

功能性电刺激治疗脑卒中后步行功能障碍的临床应用及相关机制研究进展*

苏彬^{1,2} 黄桂兰¹ 房辉¹ 王琳^{2,3}

脑卒中被认为是老年人残疾的主要原因,具有高发病率、高致死率的特点^[1]。据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)统计,每年全世界脑卒中患者近1500万,而在中国每年约有150万人患脑卒中,其中约80%的患者出现不同程度的步行功能障碍,这些患者大多有平衡功能障碍及跌倒的风险,严重地影响了患者家庭社会参与及生活质量^[2]。因此,脑卒中后下肢步行能力的改善是康复治疗过程中非常重要的环节^[3]。

近年来,功能性电刺激(functional electrical stimulation, FES)作为新近发展的一项技术,其成本适中、便携性好、能够给予患者重复的感觉输入,与各种功能训练相结合,部分FES还具有视觉反馈功能,目前,FES已被临床及科学研究所广泛应用,越来越多的研究证实了FES的有效性。本文通过查阅国外文献对FES治疗脑卒中患者步行功能障碍的研究进展及相关作用机制展开综述,为目前FES在临床中的应用提供参考。

1 FES概况

功能性电刺激属于低频电刺激,是将电流应用于可兴奋组织,以促进神经损伤个体的功能恢复。FES已广泛应用于中枢神经系统损伤后各种功能障碍的康复。其应用领域主要有以下几个方面:运动神经肌肉功能训练、促进膀胱排尿和呼吸功能训练等^[4-5]。

FES产生脉冲的波形,主要包含三个参数:脉冲频率、幅度和持续时间。肌肉收缩的强度是通过调整这些参数来控制的。如果频率过低,只引起肌肉的抽搐。达到一定的刺激频率,称为融合频率,引起平滑的收缩运动。重复刺激在短时间内的累积效应称为时间总和。在一定范围内,FES频率越高,引起肌肉收缩的强度越大,但也会加速肌肉的疲劳。因此,要避免高频率的刺激^[6]。一般来说,如果肌肉需要长时间收缩,刺激频率12—15Hz是肌肉收缩的最低要求,低频率肌肉刺激的训练方案可以增加肌肉纤维的收缩时间和抗疲

劳性^[7]。肌肉收缩也可以通过增加被激活的运动单位的数量来改变骨骼肌的收缩强度,这种效应被称为空间总和。这是通过增加脉冲的幅度和/或脉冲的持续时间来实现的,这有效地增加了注入的电荷,产生更强的电场和更大的激活区域,使更多的轴突和运动单元被激活^[8]。对于大多数的FES来说,肌肉收缩的强度变化可通过调整脉冲幅度和脉冲持续时间来实现,而刺激频率的设置应尽可能低,以避免过早的疲劳肌肉。

FES的工作原理是基于神经细胞的电兴奋性。神经细胞的电兴奋性主要是由于细胞膜对Na⁺、K⁺及Cl⁻存在不同的通透性。当受到电刺激时,细胞膜对膜内、外的离子通透性发生了改变,从而使膜内、外的离子浓度发生变化,形成动作电位,FES在运动功能康复中的应用是基于电刺激,将神经冲动传导至神经肌肉接头,从而促进肢体运动功能恢复^[9-10]。

2 FES治疗脑卒中后步行功能障碍的临床应用

2.1 多通道FES的应用

FES最初应用于脑卒中患者足下垂的治疗,始于20世纪70年代。在随后的研究中,Kralj等^[11]通过单通道FES刺激腓总神经诱发踝背屈肌群的收缩,同时还会促发同侧下肢出现屈曲反射,即出现受刺激侧下肢髋、膝和踝关节屈曲,而对侧下肢伸展,使足避开疼痛刺激,从而促进患者的步行。经过近50年的发展,目前已有多种成熟的FES步行训练系统应用于康复患者的训练,且由单通道的FES设备设计了更多多通道FES仪器。

