

脑损伤后精准康复治疗技术的研究进展

吴毅

复旦大学附属华山医院康复医学科, 上海 200040

通信作者: 吴毅, Email: wuyi4000@163.com

【摘要】 随着医疗技术的迅速发展, 临床诊疗模式越来越侧重于个性化、精准化、微创化。精准康复基于精准医学理念, 将先进的诊断技术、精密的治疗仪器与传统经验相结合, 通过个性化的功能诊断、康复评定、康复治疗的模式, 显著提高临床实践的精确性, 实现医疗效益最大化。经颅磁刺激、经颅直流电刺激、经颅超声和无创性脑机接口都是近年来颇受瞩目的脑损伤后康复治疗技术, 通过不同的作用机制, 安全、无痛、无创地改善脑损伤患者的神经功能。本文重点探讨上述 4 种治疗技术的作用机制、在康复医学中的应用现状和疗效分析, 展望精准康复的发展方向。

【关键词】 精准康复; 脑损伤; 无创性; 神经调控; 脑机接口

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC2001700); 上海市科学技术委员会项目资助(20412420200); 上海市临床重点专科项目资助(shslczdk02702)

Funding: National Key R&D Program of China (2018YFC2001700); Shanghai Science and Technology Innovation Action Plan (20412420200); Shanghai Municipal Key Clinical Specialty (shslczdk02702)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.11.020

在这个大数据时代, 人们以经济、高效的方式收集与人类健康相关的信息, 并将其整合为临床所需的生物信息, 帮助临床工作者更好地了解疾病的发生机制、研发新的药物、实施精准的预防和诊疗^[1]。随着医疗技术的迅速发展, 临床诊疗模式越来越侧重于个性化、精准化、微创化, 一种以个人为中心、了解个体化差异、促进个性化健康的方法——精准医学 (precision medicine initiative, PMI) 应运而生。

精准康复的概念和意义

精准康复基于精准医学的理念, 由康复评定、功能诊断和康复治疗等多个层面构成, 包括运用多种客观、定量、精准的检测方法, 更好地进行疾病描述和损伤定位、尽早发现和监测病情变化、予以有效的治疗和疾病管理等, 通过个性化诊疗降低功能障碍的严重程度、改善长期健康状况、增加患者的幸福感。相较于传统康复理念, 精准康复体系将先进的诊断技术、精密的治疗仪器与传统经验相结合, 显著提高了临床实践的精确性, 实现医疗效益最大化。

得益于功能性磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、磁共振弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI)、弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI)、脑电图 (electroencephalogram, EEG)、功能性近红外光谱 (functional near-infrared spectroscopy, fNIRS) 等神经影像学 and 电生理学检测技术的快速发展与广泛应用, 康复临床工作者可以通过这些无创性脑功能检测技术对脑损伤患者的损伤部位和损伤程度进行精准评定, 为制订康复治疗方案和进行疗效评估提供可靠依据。

精准康复治疗技术的应用进展

在精准康复治疗方面, 经颅磁刺激、经颅直流电刺激和经

颅超声是近年来颇受瞩目的新兴技术, 通过电、磁、超声等物理刺激, 安全、无创地调节大脑神经元的兴奋性, 产生长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 或长时程抑制 (long-term depression, LTD) 作用, 增强或减弱突触传递, 从而改善脑损伤患者的神经功能。脑机接口技术通过对人脑特定的生物信号进行采集和分析, 在人脑与计算机或其他电子设备之间建立交流和控制通道^[2], 以促进脑损伤患者脑功能重组, 从而达到神经康复治疗的目的。

一、重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 技术通过 LTP/LTD 样作用调节 γ -氨基丁酸 (gamma-amino butyric acid, GABA) 能受体的活性和突触传递, 不仅能对靶区皮质产生相对的局灶性调节, 还可对与刺激区有网络连接的其他脑区产生范围更广的弥散性调控。作为一种相对较新的康复治疗方法, rTMS 在近 20 年被广泛应用于帕金森病、脑卒中、颅脑损伤、意识障碍、阿尔茨海默病等多种神经系统疾病的功能障碍的康复治疗中。rTMS 根据刺激频率可分为对皮质兴奋性产生抑制作用的低频 (≤ 1 Hz) 刺激模式和提高皮质兴奋性的高频 (≥ 5 Hz) 刺激模式。

