

神经调控技术助力康复医学发展

巫嘉陵

【摘要】 神经调控技术不仅为多种疾病的治疗开启了全新思路,而且对康复医学的创新发展产生了深远影响。目前我国神经调控技术正处于高速发展阶段,面临巨大机遇和挑战,具有广阔应用前景。本文阐述不同类型神经调控技术的作用机制及其在康复领域的应用现状和未来发展方向,以期促进神经调控技术在我国神经康复领域的应用与发展。

【关键词】 神经调控(非 MeSH 词); 神经系统疾病; 康复; 综述

Neuromodulation technique helps the development of rehabilitation medicine

WU Jia-ling

Department of Neurology; Tianjin Key Laboratory of Cerebral Vascular and Neurodegenerative Diseases, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: wywj2009@hotmail.com)

【Abstract】 Neuromodulation technique not only provides a new idea for the treatment of many diseases, but also has a profound influence on the innovation and development of rehabilitation medicine. Nowadays, the neuromodulation technique in China is in the stage of rapid development, facing great opportunities and challenges, and has broad application prospects. This review intends to describe the mechanism of different types of neuromodulation technologies, and its application status and future development in the field of rehabilitation medicine, in order to promote the application and development of neuromodulation technique in the field of neurorehabilitation in China.

【Key words】 Neuromodulation (not in MeSH); Nervous system diseases; Rehabilitation; Review

This study was supported by Tianjin Medical Key Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-052B).

Conflicts of interest: none declared

神经调控技术是生物医学工程学与神经科学相结合,采用植入性或非植入性技术通过物理(光、电、磁、超声)或化学(药物)方法对神经系统进行调控的新兴技术,其刺激神经元产生的抑制或兴奋作用可减轻临床症状、提高神经功能,从而改善生活质量。神经调控分为植入式与非植入式,植入式神经调控技术主要包括脑深部电刺激术(DBS)、迷走神经刺激术(VNS)、脊髓电刺激术(SCS)、骶神经电刺激术(SNS)等;常用非植入式神经调控技术主要有经颅磁刺激(TMS)、经颅电刺激(TES)等。神经调控技术不仅为多种疾病的治疗开启全新思路,而

且对康复医学的发展具有深远影响。不同于传统康复治疗手段,神经调控技术的精准化和智能化特点使其符合当今康复医学的发展需要,适用于运动障碍性疾病、中枢神经系统退行性变、癫痫、神经精神疾病或神经病理性疼痛等疾病的康复治疗,并已取得良好临床疗效。为使读者更好地了解神经调控技术的临床应用现状与发展前景,笔者拟对不同类型神经调控技术的作用机制及其在康复领域的应用进展进行概述,以为该技术在我国神经康复领域的应用与发展提供参考。

一、神经调控技术的作用机制及其应用现状

1. 植入式神经调控技术 (1) 脑深部电刺激术: 主要用于治疗原发性震颤、帕金森病、肌张力障碍等运动障碍性疾病,以及辅助治疗强迫症、抑郁症、焦虑症、癫痫、认知功能障碍等神经精神疾病。1987年,法国 Benabid 教授首次开展电刺激丘脑腹中间核(Vim)控制震颤的临床研究,开创了脑深部

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2022.11.001

基金项目:天津市医学重点学科(专科)建设项目(项目编号:TJYXZDXK-052B)

作者单位:300350 天津市环湖医院神经内科 天津市脑血管与神经变性重点实验室,Email:wywj2009@hotmail.com

电刺激术治疗帕金森病震颤及相关运动障碍性疾病的先河^[1]。20 世纪 90 年代后期,脑深部电刺激术先后通过欧洲及美国食品与药品管理局(FDA)认证,用于治疗原发性震颤、帕金森病、肌张力障碍等疾病,随着该技术的改进与发展,其临床适应证也由最初以改善帕金森病震颤为主,逐渐扩大至癫痫及认知功能障碍等神经精神疾病。电刺激帕金森病患者丘脑底核(STN)可以改善运动功能和认知功能,缓解情绪障碍^[2];若同时联合步行康复训练则可显著改善冻结步态,使步幅增大、步速增快、Barthel 指数(BI)增加^[3]。梅内特基底核(NBM)和穹窿是记忆回路的重要节点^[4],电刺激此两处靶点可以改善阿尔茨海默病患者记忆功能,是常规认知康复训练的有效补充,虽无法逆转认知功能障碍,但可有效延缓疾病进展。目前全球已有数十万例患者接受脑深部电刺激术,相关仪器设备的市场规模已超过 10 亿美元,并且每年仍以 10% 的速度快速增长(<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/deep-brain-stimulators-dbs-market>)。(2) 迷走神经刺激术:其适应证以顽固性癫痫和抑郁症为主,同时对心力衰竭、头痛、耳鸣等^[5]迷走神经相关疾病也有一定疗效。采用迷走神经刺激术治疗癫痫,可以调控迷走神经向孤束核的投射,增强蓝斑核去甲肾上腺素能神经元活性,增加下游脑区去甲肾上腺素的释放,同时可以导致中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元活性降低以及中缝背核 5-羟色胺能神经元活性增加,抑制痫样放电,从而达到控制癫痫症状和发作频率的目的^[6]。目前,我国已自主研发出全球体积最小(重量仅 14 g)、适用于学龄前儿童的植入式神经调控刺激器,可以减轻癫痫发作严重程度、减少发作频率,在不影响患儿生长发育的前提下显著改善生活质量。迷走神经刺激术在康复领域的应用主要是对运动、感觉和吞咽功能的改善,运动功能的改善主要体现在上肢,脑卒中患者经迷走神经刺激术联合康复训练后,Fugl-Meyer 上肢评价量表(FMA-UE)评分增加,上肢运动功能显著改善^[7-8];感觉障碍通常与运动障碍同时存在,但临床易忽视,脑卒中患者予以迷走神经刺激术联合触觉训练后,触觉、关节位置觉和立体辨别觉均不同程度好转^[9];迷走神经刺激术治疗吞咽障碍是对传统吞咽训练或球囊扩张效果欠佳患者的新尝试,不仅可以有效改善吞咽功能,而且无不良反应和并发症^[10]。目前全球已有超过 10 万例患者接受迷走

