

脉冲磁刺激治疗在疼痛领域中的应用进展

杨冯睿¹ 倪家骥¹

利用电和磁刺激缓解疼痛在临床上已经应用多年^[1]。特别是直接的电刺激如经皮电刺激等的临床应用已经非常广泛。相比而言,磁刺激在疼痛领域的应用相对较少,且主要局限在经颅磁刺激^[2]。磁场无痛的穿透深层次神经结构的能力相对容易获得,使其在治疗疼痛性疾病具有较大的潜力。特别是在最近几十年里,大量学者对经颅脉冲磁刺激及其作用的研究已作了大量报道,使其成为一个研究热点。其中也有大量文献报道了脉冲磁刺激能缓解多种疼痛。本文就脉冲磁刺激在疼痛领域中的应用做一简要综述。

1 脉冲磁刺激的基本原理

脉冲磁刺激(pulsed magnetic stimulation)技术首先由Kolin^[3]于1959年报道,他使用带磁的磁极片包裹青蛙的坐骨神经使其产生搏动,并在肌肉处可记录出收缩。后于1985年,Barker等^[4]报道通过磁刺激大脑皮质运动区、脊髓神经根或周围神经,在相应的肌肉上记录到复合肌肉动作电位。脉冲磁刺激的基本原理是以不同频率脉冲磁场连续作用于可兴奋组织,当可兴奋性组织处于瞬变磁场中,可产生垂直于磁场的感应电场和感应电流,当感应电流超过组织的兴奋阈值时,引起细胞膜局部去极化,使组织兴奋发生一系列的改变,从而产生相应的生物学效应。脉冲磁刺激治疗的基本参数包括:①刺激频率:分为高频(刺激频率>1Hz)和低频(刺激频率<1Hz)^[5-6]。不同的刺激频率可以促进或抑制皮质的兴奋性。目前的研究表明1Hz的频率多为抑制性刺激,>5Hz的频率多为兴奋性刺激^[7]。②刺激强度:刺激时的磁场强度一般以磁刺激器最大输出强度的百分比表示。有报道以刺激强度与静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)或易化运动阈值(active motor threshold, AMT)的比值来表示。运动阈值是指能在靶肌诱发出运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)所需的最小刺激强度,根据测定时肌肉的状态分为肌肉静息时和轻微收缩时(即易化时)的运动阈值,即RMT和AMT。RMT是指目标肌肉在完全放松情况下,连续10次经颅磁刺激中有5次能产生>200V运动诱发电位的最小磁刺激强度^[8]。③刺激脉冲量:刺激器一次连续发放的脉冲量。

④刺激间隔时间:磁刺激应用中根据需要设定刺激器发放一组刺激,在间隔一定的时间之后发放相同的另一组刺激。

2 脉冲磁刺激在疼痛领域的应用

2.1 经颅磁刺激

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)初期在临床上主要是用来治疗抑郁及其他精神或神经疾病,包括精神分裂症、帕金森病、癫痫、耳鸣等^[9]。自Migita等^[10]1995年首次报道利用TMS刺激初级运动皮质(M1区)治疗中枢性疼痛患者有效后,开始出现大量文献报道重复性经颅磁刺激(rTMS)能缓解多种慢性疼痛。

2.1.1 实验性疼痛:Brighina等^[11]研究发现,使用5Hz频率的rTMS分别刺激左、右背外侧前额叶皮质治疗辣椒素诱发的疼痛,左侧组在辣椒素使用后10、20min后的疼痛评分明显缓解,而右侧组则无效。

2.1.2 患肢痛:Di Rollo等^[12]报道了1例使用1Hz频率的重复经颅磁刺激(repetitive transcranial stimulation, rTMS)对非患侧运动皮质刺激治疗幻肢疼痛,治疗后幻肢痛的相关临床症状明显改善。

