

脑深部电刺激术在脑卒中后运动功能障碍中应用进展

魏新明 冯珂珂

【摘要】 脑卒中患者常遗留运动功能障碍,影响生活质量,亟待有效的康复治疗手段。脑深部电刺激术作为一种成熟的神经调控技术,近年在促进脑卒中后运动功能康复领域展现出巨大潜力。本文阐述脑深部电刺激术治疗脑卒中后运动功能障碍的解剖学和病理生理学基础,综述小脑齿状核脑深部电刺激术的临床前和临床研究进展,以为临床实践提供科学依据及新的治疗视角。

【关键词】 卒中; 运动障碍; 深部脑刺激法; 小脑核; 综述

【中图分类号】 R741;R651

Progress on the application of deep brain stimulation in motor dysfunction after stroke

WEI Xin-ming, FENG Ke-ke

Department of Neurosurgery, Huanhu Hospital Affiliated to Tianjin Medical University, Tianjin 300350, China
Corresponding author: FENG Ke-ke (Email: fengke1976@163.com)

【Abstract】 Stroke is one of the main causes of adult disability. Patients after stroke often suffer from motor dysfunction, which affects their quality of life and requires effective treatment methods. Deep brain stimulation (DBS), as a mature neuromodulation technique, has shown significant potential in promoting the recovery of motor function after stroke in recent years. This article systematically reviews the mechanism of action of DBS in the treatment of motor dysfunction after stroke, especially summarizing the preclinical and clinical studies on the dentate nucleus of the cerebellum deep brain stimulation (DN-DBS), to provide scientific evidence and new therapeutic perspectives for clinical practice.

【Key words】 Stroke; Motor disorders; Deep brain stimulation; Cerebellar nuclei; Review

Conflicts of interest: none declared

脑卒中发病率、病残率和病死率均较高,是威胁人类健康的重大公共卫生问题。流行病学调查显示,2019年我国>40岁人群脑卒中发病率达2.58%,患病人数约1704万例^[1]。尽管我国在脑卒中预防与急性期治疗方面取得显著进展,病死率持续下降,但脑卒中后运动功能障碍患者仍在增加^[1]。有数据统计27年间(1972-1998年)共12679例脑血管病患者的预后,约76.18%(9659/12679)患者遗留残疾,其中61.49%(7796/12679)遗留中至重度残疾,严重影响生活质量^[2]。此外,脑卒中后约60%患者存在不同程度运动功能障碍,日常生活和活动

需他人辅助^[2]。根据病灶大小和部位,运动功能障碍主要表现为偏瘫、共济失调和精细运动控制困难等^[3],传统康复手段如物理治疗、作业治疗等的疗效因人而异,部分患者即便经过规范化康复治疗,仍难以实现运动功能完全恢复。因此,探索神经调控、脑机接口(BCI)等新兴手段在脑卒中后运动功能障碍中的应用成为当前研究焦点和挑战^[4]。脑深部电刺激术(DBS)作为一种成熟的神经调控技术,通过对特定神经回路节点进行电刺激,发挥抑制或兴奋神经回路的效果。2022年一项研究尝试小脑齿状核脑深部电刺激术(DN-DBS)治疗脊髓小脑性共济失调,虽未实现显著的症状减轻,但证实了小脑齿状核植入电极的可行性与安全性^[5]。随后进一步提出以小脑齿状核作为刺激靶点的脑深部电刺激术,其理论依据以齿状核-丘脑-皮质(DTC)通路

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2026.01.009

作者单位:300350 天津医科大学附属环湖医院神经外科

通讯作者:冯珂珂,Email:fengke1976@163.com

为基础,通过齿状核-红核-丘脑束(DRTT)、皮质脊髓束(CST)和皮质-脑桥-小脑束形成的复杂神经网络,实现运动功能的恢复。本文拟结合解剖学及病理生理学基础、临床前研究及临床试验数据,综述脑深部电刺激术治疗脑卒中后运动功能障碍的相关机制及临床疗效,为后续促进脑卒中后运动功能康复提供新的治疗方案。

