

脊髓刺激重建运动功能: 治疗效果和作用机制

李经纬^{1,2*}, 张立波^{1,2,3}, 王海璐⁴, 吕雪靖^{1,2*}

1. 中国科学院心理研究所, 中国科学院心理健康重点实验室, 北京 100101

2. 中国科学院大学心理学系, 北京 100049

3. Neuroscience and Behaviour Laboratory, Italian Institute of Technology, Rome 00161, Italy

4. 滨州医学院特殊教育与健康学院, 烟台 264003

* 联系人, E-mail: lijingwei20@mails.ucas.ac.cn; luxj@psych.ac.cn

2024-07-27 收稿, 2024-10-01 修回, 2024-12-23 接受, 2024-12-25 网络版发表

国家自然科学基金(32171077)和中国科学院青年创新促进会人才专项经费资助

摘要 运动神经系统异常通常会导致不同程度的运动功能损伤, 严重危害患者的正常生活. 近年来, 脊髓电刺激技术在运动功能重建方面展现出较好的治疗效果, 包括使瘫痪多年的患者恢复了站立、行走、自主运动和抓握等能力. 现有的脊髓电刺激技术主要包括硬膜外脊髓刺激和经皮脊髓刺激两大类, 两者都对脊髓损伤、中风、脑性瘫痪等疾病导致的运动功能障碍患者有运动功能重建作用. 本文回顾了这两类脊髓电刺激技术的发展历程和治疗效果, 总结了它们的治疗参数、影响因素, 探讨了它们治疗运动功能障碍的潜在神经机制, 并分析了它们各自的优缺点. 最后, 本文提出了未来研究方向, 包括新型刺激方法的开发、中枢神经机制的研究和个性化刺激参数的优化等. 深入研究脊髓电刺激重建运动功能的疗效和机制, 将有助于改善患者的生活质量, 造福更多患者.

关键词 脊髓刺激, 硬膜外脊髓刺激, 经皮脊髓刺激, 运动功能障碍

脊髓损伤、中风、脑性瘫痪等疾病会导致不可逆的运动神经环路损伤, 进而导致长期的运动功能障碍. 仅在中国, 现存脊髓损伤患者达500万人以上^[1], 中风患者达2800余万^[2], 脑瘫患者达600万^[3]. 这些运动功能受损的患者生活难以自理, 需要照料者付出大量时间和精力, 承受着沉重的身心健康负担; 患者和照料者也难以正常参与社会生产生活, 造成了巨大的社会经济损失.

脊髓刺激是一种有望重建运动功能的新兴技术, 主要包括侵入性的硬膜外脊髓刺激和无创的经皮脊髓刺激两大类. 硬膜外脊髓刺激(epidural spinal cord stimulation, eSCS)最初被用于缓解慢性神经性疼痛, 自20世纪80年代以来在国际上被广泛应用^[4]. 在实践中, 一些植入脊髓电刺激的多发性硬化患者表现出运动功能的恢复^[5], 这种效果在脊髓损伤患者中也被发现^[6,7], 因

而迅速引起关注. 进一步的深入研究发现, 硬膜外脊髓刺激对其他疾病导致的运动功能损伤也有一定的治疗作用, 如改善中风患者的上肢粗大动作和精细动作能力, 帕金森患者的身体平衡能力^[8,9]. 然而, 硬膜外脊髓刺激的安全性长期以来存在争议, 且设备价格高昂、手术要求高, 很难作为普遍疗法应用于广大患者.

经皮脊髓刺激(transcutaneous spinal cord stimulation, tSCS)提供了一种更安全、经济方便的方式来调节脊髓神经元, 并表现出了类似的运动重建效果. 脊髓损伤患者在经皮脊髓刺激治疗后, 有极为显著的上肢、下肢运动功能的改善^[10~14]. 此外, 中风患者、脑性瘫痪患者同样可受益于经皮脊髓刺激的运动康复作用^[15~18]. 然而, 由于发展时间较短, 以及无法精准、多靶点调控等固有缺陷, 经皮脊髓刺激目前主要应用于

引用格式: 李经纬, 张立波, 王海璐, 等. 脊髓刺激重建运动功能: 治疗效果和作用机制. 科学通报, 2025, 70: 556–566

Li J, Zhang L, Wang H, et al. Therapeutic efficacy and mechanisms of spinal cord stimulation in motor function restoration (in Chinese). Chin Sci Bull, 2025, 70: 556–566, doi: 10.1360/TB-2024-0811

脊髓损伤患者,在其他疾病中的应用探索尚不如硬膜外脊髓刺激广泛。

本文将回顾近年来硬膜外脊髓刺激和经皮脊髓刺激在运动功能重建方面的研究进展及神经机制,讨论脊髓刺激方法在运动功能重建等方面的研究前景和应用潜力。

1 硬膜外脊髓刺激的运动重建作用

经典研究表明,脊髓神经网络可在没有大脑信号输入的情况下产生有节律的运动模式,电刺激脊髓也可以在大鼠、猫和人类中诱导运动行为^[19~21]。基于这一原则,在使用硬膜外脊髓刺激重建运动功能方面,国际上现在主要有两种技术路线:(1)使用硬膜外刺激产生特定模式的电刺激,增强脊髓功能,从而促进运动功能康复^[9,22];(2)脑-脊神经接口,解码大脑运动信号,将其传输给植入于上/下肢对应皮节的脊髓刺激器,产生电刺激促进肢体运动^[8,23]。

1.1 硬膜外脊髓刺激的发展历程与治疗效果

如图1所示,硬膜外脊髓刺激在运动功能重建上的应用发展主要经历了概念验证、临床优化、应用拓展三个阶段。硬膜外脊髓刺激重建运动功能的概念验证基于早期脊髓横断猫等哺乳动物的系列研究,研究者发现腰骶部的电刺激可以诱发猫的行走样行为,并进一步推测脊髓中存在一个神经网络用于肢体的协调运动^[20,24]。1998年,研究者第一次在人类患者上观察到施加在L2节段的25~50 Hz刺激可以诱发下肢的节律性运动和节律性肌电响应^[25],使基于其他哺乳动物的研究扩展至人类^[19~21]。21世纪初,硬膜外刺激的治疗效果首先在不完全脊髓损伤患者身上得到了验证。针对腿部肌肉活动对应T10-L2节段的刺激帮助该类患者增强了步行能力,提高了步行速度,改善了步行过程中的能量消耗和肌电响应^[26~28]。随后研究者验证了硬膜外脊髓刺激对运动完全损伤但感觉不完全损伤患者的康复作用,参数合适的刺激可以即刻恢复患者在部分体重支持下的站立能力,并在一段时间的主动站立训练后恢复无体重支持的站立能力,在治疗7个月后,患者恢复了刺激期间对腿部的自主控制^[7]。Angeli等人^[6]的进一步研究显示,运动、感觉均完全损伤的患者也可受益于硬膜外脊髓刺激的康复作用,在特定任务中训练脊髓神经网络,改善损伤下节段脊髓神经网络的肌肉募集能力,从而实现运动功能恢复。

