

脑深部电刺激治疗卒中后运动功能障碍的研究进展

许军鹏^{1,2} 余新光² 毛之奇²

¹解放军总医院研究生院, 北京 100853; ²解放军总医院第一医学中心神经外科医学部, 北京 100853

通信作者: 毛之奇, Email: markmaoqi@163.com

【摘要】 卒中遗留的运动功能障碍尚无有效治疗方法。基础实验研究表明, 脑深部电刺激 (DBS) 是一种有潜力的理想治疗手段; 多项临床研究也发现, 患者接受 DBS 治疗后症状改善。本文针对 DBS 治疗卒中后运动功能障碍的相关研究进展进行综述。

基金项目: 科技部科技创新 2030“脑科学与类脑研究”重大项目 (2021ZD0200407)

DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20230525-00153

卒中是致死、致残的主要原因之一。1990—2019 年, 卒中的发病率增加 70%, 病死率增加 43%, 占全球人口所有死亡原因的 11.6%^[1]。80% 的卒中幸存者会出现肢体运动功能障碍, 是致残的主要原因^[2]。由卒中引起的运动功能障碍表现多样, 主要为运动过多或运动减少两类症状, 前者主要表现为过多、异常的非自主运动, 而后者则以运动不足或运动缓慢为突出表现。尽管急性期存活的患者于卒中后 3~6 个月会出现一定程度的自发及康复介导的运动功能恢复, 但大多数患者由于运动功能障碍导致生命质量受损, 尚缺乏明显有效的治疗措施^[3]。近年来, 以脑深部电刺激 (deep brain stimulation, DBS) 为代表的创新康复策略不断出现, 且逐渐应用于临床中。在多种既往认为难以治疗的运动功能障碍性疾病中 (如帕金森病等), DBS 疗效较好^[4-7]; 后续有学者逐渐将其应用于卒中后运动功能恢复的治疗中^[8-9], 并已在多项动物实验和临床试验研究中显示出疗效^[10-11]。

一、适应症

既往研究显示, DBS 主要适用于符合世界卫生组织 (WHO) 或国际卒中疾病诊断标准、首次卒中急性处理后病情稳定 (病程 ≥ 1 年)、年龄为 18~80 岁、卒中后出现肢体功能障碍等相关后遗症、伴有单侧肢体运动功能障碍、经标准化检查证明为右利手患者^[11-21]。Paro 等^[12]认为, DBS 主要适合于保守治疗效果不佳的中青年难治性卒中后运动功能障碍患者。Wathen 等^[13]的临床试验中, 纳入年龄为 25~75 岁、在过去 12~36 个月内发生过卒中且遗留中至重度运动功能障碍、由具备相关资质的临床医生结合患者病情及 MRI 等辅助检查证实颅内存在可解释卒中后运动功能障碍的病变、常规治疗方法效果不佳的患者。2023 年, Baker 等^[14]进行的 I 期临床试验中, 纳入 12 例慢性卒中后运动功能障碍的患者, 患者年龄为 (57.4 ± 6.5) 岁 (48~70 岁), 病程为 (2.2 ± 0.7) 年, 上肢 Fugl-Meyer 评分为 (22.9 ± 6.2) 分。

二、临床应用

目前, DBS 治疗卒中后运动功能障碍的最佳刺激靶点尚

无定论。现有研究认为, DBS 治疗卒中后震颤、肌张力障碍、异动症的刺激靶点等同于原发性震颤、肌张力障碍等的刺激靶点^[8,16], 卒中后运动缺陷的最佳手术靶点为内囊后肢。

(一) 卒中后震颤

卒中后震颤主要表现为肌肉有节奏地不自主收缩, 表现为动作和意向性震颤者行 DBS 时主要刺激腹侧中间核 (ventral intermediate nucleus, Vim) 和腹嘴核^[15]; Holmes 静息性震颤主要通过靶向刺激基底核区进行治疗^[15-16]。苍白球内侧部 (globus pallidus internus, GPi) 和连接 GPi 与丘脑底核后部 (posterior subthalamic area, PSA) 内的传导神经元也是常用的靶点, 通常单独或与丘脑 Vim (或腹嘴核) 同时刺激^[17-18]。此外, 由于腹嘴核接收大量的苍白球信号输入, 因此除纯动作性震颤外, 该核团也是 Holmes 震颤或静息性震颤的治疗靶点^[19-22]。