Xu 等^[3]综合分析了 1999 年至 2019 年针对脑卒中患者的 rTMS 研究, 普遍认为 rTMS 对皮质下脑卒中患者的运动功能恢复有积极作用。此外, 低频 rTMS 是脑卒中后非流利性失语患者语言功能恢复的潜在治疗方法之一。对于患侧大脑病损严重的脑损伤患者, 研究者基于半球间抑制理论提出了针对未受损半球的 rTMS 治疗方案。研究认为, 对脑卒中患者予以未受损半球低频 rTMS 刺激可能比患侧半球的高频 rTMS 更为有利。未受损半球低频抑制性 rTMS 可以对卒中后运动障碍、失语和吞咽障碍的患者产生有益的治疗作用, 且长期随访表现出相对持久的作用效应^[4]。此外, Huang 等^[5]的一项大型临床研究提

出了一种新型 rTMS 刺激模式——间歇性爆发性 θ 波刺激 (intermittent theta burst stimulation, iTBS) 的应用潜力, 结果表明 iTBS 在抑郁症的治疗有效率和安全性方面与 10 Hz rTMS 没有显著区别^[6]。

将 rTMS 与脑成像技术相结合, 可以对 rTMS 的治疗效果进行精准评估, 并有助于研究者进一步剖析不同脑区之间的解剖学和功能性连接作用。Kim 等^[7]通过弥散张量纤维束成像 (diffusion tensor tractography, DTT) 评估 rTMS 对脑卒中运动功能障碍患者恢复的疗效, 发现脑卒中发病 6 个月内接受高频 (10 Hz) rTMS 患者的运动功能与基线相比显著改善, 但在放射冠梗死伴皮质脊髓束传导中断的患者中, 高频 rTMS 对运动恢复可能缺乏有效作用。目前的 rTMS 研究尚存在样本量小、重复性低等局限性, 因此需要多中心、大样本量的临床试验以进一步验证 rTMS 的有效性。Harvey 等^[8]在 12 家美国门诊康复中心进行了一项 1157 名脑卒中患者的大型随机对照试验, 在大脑导航治疗系统 (navigated brain therapy, NBT) 的精准 MRI 导航定位下, 以低频 (1 Hz) rTMS 刺激未受损半球的运动皮质区, 67% 的患者上肢 Fugl-Meyer 评分改善 ≥ 5 分。虽然该研究中 rTMS 组与假线圈组的运动功能改善程度并未显示出明显差异, 但这并不意味着 rTMS 在改善脑卒中预后方面没有作用, 可能是由于该研究使用的假线圈对靶皮质区产生了侧向刺激。针对患者的损伤部位和严重程度制订个性化的精准 rTMS 治疗方案, 可能会取得预期疗效。

rTMS 罕见诱发癫痫发作, 患者普遍对 rTMS 的耐受性良好, 常见不良反应为头痛、感觉异常和手部疼痛, 且均为一过性, 在不良反应出现后 24 h 内可获得改善, 证实了 rTMS 的安全性^[9]。

二、经颅直流电刺激

经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS) 也是近年来临床应用较广的无创性脑刺激技术, 通过外部施加于大脑的低强度电流影响离子通道活性, 进而改变神经元的静息膜电位, 诱发超极化或去极化, 从而改变持续的放电模式, 对皮质兴奋性进行调控。tDCS 的刺激后效应很大程度上取决于电流方向、刺激强度和持续时间, 一般认为阳极 tDCS 有提高皮质兴奋性的作用, 而阴极 tDCS 则会产生抑制效应。

tDCS 可用于脑卒中后运动功能障碍、偏侧忽略、失语症等多种功能障碍的治疗, 其有效性已得到证实。Pruski 等^[10]通过荟萃分析发现, 阴极 tDCS 刺激未受损半球, 对脑卒中患者的运动功能有显著的促进作用, 尤其是在脑卒中早期, 能够显著提高患者偏瘫肢体的运动功能和日常生活能力评分。Manji 等^[11]探究了减重跑步机训练和 tDCS 联合治疗对脑卒中患者步态功能的影响, 结果显示, 阳极为 Cz 前端、阴极为枕骨隆突的 tDCS 显著改善了脑卒中患者的步行速度和应用步行能力, 在平衡功能和步态训练康复中具有积极意义。Stahl 等^[12]针对脑卒中后失语症患者设计了一项随机对照试验, 对 26 名慢性脑卒中患者应用了强化语言训练联合左侧初级运动皮质阳极 tDCS 治疗, 研究结果表明, 实验组在 6 个月的随访中表现出命名能力、替代沟通能力和日常生活能力显著改善, 语言功能进步程度明显高于假 tDCS 对照组, 提示 tDCS 对慢性脑卒中后失语症具有较好的治疗协同效应和稳定的长期获益。

