

# 重复经颅磁刺激在脑卒中后下肢康复中的应用



李亚杰<sup>1</sup>, 邢政<sup>2</sup>, 褚晓蕾<sup>2</sup>, 李奇<sup>2</sup>

1. 天津体育学院运动健康学院/天津市运动生理与运动医学重点实验室 (天津 300381)
2. 天津医院康复医学科 (天津 300211)

**【摘要】**脑卒中是全球范围内致残致死的重要因素, 偏瘫是其主要临床症状, 下肢运动功能障碍是最常见的并发症之一, 严重影响患者的步行能力及日常生活活动能力, 给社会经济和个人健康带来了巨大负担。如何有效促进脑卒中后患者的下肢功能康复, 是临床康复需解决的难题。重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 作为一种无创、无痛的神经调控技术, 近年来成为改善脑卒中患者肢体功能障碍新的补充手段, 广泛应用于脑卒中后运动功能障碍的恢复并取得了较好成效。本综述主要总结了 TMS、rTMS 及其不同刺激模式、双侧脑部 rTMS 及个体化靶向 TMS 在脑卒中患者下肢康复中的应用, 以期为相关研究和临床应用提供参考。

**【关键词】**脑卒中; 经颅磁刺激; 重复经颅磁刺激; 下肢; 康复

**【中图分类号】**R 493; R 743.3 **【文献标识码】**A

## Application of repetitive transcranial magnetic stimulation in lower limb rehabilitation after stroke

LI Yajie<sup>1</sup>, XING Zheng<sup>2</sup>, CHU Xiaolei<sup>2</sup>, LI Qi<sup>2</sup>

1. School of Sports and Health, Tianjin University of Sport/Tianjin Key Laboratory of Sports Physiology and Sports Medicine, Tianjin 300381, China

2. Department of Rehabilitation Medicine, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China

Corresponding author: LI Qi, Email: Liqi82@126.com

**【Abstract】**Stroke is an important factor causing disability and death worldwide, and post-stroke hemiplegia is the main clinical symptom of patients. Lower limb motor dysfunction is one of the most common complications, seriously affecting patients' walking ability and daily living activities, and bringing huge burden to social economy and personal health. How to effectively promote the rehabilitation of lower limb function in stroke patients is a challenge that needs to be addressed in clinical rehabilitation. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), as a non-invasive and painless neural regulation technique, has become a new supplementary method for improving limb dysfunction in stroke patients in recent years. It has been widely used to recover post-stroke motor dysfunction and has achieved good results. This review mainly summarized the application of TMS, rTMS and

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202408068

基金项目: 国家重点研发计划“生物与信息融合 (BT 与 IT 融合)”重点专项项目 (2023YFF12052); 天津市自然科学基金面上项目 (22JCYBJC00210, 22JCYBJC00220)

通信作者: 李奇, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: Liqi82@126.com

their different stimulation modes, bilateral brain rTMS, and individualized targeted TMS in lower limb rehabilitation of stroke patients, to provide reference for related research and clinical applications.

**【Keywords】** Stroke; Transcranial magnetic stimulation; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Lower limb; Rehabilitation

脑卒中是指脑血管梗阻或破裂引起的一系列神经系统疾病,是目前导致成年人残疾的主要原因之一<sup>[1]</sup>。脑卒中在全球范围有着高发病率、高致残率和高死亡率的特点,严重程度与性别、种族、遗传、生活习惯等相关<sup>[2]</sup>。患者治疗后仍可能存在功能障碍,包括平衡功能障碍、肌肉力量下降和感觉功能障碍<sup>[3]</sup>。尤其是平衡功能障碍,对患者下肢功能独立性和总体恢复有实质性的影响<sup>[4]</sup>。平衡功能障碍限制了个体参与日常生活活动的的能力,显著影响他们的生活质量<sup>[3]</sup>。虽然脑卒中后的康复治疗可以改善患者的下肢功能和生活活动能力,但仍存在康复效果不理想的情况。脑卒中后,患者通常会出现皮质兴奋性降低、功能紊乱、血管水肿和大脑半球间失衡,进而加重其运动功能障碍<sup>[5]</sup>。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)作为一种先进的无创性神经调节技术,通过磁场产生感应电流,引发一系列生理和生化反应,可促进脑卒中患者相关运动功能的恢复<sup>[6]</sup>。目前TMS被广泛用于精神疾病和脑卒中在内的各种神经系统疾病的功能评估和辅助治疗。重复TMS(repetitive TMS, rTMS)是通过TMS重复刺激的方法从而达到一种累积效应,广泛应用于脑卒中患者的神经康复治疗<sup>[7]</sup>。有研究证实,rTMS联合体育锻炼对脑卒中患者上肢功能恢复具有促进作用<sup>[8]</sup>。此外,指南将低频rTMS作为亚急性脑卒中手运动恢复的A级推荐,且疗效确切<sup>[9]</sup>。虽然TMS和rTMS在上肢功能康复领域的研究较多,但在下肢康复中受到的关注相对较少,且其治疗效果有待阐明,因此本研究对TMS及rTMS在下肢康复中的应用作一综述,以为相关研究和临床应用提供参考。