(二) 卒中后肌张力障碍

卒中后肌张力障碍主要表现为卒中后不自主地躯体运动和姿势异常, 主要由于肌肉不协调地收缩或过度收缩导致, 最常用的治疗靶点为 GPi^[23]。Elias 等^[15]认为, 联合 GPi 与 Vim-DBS 可以更好地调节皮质-纹状体-苍白球-丘脑-皮质和小脑-丘脑-皮质通路。然而, 使用该方法的两项研究却得出了不同的结果。Slotty 等^[24]采用 GPi-DBS 联合 Vim 或腹嘴后核-DBS 治疗 1 例壳核卒中继发的偏侧肌张力障碍患者, 在术后 6 个月应用肌张力障碍评定量表和简式 36 量表评估患者的症状, 结果显示患者症状获得显著且持续的改善; 然而, Witt 等^[25]使用 GPi-DBS 治疗 3 例纹状体卒中后遗留肌张力障碍的患者, 术后 1 年随访时发现患者仅获得轻微或短暂的症状改善。这种结果差异可能与卒中的位置和范围、解剖学以及电极定位的差异有关。另外, 不同研究者对于继发性肌张力障碍患者 GPi 神经元的神经电生理学研究结果也不一致。Sanghera 等^[26]认为, 与健康人群相比, 卒中后肌张力障碍患者 GPi 神经元的放电频率异常降低; 但 Fuller 等^[27]研究发现其放电频率增加。因此, 多靶点联合 DBS 治疗是否存在累加效应目前尚未明确^[24,28]。

(三) 卒中后异动症

卒中后异动症主要表现为卒中后不自主的动作增多,包括手足徐动症、弹跳症、舞蹈病等,涉及丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)和 GPi 等区域的异常神经元放电和振荡活动等复杂的病理生理学机制^[24,29]。Elias 等^[15]纳入 9 项研究共 32 例卒中后异动症患者进行分析,发现其中至少 13 例患者接受 DBS 治疗后症状显著改善。Koerbel 等^[30]报道 1 例 48 岁丘脑出血性卒中后出现进行性偏侧手足徐动症的患者,进行药物治疗 4 周,经 6 次肉毒杆菌毒素治疗后异常不自主运动量表评分略有改善,但未见临床症状改善;行 DBS 未定带治疗后,患者近端运动功能显著改善,异常不自主运动量表评分显著降低,提示 DBS 可能是丘脑出血性卒中后异动症的潜在治疗方案。

(四) 卒中后运动缺陷

卒中后运动缺陷指卒中引起的运动次数减少、速度缓慢、幅度减低。内囊后肢是改善卒中后运动缺陷最常见和最有效的刺激靶点^[12,15]。Elias 等^[15]描述了 20 例卒中后运动缺陷的患者,其中 14 例 DBS 电极植入内囊后肢或其相邻结构,其中 11/14 获得了运动功能获益。Franzini 等^[31]报道 3 例卒中后运动功能缺陷患者,接受对侧内囊后肢 DBS 治疗,术后运动功能改善。此外,小脑齿状核也可作为卒中后运动缺陷的治疗靶点。Baker 等^[14]通过小脑齿状核-DBS 治疗 12 例单侧卒中后中重度上肢运动缺陷的患者;结果显示,患者的上肢 Fugl-Meyer 运动功能评分增加 7 分,上肢运动功能改善,治疗中未出现严重并发症。

