

·综述·

## 重复经颅磁刺激在神经病理性疼痛治疗中的临床应用进展

马淑敏<sup>1</sup> 倪家骥<sup>2,3</sup>

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是周围或中枢神经系统原发和(或)继发性损害或短暂性功能紊乱引起的疼痛<sup>[1]</sup>。NP每年的发病率为0.82%<sup>[2]</sup>,常见类型有三叉神经痛、幻肢痛、糖尿病性神经痛、疱疹后神经痛、脊髓空洞症、卒中后疼痛等。疼痛可表现为烧灼样、针刺样、撕裂样、电击样,有的表现为痛觉超敏和感觉异常,严重影响患者的健康和生存质量,给家庭和社会带来沉重的负担。虽然药物治疗和微创介入镇痛技术可以使大部分患者的疼痛得到有效控制,但是对于难治性NP的治疗仍然是疼痛领域的棘手问题。近年来,通过硬膜外植入电极刺激大脑初级运动皮质区(primary motor cortex, M1)的方法已被用来治疗各种疼痛综合征,有效率可以达到50%—60%<sup>[3]</sup>,但是此项技术属有创性治疗,且费用昂贵,临床应用受到限制。作为无创性刺激手段的重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)无疑是一种安全可靠的选择。自2004年以来,rTMS已用于治疗对药物不敏感的顽固性NP。大量研究报道,rTMS能够有效治疗内脏痛<sup>[4]</sup>、癌痛<sup>[5]</sup>、偏头痛<sup>[6-7]</sup>、纤维肌痛综合征<sup>[8]</sup>和复杂性区域疼痛综合征<sup>[9]</sup>,缓解患者的疼痛程度,改善患者的生存质量。本文就rTMS在慢性NP中的治疗中的应用做一综述。

### 1 rTMS治疗NP的基础研究

#### 1.1 rTMS治疗NP的解剖学基础

近二十年来,随着功能磁共振成像技术(function magnetic resonance imaging, fMRI)的发展和在疼痛领域中的应用,疼痛的产生机制的研究也取得了重大突破。fMRI证实,大脑内多个皮质结构参与疼痛的调控,包括前扣带回皮质、丘脑、岛叶、额叶皮质、前运动皮质及初级运动皮质区<sup>[10]</sup>。rTMS可能通过改变大脑皮质的兴奋性产生镇痛效果。fMRI显示,rTMS能够广泛兴奋大脑多个初级和次级运动区,包括初级运动皮质区、背侧前皮质运动区、角回运动区、壳核和丘脑。其中丘脑是最重要的疼痛整合中枢,是感觉信息传递到皮质的主要中间结构,高级中枢对疼痛的调整也是通过丘脑腹后外侧核与腹后内侧核之间的相互抑制完成的;rTMS还

可通过皮质-丘脑投射系统直接兴奋丘脑,从而抑制感觉信息经脊髓丘脑通路的传递。Gustin SM等<sup>[11]</sup>研究证实rTMS刺激脊髓损伤患者的M1区后,丘脑和脊髓神经元的过度兴奋得到抑制,疼痛得到有效缓解。

#### 1.2 rTMS治疗NP的电生理学机制

rTMS治疗慢性疼痛的机制与改变大脑皮质的感觉阈值有关。Summers等<sup>[12]</sup>分别采用20Hz的高频刺激和1Hz的低频刺激健康志愿者的运动皮质区,发现在两种频率下测得的冷感觉阈值均明显下降,由此Summers认为,rTMS可能是通过改变感觉阈值来发挥镇痛作用。Johnson S等<sup>[13]</sup>在Summers的研究基础上还发现,高频rTMS刺激不但能改变健康志愿者的感觉阈值,也能改变慢性疼痛患者的温度感觉阈值,使慢性背痛患者对冷感觉敏感性下降,对热感觉的敏感性升高。在这些研究中,阈值的变化也许是rTMS刺激痛觉通路的结果。

为了研究各种阈值的变化和疼痛缓解率之间的关系,Lefaucheur等<sup>[14]</sup>对46例NP患者进行10Hz的阈下刺激,发现rTMS降低疼痛区域的热感觉阈值,但是对机械刺激如触、压觉没有影响。疼痛程度的缓解和rTMS刺激后疼痛区域热感觉阈值的改善直接相关。慢性NP中受继发性中枢敏化的影响,温度感觉调节功能失调,而rTMS刺激运动皮质区能够缓解疼痛并改善相关的温度感觉调节功能。

为了进一步研究皮质兴奋性和疼痛缓解率的关系,de Jesus DR等<sup>[15]</sup>则采用不同的刺激参数(包括不同的刺激频率,不同的刺激次数及不同的刺激天数)来研究健康志愿者皮质兴奋性的变化,结果表明仅仅高频刺激如20Hz能够延长皮质静息期,通过增加刺激天数也可产生这种变化。由此认为rTMS治疗的效果可以通过增加刺激的频率和刺激天数,延长皮质静息期,从而达到镇痛的目的。