神经刺激术,相关仪器设备的市场规模超过 5 亿美元,预计仍将保持每年 10% 的增长率^[11]。(3) 脊髓电刺激术:适用于腰椎术后疼痛综合征(FBSS)、复杂性区域疼痛综合征(CRPS)及其他慢性疼痛,尤其是慢性难治性疼痛。该技术通过刺激脊髓后柱,激活中间神经元,释放抑制性 γ -氨基丁酸(GABA)能神经递质,以阻止疼痛信号的传导,同时促进乙酰胆碱(ACh)释放,激活毒蕈碱型受体(M受体)和烟碱型受体(N受体),从而产生镇痛作用^[12]。疼痛既影响患者肢体功能锻炼,亦影响情绪,使其对康复训练产生恐惧情绪,导致积极性和参与性降低,间接影响康复治疗效果,因此控制疼痛对实施康复训练至关重要。脊髓电刺激术在康复领域的应用主要包括恢复运动功能、促醒意识障碍。即使是完全性脊髓损伤患者,适宜频率的腰髓电刺激术也可诱发出跨步动作^[13];若与跑台步行训练联合应用则可减缓疲劳,增强运动耐力,提高行走能力^[14]。意识障碍的促醒是临床康复治疗的一项长期且艰巨任务,据解放军第 476 医院报告,6 例最低意识状态(MCS)患者经高位颈髓电刺激术治疗后,4 例成功促醒且脑血流量增加 30% 以上^[15]。此外,脊髓电刺激术在促醒过程中所诱发的上肢抽动不仅可以防止废用性肌萎缩,而且可在一定程度上改善运动功能。目前,全球每年有超过 5 万例患者通过脊髓电刺激术治疗获益,相关仪器设备的市场规模超过 20 亿美元,占领神经调控领域的“半壁江山”,预计截至 2026 年将超过 35 亿美元(<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/spinal-cord-stimulation-devices-market>)。(4) 骶神经电刺激术:作为植入式神经调控技术,由于需通过手术植入电极,一般仅用于其他保守治疗效果欠佳的盆底功能障碍性疾病^[16],如尿失禁、尿潴留或大便失禁等。骶神经电刺激术既往主要用于泌尿系统疾病的治疗,后临床医师发现应用该技术的患者肠道功能明显改善,遂逐渐应用于便秘、大便失禁等肛肠疾病,目前有关骶神经电刺激术治疗肠易激综合征、性功能障碍的报道逐渐增多^[17]。该技术既可作用于传入神经亦可作用于传出神经,通过刺激周围神经(骶神经)的直接调节作用以及刺激上行至大脑的间接调节作用,调节大小便功能,例如,骶神经电刺激术一方面通过促进乙酰胆碱与膀胱逼尿肌胆碱能受体相结合以促进排尿,另一方面通过兴奋 γ -氨基丁酸 A 型受体(GABA_AR)以抑制膀胱收缩,治疗

尿失禁。尿失禁、尿滞留、大便失禁均属盆底功能障碍性疾病,盆底康复治疗是主要方法,包括Kegel盆底肌训练法(PFMT)、胫神经电刺激术、阴部神经电刺激术、生物反馈疗法、针灸等。目前,全球有超过30万例患者接受骶神经电刺激术,估算其市场规模超过8亿美元,且每年增长速度超过10%(<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/sacral-nerve-stimulation-sns-market>)。