三、刺激参数

目前,DBS 治疗卒中后运动功能障碍的最佳刺激参数尚未达成共识,尚处于探索与研究阶段。Paro 等^[12]通过分析 53 例患者植入的 82 个 DBS 电极后发现,55 个导联的电压 $[M(\text{范围})]$ 为 3.4(2.4~4.0)V,63 个导联的频率 $[M(\text{范围})]$ 为 145(130~185)Hz,脉冲宽度 $[M(\text{范围})]$ 为 90(60~120) μs 。对于卒中后运动功能障碍患者,刺激参数的范围较广,同时需根据刺激目标个体化调整,如 VIM、腹嘴核的常用频率为 120~185 Hz、脉冲宽度为 60~210 μs 、电压为 1.7~4.0 V;GPi 的常用频率为 130~190 Hz、脉冲宽度为 60~210 μs 、电压为 3~6 V^[16,19,27,32]。GPi-DBS 治疗卒中后肌张力障碍患者的刺激参数通常如下,频率为 130~185 Hz、脉冲宽度为 60~210 μs 、电压为 2~4 V^[24,27~28,33~34]。

四、治疗机制

(一) 调节神经可塑性

DBS 小脑外侧核(lateral cerebellum nucleus, LCN)可调节皮质可塑性,抑制神经炎症反应,改善缺血性卒中后上肢偏瘫患者的肢体功能。Krämer 等^[35]在 6-羟基多巴胺损伤大鼠模型中应用 STN-DBS,大鼠运动前肢功能显著改善,脑源性神经营养因子蛋白在黑质纹状体系统以及运动皮质 M1 中增加,且与病灶周围皮质中神经及突触可塑性、突触发生和神经发生标志物的表达增加相关^[13];在神经网络水平上,运动功能恢复与初级运动皮质的躯体形态重组和皮质兴奋性增加相关,

表明 DBS 可能促进病灶周围运动皮质 M1 中的神经重塑性过程,从而恢复运动功能,支持 STN-DBS 介导的神经可塑性假说^[36]。因此,研究者认为,DBS 可促使神经可塑性变化的神经元兴奋性增加,介导了病变周围皮质重组和运动功能改善。

(二) 调节神经通路

DBS 可通过各种神经生理学效应及信号传导机制调节神经网络通路的活动促进卒中后运动功能的康复^[37~38]。以 20 Hz(低 β)或 30 Hz(高 β)的频率刺激啮齿类动物的小脑齿状核,可靶向小脑-丘脑-皮质网络,使卒中诱发的病变同侧皮质兴奋性持续增加,这证实了 DBS 可通过调控神经通路改善卒中后运动功能障碍的假说^[39]。同时,Baker 等^[14]研究发现,DBS 可以通过激活强大的内源性齿状-丘脑-皮质通路来调节神经活动和同侧皮质的兴奋性,进一步证实慢性 DBS 调节神经通路的安全性和可行性。

(三) 促进神经修复和再生

卒中发生后可短暂激活内源性自我修复过程,包括室管膜下区的神经发生,但不足以补偿神经元的损失^[40]。Chan 等^[41]指出,在卒中后采用 LCN-DBS 治疗的动物中,共表达细胞增殖标志物和数种神经源性标志物的细胞数量增加,表明存在神经发生。此外,LCN-DBS 可增强卒中后神经反应,其特征为卒中发生 21 d 后室管膜下区神经祖细胞和成神经细胞增殖,沉默的神经干细胞可通过细胞和分子途径激活、增殖、分化并迁移至梗死区域,随后在缺血半暗带中分化为神经元。Liu 等^[42]通过测量与室管膜下区内皮素(ET)1 诱导的缺血相关的 BrdU/Nestin 细胞和 BrdU/DCX 细胞,发现 LCN-DBS 结合卒中后康复训练可增强神经祖细胞和神经母细胞的增殖,与之前的研究结果相一致,进一步证明 DBS 可以促进神经修复和增生,以改善卒中后运动功能障碍患者的症状。

