

·综述·

## 脊髓损伤后脑的结构改变与功能重塑\*

刘小燮<sup>1</sup> 周谋望<sup>1,2</sup>

脊髓损伤是一种严重的灾难性疾病,WHO估计每年约有25万至50万人发生脊髓损伤,我国脊髓损伤的发病率也呈逐年增高趋势<sup>[1-2]</sup>。人们进行了大量脊髓损伤相关研究,20年来,全球针对脊髓损伤康复的相关研究也呈逐年增长<sup>[3]</sup>,既往研究者所关注的仍然主要是脊髓,尤其是损伤局部所发生的改变。然而,神经系统是一个整体,脊髓上位的脑及下位的外周神经构成了整个神经系统环路,彼此相互联系及影响,环路上任一部分发生改变,其他部分也会随之发生改变。脊髓损伤常导致损伤部位以下运动及感觉功能丧失,这是由于脑和脊髓之间传递信息的上行及下行通路受到影响而发生退变。脊髓损伤后,重塑改变会发生在不同的神经环路内,不仅在脊髓内,还会发生在更高位的结构内。通过增加神经营养活性,出芽可能使神经元得以存活,并可能因此促进中枢神经系统在多个水平发生重塑及改变。

近年来随着研究技术及手段的进步,脑的重塑及改变逐渐成为脊髓损伤研究关注的新热点。随着功能神经影像及多种神经生理学技术发展,过去数十年内脑可塑性在体外、动物体内及人体内均得到了广泛研究。脑可塑性就是指神经系统为反映或主动适应外界环境的变化而发生的结构或功能的改变,且这种改变可维持一定时间。它是神经损伤后脑进行重组的一种动态潜能。大量研究表明,脊髓损伤导致的神经传入受阻会引起脑广泛重塑。脊髓损伤后的脑重塑从不同角度可以表现为脑结构改变及脑功能重塑,从诱因又可以分为损伤引起的重塑和治疗干预所引起的重塑,从发生水平又可以分为脑局部重塑及脑网络的重塑。

更好地了解脊髓损伤后的脑重塑及改变对于理解脊髓损伤后神经恢复机制及开发更有效的治疗方法具有重要意义<sup>[4]</sup>。本文将对脊髓损伤后的脑结构改变及脑功能重塑进行综述。

### 1 脊髓损伤后的脑结构改变

脊髓损伤后的脑结构改变主要表现为神经的凋亡与萎缩,这可能主要是由于损伤后失神经支配所造成的。而脊髓

损伤后脑内神经的凋亡与萎缩可以发生在皮层<sup>[5-6]</sup>及皮层下<sup>[7-8]</sup>多个水平。

双光子显微镜成像是研究脑结构改变及重塑的有效手段,可观察小鼠脑皮层树突棘和轴突膨体的结构和数量变化。对大部分兴奋性突触而言,树突棘是突触后组成部分,而轴突膨体是突触前组成部分。突触的可塑性变化是脑结构性重塑最重要的组成部分。Zhang等<sup>[9]</sup>利用双光子显微镜对转基因小鼠脊髓半切后脑感觉运动皮层的微观结构变化进行了观察,发现损伤后双侧感觉运动皮层均发生重塑,重塑包括树突棘的减少和大量新树突棘的形成。对运动皮层,突触重塑主要发生在树突棘而非轴突膨体;损伤初期,感觉皮层重塑主要发生在对侧,以新树突棘形成为主,而后期则涉及双侧,以树突棘消失为主;感觉运动皮层稳定的树突棘不再稳定,消失树突棘重新出现的概率和新形成树突棘的存活率均下降。

