

# 硬膜外植入式皮质刺激脑卒中患者提高神经网络功能

赵健乐, 李景琦, 牛森林, 高 坚(武警浙江总队杭州医院脑损伤康复中心, 浙江省杭州市 310051)

## 文章亮点:

- 1 此问题的已知信息: 非侵入式脑刺激已在脑卒中康复领域获得广泛应用。
- 2 文章增加的新信息: 硬膜外皮质刺激能够改善脑卒中后肢体的运动和言语功能, 在临床康复领域也有极其重要的应用价值。
- 3 临床应用的意义: 硬膜外皮质刺激能够促进脑卒中后患者的运动和语言功能恢复, 帮助人们克服脑血管疾病带来的各种破坏性影响。虽然植入电极价格相对较高, 目前还处于发展阶段, 但相信, 随着神经科学和科学技术的进步, 其应用前景将会越来越广阔。

## 关键词:

生物材料; 材料相容性; 硬膜外皮质刺激; 电刺激; 脑卒中; 康复; 综述

## 主题词:

卒中; 电刺激; 综述

## 摘要

**背景:** 硬膜外植入式皮质刺激兼顾了经颅磁刺激、经颅直流电刺激、硬膜下皮质刺激和深部脑刺激的优点, 可显著改善脑卒中后的肢体运动与语言功能。

**目的:** 综述近年来有关硬膜外植入式皮质刺激在脑卒中康复中的研究及其临床应用。

**方法:** 由第一作者应用计算机检索 1995 年 1 月至 2014 年 4 月 PubMed 数据库及中国期刊全文数据库文献, 检索关键词为“cortical stimulation, extradural motor cortex stimulation, extradural cortical implants, extradural cortical stimulation, stroke, rehabilitation; 皮质刺激, 硬膜外电刺激, 硬膜外皮质植入, 硬膜外皮质刺激, 脑卒中, 康复”。纳入有关硬膜外植入式皮质刺激在脑卒中后运动与言语障碍中应用的文章。

**结果与结论:** 硬膜外皮质刺激是植入式皮质刺激, 其优势是侵入性小、高度精确性和经硬膜与大脑密切接触, 对缺乏有效治疗的脑卒中慢性期运动和语言障碍患者来说, 这有可能是一种新的治疗方法。硬膜外皮质刺激通过促进神经可塑性、促进病灶周围结构与功能改变、提高神经网络功能、促进大脑半球间功能平衡及增加感觉输入来改善脑卒中后的肢体运动功能与语言功能。

赵健乐, 李景琦, 牛森林, 高坚. 硬膜外植入式皮质刺激脑卒中患者提高神经网络功能[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(30):4900-4905.

## Extradural cortical stimulation for neural network recovery in stroke patients

Zhao Jian-le, Li Jing-qi, Niu Sen-lin, Gao Jian (Rehabilitative Center for Brain Injury, Hangzhou Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Extradural cortical stimulation combines the advantages of repetitive transcranial magnetic stimulation, transcranial direct current stimulation, subdural cortical stimulation and deep brain stimulation, which can significantly improve motor and language function after stroke.

**OBJECTIVE:** To review the theoretical research and clinical application of extradural cortical stimulation for stroke recovery.

**METHODS:** An online retrieval of PubMed database and CNKI database between January 1995 and April 2014 was performed for articles on theoretical research and clinical application of extradural cortical stimulation for stroke recovery, with the key words of “cortical stimulation, extradural motor cortex stimulation, extradural cortical implants, extradural cortical stimulation, stroke, rehabilitation” in English and Chinese.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Because of implantable cortical stimulation, the advantage of extradural cortical stimulation is its minimal invasiveness, high accuracy and transdural contact with the brain. For lack of effective treatment for the chronic phase of stroke patients with motor and language dysfunction, extradural cortical stimulation may be a new therapeutic method. Motor and language functional improvement must derive from reactivation of plasticity, local enhancement of perilesional areas, enhancement of network function and inter-hemispheric balance function, and amplification of sensory input.

**Subject headings:** stroke; electric stimulation; review

Zhao JL, Li JQ, Niu SL, Gao J. Extradural cortical stimulation for neural network recovery in stroke patients. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2014;18(30):4900-4905.