(四) 降低炎症反应及减少大脑功能损伤

对不同的 大脑区域如中脑运动区(mesencephalic locomotor region, MLR)进行侵入性电刺激可减轻神经炎症反应,特别是电刺激楔形核可显著减少局部促炎细胞因子和趋化因子^[43]。Schuhmann 等^[43]研究表明,对大鼠 MLR 进行高频电刺激可改善缺血性卒中后的步态障碍。电刺激 MLR 可使大鼠病灶周围区域内干扰素(IFN) γ 、肿瘤坏死因子(TNF) α 和白细胞介素(IL)1 α 的含量减少,可能是通过 $\alpha 7\text{nAChR}$ 影响 JAK2/STAT3 和 NF- κB 通路,从而减少促炎介质的生成,发挥抗炎作用。侵入性电刺激其他脑区也会减弱神经炎症反应:如高频电刺激丘脑前核可降低癫痫大鼠模型中的 TNF- α 和 IL-1 β 表达,STN-DBS 可降低帕金森病大鼠模型黑质中的 IL-1 β 水平。DBS 术后,给予小鼠 ERK1/2 抑制剂 U0126,可削弱高频电刺激的神经保护作用;此结果进一步提示,DBS 可能是通过干扰 ERK1/2 信号通路的调节,从而发挥神经保护作用^[44]。Song 等^[45]通过给小鼠植入双侧下丘脑内侧室前核的开环电极刺激系统,激活小鼠下丘脑内侧室前核的温敏神经元;结果发现,电刺激直接影响温敏神经元膜电位及其突触网络,引起兴奋性温敏神经元膜电位的快速变化,从而产生亚低温,促进脑缺血保护,缓解神经功能障碍

和缺陷^[46]。此外,孙芳玲等^[47]也发现,电刺激小脑齿状核可减小小鼠脑梗死的体积,促进神经元再生,从而改善运动功能,未来有望成为改善卒中症状的有效刺激靶点。

(五)修复大脑连接及网络

既往研究认为,DBS 通过对目标区域本身的局部调节发挥作用,因此研究主要集中于探索 DBS 的最佳刺激靶点。最新研究表明,DBS 可调节脑网络,DBS 的治疗机制研究逐渐从局部刺激转向调控全脑网络^[48]。大脑连接组的概念于 2005 年被引入,目前为止只有少数 DBS 研究涉及此概念^[49-50]。一方面可能是由于临床中并不常规获取患者的特异性连接数据,且术后难以获得该数据。为了克服这一限制,Horn 等建立了一种方法,该方法将规范连接组(即在大量受试者中估计的平均大脑连接组)与单个患者的 DBS 电极重建相结合,已成功应用于临床神经影像学等其他领域^[51-53]。另外,将最佳 DBS 坐标转换为标准立体定向空间,并将其与规范连接组相结合,从而估计有效 VIM-DBS 的结构和功能连接曲线,根据电极的连接曲线即可预测应用 DBS 治疗的症状改善情况^[48]。Baker 等^[14]发现,通过电刺激齿状核可激活内源性齿状-丘脑-皮质通路,促进新突触和长期电位的表达,脑梗死周围大脑皮质的重组和网络连接,并提高大脑皮质的活动水平和新陈代谢,证实了齿状核 DBS 对卒中后晚期病灶皮质重组、功能连接和重塑的影响。