神经影像学 and 电生理学等评定方法也被运用到 tDCS 的疗

效评估中。Lin 等^[13]通过 EEG 和 fMRI 对微小意识状态 (minimally conscious state, MCS) 患者的脑功能进行分析, 发现对 MCS 患者双侧顶叶予以 1.5 mA 阳极 tDCS 治疗 2 周后, 患者的意识状态临床评分改善, 双侧顶叶的激活呈正常化趋势, 表明阳极 tDCS 对 MCS 患者具有潜在的治疗作用, 且疗效优于 5 Hz 高频 rTMS。然而, tDCS 由于电流聚焦不佳而无法对刺激区域进行精确定位, 导致其疗效一致性在一定程度上受到影响。此外, 由于大脑通过功能网络相互连接, 即使是针对单个脑区的电刺激也可能会受到其他相关脑区和网络交互作用的影响。有研究者对高清多电极阵列 tDCS 进行了探讨, 认为其更有利于刺激区域的精准定位及对刺激靶皮质和相关皮质区域间兴奋性平衡的调节^[14]。

三、经颅超声刺激

作为一种新兴的无创性脑刺激技术, 经颅超声 (transcranial-ultrasound, TUS) 能高度聚焦和精准靶向刺激人类大脑。TUS 神经调控作用的机制可能是超声的机械力影响离子通道的活性, 促使神经细胞的膜电位发生改变, 随之下调抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的水平, 诱导神经营养因子的增加^[15]。

经颅聚焦超声刺激 (transcranial focused ultrasound stimulation, tFUS) 是低强度 TUS 技术的一种, 主要通过微泡振荡增强神经元兴奋性。Cui 等^[16]对小鼠的运动皮质施加 0.12 MPa 的 tFUS 刺激, 以免疫荧光法测定超声刺激区域神经元的激活程度, 结果表明 tFUS 能够上调神经元兴奋性标志物 c-fos 的表达, 小鼠对运动反应的成功率显著提高, 且血脑屏障的完整性未受到损害, 验证了低强度 tFUS 的安全性。Darrow 等^[17]将 tFUS 应用于大鼠的丘脑腹后外侧核, 证实低强度 tFUS 的神经调控作用是可逆的, 具有空间和强度依赖性的特点, 与占空比、峰值压力或调制频率无关。

与 tFUS 的作用原理不同, 经颅超声脉冲刺激 (pulsed transcranial ultrasound stimulation, pTUS) 基于单个超短超声脉冲以 200~300 ms 的刺激间隔进行重复刺激, 从而调节神经元的兴奋性。Beisteiner 等^[15]在 MRI 精确导航下对 35 例阿尔茨海默病患者施加了 2~4 周的 pTUS 治疗, 治疗靶区为背外侧前额叶和顶叶等认知、记忆相关脑区。pTUS 治疗后患者的神经心理学评分显著改善, fMRI 显示患者的记忆网络活性上调, 且刺激的积极效应可持续 3 个月, 存在剂量依赖性神经调控作用。Beisteiner 等^[15]同时测定了健康受试者的体感诱发电位, 目的是对 pTUS 的安全性进行评价, 结果显示 pTUS 的治疗耐受性良好, 无严重副作用。

TUS 高空间分辨率的特点使其仅对特定脑区有调控作用, 而不会对其他脑区产生不必要的共刺激。TUS 的刺激范围不局限于大脑皮质, 还可实现非侵入性的大脑深部刺激。相较于高强度超声的组织消融技术, 应用于神经调控的低强度 TUS 尚处于发展阶段, 还需要更多基础和临床研究的验证。

四、脑机接口

脑机接口 (brain-computer interface, BCI) 能够捕捉运动想象和运动准备期的大脑活动变化, 并将其转化为计算机命令, 以操控通信设备、功能性电刺激 (functional electrical stimulation, FES) 或上肢机器人等其他外部设备, 通过自我调节的意志活动, 促进神经可塑性, 使大脑活动正常化。由于安全性和伦理问题, 结合 EEG、fMRI、fNIRS 等技术收集大脑信号的无创性

