·综述·

# 神经电刺激的临床应用及机制研究进展

王 亮[1] 冯 珍[1,2]

神经电刺激已经广泛应用于疼痛、帕金森病、颅脑外伤昏迷促醒、癫痫及低氧后植物状态等[1],但其作用机制尚不明晰。目前常用的神经电刺激包括有脊髓电刺激、正中神经电刺激、迷走神经电刺激、深部脑电刺激、舌下神经电刺激、骶神经电刺激等。每种神经电刺激各具特点,主要临床应用范围及相关机制有所不同。本文现将常用的神经电刺激的临床应用及机制研究进展综述如下。

## 1 脊髓电刺激

脊髓电刺激(spinal cord electrical stimulation,SCS)是指将脊髓刺激器电极安放于椎管的硬膜外腔后部,通过电流刺激脊髓后柱的传导束和后角感觉神经元,从而达到治疗疾病的一种方法。SCS主要应用于缓解脊柱手术后疼痛综合征(failed back surgery syndrome,FBSS)、复杂部位疼痛综合征(complex regional pain syndrome,CRPS)、缺血性疼痛、心绞痛、患肢痛、神经源性疼痛综合征等多种疼痛,此外,还可用于昏迷促醒、支气管痉挛、胃肠功能运动、代谢紊乱等[2—3]。Kumar等[4]用SCS和传统内科治疗对比100例神经性疼痛与根性疼痛的脊柱手术后疼痛综合征病例。结果显示:12个月后,48%的SCS组和9%的传统内科治疗组的病例疼痛缓解至少在50%以上;24个月后,SCS治疗后52例病例中有42例的根性疼痛缓解,健康生活指数,运动能力,治疗满意度都有显著意义[2]。

SCS缓解疼痛的确切机制仍然不清楚。其可能机制有[2]:①闸门理论学说,即通过植入脊髓硬膜外间隙的电极传递的电刺激,阻断疼痛信号通过脊髓向大脑传递,使疼痛信号无法到达大脑皮质,从而达到控制疼痛的目的.②抑制脊髓灰质背角的广域神经元过度兴奋,表明SCS缓解疼痛影响主要是通过A-β纤维实现。③调节递质水平,SCS能促进灰质后角的P物质、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素、甘氨酸和γ-氨基丁酸(gamma-amino butyric acid, GABA)释放,这些递质都参与对疼痛的调节。④通过抑制中枢神经系统,稳定心脏内神经活动,促进腺苷的释放实现缓解心绞痛。⑤通过激活背根的传入纤维从而引起外周降钙素基因相关肽(Calcitonin gene-related peptide, CGRP)释放,CGRP能引起血管舒张从而缓解缺血性疼痛。

## 2 正中神经电刺激

正中神经电刺激(median nerve electrical stimulation, MNS)是将盘状电极置于双侧腕关节掌面近端10cm正中神经点处的一种刺激方法,主要用于各种昏迷促醒的治疗。MNS具有非创伤性、无并发症、易操作和费用低廉等优点而应用广泛。1996年日本学者Yokoyama[5—6]首次报道MNS治疗昏迷患者,MNS不仅应用于持续植物状态患者的促觉醒,还可用于各种病因和持续的意识水平下降的促觉醒。此外,MNS能够促进早期和中期阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)的认知功能恢复,提高短暂记忆的能力和语言表达的流利性[7]。Kamei等[8]临床研究表明应用MNS治疗70余例昏迷病例后,44.3%病例意识水平有了改善,而对照组仅7.5%;也有报道称MNS治疗后,昏迷患者格拉斯评分提高6.3分,其中治疗的16例患者中,4例恢复至中度残疾,8例可执行简单的命令[6]。

MNS在昏迷促醒中有较好的疗效,但该方法的作用机制尚未明晰。目前认为可能的机制有:

①与皮质血流量增加有关。MNS的刺激能沿着脊柱后侧到延髓水平的背侧脊柱核,然后到达对侧丘脑,最后刺激额顶部的感觉运动皮质,增加该区域的皮质血流量灌注[9];MNS能刺激位于交感神经节后烟碱型胆碱受体从而调节去甲肾上腺素的释放。后者能促进一氧化氮(NO)能神经元释放NO,从而引起血管舒张[10]。

②与相关神经递质及信号通路有关。MNS能使脑干网状上行激活系统(ascending reticular activating system, ARAS)中的胆碱能系统的乙酰胆碱升高,而胆碱能系统是ARAS维持和促进觉醒的重要组成部分;MNS能使大脑内多巴胺减少,而中脑、下丘脑和海马多巴胺代谢产物二羟苯乙酸和高芳香酸增加,表明MNS能激活中脑皮质通路和下丘脑脊髓通路的多巴胺代谢;MNS能使中缝核、海马区的5-HT及其代谢产物5-羟吲哚乙酸明显降低,却使纹状体、下丘脑和皮质内的相同递质显著升高,表明MNS能激活下丘脑皮质通路并同时抑制了海马通路[5]。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.08.023