一、解剖学及病理生理学基础

大脑皮质与对侧小脑依靠皮质-脑桥-小脑束与齿状核-红核-丘脑束实现皮质神经信号的传入与传出。大脑皮质损伤(出血性或缺血性卒中)造成皮质-脑桥-小脑束等神经通路损伤时,损伤皮质所对应的运动或感觉功能受损,神经网络损伤亦造成对侧小脑代谢降低和神经元活动减弱,出现偏侧运动功能障碍,伴感觉异常和共济失调。大脑皮质损伤间接导致对侧小脑损伤的现象称为交叉性小脑失联络(CCD)。在脑卒中急性期出现交叉性小脑失联络的患者运动功能更差,皮质兴奋性更低^[6]。CT灌注成像(CTP)和SPECT局部脑血流显像研究显示,脑卒中后出现的交叉性小脑失联络发生率>16%,甚至最高>50%,且大脑皮质损伤面积与交叉性小脑失联络发生率呈正相关,即脑卒中病情越严重、越易出现交叉性小脑失联络^[7-8],提示小脑可能参与脑卒中的疾病进展^[6,9]。基于DWI的研究显示,脑卒中患者齿状核-丘脑束的完整性越高、残留的运动功能越多,表明小脑在脑卒中后运动功能代偿中起重要作用^[10-11]。对于刺激靶点的选择,随着对小脑核团脑深部电刺激术治疗慢性脑卒中的深入研究,认为小脑齿状核在其中发挥重要作用^[12]。小脑上脚(SCP)作为另一重要刺激靶点,虽然包含大部分小脑传出纤维,但通常不作为单独的刺激靶点,而与小脑齿状核联合刺激^[13]。小脑齿状核毗邻第四脑室,是小脑体积最大的深部核团,双侧齿状核长度大致相同(约18 mm),右侧齿状核(7 mm)略宽于左侧(5 mm),右侧(10 mm)略高于左侧(8 mm)^[14-15]。根据功能解剖学,齿状核分为背侧运动区和腹侧非运动区,背侧运动区主要投射至运动皮质和运动前区皮质,而腹侧非运动区则主要投射至前额叶和顶叶。来自大脑皮质的神经冲动在同侧脑桥核中继,交叉传导至对侧小脑中脚,传入齿状核,再经小脑上脚传出至脑桥核,交叉传导至对侧红核和丘脑,此处一部分神经冲动沿红核脊髓束下传至脊髓前脚,另一部分经丘脑广泛投射至运动皮质、运动前

区皮质和辅助运动皮质(SMA)等区域^[16]。因此,无论是小脑与大脑皮质之间的双向连接,还是齿状核通过齿状核-丘脑-皮质束等神经通路实现的大脑皮质广泛激活,均证实DN-DBS具有增强多区域大脑皮质兴奋性的潜力,有望促进大脑皮质功能恢复和增强神经可塑性。

二、脑深部电刺激术治疗脑卒中后运动功能障碍的临床前研究进展

早在2009年,Machado等^[17]即在缺血性卒中小鼠模型中探讨刺激小脑外侧核(LCN)对运动功能的影响,他们预先对小鼠进行Montoya阶梯任务训练,再采用左大脑中动脉和双侧颈总动脉闭塞法制备左侧大脑半球缺血性卒中模型,根据刺激参数分为假刺激组、10 Hz组、20 Hz组和50 Hz组共4组,以小脑外侧核作为刺激靶点,对比刺激前后任务范式训练表现,结果显示,与假刺激组相比,20 Hz组模型小鼠在Montoya阶梯任务中运动功能显著提高,提示运动功能的改善存在刺激频率依赖性。为进一步探究刺激模型小鼠小脑外侧核时大脑皮质的兴奋性变化,该团队以正常小鼠为研究对象,采用不同频率(20、30、40、50和100 Hz)刺激小脑外侧核,于初级运动皮质(M1)植入微电极记录运动诱发电位(MEP),并以此作为大脑皮质兴奋性指标,结果显示,30 Hz可引出持续时间最长的运动诱发电位;至100 Hz时,随着刺激时间的延长,大脑皮质兴奋性逐渐降低^[18]。两项动物实验表明LCN-DBS可以增强大脑皮质兴奋性且与运动功能改善相一致,证实其可有效改善缺血性卒中模型小鼠运动功能且具有刺激频率特异性。2024年的一项随机对照动物实验在颅脑创伤(TBI)模型中评估LCN-DBS对大脑皮质损伤及其所致运动功能障碍的治疗潜力及疗效持续效应,制备成年雄性Long-Evans大鼠单侧感觉运动皮质控制性皮质撞击(CCI)模型,于对侧小脑外侧核植入电极,随机分为假刺激组和刺激组,刺激组予以4周30 Hz的持续刺激,随后进入2周无刺激观察阶段以评估疗效持续效应,行为学结果显示,刺激组大鼠在精细运动(Pasta矩阵任务)、自发前肢使用(圆筒任务)和运动协调性(水平梯任务)方面均表现出显著优于假刺激组的恢复速度和程度,且2周观察期内刺激组的运动功能优势依然保持,表明LCN-DBS对运动功能的改善作用具有持续效应;进一步进行分子机制研究,免疫组化染色结果显示,刺激组大鼠损伤周围皮质脑源性神经营养

