

·综述·

神经磁调控技术在脊髓损伤康复中的应用与机制探讨*

郑 娅¹ 毛也然¹ 许东升^{1,2,3}

随着医学生物学和医学工程技术的进步,近二十年来神经调控在医学领域取得了突飞猛进的发展,为很多疾病的治疗带来了颠覆性的改变^[1],对功能神经外科产生了深远而持久的影响。神经调控技术目前应用最为广泛的是无创性电、磁刺激,例如经颅磁刺激,它通过应用于皮层水平,激活人体中枢和外周神经系统,目前已应用于临床和科研上的诊断和治疗。电、磁刺激技术的机制已经被证实涉及神经可塑性或神经环路重建、神经元的激活和神经传导、神经系统微环境的调节和基因调控^[2-3]。但这些本是康复医学中物理因子疗法的神经调控技术,如何影响神经修复与再生,以及神经网络的重建,进而促进脊髓损伤患者运动功能的康复,相关研究众多。本文就神经调控技术及其在脊髓损伤上的应用与对神经再生与神经环路重建的机制进行综述。

1 神经调控技术的概况

神经调控技术从广义上讲,在神经科学层面,是一种利用电或化学手段,通过改变神经系统功能状态而获得治疗效果的干预方式^[4],是通过植入或非植入性设备,利用电或化学等方式,通过影响神经系统中的信号传递,兴奋、抑制或者调节神经元及神经网络活动等方式^[5],最终产生治疗效果的方法。神经调控技术包括有创的和无创的,有创的神经调控包括脑深部电刺激、脊髓电刺激、迷走神经刺激、背根神经节刺激、药物泵^[6]等。其中,药物泵是一种通过可植入性装置,利用缓释技术,向神经系统注射药物以达到治疗目的,提供针对靶向目标的精准治疗方式。目前,脑深部电刺激已安全地应用于临床,并在脑功能神经系统疾病的治疗方面取得了新的进展。无创的神经调控包括外周神经刺激、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅超声刺激等。其中,诸如TMS和tDCS等非植入性无创技术,在诸多神经精神疾病方面,获得了可喜的疗效^[7-9]。目前,神经调控技术已经用于全身多个系统疾病的治疗,包括:抑郁症、疼痛、癫痫、帕金森病、阿尔茨海默病、特发性震颤、泌尿系统疾病、心脏疾病、糖尿病、肥胖症等。

2 神经磁调控技术在脊髓损伤康复中的应用

随着医学科学技术的发展与进步,神经调控治疗已逐步应用于更广阔的领域,如脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的康复。Nature 2016年报道,通过皮质内微电极刺激器来解码神经元活动,控制脊髓损伤受试者前臂肌肉的激活,进而完成与日常生活相关的功能任务^[10];2018年报道,一种特殊设计的电刺激技术让SCI患者站了起来,使患有这一极难治疗的重大神经系统疾病患者看到了曙光^[11]。在神经调控技术中,经颅直流电刺激和经颅磁刺激作为新兴的无创性脑功能刺激和检测技术,是两种目前被广泛接受的对中枢神经系统神经刺激和神经调控手段。本文主要介绍经颅磁刺激在SCI康复中的应用及机制。

TMS是首先由Barker等于1985年创立的一种皮层刺激方法,其原理是利用交变电磁场作用于大脑皮层形成感应电流,刺激相应的神经元,从而改变皮层兴奋性^[12],影响神经系统中的信号传递,兴奋、抑制或者调节神经元及神经网络活动等方式,最终产生治疗作用。近年来,越来越多的研究者开始尝试将TMS应用于SCI的临床评估和康复治疗。

2.1 刺激模式

2004年Belci首次在SCI患者中应用重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 10Hz,对4例颈部不完全性SCI患者在上肢左侧运动区采用环形线圈治疗5d,结果发现治疗期间皮质抑制减少,皮肤对电刺激的感知阈值、美国脊柱损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)制定的脊髓损伤运动和感觉功能临床评分以及完成钉板的时间均得到改善,并且治疗效果在3周的随访期能够一直维持^[13]。2005年,Huang等^[14]在Neuron上发表了rTMS的3种θ爆发式刺激(theta burst stimulation, TBS),分为连续TBS(continuous theta burst stimulation, cTBS),间歇TBS(intermittent theta burst stimulation, iTBS)和中间TBS(intermediate theta burst stimulation, mTBS)三种刺激模式。通过改变TBS的刺激时间和间歇时间,可实现低强度、短时间内改变大脑皮质的兴奋性和可塑性,有明显的双向神经功能调节作用。2011年Kuppuswamy等^[15]使

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.12.017

*基金项目:国家自然科学基金项目(81772453, 81974358)

