

神经调控技术在脑卒中后运动功能障碍中的应用

袁 野^{1,2}, 谷 阳^{1,3}, 白万军^{1,3}, 李乾琛^{1,3}, 尹 昱^{1,2}, 闫彦宁^{1,2*}

1 河北省人民医院, 河北 石家庄 050051;

2 河北省脑网络与认知障碍疾病重点实验室, 河北 石家庄 050051;

3 河北省临床药学重点实验室, 河北 石家庄 050051

* 通信作者: 闫彦宁, E-mail: yanyn6308@126.com

收稿日期: 2025-06-05; 接受日期: 2025-09-18

基金项目: 河北省 2025 年度中医药类科学研究课题计划项目 (2025027); 2024 年度河北省医学科学研究课题计划 (20240422)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2026.07007

摘要 神经调控技术在脑卒中后运动功能障碍康复中取得了最新进展并具有转化应用价值。基于神经可塑性重构障碍、皮质-基底节-丘脑环路功能解离及神经代谢储备差异的病理交互机制, 本文系统评述了重复经颅磁刺激 (rTMS)、经颅直流电刺激 (tDCS)、经颅交流电刺激 (tACS)、经颅聚焦超声 (tFUS) 及迷走神经电刺激 (VNS) 等多模态技术的干预机制及循证证据。rTMS 通过调节半球间抑制平衡与突触长时程增强效应改善运动功能; tDCS 联合时序特异性训练可优化运动记忆巩固; tACS 通过频率特异性干预重组神经振荡跨频耦合; tFUS 凭借高空间分辨率优势实现深部核团精准调控; VNS 通过神经递质释放增强突触可塑性。当前研究已突破传统康复的起效慢、疗程长等局限, 形成基于神经振荡同步性调节与神经网络重组的新型干预体系。神经调控技术正从单一刺激模式向多模态协同干预发展, 未来需通过脑机接口 (BCI)、多组学标志物及数字孪生技术的整合应用, 构建个体化参数优化模型与闭环自适应调控系统, 推动脑卒中康复从“标准化治疗”向“精准化重塑”的转变。

关键词 脑卒中; 运动功能障碍; 神经调控技术; 神经可塑性; 重复经颅磁刺激

脑卒中作为全球主要的致死、致残性疾病之一, 其急性脑血管事件导致的神经损伤常遗留严重的持续性运动功能障碍, 显著降低患者的生存质量^[1-3]。尽管血管再通技术提升了脑卒中急性期救治率, 但是临床数据显示, 约 70%~80% 的存活患者遗留运动功能障碍, 基底节区及丘脑环路受损者尤易出现异常不自主运动^[4]。研究发现, 这种运动功能障碍不仅源于皮质脊髓束的直接损伤, 更涉及神经网络重塑异常、半球间抑制失衡等多维度的复杂病理机制, 导致其临床表现呈现显著的时相和个体异质性^[5-7]。这种病理机制的复杂性使得针对脑卒中后运动功能障碍目前尚未形成统一的临床管理共识, 制约了精准康复的实施。

当前临床康复体系以物理治疗、作业治疗等基

础手段为主, 辅以高压氧、针灸等特色疗法, 通过外周刺激或模式化训练促进中枢神经重塑, 具有一定疗效^[8-11]。然而, 传统方案存在起效缓慢、疗程长及患者依从性不足等局限, 亟需探索更有效的干预策略^[7]。

神经调控技术作为现代神经科学解析和干预神经环路功能的核心工具, 在脑卒中后运动功能康复领域展现出重要潜力^[12]。该技术通过电磁场、超声或分子生物学等手段, 实现对特定神经环路兴奋性与可塑性的精准调控^[13]。本文聚焦于非侵入性神经调控技术, 如重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激 (transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激 (transcranial alternating current stimu-

引用格式: 袁野, 谷阳, 白万军, 等. 神经调控技术在脑卒中后运动功能障碍中的应用[J]. 康复学报, 2026, 36(7): 517-525.

YUAN Y, GU Y, BAI W J, et al. Application of neuromodulation technologies for post-stroke motor dysfunction [J]. Rehabil Med, 2026, 36(7): 517-525.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2026.07007

©《康复学报》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

lation, tACS)、经颅聚焦超声(transcranial focused ultrasound, tFUS);以及侵入性神经调控技术,如迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS),系统综述其在改善脑卒中后运动功能障碍中的多模态干预策略与循证进展,并展望精准化神经调控体系的发展方向。见表1。

表 1 脑卒中后运动功能障碍神经调控技术临床关键指标对比
Table 1 Comparison of clinical key indicators of neural regulation technology for post-stroke motor dysfunction

