

# 脑梗死后遗症上肢瘫痪运动区硬膜外电刺激疗法的研究现状和进展

钱盛伟<sup>1</sup> 王苏平<sup>2</sup>

随着社会老龄化,生活习惯病增加等因素,脑梗死的发病率不断增加。特别是慢性期后遗症的影响已成为一个社会问题。我们已知脑梗死后6个月,有65%的患者患侧手影响日常生活,即便通过功能训练上肢瘫痪如果超过11周也很难改善<sup>[1]</sup>。脑卒中后的功能预后判定3个月决定功能恢复的80%、6个月为95%、12月几乎达到100%<sup>[2]</sup>。对脑梗死后偏瘫的治疗半年以内主要以康复训练为中心,之后的治疗目前尚缺乏有效的治疗手段。近年来伴随着脑科学研究的进步,神经可塑性促进神经功能恢复的作用引起学者广泛关注。其中倍受关注的是美国进行的脑梗死后运动障碍大脑皮质区硬膜外电刺激疗法有改善和恢复运动功能的作用,并进行了大规模的临床试验<sup>[3-4]</sup>。本文就脑梗死慢性期运动障碍,特别是上肢瘫痪运动区硬膜外电刺激疗法的研究现状和进展介绍给读者。

## 1 背景

所谓运动区大脑皮质电刺激疗法(motor cortex stimulation, MCS)是1980年被应用于治疗中枢性疼痛的研究,1990年在日本被用于治疗顽固性头痛并取得良好的效果<sup>[5]</sup>。在MCS治疗过程中发现脑卒中合并偏瘫的患者治疗后运动功能有一定的改善。Katayama等<sup>[6-7]</sup>报告31例额叶硬膜外电刺激治疗疼痛的患者中,有6例自觉偏瘫获得改善。当时对运动功能并未进行客观的评价。Brown等<sup>[8]</sup>的研究结果显示偏瘫的改善率更高,因存在病例的个体差异和评价方法的差异而未能进行单纯的比较。但是Brown等指出如果应用功能MRI(fMRI)确定皮质的功能区,正确设置电极和刺激有可能进一步提高有效性。这些报告对脑卒中慢性期治疗几乎无效的运动障碍来说具有深远意义。

这些临床现象引起美国神经内科和神经外科医师的关注,相关研究不断增加,对缺乏有效治疗方法的脑卒中慢性期运动障碍的治疗提供一定的科学依据。对MCS的效果,脑科学领域的基础研究证实对动物脑梗死模型通过MCS可改善运动功能<sup>[9]</sup>。美国于2003年开始对人类进行临床研究,并进行了I期(2003年)和II期(2004年)临床试验,确认其安

全有效。美国神经外科学会(AANS,2006年)报告32例取得良好的治疗成绩,通过FDA认证后于2004年9月—2007年12月在全美21个设施151例进行了第III期临床试验<sup>[3-5]</sup>。2009年第III期临床试验结果显示只能轻度改善运动功能,没有显著的差异<sup>[8-9]</sup>。对此结果,2009年Stroke<sup>[8]</sup>认为全美临床试验的对象中还包含了脑梗死发作30年以上的病例,希望对皮质电刺激的对象及适应证进行充分的探讨,对刺激条件和时间进行重新调整。因为现阶段的动物实验等已经提供了丰富的基础研究的科学证据,所以说对此还是充满希望的。

## 2 脑可塑性和脑梗死及MCS的关系

我们期待再生医疗在不远的将来被应用于脑卒中后遗症的治疗。目前认为脑可塑性与神经功能恢复关系密切<sup>[2]</sup>。所谓脑可塑性是指通过神经突触传递和联接变化形成新的神经回路,经过长期的训练和生活习惯使生理方面提高突触传递速度和扩大相关皮质区的范围。反之长期的抑制(废用)时则严重影响突触的传递功能。脑损伤后在损伤部位的周围或远隔部位的大脑皮质突触可发生变化,有时还可出现代偿功能的脑可塑性改变。脑缺血后在梗死灶周围及远隔部位的大脑皮质,经过数周或数月的时间各种功能及结构可发生再构成,特别是认为运动区皮质的再构成及运动功能恢复与脑可塑性变化关系密切<sup>[4-5]</sup>。

Nudo等<sup>[10,2]</sup>在猴手的运动区制作梗死模型,通过微小电极分析功能区的变化,发现脑梗死后猴手出现瘫痪的同时手的运动区也缩小。5天以内经过运动训练手的运动区可发生再构成,运动功能也有改善。这些都提示并支持早期康复训练临床效果的科学依据。此外,有报告强迫性运动疗法(CI疗法)<sup>[11]</sup>和机器人辅助训练<sup>[12]</sup>等可改善慢性期运动功能障碍也与皮质再构成有关,提示脑可塑性可促进慢性期运动功能恢复<sup>[5,11-12]</sup>。

