

经颅磁刺激在脑卒中康复中的应用

王璐*, 朱其秀#

青岛大学附属医院康复科, 山东 青岛

收稿日期: 2021年10月23日; 录用日期: 2021年11月13日; 发布日期: 2021年11月26日

摘要

脑卒中是全世界范围内导致神经功能缺陷的主要原因, 统计显示, 全球新增脑卒中患者约1500万人, 卒中后约80%的脑卒中患者存在不同程度的功能障碍。脑卒中恢复阶段异常的神经活动使半球间相互作用平衡被破坏, 导致运动、吞咽功能障碍。重复经颅磁刺激是一种非侵入性神经调控技术, 可通过治疗性干预手段重新恢复半球间交互平衡。本文就经颅磁治疗原理、卒中后运动功能障碍治疗方案、卒中后吞咽障碍治疗方案做一综述。

关键词

脑卒中, 经颅磁刺激, 运动功能, 吞咽障碍

Application of Transcranial Magnetic Stimulation in Stroke Rehabilitation

Lu Wang*, Qixiu Zhu#

Department of Rehabilitation Medicine, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Oct. 23rd, 2021; accepted: Nov. 13th, 2021; published: Nov. 26th, 2021

Abstract

Stroke is a leading cause of long-term neurological disability in adults worldwide, with an estimated 15 million strokes reported annually. It frequently causes impairment resulting in long-term debilitating effects. During recovery after stroke, abnormal neuronal activity causes disruption in regular interhemispheric communication, leading to motor and swallowing problems. TMS is a non-invasive neuro-modulatory therapeutic intervention used to promote efficacy of rehabilitation after stroke by restoring the disrupted equilibrium and interhemispheric communication to rebalance interhemispheric competition. Based on the research progress in recent

*第一作者。

#通讯作者 Email: szjqxss@163.com

years, therapeutic mechanism and therapeutic schedule of rTMS are made a briefly state.

Keywords

Stroke, Transcranial Magnetic Stimulation, Motor Function, Dysphagia

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脑卒中是导致全球人口死亡的主要原因之一。统计显示,全球新增脑卒中患者约 1500 万人,脑卒中后遗症患者 1.164 亿人,死于脑卒中的患者达 550 万人。虽然随着医疗技术的发展,各国脑卒中死亡率逐年下降,但仍有高达 80% 的脑卒中患者存在不同程度的功能障碍,严重丧失工作能力,给家庭和社会带来沉重负担。经颅磁刺激技术会引起双侧半球神经网络和相关皮质-皮质下兴奋性的改变,可促进脑卒中后患者功能恢复,被认为是一种可行的干预措施。

2. TMS 作用机制

TMS 技术是一种安全、无创的中枢神经调控技术,根据法拉第电磁感应原理,当储存着高电荷的电容器快速释放几千安培的电流通过线圈时,可瞬间产生强度达 2 特斯拉的磁场,磁场在穿透脑外组织(头皮、颅骨、脑膜、脑脊液等)时随距离呈指数衰减,可在其下皮质产生反向电流,可诱导神经元去极化,激发皮层神经网络,诱导大脑发生可塑性改变。

TMS 主要有两种治疗模式,刺激频率 ≤ 1 Hz 为低频,引起突触传递功能的长时程抑制,降低神经元活性,刺激频率 > 1 Hz 为高频,引起突触传递功能的长时程增强,大脑皮层兴奋性增加。正常情况下两侧大脑半球通过胼胝体相互抑制,每一侧都对另一侧产生相同的抑制效应,处于竞争性抑制平衡状态,一侧半球卒中后,受损侧兴奋性下降,对另一侧的抑制性减弱,未受损侧因此更易兴奋,并对患侧施加更强的抑制作用,半球间处于不平衡状态。但是,残余组织的连通性可以被重新规划以恢复失去的功能,因此脑卒中后上调患侧半球或下调对侧半球的兴奋性以重塑两半球间平衡状态可能有利于卒中后功能恢复。

