

·综述·

基于MRI的生物标志物应用于脑卒中后运动康复的研究进展*

郭丽^{1,2} 赵紫璇^{1,2} 尹勇^{2,3}

运动功能障碍是脑卒中最常见的后遗症,是影响患者日常生活活动能力的主要因素。对脑卒中后运动功能损伤及恢复的潜在分子事件的了解有助于指导脑卒中康复治疗,但临床医生很难直接从患者身上进行有创操作来获得这些分子事件相关指标,所以发展可获得的替代指标或者生物标志物可为脑卒中后运动功能康复提供有用的信息。

生物标志物是作为正常生物过程、致病过程或对暴露或干预(包括治疗干预)的生物反应的指标而测量的一种定义特征^[1]。生物标志物可以通过生理测试、液体或组织分析、微生物组分析、临床量表和影像等建立。一个好的脑卒中生物标志物要能够反映与脑卒中损伤及恢复相关的脑事件,且与行为状态相关。Kamrchum等^[2]综述了一些血液生物标志物如S-100B蛋白、神经元特异性烯醇化酶及胶质纤维酸性蛋白等可辅助脑卒中的诊断及鉴别诊断、病因学鉴定、指导治疗及预测早期并发症和功能预后。但采集血液样本属于有创操作且样本易受体内及体外因素的影响,缺乏特异性。而收集磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)生物标志物的过程无创且标志物可直观反映脑卒中后脑解剖和功能的变化,并具有较高特异性。研究已报道基于MRI的生物标志物是脑卒中运动功能损伤、恢复及预后的有效预测因子。同时,随着非侵入性脑刺激技术(non-invasive brain stimulation, NIBS)在临床康复中的运用,基于MRI的生物标志物有助于揭示这些技术促进患者运动功能恢复的潜在机制及患者间疗效差异。本文就基于MRI的一些生物标志物在脑卒中后运动康复中的应用进行综述,希望为临床康复提供指导。

1 评估运动功能损伤程度

脑卒中不仅导致局部脑组织损伤,还会在全脑范围内严重破坏脑结构和功能的完整性。非侵入性MRI技术如弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可以提供直观的脑结构及结构连接的信息,功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)则可以提供直观的静息态或执行任务时皮质激活及脑区间功能连接的信息,基于DTI

及fMRI测量的主要指标可作为运动功能损伤的生物标志物,辅助临床医生对不同程度运动功能损伤进行评估。

1.1 基于DTI的生物标志物预测运动功能损伤程度

局部病灶—症状映射研究显示,脑卒中病灶涉及初级运动皮质(primary motor cortex, M1)、前运动皮质(premotor cortex, PMC)、辅助运动区(supplementary motor area, SMA)、放射冠、内囊后肢、外囊、尾状核、岛叶^[3]等,患者会出现运动功能障碍。DTI白质纤维束追踪进一步研究发现,白质纤维束损伤及改变也与神经缺损症状有关。DTI研究中主要观察指标为各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、FA比(ratio of fractional anisotropy, rFA=患侧FA/健侧FA)及FA偏侧指数(fractional anisotropy asymmetry, aFA=健侧FA-患侧FA/健侧FA+患侧FA)。皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)是主要的下行运动通路,研究发现:与健康人群及健侧CST相比,具有运动功能损伤的脑卒中患者的患侧CST的FA是减小的^[4-5],且FA、rFA及aFA数值大小与运动功能损伤程度越严重^[6-8]。Puig等^[9]报道脑卒中患者30天时的rFA与患者2年时的运动功能损伤程度相关,rFA<0.689为重度损伤;0.689<rFA<0.982为轻度到中度损伤,而且rFA的这两个截值预测损伤程度具有很高的灵敏性和特异性。但另外一项研究发现:只有静息运动域比值可以解释患者上肢运动功能损伤的49%的方差,未能发现CST加权rFA与上肢运动功能损伤有关^[9]。这些研究差异可能与脑卒中患者的病程、病变位置及范围、评估时间、纳入标准等不同有关。除CST外,非CST、皮质—皮质连接及皮质—皮质下连接对运动功能的作用也引起了广泛的关注,如Chen等^[10]研究报道在脑卒中患者中,CST及胼胝体束FA较高者的运动功能损伤较轻。Lindenberg等^[11]还发现CST和非CST的纤维束数量和aFA在脑卒中亚组中具有显著差异,将两者结合时预测价值高于仅运用CST时。此外,Peters等^[12]报道脑卒中患者患侧M1/SMA与皮质下大脑脚、丘脑、红核等结构连接与上肢和下肢的运动功能显著相关,双侧半球M1结构连接与上肢粗大运动显著相关,而且M1结构失连接是运动