虽然MCS应用于脑损伤后功能康复治疗是一种新的尝试,但是微小电极刺激对神经细胞和神经突触影响的研究已有很多。1973年Bliss等<sup>[13]</sup>对兔的海马进行电刺激发现可增强突触兴奋性和释放神经递质等作用。对白鼠运动区皮质

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2012.09.024

1 大连大学附属中山医院神经外科,大连,116001; 2 大连市中心医院神经内科

作者简介:钱盛伟,男,副主任医师;收稿日期:2011-11-07

电刺激可引起运动区皮质的改变,被认为是电刺激的直接效果,因皮质区的变化而影响运动功能<sup>[2,5,13]</sup>。Adkins-Muir等<sup>[14]</sup>对白鼠脑梗死模型在10—14天开始进行皮质电刺激可有效改善运动功能,病理组织学可见梗死周围的大脑皮质第5层神经细胞突起增多。Klerm等<sup>[5]</sup>电刺激加训练,在运动功能恢复的同时可见前肢的运动诱发区扩大。Plantz等<sup>[15]</sup>在猴手运动区制作梗死模型,如不进行训练让其自然恢复,3个月后可见手瘫痪固定、运动区明显缩小;之后电刺激运动皮质区同时进行训练,全例在运动功能改善的同时手的运动区明显扩大。因灵长类手的功能与人类近似,这个结果意义重大。

安原等<sup>[16]</sup>对闭塞大脑中动脉的白鼠模型进行硬膜外大脑皮质电刺激,急性期治疗后脑梗死体积缩小了25%,其作用机制考虑为促进神经营养因子的分泌具有抗细胞凋亡的作用,而且还可促进新生血管和抑制小胶质细胞增生。电刺激还能增加血管内皮生长因子等神经营养因子。慢性期治疗后可见行动学的改善,梗死后脑萎缩的程度约减轻了30%。治疗组脑室下带的神经前驱细胞未见明显增加,新生神经元在缺血半暗带增加了1.8倍,其治疗效果主要是由于新生神经细胞强烈诱导组织置换。电刺激的作用机制尚不完全清楚,认为来自脑和胶质细胞的神经营养因子和血管内皮生长因子的增多是重要机制之一。

对人类的临床研究尚缺乏有效的科学证据。但是,青岛等<sup>[17]</sup>对25例脑卒中慢性期运动障碍进行MCS治疗中发现了2例有趣的现象,在治疗时立刻出现改善的效果。这2例在手术后第2天,当开始电刺激时瘫痪侧的举肩运动有改善,停止电刺激时又恢复到原来的水平,7—10天后无论开始还是关闭电刺激都无明显差别。提示可能是因为MCS直接产生的短暂的即时效果影响突触传递<sup>[18]</sup>,微电极对神经细胞和神经突触的影响已被很多研究证明<sup>[18-19]</sup>。这些基础研究提示即使在慢性期也能明显改善运动功能,同时组织学可见大脑皮质神经细胞树状突起增加,生理学可见运动区域扩大。这些现象均被确认为脑可塑性的增强效果。在此基础上针对脑梗死慢性期运动障碍的治疗,进行的MCS并用康复训练的临床试验,其结果与动物实验的效果一致。这里需要强调不仅仅是MCS的作用,康复训练同样重要。在神经生理学方面,人类在获取运动功能时必须学习这些最基本的运动经验。即使MCS能够促进大脑皮质的可塑性改变,但为了获得运动功能进行康复训练是不可缺少的<sup>[2,5,20]</sup>。

### 3 MCS的对象、方法和结果

#### 3.1 对象

美国神经学会(ANA,2005年)和美国神经外科学会(AANS,2006年)的临床研究的初期报告显示效果良好。以美国Ⅲ期试验(2004年—2007年)为基准进行选择<sup>[2-5]</sup>。

对象条件:年龄 $\geq 21$ 岁;发病4个月以上;CT或MRI可见皮质或皮质下脑梗死;上肢运动功能评分法(Fugl-Meyer score, FMA)20—50分;手关节活动度 $5^\circ$ 以上。

除外条件:出血性脑卒中;既往有以下脑卒中发作(运动障碍恢复不完全或重度感觉障碍或重症一侧空间失认症);既往有脊髓损伤;伴有昏迷和记忆障碍的头外伤或硬膜下、硬膜外血肿;既往有癫痫或口服癫痫药物;其他严重的中枢疾患;电刺激装置手术禁忌证。此外,有一项以上没有记载,即fMRI不能确定手的功能区时应除外<sup>[5]</sup>。