因子(BDNF)和钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II α (CaMK II α)阳性细胞密度显著增加,表明脑深部电刺激术通过增强钙信号转导通路依赖的突触可塑性和神经营养支持,促进神经网络重组;但两组大鼠皮质损伤体积无显著差异,表明 LCN-DBS 并不能在皮质损伤急性期减少神经元凋亡而减小梗死体积,否定其具有神经保护作用的假设^[19]。该项实验首次在颅脑创伤模型中证实,LCN-DBS 不仅可以显著促进运动功能恢复,而且刺激终止后疗效可持久维持,为短期、阶段性脑深部电刺激术治疗策略提供了临床前证据,支持其在临床转化中作为康复辅助手段的潜力。除单纯采用脑深部电刺激术治疗脑卒中后运动功能障碍外,Chen 等^[20]对缺血性卒中模型大鼠予以脑深部电刺激术联合莫诺昔治疗,发现模型大鼠运动功能明显改善;Western blotting 法和免疫荧光染色显示,缺血半暗带区 5-溴脱氧尿嘧啶核苷(BrdU)/少突胶质细胞转录因子 2(Olig-2)阳性细胞数目增加,轴突再生和突触发生相关蛋白微管结合蛋白-2、RBFOX3、生长相关蛋白-43(GAP43)水平升高,表明神经可塑性增强。

三、脑深部电刺激术治疗脑卒中后运动功能障碍的临床研究进展

2023 年,Baker 等^[21]首次评估 DN-DBS 联合康复训练对慢性脑卒中患者上肢运动功能康复的安全性及初步有效性,纳入 12 例脑卒中后 1~3 年遗留中至重度[Fugl-Meyer 上肢评价量表(FMA-UE)评分 16~28 分]上肢运动功能障碍患者, DN-DBS 治疗期间 FMA-UE 评分中位值增加 7 分;进一步亚组分析,与入组时完全丧失上肢远端运动功能的患者相比,保留部分上肢远端运动功能的患者 FMA-UE 评分改善更加明显(中位评分达 15 分),刺激终止后仍维持疗效,且与损伤周围皮质代谢增强显著相关,提示 DN-DBS 通过调控神经可塑性促进运动功能恢复。2024 年,孟凡刚教授团队报告国内首例 DN-DBS 治疗脑卒中后上肢运动功能障碍病例,术后第 3 周开机,刺激参数为频率 30 Hz、脉宽 90 μ s、强度 6 mA,术后 1 个月随访时 FMA-UE 评分为 45 分,较术前增加 13 分,右上肢肌力 4 级,显著高于术前的 1 级,表明脑深部电刺激术在改善脑卒中患者运动功能方面具有潜在的临床价值^[22]。

尽管 DN-DBS 的疗效已经证实,但其改善运动功能的机制尚待进一步探究,主要涉及皮质兴奋性和神经可塑性的增强^[23]。目前研究主要以经颅磁

刺激(TMS)刺激初级运动皮质诱发的动作诱发电位幅度代表大脑皮质兴奋性^[24-25]。2025 年,Li 等^[24]开展一项双盲对照交叉试验探讨脑深部刺激术对皮质运动兴奋性的调控机制,单次刺激 45 min 后损伤皮质的活动运动阈值(AMT)显著降低,表明大脑皮质兴奋性显著增强,且这一效应与皮质脊髓束和齿状核-丘脑-皮质通路完整性密切相关,为 DN-DBS 的作用机制提供了神经电生理学证据,即 DN-DBS 通过激活齿状核-丘脑-皮质通路增强受损皮质兴奋性和神经可塑性。该项研究通过经颅磁刺激记录大脑皮质活动运动阈值,发现急性刺激期活动运动阈值降低幅度与 DN-DBS 联合康复训练后上肢运动功能测试(AMAT)评分改善呈正相关^[24]。经颅磁刺激在单次急性小脑齿状核刺激中诱发记录的损伤皮质活动运动阈值幅度变化程度可以预测长期运动功能改善,表明经颅磁刺激可作为预测脑深部电刺激术疗效的潜在生物学标志物^[24]。上述研究证实了 DN-DBS 在慢性脑卒中运动功能康复过程中的有效性、安全性与可行性,亚组分析(上肢远端运动功能部分保留与上肢远端运动功能完全丧失)结果证实,运动功能保留程度高的患者,其术后症状改善更佳,这一研究结果为上肢远端运动功能部分保留患者带来了新的希望,从而为后续 II 期随机对照试验设计提供了重要依据^[26],并推动 DN-DBS 向精准化、个体化康复治疗方向发展。DN-DBS 预后评估将是后续研究方向,局部场电位(LFP)、脑电频域分析及事件相关同步化(ERS)/事件相关去同步化(ERD)等电生理学特征作为预后预测指标取得一定进展^[27]。