## 1 TMS概述及在脑卒中下肢康复中的应用

TMS是一种无创性脑刺激技术,利用电磁感应的原理产生感应电流,电流通过磁性线圈产生高强度的瞬时磁场<sup>[10]</sup>。磁场信号经过头皮和颅骨

到达大脑皮层,产生感应电流刺激该区域神经元去极化产生兴奋,并调节它们在目标大脑区域的活动,从而影响神经细胞的膜电位(图1)<sup>[11]</sup>。在脑卒中早期应用TMS可以减少神经元死亡,增加神经元存活率,促进功能恢复<sup>[12]</sup>。在脑卒中后期,应用TMS刺激大脑皮质可激活代偿通路,增强大脑的适应性和可塑性。TMS向特定的目标脑区提供一系列磁刺激,通过低频( $\leq 1$  Hz)和高频( $\geq 3$  Hz)两种模式对大脑运动皮层产生抑制和兴奋作用<sup>[13]</sup>。在健康人中,高频TMS增加皮质兴奋性,降低运动阈值,而低频TMS抑制皮质兴奋性,并对运动阈值和运动诱发电位产生相反的影响<sup>[14]</sup>。

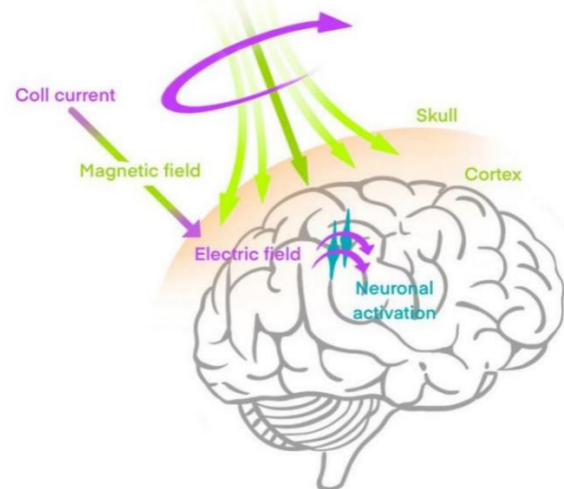


图1 经颅磁刺激原理图

Figure 1. Schematic diagram of transcranial magnetic stimulation

注:图片制作使用Medpeer软件。

脑卒中患者的大脑可塑性较差,TMS具有重塑神经功能的作用,近年来TMS在下肢功能康复的临床应用逐渐增多并取得了良好成效。Wang等<sup>[3]</sup>研究表明,对无论是亚急性或慢性脑卒中患者每周进行且总次数超过10次的小脑TMS刺激治疗,可以显著改善患者的平衡能力,表现为Berg平衡量表(Berg Balance Scale, BBS)评分提高、

起立-行走计时试验用时缩短及日常生活活动能力 (ability of daily living, ADL) 提高, 关于每周 TMS 脉冲数, 其结果表明,  $\leq 4\ 500$  脉冲/周和  $> 4500$  脉冲/周都可以改善患者的 BBS 和 ADL。Wu 等<sup>[15]</sup>通过系统评价发现, 无创 TMS 刺激小脑改善了 4 项原始研究中脑卒中患者的 BBS 评分, 其中 3 项原始研究使用 TMS, 1 项原始研究使用经颅直流电刺激, 但是 2 项原始研究中 TMS 刺激小脑并未改善脑卒中患者的 ADL, 可能是因为对小脑刺激方法不同导致。小脑在运动和运动控制的执行中发挥关键作用, 小脑 TMS 可通过调节大脑运动皮质兴奋性和改变浦肯野细胞活性, 改善脑卒中患者的运动功能<sup>[3]</sup>。因此使用 TMS 刺激患者小脑, 可以提高其下肢运动能力。

## 2 rTMS概述及不同rTMS模式

### 2.1 rTMS概述

rTMS 通过重复、连续、有规律的刺激调节两侧大脑半球之间的不平衡, 同时可以在大脑皮层中间神经元诱发感应电流, 使脊髓前角运动神经元去极化, 产生的诱发电位可沿轴突传递到优势肌, 使其收缩, 从而达到治疗目的<sup>[16]</sup>。rTMS 的刺激频率不同对大脑皮质产生的影响也不同, 如高频 rTMS ( $\geq 5$  Hz) 可增加初级运动皮层 (primary motor cortex, M1) 神经元的兴奋性, 而低频 rTMS ( $< 5$  Hz) 可抑制兴奋性, 以减少健侧半球对患侧半球的抑制作用<sup>[17]</sup>。使用高频 rTMS 刺激患侧可增强下肢运动皮质兴奋性, 有效改善下肢运动功能<sup>[18]</sup>。除简单的高频和低频刺激外, rTMS 还可通过模式化方案进行刺激, 如 Theta 爆发式磁刺激 (Theta burst stimulation, TBS), 皮质运动兴奋性通常由间歇性 TBS (intermittent TBS, iTBS) 促进, 而由连续性 TBS (continuous TBS, cTBS) 抑制。患者对 rTMS 方案治疗后的反应存在个体间差异, 如某些患者在治疗后, 兴奋性可能不受影响, 或在相反方向上受到调节<sup>[17]</sup>。因此临床应用中需针对不同患者的大脑功能状况调整刺激的频率、强度、部位、线圈方向, 以期获得更好的治疗效果。

