

神经调控技术在脑卒中偏瘫上肢康复的应用

余秋华¹ 樊东² 李诗珏¹

1. 中山大学附属第一医院康复医学科
2. 广州新华学院康复医学系

神经调控技术是一种利用植入性或非植入性技术，可调控中枢神经、外周神经或自主神经系统活性，从而改善患者的症状和提高其生活质量。神经调控技术可包括经颅磁刺激（Transcranial magnetic stimulation, TMS）技术、经颅直流电刺激（Transcranial direct current stimulation, tDCS）技术和经颅聚焦超声技术（Transcranial focused ultrasonography, tFUS）等。目前，神经调控技术在临床上应用已非常广泛，也是康复治疗中强而有力的辅助手段。本文章将围绕这几种主要的神经调控技术在偏瘫上肢康复的应用进行探讨。

1. 经颅磁刺激

1.1 经颅磁刺激（TMS）的作用机制

经颅磁刺激是利用脉冲磁场作用于中枢神经系统，改变大脑神经细胞的膜电位，使其产生感应电流，影响脑内的代谢和神经电活动，从而引起一系列生理生化反应的磁刺激技术^[1]。

根据半球间抑制模型^[2]，健侧大脑半球的“过度活跃”运动区域可能对患侧大脑半球的运动皮层表现出异常高的半球间抑制，从而阻碍大脑对患肢控制的恢复，并削弱患肢的运动功能。应用 TMS 来改善卒中后的运动障碍是基于高频 TMS 促进患侧初级运动皮层（Primary motor cortex, M1）的兴奋性或低频 TMS 抑制健侧 M1 区的兴奋性，以恢复半球平衡的效果^[3]。TMS 在临床常用的刺激模式有重复经颅磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）和 Theta 爆发磁刺激（Theta burst stimulation, TBS），其中目前临床上最为常用的刺激模式为 rTMS。

1.2 TMS 在脑卒中偏瘫上肢的应用

近年来，已有大量的文献报道 rTMS 对脑卒中后上肢运动功能恢复的临床疗效。Du jun^[4]等对比 3Hz 患侧 rTMS、1Hz 健侧 rTMS 和假 rTMS 对首次发病的缺血性卒中患者上肢运动功能和运动皮层兴奋性的影响。结果显示，1Hz 健侧 rTMS 组比 3Hz 患侧 rTMS 组可更显著地提高上肢的运动表现，而且运动表现的改善与患侧大脑半球的运动皮层兴奋性变化之间存在显著相关性。Conforto 等^[5]通过一项随机对照实验，比较健侧半球低

频 rTMS 干预和假 rTMS 对照对脑卒中手运动功能疗效和治疗安全性的差异。对两组患者进行两周治疗后,发现低频 rTMS 组的患侧上肢的力量和手功能显著改善,但假 rTMS 组患者的手功能无明显改善,两组患者均没有明显的副作用。

近年,也有不少研究将 rTMS 的中枢干预与作业治疗、神经肌肉电刺激 (Neuromuscular electrical stimulation, NMES) 或功能性电刺激 (Functional electrical stimulation, FES) 等外周干预措施相结合,发现与单纯 rTMS 治疗相比, rTMS 与外周技术的联合干预对改善患者上肢功能障碍的效果更好^[6]。例如, Tosun 等^[7]用低频 rTMS 刺激患侧的 M1 区, NMES 用于刺激伸腕肌。在干预前后进行临床评估,包括 Fugl-Meyer 上肢运动功能评定量表 (Fugl-Meyer assessment upper extremity scale, FMA-UE)、改良 Ashworth 量表法 (Modified ashworth scale, MAS)、Barthel 指数、功能性磁共振成像评估皮层恢复程度。结果显示低频 rTMS+NMES 组能显著提高大脑皮层的恢复程度,而且 TMS+ NMES 组中临床结果评分提高百分比比对照组高。另外一篇研究将 rTMS 与虚拟现实技术 (Virtual reality, VR) 联合干预对脑卒中患者的上肢运动功能也具有良好的治疗效果。Zheng 等^[8]通过一项 112 名受试者参与的实验,探究低频 rTMS 联合 VR 对卒中后患者上肢功能的影响,结果显示低频 rTMS 联合 VR 治疗 4 周后患者 FMA-UE 和 Wolf 运动功能测试 (Wolf motor function test, WMFT) 分数显著增加。通过 rTMS 对皮层兴奋性的中枢性调节以及 VR 提供的视觉和听觉反馈相结合,达到“中枢-外周-中枢”闭环刺激的效果,从而突破单一治疗对其自身的局限性,起到更有效的治疗作用。