多通道FES是应用交替刺激时序的低频脉冲电流刺激、集中、强化瘫痪的肌群,进行肢体运动功能训练的一种康复疗法^[12]。有大量的高水平证据证明使用多通道FES可以改善脑卒中患者的下肢运动功能,其中有四篇系统综述研究了其对卒中后运动功能和活动能力改善的影响,均对下肢功能进行了研究^[13-18]。Robbins等^[13]基于3个慢性脑卒中RCT的荟萃分析结果显示FES治疗介入后步行速度较常规步行训练或无干预治疗提升了0.18m/s。Pereira等^[14]报道,基于6个

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.01.024

*基金项目:南京医科大学科技发展基金(NMUB2018258);无锡市卫计委面上项目(MS201754)

1 无锡市同仁康复医院,江苏省无锡市,214151; 2 上海体育学院运动医学康复中心; 3 通讯作者
第一作者简介:苏彬,男,博士研究生,副主任治疗师; 收稿日期:2019-07-23

RCT试验,脑卒中慢性期患者进行FES训练,结果显示其步行时间、步行距离均较常规步行训练增加。Howlett等^[15]的荟萃分析结果表明功能性电刺激能提高脑卒中下肢运动能力。然而,Roche等^[16]基于对腓神经FES治疗的30项研究的分析得出结论,FES治疗脑卒中步行功能障碍效果的证据是不确定的。另外Yan及其团队^[17-18]使用基于正常行走模式的四通道FES进行多项试验研究,结果显示将四通道FES应用于脑卒中下肢功能障碍患者,能有效改善他们的运动及步行能力。

2.2 FES踏车训练的应用

下肢周期性循环运动被认为是改善脑卒中不对称运动的一种可能方式,最近的一项研究表明^[19],用于训练脑卒中受试者下肢对称性运动的FES踏车训练显著提高了10%的运动对称性,并改善了踏车运动时的平滑性。也有研究表明^[20],FES踏车训练能改善脑卒中患者的姿势平衡能力。另外研究显示6周的FES结合踏车训练能有效改善慢性脑卒中患者的有氧能力、提高峰值摄氧量和最大氧分压^[21]。

大约80%的受试者脑卒中后自然恢复了部分运动功能。然而,许多患者遗留明显的步态缺陷,包括步速降低等时空参数的异常^[22]。一般来说,恢复正常步行能力是脑卒中后神经康复的目标之一。许多研究者认为偏瘫患者在卒中后早期接受功能步态训练比在慢性阶段更有效,卒中后5个月后功能恢复率较低^[23]。因此,FES踏车训练可作为急性卒中患者早期进行步行前训练的一种可行的康复策略。这是因为与传统的临床地面步态训练相比,骑自行车运动的平衡要求较低,从而降低了跌倒的风险。此外,FES踏车训练可对瘫痪侧肢体产生重复的感觉输入,增强大脑的可塑性和皮层运动输出。

2.3 FES结合机器人辅助步行训练的应用

随着FES的临床应用,越来越多的研究将其与其他训练方式结合,其中机器人辅助步行训练是一种新开发的步行前训练设备,在20世纪90年代被应用于临床治疗。该装置可以改善中枢神经障碍患者的地面行走能力,在训练期间可设置不同参数,以不同步速、肢体负重、支撑相和摆动相的机械辅助、步长、关节角度等参数来辅助患者步行功能训练。因此,通过机器人步态矫正的机械辅助步行,可能使患者获得了精确步态的本体感觉输入信息,促进了运动再学习。此外,研究已经证明,一侧下肢的感觉运动活动会影响另一侧下肢的运动输出。许多研究表明,与传统的康复治疗方案相比,这种训练会有更大的运动功能提升^[24]。

一些研究在机器人辅助运动训练中进一步结合了FES^[25-26]。Ng等^[25]将两通道FES刺激器连接到步态训练装置的控制盒上,刺激股四头肌和腓总神经,并将FES刺激的顺序和步行时肌肉收缩的时序同步,在支撑相时FES刺激股

