

# 神經調控技術在腦卒中偏癱上肢康復的應用

餘秋華<sup>1</sup> 樊東<sup>2</sup> 李詩珏<sup>1</sup>

1. 中山大學附屬第一醫院康復醫學科
2. 廣州新華學院康復醫學系

神經調控技術是一種利用植入性或非植入性技術，可調控中樞神經、外周神經或自主神經系統活性，從而改善患者的症狀和提高其生活品質。神經調控技術可包括經顱磁刺激（Transcranial magnetic stimulation, TMS）技術、經顱直流電刺激（Transcranial direct current stimulation, tDCS）技術和經顱聚焦超聲技術（Transcranial focused ultrasonography, tFUS）等。目前，神經調控技術在臨床上應用已非常廣泛，也是康復治療中強而有力的輔助手段。本文章將圍繞這幾種主要的神經調控技術在偏癱上肢康復的應用進行探討。

## 1. 經顱磁刺激

### 1.1 經顱磁刺激（TMS）的作用機制

經顱磁刺激是利用脈衝磁場作用於中樞神經系統，改變大腦神經細胞的膜電位，使其產生感應電流，影響腦內的代謝和神經電活動，從而引起一系列生理生化反應的磁刺激技術<sup>[1]</sup>。

根據半球間抑制模型<sup>[2]</sup>，健側大腦半球的“過度活躍”運動區域可能對患側大腦半球的運動皮層表現出異常高的半球間抑制，從而阻礙大腦對患肢控制的恢復，並削弱患肢的運動功能。應用 TMS 來改善卒中後的運動障礙是基於高頻 TMS 促進患側初級運動皮層（Primary motor cortex, M1）的興奮性或低頻 TMS 抑制健側 M1 區的興奮性，以恢復半球平衡的效果<sup>[3]</sup>。TMS 在臨床常用的刺激模式有重複經顱磁刺激（repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS）和 Theta 爆發磁刺激（Theta burst stimulation, TBS），其中目前臨床上最為常用的刺激模式為 rTMS。

### 1.2 TMS 在腦卒中偏癱上肢的應用

近年來，已有大量的文獻報導 rTMS 對腦卒中後上肢運動功能恢復的臨床療效。Du jun<sup>[4]</sup>等對比 3Hz 患側 rTMS、1Hz 健側 rTMS 和假 rTMS 對首次發病的缺血性卒中患者上肢運動功能和運動皮層興奮性的影響。結果顯示，1Hz 健側 rTMS 組比 3Hz 患側 rTMS 組可更顯著地提高上肢的運動表現，而且運動表現的改善與患側大腦半球的運動皮層興奮性變化之間存在顯著相關性。Conforto 等<sup>[5]</sup>通過一項隨機對照實驗，比較健側半球低

頻 rTMS 干預和假 rTMS 對照對腦卒中手運動功能療效和治療安全性的差異。對兩組患者進行兩周治療後，發現低頻 rTMS 組的患側上肢的力量和手功能顯著改善，但假 rTMS 組患者的手功能無明顯改善，兩組患者均沒有明顯的副作用。

近年，也有不少研究將 rTMS 的中樞干預與作業治療、神經肌肉電刺激 (Neuromuscular electrical stimulation, NMES) 或功能性電刺激 (Functional electrical stimulation, FES) 等外周干預措施相結合，發現與單純 rTMS 治療相比，rTMS 與外周技術的聯合干預對改善患者上肢功能障礙的效果更好<sup>[6]</sup>。例如，Tosun 等<sup>[7]</sup>用低頻 rTMS 刺激患側的 M1 區，NMES 用於刺激伸腕肌。在干預前後進行臨床評估，包括 Fugl-Meyer 上肢運動功能評定量表 (Fugl-Meyer assessment upper extremity scale, FMA-UE)、改良 Ashworth 量表法 (Modified ashworth scale, MAS)、Barthel 指數、功能性磁共振成像評估皮層恢復程度。結果顯示低頻 rTMS+NMES 組能顯著提高大腦皮層的恢復程度，而且 TMS+ NMES 組中臨床結果評分提高百分比比對照組高。另外一篇研究將 rTMS 與虛擬現實技術 (Virtual reality, VR) 聯合干預對腦卒中患者的上肢運動功能也具有有良好的治療效果。Zheng 等<sup>[8]</sup>通過一項 112 名受試者參與的實驗，探究低頻 rTMS 聯合 VR 對卒中後患者上肢功能的影響，結果顯示低頻 rTMS 聯合 VR 治療 4 周後患者 FMA-UE 和 Wolf 運動功能測試 (Wolf motor function test, WMFT) 分數顯著增加。通過 rTMS 對皮層興奮性的中樞性調節以及 VR 提供的視覺和聽覺回饋相結合，達到“中樞-外周-中樞”閉環刺激的效果，從而突破單一治療對其自身的局限性，起到更有效的治療作用。