技术名称	主要作用 机制/靶点	临床疗效	治疗方案	常见不良反 应/风险	优势	主要风险/局限性
rTMS ^[14-15]	调节皮层兴奋性;调节半球间抑制平衡	Fugl-Meyer 上肢功能评估量表 (Fugl-Meyer Assessment Upper Extremity, FMA-UE) 改善幅度为 15%~30%;步态参数改善幅度为 10%~25%	10~20 次, 1 次/d, 可采用高频、低频或联合模式	短暂性头痛、头皮不适、耳鸣;癫痫风险极低	非侵入性;调节深度良好;参数选择多样(高/低频)	疗效个体差异大;参数优化复杂;设备昂贵;深部核团效果有限
	直流电场调节神经元膜电位;调节半球间抑制平衡	FMA-UE 评分改善幅度为 10%~20%	10~30 次 (1 次/d), 常与任务训练同步进行	短暂性皮肤刺痛、瘙痒、灼热感、轻微头痛;耐受性良好	非侵入性;设备便携且成本低;耐受性良好;易与康复训练结合;有居家应用潜力	刺激强度相对较弱;需较长疗程才能累积效果;个体反应差异大;作用机制相对间接
tACS ^[18]	调节特定频率神经振荡同步性	γ 频段经颅交流电刺激(γ -transcranial alternating current stimulation, γ -tACS)作用于小脑可改善步态协调性; α/β 频段经颅交流电刺激(α/β -transcranial alternating current stimulation, α/β -tACS)作用于运动皮层(primary motor cortex, M1)区可改善运动速度与精度	10~20 次 (1 次/d), 采用频率特异性刺激	与 tDCS 相似, 可出现短暂皮肤感觉;相关研究样本量较少	非侵入性;频率特异性干预;潜在闭环调控优势;优化时空编码	临床应用证据尚在积累中;最佳频率/相位参数尚待确定;个体化方案制定难度大;机制复杂
tFUS ^[19-20]	声波机械力激活机械敏感离子通道	人类运动功能数据尚在积累中, 动物模型显示有效	临床标准化方案尚待建立, 研究阶段参数设置多样	目前已报告的不良反应轻微且短暂(在热效应可控条件下);长期安全性尚需进一步评估	非侵入性;突破颅骨衰减;毫米级空间精度;可直达深部核团(丘脑等)	处于临床应用的早期阶段;参数优化复杂(强度/频率);安全性需长期大样本验证;设备复杂
VNS ^[21-22]	激活迷走-蓝斑-皮质通路;增强突触可塑性及神经递质释放	慢性期 FMA-UE 评分改善约 5.5 分, 对近端肌群的改善效果优于远端	长期治疗(持续数月至数年), 需要与特定运动任务进行精确的时间配对	手术相关风险(感染、声带麻痹);刺激期间可出现咳嗽、声嘶、呼吸困难等不良反应;设备成本高	强效调控神经可塑性;疗效持久;尤其适用于慢性期顽固性运动功能障碍	存在侵入性手术风险;设备昂贵;需与康复训练严格配对;个体化参数调整复杂;适用人群有限

1 非侵入性神经调控技术

1.1 rTMS

rTMS 通过脉冲磁场调控皮层兴奋性,其核心机制涉及长时程增强(long-term potentiation, LTP)与长时程抑制(long-term depression, LTD)的突触可塑性重塑,以及半球间抑制平衡的调节^[23-24]。高频 rT-

MS(>5 Hz)可增强患侧 M1 区兴奋性,而低频 rTMS(≤ 1 Hz)则抑制对侧过度活跃半球,从而恢复双侧运动网络动态平衡^[14]。研究证实,高频 rTMS 作用于患侧 M1 区可显著改善上肢运动功能,其效应与皮质脊髓束完整性及功能连接重组呈正相关^[25-26]。低频 rTMS 作用于对侧 M1 区,通过抑制其异常代偿性激活,从而提升步态对称性^[15,27]。联合高、低频 rTMS(患侧高频+对侧低频)在亚急性期脑卒中患者中呈现协同效应,可同步优化运动速度与精细控制能力^[28]。分子机制研究表明,rTMS 通过调节小胶质细胞极化[经典活化型 M1(classically activated microglia, M1)/替代活化型 M2(alternatively activated microglia, M2)表型转换]及促炎因子表达,减轻脑卒中后神经炎症并促进突触再生^[29]。

当前研究聚焦个体化参数优化,如基于功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)动态功能网络特征定制刺激靶点与频率,或结合弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)白质完整性预测疗效^[26,30]。但刺激强度、疗程与神经可塑性时间窗的精准匹配仍是临床转化的关键瓶颈^[23,27]。

尽管个体化刺激方案(如基于 fNIRS 评估的功能网络特征或 DTI 评估的白质完整性)已展现出优化疗效的潜力,但参数选择与神经可塑性的动态变化(即不同恢复阶段的时间窗)仍缺乏精准匹配策略。未来研究亟需:① 利用多模态神经影像(如 fNIRS、DTI 及脑电图(electroencephalography, EEG))建立动态生物标志物模型,实时指导刺激参数的个体化调整;② 开展纵向研究,明确脑卒中后不同阶段(急性、亚急性、慢性)神经可塑性状态对 rTMS 参数的响应规律,制定分期精准干预策略;③ 深入探索 rTMS 调节神经炎症与突触可塑性的分子通路,为开发新型靶向干预方案提供理论基础。

1.2 tDCS

tDCS 是一种通过施加微弱直流电(通常为 1~2 mA)调节皮层兴奋性的非侵入性神经调控技术。其作用机制主要基于电流极性对神经元膜电位的双向调节。阳极刺激可提高皮层兴奋性,促进去极化;阴极刺激则降低兴奋性,诱导超极化^[31-32]。相较于其他神经调控技术,tDCS 具有设备便携、耐受性佳及可与其他康复手段协同应用的优势,在脑卒中后运动功能重塑中展现出独特潜力^[16,33]。WOODHAM 等^[34]开展的随机对照试验进一步证实,远程居

家 tDCS 治疗模式可实现高效神经调控,其临床依从性与安全性为脑卒中康复的长期干预提供了新范式。

在脑卒中后运动功能障碍的干预中,tDCS 主要通过调节半球间抑制平衡与促进神经可塑性发挥作用。经典干预模式包括:① 阳极刺激患侧 M1 区,增强受损脑区兴奋性;② 阴极抑制健侧 M1 区,降低其对患侧的病理性抑制;③ 双极刺激模式(阳极置于患侧 M1 区,阴极置于对侧眶额区),实现双侧半球协同调控^[17,35]。邱义等^[36]提出“双靶点协同刺激”新策略(同步靶向背外侧前额叶皮层与 M1 区),结果显示,其较单靶点刺激显著提升持续性疼痛患者的运动阈值,证实多节点调控可优化神经网络效率。