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2024.01.024

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81960422);云南省康复临床医学中心

1 昆明医科大学,云南省昆明市,650500; 2 云南大学附属医院(云南省第二人民医院)康复医学科; 3 通讯作者
第一作者简介:郭丽,女,博士研究生; 收稿日期:2021-11-18

功能表现的独立预测因子。以上研究提示基于DTI测量的相关FA值具有评估脑卒中患者运动功能损伤的潜力。

1.2 基于fMRI的生物标志物预测运动功能损伤程度

fMRI研究中主要观察指标为皮质激活量与功能连接(functional connectivity, FC)。研究报道了脑卒中患者偏瘫手对指运动时,双侧大脑半球与运动相关的皮质均弥散性激活,而且患侧M1激活的强度与偏瘫上肢运动功能正相关^[13]。Larivière等^[14]报道了脑卒中患者偏瘫手抓握时,患侧运动相关皮质激活减少,且初级感觉运动皮质活动的减少与更大的运动功能损伤有关。功能连接分析研究报道了脑卒中患者脑网络连接模式异常,表现为FC明显减少^[15-16]。姜思竹等^[17]研究发现脑卒中患者皮质与基底节核团功能连接呈现半球间FC减少,而半球内FC增强。Chen等^[10]发现半球间M1具有较高FC值时,脑卒中患者运动功能损伤较轻。Frias等^[18]也报道了脑卒中患者患侧感觉运动区与健侧感觉运动区及枕叶皮质FC减少,而初级感觉皮质(primary somatosensory cortex, S1)与PMC及顶叶皮质半球内FC增加,而且这种连接模式与患者运动功能损伤相关。以上研究可能揭示了脑卒中破坏了患者双侧大脑半球间的平衡,半球内功能连接增加可能发挥了代偿作用。另外多模态研究^[19-20]报道了轻度与重度运动功能损伤的脑卒中患者半球内及半球间运动网络的结构连接和功能连接指标表现出明显差异。以上研究表明,脑卒中不仅导致运动网络连接模式发生变化,而且个体损伤的严重程度不同,运动网络发生特征性变化。

因此,DTI及fMRI为定量评估脑卒中患者运动功能损伤程度提供了稳定的生物标志物,当临床医生面对神经缺损严重不能配合量表评估的脑卒中患者时,可利用这些生物标志物对其运动功能损伤程度进行评估,弥补量表的缺陷。

2 预测运动功能恢复及预后

了解脑卒中患者运动功能恢复的潜力及预后,有助于康复团队为患者制订实际可行的康复目标和治疗计划。在早期,预测脑卒中患者运动功能恢复及预后对临床医生来说是一种挑战。在临床中,医生常使用临床行为量表评分来判断患者的运动功能损伤程度,评估后的分数作为行为生物标志物来预测患者的运动功能恢复及预后,但是量表评估存在天花板效应,而且患者之间具有异质性,仅仅依靠行为生物标志物来精确预测患者运动功能恢复及预后是不足且困难的。

2.1 基于DTI的生物标志物预测运动功能恢复及预后

DTI研究已经发现脑卒中患者运动功能恢复及预后与CST的完整性有关^[21-23]。纵向研究显示,在康复的过程中,脑卒中患者CST的FA、rFA逐渐提高^[24-25],且与运动功能恢复相关,运动恢复较好的患者的FA、rFA比恢复差的

高^[5,26-27];rFA还可鉴别出患者中运动预后不良者^[28];aFA还可将患者的运动预后分为无缺陷、轻度—中度和重度缺陷^[29]。此外,还有研究发现非CST如网状脊髓束、皮质—小脑束^[30]、红核脊髓束^[31]、黑质苍白束^[32]及胼胝体束^[4,33]的FA也能预测患者的运动功能恢复或预后。研究还报道了M1与PMC的白质纤维束结构完整性与患者残余运动输出有关^[34-35],不同程度CST损伤的患者的残余运动输出对M1与PMC结构连接的依赖不同,M1与PMC的结构连接状态仅与CST损伤严重的患者有作用^[35]。以上研究说明了当CST损伤时,上述非CST及M1与PMC相互作用在脑卒中患者运动恢复过程中发挥了重要的作用。

