

·综述·

生物标志物评估非侵入性脑刺激和机器人训练对脑卒中上肢运动功能改善的研究进展

傅泽铤¹

脑卒中已成为中国死亡和残疾的主要原因^[1],对中国公民的健康构成重大威胁。高达80%的患者在脑卒中后早期出现上肢运动功能障碍,并且卒中后6个月仍不能完全康复^[2]。目前,临床上关于脑卒中上肢运动功能障碍的治疗包括中枢干预和外周干预两种方式,非侵入性脑刺激(noninvasive brain stimulation, NIBS)属于中枢干预,指某些可以直接、精准刺激大脑皮质相关功能区,以促进突触重塑和神经功能重组的治疗方法^[3],如经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅超声刺激(transcranial ultrasound stimulation, TUS)等^[4]。康复机器人训练属于外周干预,通过执行重复、强化和任务特异性治疗以获取正确的运动模式。已经有多项研究将两者结合用以改善卒中患者的上肢运动功能障碍^[7-9],然而,尚不清楚这两种干预方式诱导的生物标志物是否存在差异,以及这些改变是否与运动改善有关。因此,本研究旨在确定进行NIBS和康复机器人训练及联合治疗后与运动改善相关的生物标志物变化,并对其进行探讨。

1 脑卒中中的生物标志物

1.1 生物标志物定义

生物标志物是用于评估正常或病理过程、评估对医疗干预的反应和预测结果的客观指标^[10],可通过体液(血液、脑脊液、尿液)或组织中的分子(蛋白质、代谢物、脂质和核糖核酸)、组织学、影像学、生理学等进行建立。它们可以单独或结合使用,以提高其诊断准确性或评估疾病风险和临床结果的能力^[11]。

1.2 与脑卒中后上肢功能改善相关的关键生物标志物

在神经电生理学层面,脑电图(electroencephalography, EEG)不同频段的振荡功率已成为与脑卒中损伤和康复相关的潜在神经生物标志物。例如,Marcel等^[12]的研究发现病变半球EEG功率和EEG α 峰值频率之间的平衡与运动改善有关;急性卒中后低频活动(例如delta和theta波段)的增加表

明卒中后3—6个月的上肢功能恢复较差^[13]。有研究表明,运动诱发电位的存在是预测卒中后上肢运动功能康复效果的可靠生物标志物^[14]。在神经影像学层面,皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)^[15]、纤维束比^[16]、皮质激活量与功能连接(functional connectivity, FC)^[17]是卒中后神经重塑的生物标志物,并且是卒中后治疗引起的运动改善的有效预测因子^[18]。在分子层面上,血清BDNF可用作NIBS治疗后的生物标志物预测卒中后运动功能的改善情况^[19];IL-6、IL-1 α ^[20]、IL-10、TNF- α ^[21]的表达水平与功能改善相关,可作为独立的预测因子预估卒中后的运动功能恢复情况(表1)。

2 生物标志物评估NIBS对卒中后上肢运动功能障碍的影响

2.1 神经电生理标志物评估NIBS对卒中后上肢运动功能障碍的影响

2.1.1 神经电生理标志物评估tDCS对卒中后上肢运动功能障碍的影响:tDCS是一种无创、低强度的脑刺激技术,通过恒定和低强度的直流电调节中枢神经系统的兴奋性^[35]。研究表明,对亚急性脑缺血患者的双侧初级运动皮层(Primary motor cortex, M1)进行tDCS显著调节患者双侧半球跨胼胝体抑制失衡,表现在MEP振幅升高,同侧沉默期(ipsilateral silent period, iSP)持续时间减少。MEP增幅程度可通过基线期对侧至患侧的iSP比率进行预测,即对侧M1对患侧M1的抑制作用越大,患侧M1的兴奋性就越难被调节^[36]。相比于tDCS,高清经颅直流电刺激(high-definition transcranial direct current stimulation, HD-tDCS)具有更好的聚焦性和靶向性,Williamson等^[37]对亚急性后期的脑缺血患者进行双侧HD-tDCS后上肢Fugl-Meyer评分有所提高,同时iM1 MEP的潜伏期显著降低,对侧背侧前运动皮层(contralateral dorsal premotor cortex, cPMd)MEP消失或延迟,表明HD-tDCS可以改善病变CST的功能,降低对侧皮质网状脊髓束(contralateral cortico-reticulospinal tract, CRST)的兴奋性,从而改善患者的上肢运动功能,这与Peng等^[38]的研