BCI 可能比直接植入皮质的有创性 BCI 更具有发展前景。

基于脑电信号的 BCI 是目前常用的系统,具有操作简单、成本低廉、时间分辨率高等优势。Daly 等^[18]报道了基于 EEG 的 BCI 结合 FES 可改善脑卒中后上肢运动功能障碍患者的自主伸指功能,表明 BCI 对运动恢复有一定影响。Cervera 等^[19]的荟萃分析结果也提示了 BCI 训练对改善脑卒中后上肢运动功能恢复是有效的。此外,BCI 还在改善脑卒中后痉挛、肌力和日常生活活动能力等方面表现出治疗作用^[20]。Rieke 等^[21]采用实时功能性磁共振(real-time fMRI, rt-fMRI)和实时功能性近红外光谱(real-time fNIRS, rt-fNIRS)进行神经反馈,根据脑区激活量和信号强度调节脑信号,结果显示脑卒中后中/重度运动功能障碍患者的肢体协调性和主动伸腕活动得到显著改善。相较于基于 EEG 的 BCI,rt-fMRI 和 rt-fNIRS 具有更高的空间分辨率,从神经血管的角度更加精确地反馈脑卒中患者大脑的激活信号。

与基于运动想象的 BCI 相比,基于运动尝试的 BCI 可能具有更好的疗效^[22]。BCI 建立了一种从皮质激活到外部反馈的感觉-运动闭环,这种可塑性改变可能会增强运动皮质对皮质脊髓束的投射。在运动任务期间外部设备提供的感觉输入也可以诱导神经可塑性,驱动运动皮质产生高质量的运动输出,因此结合 FES 的 BCI 可能比上肢机器人辅助训练获得更多的运动功能增益。BCI 训练虽然显示出优异的即时临床疗效,但与镜像疗法相似,BCI 对运动功能的长期影响尚不确定。BCI 训练目前没有严重不良事件报告,仅有少数受试者报告了一过性恶心、疲劳、头痛、血压升高和电极片过敏等轻微不适^[23]。

展望

脑损伤精准康复体系包括精准诊断、精准评定和精准康复 3 个方面,在临床康复工作中,首先要通过神经影像学技术对脑损伤进行精准定位和定性,分析病理生理机制,作出精准诊断;再结合神经电生理技术和康复评定量表进行精准评定,评估患者功能障碍的严重程度和预后,制订精准的康复治疗方;最后应用安全、有效、合适的康复治疗技术,提供个性化的精准康复治疗,促进特定功能的恢复,以期达到全面康复、回归社会的远期目标。不断研发功能诊断、康复评定和康复治疗技术,优化脑损伤精准康复体系,这将是未来神经康复医学的发展方向。

参 考 文 献

- [1] Beckmann JS, Lew D. Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: challenges and opportunities [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1):134. DOI: 10.1186/s13073-016-0388-7.
- [2] Wolpaw JR, Birbaumer N, Heetderks WJ, et al. Brain-computer interface technology: a review of the first international meeting [J]. *IEEE Trans Rehabil Eng*, 2000, 8(2):164-173. DOI: 10.1109/tre.2000.847807.
- [3] Xu A, Sun Y. Research hotspots and effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation [J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(1):2089-2097. DOI: 10.4103/1673-5374.282269.
- [4] Sebastianelli L, Versace V, Martignago S, et al. Low-frequency rTMS

- of the unaffected hemisphere in stroke patients: a systematic review [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(6):585-605. DOI: 10.1111/ane.12773.
- [5] Huang Y, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex [J]. *Neuron*, 2005, 45(2):201-206. DOI: 10.1016/j.neuron.2004.12.033.
- [6] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet*, 2018, 391(10131):1683-1692. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30295-2.
- [7] Kim J, Boudier-Rev  r  t M, Chang M. Can repetitive transcranial magnetic stimulation enhance motor out-comes in cerebral infarct patients [J]. *J Integr Neurosci*, 2020, 19(1):119-123. DOI: 10.31083/j.jin.2020.01.20.
- [8] Harvey RL, Dylan E, Kari D, et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(9):2138-2146. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020607.
- [9] Pink AE, Williams C, Alderman N, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) following traumatic brain injury (TBI): a scoping review [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2021, 31(3):479-505. DOI: 10.1080/09602011.2019.1706585.
- [10] Pruski A, Celnik P. The use of noninvasive brain stimulation, specifically transcranial direct current stimulation after stroke [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2019, 98(8):735-736. DOI: 10.1097/PHM.0000000000001209.
- [11] Manji A, Amimoto K, Matsuda T, et al. Effects of transcranial direct current stimulation over the supplementary motor area body weight-supported treadmill gait training in hemiparetic patients after stroke [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662:302-305. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.049.
- [12] Stahl B, Darkow R, Podewils V, et al. Transcranial direct current stimulation to enhance training effectiveness in chronic post-stroke aphasia: a randomized controlled trial protocol [J]. *Front Neurol*, 2019, 10:1089. DOI: 10.3389/fneur.2019.01089.
- [13] Lin Y, Liu T, Huang Q, et al. Electroencephalography and functional magnetic resonance imaging-guided simultaneous transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation in a patient with minimally conscious state [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13:746. DOI: 10.3389/fnins.2019.00746.
- [14] Alam M, Truong DQ, Khadka N, et al. Spatial and polarity precision of concentric high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) [J]. *Phys Med Biol*, 2016, 61(12):4506-4521. DOI: 10.1088/0031-9155/61/12/4506.
- [15] Beisteiner R, Matt E, Fan C, et al. Transcranial pulse stimulation with ultrasound in Alzheimer's disease-a new navigated focal brain therapy [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2020, 7(3):1902583. DOI: 10.1002/advs.201902583.
- [16] Cui Z, Li D, Feng Y, et al. Enhanced neuronal activity in mouse motor cortex with microbubbles' oscillations by transcranial focused ultrasound stimulation [J]. *Ultrason Sonochem*, 2019, 59:104745. DOI: 10.1016/j.ulsonch.2019.104745.
- [17] Darrow DP, O'Brien P, Richner TJ, et al. Reversible neuroinhibition by focused ultrasound is mediated by a thermal mechanism [J]. *Brain*

