

神经调控技术在脑卒中康复中的应用进展

魏达 马超 彭玉涛 栾伟 李铁民 刘长青

【摘要】 脑卒中后功能障碍给患者家庭和社会带来巨大心理和经济负担。神经调控技术是通过侵入性或非侵入性手段调节神经系统活动以治疗或改善各种神经功能障碍或疾病的技术。本文综述不同类型神经调控技术的作用机制及其联合康复治疗改善脑卒中患者功能的应用现状及未来发展方向, 以为神经调控技术在脑卒中康复治疗中的应用提供理论指导。

【关键词】 卒中; 康复; 电刺激疗法; 物理刺激; 经颅磁刺激; 综述

Advances in the application of neuromodulation in treatment of stroke rehabilitation

WEI Da, MA Chao, PENG Yu-tao, LUAN Wei, LI Tie-min, LIU Chang-qing

Department of Neurosurgery, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China

WEI Da and MA Chao contributed equally to the article

Corresponding author: LIU Chang-qing (Email: liuchangqing@ccmu.edu.cn)

【Abstract】 Post-stroke functional impairments place a significant psychological and economic burden on patients' families and society. Neuromodulation technique involves invasive or non-invasive methods to regulate neural system activity for the treatment or improvement of various neurological disorders or diseases. This article aims to review the mechanisms of different types of neuromodulation technique and their application in combination with rehabilitation therapies to improve stroke patient function, providing theoretical guidance for the application of neuromodulation technique in rehabilitation of stroke.

【Key words】 Stroke; Rehabilitation; Electric stimulation therapy; Physical stimulation; Transcranial magnetic stimulation; Review

This study was supported by National Key Research and Development Program of China (No. 2022YFC3602805).

Conflicts of interest: none declared

随着人口老龄化的加剧以及人口数量和卒中中危险因素接触风险的增加, 既往 30 年全球卒中病例数显著增加, 并在未来呈持续增长趋势^[1]。我国卒中病例数约占全球的 1/4, 且发病率持续增加, 目前已成为国民首位死因^[2]。大多数卒中患者存在长期功能障碍, 包括肢体无力、肌张力增高、疼痛和感觉异常等, 给家庭和社会带来巨大心理和经济负担^[3]。既往治疗包括牵伸练习、应用姿势矫形器进行静态牵伸、体外冲击波治疗、A 型肉毒毒素注射、鞘内注射巴氯芬、全身振动训练(WBV)、局部

振动刺激(FVS)、干针疗法等高质量康复和外科干预措施^[4], 但均存在局限性, 无法达到理想治疗效果, 如应用姿势矫形器进行静态牵伸有助于改善关节活动度, 但长时间佩戴可导致不适感, 且长期疗效难以维持; 体外冲击波治疗虽可促进血液循环和缓解肌肉疼痛, 但对神经功能重塑和运动恢复的效果有限, 且可导致不适感或疼痛加重; 鞘内注射巴氯芬的治疗持续时间有限, 需反复注射, 最终导致耐药性; 干针疗法主要通过刺激特定肌肉点缓解疼痛和肌肉紧张, 而非直接针对神经功能重塑, 且可产生不适感或疼痛^[5]。鉴于卒中后功能恢复受神经可塑性的影响, 近年针对增强神经可塑性的神经调控技术成为研究重点, 分为侵入性和非侵入性技术。侵入性神经调控技术包括迷走神经刺激术(VNS)、脑深部电刺激术(DBS)、脊髓电刺激术(SCS)、运动皮质电刺激术(MCS)和外周神经电刺

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2025.01.012

基金项目: 国家重点研发计划项目(项目编号: 2022YFC3602805)

作者单位: 100020 首都医科大学附属北京朝阳医院神经外科
魏达与马超对本文有同等贡献

通讯作者: 刘长青, Email: liuchangqing@ccmu.edu.cn

激术(PNS)等,在促进脑卒中康复方面展现出巨大潜力,尤其适用于严重功能障碍患者;非侵入性神经调控技术包括经皮迷走神经刺激术(tVNS)、经颅磁刺激(TMS)和经颅直流电刺激(tDCS)等,已证实可以改善脑卒中患者运动功能^[6];此外,脑机接口(BCI)作为一种治疗性神经刺激技术正迅速发展,通过实时分析脑电活动自动调整刺激参数^[7]。本文拟综述神经调控技术在脑卒中康复领域的最新研究成果、应用现状及未来发展方向,以为其临床应用提供指导。

一、侵入性神经调控技术作用机制及应用现状

1. 迷走神经刺激术 迷走神经刺激术通过完全植入的系统传递电脉冲,刺激电极直接缠绕于迷走神经,将引线引至胸部皮下口袋中的脉冲发生器^[8]。2021年,美国食品与药品管理局(FDA)批准通过治疗慢性缺血性卒中相关中重度上肢运动障碍的侵入性迷走神经刺激系统。迷走神经刺激术用于脑卒中后运动功能恢复的作用机制被认为与基底核和蓝斑核的上行神经通路激活有关^[9],通过传入神经投射至孤束核,后者再投射至基底核和蓝斑核,激活胆碱能和去甲肾上腺素能网络^[10]。动物实验显示,迷走神经刺激术联合运动训练可明显改善各类缺血性卒中模型大鼠运动学习能力,促进运动皮质重塑和运动功能恢复,其疗效显著优于单纯运动训练或单纯迷走神经刺激术^[11]。后续动物实验显示,迷走神经刺激术通过胆碱能激活调节初级运动皮质的神经结构,进而改善运动功能^[12]。2021年,一项发表于 *Lancet* 的随机三盲对照临床试验共纳入 108 例发病 9 个月且存在中重度上肢无力的脑卒中患者,迷走神经刺激术联合康复治疗组术后第 1 天 Fugl-Meyer 上肢评价量表(FMA-UE)评分增加 5 分,单纯康复治疗组增加 2.4 分,两组均未达到“有临床意义的改善”(FMA-UE 评分较基线增加 ≥ 6 分),经 90 d 康复治疗,迷走神经刺激术联合康复治疗组有 47.17% 患者(25/53)达“有临床意义的改善”,单纯康复治疗组仅为 23.64%(13/55, $P=0.010$)^[13]。目前尚无迷走神经刺激术改善脑卒中患者其他功能的报道,有待进一步探究。