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2026.07.024

1 成都体育学院运动医学与健康学院,四川省成都市,641418

第一作者简介:傅泽铤,男,博士研究生;收稿日期:2025-02-12

表1 脑卒中预后的生物标志物

生物标志物类型	试验对象	生物标志物名称	检测方法	检测时间点	运动功能评估方法	运动功能评估时间点	主要发现	参考文献
神经生理	40例缺血性脑卒中患者, 22例健康对照	C3C4-PSI(α)	EEG	卒中后(36.9 $\pm$ 11.8)天	上肢Fugl-Meyer评分(FM-UE1/FM-UE2)	卒中后(32.6 $\pm$ 12.3/121.0 $\pm$ 44.7)天	患者双侧M1之间的半球间PSI(α -pha波段)低于对照组,并且与FM-UE1选择性相关。以对侧M1为中心的PSI(θ 带)在患者中高于对照组,并且与FM-UEgain选择性相关。	[22]
	39例首次缺血性脑卒中患者	BSI	EEG	卒中后3周(基线);卒中后26周	上肢Fugl-Meyer评分(FM-UE)	卒中后3周(基线);卒中后26周	θ 带上的BSI是上肢运动功能预后的生物标志物。	[13]
	22例大脑中动脉缺血性卒中患者	M1的 β 振荡	MEG	卒中后3周(基线);卒中后5周;卒中后12周	ARAT,上肢Fugl-Meyer评分	卒中后3周(基线);卒中后5周;卒中后12周	亚急性卒中同病灶 β -ERD和 β -ERS峰值振幅是与临床运动评分变化同步的功能性MEG标志物。	[23]
	37例大脑中动脉缺血性卒中患者;22例健康对照	患侧静息态SMN- α 波段	MEG	卒中后3周(亚急性早期)和12周(亚急性后期)	ARAT,上肢Fugl-Meyer评分	卒中后3周;卒中后12周	亚急性脑卒中期间同侧静息态感觉运动网络 α 波段的募集增加可作为手部麻痹未完全恢复的脑卒中患者功能恢复的生物标志物。	[24]
	60例脑卒中患者	MEP、PMC-M1	fNIRS、TMS	卒中6个月后	上肢Fugl-Meyer评分	fNIRS数据采集之前	与轻度/中度组相比,重度偏瘫患者表现出PMC-M1连接性增强,重度偏瘫患者MEP缺失的比例显著增加。	[25]
神经影像	76例缺血性脑卒中患者, 12例健康对照	wCST-LL	DWI	卒中后2—7天(基线);卒中后3个月	上肢Fugl-Meyer评分(FM-UE)	卒中后2—7天(基线);卒中后3个月	wCST-LL是卒中急性期的潜在影像学生物标志物,可以预测3个月时卒中后运动结果,尤其是严重损伤的患者。	[26]
	117例缺血性脑卒中患者	CST	DTI	卒中后24—72h(基线);卒中后12个月	上肢Fugl-Meyer评分(FM-UE)	卒中后24—72h(基线);卒中后12个月	卒中后24—72h测量CST的纤维比是皮质脊髓束完整性的替代指标,可预测12个月后的运动结果	[27]
	20例缺血性脑卒中患者, 18例对照	ADC	MRI	基线(≤ 6 h);(12 ± 6)h;(24 ± 6)h;(7 ± 2)天;(30 ± 10)天	NIHSS	卒中后3个月	急性期CST的ADC结果显示,CST病变程度越大,卒中后3个月神经功能缺损越严重。	[28]
	21例急性缺血性脑卒中患者	患手同侧M1、运动前区和对侧小脑活动	fMRI	卒中后(6 ± 3)天;卒中后(12 ± 4)天	握力,ARAT	卒中后(6 ± 3)天;卒中后(12 ± 4)天	脑卒中后(6 ± 3)天获得的fMRI活动正确预测了86%的患者的运动预后,相比之下,脑卒中后(12 ± 4)天后获得的fMRI没有提供显著的结果。	[17]
	70例大脑中动脉缺血性卒中患者	rFA	DTI	卒中后 ≤ 12 h、3天、30天	NIHSS,MI	卒中后 ≤ 12 h、3天、30天、2年	第30天的rFA值与脑卒中2年后的运动缺陷程度相关,是运动预后的生物标志物。	[29]
	26例亚急性缺血性脑卒中患者;32例健康对照	DTI-ALPS	MRI	卒中后7—40天	上肢Fugl-Meyer评分	卒中后7—40天	DTI-ALPS指数降低表明亚急性IS患者存在淋巴系统功能障碍,较高的DTI-ALPS指数与Fugl-Meyer评分正相关。患侧DTI-ALPS与对侧CST(FA和MD)之间存在显著的负相关。	[30]
分子指标	167例急性脑缺血患者;14例健康对照	血清IL-1 β 、IL-4、IL-5、IL-7、IL-9、IL-10、IL-15、G-CSF、GM-CSF、IL-6	细胞因子测定	急性卒中后24h内	mRS评分,NIHSS	急性卒中后24h、3个月	血清细胞因子水平与急性脑缺血患者的脑卒中严重程度、短期预后有关。	[31]
	222例脑卒中患者	血清TNF- α	ELISA	卒中入院时	mRS评分	卒中入院时、卒中后2周、1年	TNF- α 较高的水平与卒中后1年的不良结局相关	[32]

续表1 脑卒中预后的生物标志物

生物标志物类型	实验对象	生物标志物名称	检测方法	检测时间点	运动功能评估方法	运动功能评估时间点	主要发现	参考文献
	204例急性脑缺血患者；100例健康对照	血清 BDNF	ELISA	卒中后24h内	mRS评分	入院后3个月	患者入院时血清BDNF水平低与短期功能预后差和死亡率显著相关，表明BDNF可能是脑卒中后功能预后差的生物标志物。	[33]
	131例急性脑缺血患者	S100β	ELISA	急性卒中后24h内、48h、3周和12周	SULCS	急性卒中后24h内、48h、3周和12周	24h内ASPECTS评分≥8，48h内S100β蛋白<140.5ng/L预示卒中后12周上肢功能恢复较好。	[34]