2. 非植入式神经调控技术 (1) 经颅磁刺激:是一种经典的非植入式磁场调控技术,广泛用于抑郁症、慢性神经病理性疼痛、强迫症等神经精神疾病的治疗,其中以重复经颅磁刺激(rTMS)最为常用。予以大脑皮质特定的磁刺激后,通过N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)和非NMDAR介导突触可塑性,高频(>1 Hz)重复经颅磁刺激可使皮质局部兴奋性增强、低频(≤ 1 Hz)则呈现抑制效应^[18]。2020年发布的《重复经颅磁刺激治疗循证指南》^[19]推荐,高频重复经颅磁刺激用于对侧初级运动皮质(M1)区的镇痛以及左侧背外侧前额皮质(DLPFC)的抗抑郁作用,低频重复经颅磁刺激用于对侧M1区以改善亚急性期脑卒中的手部功能(A级推荐)。此外,经颅磁刺激还可有效改善脑卒中后认知障碍(PSCI)和吞咽障碍、帕金森病运动障碍以及脊髓损伤后肢体痉挛,其中,重复经颅磁刺激对脑卒中后记忆力、注意力、执行功能、视空间能力等认知功能障碍具有较好的疗效;θ爆发式经颅磁刺激可促进吞咽相关运动皮质的兴奋性,显著减少脑卒中后误吸和肺部感染风险^[20];低频重复经颅磁刺激通过抑制儿茶酚胺代谢、促进多巴胺生成,以减轻帕金森病患者运动迟缓等运动症状^[21];重复经颅磁刺激M1区,可显著改善不完全性脊髓损伤患者下肢痉挛^[22]。由此可见,经颅磁刺激作为一种无创性神经调控技术,广泛用于神经康复领域,目前其全球市场规模已超过10亿美元,预计截至2026年将达12亿美元,年增长率约为9%(<https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/transcranial-magnetic-stimulator-market>)。(2) 经颅电刺激:是一种发展迅速的非植入式神经调控技术,主要用于神经精神疾病的研究,涉及抑郁症、焦虑症、痴呆、疼痛等。根据电流形式分为经颅直流电刺激(tDCS)、经颅交流电刺激(tACS)和经颅随机噪声刺激(tRNS)。临床应用最多的是经颅直流电刺激,其作用原理为微弱直流电透过颅骨在大脑皮质诱发电活动,阳极增强皮质兴

奋性、阴极减弱皮质兴奋性,短期刺激可直接改变神经元膜电位极性以改变神经元兴奋性、长期刺激则通过类似长时程增强(LTP)或长时程抑制(LTD)原理调节突触可塑性。但遗憾的是,FDA迄今尚未批准经颅直流电刺激用于临床。尽管2017年发布的《经颅直流电刺激治疗循证指南》^[23]对其治疗纤维肌痛综合征、耳鸣、抑郁和成瘾等达B级推荐,但仍待更多临床证据的支持。经颅直流电刺激已广泛应用于癫痫、神经系统变性疾病、脑卒中等中枢神经系统疾病的康复治疗,通过阴极抑制性刺激控制难治性癫痫发作^[24];通过阳极兴奋性刺激改善帕金森病患者运动功能和步态^[25];针对脑卒中,则根据病程选择兴奋性或抑制性刺激,以提高运动、言语和吞咽功能^[26]。晚近研究显示,高精度(64导)经颅直流电刺激治疗抑郁症伴焦虑之痛苦特征,起效迅速且疗效良好^[27]。然而目前,经颅磁刺激仍倾向探索性研究,并未大规模应用于临床康复治疗,其市场规模尚难估计。

3. 其他神经调控技术 新兴的植入式神经调控技术主要包括光遗传技术(optogenetics)^[28],非植入式神经调控技术包括聚焦超声(FUS)和经颅光生物调节(t-PBM)^[29]等。光遗传技术通过病毒载体在特定神经元胞膜表达光敏离子通道(channelrhodopsin),再以对应波长的光激活离子通道,从而兴奋或抑制神经元电活动。与传统的电磁主导神经调控技术相比,光遗传技术具有高时空分辨力、侵入性小、兼容性好等优点,主要用于视网膜相关疾病的研究,可以使视网膜退化性变患者重获感光能力。高强度 $[(1 \sim 10) \times 10^3 \text{ W/cm}^2]$ 聚焦超声可以在局部组织产生高热并毁损组织^[30];低强度($< 3 \text{ W/cm}^2$)则通过对神经元磷脂双分子层的机械作用改变膜电位,在不毁损神经元的前提下调控神经元功能和神经回路活性^[31]。FDA业已批准聚焦超声治疗特发性震颤和帕金森病,可以抑制震颤并提高上肢和手部运动功能。经颅光生物调节是一种新型神经调控技术,神经细胞线粒体吸收透过颅骨的近红外光后能量代谢增加,治疗即刻患者汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分即显著下降超过50%,因此认为,该项技术可以显著改善情绪相关认知功能和决策能力^[32],但其作用机制、治疗参数和持续效果尚待进一步研究。