有研究进一步发现,刺激时机与康复训练的时序协同对疗效具有重要影响。例如,在运动任务执行期间施加 tDCS 可增强突触可塑性相关蛋白表达,促进运动记忆巩固^[32]。临床随机对照试验表明,早期(脑卒中后 72 h 内)联合改良约束诱导运动疗法(modified constraint-induced movement therapy, mC-IMT)可加速上肢功能恢复,其效应可持续至干预后 3 个月^[17]。神经影像与电生理研究揭示了 tDCS 诱导功能重组的深层机制。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)显示,tDCS 干预后脑卒中患者注意网络(尤其背侧注意网络与默认模式网络)的功能连接增强,且该变化与运动功能改善呈正相关^[37]。皮质肌肉耦合分析表明,阳极 tDCS 可增强患侧 M1 区与靶肌肉的功能性连接,同时促进全脑网络的小世界属性优化,提示其通过调节神经网络全局效率实现功能代偿^[38]。动物实验证实,tDCS 可通过激活脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)/原肌球蛋白受体激酶 B(tropomyosin receptor kinase B, TrkB)信号通路增强突触可塑性,加速脑卒中小鼠运动功能恢复^[32]。双靶点 tDCS(双侧 M1 区同步刺激)联合感觉运动训练较单靶点刺激能更显著改善亚急性期患者上肢功能,其疗效可能与双侧半球间信息整合增强及镜像神经元系统激活相关^[35]。

当前研究热点集中于多模态联合干预策略的优化。临床试验表明,tDCS 与穴位透皮电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)联合应用可同时缓解痉挛性偏瘫患者的肌张力增高与运动缺陷,体现中西医结合疗法的协同效应^[33]。然而,tDCS 参数(如电流强度、刺激时长、极间距离)的

个体化选择及其长期疗效仍存争议。未来需通过多中心大样本研究建立基于神经影像生物标志物的精准刺激方案,并深入解析tDCS与其他康复技术(如机器人辅助训练、虚拟现实)的时序协同机制^[16,31]。

尽管多靶点刺激(如背外侧前额叶+M1区)和联合疗法(如tDCS+TENS)显示出协同增效潜力,且神经影像(fMRI功能连接增强)和分子研究(BDNF/TrkB通路激活)揭示了其作用机制,但参数个体化和长期效应仍是核心挑战。未来研究可从以下几点为切入点:①基于现有发现(如fMRI功能连接模式、BDNF基因型、皮质肌肉耦合特征)构建预测模型,指导个体化tDCS参数(强度、靶点、模式)的选择;②系统评估不同联合策略[如tDCS+虚拟现实(virtual reality, VR)/机器人]中刺激与训练的最佳时序关系(同步、序贯),阐明其神经机制(如对神经

网络全局效率的影响);③设计长期随访的大样本随机对照试验,明确居家远程tDCS模式的长期疗效、安全性及成本效益,推动其广泛应用。

1.3 tACS

tACS通过施加特定频率的交变电流调节皮层神经振荡,其核心机制在于促进目标脑区与振荡节律的相位同步性,进而优化脑卒中后受损运动网络的时空编码能力^[39-40]。tACS产生的电场强度随刺激深度增加而显著衰减,对深部皮层区域的影响有限。见图1。相较于传统直流电刺激,tACS通过频率特异性干预(如 α 、 β 、 γ 频段)可精准调控运动相关神经振荡的跨频率耦合(cross-frequency coupling, CFC),包括相位-幅度耦合(phase-amplitude coupling, PAC)等不同形式,从而增强神经信息处理效率^[18,41]。

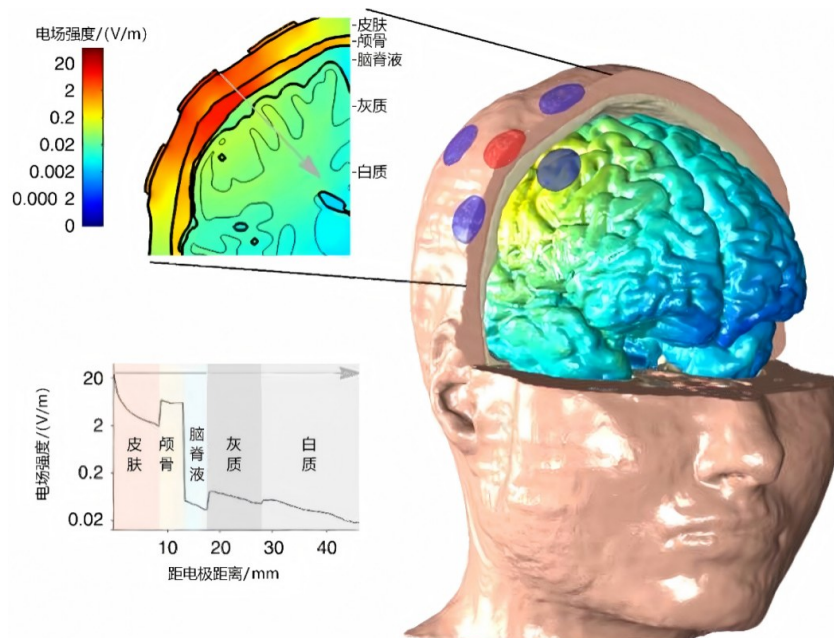


图1 tACS的电场强度随着刺激深度的增加而降低

Figure 1 The electric field strength of tACS decreases with increasing stimulation depth

近年研究显示, γ 频段(40~80 Hz)tACS作用于小脑可显著改善脑卒中患者步态协调性,其机制涉及小脑-皮质环路的 γ 振荡再同步化及运动时序编码优化,并可能通过CFC机制(如 θ - γ 耦合)协调不同频率振荡之间的交互^[18]。针对M1区,10 Hz与20 Hz tACS呈现差异化效应,10 Hz刺激通过增强 α 振荡的相位同步性改善运动控制精度,而20 Hz刺激则通过 β 振荡重组促进运动速度恢复,fMRI证实二者分别激活背侧注意网络与感觉运动网络^[39,42]。CFC

