

·综述·

脑损伤后基于同侧运动通路促进上肢康复的研究进展*

竺 帅¹ 雷高炜¹ 高郑润¹ 沈云东^{1,2}

脑卒中、脑外伤和脑瘫等造成的大脑半球损伤是导致人类死亡和残疾的主要健康问题之一,我国平均每年有至少550万人因为脑卒中导致残疾或死亡,只有一小部分患者可完全恢复,超过一半患者生活终生不能自理^[1-2]。现有的康复措施对上肢运动功能的改善还十分有限。

既往的康复研究多数集中在激发患侧大脑的残余功能,然而越来越多的证据表明,在一侧大脑半球损伤后,健侧半球也具有支配同侧上肢的潜在能力^[3-4]。同侧下行通路的各级神经元都可能成为脑损伤后患者临床治疗和康复的靶点。目前还没有综述系统归纳在大脑半球损伤后健侧运动通路发生的变化,以及针对同侧通路的康复研究。本文对近年的研究进行综述,先简要回顾了同侧运动通路的解剖学基础,然后详细讨论了一侧大脑半球损伤后各种可能参与同侧通路形成的解剖学变化和机制,以及可以增强同侧运动通路的治疗和康复措施。

1 同侧运动通路的解剖学基础

有研究发现,皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)除了起自运动皮质外,还有相当一部分起自感觉皮质^[5],它们发出的纤维大部分经过椎体交叉终止于对侧脊髓各节段支配中间神经元和运动神经元,约15%的CST不直接交叉,走行于前索,部分在下行途中交叉至对侧,始终不交叉的CST主要支配躯体肌和上肢近端肌群^[6-8]。同时,CST发出侧支支配丘脑、基底神经节、红核、前庭核、延髓脑桥网状组织等皮质下核团,这些结构发出的纤维多数对脊髓呈双侧投射^[9-11]。人类CST的发育始于第7孕周,第18孕周就已经发育至脊髓腰骶膨大处,且呈双侧支配模式,出生后两年以内,同侧CST纤维数量迅速下降。但成年后仍保留有一定数量的同侧CST^[12]。

2 脑损伤后健侧半球在肢体功能恢复中所起的作用。

脑损伤后健侧半球对肢体功能恢复起到了促进还是抑制的作用是经常引起争议的问题。临床上有这样一类患者,他们多因为幼年脑损伤引起偏瘫合并难治性癫痫,需要切除

患侧半球来治疗癫痫。多数患者偏瘫侧的运动功能术后没有明显变化,有很少的一部分甚至提高了,说明这类患者术前已经完成了健侧半球重塑,可以独立控制双侧肢体的运动,不再依赖于损伤脑。但是也有一部分患者术后出现肢体功能退化^[13-14]。进一步对这两类患者进行分析发现,前者术前运动通路的损害更严重,而后者运动通路往往为轻中度的损害^[14-16]。这些结果证实了前人的假说,即轻度损伤时,患侧半球仍可继续代偿,而重度损伤才需要健侧脑的参与^[17-18]。

然而,大部分半脑切除患者偏瘫侧仅存在躯体近端肌的功能,可以独立行走。只有很少的患者(约2%)可以有上肢的精细运动^[13-14,19],这类患者的脑损伤通常发生得很早。目前报道的,孕28周以内发生的严重半球损伤,同侧半球相对可以较好地控制偏瘫手的精细运动,比如抓握,而出生以后发生的严重半球损伤,他们的偏瘫手往往抓握功能较差^[20]。这些研究表明,未加干预的情况下同侧运动通路的代偿受到年龄的限制,发挥的效应十分有限,需要寻找可干预的靶点以增强这条通路。

3 严重损伤后同侧通路的重塑机制

损伤较轻时,大脑对患肢的功能代偿主要发生在损伤侧M1及其周边区域,也是目前许多康复手段关注的靶点之一^[17,21]。已经有很多报道证实轻度损伤时健侧半球的参与不利于肢体功能的恢复^[18,22]。我们后续主要讨论损伤严重时运动通路的改变,侧重比较成年和幼年损伤的不同。