根据欧洲神经科学协会联盟最新的循证指南^[9], 多项研究发现低频 rTMS 刺激健侧 M1 区对脑卒中亚急性期手残余功能的康复具有明确的疗效。脑卒中患者的手功能恢复的 A 级推荐治疗方式为健侧半球 M1 区的低频刺激 (1Hz)^[9]。由此可见, TMS 在卒中后上肢功能的恢复中起到了非常重要的作用。但脑卒中患者的后遗症及并发症很多, TMS 的潜能也远不止于此, 需要更多的研究来证明其疗效及其作用机制。而且关于 TMS 的不良反应和局限性仍需要广大学者进行研究, 从而完善 TMS 的临床治疗体系。

2. 经颅直流电刺激

2.1 经颅直流电刺激 (tDCS) 的作用机制

tDCS 是一种通过头皮电极引导恒定低振幅电流的非侵入性脑刺激方法^[10]。tDCS 产生的极化电流通过与头皮接触的电极穿过颅骨, 到达对应的大脑皮层区域, 使皮质静

息电位产生极化或超极化反应，产生动作电位。因此，tDCS可以通过调节大脑皮层或大脑网络的兴奋性，来提高损伤脑区的突触可塑性^[11]，从而改善患者的功能障碍。

根据脑卒中患者的半球间抑制模型^[2]，tDCS的刺激模式通常是使用阳极tDCS来增强患侧突触的可塑性，直接提高损伤脑区的皮质兴奋性；而使用阴极tDCS可抑制健侧大脑皮质的兴奋性，从而降低健侧大脑对患侧大脑的抑制作用，恢复半球间的相对平衡，起到自上而下调节大脑的作用^[12]。

2.2 tDCS在脑卒中偏瘫上肢的应用

近年来，tDCS应用于脑卒中后恢复期运动功能障碍已成为了一种有前景的治疗趋势。使用阳极tDCS刺激患侧M1区是一种可信度较高的方式^[13]。Allman等^[14]通过一项随机对照试验，研究阳极tDCS对脑卒中患者上肢功能恢复的疗效，干预前后进行FAM-UE、手臂动作调查测试（Action research arm test, ARAT）和WMFT等多项评估。结果发现与对照组相比，阳极tDCS组在干预后所有评估指标都显著提高，并且疗效持久。另外，还有一些学者对患侧半球进行阴极tDCS的干预也取得了良好的结果。Dongyu等^[15]对患侧初级感觉运动皮层（Ipsilesional primary sensorimotor cortex, S1M1）区进行阴极tDCS刺激。研究发现，阴极tDCS用于患侧S1M1区并加上常规物理治疗显著降低了上肢肌张力，从而进一步改善了运动功能和日常生活能力。阴极tDCS具有抑制S1M1过度激活的作用，从而降低肌张力。由此可见，脑卒中患者运动皮层的tDCS治疗可以改善上肢的运动功能，并且疗效持久。

多项研究指出，tDCS与其他周围神经干预方式联合使用，治疗效果会更显著。其中tDCS与VR训练相结合是近来国内外学者研究的一大热点。与常规康复疗法相比，VR可以通过增加视听觉反馈来改善患肢的运动功能，而tDCS可以通过调节大脑皮层兴奋性来改善卒中后患肢的运动功能^[16]。在联合治疗过程中，阳极tDCS的皮质兴奋作用联合VR训练可以增强皮质脊髓兴奋性和减少皮质内的抑制作用^[16]，形成了中枢-外周-中枢闭环的干预效果。已有多项研究证明了此方法的有效性^[17, 18]。另外，也有研究联合阳极tDCS与FES干预患侧大脑神经可塑性。朱琳等^[19]在传统康复治疗的基础上进行阳极tDCS联合FES治疗，治疗前后对比发现，阳极tDCS联合FES组的FMA-UE的评分明显高于单纯tDCS对照组，表明tDCS联合FES对脑卒中患者手功能恢复效果更明显。