1 同济大学附属同济医院康复医学中心,上海,200065; 2 同济大学附属同济医院脊柱外科脊柱神经康复部; 3 通讯作者
作者简介:郑娅,女,博士研究生; 收稿日期:2019-08-09

用5Hz rTMS为9名SCI受试者连续治疗5天,与治疗前相比,治疗后上肢动作研究测试量表评分增加,且在治疗后1h最明显,但在72h和120h没有持续。Gomes-Osman和Field-Fote^[16]将10Hz rTMS结合手功能训练,应用于不完全颈髓损伤患者支配手的运动皮层上,使上肢运动功能与假刺激组相比发生明显改善。2012年Bunday和Perez^[17]针对SCI患者的手功能,应用基于尖峰时间依赖可塑性(spike timing dependent plasticity, STDP)的方案,即运动皮层100对脉冲磁刺激以及周围神经电刺激在皮质脊髓束-脊髓前角运动神经元突触的同步配对刺激,不仅增加手指的肌力,改善9孔钉试验的手动灵巧度,而且电生理信号也产生改变。2016年Shulga等^[18]对2例慢性不完全SCI患者应用TMS与周围神经电刺激在大脑皮层运动神经元突触的配对关联刺激(paired associative stimulation, PAS),配合康复治疗,发现截瘫患者的下肢功能得到改善,而四肢瘫痪患者的抓握能力有所恢复。Alexeeva和Calancie^[19]将四联脉冲刺激(quadrupulse stimulation, QPS)运用于3例SCI患者的运动皮层,经过为期5天的干预,患者的步行速度有所提高,提示运动功能得到改善,同时伴有皮层兴奋性增加以及脊髓兴奋性降低,且在QPS干预后配合康复锻炼,效果更加明显。2017年Long等^[20]采用I波方案(以1.5ms的脉冲间隔,进行180对重复成对刺激)模拟皮质脊髓神经元间接I波的节律性,研究其对运动皮层手功能的影响,发现刺激后运动诱发电位(motor-evoked potential, MEP)增大,皮质内抑制减少,F波幅值和持续性增加,但对照组未产生明显变化。由此可见,随着TMS技术的不断发展与临床研究的不断深入,磁刺激的靶点越来越趋向精准,由最初的针对某一肢体的运动区刺激到如今的针对某块肌肉、某个突触。近年来,TMS导航机器人的出现也让精准不再遥不可及。在治疗时,精确定位线圈对应大脑脑区位置,结合全自动机械臂全程追踪线圈位置,保证线圈不会随着患者的头部移动而偏离线圈刺激靶点,确保治疗的有效性。此外,不同的刺激模式有不同的康复目的,医生应在对患者充分评估的前提下,制定相应的刺激方案,并在治疗过程中实时动态跟踪并调整方案,尽可能实现在康复进程中治疗效果的最大化。值得注意的是,单纯依靠TMS达到长期的有效性是有一定限度的,需要在TMS激活皮层的基础上,在有限的激活期内通过功能性康复训练,最大化激发神经可塑性,诱导神经环路的功能重组。

2.2 刺激参数

磁刺激对细胞产生的影响不是由单个因素引起的,而是与刺激参数(例如,磁场类型、强度、频率、位置、幅度、持续时间等)和受刺激细胞所处的功能状态有关。单脉冲电流可以激活神经元动作电位,足够强的TMS脉冲可以在刺激运动皮层时靶向诱导某些肌肉收缩或引发MEP^[21]。此外,在正常

情况下,TMS的重复脉冲刺激(rTMS)可以改变神经元的兴奋性以及神经元功能和神经行为^[22],即使停止刺激,其效果仍可以持续数小时。使用不同的刺激频率、模式和位置的rTMS和PAS方案^[23-25],超出刺激时间,神经活动仍可以持续增强或抑制。在TMS研究中,皮层兴奋性引起了研究者的注意,因为它的变化代表皮层可塑性发生改变,预示着较好的预后转归。rTMS在长时程增强(long term potential, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)效应中对突触可塑性产生影响,涉及调节N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid, AMPA)受体系统的活性^[26],并基于刺激频率,兴奋(>5Hz)或抑制(>1Hz或<5Hz)皮层区域^[27-29]。向艳平等^[30]研究发现,高频rTMS可促进不完全性脊髓损伤大鼠运动功能恢复,以10Hz频率为佳。Ljubisavljevic等研究结果表明,在间歇性 θ -爆发刺激(intermittent TBS, iTBS)2周后,与炎症、神经保护、神经传递、血管生成、损伤修复、结构重建和神经元可塑性相关的52个基因的表达显著增加,但在1或5 Hz rTMS和持续性 θ -爆发刺激(continuous TBS, cTBS)后没有变化^[31],表明刺激频率和/或刺激类型可能是刺激效果的影响因素。

