

• 综述 •

神经机电刺激治疗失神经肌肉萎缩研究进展*

李琦¹ 王金武¹ 曾炳芳¹

功能性电刺激(functional electrical stimulation, FES)作为一种安全、有效的治疗方式,目前正逐步应用于临床治疗多种神经肌肉疾患。功能性电刺激主要利用电流的作用来防治骨骼肌失神经萎缩,为修复后的神经重新支配肌肉争取时间。最大限度地保留残存肌肉形态与功能。本文就其在治疗失神经肌肉萎缩方面的最新进展做一综述。

1 失神经肌萎缩的机制

研究失神经肌萎缩的发生机制^[1]有助于从病因学角度^[2]延缓甚至在一定程度上阻断失神经萎缩的发生。

动物体内长期失神经支配的肌肉的形态学特点表明,在原先的肌纤维中,一些结构已经丧失而另一些则处于反复再生的循环之中。Carraro 等^[3]对失神经支配的肌肉活检发现,萎缩的肌纤维被大量脂肪细胞和结缔组织分隔。用胚胎肌球蛋白单克隆抗体检测显示,脊髓损伤后肌肉再生将持续 1—37 年。电刺激治疗组肌纤维再生率(肌肉横切面中肌纤维所占比例)为 0.8 ± 1.3 低于长期失神经组 (2.3 ± 2.3) ($P=0.011$)。Schmalbruch 等^[4]通过对动物体内持续注射 5-溴脱氧尿核苷研究大鼠失神经肌肉的有丝分裂活性。10 周后,失神经肌肉的细胞核比正常组少 20%—60%。5-溴脱氧尿核苷可标记约 25% 的正常腓肠肌、趾长伸肌及失神经趾长伸肌细胞核,而仅能标记 5% 的失神经腓肠肌细胞核。增生期后,肌纤维核的修复速度最快能达到 1%—2%/周。注射 5-溴脱氧尿核苷对肌肉收缩性质并无影响。结果表明,快速萎缩的大鼠腓肠肌细胞与卫星细胞的衰亡有关。卫星细胞的融合^[5]和分化最终导致了其数量减少,且大鼠腓肠肌失神经后纤维化时间可能短于其他肌肉。Georg 等^[6]通过检测慢性神经损伤 CCI 大鼠肌肉组织 Caspase-3 的变化,提出引起失神经肌萎缩的分子机制是程序性细胞死亡而非炎症反应。

2 刺激参数的设计

电刺激对慢性失神经肌肉的疗效取决于所选用的刺激参数。刺激参数的不同对肌萎缩的进程影响重大。其中刺激频率可改变肌肉的一些组织学、生化学特性及收缩性质。

Mokrusch 等用最新研发的电刺激仪(该设备经证实对失神经支配肌肉的肌力维持有效)对 18 只实验家兔进行电刺激。刺激电流为长、双向矩形脉冲(20ms)电流;刺激频率为 25Hz(介于快、慢肌收缩频率之间)。在肌肉完全失神经支配后的 28 天开始实施电刺激,时间最长至 205 天。为了模拟临床实际治疗,每日刺激时间缩短至最小值(共 2 次每次 6min),并应用表面电极。对趾浅屈肌的形态学检测显示:上述刺激方案可在数月内维持肌纤维直径为原先的 72%—86%。而对照组肌纤维直径缩小为原先的 40% 以下。刺激使肌肉产生混合型纤维,即同时具有快肌(电镜下 NADH 依赖的四唑盐还原酶染色显示富含线粒体)和慢肌(纤维三磷酸腺

苷染色显示 IIb 型纤维)的性质。Nix 等通过模拟运动神经元释放模式,对兔失神经趾长伸肌进行电刺激。间歇性给予 100Hz 的刺激,使肌肉每日平均收缩频率为 1.6Hz。刺激 4 周对失神经肌肉无明显作用,说明以上刺激频率无法替代正常的神经冲动。而对侧肢体肌肉本身的生理性改变也使之不适合作为对照。Dow 等^[7]设定电刺激参数使大鼠趾长伸肌产生强直收缩以维持与对照侧相近的肌肉体积及肌力。通过实验确定维持一定肌肉体积及肌力所需的每日肌肉收缩次数范围。5 周后,大鼠的失神经趾长伸肌体积减小 66%,肌力下降 91%,肌纤维横截面积缩小 76%。实验中,大鼠趾长伸肌经刺激的收缩次数为 25—5000 次/天,休息间隔保持不变。结果显示,小于 200 次/天或大于 800 次/天的收缩不能维持相应肌力;而小于 50 次/天的收缩不能维持相应的肌肉体积及纤维横截面积。