赵健乐, 男, 1968 年生, 浙江省宁波市人, 副主任医师, 主要从事神经康复临床研究。

通讯作者: 李景琦, 主任医师, 武警浙江总队杭州医院脑损伤康复中心, 浙江省杭州市 310051

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2014.30.023  
[http://www.crter.org]

中图分类号:R318  
文献标识码:A  
文章编号:2095-4344  
(2014)30-04900-06  
稿件接受: 2014-07-03

Zhao Jian-le, Associate chief physician, Rehabilitative Center for Brain Injury, Hangzhou Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China

Corresponding author: Li Jing-qi, Chief physician, Rehabilitative Center for Brain Injury, Hangzhou Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Hangzhou 310051, Zhejiang Province, China

Accepted: 2014-07-03

## 0 引言 Introduction

随着脑卒中抢救技术的提高, 死亡率已明显降低, 但与卒中相关的残疾率则持续上升。卒中是导致肢体残疾的主要疾病, 越来越多卒中患者急切寻求新的有效治疗方法。当代各种脑刺激方法为卒中患者带来新的希望, 临床医师已将脑刺激疗法吸收到脑卒中的康复策略中。脑刺激包括非侵入式和侵入式两大类, 非侵入式脑刺激包括经颅磁刺激和经颅直流电刺激, 而侵入式脑刺激包括硬膜外皮质刺激、硬膜下皮质刺激和深部脑刺激。虽然经颅磁刺激和经颅直流电刺激能促进卒中后运动和言语功能的恢复, 提高神经细胞的兴奋性, 具有非侵入性、安全性的特点, 但其存在着缺乏皮质刺激的特异性和不能提供长期刺激的缺点。硬膜下皮质刺激和深部脑刺激则因为电极植入到大脑深部, 容易造成出血、神经损伤和电极固定困难等难题, 限制了这些技术的应用。而硬膜外皮质刺激能够兼顾经颅磁刺激、经颅直流电刺激、硬膜下皮质刺激和深部脑刺激优点, 能够改善卒中后肢体的运动和言语功能<sup>[1-2]</sup>, 已成为近几年的神经外科研究热点。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 资料来源** 由第一作者检索1995年1月至2014年4月PubMed数据库与中国期刊全文数据库, 检索关键词为“cortical stimulation, extradural motor cortex stimulation, extradural cortical implants, extradural cortical stimulation, stroke, rehabilitation; 皮质刺激, 硬膜外电刺激, 硬膜外皮质植入, 硬膜外皮质刺激, 卒中, 康复”。检索摘要内同时包含上述检索词的文献, 总计英文文献93篇, 中文文献16篇。

### 1.2 入选标准

**纳入标准:** 近年来有关硬膜外皮质刺激研究及其在卒中卒中康复中应用的文章。

**排除标准:** 与研究目的无关和内容重复的文章。

**1.3 资料提取与文献质量评价** 纳入有关硬膜外皮质刺激在卒中后运动与言语障碍应用的文章, 排除与研究目的无关和内容重复的文章, 保留42篇文献做进一步分析。

## 2 结果 Results

### 2.1 硬膜外皮质刺激技术与方法

#### 2.1.1 植入电极位置的选择

**以运动恢复为目标的植入选择:** 硬膜外皮质刺激要取得满意的疗效, 关键在于选择正确的植入点, 因为电极通常不能完全覆盖整个刺激目标脑区, 目前临床上多借助神经影像学来进行定位。Nelles等<sup>[3]</sup>发现在单个皮质下梗死的卒中中偏瘫患者中, 功能性磁共振显示双侧下顶叶、对侧感觉运动皮质、同侧前额皮质、运动辅助区和扣带回皮质血流量有明显增加。Calautti等<sup>[4]</sup>在同样的皮质下梗死患者中, 发现双侧运动神经通路出现不对称激活、运动前区

和辅助感觉区激活明显, 以及躯体感觉运动区向脸区延伸。在皮质梗死的患者中, Kwon等<sup>[5]</sup>也观察到相似的皮质激活模式, 尤其在病灶周围和同侧的运动前区激活明显。Ameli等<sup>[6]</sup>发现功能性磁共振在病灶对侧运动前区和顶叶激活降低, Chang等<sup>[7]</sup>发现病灶同侧丘脑和对侧尾核功能性磁共振激活增加。Stagg等<sup>[8]</sup>发现病灶侧初级运动皮质经颅直流电阳极刺激和运动训练, 能够增加病灶同侧的初级运动皮质、运动前区和运动辅助区的功能性磁共振激活, 同时促进运动功能恢复。重要的是, 同侧感觉运动区激活面积与残存的运动功能没有明显的相关性, 但是这些区域皮质的代谢改变肯定与功能恢复有关。卒中慢性期的功能性磁共振有多个区域的皮质激活, 但这并不意味着这些区域的激活直接与功能改善有关<sup>[9]</sup>。

目前认为运动前区、初级运动皮质和初级感觉皮质是硬膜外皮质刺激的植入目标区域, 特别是功能性磁共振显示这些区域有运动-任务相关激活时<sup>[10-11]</sup>, 则可确认这些区域为植入部位。但有些问题需值得注意: 病灶周围皮质激活并不直接与运动功能的恢复程度有相关性; 在慢性卒中患者中功能性磁共振运动-任务激活通常是双侧的, 硬膜外皮质刺激疗效与神经影像结果没有相关性<sup>[12]</sup>。换句话说, 功能性磁共振图像上有否出现激活并不与硬膜外皮质刺激疗效有关。靶向特定身体部位, 必须进行个体运动区的测定, 而不是根据人体的平均数值, 因为每个人之间有差异性。