研究发现基于DTI的生物标志物对脑卒中患者运动恢复的预测价值高于行为生物标志物^[24,30],将两者结合的预测价值更高^[24]。如Soulard^[30]纵向研究发现临床模型可以解释患者步行恢复的79.4%的方差,而DTI模型可以解释96%。Lin等^[24]研究发现临床模型解释了患者运动结局的80.4%的方差,模型中增加FA后方差增加到84.6%。但也有研究报道了CST损伤对患者运动预后预测价值比较低,通过增加CST损伤并没有提高量表对上肢运动功能恢复的预测价值^[36]。以上研究结果的差异可能与DTI测量参数不同有关,而且上肢功能恢复比较复杂,受很多因素的影响。

2.2 基于fMRI的生物标志物预测运动功能恢复及预后

fMRI研究发现脑卒中患者大规模脑网络的皮质活动和脑区间功能连接被打乱。研究报道了与健康人群相比,脑卒中患者偏瘫肢体运动时双侧大脑半球感觉运动皮质表现出增强的弥散性激活^[37],皮质连接模式异常^[15-16]。如果无运动功能恢复,这种激活及连接模式持续存在^[38],而运动功能恢复时,这种激活及连接模式发生改变,恢复良好的患者连接模式与健康人群相比没有显著差异^[39]。研究已显示不同运动功能预后的脑卒中患者M1、PMC、SMA基线皮质激活具有差异^[40-42]。Hong等^[43]报道了与手完全偏瘫的脑卒中患者相比,手部分偏瘫的患者健侧感觉运动皮质FC增加,且FC增加的程度与偏瘫手功能表现成负相关;与手部分偏瘫患者相比,手完全偏瘫的患者显示患侧感觉运动网络与背侧感觉运动网络和腹侧视觉网络的连接强度减弱,连接减弱的程度与偏瘫手的表现正相关。Cheng等^[44]也报道了运动网络内具有更高的FC和更有效的网络重构的脑卒中患者运动恢复更好。此外,研究还发现皮质—小脑连接对脑卒中患者的残余运动输出有关^[45]。Rosso等^[46]利用任务态fMRI研究脑卒中患者皮质和小脑运动网络功能连接与偏瘫手抓握功能的联系,他们发现损伤轻度组皮质—皮质连接在3周时被扰乱,但是3月之后恢复了正常模式,皮质—小脑连接6月时仍然是降低的;损伤严重组3月之后皮质—皮质连接恢复趋于正常模式,但是6月时皮质—小脑的连接总体消失。

研究报道了基于fMRI的生物标志物对脑卒中患者运动功能恢复的预测价值高于行为生物标志物。Hannanu等^[37]报道了在脑卒中患者被动运动偏瘫侧手腕时,患者的双侧多个感觉运动网络区的活动增加,患侧M1、壳核和顶盖活动可以预测患者6月后的运动预后。基线Fugl-Meyer(FMA)运动功能评分的回归模型解释了脑卒中后6个月时FMA运动功能评分的53.6%的方差,皮质活动则可以解释96%的方差。Rehme等^[47]报道了运动预后良好的患者的患侧M1及PMC、健侧小脑比运动预后不良的患者出现更多的皮质活动,并且这种活动模式以86%的准确性将不同运动预后的患者区分开来,而量表评分只有76%的准确性。但是Lin等^[24]的纵向研究发现脑卒中患者半球间FC大小与患者3月时的运动表现相关,但是与患者12月时运动预后没有相关性。此研究可能揭示了功能连接的恢复主要发生于脑卒中后3月内,但是这项纵向研究测试的时间间隔较长,可能需要更多的试验研究脑卒中患者不同病程功能连接恢复的情况。