在临床优化阶段,多个研究组的独立研究持续验证了硬膜外脊髓刺激对脊髓损伤患者运动功能的康复作用,脊髓刺激配合运动训练增强了患者的站立能力、自主运动能力、步行能力,并强调了刺激期间进行站立、步行等功能训练的重要性^[29~34]。研究者也观察到了经历几个月至几年脊髓刺激治疗后的患者在无刺激状态下运动能力的改善,表明联合运动训练的硬膜外刺激诱发了神经可塑性效应,促进了运动相关环路的神经连接恢复^[30,35]。为了实现更贴近于自然状态的神经激活模式,Wenger等人^[36]和Capogrosso等人^[37]开发了靶向刺激方案,通过多电极阵列实现更精准的刺激,配合程序选择性地顺序激活特定运动核团,实现对特定运动模式的优化。该方案使3名脊髓损伤导致瘫痪四年以上的患者改善了运动能力,通过软件实时修改适配的刺激序列参数,患者恢复了行走、骑自行车、游泳等运动能力,并在长时的无刺激状态下实现了运动功能的部分改善^[22,38]。这一方案还催生了脑-脊神经接口,以实现实时、精确的脊髓刺激。在解析皮层运动信号并使用其控制脊髓刺激器产生特定刺激序列后,患者由依靠辅助设备行走的状态改善为可以自由站立、行走、爬楼梯甚至穿越复杂地形,且在脑-脊神经接口关闭后患者仍保留了在拐杖辅助下行走的能力^[23]。

近年来硬膜外脊髓刺激重建运动功能进入到应用拓展阶段。除了脊髓损伤以外,近期的研究也证实了硬膜外刺激治疗因其他疾病导致的运动功能损伤的作用。通过向存在于不同节段的控制特定肌肉的运动神经元池精准递送频率特异的脊髓刺激,研究者实现了中风患者的上肢运动功能重建,包括手臂的粗大动作及手部精细动作,使患者恢复抬手、进食等功能^[9]。面向帕金森患者的研究也显示了类似的效果,脑-脊神经接口可以增强帕金森患者的行走能力,通过解码患者运动皮层的信号,控制植入的脊髓刺激器产生特定模式、特定位置的精准电刺激,可以改善平衡、减少步态冻结^[8]。

1.2 硬膜外脊髓刺激的治疗参数

为优化治疗效果,研究者在长期的研究和实践中对硬膜外脊髓刺激的治疗参数(电极位置、电极数量、刺激频率、刺激强度等)不断探索。早期的动物研究表明,对特定脊髓节段(如L2、S1等)的刺激可以诱发大鼠、猫等动物的后肢运动和类似行走的动作,但物种间最有效的刺激频率不同,如大鼠为30~60 Hz,猫

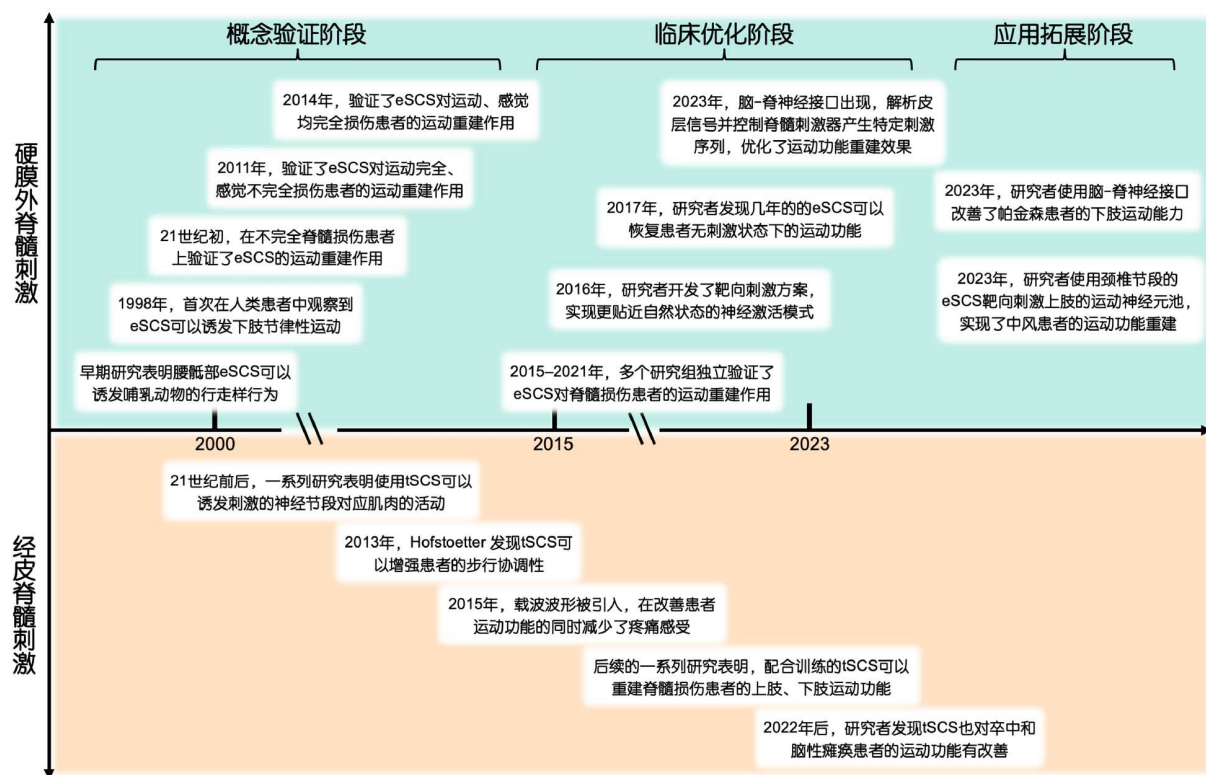


图 1 硬膜外及经皮脊髓刺激技术在运动功能重建方面的发展历程

Figure 1 The developmental timeline of epidural and transcutaneous spinal cord stimulation in motor rehabilitation

为 20~35 Hz^[39]。在人类身上, 硬膜外脊髓刺激器通常采用手术方式植入。刺激器可刺激多个位点, 植入后跨越多个脊髓节段, 不同刺激位点则可单独调节参数, 以实现靶向特定区域的精准刺激。刺激器通常放置于上下肢对应的皮节, 如上肢对应 C3~T1 节段, 下肢对应 L1~S1 节段^[8,9,22,40], 在植入过程中, 可以采用电生理技术辅助定位, 即使用低频刺激(1 Hz)和肌电图配合确定植入电极支配四肢肌肉的神经定位^[33,34]。