2.1.3 神经病理性疼痛:Sampson等^[13]报道了使用rTMS刺激右背外侧前额叶皮质辅助治疗顽固性神经病理性疼痛,9例患者在接受1Hz,15个序列治疗3周后,有3例患者取得了50%以上的疼痛缓解,还有1例患者在随访后的第3月取得了50%以上的疼痛缓解。Lefaucheur等^[14]的研究显示,脑卒中后疼痛和三叉神经痛患者接受单次10Hz,5s,20个序列,80%的运动阈值强度的rTMS治疗,在治疗后第1—8天患者疼痛显著减轻。Leo等^[15]的一篇荟萃分析报道,20例由脑卒中、脊髓损害、三叉神经损伤及外周神经损伤等导致的顽固性去传入性疼痛,接受5Hz,10s,10个序列,90%运动阈值强度的rTMS后,50%患者疼痛明显缓解。Pleger等^[16]对10例复合性区域疼痛综合征(complex regional pain syndrome, CRPS)患者M1区进行10Hz,1.2s,10个序列,110%运动阈值强度的rTMS治疗后,7例在刺激结束后30s疼痛开始减轻,在15min时最明显,而假刺激组则无此效应。Ohn等^[17]最近报道了使用

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.07.027

1 首都医科大学宣武医院疼痛诊疗中心,北京,100053

作者简介:杨冯睿,男,博士研究生;收稿日期:2011-10-26

10Hz、1000个脉冲的rTMS连续5天治疗脑卒中后中枢性疼痛患者,治疗后患者疼痛评分显著降低。

2.1.4 内脏痛:Fregni等^[18]于2005年报道了慢性胰腺炎导致顽固性疼痛患者双侧大脑第二躯体感觉皮质(S II)分别接受1和20Hz、90%RMT强度、共1600个脉冲的rTMS,发现1Hz的rTMS刺激右侧S II区可以使疼痛缓解62%。其于2011年^[19]又报道了一项评估低频、重复经颅磁刺激治疗慢性胰腺炎和严重内脏痛患者的安慰剂对照研究,其使用1Hz、70% RMT强度共1600个脉冲的rTMS刺激右第二躯体感觉皮质(S II),治疗组在治疗后出现明显的疼痛缓解且持续3周,研究还发现镇痛作用与兴奋性氨基酸递质的升高相关,如谷氨酸和乙酰天冬氨酸等。

2.1.5 纤维肌痛综合征:Passard等^[20]报道了15例纤维肌痛患者左侧M1区接受10Hz、8s、25个序列、80% MT强度的rTMS,共治疗10次,在第5—14天患者疼痛明显减轻。Mhalla等^[21]则报道了一项rTMS治疗纤维肌痛患者的随机安慰剂对照试验,其将40例患者随机分为实验组和安慰剂组,实验组患者左侧M1区接受10Hz、10s、15个序列、间隔时间50s、80% MT强度的rTMS,共治疗14个疗程,包括5个1天1次的常规诱导期,1周后进行间隔期为1周的3个疗程的维持期,然后再接受间隔期为1周的3个疗程,1月后接受最后间隔期为1月3个疗程。结果显示实验组患者疼痛评分从第5天到第25周明显降低。Short等^[22]则报道了将参数为10Hz、4000脉冲、10个序列的rTMS治疗纤维肌痛综合征连续两周后,发现治疗组疼痛缓解了29%,而安慰剂组仅为4%,且未发现相关副作用。

通过对磁刺激治疗疼痛的相关文献复习,Leo等^[15]在一篇荟萃分析中指出:在采用rTMS治疗慢性疼痛时,需要考虑多种因素如线圈类型、定位、刺激部位及治疗参数。8字形线圈比环形线圈能更有效缓解疼痛程度,甚至有研究表明环形线圈无效;主要刺激部位除M1区,其他部位包括左侧前额和后顶叶皮质、初级躯体感觉皮质也能缓解疼痛。

综上所述,rTMS在疼痛领域中应用已经非常广泛了,特别是对一些常规治疗手段效果不佳的顽固性疼痛,也能取得意想不到成效。且该技术具有无痛、无创、操作简便及安全可靠等优点及功能方面的独特性,故可以推测随着研究的进一步深入,rTMS将来有可能取代脊髓电刺激、皮质电刺激等有创性疼痛治疗手段,成为疼痛治疗不可或缺的一项法宝。

2.2 其他部位脉冲磁刺激

早在1989年,Chokroverty等^[23]就报道将外周磁刺激用于周围神经根病的辅助诊断。从而开辟了外周磁刺激在疼痛领域的应用。

1998年Pujol等^[24]报道使用外周磁刺激治疗局部肌肉骨骼疼痛,他将30例局部肌肉骨骼疼痛患者随机分为磁刺激

组和安慰剂组,磁刺激组给予疼痛区域40min的连续磁刺激,治疗后磁刺激组疼痛缓解率为59%,而安慰剂组仅为14%。

郭凤劲等^[25]应用脉冲磁刺激作用于脊髓损伤大鼠损伤区脊髓组织,实验组分别于术后即刻、1、2、4和24h分别予0.5Hz、70%输出强度的磁刺激,发现应用磁刺激可减少脊髓损伤后的离子失衡,从而对继发性脊髓损伤具有保护作用。