Marshall等<sup>[13]</sup>认为非患侧大脑皮质与肢体的运动功能恢复有关。功能性磁共振上非患侧感觉运动皮质的激活与偏瘫手的恢复有关, 但这种激活增加在3-6个月后逐渐减弱, 而且这种过度激活强度与功能恢复无关。Canavero等<sup>[10]</sup>报告非患侧半球皮质的硬膜外皮质刺激对运动恢复会产生正面或负面影响。因此对硬膜外皮质刺激来说, 非患侧皮质植入并不是一种好的选择。

**以失语恢复为目标的植入选择:** 对于卒中失语的硬膜外皮质刺激治疗, 依赖于失语类型和梗死的不同程度而有不同的植入点。有证据表明在Broca区病灶周围放置电极能够提高言语功能<sup>[10-12]</sup>。靠近Wernicke区的病灶周围皮质放置电极对感觉性失语可能是不错的选择, 但到目前为止还没有报道。

**2.1.2 植入电极数量选择** 当前对于电极植入数量还没有明确的统一标准。单个电极通常使用于最需要激活的部位, 如患侧感觉运动皮质或运动前区, 这些脑区主要负责运动的计划、准备和执行, 如果这些区域发生结构性损害, 大脑会募集残存的初级运动皮质或运动前区来恢复运动功能。慢性皮质下梗死卒中患者的硬膜外皮质刺激植入位置通常位于患侧的感觉运动皮质和病灶周围区域(大部分运动前区)<sup>[10,12,14]</sup>。如果是大面积皮质梗死, 皮质间神经联络被广泛破坏, 那么运动前区或初级运动皮质/初级感觉皮质刺激通常是无效的。

目前认为应采用组合式刺激, 如运动前区+初级感觉皮质、运动前区+顶叶皮质, 能够提高运动功能<sup>[10]</sup>。如果电极不能覆盖整个治疗脑区, 则可根据患者需要来调整电极的位置和数量。

在运动任务时, 功能性磁共振显示双侧顶叶和运动前区都有激活现象, 这些区域激活可能与大范围梗死患者发生功能重组有关。PET研究显示明显的运动恢复与上顶叶后部和运动前区激活有关, 表明额-顶叶神经网络调节着运动功能的恢复<sup>[15]</sup>。许多从顶叶投射到运动前区的神经纤维, 以及从顶上小叶和后顶叶投射到初级运动皮质的神经纤维, 形成了额-顶视觉眼肌运动控制网络。

**2.1.3 刺激参数选择** 对于如何选择合适刺激参数的经验还很有限, 因为临床研究观察到的恢复时间从几周到几个月, 选择治疗参数不能仅仅根据于短期临床效果, 而且患者间还存在着个体差异, 很难确定统一的刺激参数。如果皮质刺激能够诱导出运动反应, 那么刺激强度可选为1/2或1/4的运动阈值。如果病灶位于运动区, 皮质刺激不能诱导运动反应, 那么刺激强度则依靠医生的经验, 一般为6.5 mA<sup>[1, 11]</sup>。有研究采用连续模式的刺激, 电压5 V, 频率50 Hz, 脉宽200  $\mu\text{s}$ <sup>[16]</sup>。Canavero等<sup>[10]</sup>尝试低频率和高频率刺激, 发现有治疗作用。位于半球间裂的下肢运动区, 常使用作用深度较深的阳极和单极刺激。伴有脑萎缩的脑卒中患者, 硬膜与皮质间距增加会影响刺激效果。

**2.1.4 刺激时间选择** Brown等<sup>[1]</sup>对慢性脑卒中患者进行3周的硬膜外皮质刺激治疗, 结果上肢Fugl-Meyer得分和脑卒中影响量表的手功能得分均有明显进步。Levy等<sup>[11]</sup>将刺激时间定为6周, 而Kim等<sup>[12]</sup>将刺激延长至6个月, Canavero等<sup>[10]</sup>采用4个月皮质刺激, 他们均报道偏瘫有明显改善。一般来讲, 刺激时间越长效果越好(几个月好于几周), 许多患者到第4个月才开始取得疗效, 刺激器移除后这种运动功能改善还会继续。另外刺激时间必须具有个性化, 根据脑卒中的部位和病情严重程度来调整刺激时间, 病灶越严重刺激时间越长。皮质刺激通常要与康复训练相结合, 共同促进大脑的可塑性, 提高运动学习。许多研究者推荐每天进行3 h的皮质刺激, 并且同时进行康复训练<sup>[11]</sup>。但是也有学者提倡连续的皮质刺激, 尽管可能出现神经性疲劳, 但也取得疗效<sup>[10]</sup>。研究数据显示每隔12 h刺激2 h与连续刺激疗效相当。

