

# 小脑齿状核脑深部电刺激术对脑卒中后运动功能的改善作用

孟凡刚 许天奇 季玉陈 张树新

**【摘要】** 脑卒中可以导致长期运动障碍,降低生活质量。尽管传统康复治疗取得的进展为患者带来曙光,仍有众多患者面临康复治疗效果有限的问题。神经调控技术即显示出突破性治疗潜力。本文旨在概述脑卒中后神经可塑性机制,探究小脑齿状核脑深部电刺激术改善脑卒中后运动功能的作用机制、总结研究进展,以为临床实践提供科学依据及新的治疗视角。

**【关键词】** 深部脑刺激法; 小脑核; 卒中; 运动障碍

## Prospects of dentate nucleus deep brain stimulation for poststroke motor recovery

MENG Fan-gang<sup>1</sup>, XU Tian-qi<sup>2</sup>, JI Yu-chen<sup>2</sup>, ZHANG Shu-xin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Beijing Neurosurgical Institute; Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

<sup>2</sup>Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, He'nan, China

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Dong'e County People's Hospital, Liaocheng 252201, Shandong, China

Corresponding author: MENG Fan-gang (Email: fgmeng@ccmu.edu.cn)

**【Abstract】** Stroke can lead to long-term motor disorders and reduced quality of life. Despite advances in conventional rehabilitation, many patients are still faced with limited efficacy of rehabilitation. Neuromodulation techniques have shown breakthrough therapeutic potential. The purpose of this article is to provide an overview of the mechanism of poststroke neuroplasticity, to explore the mechanism of dentate nucleus deep brain stimulation (DN-DBS) to improve poststroke motor function, and to summarize the progress of the study, in order to provide a scientific basis and a new therapeutic perspective for clinical practice of DN-DBS.

**【Key words】** Deep brain stimulation; Cerebellar nuclei; Stroke; Motor disorders

This study was supported by Key Research and Development Program of He'nan (No. 241111310100).

**Conflicts of interest:** none declared

既往 30 年,脑卒中已经成为全球死亡和残疾的主要原因之一<sup>[1]</sup>。我国脑卒中发病率持续升高,来自 2019 年的脑卒中高危人群筛查和干预项目的数据显示,40 岁及以上人群脑卒中患病率自 2012 年的 1.89% 升高至 2019 年的 2.58%,现患和曾患脑卒中

病例数约达 1704 万例<sup>[2]</sup>。脑卒中具有高病残率特点,使患者日常生活活动能力长期明显受损。尽管脑卒中预防和急救取得显著进展,急性期后却缺乏有效干预手段,高达 50% 的患者遗留残疾,日常活动需他人帮助<sup>[3]</sup>。康复治疗是降低脑卒中病残率的有效手段,对改善患者运动功能、提高生活质量具有重要意义。然而,脑卒中后 6 个月通常为康复治疗平台期,此时需要新的治疗方法进一步改善患者运动功能<sup>[4]</sup>。目前有多种基于神经刺激的治疗方法正处于基础研究和临床试验阶段,旨在通过调节神经可塑性改善运动功能<sup>[5]</sup>。脑深部电刺激术(DBS)是一种在大脑特定区域植入电极并予以连续电刺激的神经调控技术<sup>[6]</sup>,用于治疗帕金森病、肌张力障

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.07.001

基金项目:河南省重点研发专项项目(项目编号:241111310100)

作者单位:100070 北京市神经外科研究所 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(孟凡刚);450052 郑州大学第一附属医院神经外科(许天奇,季玉陈);252201 聊城,山东省东阿县人民医院神经外科(张树新)

通讯作者:孟凡刚,Email:fgmeng@ccmu.edu.cn

碍、特发性震颤、抽动障碍、强迫症和难治性癫痫等多种神经精神疾病。近年来,小脑齿状核脑深部电刺激术(DN-DBS)在脑卒中后运动功能改善方面的潜力引起关注。本文概述 DN-DBS 在脑卒中后运动功能改善中的作用机制、临床进展及所面临的挑战,以为临床优化康复治疗策略提供参考。