在最新的临床研究指南中^[13]，tDCS阳极刺激患侧M1区或者阴极刺激健侧M1区，对脑卒中亚急性期运动功能障碍的治疗疗效可达到B级推荐。总体来说，tDCS的发展

还需要更多的临床研究，不仅要充分了解其存在的不良反应，还要从作用机制出发，研究更全面和更有效的 tDCS 方案。

3. 经颅超声技术

3.1 经颅聚焦超声刺激（tFUS）的作用机制

经颅聚焦超声（tFUS）刺激技术是一项在国内外正蓬勃发展的无创超声治疗技术，其主要治疗脑部疾病。通过外部超声设备发射特定中心频率的超声波（目前最广泛应用的中心频率为 0.2~1.5 MHz），在穿过颅骨后聚焦在颅内的目标病灶靶区并在目标病灶靶区产生热效应、力效应和空化效应等，可以控制超声波并用于产生兴奋性或抑制性神经效应，从而实现了对颅内病灶区域产生直接或者间接的调控和治疗^[20]。

3.2 tFUS 在脑卒中偏瘫上肢的应用

早期研究初步应用低频和低强度 tFUS 刺激受试者的初级躯体感觉皮层(S1)，可让受试者在没有其他感觉刺激的情况下，可产生触觉^[21]。近期一项研究^[22]中受试者完成提示手指敲击任务，同时对其操控手指的大脑区域进行 tFUS 刺激，并利用功能性磁共振成像技术对手部 M1 区进行评估。结果显示 tFUS 显著增加了拇指运动区的激活程度。另一项研究^[23]使用低强度 tFUS 来进行刺激和运动相关皮层电位（Movement-related cortical potentials, MRCP）评估运动皮层区域的脑源活动。结果发现与假 tFUS 刺激相比，真 tFUS 刺激显著增加了 MRCP 的振幅。这些研究证明了 tFUS 可能是潜在的卒中后运动功能障碍的有效治疗手段，但目前仍然缺乏 tFUS 应用于卒中后上肢运动功能障碍的研究，有待进一步探索。

tFUS 与其他神经调控技术相比，具有深度穿透性和空间聚焦的特性，是唯一一种可使用足够紧密的焦点刺激大脑深处特定回路的非侵入性方式^[24]。另外还具备着破坏血凝块和血栓的能力，增加大脑血流量、减弱组织的炎症反应、增加脑源性神经营养因子等^[25]优点。但是，由于其在神经调控方面的应用研究才刚刚起步，以至于对其的临床应用和治疗安全性的了解还比较粗浅^[26、27]。因此，探索最适宜临床应用的 tFUS 频率和强度，以及预防不良反应（如，颅内出血、空化危害）的发生，都是未来 tFUS 研究的重要方向。

4. 总结

在当前的临床实践中，虽然神经调控技术仍然有较多的局限性，但神经调控技术无创、无痛、易于操作，并可以从脑功能机制出发，调节大脑神经元的活性和可塑性，



再与传统的康复训练相结合，形成了“中枢-外周-中枢”闭环康复干预模式，能有效地提高脑卒中偏瘫上肢的运动功能。总的来说，神经调控技术在脑卒中偏瘫上肢康复中具有非常大的治疗潜力。

