

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*

刘浩¹ 刘四文² 贾延兵¹ 王旭豪¹ 吴金花¹ 马建青¹ 石芝喜¹

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是因各种原因引起的脊髓结构、功能的损害,造成损伤平面以下脊髓功能(运动、感觉及反射功能)的障碍。虽然近些年SCI的诊断、治疗取得了一定的进展,但是脊髓损伤的高致残率严重影响患者的生存质量^[1],给患者和家属带来身心上的巨大痛苦,给家庭和社会带来沉重的经济负担。目前,脊髓损伤患者在接受早期的手术和药物治疗后,运动功能的恢复主要依赖于传统的康复治疗训练。随着医疗科技的发展,一些新的治疗方法如经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)等逐渐地应用于脊髓损伤后的运动功能康复中,这为脊髓损伤患者及其家庭带来了新的希望,无论对患者个体、医疗机构以及社会都具有积极的意义。

TMS是一种安全的、非侵入性的、无痛的神经生理技术。自从1985年Barker等^[2]首次进行人类大脑的经颅磁刺激以来,TMS作为运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)的测定工具被广泛应用于中枢神经运动通路的功能评测。上世纪90年代,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)一经问世便成为研究神经网络可塑性及功能重建的重要工具,应用rTMS改善中枢神经系统疾患的动物和临床实验成为相关研究领域的热点。较多的临床研究显示,rTMS可以调节脑卒中^[3]和帕金森症^[4]患者大脑皮质的兴奋性,有效改善卒中后以及帕金森症患者的肢体运动障碍和肌肉痉挛等。与之相比,应用rTMS干预脊髓损伤后运动功能障碍的研究则相对较少,但有限的研究报告仍然显示出rTMS独自或结合其他治疗手段对脊髓损伤患者的运动功能康复有明显的促进作用,在不完全性脊髓损伤患者中效果尤为显著。在此,本文作者就来源于“Pubmed”及“中国期刊全文数据库”中,以rTMS对不完全性脊髓损伤后运动功能的作用为主题的相关中英文全文文献做一综述。

1 TMS及rTMS的基本原理及机制

TMS主要依据电磁感应互换的原理,利用大强度的电流在短时间内流经刺激线圈,在刺激线圈表面产生大小约

2T脉冲磁场,然后磁场再几乎无衰减的穿透头皮、颅骨等组织进入大脑皮质。因为感应电流与组织的导电性能成正比,皮肤、脂肪、骨骼的阻抗高,感应产生的电流就小,所以几乎不兴奋疼痛感受器,这也是TMS是一项无痛的检查治疗技术的原因所在^[5]。当磁场透入大脑皮质,根据电磁感应的原理,在线圈下的大脑皮质局部内会产生与线圈内电流方向相反的微小的感应电流。此感应电流持续约100 μ s,能够改变神经细胞的膜电位,引起局部大脑神经细胞去极化,产生兴奋性动作电位(即MEP)及其他一系列生理生化反应^[6]。

rTMS与TMS的工作原理相同,是根据治疗目的的不同在某一特定皮质区给予重复的磁刺激的方法。与单个刺激模式的TMS相比,rTMS实施过程中所给予的重复的、有规律的刺激能产生积累效应及长时程效应,不但兴奋刺激局部以及与刺激部位存在功能相关的区域的更多的神经细胞,而且可令刺激后所诱导的生理反应及生物效应维持更长的时间。这也使得rTMS有了潜在的临床治疗价值。而不同频率的rTMS,其对运动皮质的调节作用是不同的。研究显示,高频率的rTMS(刺激频率 ≥ 5 Hz)使大脑皮质兴奋性增加^[7],而低频率的rTMS(刺激频率 ≤ 1 Hz)则起到降低大脑皮质兴奋性的作用^[8]。rTMS对大脑皮质神经细胞兴奋性的调节作用被认为主要是基于其对大脑皮质神经细胞突触的可塑性的影响。在近三十年的TMS研究与应用中,突触传递功能的长时程增强(long term potentiation, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)样兴奋性改变,分别被建议用来解释高频和低频rTMS对大脑皮质神经细胞兴奋性双向调节作用^[9]。然而由于无法直接在大脑记录到磁刺激的效应,因此尚缺少rTMS对神经突触作用的直接证据。