3. TMS 改善脑卒中后运动功能方案

Takeuchi 等人首次证实 1Hz rTMS 作用于脑卒中患者健侧 M1 区,可降低未损伤侧 M1 到患侧 M1 的跨胼胝体抑制,从而改善患侧的手部运动功能。此后, rTMS 逐渐应用于脑卒中后运动功能障碍的康复,尤其是上肢运动功能的康复。无论是急性还是亚急性脑卒中患者,通过短时间的治疗,能产生较为明显的好转。Zhang 等对 22 例脑卒中中偏瘫患者,采用 rTMS 低频(1 Hz)刺激健侧,发现经颅磁刺激对上肢运动恢复有积极影响,患者手指灵活性、握力均较对照组有明显改善。Franois 等人用 1 Hz rTMS 抑制先天性胼胝体发育不全的脑卒中患者对侧运动皮质,首次发现 rTMS 能显著改善上肢拮抗性功能障碍,为该病的治疗提供了新思路。由于 rTMS 在下肢功能康复方面的研究对象和临床应用的研究对象不同,故其研究成果也相对较少。Wang 等人用 1 Hz 低频 rTMS 刺激 12 例单侧大脑半球卒中所致下肢功能障碍患者的股直肌运动皮质,持续 10 天。结果表明,试验组下肢 Fugl-Meyer 评分和 10 米步行试验结果均显著提

高, 步速及运动控制能力有明显改善。

4. TMS 改善脑卒中后吞咽功能方案

低频刺激健侧: Du [1]用 1 Hz, 100% RMT, 1200 脉冲的 rTMS 刺激 13 名单侧大脑半球卒中后(<2 个月)吞咽障碍患者健侧下颌舌骨肌皮质代表区, 持续 5 天, 于治疗前、治疗结束后、治疗结束后 1、2、3 个月分别接受吞咽功能评估, 结果表明, 低频刺激健侧半球后患者的吞咽功能明显改善, 1 Hz rTMS 可引起健侧半球皮质兴奋性降低(MEP 潜伏期增加, 振幅降低, $P < 0.001$, $P = 0.001$), 患侧半球皮质兴奋性升高, 疗效可维持到 3 个月。Nezehat [2]将 28 例单侧大脑半球卒中后(2~6 个月)吞咽障碍患者随机分为试验组和对照组, 两组均接受每周 3 天的传统吞咽康复训练, 包括吞咽肌肌力增强训练、热触觉刺激、门德尔松手法、声带练习、缩舌训练等, 持续 4 周, 试验组在最后一周接受 1 Hz, 90% RMT 的 rTMS 治疗, 每天 20 min, 持续 5 天, 刺激点为健侧下颌舌骨肌皮质代表区, 在治疗前、治疗结束后、治疗结束后 1 个月和 3 个月进行分别进行吞咽功能评估(The Swallowing Ability and Function Evaluation, SAFE)、吞咽造影检查(Video Fluoroscopic Swallowing Study, VFSS), 结果表明, 在治疗后, 试验组在吞咽反射延迟、残留方面有所改善, 长期效果两组相当, 与对照组相比, 试验组的食欲、饮食恐惧和心理健康参数有了明显的提高, 产生心理方面的效应可能是由于磁区产生的作用通过前额叶皮质扩散所致。根据半球间不平衡抑制理论, 单侧大脑半球卒中后健侧对患侧施加的抑制效应异常增多, 用低频 rTMS 刺激健侧以减少健侧对患侧的抑制性输出, 提高患侧的皮质兴奋性, 诱导两半球间平衡恢复, 可以改善吞咽功能。rTMS 治疗较传统吞咽治疗的优越性应在未来的研究中进一步明确。