脑卒中后缺血脑组织即出现神经元凋亡,邻近脑组织很可能经历功能和结构重组,包括轴突出芽和神经发生<sup>[7]</sup>。神经可塑性是脑卒中后运动功能改善的核心机制,通过新建功能连接和神经网络,实现运动皮质重组,改善运动功能。无论脑卒中发生在何部位,运动皮质功能均因神经网络的影响而发生改变<sup>[8]</sup>,运动功能改善与初级运动皮质(M1)重组和皮质兴奋性增强密切相关<sup>[9]</sup>。因此,刺激相关神经网络以增强神经兴奋性,从而促进运动皮质重组和运动功能改善成为可能。大脑皮质与对侧小脑半球通过皮质-脑桥-小脑(CPC)通路和齿状核-丘脑-皮质(DTC)通路形成紧密的功能连接。大面积皮质损伤后,皮质-脑桥-小脑通路中断可以减少小脑信号的传入,降低小脑代谢、血流量和神经元电活动,导致其通过齿状核-丘脑-皮质通路向大脑皮质输出的兴奋性降低,称为交叉性小脑失联络(CCD),因此选择小脑齿状核作为改善脑卒中后运动功能的靶点<sup>[10]</sup>。小脑齿状核邻近第四脑室,是小脑最大的深部核团<sup>[11]</sup>,分为背侧运动区和腹侧非运动区,前者主要投射至运动和运动前区皮质(PMC),后者主要投射至前额皮质和顶叶皮质<sup>[12]</sup>。小脑齿状核接受来自小脑外侧皮质的输入纤维,其主要输出纤维是齿状核-丘脑-皮质通路,经同侧小脑上脚出小脑,交叉走行于中脑,经腹后外侧核和背内侧核至对侧丘脑上行<sup>[13]</sup>。由于小脑齿状核对大脑皮质的广泛双突触兴奋投射,DN-DBS 具有促进病变皮质运动功能重组的潜力,进而改善运动功能<sup>[14]</sup>。

关于 DN-DBS 的刺激频率,动物模型显示,对缺血性卒中啮齿动物模型小脑外侧核(LCN)分别予以 10、20 和 50 Hz 电刺激及假刺激,长期接受 20 Hz 电刺激的模型动物运动功能明显改善,表明小脑深部电刺激术可以频率依赖方式促进运动功能改善<sup>[15]</sup>。后续研究中再以 20、30、40、50 和 100 Hz 电刺激模型动物小脑外侧核,通过测定运动诱发电位(MEP)振幅评估皮质兴奋性,结果发现,30 Hz 的电刺激对运动诱发电位的效果最为持久,然而 100 Hz 的电刺激则随时间推移降低皮质兴奋性<sup>[16]</sup>。动物模型

(Sprague-Dawley 大鼠)的病理学研究显示,病变周围皮质免疫组化染色突触素水平升高,与 LCN-DBS 改善运动功能密切相关<sup>[17]</sup>;接受 LCN-DBS 的模型动物(Long-Evans 大鼠)病变周围表现出更加明显的神经回路重塑,同时突触可塑性标志物[包括突触素、N-甲基-D-天冬氨酸受体 1(NMDAR1)、突触后致密物 95(PSD95)和钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II(CaMK II)]的表达显著升高,可以显著改善前肢远端功能<sup>[18]</sup>。上述动物实验均支持 LCN-DBS 可以通过调节神经可塑性和重组运动皮质以促进运动功能改善<sup>[19]</sup>。DN-DBS 的 I 期临床试验于 2023 年 8 月公布,对慢性脑卒中后中至重度上肢运动障碍患者予以数月的 DN-DBS 和康复训练,上肢运动功能明显改善,脑卒中后神经可塑性“窗口期”显著延长,且未发生严重围手术期并发症和刺激相关不良事件,证实了 DN-DBS 的有效性和安全性<sup>[20]</sup>。2023 年 11 月,笔者团队进行国内首例 DN-DBS 治疗脑卒中后上肢运动障碍,开启刺激后 Fugl-Meyer 上肢评价量表(FMA-UE)评分较术前增加,上肢运动功能明显改善<sup>[21]</sup>。最新研究对接受 DN-DBS 的患者予以对侧运动皮质经颅磁刺激(TMS),发现脑深部电刺激术可以易化运动诱发电位的产生,二者联合首次在体揭示齿状核-丘脑-皮质通路的内在兴奋性,突显该通路在运动皮质重组中的关键作用<sup>[22]</sup>。