根據歐洲神經科學協會聯盟最新的循證指南<sup>[9]</sup>，多項研究發現低頻 rTMS 刺激健側 M1 區對腦卒中亞急性期手殘餘功能的康復具有明確的療效。腦卒中患者的手功能恢復的 A 級推薦治療方式為健側半球 M1 區的低頻刺激 (1Hz)<sup>[9]</sup>。由此可見，TMS 在卒中後上肢功能的恢復中起到了非常重要的作用。但腦卒中患者的後遺症及併發症很多，TMS 的潛能也遠不止於此，需要更多的研究來證明其療效及其作用機制。而且關於 TMS 的不良反應和局限性仍需要廣大學者進行研究，從而完善 TMS 的臨床治療體系。

## 2. 經顱直流電刺激

### 2.1 經顱直流電刺激 (tDCS) 的作用機制

tDCS 是一種通過頭皮電極引導恒定低振幅電流的非侵入性腦刺激方法<sup>[10]</sup>。tDCS 產生的極化電流通過與頭皮接觸的電極穿過顱骨，到達對應的大腦皮層區域，使皮質靜

息電位產生極化或超極化反應，產生動作電位。因此，tDCS可以通過調節大腦皮層或大腦網路的興奮性，來提高損傷腦區的突觸可塑性<sup>[11]</sup>，從而改善患者的功能障礙。

根據腦卒中患者的半球間抑制模型<sup>[2]</sup>，tDCS的刺激模式通常是使用陽極tDCS來增強患側突觸的可塑性，直接提高損傷腦區的皮質興奮性；而使用陰極tDCS可抑制健側大腦皮質的興奮性，從而降低健側大腦對患側大腦的抑制作用，恢復半球間的相對平衡，起到自上而下調節大腦的作用<sup>[12]</sup>。

## 2.2 tDCS在腦卒中偏癱上肢的應用

近年來，tDCS應用於腦卒中後恢復期運動功能障礙已成為了一種有前景的治療趨勢。使用陽極tDCS刺激患側M1區是一種可信度較高的方式<sup>[13]</sup>。Allman等<sup>[14]</sup>通過一項隨機對照試驗，研究陽極tDCS對腦卒中患者上肢功能恢復的療效，干預前後進行FAM-UE、手臂動作調查測試（Action research arm test, ARAT）和WMFT等多項評估。結果發現與對照組相比，陽極tDCS組在干預後所有評估指標都顯著提高，並且療效持久。另外，還有一些學者對患側半球進行陰極tDCS的干預也取得了良好的結果。Dongyu等<sup>[15]</sup>對患側初級感覺運動皮層（Ipsilesional primary sensorimotor cortex, S1M1）區進行陰極tDCS刺激。研究發現，陰極tDCS用於患側S1M1區並加上常規物理治療顯著降低了上肢肌張力，從而進一步改善了運動功能和日常生活能力。陰極tDCS具有抑制S1M1過度啟動的作用，從而降低肌張力。由此可見，腦卒中患者運動皮層的tDCS治療可以改善上肢的運動功能，並且療效持久。

多項研究指出，tDCS與其他周圍神經干預方式聯合使用，治療效果會更顯著。其中tDCS與VR訓練相結合是近來國內外學者研究的一大熱點。與常規康復療法相比，VR可以通過增加視聽覺回饋來改善患肢的運動功能，而tDCS可以通過調節大腦皮層興奮性來改善卒中後患肢的運動功能<sup>[16]</sup>。在聯合治療過程中，陽極tDCS的皮層興奮作用聯合VR訓練可以增強皮質脊髓興奮性和減少皮層內的抑制作用<sup>[16]</sup>，形成了中樞-外周-中樞閉環的干預效果。已有多項研究證明了此方法的有效性<sup>[17, 18]</sup>。另外，也有研究聯合陽極tDCS與FES干預患側大腦神經可塑性。朱琳等<sup>[19]</sup>在傳統康復治療的基礎上進行陽極tDCS聯合FES治療，治療前後對比發現，陽極tDCS聯合FES組的FMA-UE的評分明顯高於單純tDCS對照組，表明tDCS聯合FES對腦卒中患者手功能恢復效果更明顯。

