

脑卒中后大脑皮质功能重组康复模型的研究进展

王春方¹ 崔敬第² 孙长城¹ 于洪丽³ 张颖¹

¹天津市人民医院康复医学科,天津市康复医学研究所,天津 300121; ²天津体育学院健康与运动科学系,天津 301617; ³河北工业大学省部共建电工装备可靠性与智能化国家重点实验室,天津 300401

通信作者:张颖,13820633781@163.com

【摘要】 脑卒中后运动损伤和康复的理论机制是预测脑卒中后损伤恢复和指导康复方案制定的基础。中枢神经可塑性是脑损伤后运动康复的重要理论基础,即脑卒中后大脑通过不断建立新的神经连接和神经网络来实现皮质功能重组,对功能损伤进行修复或代偿,重建自主运动。代偿模型和竞争模型是脑卒中后大脑皮质功能重组的两个经典康复模型,近年来也有学者提出了将两者相结合的双模平衡康复理论。本文综述了脑卒中后大脑皮质功能重组的康复理论模型的研究进展,旨在为脑卒中后个体化康复方案的制定与效果预测提供依据。

【关键词】 脑卒中; 皮质功能重组; 康复模型; 双模平衡

基金项目:国家自然科学基金(82102652,81871469);天津市自然科学基金(22JCZDJC00060)

Funding: National Natural Science Foundation of China (82102652, 81871469); National Natural Science Foundation of Tianjin (22JCZDJC00060)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.03.016

脑卒中作为危害国民健康的重大疾病之一,具有发病率高、致残率高、发病人群渐趋低龄化等特点^[1]。最新的全球疾病负担(global burden of disease, GBD)研究显示,我国总体脑卒中终生发病风险为 39.9%,居全球首位,由此也带来了不断升高的致残率以及巨大的社会、经济负担^[2]。预测并减轻脑卒中后运动功能障碍水平是目前康复医学临床、运动康复研究领域亟待攻克的关键难题和前沿热点,而脑卒中损伤和康复的理论机制是预测脑卒中后损伤恢复和指导康复方案制定的基础,诸多研究也提出了,中枢神经可塑性、外周神经刺激、中枢-外周、中枢-外周-中枢等康复理论^[3]。

中枢神经可塑性是脑损伤后运动康复的重要理论基础,脑卒中后大脑通过不断建立新的神经连接和神经网络来实现皮质功能重组,对功能损伤进行修复或代偿,重建自主运动^[4]。研究表明,脑的可塑性与环境、个体差异、损伤程度、训练经验等密切相关^[5]。对于脑卒中后运动功能恢复过程中双侧半球大脑皮质功能的重组机制,很多专家学者进行了研究和验证,并提出了脑卒中中的代偿模型、竞争模型等康复理论^[5-6]。本文旨在通过综述脑卒中后大脑皮质功能重组的康复理论模型的研究进展,以期对脑卒中后个体化康复方案的制定和效果预测提供依据。

单一康复模型及其局限性

一、两种单一康复理论模型概述

基于半球间交互作用的脑卒中后神经可塑性机制主要有两种理论模型-代偿模型和竞争模型^[6-10]。20 世纪 90 年代,有研究发现,单侧脑卒中后健侧皮质的重塑现象,并推测健侧皮质的重塑对患者的功能缺损具有代偿作用^[6],由此建立了脑卒中后损伤康复的代偿模型(compensation/vicariation model)。多

项研究发现,脑卒中患者在活动患侧肢体时,其健侧半球的兴奋程度与患者的功能受损程度成正比,即患侧肢体受损越严重,健侧半球越兴奋^[7-8]。竞争模型(competition model)主要基于双侧大脑半球交互抑制(interhemispheric inhibition, IHI)理论,即正常状态下,大脑两侧半球存在着一种平衡的相互抑制关系,当一侧(患侧)大脑受损后,其兴奋性降低,对另一侧(健侧)大脑半球抑制作用也相应下降,健侧半球兴奋性反而会升高,对患侧半球的抑制作用增加,从而导致两半球间功能失衡更加严重^[9-10]。

二、单一模型的验证研究及其局限性

目前针对康复模型的研究,一方面是观察脑卒中患者半球间抑制随康复进程的变化是否符合康复模型理论,以及相关参数作为预测因子对临床预后判断的有效性;另一方面是观察基于模型制定的神经调控方案对运动损伤的临床康复效果。