2.3 基因多态性

即使应用相同的刺激方案,患者产生的效果千差万别。有趣的是,研究者们已经观察到基因多态性可能是导致神经调控治疗效果差异性的原因之一。特别的是,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF) Val66Met多态性,正常人群中位于密码子66位的缬氨酸(valine, Val)被甲硫氨酸(methionine, Met)取代,据报道可影响脊髓可塑性^[32],并与I α -运动神经元连接、神经元响应和运动皮层可塑性的差异有关^[33-34]。Kleim等研究发现,尽管采用相同的由手指敲击和握握任务组成的训练,BDNF基因多态性对皮质脊髓系统功能的影响存在差异。在反映TMS强度与MEP波幅关系的输入-输出曲线上,具有Val66Val基因型的个体在TMS所有强度中,MEP幅度均发生增长。相反,携带一个或两个Met等位基因的个体在训练后倾向于表现出MEP振幅相对降低,尤其是在低刺激强度下^[35]。类似的是,Chang WH等^[36]发现在Met/Met组中,超阈值(120%MT)的TMS引起的非优势手的MEP波幅显著低于Val/Val组、Val/Met组,手指连续运动任务中的运动准确性和反应时间在各组之间没有显著差异。这些结果表明,Met/Met BDNF纯合子状态影响皮质脊髓兴奋性,在使用脑刺激的运动系统功能研究中应加以调节。

在BDNF Val66Met基因多态性是否影响某些运动环路对TMS的敏感性上,Cheeran等研究结果显示,与Val66Val

个体相比,在iTBS/cTBS、PAS、“稳态”可塑性(M1的10min tDCS早于同一M1的1Hz rTMS)三种方案中Met等位基因携带者的应答均存在显著差异, Met等位基因携带者体内长期可塑性降低或缺失。这说明BDNF基因的多态性影响突触发生LTP/LTD的敏感性^[37]。Fritsch等^[38]的研究表明, BDNF在小鼠皮层切片中产生tDCS诱导的突触可塑性中具有重要作用。在Lamy等^[32]的研究中,在经皮脊髓直流电刺激后至少15min期间,在Val/Val个体中阳极诱导了H-反射招募曲线的显著向左移位,但在Met等位基因载体中没有。这些研究结果表明, BDNF Val66Met基因型可能在脊髓和脊髓损伤恢复过程的突触可塑性方面发挥重要作用,并可能导致对脊髓损伤或疾病自然反应的差异。

3 神经磁调控技术对脊髓损伤神经再生与神经环路重建的作用机制

脊髓损伤属于运动系统重大疾病之一,造成中枢神经系统极为严重的损伤,在全球呈现较高发生率、高致残率、高耗费和低龄化的“三高一低”局面,迄今为止仍是一个世界医学难题。虽然近年来内源性神经干细胞研究领域有所突破,干细胞移植的基础研究已取得重要进展^[39-40],但内源性或移植干细胞的特异性作用和重建神经环路功能有待于动物实验和临床验证。目前,急性脊髓损伤主要采用外科修复、神经营养、高压氧治疗以及康复干预等临床综合治疗,但致残率仍高,其主要原因在于损伤后有效的神经再生和神经环路重建没有得到根本解决。并且,随着损伤区瘢痕的形成,临床症状多向慢性稳定期转归^[41]。因此,功能康复多依赖于损伤神经的缓慢修复和有限功能重建。

根据受损的节段和严重程度,通常将脊髓损伤分为完全性和不完全性损伤。然而,脊髓损伤并不意味着脊髓运动神经元残端的病变区域一定没有下降的神经支配。临床上,约75%诊断为完全性脊髓损伤的患者,早期尸检分析显示中枢神经系统组织在脊髓损伤区域仍有跨区域连接性。对脊髓损伤中心的组织学分析,约62%的标本显示中枢神经有实质的连续性。现在有数据支持一个观点:大量临床上完全性脊髓损伤的患者其实是不完全性损伤,因为位于损伤水平以下的运动神经元仍能从肌电图测出肌肉主动信号。大约42%的脊髓损伤患者被认为完全性损伤,在损伤区域以下丧失全部运动和感觉功能。然而,据报道只有14.3%的SCI被认为是解剖上完全性损伤,而其余的均被认为是功能性障碍,在某种程度上可以利用残留的神经纤维,通过适当的干预建立一些连接或者环路^[42]。最重要的是,在脊髓损伤后的1—5年,约2.1%完全性SCI(ASIA A/B级)可以进展至不完全性SCI。因此,如何利用SCI患者的神经可塑性,将残余的神经纤维激活、建立连接,并增加连接中的传输是恢复脊髓

