·临床研究·

小脑磁刺激对运动学习及皮质兴奋性的影响

潘文秀[1,2*] 赵丹[1,2]

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

【摘要】 目的 探讨小脑θ爆发式经颅磁刺激(theta burst stimulation, TBS)对健康人运动序列学习能力及运动皮质兴奋性的短时调控作用。**方法** 招募2024年3月—6月在上海市瑞金康复医院康复医学科实习的10名医学生作为受试者，采用单组前后对照设计，对受试者右侧小脑进行单次连续性θ脉冲刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS)，受试者在刺激前后通过右手完成序列反应时任务(serial reaction time task, SRTT)，记录完成SRTT的反应时间及正确率。同时，通过测定左侧初级运动区(primary motor area, M1)的运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅、潜伏期、静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)、皮质内抑制(intracortical inhibition, ICI)、皮质内易化(intracortical facilitation, ICF)、皮质静息期(cortical silent period, CSP)来评估受试者皮质脊髓兴奋性变化。**结果** cTBS后固定序列反应时延长($P<0.05$)，随机序列反应时缩短($P<0.05$)，总正确率保持稳定($P>0.05$)；左侧M1区的MEP波幅下降($P<0.05$)，RMT升高($P<0.05$)，ICI抑制效应增加($P<0.05$)，CSP呈延长趋势($P>0.05$)，ICF在cTBS前后差异无统计学意义。**结论** 小脑cTBS会影响健康受试者在运动序列学习中的即刻表现，导致响应延迟，表明小脑cTBS对即刻序列巩固可能产生不利影响；同时小脑cTBS降低了对侧M1区的皮质兴奋性，这与小脑对皮质运动区域产生抑制作用的概念一致。本研究为小脑TBS在运动序列学习中的特定作用提供了证据。

【关键词】 小脑；θ脉冲刺激；运动学习；皮质脊髓兴奋性

【中图分类号】 R743.3;R493;Q423 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11876/mimt202503008

Effects of cerebellar magnetic stimulation on motor learning and cortical excitability

Pan Wenxiu[1,2*], *Zhao Dan*[1,2]

（*1. Department of Rehabilitation and Medicine, Shanghai Ruijin Rehabilitation Hospital, Shanghai 200023, China;*
2. Department of Rehabilitation and Medicine, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China）

【Abstract】 Objective To investigate the short-term modulatory effects of cerebellar theta burst stimulation (TBS) on motor sequence learning ability and motor cortical excitability in healthy individuals. **Methods** Ten medical interns from the Department of Rehabilitation and Medicine at Ruijin Rehabilitation Hospital (March to June 2024) were enrolled in a single-group pretest-posttest study. Participants received a single session of continuous theta burst stimulation (cTBS) over the right cerebellum. Before and after stimulation, participants performed a serial reaction time task (SRTT) with their right hand, with reaction times (RTs) and accuracy rates recorded. Changes in corticospinal excitability were assessed by measuring motor evoked potential (MEP) amplitude, latency, resting motor threshold (RMT), intracortical inhibition (ICI), intracortical facilitation (ICF), and cortical silent period (CSP). **Results** Post-cTBS, RTs for repeated sequences were prolonged ($P<0.05$), while RTs for random sequences shortened ($P<0.05$). Overall accuracy remained stable ($P>0.05$). In the left primary motor area (M1), MEP amplitude decreased ($P<0.05$), RMT increased ($P<0.05$), ICI inhibitory effect was enhanced ($P<0.05$), and CSP showed a trend toward prolongation

基金项目：上海市卫生健康委员会青年项目（20234Y0292）

第一作者：潘文秀，女，硕士研究生，主治医师，研究方向：神经调控

(P >0.05). No significant changes were observed in ICF. **Conclusion** Cerebellar cTBS impairs the immediate performance of healthy participants during motor sequence learning, resulting in delayed responses, indicating that cerebellar cTBS may exert an adverse effect on immediate sequence consolidation. Concurrently, cerebellar cTBS reduces cortical excitability in the contralateral M1, consistent with the notion that the cerebellum exerts an inhibitory influence over cortical motor areas. These findings provide evidence for the specific role of cerebellar TBS in motor sequence learning.

