·临床研究·

重复经颅磁刺激对脊髓损伤后神经性疼痛及大脑皮质兴奋性的影响*

琚 芬[1] 王冰水[1,2,3] 牟 翔[1] 袁 华[1] 赵晨光[1]

摘要

目的:观察重复经颅磁刺激(rTMS)对脊髓损伤后神经性疼痛(NP)的治疗效果及其对脊髓损伤后大脑皮质兴奋性的影响。

方法:本研究选取在我科住院治疗的不完全性脊髓损伤后神经性疼痛患者共32例,用随机数字表法将32例患者分为实验组和对照组,试验组(n=17)给予常规物理治疗及右侧大脑M1区rTMS治疗,对照组(n=15)给予常规物理治疗及右侧大脑M1区假刺激。两组治疗均为每天1次,每周6天,连续治疗4周。于治疗前、治疗4周后对两组患者进行视觉模拟评分(VAS)测试,并对右侧大脑半球的静息运动阈值(RMT)、运动诱发电位(MEP)进行测试及分析。

结果:治疗4周后,试验组VAS评分降低,RMT波幅降低、MEP波幅增高,与对照组比较有显著性差异($P<0.05$)。

结论:rTMS能有效缓解脊髓损伤后神经性疼痛,其机制可能与大脑皮质兴奋性改变相关。

关键词 重复经颅磁刺激;脊髓损伤;神经性疼痛

中图分类号:R744, R454.1 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2017)-05-0521-04

The effect of rTMS on neuropathic pain and cerebral cortex excitability of the patients with spinal cord injury/JU Fen, WANG Bingshui, MOU Xiang, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32(5):521—524

Abstract

Objective: To observe the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropathic pain (NP) and cerebral cortex excitability of the patients with spinal cord injury.

Method: A total of 32 inpatients with incomplete spinal cord injury, undergoing conventional physical therapy, were divided into two groups randomly. In experimental group, 17 patients received rTMS on right M1 region, meanwhile sham stimulation was given to those in control group once a day, 6 days a week for 4 weeks. At baseline and 4 weeks resting motor threshold (RMT) on the right side of the cerebral hemisphere and motor evoked potential(MEP) amplitude were measured and the visual analogue scale (VAS) was evaluated.

Result: After 4 weeks treatment, the VAS score in the experimental group showed a obviously decreased ($P<0.05$). RMT appeared a lower threshold and MEP tended a much higher amplitude than those in the control group ($P<0.05$).

Conclusion: rTMS can effectively alleviate neuropathic pain of the patients with spinal cord injury. The possible mechanisms might be related to the changes of the cortical excitability.

Author's address Dept. of Rehabilitation, Xijing Hospital,The Fourth Military Medical University,Xi'an,710032

Key word repetitive transcranial magnetic stimulation; spinal cord injury; neuropathic pain

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.05.005

*基金项目:陕西省国际科技合作与交流计划项目(2015KW-035);国家国际合作项目(2013DFA32610)

1 第四军医大学西京医院康复理疗科,西安,710032; 2 南方医科大学深圳医院康复医学科; 3 通讯作者

作者简介:琚芬,女,住院医师; 收稿日期:2016-07-06

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的致残性损伤,约81%的脊髓损伤患者可能出现神经性疼痛(neuropathic pain, NP)[1]。神经性疼痛是由外周神经或中枢神经损伤或功能异常引起的慢性疼痛[2],它严重影响患者的生存质量。据研究统计,大约34%的患者出现损伤平面及以下的神经性疼痛[3],由此可见神经性疼痛在脊髓损伤后疼痛中占有较大的比例。本研究旨在观察重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对脊髓损伤后神经性疼痛的治疗效果,为临床诊疗工作提供客观的依据,初步探讨其可能的机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

共选取2012年1月—2014年12月,在我科住院治疗的不完全性脊髓损伤伴有神经性疼痛的患者共32例。纳入标准:①初次发病;②病程≤6个月(球海绵体反射均已出现,已渡过脊髓休克期);③符合美国脊柱脊髓损伤学会第4版(ASIA,2000年)脊髓损伤诊断标准;④损伤平面:均为胸椎节段或腰椎节段;⑤ASIA分级:C级;⑥有损伤平面或损伤平面以下神经性疼痛;⑦同意签署知情同意书。