2. 脑深部电刺激术 脑深部电刺激术通过将刺激电极植入脑深部特定区域,并与侵入性脉冲发生器相连,将电脉冲持续传递至目标脑区。作为一种神经调控技术,其具有可逆性和高度可编程性,可精确调节刺激参数(如频率、脉宽、电压)及设置有

效电极触点。刺激模式分为连续性和间歇性,可在局部甚至远程范围内通过电流精确刺激受损神经回路以改变神经元兴奋性和传导模式,从而抑制异常神经活动^[14]。目前,脑深部电刺激术已获得美国食品与药品管理局批准用于治疗帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍、癫痫和强迫症,针对脑卒中的应用暂未获得批准。但研究者对于拓展脑深部电刺激术在脑卒中康复领域的应用充满兴趣,特别是针对脑卒中后运动功能恢复^[15]。运动皮质与小脑齿状核之间存在显著的前馈和反馈连接,电刺激小脑齿状核可通过增加突触生成和重组病变周围运动皮质以促进运动功能恢复^[16],并完成动物实验向临床试验的转化。2023年,一项具有里程碑意义的研究结果显示,脑深部电刺激术联合上肢康复治疗使 12 例慢性脑卒中患者中位 FMA-UE 评分较基线增加 7 分,特别是远端运动功能部分保留的 7 例患者,中位 FMA-UE 评分增加 15 分,且未观察到严重不良事件^[17]。进一步研究显示,脑深部电刺激术可即时改善脑卒中或脑损伤所致上肢和手部肌力下降,通过在丘脑植入脑深部电刺激装置,恢复上肢运动功能,开启刺激后上肢运动范围和肌力即明显增强,可轻松抓握和举起水杯,特别是电刺激腹外侧核(VLL)可在皮质脊髓束部分损伤的情况下即刻增强运动输出,表明脑深部电刺激术有望成为改善脑卒中或脑损伤后运动障碍的新方法^[18]。近年来,越来越多的研究证实脑深部电刺激术在脑卒中后遗症如中枢性疼痛、震颤和运动障碍的治疗中发挥显著作用^[19]。

3. 脊髓电刺激术 脊髓电刺激术通过植入电极刺激脊髓以缓解慢性疼痛或改善运动功能,在改善脑卒中后肢体功能障碍方面具有广阔应用前景^[20]。普遍认为,脑卒中后皮质脊髓束损伤破坏大脑皮质与控制上肢和手部运动的颈部皮质脊髓束之间的连接,导致肢体功能障碍,多数情况下不完全皮质脊髓束损伤通过增强残留皮质脊髓束功能以恢复自主运动控制。脊髓电刺激术通过调节损伤周围的脊髓回路的兴奋性,增强肢体对残留皮质脊髓束神经元的响应,恢复大脑输入驱动运动的能力^[20]。Wall 和 Sweet^[21]的开创性“疼痛门控理论”早在 20 世纪 60 年代即引起研究者采用脊髓电刺激术治疗慢性疼痛的兴趣,至今仍是主要适应证。1973 年, Cook 和 Weinstein^[22]对多发性硬化致难治性疼痛患者行脊髓电刺激术,发现痉挛症状改善,进而引起

将该项技术应用于肢体功能障碍的兴趣。近年来,随着能量源微型化、控制算法定制化、新型植入设计以及对肢体功能障碍病理生理学机制认识的深入化^[5],脊髓电刺激术治疗肢体功能障碍重新成为研究者的关注焦点,目前国内外研究主要集中于脊髓损伤^[23-24],针对脑卒中后肢体功能障碍的研究较少。2023 年的一项研究显示,持续靶向电刺激颈椎背根神经节可迅速提高脑卒中后偏瘫患者上肢肌力和灵活性(第 1 位受试者握力增加 40%、第 2 位受试者握力增加 108%),改善肘关节协同动作并减少肩部代偿;关闭刺激后效果消失,但仍有部分患者获得持久的运动功能改善,展示出脊髓电刺激术对上肢运动功能改善的潜力^[25]。随着技术的进步,研究者正探索如何通过精准电刺激脊髓特定区域以激活或增强运动相关神经回路,改善脑卒中患者运动功能。薄膜柔性电子设备用于与脊髓进行环形接口,可以实现单一设备同时记录和刺激背侧、侧面和腹侧神经束^[26];脊髓电刺激术联合脑机接口和个性化刺激方案有望实现闭环神经调控,通过实时监测和调整刺激参数以优化疗效^[9]。