关于脑卒中后下肢运动功能障碍, rTMS 的康复效果存在差异, 主要是因为大脑皮层中下肢控制区的结构特征不同, 包括下肢运动皮质区并没有非常明确的细分<sup>[19]</sup>。例如在脑中央前回进入矢状裂内的下肢代表区域的位置过深无法精确干

扰, 以及两个半球代表的双侧下肢运动皮质区域太近导致不精确干扰<sup>[20]</sup>。这些大脑内在结构特征都阻碍了 rTMS 在下肢运动康复中靶点的定位从而影响临床应用。如果刺激位置不正确或不准确, 即便刺激参数设置精确, 疗效也会欠佳<sup>[21]</sup>。因此, 基于影像学导航的精确深部 TMS 有望成为改善当下 TMS 在脑卒中后下肢康复中疗效欠佳的新疗法。

### 2.2 不同rTMS模式

#### 2.2.1 TBS

TBS 通常在短时间内以阈下强度传递磁场信号<sup>[22]</sup>, 具有刺激时间短、不良反应 (头皮疼痛) 强度更低、癫痫发作风险更低、与传统 rTMS 相当的神经调控作用等优势, 可以有效提高患者参与治疗的依从性<sup>[23]</sup>。TBS 最初被用作一种神经可塑性诱导范式, 用于调节海马神经元的活动, 于 2005 年首次被引入人类运动可塑性的研究<sup>[24]</sup>。TBS 在神经康复中的应用较多, 特别是脑卒中后上肢偏瘫的康复<sup>[9]</sup>, 一般分为 cTBS 和 iTBS。在 iTBS 中, 每 10 秒给予 10 个持续时间为 2 秒的短序列, 持续 20 个周期, 与皮质活动的兴奋性相关; 在 cTBS 中, 连续给予 100 或 200 个脉冲, 持续 20 秒或 40 秒, 以产生抑制性<sup>[25]</sup>。脑卒中破坏了大脑半球之间的抑制平衡, 导致同侧损伤, 再加上对侧半球的过度抑制, 这种不平衡可以通过 cTBS 抑制未受影响半球的兴奋性或 iTBS 上调同侧半球的兴奋性来恢复正常<sup>[25]</sup>。在临床中, TBS 常用于肢体康复干预前的脑启动, 以提高大脑在行为运动实践中重新学习运动技能的准备度, 促进患者在康复训练中获得更好的治疗效果<sup>[26]</sup>。如 Koch 等<sup>[27]</sup>研究发现, 三周的小脑 iTBS 可以通过作用于小脑皮质可塑性来促进脑卒中患者的步态和平衡恢复, 此外, 小脑 iTBS 还减小了步长, 这被认为是步态稳定性改善的标志。

#### 2.2.2 高频与低频rTMS

研究表明, 早期单次高频 rTMS (high-frequency rTMS, HF-rTMS) 和低频 rTMS (low-frequency rTMS, LF-rTMS) 分别应用于健侧和患侧肢体 M1 时, 均能有效改善偏瘫侧肢体的运动表现<sup>[28]</sup>。HF-rTMS 兴奋患侧大脑皮质 M1 区、LF-rTMS 抑制健侧大脑皮质 M1 区, 对于调节双侧大脑半球的兴奋性平衡具有重要意义<sup>[29]</sup>。从

神经生理学的角度来看, LF-rTMS 可以显著降低未患病 M1 和患病 M1 的运动诱发电位 (motor evoked potential, MEP) 和运动前半球间抑制 (interhemispheric inhibition, IHI), 而 HF-rTMS 对患侧 M1 有直接的促进作用<sup>[29]</sup>。HF-rTMS 的促进作用主要是通过增强脑源性神经营养因子的产生, 促进参与神经保护性突触传递和大脑可塑性蛋白质的生成, 使皮层兴奋性得到提高, 被广泛应用于脑卒中后下肢运动障碍的治疗<sup>[30]</sup>。有关高频率和低频率 TMS 应用于脑卒中后康复患者的区别, IHI 模型假设健康大脑中两个半球之间存在平衡的相互抑制, 并预测一旦损伤, 来自损伤半球的抑制会减少。因此, 出现了对侧过度兴奋和对侧对同侧过度抑制的现象<sup>[31]</sup>, 这阻碍了病变半球保留结构的神经重塑的过程, 目前认为对受损程度较重的患者应进行对侧大脑半球的易化, 而对受损程度较轻的患者应进行对侧大脑半球的抑制<sup>[32]</sup>。