最优刺激参数存在个体差异性, 在结合训练的刺激过程中研究者通常会结合肢体运动状态和肌电不断调整参数, 以寻找最适合某一个体、某一运动模式的刺激参数。一般而言, 硬膜外刺激使用的电流多为方波, 刺激频率从 0.2~400 Hz 不等, 脉宽 150~1000 μ s 不等, 刺激强度 0.1~40 V/0.1~15 mA 不等^[41](图 2)。此外, 刺激参数的选择也取决于运动模式。例如, 15 Hz 低频刺激可以诱发站立, 25~60 Hz 较高频率的刺激可以诱发节律性的屈伸、踏步行为^[6,7,25,33]。靶向刺激方案的刺激参数则更加个性化, 通过独立调整的多位点刺激器, 用不断的测试探索每位患者的最优刺激方案, 确定

不同刺激方案对应的神经核团及肌肉活动模式, 从而生成特异于某位患者、某种活动的刺激方案, 序列性激活不同肌肉, 增强特定的动作模式, 如行走、站立、抓握、骑自行车等^[9,23,38]。

1.3 硬膜外脊髓刺激重建运动功能的神经机制

硬膜外脊髓刺激促进运动功能重建的具体机制尚不完全清楚, 但一系列研究已揭示了传入纤维、中间神经元、脊髓运动网络的激活, 神经可塑性变化等重要的机制。

计算建模显示, 脊髓硬膜外电刺激主要作用于沿背根和背柱的大髓鞘传入纤维, 不能直接激活其他中间神经元或运动神经元^[42~44]。然而, 单纯的传入纤维的激活与募集并不能解释复杂的硬膜外脊髓刺激产生的运动功能康复机制, 如脊髓刺激如何激活运动神经元池并进一步影响肢体运动仍涉及其他机制。

与传入纤维相连接的脊髓中间神经元及其构成的脊髓运动网络在硬膜外脊髓刺激重建运动功能中也发挥了关键作用。脊髓中间神经元可被脊髓刺激间接激

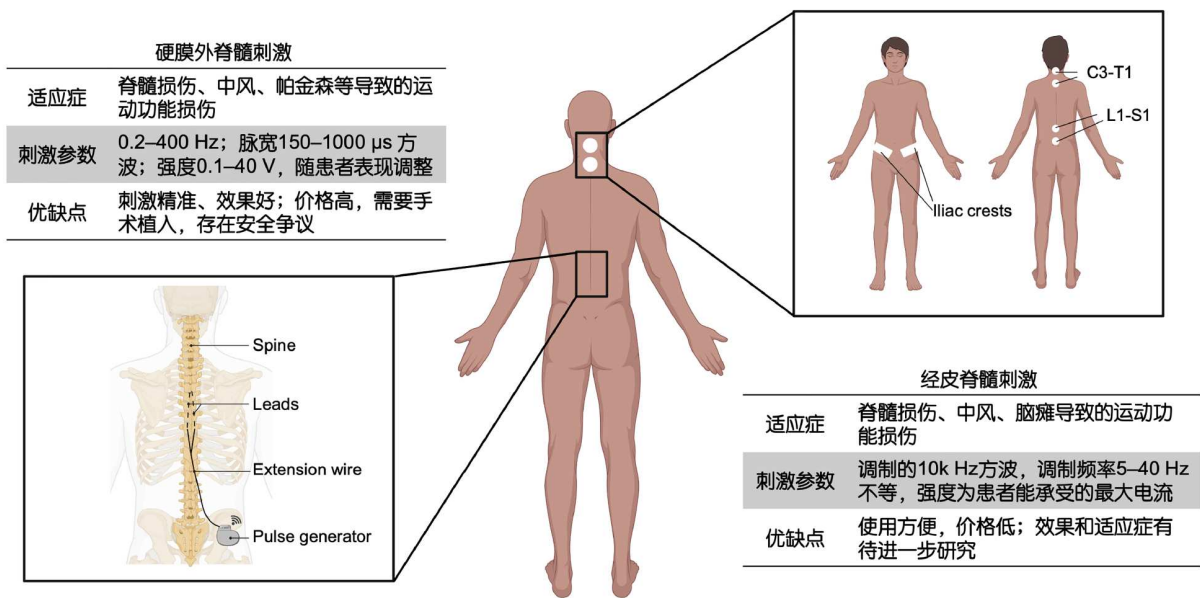


图 2 硬膜外及经皮脊髓刺激的示意图、适应症、刺激参数及优缺点(Created with BioRender.com)
Figure 2 Schematic diagram, indications, stimulation parameters, and advantages and disadvantages of epidural and transcutaneous spinal cord stimulation (Created with BioRender.com)

活。复杂的中间神经元网络可以高效地完成信息整合与调节, 实时整合本体感觉反馈神经元、运动神经元等多种信息。复杂的网络使得脊髓回路可以在无上层信息输入的情况下产生反射性运动、保持平衡以及产生节律性运动等^[45–47]。这种产生节律性运动的环路被称为中枢模式发生器(central pattern generators)。当脊髓刺激作用于被破坏的运动回路时, 将激活残余的脊髓中间神经网络, 使其更接近动作电位, 从而使残余信号更易产生动作电位, 最终实现运动控制^[9,48]。神经可塑性也在硬膜外脊髓刺激的疗效中发挥了重要作用。硬膜外刺激将促进脊髓神经网络产生新的连接, 形成替代的运动环路以实现运动功能重建^[41,49,50]。值得注意的是, 神经元的重新连接需要大量且广泛的训练, 以适应不同的动作, 实现自主的运动控制^[51,52]。

总的来说, 硬膜外脊髓刺激一方面通过募集大直径传入纤维, 进而刺激运动神经元池, 产生上/下肢肌肉群的协调运动^[42–44]; 另一方面, 外部刺激激活了残存的中间神经网络, 增强了网络的一般兴奋性, 使脊髓运动回路的神经元更易激发至动作电位, 更易响应来自大脑的下行信号, 从而重建运动功能^[9,53]。

1.4 小结

硬膜外脊髓刺激往往能为运动功能损伤患者提供

最佳的治疗效果, 甚至可以使完全截瘫患者恢复一定的运动能力, 但这种效果依赖于专业团队的参数调整、训练配合以及长期跟踪, 患者的异质性及整体策略的复杂程度限制了该方法的大规模应用^[6,32,39]。同时, 硬膜外脊髓刺激器价格高昂, 需要手术植入患者体内, 而且手术条件要求高, 也存在设备的移位、术后感染等风险, 因而安全性存在争议^[54]。因此, 虽然硬膜外脊髓刺激在运动重建方面表现出了突破性效果, 但该方法目前局限于实验室和个别病例阶段, 在大规模临床应用前, 需要更多的安全性和有效性验证。