4. 运动皮质电刺激术 运动皮质电刺激术将电极直接置于硬脑膜上,与经颅磁刺激或经颅直流电刺激等非侵入性神经调控技术相比,可提供更直接的大脑皮质刺激^[14]。该项技术于 20 世纪 90 年代初由 Tsubokawa 首次引入,主要用于治疗难治性慢性疼痛如脑卒中后疼痛、面部疼痛和幻肢痛^[27],而在运动障碍^[28]、语言功能中的应用较少。运动皮质电刺激术治疗脑卒中后肢体功能障碍的机制尚不清楚,研究显示,其治疗有效常伴随脑血流量增加^[29]。Cherney^[30]的可行性和安全性试点研究发现,对左侧腹侧中央前回运动皮质电刺激术联合语言训练的脑卒中患者治疗后 12 周西部失语症检查量表(WAB)评分较基线增加 12 分,单纯语言训练患者仅增加 3 分。一项针对脑卒中后偏瘫患者的研究显示,运动皮质电刺激术联合上肢康复治疗与单纯康复治疗 4 周的上肢运动功能疗效无明显差异,但事后分析显示,联合干预 24 周可能长期获益;该项研究部分患者出现手术或麻醉相关严重不良事件^[28]。由此可见,运动皮质电刺激术可在一定程度上改善脑卒中患者生活质量和运动功能,且随着时间的延长,疗效更佳,但近年因疗效异质性等原因使得运动皮质电刺激术相关研究减少,且多集中于小规模病例系列研究和回顾性研究。

5. 外周神经电刺激术 外周神经电刺激术是通过刺激周围神经系统以促进神经功能重塑的神经调控技术,主要包括神经肌肉电刺激术(NMES)和机器人辅助康复^[31],广泛应用于脑卒中后功能恢复。神经肌肉电刺激术自 30 余年前被提出应用于偏瘫患者的康复治疗以来,目前已发展为结合复杂多肌肉协调任务和生理“控制器”的先进方法,前者如基于神经肌肉电刺激术的骑行;后者指通过结合电生理信号和反馈调整神经肌肉电刺激参数的智能化调节机制,更高效完成复杂运动任务,提高康复效果和舒适度。通过与肌电图(EMG)或脑机接口^[32]结合,使得外周神经电刺激术可以强化大脑运动指令与外周效应器传入信号之间的协同作用,加速神经功能重塑。外周神经电刺激术与镜像疗法、目标导向想象以及基于脑机接口的运动训练等方法结合时可以表现出更大潜力^[33]。外周神经电刺激术广泛应用于脑卒中后上肢功能恢复,但其改善下肢功能则更具挑战性。一项纳入 14 项临床研究计 1115 例脑卒中患者的系统综述评估外周神经电刺激术对脑卒中后足下垂的疗效,其中 4 项研究将外周神经电刺激术与物理治疗(监督下的运动训练)相结合,敏感性分析显示,与单纯物理治疗相比,外周神经电刺激术联合物理治疗可以显著提高步速^[34],但证据质量较低,尚待进一步验证。

6. 脑机接口 脑机接口是一种通过直接连接大脑和外部设备,实现脑电信号等的采集、解码并转化为控制信号的技术,其核心目标是帮助因神经损伤或疾病丧失部分或全部言语、运动或感觉功能的患者恢复功能^[35-36],目前已在脑卒中康复领域如运动和语言功能恢复方面展现出巨大潜力。脑机接口在脑卒中后运动功能恢复中的应用分为非侵入性和侵入性技术,非侵入性脑机接口通过记录大脑活动如脑电图(EEG)驱动外部设备,虽然在联合物理治疗和职业疗法时显示出有效性,但其低空间分辨率限制其疗效^[37];侵入性脑机接口(如微电极阵列)具有更高的神经记录空间分辨率,不仅可以更精确地控制运动功能,而且在感觉反馈恢复方面取得显著进展。目前,BrainGate 公司已通过微电极阵列成功实现运动解码^[38]。结合脑电信号解码与直接脑刺激的闭环系统也在脑卒中康复领域展现出潜力,虽然相关研究较少,但已有的研究表明,通过微电极阵列技术诱导的神经可塑性可以有效改善运动功能^[36,39]。脑机接口在脑卒中后语言功能恢复

方面的研究同样引人注目,早期研究主要采用非侵入性技术进行语言解码,近年来,侵入性脑机接口取得显著进展,应用微电极阵列后语言解码速度显著增快,接近自然语速^[40-41]。微侵袭脑机接口设备(如Stentrode)的初步临床试验显示出对脑卒中后运动障碍的良好疗效,未来尚待更大规模的随机对照临床试验验证其对脑卒中康复的有效性^[42]。脑机接口与机器人结合辅助运动功能恢复也是近年研究热点,中国医学科学院生物医学工程研究所崔红岩教授团队创新性地将运动想象(MI)任务与高频稳态视觉诱发电位(SSVEP)结合,构建一种混合脑机接口范式,使脑机接口与软体机器人手套联合系统测试的准确率有所提高[MI和SSVEP准确率为 $(81.67 \pm 15.63)\%$ 和 $(95.14 \pm 7.47)\%$,联合后准确率为 $(95.83 \pm 6.83)\%$],精准识别患者意图,辅助改善脑卒中后运动功能^[43]。

二、非侵入性神经调控技术的作用机制及应用现状

非侵入性神经调控技术如经皮迷走神经刺激术、经颅磁刺激和经颅直流电刺激等,在脑卒中后上肢功能恢复^[44]、吞咽功能恢复^[45]、步态恢复^[46]中的潜在应用引发广泛关注。

1. 经皮迷走神经刺激术 经皮迷走神经刺激术通过刺激迷走神经激活神经调节网络。动物实验显示,经皮迷走神经刺激术可以促进微血管生成,提高脑源性神经营养因子(BDNF)水平,为神经功能重塑提供潜在支持^[47]。相关临床试验证实经皮迷走神经刺激术联合康复治疗可以有效改善脑卒中后上肢功能^[48],与假刺激联合康复治疗(上肢运动功能评分较基线增加5分)相比,经皮迷走神经刺激术联合康复治疗12个月脑卒中患者上肢运动功能的改善效果更佳(上肢运动功能评分较基线增加20分, $P < 0.05$),然而受限于样本量较小、设计缺陷等问题,尚待更多研究进一步验证^[49]。