3.1 皮质脊髓束直接下行通路

一侧皮质或皮质下运动通路损伤时,受累侧CST早期发生Wallerian变性,CST的损伤程度仍可以预测患肢的恢复^[23-24]。同侧CST对患肢的支配的报道主要发生在幼年损伤的患者^[12,20]。为了排除皮质下核团间接通路的影响,临床研究多数只能通过皮质刺激至引出肌电反应的延迟来间接确定CST直接通路^[25]。许多研究证实幼年发生的脑损伤,使用经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)激活健侧半球引出同侧上肢远端肌电反应的延迟明显更短,肌

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2023.10.024

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873766)

1 复旦大学附属华山医院手外科,上海市,200040; 2 通讯作者

第一作者简介:竺帅,男,硕士研究生; 收稿日期:2021-03-09

电反应也更强,与健侧相当^[20,26-27]。Misawa等^[27]推测这可能发生了同侧CST的直接加强,比如自然退化减少或者新的同侧轴突长入。

与幼年时未交叉的CST介导的恢复不同,成年后发生的运动通路损伤,已有不少研究发现已经交叉的CST重新发生了侧支生长^[28-29]。但是这种效应能否促进患肢功能恢复尚有争议。Liang Z等^[30]对成年人内囊后肢卒中患者3个月内CST的观察,发现患侧CST的持续性退变,健侧CST一直没有发生显著性改变,然而上肢功能在3个月内逐渐恢复,这可能意味着皮质直接向脊髓投射的CST与上肢功能的恢复无关,但并不能排除是影像学分辨率不足的因素。Zaaimi等^[4]在灵长类动物脑损伤恢复期刺激健侧CST,在脊髓记录到运动神经元兴奋性突触电位非常微弱,与正常对照相仿。这些研究说明损伤后CST对上肢功能恢复的贡献十分有限。但是使用一些调节神经元的兴奋性治疗康复手段,促进了已交叉CST的侧支生长,这种效应与运动恢复相关^[31-32]。

3.2 皮质下核团替代下行通路

大量动物研究证实皮质下替代通路在脑损伤后的肢体功能恢复中发挥着重要作用。Zaaimi等^[4]在灵长类动物上,发现了损伤后内侧纵束对脊髓运动神经元的投射增强,这些运动神经元支配上肢屈肌而非伸肌,这可能导致了损伤后屈肌痉挛的现象,但是也提供了一种恢复精细运动的功能通路。Ishida等^[33]比较了红核脊髓束以及网状脊髓束在内囊缺血性卒中后上肢功能恢复的作用,利用化学遗传学的方法分别先后抑制这两条通路,发现卒中后代偿并且发挥功能的主要是红核脊髓通路,网状脊髓通路并没有发挥作用,而长时间抑制红核脊髓通路后,网状脊髓通路可以继续代偿并发挥功能。除了红核和延髓网状组织,脑干的一些其他中继核团,如黑质,中缝核,小脑,本体感受纤维也可代偿参与对患肢的控制^[34]。虽然在动物中已有许多研究证实脑干红核和网状组织的作用,但直到近几年,Karbasforoushan等^[23]才利用高分辨率DTI技术首次在患者身上证实同侧网状脊髓束参与损伤后代偿。同样的,在患者中也证实了红核通路与运动功能恢复呈正相关^[35-36]。

3.3 参与脑区

成年单侧半球严重损伤的患者重塑的功能区多位于健侧辅助运动区,比如辅助运动区和运动前区^[17,37-38]。Harrington等^[17]通过抑制患者健侧皮质的各脑区,发现对偏瘫肢体影响最大的部位位于背侧运动前区(dorsal premotor cortex, PMd),解剖学研究提示PMd比M1有更多的直接投射向脑干核团的下行纤维。相比之下,早年损伤的儿童利用fMRI可以观察到活动患侧肢体时主要是M1激活,M1的神经元对同侧患肢的支配可能提示患者有更好的恢复^[39-40]。动物模型的研究更精确地证实了健侧半球的重塑情况^[41]。

