

物理治疗进展*

岳寿伟¹

物理治疗(physical therapy)是以声、光、电、磁、热、力等因子预防和治疗疾病的方法。物理疗法包括物理因子治疗(modality)、运动疗法(movement)和手法治疗(manual)^[1]。物理因子分为自然物理因子和人工物理因子,自然物理因子包括日光、气候、海水、矿泉、泥疗、森林等,人工物理因子包括声、光、电、磁、热、冷、力等。纵观古今中外物理治疗不断发展,战国时期,扁鹊就常用针灸、砭石、按摩治疗疾病,东汉医学家华佗创制的“五禽戏”,以虎、鹿、熊、猿、鹤的姿态作为锻炼身体,用来防病治病,北宋时期的《易筋经》使神、体、气三者,即人的精、气、神、形体和气息有效地结合起来,经过循序渐进、持之以恒的锻炼使五脏六腑、十二经脉、等到充分的调理,达到防病治病的目的^[2]。唐代的孙思邈在《千金方》中采用日光照射防治佝偻病,秦汉时期的《神农本草经》将磁石列为补虚、治疗周痹风湿、肢节肿痛、头晕耳鸣。南北朝陶宏景磁石具有“扬肾藏、强骨气、益精除烦、通关节、消痈肿”之功效。

西方的物理治疗起源于1813年,Pehr Henrik Ling(1776—1839)在瑞典斯德哥尔摩创立皇家体操研究中心,Ling的物理治疗体系包括4个分支:教学体操、军事体操、医疗体操及审美体操。中国的物理治疗起源于1923年,由英国的恩薇露(Glsdys V.L.Nunn)在齐鲁大学医院建立了物理治疗科,同年,美国Mary McMillan在北平协和医院也建立了物理治疗科,恩薇露编著的我国首部《物理疗法》于1935年中华医学会编印部(人民卫生出版社的前身)出版发行^[3]。近年来,随着社会的进步和科学技术的发展,物理疗法的临床治疗和机制研究有了快速发展,如聚焦超声、冲击波、经颅磁刺激、光、电等。



岳寿伟教授

1 聚焦超声

一项研究将超声脉冲聚焦于大脑的特定区域,使神经元细胞膜发生振荡,激活并影响神经元活动,成功地控制猕猴的视线^[4]。这项研究表明超声波对中枢神经可以产生明显的影响,甚至可以影响人类行为。经颅聚焦超声(transcranial focused ultrasound)结合了非侵袭性和聚焦性的特点,可以将各种强度的能量传递至特定区域的神经元,在大脑区域也能准确定位,有助于研究大脑皮层特定区域的行为障碍中的机制^[5-6]。采用聚焦超声进行无创神经调节的前景不断明朗。

1.1 低强度聚焦超声

以可逆且无创的方式激发或抑制神经回路,调节神经活动,提高或降低神经元放电速率和传导速度^[7],可引起四肢或其他身体部位的明显运动^[8-10],无组织学损伤,采用低强度超声进行神经调节是安全的^[11]。当聚焦超声刺激感觉运动皮层时,反复观察到实验动物后肢的对侧和同侧运动及眼球运动和瞳孔扩张,表明聚

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.10.001

*基金项目:山东省重大科技创新工程项目(2019JZZY011112)

1 山东大学齐鲁医院康复医学中心,济南市文化西路107号,250012

第一作者简介:岳寿伟,男,教授,主任医师;收稿日期:2020-06-24

焦超声能够调节皮层和皮层下大脑结构,并具有大脑功能性定位的能力^[12]。此外,研究证实低强度超声还可以通过调节兴奋性神经元,抑制癫痫发作^[19-13]。

1.2 高强度聚焦超声

足以损伤组织的强度传递的超声称为高强度超声^[8]。据报道,高强度聚焦超声可在大脑内产生明显的不可逆的损伤,结果类似于射频消融^[14]。已有研究表明,利用高强度超声可安全地进行非侵入性治疗,损毁或去除病变的组织或病灶活动源,如清除恶性胶质瘤^[15],治疗某些运动障碍和慢性疼痛^[14],改善或恢复功能^[16],亦可增加大鼠血-脊髓屏障的通透性^[17],使药物穿过血脑屏障成为可能。目前考虑到丘脑和基底神经节中已知的靶点及射频消融的经验,高强度超声最适合用于治疗运动障碍。FDA已批准高强度超声用于治疗原发性震颤性疾病^[18]。