四头肌,在摆动相时刺激患侧腓总神经,以诱发患者踝关节背屈及足外翻。结果表示,与传统的地面步态训练相比,机器人辅助运动训练结合FES训练在卒中后步态训练中效果更好。干预后6个月进行随访,训练效果持续。另一项研究表明FES与机器人辅助步行训练相结合,同样可以显著改善偏瘫患者的运动功能和步态^[26]。

另外,也有研究将FES与镜像治疗方法、减重跑步机及步态矫正器等多种方法结合干预,结果均显示与FES结合对偏瘫患者下肢功能的恢复作用更佳。有一项研究在FES训练同期注射肉毒杆菌毒素,评估其对患者小腿三头肌肌张力及步行能力的影响,结果显示治疗组较对照组下肢小腿三头肌肌张力降低,且步行速度显著提高^[27]。可见FES在临床的应用越来越广泛。尽管众多类型的FES应用广泛,但在此类研究中仍存在问题,如电极种类的选择、治疗参数设置、介入治疗时间、治疗具体部位、治疗疗程等方面暂无统一标准。并且大多数的康复临床研究缺乏多中心、大样本的研究。

3 FES治疗脑卒中的相关机制研究

3.1 相关生理学机制

生理学理论证实,神经元胞体负责接收来自树突的输入,并产生信号。脑卒中后,运动神经元从中枢神经系统接收的输入不足,而使肌肉的激活受到影响。电刺激后,完好但处于休眠状态的轴突接受刺激并将动作电位传递到神经肌肉接头处,相应的肌纤维收缩并产生关节活动。外部触发的传出通路也直接激活由该神经元支配的肌肉,但这种激活不同于由上运动神经元的随意运动指令产生的激活。与此同时,传入通路中触发的活动将动作电位传递到脊髓,在脊髓中产生各种反射(如交叉伸展反射和屈曲反射),中间神经元活跃,传递信号,最终到达大脑皮层,神经元可受电信号刺激而激活^[28]。在神经元中,信息被编码并传递为动作电位的电脉冲,单位时间内发生的动作电位的数量与发射信号的强度成正比。诱发的动作电位的频率范围在4—12Hz。电刺激可以通过改变神经细胞膜(也包括神经轴突)的电势能,在细胞外膜吸引电荷,从而人为的诱发动作电位^[29]。

当神经细胞接受足够的电刺激时,细胞膜通透性发生改变,局部去极化,产生动作电位向轴突两端传播。通常,一个动作电位的“波”将沿着轴突向肌肉传播(正向传播),同时,另一个动作电位的“波”将向中枢神经系统的细胞体传播(逆向传播)。而当逆向刺激和感觉神经刺激的传播方向相同时,即对于中枢神经系统来说,它们的最终作用是非常不同的。逆向刺激被认为是FES的一个无关的副作用。近年来提出了一种假说,认为逆向刺激在神经康复中存在潜在作用^[28]。而FES关注的是正向刺激,并通过这种刺激来产生肌肉的协

同收缩。

在感觉神经受到刺激的情况下,反射弧是由特定外周部位的感觉神经轴突受到刺激而触发的。屈肌反射就是其中一个例子,当足底突然感受到疼痛的刺激时,屈肌反射自然发生。导致同侧髌、膝、踝的屈曲,对侧下肢的伸展,以便使足尽可能快地远离疼痛刺激。感觉神经刺激可用于产生所需的运动任务,如唤起屈肌反射,以促进脑卒中的步行,或可用于调整反射或中枢神经系统功能。

FES设备利用以上特性激活神经细胞,进而通过上述神经生理学作用激活神经和肌肉^[19]。然而,过高强度和频率电流刺激会引起组织兴奋性降低或细胞死亡等不良影响。在某些临床应用中,如果外周神经损伤(如去神经支配的肌肉)^[29],FES可直接用于刺激肌肉。然而,目前大多数FES系统主要刺激神经或神经肌肉接头。