**2.1.5 并发症** 在所有发表的侵入式皮质刺激的报道中, 有11.4%患者出现一种或多种不适, 如头痛、疲劳、感觉异常、感觉迟钝、运动想象任务障碍和幻肢等, 也有少部分患者出现短暂的言语障碍<sup>[10, 17]</sup>。少数患者在电刺激测试时出现癫痫, 这可能与测试强度过大有关。许多报告严重的并发症还有伤口感染、硬膜外和硬膜下血肿, 但硬膜外皮质刺激出血的风险要远远低于深部脑刺激, 这显示了硬膜外皮质刺激的优越性<sup>[17]</sup>。

## 2.2 硬膜外皮质刺激的临床应用

**2.2.1 对运动功能影响** 1998年Katayama等<sup>[18]</sup>首先采用硬膜外电刺激治疗脑卒中后疼痛患者, 他们发现有19%患者出现偏瘫上肢功能恢复。2003年Brown开始研究皮质下梗死的偏瘫患者初级运动皮质阈值下皮质刺激的作用, 以提高运动功能的恢复。首先成功的病例是一位65岁男性皮质下缺血性患者, 右侧痉挛性偏瘫, 病程19个月。在其初级运动皮质植入电极, 进行硬膜外皮质刺激, 同时进行3周的系统康复。在刺激之前, 患者以上肢屈曲为休息位, 不能随意进行手指屈曲或伸展, 治疗后能握笔和写信, 这种功能改善持续至少4周<sup>[19]</sup>。

2006年Brown进行前瞻性、随机、多中心的研究, 对脑卒中后偏瘫患者进行4周的运动皮质阈下刺激, 随机将患者分为两组, 治疗组接受硬膜外电刺激(频率50 Hz, 50%运动阈值或6.5 mA, 同时3周康复训练), 对照组只接受相同的康复训练。8例患者完成电极植入和康复训练, 在上肢Fugl-Meyer得分( $P=0.003$ )和脑卒中影响量表的手功能得分( $P=0.001$ )均有明显进步。在对治疗进行意向性分析中, 连续收集10例患者的Fugl-Meyer数据(包括2例由于感染退出研究)。治疗组运动功能较对照组明显进步( $P=0.027$ ), 12周后随访治疗组仍有进步。相对照的是, 对照组在最初2周有一些进步, 但是随后进步减少<sup>[1]</sup>。

2008年Levy完成多中心研究, 将24例患者随机分成皮质刺激结合康复训练组和单纯康复训练组, 平均病程2.5年, 平均年龄57岁。6周康复训练包括上肢功能训练, 特别是手和腕关节训练, 这些训练包括增加关节活动范围和优化自我照顾的活动。针对偏瘫上肢的日常生活活动的评价采用上肢运动能力测试量表(Arm Motor Ability Test, AMAT), 结果皮质刺激组增加了0.4分, 对照组增加0.2分( $P=0.2$ )。治疗组中, 67%患者Fugl-Meyer得分有明显提高, 而对照组只有25%的患者Fugl-Meyer得分有明显提高。治疗组有一半患者Fugl-Meyer得分和AMAT均有明显提高, 而对照组只有8%有相同进步。治疗组患者治疗前上肢Fugl-Meyer得分35分, 这显示有中等到重度残疾, 这些患者分数平均提高5.5分, 这表明微小的Fugl-Meyer得分提高有明显的功能进步。对照组也有提高, 分数只是从治疗前的32.4分提高到34.3分( $P=0.03$ )。因此, 硬膜外皮质刺激对没有可能再进步的慢性脑卒中患者有效。有趣的是, 患者左侧经硬膜外皮质刺激治疗后言语功能也得到明显提高<sup>[11]</sup>。2011年Yamamoto等<sup>[20]</sup>提供了硬膜外皮质刺激疗法的证据支持, 6例都有D波脑卒中患者, 接受硬膜外皮质刺激治疗(刺激频率25 Hz, 每天刺激<4 h)共6个月, 结果运动功能有明显改善。

美国神经外科学会(AANS)对硬膜外皮质刺激进行了I期(2003年)和II期(2004年)临床试验, 都取得良好的治疗效果。在硬膜外皮质刺激通过FDA认证后, AANS于2004年9月至2007年12月在全美21个医疗机构对151例