高频刺激患侧: Khedr [3]对 14 例急性期单侧脑卒中吞咽障碍患者进行治疗, 用 3 Hz, 120%RMT, 300 脉冲的 rTMS 刺激患侧半球, 每次刺激 10 min, 治疗 5 天, 结果吞咽功能改善, 双侧大脑半球皮质兴奋性升高, 这种状态可持续 1~2 个月。在 Du [1]的研究中, 将 3 Hz, 90%RMT, 1200 脉冲的 rTMS 刺激单侧大脑半球卒中后(<2 个月)吞咽障碍患者的患侧下颌舌骨肌群皮质代表区, 持续 5 天, 治疗后患者吞咽功能较假刺激组明显改善, 疗效可达到 3 个月。但 3Hz rTMS 只提高了患侧皮质兴奋性(MEP 的潜伏期降低, 振幅增加, $P = 0.016$, $P = 0.045$)。IVY [4]研究了 15 例慢性脑卒中吞咽障碍患者(>12 个月), 随机分配到刺激组和假刺激组, 刺激组参与者接受 5 Hz, 90% RMT, 3000 脉冲高频 rTMS 作用于患侧舌肌运动皮质代表区, 2 周内治疗 10 天, 所有参与者在刺激前 1 周, 刺激后 2、5、12 个月进行吞咽功能检查, 结果治疗前后并无明显差异, 这可能是因为研究对象为慢性期患者, 吞咽能力可改善的程度小。然而, 在 Park [5]的研究中, 10Hz 患侧刺激组与假刺激组相比并无改善, 这与以往结果不一致。高频 rTMS 较强抑制 GABA 氨基丁酸环路, 允许明显的长时程增强和谷氨酸积累, 导致皮质脑干束兴奋性增加, 有利于吞咽功能恢复, 但实际上, 在损伤半球找到适宜的刺激点并不容易, 因为皮质脑干束可能被破坏。早期干预是有益的, 治疗时间的长短也会影响功能结局[6], 持续的 rTMS 刺激能够提高病灶周围皮质区域神经元的存活率, 导致皮质兴奋性产生累积效应甚至达到持久稳固的改变, 长期持续效应的潜在机制与神经可塑性有关, 中风后神经元的重组会随着时间的推移和功能恢复而改变。因此, 寻找合适的刺激点、rTMS 能否提高慢性期卒中吞咽障碍患者吞咽功能及治疗的长期影响(特别是>3 个月), 以及脑可塑性随时间变化的评估应在未来的研究中进一步证实。

高频刺激健侧: Park [7]对 9 例单侧脑卒中吞咽障碍患者(病程 > 1 个月)的健侧咽肌运动皮质代表区进行 5 Hz, 90%RMT 的刺激, 每次 10 分钟, 每天 1 次, 持续 2 周, 治疗前后采用 VFSS、Rosenbek 渗透/误吸量表(Penetration Aspiration Scale, PAS)评估吞咽功能, 结果表明, 与假刺激组相比, 试验组吞咽能力明显改善, 疗效可持续 2 周。5 Hz rTMS 刺激健侧咽肌皮质区, 提高了投射到咽部运动神经元的兴奋性, 有助于吞咽功能的改善。然而这一结果与半球抑制理论有所冲突, 这种接受双侧半球投射的吞咽

肌的半球间抑制似乎不同于只接受对侧半球支配的肢体, 中风后吞咽功能的恢复与健侧半球兴奋性提高有关。最近提出的“双峰平衡”恢复模型认为[8], 大脑半球间不仅存在竞争性抑制模型, 也存在代偿模型, 我们认为, 如果有很高的结构性储备, 比如完整的皮质脑干束神经环路中仍保留部分功能, 我们可以基于半球间抑制理论去重新恢复半球间平衡, 但如果结构储备很低, 代偿将发挥主要作用, 损伤周围区甚至对侧大脑半球将会被募集用来代偿受损功能, 这也解释了部分功能严重受损者出现对侧半球异常激活, 这时半球间平衡恢复是不利的, 这些病人可能从对侧半球激活中获益。是否向上调节一个半球比向下调节一个半球更有利于吞咽功能的改进, 需要在未来的研究中进一步验证。

