·临床研究·

重复经颅磁刺激治疗外伤性脊髓损伤后神经病理性疼痛的疗效观察*

吴勤峰[1,2] 施加加[3] 李向哲[1,2] 郑 洁[3] 顾丽萍[3] 徐小俊[1,2] 魏天祺[1,2] 王 彤[4,5]

摘要

目的:观察重复经颅磁刺激治疗外伤性脊髓损伤后神经病理性疼痛的疗效。

方法:回顾分析18例采用重复经颅磁刺激治疗的外伤性脊髓损伤伴神经病理性疼痛患者,采用重复经颅磁刺激治疗,刺激靶点为初级运动皮质(M1区),刺激频率为10Hz,刺激强度为静息运动阈值的90%,每天治疗1次,每周治疗5 d,连续治疗6周。采用简化McGill疼痛问卷(SF-MPQ)评定疼痛,采用汉密顿抑郁量表(HAMD)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定疼痛相关情绪状况,采用简明WHO生活质量测定量表(WHOQOL-BREF)的前28项之和及自身总体生活质量评分。

结果:治疗6周后,18例患者的SF-MPQ中各项评分均较治疗前有明显改善($P<0.05$)。HAMD、HAMA、WHOQOL-BREF(前28项之和)和WHOQOL-BREF(自身总体评分)较治疗前组内有明显改善($P<0.05$)。

结论:重复经颅磁刺激可以改善外伤性脊髓损伤后神经病理性疼痛,并能改善患者疼痛相关情绪障碍和生活质量。

关键词 脊髓损伤;重复经颅磁刺激;神经病理性疼痛;情绪障碍;生活质量

中图分类号:R651,R493 **文献标识码:**B **文章编号:**1001-1242(2018)-03-0333-04

脊髓损伤(spinal cord injury,SCI)是一种严重的致残性疾病。WHO 2013年报道全世界每年约有25—50万人罹患SCI,主要由原因为车祸、坠落和暴力等外伤性因素导致,严重影响着SCI患者的生存质量[1]。SCI除了可以造成损伤平面以下严重的感觉与运动功能丧失外,还可并发严重的神经病理性疼痛[2]。SCI患者中约有40%以上的会出现严重的神经病理性疼痛,常表现为电击样、烧灼样及刀割样疼痛等[3],并可能会导致严重的焦虑与抑郁状态[3],严重影响患者的生存质量。有研究表明,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)可明显缓解SCI大鼠的神经病理性疼痛[4],但在临床相关研究较少,尚缺乏有力证据支持[5]。本研究旨在观察rTMS对外伤性脊髓损伤后患者神经病理性疼痛及情绪障碍和生存质量的改善作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性观察研究2016年1月—2017年1月在昆山康复医院住院治疗的SCI伴神经病理性疼痛患者18例。其中,男11例,女7例;平均年龄(35.50±6.76)岁;平均病程(11.61±5.62)个月。根据美国脊髓损伤协会(American Spinal Injury Association,ASIA)诊断标准[6]:颈髓损伤10例(A级2例,B级6例,C级2例),胸髓损伤8例(A级3例,B级2例,C级3例)。

纳入标准:①外伤导致的SCI并经核磁共振证实诊断明确;②符合ASIA诊断标准;③神经病理性疼痛符合国际疼痛研究协会(International Association for the Study of Pain,IASP)诊断或排除标准[7];④疼痛VAS评分≥4分;⑤无严重认知障碍(MMSE>24分);⑥所有患者均根据IASP神经病理性疼痛治疗指南接受镇痛、抗焦虑及抑郁个体化治疗3个月以上[8],疼痛症状无继续减轻;⑦签署治疗同意书。

排除标准:脊髓损伤合并颅脑损伤;存在癫痫或疑似癫痫病史;颅内无介入性金属植入物;无心脏起搏器、恶性肿瘤等经颅磁刺激治疗的禁忌证;存在严重心、肺、肾功能不全等严重并发症。