有研究发现,虽然提高患侧兴奋性有利于运动康复,但是健侧半球运动皮质的兴奋性并不会随着运动功能的康复而下降^[11]。McDonnell 等^[12]的荟萃分析发现,脑卒中的神经生理效应主要局限于患侧半球,目前还没有明确的证据表明健侧半球具有超兴奋性或不平衡的半球间抑制,研究结果与大脑半球间竞争模型不一致,且无法解释代偿理论,分析原因可能是未对脑卒中患者进行分类分析。近年来的研究也发现,半球间不平衡参数对于预测患者的康复预后并没有显著意义^[13-15]。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等非侵入式脑刺激技术常用于调节大脑皮质兴奋性以促进脑卒中患者运动功能的康复。目前,神经调控方案的制定大多基于半球间竞争理论,虽然有研究肯定了其康复效果^[16],但有更多的研究质疑了基于单一康复模型制定神经调节方案的

有效性,并提出是否有其他机制可以解释神经调控技术积极或消极的运动康复效果^[17-19]。基于单一模型的神经调节方案康复效果不一致的原因除刺激参数、时间、部位等具体治疗模式影响以外,更加重要的一个因素是基于竞争模型理论的抑制健侧半球兴奋性或提升患侧半球兴奋性的康复策略可能并不适用于所有脑卒中患者^[20-22]。以上研究结果均表明了单一康复模型的局限性。

双模平衡康复模型及其研究进展

一、双模平衡康复模型概述

2014 年 Pino 团队^[20]提出了双模式平衡假说,即脑卒中患者并非遵循单一的代偿或半球间竞争模型。该研究通过整合半球间抑制和分离对于残存部分的作用提出了“结构残留 (structural reserve)”的概念,并基于此建立了双模平衡康复理论模型 (bimodal balance-recovery model),对竞争模型和代偿模型根据损伤程度进行了选择和平衡。该研究指出,脑卒中后健侧半球兴奋性增加对于脑卒中康复是适应性或负适应性的改变取决于受损半球的残存资源^[20]。以往研究也发现,脑卒中患者在发病 2~4 个月后会表现出两种神经生理重建模式,一是如果患者患侧大脑半球的兴奋性提高,其健侧的大脑半球会表现为兴奋性下降;二是如果患侧大脑半球运动诱发电位 (motor evoked potential, MEP) 消失,其健侧大脑半球会表现为兴奋性的提高,这与双模平衡假说相一致^[21]。

二、双模平衡模型的临床研究

Lin 等^[23]的研究发现,脑卒中患者大脑半球间抑制与上肢运动功能损伤量表呈非线性关系。以上肢 Fugl-Meyer (upper extremity Fugl-Meyer, UEFM) 量表评分 (评分范围 0~66 分,分值越低代表运动损伤越严重) 43 分为阈值,对于轻度损伤 (UEFM>43 分) 患者,损伤越轻则半球间抑制越弱;对于重度损伤 (UEFM<43 分) 患者,损伤越重则半球间抑制越弱。该研究还提出,两类人群在康复过程中半球间抑制也遵循不同的变化规律,即轻度运动损伤患者运动功能的恢复与半球抑制呈显著相关性,而重度运动损伤患者运动功能的恢复与半球抑制的变化无关。UEFM 43 分的阈值与通过分级聚类研究所确定的轻度到重度的损伤分级相一致^[24]。还有研究发现,重度与轻度脑卒中患者,其经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 诱发的健侧皮质运动皮质的脑电响应的表现差异明显,且响应模式与后期的恢复相关^[25]。通过对患侧半球内抑制的研究发现,轻度损伤患者表现出降低的半球内抑制,而重度损伤患者表现出增加的半球内抑制^[26]。另外,患侧肢体运动诱发电位与受损程度的相关性仅体现在轻度脑卒中患者这一亚组中也与双模平衡假说相一致^[27]。本课题组认为,上述研究都可作为双模平衡假说的证据,即轻度与重度脑卒中患者会表现出不同甚至相反的康复过程或行为。