2 rTMS改善不完全性脊髓损伤后运动功能的机制

近些年研究发现,脊髓损伤后患者的皮质运动功能受到抑制,而fMRI研究显示,脊髓损伤患者运动功能的恢复伴有大脑皮质运动区的抑制下调和重新激活^[10-11]。脊髓损伤导致控制运动的神经传导通路中断,皮质的运动神经元失去脊

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.01.029

*基金项目:广东省医学科研基金项目(A2015255);广东省工伤康复医院内课题重点项目(2015B002_A)

1 广东省工伤康复医院物理治疗科,510440; 2 广东省工伤康复医院康复部

作者简介:刘浩,男,主管技师; 收稿日期:2015-08-31

髓中上行感觉传入信号的反馈,下行的运动传导信号也中断于脊髓损伤的节段以上,因此皮质运动神经元处于断联休克抑制状态。这种抑制状态也累及到皮质运动神经元的代谢、轴浆运输以及合成分泌神经生长因子、神经递质等^[12]。另一方面,损伤脊髓后神经再生困难,但脊髓中神经细胞的可塑性是脊髓损伤患者功能恢复的重要机制之一^[13-14]。

应用适当相应参数的rTMS刺激相应的皮质运动区可以下调皮质内抑制,提高大脑皮质运动区的兴奋性^[15],从而增强脊髓上位中枢对脊髓节段内神经功能的调控作用,减轻脊髓反射的亢进程度,从而改善肌肉痉挛和运动功能。与此同时,通过重复刺激的累积效应所产生的沿皮质脊髓束向下传导的神经冲动可以促进神经元的轴浆运输,促进代谢、生长,诱导神经递质的分泌,是激发脊髓神经系统可塑性变化的重要手段^[12,16]。尤其对于不完全性脊髓损伤,其皮质脊髓通路神经细胞和神经纤维残存较多,对于rTMS诱导所产生的可塑性变化空间巨大。这些神经生理学机制决定了rTMS作为脊髓损伤后运动功能康复治疗手段的潜力巨大。

3 rTMS应用不完全脊髓损伤的相关动物实验研究

在早前的动物实验中,Poirrier等^[17]报告应用频率为10Hz、强度为50%最大输出的rTMS对不同损伤节段的不完全性脊髓损伤大鼠模型进行为期8周,每周5日,每日500个脉冲的干预。研究结果显示造模后下胸段(T10-11)脊髓不完全性损伤的大鼠相较于上胸段(T4-5)具有更加严重的功能缺失,这可能与下胸段的脊髓损伤影响到了步行中枢(locomotor center)有关^[17];而为期8周的rTMS可有效改善T10-11脊髓不完全性损伤的大鼠的BBB步行等级量表(the Basso, Beattie, and Bresnahan locomotor rating scale)评分,而对T4-5损伤大鼠无明显作用。此外,该研究小组还发现大鼠模型最终的BBB评分与脊髓灰质内5-羟色胺(5-HT)纤维的密度成正相关。基于此项研究结果,作者认为rTMS通过下行的5-HT通路,兴奋临近下胸段脊髓中的中枢模式发生器,从而改善下胸段不完全性脊髓损伤后运动及步行功能。