一项纳入了12个影像学研究的meta分析提示,与健康受试者相比,脊髓损伤患者的感觉运动系统出现灰质体积萎缩,萎缩区域包括双侧初级运动皮层(primary motor cortex, M1)、双侧初级皮层(primary somatosensory cortex, S1)、辅助运动区、中央旁回、丘脑和基底节,灰质体积萎缩还出现在负责认知和情绪的大脑区域,如眶额叶皮质和左侧岛叶。而脊髓损伤患者的上放射冠、舌回、胼胝体和梭状回的白质体积增加,大脑脚、小脑中脚的白质体积则出现萎缩<sup>[10]</sup>。Hou等<sup>[11]</sup>针对大脑灰质体积变化的研究表明,脊髓损伤后大脑的主要运动感觉皮层会发生萎缩性改变,同时次要运动感觉区及其他脑区,如辅助运动区及运动前区等也会发生萎缩。而基于弥散张量成像(diffusion tensor image, DTI)技术的研究表明<sup>[12]</sup>,脊髓损伤后脑内的白质纤维也会发生萎缩性改变,半卵圆中心近运动感觉皮层部位的FA值会出现下降。这些萎缩性改变可能是由于逆行性退变引起的,也可能是由于树突棘重塑所引起的皮层连接下降或血管减少所造成的。

### 2 脊髓损伤后的脑功能重塑

脑功能重塑是脊髓损伤后脑重塑的重要内容,其机制可

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.08.025

\*基金项目:中国科学技术协会青年人才托举工程(YESS20180055)

1 北京大学第三医院,北京市,100191; 2 通讯作者

第一作者简介:刘小燮,女,博士,住院医师; 收稿日期:2021-05-06

能是由于神经元激活的改变、突触效能的改变及星形细胞激活的改变等。脊髓损伤后的脑功能重塑可以表现为局部脑功能重塑及脑网络重塑。

### 2.1 局部脑功能重塑

脊髓损伤后皮层环路失神经传入导致皮层分布重塑,局部脑功能重塑主要表现为神经激活的增强、泛化及转移,这些功能重塑主要发生在感觉运动相关皮层。一项纳入了7项功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究的meta分析表明,与健康受试者相比,脊髓损伤患者的脑激活增强主要见于对侧感觉运动区及双侧小脑、同侧顶上小叶及对侧顶下小叶<sup>[13]</sup>。而另一项纳入了16个fMRI研究的meta分析则提示,脊髓损伤后包括双侧M1区、S1区、辅助运动区、旁中央小叶、右侧小脑、小脑蚓部等在内的运动感觉系统激活增加,感觉运动皮层的激活体积扩大,而小脑的异常激活与损伤严重程度密切相关<sup>[14]</sup>。

脊髓损伤后感觉皮层常常出现激活的增强改变及代表区的转移,而感觉皮层的局部功能重塑可能与神经病理性疼痛之间存在密切联系。在成年猴,脊髓后束严重损伤后会立即出现感觉皮层失激活<sup>[15]</sup>以及面部感觉输入扩张至S1区内失传入支配的手代表区,以及丘脑腹后核。Tandon等<sup>[16]</sup>则对成年猕猴颈段后束单侧损伤后次级感觉皮层(secondary somatosensory cortex, S2)以及顶叶腹侧皮层(parietal ventral cortex, PV)是否存在长期重塑进行了研究,发现在碰触面部时,S2区及PV的一些区域可探测到神经元反应,而这些区域通常是对碰触手部或身体其他区域产生反应。

脊髓损伤后运动皮层也可以出现激活增强的改变及代表区的转移,而运动皮层的功能重塑还可能与肢体联合反应存在一定相关性。Sharp等研究发现<sup>[17]</sup>,不完全脊髓损伤患者被动活动踝关节时,同侧M1区及运动前区会出现激活增强。针对猴运动皮层的研究发现<sup>[18]</sup>,双侧M1区及腹侧运动前区(ventral premotor cortex, PMv)在不同阶段对功能恢复有着不同的作用。在早期恢复阶段,双侧M1区激活增加,而在恢复晚期阶段,则是损伤对侧M1区及PMv区激活增加。Schmidlin等<sup>[19]</sup>的研究还发现,在猴C7/8水平次全半侧离断脊髓,损伤后数天内,病灶对侧M1手代表区会显著缩小,被面部代表区或更近端的身体代表区所替代。在功能恢复期(损伤后2—6天到40—48天),对侧M1区可观测到渐进性的重塑改变。