3.2 对肌痉挛的影响

脑卒中患者下肢肌痉挛对步态异常有着重要的影响,尤其是跖屈肌群痉挛,Sabut等^[30]的研究证实FES刺激患侧腓神经和胫前肌,可降低跖屈肌群痉挛,增加踝背屈肌力量,从而使脑卒中患者下肢运动功能改善。Yan等^[18]将46例脑卒中患者随机分为三组,分别为FES组、对照组和安慰组,治疗三周后进行综合痉挛量表评分(composite spasticity scale, CSS)。结果显示,在治疗3周时FES组CSS评分低于其余两组,且下肢运动功能明显高于其余两组,证实FES能降低偏瘫患者下肢肌张力,改善下肢运动功能。同样他们认为,其刺激拮抗肌抑制痉挛的机制主要是通过交互抑制作用,即刺激相应拮抗肌后,该肌肉的粗纤维Ia肌梭的传入神经纤维兴奋,产生的动作电位迅速传入到脊髓,兴奋脊髓中间神经元,后者使支配痉挛肌的运动神经元产生抑制作用。

当然,也有部分研究使用基于正常步行模式的FES不仅刺激患者拮抗肌,还刺激了痉挛肌^[31]。早期的研究者认为^[32],刺激痉挛肌抑制痉挛的机制可能是适当强度的电刺激可使痉挛肌产生疲劳,从而降低了疲劳的痉挛肌对异常的自发性运动神经元冲动的反应。另外这也有可能是支配该痉挛肌的运动神经元轴突动作电位扩散效应引起的,因为动作电位随着运动神经元到脊髓不仅涉及运动神经元的细胞体,还通过其轴突的侧支循环,后者被认为是脊髓中间抑制神经元的突触,由于突触前抑制的作用,兴奋传入到脊髓激活了中间抑制神经元,抑制了痉挛肌群和协同肌群的兴奋性。

3.3 对肌肉疲劳的影响

肌肉电刺激时最明显的问题之一是随意收缩肌肉的疲劳快速发生。电刺激参数包括强度、频率和脉冲的持续时间,目前对这些参数最广泛的研究是频率和强度。一般认为,频率和强度的选择与肌肉疲劳有着一定的联系,先前的研究结果表明^[33],神经肌肉电刺激治疗过程中,较高的频率

和强度都可能加速疲劳和影响运动的水平。有研究通过减少频率以及增加电流强度来达到恒定的力矩输出水平,结果显示疲劳程度得到了改善^[28]。对于这些结果的生理学解释认为较低的频率能募集更多的运动单位以达到恒定的力矩输出。这些研究强调了较高的刺激频率和强度导致疲劳的重要性。因此,设置合适的激活频率和强度来维持能量的输出,可能改变疲劳的能力。

Gregory等^[34]研究了恒定的电刺激强度下,在一定范围内调整脉冲频率和脉冲持续时间对肌肉力矩的产生和疲劳的影响,结果表明脉冲持续时间和脉冲频率(定义为总电荷)会影响外部力矩,当设置相同总电荷的刺激组合时,较低的刺激频率,会减少疲劳。Vromans等^[35]研究了10例受试者在不同频率的FES刺激下,两组快肌纤维和慢肌纤维为主的肌肉的疲劳发展过程,结果表明,在较高频率刺激下,快肌纤维为主的肌肉比慢肌纤维为主的肌肉更容易疲劳。另外动物实验证实,低频电流持续刺激快肌纤维可使其生理特性向慢肌纤维转变。综上,FES正是通过这样的低频电流来提高肌肉的收缩能力,增强肌肉抗疲劳性^[36]。

3.4 对脑可塑性的影响

目前,国内外研究FES干预脑卒中患者下肢运动功能障碍的机制更多的是从改善脑可塑性来解释的。Smith团队^[37]将FES应用于健康人群的下肢,使用功能性磁共振来观察大脑变化情况,发现在特定的大脑区域中存在剂量-效应关系。即FES刺激后,在相应的大脑区域有明显的活动信号,并且该信号活动随着刺激强度增加而增加。另外一项类似研究^[38]采用静息态fMRI进行观察,发现患者经FES治疗后,患者大脑两侧运动皮层功能连接系数降低,也就是说,FES能使患者患侧大脑对健侧大脑的相应脑区依赖性降低。