注：MEG：magnetoencephalography，脑磁图；SMN：sensorimotor network，感觉运动网络；FC：functional connectivity，功能连接；MEP：motor evoked potentials，运动诱发电位；PMC-M1：premotor cortex-primary motor cortex，运动前皮质-初级运动皮质；CST：corticospinal tract，皮质脊髓束；DWI弥散加权图像；DTI：diffusion tensor imaging，弥散张量成像；ARAT：Action Research Arm Test，手臂动作研究测试；ADC：apparent diffusion coefficient，表观扩散系数；FA：fractional anisotropy，各向异性分数；rFA：ratio of fractional anisotropy，FA比（rFA=患侧FA/健侧FA）；MI：motricity index score，运动指数评分；DTI-ALPS：diffusion tensor image analysis along the perivascular space，沿血管周围间隙的扩散张量图像分析；mRS：modified Rankin Scale，改良Rankin量表；IL：interleukin，白细胞介素；TNF-α：tumor necrosis factor alpha，肿瘤坏死因子α；BDNF：brain-derived neurotrophic factor，脑源性神经营养因子；SULCS：stroke upper limb capacity scale，脑卒中上肢能力量表

究结果相一致。皮质肌肉相干性(cortico-muscular coherence, CMC)是大脑皮质与对应肌肉之间功能连接的指标^[39]，一项随机单盲试验表明阳极HD-tDCS诱导慢性卒中患者患侧发生显著的CMC变化^[40]，阴极和假刺激没有显著效果，表明阳极刺激可能通过增强皮质-肌肉的交互作用来促进运动功能恢复。

2.1.2 神经电生理标志物评估TMS对卒中后上肢运动功能障碍的影响：TMS利用磁场来诱导电流，使受刺激的皮质区域的神经元发生电位变化并改变皮质兴奋性^[35]。最近一项涉及严重偏瘫性卒中患者的研究发现，高频TMS使cM1的MEP振幅显著增加，中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)的潜伏期显著降低，表明对侧皮质的兴奋性和导电性增加，这种变化与患肢运动功能障碍的改善呈正相关^[41]。尽管该研究的试验对象包含缺血性/出血性卒中患者，但在一定程度上表明MEP可作为卒中后运动功能恢复的生物标志物。另一项研究也表明，脑卒中患者对治疗的反应与卒中后MEP状态相关。低频重复经颅磁刺激(low-frequency rTMS, LF-rTMS)可有效改善MEP(+)患者的运动功能并调节双侧皮质兴奋性^[42]。因此，在治疗前对卒中患者的MEP状态进行检测有利于评估运动功能的恢复情况。

2.2 神经影像学标志物评估NIBS对卒中后上肢运动功能障碍的影响

2.2.1 神经影像学标志物评估tDCS对卒中后上肢运动功能障碍的影响：对慢性偏瘫脑卒中患者进行一次双tDCS治疗后，受损半球的M1和背侧运动前皮质(dorsal premotor cortex, PMd)之间的FC在1周后达到最强^[43]。一项单盲随机对照实验发现，阳极DCS通过增强同侧半球的M1-颞叶连接来促进运动功能改善，而阴极tDCS通过减少对侧半球的M1-额中央区连接、M1-颞叶连接来促进运动功能改善^[44]。根据卒中后半球间不平衡的流行模型，阳极tDCS可以上调

同侧M1的兴奋性以促进神经可塑性，阴极tDCS可以下调对侧M1的兴奋性以达到相同的效果，双侧tDCS可以同时上调同侧M1兴奋性并下调对侧M1兴奋性，这充分说明同侧半球内功能连接的增强与脑卒中后运动结果相关。在动物模型上也证明，阴极tDCS带来的FC改变可持续至干预后28天^[45]。因此，基于神经影像标志物评估卒中后脑网络的变化，或许能够在网络层面获取tDCS对其的反应及治疗潜力。

2.2.2 神经影像学标志物评估TMS对卒中后上肢运动功能障碍的影响：对皮质下缺血性脑卒中患者的M1、辅助运动区(supplementary motor area, SMA)给予rTMS治疗，fMRI结果发现患侧边缘上回低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)的增加与FMA-UE恢复呈正相关，受影响的SMA脑区与同侧小脑之间的FC显著增加，且与平衡功能的恢复呈正相关，而M1与小脑之间的FC未有显著差异，表明小脑与SMA的连接比与M1的连接更紧密，以SMA为靶点进行治疗可针对平衡功能的改善^[46]。这与Yin等^[47]的研究结果相似，他们发现LF-rTMS可以通过改变小脑和额顶叶皮质活动来改善卒中后的手痉挛。

2.2.3 神经影像学标志物评估TUS对卒中后上肢运动功能障碍的影响：大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)大鼠造模后，按不同的时间点(0.5h、1h、3h、6h、9h)给予低强度经颅超声刺激(low-intensity transcranial ultrasound stimulation, LITUS)，结果表明LITUS可抑制病变区域表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)的下降，且介入时间越早，对神经的保护效果越好^[48]。

2.3 分子生物标志物评估NIBS对卒中后上肢运动功能障碍的影响

2.3.1 分子生物标志物评估tDCS对卒中后上肢运动功能障碍的影响：Huang等^[49]的研究表明，对MCAO大鼠进行双侧tDCS可通过cGAS-STING途径抑制MCAO后的炎症反应，