二、神经调控技术发展前景

神经调控技术目前所面临的挑战即是其未来

研究方向,包括减少植入式神经调控装置手术创伤、提高治疗效率,针对不同疾病或症状制定更精准的个体化神经调控和康复治疗方,以及早日实现疾病的远程智能神经调控等。

1. 硬件升级以实现微创与安全调控 2019 年,美国 Neuralink 公司的脑机接口(BCI)技术为硬件升级以实现微创神经调控提供了指导^[33],该公司生产的微型 N1 芯片仅硬币大小,包含 1024 个模拟像素,可连接数十个柔性电极,经手术机器人小切口、安全无痛将芯片和电极植入猪和猴脑组织并最大限度减轻脑损伤。但目前脑机接口的研究主要集中于信号采集,而非神经调控,且尚未通过 FDA 的审核批准。2021 年,美国布朗大学研究团队宣布其研发的微电子芯片 Neurograins(边长仅 0.50 mm 的正方形)可同时实现神经记录与电刺激,并支持无线通信,研究者在大鼠大脑皮质表面同时植入 48 个 Neurograins,可通过无线通信成功记录到皮质脑电图(ECoG)并完成对皮质神经元的刺激^[34]。随着纳米技术的提高,植入式芯片体积有望进一步缩小,更小的芯片结合更成熟的无线充电和无线通信,可以在硬件上实现微创。无线通信和微创技术为神经调控联合康复治疗提供了更广阔的平台,芯片或刺激器与外部控制器通过无线通信连接后,康复治疗将不再局限于固定体位,应用场景可扩大至行走甚至更剧烈的运动中。新型材料的涌现也不断推动神经调控技术的发展,现有的脑深部电刺激术电极多为铂铱合金、镍铬合金等金属材料,MRI 定位时可能有温度过高现象,也可能存在磁场干扰。北京大学段小洁教授团队研发的石墨烯纤维电极不仅具有高生物相容性和 MRI 兼容性,且其在 1 kHz 时阻抗较铂铱合金电极低 88%、电荷注入量高 70 倍,并且在连续大电流脉冲下仍具有较高的稳定性和安全性^[35]。硬件升级使得神经调控更加微创和安全,是未来植入式神经调控技术的发展方向。

2. 融合神经成像技术以实现精准调控 神经成像是研究脑功能网络的主要方法,如何通过 fMRI、功能性近红外光谱成像(fNIRS)、脑电图(EEG)等神经成像技术实现脑功能区的精确定位,并辅助神经调控技术精准调控是目前的研究热点,也是实现精准康复的重要前提。2020 年,清华大学与美国哈佛大学历时 10 年共同设计并制造首个与 3.0T MRI 兼容的脑深部电刺激系统,并开展临床试验,DBS-fMRI 融合技术的突破可以实现神经核团和

神经回路的精准调控,进而减少定位不准确造成的脑损伤^[36]。西班牙 Neuroelectrics 公司一直致力于 EEG-TES 的联合应用研究,该公司研发的多通道经颅电刺激系统 Starstim 结合脑电采集和电刺激两用电极 Sponstim,可以在电刺激的同时同步采集脑电信号,通过采集的脑电信号决定电刺激强度。目前,已有基于 Starstim 系统的多通道阳极经颅直流电刺激健康青少年背外侧前额皮质的脑电特征的相关研究^[37];立体定向脑电图引导下的多通道阳极经颅直流电刺激治疗难治性癫痫已应用于临床并取得一定疗效^[38];针对意识障碍的临床研究正在进行中^[39]。同时,该公司还研发出 fNIRS-EEG-TES 整合的生物信号采集和刺激设备及相关软件支持,并应用于健康人群,经颅交流电刺激顶叶的同时,脑电图监测脑电信号并 fNIRS 观察脑血流量,结合电生理学和功能影像学共同探讨经颅电刺激的作用机制^[40]。神经成像技术可以精准反映脑结构连接、功能连接和神经回路,揭示疾病的发病机制和康复机制,对康复方式的选择、康复时机的确认、康复疗效的评估和康复结局的预测发挥关键作用,同时为高精度、闭环神经调控以及精准康复提供重要理论依据。因此,高度融合神经成像技术的神经调控将成为未来发展趋势。

3. 搭建云平台以实现远程调控 传统脑深部电刺激电极植入后,需定期到医院调整参数,因此对于行动不便或偏远地区患者,定期复诊成为难题。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的全球流行更加剧远程医疗的需求,促使远程神经调控云平台的诞生。2020 年,清华大学李路明团队公布全球首个基于蓝牙通信远程调控的脑深部电刺激系统以及相应的神经调控云诊疗平台,通过该平台,临床医师可进行开关机、调整参数等远程调控服务,2019 年 12 月至 2020 年 3 月即为全国 33 个省级行政区共 800 余例运动障碍患者进行超过 2000 次的远程医疗,这期间因调整参数导致的轻度构音障碍或短暂性眩晕均可以被远程调控系统识别,并予以相应干预^[41]。癫痫患者接受迷走神经刺激术后,亦需根据病情变化调整参数,中国科学技术大学附属第一医院对比分析远程调控与门诊调控的疗效和安全性,发现术后 6 个月二者对癫痫发作频率、治疗有效率和并发症发生率无显著差异,证实迷走神经刺激术后远程调控安全、有效^[42],相信随着病例数的增加,迷走神经刺激术云平台的研发和应用势在必行。

