·专栏·

rTMS对MEP缺失的重度脑卒中患者上肢运动功能障碍的疗效及脑机制研究

钟燕彪[1,2,3] 陶茜[4] 杨健[5] 罗云[1] 肖丽[1] 吴钰文[4] 王茂源[1,2,3*]

（1.赣南医科大学第一附属医院康复医学科，赣州 341400；2.赣州市智能康复技术创新中心，赣州 341400；
3.赣州市康复医学重点实验室，赣州 341400；4.赣南医科大学第一临床医学院，赣州341400；
5.赣南医科大学康复学院，赣州 341400）

【摘要】 目的 探讨基于结构保留度的重复经颅磁刺激（repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS）对脑卒中后上肢运动功能障碍的临床疗效及脑机制。**方法** 将运动诱发电位（motor evoked potential, MEP）是否引出作为结构保留度的评价指标，纳入脑卒中伴有上肢运动功能障碍且MEP缺失的患者60例，采用随机数字表方法将上述患者随机分为健侧高频组、健侧低频组、患侧高频组及假刺激组，分别在试验前后进行上肢部分的Fugl–Meyer评定（upper limb Fugl–Meyer assessment, UL–FMA）量表、功能独立性评定（functional independence measure, FIM）量表及功能性近红外光谱（functional near–infrared spectroscopy, fNIRS）评估。**结果** 各组患者一般资料、治疗前的UL–FMA评分、FIM评分、感兴趣区的氧合血红蛋白（oxyhemoglobin, HbO）浓度均值比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；UL–FMA评分各组与治疗前比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）；健侧高频组与假刺激组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。FIM评分各组与治疗前比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），组间比较4组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。与假刺激组相比，健侧高频组治疗前后HbO激活改变主要位于患侧的前运动皮层（PMC）、辅助运动皮层（SMA）、额叶眼动区（FEF），差异具有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 对于MEP缺失的重度脑卒中患者，健侧高频rTMS在改善其上肢运动功能（UL–FMA）和诱导患侧特定脑区（PMC、SMA、FEF）激活方面的疗效要优于假刺激，然而，其相对于健侧低频、患侧高频的优势仍需要更大的样本量、长期随访进一步研究。

【关键词】 运动诱发电位；重复经颅磁刺激；脑卒中；上肢运动功能障碍

【中图分类号】 R741.05;TH77 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.11876/mimt202505004

Study on the efficacy and brain mechanism of rTMS on upper limb motor dysfunction in severe stroke patients with MEP absence

Zhong Yanbiao[1,2,3], Tao Qian[4], Yang Jian[5], Luo Yun[1], Xiao Li[1], Wu Yuwen[4], Wang Maoyuan[1,2,3]*

(*1. Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou 341400, China;*
2. Ganzhou Technology Innovation Center for Intelligent Rehabilitation, Ganzhou 341400, China;
3. Ganzhou Key Laboratory of Rehabilitation Medicine, Ganzhou 341400, China;
4. The First School of Clinical Medicine, Gannan Medical University, Ganzhou 341400, China;
5. School of Rehabilitation, Gannan Medical University, Ganzhou 341400, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy and brain mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) based on structural preservation in treating upper limb motor dysfunction after stroke. **Methods** Motor evoked

基金项目：江西省卫生健康委科技计划项目（202210943）；赣州市科技计划项目（GZ2021ZSF028）

第一作者：钟燕彪，男，博士研究生，主治医师，研究方向：神经系统疾病康复

通信作者：王茂源，男，博士研究生，主任医师，研究方向：运动康复

potential (MEP) elicitation was used as the evaluation index of structural preservation. A total of 60 stroke patients with upper limb motor dysfunction and absent MEP were enrolled. They were randomly divided into the contralateral high−frequency group, contralateral low−frequency group, ipsilateral high−frequency group, and sham stimulation group using the random number table and double−blind method. Before and after the experiment, the upper limb Fugl−Meyer assessment (UL−FMA), functional independence measure (FIM), and functional near−infrared spectroscopy (fNIRS) were performed. **Results** There were no statistically significant differences in general data, pre−treatment UL−FMA scores, FIM scores, or mean oxyhemoglobin (HbO) concentration in the region of interest among the groups ($P>0.05$). After treatment, the UL−FMA scores of each group were significantly different from those before treatment($P<0.05$), and the contralateral high−frequency group showed a statistically significant difference compared with the sham stimulation group ($P<0.05$). The FIM scores of each group were significantly different from those before treatment ($P<0.05$), but there was no statistically significant difference among the four groups ($P>0.05$). Compared with the sham stimulation group, the changes in HbO activation before and after treatment in the contralateral high−frequency group were mainly located in the ipsilateral premotor cortex (PMC), supplementary motor area (SMA), and frontal eye field (FEF), with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusion** In severe stroke patients with absent MEP, contralateral high−frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) yields greater improvements in upper limb motor function (UL−FMA) and induces stronger activation of specific ipsilateral brain regions (PMC, SMA, FEF) compared to sham stimulation. Nevertheless, its efficacy relative to contralateral low−frequency and ipsilateral high−frequency rTMS warrants further validation through larger−scale studies.