1.2 治疗方法

治疗设备为经颅磁刺激仪(YRD CCY-1,武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司),选用“8”字治疗线圈。刺激靶点为初级运动皮质(primary motor cortex,M1区)。刺激频率为l0Hz,刺激强度为静息运动阈值(rest motor threshold,RMT)的90%[9],确定RMT的方法为:室温条件下,用磁刺激仪“8”字形线圈单个脉冲对大脑M1区进行刺激,用肌电图仪在对

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.03.016

*基金项目:苏州市科技计划项目(SYS201785)

1 苏州科技城医院康复医学中心,苏州,215153; 2 南京医科大学附属苏州医院康复医学中心; 3 昆山市康复医院康复医学科; 4 南京医科大学第一附属医院康复中心; 5 通讯作者

作者简介:吴勤峰,男,副主任医师; 收稿日期:2017-05-08

侧手第一背侧骨间肌记录运动诱发电位(motor evoked potential,MEP)。确定引起对侧手第一背侧骨间肌出现波形的最佳刺激点,调节刺激部位直至引出最大波幅的MEP;连续刺激10次,其中有5次诱发的MEP波幅>50mV,确定此时磁通量即为静息运动阈值。治疗时刺激大脑M1区,刺激1s,间歇28s,连续31个序列,共620个脉冲,每天治疗1次,每周治疗5d,连续治疗6周。

1.3 评定方法

1.3.1 疼痛评定:采用简化McGill疼痛问卷(SF-MPQ),该量表由疼痛评级指数总分(pain rating index-sensory total,PRI-T)、视觉模拟评分(visual analogue scale,VAS)和现实疼痛指数(present pain index,PPI)三部分组成[10],其中PRI-T项包含11个感觉类(PRI-sensory,PRI-S)和4个情感类(PRI-affective,PRI-A)疼痛描述词。

1.3.2 情绪评定:抑郁程度评定:采用汉密顿抑郁量表(HAMD),包括24项评定内容,总分<8分,无抑郁;总分8—20分,可能抑郁;总分21—23分,中等抑郁;总分>24分,重度抑郁。焦虑程度评定:采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA),包括14项评定内容,总分<7分,无焦虑;总分7—14分,可能焦虑;总分15—20分,有焦虑;总分21—28分,明显焦虑;总分>29分,重度焦虑[11]。

1.3.3 生活质量评定:采用WHO生活质量测定简表(WHOQOL-BREF)评定。该量表包含28项评定内容和1项对自身生活质量的总体评分,其中前28项分为1—5级,相应得分为0—4分,各项得分之和为112分;自身生活质量总体评分为100分[12]。

1.4 统计学分析

使用SPSS 20.0统计软件进行统计分析。计量资料以均值±标准差表示,治疗前后比较采用配对t检验。等级资料采用配对秩和检验(Wilcoxon配对秩和检验)。

2 结果

2.1 SF-MPQ治疗前后比较

经6周治疗,所有受试者对本研究的rTMS治疗方案均具有良好的耐受性。所有患者的PRI-T较治疗前明显改善(P<0.001),其中PRI-S、PRI-A、PRI-T及VAS得分均较治疗前明显降低(P<0.05,表1);PPI值也较治疗前明显改善(P<0.05,表2)。

2.2 HAMD、HAMA和WHOQOL-26治疗前后比较

治疗前所有患者均存在不同程度的焦虑或抑郁状态且生活质量低下。经6周rTMS治疗后,抑郁和焦虑症状也明显好转,生活质量明显改善。HAMD、HAMA和WHOQOL-BREF评分(前28项之和与自身总体评分)较治疗前明显改善,差异具有显著性意义(P<0.05)。见表3。

表1 治疗前后简化McGill疼痛问卷疼痛评级指数及视觉模拟评分 ($\bar{x}\pm s$,分)