总的来说,脊髓损伤后脑局部功能重塑可以表现为激活的增强及范围的扩大,向其他躯体代表区的转移,次要运动感觉皮层的代偿性激活,其他相关脑区的代偿性激活以及损伤同侧运动区的代偿性激活等。

### 2.2 脑功能网络重塑

脊髓损伤所导致的传入神经阻滞可立即引起皮层自发

活动改变。皮层自发活动会广泛变缓并更加静默,转换至一种与慢律相似的慢波活动状态。而这种皮层反应既发生在失传入支配的皮层,也发生在未受损的皮层内<sup>[20-21]</sup>,故应考虑不同皮层之间存在功能连接从而形成脑功能网络。脊髓损伤可能对脑功能网络产生影响<sup>[22-23]</sup>。

导致皮层活动变缓的一个可能的原因是,脊髓横断可能会直接破坏脑干结构的功能活动以及丘脑核团对皮层的同步及觉醒调节。同样,人的脑电图研究也发现,颈或胸段完全性脊髓损伤后,皮层活动会自发减慢,而这种变慢被发现与脊髓损伤后神经病理性疼痛的发生相关,可能在神经病理性疼痛的病理生理机制中发挥重要作用。

静息态功能磁共振(resting state-fMRI, rs-fMRI)是近年来兴起的一种新的fMRI研究方法,可在静息状态下捕捉大脑自发活动及内源性神经生理过程,反映不同脑区之间的潜在功能联系,从而揭示大脑的内在网络。多项针对动物和人的rs-fMRI研究表明<sup>[24-26]</sup>,脊髓损伤后多个脑区的自发低频电活动强度发生显著改变,这些改变在人脑可能发生在主要感觉运动皮层、眶额叶皮层及小脑,而小脑的自发低频电活动强度与患者的运动功能呈负相关。脊髓损伤后感觉运动系统及默认网络的多个脑区还可能出现自发电活动局部一致性的改变<sup>[27-28]</sup>。急性脊髓损伤患者双侧初级感觉运动皮层、辅助运动区、前额叶皮层背外侧、右侧额下回、双侧前扣带回背侧及尾状核的局部电活动一致性降低,而双侧前楔叶、左侧顶叶、左侧脑干和海马、左侧扣带回运动区、双侧岛叶、丘脑、小脑的局部电活动一致性上升,其中丘脑和岛叶的局部一致性与患者的运动功能呈负相关。此外,脊髓损伤还可能影响不同脑区之间的功能连接水平<sup>[26,29-30]</sup>。与健康受试者相比,脊髓损伤患者的运动网络的功能连接增强,而感觉网络的功能连接则减弱。功能恢复较差的脊髓损伤患者M1区及其他运动区之间的功能连接会出现减弱,而恢复较好的患者其M1区与其他运动区之间的功能连接则可能增强。

Min等<sup>[30]</sup>利用图论的方法对脊髓损伤后脑网络特性变化进行研究,发现与正常人相比,脊髓损伤患者的类聚系数、全网效率及小世界网络参数在不同密度范围均没有差异,而归一化特征路径长度较长。而Kaushal等<sup>[33]</sup>的图论研究则表明脊髓损伤患者的全脑子网络连接水平降低。这表明脊髓损伤可对患者的大脑功能网络效率产生重要影响。

### 3 脊髓损伤后脑重塑的时间演变性以及与治疗之间的关系

脊髓损伤后的脑结构改变与功能重塑并不是一成不变的,会随时间而发生改变,这种变化可能与患者的功能水平密切相关,且可能会随着治疗的进行而进一步改变。

在结构改变方面,一项关于急性脊髓损伤患者的纵向研究证实,早在损伤后第一个月,损伤部位以上就开始发生广

泛的结构变化,颈段脊髓面积缩小,内囊水平及右侧大脑脚水平皮质脊髓束白质体积缩小,M1区灰质体积缩小<sup>[33]</sup>。而这些改变在另一项研究中则发生在损伤后40天左右<sup>[11]</sup>。这些沿神经束发生的结构重塑提示轴突退变及皮质脊髓束脱髓鞘,而皮层水平的体积下降则反映受损皮质运动神经元胞体皱缩。大量研究证实了脊髓损伤后脑结构改变与重塑与临床神经功能水平之间存在密切关系<sup>[35]</sup>。根据国际神经分类标准评定所得的运动及感觉功能障碍的程度与脑的萎缩程度直接相关,运动评分与M1区体积呈负相关<sup>[11]</sup>,而白质扩散率的改变与脊髓损伤患者的功能显著相关<sup>[33]</sup>,并可能与脊髓损伤后神经病理性疼痛的发生存在联系<sup>[36]</sup>。