在此过程中可能发挥关键作用,例如 θ 振荡相位对 γ 振荡幅度的调节被证明与运动信息整合和网络通信密切相关^[43-44]。

多靶点tACS(联合运动皮层与小脑)较单靶点刺激更显著提升运动学习能力,提示多节点网络调控的协同效应,其背后机制可能涉及不同频率振荡间的耦合协调,如前额 θ 波与运动皮层 γ 波之间的PAC^[19]。当前研究热点聚焦于相位特异性干预策略,如闭环tACS通过EEG反馈动态调节刺激相位,

可突破传统固定频率刺激的局限性,并实现对CFC状态的个体化调制^[40,45]。但tACS参数优化(如频率、相位、时相)与个体化神经振荡特征匹配仍是临床应用的关键挑战^[46-47]。

基于tACS频率特异性(γ 频段小脑刺激改善步态、10/20 Hz M1区刺激改善/速度)和多靶点协同效应的明确发现,以及闭环EEG-tACS技术的初步探索,未来突破参数个体化瓶颈的关键在于:①利用高密度EEG、脑磁图(magnetoencephalography, MEG)等技术,绘制脑卒中患者个体化的病理性振荡图谱及CFC特征(如受损频段、相位偏移和耦合强度),作为定制tACS频率和相位的生物标志物;②开发更智能的实时闭环tACS系统,不仅能基于EEG相位反馈,还能结合CFC动态(如 θ - γ PAC)和行为学表现(如运动任务精度、速度)动态调整刺激参数;③探索tACS与其他调控技术(如tDCS)或康复训练的联合应用,研究其是否通过调控不同振荡频段及CFC关系(如tACS调频与耦合,tDCS调兴奋性)产生叠加或协同效应^[43,48-49]。

1.4 tFUS

tFUS利用高频声波机械力效应调控神经活动,其核心机制涉及声压波动通过激活神经元膜上的机械敏感离子通道,如机械敏感性离子通道蛋白Piezo1(Piezo type mechanosensitive ion channel component 1, Piezo1)和机械敏感性离子通道蛋白Piezo2(Piezo type mechanosensitive ion channel component 2, Piezo2),实现对电位及突触传递的调控,可实现毫米级空间分辨力的精准神经调制^[50-51]。Piezo通道是一类对机械力高度敏感的大孔径阳离子通道,能够将超声所产生的机械力转化为电化学信号:机械刺激引起通道构象变化,诱导钙离子内流,进而通过钙信号通路(如钙调蛋白依赖机制)调节神经元兴奋性与突触可塑性^[52-53]。体内研究证实,tFUS刺激运动皮层可特异性激活Piezo1和Piezo2通道,该机制对诱导运动反应的成功率、反应时程及神经元激活至关重要^[19]。低强度tFUS通过非热效应选择性调节运动皮层兴奋-抑制平衡,其可双向调控大鼠运动皮层神经元集群放电模式(≤ 0.5 MPa强度时抑制为主, ≥ 0.8 MPa时转为兴奋)^[50,54]。

近年研究揭示tFUS对脑卒中后运动网络的多层级调控特性:在非人灵长类模型中,0.3 MHz超声靶向视觉丘脑可重塑感觉运动整合路径^[55];在人类研究模型中,0.5 MHz tFUS作用于M1区可特异性

增强运动诱发电位波幅,其效应持续超过刺激后30 min, fNIRS证实其同步增强运动相关脑区氧合血红蛋白浓度^[56]。重复tFUS刺激(10 Hz脉冲重复频率)可诱导大鼠海马突触LTP效应,提示其在运动记忆巩固中的潜在价值^[20]。相较于电刺激技术,tFUS突破颅骨衰减限制,实现深部核团(如丘脑)与皮质-基底节环路的同步干预^[51,57]。

当前技术发展聚焦于闭环tFUS系统构建及其在自由行为状态下的应用。最新研究开发了基于微机电系统技术的通用超声神经调控系统,该小型轻便换能器支持对行为自由的啮齿动物进行慢性、无伪影的闭环刺激及同步神经记录。该系统已成功实现前额叶皮层的状态依赖性超声神经调控,并证实其具有增加快速眼动睡眠及保护空间工作记忆等效应,为探索超声在脑部疾病治疗和神经调控机制研究提供了重要工具平台^[58]。基于实时肌电图(electromyography, EMG)信号反馈的相位锁定刺激可优化运动意图解码精度^[59],但超声参数(频率、强度、占空比)与神经响应特性的剂量效应关系仍需系统量化,特别是脑卒中后血脑屏障完整性对超声能量传递效率的影响亟待阐明^[50,54,56]。

tFUS在深部精准刺激(丘脑、基底节)和诱导LTP方面的独特优势已获证实,新型闭环系统和EMG反馈刺激也展现了应用潜力,但临床转化面临参数优化和脑卒中病理环境影响等挑战^[58-59]。未来研究应聚焦于以下几点:①基于Piezo通道激活机制和剂量依赖的双向效应(兴奋/抑制),系统建立不同脑区(皮层、深部核团)在生理和脑卒中病理状态下的超声参数(频率、强度、占空比、脉冲重复频率)-神经响应效应图谱;②评估脑卒中后血脑屏障破坏、水肿、胶质增生等病理改变对超声能量传递、聚焦精度及神经响应特性的影响,为个体化参数调整提供依据;③加速开发适用于人类、支持自由活动状态下的闭环tFUS系统,整合多模态反馈(如EEG、fNIRS、EMG),实现基于运动意图或神经活动状态的精准、动态神经调控。