很多脑卒中运动功能恢复机制的报道显示^[39],患侧大脑皮层运动区激活强度的增强和体积的增大是伴随着脑的可塑性和脑功能的重组而出现的。研究表明^[40]经过FES训练后,在患者患侧大脑皮层运动区的激活体积增大,激活强度均增强,说明FES治疗后肢体运动功能恢复是大脑相应区域的功能重组,脑的可塑性变化增强的结果。Kimberley等^[41]以四通道的FES刺激对脑卒中患者进行步行训练,3周后发现患者相应大脑皮质信号明显增加,该研究表明FES能够改善下肢的运动功能,推测与脑的可塑性密切相关。这可能是由于FES模拟正常的步行活动,大脑皮质经过长时间重复刺激形成相应的条件反射,激活大脑皮质相应部位,形成兴奋灶,从而利于大脑的功能重塑。

综上,FES提高脑卒中患者步行能力可能是由于FES可以通过对瘫痪肢体感觉和运动的输入,利用中枢神经的可塑性,促进大脑功能的重组,从而促进脑卒中患者步行功能的恢复。

3.5 相关分子机制研究

除临床试验之外,目前仍有部分基础动物试验证实了FES的有效性,并提出了可能的分子机制。Cecatto等^[42]在动物实验中发现FES能有效改善脑梗死大鼠的下肢运动功能,并且实验发现在大鼠大脑皮层附近的保留皮质中,微管相关蛋白-2(microtubule-associated protein-2,MAP-2)免疫活性纤维的量增加,MAP-2是一种活跃的功能性蛋白,它参与了神经元生长过程,同时也参与损伤的修复过程,MAP-2的增加说明FES促进了脑室管膜下区神经干细胞的增殖和分化,促进神经元的分化及重建。

另有动物实验发现,FES能明显改善脑梗死大鼠的神经功能,通过改善脑梗死大鼠梗死区周围区的供血情况,同时促进大鼠梗死灶周边突触素的表达,引起突触的重建,改变传递效能,促进神经功能恢复,最终达到神经重塑。另外,FES能使梗死灶周围活性胶质细胞增生,达到修复神经元、促进轴突再生等作用,从而缓解缺血引起的神经组织损伤^[43]。这些研究均阐述了FES促进神经网络重建和增强脑组织可塑性的可能机制。

4 小结

FES为脑卒中后下肢运动功能的恢复提供了有效的治疗手段,目前已逐渐在临床广泛使用。但仍存在一些局限性,比如如何根据患者不同功能进行各治疗参数的选择仍较模糊,目前缺少确切的循证研究。另外,FES干预后患者大脑半球之间的具体相互影响或关联情况仍需进一步探索。

近些年来,越来越多的研究利用功能性影像学技术对FES的作用机制进行阐述,这为我们探索FES治疗卒中后下肢功能障碍的机制提供了更客观更精准的检测手段,开创了良好的开端。因此,FES的机制研究越来越多的以功能性影像学技术相结合的形式进行,这将成为未来的发展方向。

参考文献

[1] Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Correction to: Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2017, 129(1):e28—92.

[2] Polese JC, Ada L, Teixeira-Salmela LF. Relationship between oxygen cost of walking and level of walking disability after stroke: An experimental study[J]. *Physiother Res Int*, 2018, 23(1):e1688.

[3] Kamono A, Ogihara N. Weight-shift ability significantly correlates with walking velocity in post-acute stroke patients[J]. *Proc Inst Mech Eng*, 2018, 232(4):361—370.

[4] Fanny Q, Hummel FC. The influence of functional electrical stimulation on hand motor recovery in stroke patients: a review[J]. *Exp Transl Stroke Med*, 2014, 6(1):9.

[5] Peng CW, Chen SC, Lai CH, et al. Clinical benefits of functional electrical stimulation cycling exercise for subjects with central neurological impairments[J]. *Journal of Medical and Biological Engineering*, 2015, 31(1):1—11.