尽管以上基于MRI的生物标志物预测脑卒中患者运动功能恢复及预后的研究具有差异。但是总体而言,这些基于MRI的生物标志物比行为生物标志物更具有临床相关性,在预测脑卒中患者运动功能恢复及预后具有重要意义。未来的研究可能需要多中心研究采用统一MRI的测量参数及处理和分析方法,利用基于MRI的生物标志物对脑卒中患者运动功能损伤程度进行分组,并对不同病程的脑卒中患者进行分层,研究这些生物标志物在脑卒中亚组康复过程中的特征性变化,可能会为临床医生预测脑卒中患者的运动功能恢复及预后提供强有力的证据。

3 揭示NIBS促进运动功能恢复可能的机制及个体疗效差异

NIBS如重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)及经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)因可以通过磁场或电流直接作用于脑皮质,调节皮质的兴奋性,从而促进神经可塑性和功能恢复,在神经康复临床实践和研究中成为热点。了解NIBS促进脑卒中后运动功能恢复的潜在的机制,不仅有助于临床工作者了解脑的结构、功能及可塑性,而且可以指导临床发展新的康复治疗技术。此外,脑卒中患者由于存在异质性从这些技术中获益的程度差异较大,利用基于MRI的生物标志物研究不同患者对NIBS反应,可能有助于确定患者个性化的治疗计划,提高临床决策的精确性,减少不必要的医疗资源浪费。

3.1 基于DTI的生物标志物揭示NIBS促进运动功能恢复可能的机制

DTI研究揭示了NIBS可能促进了白质纤维束的重塑,如Abualait等^[48]报道了对脑卒中患者进行双侧大脑半球M1

区tDCS治疗后(患侧M1放置阳极tDCS,健侧M1放置阴极tDCS),患者的CST的FA值及M1、S1、PMC等灰质密度增加,且这些指标较高的患者运动功能恢复较好。Yamada等^[49]研究发现对脑卒中患者健侧半球进行低频rTMS治疗后,患者双侧Brodmann area 4区(BA4)的FA及广义FA(generalized fractional anisotropy, GFA)升高,而且患侧BA4的GFA的改变与运动评分的改变显著相关。Guo等^[50]研究发现对脑卒中患者患侧M1区进行高频rTMS治疗后,与传统治疗组相比,rTMS组患者的FMA评分提升更显著;两组患者治疗后与运动相关的白质纤维束和灰质的FA值均增加,rTMS组患者的双侧内囊后肢、M1及SMA的FA值增加更显著,且患侧内囊后肢增加的FA值与增加的FMA评分显著相关。此外,Li等^[51]报道了对脑卒中患者的患侧M1区进行高频rTMS治疗后,与假rTMS组相比,rTMS组患者的健侧皮质—脑桥—小脑—皮质环路组成部分、胼胝体部和扣带回的FA值升高。因此,以上DTI研究发现NIBS治疗后脑卒中患者的CST及灰质结构发生重塑,双侧大脑半球M1区之间、M1区与其他运动相关脑区及皮质—小脑的结构连接增强,为NIBS通过改变大脑结构重组从而促进脑卒中患者运动恢复提供了理论依据。

3.2 基于fMRI的生物标志物揭示NIBS促进运动功能恢复可能的机制

fMRI研究发现NIBS可以改变脑卒中患者与运动相关皮质的活动及脑区间功能连接。如Stagg、Allman等^[52-53]报道了对脑卒中患者进行患侧M1区阳极tDCS治疗后,患者的患侧M1和PMC的活动增加,而且功能改善与这些皮质活动增加相关。Lefebvre等^[54]发现双侧大脑半球tDCS(患侧M1放置阳极tDCS,健侧M1放置阴极tDCS)治疗后,脑卒中患者患侧M1和PMC的FC增加。Chen等^[55]对脑卒中患者进行双侧大脑半球tDCS治疗结合常规康复训练后,发现患者的患侧M1与健侧PMC的FC增加。这些发现为tDCS结合康复训练促进脑卒中患者运动功能恢复的神经基础可能是由M1与PMC之间的相互作用介导的这一结论提供了证据。与tDCS研究一致,rTMS研究也报道了相似的结果。如Du、包元飞等^[56-57]报道了对脑卒中患者健侧M1区进行低频rTMS或患侧M1区高频rTMS治疗,治疗后高频rTMS组患者的患侧M1的活动增加,低频TMS组健侧的M1活动显著降低,而且患者M1区的活动与运动功能表现显著相关。Ueda等^[39]发现对脑卒中患者健侧M1区进行低频rTMS治疗后,患者双侧大脑半球M1间FC显著升高。Guo等^[50]报道了急性皮质下脑卒中患者接受rTMS治疗后,与假低频rTMS组相比,高频及低频rTMS组运动功能提高更显著,而且后两组的双侧大脑半球M1、SMA及健侧PMC间的FC均升高;与低频rTMS组相比,高频rTMS组的患侧M1与健侧PMC的FC升