在功能重塑方面,脊髓损伤后的神经功能恢复与运动皮层的功能重塑之间存在密切联系。研究发现那些在损伤后没有出现功能恢复的患者,在损伤早期,M1区会出现激活增加,但这种增加会随着时间的推移而逐渐下降,至12个月时,甚至会低于正常水平。而对于那些出现功能恢复的患者,M1区的激活会随着时间的推移逐渐增加<sup>[37-38]</sup>。

脊髓损伤的治疗及治疗效果也可能与脑重塑密切相关。一项纳入49例脊髓损伤患者的研究发现,被动活动脚趾时,所有患者术前fMRI均无激活,而其中6例患者术后出现对侧感觉运动皮层激活,且这6例患者均出现神经功能改变<sup>[39]</sup>。康复训练也可以增加脊髓损伤后患者运动皮层的激活,并与患者的功能改善密切相关<sup>[37]</sup>。对颈脊髓损伤猴进行数周瘫痪手的“伸手-抓握”训练后,fMRI提示手的体感皮层也可出现“再激活”改变<sup>[26]</sup>。

本课题组尚未公开发表的前期动物研究中也发现,脊髓损伤会破坏大鼠原有的脑功能网络,减重步行训练可部分恢复因脊髓损伤而发生变化的脑功能网络,而新型的多模式减重步行训练对脑功能网络的改变更加显著,这种脑功能网络的改变与脊髓损伤大鼠的运动功能、情绪状态及学习认知功能存在一定联系。研究脊髓损伤后的脑功能重塑及其动态改变对于开发新的有效治疗方式具有重要意义。

#### 4 脊髓损伤脑重塑研究的重要意义

对脊髓损伤后的脑重塑及改变进行深入科学研究具有重要意义。这一方面是因为脑重塑是脊髓损伤后功能恢复的重要基础,多项研究已经证实不论是脑的结构改变还是功能重塑均与神经功能水平之间具有密切联系,了解脑重塑对于探索脊髓损伤后功能恢复机制具有重大意义。另一方面是因为脊髓损伤后的脑重塑可能与诸多脊髓损伤后不良事件的发生密切相关,这其中最重要的就是神经病理性疼痛<sup>[40]</sup>,进一步研究脊髓损伤后脑重塑及其与不良事件之间的关联对于预防不良事件的发生及寻找治疗靶点至关重要<sup>[41]</sup>。此外,探索脊髓损伤相关脑重塑对于开发非侵入性生

物标记非常重要<sup>[42]</sup>,这种生物标记可作为预后及疗效评估的重要指标,对脊髓修复的结构完整性、预后及临床研究结果进行定量分析。特别是对脊髓损伤后即刻出现脑重塑性改变的研究,有助于更好地理解长期皮质重塑的病理生理机制,并对于开发及时的干预措施以更好地应对神经重塑十分有帮助。

总之,大量的研究证据表明,脊髓损伤后脑会发生神经结构改变重塑及神经功能重塑,结构重塑可能发生在皮层及皮层下多个水平,功能重塑可能发生在局部脑区及脑网络。重塑与损伤节段、损伤部位、损伤程度、损伤时间、患者年龄及接受的治疗等密切相关<sup>[43]</sup>。脊髓损伤后脑重塑还表现出时间的演变性及空间上的特异性,与神经功能水平及治疗效果密切相关。然而,现有研究结果之间还存在很大程度上的不一致,这可能与受试者的异质性密切相关<sup>[43]</sup>,重塑的具体机制以及其与神经功能预后之间的关系也尚不十分清楚,这都需要在今后的研究中继续深入探索。