脑卒中患者进行了硬膜外皮质刺激Ⅲ期临床试验,结果显示只能轻度改善运动功能,没有显著差异<sup>[21]</sup>。Nouri等<sup>[22]</sup>分析报告认为,就第Ⅰ、Ⅱ期试验而论,Ⅲ期试验的结果是出人意料,可能原因是选择大量有重度运动障碍患者。Plow指出Ⅲ期的治疗组患者中,只有16%患者术中刺激初级运动皮质能够诱发运动反应,比第Ⅰ、Ⅱ期试验中比例偏小。术中MEPs的缺乏对刺激效果是很重要的,说明这些患者大脑幸存的投射到运动神经元的皮质脊髓束稀少。术中有MEPs患者与对照组相比较,其运动功能有明显进步<sup>[23]</sup>。Nouri等<sup>[22]</sup>证实功能性磁共振显示有非常严重的皮质脊髓束损害患者,硬膜外皮质刺激对运动功能的改善有限。这些观察表明足够数量的备用皮质脊髓束对硬膜外皮质刺激的运动功能改善是非常必要的。

**2.2.2 对脑卒中后痉挛的治疗作用** 脑卒中后出现痉挛,在传统上被认为是由于脊髓反射失去抑制,患侧肢体组织黏弹性增加所致<sup>[1]</sup>。最近证据表明病灶感觉运动皮质的兴奋太高是其另一种原因<sup>[24]</sup>。脑卒中患者在尝试移动患肢时,与健康人相比较,最初表现为病灶对侧半球的皮质活动增强,而当患肢恢复后,这种活动增强返回到病灶侧。这种激活返回似乎是有利的,如果病灶侧激活太过则会导致痉挛,妨碍运动康复。这种假设可以解释病灶侧初级运动皮质的经颅直流电刺激无论是阳极刺激还是阴极刺激都能提高运动功能<sup>[25]</sup>。有研究对这种理论提供了进一步证据,脑卒中患者每天接受<4 h的硬膜外皮质刺激,能够提高运动功能,而每天接受>4 h的硬膜外皮质刺激则出现痉挛而影响运动功能。未来研究可以通过改变大脑刺激的时序和部位,预防痉挛的发生,恢复运动功能。例如在脑卒中急性期,对病灶侧初级运动皮质进行兴奋性刺激,而在亚急性期或慢性期,当患者出现痉挛时则采用抑制性刺激<sup>[26]</sup>。另外,也可以使用更多像的经颅磁刺激多焦点技术,兴奋病灶侧初级运动皮质的功能区,抑制怀疑与痉挛有关的脑区,如初级感觉皮质的3b<sup>[27]</sup>。

**2.2.3 对语言功能的影响** 目前很少有研究报道皮质刺激能够促进脑卒中后语言功能恢复。一些作者提出经颅磁刺激通过提高神经的功能重组来促进运动康复。以类似的方式,经颅磁刺激和经颅直流电刺激作用于Wernicke区能够促进脑卒中后的语言功能恢复,尤其是在病灶周围经颅直流电刺激治疗能够改善非流畅性失语或语言失用。由于这种效果是暂时性的,为了获得持久的改善,这种刺激必须长久,硬膜外皮质刺激是一种比较好的治疗选择<sup>[28]</sup>。

运动或言语区的闾下刺激能够提高皮质或皮质下梗死的语言和运动功能,是通过改变皮质兴奋性或半球间去抑制来实现<sup>[2]</sup>。关于脑卒中后失语,有研究报告Broca区硬膜外电极植入于1例左侧外侧裂脑卒中患者中,该患者脑卒中18个月,显示其语言功能恢复<sup>[29]</sup>,而且,作者报告是总体进步,但没有详细说明是否涉及语言的认知或运动方面。一项随机研究在非流畅性失语患者中左运动前区

下部硬膜外植入电极,评价其安全性和有效性<sup>[30]</sup>,结论是硬膜外刺激是一项安全技术。虽然样本太小不能具有广泛性,但是作者发现接受电极植入患者有更好的疗效,虽然只有6周刺激时间,得出的只是短期结果。

**2.3 硬膜外皮质刺激可能机制** 运动或言语区的闾下刺激能够促进脑卒中患者的语言和运动功能,这种功能改善不只是由于大脑功能区皮质神经的恢复,也不只是由于电刺激抑制紊乱的高兴奋脑区的结果,它是通过改变皮质兴奋性或半球间去抑制<sup>[2]</sup>,通过皮质功能重组来实现的。有趣的是,患者功能提高可以持续到电刺激停止后很长时间。有研究显示无论运动或感觉皮质的刺激都能促进运动再学习<sup>[31]</sup>。目前认为硬膜外皮质刺激可能的机制如下几点。

**2.3.1 促进神经可塑性** 硬膜外皮质刺激能调节皮质的兴奋性,但是这种调节作用倾向于短期的,就肌群皮质代表区而言,这种刺激是完全非特异性的,而运动的真正恢复似乎需要结合运动训练。硬膜外皮质刺激的长期后效应(几个月)可能与神经可塑性有关<sup>[32]</sup>。Canavero等<sup>[10]</sup>认为神经抑制性递质GABA参与了硬膜外皮质刺激后的神经可塑性。Baba等<sup>[33]</sup>证实硬膜外皮质刺激能够促进神经营养因子的表达。也有研究证实存在人类大脑中存在着脑卒中病灶诱导的神经再生过程<sup>[34]</sup>。