由此可见,远程调控和远程康复的需求日益增加,远程技术不仅可以实现功能评估和刺激参数调整,而且可以满足行动不便或交通不便患者的康复需求。相信随着 5G 网络的普及以及城乡信息化建设的高速发展,基于云平台的远程神经调控技术必将得到更好发展。

4. 人工智能辅助以实现智能神经调控 植入脊髓阵列电极对感觉-运动神经通路行脊髓电刺激术,是目前治疗脊髓损伤的最先进方法,但是由于个体差异,不同刺激部位、电压、频率可组合多种刺激模式,通过试错、枚举方法为每例患者寻找最佳刺激方案不切实际且安全性较低。2020 年,清华大学与日本东京 IBM 人工智能研究中心共同构建用于脊髓电刺激术的机器学习(ML)算法,通过人工智能(AI)探索安全刺激区间,并结合患者反馈不断优化算法,扩大安全区间,实现智能调控^[43]。目前,该算法已应用于康复领域,人工智能辅助下的机器学习算法可以实现对脊髓损伤患者下肢肌肉的智能调控,促进下肢肌群间的协同收缩,帮助患者重获站立能力,为康复治疗带来新的希望^[44]。人工智能辅助神经调控将是未来神经调控技术研究的热点,也将为康复医学的发展开辟新的道路。

三、小结与展望

21 世纪是脑科学的世纪,国家提出科技创新 2030——“脑科学与类脑研究”重大项目计划,以及“要把人民健康放在优先发展战略地位,努力全方位全周期保障人民健康”的战略目标,神经康复面临前所未有的机遇。如何利用我国庞大的病例基数开展康复研究及其机制探讨,并不断扩大神经调控技术的适应证,以及更好地联合二者提高疗效和安全性、改善患者功能和生活质量,仍是神经调控技术和神经康复发展的巨大挑战。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, Perret JE, de Rougemont J. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus[J]. *Lancet*, 1991, 337:403-406.
- [2] Zhang JY, Ma LS. Effects of DBS on mental symptoms and cognitive function in patients with Parkinson's disease [J]. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2020, 25:703-704. [张建英, 马立山. DBS 对帕金森病患者精神症状及认知功能的影响[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2020, 25:703-704.]
- [3] Xiong Y, Gao SJ. Deep brain electrode implantation combined with suggestive gait training improves frozen gait in Parkinson's disease patients[J]. *Shen Jing Sun Shang Yu Gong Neng Chong Jian*, 2022, 17:352-353. [熊芸, 高申菊. 脑深部电极植入术联合暗示步态训练改善帕金森患者冻结步态[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17:352-353.]
- [4] Li HZ, Zhao JY, Lin TY, Lai LF, Yi W, Xu NG. Clinical application and possible mechanism of deep brain stimulation in Alzheimer's disease [J]. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2022, 42:1509-1512. [李虹竹, 赵家莹, 林天烨, 赖岚枫, 易玮, 许能贵. 脑深部刺激在阿尔茨海默病中的临床应用及其可能机制[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42:1509-1512.]
- [5] Zheng JY, Jiang J, Qian CL, Zhuang Y, Lu SF. Characteristics analysis of clinical researches on vagal nerve stimulation based on PubMed[J]. *Zhongguo Yi Yao Dao Bao*, 2021, 18:18-22. [郑嘉元, 蒋静, 钱晨蕾, 庄艺, 卢圣锋. 基于 PubMed 迷走神经刺激疗法的临床研究特征分析[J]. *中国医药导报*, 2021, 18:18-22.]
- [6] Zhang D, Yu M, Liu X. A general overview of neuromodulation [J]. *Shandong Da Xue Xue Bao (Yi Xue Ban)*, 2020, 58:50-60. [张迪, 于猛, 刘霞. 神经调控技术简述[J]. *山东大学学报(医学版)*, 2020, 58:50-60.]
- [7] Redgrave JN, Moore L, Oyekunle T, Ebrahim M, Falidas K, Snowden N, Ali A, Majid A. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation with concurrent upper limb repetitive task practice for poststroke motor recovery: a pilot study[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27:1998-2005.
- [8] Wu D, Ma J, Zhang L, Wang S, Tan B, Jia G. Effect and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on recovery of upper limb motor function in subacute ischemic stroke patients: a randomized pilot study [J]. *Neural Plast*, 2020; ID8841752.
- [9] Kilgard MP, Rennaker RL, Alexander J, Dawson J. Vagus nerve stimulation paired with tactile training improved sensory function in a chronic stroke patient [J]. *NeuroRehabilitation*, 2018, 42:159-165.
- [10] Lin WS, Chou CL, Chang MH, Chung YM, Lin FG, Tsai PY. Vagus nerve magnetic modulation facilitates dysphagia recovery in patients with stroke involving the brainstem: a proof of concept study[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11:264-270.
- [11] 2020 global and China vagus nerve stimulator industry in-depth research report [Z]. (2020-08-05) [2022-11-01]. <http://www.newsijie.com/baogao/2020/0805/11258146.html>. [2020 年全球及中国迷走神经刺激器产业深度研究报告[Z]. (2020-08-05) [2022-11-01]. <http://www.newsijie.com/baogao/2020/0805/11258146.html>.]
- [12] Liu Y, Zhou HY. Research progress on the mechanism of spinal cord electrical stimulation for chronic intractable pain [J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2012, 38:443-445. [刘永, 周洪语. 脊髓电刺激治疗慢性顽固性疼痛的机制研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2012, 38:443-445.]
- [13] Minassian K, Persy I, Rattay F, Pinter MM, Kern H, Dimitrijevic MR. Human lumbar cord circuitries can be activated by extrinsic tonic input to generate locomotor-like activity[J]. *Hum Mov Sci*, 2007, 26:275-295.
- [14] Huang H, He J, Herman R, Carhart MR. Modulation effects of epidural spinal cord stimulation on muscle activities during walking[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2006, 14:14-23.
- [15] Yuan BQ, Chen QM, Yang G, Lin CG, Huang SK, Su TG. Analysis of the clinical effect of spinal cord electrical stimulation on severe disturbance of consciousness [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Ji Bing Yan Jiu Za Zhi*, 2018, 17:369-370. [袁邦清, 陈邱明, 杨光, 林川益, 黄绍宽, 苏同刚. 脊髓电刺激治疗严重意识障碍的临床疗效分析[J]. *中华神经外*