改善脑损伤并促进运动功能恢复。Zhang等^[50]发现,对MCAO大鼠使用阴极tDCS可抑制Notch1信号的激活以促进神经干细胞的分化,从而促进运动功能恢复。此外,对光血栓性卒中小鼠进行3次双侧tDCS可增强BDNF表达和BDNF依赖性信号通路,从而增加大脑结构可塑性和连通性^[51]。Li等^[52]经转录组学发现,不同形式的tDCS均通过激活神经营养因子[包括BDNF和成纤维生长因子-9(fibroblast growth factor 2,FGF9)]和调节IL-1 β 和TNF- α 等炎症因子来提高神经元存活率,表明存在共同的治疗机制。但在病程、受损严重程度等因素的影响下,tDCS方案可能诱导不同的分子生物标志物表达以改善运动功能。

2.3.2 分子生物标志物评估TMS对卒中后上肢运动功能障碍的影响:一般来说,间接性 θ 爆发rTMS(intermittent theta-burst rTMS, iTBS)可改善神经元兴奋性,而低频刺激(≤ 1 Hz)和连续 θ 爆发刺激(continuous theta-burst stimulation, cTBS)可抑制神经元兴奋性^[53]。两项研究^[54-55]均表明,iTBS显著改善脑缺血小鼠IL-1 β 、IL-17A、TNF- α 等炎症因子水平,并升高IL-10水平,表明iTBS可能通过抗炎机制在早期显著改善脑缺血/再灌注损伤诱导的运动缺陷,这为iTBS治疗的介入时间提供了理论依据和参考价值。对光血栓性卒中大鼠梗死区域施加cTBS可增加BDNF和FGF2等营养因子的释放,从而抑制异常的胶质生成并促进梗死周围区域的少突胶质细胞生成,以达到运动功能改善的目的^[56]。

2.3.3 分子生物标志物评估TUS对卒中后上肢运动功能障碍的影响:IL-10是中枢神经系统中重要的免疫调节因子。它不仅可以保护脑组织免受炎症,还可以调节神经发生并促进突触重塑。经颅聚焦超声(transcranial focused ultrasound stimulation, tFUS)可增加MCAO小鼠后期(7—14d)的IL-10和IL-10R表达,进而改善其运动功能^[57]。对MCAO急性期(2h、4h、8h)的小鼠立即使用tFUS可降低基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)活性和TNF- α 表达,减轻血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)破坏^[58]。同样的,将低强度脉冲超声刺激(low intensity pulsed ultrasound stimulation, LIPUS)应用于远端MCAO后的缺血皮质,能够减少炎症反应并促进缺血半暗带区的神经元恢复^[59]。Chen等^[60-61]首次证明,LIPUS不仅可以显著改善MCAO小鼠的脑缺血损伤,使其有更好的运动和神经表现,也能上调BDNF表达进而改善复发性MCAO小鼠神经功能障碍和神经元细胞凋亡。

3 生物标志物评估机器人训练对卒中后上肢运动功能障碍的影响

3.1 神经电生理标志物评估机器人训练对卒中后上肢运动功能障碍的影响

Gandolfi等^[62]首次报道上肢机器人辅助康复期间EEG的变化,慢性卒中患者进行7周的训练后上肢痉挛减轻,这种改善与同侧感觉运动区域的不同步性增加相关。最近的研究表明双侧上肢机器人可使缺血性卒中患者delta和theta波段的脑对称性指数(pairwise-derived brain symmetry index, pdBSI)降低,提示大脑半球间对称性的平衡伴随上肢的功能改善^[63]。Lassi等^[64]进行了一项针对亚急性和慢性缺血性卒中患者的队列研究,结果表明两组患者功能改善均与beta波段的增加有关。Singh等^[65]评估了一种新型的外骨骼机器人疗法对脑卒中患者上肢功能康复结果和皮质兴奋性包括MEP的影响,经外骨骼机器人治疗后的患者同侧半球MEP振幅显著增加,RMT显著降低,这可能与运动功能改善相关。另一项研究则表明,对亚急性卒中患者进行3周的上肢机器人辅助康复可增加三角肌的MEP振幅,且振幅变化与治疗量呈正相关,但这种变化未能转化为运动功能改善^[66]。Cheng等^[67]采用具有三种模式的机器人辅助卒中患者的手功能康复,结果显示肌肉运动与脑活动之间存在显著相关性;镜像疗法模式显著提高了前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)和上额叶皮质(superior frontal cortex, SFC)的激活水平,抗阻康复模式显著促进了SMA和前运动皮质(premotor cortex, PMC)的激活,被动康复模式在目标大脑区域PMC显示出一些激活。有两项证据均证明^[68],脑机接口驱动的康复机器人能够显著改善严重运动障碍患者的运动功能,并增强 β 波段的CMC,提示运动想象与感觉反馈可能促进卒中后皮质脊髓通路的重组,运动前皮质的 β 波段CMC可以作为神经可塑性的生物标志物。

3.2 神经影像标志物评估机器人训练对卒中后上肢运动功能障碍的影响

一项上肢机器人治疗慢性卒中患者的队列研究发现,相比于CST和梗死周围血管生成这两种生物标志物,运动功能改善仅与FC呈显著相关,并且这种关系变化与卒中严重程度(基线)有关^[69]。Tang等^[70]研究表明,双侧上肢机器人辅助训练通过增加额叶和边缘叶的功能连接性来促进上肢功能的恢复。这与另一项研究结果相似,Nasrallah等^[71]发现双侧机器人手套辅助训练增加了SMA和M1的激活,提高了边缘上回和SMA的连通性,但仅使用患侧手训练则没有这些变化。Astrakas等^[72]探讨机器人辅助训练时M1的峰值激活变化,结果显示与健康对照相比,中度或重度脑卒中患者在执行任务时,患侧手在初级运动区表现出较高的峰值激活,而在体感皮质中表现出较低的峰值激活,这种变化与FMUE分数成反比。