2 冲击波

研究表明体外冲击波疗法(extracorporeal shock wave therapy,ESWT)作为治疗跟腱病变的一种非手术替代疗法,可改善跟腱病变患者的疼痛和功能^[19],并且已广泛应用于多种骨科疾病,如钙化性肩袖肌腱病^[20]和肱骨外上髁炎^[21]。最近的研究表明,冲击波疗法是一种可行的治疗糖尿病足部溃疡的辅助方法,能有效提高糖尿病足部溃疡的完全愈合率,缩短其愈合时间^[22]。与皮质类固醇、透明质酸、药物和超声相比,采用冲击波疗法治疗骨关节炎更安全有效,在减轻疼痛和改善功能方面都有显著疗效^[23]。一项系统回顾论证了体外冲击波治疗斜方肌筋膜疼痛综合征的疗效^[24]。此外,体外冲击波疗法可有效减少卒中后肌肉痉挛,改善运动功能恢复^[25]。

3 经颅磁刺激

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS)对大脑细胞具有多种影响,可对神经元进行非侵袭性去极化,是一种安全且耐受良好的治疗方法。研究表明重复经颅磁刺激可减少恐惧和焦虑,对抑郁症患者的治疗有明显效果,是治疗临床焦虑症、抑郁症等精神障碍性疾病的有效方法^[26-28],并可通过激活目标脑回路或同步刺激频率来提高抗抑郁药物的疗效^[29]。此外,经颅磁刺激对不同病因的肌阵挛有不同的影响,对治疗不同形式的肌阵挛的感觉运动可塑性和皮层兴奋性,应采用不同方案的经颅磁刺激^[30]。一项老年精神病学研究表明,经颅磁刺激对老年患者的抑郁、认知障碍、慢性疼痛和戒烟有明显疗效或有潜在的应用价值^[31]。一项关于创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder,PTSD)的研究表明,在额叶过度活跃区进行低频刺激和/或在额叶过低活跃区进行高频刺激,总体上改善了创伤后应激障碍和创伤性脑损伤的临床症状^[32]。此外,经颅磁刺激可触发神经元可塑性和增强突触传递的能力,在脑卒中和痉挛、偏头痛和痴呆等神经系统疾病中有重要的应用价值^[33]。一项荟萃分析进一步阐述了急性脑缺血在受影响区域和对侧半球均可引起多个神经网络和相关皮质-皮层下兴奋性的改变,可通过非侵入性脑刺激技术即重复性经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)来调节这些过程。经颅磁刺激通过促进脑卒中后临床康复和功能独立性,对卒中后运动功能、手灵巧性、行走和平衡、痉挛、吞咽困难、失语症、单侧忽视、抑郁和认知功能有确切疗效^[34]。

4 紫外线

紫外线(ultraviolet)辐射主要诱导先天性固有免疫系统,且抑制适应性免疫系统,从而发挥局部或全身的反应^[35],而且具有抗原特异性,对效应细胞和调节性T细胞都有作用,可改变抗原呈递细胞的功能,诱导细胞因子和可溶性介质的分泌。紫外线辐射通过诱导抗菌肽的产生^[36],影响模式识别受体^[37],激活先天性免疫系统,从而诱发炎症反应和调节免疫识别功能。紫外线辐射对后天免疫系统有抑制作用,这种作用是由于抑

制性T细胞功能的激活导致的^[38-39]。紫外线辐射可增加活化的B细胞数量,分泌IL-10,从而抑制浆细胞的功能^[40]。紫外线诱导的炎症介质、DNA损伤和表观遗传调节因子之间的相互作用导致了免疫系统的抑制作用^[41]。以上研究说明了一定剂量的紫外线照射,有明显的免疫调节作用。