尽管 DN-DBS 在脑卒中后运动功能改善方面具有潜在应用价值,但仍处于探索初期。未来研究应深入探究脑深部电刺激术在脑卒中后功能康复中的作用机制、确定最佳刺激参数和持续时间,同时,识别 DN-DBS 的最适宜患者、探寻如何结合其他康复手段以达到最佳疗效,将成为重点领域。考虑到脑深部电刺激术对神经网络的影响部分依赖神经元电活动状态,闭环刺激系统在运动功能改善方面可能更有益。DN-DBS 是一种创新的神经调控技术,为脑卒中后运动功能改善带来新的希望。随着调控技术的进步以及对脑深部电刺激术作用机制理解的不断深入,DN-DBS 将有效改善脑卒中后运动功能。

利益冲突 无

## 参 考 文 献

- [1] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20:795-820.
- [2] Wang LD, Peng B, Zhang HQ, Wang YL, Liu M, Shan CL, Cao

- L, Wang LX, Xie W, Wang PJ, Ma L. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2020 [J]. *Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2022, 19:136-144.[王陇德, 彭斌, 张鸿祺, 王伊龙, 刘鸣, 单春雷, 曹雷, 王凌霄, 谢薇, 王培健, 马林. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要 [J]. *中国脑血管病杂志*, 2022, 19:136-144.]
- [3] Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, Buxton AE, Carson AP, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Ferguson JF, Generoso G, Ho JE, Kalani R, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Levine DA, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Ma J, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Schroeder EB, Shah SH, Thacker EL, Vanwagner LB, Virani SS, Voecks JH, Wang NY, Yaffe K, Martin SS. Heart disease and stroke statistics: 2022 update. A report from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2022, 145:e153-e639.
- [4] Xu JP, Yu XG, Mao ZQ. Advances in deep brain stimulation for the treatment of post-stroke motor dysfunction [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2024, 40:199-202.[许军鹏, 余新光, 毛之奇. 脑深部电刺激治疗卒中后运动功能障碍的研究进展 [J]. *中华神经外科杂志*, 2024, 40:199-202.]
- [5] Davidson B, Bhattacharya A, Sarica C, Darmani G, Raies N, Chen R, Lozano AM. Neuromodulation techniques: from non-invasive brain stimulation to deep brain stimulation [J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21:e00330.
- [6] Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, Davidson B, Grill WM, Hariz MI, Horn A, Schulder M, Mammis A, Tass PA, Volkmann J, Lozano AM. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17:75-87.
- [7] Sampaio-Baptista C, Sanders ZB, Johansen-Berg H. Structural plasticity in adulthood with motor learning and stroke rehabilitation [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2018, 41:25-40.
- [8] Zrenner C, Ziemann U. Closed-loop brain stimulation [J]. *Biol Psychiatry*, 2024, 95:545-552.
- [9] Freundlieb N, Philipp S, Drabik A, Gerloff C, Forkert ND, Hummel FC. Ipsilesional motor area size correlates with functional recovery after stroke: a 6-month follow-up longitudinal TMS motor mapping study [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 33:221-231.
- [10] Guder S, Sadeghi F, Zittel S, Quandt F, Choe CU, Bönstrup M, Cheng B, Thomalla G, Gerloff C, Schulz R. Disability and persistent motor deficits are linked to structural crossed cerebellar diaschisis in chronic stroke [J]. *Hum Brain Mapp*, 2023, 44:5336-5345.
- [11] Akakin A, Peris-Celda M, Kilic T, Seker A, Gutierrez-Martin A, Rhoton A Jr. The dentate nucleus and its projection system in the human cerebellum: the dentate nucleus microsurgical anatomical study [J]. *Neurosurgery*, 2014, 74:401-424.