4 生物标志物评估NIBS联合机器人训练的个体疗效差异

上肢康复机器人与NIBS是两种改善卒中后运动功能丧

失的重要手段,然而,将二者结合使用是否具有更好的效果仍有较大争议。tDCS参数和脑卒中损伤的阶段或类型可能是决定这种疗法有效性的关键因素。Hu等^[8]对慢性卒中患者进行个性化HD-tDCS联合EMG驱动的机械手训练,相比于单一机械手训练组,联合组偏侧化指数和CMC增加越大。结合前文提到的HD-tDCS与主动驱动的机器人均能增强CMC,这提示HD-tDCS结合康复机器人促进脑卒中患者运动功能恢复的协同效应,可能是由皮质与肌肉之间的相互作用介导的。Morone等^[9]对慢性期脑卒中患者进行上肢机器人联合双侧tDCS治疗,他们发现这种联合治疗与单一机器人治疗相比没有更好的疗效,但对卒中后无MEP的患者改善的程度更大,提示卒中中度和重度患者似乎更受益于这种联合治疗。单独使用双侧tDCS^[36]、双侧HD-tDCS^[37]均能改善亚急性期脑卒中患者MEP,同时机器人康复改善脑卒中患者MEP的作用机制可能是通过对中枢神经系统感觉性输入刺激诱导而促进神经功能重塑^[6]。而联合疗法没有取得更显著疗效的原因可能在于脑卒中患者的病程不同,慢性期患者大脑神经可塑性减弱甚至不存在^[74],因此联合疗法无法更好地促进慢性期患者皮质与肌肉间的功能连接并提高MEP。另外,诱导神经可塑性很大程度上由同一神经元或神经回路的先前神经元活动所决定,即先前神经元活动处于低水平能够提高类似长期增强(long-term potentiation, LTP)效应的可能性,而先前神经元活动处于高水平则会增加类似长期抑制(long-term depression, LTD)效应的可能性^[75]。因此,先进行双tDCS治疗增加了患侧运动皮质的兴奋性,可能会干扰机器人康复引起的运动学习。一项抑制患侧半球的兴奋性,评估与NIBS方案相关的物理治疗效果的研究也证明了这一点^[76]。最新启动的一项实验旨在探讨启动式tDCS(阴极刺激之后进行阳极刺激)联合上肢康复机器人对脑卒中患者上肢运动功能和机制的影响^[77]。有证据表明,双tDCS结合感觉运动训练可激活亚急性期脑卒中患者左前运动和辅助运动皮质(pre-motor, supplementary motor cortex, PM-SMC),增强左侧体感关联皮质(somatosensory association cortex, SAC)和RPM-SMC之间的功能连接,进而改善上肢运动功能。一方面,该实验进一步佐证卒中病程不同会影响NIBS的治疗效果;另一方面,该实验采取的外周干预是主动训练,自主运动训练能更多地保留损伤周围区神经细胞树突棘数量,并提高胶质细胞与神经元之间的偶联,增强神经功能可塑性^[78]。而Morone等^[9]采用的是被动康复机器人训练,这在一定程度上解释了主/被动驱动的机器人康复对脑卒中患者皮质兴奋性及MEP改善效果存在显著差异的原因^[65-67]。

在外骨骼装置的协助下,脑卒中患者产生的主动运动的意图可被识别,进而触发rTMS,这项研究以“主动闭环”的形式增加了患者同侧皮质的兴奋性、MEP,降低了RMT,而常

规治疗组中没有这些变化^[79]。这种“主动闭环”有可能通过rTMS使因肌肉活动和外骨骼训练而兴奋的一组神经元与另一组神经元实现同步,使这两组神经元之间的突触连接得到强化,促进LTP效应^[80]。

因此,NIBS与康复机器人的协同疗效及个体差异与卒中病程、干预策略密切相关。当机器人仅提供被动运动时,因缺乏主动运动输出无法形成闭环神经调控,导致生物标志物改善受限。NIBS联合主动驱动的机器人能达到更好的康复效果,强调主动参与是触发神经可塑的关键要素,提示治疗方案需根据病程阶段和患者参与度进行动态优化。

5 小结与展望

首先,生物标志物的合理应用可以在刺激的位置、时间和方式等方面优化NIBS和康复机器人疗法,其次,生物标志物可以为二者对神经元活动的实时或持续影响提供数据支撑,这关系到先中枢后外周、先外周后中枢,或是同步进行联合干预的选择。再次,可以通过生物标志物判断神经元活动来了解大脑的状态,并相应地调节神经元活动,以达到或维持所需的大脑状态。例如通过基线MEP状态筛选适宜的NIBS参数,或基于神经影像标志物动态调整机器人训练强度,从而提高康复效率。此外,现有研究多局限于小样本、单中心设计,且生物标志物检测方法缺乏标准化,长期随访数据不足,生物标志物的动态变化与功能预后的关联仍需进一步验证。中枢联合外周干预是未来脑卒中康复的趋势。因此,未来的研究需探索新型联合干预策略(如“主动闭环”刺激-训练同步化),并开发靶向分子通路的精准调控技术,以推动脑卒中康复向个体化、精准化发展。