【 **Key words** 】 Cerebellum; Theta burst stimulation; Motor learning; Corticospinal excitability

运动学习是中枢神经系统通过系统性训练建立适应性运动控制策略的神经可塑性过程[1]。在临床康复实践中，该过程的效率对神经功能重塑具有关键决定作用，如脑卒中后上肢运动功能恢复往往需要重复训练次数近 4 000次才能形成功能性运动模式[2]。基于此，探索利用神经调控技术优化运动学习速率已成为神经康复的重要命题。

小脑作为运动协调的核心枢纽[3]，其多层级微环路具有独特的编码机制：颗粒细胞层负责运动序列的时空信息编码，分子层通过浦肯野细胞接收误差反馈信号以校准运动指令，而深部核团则综合处理信息并通过皮层—基底节环路进行运动输出[4-6]。这种结构特征使小脑成为调控运动学习的关键靶点。但传统重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）技术因固定刺激模式、空间分辨率不足及节律适配性局限，无法有效适应小脑复杂微环路的动态特性[7-10]，制约了其调控精度。θ 爆发式经颅磁刺激（theta burst stimulation, TBS）通过模拟小脑固有 4 ~ 8 Hz振荡节律发放高频脉冲串，为探索小脑在运动学习中的动态调控机制提供了技术手段。该技术可通过调整脉冲簇内间隔动态调节神经兴奋和抑制的平衡，然而对皮质脊髓兴奋性的时变效应仍有待阐明。本研究采用行为学与电生理多模态评估手段，观察单次小脑连续性 θ 脉冲刺激（continuous theta burst stimulation, cTBS）干预对健康成人运动序列学习能力及皮质兴奋性的即时调控效应，旨在阐明其特异性神经调控网络的作用机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究招募2024年3月—6月在上海市瑞金康复医院康复医学科实习的医学生作为受试者，严格遵循《赫尔辛基宣言》的伦理准则，通过医院伦理委员会审核（编号：RKIRB2023–07）。共招募10名健康受试者，男性4名，女性6名；年龄20 ~ 26岁，平均（23.4 ± 2.1）岁。所有受试者均需满足以下标准。

（1）利手筛选：通过爱丁堡利手问卷（Edinburgh Handedness Inventory, EHI）调查确认为右利手（利手指数 ≥80%），以排除利手差异对运动任务表现的潜在影响。

（2）健康筛查：无神经系统疾病史（如癫痫、脑外伤）、精神类疾病（如抑郁症、焦虑症）、药物依赖或长期服用神经活性药物（如抗抑郁药）。

（3）磁刺激禁忌排除：通过结构化访谈和金属植入物筛查表，排除体内含金属植入物（如心脏起搏器、人工耳蜗）或既往磁刺激相关不良反应（如头痛、耳鸣）的个体。

（4）基线运动能力匹配：所有受试者在实验前均需完成简易运动协调测试（finger tapping test, FTT），确保手指灵活性与反应速度处于正常范围（右手每根手指约5次/s）。所有受试者在实验前签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 研究设计

研究采用单组前后测设计，分为3个连续阶段。

（1）基线评估：完成序列反应时任务（serial reaction time task, SRTT）前测，采集神经生理学基线数据，包括运动诱发电位（motor evoked potential, MEP）、静息运动阈值（resting motor threshold, RMT）、皮质内抑制（intracortical inhibition, ICI）/皮质内易化（intracortical facilitation, ICF）、皮质静息期（cortical silent period, CSP）。

（2）cTBS干预：对右侧小脑进行单次cTBS刺激。

（3）后测评估：刺激结束后立即重复 SRTT与神经生理学评估。为避免学习效应，SRTT的固定序

列模块在实验前24 h进行预训练（3次重复，正确率≥85%方可进入正式实验）。随机序列模块在正式实验时首次呈现。

1.2.2 SRTT

（1）硬件配置：任务通过PsychoPy–2023.2.3软件编程，在17.3英寸显示屏（英特尔，CPU N5095）上呈现视觉刺激，受试者使用19键机械键盘（爱国者，W909）进行右手操作。