损伤运动功能的有效途径^[20]。

3.1 突触可塑性

TMS在大脑皮层中产生感应电流并作用于上运动神经元,人工诱导动作电位沿下行传导束中传导,通过反复刺激的累积效应促进轴浆运输,从而促进新陈代谢和生长,并刺激神经可塑性,从而产生代偿机制^[43]。一项研究发现,暴露于极低频电磁场(extremely low frequency electric and magnetic fields, ELF-EMF)可以通过增加一种短期可塑性——强直后增强(posttetanic potential, PTP)的幅度来增强突触传递。这是因为ELF-EMF可以增强突触前神经末梢的电压门控钙通道的表达,主要是P/Q亚型,并促进钙内流、囊泡吞咽和突触可塑性的增加^[44]。内吞作用的加速可以增加突触强度,并进一步调节神经元发育、轴突分支和细化。PTP还可以增强神经元之间的连接,这可以进一步支持神经环路重建^[45]。这些发现揭示了磁场在突触传递和中枢神经系统可塑性中的重要调节作用。

当rTMS作用于两个大脑区域或TMS的成对脉冲刺激在特定的时间内通过外周感觉刺激作用到感觉皮层时^[46],能够诱导尖峰时间依赖可塑性(spike timing-dependent plasticity, STDP),用于评估神经可塑性^[47]。在2009年, Taylor和Martin是第一个在对照研究受试者中证实了在脊髓突触前和突触后存在与突触强度相关的STDP样变化^[48]。作者发现,当作用于M1区域的TMS引发的神经冲动到达控制肱二头肌的脊髓前角运动神经元的突触前膜,比通过对周围神经的最大电刺激诱导的逆向冲动激活突触后膜早1—2ms,运动诱发电位(corticomedullary motor-evoked potentials, CMEP)的波幅增加。另一方面,当突触前去极化滞后于突触后时, CMEP波幅减小。结果表明, CMEPs的存在可以反映脊髓的可塑性,如皮质脊髓束的神经传递和脊髓运动神经元的兴奋性^[49]。可以想象,脊髓环路等其他中枢神经系统(central nervous system, CNS)结构也可以通过重复刺激进行调节。已有报道初步证实了磁/电神经调控对脊髓神经功能障碍有效^[50],发现磁和电刺激作为有效的神经调控技术可以避免脊髓损伤后的神经元失功能,因为它们可通过增强适当的信号输入来帮助训练脊髓中间神经元环路^[51-52]。此外,已证实无创电磁场(electric and magnetic fields, EMF)在完整椎骨上刺激可作为脊髓环路重建的有效方法。特别是,当体外脉冲电磁场(pulsed electric and magnetic fields, PEMF)频率<100Hz和场强<5mT时,脊髓神经元和背根神经节的神经突向外生长,可以促进体内神经组织的生长和再生^[53]。近年来,大量研究发现,受损脊髓的TMS和局部磁刺激可能通过刺激中央模式发生器(central pattern generators, CPG)诱导神经环路的功能重组并促进神经系统的重塑^[54]。CPG可以帮助加强该区域与其他结构之间的有效连接,甚至可以调节

受刺激区域的功能,建立有助于运动功能恢复的功能网络^[55]。

3.2 皮质脊髓束可塑性

对于脊髓损伤,运动功能恢复依赖于受累的多下行运动通路,如皮质脊髓束。因大多数情况都是不完全性损伤,促进运动功能恢复的有效方法就是提高残存的下行皮质脊髓束的有效连接。无论从临床,还是科研,都已证实皮质脊髓束是脊髓损伤主要的康复目标。而有效的运动输出取决于皮质脊髓束轴突与脊髓运动神经元之间突触连接的效能。磁刺激的治疗目标之一是增强皮质脊髓束运动功能的主动输出。对单侧皮质脊髓束损伤的动物研究中发现,通过对运动皮层的经颅电刺激可以直接激活残存的皮质脊髓束,可增加脊髓内皮质脊髓束末端的轴突生长以及脊髓失神经侧新的突触连接^[56]。而对于人类的治疗,非侵入性磁刺激可以用来增加皮质脊髓束连接的兴奋性,可能通过在失神经区域刺激轴突萌芽新生,并延伸至相应的靶细胞,形成突触联系,部分恢复对靶细胞的神经支配。