	PRI-S	PRI-A	PRI-T	VAS
治疗前	21.22±5.67	7.61±1.94	28.83±5.84	7.22±1.52
治疗后	14.50±5.00	5.39±1.91	19.89±5.72	5.83±1.47
t值	3.832	4.214	4.698	2.502
P值	0.001	0.001	<0.001	0.023

PRI-S:疼痛评级指数感觉类;PRI-A:疼痛评级指数情感类;PRI-T:疼痛评级指数总分;VAS:视觉模拟评分

表2 治疗前后简化McGill疼痛问卷现实疼痛指数项得分比较

	治疗前(等级,n=18)						治疗后(等级,n=18)						Z值	P值
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5		
例数分布	1	3	5	3	3	3	2	13	3	0	0	0	-2.449	0.014

表3 治疗前后HAMD、HAMA和WHOQOL-BREF得分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

	HAMD	HAMA	WHOQOL-BREF(前28项之和)	WHOQOL-BREF(自身总体评分)
治疗前	15.17±6.01	18.61±4.89	35.33±9.39	34.22±9.52
治疗后	10.11±5.31	12.17±5.31	42.78±11.48	42.44±11.43
t值	3.164	3.668	-2.184	-2.404
P值	0.005	0.002	0.043	0.028

HAMD:汉密顿抑郁量表;HAMA:汉密尔顿焦虑量表;WHOQOL-BREF:WHO生活质量测定简表

3 讨论

根据国际疼痛学会(IASP)的分类标准,神经病理性疼痛的定义为:疼痛是由于神经系统的原发性损伤或功能障碍所导致或引发[13]。SCI后神经病理性疼痛的发生较为复杂,其机制可能包含如下几点:①中枢神经兴奋性增高[14];②胶质细胞活化[15];③中枢神经系统炎性反应[16];④感觉通路信息传递失调[17]。由此可见,如何有效调整大脑和脊髓内环境的稳态、抑制神经元的兴奋性及胶质细胞的活化、减轻中枢神经系统的炎性反应是治疗SCI后神经病理性疼痛的关键。目前临床治疗SCI后神经病理性疼痛的主要措施包括:药物治疗(5-HT再摄取抑制剂、阿片类等)[18—19]、物理治疗(如经皮神经电刺激、经颅直流电刺激、rTMS等)[20—22]、针刺疗法[23]、心理治疗[24]、介入/手术治疗(如脊髓及脑部神经电刺激、神经阻滞术等)等[19]。药物及有创性治疗均存在不同程度的不良反应,康复治疗作为一种无创性的治疗手段,正不断得到认可。其中rTMS治疗作为一种非侵入性的神经调控技术,具有无创、无痛、安全可靠、操作简便的优点,可能为治疗或减轻SCI后神经病理性疼痛点亮希望,但其具体治疗参数及有效性尚处于初步研究阶段。

rTMS分为高频和低频两种,研究发现低频(频率≤1Hz)rTMS具有抑制脑皮质兴奋性的作用,而高频(频率≥5Hz)rTMS则具有兴奋脑皮质的作用[25]。这可能与高频磁刺激诱

导的长时程增强(long term potentiation, LTP)和低频磁刺激有道的长时程抑制(long term depression, LTD)有关[26]。Hosomi等[27]使用5Hz rTMS刺激神经病理性疼痛患者的M1区10d后发现,治疗组患者的疼痛程度明显减轻;研究人员指出,该效应可能与脑皮质可塑性、丘脑、脑干以及其他神经网络的调节有关。此外,高频rTMS的改善神经病理性疼痛的机制可能还与脑内神经递质的调节,如GABA、5-HT和去甲肾上腺素等有关[28—29]。Kim等[30]使用25Hz的高频rTMS治疗T9不完全性SCI大鼠8周后发现,治疗组的冷刺激诱发疼痛程度明显低于对照组,进行免疫荧光染色发现,上述效应可能与rTMS治疗后脊髓后角lamina Ⅱ和Ⅲ层内的小角质细胞和星形胶质细胞活化减少有关。国内研究也发现[31],20Hz的高频rTMS也可减少脊髓后角lamina Ⅰ—Ⅲ层内的星形胶质细胞激活并减轻周围性神经病理性疼痛。鉴于SCI后神经病理性疼痛发病机制的复杂性,高频rTMS可能在大脑皮质、皮质下神经网络及核团、丘脑、脑干及脊髓等多层面机制改善神经病理性疼痛,但相关临床及基础研究较少,具体机制仍需进一步研究,具体治疗参数仍待进一步统一和规范。