对脑卒中患者康复预测研究发现,虽然利用 TMS 测得的皮质脊髓束功能和半球间相互作用参数无法准确预测脑卒中患者的康复结果,但是 TMS 结合脑电^[28]、核磁共振 (Magnetic Resonance Imaging, MRI)^[29] 等成像技术进行多模态联合可以达到较好的预测效果。而且,将结构残留考虑在内时,可以获得更高和更可靠的预测能力,临床评估结果结合健侧运动皮质和皮质脊髓束完整性的 TMS 和 MRI 参数,可对 80% 的脑卒中患者

两年后的恢复情况做出准确预测^[30]。

三、基于双模平衡的神经调控策略对脑卒中后运动损伤的康复效果

有研究将双模平衡模型用于指导 rTMS、tDCS 等神经调控策略的个体化定制,通过观察调控策略对运动功能的康复效果可进一步验证模型的可靠性^[11,31-34]。不同损伤程度的脑卒中患者对神经的调控干预会表现出不同的康复效果。有学者回顾以往的文献发现,将所有脑卒中患者归为一类人群,对其制定统一的 rTMS 方案以调节其大脑皮质兴奋性异常或半球间抑制异常,最终的康复效果并不理想^[31]。多中心研究显示,利用硬膜外刺激^[32]或 rTMS^[33]治疗脑卒中后对运动功能障碍程度较重的患者的疗效一般,但对运动功能障碍程度较轻的人群却有较好的疗效^[11,34]。有研究对运动受损严重的患者进行分析发现,通过 tDCS 易化健侧运动皮质兴奋性可有效地改善其运动功能^[35],且通过配对刺激模式增强健侧半球可塑性可取得更好的改善效果^[36]。Bertolucci 等^[19]的荟萃分析也发现,基于半球间竞争理论模型的非侵入式脑刺激方案仅对运动损伤程度较轻的患者有效。另外,有研究人员基于双模平衡模型制定了一套智能非侵入式脑刺激方案,证实了两类人群对健侧半球初级运动皮质的抑制和背侧前运动皮质的易化响应不同,前者对轻度损伤患者更加有效,后者对重度损伤患者更加有效^[8]。本课题组认为,以上研究进一步支持了双模平衡理论模型。

小结

综上所述,针对脑卒中后双侧大脑半球皮质功能重组机制提出的双模平衡康复模型现已得到了领域内相关研究人员的支 持,但衡量损伤残留的参数选择、对脑卒中患者分类的阈值等还需做进一步研究。另外,基于结构残留的双模平衡模型仅考虑了基础损伤这一单一因素,基础损伤可能不是影响平衡模型的唯一因素,脑卒中时间^[37-38]、病灶位置^[39]、康复任务^[40]、遗传特性^[41]等均可能对半球间平衡与康复结果的关系产生影响。对双模平衡理论的进一步验证和完善是未来脑卒中后运动康复理论研究的重要研究内容。另外,通过双模平衡模型将脑卒中后运动损伤与双侧大脑半球间平衡状态相联系,预测脑卒中个体康复结局以及指导神经调节或其他康复方案的制定,以此来促进脑卒中患者运动功能康复是未来重要的研究和应用方向。

参 考 文 献

- [1] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告 2019》概要[J].中国脑血管病杂志,2020,17(5):272-281.DOI:10.3969/j.issn.1672-5921.2020.05.008.
- [2] Feigin VL, Nguyen G, Cercy K, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016[J].NEJM,2018,379(25):2429-2437.DOI:10.1056/NEJMoa1804492.
- [3] 贾杰.多模态创新驱动,促进脑卒中后手与上肢功能康复发展——ISPRM2019 手与上肢功能康复研究专题报道[J].中华物理医学与康复杂志,2019,41(7):554-558.DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.07.019.
- [4] 吴毅,贾杰.脑卒中后康复治疗与脑可塑性[J].中华物理医学与康复杂志,2008,30(11):721-723.DOI:10.3321/j.issn.0254-1424.