在最近的一项研究中,Christiansen 和 Perez^[57]证明了使用基于 STDP 原理的靶向 TMS 方案,可以诱导残余皮质脊髓束的可塑性,并且可以在一定程度上自发地增加慢性不完全性脊髓损伤患者的运动输出,从而增强运动功能。根据动物实验,脊髓损伤后的磁刺激可以保护脊神经组织,促进神经纤维的再生,实现受损肢体的神经再支配。应用 10Hz rTMS 治疗 8 周后,Th X-XI 片段的 SCI 大鼠的运动得到显著改善,并且与 SCI 尾部的较高密度的 5-羟色胺能纤维有关^[58]。此外,这种作用的机制也可能是由于磁刺激治疗增加受损局部脊髓组织 Nestin 的表达^[59]。TMS 可以通过积累脑内神经元的生物学效应,积累脊髓损伤后神经功能重塑的代偿机制,从而最大限度地发挥和利用残余神经功能,不仅有助于脊髓损伤后的神经再生,而且有助于增强大脑的可塑性^[60]。该研究发现,TMS 可以迅速增加大脑皮层 M1 区的兴奋性,这可能有助于运动学习和康复;它还可以通过增强功能网络内的连接,促进学习、记忆、图片命名、类比、推理和决策来增强认知能力。因此,TMS 已在临床上广泛用于神经认知功能的康复^[61]。

过去的二十年中,在 CNS 损伤的神经修复方面,神经发育和神经再生的研究取得了快速进展,但功能恢复和重建的效果仍然是一个世界性难题。潜在的原因涉及微环境、外源神经刺激和外源/内源性细胞之间的关系等。神经环路是皮层功能区域中特定神经元与脊髓中运动神经元和感觉神经元之间的纤维连接,可能充当神经元激活和功能之间的桥梁。神经环路重建是一个长期过程,不仅是神经修复和再生的关键目标,而且是神经损伤后实现功能重建的前提。目前尚不清楚所报道的 TMS 引起 CNS 兴奋性变化在多大程度上

是由皮层中突触连接的效率变化引起的,还是由脊髓水平的神经元兴奋性变化引起的。因此,有关神经磁调控对神经环路重建的具体机制还有很多未知,尚需进一步探索和临床验证。

4 神经调控技术在脊髓损伤环路重建的探索性应用:神经环路磁刺激

脊髓损伤后,局部大量神经组织丢失及广泛脱髓鞘反应可能导致下行神经短暂性离散,从而影响招募脊髓运动神经元。改善脊髓损伤运动功能的重要途径是神经环路重建,目标是实现上下行神经纤维传导束断裂后残余神经纤维的有效连接,以及浅感觉、本体感觉和植物神经等的功能重塑。神经环路重建不仅取决于局部神经再生,还取决于如何有效地激发受损区域内残存的神经纤维,最大限度地提高其利用率。在这个理论框架中,神经环路刺激不应局限于大脑皮层;因此,单个经颅皮层靶标是不够的,感觉运动环路重建需要多靶点、多模态渐进式重复干预。

基于既往的研究和临床应用进展,本团队对康复瓶颈期的不完全性脊髓损伤 ASIA C/D 级患者探索性地尝试神经环路-磁刺激(neural circuit magnetic stimulation, NC-MS)方案,其刺激模式是大脑皮层和神经根的同步/非同步刺激,在大脑皮层的 M1 区域采用 iTBS 模式,实现神经冲动沿皮质脊髓束的向下传导。在这种情况下,皮质脊髓束控制肢体远端肌肉的运动神经元,完成精细和熟练的运动。此外,皮质脊髓束前束支撑躯干和四肢近端的肌肉,完成姿势维持和粗大运动。在 iTBS 激活皮质脊髓束的有效时间内,给予神经根刺激。一方面,感觉信号可以通过脊髓丘脑束上传到丘脑,并换元传导至皮层,从而可能激活或重建皮层感觉运动环路,这一过程的有效标志是患者可能出现主观麻醉感;另一方面,信号沿着神经根传递到肢体远端的肌肉,可以观察到患者目标肌肉的收缩。此时,如果要求患者进行主动运动,可以观察到患者能够进行之前无法完成的动作。进一步,将磁刺激技术与康复训练结合,建立任务导向的多模态功能磁刺激康复模式,初步观察到下肢运动功能获得显著改善。为了实现更精准、个性化的神经调控方案,需要根据疾病的病程、症状、损伤节段、受伤程度等设定刺激的时间、位置、能量、靶点、顺序,并通过神经电生理学评估、神经成像技术和导航设备更精准地定位刺激、优化环路调控技术,实现更精准协调的功能康复。