**2.3.2 促进病灶周围的结构和功能改变** 脑卒中患者的恢复通常依赖于病灶周围神经组织的适应性改变,而不是中枢神经系统远处组织的代偿性改变或功能重组。虽然功能性磁共振图像显示大脑许多区域都出现激活现象,但是同侧运动前区似乎在感觉运动神经通路功能重组方面扮演着关键性的角色<sup>[14]</sup>。运动前区直接与脊髓运动神经元相联系,虽然在数量级上与初级运动区还有差距:这些潜在的神经通路激活可能会形成新的运动神经通路,恢复运动功能<sup>[10]</sup>。通过与病灶周围神经组织的相互联系,新皮质与皮质间的连接形成了新的神经网络。动物实验表明硬膜外皮质刺激能够减少颅内水肿<sup>[35]</sup>,降低神经元的损伤程度,减轻颅脑损伤后继发性脑损害<sup>[36]</sup>,增加大脑神经的树突密度<sup>[37]</sup>,促进多突触增强,扩大皮质前肢运动代表区面积,增加病灶周围皮质幸存神经细胞数量,以及增加神经营养因子分泌<sup>[33]</sup>。

**2.3.3 提高神经网络功能** 如果皮质出现广泛坏死,病灶周围残存的神经组织数量上不足以产生功能重组。大脑会募集同侧或对侧半球的远处皮质和传出神经纤维,形成新的相互连接。然而,现在还不清楚功能性磁共振激活区域是不是真正的运动表象特定重组区域,或仅仅是次要的区域,与实际恢复无关。如果梗死脑区域面积特别大,大脑会进一步募集远处皮质区域,如顶叶。在脑卒中患者中,顶叶会受到明显激活。在解剖结构上顶叶与运动前区存在有相互联系的神经纤维,上顶叶发出的神经纤维与运动前区相连接。在注意、视觉和空间认识上,顶叶扮演着重要角色。另一方面,下顶叶也有神经纤维投射到运动辅助区。

在脑卒中患者的功能性磁共振中, 双侧下顶叶出现激活现象, 这暗示着这个区域在感觉运动系统功能重组中有重要作用。硬膜外皮质刺激因此可以达到“激发神经网络”作用<sup>[10]</sup>。对病灶周围和顶叶的刺激, 可能会形成新的潜在的神经网络, 促进运动功能恢复。

**2.3.4 促进大脑半球间功能的平衡** 在运动训练前或进行中予以大脑刺激, 能够改变初级运动皮质和与其相关的神经可塑性, 提高运动功能, 诱导出更多使用依赖-可塑性。激活病灶侧初级运动皮质(高频率经颅磁刺激, 阳极经颅直流电刺激或硬膜外皮质刺激)或抑制对侧的初级运动皮质(低频率经颅磁刺激或阴极经颅直流电刺激), 可以降低有害的胼胝体抑制或半球间抑制。根据赫布定律, 运动训练能够促进特异性功能区域突触传递效能的增加, 提高使用依赖的可塑性<sup>[38]</sup>。因此, 脑刺激和运动训练的相互协作, 促进功能性神经可塑性改变, 并持续至治疗结束后。

**2.3.5 增加感觉输入** 甚至在慢性期脑卒中患者, 目标明确的训练能够促进运动功能的恢复。康复训练能够调节躯体感觉输入, 这不但影响运动信号的输出, 也促进运动学习<sup>[39]</sup>。躯体感觉输入的增加能够促进脑卒中患者的运动能力。在功能重组方面, 初级运动皮质和初级感觉皮质显示了引入注目的作用, 另外初级运动皮质和初级感觉皮质在解剖结构和功能上有高度的相互联系。初级感觉皮质的直接电刺激可以替代外周电刺激, 加强感觉输入<sup>[40]</sup>。