五、展望

卒中后运动功能障碍可表现为短暂、反复、持续或渐进性病程,也可能为自限性过程。目前研究认为,DBS 的侵入性较小,可以可逆地抑制运动环路中的异常活动,通过调节刺激参数获得最大的治疗效果,对卒中后经内科保守及康复治疗效果不佳的运动功能障碍具有一定疗效,是一种理想的潜在治疗方法。但其治疗机制尚未明确,且多数相关临床研究仅为病例系列而非严格随机双盲对照试验。因此,未来有必要深入研究其治疗机制,以区分间接和直接的运动功能改善^[54],优化 DBS 的临床应用;同时,应进行大样本的随机临床试验验证其有效性及安全性。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*, 2021, 20(10):795-820. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
- [2] Starchina YA. Motor function recovery in patients after ischemic stroke [J]. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*, 2019, 11(3S):89-94. DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3S-89-94.
- [3] Xu J, Ejaz N, Hertler B, et al. Separable systems for recovery of finger strength and control after stroke [J]. *J Neurophysiol*, 2017, 118(2):1151-1163. DOI: 10.1152/jn.00123.2017.
- [4] 江潮, 崔志强, 凌至培, 等. 脑深部电刺激术治疗痉挛性斜颈的远期疗效分析[J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(4):384-387. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20210205-00073.
- [5] 范世莹, 王开亮, 孟凡刚, 等. STN 和 GPi 脑深部电刺激术对伴有异动症帕金森病的疗效比较[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(10):985-990. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.10.004.
- [6] 杨艺, 党圆圆, 夏小雨, 等. 脑深部电刺激术治疗慢性意识障碍的临床研究(附 24 例报告)[J]. *中华神经外科杂志*, 2019, 35(10):996-1000. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2346.2019.10.006.
- [7] 李嘉明, 高远, 王伟. 脑深部电刺激术治疗难治性强迫症的研究进展[J]. *中华神经外科杂志*, 2022, 38(4):412-415. DOI: 10.3760/cma.j.cn112050-20201231-00653.
- [8] Hirato M, Miyagishima T, Gouda T, et al. Electrical thalamic stimulation in the anterior part of the ventral posterolateral nucleus for the treatment of patients with central poststroke pain [J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(2):361-372. DOI: 10.1111/ner.13215.
- [9] Shah AM, Ishizaka S, Cheng MY, et al. Optogenetic neuronal stimulation of the lateral cerebellar nucleus promotes persistent functional recovery after stroke [J]. *Sci Rep*, 2017, 7:46612. DOI: 10.1038/srep46612.
- [10] Plow EB, Machado A. Invasive neurostimulation in stroke rehabilitation[J]. *Neurotherapeutics*, 2014, 11(3):572-582. DOI: 10.1007/s13311-013-0245-y.
- [11] Machado AG, Cooperrider J, Furmaga HT, et al. Chronic 30-Hz deep cerebellar stimulation coupled with training enhances post-ischemia motor recovery and peri-infarct synaptophysin expression in rodents [J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(2):344-353. DOI: 10.1227/01.neu.0000430766.80102.ac.
- [12] Paro MR, Dyrda M, Ramanan S, et al. Deep brain stimulation for movement disorders after stroke: a systematic review of the literature [J]. *J Neurosurg*, 2022, 138(6):1688-1701. DOI: 10.3171/2022.8.JNS221334.
- [13] Wathen CA, Frizon LA, Maiti TK, et al. Deep brain stimulation of the cerebellum for poststroke motor rehabilitation: from laboratory to clinical trial [J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 45(2):E13. DOI: 10.3171/2018.5.FOCUS18164.
- [14] Baker KB, Plow EB, Nagel S, et al. Cerebellar deep brain stimulation for chronic post-stroke motor rehabilitation: a phase I trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29(9):2366-2374. DOI: 10.1038/s41591-023-02507-0.
- [15] Elias G, Namasivayam AA, Lozano AM. Deep brain stimulation for stroke: current uses and future directions [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(1):3-28. DOI: 10.1016/j.brs.2017.10.005.
- [16] Castrop F, Jochim A, Berends LP, et al. Sustained suppression of holmes tremor after cessation of thalamic stimulation [J]. *Mov Disord*, 2013, 28(10):1456-1457. DOI: 10.1002/mds.25398.
- [17] Chiken S, Nambu A. Mechanism of deep brain stimulation: inhibition, excitation, or disruption? [J]. *Neuroscientist*, 2016, 22(3):313-322. DOI: 10.1177/1073858415581986.
- [18] Goto T, Hashimoto T, Hirayama S, et al. Pallidal neuronal activity in diabetic hemichorea-hemiballism [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(9):1295-1297. DOI: 10.1002/mds.23058.
- [19] Issar NM, Hedera P, Phibbs FT, et al. Treating post-traumatic tremor with deep brain stimulation: report of five cases [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(12):1100-1105. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2013.07.022.
- [20] Bargiotas P, Nguyen T, Bracht T, et al. Long-term outcome and neuroimaging of deep brain stimulation in holmes tremor: a case series [J]. *Neuromodulation*, 2021, 24(2):392-399. DOI: 10.1111/ner.13352.
- [21] Espinoza Martinez JA, Arango GJ, Fonoff ET, et al. Deep brain stimulation of the globus pallidus internus or ventralis intermedius nucleus of thalamus for Holmes tremor [J]. *Neurosurg Rev*, 2015, 38(4):753-763. DOI: 10.1007/s10143-015-0636-0.
- [22] Aydin S, Abuzayed B, Kiziltan G, et al. Unilateral thalamic Vim and GPi stimulation for the treatment of Holmes' tremor caused by midbrain cavernoma: case report and review of the literature [J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2013, 74(4):271-276. DOI: 10.1055/s-0032-1322549.
- [23] Potter-Baker KA, Bonnett CE, Chabra P, et al. Challenges in