2 经皮脊髓刺激的运动重建作用

与硬膜外脊髓刺激不同, 经皮脊髓刺激提供了一种无创的脊髓刺激方式以实现运动功能重建。近年来, 经皮脊髓刺激在运动功能康复方面取得了新突破, 尤其在脊髓损伤患者中, 取得了与硬膜外脊髓刺激类似的效果^[13]。

2.1 经皮脊髓刺激的发展历程与治疗效果

通过非侵入地调节脊髓环路, 经皮脊髓刺激可以极大地改善脊髓损伤患者的上/下肢运动功能, 并具有长期的疗效。然而, 相较于硬膜外脊髓刺激, 无创的经皮脊髓刺激用于运动重建的历史较短, 科学实践也相

对较少,其发展历程总结于图1。基于早期使用经皮脊髓刺激诱发神经节段对应肌肉活动的研究^[55-57],2013年,Hofstoetter等人^[58,59]首次探索了经皮脊髓刺激对脊髓不完全损伤患者自主运动功能的影响,发现无创的经皮脊髓刺激可以增强患者的步行协调性,并可以减少痉挛。

2015年,使用10 kHz载波的新调制波形被引入,在改善患者运动功能的同时减少了疼痛感受,并在世界范围内被广泛验证和应用^[60]。一项包括了15名脊髓损伤患者的研究显示,在下肢对应脊髓节段施加刺激,可以使所有患者恢复在外部辅助下的站立能力,一半患者恢复无腿部辅助的站立能力,而在假刺激或无刺激条件下,所有的患者的站立功能均无改善^[61]。通过与训练配合,经皮脊髓刺激可以显著增强患者的行走能力^[62-64]。在上肢功能方面,经皮脊髓刺激可以增强患者的手部握力、灵活度、粗大动作和精细动作能力,甚至使病程达十年以上的患者恢复了弹吉他的能力,且疗效可以在治疗结束后保持3~6个月^[10,12]。一项包括60位患者的最新研究验证了该效果,表明了经皮脊髓刺激在运动功能康复方面的突破性作用^[13]。此外,也有证据显示,经皮脊髓刺激对卒中和脑性瘫痪患者的行走能力有改善作用^[15-18]。

2.2 经皮脊髓刺激的治疗参数

经皮脊髓刺激通常使用两对电极产生两道交流电,其中一对电极放置于脊髓损伤截面的上下两侧,另一对电极放置于两侧髂嵴上方。目前主流调控方案使用的电流通常为经调制的10 kHz方波,调制频率5~40 Hz不等,强度设置为患者能够耐受的最大电流(图2)。在研究早期,研究者常使用非调制的方波、正弦波等调控方式,这些方法在电流过强时会诱发难以忍受的疼痛,且由于皮肤、脂肪、肌肉和骨骼本身的阻抗,只有约8%的电流能够到达脊髓神经元,使得传统电刺激方法无法使用足够强的电流激活脊髓神经元^[65,66]。然而,在经皮脊髓刺激中引入调制电流(低频调制的10 kHz载波频率的方波)的刺激方式解决了这一问题^[11],高频电流可以选择性阻滞皮肤上传导疼痛的C纤维,减少个体的疼痛感受^[12,67],并降低传导阻抗,使得在使用高强度电流刺激脊髓深部神经元的同时不产生额外的疼痛感受成为可能^[66]。

2.3 经皮脊髓刺激重建运动功能的神经机制

虽然具体机制尚不清晰,但初步证据表明,经皮脊

髓刺激重建运动功能的神经机制与硬膜外刺激存在相似之处。经皮脊髓刺激同样激活大髓鞘传入纤维,并进一步激活中间神经网络,随刺激强度增加,募集的传入神经纤维和涉及的中间神经元数量也增加,从而提高脊髓网络整体兴奋性,增强脊髓神经元活性,以增强神经网络对下行信号的响应,增强运动能力^[65,68]。经皮脊髓刺激可能同时也影响了皮质脊髓束,并进一步影响了运动环路的神经可塑性,从而促进运动功能恢复^[68]。此外,皮肤的机械觉感受器的与脊髓环路的连接也值得考虑。这些弥散性的感受器输入可能进一步作用于脊髓运动环路,促进了经皮脊髓刺激引起的运动重建^[69]。

2.4 经皮脊髓刺激的新技术

目前采用的经皮脊髓刺激方案是弥散、跨节段的刺激,同时为多个节段提供相同频率的无创刺激,这限制了经皮脊髓刺激实现类似硬膜外脊髓刺激的多靶点、频率独立精准调制的可能性。时间干涉(temporal interference, TI)技术为实现多靶点、频率独立、可定位的非侵入性刺激提供了一种潜在的方法^[70]。TI向人体组织无创地施加两个能够传导至深部的高频电场。当这两个电场叠加时,可产生一个低频干扰电流,进而刺激特定深度的神经组织,而不会影响周围区域。尽管TI的基本神经机制仍在争论中,但其诱发非大脑神经活动的证据较为充分^[71]。例如, TI可以影响人的双侧舌下神经,改善阻塞性睡眠呼吸暂停症状,显著降低呼吸暂停低通气指数^[72]; TI也可以激活阿片类药物过量小鼠的脊髓运动神经元,维持呼吸功能^[73]。此外, TI对神经元的精准刺激作用在小鼠坐骨神经、猪尺神经、人手臂神经中也得到了验证^[74-76]。TI技术也可以产生可定位的多靶点刺激,以在特定神经元区域内实现精准调控^[77]。这些特点使TI能够克服现有经皮脊髓刺激的缺陷,使得采用TI技术作为硬膜外脊髓刺激的替代或部分替代方案成为一种有前景的选择,让实现无创、多靶点、可定位、频率独立的无创脊髓调控成为可能。

2.5 小结

与硬膜外脊髓刺激类似,经皮脊髓刺激有助于重建患者的运动功能。通过个性化地调整电极位置和选择特定的治疗参数,经皮脊髓刺激可以帮助脊髓不完全损伤患者、中风患者及脑性瘫痪患者一定程度上恢

复运动功能。但经皮脊髓刺激的治疗效果和硬膜外脊髓刺激存在一定差距,尤其是对完全损伤患者来说。这其中的原因可能是多方面的,包括位置、强度、刺激精准度以及跨节段单一频率的限制。因此,在优化治疗参数,探索新的刺激方法方面仍需更多深入研究。