- 2008.11.001.
- [5] 周士枋. 脑卒中后大脑可塑性研究及康复进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2002, 24(7): 57-59. DOI: 10.3760/j.issn:0254-1424.2002.07.023.
- [6] Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, et al. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after post-stroke hemiparesis[J]. *Stroke*, 1998, 29(1): 112-122. DOI: 10.1161/01.STR.29.1.112.
- [7] Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(36): 11926-11937. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5642-09.2010.
- [8] Sankarasubramanian V, Machado AG, Conforto AB, et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: deriving a model to tailor brain stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(6): 892-902. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.03.030.
- [9] Duque J, Hummel F, Celnik P, et al. Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke[J]. *NeuroImage*, 2005, 28(4): 940-946. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2005.06.033.
- [10] Murase N, Duque J, Mazzocchio R, et al. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2004, 55(3): 400-409. DOI: 10.1002/ana.10848.
- [11] Stinear CM, Lang CE, Zeiler S, et al. Advances and challenges in stroke rehabilitation[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(4): 348-360. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30415-6.
- [12] McDonnell MN, Stinear CM. TMS measures of motor cortex function after stroke: a meta-analysis[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10: 721-734. DOI: 10.1016/j.brs.2017.03.008.
- [13] Bakker CD, Massa M, Daffertshofer A, et al. The addition of the MEP amplitude of finger extension muscles to clinical predictors of hand function after stroke: a prospective cohort study[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2019, 37: 445-456. DOI: 10.3233/RNN-180890.
- [14] Hoonhorst MHJ, Nijland RHM, van den Berg PJS, et al. Does Transcranial magnetic stimulation have an added value to clinical assessment in predicting upper-limb function very early after severe stroke[J]? *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32: 682-690. DOI: 10.3233/RNN-180890.
- [15] Xu J, Branscheidt M, Schambra H, et al. Rethinking interhemispheric imbalance as a target for stroke neurorehabilitation[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(4): 502-513. DOI: 10.1002/ana.25452.
- [16] Kang N, Summers JJ, Cauraugh JH. Transcranial direct current stimulation facilitates motor learning post-stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87(4): 345-355. DOI: 10.1136/jnnp-2015-311242.
- [17] Elsner B, Kugler J, Mehrholz J. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for upper limb rehabilitation after stroke: future directions[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2018, 15(1): e106. DOI: 10.1186/s12984-018-0459-7.
- [18] Klomjai W, Lackmy-Valle A, Roche N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: An update[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58: 220-224. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.006.
- [19] Bertolucci F, Chisari C, Fregni F. The potential dual role of transcallosal inhibition in post-stroke motor recovery[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018; 36: 83-97. DOI: 10.3233/RNN-170778.
- [20] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(10): 597-608. DOI: 10.1038/nrneuro.2014.162.
- [21] Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, et al. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the 'affected' and 'unaffected' hemispheres in human stroke[J]. *Brain Res*, 1998, 803: 1-8. DOI: 10.1016/S0006-8993(98)00505-8.
- [22] Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(1): 56-92. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- [23] Lin YL, Potter-Baker KA, Cunningham DA, et al. Stratifying chronic stroke patients based on the influence of contralesional motor cortices: an inter-hemispheric inhibition study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131(10): 2516-2525. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.06.016.
- [24] Woytowicz EJ, Rietschel JC, Goodman RN, et al. Determining levels of upper extremity movement impairment by applying a cluster analysis to the Fugl-Meyer assessment of the upper extremity in chronic stroke[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98: 456-462. DOI: 10.1016/j.apmr.2016.06.023.
- [25] Tscherpel C, Dern S, Hensel L, et al. Brain responsivity provides an individual readout for motor recovery after stroke[J]. *Brain*, 2020, 143: 1873-1888. DOI: 10.1093/brain/awaa127.
- [26] Seo HY, Kim GW, Won YH, et al. Changes in intracortical excitability of affected and unaffected hemispheres after stroke evaluated by paired-pulse transcranial magnetic stimulation[J]. *Ann Rehabil Med*, 2018, 42: 495-501. DOI: 10.5535/arm.2018.42.4.495.
- [27] Buetefisch CM, Revill KP, Haut MW, et al. Abnormally reduced primary motor cortex output is related to impaired hand function in chronic stroke[J]. *J Neurophysiol*, 2018, 120: 1680-1694. DOI: 10.1152/jn.00715.2017.
- [28] Simis M, Doruk D, Imamura M, et al. Neurophysiologic predictors of motor function in stroke[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 34: 45-54. DOI: 10.3233/RNN-150550.
- [29] Mang CS, Borich MR, Brodie SM, et al. Diffusion imaging and transcranial magnetic stimulation assessment of transcallosal pathways in chronic stroke[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126: 1959-1971. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.12.018.
- [30] Smith MC, Ackerley SJ, Barber PA, et al. PREP2 algorithm predictions are correct at 2 years poststroke for most patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2019, 33(8): 635-642. DOI: 10.1177/1545968319860481.
- [31] Smith MC, Stinear CM. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in stroke: ready for clinical practice[J]? *J Clin Neurosci*, 2016, 31: 10-14. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.01.034.
- [32] Levy RM, Harvey RL, Kissela BM, et al. Epidural electrical stimulation for stroke rehabilitation: results of the prospective, multicenter, randomized, single-blinded everest trial[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30: 107-119. DOI: 10.1177/1545968315575613.
- [33] Harvey RL, Edwards D, Dunning K, et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke: the NICHE trial[J]. *Stroke*, 2018, 49: 2138-2146. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020607.
- [34] Nouri S, Cramer SC. Anatomy and physiology predict response to motor cortex stimulation after stroke[J]. *Neurology*, 2011, 77: 1076-1083.