Sato等^[26]报道使用0.5Hz、30—50脉冲、75% MT强度的磁刺激刺激骶骨区域(S2—S3间隙)来治疗会阴痛和坐骨神经痛患者,5例患者治疗后即刻疼痛强度和自发痛次数明显降低,疼痛缓解时间分别持续了30min到56d,且未发现任何相关并发症。

Smania等^[27]报道了使用外周磁刺激成功治疗肌筋膜疼痛综合征,其将53例扳机点位于上斜方肌的肌筋膜疼痛综合征患者随机分为3组,第一组17例给予磁刺激扳机点,第二组18例给予经皮电刺激扳机点,第三组18例为安慰剂组。治疗后发现外周磁刺激组中远期效果明显优于经皮电刺激组和安慰剂组。

Lo等^[28]报道将20例腰椎退变性疼痛患者随机分为治疗组跟安慰剂组,治疗组接受10Hz、5脉冲的200个序列,每序列间隔5s,45%—55% MT强度的脊髓磁刺激后即刻和治疗后第4天取得了显著的疼痛缓解。安慰剂组在各时间点却无显著的疼痛缓解。脊髓磁刺激组在治疗后即刻和治疗后第4天的平均疼痛缓解率为62.3%和17.4%。而安慰剂组仅为6.1%和4.5%。

综上所述,外周脉冲磁刺激在疼痛领域的应用已经囊括了局部肌肉骨骼疼痛、会阴痛和坐骨神经痛、肌筋膜疼痛综合征、腰椎退变性疼痛、脊髓损伤等,并可用于神经根病的辅助诊断。相信随着研究的进一步深入,外周磁刺激在疼痛治疗中的应用将会越来越广,从而为患者缓解疼痛提供一种新的绿色无创治疗手段。

3 脉冲磁刺激治疗疼痛的机制

目前大多学者认为脉冲磁刺激治疗疼痛的基本机制类似于电刺激,即通过磁转化为电,从而干扰疼痛信号的传导。但其具体机制目前尚未明确。通过综合有关文献,脉冲磁刺激可能通过下列机制产生镇痛效果。

3.1 改变神经组织的兴奋性

Maertens等^[29]报道不同频率的rTMS对大脑皮质兴奋性的影响不同,高频rTMS使大脑皮质的兴奋性增加,低频rTMS使大脑皮质兴奋性降低;Johnson等^[30]用20Hz的单次rTMS,共500个脉冲刺激慢性疼痛患者M1/S1区,明显降低冷感觉阈值和疼痛阈值,增高热痛阈值。因此rTMS可能通过影响疼痛传递通路、改变大脑皮质的兴奋性而减轻疼痛^[31]。

表1 脉冲磁刺激疼痛治疗的相关研究总结

研究类型	磁刺激参数						例数	结果(%)	
	线圈	频率	序列	时间	脉冲	位置		实验组	对照组
Lo(腰椎源性痛)	8字	10Hz	200	5s	5	骶尾区	20	62.3	17.4
Fregni(内脏痛)	8字	1Hz	10	-	1600	S II	20	27.2	1.1
Short(纤维肌痛)	8字	10Hz	200	-	4000	前额叶皮质	20	29	4
Mhalla(纤维肌痛)	8字	10Hz	14	50s	1500	运动皮质	40	-	-
Hirayama(慢性痛)	8字	5Hz	10	10s	500	运动皮质	20	0	10
Johnson(慢性痛)	8字	20Hz	20	1.25s	500	运动皮质	17	3	9
Lefaucheur(神经病理痛) 病例报道	8字	10Hz	20	10s	2000	运动皮质	36	0	24
Di(患肢痛)	8字	1Hz	-	-	-	运动皮质	1	疼痛明显缓解	
Ohn(卒中后痛)	8字	10Hz	-	-	1000	运动皮质	22	疼痛明显缓解	
Sampson(神经病理痛)	8字	1Hz	-	-	1600	前额叶皮质	9	3例明显缓解	