#### 参考文献

- [1] 张娜,周谋望,刘楠,等.2016年度全国脊髓损伤康复医疗质量控制调查报告[J].中国康复医学杂志,2018,33(10):1137—1141.
- [2] Li B, Qi J, Cheng P, et al. Traumatic spinal cord injury mortality from 2006 to 2016 in China[J]. J Spinal Cord Med,2020[published on line ahead of print].
- [3] Liu X, Liu N, Zhou M, et al. Bibliometric analysis of global research on the rehabilitation of spinal cord injury in the past two decades[J]. Ther Clin Risk Manag,2018,15:1—14.
- [4] Isa T. The brain is needed to cure spinal cord injury[J]. Trends Neurosci,2017,40(10):625—636.
- [5] Chen Q, Zheng W, Chen X, et al. Brain gray matter atrophy after spinal cord injury: A voxel-based morphometry study[J]. Front Hum Neurosci,2017,11:211.
- [6] Sun P, Murphy RK, Gamble P, et al. Diffusion assessment of cortical changes, induced by traumatic spinal cord injury[J]. Brain Sci,2017,7(2):21.
- [7] Seif M, Curt A, Thompson AJ, Grabher P, et al. Quantitative MRI of rostral spinal cord and brain regions is predictive of functional recovery in acute spinal cord injury[J]. Neuroimage Clin,2018,20:556—563.
- [8] Ilvesmäki T, Koskinen E, Brander A, et al. Spinal cord injury induces widespread chronic changes in cerebral white matter[J]. Hum Brain Mapp, 2017,38(7):3637—3647.
- [9] Zhang K, Zhang J, Zhou Y, et al. Remodeling the dendritic spines in the hindlimb representation of the sensory cortex after spinal cord hemisection in mice[J]. PLoS ONE, 2015,10(7): e0132077.
- [10] Wang W, Tang S, Li C, et al. Specific brain morphometric changes in spinal cord injury: A voxel-based meta-anal-