此外,Chang 等^[8]研究了磁刺激对神经源性肌萎缩的影响。共 24 只实验大鼠被分为 3 组,8 只 1 组。其中,1 组为对照组;另 2 组大鼠切断双侧坐骨神经,1 组接受高强度磁刺激以使腓肠肌产生强烈收缩,1 组接受 6Hz 频率 1ms 持续脉冲的电刺激。实验后,测量肌肉质量,体积,纤维直径及纤维类型百分比。结果磁刺激组中肌肉重量减少明显缓慢。磁刺激及电刺激组 II 型纤维的萎缩均有所延缓。因此磁刺激诱导肌肉活动可作为延缓失神经进程的方法之一。其无痛性刺激深部肌肉组织的优点有望成为治疗瘫痪肌肉的新方法。

3 FES 的作用机制

通过建立失神经支配肌肉的动物模型,研究功能性电刺激对失神经肌肉的结构、功能及局部代谢水平的影响^[9],可为临床应用电刺激治疗此类患者奠定基础并为合适刺激参数的确定提供科学依据。

3.1 维持肌肉体积及肌力

Salmons 等^[10]通过基础研究揭示了电刺激对受累肌肉功能恢复的应用前景。他发现在肌肉失神经支配时期予以可维持一定肌力和肌肉体积的电刺激,能够最大限度地改善临床常见的失神经肌萎缩。Dow 等^[11]发现功能性电刺激能延缓成年大鼠趾长伸肌失神经萎缩。使失神经肌肉产生强直收缩的电刺激可减缓肌肉的失神经过程。他们还研究了维持失神经肌肉体积和质量的刺激方案。经 2 个月的治疗期,由电刺激诱发的收缩消除了失神经肌肉体积的减小并减少肌肉收缩力下降达 50%。失神经损伤可导致肌肉弛缓性麻痹及严重萎缩。肌肉萎缩的程度与许多因素有关,如:神经修复的精确

* 基金项目:上海市科委青年科技启明星计划(A类)项目(05QMX1438)

1 上海交通大学附属第六人民医院骨科,上海市,200233

作者简介:李琦,男,博士研究生

收稿日期:2006-06-22

性、神经再生的距离、患者年龄、损伤类型及相关肌腱、软组织及骨损伤情况。神经损伤后的肌肉萎缩通常是肌肉废用和退变的结果。Katada 等^[12]发现功能性电刺激有效恢复了猫麻痹的喉内收肌功能并提高了其发音能力。Williams 等^[13-15]提出设想,通过持续电刺激维持失神经后肌纤维的完整性和潜在功能。在动物(兔和狗)实验中,应用完全植入式电刺激系统对神经显微修复后的动物肌肉进行持续刺激。神经修复距离(距失神经肌肉)分别为 4cm 和 12cm。所有实验均表明,与对照组相比实验组肌肉的形态功能有明显改善。且长时间应用此系统不会使实验动物出现任何不适。

3.2 改善肌肉组织物质代谢

Demiryurek 等^[16]研究了局部电刺激及维生素 E 对大鼠失神经腓肠肌进行性肌萎缩的影响。他们首先切除实验动物右下肢坐骨神经建立失神经模型。术后 1 天,对右下肢腓肠肌进行电刺激。刺激参数如下:3—10mA/ms,10min/d,刺激 7 天。7 天后取肌肉样本测定其中丙二醛及谷胱甘肽水平,同时观察其组织学形态。结果失神经对照组丙二醛水平显著升高;而电刺激组、维生素 E 治疗组(30mg/kg im qd)及联合治疗组的丙二醛水平显著下降。相反,对照组谷胱甘肽水平显著下降;而电刺激组、维生素 E 治疗组及联合治疗组可阻止其水平下降。其中维生素 E 治疗组的谷胱甘肽水平显著高于对照组。研究表明电刺激、维生素 E 治疗或联合治疗均有防止失神经肌萎缩的效果。Miki 等^[17]研究了运动中和运动后失神经支配对大鼠后肢肌肉能量代谢和外周循环动力学的影响。通过切断雄性大鼠的坐骨神经制作失神经模型。能量代谢和循环水平分别通过 P-31 和 F-19 磁共振波谱 MRS 进行分析。大鼠后肢运动通过 40Hz 的电刺激诱导。结果能量代谢指数在失神经后瞬间为 0.795。失神经后 4 周和 8 周该指数分别为 0.870 和 0.853。刺激后细胞内 pH 值在失神经后 4 周和 8 周,显著低于失神经后即刻。循环动力学的信号强度在对照组运动时增至 167%,而失神经组 8 周后仅增至 134%。结果表明,运动时失神经萎缩肌肉的能量供应及循环动力学水平均低于对照组肌肉。运动神经损伤后的功能恢复与神经再生时的肌肉萎缩程度直接相关。