紫外线对骨质疏松症的治疗作用由来已久,研究表明对饮食中VitD缺乏的小鼠,紫外线照射可增加VitD水平,增加骨小梁骨矿密度和极限负荷,降低破骨细胞和未成熟细胞,使骨吸收率降低,从而改善与VitD缺乏有关的骨代谢性疾病^[42-44]。此外,B波段紫外线在皮肤角化细胞的调节中有重要作用,角化细胞经紫外线照射后,产生VitD₃,并将其转化为有活性的1,25(OH)₂D,紫外线还能控制VitD₃受体的表达,调节其对VitD₃的反应,限制VitD受体的过度表达^[45]。

5 光遗传学

光遗传学(optogenetics)是一项整合了光学、软件控制、基因操作技术、电生理等多学科交叉的生物工程技术,是近十年来生物工程领域取得的一项巨大突破。其主要原理是首先采用基因操作技术将光感基因(如ChR2, eBR, NaHR3.0, Arch或OptoXR等)转入到神经系统中特定类型的细胞中进行特殊离子通道或GPCR的表达。光感离子通道在不同波长的光照刺激下会分别对阳离子或者阴离子的通过产生选择性,从而造成细胞膜两侧的膜电位发生变化,达到对细胞选择性地兴奋或者抑制的目的^[46]。

在光遗传学应用当中,靶向细胞会被基因改造、表达对光响应的蛋白质,从而使这些细胞能被光所调控。光遗传学技术利用基因编码蛋白质表达并结合光控的手段为动态调控细胞信号通路、细胞定位和基因表达等方面提供了一种全新、无损、可逆、非侵入、时空特异性的研究手段^[47-48]。

光遗传学技术能够选择性激活体内特定类型神经元,该技术的发展为深入解析神经系统多种传导通路以及调控机制提供了可能^[49]。目前,光遗传学在失明、痛觉、癫痫、心脏病、成瘾和脊髓损伤等领域已有应用,但由于技术本身的限制,其临床应用比较有限^[50]。光遗传学技术现在面临的主要障碍是从实验室到临床的应用。在基础研究方面,很多神经生物学家借助光遗传学对大脑功能,如睡眠、学习、记忆、新陈代谢、饥饿、恐惧等过程有了更加清晰的理解和认识^[51],它还揭示了帕金森病、阿尔茨海默病、癫痫等神经系统疾病发生的新机制,可为临床药物研发提供重要靶点,同时也可为新药筛选和测试提供重要的技术平台^[52]。

目前,国家自然科学基金将物理因子的基础与应用研究列入了资助范围,旨在加强物理治疗在临床上的应用,并深入探讨物理因子对机体的作用机制。本期刊登的论文有数篇关于物理治疗的研究,如小剂量超短波联合间充质干细胞可促进脊髓损伤患者星型胶质细胞形成、脉冲磁疗对脱髓鞘小鼠有神经保护作用、低强度脉冲超声对大鼠软骨细胞caspase-12表达的影响、低频电磁场在移植骨髓源神经祖细胞治疗大鼠脑损伤中的应用等,将进一步推进物理治疗在临床上的发展与应用。

参考文献

- [1] 黄晓琳, 燕铁斌. 康复医学[M]. 第6版. 北京:人民卫生出版社, 2018. 102.
- [2] 岳寿伟. 肌肉骨骼康复学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社, 2018. 3—5.
- [3] 岳寿伟, 何成奇. 物理医学与康复学进展[M]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2018.1.
- [4] Kubanek J, Brown J, Ye P, et al. Remote, brain region-specific control of choice behavior with ultrasonic waves[J]. Science Advances, 2020,6(21):eaaz4193.
- [5] Kubanek J. Neuromodulation with transcranial focused ultrasound[J]. Neurosurg Focus, 2018,44(2):E14.
- [6] Fini M, Tyler WJ. Transcranial focused ultrasound: a new tool for non-invasive neuromodulation[J]. Int Rev Psychiatry, 2017,29(2): 168—177.
- [7] Tyler WJ, Tufail Y, Finsterwald M, et al. Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound[J]. PLoS One, 2008,3(10):e3511.
- [8] Bystritsky A, Korb AS, Douglas PK, et al. A review of low-intensity focused ultrasound pulsation[J]. Brain Stimul, 2011,4(3):125—