基于脑卒中后患者功能恢复过程中产生的 IHI 模型, 患侧运动皮质功能应得到促进, 而健侧应受到抑制<sup>[33]</sup>, 因此, 高低频刺激应当作用于与下肢缺陷相对应的病变半球。有学者研究 HF-rTMS (10 Hz) 作用于损伤半球的区域和 LF-rTMS (1 Hz) 作用于未损伤半球对脑卒中患者 MEP 和平衡的影响, 发现 HF-rTMS 更有助于改善运动皮质兴奋性和平衡功能<sup>[34]</sup>。与 LF-rTMS 相比, HF-rTMS 应用于未受损的 M1 对 MEP 波幅的改善更大, 提示未受损的 M1 在重度受损患者的运动恢复中发挥代偿作用<sup>[35]</sup>。Kakuda 等<sup>[36]</sup>在有步态障碍的脑卒中偏瘫患者中测试了 20 次 HF-rTMS 和跑步机训练的效果, 进一步观察到在 HF-rTMS 刺激下步行速度的显著增加及起立时间的改善。在包括缺血性和出血性脑卒中的运动恢复中, LF-rTMS 对健侧半球下肢代表区域的影响被反复评估<sup>[37]</sup>, 用 rTMS 主动刺激结合任务导向的物理训练使下肢产生皮质兴奋性, 步态表现和运动能力得到了更大的提升。还有研究对健侧下肢 M1 进行了为期 15 d 的 1 Hz LF-rTMS 或假刺激, 之后每日进行 45 min 的物理治疗, 结果显示刺激腿部运动区未受影响的半球后, 下肢姿势和平衡得到显著改善<sup>[38]</sup>。然而, 也有研究显示, 无论刺激频率或卒中阶段如何, 经 rTMS 干预后, 下肢运动功能均有显著改善<sup>[39]</sup>, 这同时也体现出

rTMS 在脑卒中后下肢功能康复疗效上不确切, 差异可能与刺激靶点位置的选择不同有关。

### 3 双侧脑部 rTMS

出于对患者依从性及安全性的考虑, 目前临床上运用单侧 rTMS 的治疗较为常见, 多数研究集中于单一频率的治疗方案, 对于大脑高频、低频双侧联合治疗的研究较少<sup>[40]</sup>。考虑到未受累侧的下肢运动皮质在脑卒中后下肢功能的恢复机制中发挥的积极作用, 最近的研究开始逐渐集中于评估针对双侧运动皮质高频刺激方案的安全性和有效性。

有研究指出运用于双侧大脑半球的 rTMS 在改善肢体运动功能方面的疗效更优, 主要原因是双侧 rTMS (bilateral rTMS, BL-rTMS) 可以改善未受累侧大脑的代偿功能, 促进受累半球皮质功能的重建, 有助于双侧大脑皮层兴奋性的平衡以及大脑优势半球的恢复<sup>[41]</sup>。而且, 脑卒中患者在产生下肢功能障碍的同时伴有下肢肌张力的异常, 肌张力异常和痉挛状态高度相关。HF-rTMS 应用于患侧大脑区域可以提高大脑皮层的兴奋性, 改善患侧下肢的痉挛状态, LF-rTMS 可以降低未受影响的大脑兴奋性, 削弱来自对侧大脑半球对同侧大脑半球的抑制作用, 对运动网络重组也有积极作用<sup>[42]</sup>。Long 等<sup>[43]</sup>通过对 62 例急性脑卒中患者上肢运动功能恢复的研究后指出, 患侧 10 Hz rTMS 结合健侧 LF-rTMS 的方案对改善患者运动功能要比单一低频效果更明显。因此进行双侧脑部的 HF-rTMS 和 LF-rTMS 有望产生更好的治疗效果。rTMS 作为一种辅助治疗与物理运动康复治疗相结合的模式对脑卒中患者下肢功能的康复有积极作用<sup>[18]</sup>。然而, 到目前为止, 关于 rTMS 在脑卒中后下肢康复的具体应用方式上还不明确, 尤其是在分别处理双侧刺激靶点从而达到更好的康复效果方面, 尚缺乏共识。基于个体的大脑成像和神经导航也许能够有助于精确地刺激预定的目标而不干扰另一侧的脑部皮层, 未来仍需开展相关研究以探讨双侧脑部 rTMS 在下肢康复中的效果。

### 4 结合宽磁场双侧刺激与脑成像的个体化靶向 TMS

Hesed 线圈 (H-coil) 能产生宽磁场, 有效地

刺激深部脑区，并同时刺激两个下肢的运动皮层，而双锥线圈也能产生更深更宽的非局灶性磁场，从而同时刺激双侧下肢运动区的皮质<sup>[44]</sup>。有研究显示在不进行运动训练的情况下，20 Hz 的 H-coil 线圈施加的 TMS 显著改善了腿部运动功能及步行速度<sup>[45]</sup>。Chieffo 等<sup>[46]</sup>将自行车训练结合 H-coil 线圈刺激引入康复训练中，证明双侧 HF-rTMS 联合自行车训练可有效改善瘫痪下肢的运动功能和痉挛状态，但对步速或耐力没有改善作用。还有研究使用 8 字线圈的 TMS 对脑部相应控制下肢肌肉运动的皮层进行了双侧刺激，治疗效果满意，但由于其聚焦特性，8 字线圈不一定能够以最大强度将足够的能量传输到区域的深部<sup>[47]</sup>。由此可见宽磁场双侧刺激可以促进下肢运动功能的恢复，但是线圈类型对于 TMS 的效果也有较大影响。下肢的运动控制区位于大脑正中矢状裂内，距离头皮表面约 4~5 cm 深度，在不产生严重副作用的相对正常强度下，常用的 8 字形线圈很难达到该位置<sup>[48]</sup>。虽然双锥和 H-coil 线圈恰好填补了这个空白，但磁场范围增大的同时也带来了脱靶的症状。