排除标准:①有严重心、脑、肺等重要脏器疾病患者;②肿瘤或其他神经性病变;③有糖尿病周围神经病变,颈椎病,腰椎病,神经根炎等引起疼痛的患者;④有下肢骨折或下肢周围神经损伤患者。

采用随机数字表法将32例患者随机分为试验组和对照组。治疗前将两组患者在性别、年龄、病程等方面数据进行统计学比较,组间差异均无显著性意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	病程(月)	损伤平面(例)	
		男	女			T1—T12	L1—L5
对照组	15	10	5	38.5±7.9	3.5±1.8	8	7
试验组	17	13	4	39.1±8.5	3.4±1.9	7	10

1.2 治疗方法

两组均给予常规物理治疗:①截瘫肢体综合训练:以增强下肢残存肌力,提高转移能力为主,其中5例患者给予站位训练,步行训练,共40min,每日1次。②中频脉冲电治疗:双侧股四头肌及胫前肌,运动处方,50cm^2×2电极片,运动阈,20min,每日1次;③肢体加压:双下肢,40min,每日1次;④电动起立床训练:30°起,30min,每日1次。以上治疗均为每周6次,治疗4周。

试验组在常规物理治疗的基础上,加rTMS治疗(武汉依瑞德公司生产,型号:CCY-Ⅰ)。治疗处方:患者取仰卧位,采用圆形线圈,线圈对准右侧大脑M1区,频率10Hz,80%静息运动阈值,每个序列15个脉冲,刺激1.5s,序列间隔3s,共1400个脉冲,共7min,每天1次,每周6天,连续治疗4周。治疗时及治疗后观察患者有无不适反应。

对照组在常规物理治疗的基础上,给予假刺激,将治疗线圈同样置于右侧大脑M1区,只给予相同模式,相同音量的声音提示。

1.3 临床疗效评估方法

视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS):在治疗前及治疗4周后对两组患者均进行VAS评分。0—10分,根据疼痛程度划分。最低分:0分;最高分:10分。其评分与疼痛程度成正比。

1.4 神经电生理检查

运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)、静息运动阈值(resting motor threshold, RMT):治疗前及治疗4周后分别对两组患者进行神经电生理检查。以上指标均采用磁刺激仪(武汉依瑞德公司生产,型号CCY-Ⅰ),采用圆形刺激线圈进行测试。

MEP波幅:根据国际脑电图系统定位,在患者右侧大脑M1区给予阈上强度的刺激,刺激强度以左侧胫前肌出现收缩为准。受测试者仰卧位,记录电极置于左侧胫前肌的肌腹表面,阳极置远端,阴阳极距离为2cm,信号经肌电图仪放大并记录,重复测多次,并以波幅最大、峰潜伏时最短,重复性好的电位为准。

RMT:连续刺激过程中至少有50%的刺激诱发出MEP波幅>50μV所需的最小刺激强度。

1.5 统计学分析

本研究采用统计软件SPSS 16.0进行统计学分析。计量资料用均数±标准差表示,两组组内各项数据比较采用t检验,两组组间各项数据比较采用独立样本t检验。

2 结果

2.1 治疗前后两组患者临床疗效比较

治疗前两组患者VAS评分组间差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗4周后,两组患者VAS评分与治疗前比较均降低($P<0.05$),试验组患者治疗后VAS评分与对照组相比明显降低,组间差异有显著性意义($P<0.05$)。见表2。

2.2 治疗前后两组患者神经电生理检查指标比较

治疗前两组患者RMT、MEP波幅组间差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗4周后磁刺激组患者RMT较对照组降低,组间差异有显著性意义($P<0.05$);试验组患者MEP较对照组增高,组间差异有显著性意义($P<0.05$)。见表2。

表2 治疗前后两组患者各项指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	VAS评分(分)	MEP波幅(mV)	RMT(%)
对照组				
治疗前	15	6.83±0.55	1.75±0.42	57.3±7.4
治疗后	15	5.18±0.78	1.81±0.49	57.1±6.6
试验组				
治疗前	17	6.90±0.70	1.60±0.41	56.6±16.2
治疗后	17	3.52±0.71①②	2.14±0.54①②	51.8±7.3①②