1 南昌大学第一附属医院康复医学科,江西南昌,330006; 2 通讯作者
作者简介:王亮,男,硕士研究生; 收稿日期:2012-08-27

③与神经营养因子如神经生长因子(nerve growth factor,NGF)和脑源性神经营养因子(brain-deried neurotrophic factor,BDNF)等有关。神经营养因子与神经可塑性有很重要的联系,它能使未激活的突触转化成有功能的突触。MNS后能使皮质区的NGF能够逆行转移到基底前脑,从而提高胆碱能神经元的活性;另外,试验证实将短暂脑缺血的小鼠封闭在营养丰富的环境中能够提高脑内BDNF水平,MNS能提供与这种营养丰富环境相同的效果,即也能提高脑内BDNF水平[6]。

④与神经营养因子与谷氨酸及相关神经递质水平之间的平衡有关。MNS能使脑内NGF和BDNF升高同时也能使皮质谷氨酸水平升高,而后者浓度升高能损害神经元,对意识水平下降的患者有害,因此,在MNS昏迷促醒中神经营养因子与谷氨酸及相关神经递质水平之间的平衡可能也至关重要[6]。

## 3 迷走神经电刺激

迷走神经电刺激(the vagus nerve electrical stimulation,VNS)是神经外科手术将线圈放在左颈部内的迷走神经上,并且将刺激装置埋在胸前,再调整装置参数与模式,使刺激器自动刺激迷走神经达到治疗目的。VNS主要用于治疗癫痫,最近研究表明还可治疗肥胖病及减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤等[11—13]。

1988年,Penry等[11]采用VNS治疗4例难治性复杂部分性癫痫发作的患者,其中2例患者的癫痫发作得到完全控制,1例发作次数减少40%,1例无效。随后,Uthman等[14]也对5例难治性癫痫患者进行长期、间断性VNS的临床观察,其中3例发作次数减少50%以上,另外2例发作次数无明显改变,但发作持续时间和强度均有明显降低。之后,他们又观察了14例难治性癫痫患者,经14—35个月的VNS治疗后,患者发作次数平均下降46.6%。此外,研究还发现VNS高能刺激(有效参数)比低能刺激(较低或无效参数)更有效。Ben-Menachem等[15]观察67例患者中31例和36例分别接受高能和低能的VNS。在16—18个月治疗期间,高能刺激组患者的平均发作频率与12周前的基数相比减少52.0%,而低能刺激组只减少38.1%。

VNS治疗癫痫的可能机制[16—18]:①VNS能影响脑干核团(主要是孤束核)的纤维投射,孤束核是迷走神经传入纤维主要中继站,其投射纤维广泛分布于前脑、脑干、丘脑、杏仁核、海马等。②VNS可增高蓝斑核的兴奋性,并通过相应的投射纤维而作用于病灶区,发挥抗癫痫的功能。③VNS能降低海马区易损区神经元N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)活性和增加脑内儿茶酚胺和GABA含量,而GABA能阻止产生强直-阵挛性惊厥活动的扩布。

迷走神经是摄食调节通路中重要的结构,而成为治疗肥胖病的潜在靶点[12]。VNS治疗肥胖病的位置多数在膈下迷走神经[19]。于亭亭等[20]研究表明VNS治疗肥胖病的可能机制是长期膈下迷走神经刺激可模拟由进食引起的饱足感信号并传送至下丘脑摄食调节中心,调节促进和抑制摄食神经肽的表达,使大鼠进食减少,从而导致体重增加减少。

此外,李衫等[13]实验表明,VNS可减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤,其可能机制有:①降低交感神经兴奋性和减少心肌去甲肾上腺素释放,从而降低心肌氧耗[21]。②抑制缺血心肌再灌注初期线粒体通透性转换孔开放而获得心肌保护作用,以及抑制氧自由基产生和抗细胞凋亡蛋白Bcl-2表达下调[22—23]。

## 4 深部脑电刺激

深部脑电刺激(deep brain electrical stimulation,DBS)是通过立体定向手术,将刺激电极植入深部特定神经核团,对核团进行刺激,调节引起症状的异常电活动,从而消除或改善患者症状,以达到临床治疗目的[24]。临床上常用的靶点有丘脑底核(STN)、苍白球内侧部(GPi)[25]、丘脑腹内侧核(Vim)[26]、脑桥核等。