国内张新等^[18]利用重物撞击法制备T10不完全脊髓损伤模型。造模8周后,多数大鼠模型损伤平面以下在受刺激时会频繁出现快速节律性的双后肢剧烈收缩和摇尾动作;与正常对照组比较脊髓损伤模型大鼠后肢F/M波幅比值明显升高,提示脊髓兴奋性升高。应用4周每日500个脉冲、频率低至0.5Hz、强度为70%最大输出的阈上刺激的rTMS干预后,相较无刺激组,rTMS组大鼠后肢F/M波幅比值显著降低,后肢异常运动减轻,表明脊髓兴奋性下降。作者分析这一结果可能来自于rTMS增强了脊髓上位中枢对脊髓节段兴奋性的抑制调控作用,减轻脊髓反射的亢进程度,从而改善肌肉痉挛和运动功能。

同样来自张新等^[12]研究小组的另一份报告则显示经过连续4周的相同参数的rTMS干预后,在取得相似预期运动功能变化之外,应用组织学及免疫组化荧光法观察到接受rTMS的大鼠脊髓损伤区内生长相关蛋白43(GAP43)和5-HT水平明显高于对照组,且损伤头端增加明显高于尾端。这进一步证明rTMS有促进不完全性脊髓损伤后运动功能恢复的作用,其内在机制可能与rTMS所诱导的脊髓内残存的神经轴突生长以及下行的5-HT能纤维神经递质分泌增加有关^[12,18]。吴卫卫等^[19]也在大鼠模型进行了类似的研究,与以上相似的结果也再次指向了由rTMS诱导的轴突再生是其促进脊髓损伤大鼠运动功能恢复的重要机制。

此外,Gao等^[20]研究发现,10Hz的rTMS可以改善脊髓损伤大鼠模型的运动功能,降低肌肉痉挛,这些运动功能的改善可能是基于 γ -氨基丁酸水平的上调。而且,无论是运动功能的改善还是神经递质水平的变化,于制模后一周应用rTMS均较2周后应用效果更为显著。因此,作者认为在脊髓损伤后早期应用较高频率的rTMS应能取得满意的效果。

4 rTMS应用于不完全脊髓损伤运动功能康复的临床研究

在临床研究方面,Belci等^[21]观察间隔100ms的频率为0.1Hz,刺激强度在90%静息运动阈值(resting motor threshold,rMT)的双脉冲rTMS在4例C5水平的不完全脊髓损伤(AIS D级)中的疗效。结果显示患者接受每日1h,为期5日的作用于Cz部位的rTMS刺激后,其大脑运动区皮质抑制程度显著下降,ASIA评分增加,上肢功能性测试9孔插板实验完成时间显著缩短且效果维持至少3周。Kuppuswamy等^[22]应用5Hz的rTMS对颈髓损伤患者进行连续5日的治疗,治疗强度采用80%的活动运动阈值(active motor threshold,aMT),900个脉冲每日,结果显示上肢运动功能仅在治疗1h后有过性提高,而运动阈值却显著增高,这提示皮质脊髓兴奋性并未如预期样的增加。最近两年内,Benito^[23]和Kumru^[24]分别报道颈胸段不完全性脊髓损伤(AIS D级)患者经过为期3周,1800次脉冲/日、强度为90%上肢rMT、频率为20Hz的rTMS治疗后,患者的下肢运动评分(lower extremity motor score,LEMS)、脊髓损伤步行指数Ⅱ(walking index for SCI scaleⅡ,WISCIⅡ)以及10m步行速度均有显著改善,下肢肌肉痉挛改良ashworth评分也较治疗前明显降低。潘钰等^[25]报告4周10Hz的强度为90%上肢rMT、500脉冲/日的rTMS治疗可提高T5-12节段AIS C级脊髓损伤患者ASIA运动评分、步行能力以及功能独立性评定,其效果优于单纯的常规康复治疗训练。而来自此研究小组的另一份报告显示^[26],接受为期2周5Hz、共300脉冲/日的rTMS方案的C2-T12段D级脊髓损伤患者下肢运动评分相对常规康复训练也明显提高,但患者的步行能力两组并无显著差异。尽管