- 科疾病研究杂志, 2018, 17:369-370.]
- [16] Li MS, Liu TT, Li YW, Xu C. Current situation and future of pelvic floor rehabilitation [J]. *Lin Chuang Wai Ke Za Zhi*, 2022, 30:416-419.[李明森, 刘婷婷, 李玉玮, 许晨. 盆底康复治疗现状与未来[J]. *临床外科杂志*, 2022, 30:416-419.]
- [17] Zhang SH, Chen Y. Progress in research of sacral nerve stimulation [J]. *Shi Jie Hua Ren Xiao Hua Za Zhi*, 2020, 28:1266-1271.[张树辉, 陈艳. 骶神经刺激的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2020, 28:1266-1271.]
- [18] Li YX, Peng Y, Lin H. Present situation and future of noninvasive neuroregulation techniques [J]. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2019, 27:114-116.[李莹莹, 彭艳, 林华. 无创神经调控技术的现状与未来[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2019, 27:114-116.]
- [19] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipović SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorová I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence - based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131:474-528.
- [20] Xu JY, Cai GY, Lan Y. Application of transcranial magnetic stimulation in neurological rehabilitation [J]. *Guangzhou Yi Yao*, 2022, 53:1-6.[许嘉月, 蔡桂元, 兰月. 经颅磁刺激在神经康复中的应用[J]. *广州医药*, 2022, 53:1-6.]
- [21] Cohen OS, Orlev Y, Yahalom G, Amiaz R, Nitsan Z, Ephraty L, Rigbi A, Shabat C, Zangen A, Hassin-Baer S. Repetitive deep transcranial magnetic stimulation for motor symptoms in Parkinson's disease: a feasibility study [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2016, 140:73-78.
- [22] Liang WR, Wu M, Li X, Du CR, Yu LM. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on muscle spasm and function in incomplete spinal cord injury [J]. *An Mo Yu Kang Fu Yi Xue*, 2021, 12:28-30.[梁文锐, 伍明, 李鑫, 杜灿荣, 余礼梅. 重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤肌肉痉挛及功能的影响[J]. *按摩与康复医学*, 2021, 12:28-30.]
- [23] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia - Larrea L, Paulus W. Evidence - based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128:56-92.
- [24] Assenza G, Campana C, Assenza F, Pellegrino G, Di Pino G, Fabrizio E, Fini R, Tombini M, Di Lazzaro V. Cathodal transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in adults with drug-resistant temporal lobe epilepsy: a sham controlled study [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10:333-335.
- [25] Costa-Ribeiro A, Maux A, Bosford T, Aoki Y, Castro R, Baltar A, Shirahige L, Moura Filho A, Nitsche MA, Monte-Silva K. Transcranial direct current stimulation associated with gait training in Parkinson's disease: a pilot randomized clinical trial [J]. *Dev Neurorehabil*, 2017, 20:121-128.
- [26] Duan GP, Zhang X, Wang J, Wu DY. Application of transcranial direct current stimulation in rehabilitation of nervous system diseases [J]. *Zhongguo Kang Fu Yi Xue Za Zhi*, 2019, 34:1106-1111.[段国平, 张旭, 汪洁, 吴东宇. 经颅直流电刺激在神经系统疾病康复中的应用现状[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34:1106-1111.]
- [27] Zhang DW, Li GH, Wang ZB, Luo S, Xu WY, Wei J. High-definition transcranial direct current stimulation combined with antidepressants in the treatment of major depressive disorder with anxious distress: a pilot randomized controlled trial [J]. *Zhonghua Jing Shen Ke Za Zhi*, 2022, 55:196-203.[张丹伟, 李国海, 汪周兵, 骆思, 徐文悦, 魏杰. 高精度经颅直流电刺激联合抗抑郁药治疗伴焦虑痛苦特征抑郁症的探索性随机对照研究[J]. *中华精神科杂志*, 2022, 55:196-203.]
- [28] Li L, Lu L, Ren Y, Tang G, Zhao Y, Cai X, Shi Z, Ding H, Liu C, Cheng D, Xie Y, Wang H, Fu X, Yin L, Luo M, Sheng X. Colocalized, bidirectional optogenetic modulations in freely behaving mice with a wireless dual-color optoelectronic probe [J]. *Nat Commun*, 2022, 13:839.
- [29] Yang L. Lasers Surg Med: effects of near - infrared light transcranial photobioregulation in the treatment of sexual dysfunction [J]. *Xian Dai Mi Niao Wai Ke Za Zhi*, 2021, 26:349.[杨林. *Lasers Surg Med*: 近红外光经颅光生物调节治疗性功能障碍的效果[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2021, 26:349.]
- [30] Bachu VS, Kedda J, Suk I, Green JJ, Tyler B. High-intensity focused ultrasound: a review of mechanisms and clinical applications [J]. *Ann Biomed Eng*, 2021, 49:1975-1991.
- [31] Kim T, Park C, Chhatbar PY, Feld J, Mac Grory B, Nam CS, Wang P, Chen M, Jiang X, Feng W. Effect of low intensity transcranial ultrasound stimulation on neuromodulation in animals and humans: an updated systematic review [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15:620863.
- [32] Wang HC, Song PH, Liu JH. Transcranial near-infrared light in the treatment of patients with generalized anxiety disorder [J]. *Zhong Feng Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 38:411-413.[王慧聪, 宋鹏辉, 刘江红. 经颅近红外光治疗广泛性焦虑障碍患者的应用[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2021, 38:411-413.]
- [33] Musk E; Neuralink. An integrated brain - machine interface platform with thousands of channels [J]. *J Med Internet Res*, 2019, 21:e16194.
- [34] Lee J, Leung V, Lee AH, Huang J, Asbeck P, Mercier PP, Shellhammer S, Larson L, Laiwalla F, Nurmikko A. Neural recording and stimulation using wireless networks of microimplants [J]. *Nat Electr*, 2021, 4:604-614.
- [35] Li G, Zhao SY, Duan XJ. Full activation pattern mapping by simultaneous deep brain stimulation and fMRI with graphene fiber electrodes [J]. *Ke Xue Tong Bao*, 2020, 65:2071-2073.[李根, 赵思源, 段小洁. MRI兼容的石墨烯电极及脑深部电刺激与fMRI联用[J]. *科学通报*, 2020, 65:2071-2073.]
- [36] Shen L, Jiang C, Hubbard CS, Ren J, He C, Wang D, Dahmani L, Guo Y, Liu Y, Xu S, Meng F, Zhang J, Liu H, Li L. Subthalamic nucleus deep brain stimulation modulates 2 distinct neurocircuits [J]. *Ann Neurol*, 2020, 88:1178-1193.
- [37] Splittgerber M, Borzikowsky C, Salvador R, Puonti O, Papadimitriou K, Merschformann C, Biagi MC, Stenner T, Brauer H, Breitling-Ziegler C, Prehn-Kristensen A, Krauel K, Ruffini G, Pedersen A, Nees F, Thielscher A, Dimpfle A, Siniatchkin M, Moliadze V. Multichannel anodal tDCS over the left dorsolateral prefrontal cortex in a paediatric population [J]. *Sci Rep*, 2021, 11:21512.
- [38] Daoud M, Salvador R, El Youssef N, Fierain A, Garnier E, Biagi MC, Medina Villalon S, Wendling F, Benar C, Ruffini G, Bartolomei F. Stereo - EEG based personalized multichannel transcranial direct current stimulation in drug-resistant epilepsy [J]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 137:142-151.
- [39] Martens G, Ibáñez-Soria D, Barra A, Soria-Frisch A, Piarulli A, Gosseseries O, Salvador R, Rojas A, Nitsche MA, Kroupi E, Laureys S, Ruffini G, Thibaut A. A novel closed-loop EEG - tDCS approach to promote responsiveness of patients in minimally conscious state: a study protocol [J]. *Behav Brain*