[6] Miller KC, Knight KL. Initial electrical stimulation frequency and cramp threshold frequency and force[J]. *J Athl Train*, 2012, 47(6):643—647.

[7] van den Broeke EN, van Heck CH, van Rijn CM, et al. Neural correlates of heterotopic facilitation induced after high frequency electrical stimulation of nociceptive pathways[J]. *Mole Pain*, 2011, 7(1):28.

[8] Brocker DT, Grill WM. Principles of electrical stimulation of neural tissue[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 116(116C):3—18.

[9] Embrey DG, Holtz SG, Brandsma BA, et al. Functional electrical stimulation to dorsiflexors and plantar flexors during gait to improve walking in adults with chronic hemiplegia[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91(5):687—696.

[10] Kottink AI, Oostendorp LJ, Buurke JH, et al. The orthotic effect of functional electrical stimulation on the improvement of walking in stroke patients with a dropped foot: a systematic review[J]. *Artificial Organs*, 2015, 28(6):577—586.

[11] Kralj A, Bajd T, Turk R. Electrical stimulation providing functional use of paraplegic patient muscles[J]. *Med Prog Technol*, 1980, 7(1):3—9.

[12] Dujović SD, Malešević J, Malešević N, et al. Novel multipad functional electrical stimulation in stroke patients: A single-blind randomized study[J]. *Neurorehabilitation*, 2017, 41(4):791—800.

[13] Robbins SM, Houghton PE, Woodbury MG, et al. The therapeutic effect of functional and transcutaneous electric stimulation on improving gait speed in stroke patients: a meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 8(7):853—859.

[14] Pereira S, Mehta S, McIntyre A, et al. Functional electrical stimulation for improving gait in persons with chronic stroke[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2012, 19(3):491—498.

[15] Howlett, OA, Lannin NA, Ada L, et al. Functional electrical stimulation improves activity after stroke: a systematic review with meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(5):934—943.

[16] Roche A, Laighin G, Coote S. Surface-applied functional electrical stimulation for orthotic and therapeutic treatment of drop-foot after stroke—a systematic review[J]. *Physical Therapy Reviews*, 2009, 14(4):63—80.

[17] Zheng X, Chen D, Yan T, et al. A randomized clinical trial of a functional electrical stimulation mimic to gait promotes motor recovery and brain remodeling in acute stroke [J]. *Behavioural neurology*, 2018, 2018:1—10.