【**Key words**】 Motor evoked potential; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Stroke; Upper limb motor dysfunction

脑卒中是全球第二大死亡原因和第三大残疾原因，并且发病率和复发率逐年提高，且在我国逐渐呈现出年轻化趋势[1]。脑卒中可导致运动、言语、认知等多种神经功能障碍，其中上肢运动功能障碍是脑卒中后神经缺损的主要症状之一，55%～75%的幸存者在康复后仍留有不同程度的运动功能障碍[2]，严重影响了患者的日常生活质量，给家庭和社会带来了巨大的经济负担。目前传统的康复治疗以最大限度地恢复患者的功能并减少长期残疾为目标，对轻度和中度受损的脑卒中患者显示出积极的康复效果[3]。然而，有严重运动功能障碍的卒中患者常常无法配合常规的康复性运动训练，其康复治疗效果微乎其微并且难以预测[4]。因此，寻找合适的康复治疗来改善有严重运动功能障碍的脑卒中患者的上肢运动功能至关重要，目前重复经颅磁刺激（repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS）被认为是有希望突破脑卒中上肢功能恢复瓶颈的有效治疗方法。结构保留度代表脑卒中后病变部位与周围神经通路和功能连接的保留程度，皮质脊髓束的完整性被认为是结构保留度的生物学标志物，研究表明，运动诱发电位（motor evoked potential, MEP）可直接反映皮质脊髓束的完整程度[5]，脑卒中后患侧运动区无法引诱出MEP可能预示着患者运动功能严重受损。目前研究主要集中在优化不同刺激靶点、最佳参数及作用机制等方面［6-7］，而针对不同损伤程度尤其是重度脑损伤患者的rTMS治疗方案研究较少[8]，对脑卒中患者上肢运动功能障碍的研究尤显不足。因此，本研究主要探讨rTMS刺激治疗方法对MEP缺失[9]的重度脑卒中患者上肢运动功能障碍的疗效及脑机制，旨在为临床应用提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究选取2022年10月1日至2023年12月31日在赣南医科大学第一附属医院康复医学科就诊的脑卒中后伴上肢运动功能障碍患者60例，所有受试者及其家属均被告知完整的试验方案，并签署知情同意书。本研究已通过赣南医科大学第一附属医院伦理委员会批准（伦理审批号：LLSC−2022061401）并在中国临床试验注册中心完成注册（注册号：ChiCTR2200061813）。

纳入标准：①符合中华医学会神经病学分会制定的《中国各类主要脑血管病诊断要点2019》[10]中关于脑卒中的诊断标准；②年龄≥18周岁且<80周岁，性别不限；③首次单侧发病，病程为2周至6个月；

④伴有上肢运动功能障碍，TMS–MEP缺失；⑤简易精神状态检查表（mini–mental state examination, MMSE）评分>26分，可耐受TMS和功能性近红外光谱（functional near–infrared spectroscopy, fNIRS）设备的检测；⑥颅骨完整；⑦患者或家属自愿签署知情同意书。

排除标准：①病情不稳定，进展性卒中或出现继发性脑出血；②患有其他的神经系统疾病（如脑外伤、颅内肿瘤等）或患有心肺疾病等严重系统性疾病不能耐受康复治疗者；③非首次发病，肢体残疾的患者；④有TMS检查禁忌证的患者（如体内植入金属器具、心脏起搏器、人工耳蜗等或有癫痫史）；⑤运用了改变大脑皮质兴奋性的药物的患者；⑥参加了其他项目的患者。