3 未来研究方向

脊髓刺激为多种疾病,尤其是脊髓损伤导致的运动功能损伤提供了新的治疗方案。大量的文献和治疗案例表明,侵入式的硬膜外脊髓刺激和无创的经皮脊髓刺激都对患者的运动功能有突破性的改善作用。然而,两种刺激方案的治疗效果仍有优化空间,且它们对除脊髓损伤以外其他疾病的治疗效果研究有限。面对这些问题,未来研究可以着眼于优化治疗效果,从新型刺激方法的开发、新材料的应用、个性化刺激方案的设计和中枢神经机制的揭示四个方向进行深入研究,并进一步探索新的临床适应症,以实现新的突破。

首先,作为一种广泛应用的技术,硬膜外脊髓刺激手术已具有相当高的成熟度,也在合适的病人身上显示出运动功能重建作用,提高了患者的生活质量。然而,侵入式脊髓刺激价格较高,使用程序复杂,较难推广至广泛的患者群体。相较之下,经皮脊髓刺激成本低、使用方便、风险小,为大规模应用提供了可能。虽然当前的无创脊髓刺激技术仍存在精准度不足、靶点受限等缺点,但不断出现的TI等新型刺激方法持续提供着新的解决方案,为实现多靶点、可定位、频率独立的无创刺激提供了可能。除此之外,超声刺激可无创地精准刺激深部神经组织,也可实现对脊髓运动环路的精准调控^[78,79];经皮磁刺激也是一种可行的脊髓调控方案,其安全性和有效性目前也已得到了初步验证^[80,81]。未来研究有必要进一步探索这些新的刺激技术。

其次,新材料的应用可能会为脊髓刺激技术的新方法带来新的进展。在侵入式脊髓刺激方面,生物相容性材料包裹的换能材料可能减少手术带来的感染等风险,并减少相关费用。例如,植入式的超声激活压电材料以微创方式注射至指定位置后,能够以无创的超声方式诱发放电^[82],实现对脊髓环路的调控。在无创脊髓刺激方面,基于织物的电极可能会带来更方便、更舒适的经皮刺激方案。基于织物的电极具有更好的机械性能和透气性,从而减少水凝胶电极可能带来的皮肤刺激^[83],实现长时间佩戴和随程序的实时刺激。

再次,个性化调控是脊髓刺激的另一个重要的发展方向。目前的研究对适用于不同疾病和疾病表现的特异性参数(尤其是经皮脊髓刺激)仍没有充分了解。有研究指出,大于50 Hz的刺激有助于改善肌肉痉挛,15 Hz刺激有助于帮助下肢伸展,30 Hz刺激有助于改善规律性的屈伸运动^[84],但同时有研究表明,患者对不同的频率刺激的敏感性是个性化的^[9]。因此,需要持续的临床证据积累确定不同疾病和疾病表现适用的刺激参数,以优化治疗效果。此外,与肌电系统结合的实时校准方案将为患者提供更为个性化的刺激参数,闭环的反馈系统可以实现对刺激意图和患者运动状态的实时匹配,对患者运动过程中的动作变异进行补偿调整,进一步优化治疗效果^[85]。人工智能在自动调整治疗参数以及解码运动意图等方面的能力也可为优化治疗方案提供助力。

此外,对脊髓刺激促进运动功能恢复的中枢神经机制的探索将进一步促进临床转化。一系列研究显示,经历长时间配合训练的脊髓刺激后,患者可以恢复在无刺激状态下的自主运动,这表明脊髓刺激可以促进脊髓神经网络的重新连接,诱发神经可塑性效应^[12,30,35]。寻找相关的神经影像学或神经生物学的证据将有助于理解脊髓刺激促进运动恢复的原理和机制,进一步与药物或其他疗法配合,优化治疗效果。此外,对机制的进一步理解也有助于优化治疗程序,减少手术、方案选择等环节的时间损耗。脊髓刺激促进运动恢复的脑-脊机制也值得注意,采用经颅磁刺激、经颅电刺激等方案结合脊髓刺激促进脑与脊髓的同步活动,增强特定情境下的脑-脊神经连接,或也能增强患者的恢复效果。

最后,脊髓刺激的临床应用仍有待进一步扩展。目前,硬膜外脊髓刺激和经皮脊髓刺激均主要集中于对脊髓损伤患者的运动功能康复治疗,虽有研究涉及了脑性瘫痪、帕金森、中风等疾病,但证据仍不坚实,距离大范围临床应用也较远,仍需更多探索。许多研究报告了脊髓刺激治疗中自主神经系统和泌尿系统的功能改善^[12,13],在这一方面的进一步研究也将大大提高患者幸福感,减少家庭照顾负担。此外,硬膜外脊髓刺激的镇痛作用在临床已被广泛证实,考虑到经皮脊髓刺激与硬膜外脊髓刺激激活类似的神经环路,经皮脊髓刺激的镇痛作用也应受到重视和进一步研究。相较于硬膜外脊髓刺激,无创脊髓刺激具有价格低、副作用小、使用方便等优势,在应用中可以先于硬膜外脊髓

刺激进行探索, 拓展治疗方案的适用人群, 使因经济条件等原因无法接受硬膜外脊髓刺激手术的患者接受无创的替代治疗, 实现功能的康复。

综上, 近年来脊髓刺激在改善运动功能方面的研究取得了重大进展, 其效果具有坚实的多方面证据。无

论是硬膜外脊髓刺激还是经皮脊髓刺激, 都具有极大的应用潜力, 但两者距离作为一线疗法的证据仍不充足, 在国内也处于极早期发展阶段, 需要开展进一步深入研究, 探索其有效性, 并深入揭示其作用机制, 早日造福广大患者。