既往的研究只侧重于研究运动相关脑区对患肢的支配,而运动输出只是所有感觉整合后作为决策的最终环节^[42]。比如,近年Sauerbrei等^[43]发现运动记忆的激活需要实时的感觉输入来触发。运动区损伤后已有的运动记忆被破坏,备用的神经元需要广泛地与其他功能皮质的神经元恢复连接来恢复先前的运动记忆。所以仅研究运动下行运动通路的变化是不足的,未来研究的方向之一可以侧重于大脑半球内其他功能区与运动皮质连接的变化,以此探索更多可能的康复方案。

4 加强同侧运动通路的方法

在较为严重的损伤下同侧运动通路可以促进脑损伤后肢体功能的恢复,幼年和成年的重塑机制和康复结果存在差异。虽然能否利用这种差异将成年中枢系统调控至幼年状态仍需要进一步研究,但是直接加强通路中的各级神经元可以成为脑损伤后肢体功能的治疗和康复策略之一。可增强这条通路的方法分为中枢干预和外周干预。

4.1 中枢干预

临床上的传统的中枢干预主要有非侵入性刺激疗法、镜像疗法、运动想象疗法。随着研究深入和科技发展,更精确的神经调控技术和脑机接口技术趋向成熟。

非侵入性刺激疗法包括经颅直流电刺激和TMS,可以直接作用于同侧运动通路中的各级神经元,调控其可塑性^[44]。然而,目前针对调控健侧M1的临床试验结果差异很大^[25,45-46],原因之一可能是没有考虑患者的损伤程度。一项只入组了重度损伤患者的研究证实利用TMS兴奋健侧M1可提高患者的上肢功能^[47]。Sankarasubramanian等^[48]的研究提示,在重度卒中患者康复期对健侧半球PMd的TMS治疗相比直接刺激M1可能更使患者获益。这些针对患肢同侧皮质的研究说明不同的损伤脑重塑机制不同,需要个体化的康复方案。另外,对皮质下区域进行干预的研究还很少,Koch等^[49]将患肢同侧小脑作为TMS干预靶点,显著改善了患者的步态。

传统的非侵入性刺激调控的神经元常不具有特异性,比如同时兴奋屈肌和伸肌的神经元。动物上利用光、化学遗传学的方法可以精细调控特定类型神经元的活性^[50],弥补传统非侵入性刺激的缺陷,这种方法的应用依赖于阐明更精细的运动环路以及其尽早的向临床转化,另外,免疫治疗如抗Nogo疗法^[51-52]和众多的基因干预疗法^[53]在动物上也可以诱导健侧CST侧支生长,加快同侧通路的构成。抗Nogo疗法已经有应用于肌萎缩侧索硬化患者的报道^[54],但是疗效尚不满意,该方法对于脑损伤的患者能否恢复上肢功能还有待于研究。

脑机接口技术真正的发展得益于近年对大脑信号的破

译,它可提取大脑运动信号转化成计算机指令,从而刺激瘫痪肢体或是控制机械外骨骼的运动^[55-56],也可利用计算机模拟肢体的感觉信号回输至大脑^[57]。Karunesh Ganguly^[58]等证实了在健康的人和猴子中,肢体运动时同侧运动皮质的电信号表征都高度保守,提示脑机接口使用同侧运动信号的可行性。利用机器外骨骼,David T Bundy等^[59]将基于同侧运动信号的脑机接口技术应用于重度卒中慢性期的患者,使他们的患侧上肢可以自由操控鼠标。后来,他们在此基础上加入了同侧本体感觉反馈输入,进一步提升了患者主动运动的功能^[60]。

4.2 外周干预

外周干预的目的是干预外周诱发并增强中枢有益的可塑性,减少不良的可塑性。单独使用外周干预并不一定能准确地靶向至同侧运动环路,需要与中枢干预相结合,正如贾杰^[61]提出的“中枢-外周-中枢”闭环康复理论,中枢干预和外周干预合理有机地结合才可有效促进脑功能重塑。传统外周干预包括手法康复、限制性运动疗法、作业治疗等方法,已经有不少报道。近年来,机器辅助训练、神经肌电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)和健侧颈7移位术等显示出了临床优越性,下面着重介绍这几种方法。