2. 经颅磁刺激 经颅磁刺激通过不同频率和刺激参数改变大脑皮质兴奋性,低频刺激可抑制健侧大脑半球的兴奋性,高频刺激则可增强患侧大脑半球的兴奋性。此外,经颅磁刺激还可调节谷氨酸能和 γ -氨基丁酸(GABA)能等神经元活动,对神经功能重塑具有积极作用^[50]。重复经颅磁刺激(rTMS)在脑卒中后功能恢复中的作用显示出多样性,特别在步态障碍^[46]、吞咽障碍^[51]和失语症^[52]方面备受关注。一项Meta分析纳入18项临床研究计392例

脑卒中患者,结果显示,经颅磁刺激联合康复治疗(如跑步机训练等)可以显著改善脑卒中后上肢运动功能(平均效应量为0.550,95%CI:0.370~0.720; $P < 0.01$),进一步亚组分析显示,皮质下卒中(平均效应量为0.730,95%CI:0.440~1.020; $P < 0.001$)和低频刺激(平均效应量为0.690,95%CI:0.420~0.950; $P < 0.001$)的效果更显著^[53]。

3. 经颅直流电刺激 经颅直流电刺激可通过直流电流影响大脑皮质兴奋性,调节谷氨酸、多巴胺、5-羟色胺等神经递质活动,增强康复治疗效果^[54]。一项纳入8项临床研究计213例脑卒中患者的Meta分析采用FMA-UE量表评估主动经颅直流电刺激组与假刺激组运动功能改善情况,结果显示,与假刺激组相比,主动经颅直流电刺激组FMA-UE评分增加($P = 0.020$),尤以慢性脑卒中的增加效果更显著($P = 0.020$),表明电流密度与治疗效果存在剂量-反应关系^[55]。针对脑卒中后失语症患者,与假刺激联合语言训练相比,经颅直流电刺激联合语言训练可以有效改善患者语言交流质量($P < 0.001$)^[56]。

三、神经调控技术的发展前景及挑战

脑卒中后功能障碍的康复是神经科学和康复医学最具挑战性的领域之一。尽管传统康复治疗已取得一定进展,但仍有众多患者的功能恢复有限,促使研究者将目光投向神经调控技术,无论是侵入性还是非侵入性技术,均显示出通过增强神经可塑性、改善神经回路功能和促进神经功能重塑以提高康复治疗效果的潜力。

1. 侵入性神经调控技术 迷走神经刺激术、脑深部电刺激术、脊髓电刺激术、运动皮质电刺激术、外周神经电刺激术及脑机接口已在脑卒中后功能恢复方面展现出显著疗效。目前研究重点主要集中于改善神经调控技术的临床适用性。迷走神经刺激术的临床研究积累了丰富证据,尤其联合运动训练,通过激活胆碱能和去甲肾上腺素能网络,促进运动功能恢复^[10]。但其疗效在不同患者中的差异较大且长期疗效尚未明确,未来研究应重点探究如何通过功能影像学技术筛选适宜患者、优化刺激参数以实现个性化治疗、扩大适应证范围如在失语症和认知功能障碍中的应用^[57]。脑深部电刺激术凭借其特定脑区的精准调控能力,在脑卒中后运动功能恢复中展现出巨大潜力。例如,针对小脑齿状核和运动丘脑的电刺激,不仅可以促进突触生成,还可促进皮质脊髓束的功能恢复^[16,18]。尽管临

床研究证实脑深部电刺激术联合运动训练疗效显著,但其实际推广仍面临技术复杂、手术风险高和成本高等挑战。未来,脑深部电刺激术在脑卒中后功能障碍中的应用应集中于个性化靶点选择和刺激参数优化,并探究其与药物治疗、物理治疗及其他神经调控技术的联合应用,以提供更精确和更有效的康复方案^[58]。脊髓电刺激术近年重新成为研究热点,通过调节脊髓回路兴奋性、增强残留皮质脊髓束功能,改善脑卒中后肢体功能^[20]。但现有研究对其作用机制的理解仍不完全,尤其是如何精准定位刺激靶点以激活运动相关神经回路;此外,脊髓电刺激术在脑卒中后功能恢复中的应用研究较少,尚待大规模、长期临床试验验证其疗效。未来,脊髓电刺激术联合脑机接口和实时反馈控制系统有望制定出更高效、更个性化的康复方案^[26]。尽管运动皮质电刺激术在一些研究中显示出对亚急性和慢性脑卒中患者的显著疗效,但效果的异质性限制其广泛应用^[30]。未来,应注重优化刺激参数,并结合影像学技术精准定位刺激靶点,与迷走神经刺激术和脑机接口联合应用以进一步提高疗效^[28]。外周神经电刺激术在脑卒中后康复领域的研究较多,与镜像疗法、目标导向想象及基于脑机接口的运动训练等联合应用表现出更大潜力^[33],目前广泛应用于上肢功能恢复,但其改善下肢功能仍具挑战性^[34]。未来尚待进一步探究其在神经可塑性机制中的作用,关注如何基于患者残余运动功能、脑损伤部位等因素选择最佳治疗方案;此外,借助神经影像学 and 经颅磁刺激等技术,探索潜在的生物学标志物,有望推动神经肌肉电刺激术在个性化康复治疗中的广泛应用^[59]。脑机接口作为一种新兴的神经调控技术,为脑卒中后运动和言语功能恢复带来了希望,通过高空间分辨率的脑电信号解码和实时的神经反馈调控,在运动功能恢复中展现出显著优势,尤其是侵入性脑机接口可以提供更精确的神经调控^[36],但仍面临设备微型化、生物相容性和长期稳定性等技术难题。未来应重点研发薄膜柔性电子设备和微侵袭设备,同时促进脑机接口与机器人技术的整合,以实现更高效的运动功能恢复^[42-43]。