- [12] Dum RP, Li C, Strick PL. Motor and nonmotor domains in the monkey dentate [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 978:289-301.
- [13] Gopalakrishnan R, Cunningham DA, Hogue O, Schroedel M, Campbell BA, Baker KB, Machado AG. Electrophysiological correlates of dentate nucleus deep brain stimulation for poststroke motor recovery [J]. *J Neurosci*, 2024, 44:e2149232024.
- [14] Wathen CA, Frizon LA, Maiti TK, Baker KB, Machado AG. Deep brain stimulation of the cerebellum for poststroke motor rehabilitation: from laboratory to clinical trial [J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 45:e13.
- [15] Machado AG, Baker KB, Schuster D, Butler RS, Rezai A. Chronic electrical stimulation of the contralesional lateral cerebellar nucleus enhances recovery of motor function after cerebral ischemia in rats [J]. *Brain Res*, 2009, 1280:107-116.
- [16] Baker KB, Schuster D, Cooperrider J, Machado AG. Deep brain stimulation of the lateral cerebellar nucleus produces frequency-specific alterations in motor evoked potentials in the rat in vivo [J]. *Exp Neurol*, 2010, 226:259-264.
- [17] Machado AG, Cooperrider J, Furmaga HT, Baker KB, Park HJ, Chen Z, Gale JT. Chronic 30-Hz deep cerebellar stimulation coupled with training enhances post-ischemia motor recovery and peri-infarct synaptophysin expression in rodents [J]. *Neurosurgery*, 2013, 73:344-353.
- [18] Cooperrider J, Furmaga H, Plow E, Park HJ, Chen Z, Kidd G, Baker KB, Gale JT, Machado AG. Chronic deep cerebellar stimulation promotes long-term potentiation, microstructural plasticity, and reorganization of perilesional cortical representation in a rodent model [J]. *J Neurosci*, 2014, 34:9040-9050.
- [19] Chan HH, Cooperrider J, Chen Z, Gale JT, Baker KB, Wathen CA, Modic CR, Park HJ, Machado AG. Lateral cerebellar nucleus stimulation has selective effects on glutamatergic and gabaergic perilesional neurogenesis after cortical ischemia in the rodent model [J]. *Neurosurgery*, 2018, 83:1057-1067.
- [20] Baker KB, Plow EB, Nagel S, Rosenfeldt AB, Gopalakrishnan R, Clark C, Wyant A, Schroedel M, Ozinga JT, Davidson S, Hogue O, Floden D, Chen J, Ford PJ, Sankary L, Huang X, Cunningham DA, Difilippo FP, Hu B, Jones SE, Bethoux F, Wolf SL, Chae J, Machado AG. Cerebellar deep brain stimulation for chronic post-stroke motor rehabilitation: a phase I trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29:2366-2374.
- [21] Meng FG, Zhang SX, Li BH, Ji YC, Xu TQ, Zhang HZ, Zhang JG. Dentate nucleus deep brain stimulation for treatment of upper limb dyskinesia after stroke: one case report [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2024, 40:305-307.[孟凡刚, 张树新, 李保华, 季玉陈, 许天奇, 张洪振, 张建国. 小脑齿状核电刺激治疗脑卒中后上肢运动障碍 1 例 [J]. *中华神经外科杂志*, 2024, 40:305-307.]
- [22] Li X, Baker KB, O'Laughlin K, Chen J, Hogue O, Machado AG, Plow EB. Paired DBS and TMS reveals dentate-cortical facilitation underlying upper extremity movement in chronic stroke survivors [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2024, 38:109-121.

(收稿日期: 2024-07-01)

(本文编辑: 彭一帆)