（2）任务结构。①固定序列模块：包含12个连续试次，拇指至小指对应按键顺序为3–1–4–2–5，视觉刺激以白色高亮提示目标位置，要求受试者按记忆顺序快速按键。②随机序列模块：包含12个试次，视觉刺激随机出现，要求受试者根据白色高亮位置立即按键。每个模块重复3次，模块间休息30 s，总任务时长约8 min。任务数据自动记录反应时间（ms）和正确率（%），并通过内置算法剔除异常值，即反应时间<100 ms或>1 000 ms则视为无效试次。

1.2.3 小脑cTBS刺激参数与定位

采用双位联动磁刺激仪（武汉依瑞德，MgTD60），配备标准“8”字形线圈，cTBS参数设置为：丛内频率50 Hz（每丛3个脉冲），丛间频率5 Hz（丛间隔200 ms），重复2次，总脉冲数1 200次，总刺激时长96 s。刺激强度为右侧初级运动区（primary motor area, M1）活动运动阈值（active motor threshold，AMT）的80%。采用解剖定位，右侧小脑半球定位为枕骨粗隆下1横指水平向右旁开3 cm。通过单脉冲经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation, TMS）刺激右侧小脑，观察对侧M1区MEP波幅是否被抑制，抑制率≥15%视为定位有效。刺激过程中，受试者佩戴耳塞以减少线圈噪音干扰，头部由头枕固定以保持稳定。

1.2.4 评估方法

（1）MEP采集：使用表面电极（Ag/AgCl）记录左侧第一骨间背侧肌（first dorsal interosseous, FDI）的肌电信号（采样率5 kHz，带通滤波10 ~ 1 000 Hz），分析峰峰值波幅（mV）与潜伏期（ms）。

（2）ICI/ICF测定。①条件刺激（conditioned stimulus，CS）：阈下强度（70% RMT）双脉冲TMS，间隔2 ms（ICI）或10 ms（ICF）。②测试刺激（testing stimulus, TS）：阈上强度（120% RMT）单脉冲TMS。

（3）CSP测定：受试者维持FDI肌肉自主收缩（20%最大自主收缩力），通过TMS触发抑制期，记录从MEP结束至肌电活动恢复50%基线水平的时间（ms）。

1.3 观察指标

（1）运动学习能力：以SRTT固定序列、随机序列及总序列的完成时间及正确率进行评估。

（2）皮质脊髓兴奋性：以MEP波幅、潜伏期、RMT、ICI、ICF、CSP进行评估。

1.4 统计学方法

数据统计分析通过SPSS 26.0软件完成，采用重复测量双因素方差分析（analysis of variance, ANOVA），以刺激前后的反应时间和正确率为因变量，刺激条件为自变量。MEP波幅、RMT、ICI、ICF、CSP等神经生理学参数的比较采用配对t检验，以$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SRTT表现

与刺激前相比，受试者在刺激后完成固定运动序列的反应时间显著延长（$P<0.05$），表明小脑cTBS可能对运动序列的即刻巩固产生了不利影响。而在随机序列任务中，受试者的反应时间显著缩短（$P<0.05$），这可能与小脑cTBS对注意力和警觉性的调节作用有关。总反应时间和正确率在刺激前后无明显变化（$P>0.05$），提示cTBS对整体任务效率无显著影响。见表1。

表1 cTBS刺激前后SRTT表现指标对比（$n=10$，$\bar{x} \pm s$）

评估指标	刺激前	刺激后	t值	P值
固定序列时间（ms）	180.20 ± 18.30	196.80 ± 20.10	2.21	0.04
随机序列时间（ms）	229.20 ± 24.70	208.00 ± 22.50	2.85	0.01
总序列时间（ms）	409.40 ± 35.60	404.80 ± 30.20	0.67	0.51
正确率（%）	87.50 ± 6.80	93.70 ± 5.40	1.24	0.25

