

基于神经可塑性理论的感觉刺激疗法 在脑卒中运动康复的应用

邹雨栖,徐鹏,高长越

【关键词】 脑卒中;神经可塑性;康复治疗;感觉刺激疗法

【中图分类号】 R49;R743.3 【DOI】 10.3870/zgkf.2022.06.014

脑卒中又称中风,是指由各种原因引起的脑部血管破裂或阻塞,从而导致血液不能正常流经脑组织而引起脑组织损伤的一组疾病,其中包括缺血性和出血性卒中,而缺血性卒中占总发生率的87%^[1]。据统计,在2016年,脑卒中是全球导致死亡的第二大杀手^[2]。导致脑卒中的高危因素包括高血压、糖尿病、吸烟、肥胖、不健康的饮食等,做好一级预防即积极治疗危险因素是避免发生脑卒中最主要的防治措施。针对脑卒中急性期的治疗方法因出血或缺血类型不同而分别采取溶栓或降压治疗。然而由于脑卒中发病急等多种因素限制,大部分患者常常无法获得及时治疗,从而遗留后遗症,导致生活无法自理,为患者及其家庭带来了严重的经济及心理负担。因此,后期康复变得尤为重要。

临床上常针对脑卒中患者不同类型的功能障碍进行综合康复治疗。感觉运动功能障碍是脑卒中患者遗留的主要功能障碍。有研究报道感觉刺激训练能够促进患者的运动功能的恢复,打破了康复计划中侧重于运动训练的常规^[3]。然而,目前各种感觉刺激输入的训练方法还并未成熟地应用于脑卒中患者的运动康复中,且其中的作用原理仍待深入了解。本综述通过阐述脑卒中后大脑的神经可塑性原理以及总结临床的几种训练方法与效果,探讨将来如何将感觉输入训练应用于临床,以加速改善患者功能障碍,提高患者生活质量。

1 神经可塑性作为卒中后康复的基础

脑卒中一旦发生,一周内的超急性期就会出现大量的脑细胞死亡,随后两周内急性期内出现细胞凋亡、小胶质细胞和星形胶质细胞中局部免疫反应的进一步激活,反应性免疫细胞迁移到卒中区域并分泌促炎因

子^[4]。尽管脑卒中伴随脑组织不同程度的损伤,但是大脑的自我修复机制给机体功能留下了最大程度恢复的可能性,这归因于大脑的神经可塑性。神经可塑性贯穿人的一生,不断地学习与经验积累会改变大脑神经元的功能与结构。有研究发现猴子在接受指尖触觉刺激109天后,其初级躯体感觉皮层中受刺激指尖的区域扩大^[5]。卒中导致病灶组织的细胞转录本发生改变,大量神经元基因差异表达,因此也促进了神经可塑性的发生,从而诱导邻近组织的轴突增长和突触形成^[6-7],并且在卒中的亚急性期内神经可塑性达到最大化^[8]。

神经可塑性除了包括轴突增长和突触形成外,还包括树突棘的增加^[9]。树突棘是神经元树突的微小突起,形成最兴奋的突触的突触后部,其与运动记忆密切相关^[10]。有研究表明重复运动学习诱导体内簇状树突棘的协调形成^[11]。同时,树突棘的生长和收缩与突触的形成和消除密切相关,从而影响神经环路^[12]。Craig等^[13]发现在缺血性脑卒中梗塞区域周围的树突棘形成显著增加。因此,卒中中后树突棘的形态发生对后期康复结局的预估至关重要。

脑卒中亚急性阶段中机体的自发性恢复达到高峰,神经可塑性最强^[14]。如何利用此阶段的神经可塑性来达到促进患者功能恢复的最大化是后期治疗师们制订康复方案的关键所在。而多项研究表明感觉刺激疗法能够通过不同方式增强神经可塑性,在很大程度上能够影响神经元的恢复,改善脑卒中患者的功能障碍^[15-16]。因此,感觉刺激疗法在综合康复训练中成为了不可或缺的一环。

2 感觉刺激疗法的定义类

早在1960年代,美国职业治疗师Jean Ayres在给患神经系统疾病的儿童治疗过程中就已经提出了感觉统合的理论^[17],而目前感觉刺激疗法(sensory stimulation program, SSP)通常是用一种或多种感觉刺激,包括运用听觉刺激、视觉刺激、味觉刺激、触觉刺激和体位刺激等^[18];其中具体刺激手段包括让患者听