- Res, 2021, 409:113311.
- [40] Berger A, Pixa NH, Steinberg F, Doppelmayr M. Brain oscillatory and hemodynamic activity in a bimanual coordination task following transcranial Alternating Current Stimulation (tACS): a combined EEG - fNIRS study [J]. Front Behav Neurosci, 2018, 12:67.
- [41] Zhang J, Hu W, Chen H, Meng F, Li L, Okun MS. Implementation of a novel bluetooth technology for remote deep brain stimulation programming: the pre- and post-COVID-19 Beijing experience[J]. Mov Disord, 2020, 35:909-910.
- [42] Qi YB, Zhang D, Wang LL, Fu XM, Qian RB. Remote programming after vagus nerve stimulation in refractory epilepsy [J]. Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi, 2021, 20:932-935.[齐印宝, 张栋, 汪兰兰, 傅先明, 钱若兵. 远程调控在难治性癫痫迷走神经刺激术后的应用[J]. 中华神经医学杂志, 2021, 20:932-935.]
- [43] Wachi A, Sui Y. Safe reinforcement learning in constrained markov decision processes [C]. 2020. https://www.researchgate.net/publication/343711781_Safe_Reinforcement_Learning_in_Constrained_Markov_Decision_Processes.
- [44] Cheng R, Sui Y, Sayenko D, Burdick JW. Motor control after human SCI through activation of muscle synergies under spinal cord stimulation [J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2019, 27:1331-1340.