高更显著,而且也与运动功能改善显著相关。因此,以上fMRI研究发现NIBS治疗后脑卒中患者运动网络内皮质活动增加,皮质间功能连接增强,从大脑功能重组方面为NIBS促进脑卒中患者运动功能恢复提供了理论依据。

3.3 基于MRI的生物标志物揭示NIBS个体疗效差异

虽然多项研究报道了NIBS是促进脑卒中患者运动功能恢复的有效技术,但是如何确定适合NIBS治疗的患者、选择个性化治疗方案以及验证疗效是NIBS应用的挑战。Bradnam等^[58]报道了对脑卒中患者进行健侧M1区阴极tDCS治疗后,患者上肢运动功能获益依赖于其患侧CST的完整性,这种治疗方法适用于CST损伤较轻的患者,但是对CST损伤严重的患者是不利的。在Quinlan等^[59]上肢机器人治疗研究中,发现在运动功能损伤严重的脑卒中患者中(上肢FMA \leq 36分),FC增加越大,运动获益越大;而在损伤较轻的患者中(上肢FMA $>$ 36分),FC减少越大,运动获益越大。此研究似乎也说明了在运用NIBS时要考虑到个体的差异,健侧半球抑制性NIBS对损伤较轻的患者获得最佳运动增益是有用的,而在损伤严重的患者恢复过程中健侧半球可能发挥了代偿作用,此时这种方法则不适用于这些患者,而是需采用提高健侧半球兴奋性的治疗方法。Lee等^[60]对脑卒中患者进行双侧半球NIBS治疗(健侧M1区放置低频TMS,患侧M1区放置阳极tDCS),他们发现上肢FMA评分提高至少10分的患者双侧大脑半球M1连接出现明显的不平衡,在治疗后明显恢复;且比评分提高低于10分的患者表现出更强的半球间连接和更高的运动网络效率。此研究揭示了半球间连接更强的及网络效率更高的患者似乎更受益于这种双侧刺激治疗。Diekhoff等^[61]研究发现偏瘫手运动功能表现好的脑卒中患者,在rTMS治疗前患侧SMA与M1间具有更强的连接;rTMS治疗后患者个体行为改善与治疗前刺激半球的神经偶联强度有关,尤其是针对受刺激的患侧M1的连接;结合半球内源性连接和行为参数解释了rTMS治疗后观察到的偏瘫手运动功能表现的82%的方差。以上研究为脑卒中患者接受rTMS治疗后的行为反应的个体差异提供了神经基础的见解。

因此,基于MRI生物标志物为NIBS促进脑卒中患者运动功能恢复的机制及患者间个体疗效差异提供了见解,但是在这方面的临床证据不足,而且目前的NIBS研究主要集中在某一时期的脑卒中患者,缺乏对不同病程的脑卒中亚组进行NIBS治疗研究。在精准医学的背景下,将来的研究应探索是否可以运用预测运动功能损伤及运动恢复的MRI生物标志物对不同病程的脑卒中患者进行多个分组,探讨NIBS治疗后运动获益最大的亚组,为个体疗效差异的神经基础和制订个性化NIBS治疗方案提供依据。另外,可根据特异的MRI生物标志物确定NIBS刺激效果最佳靶点,检测患者进