双侧高频刺激: Khedr [9]对 22 例急性延髓外侧综合征和脑干梗死后吞咽障碍患者进行研究, 随机分为刺激组和假刺激组, 刺激点为食管运动皮质代表区, 给予 3 Hz, 130 RMT, 300 脉冲 rTMS 治疗, 疗程 5 天, 于治疗前、治疗结束、治疗结束后 1、2 月评估吞咽功能, 表明双侧高频重复经颅磁刺激可以改善延髓外侧综合征和脑干梗死后吞咽障碍患者吞咽能力, 疗效长达 2 月。Park 等[5]将病程 < 3 个月的单侧亚急性期脑梗卒中后吞咽障碍患者随机分为双侧刺激组、单侧刺激组、假刺激组, 双侧组用 10 Hz, 90%RMT, 500 脉冲 rTMS 作用于双侧下颌舌骨肌皮质代表区, 单侧组相同参数刺激患侧, 在干预前(T0)、干预后(T1)、干预后 3 周(T2)使用临床吞咽评估量表(Clinical Dysphagia Scale, CDS)、吞咽困难结局及严重程度量表(Dysphagia Outcome and Severity Scale, DOSS)、PAS、视频吞咽造影功能障碍量表(Videofluoroscopic Dysphagia Scale, VDS)进行吞咽功能评定, 结果 CDS 双侧刺激组在 T1、T2 表现出明显改善, DOSS、PAS、VDS 双侧刺激组较其他两组有明显提高, 表明双侧高频重复经颅磁刺激能加速吞咽恢复时程。Teismann [10]曾报道幕上亚急性期中风吞咽障碍患者早期由于吞咽网络破坏, 健侧皮质兴奋性下降, 这为双侧高频 rTMS 治疗早期卒中后吞咽障碍提供了参考。而对于健侧低频联合患侧高频的治疗方案仍待进一步研究。

小脑刺激: 许多研究表明[11] [12], 小脑在吞咽过程中是活跃的, 被认为可调节吞咽肌有序协调性活动。rTMS 刺激小脑因其相对容易定位, 且不易诱发癫痫, 最近成为神经调节领域的热点。Jayasekeran [13]的研究证明小脑 TMS 可诱发咽运动电位, 小脑传递的脉冲能够使皮层产生 PMEP 反应。Vasant 等[14]的病例对照研究对一例右延髓外侧伴小脑梗塞后严重吞咽障碍患者, 选择 10 Hz, 250 脉冲, 90% RMT 的 rTMS 刺激健侧小脑咽运动代表区, 在刺激前, 刺激后 30 min 通过咽运动电位和视频透视检查评估吞咽功能, 结果显示 PMEP 振幅高出基线 55%, 吞咽安全性也明显提高, 表明小脑重复经颅磁刺激可诱导吞咽行为的快速改善。未来的研究应扩大样本量进一步验证小脑重复经颅磁刺激的有效性。

迷走神经刺激: Lin [15]对 13 名脑干卒中后严重吞咽障碍患者使用 5 Hz, 100 RMT, rTMS 刺激左侧乳突部迷走神经走行处, 每次 10 min, 两周内治疗 10 次, 共 600 脉冲, 于治疗前, 治疗后评估吞咽功能, 结果表明试验组较假刺激组改善环咽肌运动诱发电位振幅提高, 潜伏期缩短, PAS 评分降低, 吞咽能力较前提高, 认为 rTMS 迷走神经调制有望成为一种新型吞咽障碍治疗方案。

由于神经可塑性随时间的变化而改变, 未来的研究应该比较高频和低频 rTMS 对脑卒中恢复不同阶段的吞咽功能恢复的影响。

5. TBS

TBS 是一种特定模式的 TMS, 与传统的 TMS 相比, 它的优点是需要较少的刺激时间和较低的刺激强度可产生大脑皮层相对持久的效果。TBS 主要有两种刺激范式: 间歇性(iTBS)和持续性(cTBS), iTBS 可通过长时程增强效应(long-term potentiation, LTP)效应提高大脑皮层兴奋性, 持续时间可达 30 min。cTBS 通过长时程抑制效应(long-term depression, LTD)效应降低皮层兴奋性, 持续时间可达 60 min, 且最大效应在刺激后 5 min 即可出现[16]。