### 3 讨论 Discussion

硬膜外皮质刺激可能适用于康复训练无效的慢性脑卒中患者。研究显示硬膜外皮质刺激只对5%-40%病例的运动功能和日常生活能力有改善, 并能维持6个月。但也有许多研究给出负面结果<sup>[2,11]</sup>。Plautz等<sup>[41]</sup>在对慢性脑卒中偏瘫患者治疗后4周的随访中, 发现接受硬膜外皮质刺激皮质或内囊缺血性脑卒中患者中有30.8%取得明显进步, 而对照组也有29.1%取得进步, 这与动物实验不一致。但这个研究入选的脑卒中偏瘫患者为有中度和重度运动障碍, 至少脑卒中后4个月。Canavero等<sup>[10]</sup>认为这个实验似乎是由于康复时间太短, 以及入选标准有误, 按照现有的资料, 对于重度患者电极植入的位置必须包含其他皮质, 如运动前区和后顶叶区, 甚至双侧或对侧皮质。经颅磁刺激研究发现双侧初级运动皮质的经颅磁刺激效果超过每侧初级运动皮质刺激的代数和<sup>[42]</sup>。重要的是功能性磁共振上初级运动皮质/初级感觉皮质的激活点并不代表最佳的植入点: 数据显示有接近正常激活的患者并不是好的需要植入患者, 因为最大募集暗示着没有更多的神经元保留。从这个意义上讲, 低强度皮质激活可能表示有幸存未被利用的皮质神经细胞。许多患者在术中刺激没有诱发运动反应, 而在功能性磁共振上则出现激活点<sup>[11]</sup>, 这些患者应植入于其他皮质。功能区的2个或3个电极可能比单个电极更能“挽救”患者, 有些医生在刺激的同时也尝试同时

服用药物<sup>[10]</sup>。

现不清楚过早的大脑半球间皮质电刺激是否会损害临床结局, 但早期植入值得研究: 硬膜外皮质刺激除了能诱导神经可塑性之外, 还能抑制炎症或防止细胞的凋亡。由于硬膜外皮质刺激植入价格昂贵, 因此必须明确硬膜外皮质刺激疗效。硬膜外皮质刺激直接面临着非侵入式皮质刺激技术的竞争, 然而由于刺激器是完全植入, 硬膜外皮质刺激的优势是能提供更长-连续-刺激。但非侵入式刺激能够为后续的硬膜外皮质刺激提供预后的判断价值, 也能通过加强兴奋或抑制作用来选择最佳的治疗参数。脑卒中后会造各种不同的残疾, 包括认知障碍和抑郁, 而简单的运动或语言恢复并不能全面提高患者的生活质量, 但多靶位硬膜外皮质刺激治疗能够解决患者的认知问题。

**作者贡献:** 第一作者和通讯作者构思并设计综述, 分析并解析数据, 所有作者共同起草, 经通讯作者审校, 通讯作者对文章负责。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 未涉及伦理冲突的内容。

**学术术语:** 硬膜外电刺激-是一种侵入式技术, 通过手术将电极植入于大脑皮质所对应的硬膜区域来激活活动减退的组织结构, 抑制过度激活的组织结构, 增强皮质重组的自然过程, 调节皮质及皮质下网状构造的同步化活动。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

### 4 参考文献 References

- [1] Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, et al. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery*. 2006; 58(3):464-473.
- [2] Harvey RL, Nudo RJ. Cortical brain stimulation: a potential therapeutic agent for upper limb motor recovery following stroke. *Top Stroke Rehabil*. 2007; 14:54-67.
- [3] Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, et al. Reorganization of Sensory and Motor Systems in Hemiplegic Stroke Patients; A Positron Emission Tomography study. *Stroke*. 1999; 30: 1510-1516.
- [4] Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults. *Stroke*. 2003; 34(6): 1553-1566.
- [5] Kwon YH, Lee MY, Park JW, et al. Differences of cortical activation pattern between cortical and corona radiata infarct. *Neurosci Lett*. 2007; 417:138-142.
- [6] Ameli M, Grefkes C, Kemper F, et al. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann Neurol*. 2009; 66:298-309.
- [7] Chang WH, Kim YH, Yoo WK, et al. rTMS with motor training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*. 2012; 31:1-11.
- [8] Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist*. 2011; 17:37-53.