#### 3.2 方法

术前fMRI确定手功能区:检查时首先手静止活动10s,之后再活动10s,反复6次。采用超高速摄影法(EPI)摄像,为了更好地确定和再现运动区的位置至少要做3次fMRI<sup>[20]</sup>。

手术方法:与MCS治疗疼痛的手术方法相同,为了电刺激在额叶运动区硬膜外设置电极和刺激装置。不同点在于全麻后,应用手术导航系统根据术前fMRI确定的手运动区硬膜外正确安装电极。一般以运动区为中心做直径4cm的骨窗,在手运动区上方的硬膜外缝合固定电极(M3587, Medtronic Co.),将导线经由耳廓后皮下引导至锁骨下,连接脉冲发生器(Model 7425, Medtronic Co.),脉冲器设置在前胸壁皮下(如心脏起搏器)<sup>[2-5,7,20]</sup>。

MCS设置和操作:通过遥控开关设置刺激条件,大多采用频率50Hz,振幅250 $\mu$ s,间隔20ms,刺激强度约为可诱发上肢(手)运动电压(电流)的50%(电压3—9V)。在上述条件下通常没有疼痛和感觉异常。电刺激一般在术后第3天或1周开始,电刺激同时由康复师指导康复训练1h<sup>[7,20]</sup>。康复内容包括:①关节活动训练;②肌力增强训练;③功能操作疗法。此外,还有日常生活训练,利用手装置作业训练等。电刺激+康复5次/周、4次/日(4h)、20h/周、住院1个月(4周)<sup>[5,20]</sup>。美国I、II期试验电刺激+康复90min/次、2次/日,I期为3周,II期为6周<sup>[3-5]</sup>。之后手术除去电刺激装置。

#### 3.3 运动功能评价和结果分析

脑卒中后运动功能的评价方法有很多,I、II期试验是采用被欧美及世界广泛使用的Fugl-Meyer法评价上肢功能,包括肩、肘、腕、手关节、手指运动功能、平衡和反射等共33项,满分为66分<sup>[20]</sup>。

Brown<sup>[3]</sup>等I期试验共8例,脑梗死发病平均28个月,治疗组(MCS+康复)4例,对照组(仅做康复)4例。治疗组上肢FMA平均提高10分,改善度有显著性意义。Levy等<sup>[4]</sup>II期试验报告24例,脑梗死发病平均33个月,治疗组和对照组各12例,4周后上肢治疗组FMA平均改善5.5分,获得良好的效果。并发症I期有2例手术创口感染,II期1例术后早期出现癫痫发作,但在以后的治疗中未见再次发作。I、II期试验无严重并发症,故确认其安全性。CI疗法被认为可改善脑

卒中慢性期运动障碍,Levy将Ⅱ期结果与过去报告的CI疗法结果进行了比较,上肢FMA改善度MCS法比CI疗法提高2倍。

小仓<sup>[5,20]</sup>等报告12例MCS+康复的患者,平均年龄62.9岁,脑梗死发病平均27个月。术前上肢FMA平均36.4分,术后1个月43.4分,平均改善9分( $P < 0.05$ ),2个月后45—46分( $P < 0.01$ )。术后3个月6例上肢FMA改善在10分以上,3例不足5分。握力术前平均3.5kg,术后3个月平均9.0kg,平均提高5.75kg( $P < 0.05$ )。简易上肢功能检查(simple test for evaluating hand function, STEF)是桌面上肢运动评定法<sup>[20-21]</sup>(移动物品)共10项,治疗前平均8.25分,3个月后平均12.5分,平均改善3.25分( $P < 0.05$ )。ADL能力评定(包括吃饭、洗手、洗澡、如厕等共33项),治疗前76%不能,24%可以,治疗1个月后44%不能,56%可以,平均改善32%。无感染等重症并发症,仅1例术后第1天癫痫发作,以后无再发作,并未影响治疗计划。

#### 4 展望

MCS疗法可以促进脑的可塑性改变,为脑科学领域的研究提供了科学依据和理论支持。通过脑科学的基础研究和临床试验报告获得的良好结果,对尚缺乏有效治疗方法的脑梗死慢性期运动障碍来说,有可能提供一种新的治疗手段。