注：cTBS为连续性θ脉冲刺激；SRTT为序列反应时任务。

2.2 神经生理学评估结果

刺激后，受试者左侧 MEP波幅显著降低（P<0.05），RMT显著增加（P<0.05），表明小脑cTBS降低了对侧M1区的皮质兴奋性。潜伏期变化不明显（P>0.05），ICI抑制效应增加（P<0.05），而ICF无明显变化（P>0.05），表明 γ 氨基丁酸A型（γ–aminobutyric acid A, $GABA_A$）受体介导的短间隔抑制增强。CSP延长（P>0.05），可能与 γ 氨基丁酸B型（γ–aminobutyric acid B, $GABA_B$）受体介导的长时程抑制相关，提示小脑cTBS对皮质抑制网络具有一定的调节作用，但cTBS前后差异无统计学意义。见表2。

表 2 cTBS刺激前后皮质脊髓兴奋性指标对比（n=10，$\bar{x} \pm s$）

评估指标	刺激前	刺激后	t 值	P 值
左侧MEP波幅（mV）	0.59 ± 0.03	0.46 ± 0.05	2.51	0.02
RMT（%）	56.00 ± 3.50	60.00 ± 3.90	2.63	0.02
ICI（%）	57.30 ± 5.10	30.80 ± 4.60	3.51	0.01
ICF（%）	170.60 ± 8.30	170.90 ± 7.80	0.07	0.94
CSP（ms）	74.50 ± 6.30	78.40 ± 7.10	1.45	0.16
MEP潜伏期（ms）	22.10 ± 1.70	22.40 ± 1.90	0.88	0.39

注：MEP为运动诱发电位；RMT为静息运动阈值；ICI为皮质内抑制（ICI数值降低，提示皮质内抑制效应增强）；ICF为皮质内易化；CSP为皮质静息期。

3 讨论

本研究发现cTBS后固定序列反应时间显著延长，且左侧M1区MEP波幅下降，提示小脑cTBS抑制了对侧运动皮层的兴奋性。这一发现与动物研究中的小脑—皮层长时程抑制（long–term depression, LTD）机制一致[11]，推测可能是小脑浦肯野细胞通过GABA能投射抑制齿状核，而齿状核的抑制性输出进一步降低对侧M1区的谷氨酸能传递[11–13]，从而阻断运动记忆的快速巩固过程[14–15]。cTBS后随机序列反应时间缩短，且效应集中在前12个试次，这一结果可能与小脑对前额叶—顶叶注意网络的去抑制有关。研究表明，小脑通过丘脑—皮层通路与前额叶背外侧皮层（dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC）形成功能连接[16–17]，而小脑抑制性调控的增强可能“释放”DLPFC对注意资源的过度控制，从而提升对新异任务的警觉性[18–19]。

cTBS后左侧M1区的MEP波幅下降与RMT升高共同表明，小脑刺激降低了对侧运动皮层的兴奋性，这一结果支持“小脑—皮层抑制性环路”假说[20–21]。小脑与M1区、辅助运动区（supplementary motor area, SMA）形成功能连接，该环路的活动强度与运动学习效率正相关[22–24]。本研究中MEP的潜伏期未发生显著变化，提示cTBS主要影响神经元的同步化放电效率，而非动作电位传导速度。ICI抑制效应增强而ICF未受显著影响，推测小脑对运动皮层的调控可能优先调节抑制性突触可塑性[25–26]。此外，CSP的延长趋势可能反映$GABA_B$受体介导的长时程抑制，但由于样本量限制未达显著性，后续研究需结合更大样本或多次刺激方案进一步探索。