3.3 调节肌纤维生理、生化性质

过去 25 年的研究说明,调节肌纤维特定生理及生化性质的最重要因素是肌肉活动而非神经营养物质。根据上述认识,长期电刺激可作为临床上治疗失神经肌肉的工具。动物实验表明,对失神经肌肉的直接电刺激可最大程度替代对肌肉的神经支配并恢复肌肉的正常性质。Kanaya 等研究了电刺激对失神经及恢复神经支配肌肉的影响。首先切除大鼠左侧腓神经。测定失神经支配的胫骨前肌湿重及肌纤维直径占对侧相应值的百分比。神经切除 4 周后,对其中一些实验动物实行胫神经交叉缝合至腓神经远侧残端术。实验组继续予以电刺激。缝合术后 8 周和 1 年评价相应肌肉湿重恢复情况。结果经 8 周电刺激,失神经肌肉平均湿重及肌纤维直径下降均较对照组明显减少。恢复神经支配的肌肉经电刺激治疗后重量恢复显著。因此认为电刺激可延缓失神经萎缩并可促进恢复神经支配肌肉的结构复原。王敬博等^[18]通过观察以氨哮素为代表的外界因素对失神经支配红、白肌肉内感觉神经生

长因子含量及感觉神经再生的影响,研究氨哮素抑制失神经支配骨骼肌萎缩的机制。

4 FES 在临床上的应用

尽管电刺激在动物实验中显示了其具有维持肌肉收缩力,延缓肌萎缩进程等优点,临床应用仍存在一些问题有待进一步解决。合适的刺激参数(能模拟正常运动神经元动作电位)是治疗成功的关键。因此,快肌要求间歇、短暂和高频的刺激;慢肌要求持续、低频刺激^[19-20]。对临床应用而言,关键要解决刺激电流、刺激类型及电极放置等问题。

4.1 电刺激对恢复肢体功能的临床应用

Modlin 等^[21]自 2001 年起开始研制电刺激器,并通过数字模型、动物实验及临床实验逐步完善刺激方案。开发检测方法对电刺激效果做出评价。获得电刺激失神经肌肉的基本数据。他们在对 27 例下肢肌肉失神经患者的电刺激治疗后,随访发现患者肌肉萎缩较治疗前有明显改善。Johnston 等^[22]研究了经皮电刺激对部分失神经支配患者的伸膝肌力、步态及行走稳定性的影响。29 岁患者 L2 骨折伴脊髓损伤。伤后左下肢伸膝力减弱,行走时易摔倒,休息时处于屈曲状态。肌电图 EMG 示慢性失神经变化,恢复期。经皮于近股神经处置入刺激电极,每日刺激 1h 直至肌力处于平台期。分别于刺激前,治疗中每 2 月及治疗结束后 2 月测肌力及步态。结果,等长主动收缩力矩由 7N.m 变为 14.8N.m (增长 112%) 治疗结束后降为 8.5N.m。平均大腿围由 12.3cm 增至 13.5cm(9.8%),治疗后降为 13.1cm。步态运动学与动力学没有变化,但左膝运动稳定性增加,摔倒次数减少。证明经皮电刺激可用于增强部分失神经肌肉肌力并影响其功能,而治疗一旦停止疗效将不再保持。Kern 等^[23]对脊髓损伤后 18 个月患者的股四头肌行电刺激治疗。26 个月后,大腿废用程度明显降低。CT 示右侧大腿肌肉横截面积由 36.0cm 增至 57.9cm;左侧由 36.1cm 增至 52.4cm。肌肉活检可见增生和再生的肌纤维。因此认为,电刺激有助于下运动神经元损伤患者恢复期的行走训练。