- [18] Yan T, Huichan CW, Li LS. Functional electrical stimulation improves motor recovery of the lower extremity and walking ability of subjects with first acute stroke: a randomized placebo-controlled trial[J]. *Stroke*, 2005, 36(1):80—85.
- [19] Szecsi J, Krewer C, Müller F, et al. Functional electrical stimulation assisted cycling of patients with subacute stroke: Kinetic and kinematic analysis[J]. *Clin Biomech (Bristol, Avon)*, 2008, 23(8):1086—1094.
- [20] Kinney CL, Eikenberry M. Energy cost, balance, and patient confidence improve with use of functional electrical stimulation (FES) over one year in chronic stroke: a case report[J]. *PM&R*, 2013, 5(9):S237.
- [21] Janssen TW, Beltman JM, Elich P, et al. Effects of electric stimulation-assisted cycling training in people with chronic stroke[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2008, 89(3):463—469.
- [22] Sakuma K, Ohata K, Izumi K, et al. Relation between abnormal synergy and gait in patients after stroke[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2014, 11(1):141—162.
- [23] Friedman PJ. Gait recovery after hemiplegic stroke[J]. *Int Rehabil Med*, 2016, 12(3):119—122.
- [24] Westlake KP, Patten C. Pilot study of Lokomat versus manual-assisted treadmill training for locomotor recovery post-stroke[J]. *Int Rehabil Med*, 2009, 6(1):18—23.
- [25] Ng MF, Tong RK, Li LS. A pilot study of randomized clinical controlled trial of gait training in subacute stroke patients with partial body-weight support electromechanical gait trainer and functional electrical stimulation: six-month follow-up[J]. *Stroke*, 2008, 39(1):154—160.
- [26] Ye J, Nakashima Y, Zhang B, et al. Functional electrical stimulation based on a pelvis support robot for gait rehabilitation of hemiplegic patients after stroke[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014, 2014:3098—3101.
- [27] Johnson CA, Wood DE, Swain ID, et al. A pilot study to investigate the combined use of Botulinum neurotoxin type A and functional electrical stimulation, with physiotherapy, in the treatment of spastic dropped foot in subacute stroke [J]. *Artif Organs*, 2015, 26(3):263—266.
- [28] Lynne R Sheffler, John Chae. Neuromuscular electrical stimulation in neurorehabilitation[J]. *Muscle Nerve*, 2007, 35(5):562—590.
- [29] Reichel M, Breyer T, Mayr W, et al. Simulation of the three-dimensional electrical field in the course of functional electrical stimulation[J]. *Artif Organs*, 2015, 26(3):252—255.
- [30] Sabut SK, Sikdar C, Kumar R, et al. Functional electrical stimulation of dorsiflexor muscle: effects on dorsiflexor strength, plantarflexor spasticity, and motor recovery in stroke patients[J]. *NeuroRehabilitation*, 2011, 29(4):393—400.
- [31] Xu B, Yan T, Yang Y, et al. Effect of normal-walking-pattern-based functional electrical stimulation on gait of the lower extremity in subjects with ischemic stroke: A self controlled study[J]. *Neuro Rehabilitation*, 2016, 38(2):163—169.
- [32] Li S, Francisco GE. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9(1):192—212.
- [33] Kesar T, Bindermaclod S. Effect of frequency and pulse duration on human muscle fatigue during repetitive electrical stimulation[J]. *Exp Physiol* 2010, 91(6):967—976.
- [34] Gregory CM, Dixon W, Bickel CS. Impact of varying pulse frequency and duration on muscle torque production and fatigue[J]. *Muscle Nerve*, 2010, 35(4):504—509.
- [35] Vromans M, Faghri PD. Functional electrical stimulation-induced muscular fatigue: Effect of fiber composition and stimulation frequency on rate of fatigue development[J]. *Electromyogr Kinesiol*, 2017, 38(3):67—72.
- [36] Enoka RM, Baudry S, Rudroff T, et al. Unraveling the neurophysiology of muscle fatigue[J]. *J Electromyogr Kinesiol*, 2011, 21(2):208—219.
- [37] Smith GV, Alon G, Roys SR, et al. Functional MRI determination of a dose-response relationship to lower extremity neuromuscular electrical stimulation in healthy subjects[J]. *Exp Brain Res*, 2003, 150(1):33—39.
- [38] Pohlmeier EA, Oby ER, Perreault EJ, et al. Toward the restoration of hand use to a paralyzed monkey: brain-controlled functional electrical stimulation of forearm muscles [J]. *PLOS One*, 2009, 4(6):e5924.
- [39] Liu HH, Yan T, Liu F. Effects of functional electrical stimulation on somatosensory evoked potentials and motor evoked potentials of upper limbs of stroke patients[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2009, 24(9):793—796.
- [40] Schaechter JD, Oers CA, Groisser BN, et al. Increase in sensorimotor cortex response to somatosensory stimulation over subacute poststroke period correlates with motor recovery in hemiparetic patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(4):325—329.
- [41] Kimberley TJ, Lewis SM, Auerbach EJ, et al. Electrical stimulation driving functional improvements and cortical changes in subjects with stroke[J]. *Exp Brain Res*, 2004, 154(4):450—460.
- [42] Cecatto RB, Maximino JR, Chadi G. Motor recovery and cortical plasticity after functional electrical stimulation in a rat model of focal stroke[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2014, 93(9):791—800.
- [43] Xiang Y, Liu H, Yan T, et al. Functional electrical stimulation-facilitated proliferation and regeneration of neural precursor cells in the brains of rats with cerebral infarction[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(3):243—251.