果比较[J].中国脑血管病杂志,2022,19(2):79-87.
- [36] Laska AC, Hellblom A, Murray V, et al. Aphasia in acute stroke and relation to outcome [J]. *J Intern Med*, 2001, 249(5):413-422.
- [37] Lefaucheur J, 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.
- [38] Xu S, Yang Q, Chen M, et al. Capturing neuroplastic changes after iTBS in patients with post-stroke aphasia: a pilot fMRI study [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(11):1451.
- [39] Yang Q, Xu S, Chen M, et al. Effects of the left M1 iTBS on brain semantic network plasticity in patients with post-stroke aphasia: a preliminary study [J]. *J Integr Neurosci*, 2023, 22(1):24.
- [40] Szaflarski JP, Griffis J, Vannest J, et al. A feasibility study of combined intermittent theta burst stimulation and modified constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018, 36(4):503-518.
- [41] 翁瑛丽,王秋晨,刘智慧,等.强制诱导言语治疗对脑卒中后失语症康复效果的 meta 分析 [J].中国康复医学杂志,2019,34(11):1346-1350.
- [42] 赵博伦,周兰妹.基于表面肌电技术的脑卒中吞咽障碍评估研究进展 [J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(7):655-659.
- [43] 董小方,郭园丽,吕培华,等.脑卒中后吞咽障碍患者管理的最佳证据总结 [J].中华现代护理杂志,2019,25(31):4037-4046.
- [44] 王杰,杨诚,卫小梅,等.间歇性 θ 短阵脉冲刺激对轻度认知障碍合并吞咽障碍患者认知及吞咽功能的影响及机制 [J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(12):1094-1099.
- [45] 李丹,王婷婷,申秋月.间断性 θ 爆发式磁刺激对缺血性脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能、认知功能和皮质兴奋性的影响 [J].内科,2022,17(6):630-633.
- [46] 成家雯,王先斌,吴霜,高频 rTMS 与 iTBS 对单侧大脑半球卒中后吞咽障碍者吞咽功能电生理指标的影响 [J].贵州医科大学学报,2022,47(6):678-685.
- [47] 刘子财,温馨,彭阳,等.rTMS 与 iTBS 模式经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的疗效对比研究 [J].兰州大学学报(医学版),2021,47(5):76-80.
- [48] 李坤彬,吴志远,温小鹏,等.小脑间歇性 θ 短阵脉冲刺激对小脑卒中吞咽障碍的影响及机制 [J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(12):1100-1104.
- [49] Benali A, Trippe J, Weiler E, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation alters cortical inhibition [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(4):1193-1203.
- [50] Ljubisavljevic MR, Javid A, Oommen J, et al. The effects of different repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocols on cortical gene expression in a rat model of cerebral ischemic-reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10):e139892.
- [51] 邱秀丽,兰燕,缪锦峰,等.重复经颅磁刺激治疗卒中后肢体运动功能障碍的研究进展 [J].中国康复,2020,35(11):600-604.
- [52] Koch G, Bonni S, Casula EP, et al. Effect of cerebellar stimulation on gait and balance recovery in patients with hemiparetic stroke: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(2):170-178.
- [53] Ding Q, Zhang S, Chen S, et al. The effects of intermittent theta burst stimulation on functional brain network following stroke: an electroencephalography study [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:755709.
- [54] Volz LJ, Rehme AK, Michely J, et al. Shaping early reorganization of neural networks promotes motor function after stroke [J]. *Cereb Cortex*, 2016, 26(6):2882-2894.

(本文编辑:何祯)