在最新的臨床研究指南中<sup>[13]</sup>，tDCS陽極刺激患側M1區或者陰極刺激健側M1區，對腦卒中亞急性期運動功能障礙的治療療效可達到B級推薦。總體來說，tDCS的發展

還需要更多的臨床研究，不僅要充分瞭解其存在的不良反應，還要從作用機制出發，研究更全面和更有效的 tDCS 方案。

### 3. 經顱超聲技術

#### 3.1 經顱聚焦超聲刺激 (tFUS) 的作用機制

經顱聚焦超聲 (tFUS) 刺激技術是一項在國內外正蓬勃發展的無創超聲治療技術，其主要治療腦部疾病。通過外部超聲設備發射特定中心頻率的超聲波 (目前最廣泛應用的中心頻率為 0.2~1.5 MHz)，在穿過顱骨後聚焦在顱內的目標病灶靶區並在目標病灶靶區產生熱效應、力效應和空化效應等，可以控制超聲波並用於產生興奮性或抑制性神經效應，從而實現對顱內病灶區域產生直接或者間接的調控和治療<sup>[20]</sup>。

#### 3.2 tFUS 在腦卒中偏癱上肢的應用

早期研究初步應用低頻和低強度 tFUS 刺激受試者的初級軀體感覺皮層 (S1)，可讓受試者在沒有其他感覺刺激的情況下，可產生觸覺<sup>[21]</sup>。近期一項研究<sup>[22]</sup>中受試者完成提示手指敲擊任務，同時對其操控手指的大腦區域進行 tFUS 刺激，並利用功能性磁共振成像技術對手部 M1 區進行評估。結果顯示 tFUS 顯著增加了拇指運動區的啟動程度。另一項研究<sup>[23]</sup>使用低強度 tFUS 來進行刺激和運動相關皮層電位 (Movement-related cortical potentials, MRCP) 評估運動皮層區域的腦源活動。結果發現與假 tFUS 刺激相比，真 tFUS 刺激顯著增加了 MRCP 的振幅。這些研究證明了 tFUS 可能是潛在的卒中後運動功能障礙的有效治療手段，但目前仍然缺乏 tFUS 應用於卒中後上肢運動功能障礙的研究，有待進一步探索。

tFUS 與其他神經調控技術相比，具有深度穿透性和空間聚焦的特性，是唯一一種可使用足夠緊密的焦點刺激大腦深處特定回路的非侵入性方式<sup>[24]</sup>。另外還具備破壞血凝塊和血栓的能力，增加大腦血流量、減弱組織的炎症反應、增加腦源性神經營養因數等<sup>[25]</sup>優點。但是，由於其在神經調控方面的應用研究才剛剛起步，以至於對其的臨床應用和治療安全性的瞭解還比較粗淺<sup>[26, 27]</sup>。因此，探索最適宜臨床應用的 tFUS 頻率和強度，以及預防不良反應 (如，顱內出血、空化危害) 的發生，都是未來 tFUS 研究的重要方向。

### 4. 總結

在當前的臨床實踐中，雖然神經調控技術仍然有較多的局限性，但神經調控技術無創、無痛、易於操作，並可以從腦功能機制出發，調節大腦神經元的活性和可塑性，



再與傳統的康復訓練相結合，形成了“中樞-外周-中樞”閉環康復干預模式，能有效地提高腦卒中偏癱上肢的運動功能。總的來說，神經調控技術在腦卒中偏癱上肢康復中具有非常大的治療潛力。

## 參考文獻

- [1] 白洋, 李小俚. 長串 2Hz 重複經顱磁刺激調控正常大腦網路: 2015 年中國生物醫學工程聯合學術年會, 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] 汪文靜, 李甲笠, 張思聰, 等. 經顱直流電刺激的作用機制及在腦卒中康復中的應用進展[J]. *中國康復*, 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, 劉霖, 宋為群, 等. 經顱直流電刺激聯合手部功能生物回饋電刺激對卒中後手功能改善的影響[J]. *中國腦血管病雜誌*, 2016,13(09):449-454.
- [20] 王祥達. 經顱聚焦超聲建模仿真和體外實驗研究[D]. 中國科學院大學聲學, 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] 羅雲, 朱燕. 經顱超聲刺激治療腦卒中的研究現狀[J]. *按摩與康復醫學*, 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.