行治疗后产生的康复促进作用的持续时间,以优化使用NIBS进行治疗的效果,使患者获得的康复效益最大化。

4 小结与展望

脑卒中后运动功能损伤及恢复的异质性是临床预测患者运动功能恢复及预后公认的挑战。具有高灵敏性的恢复指标或预测模型对于确定最佳神经康复方案至关重要。尽管目前还没有确定关于最佳MRI测量参数的共识,但是基于MRI的生物标志物在脑卒中后运动功能康复方面具有重要的作用。未来的研究仍然需要多中心大样本试验来验证这些生物标志物的有效性、特异性及灵敏性。为了提高模型的预测能力,可能要考虑到其他因素对模型的影响,如脑卒中患者的年龄、病程、严重程度、并发症、继发病、康复治疗类型及治疗强度等。此外,遗传因素也可能影响到这些生物标志物的预测能力,如脑源性神经营养因子基因^[62]。在未来脑卒中运动功能康复的研究中,将基于MRI的生物标志物作为脑卒中亚组纳入标准或分层标准,筛选出对治疗有反应的患者。这将保证实验对象的一致性,增加实验数据的统计学说服能力,更有力地解释实验结果。为临床参考患者特异的生物标志物进行精确药物和康复治疗干预提供依据^[63],从而提高临床医生决策的精确性,节省医疗资源。

参考文献

- [1] FDA-NIH Biomarker Working Group, BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource[M]. Silver Spring (MD): Food and Drug Administration(US); Bethesda(MD): National Institutes of Health(US), 2016. Contents of a Biomarker Description.
- [2] Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. Blood biomarkers for stroke diagnosis and management[J]. *Neuromolecular Med*, 2019, 21(4):344—368.
- [3] Frenkel-Toledo S, Ofir-Geva S, Mansano L, et al. Stroke lesion impact on lower limb function[J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, (15):592975.
- [4] Li Y, Wu P, Liang F, et al. The microstructural status of the corpus callosum is associated with the degree of motor function and neurological deficit in stroke patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4):e0122615.
- [5] Song J, Young BM, Nigogosyan Z, et al. Characterizing relationships of DTI, fMRI, and motor recovery in stroke rehabilitation utilizing brain-computer interface technology[J]. *Front Neuroeng*, 2014, (7):31.
- [6] Burke E, Dodakian L, See J, et al. A multimodal approach to understanding motor impairment and disability after stroke[J]. *J Neurol*, 2014, 261(6):1178—1186.
- [7] Jayaram G, Stagg CJ, Esser P, et al. Relationships between functional and structural corticospinal tract integrity and walking post stroke[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123