与组内治疗前比较:①$P<0.05$;与对照组治疗后比较:②$P<0.05$

3 讨论

神经性疼痛是脊髓损伤后最常见的并发症之一,常表现为剧烈的烧灼样疼痛、刺痛、冷痛、紧束感等,并持续存在,给患者带来极大的痛苦,严重影响生存质量。目前治疗神经性疼痛的方法较多,Tsubokawa等[4]率先报道了利用运动皮质电刺激(motor cortex stimulation, MCS)治疗卒中后神经性疼痛,并取得良好疗效。但MCS是一种有创、昂贵的治疗手段,治疗效果也因人而异。1995年,Migita等[5]第一次利用重复经颅磁刺激治疗神经性疼痛,结果显示TMS使患者疼痛减轻,陆续有大量文献报道了rTMS可以用于治疗不同原因引起的神经病理性疼痛,开启了rTMS治疗神经病理性疼痛的篇章。

虽然rTMS被证实可以有效地缓解神经病理性疼痛,但是对具体的治疗参数,例如治疗频率及部位却众说纷纭。Leo等[6]研究发现高频rTMS(10Hz或者20Hz)能有效缓解疼痛,低频rTMS镇痛效果差,因此多用高频rTMS治疗疼痛。Borckardt等[7]关于运动皮质rTMS的随机对照研究发现,高频运动皮质rTMS对慢性疼痛的疗效优于低频rMCS。Hirayama等[9]则更为精确地利用导航定位系统对大脑M1区、初级感觉皮质、运动前区、辅助运动区进行高频rTMS治疗然后发现,只有刺激M1区时能有效缓解疼痛。Pridmore等[10]研究显示,磁刺激使M1区兴奋性改变,高频作用更为显著,最长能维持约30min。国内陈富勇等[8]于运动皮质给予10Hz的刺激证实,rTMS对部分慢性神经病理性疼痛安全有效。本实验中采用了大脑M1区10Hz的高频刺激,80%静息运动阈值,1400个脉冲,刺激1.5s,间隔3s,共7min,每天1次,每周6天。治疗4周后发现试验组与对照组相比较,其VAS评分、RMT、SICI明显降低,MEP波幅明显增高。通过研究我们发现,高频的重复经颅磁刺激对脊髓损伤后神经性疼痛有较好的治疗效果。而给予大脑M1区刺激后,脊髓损伤患者的皮质兴奋性均有所增高。由此我们推测,重复经颅磁刺激能有效缓解脊髓损伤后神经性疼痛的机制,可能与改变皮质兴奋性有关。

脊髓损伤后神经性疼痛的发生机制是一种经典的假说,称为模式发生机制(pattern generating mechanism)。它是指脊髓损伤后中枢下行抑制系统的抑制作用减弱或丧失,脊髓神经元活性随之上调,导致自发的和继发的神经元过度兴奋,对伤害与非伤害性刺激的阈值降低、放电频率增加,从而产生疼痛[11]。脊髓后角神经元及脊髓丘脑束兴奋性增高这可能是发生中枢性疼痛的神经生理学基础。脊髓损伤后,当外周的刺激不变时,中枢对疼痛的整合作用增强,尤其是后角神经元兴奋性增高,其主要部位是在脊髓丘脑束。脊髓、丘脑兴奋增高可能与NMDA,GABA,阿片类受体有关[12]。脊髓损伤后可能导致相应大脑皮质区域内神经元出现死亡或凋亡现象。Lee等[13]研究T9水平大鼠脊髓损伤模型,发现SCI可能导致大脑皮质神经元的死亡。脊髓损伤后慢性神经性疼痛,会出现一定数量的皮质和皮质下结构的重塑。虽然对脊髓损伤患者M1区不同区域的重塑的了解并不多,但多数的研究表明经过rTMS治疗,M1区增大并有所迁移[18—20]。虽然大脑不同的区域参与形成不同类型的神经性疼痛,但目前的治疗区域主要为M1区。M1区的刺激主要作用