1.2 方法

1.2.1 分组与干预方法

采用随机数字表法将符合纳入标准的脑卒中后伴上肢运动功能障碍患者随机分为健侧高频组（n=15）、健侧低频组（n=15）、患侧高频组（n=15）及假刺激组（n=15）。本试验使用的经颅磁刺激仪器是南京伟思医疗科技股份有限公司生产的Magneuro100F型脉冲磁场刺激仪双锥型线圈（型号：VCB001），采用蝶形线圈，最大强度1～6 T，最大频率100 Hz。其中高频刺激及低频刺激的靶点均为初始运动皮层（primary motor cortex, M1）区，在肌肉完全放松的状态下测量静息运动阈值（resting motor threshold，rMT），在健侧大脑M1区予以单脉冲TMS刺激，在对侧手第一骨间背侧肌上记录诱发出的MEP，10次刺激中至少有5次刺激诱发的MEP振幅≥50 μV为最小刺激强度。高频刺激参数[11]：频率为10 Hz，刺激强度为健侧M1区100% rMT，每个序列10个脉冲，刺激时间为1 s，间歇时间为10 s，重复120次，共1 200个脉冲；低频刺激参数[12]：频率为1 Hz，刺激强度为健侧M1区100% rMT，刺激时间为120 s，间歇时间为40 s，每次治疗10次，共1 200个脉冲。假刺激对照组：线圈放置参考健侧M1区，将录有健侧低频治疗的录音笔绑于线圈手柄处，营造出治疗时的声音。4组患者均同时给予针灸、运动疗法、作业治疗等常规康复治疗，连续治疗2周，每周5次，每天1次，各项治疗操作都由经过专业培训、有资格认证的治疗师进行操作，治疗期间密切关注患者身体情况，如是否有头痛、头晕等身体不适。

1.2.2 评价指标

（1）主要结局指标：上肢部分的Fugl–Meyer评定（upper limb Fugl–Meyer assessment, UL–FMA）量表是专门为脑卒中后偏瘫患者设计的综合性运动功能评定工具，包含5大项，33个小项，每个小项分值介于0～2之间，0分为不能完成，1分为部分完成，2分为充分完成，总分为66分，0～28分为严重受损，29～42分为重度受损，43～57分为中度受损，58～65分为轻度受损，66分为正常。

（2）次要评估指标：①功能独立性评定（functional independence measure, FIM）量表主要用于评估患者在日常活动中受限情况，以评估残疾的严重程度和康复治疗效果，包含18个项目，分为6个大类，总分126分为完全独立，108～125分为基本独立，90～107分为极轻度依赖，72～89分为轻度依赖，54～71分为中度依赖，36～53分为重度依赖，19～35分为极重度依赖，18分为完全依赖；② HbO的含量变化：通过fNIRS（型号：BS–3000，生产厂家：武汉资联虹康科技有限公司）评估，激光光源，12个光源探头，12个探测器，37个通道（见表1），采样频率为20 Hz，空间分辨率≤3 cm，接收器和光极之间的距离为3 cm，波长为690 nm和830 nm，以通道19为Cz参考点，见图1。所有评估均由非参与分组及治疗操作的人员进行，分别在初次治疗前、末次治疗结束后24小时内完成结局指标的评估和记录[13]。

表1 通道与对应脑区

布鲁德曼分区	对应通道
初级体感皮层（primary somatosensory cortex, S1）	CH01，CH02，CH31，CH36
前运动皮层（premotor cortex, PMC）与辅助运动区（supplementary motor cortex, SMA）	CH05，CH07，CH08，CH09，CH10，CH11，CH15，CH16，CH18 CH19，CH20，CH21，CH25，CH26，CH28，CH33，CH35，CH37
初级运动皮层（primary motor cortex, M1）	CH06，CH29，CH30
背外侧前额叶（dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC）	CH12，CH32
额叶眼动区（frontal eye field, FEF）	CH13，CH14，CH17，CH22，CH23，CH24，CH27
其他区域	CH03（中央下区），CH04（Broca区），CH34（Broca区）