2. 非侵入性神经调控技术 经皮迷走神经刺激、经颅磁刺激和经颅直流电刺激因其安全性和操作便捷受到广泛关注,但其治疗效果仍有限,且疗效依赖个体特异性因素^[50]。未来研究应结合多模式影像学技术和神经递质监测,以优化刺激参数并

探寻个性化治疗方案。对于经皮迷走神经刺激术,未来应探究更精准的神经激活机制,避免经耳迷走神经电刺激(taVNS)因激活其他神经网络而影响疗效,同时设计更适合脑卒中患者的设备和方法^[60]。经颅磁刺激方面,低频刺激可抑制健侧大脑半球的兴奋性,高频刺激则增强患侧大脑半球的兴奋性,从而改善脑卒中患者运动功能^[50],但癫痫发作风险和治疗效果异质性限制其临床应用。未来尚待开发更安全的刺激模式并探寻适合不同患者亚群的优化方案。同样,经颅直流电刺激在慢性脑卒中的康复治疗中表现出一定疗效,尤其是低成本和便于家庭操作的特性,为其在资源有限地区的推广提供可能^[55]。

未来研究方向与技术整合的重点在于以下几方面:首先,个性化治疗与生物学标志物的开发将成为神经调控技术的核心方向,例如,通过fMRI或脑电图评估患者脑网络状态,为刺激参数的优化提供依据^[13,57];此外,通过神经影像学和分子生物学技术筛选出对特定技术有反应的患者亚群,可显著提高疗效。其次,多模式联合治疗的探索尤为重要,单一技术的疗效有限,未来研究应关注神经调控技术与传统康复治疗、药物治疗及心理干预的联合应用,例如,迷走神经刺激术联合经颅磁刺激或脊髓电刺激术联合脑机接口有可能在促进神经功能重塑方面产生协同作用^[42]。同时,闭环神经调控系统的开发也将显著提高神经调控的精准性和疗效,例如脊髓电刺激术联合脑机接口形成闭环系统,通过实时监测脑电活动并动态调整刺激参数实现对运动功能的实时优化^[26];随着柔性电子技术和人工智能的发展,设备微型化与可穿戴化有望极大提高患者的依从性和技术的推广潜力^[5,42];此外,还应重视与适当的康复治疗相结合,长期康复治疗在神经调控促进脑卒中后功能恢复中是必不可少的^[13]。最后,伦理与社会因素的考量亦不容忽视,侵入性技术的推广应充分考虑伦理和社会因素,如何平衡疗效与手术风险、如何保障患者公平获得昂贵治疗技术,均是未来需要解决的重要问题^[57]。

综上所述,侵入性神经调控技术在脑卒中康复领域展现出巨大潜力,其高精准性和长期疗效为难治性功能障碍患者带来了新的希望。然而,这些技术的临床推广尚需在机制研究、设备优化和多模式联合应用方面取得突破;非侵入性神经调控技术则为轻中度脑卒中患者提供安全、便捷的选择,特别