- ysis of white and gray matter volume[J]. *J Neurotrauma*, 2019,36(15):2348—2357.
- [11] Hou JM, Yan RB, Xiang ZM, et al. Brain sensorimotor system atrophy during the early stage of spinal cord injury in humans[J]. *Neuroscience*, 2014,266:208—215.
- [12] Koskinen EA, Hakulinen U, Brander AE, et al. Clinical correlates of cerebral diffusion tensor imaging findings in chronic traumatic spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2014,52(3):202—208.
- [13] Solstrand Dahlberg L, Becerra L, Borsook D, et al. Brain changes after spinal cord injury, a quantitative meta-analysis and review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018,90:272—293
- [14] Wang W, Xie W, Zhang Q, et al. Reorganization of the brain in spinal cord injury: a meta-analysis of functional MRI studies[J]. *Neuroradiology*, 2019 Nov, 61(11): 1309—1318.
- [15] Qi HX, Liao CC, Reed JL, et al. Reorganization of higher-order somatosensory cortex after sensory loss from hand in squirrel monkeys[J]. *Cereb Cortex*, 2019, 29(10): 4347—4365.
- [16] Tandon S, Kambi N, Lazar L, et al. Large-scale expansion of the face representation in somatosensory areas of the lateral sulcus after spinal cord injuries in monkeys[J]. *J Neurosci*, 2009,29(38):12009—12019.
- [17] Sharp KG, Gramer R, Page SJ, et al. Increased brain sensorimotor network activation after incomplete spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017,34(3):623—631.
- [18] Nishimura Y, Onoe H, Morichika Y, et al. Time-dependent central compensatory mechanisms of finger dexterity after spinal cord injury[J]. *Science*, 2007, 318(5853): 1150—1155.
- [19] Schmidlin E, Wannier T, Bloch J, et al. Progressive plastic changes in the hand representation of the primary motor cortex parallel incomplete recovery from a unilateral section of the corticospinal tract at cervical level in monkeys[J]. *Brain Res*, 2004,1017(1—2):172—183.
- [20] Qi HX, Reed JL, Wang F, et al. Longitudinal measures of cortical reactivation with fMRI and hand use with and without training after sensory loss in primates[J] *Neuroimage*, 2021:118026. [published online ahead of print].
- [21] Ghosh A, Haiss F, Sydekum E, et al. Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(1):137—104.
- [22] Ghosh A, Sydekum E, Haiss F, et al. Functional and anatomical reorganization of the sensory-motor cortex after incomplete spinal cord injury in adult rats[J]. *J Neurosci*, 2009,29(39):12210—12219.
- [23] Hawasli AH, Rutlin J, Roland JL, et al. Spinal cord injury disrupts resting-state networks in the human brain[J]. *J Neurotrauma*, 2018,35(6):864—873.
- [24] Athanasiou A, Klados MA, Pandria N, et al. A systematic review of investigations into functional brain connectivity following spinal cord injury[J]. *Front Hum Neurosci*, 2017,11:517.
- [25] Hou JM, Sun TS, Xiang ZM, et al. Alterations of resting-state regional and network-level neural function after acute spinal cord injury[J]. *Neuroscience*, 2014, 277: 446—454.
- [26] Rao JS, Ma M, Zhao C, et al. Fractional amplitude of low-frequency fluctuation changes in monkeys with spinal cord injury: A resting-state fMRI study[J]. *Magn Reson Imaging*, 2014,32(5):482—486.
- [27] Wu R, Yang PF, Chen LM. Correlated disruption of resting-state fMRI, LFP, and spike connectivity between Area 3b and S2 following spinal cord injury in monkeys[J]. *J Neurosci*, 2017,37(46):11192—11203.
- [28] Rao JS, Ma M, Zhao C, et al. Alteration of brain regional homogeneity of monkeys with spinal cord injury: A longitudinal resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Magn Reson Imaging*, 2015,33(9):1156—1162.
- [29] Zhu L, Wu G, Zhou X, et al. Altered spontaneous brain activity in patients with acute spinal cord injury revealed by resting-state functional MRI[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118816.
- [30] Min YS, Park JW, Jin SU, et al. Alteration of resting-state brain sensorimotor connectivity following spinal cord injury: A resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *J Neurotrauma*, 2015,32(18):1422—1427.
- [31] Hou J, Xiang Z, Yan R, et al. Motor recovery at 6 months after admission is related to structural and functional reorganization of the spine and brain in patients with spinal cord injury[J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(6):2195—2209.
- [32] Min YS, Chang Y, Park JW, et al. Change of brain functional connectivity in patients with spinal cord injury: graph theory based approach[J]. *Ann Rehabil Med*, 2015, 39(3):374—383.
- [33] Kaushal M, Oni-Orisan A, Chen G, et al. Evaluation of whole-brain resting-state functional connectivity in spinal cord injury: a large-scale network analysis using network-based statistic[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(6):1278—1282.
- [34] Freund P, Weiskopf N, Ashburner J, et al. MRI investigation of the sensorimotor cortex and the corticospinal tract after acute spinal cord injury: a prospective longitudinal study[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(9):873—881.
- [35] Freund P, Rothwell J, Craggs M, et al. Corticomotor representation to a human forearm muscle changes following cervical spinal cord injury[J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 34(11): 1839—1846.
- [36] Gustin SM, Wrigley PJ, Siddall PJ, et al. Brain anatomy changes associated with persistent neuropathic pain following spinal cord injury[J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20(6):1409—