5 小结

急性脊髓损伤的神经修复和功能重建,一直是目前临床的难点,在经过创伤外科或脊柱外科的诊断处理后,对损伤区脊髓和神经根的炎症抑制、神经保护和神经调控干预,有

助于实现康复的关键目标:缩短康复过程,提高康复效率。应该指出的是,神经调控技术方兴未艾,为疾病的治疗带来了许多新手段的同时,也存在着一些争议和亟待解决的临床问题,包括:①多数“经颅”磁刺激技术本身是否有效激活皮质脊髓的运动传导,建立自然的“感觉-皮层-运动”大环路的功能;②对脊髓损伤所涉及的脊髓前角运动功能的激活(小环路),尚需更精准的神经调控手段;③脊柱外科处理后,能否在急性期或亚急性期介入神经调控,促进康复,尚处在初期探索阶段。目前,现有的神经调控技术还是基于人为设置刺激参数的方式来进行调节,如果未来能够开发集评估、干预于一体的主动交互系统,引入深度学习等人工智能的方法,就有可能对人脑等神经系统实现更为精准有效的刺激。此外,评价神经调控这一技术最重要的标准是中远期疗效,即神经调控治疗效果能否长期维持,而神经环路重建是其中至关重要的一个指标,而且只有经过较长时间的干预,才能实现感觉-皮层-运动环路的重建,达到感觉与运动相匹配的主动康复模式。随着医学对脊髓损伤后的病理生理和神经调控机制研究得越来越深入,这就需要医生在病程的不同阶段制定不同的康复目标,并使用多模态的神经调控方案去实现和突破,为脊髓损伤患者点燃康复希望。

参考文献

- [1] Staudt MD, Herring EZ, Gao K, et al. Evolution in the treatment of psychiatric disorders: from psychosurgery to psychopharmacology to neuromodulation[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 108.
- [2] Cantone M, Bramanti A, Lanza G, et al. Cortical plasticity in depression: a neurochemical perspective from transcranial magnetic stimulation[J]. *Asn Neuro*, 2017, 9(3): 175909141771151.
- [3] Feng G, Xiaohua H, Jinghui Z, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation promotes neural stem cell proliferation via the regulation of MiR-25 in a rat model of focal cerebral ischemia[J]. *Plos One*, 2014, 9(10): e109267.
- [4] De Ridder D, Perera S, Vanneste S. State of the art: Novel applications for cortical stimulation[J]. *Neuromodulation*, 2017, 20(3): 206—214.
- [5] Blackmore J, Shrivastava S, Sallet J, et al. Ultrasound neuromodulation: a review of results, mechanisms and safety [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(7): 1509—1536
- [6] Jain S, Malinowski M, Chopra P, et al. Intrathecal drug delivery for pain management: recent advances and future developments[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2019, 16(8): 815—822.
- [7] Wessel MJ, Hummel FC. Non-invasive cerebellar stimulation: a promising approach for stroke recovery?[J]. *Cerebellum*, 2018, 17(3): 359—371.
- [8] Concerto C, Lanza G, Cantone M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with drug-resistant major depression: A six-month clinical follow-up study[J]. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2015, 19(4): 252—258.
- [9] Lanza G, Cantone M, Arico D, et al. Clinical and electrophysiological impact of repetitive low-frequency transcranial magnetic stimulation on the sensory-motor network in patients with restless legs syndrome[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756286418759973.
- [10] Bouton CE, Shaikhouni A, Annetta NV, et al. Restoring cortical control of functional movement in a human with quadriplegia[J]. *Nature*, 2016, 533(7602): 247—250.
- [11] Wagner FB, Mignardot JB, Le Goff-Mignardot CG, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury[J]. *Nature*, 2018, 563(7729): 65—71.
- [12] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 1(8437): 1106—1107.
- [13] Belci M, Catley M, Husain M, et al. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients[J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(7): 417—419.
- [14] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201—206.
- [15] Kuppuswamy A, Balasubramaniam AV, Maksimovic R, et al. Action of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(12): 2452—2461.
- [16] Gomes-Osman J, Field-Fote EC. Improvements in hand function in adults with chronic tetraplegia following a multi-day 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation intervention combined with repetitive task practice[J]. *J Neurol Phys Ther*, 2015, 39(1): 23—30.
- [17] Bunday KL, Perez MA. Motor recovery after spinal cord injury enhanced by strengthening corticospinal synaptic transmission[J]. *Curr Biol*, 2012, 22(24): 2355—2361.
- [18] Shulga A, Lioumis P, Zubareva A, et al. Long-term paired associative stimulation can restore voluntary control over paralyzed muscles in incomplete chronic spinal cord injury patients[J]. *Spinal Cord Ser Cases*, 2016, 2: 16016.
- [19] Alexeeva N, Calancie B. Efficacy of QuadroPulse rTMS for improving motor function after spinal cord injury: Three case studies[J]. *J Spinal Cord Med*, 2016, 39(1): 50—57.
- [20] Long J, Federico P, Perez MA. A novel cortical target to enhance hand motor output in humans with spinal cord injury[J]. *Brain*, 2017, 140(6): 1619—1632.
- [21] Kremer KL, Smith AE, Sandeman L, et al. Transcranial Magnetic Stimulation of Human Adult Stem Cells in the Mammalian Brain[J]. *Front Neural Circuits*, 2016, 10: 17.
- [22] Wagner T, Rushmore J, Eden U, et al. Biophysical foundations underlying TMS: Setting the stage for an effective