2 侵入性神经调控技术

VNS通过激活迷走神经-蓝斑核-皮质通路,增强脑卒中后运动皮层的突触可塑性与神经递质调控(如去甲肾上腺素、5-羟色胺的释放)^[21,60]。动物模型定量研究表明,VNS可提升心肌间质乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)水平,其释放效率与刺激参数密切相关,20 Hz/3 V、5 Hz/10 V和20 Hz/10 V刺激分别使

Ach浓度提升至 (2.83 ± 0.47) 、 (4.31 ± 1.09) 和 (4.33 ± 0.82) nmol/L,显著高于基础水平 (1.76 ± 0.22) nmol/L;传入神经通路在低频高压刺激(5 Hz/10 V)诱导的Ach释放中起关键作用,而高频低压刺激(20 Hz/3 V)则主要通过直接激活传出通路实现^[61]。临床研究证实,侵入性VNS联合任务导向训练可特异性促进慢性期脑卒中患者上肢运动功能重建,其疗效与刺激-康复时间窗的精准匹配密切相关^[2,62]。迷走神经刺激联合康复训练治疗脑卒中后上肢功能障碍(Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke, VNS-REHAB)的随机对照试验显示,治疗组Fugl-Meyer上肢运动功能评分(Fugl-Meyer Assessment-Upper Extremity, FMA-UE)较对照组提升5.5分,且运动改善与皮层运动诱发电位振幅增强呈正相关^[21]。

当前证据表明,VNS需与特定运动范式(如高强度重复训练)形成闭环耦合,方能最大化神经可塑性效益^[63]。但刺激参数(电流强度、脉宽、频率)的个体化优化仍是临床难点,特别是对于脑干卒中或自主神经功能紊乱患者需谨慎调整刺激方案^[64-65]。此外,Meta分析显示VNS对上肢近端肌群恢复效果优于远端(效应量 $d=0.78$ vs 0.42),提示需结合外周神经干预实现全肢体功能重建^[22]。

VNS联合任务训练对慢性期上肢功能恢复的疗效明确,且动物研究定量揭示了刺激参数(频率、电压)对Ach释放通路的差异化影响^[61],但个体化参数优化(尤其特殊人群)和远端功能改善仍是瓶颈。未来研究应聚焦于以下几点:①结合Ach释放通路的定量研究结果,探索基于患者基线自主神经功能状态(如心率变异性)或神经递质水平预测最佳VNS参数(如对自主神经紊乱者优选高频低压刺激)的策略;②研究VNS联合针对远端肌群(如手部)的专项训练或外周神经刺激[如功能性电刺激(functional electrical stimulation, FES)],以克服近端优势效应,提升全肢体功能;③开发更智能的闭环VNS系统,不仅与运动任务耦合,还能整合实时生理信号(如肌电、脑电)反馈,实现基于运动表现或神经活动状态的动态参数调整。

3 展 望

神经调控技术作为脑卒中后运动功能重塑的革新性手段,已从基础研究迈向临床转化阶段,其核心价值在于通过多维度干预神经可塑性以促进

运动网络功能重组。然而,现有技术仍面临参数个体化不足、干预时间窗模糊、多模态协同机制不明确等挑战。未来研究需聚焦以下几个创新方向:①可基于脑机接口(brain-computer interface, BCI)与人工智能算法,构建“刺激-反馈-再刺激”的闭环自适应调控系统,EEG或fNIRS信号动态解析运动意图与神经振荡特征,实现tACS相位锁定或tFUS强度自适应调节。近期研究已证实,闭环rTMS系统可通过 θ 爆发式磁刺激(Theta burst stimulation, TBS)动态匹配皮层兴奋性变化,较传统开环模式提升30%的运动学习效率,为精准调控提供新思路。②应探索神经调控技术与机器人辅助训练、VR的深度整合机制,例如,在tDCS联合上肢外骨骼机器人训练中,基于运动任务执行阶段(准备期、执行期、反馈期)实施时序特异性刺激,可能通过增强突触标记-捕获效应(synaptic tagging and capture)提升运动记忆巩固效率。③跨尺度调控(如tFUS靶向丘脑腹外侧核联合VNS调控蓝斑核)可能通过多节点网络协同,促进全脑运动功能重塑。④整合多组学技术与神经影像特征,建立可量化预测模型,将有助于实现个体化治疗。例如,基于弥散谱成像(diffusion spectrum imaging, DSI)的白质连接组学联合血清BDNF基因多态性分析,可预测患者对高频rTMS的响应性;而皮层抑制性中间神经元[(如小清蛋白(parvalbumin, PV)阳性神经元)]的密度差异,可能成为tACS频率选择的新型分子标志物。近期单细胞测序研究还揭示,脑卒中后小胶质细胞表型转换与tDCS疗效相关,提示免疫调控或为个体化干预新靶点。⑤一些仍处于早期探索阶段的前沿技术,如纳米材料介导的聚焦超声调控(如声敏脂质体增强tFUS能量传递效率)和光磁复合场调控(opto-magnetic stimulation),有望突破传统调控方式的空间分辨率限制。例如,磁性纳米粒子在交变磁场下产生的机械力效应,或可特异性激活梗死周边区沉默神经元;而基因编辑载体[如腺相关病毒-相位特异性振荡调控载体(adeno-associated virus-PhASER, AAV-PhASER)]联合tACS,可能实现特定振荡频率的基因-物理协同调控,为运动环路重构提供新的干预策略。然而这些技术目前多处于体外实验或动物研究阶段,其临床转化潜力及风险仍需进一步验证。⑥针对脑卒中后运动障碍的时相异质性,应建立“急性期-亚急性期-慢性期”阶梯式调控方案,急性期可侧重tDCS抑制神经炎症风暴,