参考文献

- 1 Liu C, Xu T, Xia W, et al. Incidence, prevalence, and causes of spinal injuries in China, 1990–2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Chin Med J*, 2024, 137: 704–710
- 2 Wang Y J, Li Z X, Gu H Q, et al. China Stroke Statistics: an update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations. *Stroke Vasc Neurol*, 2022, 7: 415–450
- 3 Yang S, Xia J, Gao J, et al. Increasing prevalence of cerebral palsy among children and adolescents in China 1988–2020: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*, 2021, 53: jrm00195
- 4 Caylor J, Reddy R, Yin S, et al. Spinal cord stimulation in chronic pain: evidence and theory for mechanisms of action. *Bioelectron Med*, 2019, 5: 12
- 5 Cook A W, Weinstein S P. Chronic dorsal column stimulation in multiple sclerosis. Preliminary report. *New York state journal of medicine*, 1973, 73: 2868–2872
- 6 Angeli C A, Edgerton V R, Gerasimenko Y P, et al. Altering spinal cord excitability enables voluntary movements after chronic complete paralysis in humans. *Brain*, 2014, 137: 1394–1409
- 7 Harkema S, Gerasimenko Y, Hodes J, et al. Effect of epidural stimulation of the lumbosacral spinal cord on voluntary movement, standing, and assisted stepping after motor complete paraplegia: a case study. *Lancet*, 2011, 377: 1938–1947
- 8 Milekovic T, Moraud E M, Macellari N, et al. A spinal cord neuroprosthesis for locomotor deficits due to Parkinson's disease. *Nat Med*, 2023, 29: 2854–2865
- 9 Powell M P, Verma N, Sorensen E, et al. Epidural stimulation of the cervical spinal cord for post-stroke upper-limb paresis. *Nat Med*, 2023, 29: 689–699
- 10 Gad P, Lee S, Terrafranca N, et al. Non-invasive activation of cervical spinal networks after severe paralysis. *J Neurotrauma*, 2018, 35: 2145–2158
- 11 Gerasimenko Y P, Lu D C, Modaber M, et al. Noninvasive reactivation of motor descending control after paralysis. *J Neurotrauma*, 2015, 32: 1968–1980
- 12 Inanici F, Brighton L N, Samejima S, et al. Transcutaneous spinal cord stimulation restores hand and arm function after spinal cord injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2021, 29: 310–319
- 13 Moritz C, Field-Fote E C, Tefertiller C, et al. Non-invasive spinal cord electrical stimulation for arm and hand function in chronic tetraplegia: a safety and efficacy trial. *Nat Med*, 2024, 30: 1276–1283
- 14 Samejima S, Caskey C D, Inanici F, et al. Multisite transcutaneous spinal stimulation for walking and autonomic recovery in motor-incomplete tetraplegia: a single-subject design. *Phys Ther*, 2022, 102: pzab228
- 15 Hastings S, Zhong H, Feinstein R, et al. A pilot study combining noninvasive spinal neuromodulation and activity-based neurorehabilitation therapy in children with cerebral palsy. *Nat Commun*, 2022, 13: 5660
- 16 Sachdeva R, Girshin K, Shirkhani Y, et al. Beyond pediatrics: noninvasive spinal neuromodulation improves motor function in an adult with cerebral palsy. *Bioelectron Med*, 2024, 10: 1
- 17 Moon Y, Yang C, Veit N C, et al. Noninvasive spinal stimulation improves walking in chronic stroke survivors: a proof-of-concept case series. *Biomed Eng Online*, 2024, 23: 38
- 18 Skvortsov D V, Bogacheva I N, Shcherbakova N A, et al. Effects of single noninvasive spinal cord stimulation in patients with post-stroke motor disorders. *Hum Physiol*, 2023, 49: 384–392
- 19 De Leon R D, Hodgson J A, Roy R R, et al. Full weight-bearing hindlimb standing following stand training in the adult spinal cat. *J Neurophysiol*, 1998, 80: 83–91
- 20 Grillner S, Zangger P. On the central generation of locomotion in the low spinal cat. *Exp Brain Res*, 1979, 34: 241–261
- 21 Gerasimenko Y, Roy R R, Edgerton V R. Epidural stimulation: comparison of the spinal circuits that generate and control locomotion in rats, cats

- and humans. *Exp Neurol*, 2008, 209: 417–425
- 22 Wagner F B, Mignardot J B, Le Goff-Mignardot C G, et al. Targeted neurotechnology restores walking in humans with spinal cord injury. *Nature*, 2018, 563: 65–71
 - 23 Lorach H, Galvez A, Spagnolo V, et al. Walking naturally after spinal cord injury using a brain–spine interface. *Nature*, 2023, 618: 126–133
 - 24 Iwahara T, Atsuta Y, Garcia-Rill E, et al. Spinal cord stimulation-induced locomotion in the adult cat. *Brain Res Bull*, 1992, 28: 99–105
 - 25 Dimitrijevic M R, Gerasimenko Y, Pinter M M. Evidence for a Spinal Central Pattern Generator in Humans. *Ann New York Acad Sci*, 1998, 860: 360–376
 - 26 Huang H, He J P, Herman R, et al. Modulation effects of epidural spinal cord stimulation on muscle activities during walking. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2006, 14: 14–23
 - 27 Herman R, He J, D’Luzansky S, et al. Spinal cord stimulation facilitates functional walking in a chronic, incomplete spinal cord injured. *Spinal Cord*, 2002, 40: 65–68
 - 28 Carhart M R, Jiping He M R, Herman R, et al. Epidural spinal-cord stimulation facilitates recovery of functional walking following incomplete spinal-cord injury. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2004, 12: 32–42
 - 29 Reje E, Angeli C, Harkema S, et al. Effects of lumbosacral spinal cord epidural stimulation for standing after chronic complete paralysis in humans. *PLoS One*, 2015, 10: e0133998
 - 30 Reje E, Angeli C A, Atkinson D, et al. Motor recovery after activity-based training with spinal cord epidural stimulation in a chronic motor complete paraplegic. *Sci Rep*, 2017, 7: 13476
 - 31 Beck L, Veith D, Linde M, et al. Impact of long-term epidural electrical stimulation enabled task-specific training on secondary conditions of chronic paraplegia in two humans. *J Spinal Cord Med*, 2021, 44: 800–805
 - 32 Gill M L, Grahn P J, Calvert J S, et al. Neuromodulation of lumbosacral spinal networks enables independent stepping after complete paraplegia. *Nat Med*, 2018, 24: 1677–1682
 - 33 Grahn P J, Lavrov I A, Sayenko D G, et al. Enabling task-specific volitional motor functions via spinal cord neuromodulation in a human with paraplegia. *Mayo Clin Proc*, 2017, 92: 544–554
 - 34 Calvert J S, Grahn P J, Strommen J A, et al. Electrophysiological guidance of epidural electrode array implantation over the human lumbosacral spinal cord to enable motor function after chronic paralysis. *J Neurotrauma*, 2019, 36: 1451–1460
 - 35 Peña Pino I, Hoover C, Venkatesh S, et al. Long-term spinal cord stimulation after chronic complete spinal cord injury enables volitional movement in the absence of stimulation. *Front Syst Neurosci*, 2020, 14: 35
 - 36 Wenger N, Moraud E M, Gandar J, et al. Spatiotemporal neuromodulation therapies engaging muscle synergies improve motor control after spinal cord injury. *Nat Med*, 2016, 22: 138–145
 - 37 Capogrosso M, Milekovic T, Borton D, et al. A brain–spine interface alleviating gait deficits after spinal cord injury in primates. *Nature*, 2016, 539: 284–288
 - 38 Rowald A, Komi S, Demesmaeker R, et al. Activity-dependent spinal cord neuromodulation rapidly restores trunk and leg motor functions after complete paralysis. *Nat Med*, 2022, 28: 260–271
 - 39 Choi E H, Gattas S, Brown N J, et al. Epidural electrical stimulation for spinal cord injury. *Neural Regen Res*, 2021, 16: 2367
 - 40 Lu D C, Edgerton V R, Modaber M, et al. Engaging cervical spinal cord networks to reenact volitional control of hand function in tetraplegic patients. *Neurorehabil Neural Repair*, 2016, 30: 951–962
 - 41 Chalif J I, Chavarro V S, Mensah E, et al. Epidural spinal cord stimulation for spinal cord injury in humans: a systematic review. *J Clin Med*, 2024, 13: 1090
 - 42 Capogrosso M, Wenger N, Raspopovic S, et al. A computational model for epidural electrical stimulation of spinal sensorimotor circuits. *J Neurosci*, 2013, 33: 19326–19340
 - 43 Greiner N, Barra B, Schiavone G, et al. Recruitment of upper-limb motoneurons with epidural electrical stimulation of the cervical spinal cord. *Nat Commun*, 2021, 12: 435
 - 44 Moraud E M, Capogrosso M, Formento E, et al. Mechanisms underlying the neuromodulation of spinal circuits for correcting gait and balance deficits after spinal cord injury. *Neuron*, 2016, 89: 814–828
 - 45 Kiehn O. Locomotor circuits in the mammalian spinal cord. *Annu Rev Neurosci*, 2006, 29: 279–306
 - 46 Hultborn H, Nielsen J B. Spinal control of locomotion – from cat to man. *Acta Physiol*, 2007, 189: 111–121
 - 47 Cappellini G, Ivanenko Y P, Dominici N, et al. Migration of motor pool activity in the spinal cord reflects body mechanics in human locomotion. *J Neurophysiol*, 2010, 104: 3064–3073
 - 48 Hachmann J T, Yousak A, Wallner J J, et al. Epidural spinal cord stimulation as an intervention for motor recovery after motor complete spinal cord injury. *J Neurophysiol*, 2021, 126: 1843–1859
 - 49 Laliberte A M, Goltash S, Lalonde N R, et al. Propriospinal neurons: essential elements of locomotor control in the intact and possibly the injured