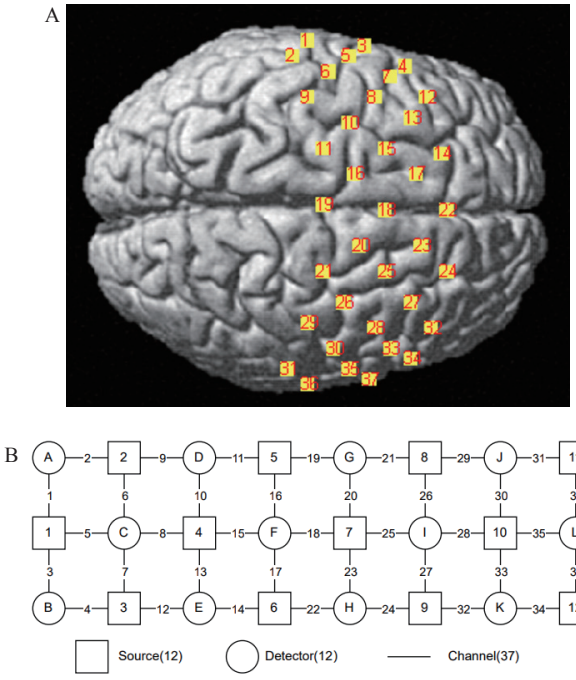


图 1 fNIRS 通道位置 A 脑区位置图；B 光极通道位置图

本研究试验范式见图 2。采用腕关节的被动屈伸运动，研究表明被动运动的感觉运动皮层的激活与主动运动几乎相同[14]，因此，对于严重运动功能受损的脑卒中患者，可以使用被动运动范式研究其脑功能激活情况。运动频率设为 0.5 Hz，运动范围限制在腕关节屈曲 60°，静息时间内受试者的手与前臂保持在一条直线上，整个过程由评估者控制，受试者只需闭眼且保持放松，试验按照组块设计的方式呈现，首先为 30 s 的静息基线时间，随后开始 10 s 被动运动和 15 s 休息任务，重复 3 次，完成所有任务后静息休息 30 s。

静息	被动运动	休息	被动运动	休息	被动运动	休息	恢复
30 s	10 s	15 s	10 s	15 s	10 s	15 s	30 s

图 2 任务态 fNIRS 试验范式

fNIRS 数据处理与统计：首先将右侧脑为患侧脑的被试数据进行左右镜像翻转，按照任务标记提取数据，将提取的 fNIRS 数据进行数据滤波、伪剂识别及去除，然后通过修正的比尔–朗伯定律将每个通道的光信号转化为 HbO 浓度，得到 HbO 浓度后将治疗后浓度减去治疗前浓度得到 Δ 浓度，通过 Δ 浓度进行一般线性模型（generalized linear model, GLM）分析得到 Δβ，针对 Δβ 进行独立样本 *t* 检验及相关分析，为明确不同 rTMS 刺激范式对大脑的影响，采用健侧高频组、健侧低频组、患侧高频组分别与假刺激组比。

1.3 数据处理与统计学分析

所有数据均使用 SPSS 21.0 统计学软件进行分析，计数资料用频数描述，统计使用卡方检验。计量资料使用 Shapiro–Wilk 检验来评估是否正态分布，符合正态分布则用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，反之则以中位数（上四分位数，下四分位数）［$M(Q_1, Q_3)$］表示。对符合正态分布的数据，组间比较使用单因素方差分析（analysis of variance, ANOVA），进一步两两比较采用最小显著差异法（least significant difference, LSD），组内比较使用配对样本 *t* 检验；不符合正态分布的数据，组间比较使用 Kruskal–Wallis 检验，组内比较使用 Wilcoxon 秩和检验。$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究最终纳入病例 60 例，试验过程中未发生癫痫等严重不良反应。其中，男性 41 例，女性 19 例；年龄（57.33 ± 10.22）岁；发病时间 5.00（3.14, 9.72）周；左侧偏瘫 24 例，右侧偏瘫 36 例；脑出血 25 例，脑梗死 35 例。4 组受试者性别、年龄、病程、偏瘫侧、病变类型等一般项目比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

表 1 患者一般资料比较（$n=60$）

组别	例数	性别（例）		年龄（岁，$\bar{x} \pm s$）	病程［周，$M(Q_1, Q_3)$］	偏瘫侧肢体（例）		脑卒中类型（例）	
		男	女			左侧	右侧	脑出血	脑梗死
健侧高频组	15	11	4	56.87 ± 11.30	4.86（2.86, 11.57）	6	9	7	8
健侧低频组	15	8	7	54.13 ± 8.06	4.86（3.29, 8.29）	8	7	6	9
患侧高频组	15	11	4	57.73 ± 10.85	6.71（2.71, 18.57）	5	10	6	9
假刺激组	15	11	4	60.60 ± 10.34	6.00（2.86, 9.86）	5	10	6	9
$\chi^2/F/H$ 值		2.080[a]		0.426[b]	0.818[c]	1.667[a]		0.206[a]	
P 值		0.556		0.392	0.845	0.644		0.977	