因此，一种更集中、更精确、具有综合优势的 rTMS 模式有待提出，有必要根据个人大脑成像情况对目标进行更精确的定位和刺激。无论线圈类型如何，都应该先分析个体脑部结构情况，根据神经束追踪和下肢运动障碍症状来确定和选择刺激的皮层区域，然后采用相同或不同的参数分别刺激单侧靶区，在这个过程中可采用神经导航系统进行特异性刺激，以避免双侧大脑半球目标相互干扰。个体化靶向 TMS (individualized targeted TMS, IT-TMS) 作为一种有前景的新模式，通过立体构建患者特定脑区部位，利用神经导航系统选择刺激位点，在机器人 TMS 设备组的帮助下对选定的部位进行导航刺激，并结合脑部磁共振成像精确地定位大脑中与脑卒中中损伤相关的区域，这种精准性避免了对正常脑组织的干扰，使治疗更加聚焦在需要修复和调节的区域<sup>[9]</sup>。IT-TMS 还可以根据患者脑部病变情况的不同，为其定制刺激参数，例如对于脑部病变面积较大的患者，与仅在单一脑区有小范围病变的患者相比，IT-TMS 会在刺激区域和强度上有所调整，以达到最佳的治疗效果<sup>[9]</sup>。如构建的模型(图 2)允许对一侧大脑半球的单侧下肢靶区进行特定刺

激，而在靶向另一侧半球时不会受到非预期刺激，这可以提供高频或低频的准确刺激，基于此模式，有望帮助患者取得更好的康复效果。

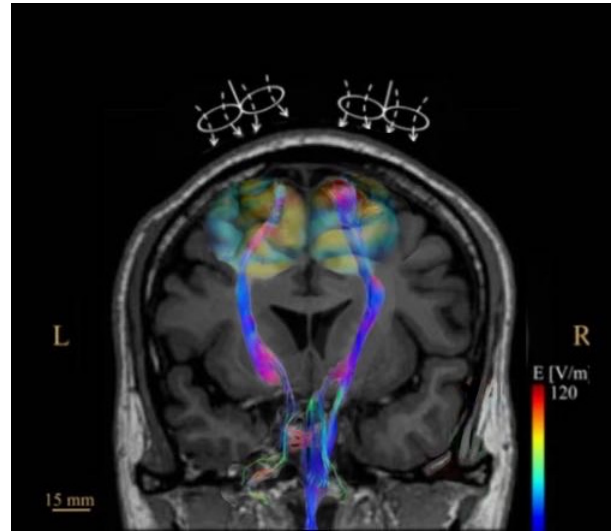


图2 双侧8字形rTMS线圈发出磁场信号后的电磁模拟和定量分析结果

Figure 2. Electromagnetic simulation and quantitative analysis results of magnetic field signals emitted by bilateral 8-shaped rTMS coils

注：图示为冠状位所见下肢运动控制皮质区，显示了双侧下肢皮层下阈上刺激强度的分布，并证明了在计算和导航的帮助下，8字形线圈能够在双侧半球相互不干扰的情况下发出到达下肢控制区深度的磁信号，同时显示了每个半球负责下肢运动的皮质脊髓束的重建；对于超阈刺激强度，暖色表示高强度，冷色表示低强度；图片制作使用Medpeer软件。

根据脑成像提供的信息，结合宽磁场双侧刺激有助于设计出更有效的个体化治疗方案。如患者一侧脑半球发生梗死导致对侧肢体运动、感觉功能障碍，脑成像技术可以精确找到梗死灶周围的可兴奋神经元区域及对侧大脑半球相应的代偿区域<sup>[17]</sup>。而且通过对大脑血流灌注、代谢等功能成像的分析，还可以了解不同脑区的活动状态，有助于实时调整宽磁场刺激的强度和频率。对于下肢运动功能障碍患者，宽磁场双侧刺激的 IT-TMS 效果更显著，其通过双侧刺激大脑运动皮层相关区域，可以改善患者的步态和平衡能力，患者在行走时步长增加、步速加快且 BBS 得分也有所提高，这主要是因为双侧刺激调节了大脑皮质脊髓束的兴奋性，使运动信号能更有效地从大脑传到脊髓和肌肉<sup>[49]</sup>。IT-TMS 结合宽磁场双侧刺激除了可以改善患者的运动功能外，还在神经系统疾病方面发挥了重要作用。例如，对于抑郁症患者，通过脑成像确定大脑中的情感调节相关

脑区并使用宽磁场双侧刺激患者前额叶皮质,可以改善抑郁症患者的情绪状态<sup>[50]</sup>。对于精神分裂症患者可以通过脑成像确定刺激靶点,并使用宽磁场双侧刺激来改善患者出现的幻听、焦虑等症状<sup>[50]</sup>。