亚急性期采用rTMS联合VR促进皮层功能代偿,慢性期则通过闭环VNS强化运动记忆提取。此外,基于数字孪生(digital twin)技术构建患者特异性脑网络模型,可动态模拟调控效应并优化治疗路径。

随着神经科学、材料学与人工智能的交叉融合,神经调控技术正从“经验驱动”迈向“数据驱动”的新纪元。未来需通过多中心临床试验验证新型调控范式的普适性与安全性,同时密切关注技术伦理及卫生经济学评价,以最终推动脑卒中康复实现从“标准化治疗”向“精准化重塑”的范式转变。

参考文献

- [1] 《中国脑卒中防治报告》编写组. 我国脑卒中防治仍面临巨大挑战:《中国脑卒中防治报告2018》概要[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 105-119.
The Compilation Team of "China Stroke Prevention and Treatment Report". The prevention and treatment of stroke still face huge challenges: brief report on stroke prevention and treatment in China, 2018 [J]. Chin Circ J, 2019, 34(2): 105-119.
- [2] DAWSON J, ENGINEER N D, CRAMER S C, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor impairment and function after chronic ischemic stroke: subgroup analysis of the randomized, blinded, pivotal, VNS-REHAB device trial [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2023, 37(6): 367-373.
- [3] ZHANG J, HUANG W H, CHEN Z H, et al. Effect of auricular acupuncture on neuroplasticity of stroke patients with motor dysfunction: a fNIRS study [J]. Neurosci Lett, 2023, 812: 137398.
- [4] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(6): 405-412.
The Neurology Branch of the Chinese Medical Association, The Neurorehabilitation Group of the Neurology Branch of the Chinese Medical Association, The Cerebrovascular Disease Group of the Neurology Branch of the Chinese Medical Association. Guidelines for early rehabilitation treatment of cerebral stroke in china [J]. Chin J Neurol, 2017, 50(6): 405-412.
- [5] DI PINO G, PELLEGRINO G, ASSENZA G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation [J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(10): 597-608.
- [6] TATER P, PANDEY S. Post-stroke movement disorders: clinical spectrum, pathogenesis, and management [J]. Neurol Ind, 2021, 69(2): 272-283.
- [7] CHUANG C Y, CHOU W, CHIEN T W, et al. Trends and hotspots related to traditional and modern approaches on acupuncture for stroke: a bibliometric and visualization analysis [J]. Medicine, 2023, 102(48): e35332.
- [8] LIU Y L, ZHANG L P, WANG S R, et al. Efficacy and safety of electroacupuncture at auricular concha region in promoting of rehabilitation of ischemic stroke patients with upper limb motor dysfunction: a study protocol for a randomized pilot trial [J]. Medicine, 2022, 101(15): e28047.
- [9] KOROLEVA E S, KAZAKOV S D, TOLMACHEV I V, et al. Clinical evaluation of different treatment strategies for motor recovery in poststroke rehabilitation during the first 90 days [J]. J Clin Med, 2021, 10(16): 3718.
- [10] 陈婷婷, 李红, 马将, 等. 基于吞咽造影的感应电刺激联合吞咽功能训练对脑卒中口腔期吞咽障碍患者的治疗效果[J]. 中国康复医学杂志, 2025, 40(3): 356-360, 368.
CHEN T T, LI H, MA J, et al. Therapeutic effect of electrical stimulation combined with swallowing function training on oral phase dysphagia in stroke patients: a videofluoroscopy swallowing study [J]. Chin J Rehabil Med, 2025, 40(3): 356-360, 368.
- [11] 高宁沁, 陈小平, 沈俊, 等. 高压氧综合康复治疗对脑卒中患者功能恢复的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23(12): 1124-1125.
GAO N Q, CHEN X P, SHEN J, et al. The impact of hyperbaric oxygen comprehensive rehabilitation therapy on the functional recovery of stroke patients [J]. Chin J Rehabil Med, 2008, 23(12): 1124-1125.
- [12] LEFAUCHEUR J P, ALEMAN A, BAEKEN C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018) [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528.
- [13] YANG X, MCGLYNN E, DAS R, et al. Nanotechnology enables novel modalities for neuromodulation [J]. Adv Mater, 2021, 33(52): 2103208.
- [14] GUO Z W, JIN Y, BAI X, et al. Distinction of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on the functional reorganization of the motor network in stroke patients [J]. Neural Plast, 2021, 2021: 8873221.
- [15] VAN LIESHOUT E C C, VISSER-MEILY J M A, NEGGERS S F W, et al. Brain stimulation for arm recovery after stroke (B-STARS): protocol for a randomised controlled trial in subacute stroke patients [J]. BMJ Open, 2017, 7(8): e016566.
- [16] AHMED I, MUSTAFAOGLU R, ROSSI S, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for the improvement of upper limb motor function and performance in activities of daily living after stroke: a systematic review and network meta-analysis [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2023, 104(10): 1683-1697.
- [17] GARRIDO M M, ÁLVAREZ E E, ACEVEDO P F, et al. Early transcranial direct current stimulation with modified constraint-induced movement therapy for motor and functional upper limb recovery in hospitalized patients with stroke: a randomized, multi-centre, double-blind, clinical trial [J]. Brain Stimul, 2023, 16(1): 40-47.
- [18] FENG T Y, ZHANG L C, WU Y W, et al. Exploring the therapeutic effects and mechanisms of transcranial alternating current stimulation on improving walking ability in stroke patients via modulating cerebellar gamma frequency band: a narrative review [J]. Cerebellum, 2024, 23(4): 1593-1603.
- [19] XU T Q, ZHANG Y, LI D P, et al. Mechanosensitive ion channels Piezo1 and Piezo2 mediate motor responses *in vivo* during tran-