机器辅助上肢训练是一种常用的外周干预方法,多中心临床试验显示其疗效不亚于传统密集康复训练^[62]。对健康志愿者的研究发现,主动运动的同时使用机器装置辅助可以早期触发强大的本体感觉反馈以及增强大脑活性^[63]。主动的机器辅助训练需要在上肢安装肌电传感器,当检测到肌电信号时,上肢机器外骨骼响应以帮助患者完成受损的动作。

肌电导向的NMES的工作原理与之类似,不同的是输出方式转为对神经肌肉的刺激而非驱动机器外骨骼。一项高质量meta分析检索了1204篇肌电导向的NMES相关文章,最终纳入了22篇符合要求的RCT,分析显示其可以显著提高慢性期中重度卒中患者的上肢功能^[64]。与单纯被动活动或刺激偏瘫上肢的方法相比,这些方法检测了主动运动的肌电信号才给与对应的增强,大大增加了外周干预时中枢的参与程度。

尽管目前有许多康复手段,其对脑损伤后上肢功能的改善仍然有限。利用健侧颈7移位术可以打破这种瓶颈,其原理是将健侧的颈7神经根转移至患手,最初用于治疗臂丛神经根性撕脱伤^[65]。有研究者将其应用于脑损伤后上肢康复基本进入平台期的患者^[66],仍可以显著提高这些患者的上肢功能。颈7神经移位后,健侧大脑皮质产生了患手的功能代表区^[66],皮质下网络结构也发生剧烈的重组^[67]。手术通过外周人为建立的同侧运动通路,不依赖脑损伤的严重程度,轻度和重度偏瘫患者均可从本手术中获益。

总之,目前针对同侧通路进行的研究还比较少,但是加

强同侧通路以促进脑损伤后上肢康复是一种具有潜力且切实可行的策略。

参考文献

- [1] Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 439-458.
- [2] Ayis S, Wellwood I, Rudd AG, et al. Variations in health-related quality of life (HRQoL) and survival 1 year after stroke: five European population-based registers[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(6): e007101.
- [3] Fujiwara Y, Matsumoto R, Nakae T, et al. Neural pattern similarity between contra- and ipsilateral movements in high-frequency band of human electrocorticograms[J]. *Neuroimage*, 2017, 147: 302-313.
- [4] Zaaimi B, Edgley SA, Soteropoulos DS, et al. Changes in descending motor pathway connectivity after corticospinal tract lesion in macaque monkey[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 7): 2277-2289.
- [5] Wang X, Liu Y, Li X, et al. Deconstruction of corticospinal circuits for goal-directed motor skills[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 440-455.e14.
- [6] Maegaki Y, Maeoka Y, Ishii S, et al. Mechanisms of central motor reorganization in pediatric hemiplegic patients[J]. *Neuropediatrics*, 1997, 28(3): 168-174.
- [7] Lemon R. Recent advances in our understanding of the primate corticospinal system[J]. *F1000Res*, 2019, 8.
- [8] Wang F, Shen J, Jiang S, et al. The recognition of the distribution features of corticospinal neurons by a retrograde trans-synaptic tracing to elucidate the clinical application of contralateral middle trunk transfer[J]. *Neuroscience*, 2020, 424: 86-101.
- [9] Han Q, Feng J, Qu Y, et al. Spinal cord maturation and locomotion in mice with an isolated cortex[J]. *Neuroscience*, 2013, 253: 235-244.
- [10] Sebastianelli L, Versace V, Taylor A, et al. Functional reorganization after hemispherectomy in humans and animal models: What can we learn about the brain's resilience to extensive unilateral lesions?[J]. *Brain Res Bull*, 2017, 131: 156-167.
- [11] Bundy DT, Leuthardt EC. The cortical physiology of ipsilateral limb movements[J]. *Trends Neurosci*, 2019, 42(11): 825-839.
- [12] Eyre JA. Development and plasticity of the corticospinal system in man[J]. *Neural Plasticity*, 2003, 10(1-2): 93-106.
- [13] Moosa AN, Jehi L, Marashly A, et al. Long-term functional outcomes and their predictors after hemispherectomy in 115 children[J]. *Epilepsia*, 2013, 54(10): 1771-1779.
- [14] McGovern RA, Ahsan NVM, Jehi L, et al. Hemispherectomy in adults and adolescents: seizure and functional outcomes in 47 patients[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(12): 2416-2427.
- [15] Chan AY, Urgan K, Tran DK, et al. Cerebral peduncle volume and motor function following adult hemispherectomy [J]. *World Neurosurg*, 2019, 126: 156-159.
- [16] Wang AC, Ibrahim GM, Poliakov AV, et al. Corticospinal tract atrophy and motor fMRI predict motor preservation after functional cerebral hemispherectomy[J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2018, 21(1): 81-89.
- [17] Harrington RM, Chan E, Rounds AK, et al. Roles of lesioned and nonlesioned hemispheres in reaching performance poststroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34