- [9] Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad E, et al. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*. 1998;29:112-122.
- [10] Canavero S, Bonicalzi V, Intonti S, et al. Effects of bilateral extradural cortical stimulation for plegic stroke rehabilitation. *Neuromodulation*. 2006;9:28-33.
- [11] Levy RM, Benson RR, Winstein CJ. Cortical stimulation for upper-extremity hemiparesis from ischemic stroke. *Stroke*. 2008;39:568, A61.
- [12] Kim HI, Shin YI, Moon SK, et al. Unipolar and continuous cortical stimulation to enhance motor and language deficit in patients with chronic stroke: report of 2 cases. *Surg Neurol*. 2008;69:77-80.
- [13] Marshall RS, Pertera GM, Lazar RM, et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*. 2000;31:656-661.
- [14] Cramer SC, Benson RR, Himes DM, et al. Use of functional MRI to guide decisions in a clinical stroke trial. *Stroke*. 2005;36(5): e50-52.
- [15] Struppler A, Binkofski F, Angerer B, et al. A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: A PET-H<sub>2</sub>O<sub>15</sub> study. *Neuroimage*. 2007;36 Suppl 2:T174-186.
- [16] Canavero S. Textbook of therapeutic cortical stimulation. *Nova Science*. 2009:249-272.
- [17] Edwardson MA, Lucas TH, Carey JR, et al. New modalities of brain stimulation for stroke rehabilitation. *Exp Brain Res*. 2013;224(3):335-358.
- [18] Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T. Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurologic characteristics predicting a favorable response. *J Neurosurg*. 1998;89:585-591.
- [19] Brown JA, Lutsep H, Cramer SC, et al. Motor cortex stimulation for enhancement of recovery after stroke: case report. *Neurol Res*. 2003;25:815-818.
- [20] Yamamoto T, Katayama Y, Watanabe M, et al. Changes in motor function induced by chronic motor cortex stimulation in post-stroke pain patients. *Stereot Funct Neuros*. 2011;89: 381-389.
- [21] 钱盛伟, 王苏平. 脑梗死后遗症上肢瘫痪运动区硬膜外电刺激疗法的研究现状和进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2012, 27(9): 869-872.
- [22] Nouri S, Cramer SC. Anatomy and physiology predict response to motor cortex stimulation after stroke. *Neurology*. 2011;77:1076-1083.
- [23] Plow EB, Carey JR, Nudo RJ, et al. Invasive cortical stimulation to promote recovery of function after stroke: a critical appraisal. *Stroke*. 2009;40:1926-1931.
- [24] Lindenberg R, Zhu LL, Schlaug G. Combined central and peripheral stimulation to facilitate motor recovery after stroke: the effect of number of sessions on outcome. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26:479-483.
- [25] Stagg CJ, Bachtiar V, O' Shea J, et al. Cortical activation changes underlying stimulation-induced behavioural gains in chronic stroke. *Brain*. 2012;135:276-284.
- [26] Yamamoto T, Katayama Y, Watanabe M, et al. Changes in motor function induced by chronic motor cortex stimulation in post-stroke pain patients. *Stereot Funct Neuros*. 2011;89: 381-389.
- [27] Lindenberg R, Renga V, Zhu LL, et al. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology*. 2010;75:2176-2184.
- [28] Balossier A, Etard O, Descat C, et al. Epidural electrical stimulation to improve chronic poststroke aphasia: A 5-year follow-up. *Brain Stimul*. 2012;5(3):364-368.
- [29] Kim HI, Shin YI, Moon SK, et al. Unipolar and continuous cortical stimulation to enhance motor and language deficit in patients with chronic stroke: report of 2 cases. *Surg Neurol*. 2008;69:77-80.
- [30] Cherney LR, Erickson RK, Small SL. Epidural cortical stimulation as adjunctive treatment for non-fluent aphasia: preliminary findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010; 81:1014-1021.
- [31] Meehan SK, Dao E, Lindsell MA, et al. Continuous theta burst stimulation over the contralesional sensory and motor cortex enhances motor learning post-stroke. *Neurosci Lett*. 2011; 500:26-30.
- [32] Mrachacz-Kersting N, Kristensen SR, Niazi IK, et al. Precise temporal association between cortical potentials evoked by motor imagination and afference induces cortical plasticity. *J Physiol*. 2012;590:1669-1682.
- [33] Baba T, Kameda M, Yasuhara T, et al. Electrical stimulation of the cerebral cortex exerts antiapoptotic, angiogenic, and antiinflammatory effects in ischemic stroke rats through phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling pathway. *Stroke*. 2009;40:e598-e605.
- [34] Jin K, Wang X, Xie L, et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103:13198-13202.
- [35] 叶继业, 刘绍明, 徐金. 高低频硬膜外电刺激治疗创伤后脑水肿的对比研究[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2012, 11(2): 117-121.
- [36] 苗树船, 刘绍明, 郑刚, 等. 硬膜外皮质电刺激治疗急性颅脑损伤的初步实验研究[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 23(9): 4464-4466.
- [37] Zhou Q, Zhang Q, Zhao X, et al. Cortical electrical stimulation alone enhances functional recovery and dendritic structures after focal cerebral ischemia in rats. *Brain Res*. 2010;1311: 148-157.
- [38] Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain*. 2002;125:773-788.
- [39] Celnik P, Paik NJ, Vandermeeren Y, et al. Effects of combined peripheral nerve stimulation and brain polarization on performance of a motor sequence task after chronic stroke. *Stroke*. 2009;40:1764-1771.
- [40] Hesse S, Waldner A, Mehrholz J, et al. Combined transcranial direct current stimulation and robot-assisted arm training in subacute stroke patients: an exploratory, randomized multicenter trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011;25: 838-846.
- [41] Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, et al. Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates. *Neurol Res*. 2003;25:801-810.
- [42] Strens LH, Fogelson N, Shanahan P, et al. The ipsilateral human motor cortex can functionally compensate for acute contralateral motor cortex dysfunction. *Curr Biol*. 2003;13: 1201-1205.