此外,很多生理学研究认为除MCS以外,经颅电刺激(t-DCS)和经颅磁刺激(TMS)对大脑也有一定的影响<sup>[22,23]</sup>,同样可以提高细胞的兴奋性使大脑皮质发生再构成,而且具有低侵袭和不用手术的特点,相关的临床研究正在进行中<sup>[24]</sup>。Harvey等认为MCS比t-DCS和TMS有以下优点:fMRI和手术导航系统使电极设置更精准刺激更可靠;刺激条件参数设计精密并且可以随时调整;因手术固定电极,在高水平的康复训练中不受环境、体位和功能状态的影响<sup>[2,18,22]</sup>。

MCS疗法现阶段还存在很多问题,今后还需要不断的探讨和修正<sup>[5,20]</sup>。比如电刺激的条件,目前的设置尚缺乏更详细的比较和验证;治疗开始的时间和疗程时间,如从急性期或亚急性期开始治疗是否更加有效,治疗时间是否越长越好;有效病例的选择和预测功能恢复程度等。在治疗前虽然存在瘫痪程度一致,但由于深部锥体束损伤程度等对功能恢复的影响可能存在很大差异。fMRI具有很重要的参考意义,还要对神经纤维进行解剖学分析,TMS或t-DCS等生理学检查对术前评价也许有一定的价值<sup>[5]</sup>。MCS疗法目前不只限于对上肢运动障碍的治疗,对下肢可产生同样的疗效,现阶段已被用于失语症治疗的研究<sup>[23,5,24]</sup>,期待这一新的治疗领域取得更大发展。

临床科学与自然科学一样,认真观察是非常重要的。在基础研究中发现电刺激可以改小白鼠运动区皮质范围<sup>[25]</sup>,

临床上应用电刺激治疗疼痛时无意间发现脑梗死患者运动功能改善的现象,并以此为契机进行了大规模临床试验。在这里应该强调,对一名医疗工作者来说,无论是在基础研究还是临床工作中,发现任何细微的变化都要不懈努力,研究和探索其中的奥秘并进行科学的解释。

#### 参考文献

- [1] Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke[J]. N Engl J Med, 2005, 352(16):1677—1684.
- [2] 小倉浩一郎,小池知治,杉山壯,ら. 脳梗塞後慢性期の 上肢マヒ に対する大脳皮質電気刺激療法:5症例の臨床的検討[J]. 脳卒中, 2008,30(5):689—696.
- [3] Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, et al. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study[J]. Neurosurgery, 2006, 58(3): 464—473.
- [4] Levy R, Ruland S, Weinand M, et al. Cortical stimulation for the rehabilitation of patients with hemiparetic stroke: a multicenter feasibility study of safety and efficacy[J]. J Neurosurg, 2008, 108(4):707—714.
- [5] 小倉浩一郎. Motor Cortex Stimulation は脳梗塞後遺症への脳外科治療になりうるか? その背景,動向と展望[J]. 脳外,2008, 36(8):667—675.
- [6] Katayama Y, Fukaya C, Yamamoto T. Poststroke pain control by chronic motor cortex stimulation: neurological characteristics predicting a favorable response[J]. J Neurosurg, 1998, 89 (4):585—591.
- [7] 小倉浩一郎,圓若幹夫,青島千洋,ら. 大脳皮質電気刺激療法の 脳梗塞後上肢麻痺改善効果:1例報告[J]. 脳神経外科ジャーナル,2007,16(9):717—722.
- [8] Harvey RL, Winstein CJ. Design for the everest randomized trial of cortical stimulation and rehabilitation for arm function following stroke[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2009, 23(1): 32—44.
- [9] Plow EB, Carey JR, Nudo RJ, et al. Invasive cortical stimulation to promote recovery of function after stroke: a critical appraisal[J]. Stroke, 2009, 40(5):1926—1931.
- [10] Nudo RJ. Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am, 2003, 14(1 Suppl):S57—76.
- [11] Grotta JC, Noser EA, Ro T, et al. Constraint-induced movement therapy[J]. Stroke, 2004, 35(11 Suppl 1):2699—2701.
- [12] Lo AC, Guarino PD, Richards LG, et al. Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke[J]. N Engl J Med, 2010, 362(19):1772—1783.
- [13] Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit

- following stimulation of the perforant path[J]. J Physiol, 1973, 232(2):331—356.
- [14] Adkins-Muir DL, Jones TA. Cortical electrical stimulation combined with rehabilitative training: enhanced functional recovery and dendritic plasticity following focal cortical ischemia in rats[J]. Neurol Res, 2003, 25(8):780—788.
- [15] Plautz EJ, Barbay S, Frost SB, et al. Post-infarct cortical plasticity and behavioral recovery using concurrent cortical stimulation and rehabilitative training: a feasibility study in primates[J]. Neurol Res, 2003, 25(8):801—810.
- [16] 安原隆雄, 亀田雅博, 馬場胤典, ら. 脳梗塞に対する電気刺激療法[J]. 脳卒中, 2010, 32(6):563—565.
- [17] 青島千洋, 小倉浩一郎, 立花栄二, ら. 脳卒中後慢性期の四肢マヒに対する大脳皮質電気刺激治療(motor cortex stimulation): 運動機能のON-OFF現象が観察された2例[J]. 脳卒中, 2011, 33(3):363—369.
- [18] Harvey RL, Nudo RJ. Cortical brain stimulation: a potential therapeutic agent for upper limb motor recovery following stroke[J]. Top Stroke Rehabil, 2007, 14(6):54—67.
- [19] Bliss TV, Collingridge GL. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus[J]. Nature, 1992, 361(6407):31—39.
- [20] 小倉浩一郎, 青島千洋, 山之内高志, ら. 脳梗塞後慢性期の四肢麻痺に対する運動野への硬膜外電気刺激療法の効果[J]. 脳卒中, 2009, 31(6):433—438.
- [21] 金子翼. 片麻痺の上肢機能検査法[J]. 総合リハ, 1994, 22(10):1025—1032.
- [22] Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke[J]. Neurology, 2005, 65(3):466—468.
- [23] Talelli P, Rothwell J. Does brain stimulation after stroke have a future?[J]. Curr Opin Neurol, 2006, 19(6):543—550.
- [24] Chemey L, Babbitt E, Hurwitz R, Small S. Efficacy of cortical stimulation combined with intensive language therapy for patients with chronic Broca's aphasia[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2006, 87:e26.
- [25] Nudo RJ, Jenkins WM, Merzenich MM. Repetitive microstimulation alters the cortical representation of movements in adult rats[J]. Somatosens Mot Res, 1990, 7(4):463—483.

(上接第 864 页)

础上, 强调手指的灵活性、协调性, 经过反复多次合理有效的训练, 使患指的功能达到最大程度的恢复。研究结果显示: 中药熏蒸结合作业疗法, 对减少指屈肌腱狭窄性腱鞘炎患者疼痛以及关节活动度的改善均起到了很好的作用, 尤其在改善关节活动度方面, 同时表明, 指屈肌腱狭窄性腱鞘炎患者早期进行活动对患者的功能恢复有促进作用, 打破了往常出现疼痛和关节活动受限要制动的界限。在实施治疗方案的过程中我们要强调“以人为本”, 采用“因人而异”的治疗方法, 把“患者所需要的就是我们治疗所要求的”观点, 贯穿于治疗始终<sup>9)</sup>。循序渐进, 治疗量由小到大, 有针对性地采取适当的作业活动, 以减少疼痛、增大关节活动度, 促进手功能的恢复<sup>10)</sup>。但是关节活动度的改善是一个时间依赖的过程, 因此, 我们应在治疗过程中进一步努力寻找更加有效的作业治疗项目, 根据患者的疼痛及关节受限程度, 制订出一套既符合患者情况, 又符合作业治疗原理的较完善的治疗方案, 进而减轻患者的病痛、缩短治疗时间。

参考文献

- [1] 陆裕朴. 实用骨科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1998:1285.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病诊断标准[S]. 北京: 人民卫生出版社, 1996.
- [3] 孙康, 汤欣, 杨奎, 等. 狭窄性腱鞘炎临床治疗的前瞻性研究[J]. 中国矫形外科杂志, 1999, 6(7): 490—491.
- [4] Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena[J]. Res Nurs Health, 1990, 13: 227—236.
- [5] 孙燕, 柏玲, 庞日朝, 等. 红外偏振光治疗拇长屈肌腱狭窄性腱鞘炎 40 例[J]. 中国激光医学杂志, 2010, 19(3): 195—196.
- [6] 胥少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999:1410.
- [7] Anderson BC, Manthey R, Broun SM. Treatment of De Quervain's tendosynovitis with Corticosteroids. A prospective study of the response to local injection[J]. Arthritis Rheum, 1991, 34(7): 793—798.
- [8] 高学峰, 单连美, 朱付兰, 等. 中药熏洗治疗多发性屈指肌腱腱鞘炎[J]. 中医正骨, 2006, 18(12): 22.
- [9] 屈云. 以“人性为本”的作业治疗[J]. 中国康复医学杂志, 2003, 18(2): 108.
- [10] 梁国辉. 作业治疗对生活质量的影晌[J]. 中国康复医学杂志, 1999, 14(5): 230—231.