## 5 结语

对于脑卒中患者来说, rTMS 是一个安全有前途的治疗方式, TBS、HF-rTMS、LF-rTMS、双侧脑部刺激及 IT-TMS 刺激方式对患者下肢功能康复具有一定效果,但是 rTMS 治疗下肢功能障碍的效果还存在较大的个体差异,可能与双侧半球下肢控制区位置较深且互相接近,导致刺激的深度和精度不够等原因有关。从机制上来说,磁刺激只是激活了中枢神经系统中的目标区域,在这个激活后的时间窗中再学习,如果与物理疗法相结合,可能会最大化整体康复效果<sup>[51]</sup>, Chieffo 等<sup>[46]</sup>观察到 rTMS 联合自行车训练,与单独训练相比,前者的效果更好,这从侧面证明了 rTMS 与运动疗法相结合可以获得更佳的康复效果。此外, IT-TMS 通过导航操作系统可自动定位预定的靶区并提供有效刺激强度,以达到有效的刺激深度,使刺激强度和深度更加精准,是一种有前景的新模式。但对于 rTMS 刺激参数、刺激时间、刺激部位及脉冲数的选择仍待考究,需要大量的临床试验印证。且除了 M1 区以外,其他整合运动信息的脑区是否能促进患者运动能力的提高也仍待研究,未来研究可以借助脑电图、功能性磁共振成像及功能性近红外光谱技术深入探索 rTMS 对不同刺激靶点产生的神经调控作用,以为患者提供更有效的康复方法加快其功能恢复。

## 参考文献

- 1 Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, et al. Advances and challenges in stroke rehabilitation[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(4): 348–360. DOI: [10.1016/S1474-4422\(19\)30415-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30415-6).
- 2 Liu K, Yin M, Cai Z. Research and application advances in rehabilitation assessment of stroke[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(8): 625–641. DOI: [10.1631/jzus.B2100999](https://doi.org/10.1631/jzus.B2100999).
- 3 Wang J, Wu Z, Hong S, et al. Cerebellar transcranial magnetic stimulation for improving balance capacity and activity of daily living in stroke patients: a systematic review and Meta-analysis[J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 205. DOI: [10.1186/s12883-024-03720-1](https://doi.org/10.1186/s12883-024-03720-1).
- 4 Smith MC, Byblow WD, Barber PA, et al. Proportional recovery from lower limb motor impairment after stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1400–1403. DOI: [10.1161/STROKEAHA.116.016478](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.016478).
- 5 Stinear CM, Petoe MA, Byblow WD. Primary motor cortex excitability during recovery after stroke: implications for neuromodulation[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(6): 1183–1190. DOI: [10.1016/j.brs.2015.06.015](https://doi.org/10.1016/j.brs.2015.06.015).
- 6 Hernandez-Pavon JC, Harvey RL. Noninvasive transcranial magnetic brain stimulation in stroke[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2019, 30(2): 319–335. DOI: [10.1016/j.pmr.2018.12.010](https://doi.org/10.1016/j.pmr.2018.12.010).
- 7 van Lieshout ECC, van der Worp HB, Visser-Meily JMA, et al. Timing of repetitive transcranial magnetic stimulation onset for upper limb function after stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1269. DOI: [10.3389/fneur.2019.01269](https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01269).
- 8 Yang YW, Pan WX, Xie Q. Combined effect of repetitive transcranial magnetic stimulation and physical exercise on cortical plasticity[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(11): 1986–1994. DOI: [10.4103/1673-5374.282239](https://doi.org/10.4103/1673-5374.282239).
- 9 Lefaucheur JP, 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. DOI: [10.1016/j.clinph.2019.11.002](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002).
- 10 Burke MJ, Fried PJ, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological and clinical applications[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 163: 73–92. DOI: [10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-804281-6.00005-7).
- 11 Lieb A, Zrenner B, Zrenner C, et al. Brain-oscillation-synchronized stimulation to enhance motor recovery in early subacute stroke: a randomized controlled double-blind three-arm parallel-group exploratory trial comparing personalized, non-personalized and sham repetitive transcranial magnetic stimulation (Acronym: BOSS-STROKE)[J]. *BMC Neurol*, 2023, 23(1): 204. DOI: [10.1186/s12883-023-03235-1](https://doi.org/10.1186/s12883-023-03235-1).
- 12 Zhang L, Xing G, Fan Y, et al. Short-and long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb motor function after stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Clin Rehabil*, 2017, 31(9): 1137–1153.