注：[a]为 χ^2 值；[b]为 *F* 值；[c]为 *H* 值。

2.2 UL–FMA评分

治疗前后的UL–FMA评分均不符合正态分布，因此采用中位数和四分位距表示，治疗前4组间差异无统计学意义（P>0.05）。其中，健侧高频组治疗前为［6.00（4.00, 8.00）］分，治疗后为［10.00（8.00, 14.00）］分，差异具有统计学意义（Z=–3.026，P=0.02）；健侧低频组治疗前为［5.00（3.00, 10.00）］分，治疗后为［9.00（4.00, 12.00）］分，差异具有统计学意义（Z=–3.309，P=0.02）；患侧高频组治疗前为［5.00（4.00, 11.00）］分，治疗后为［10.00（6.00, 16.00）］分，差异具有统计学意义（Z=–3.304，P=0.01）；假刺激组治疗前为［4.00（4.00, 7.00）］分，治疗后为［5.00（4.00, 19.00）］分，治疗前后组内比较差异无统计学意义（Z=–2.694，P=0.07）。治疗后4组间比较，差异有统计学差异（H=7.839，P<0.05），进一步组间两两比较，健侧高频组与假刺激组差异具有统计学意义（P=0.038），如图3所示。

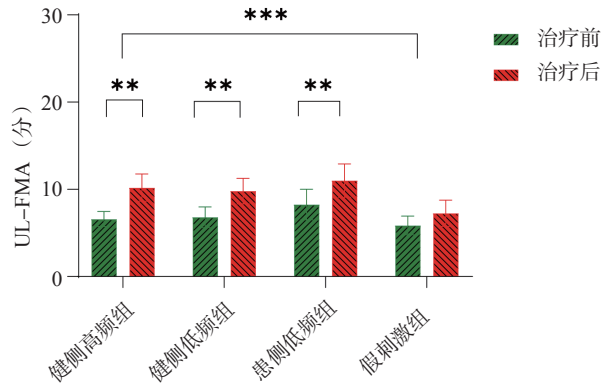


图3 4组治疗前后UL–FMA评分比较

注：UL–FMA为上肢部分的Fugl–Meyer评定；**为与治疗前比较，P<0.05；***为组间两两比较，经Bonferroni校正P<0.05。

2.3 FIM评分

治疗前后的FIM评分均符合正态分布，4组治疗前后相比FIM评分均显著提高（P<0.05），其中健侧高频组治疗前为（65.60 ± 3.76）分，治疗后为（75.33 ± 4.26）分（T=–3.026，P=0.000）；健侧低频组治疗前为（67.07 ± 4.10）分，治疗后为（77.73 ± 3.69）分（T=–3.309，P=0.001）；患侧高频组治疗前为（67.60 ± 4.21）分，治疗后为（74.87 ± 4.23）分（T=–3.304，P=0.001）；假刺激组治疗前为（56.13 ± 4.17）分，治疗后为（63.33 ± 3.45）分（T=–2.694，P=0.001）。治疗前后4组间比较差异均无统计学意义（治疗前F=0.696，P=0.558；治疗后F=6.315，P=0.097），如图4所示。

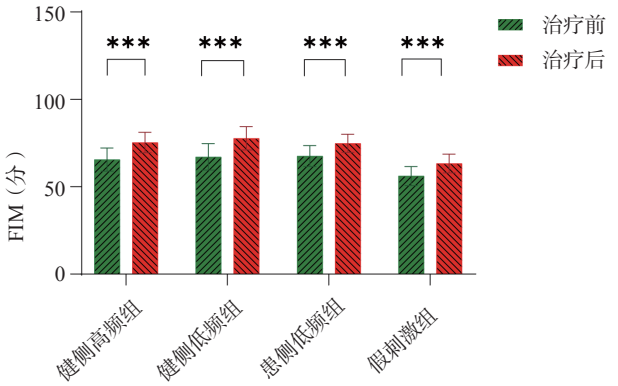


图4 4组治疗前后FIM评分比较

注：FIM为功能独立性评定；***为与治疗前比较，P<0.05。

2.4 HbO的含量变化

治疗前各组患侧腕关节被动运动时，感兴趣脑区HbO均值比较，差异无统计学意义（P>0.05）；仅在健侧高频组与假刺激组比较时，在患侧前运动皮层与辅助运动皮层（T=2.133，P=0.044）以及患侧额叶眼动区（T=2.226，P=0.037）差异有统计学意义，见表2，脑区激活图见图5。