- spinal cord. [Front Cell Neurosci](#), 2019, 13: 512
- 50 Courtine G, Song B, Roy R R, et al. Recovery of supraspinal control of stepping via indirect propriospinal relay connections after spinal cord injury. [Nat Med](#), 2008, 14: 69–74
- 51 van den Brand R, Heutschi J, Barraud Q, et al. Restoring voluntary control of locomotion after paralyzing spinal cord injury. [Science](#), 2012, 336: 1182–1185
- 52 Marco R A W. Commentary to “A review of functional restoration from spinal cord stimulation in patients with spinal cord injury”. [Neurospine](#), 2022, 19: 735–736
- 53 Taccola G, Sayenko D, Gad P, et al. And yet it moves: recovery of volitional control after spinal cord injury. [Prog Neurobiol](#), 2018, 160: 64–81
- 54 Taccola G, Barber S, Horner P J, et al. Complications of epidural spinal stimulation: lessons from the past and alternatives for the future. [Spinal Cord](#), 2020, 58: 1049–1059
- 55 Minassian K, Persy I, Rattay F, et al. Posterior root–muscle reflexes elicited by transcutaneous stimulation of the human lumbosacral cord. [Muscle Nerve](#), 2007, 35: 327–336
- 56 Hofstoetter U S, Minassian K, Hofer C, et al. Modification of reflex responses to lumbar posterior root stimulation by motor tasks in healthy subjects. [Artif Organs](#), 2008, 32: 644–648
- 57 Maertens de Noordhout A, Rothwell J C, Thompson P D, et al. Percutaneous electrical stimulation of lumbosacral roots in man. [J Neurol Neurosurg Psychiatry](#), 1988, 51: 174–181
- 58 Hofstoetter U S, Hofer C, Kern H, et al. Effects of transcutaneous spinal cord stimulation on voluntary locomotor activity in an incomplete spinal cord injured individual. [BioMed Eng Biomedizinische Technik](#), 2013, 58: Suppl 1
- 59 Hofstoetter U S, McKay W B, Tansey K E, et al. Modification of spasticity by transcutaneous spinal cord stimulation in individuals with incomplete spinal cord injury. [J Spinal Cord Med](#), 2014, 37: 202–211
- 60 Gerasimenko Y, Gorodnichev R, Moshonkina T, et al. Transcutaneous electrical spinal-cord stimulation in humans. [Ann Phys Rehabil Med](#), 2015, 58: 225–231
- 61 Sayenko D G, Rath M, Ferguson A R, et al. Self-assisted standing enabled by non-invasive spinal stimulation after spinal cord injury. [J Neurotrauma](#), 2019, 36: 1435–1450
- 62 Hofstoetter U S, Krenn M, Danner S M, et al. Augmentation of voluntary locomotor activity by transcutaneous spinal cord stimulation in motor - incomplete spinal cord - injured individuals. [Artif Organs](#), 2015, 39
- 63 Estes S, Zarkou A, Hope J M, et al. Combined transcutaneous spinal stimulation and locomotor training to improve walking function and reduce spasticity in subacute spinal cord injury: a randomized study of clinical feasibility and efficacy. [J Clin Med](#), 2021, 10: 1167
- 64 Kumru H, Ros-Alsina A, García Alén L, et al. Improvement in motor and walking capacity during multisegmental transcutaneous spinal stimulation in individuals with incomplete spinal cord injury. [Int J Mol Sci](#), 2024, 25: 4480
- 65 Barss T S, Parhizi B, Porter J, et al. Neural substrates of transcutaneous spinal cord stimulation: neuromodulation across multiple segments of the spinal cord. [J Clin Med](#), 2022, 11: 639
- 66 Manson G A, Calvert J S, Ling J, et al. The relationship between maximum tolerance and motor activation during transcutaneous spinal stimulation is unaffected by the carrier frequency or vibration. [Physiol Rep](#), 2020, 8: e14397
- 67 Ward A R, Robertson V J. Sensory, motor, and pain thresholds for stimulation with medium frequency alternating current. [Arch Phys Med Rehabil](#), 1998, 79: 273–278
- 68 Rehman M U, Sneed D, Sutor T W, et al. Optimization of transspinal stimulation applications for motor recovery after spinal cord injury: scoping review. [J Clin Med](#), 2023, 12: 854
- 69 Duysens J, Pearson K G. The role of cutaneous afferents from the distal hindlimb in the regulation of the step cycle of thalamic cats. [Exp Brain Res](#), 1976, 24: 245–255
- 70 Grossman N, Bono D, Dedie N, et al. Noninvasive deep brain stimulation via temporally interfering electric fields. [Cell](#), 2017, 169: 1029–1041.e16
- 71 Budde R B, Williams M T, Irazoqui P P. Temporal interference current stimulation in peripheral nerves is not driven by envelope extraction. [J Neural Eng](#), 2023, 20: 026041
- 72 Missey F, Ejneby M S, Ngom I, et al. Obstructive sleep apnea improves with non-invasive hypoglossal nerve stimulation using temporal interference. [Bioelectron Med](#), 2023, 9: 18
- 73 Sunshine M D, Cassarà A M, Neufeld E, et al. Restoration of breathing after opioid overdose and spinal cord injury using temporal interference stimulation. [Commun Biol](#), 2021, 4: 107
- 74 Botzanowski B, Donahue M J, Ejneby M S, et al. Noninvasive stimulation of peripheral nerves using temporally-interfering electrical fields. [Adv Healthcare Mater](#), 2022, 11: 2200075
- 75 Jabban L, Ribeiro M, Andreis F R, et al. Pig ulnar nerve recording with sinusoidal and temporal interference stimulation. In: proceedings of the Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc, 11-15 July 2022, 2022