(收稿日期:2022-11-21)

(本文编辑:袁云)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 阿尔茨海默病 Alzheimer's disease(AD)
- γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
- γ -氨基丁酸 A 型受体
 γ -aminobutyric acid receptor type A(GABA_AR)
- 白细胞共同抗原 leukocyte common antigen(LCA)
- 背外侧前额皮质 dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC)
- 丙型肝炎病毒 hepatitis C virus(HCV)
- 部分各向异性 fractional anisotropy(FA)
- 重复经颅磁刺激
repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)
- 初级运动皮质 primary motor cortex(M1)
- 词语流畅性测验 Verbal Fluency Test(VFT)
- 促甲状腺激素 thyroid stimulating hormone(TSH)
- 促甲状腺激素释放激素
thyrotropin-releasing hormone(TRH)
- 低频振幅 amplitude of low-frequency fluctuation(ALFF)
- 癫痫猝死 sudden unexpected death in epilepsy(SUDEP)
- 癫痫发作后全面性脑电抑制
postictal generalized electroencephalography suppression
(PGES)
- 癫痫监测单元 epilepsy monitoring unit(EMU)
- β -淀粉样蛋白 β -amyloid protein(A β)
- 动脉血氧饱和度 artery oxygen saturation(SaO₂)
- 动态视敏度 dynamic visual acuity(DVA)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 二氨基联苯胺 diaminobenzidine(DAB)
- 发作后静止 postictal immobility(PI)
- 发作后中枢性呼吸暂停 postictal central apnea(PCA)
- 发作期中枢性呼吸暂停 ictal central apnoea(ICA)
- 分数低频振幅
fractional amplitude of low-frequency fluctuation(fALFF)
- 改良 Barthel 指数 modified Barthel Index(mBI)
- 感觉整合平衡测试
Clinical Test of Sensory Interaction and Balance(CTSIB)
- 功能独立性评价 Function Independent Measure(FIM)
- 功能连接 functional connectivity(FC)
- 功能性步行能力量表
Functional Ambulation Category Scale(FAC)
- 功能性近红外光谱成像
functional near-infrared spectroscopy(fNIRS)
- 广义线性模型 generalized linear models(GLM)
- 国际神经调节学会-北美神经调节医学会
International Neuromodulation Society-North American
Neuromodulation Society(INS-NANS)
- 汉密尔顿焦虑量表 Hamilton Anxiety Rating Scale(HAMA)
- 汉密尔顿抑郁量表
Hamilton Depression Rating Scale(HAMD)
- 红系前体细胞 erythroid precursor cells(EPC)
- 回波平面成像 echo planar imaging(EPI)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 活性氧 reactive oxygen species(ROS)
- 获得性免疫缺陷综合征
acquired immunodeficiency syndrome(AIDS)
- 脊髓损伤 spinal cord injury(SCI)
- 脊髓损伤独立性评估
Spinal Cord Independence Measure(SCIM)
- 脊髓损伤神经分类国际标准
International Standards for Neurological Classification of
Spinal Cord Injury(ISNCSCI)
- 计算机辅助认知康复
computer-assisted cognitive rehabilitation(CACR)
- N-甲基-D-天冬氨酸受体
N-methyl-D-aspartate receptor(NMDAR)
- 甲状腺素 thyroxine(T₄)
- 简易智能状态检查量表
Mini-Mental State Examination(MMSE)