以上研究在受试者群体、所采用rTMS处方以及主要的结局测量指标上均不尽相同,然而其结果均显示rTMS对不完全性脊髓损伤后运动功能恢复的良好作用。

根据Hebbian理论^[27],突触前神经元向突触后神经元的持续重复的刺激可以导致突触传递效能的增加。因此,“联合学习”通过对神经元的重复刺激可以令到神经元间的突触传递效能增强。基于此突触可塑性理论,rTMS结合其他治疗方法或设备对改善脊髓损伤后运动功能的恢复也常见报道。一份双盲随机交叉设计研究^[28]报道,连续3日10Hz,强度为80%肱二头肌静息运动阈值,共800次脉冲的rTMS结合在序列间歇同时进行的单侧上肢9孔插板训练可以有效改善慢性期四肢瘫患者(C7或以上平面脊髓损伤至少1年以上)双侧上肢Jebsen-Taylor手功能测试评分(以训练侧为甚)以及训练侧手部握力,其作用效应量显著大于假的rTMS结合上肢训练。白金柱等^[29]探讨rTMS同步踏车训练对T10-12不完全性脊髓损伤(AIS C级)患者运动功能恢复的影响。与对照组相比,实验组患者在常规康复治疗之外还接受经颅磁刺激同步踏车训练项目。rTMS采用5Hz、10个序列共500次脉冲的刺激处方,踏车训练每次均与经颅磁刺激同步启动。为期6周的治疗后,所有患者的运动功能均显著改善,而实验组患者ASIA运动功能评分、脊髓损伤步行指数II明显高于对照组。在此项研究中,作者认为rTMS为踏车训练所诱导步行功能改善提供必要的皮质脊髓束激活。

5 rTMS用于改善不完全性脊髓损伤运动功能的参数选择

一直以来,rTMS的刺激频率被认为是决定皮质兴奋性调节方向的主要因素。低频率使大脑皮质运动区兴奋性下降;而高频率则具有增加大脑皮质兴奋性的作用。既往针对脊髓损伤运动功能恢复的rTMS相关研究大部分选择5—20Hz的高频率刺激,然而来自Belci^[21]和Mally^[30]的报告显示低频率如0.1和1Hz的rTMS同样对于脊髓损伤后运动功能的恢复具有一定的效果。其机制可能与无论是高频率还是低频率的rTMS所产生向下传导的神经冲动均能诱导脊髓内神经轴突的生长有关^[19]。吴卫卫等^[19]比较低频率1Hz与高频率10Hz的rTMS对脊髓损伤大鼠模型的作用,结果与前人实验结果一致,显示无论低频还是高频的rTMS均可以改善脊髓损伤后运动功能,但无论是反映运动功能的行为学指标,还是脊髓免疫组织化学指标,高频率组均优于低频率组。向艳平等^[31]应用大鼠脊髓损伤模型比较5Hz、10Hz和20Hz三种不同刺激频率的rTMS的治疗效果,连续刺激4周后,运动功能的恢复以接受10Hz的rTMS组效果最佳。然而应用高频与低频rTMS对人类脊髓损伤后运动功能恢复的治疗效果差异尚未得知。

另一方面,在应用rTMS改善脊髓损伤运动功能的过程

中,其他的刺激参数如刺激线圈类型、刺激强度、刺激序列时程、序列间歇等也需要根据患者的功能情况、治疗目的等进行权衡、斟酌。通常8字形线圈是临床与研究中最常用的线圈类型,然而当治疗目的为改善下肢功能与步行能力时,如胸腰段脊髓损伤的患者,选用作用部位更深入的锥形线圈^[6],则更易于影响位于大脑前正中裂两侧的下肢皮质运动区,治疗效果可能更好。rTMS的刺激强度通常采用治疗前检测所得的靶肌肉的静息运动阈值的百分比,最常用的范围是90%—130% rMT^[32]。然而脊髓损伤患者诱发下肢肌肉的运动诱发电位相对困难,因此在应用过程中可参照上肢肌肉的静息运动阈值。在过往的rTMS应用于脊髓损伤的报道中刺激强度采用90%上肢肌肉的静息运动阈值的阈下刺激最为常见^[21,23—24,26,29]。一般低频的rTMS可以连续刺激,而高频rTMS常采用成序列的刺激。而高频rTMS的序列时程与间隔时间则与刺激频率与强度存在相互作用。当刺激频率越高、强度越大,相应的应采用短的序列时程以及增加序列间歇的时间,以便确保实施rTMS的安全性。1998年发布并在2009年经过修订的国际经颅磁刺激学会TMS安全指南^[32—33]提供了刺激频率、刺激强度、刺激序列时程和间歇等多参数组合的限定范围,这为rTMS应用于脊髓损伤以及其他适应证的刺激参数选择提供了参考,具有重要的指导意义。