是在不具备开展侵入性神经调控技术的医院具有推广价值。通过多学科协作和技术创新,神经调控技术有望为脑卒中康复领域带来革命性变革。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Cheng F, Cheng P, Xie S, Wang H, Tang Y, Liu Y, Xiao Z, Zhang G, Yuan G, Wang K, Feng C, Zhou Y, Xia H, Wang Y, Wu Y. Epidemiological trends and age-period-cohort effects on ischemic stroke burden across the BRICS-plus from 1992 to 2021[J]. BMC Public Health, 2025, 25:137.
- [2] Liu L, Li Z, Zhou H, Duan W, Huo X, Xu W, Li S, Nie X, Liu H, Liu J, Sun D, Wei Y, Zhang G, Yuan W, Zheng L, Liu J, Wang D, Miao Z, Wang Y. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of ischaemic cerebrovascular diseases: executive summary and 2023 update[J]. Stroke Vasc Neurol, 2023, 8:e3.
- [3] Neil HP. Stroke rehabilitation[J]. Crit Care Nurs Clin North Am, 2023, 35:95-99.
- [4] Suputtitada A, Chatromyen S, Chen CPC, Simpson DM. Best practice guidelines for the management of patients with post-stroke spasticity: a modified scoping review[J]. Toxins (Basel), 2024, 16:98.
- [5] Nagel SJ, Wilson S, Johnson MD, Machado A, Frizon L, Chardon MK, Reddy CG, Gillies GT, Howard MA 3rd. Spinal cord stimulation for spasticity: historical approaches, current status, and future directions[J]. Neuromodulation, 2017, 20:307-321.
- [6] Veldema J, Gharabaghi A. Non-invasive brain stimulation for improving gait, balance, and lower limbs motor function in stroke[J]. J Neuroeng Rehabil, 2022, 19:84.
- [7] Belkacem AN, Jamil N, Khalid S, Alnajjar F. On closed-loop brain stimulation systems for improving the quality of life of patients with neurological disorders[J]. Front Hum Neurosci, 2023, 17:1085173.
- [8] Dawson J, Abdul-Rahim AH, Kimberley TJ. Neurostimulation for treatment of post-stroke impairments[J]. Nat Rev Neurol, 2024, 20:259-268.
- [9] Saway BF, Palmer C, Hughes C, Triano M, Suresh RE, Gilmore J, George M, Kautz SA, Rowland NC. The evolution of neuromodulation for chronic stroke: from neuroplasticity mechanisms to brain-computer interfaces[J]. Neurotherapeutics, 2024, 21:e00337.
- [10] Hulseley DR, Riley JR, Loerwald KW, Rennaker RL 2nd, Kilgard MP, Hays SA. Parametric characterization of neural activity in the locus coeruleus in response to vagus nerve stimulation[J]. Exp Neurol, 2017, 289:21-30.
- [11] Du L, Yang Z, Sheng H, Liu M, Sun Q. Effects of long-term vagus nerve electrical stimulation therapy on acute cerebral infarction and neurological function recovery in post MCAO mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022:ID8131391.
- [12] Bowles S, Hickman J, Peng X, Williamson WR, Huang R, Washington K, Donegan D, Welle CG. Vagus nerve stimulation drives selective circuit modulation through cholinergic reinforcement[J]. Neuron, 2022, 110:2867-2885.e7.
- [13] Dawson J, Liu CY, Francisco GE, Cramer SC, Wolf SL, Dixit A, Alexander J, Ali R, Brown BL, Feng W, DeMark L, Hochberg LR, Kautz SA, Majid A, O'Dell MW, Pierce D, Prudente CN, Redgrave J, Turner DL, Engineer ND, Kimberley TJ. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS - REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial[J]. Lancet, 2021, 397: 1545-1553.
- [14] Asadauskas A, Stieger A, Luedi MM, Anderegggen L. Advancements in modern treatment approaches for central post-stroke pain: a narrative review[J]. J Clin Med, 2024, 13:5377.
- [15] Xu J, Liu B, Liu S, Feng Z, Zhang Y, Liu D, Chang Q, Yang H, Chen Y, Yu X, Mao Z. Efficacy and safety of deep brain stimulation in mesencephalic locomotor region for motor function in patients with post-stroke hemiplegia: a study protocol for a multi-center double-blind crossover randomized controlled trial[J]. Front Neurol, 2024, 15:1355104.
- [16] 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.
- [17] Baker KB, Plow EB, Nagel S, Rosenfeldt AB, Gopalakrishnan R, Clark C, Wyant A, Schroedel M, Ozinga J 4th, 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.
- [18] Ho JC, Grigsby EM, Damiani A, Liang L, Balaguer JM, Kallakuri S, Tang LW, Barrios-Martinez J, Karapetyan V, Fields D, Gerszten PC, Hitchens TK, Constantine T, Adams GM, Crammond DJ, Capogrosso M, Gonzalez-Martinez JA, Pironcini E. Potentiation of cortico-spinal output via targeted electrical stimulation of the motor thalamus[J]. Nat Commun, 2024, 15: 8461.
- [19] da Cunha PHM, Lapa JDDS, Hosomi K, de Andrade DC. Neuromodulation for neuropathic pain[J]. Int Rev Neurobiol, 2024, 179:471-502.
- [20] Allen JR, Karri SR, Yang C, Stoykov ME. Spinal cord stimulation for poststroke hemiparesis: a scoping review[J]. Am J Occup Ther, 2024, 78:7802180220.
- [21] Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man[J]. Science, 1967, 155:108-109.
- [22] Cook AW, Weinstein SP. Chronic dorsal column stimulation in multiple sclerosis: preliminary report[J]. N Y State J Med, 1973, 73:2868-2872.
- [23] Stampas A, Hook M, Korupolu R, Jethani L, Kaner MT, Pemberton E, Li S, Francisco GE. Evidence of treating spasticity before it develops: a systematic review of spasticity outcomes in acute spinal cord injury interventional trials[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2022, 15:1-16.
- [24] Lin A, Shaaya E, Calvert JS, Parker SR, Borton DA, Fridley JS. A review of functional restoration from spinal cord stimulation in patients with spinal cord injury[J]. Neurospine, 2022, 19:703-734.
- [25] Powell MP, Verma N, Sorensen E, Carranza E, Boos A, Fields DP, Roy S, Ensel S, Barra B, Balzer J, Goldsmith J, Friedlander RM, Wittenberg GF, Fisher LE, Krakauer JW, Gerszten PC, Pironcini E, Weber DJ, Capogrosso M. Epidural stimulation of the cervical spinal cord for post-stroke upper-limb paresis[J]. Nat Med, 2023, 29:689-699.
- [26] Woodington BJ, Lei J, Carnicer-Lombarte A, Güemes-González A, Naegele TE, Hilton S, El-Hadwe S, Trivedi RA, Malliaras GG, Barone DG. Flexible circumferential bioelectronics to enable 360-degree recording and stimulation of the spinal cord[J]. Sci Adv, 2024, 10:ead11230.
- [27] Ramos-Fresnedo A, Perez-Vega C, Domingo RA, Cheshire WP, Middlebrooks EH, Grewal SS. Motor cortex stimulation for pain: a narrative review of indications, techniques, and outcomes[J].