- (12):2422—2428.
- [8] Puig J, Blasco G, Daunis IEJ, et al. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(7):2016—2018.
- [9] Kemlin C, Moulton E, Lamy JC, et al. Elucidating the structural and functional correlates of upper-limb poststroke motor impairment[J]. *Stroke*, 2019, 50(12):3647—3649.
- [10] Chen JL, Schlaug G. Resting state interhemispheric motor connectivity and white matter integrity correlate with motor impairment in chronic stroke[J]. *Front Neurol*, 2013,4:178.
- [11] Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke[J]. *Neurology*, 2010, 74(4):280—287.
- [12] Peters DM, Fridriksson J, Stewart JC, et al. Cortical disconnection of the ipsilesional primary motor cortex is associated with gait speed and upper extremity motor impairment in chronic left hemispheric stroke[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(1):120—132.
- [13] 曾繁勇, 张志强, 杨昉, 等. 急性缺血性卒中患者运动皮质激活及功能重组的功能磁共振成像研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17(12):883—890.
- [14] Lariviere S, Ward NS, Boudrias MH. Disrupted functional network integrity and flexibility after stroke: Relation to motor impairments[J]. *Neuroimage Clin*, 2018,19:883—891.
- [15] 吴杰, 赵智勇, 唐朝正, 等. 基于独立成分分析的脑卒中感觉运动网络功能连接异常的研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2017, 32(6):607—612.
- [16] Zhao Z, Wu J, Fan M, et al. Altered intra- and inter-network functional coupling of resting-state networks associated with motor dysfunction in stroke[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(8):3388—3397.
- [17] 姜思竹, 谭中建, 陈颖, 等. 脑卒中偏瘫患者皮层下运动通路脑功能连接变化特点的fMRI研究[J]. *世界中医药*, 2017, 12(7):1495—1499+1503.
- [18] Frias I, Starrs F, Gisiger T, et al. Interhemispheric connectivity of primary sensory cortex is associated with motor impairment after stroke[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):12601.
- [19] Lee JH, Kyeong S, Kang H, et al. Structural and functional connectivity correlates with motor impairment in chronic supratentorial stroke: a multimodal magnetic resonance imaging study[J]. *Neuroreport*, 2019, 30(7): 526—531.
- [20] Bonkhoff AK, Espinoza FA, Gazula H, et al. Acute ischaemic stroke alters the brain's preference for distinct dynamic connectivity states[J]. *Brain*, 2020, 143(5):1525—1540.
- [21] Stinear CM, Barber PA, Smale PR, et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 1):170—180.
- [22] Kim BR, Moon WJ, Kim H, et al. Transcranial magnetic stimulation and diffusion tensor tractography for evaluating ambulation after stroke[J]. *J Stroke*, 2016, 18(2):220—226.
- [23] Gong Z, Zhang R, Jiang W, et al. Integrity of the hand fibers of the corticospinal tract shown by diffusion tensor imaging predicts hand function recovery after hemorrhagic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(1):105447.
- [24] Lin LY, Ramsey L, Metcalf NV, et al. Stronger prediction of motor recovery and outcome post-stroke by corticospinal tract integrity than functional connectivity[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0202504.
- [25] 刘建华, 魏清川, 胡秀茹, 等. 弥散张量成像各向异性分数与缺血性脑卒中患者上肢运动功能的相关性[J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(7):749—752.
- [26] Wen H, Alshikho MJ, Wang Y, et al. Correlation of fractional anisotropy with motor recovery in patients with stroke after postacute rehabilitation[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2016, 97(9):1487—1495.
- [27] Min YS, Jang KE, Park E, et al. Prediction of motor recovery in patients with basal ganglia hemorrhage using diffusion tensor imaging[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5):1304.
- [28] Nazarova M, Kulikova S, Piradov MA, et al. Multimodal assessment of the motor system in patients with chronic ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2021, 52(1):241—249.
- [29] Buch ER, Rizk S, Nicolo P, et al. Predicting motor improvement after stroke with clinical assessment and diffusion tensor imaging[J]. *Neurology*, 2016, 86(20):1924—1925.
- [30] Soulard J, Huber C, Baillieux S, et al. Motor tract integrity predicts walking recovery: A diffusion MRI study in subacute stroke[J]. *Neurology*, 2020, 94(6):e583—e593.
- [31] Takenobu Y, Hayashi T, Moriwaki H, et al. Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke[J]. *Neuroimage Clin*, 2014,4:201—208.
- [32] Rimmele DL, Frey BM, Cheng B, et al. Association of extrapyramidal tracts' integrity with performance in fine motor skills after stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(12):2928—2932.
- [33] Hayward KS, Neva JL, Mang CS, et al. Interhemispheric pathways are important for motor outcome in individuals with chronic and severe upper limb impairment post stroke [J]. *Neural Plast*, 2017,2017:4281532.
- [34] Schulz R, Koch P, Zimmerman M, et al. Parietofrontal motor pathways and their association with motor function after stroke[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 7):1949—1960.
- [35] Schulz R, Park E, Lee J, et al. Interactions between the corticospinal tract and premotor-motor pathways for residual motor output after stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(10): 2805—2811.
- [36] Lim JY, Oh MK, Park J, et al. Does measurement of corticospinal tract involvement add value to clinical behavioral biomarkers in predicting motor recovery after stroke? [J]. *Neural Plast*, 2020,2020:8883839.
- [37] Hannanu FF, Zeffiro TA, Lamalle L, et al. Parietal operculum and motor cortex activities predict motor recovery