参考文献

- [1] Group RoSciCW. 《中国卒中中心报告2022》概要[J]. 中国脑血管病杂志, 2024, 21: 565—576.
- [2] Rosa MC, Marques A, Demain S, et al. Lower limb co-contraction during walking in subjects with stroke: a systematic review[J]. J Electromyogr Kinesiol, 2014, 24: 1—10.
- [3] Hayward KS, Kramer SF, Dalton EJ, et al. Timing and dose of upper limb motor intervention after stroke: a systematic review[J]. Stroke, 2021, 52: 3706—3717.
- [4] Subramanian SK, Prasanna SS. Virtual reality and noninvasive brain stimulation in stroke: how effective is their combination for upper limb motor improvement?-A meta-analysis[J]. PM R, 2018, 10: 1261—1270.
- [5] Jia J. Exploration on neurobiological mechanisms of the central-peripheral-central closed-loop rehabilitation[J]. Front Cell Neurosci, 2022, 16: 982881.
- [6] 徐硕,贾杰. “中枢-外周-中枢”闭环康复:脑卒中后手功能康复新理念的临床应用进展[J]. 中国康复医学杂志, 2024, 39:

- 1537—1541.
- [7] 何逸康, 宋爱国, 赖健伟, 等. 基于镜像疗法的手部外骨骼机器人在脑卒中偏瘫手康复中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2022, 37: 1616—1621.
- [8] Hu C, Ti CHE, Yuan K, et al. Effects of high-definition tDCS targeting individual motor hotspot with EMG-driven robotic hand training on upper extremity motor function: a pilot randomized controlled trial[J]. J Neuroeng Rehabil, 2024, 21: 169.
- [9] Morone G, Capone F, Iosa M, et al. May dual transcranial direct current stimulation enhance the efficacy of robot-assisted therapy for promoting upper limb recovery in chronic stroke[J]? Neurorehabil Neural Repair, 2022, 36: 800—809.
- [10] Group BDW. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework[J]. Clin Pharmacol Ther, 2001, 69: 89—95.
- [11] Jickling GC, Sharp FR. Biomarker panels in ischemic stroke[J]. Stroke, 2015, 46: 915—920.
- [12] Simis M, Thibaut A, Imamura M, et al. Neurophysiological biomarkers of motor improvement from constraint-induced movement therapy and robot-assisted therapy in participants with stroke[J]. Front Hum Neurosci, 2023, 17: 1188806.
- [13] Saes M, Meskers CGM, Daffertshofer A, et al. Are early measured resting-state EEG parameters predictive for upper limb motor impairment six months poststroke[J]? Clin Neurophysiol, 2021, 132: 56—62.
- [14] Hayward KS, Schmidt J, Lohse KR, et al. Are we armed with the right data? Pooled individual data review of biomarkers in people with severe upper limb impairment after stroke[J]. Neuroimage Clin, 2017, 13: 310—319.
- [15] Kumar P, Kathuria P, Nair P, et al. Prediction of upper limb motor recovery after subacute ischemic stroke using diffusion tensor imaging: a systematic review and meta-analysis[J]. J Stroke, 2016, 18: 50—59.
- [16] Christidi F, Tsiptisios D, Fotiadou A, et al. Diffusion tensor imaging as a prognostic tool for recovery in acute and hyperacute stroke[J]. Neurol Int, 2022, 14: 841—874.
- [17] Rehme AK, Volz LJ, Feis DL, et al. Individual prediction of chronic motor outcome in the acute post-stroke stage: Behavioral parameters versus functional imaging[J]. Hum Brain Mapp, 2015, 36: 4553—4565.
- [18] Gaviria E, Eltayeb Hamid AH. Neuroimaging biomarkers for predicting stroke outcomes: A systematic review[J]. Health Sci Rep, 2024, 7: e2221.
- [19] Chen G, Wu M, Chen J, et al. Biomarkers associated with functional improvement after stroke rehabilitation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1241521.
- [20] Jia WL, Jiang YY, Jiang Y, et al. Associations between admission levels of multiple biomarkers and subsequent worse outcomes in acute ischemic stroke patients[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2024, 44: 742—756.
- [21] Couch C, Mallah K, Borucki DM, et al. State of the science in inflammation and stroke recovery: A systematic review[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2022, 65: 101546.
- [22] Kawano T, Hattori N, Uno Y, et al. Electroencephalographic phase synchrony index as a biomarker of post-stroke motor impairment and recovery[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2020, 34: 711—722.
- [23] Tang CW, Hsiao FJ, Lee PL, et al. β -Oscillations reflect recovery of the paretic upper limb in subacute stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2020, 34: 450—462.
- [24] Tang CW, Zich C, Quinn AJ, et al. Post-stroke upper limb recovery is correlated with dynamic resting-state network connectivity[J]. Brain Commun, 2024, 6: fcae011.
- [25] Cai G, Xu J, Zhang C, et al. Identifying biomarkers related to motor function in chronic stroke: A fNIRS and TMS study[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30: e14889.
- [26] Feng W, Wang J, Chhatbar PY, et al. Corticospinal tract lesion load: An imaging biomarker for stroke motor outcomes[J]. Ann Neurol, 2015, 78: 860—870.
- [27] Bigourdan A, Munsch F, Coupé P, et al. Early fiber number ratio is a surrogate of corticospinal tract integrity and predicts motor recovery after stroke[J]. Stroke, 2016, 47: 1053—1059.
- [28] DeVetten G, Coutts SB, Hill MD, et al. Acute corticospinal tract Wallerian degeneration is associated with stroke outcome[J]. Stroke, 2010, 41: 751—756.
- [29] Puig J, Blasco G, Daunis IEJ, et al. Decreased corticospinal tract fractional anisotropy predicts long-term motor outcome after stroke[J]. Stroke, 2013, 44: 2016—2018.
- [30] Qin Y, Li X, Qiao Y, et al. DTI-ALPS: An MR biomarker for motor dysfunction in patients with subacute ischemic stroke[J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1132393.
- [31] Li X, Lin S, Chen X, et al. The prognostic value of serum cytokines in patients with acute ischemic stroke[J]. Aging Dis, 2019, 10: 544—556.
- [32] Kim JW, Park MS, Kim JT, et al. The impact of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β levels and polymorphisms on long-term stroke outcomes[J]. Eur Neurol, 2018, 79: 38—44.
- [33] Wang J, Gao L, Yang YL, et al. Low serum levels of brain-derived neurotrophic factor were associated with poor short-term functional outcome and mortality in acute ischemic stroke[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54: 7335—7342.
- [34] Branco JP, Oliveira S, Sargento-Freitas J, et al. Neuroim-