与既往研究相比，本研究结果与Hoffland[27]关于小脑cTBS损害眨眼条件反射的发现具有一致性，均支持小脑在运动记忆早期巩固中的关键作用。然而，本研究发现随机序列反应加速，而前述的研究未报告类似效应，这可能与SRTT依赖外显注意资源而眨眼反射更多涉及内隐学习机制有关。此外，Monaco[28]发现双侧小脑cTBS均损害条件反射的长期保留，而本研究仅针对右侧小脑，提示小脑调控可能存在任务偏侧性。

在理论层面，本研究为“小脑内部模型”假说提供了新证据[29–30]。该假说认为，小脑通过前馈控制预测运动误差，并在学习过程中更新内部模型。cTBS可能干扰了这一预测机制的实时校准，导致重复序列的巩固受损；同时，cTBS对随机任务的促进作用可能源于预测误差信号的增强，迫使系统优先处理即时环境信息。

本研究存在一定局限性。首先，本研究样本量较小，统计学效力不足，需扩大样本验证结果的普适性。其次，单次刺激设计无法评估cTBS的累积效应或长期影响。再次，本研究缺乏功能影像数据，难以解析小脑—皮层网络的时空动态。未来需扩大样本并探索多次cTBS的累积效应及基于中枢—外周理论的“闭环”模式[31]。

4 结论

本研究通过行为学与神经生理学多维度证据，阐明小脑cTBS通过增强GABA能抑制通路，降低对

侧M1区兴奋性，进而损害运动序列学习的即时巩固。同时，小脑cTBS对随机任务的促进作用提示小脑在资源分配中扮演“动态开关”角色。这些发现有助于我们深入理解小脑在运动学习中的作用，并为开发新的运动康复策略提供了科学指导。

[参 考 文 献]

[1] Desmond J E, Chen S H A, Shieh P B. Cerebellar transcranial magnetic stimulation impairs verbal working memory [J]. Ann Neurol, 2005, 58(4): 553–560.

[2] Lang C E, Strube M J, Bland M D, et al. Dose response of task–specific upper limb training in people at least 6 months poststroke: a phase II, single–blind, randomized, controlled trial [J]. Ann Neurol, 2016, 80(3): 342–354.

[3] Kim L H, Heck D H, Sillitoe R V. Cerebellar functions beyond movement and learning [J]. Annu Rev Neurosci, 2024, 47(1): 145–166.

[4] Kim M, Jun S, Park H, et al. Regulation of cerebellar network development by granule cells and their molecules [J]. Front Mol Neurosci, 2023, 16: 1236015.

[5] Tang T, Xiao J, Suh C Y, et al. Heterogeneity of Purkinje cell simple spike–complex spike interactions: zebrin– and non–zebrin–related variations [J]. J Physiol, 2017, 595(15): 5341–5357.

[6] Yoshida J, Onate M, Khatami L, et al. Cerebellar contributions to the basal ganglia influence motor coordination, reward processing, and movement vigor [J]. J Neurosci, 2022, 42(45): 8406–8415.

[7] Gilmer J I, Farries M A, Kilpatrick Z, et al. An emergent temporal basis set robustly supports cerebellar time–series learning [J]. J Neurophysiol, 2023, 129(1): 159–176.

[8] Jun S, Park H, Kim M, et al. Increased understanding of complex neuronal circuits in the cerebellar cortex [J]. Front Cell Neurosci, 2024, 18: 1487362.

[9] Shinji Y, Okuno H, Hirata Y. Artificial cerebellum on FPGA: realistic real–time cerebellar spiking neural network model capable of real–world adaptive motor control [J]. Front Neurosci, 2024, 18: 1220908.

[10] Thomas R E, Mudlaff F, Schweers K, et al. Heterogeneity in slow synaptic transmission diversifies purkinje cell timing [J]. J Neurosci, 2024, 44(37): e0455242024.

[11] Daida A, Kurotani T, Yamaguchi K, et al. Different numbers of conjunctive stimuli induce LTP or LTD in mouse cerebellar purkinje cell [J]. Cerebellum, 2024, 23(6): 2297–2307.

[12] Asthana P, Kumar G, Milanowski L M, et al. Cerebellar glutamatergic system impacts spontaneous motor recovery by regulating Gria1 expression [J]. NPJ Regen Med, 2022, 7(1): 45.