DBS主要用于运动功能障碍的治疗,比如帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍等,多发性硬化引起的震颤、丛集性头痛、高血压、抽动-秽语综合征、肥胖、记忆障碍、暴力倾向、药物成瘾等[16,27—28]。各种靶点的DBS在治疗帕金森病中获得了较好的疗效。动物试验研究显示,单侧频率为5Hz STN-DBS刺激患有帕金森病恒河猴,其运动功能提高与用左旋多巴治疗相当;临床试验证实STN-DBS治疗的帕金森病患者表现为霍夫曼反应阈值降低,执行能力和记忆力提高[29]。张世忠等[29]研究表明帕金森病患者用STN-DBS治疗后运动不能、肌肉僵直、步态不稳、姿势平衡和肌张力障碍等有明显改善;GPi-DBS对帕金森病导致的运动障碍有一定的疗效,但GPi-DBS改善效果不如STN-DBS明显,且不会降低左旋多巴(L-DOPA)含量,而对认知功能改善只有同时刺激STN 和GPi才有效[31];Vim-DBS是治疗特发性震颤的首选靶点,可以改善帕金森病的震颤症状,但对僵直、运动迟缓等症状治疗作用不明显,因此Vim-DBS仅适合以震颤症状为主且无法采用其他治疗靶点的帕金森病患者[31]。

目前认为DBS治疗帕金森病的可能机制有[27—28,32]:①DBS能提高纹状体区多巴胺的代谢活性,并增加乙酰胆碱M受体从STN转移到丘脑,提高丘脑乙酰胆碱的浓度。②DBS能增加丘脑、小脑、中脑和皮质区域的血流量。③DBS能抑制从STN到其他靶点投射的谷氨酸神经纤维的活性,降低兴奋性神经元的过度激活。④DBS能对异常STN神经元兴奋性的调控,改变相关的联系核团的异常功能状态,使基底核运动环路正常调控功能重新恢复。

## 5 舌下神经电刺激和骶神经根电刺激

舌下神经电刺激(targeted hypoglossal neurostimulation,THN)是将一个多端电极植入舌下神经的主干,并与一个植入式起搏器相连,刺激神经的各段,从而兴奋各组肌群[33]。研究表明,THN可用于治疗睡眠呼吸暂停低通气综合征。Gimbada等[33]通过观察经过12个月的舌下神经刺激治疗后表明,患者的客观指标如低通气指数下降了53%,4%氧饱和度下降指数下降了14,觉醒指数下降12,埃普沃思(Epworth)睡眠评分下降4;临床表现表明,患者呼吸暂停及呼吸减弱症状有明显好转,分段睡眠、白天嗜睡及疲乏症状也有改善。然而,THN的作用机制目前尚不清楚。

骶神经根电刺激(sacral root stimulation,SRS)包括骶神经前根电刺激(sacral anterior root stimu lation,SARS)和骶神经电刺激(sacral nerve stimulation,SNS)两种方法。后者是用电脉冲刺激骶神经根调节大脑和骶神经间的传导紊乱,重建神经抑制和兴奋的平衡,以达到治疗疾病的目的。其主要用于改善脊髓损伤患者大便失禁(fecal incontinence,FI)、膀胱功能障碍等[34]。George等[35]通过观察SNS治疗后的25例典型大便失禁的患者后表明,92%的患者延迟排便的能力提高了50%,有48%病例能够完全控制大便。其中有15例接受罗克伍德特殊-大便失禁生存质量评分(The Rockwood FI-specific QOL),他们的分数表明生活自理能力有显著提高。可是,关于SNS的作用机制目前尚不明确。

## 6 小结

随着神经电刺激的技术不断革新,临床应用得到了长足的发展与提高,主要有:SCS缓解疼痛、心绞痛、缺血性疼痛,昏迷促醒等;MNS用于各种原因引起的昏迷促醒;DBS治疗帕金森病、特发性震颤、肌张力障碍等运动障碍疾病、多发性硬化引起的震颤、高血压、抽动-秽语综合征、记忆障碍等;VNS治疗癫痫和肥胖病,以及减轻心肌缺血/再灌注损伤;THN和SNS分别用于治疗睡眠呼吸暂停低通气综合征和大便失禁。可是,关于各种神经电刺激临床应用的确切作用机制尚不清楚,如MNS昏迷促醒是否与神经营养因子和神经递质之间的平衡有关,SNS是通过何种调节治疗大便失禁等,这些都有待于我们进一步研究和探索。

## 参考文献


[1] Peri CV, Shaffrey ME,Farace E, et al.Pilot study of electrical stimulation on median nerve in comatose severe brain injured patients:3-month outcome[J].Brain Inj,2001,15(10):903—910.