3.2 改善局部血流和代谢

Tamura等^[32]报道在皮内辣椒素注射诱导健康受试者产生疼痛后1min对其M1区进行rTMS,治疗前后经单光子计算机断层摄影技术(SPECT)对比,刺激同侧的内侧前额皮质的血流量减少、前扣带皮质增加及对侧运动前区的脑血流明显增加,且疼痛减轻程度和内侧前额皮质的脑血流减少呈正相关,由此推测rTMS引起的镇痛作用与大脑内血流改变有关。

3.3 调节神经递质和基因表达

rTMS可通过影响体内多种与疼痛相关的神经化学物质而减轻疼痛。Lefaucheur等^[33]对22例神经病理性疼痛患者M1区进行高频rTMS治疗,并与健康受试者进行对比,发现rTMS可以使疼痛减轻,皮质抑制增强,且疼痛减轻的程度与皮质内抑制呈正相关。推测rTMS通过改变皮质内抑制性神经递质和兴奋性谷氨酸能神经递质的平衡达到镇痛效应。

3.4 神经系统可塑性改变

Pridmore等^[34]研究显示,M1区连续接受rTMS后,第1天兴奋性降低并持续30min,第2天持续2h,说明脑内产生了累积性的可塑性改变,且对远处功能相关区的兴奋性也有影响;Siebner等^[35]提出磁刺激缓解慢性疼痛的主要机制为神经系统的可塑性改变,而神经兴奋性长期改变与突触效应的长期改变相关,特别是与长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)有关。

3.5 其他

Leo等^[15]在一篇荟萃分析中指出潜在镇痛机制可能还包括对下行传导路的抑制、内啡肽系统的影响、情感边缘系统(包括扣带回、眶前回、其他情绪调节结构)的影响等。

3.6 安全性

任何一种治疗必须具备安全性和疗效才能在临床上得到认可和推广。而脉冲磁刺激应用于临床已数十载,且对其的研究和应用也越来越广,故其安全性必然已得到多方面的认可。查阅近期脉冲磁刺激在临床疼痛治疗方面的文献均未发现有明显的并发症报道。许惊飞等^[35]指出磁刺激在治疗中可能出现的不良反应主要有:①癫痫:高频rTMS能诱发

癫痫,特别是有家族史的患者。②听觉:主要是设备的工作噪音可能会对患者的听力产生轻微的影响。③局部不适:rTMS可引起局部不适、头痛、电极处头皮灼伤等。此外还建议孕妇及体内有金属植入物患者禁用磁刺激诊疗。

4 小结

脉冲磁刺激作为一种安全、无创的新型疼痛治疗方法,在疼痛治疗领域中有着广泛地应用前景,但目前仍存在一些需要进一步研究和解决的问题:①参数:虽然有报道磁刺激治疗多种疼痛有一定疗效,但各研究者所用的仪器、线圈类型、刺激参数、治疗时间、评估指标都不一样,需要进一步的综合性、大规模、多中心的研究来得到一个最佳的刺激方案,使得这种刺激方案能让患者得到最大的疗效^[36]。②定位:疼痛治疗过程中刺激的最佳部位?部位确定后又将如何使线圈定位于局限的解剖部位等?③假线圈:假线圈的使用与否关系到实验的严谨性,设计符合标准的假线圈,达到安慰对照的作用,也是临床研究需要解决的一个问题^[37]。期待随着研究的进一步深入,以上问题都能迎刃而解,从而使疼痛治疗发生革命性突破,即仅通过无创的脉冲磁刺激治疗就能安全有效的缓解临床上非常棘手的顽固性疼痛,使疼痛治疗实现无创、安全及有效。

参考文献

- [1] Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain[J]. Eur J Neurol, 2007, 14(9): 952-970.
- [2] Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(4): 612-616.
- [3] Kolin A, Brill NQ, Broberg PJ. Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field[J]. Proc Soc Exp Bio Med, 1959, 102: 251-253.
- [4] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(8437): 1106-1107.