经颅磁刺激技术不仅可以改变刺激部位的兴奋性, 也可以通过脑网络效应改变与刺激部位功能相连的远距离脑区的兴奋性, 诱导神经重组。TBS 因其可在极短的刺激时间内产生显著而持久的效应显示出巨大的潜在应用价值, 但神经靶点和治疗参数仍需进一步完善。

TBS 在脑卒中后运动功能障碍中的应用: iTBS 能改善皮层兴奋性。许多临床试验证明, iTBS 有利于脑卒中后运动功能障碍的康复。Volz 招募了 26 例缺血性卒中 2 周患者, 试验组连续 5 天于患侧 M1 区进行 iTBS 治疗, 相对于对照组, iTBS 组在干预后 10 天的手握力恢复明显高于基线, 提高了 21%, 而对照组为 10%, 在中风后 3 个多月以上的随访中, iTBS 组的力量仍明显高于对照组, 与对照组相比, iTBS 组也表现出更大的运动网络连接保存。Diekhoff 等人将 iTBS 单独应用于慢性中风患者患侧 M1 区, 结果表明, 患侧 M1 兴奋性显著增强, 而未损伤侧大脑半球 M1 兴奋性降低。同时观察到试验组上肢功能明显改善, 与 Lazzaro 等的结果一致。这些研究表明, iTBS 可作为改善中风后上肢运动功能的一种治疗方法。此外, cTBS 与运动训练相结合, 在改善脑卒中后手功能方面也取得了一定的效果。Yamada 等人对 10 例脑卒中后上肢偏瘫患者进行研究, 对健侧脑使用 cTBS (2400 次脉冲, 总刺激时间 160 S), 分别进行 120 min 个性化的一对一操作训练和 120 min 的自我训练, 结果表明, 患手 Fugl-Meyer 评分和 Wolf 运动功能测试得分均显著提高, Wolf 运动功能测试时间明显缩短。同样, Ackerley 等人用 600 脉冲 TBS 治疗 10 例慢性皮质下脑卒中患者, 然后进行上肢运动训练(4 组精确抓握训练, 每次 4 分钟), 结果表明, iTBS 和 cTBS 均能提高手部抓握能力, TBS 结合运动训练的效果优于单纯干预, 这与 Di 等人采用 MEP 作为评价方法的研究结果一致。对于慢性中风患者, 也有研究使用 cTBS 抑制皮层兴奋性, 并结合物理疗法(包括手腕、手指和拇指力量训练、抓握和重复任务练习), 使患者运动功能得到改善。Ackerley [17] 等对 TBS 治疗慢性皮质下卒中上肢运动功能受损的患者进行研究, iTBS 组刺激患侧 M1 区, cTBS 组刺激健侧 M1 区, 结果 iTBS 组患侧 M1 区兴奋性升高, cTBS 组健侧皮层 M1 区兴奋性降低, 但 cTBS 组上肢功能改善不明显, 目前认为 iTBS 对运动功能的恢复是有益的, cTBS 的有效性尚待进一步研究。