本研究采用刺激靶点为M1区,使用SF-MPQ进行评定疼痛、采用HAMD、HAMA评定情绪,发现rTMS对脊髓损伤后疼痛和情绪障碍均取得较好治疗效果。目前,rTMS治疗神经病理性疼痛的刺激靶点主要是M1区和额叶背外侧皮质(dorsolateral prefrontal codex, DLPFC)[32]。研究中常采用M1区作为刺激靶点并且取得了部分有效的治疗效果。本研究的结果也支持了M1区可能是rTMS有效改善SCI后神经病理性疼痛的重要靶点。而DLPFC刺激区在改善中枢损伤后神经病理性疼痛的有效性尚需进一步确定[33]。

rTMS为神经病理性疼痛提供了一种很有希望的治疗方法。目前,刺激靶点和刺激参数的选择仍然是rTMS镇痛效应最基本和最重要的问题。不同类型的神经病理性疼痛是否需要特异的刺激靶点,联合不同的刺激靶点进行治疗是否会增强镇痛效应,不同刺激靶点的镇痛机制是否相同,最佳的刺激参数仍不明确。本研究为回顾性研究,发现rTMS对神经病理性疼痛具有改善作用,未对rTMS的即刻效应及疗效维持进行观察。因此,仍需要进行大样本随机双盲对照临床试验对治疗参数及治疗效果进行验证。

参考文献

[1] World Health Organization. International Perspectives on Spinal Cord Injury[C].Malta: © World Health Organization. 2013. [accessed on March 15, 2017].Available from : http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs384/en/

[2] Sezer N, Akkuş S, Uğurlu FG. Chronic complications of spinal cord injury[J]. World Journal of Orthopedics,2015,6(1):24—33.

[3] Heutink M, Post MW, Luthart P, et al. Long-term outcomes of a multidisciplinary cognitive behavioural programme for coping with chronic neuropathic spinal cord injury pain[J]. Journal of Rehabilitation Medicine,2014,46(6):540—545.

[4] Ji YK, Choi GS, Cho YW, et al. Attenuation of spinal cord injury-induced astroglial and microglial activation by repetitive transcranial magnetic stimulation in rats[J]. Journal of Korean Medical Science,2013,28(2):295—299.

[5] Gao F, Chu H, Li J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for pain after spinal cord injury: a systematic review and meta- analysis[J]. J Neurosurg Sci,2016. [Epub ahead of print]

[6] 王方永,李建军. 脊髓损伤神经学分类国际标准(ASIA 2011版)最新修订及标准解读[J]. 中国康复理论与实践,2012,18(8):797—800.

[7] Mahnig S, Landmann G, Stockinger L, et al. Pain assessment according to the International Spinal Cord Injury Pain classification in patients with spinal cord injury referred to a multidisciplinary pain center[J]. Spinal Cord,2016,54(10):809—815.

[8] Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations[J]. Pain,2007,132(3):237—251.

[9] Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex[J]. Journal of Neurosurgery,2007,107(3):555—559.

[10] 赵英. 疼痛的测量和评估方法[J]. 中国组织工程研究,2002,6(16):2347—2349.

[11] Lim NC, Fan CH, Yong MK, et al. Assessment of depression, anxiety, and quality of life in singaporean patients with glaucoma[J]. J Glaucoma,2016,25(7):605—612.