- [5] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. *Neuron*, 2007,55(2): 187—199.
- [6] Pascual-Leone A, Tormos-Munoz JM. Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks[J]. *Rev Neurol*, 2008, 46 Suppl 1: S3—10.
- [7] Machado S, Bittencourt J, Minc D, et al. Therapeutic applications of repetitive transcranial magnetic stimulation in clinical neurorehabilitation[J]. *Functional neurology*, 2008,23(3): 113—122.
- [8] Huang YZ, Rothwell JC. The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2004,115(5): 1069—1075.
- [9] Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology[J]. *Lancet neurology*, 2003, 2(3): 145—156.
- [10] Migita K, Uozumi T, Arita K, et al. Transcranial magnetic coil stimulation of motor cortex in patients with central pain[J]. *Neurosurgery*, 1995,36(5): 1037—1039; discussion 1039—1040.
- [11] Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, et al. Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex[J]. *The journal of headache and pain*, 2011, 12(2): 185—191.
- [12] Di Rollo A, Pallanti S. Phantom limb pain: low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in unaffected hemisphere[J]. *Case reports in medicine*, 2011,2011: 130751.
- [13] Sampson SM, Kung S, McAlpine DE, et al. The use of slow-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory neuropathic pain[J]. *The journal of ECT*, 2011,27(1): 33—37.
- [14] Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex[J]. *Neurophysiol clin*, 2001, 31(4): 247—252.
- [15] Leo RJ, Latif T. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review[J]. *J Pain*, 2007,8(6): 453—459.
- [16] Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type II[J]. *Neuroscience letters*, 2004,356(2): 87—90.
- [17] Ohn SH, Chang WH, Park CH, et al. Neural Correlates of the Antinociceptive Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Central Pain After Stroke[J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2011.
- [18] Fregni F, DaSilva D, Potvin K, et al. Treatment of chronic visceral pain with brain stimulation[J]. *Annals of neurology*, 2005,58(6): 971—972.
- [19] Fregni F, Potvin K, DaSilva, et al. Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain[J]. *European journal of pain*, 2011, 15(1): 53—60.
- [20] Passard A, Attal N, Benadhira R, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia[J]. *Brain: a journal of neurology*, 2007, 130(Pt 10): 2661—2670.
- [21] Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia[J]. *Pain*, 2011, 152(7): 1478—1485.
- [22] Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study[J]. *Pain*, 2011, 152(11): 2477—2484.
- [23] Chokroverty S, Sachdeo R, Dilullo J, et al. Magnetic stimulation in the diagnosis of lumbosacral radiculopathy[J]. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 1989, 52(6): 767—772.
- [24] Pujol J, Pascual-Leone A, Dolz C, et al. The effect of repetitive magnetic stimulation on localized musculoskeletal pain[J]. *Neuroreport*, 1998, 9(8): 1745—1748.
- [25] 郭风劲. 磁刺激对脊髓神经组织损伤的早期保护作用[J]. *中国康复*, 2001,16(1): 4—6.
- [26] Sato T, Nagai H. Sacral magnetic stimulation for pain relief from pudendal neuralgia and sciatica[J]. *Diseases of the colon and rectum*, 2002, 45(2): 280—282.
- [27] Smania N, Corato E, Fiaschi A, et al. Repetitive magnetic stimulation: a novel therapeutic approach for myofascial pain syndrome[J]. *Journal of neurology*, 2005,252(3): 307—314.
- [28] Lo YL, Fook-Chong S, Huerto AP, et al. A randomized, placebo-controlled trial of repetitive spinal magnetic stimulation in lumbosacral spondylotic pain[J]. *Pain medicine*, 2011, 12(7): 1041—1045.
- [29] Maertens de Noordhout A. General principles for clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Neurophysiologie Clinique—Clinical Neurophysiology*, 2006,36(3): 97—103.
- [30] Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain[J]. *Pain*, 2006,123(1—2): 187—192.
- [31] Shiiba SJ, Yamamoto S, Sasaki H, et al. Cutaneous Magnetic Stimulation Reduces Rat Chronic Pain via Activation of the Supra-Spinal Descending Pathway[J]. *Cellular and molecular neurobiology*, 2011.
- [32] Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, et al. Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin[J]. *Pain*, 2004, 107(1—2): 107—115.
- [33] Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain[J]. *Neurology*, 2006, 67(9): 1568—1574.
- [34] Pridmore S, Oberoi G, Marcolin M, et al. Transcranial magnetic stimulation and chronic pain: current status[J]. *Australian psychiatry*, 2005, 13(3): 258—265.
- [35] 许惊飞, 郭铁成. 重复经颅磁刺激在慢性疼痛治疗中的应用[J]. *中国康复*, 2010,25(2): 147—149.
- [36] O'Connell NE, Wand BM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic pain: Time to evolve from exploration to confirmation?[J]. *Pain*, 2011, 152(11): 2451—2452.
- [37] Andre-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief[J]. *Pain*, 2011, 152(6): 1233—1237.