Hosomi K等<sup>[16]</sup>对21例难治性脑卒中后手痛患者和8位健康志愿者给予5Hz的rTMS初级运动皮质区,观察皮质兴奋性的变化和疼痛缓解的程度。结果其中8例患者rTMS后疼痛缓解30%,静息运动阈值升高,皮质内易化明显降低,其它参数没有明显的变化。说明患侧皮质兴奋性的修复可能

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.12.027

1 内蒙古赤峰市医院,024000; 2 首都医科大学宣武医院疼痛科; 3 通讯作者  
作者简介:马淑敏,女,副主任医师,博士研究生; 收稿日期:2014-06-03

1310 www.rehabi.com.cn

是rTMS治疗中枢性脑卒中后手痛疼痛缓解的机制之一。

目前,大量的研究证明了rTMS的作用机制是通过对神经元去极化和超极化过程中诱导了长时程的兴奋和抑制,导致了神经的兴奋性和突触连接的改变,以及继发的疼痛相关的神经递质分泌的变化来实现的<sup>[17]</sup>,但是rTMS潜在的作用机制仍没有完全阐明。

## 2 rTMS治疗NP的临床研究

目前,rTMS治疗NP的刺激参数的选择没有统一标准,最主要原因可能是rTMS的刺激参数较多。rTMS的参数包括刺激频率、强度、脉冲总数、刺激部位、刺激间歇及持续时间、疗程等。不同的参数设置会产生不同的效果,通过抑制或易化皮质的兴奋性使半球间抑制平衡正常化<sup>[18]</sup>,或通过对脑血流、代谢,以及神经递质的影响来调节痛觉传导通路的疼痛信号的传导。同时疾病的特征和镇痛的效果之间也存在关系,目前研究显示rTMS对三叉神经痛和外周神经痛有较好治疗效果<sup>[19-21]</sup>,对难治性的老年患者、中枢痛、脊髓损伤的患者效果差<sup>[22-23]</sup>。

在以前的研究基础上,Kedzior KK等<sup>[24]</sup>通过rTMS刺激大脑皮质左前额叶背外侧区可以产生镇痛效果,并对相关的特征进行了meta分析,认为性别和刺激个数是两个相对独立的因素,女性患者和刺激的个数少的患者的刺激治疗的效果明显好。rTMS对NP的治疗效果主要和刺激的部位、刺激的频率、刺激的持续时间有关。

### 2.1 刺激强度

Berger等<sup>[25]</sup>比较了采用低频1Hz的rTMS,采用不同的运动阈值(motor threshold, MT)下刺激强度(40%MT, 80%MT, 100%MT)对健康人运动皮质兴奋性的影响,结果发现40%MT的刺激可以明显地降低运动皮质的兴奋性,而100%MT的刺激会提高兴奋性,80%MT的刺激对兴奋性的改变作用不明显。提示rTMS对皮质兴奋性的影响不仅与刺激频率有关,也与刺激强度有关。

### 2.2 刺激部位

目前治疗三叉神经痛、疱疹后神经痛、脊髓空洞症、卒中后疼痛常用的rTMS刺激靶点为健侧的M1区,有效率约为25%—45%。Hirayama A等<sup>[26]</sup>对20例NP患者采用磁刺激定位导航系统引导,对脑不同功能分区进行rTMS,结果50%的患者刺激M1区取得明显的镇痛效果,能持续3h,其他临近M1区脑功能区刺激,没发现有镇痛效果。Fregni等<sup>[4]</sup>研究认为治疗内脏性痛较为有效的目标靶点是次级感觉皮质区。对于非典型的神经病理性疼痛如纤维肌痛综合征、复杂性区域疼痛综合征,顽固性腹痛和丛集性头痛等刺激靶点也各不相同,以上情况产生的原因可能是和疼痛产生的机制更加错综复杂有关。

### 2.3 刺激频率

刺激频率是rTMS最重要的刺激参数,rTMS的刺激频率不同对大脑皮质兴奋性的影响不同。rTMS的刺激模式有两种,通常认为高频(>1Hz)刺激可以增强皮质兴奋性,而低频(≤1Hz)则抑制皮质兴奋性。为了更加深入地阐述这一问题,许多学者采用不同的频率刺激大脑皮质来研究rTMS对皮质兴奋性的影响,希望获得最佳镇痛效果的刺激频率。首先Migita<sup>[27]</sup>采用0.2Hz对2例中枢痛患者实施rTMS,第1例患者疼痛程度缓解了30%并持续1h,而第2例患者无效。在一项对照的研究中,Lefaucheur<sup>[4]</sup>阐述了在M1区实施10Hz rTMS能够缓解神经病理性疼痛,而0.5Hz无效。Saitoh Y等<sup>[21]</sup>研究发现10Hz比5Hz镇痛效果更好,而1Hz不能提供有效的镇痛效果。André-Obadia等<sup>[28]</sup>研究认为,高频刺激抑制疼痛达10%,低频刺激不但不缓解疼痛,还会使疼痛程度增加2%,甚至达到27%。至于rTMS不同频率对皮质兴奋性的作用机制尚不明确,可能和低频和高频电刺激可以分别产生长时程增强或长时程抑制效应有关。