收稿时间:2021-07-31

作者单位:陆军军医大学大坪医院康复医学科,重庆400000

作者简介:邹雨栖(1997),女,技师,主要从事重症康复方面的研究。

通讯作者:高长越,gaochangyue1990@163.com

录音或音乐,看图片或光线刺激,闻带有特殊气味的物品,治疗师或家属拍打刺激患者的肢体^[18],从而促进患者苏醒的一种治疗手段^[19]。但目前临床上更多治疗师将感觉刺激疗法选择性地应用于脑卒中患者的运动康复中,旨在通过由躯体感觉或本体感觉输入诱导神经结构重组,以促进患者的运动功能改善^[20-21]。

3 感觉刺激疗法的作用机制

对于正常人来说,正确的感觉输入与精准的运动控制和运动技巧的获得有关。脑卒中导致大脑可塑性发生改变,其中结构变化包括突触数量的改变、树突和轴突分支的重组以及胶质生成,包括髓鞘生成^[22]。而结构的变化导致功能输出改变,感觉刺激疗法通过进一步刺激神经结构变化从而达到运动功能的改善。这也解释了为何临床上躯体感觉的缺陷通常与运动功能恢复较慢有关^[23]。因此,感觉刺激疗法有以下几种机制:①有研究团队使用电化学手段阐述了连接 vS1(初级感觉皮层中的桶状皮层)和 vM1(初级运动皮层中的触须运动皮层)锥体神经元的环路,证实了感觉皮层与运动皮层存在纤维投射。在脑卒中后,原本存在的这种纤维投射遭到破坏,躯体感觉刺激的输入充分调动了大脑可塑性,刺激了轴突增长与突触发生,促进初级感觉皮层绕过受损区域重新连接到新的运动皮层区域,从而促进运动功能的恢复^[20]。② Schaechter^[21]利用功能性磁共振证明了脑卒中患者的感觉运动皮层区对躯体感觉刺激的反应性增加,因此当加强这类感觉刺激输入后,患者的感觉运动皮层对这类刺激敏感性增加,运动功能得到增强。③其他研究团队表明皮肤和本体感觉刺激的输入增加了代表受刺激部位区域的皮质运动兴奋性,有助于改善运动表现并促进有效的运动学习^[24-25]。尽管不同的感觉刺激疗法通过各种途径来改善运动功能障碍,但目前感觉刺激疗法的作用机制还未完全阐明,需要更多的研究手段探索更深层的机制,有助于此疗法在未来临床上多方面的交叉联合应用。

4 感觉刺激疗法的临床应用

4.1 外周感觉电刺激 外周感觉电刺激是通过电极向患者皮肤传入电刺激来改善运动功能。Li 等^[26]在卒中患者功能训练前进行电刺激治疗,在患者患侧肘关节掌侧与远侧相距 1 cm 的位置分别放置两个电极,正好对应肘关节的正中神经处。仪器设置为在 100 Hz 下发射 1ms 矩形脉冲,以 20s 开启 20s 关闭为一个循环,干预时间为 40min,为期 8 周,强度设置在最高可容忍水平,不引起疼痛及运动出现。结果发现

外周感觉电刺激可以促进皮质肌肉功能连接,从而改善上肢功能。还有研究表明光血栓性脑缺血大鼠在超急性期接受外周感觉刺激,能够快速恢复神经血管功能,最大程度地降低缺血对脑组织的危害,梗死面积是未做任何处理的 1/3^[27]。Kattenstroth 等^[28]研究发现在亚急性卒中患者的标准康复治疗中(如运动训练与 ADL 训练等)加入为期 2 周的重复感觉电刺激,刺激装置由一个手套与内置电极组成,电极分布于每根手指的近端与远端指间关节上,对应正中神经与尺神经的支配区域。其中刺激装置发射 20 Hz 脉冲持续 1.4s,间隔为 5s,下降时间为 0.3s,脉冲宽度为 0.2ms,每天干预 45min,刺激强度设置在患者最高耐受水平,不引起疼痛与运动出现。治疗结束后通过 von Frey 纤维丝、九孔柱测试、握力测试及 Jebsen 手功能测试等评估方法检测患者患侧上肢的感觉与运动功能显著提升。以上均充分证实了外周感觉电刺激对卒中患者的康复起到了促进作用,但使用参数与使用周期均应按患者个人情况而定。