- scranial focused ultrasound stimulation of the rodent cerebral motor cortex [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2024, 71(10): 2900–2910.
- [20] NIU X D, YU K, HE B. Transcranial focused ultrasound induces sustained synaptic plasticity in rat hippocampus [J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(2): 352–359.
- [21] DAWSON J, LIU C Y, FRANCISCO G E, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS-REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial [J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1545–1553.
- [22] ABDULLAHI A, WONG T W L, NG S S M. Effects and safety of vagus nerve stimulation on upper limb function in patients with stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 15415.
- [23] JANNATI A, OBERMAN L M, ROTENBERG A, et al. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2023, 48(1): 191–208.
- [24] BODDINGTON L J, REYNOLDS J N J. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(2): 214–222.
- [25] REHME A K, EICKHOFF S B, ROTTSCHY C, et al. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke [J]. *NeuroImage*, 2012, 59(3): 2771–2782.
- [26] XIE H, LI X, XU G C, et al. Effects of transcranial magnetic stimulation on dynamic functional networks in stroke patients as assessed by functional near-infrared spectroscopy: a randomized controlled clinical trial [J]. *Cereb Cortex*, 2023, 33(24): 11668–11678.
- [27] KUBIS N. Non-invasive brain stimulation to enhance post-stroke recovery [J]. *Front Neural Circuits*, 2016, 10: 56.
- [28] LONG H, WANG H B, ZHAO C G, et al. Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018, 36(1): 21–30.
- [29] SHENG R J, CHEN C C, CHEN H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: insights into the molecular and cellular mechanisms of neuroinflammation [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1197422.
- [30] CORTI M, PATTEN C, TRIGGS W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, 91(3): 254–270.
- [31] KESER Z, IKRAMUDDIN S, SHEKHAR S, et al. Neuromodulation for post-stroke motor recovery: a narrative review of invasive and non-invasive tools [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(12): 893–906.
- [32] LONGO V, BARBATI S A, RE A, et al. Transcranial direct current stimulation enhances neuroplasticity and accelerates motor recovery in a stroke mouse model [J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1746–1758.
- [33] QIAN X, MA L X, MA L H, et al. Effects of acupoints-based TENS combined with tDCS on spasticity and motor function in ischemic stroke with spastic hemiplegia: study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1269472.
- [34] WOODHAM R D, SELVARAJ S, LAJMI N, et al. Home-based transcranial direct current stimulation treatment for major depressive disorder: a fully remote phase 2 randomized sham-controlled trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31(1): 87–95.
- [35] KOS C, BAIS L, KLAASEN N, et al. Effects of right prefrontal *Theta*-burst transcranial magnetic stimulation or transcranial direct current stimulation on apathy in patients with schizophrenia: a multicenter RCT [J]. *Psychiatry Res*, 2024, 333: 115743.
- [36] 邱义, 常香玉, 涂毅恒. 双靶点经颅直流电刺激调控短时和持续性疼痛: 一项双盲、随机对照研究 [J]. *心理学报*, 2024, 56(10): 1313–1327, 10001–10003.
- QIU Y, CHANG X Y, TU Y H. Analgesic effect of dual-target transcranial direct current stimulation on transient pain and sustained pain: a double-blind, randomized controlled study [J]. *Acta Psychol Sin*, 2024, 56(10): 1313–1327, 10001–10003.
- [37] SALAZAR C A, WELSH J M, LENCH D, et al. Concurrent tDCS-fMRI after stroke reveals link between attention network organization and motor improvement [J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 19334.
- [38] FAN Z Y, XI X G, WANG T, et al. Effect of tDCS on corticomuscular coupling and the brain functional network of stroke patients [J]. *Med Biol Eng Comput*, 2023, 61(12): 3303–3317.
- [39] YUAN K, CHEN C, LOU W T, et al. Differential effects of 10 and 20 Hz brain stimulation in chronic stroke: a tACS-fMRI study [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2022, 30: 455–464.
- [40] TAKEUCHI N, IZUMI S I. Motor learning based on oscillatory brain activity using transcranial alternating current stimulation: a review [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(8): 1095.
- [41] YANG S, YI Y G, CHANG M C. The effect of transcranial alternating current stimulation on functional recovery in patients with stroke: a narrative review [J]. *Front Neurol*, 2024, 14: 1327383.
- [42] ROSTAMI M, LEE A, FRAZER A K, et al. Determining the effects of transcranial alternating current stimulation on corticomotor excitability and motor performance: a sham-controlled comparison of four frequencies [J]. *Neuroscience*, 2025, 568: 12–26.
- [43] YEH C H, ZHANG C T, SHI W B, et al. Cross-frequency coupling and intelligent neuromodulation [J]. *Cyborg Bionic Syst*, 2023, 4: 34.
- [44] SHEREMET A, QIN Y. *Theta-gamma* coupling: nonlinearity as a universal cross-frequency coupling mechanism [J]. *Front Behav Neurosci*, 2025, 19: 1553000.
- [45] HEIDARZADEGAN A R, ZARIFKAR A, SOTOUDEH N, et al. Different paradigms of transcranial electrical stimulation improve motor function impairment and striatum tissue injuries in the collagenase-induced intracerebral hemorrhage rat model [J]. *BMC Neurosci*, 2022, 23(1): 6.
- [46] LEFAUCHEUR J P, MORO E, SHIROTA Y, et al. Clinical neurophysiology in the treatment of movement disorders: IFCN handbook chapter [J]. *Clin Neurophysiol*, 2024, 164: 57–99.
- [47] WARTHEN K G, WALKER N C, WICKLUND B D, et al. Neuromodulation of the cerebellum for motor applications: a systematic review [J]. *J Integr Neurosci*, 2024, 23(10): 195.
- [48] BEVILACQUA M, FEROLDI S, WINDEL F, et al. Single session cross-frequency bifocal tACS modulates visual motion network activity in young healthy population and stroke patients [J]. *Brain*