TBS 对健康受试者舌骨上肌群区域同质性的影响: Ruan [18] 将 60 名健康受试者随机分为 cTBS 组、iTBS 组、双侧刺激组, cTBS 和 iTBS 组刺激位点均为左侧舌骨上肌群皮质代表区, 双侧刺激组先用 cTBS 刺激左侧舌骨上肌群皮质代表区, 后立即使用 iTBS 刺激右侧舌骨上肌群皮质代表区, 所有受试者治疗前后接受静息态功能磁共振检查, 以 ReHo 描述区域内时序相似性, 结果 cTBS 组治疗后右侧舌状回、楔前叶 ReHo 值增加, 后扣带回 ReHo 下降, iTBS 刺激后双侧中央前回、左侧中央后回 ReHo 增加, 左小脑、脑干、左颞叶、右脑岛、左额下回 ReHo 下降, 双侧刺激组楔前叶 ReHo 上升, 右小脑后叶、左小脑前叶、右额下回 ReHo 下降, 表明 cTBS 对初级感觉运动皮质没有影响, 但可以诱导后关联区在整合感觉输入与运动输出的后效应, iTBS 可促进双侧初级感觉运动皮质 ReHo 增加, 而多个皮质下区 ReHo 下降。由于观察到 ReHo 在双侧初级运动感觉皮质的变化, 并且在曾经的吞咽任务功能磁共振成像的研究中双侧初级感觉运动皮质在健康受试者中持续激活, 考虑到吞咽肌受双侧大脑半球支配, 且吞咽皮质代表区在大脑半球的不对称分布, 由此推测经胼胝体抑制效应在双边代表的吞咽控制系统中的重要性小于肢体单边控制系统, 但 iTBS 会引起多个皮质下及皮质内区域如小脑、脑干、额下回、颞叶、脑岛的 ReHo 下降, 脑干是重要的吞咽中枢, 曾有研究认为小脑也参与吞咽运动控制, 颞叶参与味觉识别, 岛叶参与感觉运动整合, 推测双侧初级感觉运动皮质可能对皮质下区域的感觉输入与运动输出有负反馈调节作用, 但是在此研究中并没有发现 iTBS 对 cTBS 引起的虚拟损伤的逆转效应。

iTBS 可逆转对侧吞咽皮质虚拟病变: 由于 TBS 刺激后两个半球吞咽皮质神经网络相关的潜在机制仍然不清楚, 在 Zhang [19] 功能磁共振动态功能连接分析研究中, 用 cTBS 刺激 20 例健康受试者左侧舌骨上肌群运动皮质, 然后立即用 iTBS 刺激右侧同源皮质区, 治疗前后所有受试者均接受 Rs-fMRI 检查, 比较 TBS 后和基线之间的静态和动态功能连接(FC), 采用全皮层时间序列和滑动窗口相关方法对 FC 特