- recruitment for the study of noninvasive brain stimulation in stroke: lessons from deep brain stimulation [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (4): 927-937. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.12.044.
- [24] Slotty PJ, Poologandran A, Honey CR. A prospective, randomized, blinded assessment of multitarget thalamic and pallidal deep brain stimulation in a case of hemidystonia [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2015, 138: 16-19. DOI: 10.1016/j.clineuro.2015.07.012.
- [25] Witt J, Starr PA, Ostrem JL. Use of pallidal deep brain stimulation in postinfarct hemidystonia [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2013, 91 (4): 243-247. DOI: 10.1159/000345262.
- [26] Sanghera MK, Grossman RG, Kalthorn CG, et al. Basal ganglia neuronal discharge in primary and secondary dystonia in patients undergoing pallidotomy [J]. *Neurosurgery*, 2003, 52 (6): 1358-1370; discussion 1370-1373. DOI: 10.1227/01.neu.0000064805.91249.f5.
- [27] Fuller J, Prescott IA, Moro E, et al. Pallidal deep brain stimulation for a case of hemidystonia secondary to a striatal stroke [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2013, 91 (3): 190-197. DOI: 10.1159/000345113.
- [28] Slow EJ, Hamani C, Lozano AM, et al. Deep brain stimulation for treatment of dystonia secondary to stroke or trauma [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86 (9): 1046-1048. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308943.
- [29] Francardo V, Cenci MA. Investigating the molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia in the mouse [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 Suppl 1: S20-22. DOI: 10.1016/S1353-8020(13)70008-7.
- [30] Koerbel A, Amaral A, Zeh HB, et al. Treatment of hemichorea/athetosis with arrhythmic proximal tremor after stroke: the role of zona incerta as a target for deep brain stimulation [J]. *J Mov Disord*, 2019, 12 (1): 47-51. DOI: 10.14802/jmd.18032.
- [31] Franzini A, Cordella R, Nazzi V, et al. Long-term chronic stimulation of internal capsule in poststroke pain and spasticity. Case report, long-term results and review of the literature [J]. *Stereotact Funct Neurosurg*, 2008, 86 (3): 179-183. DOI: 10.1159/000120431.
- [32] Coenen VA, Allert N, Paus S, et al. Modulation of the cerebello-thalamo-cortical network in thalamic deep brain stimulation for tremor: a diffusion tensor imaging study [J]. *Neurosurgery*, 2014, 75 (6): 657-669; discussion 669-670. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000540.
- [33] Gonzalez V, Le Bars E, Cif L, et al. The reorganization of motor network in hemidystonia from the perspective of deep brain stimulation [J]. *Brain Imaging Behav*, 2015, 9 (2): 223-235. DOI: 10.1007/s11682-014-9300-5.
- [34] Martinez JA, Vidarte OA, Uribe GA. Functional neurosurgery for secondary dystonia: indications and long-term results [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2013, 117: 61-66. DOI: 10.1007/978-3-7091-1482-7_10.
- [35] Krämer SD, Schuhmann MK, Volkmann J, et al. Deep brain stimulation in the subthalamic nucleus can improve skilled forelimb movements and retune dynamics of striatal networks in a rat stroke model [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (24): 15862. DOI: 10.3390/ijms232415862.
- [36] Hermann DM, Chopp M. Promoting brain remodelling and plasticity for stroke recovery: therapeutic promise and potential pitfalls of clinical translation [J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11 (4): 369-380. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70039-X.
- [37] Cooperider J, Momin A, Baker KB, et al. Cerebellar neuromodulation for stroke [J]. *Curr Phys Med Rehabil Rep*, 2020, 8 (2): 57-63. DOI: 10.1007/s40141-019-00253-4.