[2] Jeon Y, Huh BK.Spinal Cord Stimulation for Chronic Pain[J]. Annals Academy of Medicine, 2009,38(11):998—1003.

[3] Hegarty D.Spinal cord stimulation: the clinical application of new technology[J].Anesthesiol Res Pract,2012,article ID 375691.

[4] Kumar K, Taylor RS,Jacques L, et al.Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: amulticentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome[J]. Pain, 2007,132(1-2):179—188.

[5] Liu JT, Lee JK,Tyan YS, et al.Change in cerebral perfusion of patients with coma after treatment with right median nerve stimulation and hyperbaric oxygen[J]. Neuromodulation, 2008, 11(4):296—301.

[6] 黄强,戴伟民.重型颅脑损伤昏迷患者持续右正中神经刺激促进复苏的临床研究[J].中国临床神经科学,2011,19(3):314—316,320.

[7] Cooper EB, Scherder EJ, Cooper JB.Electrical treatment of reduced consciousness:experience with coma and Alzheimer's disease[J].Neuro-psychol Rehabil,2005,15(3-4):389—405.

[8] Kamei Y. The Society for Treatment of Coma[M].Tokyo: Neuron Publishing Co, Ltd,1994:133.

[9] Liu JT,Lee JK,Chang PJ, et al.Increased regional cerebral perfusion in contralateral motor and somatosensory areas aftermedian nerve sti mulation therapy[J].Acta Neurochir Suppl,2008, 101: 65—70.

[10] Ozüm U, Akyol M,Balaban H, et al.Effect of cervical spinal cord electrical stimulation on nitric oxide levels in brain and dermaltissues: an evaluation using by real-time nitric oxide measurement[J].Acta Neurochir (Wien), 2012,154(9): 1641—1646.

[11] Penry JK, Dean JC. Prevention of intractable partial seizures by intermittent vagal stimulation in humans :preliminary results[J]. Epilepsia,1990,31:40—43.

[12] Treasure J, Claudino AM,Zucker N.Eating disorders[J]. Lancet, 2010,375(9714):583—593.

[13] 李杉,王强,薛富善,等.迷走神经电刺激后处理对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的影响[J].国际麻醉学与复苏杂志,2011,32(2):132—136.

[14] Uthman BM,Wilder BJ,Penry JK, et al.Treatment of epilepsy by stimulation of vagus nerve[J].Neurology,1993,43: 1338—1345.

[15] Ben-Menachem E,Mañon-Espaillat R,Ristanovic R, et al.Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group[J].Epilepsia,1994,35 (3):616—626.

[16] Bagary M.Epilepsy,consciousness and neurostimulation[J].Behav Neurol,2011,24(1):75—81.

[17] Krahl SE, Clark KB,Smith DC, et al.Locus coeruleus lesions suppress the seizure-attenuating effects of vagus nerve stimulation[J]. Epilepsia, 1998,39(7):709—714.

[18] 刘扬,高旭光.迷走神经刺激术与难治性癫痫[J].中国康复理论与实践,2005,11(7):561—562.

[19] Val-Laillet D, Biraben A,Randuineau G, et al. Chronic vagus nerve stimulation decreased weight gain, food consumption and sweet cravingin adult obese minipigs[J].Appetite, 2010, 55 (2):245—252.

[20] 于亭亭,陈霞, 李昌阳,等.长期迷走神经电刺激对肥胖鼠摄食和体重的影响[J].中国微创外科杂志,2012,12(1):79—82.

[21] Kawada T, Yamazaki T,Akiyama T, et al.Vagal stimulation suppresses ischemia-induced myocardial interstitial norepinephrine release[J].Life Sci,2006,78(8):882—887.

[22] Katare RG, Ando M,Kakinuma Y, et al.Vagal nerve stimulation prevents reperfusion injury through inhibition of opening of mitochondrial permeability transition pore independent of