表2 各组与对照假刺激组脑区激活差异

组别		S1		PMC/SMA		M1		DLPFC		FEF	
		患侧	健侧	患侧	健侧	患侧	健侧	患侧	健侧	患侧	健侧
Δ 健侧高频组	T值	1.085	0.260	2.133	1.536	0.576	0.586	1.628	1,303	2.226	−0.405
vs. Δ 假刺激组	P值	0.290	0.797	0.044*	0.139	0.570	0.564	0.118	0.206	0.037*	0.689
Δ 健侧低频组	T值	0.743	−0.851	1.428	−0.172	0.074	0.195	1.999	1.350	1.887	0.905
vs. Δ 假刺激组	P值	0.465	0.403	0.166	0.865	0.941	0.847	0.057	0.189	0.071	0.375
Δ 患侧高频组	T值	1.039	−0.408	0.631	0.064	0.956	0.000	0.438	0.865	1.960	−0.360
vs. Δ 假刺激组	P值	0.310	0.687	0.534	0.949	0.349	1.000	0.665	0.396	0.062	0.722

注：患侧为患侧大脑；健侧为健侧大脑；S1为双侧初级体感皮层（primary somatosensory cortex）；PMC为前运动皮层（premotor cortex）；SMA为辅助运动皮层（supplementary motor cortex）；M1为初级运动皮层（primary motor cortex）；DLPFC为背外侧前额叶（dorsolateral prefrontal cortex）；FEF为额叶眼动区（frontal eye field）；*为组间两两比较，P<0.05。

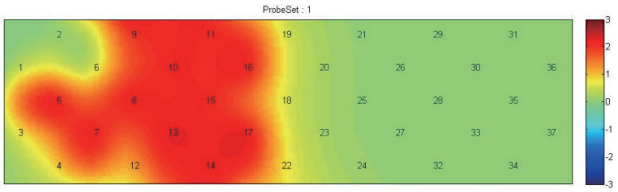


图 5 脑区激活图

注：簇形成阈值 $P<0.001$，FDR 校正后 $P<0.05$。

3 讨论

脑卒中 rTMS 治疗应用研究主要集中在不同时期的治疗策略，最新循证指南[8,15]推荐健侧低频 M1 区治疗对急性期后手部运动恢复有明确疗效（A 级），患侧高频 M1 区治疗可能对恢复期手部运动恢复有疗效（B 级），健侧低频刺激对慢性期手部运动恢复可能有疗效（C 级）。然而仍有部分研究结果显示使用 rTMS 抑制健侧初级运动区对上肢功能无促进作用，这种现象在脑卒中后运动功能严重受损的患者中尤其显著[16]，系统分析显示经典的低频刺激健侧皮层方案也得到阴性结果[17]。Sasaki 等[18]纳入脑卒中急性期患者，予以健侧低频 rTMS 治疗，与假刺激组比较患侧上肢运动功能评分没有显著差异。因此，脑卒中后运动功能障碍的 rTMS 治疗方案仍有待进一步探讨。