- DOI: [10.1177/0269215517692386](https://doi.org/10.1177/0269215517692386).
- 13 Wang C, Zeng Q, Yuan Z, et al. Effects of low-frequency (0.5 Hz) and high-frequency (10 Hz) repetitive transcranial magnetic stimulation on neurological function, motor function, and excitability of cortex in ischemic stroke patients[J]. *Neurologist*, 2023, 28(1): 11–18. DOI: [10.1097/NRL.0000000000000435](https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000435).
- 14 Cha TH, Hwang HS. Rehabilitation interventions combined with noninvasive brain stimulation on upper limb motor function in stroke patients[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(8): 994. DOI: [10.3390/brainsci12080994](https://doi.org/10.3390/brainsci12080994).
- 15 Wu ZY, Wang YQ, Wen XP, et al. Does noninvasive cerebellar stimulation improve the balance and walking function of patients with stroke: a Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(36): e30302. DOI: [10.1097/MD.00000000000030302](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030302).
- 16 Vaz PG, Salazar APDS, Stein C, et al. Noninvasive brain stimulation combined with other therapies improves gait speed after stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2019, 26(3): 201–213. DOI: [10.1080/10749357.2019.1565696](https://doi.org/10.1080/10749357.2019.1565696).
- 17 Saffdar A, Smith MC, Byblow WD, et al. Applications of repetitive transcranial magnetic stimulation to improve upper limb motor performance after stroke: a systematic review[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2023, 37(11–12): 837–849. DOI: [10.1177/15459683231209722](https://doi.org/10.1177/15459683231209722).
- 18 Xie YJ, Chen Y, Tan HX, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for lower extremity motor function in patients with stroke: a systematic review and network Meta-analysis[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(6): 1168–1176. DOI: [10.4103/1673-5374.300341](https://doi.org/10.4103/1673-5374.300341).
- 19 Grooms DR, Diekfuss JA, Ellis JD, et al. A novel approach to evaluate brain activation for lower extremity motor control[J]. *J Neuroimaging*, 2019, 29(5): 580–588. DOI: [10.1111/jon.12645](https://doi.org/10.1111/jon.12645).
- 20 Kakuda W, Abo M, Watanabe S, et al. High-frequency rTMS applied over bilateral leg motor areas combined with mobility training for gait disturbance after stroke: a preliminary study[J]. *Brain Inj*, 2013, 27(9): 1080–1086. DOI: [10.3109/02699052.2013.794973](https://doi.org/10.3109/02699052.2013.794973).
- 21 Zhang M, Wang R, Luo X, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation target location methods for depression[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 695423. DOI: [10.3389/fnins.2021.695423](https://doi.org/10.3389/fnins.2021.695423).
- 22 Suppa A, Huang YZ, Funke K, et al. Ten years of Theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects[J]. *Brain Stimul*, 2016, 9(3): 323–335. DOI: [10.1016/j.brs.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.006).
- 23 Jemna N, Zdrenghea AC, Frunza G, et al. Theta-burst stimulation as a therapeutic tool in neurological pathology: a systematic review[J]. *Neurol Sci*, 2024, 45(3): 911–940. DOI: [10.1007/s10072-023-07144-6](https://doi.org/10.1007/s10072-023-07144-6).
- 24 Huang YZ, Rothwell JC. The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(5): 1069–1075. DOI: [10.1016/j.clinph.2003.12.026](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.026).
- 25 Jiang T, Wei X, Wang M, et al. Theta burst stimulation: what role does it play in stroke rehabilitation? a systematic review of the existing evidence[J]. *BMC Neurol*, 2024, 24(1): 52. DOI: [10.1186/s12883-023-03492-0](https://doi.org/10.1186/s12883-023-03492-0).
- 26 Cassidy JM, Gillick BT, Carey JR. Priming the brain to capitalize on metaplasticity in stroke rehabilitation[J]. *Phys Ther*, 2014, 94(1): 139–150. DOI: [10.2522/ptj.20130027](https://doi.org/10.2522/ptj.20130027).
- 27 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. DOI: [10.1001/jamaneurol.2018.3639](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.3639).
- 28 Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(12): 2681–2686. DOI: [10.1161/01.STR.0000189658.51972.34](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000189658.51972.34).
- 29 Bai Z, Zhang J, Fong KNK. Effects of transcranial magnetic stimulation in modulating cortical excitability in patients with stroke: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2022, 19(1): 24. DOI: [10.1186/s12984-022-00999-4](https://doi.org/10.1186/s12984-022-00999-4).
- 30 Kim YH, You SH, Ko MH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1471–1476. DOI: [10.1161/01.STR.0000221233.55497.51](https://doi.org/10.1161/01.STR.0000221233.55497.51).
- 31 Kirton A, Deveber G, Gunraj C, et al. Cortical excitability