- aging, serum biomarkers, and patient characteristics as predictors of upper limb functioning 12 weeks after acute stroke: an observational, prospective study[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2018, doi: 10.1080/10749357.2018.1517491.
- [35] Markowska A, Tarnacka B. Molecular changes in the ischemic brain as non-invasive brain stimulation targets-TMS and tDCS mechanisms, therapeutic challenges, and combination therapies[J]. *Biomedicines*, 2024, 12:1560.
- [36] Kuo IJ, Tang CW, Tsai YA, et al. Neurophysiological signatures of hand motor response to dual-transcranial direct current stimulation in subacute stroke: a TMS and MEG study[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, 17: 72.
- [37] Williamson JN, James SA, He D, et al. High-definition transcranial direct current stimulation for upper extremity rehabilitation in moderate-to-severe ischemic stroke: a pilot study[J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 17: 1286238.
- [38] Peng RH, He D, James SA, et al. Determining the effects of targeted high-definition transcranial direct current stimulation on reducing post-stroke upper limb motor impairments: a randomized cross-over study[J]. *Trials*, 2024, 25: 34.
- [39] Liu J, Sheng Y, Liu H. Corticomuscular coherence and its applications: a review[J]. *Front Hum Neurosci*, 2019, 13: 100.
- [40] Bao SC, Wong WW, Leung TWH, et al. Cortico-muscular coherence modulated by high-definition transcranial direct current stimulation in people with chronic stroke[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2019, 27: 304—313.
- [41] 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: 979—986.
- [42] Qian W, Liao X, Ju X, et al. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in subacute stroke patients with different motor evoked potential status: a randomized controlled trial[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1460925.
- [43] Lefebvre S, Dricot L, Laloux P, et al. Increased functional connectivity one week after motor learning and tDCS in stroke patients[J]. *Neuroscience*, 2017, 340: 424—435.
- [44] Wang C, Yang X, Guo D, et al. Transcranial direct current stimulation-induced changes in motor cortical connectivity are associated with motor gains following ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2024, 14: 15645.
- [45] Blaschke SJ, Vlachakis S, Pallast N, et al. Transcranial direct current stimulation reverses stroke-induced network alterations in mice[J]. *Stroke*, 2023, 54: 2145—2155.
- [46] Zhao L, Chen L, Wang C, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation at different targets on brain function in stroke patients: a randomized controlled trial[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1454220.
- [47] Qin Y, Liu X, Zhang Y, et al. Effects of transcranial combined with peripheral repetitive magnetic stimulation on limb spasticity and resting-state brain activity in stroke patients[J]. *Front Hum Neurosci*, 2023, 17: 992424.
- [48] Liu L, Du J, Zheng T, et al. Protective effect of low-intensity transcranial ultrasound stimulation after differing delay following an acute ischemic stroke[J]. *Brain Res Bull*, 2019, 146: 22—27.
- [49] Huang J, Bao C, Yang C, et al. Dual-tDCS ameliorates cerebral injury and promotes motor function recovery via cGAS-STING signaling pathway in a rat model of ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2025;62:4484—4498.
- [50] Zhang K, Guo L, Zhang J, et al. tDCS accelerates the rehabilitation of MCAO-induced motor function deficits via neurogenesis modulated by the notch1 signaling pathway[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34: 640—651.
- [51] Longo V, Barbati SA, Re A, et al. Transcranial direct current stimulation enhances neuroplasticity and accelerates motor recovery in a stroke mouse model[J]. *Stroke*, 2022, 53: 1746—1758.
- [52] Lee H, Lee J, Jung D, et al. Neuroprotection of transcranial cortical and peripheral somatosensory electrical stimulation by modulating a common neuronal death pathway in mice with ischemic stroke[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25: 7546.
- [53] Lefaucheur JP, 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: 474—528.
- [54] Luo L, Liu M, Fan Y, et al. Intermittent theta-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NFκB/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19: 141.
- [55] Peipei W, Yu D, Xiaoyan L, et al. Effects of a novel regimen of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neural remodeling and motor function in adult male mice with ischemic stroke[J]. *J Neurosci Res*, 2024, 102: e25358.
- [56] Zong X, Gu J, Zhou S, et al. Continuous theta-burst stimulation enhances and sustains neurogenesis following ischemic stroke[J]. *Theranostics*, 2022, 12: 5710—5726.
- [57] Wang J, Li G, Deng L, et al. Transcranial focused ultrasound stimulation improves neurorehabilitation after middle cerebral artery occlusion in mice[J]. *Aging Dis*, 2021, 12: 50—60.