脑卒中后功能恢复的脑重塑是一个动态的过程[19]，且与病变部位、病程、损伤的严重程度等密切相关[20]。Di Pino 等[21]提出了一种全面的概念来概括脑功能恢复可能机制，即“双相平衡恢复模型”。该理论认为患者大脑半球间的关系是“代偿”占优势还是“竞争抑制”占优势取决于其结构保留度，即与神经缺损的残余结构的多少有关，如果患者结构保留度高，那么大脑半球间的竞争模型更能促进肢体功能恢复，而代偿策略对结构保留度低的患者则更有用。研究表明，脑卒中后上肢运动功能恢复最主要的影响因素为运动相关脑区损伤的程度，其中 MEP 是反映其结构保留度的重要生物学指标[22]，患侧大脑运动区 MEP 无法引出代表神经功能严重缺失，研究表明，10 Hz rTMS 作用于患侧大脑可以显示出更快的疗效[23]。本研究纳入了恢复期的重度脑卒中患者，结果表明，rTMS 可改善 UL-FMA 评分，但相较于健侧低频刺激、患侧高频刺激及假刺激，健侧高频 rTMS 治疗有可能极大地帮助结构保留度较低的脑卒中患者恢复上肢运动功能，健侧低频 rTMS 治疗与患侧高频 rTMS 治疗对这部分脑卒中患者上肢运动功能恢复疗效欠佳。在一项随机对照试验中发现，与假刺激相比，健侧低频治疗和患侧高频治疗可明显改善上肢运动功能，而低频组和高频组之间无明显差异[24]。可能是健侧高频刺激兴奋了重度损伤的患者的健侧大脑，进而促进恢复期脑卒中患者发生系统内和系统间功能重组，对于结构保留度较低的脑卒中患者，兴奋健侧运动区更有利于上肢运动功能恢复。

在 FIM 评分方面，治疗后与治疗前相比，均有一定改善，但组间比较并没有显著差异。结果表明，对于神经功能受损严重的脑卒中患者，rTMS 对日常生活能力的改善有限。本研究主要针对重度脑卒中患者，往往伴随严重的感觉障碍，在恢复期伴随焦虑与抑郁情况，因样本量小，且本研究观察时间有限，短期内难以达到可测量的功能活动水平差异。

fNIRS 结果可反映大脑血氧改变的情况，即大脑皮质的血流动力学改变的情况。本研究结果发现，健侧高频组与假刺激组之间在患侧 PMC 区和 SMA 区激活程度有差异性，健侧低频组、患侧高频组与假刺激组之间均无显著性差异，结果表明，对于严重的脑卒中损伤患者，显示了健侧高频刺激方法更有应用潜力价值。各组与假刺激组相比，在健侧脑区激活差异性上无显著性差异，其原因可能为在脑卒中后大脑失衡的背景下，健侧大脑皮质本身功能完整，干预时间较短，其可塑性提升空间有限，存在天花板效应。在本研究中，健侧高频组和假刺激组治疗前后激活程度在患侧 FEF 区也存在显著性差异，而 FEF 区对于注意力控制起到关键作用，健侧高频 rTMS 治疗共同影响患侧 FEF、PMC 和 SMA 的激活，发生可塑性改变，到达促进患侧脑区功能重组的作用，并非出现健侧脑区代偿。

脑卒中后运动功能的恢复与双侧半球间大脑皮质兴奋性有关，涉及新的功能连接，从而获得新功能，补偿神经损伤[25]，影像学研究显示，健侧大脑半球会随着患侧肢体的活动而出现广泛的激活[26]，而这种健侧皮质激活对患侧的功能恢复有何种影响目前还未有明确结果。其中一种机制解释为健侧半球的活动可能有助于脑卒中后的功能恢复，这种重组模式被称为“代偿模型”，代偿理论认为通过结构完整的健侧半球，代偿网络替代了受损区域丢失的功能活动，这种代偿可促进运动功能的恢复[27]。而另外一种理论为“半球间竞争抑制平衡模型”，该模型认为正常人大脑半球间通过胼胝体相互抑制，脑卒中后患侧大脑半球的输出减少，且健侧大脑半球过度兴奋，这种兴奋可跨胼胝体作用，对患侧大脑半球产生抑制作用，使患侧大

脑半球输出进一步减少，阻碍了脑卒中患者功能的恢复，而中断健侧半球的过度兴奋将有助于脑卒中的恢复。本研究结果表明，对于重度脑卒中上肢运动功能障碍的患者，上肢运动功能的恢复与患侧大脑血流动力改变密切相关，兴奋健侧大脑，可增强患侧大脑运动相关脑区PMC、SMA、FEF的功能激活，进而改善上肢运动功能，而并不是完全依靠健侧脑区的代偿发挥作用。

综上所述，对于运动诱发电位（MEP）缺失的严重脑卒中患者，与假刺激相比，对侧高频重复经颅磁刺激（rTMS）在改善上肢运动功能（UL-FMA）及诱导同侧脑区（包括运动前区、辅助运动区和额叶眼动区）激活方面具有更显著的优势。然而，其在对照对侧低频rTMS及同侧高频rTMS时的疗效优越性，仍有待更大样本的进一步研究验证。

[参 考 文 献]

[1] Wang Y J, Li Z X, Gu H Q, et al. China Stroke Statistics: an update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations [J]. Stroke Vasc Neurol, 2022, 7(5): 415-450.