DOI:10.1212/WNL.0b013e31822e1482.

- [35] McCambridge AB, Stinear JW, Byblow WD. Revisiting interhemispheric imbalance in chronic stroke; a tDCS study[J]. Clin Neurophysiol, 2018, 129:42-50. DOI:10.1016/j.clinph.2017.10.016.
- [36] Ferris JK, Neva JL, Francisco BA, et al. Bilateral motor cortex plasticity in individuals with chronic stroke, induced by paired associative stimulation[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2018, 32:671-681. DOI: 10.1177/1545968318785043
- [37] Tscherpel C, Hensel L, Lemberg K, et al. The differential roles of contralesional frontoparietal areas in cortical reorganization after stroke [J]. Brain Stimul, 2020, 13:614-624. DOI:10.1016/j.brs.2020.01.016.
- [38] Volz LJ, Vollmer M, Michely J, et al. Time-dependent functional role of the contralesional motor cortex after stroke [J]. NeuroImage Clin, 2017, 16:165-174. DOI:10.1016/j.nicl.2017.07.024.
- [39] Jeffers MS, Touvykine B, Ripley A, et al. Post-stroke impairment and recovery are predicted by task-specific regionalization of injury [J]. J Neurosci, 2020, 40(31): JN-RM-0057-20. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0057-20.2020.
- [40] Kantak S, Luchmee D. Contralesional motor cortex is causally engaged during more dexterous actions of the paretic hand after stroke-A Preliminary report [J]. Neurosci Lett, 2020, 720: e134751. DOI:10.1016/j.neulet.2020.134751.
- [41] 宋迪, 吴军发. 基因对脑卒中后神经可塑性的影响以及在精准康复中的作用 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(9):712-715. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2018.09.021.

(修回日期:2023-02-19)

(本文编辑:阮仕衡)

· 征订启事 ·

欢迎订阅《中华物理医学与康复杂志》

《中华物理医学与康复杂志》是中华医学会主办的物理医学与康复学专业的高水平学术期刊之一。本刊全面介绍本学科及相关领域领先的科研成果和新理论、新技术、新方法、新经验,以及对物理因子治疗、康复临床、疗养等有指导作用且与本学科密切相关的基础理论研究,及时反映我国物理医学与康复领域的重大进展。

本刊现设有述评、基础研究、临床研究、研究快报、个案报道、综述、讲座、继续教育、学术争鸣、外刊重要文章摘登、学会信息、康复器械与用品信息等栏目,并将依来稿情况随时作一些调整。

《中华物理医学与康复杂志》为月刊,大 16 开,内芯 96 页码,中国标准刊号:ISSN 0254-1424 CN 42-1666/R,邮发代号:38-391,每月 25 日出版;2023 年每册定价 30 元,全年 360 元整。热忱欢迎国内外物理治疗、物理医学与康复、康复医学领域以及神经内科、神经外科、骨科等相关科室的各级医务工作者踊跃订阅、投稿。

订购办法:①邮局订阅:按照邮发代号 38-391,到全国各地邮局办理订阅手续。②直接订阅:通过邮局汇款至《中华物理医学与康复杂志》编辑部订购,各类订户汇款时务请注明所需的杂志名称及年、卷、期、册数等。

编辑部地址:430100 武汉市蔡甸区中法新城同济专家社区 E 栋《中华物理医学与康复杂志》编辑部。

电话:(027)-69378391;E-mail:cjpmr@tjh.tjmu.edu.cn;杂志投稿网址:www.cjpmr.cn。

请及时关注本刊微信公众号。