4.2 电刺激后肌肉组织结构变化

脊髓损伤可导致肌肉体积和收缩力的迅速下降。伤后数月即发生肌肉萎缩同时伴有肌肉纤维化及脂肪替代。Kern 等^[24]描述了下运动神经元支配肌肉的长期失神经效应及 FES 治疗后肌肉结构的变化。结果发现,FES 可有效逆转长期失神经导致的肌肉萎缩。经组织活检电镜观察,FES 治疗组的肌纤维平均直径为 42.2 ± 14.8 SD,而失神经组为 14.9 ± 6.0 SD ($P < 0.0001$);治疗组肌纤维平均面积百分比为 94.3 ± 5.7 SD,失神经组为 25.7 ± 23.7 SD ($P < 0.0001$);治疗组平均脂肪百分比为 2.1 ± 2.4 SD,失神经组为 12.8 ± 12.1 SD ($P < 0.001$);治疗组平均结缔组织百分比为 3.6 ± 4.6 SD,失神经组为 61.6 ± 20.1 SD ($P < 0.001$)。此外,对照组超过 50% 的肌纤维直径 $< 10\mu\text{m}$,而在 FES 治疗组中,超过 50% 的肌纤维直径 $> 30\mu\text{m}$ 。FES 治疗不仅可使尚存的肌纤维体积变大,还可促进新生纤维的再生。Marqueste 研究也证实,功能性电刺激可以使肌肉中的 II 型肌纤维维持在较高的百分比水平^[25]。Kern 等^[24]还发现,经功能性电刺激治疗后萎缩肌肉中的脂肪

和结缔组织所占百分比显著下降, 而这些肌肉质量和功能上升, 表明电刺激逆转了长期失神经肌肉的退行性变。

4.3 不同刺激参数的临床应用

电刺激治疗初期, 持续 120—150ms 的双相脉冲刺激仅可引出单个肌肉抽搐^[20]。此后, 特定刺激参数(脉冲持续 30—50ms, 刺激频率 16—25Hz, 脉冲幅度最高达 250mA)引发的强直收缩可改善失神经肌肉的组织结构和代谢状态。由于没有神经末梢可传递刺激, 需使用大尺寸, 解剖型电极。这样可使整块肌肉均匀收缩。与以往的经验不同, 现在可对失神经达 15—20 年的肌肉进行电刺激治疗以改善其结构和功能。据估计对股四头肌而言, 需修复的肌纤维数量约为 2—4 百万条。由此重建过程往往需花费 3—4 年时间。尽管刺激参数和治疗方案相同, 但治疗后一年肌肉收缩力的恢复情况仍有较大差异。

5 小结

综上所述, 功能性电刺激为周围神经损伤显微修复后肢体功能重建提供了一个有效方式。但是功能性电刺激尚有如下问题未完全解决: ①电极材料与宿主组织间的机械生物相容性不够; 材料易随着机体软组织的活动而发生断裂, 不能保证与神经肌肉紧密连接且难以耐受组织液长期腐蚀, 易引发组织不良反应或机械损伤。②电刺激参数最佳搭配: 应进一步研究阐明功能性电刺激的最佳强度, 以及对神经恢复的早、中及晚期的作用效果。③其效果还需进一步的随机对照临床实验验证: 在电刺激治疗的不同阶段采取不同的方案以取得最佳的个性化疗效。相信随着上述问题的逐步解决, 功能性电刺激在临床应用范围还将不断扩大。

参考文献

- [1] Hinkle RT, Donnelly E, Cody DB, et al. Corticotropin releasing factor 2 receptor agonists reduce the Denervation-induced loss of rat skeletal muscle mass and force and increase non-atrophying skeletal muscle mass and force [J]. J Muscle Res Cell Motil, 2004,25(7):539—547.
- [2] Tang H, Cheung WM, Ip FC, et al. Identification and characterization of differentially expressed genes in denervated muscle[J]. Mol Cell Neurosci, 2000,16(2):127—140.
- [3] Carraro U, Rossini K, Mayr W, et al. Muscle fiber regeneration in human permanent lower motoneuron denervation: relevance to safety and effectiveness of FES-training, which induces muscle recovery in SCI subjects[J]. Artif Organs, 2005,29(3):187—191.
- [4] Schmalbruch H, Lewis DM. Dynamics of nuclei of muscle fibers and connective tissue cells in normal and denervated rat muscles[J]. Muscle Nerve, 2000,23(4):617—626.
- [5] Rodrigues Ade C, Geuna S, Rodrigues SP, et al. Satellite cells and myonuclei in neonatally denervated rat muscle [J]. Ital J Anat Embryol, 2002, 107(1):51—56.
- [6] Georg Gradl, Susanne Gaid, Philip Gierer. In vivo evidence for apoptosis, but not Inflammation in the hindlimb muscle of neuropathic rats[J]. Pain, 2004,112:121—130.
- [7] Dow DE, Cederna PS, Hassett CA, et al. Number of contractions to maintain mass and force of a denervated rat muscle[J]. Muscle Nerve, 2004,30(1):77—86.
- [8] Chang CW, Lien IN. Tardy effect of neurogenic muscular atrophy by magnetic stimulation [J]. Am J Phys Med Rehabil, 1994,73(4):275—279.
- [9] 徐建广, 屠永全, 顾玉东, 等. 电刺激对失神经支配骨骼肌萎缩的