然而上述研究均存在局限性,不能对皮质的兴奋程度进行量化分析。新型的TMS仪器配有配套的脑电图系统,能够通过TMS诱发电位的四项主要成分(P30, N45, P60和N100)进行分析,来研究频率和治疗效果间的相关性。Casula EP等<sup>[29]</sup>对15个健康志愿者M1区实施1Hz的重复刺激,结果证实P60和N100明显升高,P60和N100被认为是γ-氨基丁酸介导的抑制性突触后电位产生的,作为皮质抑制程度的标志物,这项研究首次提供了量化的1Hz rTMS神经调节效果,并和治疗效果存在相关性。

### 2.4 rTMS刺激后镇痛效果的维持时间

单次磁刺激后镇痛维持时间短暂,多为几个小时至1周,很难满足患者长时间的镇痛要求。Khedr等<sup>[30]</sup>研究认为对于NP患者实施每日1次,连续5日的rTMS可以使疼痛明显缓解,镇痛效果维持2周。O'Connell NE<sup>[31]</sup>对Khedr报道提出质疑,认为他这项研究在随机设计时存在高风险的偏倚,Hosomi K等<sup>[16]</sup>采用随机、对照、双盲、交叉设计的方法研究来自7个医疗中心的70例神经病理性疼痛患者,刺激频率选择5Hz,治疗10天(每次500次/串),刺激M1区,结果发现短期的镇痛评分明显降低,但是未发现累积效果。最近越来越多的报道多集中在如何通过改变刺激参数达到产生长时程镇痛效应的目的。

在评价rTMS的镇痛效应时需注意,在刺激后,患者会引起的舒适状态,例如放松、困倦、安慰剂因素会影响对刺激的镇痛效果的判断,因此,不能以初次刺激后所产生的镇痛效果作为评价镇痛效果的反映,一定要分析几天后累积的镇痛效果<sup>[32]</sup>。另外还有研究发现,磁刺激后镇痛效果会延迟出现,存在镇痛效果的潜伏期。Lefaucheur<sup>[33]</sup>发现对M1区实施

一系列的rTMS后,最大的镇痛效果出现在刺激后的2—4天,疼痛VAS开始维持至刺激后的1周。用第二信使的表达和皮质环路的突触可塑性变化机制难以解释效果延迟出现的原因,但是能够对刺激后镇痛效果维持一段时间进行合理解释。

因为rTMS治疗后镇痛效果维持时间短暂,缺乏累积的效应,难以满足临床治疗的需要。如果有便携的装置,像硬膜外运动皮质刺激一样,将可能实现一天内更多次的磁刺激,达到长时间的镇痛效果。

### 3 rTMS的安全性

rTMS在治疗过程中的安全性一直受到人们的关注。因为rTMS可以改变大脑皮质的兴奋性,高频率治疗后可能诱发癫痫。Lefaucheur JP等<sup>[34]</sup>通过几千例健康志愿者和患者的大样本的研究,认为rTMS虽然可能会降低癫痫的安全阈值,但是发生癫痫的机会很小。rTMS也可引起局部不适和轻微头痛,一般无需处理,停止刺激后头痛自然缓解。rTMS对听力也会有一定影响,当电流通过线圈时,线圈的高速变形使其发出短而尖的嗒嗒声,且刺激强度越大,鼓膜内声压越高,听力损害越明显,如果磁刺激治疗时戴着耳机则不会影响听力。

### 4 小结

目前,rTMS技术在慢性NP治疗方面应用日趋广泛,但在具体刺激的部位和参数选择上仍存在争议,具体的作用机制也有待进一步的探索和研究。

### 参考文献

[1] Attal N. Neuropathic pain: mechanisms, therapeutic approach, and interpretation of clinical trials[J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2012, 18(1):161—175.

[2] Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJ, et al. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population[J]. *Pain*, 2008, 137(3):681—688.

[3] Saitoh Y, Yoshimine T. Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97(Pt 2):51—56.

[4] Fregni F, Potvin K, Dasilva D, et al. Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain[J]. *Eur J Pain*, 2011, 15(1):53—60.