- 1419.
- [37] Jurkiewicz MT, Mikulis DJ, McIlroy WE, et al. Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2007, 21(6): 527—538.
- [38] Sabre L, Tomberg T, Kõrv J, et al. Brain activation in the chronic phase of traumatic spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2016, 54(1): 65—68.
- [39] Lee JK, Oh CH, Kim JY, et al. Brain activation evoked by sensory stimulation in patients with spinal cord injury: functional magnetic resonance imaging correlations with clinical features[J]. *J Korean Neurosurg Soc*, 2015, 58(3): 242—247.
- [40] Huynh V, Rosner J, Curt A, et al. Disentangling the effects of spinal cord injury and related neuropathic pain on supraspinal neuroplasticity: a systematic review on neuroimaging[J]. *Front Neurol*, 2020, 10: 1413.
- [41] Black SR, Janson A, Mahan M, et al. Identification of deep brain stimulation targets for neuropathic pain after spinal cord injury using localized increases in white matter fiber cross-section[J]. *Neuromodulation*, 2021, 10: 1111/ner.13399. [published online ahead of print]
- [42] Simis M, Pacheco-Barrios K, Uygur-Kucukseymen E, et al. Specific electroencephalographic signatures for pain and descending pain inhibitory system in spinal cord injury [J]. *Pain Med*, 2021, pnb124. [published online ahead of print, 2021 May 5]
- [43] Melo MC, Macedo DR, Soares AB. Divergent findings in brain reorganization after spinal cord injury: A review[J]. *J Neuroimaging*, 2020, 30(4): 410—427.

## ·综述·

# 经颅磁刺激在脑卒中患者中的应用及机制研究进展\*

俞风云<sup>1</sup> 朱玉连<sup>1,2,3</sup> 王卫宁<sup>1</sup> 梁思捷<sup>1</sup>

脑卒中已经成为我国第一大致死因素<sup>[1]</sup>。脑卒中幸存者多伴随着不同类型的功能障碍,严重影响患者的健康和生存质量,其中上肢运动功能障碍是影响患者日常生活活动能力的主要因素之一,约80%的患者残留不同程度的上肢功能障碍<sup>[2]</sup>。随着康复治疗技术水平的不断进步,脑卒中的死亡率得到了降低,然而仍缺乏先进有效的方法促进患者运动功能的恢复。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)<sup>[3]</sup>是非侵入式的神经调控新技术,目前已广泛应用于神经系统及相关疾病的研究、诊断和治疗。研究表明,重复经颅磁刺激(repetitive TMS, rTMS)是促进脑卒中患者上肢运动功能恢复的重要手段之一<sup>[4-7]</sup>。考虑到脑卒中患者自身存在特异性,如病变部位、病程、严重程度、残存功能、年龄和性别等,如何对不同情况的患者采取具有针对性的TMS治疗策略仍然是个难题。

基于实验的可操作性和仪器设备的情况,目前研究者常选择简单、易行的TMS治疗策略,对病变情况不同的患者选择相似的治疗处方,缺少针对性、个性化的治疗策略。本文主要对TMS现有的促进脑重塑和功能恢复的三种模型理论——代偿模型、半球间竞争模型(interhemispheric competi-

tion model, IHC)和“双相平衡”恢复模型(bimodal balance-recovery model)在临床治疗过程中的应用进行综述,为TMS治疗脑卒中功能障碍的策略选择提供参考。

## 1 代偿模型

### 1.1 代偿模型的原理

代偿模型是基于脑的可塑性提出的。早期研究发现脑卒中后健侧皮质存在重塑现象,并由此推测在康复进程中健侧皮质存在一定的代偿作用<sup>[8]</sup>。该理论认为当脑卒中发生时,损伤部位的神经传导通路被破坏,未损伤部位的神经细胞可以通过侧芽发生的方式投射到失去神经支配的区域,通过病灶周围残留脑区、健侧半球功能的代偿完成相应的神经支配活动。动物实验和临床研究均证实健侧皮质在脑卒中后的功能恢复中起着重要作用:脑缺血后健侧皮质形成新的神经环路,神经元和星形胶质细胞等结构发生改变,从而形成双侧支配及跨半球重组的现象,促进患者运动功能的恢复<sup>[9]</sup>。

### 1.2 代偿模型的临床研究

研究人员利用TMS或影像学检查发现脑卒中后普遍存

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.08.026

\*基金项目:上海市科学技术委员会项目(18411962300)

1 上海体育学院,上海市,200438; 2 复旦大学附属华山医院康复医学科; 3 通讯作者  
第一作者简介:俞风云,女,硕士研究生; 收稿日期:2019-10-31

1030 www.rehabi.com.cn