- 76 Li J, Lee K M, Bai K. Analytical and experimental investigation of temporal interference for selective neuromuscular activation. [IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng](#), 2020, 28: 3100–3112
- 77 Zhu X, Li Y, Zheng L, et al. Multi-point temporal interference stimulation by using each electrode to carry different frequency currents. [IEEE Access](#), 2019, 7: 168839–168848
- 78 Hong Y, Lee E, Park K, et al. Ultrasound stimulation improves inflammatory resolution, neuroprotection, and functional recovery after spinal cord injury. [Sci Rep](#), 2022, 12: 3636
- 79 Kim E, Kum J, Kim H. Trans-spinal focused ultrasound stimulation selectively modulates descending motor pathway. [IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng](#), 2022, 30: 314–320
- 80 Chalfouh C, Guillou C, Hardouin J, et al. The regenerative effect of trans-spinal magnetic stimulation after spinal cord injury: mechanisms and pathways underlying the effect. [Neurotherapeutics](#), 2020, 17: 2069–2088
- 81 Reis Menezes J, Bernhart Carra R, Aline Nunes G, et al. Transcutaneous magnetic spinal cord stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease. [J Clin Neurosci](#), 2020, 81: 306–309
- 82 Cafarelli A, Marino A, Vannozzi L, et al. Piezoelectric nanomaterials activated by ultrasound: the pathway from discovery to future clinical adoption. [ACS Nano](#), 2021, 15: 11066–11086
- 83 Zhou H, Lu Y, Chen W, et al. Stimulating the comfort of textile electrodes in wearable neuromuscular electrical stimulation. [Sensors](#), 2015, 15: 17241–17257
- 84 Meyer C, Hofstoetter U S, Hubli M, et al. Immediate effects of transcutaneous spinal cord stimulation on motor function in chronic, sensorimotor incomplete spinal cord injury. [J Clin Med](#), 2020, 9: 3541
- 85 Salchow-Hömmen C, Schauer T, Müller P, et al. Algorithms for automated calibration of transcutaneous spinal cord stimulation to facilitate clinical applications. [J Clin Med](#), 2021, 10: 5464

Summary for “脊髓刺激重建运动功能: 治疗效果和作用机制”

Therapeutic efficacy and mechanisms of spinal cord stimulation in motor function restoration

Jingwei Li^{1,2*}, Libo Zhang^{1,2,3}, Hailu Wang⁴ & Xuejing Lu^{1,2*}

¹ Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

² Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

³ Neuroscience and Behaviour Laboratory, Italian Institute of Technology, Rome 00161, Italy

⁴ School of Special Education and Rehabilitation, Binzhou Medical University, Yantai 264003, China

* Corresponding authors, E-mail: lijingwei20@mails.ucas.ac.cn; luxj@psych.ac.cn

Neurological injuries and disorders such as spinal cord injury, stroke, and cerebral palsy often result in persistent motor function deficits, severely impairing patients' independence, mobility, and overall quality of life. Over the past few years, spinal cord stimulation (SCS), including epidural spinal cord stimulation (eSCS) and transcutaneous spinal cord stimulation (tSCS), has emerged as a promising therapeutic approach to restore motor functions, demonstrating outcomes once considered unattainable. By carefully optimized stimulation parameters, both techniques have enabled patients to regain standing and walking abilities, perform voluntary movements, improve grasping functions, and undertake other essential motor tasks, even in individuals who have been paralyzed for many years.

Epidural spinal cord stimulation was initially introduced for chronic pain relief. Subsequent research revealed that eSCS can re-engage spinal motor networks and central pattern generators, enabling not only rhythmic locomotor-like activity but also gradual improvements in voluntary control. Advanced protocols employing multi-electrode arrays and brain-spine interfaces can target specific spinal segments and muscle groups with high precision. These advancements allow patients with complete or incomplete spinal cord injuries to partially recover motor functions—even when stimulation is not applied—suggesting that eSCS fosters long-lasting neuroplastic changes. Moreover, eSCS has shown encouraging therapeutic potential for other neurological conditions, such as stroke and Parkinson's disease, by delivering targeted stimulation that enhances limb coordination, gait stability, and fine motor skills.

Transcutaneous spinal cord stimulation offers a noninvasive, safe, and cost-effective alternative to eSCS. Although tSCS currently lacks spatial specificity and multi-target flexibility for eSCS, it has produced remarkable improvements in upper and lower limb function for patients with spinal cord injuries. Additionally, it has shown initial promise in aiding recovery for conditions like stroke and cerebral palsy. By leveraging high-frequency, modulated waveforms that reduce discomfort and improve current penetration, tSCS can diffusely enhance spinal circuitry excitability and responsiveness to residual descending inputs, promoting functional gains in standing, walking, and upper limb dexterity. Furthermore, emerging noninvasive techniques, such as temporal interference (TI) stimulation, offer the potential to overcome current limitations in precision and targeting depth.

For future research, it is important to refine stimulation parameters and to develop personalized therapeutic protocols that account for individual differences in injury level, muscle activation patterns, and patient tolerance. Integrating advanced biomaterials, wearable electrode systems, and closed-loop feedback mechanisms with artificial intelligence-driven parameter optimization may further enhance treatment efficacy. Additionally, elucidating the underlying central and peripheral neural mechanisms, as well as expanding clinical evidence across a broader range of disorders, will help establish SCS as a more robust, accessible, and transformative therapeutic modality for both motor rehabilitation and pain relief. Ultimately, as our understanding of SCS deepens, it holds the promise of substantially improving motor function restoration and enriching the lives of countless patients worldwide.

spinal cord stimulation, epidural spinal cord stimulation, transcutaneous spinal cord stimulation, motor dysfunction

doi: [10.1360/TB-2024-0811](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0811)