4.2 视觉刺激疗法 视觉是人体感觉输入的一大途径,并且与本体觉共同参与了维持人体平衡的复杂机制。其中镜像疗法为将视觉刺激应用到临床中的康复治疗手段之一,患者通过在镜子中观察健侧肢体的活动从而创造出患侧肢体活动的幻象,这种方式能够促进运动学习并诱导与积极运动恢复相关的皮层重组^[29]。临床常常专注将镜像疗法应用于脑卒中患者上肢运动功能障碍的治疗中,Arya 等^[30]则将镜像治疗与手部触觉刺激相结合,患者接受 45min 的镜像治疗,同时由治疗师对其双手进行不同质地大小的触觉刺激,治疗每周 5 次,持续 6 周,结果发现慢性卒中患者皮肤敏感性增加。尽管这个结果还需更多研究证实,但为将来临床镜像治疗提供了更多的联合途径,获得感觉与运动功能恢复的“双赢”。

4.3 振动触觉生物反馈系统 振动触觉生物反馈系统是一种新型的治疗手段,它通过接收患者站立时双足压力不等的信号,随即对患者施加相应方向的振动,从而训练患者的平衡功能。有关振动触觉生物反馈系统在卒中康复中的应用非常有限,日本有研究发现施加了振动触觉生物反馈的卒中患者比对照组患者的姿势稳定性更高,摆动姿势减少^[31],所使用的系统包括一个 Wii 平衡板(日本)来捕获足底中心压力数据,腰部佩戴连接四个显示足底中心压力变化振动器的皮带。训练为在平衡板上持续站立 15s,重复 5 次,每次间隔 1min。总而言之,无论是视觉或是本体觉的刺激,都对卒中后的运动行为和平衡恢复产生直接影响,而振动触觉生物反馈系统为卒中康复提供了一种新策

略。

4.4 交替冷热刺激 除了前面介绍的几种感觉刺激外,冷热觉刺激也成为了治疗卒中患者感觉运动功能障碍的手段之一。由温觉激活的大脑区域比触觉或机械刺激所刺激的大脑区域大,并且与运动任务激活的大脑区域几乎相同^[32]。Reem等^[33]将冷热刺激联合其他感觉刺激加入卒中患者下肢的常规康复治疗中,即先将47℃的热垫热敷患肢15s,随后进行30s的强化训练;治疗师命令患者主动运动患肢(听觉刺激),并轻轻拍打患肢(触觉刺激),全程治疗师需口头提醒患者运动时观察镜子中自己的动作以输入视觉刺激。强化训练结束后应用8℃的冷垫冷敷患肢30s,再重复前面的30s强化训练。整套训练为一组,每次训练10组,每周训练3次,持续8周,功能独立性评估量表显示患者的下肢功能显著改善,且下肢神经恢复增加。交替冷热刺激根据温度能否引起疼痛觉还分为有害冷热刺激(热痛46℃~47℃,冷痛7℃~8℃)与无害冷热刺激(热40℃~41℃,冷20℃~21℃)。一项功能性磁共振研究提供可靠依据证实了有害冷热交替刺激比无害冷热交替刺激更能促进运动相关活动的显著功能改变,并且这取决于受影响的手臂是否为优势手而定^[34]。尽管有研究并没有得出改善的结果,但是在该研究中还有许多的局限性,且接受有害冷热刺激的患者在几项亚类中均出现了改善的趋势^[35]。因此,我们不能否认有害冷热交替刺激能够改善脑卒中患者的感觉运动障碍。

5 小结与展望

从微观角度来看,脑卒中导致了大脑中神经元的损伤与凋亡,但神经可塑性为机体提供了自发性恢复的解剖基础。亚急性期轴突萌芽、突触形成,星形胶质细胞与小胶质细胞发挥着有利神经可塑的功能。此时介入的康复方法正是通过外界手段促进了患者内源性神经功能重组,本文所介绍的几种感觉刺激疗法尽管实施方式不同,但是最终均以促进感觉运动皮层相应区域的皮质可塑性,增强大脑半球连接与功能重组为结局。因此,感觉刺激输入并不是仅仅针对患者的感觉功能,同时也能改善患者的运动以及平衡功能。

如今康复治疗仍然作为脑卒中患者后期治疗的主要手段,综合治疗是康复的基本原则,将感觉刺激联合脑卒中的常规康复治疗才能最大程度地激发大脑可塑性,增强大脑与皮层的网络连接。而迷走神经刺激联合康复治疗在近些年来颇受研究者的青睐。越来越多的文献报道迷走神经刺激联合感觉或运动训练能够显著改善慢性卒中患者的功能障碍^[36],迷走神经刺激