- 136.
- [9] Baek H, Pahk KJ, Kim H. A review of low-intensity focused ultrasound for neuromodulation[J]. Biomed Eng Lett, 2017,7(2):135—142.
- [10] Fomenko A, Neudorfer C, Dallapiazza RF, et al. Low-intensity ultrasound neuromodulation: An overview of mechanisms and emerging human applications[J]. Brain Stimul, 2018,11(6):1209—1217.
- [11] Tyler WJ, Lani SW, Hwang GM. Ultrasonic modulation of neural circuit activity[J]. Curr Opin Neurobiol, 2018,50:222—231.
- [12] Kamimura HA, Wang S, Chen H, et al. Focused ultrasound neuromodulation of cortical and subcortical brain structures using 1.9 MHz[J]. Med Phys, 2016,43(10):5730.
- [13] Lin Z, Meng L, Zou J, et al. Non-invasive ultrasonic neuromodulation of neuronal excitability for treatment of epilepsy[J]. Theranostics, 2020,10(12):5514—5526.
- [14] Monteith SJ, Medel R, Kassell NF, et al. Transcranial magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery for trigeminal neuralgia: a cadaveric and laboratory feasibility study[J]. J Neurosurg, 2013,118(2):319—328.
- [15] Yoshida M, Kobayashi H, Terasaka S, et al. Sonodynamic therapy for malignant glioma using 220-kHz transcranial magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound and 5-aminolevulinic acid[J]. Ultrasound Med Biol, 2019,45(2):526—538.
- [16] Hariz MI, Hariz GM. Therapeutic stimulation versus ablation[J]. Handb Clin Neurol, 2013,116:63—71.
- [17] Payne AH, Hawryluk GW, Anzai Y, et al. Magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound to increase localized blood-spinal cord barrier permeability[J]. Neural Regen Res, 2017,12(12):2045—2049.
- [18] Fishman PS. Thalamotomy for essential tremor: FDA approval brings brain treatment with FUS to the clinic[J]. J Ther Ultrasound, 2017,5:19.doi:10.1186/S40349-017-0096-9.
- [19] Fan Y, Feng Z, Cao J, et al. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for achilles tendinopathy: a meta-analysis[J]. Orthopaedic Journal of Sports Medicine, 2020, 8(2): 232596712090343.
- [20] Surace SJ, Deitch J, Johnston RV, et al. Shock wave therapy for rotator cuff disease with or without calcification[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020,3:CD008962.
- [21] Yao G, Chen J, Duan Y, et al. Efficacy of extracorporeal shock wave therapy for lateral epicondylitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2020,2020:2064781.
- [22] Huang Q, Yan P, Xiong H, et al. Extracorporeal shock wave therapy for treating foot ulcers in adults with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Can J Diabetes, 2020,44(2):196—204, e193.
- [23] Chen L, Ye L, Liu H, et al. Extracorporeal shock wave therapy for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomed Res Int, 2020,2020:1907821.
- [24] Yoo JI, Oh MK, Chun SW, et al. The effect of focused extracorporeal shock wave therapy on myofascial pain syndrome of trapezius: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2020,99(7):e19085.
- [25] Dymarek R, Ptazkowski K, Ptazkowska L, et al. Shock waves as a treatment modality for spasticity reduction and recovery improvement in post-stroke adults: Current evidence and qualitative systematic review[J]. Clin Interv Aging, 2020,15:9—28.
- [26] Balderston NL, Beydler EM, Goodwin M, et al. Low-frequency parietal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces fear and anxiety[J]. Transl Psychiatry, 2020,10(1):68.doi:10.1038/S41398-020-0751-8.
- [27] Chekroud AM, Cristea IA. Repetitive transcranial magnetic stimulation for depression[J]. The Lancet, 2019,393(10170):403.
- [28] Rizvi S, Khan AM. Use of transcranial magnetic stimulation for depression[J]. Cureus, 2019,11(5):e4736.
- [29] Schiena G, Maggioni E, Pozzoli S, et al. Transcranial magnetic stimulation in major depressive disorder: Response modulation and state dependency[J]. J Affect Disord, 2020,266:793—801.
- [30] Nardone R, Versace V, Holler Y, et al. Transcranial magnetic stimulation in myoclonus of different aetiologies[J]. Brain Res Bull, 2018,140:258—269.
- [31] Iriarte IG, George MS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the elderly[J]. Curr Psychiatry Rep, 2018,20(1):6.doi:10.1007/S11920-018-0866-2.
- [32] Namgung E, Kim M, Yoon S. Repetitive transcranial magnetic stimulation in trauma-related conditions[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019,15:701—712.
- [33] Iglesias AH. Transcranial magnetic stimulation as treatment in multiple neurologic conditions[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2020,20(1):1.doi:10.1007/S11910-020-1021-0.
- [34] Fisicaro F, Lanza G, Grasso AA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current ev-