[13] Li X, Baker K B, O’Laughlin K, et al. Paired DBS and TMS reveals dentato–cortical facilitation underlying upper extremity movement in chronic stroke survivors [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2024, 38(2): 109–121.

[14] Darainy M, Manning T F, Ostry D J. Disruption of somatosensory cortex impairs motor learning and retention [J]. J Neurophysiol, 2023, 130(6): 1521–1528.

[15] Takano K, Katagiri N, Sato T, et al. Changes in corticospinal excitability and motor control during cerebellar transcranial direct current stimulation in healthy individuals [J]. Cerebellum, 2023, 22(5): 905–914.

[16] Bernard J A. Cerebello–hippocampal interactions in the human brain: a new pathway for insights into aging [J]. Cerebellum, 2024, 23(5): 2130–2141.

[17] Heck D H, Fox M B, Chapman B C, et al. Cerebellar control of thalamocortical circuits for cognitive function: a review of pathways and a proposed mechanism [J]. Front Syst Neurosci, 2023, 17: 1126508.

[18] Yuan X, Duan L, Ou Y, et al. The influence of cerebellum on visual selective attention in patients with multiple lacunar cerebral infarction and its neuromodulatory mechanisms [J]. Front Hum Neurosci, 2024, 18: 1380739.

[19] Wang J, Gao S, Tian J, et al. The role of cerebellar–cortical connectivity in modulating attentional abilities: insight from football athletes [J]. Behav Brain Funct, 2025, 21(1): 9.

[20] Nashef A, Cohen O, Perlmutter S I, et al. A cerebellar origin of feedforward inhibition to the motor cortex in non–human primates [J]. Cell Rep, 2022, 39(6): 110803.

[21] Yan Y, Murphy T H. Decoding state–dependent cortical–cerebellar cellular functional connectivity in the mouse brain [J]. Cell Rep, 2024, 43(6): 114348.

[22] Mooney R A, Ni Z, Shirota Y, et al. Age–related strengthening of cerebello–cortical motor circuits [J]. Neurobiol Aging, 2022, 118: 9–12.

[23] Xu W, De Carvalho F, Jackson A. Conserved population dynamics in the cerebro–cerebellar system between waking and sleep [J]. J Neurosci, 2022, 42(50): 9415–9425.

[24] Xuan X, Zheng G, Zhu W, et al. Alterations in regional homogeneity and functional connectivity in the cerebellum of patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis [J]. Behav Brain Res, 2024, 458: 114749.

[25] Steiner K M, Nicksirat S A, Thieme A, et al. Effects of cerebellar transcranial direct current stimulation on cerebellar brain inhibition as a function of TMS coil orientation [J]. Brain Behav, 2025, 15(2): e70364.

[26] Shoaib Z, Chang W K, Lee J, et al. Investigation of neuromodulatory effect of anodal cerebellar transcranial direct current stimulation on the primary motor cortex using functional near–infrared spectroscopy [J]. Cerebellum, 2024, 23(1): 56–66.

[27] Hoffland B S, Bologna M, Kassavetis P, et al. Cerebellar theta burst stimulation impairs eyeblink classical conditioning [J]. J Physiol, 2012, 590(4): 887–897.

[28] Monaco J, Rocchi L, Ginatempo F, et al. Cerebellar theta–burst stimulation impairs memory consolidation in eyeblink classical conditioning [J]. Neural Plast, 2018: 6856475.

[29] Prat O, Petrucco L, Stih V, et al. Comparing the representation of a simple visual stimulus across the cerebellar network [J]. eNeuro, 2024, 11(7): 1–15.

[30] Manto M. The underpinnings of cerebellar ataxias [J]. Clin Neurophysiol Pract, 2022, 7: 372–387.

[31] 王语纯, 陈树耿,贾杰. 功能性电刺激 “环路干预”模式在脑卒中手功能康复中的研究进展 [J]. 现代仪器与医疗，2025, 31(1): 9–15.