影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2003,17(5):396—399.

- [10] Salmons S, Ashley Z, Sutherland H, et al. Functional electrical stimulation of denervated muscles: basic issues[J]. Artif Organs, 2005,29(3):199—202.
- [11] Dow DE, Dennis RG, Faulkner JA. Electrical stimulation attenuates denervation and age-related atrophy in extensor digitorum longus muscles of old rats[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005, 60(4):416—424.
- [12] Katada A, Nonaka S, Adachi M, et al. Functional electrical stimulation of laryngeal adductor muscle restores mobility of vocal fold and improves voice sounds in cats with unilateral laryngeal paralysis[J]. Neuro Sci Res, 2004, 50(2) : 153—159.
- [13] Williams HB. The value of continuous electrical muscle stimulation using a completely implantable system in the preservation of muscle function following motor nerve injury and repair: an experimental study [J]. Microsurgery, 1996,17 (11) :589—596.
- [14] Nicolaidis SC, Williams HB. Muscle preservation using a implantable electrical system after nerve injury and repair[J]. Microsurgery, 2001, 21(6): 241—247.
- [15] Williams HB. A clinical pilot study to assess functional return following continuous muscle stimulation after nerve injury and repair in the upper extremity using a completely implantable electrical system [J]. Microsurgery, 1996,17 (11): 597—605.
- [16] Demiryurek S, Babul A. Effects of vitamin E and electrical stimulation on the denervated ratgastrocnemius muscle malondialdehyde and glutathione levels [J]. Int J Neurosci, 2004,114(1):45—54.
- [17] Miki N, Ikata T, Takai H, et al. Effects of denervation on energy metabolism of rat hindlimb muscles: application of (31) P-MRS and (19)F-MRS[J]. J Orthop Sci, 1999,4(5):370—375.
- [18] 王敬博, 王志强, 罗永湘. 氨嗪素对失神经支配红白肌感觉神经营养活性的影响 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2005,19(2):145—148.
- [19] Dedkov EI, Borisov AB, Carlson BM. Dynamics of postdenervation atrophy of young and old skeletal muscles:differential responses of fiber types and muscle types[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2003,58(11):984—991.
- [20] Bobinac D, Malnar-Dragojevic D, Bajek S, et al. Muscle fiber type composition and morphometric properties of denervated rat extensor digitorum longus muscle[J]. Croat Med J, 2000,41 (3):294—297.
- [21] Modlin M, Forstner C, Hofer C, et al. Electrical stimulation of denervated muscles: first results of a clinical study[J]. Artif Organs, 2005,29(3):203—206.
- [22] Johnston TE, Smith BT, Betz RR. Strengthening of partially denervated knee extensors using percutaneous electric stimulation in a young man with spinal cord injury [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005,86(5):1037—1042.
- [23] Kern H, Salmons S, Mayr W, et al. Recovery of long-term denervated human muscles induced by electrical stimulation[J]. Muscle Nerve, 2005,31(1):98—101.
- [24] Kern H, Boncompagni S, Rossini K, et al. Long-term denervation in humans causes degeneration of both contractile and excitation-contraction coupling apparatus, which is reversible by functional electrical stimulation (FES): a role for myofiber regeneration [J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2004,63 (9):919—931.
- [25] Marqueste T, Hug F, Decherch IP, et al. Changes in neuromuscular function after training by functional electrical stimulation[J]. Muscle Nerve, 2003, 28 (2):181—188.
- [26] Kern H, Hofer C, Modlin M, et al. Denervated muscles in humans: limitations and problems of currently used functional electrical stimulation training protocols [J]. Artif Organs, 2002,26(3): 216—218.