- (1): 61—71.
- [18] Buetefisch CM. Role of the contralesional hemisphere in post-stroke recovery of upper extremity motor function[J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 214.
 - [19] Jonas R, Nguyen S, Hu B, et al. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes[J]. *Neurology*, 2004, 62(10): 1712—1721.
 - [20] Staudt M. Reorganization after pre- and perinatal brain lesions[J]. *J Anat*, 2010, 217(4): 469—474.
 - [21] Gennaro M, Mattiello A, Mazziotti R, et al. Focal stroke in the developing rat motor cortex induces age- and experience-dependent maladaptive plasticity of corticospinal system[J]. *Front Neural Circuits*, 2017, 11: 47.
 - [22] Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, et al. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke[J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22(11): 2662—2671.
 - [23] Karbasforoushan H, Cohen-Adad J, Dewald JPA. Brainstem and spinal cord MRI identifies altered sensorimotor pathways post-stroke[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3524.
 - [24] Lin DJ, Cloutier AM, Erler KS, et al. Corticospinal tract injury estimated from acute stroke imaging predicts upper extremity motor recovery after stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3569—3577.
 - [25] Alawieh A, Tomlinson S, Adkins D, et al. Preclinical and clinical evidence on ipsilateral corticospinal projections: implication for motor recovery[J]. *Transl Stroke Res*, 2017, 8(6): 529—540.
 - [26] Benecke R, Meyer BU, Freund HJ. Reorganisation of descending motor pathways in patients after hemispherectomy and severe hemispheric lesions demonstrated by magnetic brain stimulation[J]. *Exp Brain Res*, 1991, 83(2): 419—426.
 - [27] Misawa S, Kuwabara S, Matsuda S, et al. The ipsilateral cortico-spinal tract is activated after hemiparetic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(7): 706—711.
 - [28] Jiang YQ, Zaaime B, Martin JH. Competition with primary sensory afferents drives remodeling of corticospinal axons in mature spinal motor circuits[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(1): 193—203.
 - [29] Mccann MM, Fisher KM, Ahloy-Dallaire J, et al. Somatosensory corticospinal tract axons sprout within the cervical cord following a dorsal root/dorsal column spinal injury in the rat[J]. *J Comp Neurol*, 2020, 528(8): 1293—1306.
 - [30] Liang Z, Zeng J, Liu S, et al. A prospective study of secondary degeneration following subcortical infarction using diffusion tensor imaging[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(6): 581—586.
 - [31] Ueno R, Takase H, Suenaga J, et al. Axonal regeneration and functional recovery driven by endogenous Nogo receptor antagonist LOTUS in a rat model of unilateral pyramidotomy[J]. *Exp Neurol*, 2020, 323: 113068.
 - [32] Wahl AS, Büchler U, Brändli A, et al. Optogenetically stimulating intact rat corticospinal tract post-stroke restores motor control through regionalized functional circuit formation[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1187.
 - [33] Ishida A, Kobayashi K, Ueda Y, et al. Dynamic interaction between cortico-brainstem pathways during training-induced recovery in stroke model rats[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(37): 7306—7320.
 - [34] Cirillo C, Brihmat N, Castel-Lacanal E, et al. Post-stroke remodeling processes in animal models and humans[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40(1): 3—22.
 - [35] Takenobu Y, Hayashi T, Moriwaki H, et al. Motor recovery and microstructural change in rubro-spinal tract in subcortical stroke[J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4: 201—208.
 - [36] Kim H, Lee H, Jung KI, et al. Changes in diffusion metrics of the red nucleus in chronic stroke patients with severe corticospinal tract injury: a preliminary study[J]. *Ann Rehabil Med*, 2018, 42(3): 396—405.
 - [37] Graveline CJ, Mikulis DJ, Crawley AP, et al. Regionalized sensorimotor plasticity after hemispherectomy fMRI evaluation[J]. *Pediatr Neurol*, 1998, 19(5): 337—342.
 - [38] Rosazza C, Deleo F, D'incerti L, et al. Tracking the reorganization of motor functions after disconnective surgery: a longitudinal fMRI and DTI study[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 400.
 - [39] Staudt M, Grodd W, Gerloff C, et al. Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: a TMS and fMRI study[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 10): 2222—2237.
 - [40] Foster MT, Das K, May P. Motor cortex relocation after complete anatomical hemispherectomy for intractable epilepsy secondary to rasmussen's encephalitis[J]. *Br J Neurosurg*, 2019, 33(2): 234—236.
 - [41] Yoshikawa A, Atobe Y, Takeda A, et al. A retrograde tracing study of compensatory corticospinal projections in rats with neonatal hemidecortication[J]. *Dev Neurosci*, 2011, 33(6): 539—547.
 - [42] Joy MT, Carmichael ST. Encouraging an excitable brain state: mechanisms of brain repair in stroke[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(1): 38—53.
 - [43] Sauerbrei BA, Guo JZ, Cohen JD, et al. Cortical pattern generation during dexterous movement is input-driven[J]. *Nature*, 2020, 577(7790): 386—391.
 - [44] 张力新, 常美榕, 王仲朋, 等. 基于经颅电、磁刺激神经调控方法的卒中康复研究进展[J]. *北京生物医学工程*, 2021, 40(02): 190—197.
 - [45] Harvey RL, Edwards D, Dunning K, et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(9): 2138—2146.
 - [46] Hordacre B, Moezzi B, Ridding MC. Neuroplasticity and network connectivity of the motor cortex following stroke: a transcranial direct current stimulation study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(8): 3326—3339.
 - [47] Wang Q, Zhang D, Zhao YY, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex on motor recovery in severe hemiplegic stroke: a randomized clinical trial[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(4): 979—986.
 - [48] 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.
 - [49] Koch G, Bonni S, Casula EP, et al. Effect of cerebellar stimulation on gait and balance recovery in patients with hemiparetic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(2): 170—178.
 - [50] Lu C, Wu X, Ma H, et al. Optogenetic stimulation enhanced neuronal plasticities in motor recovery after ischemic stroke[J]. *Neural Plast*, 2019, 2019: 5271573.
 - [51] Lindau NT, Bänninger BJ, Gullo M, et al. Rewiring of the corticospinal tract in the adult rat after unilateral stroke and anti-Nogo-A therapy[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 3): 739—756.