- [38] Siegel JS, Shulman GL, Corbetta M. Mapping correlated neurological deficits after stroke to distributed brain networks [J]. *Brain Struct Funct*, 2022, 227 (9): 3173-3187. DOI: 10.1007/s00429-022-02525-7.
- [39] Gopalakrishnan R, Cunningham DA, Hogue O, et al. Cortico-cerebellar connectivity underlying motor control in chronic post-stroke individuals [J]. *J Neurosci*, 2022, 42 (26): 5186-5197. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2443-21.2022.
- [40] Palma-Tortosa S, García-Culebras A, Moraga A, et al. Specific features of SVZ neurogenesis after cortical ischemia: a longitudinal study [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 16343. DOI: 10.1038/s41598-017-16109-7.
- [41] Chan HH, Cooperider J, Chen Z, et al. Lateral cerebellar nucleus stimulation has selective effects on glutamatergic and GABAergic perilesional neurogenesis after cortical ischemia in the rodent model [J]. *Neurosurgery*, 2018, 83 (5): 1057-1067. DOI: 10.1093/neuros/nyx473.
- [42] Liu T, Xiang B, Guo D, et al. Morroniside promotes angiogenesis and further improves microvascular circulation after focal cerebral ischemia/reperfusion [J]. *Brain Res Bull*, 2016, 127: 111-118. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2016.09.004.
- [43] Schuhmann MK, Papp L, Stoll G, et al. Mesencephalic electrical stimulation reduces neuroinflammation after photothrombotic stroke in rats by targeting the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (3): 1254. DOI: 10.3390/ijms22031254.
- [44] Wu D, Chen J, Zhang X, et al. Selective therapeutic cooling: to maximize benefits and minimize side effects related to hypothermia [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2022, 42 (1): 213-215. DOI: 10.1177/0271678X211055959.
- [45] Song K, Wang H, Kamm GB, et al. The TRPM2 channel is a hypothalamic heat sensor that limits fever and can drive hypothermia [J]. *Science*, 2016, 353 (6306): 1393-1398. DOI: 10.1126/science.aaf7537.
- [46] Schuhmann MK, Stoll G, Bohr A, et al. Electrical stimulation of the mesencephalic locomotor region attenuates neuronal loss and cytokine expression in the perifocal region of photothrombotic stroke in rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (9): 2341. DOI: 10.3390/ijms20092341.
- [47] 孙芳玲, 吴铮, 李子洁, 等. 电刺激小脑齿状核大鼠运动皮层缺血后神经发生的作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35 (9): 697-698.
- [48] Horn A, Li N, Dembek TA, et al. Lead-DBS v2: towards a comprehensive pipeline for deep brain stimulation imaging [J]. *Neuroimage*, 2019, 184: 293-316. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.08.068.
- [49] Vanegas-Arroyave N, Lauro PM, Huang L, et al. Tractography patterns of subthalamic nucleus deep brain stimulation [J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 4): 1200-1210. DOI: 10.1093/brain/aww020.
- [50] Ewert S, Plettig P, Li N, et al. Toward defining deep brain stimulation targets in MNI space: a subcortical atlas based on multimodal MRI, histology and structural connectivity [J]. *Neuroimage*, 2018, 170: 271-282. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.05.015.
- [51] Jouts J, Horn A, Hsu J, et al. Localizing parkinsonism based on focal brain lesions [J]. *Brain*, 2018, 141 (8): 2445-2456. DOI: 10.1093/brain/awy161.
- [52] Weigand A, Horn A, Caballero R, et al. Prospective validation that subgenual connectivity predicts antidepressant efficacy of transcranial magnetic stimulation sites [J]. *Biol Psychiatry*, 2018, 84 (1): 28-37. DOI: 10.1016/j.biopsych.2017.10.028.
- [53] Horn A, Reich M, Vorwerk J, et al. Connectivity predicts deep brain stimulation outcome in Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2017, 82 (1): 67-78. DOI: 10.1002/ana.24974.
- [54] Nakawah MO, Lai EC. Post-stroke dyskinesias [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 2885-2893. DOI: 10.2147/NDT.S118347.