- use of neurostimulation in the cognitive neurosciences[J]. *Cortex*, 2009, 45(9): 1025—1034.
- [23] Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex[J]. *Brain*, 1994, 117 (Pt 4): 847—858.
- [24] Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression[J]. *Lancet*, 1996, 348 (9022): 233.
- [25] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation[J]. *Neurology*, 1997, 48(5): 1398—403.
- [26] Fitzgerald PB, Benitez J, Oxley T, et al. A study of the effects of lorazepam and dextromethorphan on the response to cortical 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Neuroreport*, 2005, 16(13): 1525—1528.
- [27] Rusovan A, Kanje M, Mild KH. The stimulatory effect of magnetic-fields on regeneration of the rat sciatic-nerve is frequency-dependent[J]. *Experimental Neurology*, 1992, 117(1): 81—84.
- [28] De Pisapia N, Barchiesi G, Jovicich J, et al. The role of medial prefrontal cortex in processing emotional self-referential information: a combined TMS/fMRI study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019,13(3):603—614.
- [29] Yang CC, Vollm B, Khalifa N. The effects of rTMS on impulsivity in normal adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neuropsychol Rev*, 2018, 28(3): 377—392.
- [30] 向艳平. 不同频率重复经颅磁刺激对脊髓损伤大鼠运动功能的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 1(28):3—8.
- [31] Ljubisavljevic M R, Javid A, Oommen J, et al. The effects of different repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocols on cortical gene expression in a rat model of cerebral ischemic-reperfusion injury[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139892.
- [32] Lamy J C, Boakye M. BDNF Val66Met polymorphism alters spinal DC stimulation-induced plasticity in humans[J]. *J Neurophysiol*, 2013, 110(1): 109—116.
- [33] Marinho V, Pinto GR, Figueiredo R, et al. The BDNF Val66Met polymorphism promotes changes in the neuronal integrity and alters the time perception[J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(1): 82—88.
- [34] Jannati A, Block G, Oberman L M, et al. Interindividual variability in response to continuous theta-burst stimulation in healthy adults[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(11): 2268—2278.
- [35] Kleim Ja CS, Pringle E, Schallert K, et al. BDNF val66met polymorphism is associated with modified experience-dependent plasticity in human motor cortex[J]. *Nat Neurosci*, 2006, 5: 735—737.
- [36] Chang WH, Hwang JM, Uhm KE, et al. Corticospinal excitability in the non-dominant hand is affected by BDNF genotype[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(2): 241—247.
- [37] Cheeran B, Talelli P, Mori F, et al. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS[J]. *J Physiol*, 2008, 586(23): 5717—5725.
- [38] Fritsch BRJ, Martinowich K, Cohen Lg, et al. Effects of direct currents on long term potentiation in the mouse primary motor cortex in vitro, a possible role of brain derived neurotrophic factor (BDNF) [J]. *Soc Neurosci Abstr*, 2008, 39: 5.
- [39] Hao P, Duan H, Hao F, et al. Neural repair by NT3-chitosan via enhancement of endogenous neurogenesis after adult focal aspiration brain injury[J]. *Biomaterials*, 2017, 140: 88—102.
- [40] Liu SM, Xiao ZF, Li X, et al. Vascular endothelial growth factor activates neural stem cells through epidermal growth factor receptor signal after spinal cord injury[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2019, 25(3): 375—385.
- [41] Fitzpatrick SC, Luu BL, Butler JE, et al. More conditioning stimuli enhance synaptic plasticity in the human spinal cord[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(1): 724—731.
- [42] Kakulas BA. Neuropathology: the foundation for new treatments in spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(10): 549—563.
- [43] Valero-Cabré A, Payne BR, Pascual-Leone A. Opposite impact on 14 C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex[J]. *Experimental Brain Research*, 2007, 176(4): 603—615.
- [44] Sun ZC, Ge JL, Guo B, et al. Extremely Low frequency electromagnetic fields facilitate vesicle endocytosis by increasing presynaptic calcium channel expression at a central synapse[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21774.
- [45] Vyleta NP, Borges-Merjane C, Jonas P. Plasticity-dependent, full detonation at hippocampal mossy fiber-CA3 pyramidal neuron synapses[J]. *Elife*, 2016, 5.
- [46] Catarina F, Faranak F, Alvaro PL. Assessing brain plasticity across the lifespan with transcranial magnetic stimulation: why, how, and what is the ultimate goal?[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2013, 7(7): 42.
- [47] Stefan K, Kunesch E, Cohen L G, et al. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation[J]. *Brain*, 2000, 123 Pt 3: 572—584.
- [48] Taylor JL, Martin PG. Voluntary motor output is altered by spike-timing-dependent changes in the human corticospinal pathway[J]. *Journal of Neuroscience*, 2009, 29(37): 11708—11716.
- [49] Taylor JL, Gandevia SC. Noninvasive stimulation of the human corticospinal tract[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2004, 96(4): 1496—1503.
- [50] Coffman BA, Clark VP, Parasuraman R. Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory

- in healthy adults using transcranial direct current stimulation[J]. Neuroimage, 2014, 85(2): 895—908.
- [51] Dietz V. Behavior of spinal neurons deprived of supraspinal input[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(3): 167—74.
- [52] Hubli M, Bolliger M, Dietz V. Neuronal dysfunction in chronic spinal cord injury[J]. Spinal Cord, 2011, 49(5): 582—587.
- [53] Siskin BF, Fowler I, Barr EJ, et al. The threshold quantity of nerve required to induce limb regeneration in the chick embryo[J]. J Neurosci Res, 1984, 12(4): 623—632.
- [54] Diaz-Rios M, Guertin PA, Rivera-Oliver M. Neuromodulation of Spinal Locomotor Networks in Rodents[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(12): 1741—1752.
- [55] Stein PSG. Central pattern generators in the turtle spinal cord: selection among the forms of motor behaviors[J]. J Neurophysiol, 2018, 119(2): 422—440.
- [56] Dimitrijevic MR, Spencer WA, Trontelj JV, et al. Reflex effects of vibration in patients with spinal cord lesions[J]. Neurology, 1977, 27(11): 1078—1086.
- [57] Christiansen L, Perez MA. Targeted-plasticity in the corticospinal tract after human spinal cord injury[J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(3): 618—627.
- [58] Anne-Lise P, Yves N, Felix S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves open field locomotor recovery after low but not high thoracic spinal cord compression-injury in adult rats[J]. Journal of Neuroscience Research, 2004, 75(2): 253—261.
- [59] Cullen C L, Young K M. How does transcranial magnetic stimulation influence glial cells in the central nervous system?[J]. Frontiers in Neural Circuits, 2016, 10:26.
- [60] Yamanaka K, Kadota H, Nozaki D. Long-latency TMS-evoked potentials during motor execution and inhibition[J]. Front Hum Neurosci, 2013, 7: 751.
- [61] Luber B, Lisanby SH. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS)[J]. Neuroimage, 2014, 85: 961—970.

·综述·

基于脑电图的脑机接口在肢体康复中的应用进展*

常 琪¹ 单新颖^{1,2,3} 毕 胜^{2,3,4}

目前,意外或多种疾病都有可能造成大脑无法控制身体,从而损伤自主运动的能力^[1],使人们面临着丢失全部或部分运动功能的危险^[2]。近年来,发生残疾和运动功能受损的人数一直在增加,脑卒中是造成这些问题最普遍的因素^[3]。尽管有各种治疗方法,仍有40%的脑卒中幸存者有运动功能损伤。上肢和手的功能缺失会导致患者缺乏独立生活的能力,生存质量严重下降^[4]。现今有各种各样的康复技术应用于运动功能损伤^[2],但是脑卒中所引发的严重且持久的运动功能受损,有用功能的恢复是非常有限的。传统的物

理治疗的方法主要依赖于残留的运动能力,因而在运动功能严重损伤的患者中使用受限^[5]。并且传统的脑卒中康复训练无法充分调动患者的兴趣,导致患者主动康复的意图不明显,大大降低康复的治疗效果。因此,越来越多的研究人员致力于结合各种新技术从而更好地帮助脑卒中患者恢复运动功能。

人类大脑是一个复杂的动态系统,大量的研究人员致力于用计算机来控制 and 收集它的信息处理过程^[6],促进了脑机接口(brain computer interface, BCI)技术的进一步发展。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.12.018

*基金项目:北京市青年骨干人才项目(2016000026825G306);中央级公益性科研院所基本科研业务费(2017)

1 北京航空航天大学生物与医学工程学院,北京,100191; 2 国家康复辅具研究中心; 3 北京市老年功能障碍康复辅助技术重点实验室; 4 通讯作者

作者简介:常琪,女,硕士研究生; 收稿日期:2018-03-25