the bradycardiac effect[J].J Thorac Cardiovasc Surg,2009,137 (1):223—231.
[23] Tsutsumi T,Ide T,Yamato M,et al.Modulation of the myocardial redox state by vagal nerve stimulation after experimental myocardial infarction[J]. Cardiovasc Res,2008,77(4):713—721.
[24] Deep-Brain Stimulation for Parkinson's Disease Study Group. Deep-brain stimulation of the subthalamic nucleus or the pars interna of the globus pallidus in Parkinson's disease[J]. N Engl J Med,2001,345 (13):956—963.
[25] Stefani A, Lozano AM,Peppe A,et al.Bilateral deep brain stimulation of the pedunculopontine and subthalamic nuclei in severe Parkinson's disease[J].Brain,2007,130(Pt 6):1596—1607.
[26] Pierantozzi M, Palmieri MG,Galati S,et al.Pedunculopontine nucleus deep brain stimulation changes spinal cord excitability in Parkinson's disease patients[J].J Neural Transm,2008, 115(5):731—735.
[27] Steigerwald F,Volkmann J.Deep brain stimulation for movement disorders[J].Nervenarzt,2012,83(8):988—993.
[28] 张建国,马羽,刘焕光.深部脑电刺激术在中国的发展现状[J].中国神经精神疾病杂志,2009,35(7):385—387.
[29] 张世忠,张旺明,徐强,等.微电极导向核团损毁术和深部脑电刺激术帕金森病的疗效分析[J].中华神经外科杂志,2006,2(12):720—723.
[30] Komotar RJ, Starke RM,Connolly ES,et al.Pallidal vs subthalamic deep brain stimulation for Parkinson disease[J].Neurosurgery,2010,7(4):25—27.
[31] Obwegeser AA, Uitti RJ,Turk MF,et al.Thalamic stimulation for the treatment of midline tremors in essential tremor patients[J].Neurology,2000,54(12):2342—2344.
[32] 刘金龙,陈玲,柯春龙,等.深部脑电刺激术帕金森近期疗效的初步探讨[J].中国神经精神疾病杂志,2009,35(04):208—211.
[33] Mwenge GB, Rombaux P, Dury M, et al. Targeted hypoglossal neurostimulation for obstructive sleep apnoea. A 1 year pilot Study[J]. Eur Respir J, 2012, as doi: 10.1183/09031936.00042412.
[34] Meyler WJ, de Jongste MJ,Rolf CA.Clinical evaluation of pain treatment with electrostimulation: a study on TENS in patients withdifferent pain syndromes[J].Clin J Pain,1994,10(1): 22—27.
[35] George AT, Kalmar K,Panarese A,et al.Long-term outcomes of sacral nerve stimulation for fecal incontinence[J].Dis Colon Rectum,2012,55 (3):302—306.

·综述·

# 静态进展型支具在关节挛缩中的应用进展

李 军[1] 毕 胜[1,2]

关节起着连接、带动和引导周围各个关节的作用,创伤后的功能障碍不仅使关节活动受限,还将影响到肢体的功能活动。长时间的制动可加重组织间的粘连,使关节软骨发生退行性改变,还可以使关节囊、韧带、肌肉等组织发生形态结构、生物化学及生物力学等方面的改变,甚至发生纤维化、钙化等情况,造成关节僵硬。

重新恢复关节活动度(range of motion,ROM)、肢体功能及生活独立性,对患者来说通常是一个极大的挑战。所以,应将康复治疗作为关节挛缩的治疗重心[1]。在关节挛缩的治疗中,手术松解及麻醉下手法松解对关节僵直可能有效,但是风险较大,而保守治疗相对来说风险较低。静态进展性牵伸是一个较为省时的治疗技术,同时静态进展型支具(static progressive splinting)以应力松弛作为原理,可让患者本人来控制牵伸的角度以降低由过度牵伸而造成损伤的风险。故而当今对关节挛缩的发展倾向于利用静态进展性牵伸及应力松弛作为原理的新技术,来实现对软组织牵伸,达到增加关节活动范围的目的。现将静态进展型支具在关节挛缩中的应用情况综述如下。

## 1 关节挛缩的发病机制

关节挛缩致使关节活动度下降,导致明显的肢体功能障碍。关节挛缩是指关节囊或关节支持组织、或关节周围软组织纤维化和短缩,导致关节被动性伸展时有固定性高度抵抗力的一种关节运动受限症[2]。如关节囊或韧带损伤后挛缩、肌肉损伤或缺血性挛缩、皮肤瘢痕挛缩等所导致的关节挛缩,常见于骨骼、关节和肌肉系统损伤及疾病后各种类型的神经瘫痪,以及长期卧床、长期坐轮椅的患者。不同病因导致的关节挛缩可表现为关节内、外组织的挛缩变性或瘢痕粘连,进而导致关节活动受限、功能障碍。正常情况下关节内、外结缔组织处于胶原与其他细胞外基质分解与合成的平衡状态,这种平衡维持着组织正常功能所需的组织结构和生物力学特性。当关节功能发生显著改变,作用于关节内、外结

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.08.024
1 解放军总医院康复医学中心,北京,100853; 2 通讯作者
作者简介:李军,女,硕士,技师;收稿日期:2013-05-31