[2] Wolf S L, Winstein C J, Miller J P, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial [J]. JAMA, 2006, 296(17): 2095-2104.

[3] Raffin E, Hummel F C. Restoring motor functions after stroke: multiple approaches and opportunities [J]. Neuroscientist, 2018, 24(4): 400-416.

[4] Byblow W D, Stinear C M, Barber P A, et al. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity [J]. Ann Neurol, 2015,78(6): 848-859.

[5] Bestmann S, Krakauer J W. The uses and interpretations of the motor-evoked potential for understanding behaviour [J]. Exp Brain Res, 2015, 233(3): 679-689.

[6] Li M M, Jia F Y, Liu P C, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb motor function and serum lipid metabolomics in patients with ischemic stroke: a randomized controlled study [J]. Brain Behav, 2025, 15(5): e70558.

[7] 张力新, 常美榕, 王仲朋, 等. 基于经颅电、磁刺激神经调控方法的卒中康复研究进展 [J]. 北京生物医学工程, 2021, 40(2): 190-197.

[8] Lefaucheur J P, 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.

[9] Zhang J J, Sánchez Vidaña D I, Chan J N, et al. Biomarkers for prognostic functional recovery poststroke: a narrative review [J]. Front Cell Dev Biol, 2023, 10: 1062807.

[10] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国各类主要脑血管病诊断要点2019 [J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(9): 710-715.

[11] Wang Q, Zhang D, Zhao Y Y, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex on motor recovery in severe hemiplegic stroke: a randomized clinical trial [J]. Brain Stimul, 2020,13(4): 979-986.

[12] Du J, Yang F, Hu J, et al. Effects of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in early stroke patients: evidence from a randomized controlled trial with clinical, neurophysiological and functional imaging assessments [J]. Neuroimage Clin, 2019, 21: 101620.

[13] Szameitat A J, Shen S, Conforto A, et al. Cortical activation during executed, imagined, observed, and passive wrist movements in healthy volunteers and stroke patients [J]. Neuroimage, 2012, 62(1): 266-280.

[14] Weiller C, Jüptner M, Fellows S, et al. Brain representation of active and passive movements [J]. Neuroimage, 1996, 4(2): 105-110.

[15] 上海市医学会脑电图与临床神经生理专科分会. 重复经颅磁刺激的临床应用与操作规范上海专家共识 [J]. 上海医学, 2022, 45(2): 65-70.

[16] Harvey R L, Edwards D, Dunning K, et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke [J]. Stroke, 2018, 49(9): 2138-2146.

[17] Dionísio A, Duarte I C, 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.

[18] 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): 413-418.

[19] Cirillo C, Brihmat N, Castel-Lacanal E, et al. Post-stroke remodeling processes in animal models and humans [J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2020, 40(1): 3-22.

[20] Aguilar O M, Kerry S J, Ong Y-H, et al. Lesion-site-dependent responses to therapy after aphasic stroke [J]. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2018, 89(12): 1352-1354.

[21] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation [J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(10): 597-608.

[22] Coupar F, Pollock A, Rowe P, et al. Predictors of upper limb recovery after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. Clin Rehabil, 2012, 26(4): 291-313.

[23] Chen J, Zhao F, Hong J, et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on swallowing function and pneumonia in poststroke dysphagia in rats [J]. Brain Res, 2024, 1832: 148846.

[24] Li J, Meng X M, Li R Y, et al. Effects of different frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on the recovery of upper limb motor dysfunction in patients with subacute cerebral infarction [J]. Neural Regen Res, 2016, 11(10): 1584-1590.

[25] Kuzu Ö, Adiguzel E, Kesikburun S, et al. The effect of sham controlled continuous theta burst stimulation and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper extremity spasticity and functional recovery in chronic ischemic stroke patients [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(7): 105795.

[26] Chang W H, Kim Y-H, Bang O Y, et al. Long-term effects of rTMS on motor recovery in patients after subacute stroke [J]. J Rehabil Med, 2010, 42(8): 758-764.

[27] Small S L, Hlustik P, Noll D C, et al. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke [J]. Brain, 2002, 125(Pt 7): 1544-1557.