- Neuromodulation, 2022, 25:211-221.
- [28] Levy RM, Harvey RL, Kissela BM, Winstein CJ, Lutsep HL, Parrish TB, Cramer SC, Venkatesan L. Epidural electrical stimulation for stroke rehabilitation: results of the prospective, multicenter, randomized, single - blinded everest trial [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30:107-119.
- [29] Saitoh Y, Osaki Y, Nishimura H, Hirano S, Kato A, Hashikawa K, Hatazawa J, Yoshimine T. Increased regional cerebral blood flow in the contralateral thalamus after successful motor cortex stimulation in a patient with poststroke pain [J]. *J Neurosurg*, 2004, 100:935-939.
- [30] Cherney LR. Epidural cortical stimulation as adjunctive treatment for nonfluent aphasia: phase I clinical trial follow-up findings [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30:131-142.
- [31] Fogel HP, Winfree CJ. What's new in peripheral nerve stimulation [J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2022, 33:323-330.
- [32] Ferrante S, Chia Bejarano N, Ambrosini E, Nardone A, Turcato AM, Monticone M, Ferrigno G, Pedrocchi A. A personalized multi - channel FES controller based on muscle synergies to support gait rehabilitation after stroke [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10:425.
- [33] Biasucci A, Leeb R, Iturrate I, Perdakis S, Al-Khodairy A, Corbet T, Schneider A, Schmidlin T, Zhang H, Bassolino M, Viceic D, Vuadens P, Guggisberg AG, Millán JDR. Brain - actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke [J]. *Nat Commun*, 2018, 9:2421.
- [34] Jaqueline da Cunha M, Rech KD, Salazar AP, Pagnussat AS. Functional electrical stimulation of the peroneal nerve improves post - stroke gait speed when combined with physiotherapy: a systematic review and meta - analysis [J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2021, 64:101388.
- [35] Senadheera I, Hettiarachchi P, Haslam B, Nawaratne R, Sheehan J, Lockwood KJ, Alahakoon D, Carey LM. AI applications in adult stroke recovery and rehabilitation: a scoping review using AI [J]. *Sensors (Basel)*, 2024, 24:6585.
- [36] Hughes C, Herrera A, Gaunt R, Collinger J. Bidirectional brain-computer interfaces [J]. *Handb Clin Neurol*, 2020, 168:163-181.
- [37] Yang S, Li R, Li H, Xu K, Shi Y, Wang Q, Yang T, Sun X. Exploring the use of brain - computer interfaces in stroke neurorehabilitation [J]. *Biomed Res Int*, 2021:ID9967348.
- [38] Fifer MS, McMullen DP, Osborn LE, Thomas TM, Christie B, Nickl RW, Candrea DN, Pohlmeier EA, Thompson MC, Anaya MA, Schellekens W, Ramsey NF, Bensmaia SJ, Anderson WS, Wester BA, Crone NE, Celnik PA, Cantarero GL, Tenore FV. Intracortical somatosensory stimulation to elicit fingertip sensations in an individual with spinal cord injury [J]. *Neurology*, 2022, 98:e679-e687.
- [39] Bonizzato M, Martinez M. An intracortical neuroprosthesis immediately alleviates walking deficits and improves recovery of leg control after spinal cord injury [J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13:eabb4422.
- [40] Metzger SL, Littlejohn KT, Silva AB, Moses DA, Seaton MP, Wang R, Dougherty ME, Liu JR, Wu P, Berger MA, Zhuravleva I, Tu-Chan A, Ganguly K, Anumanchipalli GK, Chang EF. A high - performance neuroprosthesis for speech decoding and avatar control [J]. *Nature*, 2023, 620:1037-1046.
- [41] Willett FR, Kunz EM, Fan C, Avansino DT, Wilson GH, Choi EY, Kamdar F, Glasser MF, Hochberg LR, Druckmann S, Shenoy KV, Henderson JM. A high - performance speech neuroprosthesis [J]. *Nature*, 2023, 620:1031-1036.
- [42] Mitchell P, Lee SCM, Yoo PE, Morokoff A, Sharma RP, Williams DL, MacIsaac C, Howard ME, Irving L, Vrljic I, Williams C, Bush S, Balabanski AH, Drummond KJ, Desmond P, Weber D, Denison T, Mathers S, O'Brien TJ, Mocco J, Grayden DB, Liebeskind DS, Opie NL, Oxley TJ, Campbell BCV. Assessment of safety of a fully implanted endovascular brain-computer interface for severe paralysis in 4 patients: the Stentrode with Thought - Controlled Digital Switch (SWITCH) study [J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80:270-278.
- [43] Zhang R, Feng S, Hu N, Low S, Li M, Chen X, Cui H. Hybrid brain-computer interface controlled soft robotic glove for stroke rehabilitation [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2024, 28:4194-4203.
- [44] Vink JJT, van Lieshout ECC, Otte WM, van Eijk RPA, Kouwenhoven M, Neggers SFW, van der Worp HB, Visser - Meily JMA, Dijkhuizen RM. Continuous theta-burst stimulation of the contralesional primary motor cortex for promotion of upper limb recovery after stroke: a randomized controlled trial [J]. *Stroke*, 2023, 54:1962-1971.
- [45] Wang Y, He Y, Jiang L, Chen X, Zou F, Yin Y, Li J, Li C, Zhang G, Ma J, Niu L. Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on post-stroke dysphagia [J]. *J Neurol*, 2023, 270:995-1003.
- [46] Krogh S, Jønsson AB, Aagaard P, Kasch H. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for improving lower limb function in individuals with neurological disorders: a systematic review and meta - analysis of randomized sham - controlled trials [J]. *J Rehabil Med*, 2022, 54:jrm00256.
- [47] de Melo PS, Parente J, Rebello - Sanchez I, Marduy A, Gianlorenco AC, Kyung Kim C, Choi H, Song JJ, Fregni F. Understanding the neuroplastic effects of auricular vagus nerve stimulation in animal models of stroke: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2023, 37:564-576.
- [48] Li JN, Xie CC, Li CQ, Zhang GF, Tang H, Jin CN, Ma JX, Wen L, Zhang KM, Niu LC. Efficacy and safety of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation combined with conventional rehabilitation training in acute stroke patients: a randomized controlled trial conducted for 1 year involving 60 patients [J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17:1809-1813.
- [49] 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.
- [50] Cha B, Kim J, Kim JM, Choi JW, Choi J, Kim K, Cha J, Kim M. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for post - stroke vascular cognitive impairment: a prospective pilot study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:813597.
- [51] Li Y, Chen K, Wang J, Lu H, Li X, Yang L, Zhang W, Ning S, Wang J, Sun Y, Song Y, Zhang M, Hou J, Shi H. Research progress on transcranial magnetic stimulation for post - stroke dysphagia [J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16:995614.
- [52] Papanikolaou K, Nasios G, Nousia A, Siokas V, Messinis L, Dardiotis E. Noninvasive brain stimulation in primary progressive aphasia: a literature review [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1425:567-574.
- [53] Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, Lee IH, Lin YY. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis [J]. *Stroke*, 2012, 43: 1849-1857.
- [54] Norata D, Motolese F, Magliozzi A, Pilato F, Di Lazzaro V, Luzzi S, Capone F. Transcranial direct current stimulation in semantic variant of primary progressive aphasia: a state-of-the-art review [J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 17:1219737.
- [55] Chhatbar PY, Ramakrishnan V, Kautz S, George MS, Adams