- in moderate to severe stroke[J]. *Neuroimage Clin*, 2017(14): 518—529.
- [38] Volz LJ, Sarfeld AS, Diekhoff S, et al. Motor cortex excitability and connectivity in chronic stroke: a multimodal model of functional reorganization[J]. *Brain Struct Funct*, 2015, 220(2):1093—1107.
- [39] Ueda R, Yamada N, Abo M, et al. MRI evaluation of motor function recovery by rTMS and intensive occupational therapy and changes in the activity of motor cortex[J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(3):309—317.
- [40] Favre I, Zeffiro TA, Detante O, et al. Upper limb recovery after stroke is associated with ipsilesional primary motor cortical activity: A meta-analysis[J]. *Stroke*, 2014, 45(4):1077—1083.
- [41] Du J, Yang F, Zhang Z, et al. Early functional MRI activation predicts motor outcome after ischemic stroke: a longitudinal, multimodal study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(6):1804—1813.
- [42] 周龙江, 王伟, 张新江, 等. 脑卒中偏瘫上肢早期被动运动时功能性磁共振成像对临床预后的判断价值[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36(3):194—198.
- [43] Hong W, Lin Q, Cui Z, et al. Diverse functional connectivity patterns of resting-state brain networks associated with good and poor hand outcomes following stroke[J]. *Neuroimage Clin*, 2019,24:102065.
- [44] Cheng HJ, Ng KK, Qian X, et al. Task-related brain functional network reconfigurations relate to motor recovery in chronic subcortical stroke[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):8442.
- [45] Schulz R, Frey BM, Koch P, et al. Cortico-cerebellar structural connectivity is Related to Residual Motor Output in Chronic Stroke[J]. *Cereb Cortex*, 2017, 27(1):635—645.
- [46] Rosso C, Valabregue R, Attal Y, et al. Contribution of corticospinal tract and functional connectivity in hand motor impairment after stroke[J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e73164.
- [47] Rehme AK, Volz LJ, Feis DL, et al. Individual prediction of chronic motor outcome in the acute post-stroke stage: Behavioral parameters versus functional imaging[J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(11):4553—4565.
- [48] Abualait TS. Effects of transcranial direct current stimulation of primary motor cortex on cortical sensory deficits and hand dexterity in a patient with stroke: A case study [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4):300060519894137.
- [49] Yamada N, Ueda R, Kakuda W, et al. Diffusion tensor imaging evaluation of neural network development in patients undergoing therapeutic repetitive transcranial magnetic stimulation following stroke[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 3901016.
- [50] Guo Z, Jin Y, Peng H, et al. Ipsilesional high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation add-on therapy improved diffusion parameters of stroke patients with motor dysfunction: A preliminary DTI study[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016:6238575.
- [51] Li J, Zuo Z, Zhang X, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces contralesional cortico-cerebellar pathways after acute ischemic stroke: A preliminary DTI study[J]. *Front Behav Neurosci*, 2018(12):160.
- [52] Stagg CJ, Bachtiar V, O'shea J, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 1):276—284.
- [53] Allman C, Amadi U, Winkler AM, et al. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(330): 330re1.
- [54] Lefebvre S, Dricot L, Laloux P, et al. Increased functional connectivity one week after motor learning and tDCS in stroke patients[J]. *Neuroscience*, 2017, 340:424—435.
- [55] Chen JL, Schlaug G. Increased resting state connectivity between ipsilesional motor cortex and contralesional premotor cortex after transcranial direct current stimulation with physical therapy[J]. *Sci Rep*, 2016,6:23271.
- [56] 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.
- [57] 包元飞, 杜朝品, 顾玉玲, 等. 基于任务态fMRI的rTMS促进脑卒中伴运动功能障碍患者运动功能恢复及其机制的研究 [J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(9):23—29.
- [58] Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, et al. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke[J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22(11): 2662—2671.
- [59] Quinlan EB, Dodakian L, See J, et al. Biomarkers of rehabilitation therapy vary according to stroke severity[J]. *Neural Plast*, 2018,2018:9867196.
- [60] Lee J, Lee A, Kim H, et al. Different brain connectivity between responders and nonresponders to dual-mode noninvasive brain stimulation over bilateral primary motor cortices in stroke patients[J]. *Neural Plast*, 2019,2019:3826495.
- [61] Diekhoff-Krebs S, Pool EM, Sarfeld AS, et al. Interindividual differences in motor network connectivity and behavioral response to iTBS in stroke patients[J]. *Neuroimage Clin*, 2017,15:559—571.
- [62] Park E, Lee J, Chang WH, et al. Differential relationship between microstructural integrity in white matter tracts and motor recovery following stroke based on brain-derived neurotrophic factor genotype[J]. *Neural Plast*, 2020, 2020: 5742421.
- [63] Simpkins AN, Janowski M, Oz HS, et al. Biomarker application for precision medicine in stroke[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(4):615—627.