- Stimul, 2024, 17(3):660–667.
- [49] ORENDÁČOVÁ M, KVAŠŇÁK E. What can neurofeedback and transcranial alternating current stimulation reveal about cross-frequency coupling? [J]. *Front Neurosci*, 2025, 19:1465773.
- [50] ZHANG T T, GUO B Q, ZUO Z T, et al. Excitatory-inhibitory modulation of transcranial focus ultrasound stimulation on human motor cortex [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(12):3829–3841.
- [51] JAVID A, ILHAM S, KIANI M. A review of ultrasound neuromodulation technologies [J]. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2023, 17(5):1084–1096.
- [52] COSTE B, MATHUR J, SCHMIDT M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels [J]. *Science*, 2010, 330(6000):55–60.
- [53] XIAO B L. Mechanisms of mechanotransduction and physiological roles of Piezo channels [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2024, 25(11):886–903.
- [54] CHU P C, HUANG C S, CHANG P K, et al. Weak ultrasound contributes to neuromodulatory effects in the rat motor cortex [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3):2578.
- [55] YU K, HE B. Transcranial focused ultrasound modulates visual thalamus in a nonhuman primate model [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2025, 72(10):2893–2901.
- [56] YU K, LIU C, NIU X D, et al. Transcranial focused ultrasound neuromodulation of voluntary movement-related cortical activity in humans [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2021, 68(6):1923–1931.
- [57] LEE K, PARK T Y, LEE W, et al. A review of functional neuro-modulation in humans using low-intensity transcranial focused ultrasound [J]. *Biomed Eng Lett*, 2024, 14(3):407–438.
- [58] JO Y, LEE S M, JUNG T, et al. General-purpose ultrasound neuromodulation system for chronic, closed-loop preclinical studies in freely behaving rodents [J]. *Adv Sci*, 2022, 9(34):2202345.
- [59] ZHU S S. Neuromuscular information transmission patterns for human motor identification on non-invasive tFUS brain signal [J]. *J Neurosci Meth*, 2025, 418:110431.
- [60] ANDALIB S, DIVANI A A, AYATA C, et al. Vagus nerve stimulation in ischemic stroke [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(12):947–962.
- [61] KAWADA T, SONOBE T, NISHIKAWA T, et al. Contribution of afferent pathway to vagal nerve stimulation-induced myocardial interstitial acetylcholine release in rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2020, 319(5):R517–R525.
- [62] FRANCISCO G E, ENGINEER N D, DAWSON J, et al. Vagus nerve stimulation paired with upper-limb rehabilitation after stroke: 2- and 3-year follow-up from the pilot study [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2023, 104(8):1180–1187.
- [63] EVANCHO A, TYLER W J, MCGREGOR K. A review of combined neuromodulation and physical therapy interventions for enhanced neurorehabilitation [J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 17:1151218.
- [64] AUSTELLE C W, COX S S, WILLS K E, et al. Vagus nerve stimulation (VNS): recent advances and future directions [J]. *Clin Auton Res*, 2024, 34(6):529–547.
- [65] WEI-JIANG, ZHANG C, WANG J X, et al. The effect of VNS on the rehabilitation of stroke: a meta-analysis of randomized controlled studies [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 81:421–425.

Application of Neuromodulation Technologies for Post-Stroke Motor Dysfunction

YUAN Ye^{1,2}, GU Yang^{1,3}, BAI Wanjun^{1,3}, LI Qianchen^{1,3}, YIN Yu^{1,2}, YAN Yanning^{1,2*}

¹ Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China;

² Hebei Provincial Key Laboratory of Cerebral Networks and Cognitive Disorders, Shijiazhuang, Hebei 050051, China;

³ Hebei Key Laboratory of Clinical Pharmacy, Shijiazhuang, Hebei 050051, China

*Correspondence: YAN Yanning, E-mail: yanyin6308@126.com

ABSTRACT Neuromodulation techniques have witnessed recent advances and demonstrated translational application potential in the rehabilitation of post-stroke motor dysfunction. Based on three core pathological characteristics: impaired neuroplasticity reconstruction, functional dissociation of the cortico-basal ganglia-thalamic circuit, and differences in neurometabolic reserves, this review systematically evaluates the intervention mechanisms and evidence for multimodal techniques including repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), transcranial alternating current stimulation (tACS), transcranial focused ultrasound (tFUS), and targeted vagus nerve stimulation (VNS). rTMS improves motor function by modulating inter-hemispheric inhibitory balance and synaptic long-term potentiation; tDCS combined with temporally specific training optimizes motor memory consolidation; tACS reorganizes cross-frequency coupling of neural oscillations through frequency-specific intervention; tFUS enables precise regulation of deep brain nuclei owing to its high spatial resolution; and VNS enhances synaptic plasticity via neurotransmitter release. Current research has overcome the limitations of slow onset and long treatment duration associated with traditional rehabilitation, establishing a novel intervention system based on the modulation of neural oscillation synchrony and reorganization of neural networks. Neuromodulation techniques are currently transitioning from single stimulation paradigms to multimodal synergistic interventions. Future integration of brain-computer interface (BCI), multi-omics biomarkers, and digital twin technologies will enable the construction of individualized parameter optimization models and closed-loop adaptive regulation systems, driving the transformation of stroke rehabilitation from "standardized treatment" to "precision remodeling".

KEY WORDS stroke; motor dysfunction; neuromodulation technology; neuroplasticity; repetitive transcranial magnetic stimulation

DOI:10.3724/SP.J.1329.2026.07007