- [52] Wahl AS, Correa D, Imobersteg S, et al. Targeting therapeutic antibodies to the CNS: a comparative study of intrathecal, intravenous, and subcutaneous anti-nogo a antibody treatment after stroke in rats[J]. Neurotherapeutics, 2020, 17(3): 1153—1159.
- [53] He Z, Jin Y. Intrinsic control of axon regeneration[J]. Neuron, 2016, 90(3): 437—451.
- [54] Meininger V, Genge A, Van Den Berg LH, et al. Safety and efficacy of ozanezumab in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(3): 208—216.
- [55] Ajiboye AB, Willett FR, Young DR, et al. Restoration of reaching and grasping movements through brain-controlled muscle stimulation in a person with tetraplegia: a proof-of-concept demonstration[J]. Lancet, 2017, 389(10081): 1821—1830.
- [56] 何艳, 张通. 脑机接口技术在慢性脑卒中患者上肢康复中的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2021, 27(3): 277—281.
- [57] Ganzer PD, Colachis SCT, Schwemmer MA, et al. Restoring the sense of touch using a sensorimotor demultiplexing neural interface[J]. Cell, 2020, 181(4): 763—773.e12.
- [58] Ganguly K, Secundo L, Ranade G, et al. Cortical representation of ipsilateral arm movements in monkey and man[J]. J Neurosci, 2009, 29(41): 12948—12956.
- [59] Bundy DT, Wronkiewicz M, Sharma M, et al. Using ipsilateral motor signals in the unaffected cerebral hemisphere as a signal platform for brain-computer interfaces in hemiplegic stroke survivors[J]. J Neural Eng, 2012, 9(3): 036011.
- [60] Bundy DT, Souders L, Baranyai K, et al. Contralateral brain-computer interface control of a powered exoskeleton for motor recovery in chronic stroke survivors[J]. Stroke, 2017, 48(7): 1908—1915.
- [61] 贾杰. “中枢-外周-中枢”闭环康复——脑卒中后手功能康复新理念[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(11): 1180—1182.
- [62] Rodgers H, Bosomworth H, Krebs HI, et al. Robot assisted training for the upper limb after stroke (RATULS): a multi-centre randomised controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 51—62.
- [63] Tacchino G, Gandolla M, Coelli S, et al. EEG analysis during active and assisted repetitive movements: evidence for differences in neural engagement[J]. IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng, 2017, 25(6): 761—771.
- [64] Monte-Silva K, Piscitelli D, Norouzi-Gheidari N, et al. Electromyogram-related neuromuscular electrical stimulation for restoring wrist and hand movement in poststroke hemiplegia: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2019, 33(2): 96—111.
- [65] Gu YD, Zhang GM, Chen DS, et al. Seventh cervical nerve root transfer from the contralateral healthy side for treatment of brachial plexus root avulsion[J]. J Hand Surg Br, 1992, 17(5): 518—521.
- [66] Zheng MX, Hua XY, Feng JT, et al. Trial of contralateral seventh cervical nerve transfer for spastic arm paralysis[J]. N Engl J Med, 2018, 378(1): 22—34.
- [67] Hua XY, Li ZY, Xu WD, et al. Interhemispheric functional reorganization after cross nerve transfer: via cortical or subcortical connectivity?[J]. Brain Res, 2012, 1471: 93—101.