[12] Group TW. The World Health Organization quality of life assessment (WHOQOL): Development and general psychometric properties 1[J]. Social Science & Medicine,1998,46(12):1569—1585.

[13] 神经病理性疼痛诊疗专家组. 神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志,2013,19(12):705—710.

[14] Tashiro S, Shinozaki M, Mukaino M, et al. BDNF induced by treadmill training contributes to the suppression of spasticity and allodynia after spinal cord injury via upregulation of KCC2[J]. Neurorehabil Neural Repair,2015,29(7):677—689.

[15] Schomberg D, Olson JK. Immune responses of microglia

in the spinal cord: Contribution to pain states[J]. Experimental Neurology,2012,234(234):262—270.

[16] Allison DJ, Thomas A, Beaudry K, et al. Targeting inflammation as a treatment modality for neuropathic pain in spinal cord injury: a randomized clinical trial[J]. Journal of Neuroinflammation,2016,13(1):152.

[17] 刘建建,徐皓,谢周通. 脊髓损伤后中枢性疼痛机制的研究进展[J]. 实用骨科杂志,2013,19(11):1004—1007.

[18] Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. Lancet Neurology,2015,14(2):162—173.

[19] Hagen EM, Rekand T. Management of neuropathic pain associated with spinal cord injury[J]. Pain and Therapy,2015,4(1):51—65.

[20] Mehta S, Mcintyre A, Guy S, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation for the management of neuropathic pain after spinal cord injury: a meta-analysis[J]. Spinal Cord,2015,96(10):e117.

[21] Nardone R, Höller Y, Langthaler PB, et al. rTMS of the prefrontal cortex has analgesic effects on neuropathic pain in subjects with spinal cord injury[J]. Spinal Cord,2016,55(1):1—6.

[22] 王玉明,唐丽,李建军. 脊髓损伤后疼痛的临床研究证据[J]. 中国康复理论与实践,2014(10):945—949.

[23] 吕威,李志刚,姚海江,等. 针灸治疗脊髓损伤的临床研究进展[J]. 中国康复理论与实践,2015,21(12):1411—1414.

[24] 朱海娜,杜宁,陈巧灵,等. 综合心理干预对脊髓损伤后神经病理性疼痛的疗效[J]. 中国疼痛医学杂志,2017,23(3):189—193.

[25] Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity[J]. Exp Brain Res,2003,148(1):1—16.

[26] 刘浩, 刘四文, 贾延兵,等. 重复经颅磁刺激在不完全性脊髓损伤运动功能康复中的应用进展[J]. 中国康复医学杂志,2017,32(1):121—124.

[27] 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.

[28] Canavero S, Bonicalzi V, Dotta M, et al. Transcranial magnetic cortical stimulation relieves central pain[J]. Stereotactic & Functional Neurosurgery, 2002, 78(3-4):192—196.

[29] Benshachar D, Gazawi H, Riboyadlevin J, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation alters beta-adrenergic and 5-HT2 receptor characteristics in rat brain[J]. Brain Research, 1999, 816(1):78—83.

[30] Kim JY, Choi GS, Cho YW, et al. Attenuation of spinal cord injury-induced astroglial and microglial activation by repetitive transcranial magnetic stimulation in rats[J]. Journal of Korean Medical Science, 2013, 28(2):295—299.

[31] 许惊飞, 郭铁成. 重复经颅磁刺激对神经病理性疼痛大鼠脊髓内星形胶质细胞的抑制作用[J].中华物理医学与康复杂志,2016, 38(9):659—663.

[32] Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, et al. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain[J]. Pain Medicine,2011,10(5):840—849.

[33] Oliveira RAAD, Andrade DCD, Mendonça M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the left premotor / dorsolateral prefrontal cortex does not have analgesic effect on central post-stroke pain[J]. Journal of Pain,2014,15(12):1271—1281.