征进行量化, 结果显示与基线相比楔前叶(BA19)、左梭状回(BA37)、右侧中央前后回(BA4/3)静态 FC 上升, 后扣带回(BA29)、左顶下小叶(BA39)静态 FC 下降。与静态 FC 相比, 动态 FC 可以显示出功能连接在脑网络中的不同时间区域分布, 在早期窗口, 左角回和后扣带回动态 FC 下降, 随后窗口中, 双侧中央前后回、中央旁小叶、非感觉运动皮质区包括前额叶、颞叶、枕叶、脑干多个皮质区动态 FC 升高, 但它们在静态 FC 分析中没有完全显示出来。在静态 FC 图中, iTBS 作用后右侧初级感觉运动皮质 FC 升高, 许多研究表明初级感觉运动皮质参与自主性吞咽和反射性吞咽, 并在咽期始动中发挥作用, 此外左后顶叶皮层和后扣带回表现出静态 FC 下降, 后顶叶皮层与躯体感觉皮质参与吞咽脑网络中感觉处理, 楔前叶和后扣带回被认为是关联区域, 参与整合感觉信息, 是任务相关活动启动默认模式网络的部分, 在吞咽相关意愿、计划及冲动中发挥调节作用。右侧 iTBS 刺激后没有观察到左侧感觉运动区 FC 的上升或下降, 推测可能是 iTBS 和 cTBS 在两侧吞咽运动皮质上的相互作用, 使大脑兴奋性在双侧半球间有一个平衡。在静态功能连接中没有观察到 iTBS 对 cTBS 造成虚拟损伤的逆转效应。在动态 FC 中, 观察到 TBS 在双侧多发脑区诱导的 FC 改变, 有趣的是, 一些区域在静态 FC 图中显示了 FC 的变化, 比如左后顶叶和扣带回, 在动态 FC 的前几个窗口中, FC 也出现了下降。在动态 FC 中, 左丘脑 FC 下降, 丘脑被认为是将感觉信息向上传递至更高级皮质中枢的中继站, 推测当一侧吞咽皮质受损后, 相应地抑制了同侧感觉运动信息的处理和传递。在后来的窗口中, 研究发现双侧初级感觉运动皮质动态 FC 升高, 这些区域被认为在吞咽的起始和调节中发挥重要作用, 由于吞咽肌受双侧皮层支配, 是否双侧激发更有利于功能恢复, 需要在未来的研究中进一步验证。许多非感觉运动脑区在动态 FC 中也发生改变, 包括双侧额叶、颞叶、枕叶皮质, 吞咽是一项复杂而动态的神经肌肉任务, 需要多对颅神经和肌肉快速准确协调, 颞叶及前额叶与食物成像及味觉感受有关, 这些非感觉运动区可能参与吞咽相关意愿、计划、决策和记忆。其他使用高时间分辨率的脑电图研究表明, 在静息状态下大脑活动随时间动态变化, 此研究表明动态 FC 比静态 FC 在探索 TBS 对吞咽皮质作用机制上能提供更多信息, 对侧 iTBS 刺激可促使双侧吞咽皮质兴奋性增加, 综上认为 iTBS 可逆转 cTBS 作用于对侧舌骨上肌群皮质区的虚拟损伤, 并为不同 TBS 模式诱导的区域和时间效应提供了新的证据。

6. 结论

未来的研究需要验证当前的结果, 并确定最佳的刺激方案, 例如, 刺激参数、刺激靶点、持续时间、疗程和病人的选择标准, 以最大限度地发挥长期有益的效果。

参考文献

- [1] Du, J., Yang, F., Liu, L., Hu, J., Cai, B., Liu, W., Xu, G. and Liu, X. (2016) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Rehabilitation of Poststroke Dysphagia: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, **127**, 1907-1913. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.045>
- [2] Unluer, N.O., Temucin, C.M., Demir, N., Serel Arslan, S. and Karaduman, A.A. (2019) Effects of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Swallowing Function and Quality of Life of Post-Stroke Patients. *Dysphagia*, **34**, 360-371. <https://doi.org/10.1007/s00455-018-09965-6>
- [3] Khedr, E.M., Abo-Elfetoh, N. and Rothwell, J.C. (2009) Treatment of Post-Stroke Dysphagia with Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Acta Neurologica Scandinavica*, **119**, 155-161. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.01093.x>
- [4] Cheng, I.K.Y., Chan, K.M.K., Wong, C.S., Li, L.S.W., Chiu, K.M.Y., Cheung, R.T.F. and Yiu, E.M.L. (2017) Neuro-navigated High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Chronic Post-Stroke Dysphagia: A Randomized Controlled Study. *Journal of Rehabilitation Medicine*, **49**, 475-481. <https://doi.org/10.2340/16501977-2235>
- [5] Park, E., Kim, M.S., Chang, W.H., Oh, S.M., Kim, Y.K., Lee, A. and Kim, Y.H. (2017) Effects of Bilateral Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Post-Stroke Dysphagia. *Brain Stimulation*, **10**, 75-82.