参考文献

- [1] 白洋, 李小隼. 长串 2Hz 重复经颅磁刺激调控正常大脑网络: 2015 年中国生物医学工程联合学术年会, 南京, 2015[C].
- [2] Nowak D A, Bosl K, Podubecka J, et al. Noninvasive brain stimulation and motor recovery after stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2010, 28(4):531-544.
- [3] Hsu W Y, Cheng C H, Liao K K, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2012, 43(7):1849-1857.
- [4] Du J, Tian L, Liu W, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(11):1666-1672.
- [5] Conforto A B, Anjos S M, Saposnik G, et al. Transcranial magnetic stimulation in mild to severe hemiparesis early after stroke: a proof of principle and novel approach to improve motor function[J]. *J Neurol*, 2012, 259(7):1399-1405.
- [6] Kubis N. Non-Invasive Brain Stimulation to Enhance Post-Stroke Recovery[J]. *Front Neural Circuits*, 2016, 10:56.
- [7] Tosun A, Ture S, Askin A, et al. Effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and neuromuscular electrical stimulation on upper extremity motor recovery in the early period after stroke: a preliminary study[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2017, 24(5):361-367.
- [8] Zheng C J, Liao W J, Xia W G. Effect of combined low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and virtual reality training on upper limb function in subacute stroke: a double-blind randomized controlled trail [J]. [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2015, 35(2):248-254.
- [9] 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.
- [10] Vitorio R, Stuart S, Charvet L E, et al. Introducing the thematic series on transcranial direct current stimulation (tDCS) for motor rehabilitation: on the way to optimal clinical use[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16(1):34.
- [11] Monte-Silva K, Kuo M F, Hessenthaler S, et al. Induction of late LTP-like plasticity in the human motor cortex by repeated non-invasive brain stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(3):424-432.
- [12] 汪文静, 李甲笠, 张思聪, 等. 经颅直流电刺激的作用机制及在脑卒中康复中的应用进展[J]. *中国康复*, 2019, 34(10):535-539.
- [13] Fregni F, El-Hagrassy M M, Pacheco-Barrios K, et al. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24(4):256-313.
- [14] Allman C, Amadi U, Winkler A M, et al. Ipsilesional anodal tDCS enhances the functional benefits of rehabilitation in patients after stroke[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(330):330r-331r.
- [15] Wu D, Qian L, Zorowitz R D, et al. Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(1):1-8.



- [16] Yao X, Cui L, Wang J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation with virtual reality on upper limb function in patients with ischemic stroke: a randomized controlled trial[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2020,17(1):73.
- [17] Massetti T, Crocetta TB, Silva T, et al. Application and outcomes of therapy combining transcranial direct current stimulation and virtual reality: a systematic review[J]. *Disabil Rehabil Assist Technol*, 2017,12(6):551-559.
- [18] Yao X, Cui L, Wang J, et al. Effects of transcranial direct current stimulation with virtual reality on upper limb function in patients with ischemic stroke: a randomized controlled trial[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2020,17(1):73.
- [19] 朱琳, 刘霖, 宋为群, 等. 经颅直流电刺激联合手部功能生物反馈电刺激对卒中后手功能改善的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2016,13(09):449-454.
- [20] 王祥达. 经颅聚焦超声建模仿真和体外实验研究[D]. 中国科学院大学声学, 2018.
- [21] Lee W, Chung Y A, Jung Y, et al. Simultaneous acoustic stimulation of human primary and secondary somatosensory cortices using transcranial focused ultrasound[J]. *BMC Neurosci*, 2016,17(1):68.
- [22] Ai L, Bansal P, Mueller J K, et al. Effects of transcranial focused ultrasound on human primary motor cortex using 7T fMRI: a pilot study[J]. *BMC Neurosci*, 2018,19(1):56.
- [23] Yu K, Liu C, Niu X, et al. Transcranial Focused Ultrasound Neuromodulation of Voluntary Movement-Related Cortical Activity in Humans[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021,68(6):1923-1931.
- [24] Kubanek J. Neuromodulation with transcranial focused ultrasound[J]. *Neurosurg Focus*, 2018,44(2):E14.
- [25] 罗云, 朱燕. 经颅超声刺激治疗脑卒中的研究现状[J]. *按摩与康复医学*, 2019,10(08):61-63.
- [26] Daffertshofer M, Gass A, Ringleb P, et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial[J]. *Stroke*, 2005,36(7):1441-1446.
- [27] Yoo S S, Bystritsky A, Lee J H, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity[J]. *Neuroimage*, 2011,56(3):1267-1275.