与感觉输入已被证明可导致大鼠皮层神经元的输入特异性重组^[37]。Michael等^[38]对卒中后严重感觉障碍患者进行迷走神经刺激与触觉训练相结合,结果表明患者手部触觉阈值显著降低,位置觉也得到明显改善。但由于迷走神经刺激仍然是一种有创的治疗手段,并且会引起患者的疼痛以及声带麻痹等不良反应^[36]。因此,今后的研究重心可能转移如何将无创性迷走神经刺激联合康复训练有效地临床转化,延长脑卒中患者康复治疗的“黄金期”。

在脑卒中后慢性阶段,患者的功能恢复进展要比前几个阶段慢得多,甚至已经没有自发性恢复^[8, 39]。我们期待着未来开发出更多的有效康复治疗手段能够帮助患者早日回归家庭、回归社会。

【参考文献】

- [1] Virani S S, Alonso A, Benjamin E J, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2020, 141(9): 139-596.
- [2] Collaborators G B D S. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(5): 439-458.
- [3] Ackerley S J, Stinear C M, Barber P A, et al. Priming sensorimotor cortex to enhance task-specific training after subcortical stroke [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2014, 125(7): 1451-1458.
- [4] Anrather J, Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview [J]. *Neurotherapeutics*, 2016, 13(4): 661-670.
- [5] Jenkins W M, Merzenich M M, Ochs M T, et al. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation [J]. *J Neurophysiol*, 1990, 63(1): 82-104.
- [6] Luke L M, Allred R P, Jones T A. Unilateral ischemic sensorimotor cortical damage induces contralesional synaptogenesis and enhances skilled reaching with the ipsilateral forelimb in adult male rats [J]. *Synapse*, 2004, 54(4): 187-199.
- [7] Joy M T, Ben Assayag E, Shabashov-Stone D, et al. CCR5 Is a Therapeutic Target for Recovery after Stroke and Traumatic Brain Injury [J]. *Cell*, 2019, 176(5): 1143-1157.
- [8] Bernhardt J, Hayward K S, Kwakkel G, et al. Agreed Definitions and a Shared Vision for New Standards in Stroke Recovery Research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce [J]. *Neuro-rehabil Neural Repair*, 2017, 31(9): 793-799.
- [9] Brown C E, Wong C, Murphy T H. Rapid morphologic plasticity of peri-infarct dendritic spines after focal ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2008, 39(4): 1286-1291.
- [10] Nimchinsky E A, Sabatini B L, Svoboda K. Structure and function of dendritic spines [J]. *Annu Rev Physiol*, 2002, 64: 313-353.
- [11] Fu M, Yu X, Lu J, et al. Repetitive motor learning induces coordinated formation of clustered dendritic spines in vivo [J]. *Nature*, 2012, 483(7387): 92-95.
- [12] De Paola V, Holtmaat A, Knott G, et al. Cell type-specific structural plasticity of axonal branches and boutons in the adult neocortex [J].