于丘脑核[21]。通过刺激M1区使GABA的加强释放，从而减轻痛觉过敏。Jung等[14]于健康人群的右侧M1区，给予10Hz rTMS，发现刺激侧MEP的波幅明显提高，且在刺激后2h效果仍存在，提示刺激侧大脑皮质兴奋性升高。Tsubokawa等[4]通过动物实验的研究发现，刺激感觉皮质能抑制丘脑兴奋性的增高，而刺激运动皮质比刺激感觉皮质更为有效。我们在研究中也发现，当给予皮质刺激后，脊髓损伤后神经性疼痛患者的皮质兴奋性明显发生了改变。由此我们推测，由于刺激运动皮质，提高运动皮质的兴奋性，从而使皮质对丘脑的抑制作用加强，使得疼痛中枢对疼痛的整合作用增强，减少了异常的神经放电，使疼痛得以减轻。其机制可能是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[15]。这些变化可能与大脑可塑性有关[16]。

在建立纳入标准时，我们考虑到ASIA分级中A、B级患者运动神经传导束严重受损，下肢运动功能严重缺失，神经灵敏度低，因此选择ASIA分级C级患者作为我们的纳入对象。在实验中我们还存在很多不足，如样本量较局限，随访时间较短。虽对可能的机制有所推测，但具体分子机制并未进行证实。在以后的研究中，我们将针对皮质可塑性变化、皮质抑制作用的机制，进行进一步的探讨。

参考文献

[1] Zompa EA, Cain LD, Everhart AW, et al. Transplant therapy: recovery of function after spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 1997, 14(8):479—506.

[2] Woolf CJ. Dissecting out mechanisms responsible for peripheral neuropathic pain: implications for diagnosis and therapy [J]. Life Sci, 2004, 74(21):2605—2610.

[3] Siddall PJ, McClelland JM, Rutkowski SB, et al. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury[J]. Pain, 2003, 103(3):249—257.

[4] Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain[J]. Acta Neurochir Suppl (Wien), 1991, (52):137—139.

[5] 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—1040.

[6] 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.

[7] Borckardt JJ, Reeves ST, Beam W, et al. A randomized, controlled investigation of motor cortex transcranial magnetic stimulation (TMS) effects on quantitative sensory measures in healthy adults: evaluation of TMS device parameters [J]. Clin J Pain, 2011, 27(6):486—494.

[8] 陈富勇,陶蔚,孙伟,等.重复经颅磁刺激治疗慢性神经病理性疼痛[J].中国微侵袭神经外科杂志,2013,18(2):57—59.

[9] 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.

[10] Pridmore S, Oberoi G, Marcolin M, et al. Transcranial magnetic stimulation and chronic pain: current status[J]. Australas Psychiatry, 2005, 13(3):258—265.

[11] Melzack R, Loeser JD. Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central "pattern generating mechanism" for pain[J]. Pain, 1978, 4(3):195—210.

[12] Ding Y, Kastin AJ, Pan W. Neural plasticity after spinal cord injury[J]. Curr Pharm Des, 2005, 11(11):1441—1450.

[13] Lee BH, Lee KH, Kim UJ, et al. Injury in the spinal cord may produce cell death in the brain[J]. Brain Res, 2004, 1020(1—2):37—44.

[14] Jung SH, Shin JE, Jeong YS, et al. Changes in motor cortical excitability induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of different stimulation durations[J]. Clin Neurophysiol, 2008, 119(1):71—79.

[15] Peinemann A, Reimer B, Löer C, et al. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex [J]. Clin Neurophysiol, 2004, 115(7):1519—1526.

[16] Ghosh A, Haiss F, Sydekum E, et al. Rewiring of hindlimb corticospinal neurons after spinal cord injury[J]. Nat Neurosci, 2010, 13(1):97—104.

[17] 陈忠,魏尔清.突触可塑性的机制[J].神经外科学杂志,2001,17(3):247—253.

[18] Perez MA. Transcranial magnetic stimulation and spinal cord injury.In: Chen R, Rothwell JC, editors. Cortical connectivity: brain stimulationfor assessing and modulating cortical connectivity andfunction[M]. Berlin: Springer，2012. 323—336.

[19] Corbetta M, Burton H, Sinclair RJ, et al. Functional reorganization and stability of somatosensory-motor cortical topography in a tetraplegic subject with late recovery[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(26):17066—17071.

[20] Tazoe T, Perez MA. Reorganization of corticospinal maps in distaland proximal upper-limb muscles after tetraplegia [J]. Abstr Soc Neurosci，2013，744.04/RR12.

[21] García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study[J]. Pain, 1999, 83(2):259—273.