- [58] Deng LD, Qi L, Suo Q, et al. Transcranial focused ultrasound stimulation reduces vasogenic edema after middle cerebral artery occlusion in mice[J]. *Neural Regen Res*, 2022, 17: 2058—2063.
- [59] Guo T, Li H, Lv Y, et al. Pulsed transcranial ultrasound stimulation immediately after the ischemic brain injury is neuroprotective[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2015, 62: 2352—2357.
- [60] Chen CM, Wu CT, Yang TH, et al. Preventive effect of low intensity pulsed ultrasound against experimental cerebral ischemia/reperfusion injury via apoptosis reduction and brain-derived neurotrophic factor induction[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 5568.
- [61] Wu CT, Yang TH, Chen MC, et al. Low intensity pulsed ultrasound prevents recurrent ischemic stroke in a cerebral ischemia/reperfusion injury mouse model via brain-derived neurotrophic factor induction[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20:5169.
- [62] Gandolfi M, Formaggio E, Geroi C, et al. Quantification of upper limb motor recovery and EEG power changes after robot-assisted bilateral arm training in chronic stroke patients: a prospective pilot study[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 8105480.
- [63] Mauro MC, Fasano A, Germanotta M, et al. Restoring of interhemispheric symmetry in patients with stroke following bilateral or unilateral robot-assisted upper-limb rehabilitation: a pilot randomized controlled trial[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2024, 32: 3590—3602.
- [64] Lassi M, Dalise S, Bandini A, et al. Neurophysiological underpinnings of an intensive protocol for upper limb motor recovery in subacute and chronic stroke patients[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2024, 60: 13—26.
- [65] Singh N, Saini M, Kumar N, et al. Evidence of neuroplasticity with robotic hand exoskeleton for post-stroke rehabilitation: a randomized controlled trial[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2021, 18: 76.
- [66] Sehle A, Stuermer J, Hassa T, et al. Behavioral and neurophysiological effects of an intensified robot-assisted therapy in subacute stroke: a case control study[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2021, 18: 6.
- [67] Cheng C, Liu T, Zhang B, et al. Effects of robot-assisted hand function therapy on brain functional mechanisms: a synchronized study using fNIRS and sEMG[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1411616.
- [68] Khademi F, Naros G, Nicksirat A, et al. Rewiring corticomuscular control in the healthy and poststroke human brain with proprioceptive β -band neurofeedback[J]. *J Neurosci*, 2022, 42: 6861—6877.
- [69] Quinlan EB, Dodakian L, See J, et al. Biomarkers of rehabilitation therapy vary according to stroke severity[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 9867196.
- [70] Tang C, Zhou T, Zhang Y, et al. Bilateral upper limb robot-assisted rehabilitation improves upper limb motor function in stroke patients: a study based on quantitative EEG[J]. *Eur J Med Res*, 2023, 28: 603.
- [71] Nasrallah FA, Mohamed AZ, Yap HK, et al. Effect of proprioceptive stimulation using a soft robotic glove on motor activation and brain connectivity in stroke survivors[J]. *J Neural Eng*, 2021, doi: 10.1088/1741-2552/ac456c.
- [72] Astrakas LG, Li S, Ottensmeyer MP, et al. Peak activation shifts in the sensorimotor cortex of chronic stroke patients following robot-assisted rehabilitation therapy[J]. *Open Neuroimag J*, 2021, 14: 8—15.
- [73] Fischer DB, Fried PJ, Ruffini G, et al. Multifocal tDCS targeting the resting state motor network increases cortical excitability beyond traditional tDCS targeting unilateral motor cortex[J]. *Neuroimage*, 2017, 157: 34—44.
- [74] Joy MT, Carmichael ST. Encouraging an excitable brain state: mechanisms of brain repair in stroke[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22: 38—53.
- [75] Müller-Dahlhaus F, Ziemann U. Metaplasticity in human cortex[J]. *Neuroscientist*, 2015, 21: 185—202.
- [76] Casula EP, Pellicciari MC, Bonni S, et al. Evidence for interhemispheric imbalance in stroke patients as revealed by combining transcranial magnetic stimulation and electroencephalography[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42: 1343—1358.
- [77] Zhu F, Xu X, Jin M, et al. Priming transcranial direct current stimulation for improving hemiparetic upper limb in patients with subacute stroke: study protocol for a randomised controlled trial[J]. *BMJ Open*, 2024, 14: e079372.
- [78] 杨晓枫, 张丽颖, 罗婧, 等. 预运动训练对高血压大鼠急性脑梗死后梗死周围区神经元存活及星形胶质细胞的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2021, 36: 767—773.
- [79] Singh N, Saini M, Kumar N, et al. Individualized closed-loop TMS synchronized with exoskeleton for modulation of cortical-excitability in patients with stroke: a proof-of-concept study[J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1116273.
- [80] Revill KP, Haut MW, Belagaje SR, et al. Hebbian-type primary motor cortex stimulation: a potential treatment of impaired hand function in chronic stroke patients[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34: 159—171.
- [81] Edwardson MA, Lucas TH, Carey JR, et al. New modalities of brain stimulation for stroke rehabilitation[J]. *Exp Brain Res*, 2013, 224: 335—358.