- <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.08.005>
- [6] Lefaucheur, J.P. (2006) Stroke Recovery Can Be Enhanced by Using Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS). *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology*, **36**, 105-115. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2006.08.011>
- [7] Park, J.W., Oh, J.C., Lee, J.W., Yeo, J.S. and Ryu, K.H. (2013) The Effect of 5Hz High-Frequency rTMS over Contralateral Pharyngeal Motor Cortex in Post-Stroke Oropharyngeal Dysphagia: A Randomized Controlled Study. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, **25**, 324-e250. <https://doi.org/10.1111/nmo.12063>
- [8] Di Pino, G., Pellegrino, G., Assenza, G., Capone, F., Ferreri, F., Formica, D., Ranieri, F., Tombini, M., Ziemann, U., Rothwell, J.C., et al. (2014) Modulation of Brain Plasticity in Stroke: A Novel Model for Neurorehabilitation. *Nature Reviews. Neurology*, **10**, 597-608. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2014.162>
- [9] Khedr, E.M. and Abo-Elfetoh, N. (2010) Therapeutic Role of rTMS on Recovery of Dysphagia in Patients with Lateral Medullary Syndrome and Brainstem Infarction. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **81**, 495-499. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.188482>
- [10] Teismann, I.K., Suntrup, S., Warnecke, T., Steinstrater, O., Fischer, M., Floel, A., Ringelstein, E.B., Pantev, C. and Dziewas, R. (2011) Cortical Swallowing Processing in Early Subacute Stroke. *BMC Neurology*, **11**, 34. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-34>
- [11] Sasegbon, A. and Hamdy, S. (2017) The Anatomy and Physiology of Normal and Abnormal Swallowing in Oropharyngeal Dysphagia. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, **29**. <https://doi.org/10.1111/nmo.13100>
- [12] Suzuki, M., Asada, Y., Ito, J., Hayashi, K., Inoue, H. and Kitano, H. (2003) Activation of Cerebellum and Basal Ganglia on Volitional Swallowing Detected by Functional Magnetic Resonance Imaging. *Dysphagia*, **18**, 71-77. <https://doi.org/10.1007/s00455-002-0088-x>
- [13] Jayasekeran, V., Rothwell, J. and Hamdy, S. (2011) Non-Invasive Magnetic Stimulation of the Human Cerebellum Facilitates Cortico-Bulbar Projections in the Swallowing Motor System. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, **23**, 831-e341. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01747.x>
- [14] Vasant, D.H. and Sasegbon, A. (2019) Rapid Improvement in Brain and Swallowing Behavior Induced by Cerebellar Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Poststroke Dysphagia: A Single Patient Case-Controlled Study. *Neurogastroenterology & Motility*, **31**, e13609. <https://doi.org/10.1111/nmo.13609>
- [15] Lin, W.S., Chou, C.L., Chang, M.H., Chung, Y.M., Lin, F.G. and Tsai, P.Y. (2018) Vagus Nerve Magnetic Modulation Facilitates Dysphagia Recovery in Patients with Stroke Involving the Brainstem—A Proof of Concept Study. *Brain Stimulation*, **11**, 264-270. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.021>
- [16] Chung, S.W., Hill, A.T., Rogasch, N.C., Hoy, K.E. and Fitzgerald, P.B. (2016) Use of Theta-Burst Stimulation in Changing Excitability of Motor Cortex: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, **63**, 43-64. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.008>
- [17] Ackerley, S.J., Stinear, C.M., Barber, P.A. and Byblow, W.D. (2010) Combining Theta Burst Stimulation with Training after Subcortical Stroke. *Stroke*, **41**, 1568-1572. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.583278>
- [18] Ruan, X., Zhang, G., Xu, G., Gao, C., Liu, L., Liu, Y., Jiang, L., Zhang, S., Chen, X., Jiang, X., et al. (2019) The After-Effects of Theta Burst Stimulation Over the Cortex of the Suprahyoid Muscle on Regional Homogeneity in Healthy Subjects. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, **13**, 35. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00035>
- [19] Zhang, G., Ruan, X., Li, Y., Li, E., Gao, C., Liu, Y., Jiang, L., Liu, L., Chen, X., Yu, S., et al. (2019) Intermittent Theta-Burst Stimulation Reverses the After-Effects of Contralateral Virtual Lesion on the Suprahyoid Muscle Cortex: Evidence from Dynamic Functional Connectivity Analysis. *Frontiers in Neuroscience*, **13**, 309. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00309>