- idence and pitfalls[J]. Ther Adv Neurol Disord, 2019,12:1756286419878317.
- [35] Bernard JJ, Gallo RL, Krutmann J. Photoimmunology: how ultraviolet radiation affects the immune system[J]. Nat Rev Immunol, 2019,19(11):688—701.
- [36] Gallo RL, Ono M, Povsic T, et al. Syndecans, cell surface heparan sulfate proteoglycans, are induced by a proline-rich antimicrobial peptide from wounds[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1994,91(23):11035—11039.
- [37] Gallo RL, Bernard JJ. Innate immune sensors stimulate inflammatory and immunosuppressive responses to UVB radiation[J]. J Invest Dermatol, 2014,134(6):1508—1511.
- [38] Fisher MS, Kripke ML. Suppressor T lymphocytes control the development of primary skin cancers in ultraviolet-irradiated mice[J]. Science, 1982,216(4550):1133—1134.
- [39] Schwarz T. 25 years of UV-induced immunosuppression mediated by T cells—from disregarded T suppressor cells to highly respected regulatory T cells[J]. Photochem Photobiol, 2008,84(1):10—18.
- [40] Matsumura Y, Byrne SN, Nghiem DX, et al. A role for inflammatory mediators in the induction of immunoregulatory B cells[J]. J Immunol, 2006,177(7):4810—4817.
- [41] Prasad R, Katiyar SK. Crosstalk among uv-induced inflammatory mediators, DNA damage and epigenetic regulators facilitates suppression of the immune system[J]. Photochemistry and Photobiology, 2017,93(4):930—936.
- [42] Morita D, Higuchi Y, Makida K, et al. Effects of ultraviolet irradiation with a LED device on bone metabolism associated with vitamin D deficiency in senescence-accelerated mouse P6[J]. Heliyon, 2020,6(2):e03499.
- [43] Guo R, Du Y, Zhang S, et al. The effects of ultraviolet supplementation to the artificial lighting on rats' bone metabolism, bone mineral density, and skin[J]. J Photochem Photobiol B, 2018,188:12—18.
- [44] Nemeth MV, Wilkens MR, Liesegang A. Vitamin D status in growing dairy goats and sheep: Influence of ultraviolet B radiation on bone metabolism and calcium homeostasis[J]. J Dairy Sci, 2017,100(10):8072—8086.
- [45] Courtois SJ, Segaert S, Degreef H, et al. Ultraviolet B suppresses vitamin D receptor gene expression in keratinocytes[J]. Biochem Biophys Res Commun, 1998,246(1):64—69.
- [46] Alberio L, Locarno A, Saponaro A, et al. A light-gated potassium channel for sustained neuronal inhibition[J]. Nature Methods, 2018,15(11):969—976.
- [47] 黄培元,宋禹桐,张宁,等. 基于光控蛋白质相互作用的光遗传学技术及其应用[J]. 中国激光, 2020, 47(2):145—155.
- [48] 魏琪瑶. 光遗传学工具的开发及其应用研究[J]. 生物工程学报, 2019, 35(12):2238—2256.
- [49] 李毅,郝瀚,张海林,等. 光遗传学技术在疼痛研究中的应用[J]. 生理学报, 2016, 68(5): 655—660.
- [50] 陆绮. 光控基因技术研究进展[J]. 科技导报, 2018, 36(5): 39—52.
- [51] Kim CK, Adhikari A, Deisseroth K. Integration of optogenetics with complementary methodologies in systems neuroscience[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2017, 18(4):222—235.
- [52] Song C, Knöpfel T. Optogenetics enlightens neuroscience drug discovery [J]. Nat Rev Drug Discov, 2016,15(2):97—109.