综上所述,脑深部电刺激术在脑卒中后运动功能障碍的治疗中展现出巨大潜力,但仍面临诸多挑战和局限性,小脑是人体平衡中枢、姿势协调中枢,长期电刺激是否影响患者平衡功能和共济运动,尚待更全面、更长期的术后随访研究。虽然前路漫长,但以脑深部电刺激术为代表的神经调控技术,与药物治疗、康复训练等传统治疗方法的联合应用必将为脑卒中患者带来新的希望,帮助患者重获运动功能,改善生活质量,重返社会。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Report on Stroke Prevention and Treatment in China Writing Group. Brief report on stroke prevention and treatment in China, 2020[J]. Zhongguo Nao Xue Guan Bing Za Zhi, 2022,

- 19:136-144. [《中国脑卒中防治报告》编写组. 《中国脑卒中防治报告 2020》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2022, 19:136-144.]
- [2] Xie SP, Zhao LJ, Liu Q. An analysis of recurrence and disability of stroke [J]. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue*, 2001, 9:362-364. [谢淑萍, 赵立杰, 刘清. 脑卒中的复发及病残情况分析[J]. 中国临床神经科学, 2001, 9:362-364.]
- [3] Buma F, Kwakkel G, Ramsey N. Understanding upper limb recovery after stroke [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2013, 31:707-722.
- [4] Keser Z, Ikramuddin S, Shekhar S, Feng W. Neuromodulation for post-stroke motor recovery: a narrative review of invasive and non invasive tools [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23:893-906.
- [5] Cury RG, França C, Duarte KP, Paraguay I, Diniz JM, Cunha P, Galhardoni R, Silva V, Iglesias R, Bissoli AB, Lepski G, Barbosa ER, Teixeira MJ, de Andrade DC. Safety and outcomes of dentate nucleus deep brain stimulation for cerebellar ataxia [J]. *Cerebellum*, 2022, 21:861-865.
- [6] Strother MK, Buckingham C, Faraco CC, Arteaga DF, Lu P, Xu Y, Donahue MJ. Crossed cerebellar diaschisis after stroke identified noninvasively with cerebral blood flow - weighted arterial spin labeling MRI [J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85:136-142.
- [7] Wang J, Suo S, Zu J, Zhu W, Pan L, Song S, Li Y, Li L, Chen Z, Xu J. Detection of crossed cerebellar diaschisis by intravoxel incoherent motion MR imaging in subacute ischemic stroke [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28:1062-1070.
- [8] Wang J, Pan LJ, Zhou B, Zu JY, Zhao YX, Li Y, Zhu WQ, Li L, Xu JR, Chen ZA. Crossed cerebellar diaschisis after stroke detected noninvasively by arterial spin-labeling MR imaging [J]. *BMC Neurosci*, 2020, 21:46.
- [9] Machado A, Baker KB. Upside down crossed cerebellar diaschisis: proposing chronic stimulation of the dentatothalamic pathway for post-stroke motor recovery [J]. *Front Integr Neurosci*, 2012, 6:20.
- [10] Yoo YJ, Lim SH, Kim Y, Kim JS, Hong BY, Yoon MJ, Rim H, Park GY. Structural integrity of the cerebellar outflow tract predicts long-term motor function after middle cerebral artery ischemic stroke [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2023, 37:554-563.
- [11] Liu J, Shan Y, Cui BX, Yan SZ, Ye LL, Cao L, Zhang M, Lu J. Prediction of motor recovery after subacute cerebral infarction: role of corticocerebellar pathway integrity [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2025, 39:765-775.
- [12] Nicholson CL, Coubes P, Poulsen G. Dentate nucleus as target for deep brain stimulation in dystonia-dyskinetic syndromes [J]. *Neurochirurgie*, 2020, 66:258-265.
- [13] Horisawa S, Arai T, Suzuki N, Kawamata T, Taira T. The striking effects of deep cerebellar stimulation on generalized fixed dystonia: case report [J]. *J Neurosurg*, 2019, 132:712-716.
- [14] Zhang ZK, Qin DY, Wang XB. Stereotactic study of the dentate nucleus of the cerebellum in Chinese [J]. *Bengbu Yi Xue Yuan Xue Bao*, 1986, (02):104. [张作楷, 秦登友, 王小标. 国人小脑齿状核立体定位研究[J]. 蚌埠医学院学报, 1986, (02):104.]