- Neuron, 2006, 49(6): 861-875.
- [13] Brown C E, Li P, Boyd J D, et al. Extensive turnover of dendritic spines and vascular remodeling in cortical tissues recovering from stroke [J]. The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience, 2007, 27(15): 4101-4109.
 - [14] Joy M T, Carmichael S T. Encouraging an excitable brain state: mechanisms of brain repair in stroke [J]. Nat Rev Neurosci, 2021, 22(1): 38-53.
 - [15] Kattenstroth J C, Kalisch T, Peters S, et al. Long-term sensory stimulation therapy improves hand function and restores cortical responsiveness in patients with chronic cerebral lesions. Three single case studies [J]. Front Hum Neurosci, 2012, 6(2): 244-251.
 - [16] Tai R Y, Zhu J D, Cheng C H, et al. Cortical neural activity evoked by bilateral and unilateral mirror therapy after stroke [J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(10): 2333-2340.
 - [17] Dimitriou T D, Tsolaki M. Evaluation of the efficacy of randomized controlled trials of sensory stimulation interventions for sleeping disturbances in patients with dementia: a systematic review [J]. Clin Interv Aging, 2017, 12: 543-548.
 - [18] 欧梦仙, 王军, 张娜芹, et al. 感觉刺激疗法在神经重症意识障碍患者康复中的应用现状 [J]. 中华现代护理杂志, 2020, 26(25): 3548-3452.
 - [19] Padilla R, Domina A. Effectiveness of Sensory Stimulation to Improve Arousal and Alertness of People in a Coma or Persistent Vegetative State After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review [J]. Am J Occup Ther, 2016, 70(3): 1-8.
 - [20] Frost S B, Barbay S, Friel K M, et al. Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: a potential substrate for stroke recovery [J]. J Neurophysiol, 2003, 89(6): 3205-3214.
 - [21] Schaechter J D, van Oers C A, Groisser B N, et al. Increase in sensorimotor cortex response to somatosensory stimulation over subacute poststroke period correlates with motor recovery in hemiparetic patients [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2012, 26(4): 325-334.
 - [22] Sampaio-Baptista C, Sanders Z B, Johansen-Berg H. Structural Plasticity in Adulthood with Motor Learning and Stroke Rehabilitation [J]. Annu Rev Neurosci, 2018, 41: 25-40.
 - [23] Reding M J, Potes E. Rehabilitation outcome following initial unilateral hemispheric stroke. Life table analysis approach [J]. Stroke, 1988, 19(11): 1354-1358.
 - [24] Werhahn K J, Mortensen J, Kaelin-Lang A, et al. Cortical excitability changes induced by deafferentation of the contralateral hemisphere [J]. Brain, 2002, 125(Pt 6): 1402-1413.
 - [25] Floel A, Hummel F, Duque J, et al. Influence of somatosensory input on interhemispheric interactions in patients with chronic stroke [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2008, 22(5): 477-485.
 - [26] Pan L H, Yang W W, Kao C L, et al. Effects of 8-week sensory electrical stimulation combined with motor training on EEG-EMG coherence and motor function in individuals with stroke [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 92-117.
 - [27] Liao L D, Liu Y H, Lai H Y, et al. Rescue of cortical neurovascular functions during the hyperacute phase of ischemia by peripheral sensory stimulation [J]. Neurobiol Dis, 2015, 75: 53-63.
 - [28] Kattenstroth J C, Kalisch T, Szczesny-Kaiser M, et al. Daily repetitive sensory stimulation of the paretic hand for the treatment of sensorimotor deficits in patients with subacute stroke: RESET, a randomized, sham-controlled trial [J]. BMC Neurol, 2018, 18(1): 2-9.
 - [29] Carvalho D A d. Lesões Ortopédicas nas Categorias de Forma?? o de um Clube de Futebol [J]. Revista Brasileira de Ortopedia, 2013, 48(1): 41-45.
 - [30] Arya K N, Pandian S, Vikas, et al. Mirror Illusion for Sensori-Motor Training in Stroke: A Randomized Controlled Trial [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(11): 3236-3246.
 - [31] Yasuda K, Kaibuki N, Harashima H, et al. The effect of a haptic biofeedback system on postural control in patients with stroke: An experimental pilot study [J]. Somatosensory & Motor Research, 2017, 34(2): 65-71.
 - [32] Chen J C, Lin C H, Wei Y C, et al. Facilitation of motor and balance recovery by thermal intervention for the paretic lower limb of acute stroke: a single-blind randomized clinical trial [J]. Clin Rehabil, 2011, 25(9): 823-532.
 - [33] M Alwhaibi R, Mahmoud N F, Basheer M A, et al. Impact of Somatosensory Training on Neural and Functional Recovery of Lower Extremity in Patients with Chronic Stroke: A Single Blind Controlled Randomized Trial [J]. Int J Environ Res Public Health, 2021, 18(2): 583-591.
 - [34] Chen S C-J, Lin J-H, Hsu J-S, et al. Influence of Alternate Hot and Cold Thermal Stimulation in Cortical Excitability in Healthy Adults: An fMRI Study [J]. Journal of clinical medicine, 2019, 9(1): 18-27.
 - [35] Lin R, Hsu M-J, Lin R-T, et al. No Difference Between Noxious and Innocuous Thermal Stimulation on Motor Recovery of Upper Extremity in Patients With Acute Stroke: A Randomized Controlled Trial With 6-Month Follow-up [J]. PM&R, 2017, 9(12): 1191-1199.
 - [36] 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.
 - [37] Darrow M J, Mian T M, Torres M, et al. Restoration of Somatosensory Function by Pairing Vagus Nerve Stimulation with Tactile Rehabilitation [J]. Ann Neurol, 2020, 87(2): 194-205.
 - [38] Kilgard M P, Rennaker R L, Alexander J, et al. Vagus nerve stimulation paired with tactile training improved sensory function in a chronic stroke patient [J]. NeuroRehabilitation, 2018, 42(2): 159-165.
 - [39] Corbett D, Carmichael S T, Murphy T H, et al. Enhancing the Alignment of the Preclinical and Clinical Stroke Recovery Research Pipeline: Consensus-Based Core Recommendations From the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Translational Working Group [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2017, 31(8): 699-707.