- RJ, Feng W. Transcranial direct current stimulation post-stroke upper extremity motor recovery studies exhibit a dose-response relationship[J]. Brain Stimul, 2016, 9:16-26.
- [56] Kim JH, Cust S, Lammers B, Sheppard SM, Keator LM, Tippett DC, Hillis AE, Sebastian R. Cerebellar tDCS enhances functional communication skills in chronic aphasia [J]. Aphasiology, 2024, 38:1895-1915.
- [57] Keser Z, Feng W. Vagus nerve stimulation for stroke motor recovery: what is next[J]? Transl Stroke Res, 2023, 14:438-442.
- [58] Elias GJB, Namasivayam AA, Lozano AM. Deep brain stimulation for stroke: current uses and future directions [J]. Brain Stimul, 2018, 11:3-28.
- [59] Gandolla M, Ward NS, Molteni F, Guanziroli E, Ferrigno G, Pedrocchi A. The neural correlates of long-term carryover following functional electrical stimulation for stroke[J]. Neural Plast, 2016:ID4192718.
- [60] Badran BW, Dowdle LT, Mithoefer OJ, LaBate NT, Coatsworth J, Brown JC, DeVries WH, Austelle CW, McTeague LM, George MS. Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: a concurrent taVNS/fMRI study and review [J]. Focus (Am Psychiatr Publ), 2022, 20:80-89.

(收稿日期:2024-11-27)

(本文编辑:许畅)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《中国现代神经疾病杂志》编辑部关于稿件参考文献的要求

《中国现代神经疾病杂志》编辑部对来稿的参考文献一律按照 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》采用顺序编码制著录,依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。尽量避免引用摘要作为参考文献。内部刊物、未发表资料、个人通信等请勿作为文献引用。每条参考文献著录项目应齐全,不得用“同上”或“ibid”表示。参考文献中的主要责任者(专著作者、论文集主编、学位申报人、专利申请人、报告撰写人、期刊文章作者、析出文章作者)均全部列出。外文期刊名称用缩写,以 *Index Medicus* 中的格式为准,中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页码。中英文双语形式著录时,文献序号后先列出完整的中文文献英译文,再列出中文文献。作者姓名的英译文采用汉语拼音形式表示,姓大写,名用缩写形式,取每个字的首字母,大写。期刊名称以汉语拼音注录。

(1) 期刊著录格式:主要责任者. 题名[文献类型标志/文献载体标志]. 刊名, 年, 卷:起页-止页.

举例:[1] Gao S. Ten-year advance of transcranial Doppler ultrasonography[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2010, 10:127-136.[高山. 经颅多普勒超声十年进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2010, 10:127-136.]

(2) 著作或编著著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志]. 其他责任者(例如翻译者). 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页.

举例:[2] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO classification of tumours of the central nervous system[M]. 4th ed. Li Q, Xu QZ, Trans. Beijing: Editorial Office of Chinese Journal of Diagnostic Pathology, 2011: 249-252.[Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. 中枢神经系统肿瘤 WHO 分类[M]. 4 版. 李青, 徐庆中, 译. 北京: 诊断病理学杂志社, 2011: 249-252.]

(3) 析出文献著录格式:析出文献主要责任者. 析出文献题名[文献类型标志/文献载体标志]//专著主要责任者. 专著题名:其他题名信息. 版本项(第1版不著录). 出版地:出版者, 出版年:析出文献起页-止页.

举例:[3] 吕传真. 肌肉疾病[M]//史玉泉. 实用神经病学. 3 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1994: 564-576.

(4) 电子文献著录格式:必须于题名后著录[文献类型标志/文献载体标志],一般同时于起页-止页后著录[引用日期]以及获取和访问路径.

举例:[4] Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role[J/OL]. Am J Nurs, 2002, 102(6):23[2002-08-12]. <http://www.nursingword.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>.

[5] Foley KM, Gelband H. Improving palliative care for cancer[M/OL]. Washington: National Academy Press, 2001 [2002-07-09]. <http://www.nap.edu/books/0309074029/html>.

(5) 会议文献著录格式:主要责任者. 题名:其他题名信息[文献类型标志/文献载体标志], 会议地点, 年份. 出版地:出版者, 出版年:引文起页-止页.

举例:[6] 中国科技期刊编辑学会医学分会, 中华医学会杂志社. 第一届全国医药卫生期刊管理和学术研讨会资料汇编[C], 北戴河, 2002. 北京: 中国科技期刊编辑学会医学分会, 2002.