·综述·

昼夜节律与意识障碍的关系研究进展*

徐成伟¹ 梁杞梅¹ 谢秋幼^{1,2,3}

意识障碍(disorder of consciousness, DOC)是继发于脑部器质性疾病的一系列觉醒和认知障碍,包括植物状态(vegetative state, VS)和微意识状态(minimally conscious state, MCS)^[1]。随着临床危重症患者的救治水平大幅度提高,更多的生命得以挽救,其中有5%—10%的患者在度过急性昏迷(通常2—4周)后仍无法恢复意识,因而严重脑损伤后DOC患者的数量逐年增加,保守估计我国意识障碍患者每年新增7—10万,给临床诊断和治疗带来巨大挑战^[2]。

昼夜节律(circadian rhythm, CR)是指地球上绝大多数生命活动遵循一个大约为24h的日周期生理活动调节。从

进行光合作用的蓝藻、植物,再到低等动物和人类,昼夜节律都自始至终贯穿生物生命的整个过程。哺乳动物的睡眠-觉醒周期、机体代谢和高级认知功能的各个方面都严格遵循着这个周期^[3]。近年来随着研究的不断深入,越来越多的证据表明意识障碍患者的昼夜节律状况与其意识状态和预后密切相关。本文将围绕DOC昼夜节律的特征和病理变化进行综述,以期对DOC的临床诊疗提供新思路。

1 昼夜节律

昼夜节律是指生命活动以24h左右为周期的变动,它受

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.10.025

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81974154, 82171174);广州市科技计划项目脑科学与类脑研究重大科技专项(202007030005)

1 南方医科大学珠江医院康复医学科,广州市,510000; 2 南方医科大学珠江医院高压氧科; 3 通讯作者

第一作者简介:徐成伟,男,硕士研究生; 收稿日期:2021-05-13