- [15] Song HJ, Chen YM. Location study and clinical application of the dentate nucleus of the cerebellum in Chinese [J]. *Li Ti Ding Xiang He Gong Neng Xing Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 1996, 9:1-2. [宋鹤九, 陈玉敏. 国人小脑齿状核的解剖定位研究及其临床应用[J]. 立体定向和功能神经外科杂志, 1996, 9:1-2.]
- [16] Dum RP, Li C, Strick PL. Motor and nonmotor domains in the monkey dentate [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 978:289-301.
- [17] Machado AG, Baker KB, Schuster D, Butler RS, Rezaei A. Chronic electrical stimulation of the contralesional lateral cerebellar nucleus enhances recovery of motor function after cerebral ischemia in rats [J]. *Brain Res*, 2009, 1280:107-116.
- [18] Baker KB, Schuster D, Cooperrider J, Machado AG. Deep brain stimulation of the lateral cerebellar nucleus produces frequency-specific alterations in motor evoked potentials in the rat in vivo [J]. *Exp Neurol*, 2010, 226:259-264.
- [19] Chan HH, Fisher BM, Oimoen MA, Chintada L, Khanna H, Sonneborn CA, Hogue O, Machado AG, Baker KB. Carry-over effect of deep cerebellar stimulation-mediated motor recovery in a rodent model of traumatic brain injury [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2024, 38(11/12):808-819.
- [20] Chen Y, Xu Z, Ma Y, Liu T, Tian X, Zhu Z, Zheng W, Wang Y, Zheng R, Xing J, Wang W, Sun F. Deep brain stimulation combined with morroniside promotes neural plasticity and motor functional recovery after ischemic stroke [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1457309.
- [21] Baker KB, Plow EB, Nagel S, Rosenfeldt AB, Gopalakrishnan R, Clark C, Wyant A, Schroedel M, Ozinga J 4th, Davidson S, Hogue O, Floden D, Chen J, Ford PJ, Sankary L, Huang X, Cunningham DA, DiFilippo FP, Hu B, Jones SE, Bethoux F, Wolf SL, Chae J, Machado AG. Cerebellar deep brain stimulation for chronic post-stroke motor rehabilitation: a phase I trial [J]. *Nat Med*, 2023, 29:2366-2374.
- [22] Meng FG, Zhang SX, Li BH, Ji YC, Xu TQ, Zhang HZ, Zhang JG. Cerebellar dentate nucleus electrical stimulation for post-stroke upper limb motor dysfunction: one case report [J]. *Zhonghua Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2024, 40:305-307. [孟凡刚, 张树新, 李保华, 季玉陈, 许天奇, 张洪振, 张建国. 小脑齿状核电刺激治疗卒中后上肢运动障碍 1 例[J]. 中华神经外科杂志, 2024, 40:305-307.]
- [23] Tai CH, Tseng SH. Cerebellar deep brain stimulation for movement disorders [J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 175:105899.
- [24] Li X, Baker KB, O'Laughlin K, Lin YL, Baker K, Chen R, Chen J, Machado AG, Plow EB. Acute dentate nucleus deep brain stimulation modulates corticomotor excitability in chronic stroke survivors [J]. *Brain Stimul*, 2025, 18:640-648.
- [25] Li X, Baker KB, O'Laughlin K, Chen J, Hogue O, Machado AG, Plow EB. Paired DBS and TMS reveals dentate-cortical facilitation underlying upper extremity movement in chronic stroke survivors [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2024, 38:109-121.
- [26] Zhang JJ, Sui Y, Sack AT, Bai Z, Kwong PWH, Sanchez Vidana DI, Xiong L, Fong KNK. Theta burst stimulation for enhancing upper extremity motor functions after stroke: a systematic review of clinical and mechanistic evidence [J]. *Rev Neurosci*, 2024, 35:679-695.
- [27] Gopalakrishnan R, Cunningham DA, Hogue O, Schroedel M, Campbell BA, Baker KB, Machado AG. Electrophysiological correlates of dentate nucleus deep brain stimulation for poststroke motor recovery [J]. *J Neurosci*, 2024, 44:e2149232024.

(收稿日期:2025-11-21)

(本文编辑:彭一帆)