- and interhemispheric inhibition after subcortical pediatric stroke: plastic organization and effects of rTMS[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121(11): 1922–1929. DOI: [10.1016/j.clinph.2010.04.021](https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.04.021).
- 32 Plow EB, Sankarasubramanian V, Cunningham DA, et al. Models to tailor brain stimulation therapies in stroke[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016: 4071620. DOI: [10.1155/2016/4071620](https://doi.org/10.1155/2016/4071620).
- 33 Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23(7): 641–656. DOI: [10.1177/1545968309336661](https://doi.org/10.1177/1545968309336661).
- 34 Shim J, Lee S. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with motor learning on motor function and grip force of the upper limbs and activities of daily living in patients with a subacute stroke[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(12): 6093. DOI: [10.3390/ijerph20126093](https://doi.org/10.3390/ijerph20126093).
- 35 Wang Q, Zhang D, Zhao YY, 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. DOI: [10.1016/j.brs.2020.03.020](https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.03.020).
- 36 Kakuda W, Abo M, Nakayama Y, et al. High-frequency rTMS using a double cone coil for gait disturbance[J]. *Acta Neurol Scand*, 2013, 128(2): 100–106. DOI: [10.1111/ane.12085](https://doi.org/10.1111/ane.12085).
- 37 Chieffo R, Comi G, Leocani L. Noninvasive neuromodulation in poststroke gait disorders: rationale, feasibility, and state of the art[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30(1): 71–82. DOI: [10.1177/1545968315586464](https://doi.org/10.1177/1545968315586464).
- 38 Wang RY, Tseng HY, Liao KK, et al. rTMS combined with task-oriented training to improve symmetry of interhemispheric corticomotor excitability and gait performance after stroke: a randomized trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(3): 222–230. DOI: [10.1177/1545968311423265](https://doi.org/10.1177/1545968311423265).
- 39 Tung YC, Lai CH, Liao CD, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of lower limb motor function in patients with stroke: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Clin Rehabil*, 2019, 33(7): 1102–1112. DOI: [10.1177/0269215519835889](https://doi.org/10.1177/0269215519835889).
- 40 Tikka SK, Nizamie SH, Venkatesh BG, et al. Safety and efficacy of adjunctive Theta burst repetitive transcranial magnetic stimulation to right inferior parietal lobule in schizophrenia patients with first-rank symptoms: a pilot, exploratory study[J]. *J ECT*, 2017, 33(1): 43–51. DOI: [10.1097/YCT.0000000000000343](https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000343).
- 41 Liu Y, Li H, Zhang J, et al. A Meta-analysis: whether repetitive transcranial magnetic stimulation improves dysfunction caused by stroke with lower limb spasticity[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021: 7219293. DOI: [10.1155/2021/7219293](https://doi.org/10.1155/2021/7219293).
- 42 Guo Z, Jin Y, Bai X, et al. Distinction of high-and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the functional reorganization of the motor network in stroke patients[J]. *Neural Plast*, 2021, 2021: 8873221. DOI: [10.1155/2021/8873221](https://doi.org/10.1155/2021/8873221).
- 43 Long H, Wang H, Zhao C, et al. Effects of combining high-and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018, 36(1): 21–30. DOI: [10.3233/RNN-170733](https://doi.org/10.3233/RNN-170733).
- 44 Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2002, 19(4): 361–370. DOI: [10.1097/00004691-200208000-00008](https://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00008).
- 45 Chieffo R, De Prezzo S, Houdayer E, et al. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil on lower limb motor function in chronic stroke: a pilot study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(6): 1141–1147. DOI: [10.1016/j.apmr.2014.02.019](https://doi.org/10.1016/j.apmr.2014.02.019).
- 46 Chieffo R, Giatsidis F, Santangelo R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil coupled with cycling for improving lower limb motor function after stroke: an exploratory study[J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(5): 916–922. DOI: [10.1111/ner.13228](https://doi.org/10.1111/ner.13228).
- 47 Ørskov S, Bostock H, Howells J, et al. Comparison of figure-of-8 and circular coils for threshold tracking transcranial magnetic stimulation measurements[J]. *Neurophysiol Clin*, 2021, 51(2): 153–160. DOI: [10.1016/j.neucli.2021.01.001](https://doi.org/10.1016/j.neucli.2021.01.001).
- 48 Hanlon C. Blunt or precise? A note about the relative



- precision of figure-of-eight rTMS coils[J]. Brain Stimul, 2017, 10(2): 338–339. DOI: [10.1016/j.brs.2016.12.015](https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.12.015).
- 49 Menardi A, Ozdemir RA, Momi D, et al. Effect of group-based vs individualized stimulation site selection on reliability of network-targeted TMS[J]. Neuroimage, 2022, 264: 119714. DOI: [10.1016/j.neuroimage.2022.119714](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119714).
- 50 Cash RFH, Weigand A, Zalesky A, et al. Using brain imaging to improve spatial targeting of transcranial magnetic stimulation for depression[J]. Biol Psychiatry, 2021, 90(10): 689–700. DOI: [10.1016/j.biopsych.2020.05.033](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2020.05.033).
- 51 Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, et al. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial[J]. Neurology, 2012, 78(4): 256–264. DOI: [10.1212/WNL.0b013e3182436558](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182436558).
- 收稿日期: 2024 年 08 月 23 日 修回日期: 2024 年 10 月 07 日  
本文编辑: 李绪辉 曹越

引用本文: 李亚杰, 邢政, 褚晓蕾, 等. 重复经颅磁刺激在脑卒中后下肢康复中的应用[J]. 医学新知, 2024, 34(11): 1293–1301. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202408068](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202408068).  
Li YJ, Xing Z, Chu XL, et al. Application of repetitive transcranial magnetic stimulation in lower limb rehabilitation after stroke[J]. Yixue Xinzhi Zazhi, 2024, 34(11): 1293–1301. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202408068](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202408068).