- Stimul, 2019, 12(6): 1439-1447. DOI: 10.1016/j.brs.2019.07.015.
- [18] Daly JJ, Cheng R, Rogers J, et al. Feasibility of a new application of noninvasive brain computer interface (BCI): a case study of training for recovery of volitional motor control after stroke[J]. J Neurol Phys Ther, 2009, 33 (4): 203-211. DOI: 10.1097/NPT.0b013e3181c1fc0b.
- [19] Cervera MA, Soekadar SR, Ushiba J, et al. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis[J]. Ann of Clin Transl Neurol, 2018, 5(5): 651-663. DOI: 10.1002/acn3.544.
- [20] Biasiucci A, Leeb R, Iturrate I, et al. Brain-actuated functional electrical stimulation elicits lasting arm motor recovery after stroke[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 2421. DOI: 10.1038/s41467-018-04673-z.
- [21] Rieke JD, Matarasso AK, Yusufali MM, et al. Development of a combined, sequential real-time fMRI and fNIRS neurofeedback system to enhance motor learning after stroke[J]. J Neurosci Meth, 2020, 341: 108719. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2020.108719.
- [22] Bai Z, Fong K, Zhang J, et al. Immediate and long-term effects of BCI-based rehabilitation of the upper ex-tremity after stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. J Neuroeng Rehabil, 2020, 17(1): 57. DOI: 10.1186/s12984-020-00686-2.
- [23] Frolov AA, Mokienko O, Lyukmanov R, et al. Post-stroke rehabilitation training with a motor-imagery-based brain-computer interface (BCI)-controlled hand exoskeleton: a randomized controlled multicenter trial[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 400. DOI: 10.3389/fnins.2017.00400.
- (修回日期: 2021-09-29)
(本文编辑: 凌琛)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对参考文献的有关要求

执行 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标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用。日文汉字请按日文规定书写, 勿与我国汉字及简化字混淆。同一文献作者不超过 3 人全部著录; 超过 3 人只著录前 3 人, 后依文种加表示“等”。作者姓名一律姓氏在前、名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点; 不同作者姓名之间用“,” 隔开, 不用“和”、“and”等连词。题名后请标注文献类型标志。文献类型标志代码参照 GB 3469-1983《文献类型与文献载体代码》, 如参考文献类型为杂志, 请于参考文献末尾标注 DOI 号。中文期刊用全名。示例如下。

- [1] 陈登原. 国史旧闻[M]. 北京: 中华书局, 2000: 29.
- [2] 胡永善. 运动功能评定//王茂斌. 康复医学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 67-78.
- [3] 刘欣, 申阳, 洪葵, 等. 心脏性猝死风险的遗传检测管理[J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43(9): 760-764. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2015.09.003.
- [4] Mahowald ML, Krug HE, Singh JA, et al. Intra-articular Botulinum Toxin Type A: a new approach to treat arthritis joint pain[J]. Toxicon, 2009, 54(5): 658-667. DOI: 10.1016/j.toxicon.2009.03.028.
- [5] 余建斌. 我们的科技一直在追赶: 访中国工程院院长周济[N/OL]. 人民日报, 2013-01-12(2). [2013-03-20]. http://paper.people.com.cn/rmrb/html/2013-01/12/nw.D110000renmrb_20130112_5-02.htm.