[5] Silva G, Miksad R, Freedman SD, et al. Treatment of cancer pain with noninvasive brain stimulation. *J Pain Symptom Manage*, 2007, 34(4):342—345.

[6] Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is effective in migraine prophylaxis: an open labeled study[J]. *Neurol Res*, 2012, 34(6):547—551.

[7] Brighina F, De Tommaso M, Giglia F, et al. Modulation of

pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex[J]. *J Headache Pain*, 2011, 12(2):185—191.

[8] Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(12):3988—3998.

[9] 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 I[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 356(2):87—90.

[10] Moseley GL, Flor H. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(6):646—652.

[11] Gustin SM, Wrigley PJ, Youssef AM, et al. Thalamic activity and biochemical changes in individuals with neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Pain*, 2014, 155(5):1027—1036.

[12] Summers J, Johnson S, Pridmore S, et al. Changes to cold detection and pain thresholds following low and high frequency transcranial magnetic stimulation of the motor cortex[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 368(2):197—200.

[13] 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.

[14] Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, et al. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(9):1044—1049.

[15] de Jesus DR, Favalli GP, Hoppenbrouwers SS, et al. Determining optimal rTMS parameters through changes in cortical inhibition[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(4):755—762.

[16] Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial[J]. *Pain*, 2013, 154(7):1065—1072.

[17] Dall'Agnol L, Medeiros LF, Torres IL, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial[J]. *J Pain*, 2014, 15(8):845—855.

[18] Hoyer EH, Celnik PA. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2011, 29(6):395—409.

[19] 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.

[20] Leung A, Donohue M, Xu R, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis[J]. *Pain*, 2009, 10(12):1205—1216.

[21] Saitoh Y, Maruo T, Yokoe M, et al. Electrical or repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex

- for intractable neuropathic pain[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2013, 170(7):6163—6166.
- [22] Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2009, 90(10):1766—1771.
- [23] Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, et al. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2007, 88(12):1574—1580.
- [24] Kedzior KK, Azorina V, Reitz SK. More female patients and fewer stimuli per session are associated with the short-term antidepressant properties of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a meta-analysis of 54 sham-controlled studies published between 1997-2013[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10(5):727—756.
- [25] Berger U, Korngreen A, Bar-Gad I, et al. Magnetic stimulation intensity modulates motor inhibition[J]. Neurosci Lett, 2011, 504(2):93—97.
- [26] Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex[J]. Pain, 2006, 122(1—2):22—27.
- [27] 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.
- [28] André-Obadia N, Peyron R, Mertens P, et al. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(7):1536—1544.
- [29] Casula EP, Tarantino V, Basso D, et al. Low-frequency rTMS inhibitory effects in the primary motor cortex: Insights from TMS-evoked potentials[J]. Neuroimage, 2014, (98): 225—232.
- [30] Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, et al. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(6):833—838.
- [31] O'Connell NE, Wand BM, Marston L, et al. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, (4):CD008208.
- [32] Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, et al. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy[J]. Pain, 2005, 118(1—2): 43—52.
- [33] 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.
- [34] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications[J]. Neurophysiol Clin, 2011, 41(5—6):221—295.

·综述·

## 间充质干细胞移植治疗骨骼肌损伤的研究进展\*

刘晓光<sup>1</sup> 肖卫华<sup>1,2</sup> 赵淋淋<sup>1</sup> 田向阳<sup>1</sup>

骨骼肌损伤是运动医学领域最常见的损伤。但骨骼肌具有较强的可塑性,当发生损伤时,它可快速地进行修复和再生。骨骼肌的这种再生能力在很大程度上依赖于骨骼肌中的一类前体细胞——肌卫星细胞(satellite cells, SC)。肌卫星细胞存在于基底膜和肌细胞膜之间,骨骼肌损伤后,静息态卫星细胞被激活,然后增殖、分化、融合成肌管从而完成

损伤修复<sup>[1-2]</sup>。但是骨骼肌中肌卫星细胞数量相对较少,只占骨骼肌细胞数量的约1%—5%<sup>[3]</sup>。骨骼肌严重损伤后往往募集不到足量的肌卫星细胞参与骨骼肌损伤修复,因此会形成一些纤维化的瘢痕组织代替部分坏死肌纤维,同时伴随着骨骼肌纤维数量减少和骨骼肌功能降低<sup>[4]</sup>。

骨骼肌损伤后的治疗措施一般包括:RICE(休息rest,冷

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.12.028

\*基金项目:国家自然科学基金项目(31300975);教育部博士点基金(20133156120004);上海市人类运动能力开发与保障重点实验室(上海体育学院)(11DZ2261100)资助项目

1 上海体育学院运动科学学院,上海,200438; 2 通讯作者

作者简介:刘晓光,男,硕士研究生; 收稿日期:2015-06-26