6 小结

既往国内外研究显示rTMS确能够促进不完全性脊髓损伤后运动功能的恢复,它无痛、无创,因此在脊髓损伤的康复中有良好的应用前景。然而脊髓损伤后神经功能恢复的机制非常复杂,涉及深奥的细胞和分子水平的变化,而rTMS作用于大脑皮质,对机体也会产生非常复杂的生物学机制,因此,应用rTMS改善脊髓损伤后运动功能的机制还有待更加深入的研究。此外,由于rTMS治疗处方的参数较多,患者个体间差异较大,而针对rTMS刺激参数的研究尚缺少大样本量、多中心的随机对照研究,因此如何优化各种参数组合,选择效果最佳的刺激参数仍然需要更多的临床研究提供循证。无论如何,rTMS对于不完全性脊髓损伤后运动功能恢复的促进作用不可低估,rTMS作为一种安全的新型康复治疗技术在促进脊髓损伤后运动功能恢复的应用将持续扩大。

参考文献

- [1] Ellaway PH, Vásquez N, Craggs M. Induction of central nervous system plasticity by repetitive transcranial magnetic stimulation to promote sensorimotor recovery in incomplete spinal cord injury[J]. *Front Integr Neurosci*, 2014, 8:42.
- [2] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 1(8437): 1106—1107.
- [3] Hao Z, Wang D, Zeng Y, et al. Repetitive transcranial mag-

- netic stimulation for improving function after stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 5: CD008862.
- [4] Udupa K, Chen R. Motor cortical plasticity in Parkinson's disease[J]. Front Neurol, 2013, 4: 128.
- [5] 窦祖林, 廖家华, 宋为群. 经颅磁刺激技术基础与临床应用[M]. 第1版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 21—27.
- [6] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: A primer[J]. Neuron, 2007, 55(2): 187—199.
- [7] Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex[J]. Brain, 1994, 117(Pt 4): 847—858.
- [8] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation[J]. Neurology, 1997, 48(5): 1398—1403.
- [9] Bliss TV, Cooke SF. Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective[J]. Clinics (Sao Paulo), 2011, 66 (Suppl 1): 3—17.
- [10] Davey NJ, Smith HC, Wells E, et al. Responses of thenar muscles to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with incomplete spinal cord injury[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 65(1): 80—87.
- [11] Winchester P, McColl R, Querry R, et al. Changes in supraspinal activation patterns following robotic locomotor therapy in motor-incomplete spinal cord injury[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2005, 19(4): 313—324.
- [12] 张新, 李建军, 霍小林, 等. 重复经颅磁刺激对脊髓运动功能恢复的影响及其机制的实验研究[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(3): 228—230.
- [13] Lynskey JV, Belanger A, Jung R. Activity-dependent plasticity in spinal cord injury[J]. J Rehabil Res Dev, 2008, 45(2): 229—240.
- [14] Gulino R, Dimartino M, Casabona A, et al. Synaptic plasticity modulates the spontaneous recovery of locomotion after spinal cord hemisection[J]. Neurosci Res, 2007, 57(1): 148—156.
- [15] Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(12): 2584—2596.
- [16] Thickbroom GW, Byrnes ML, Edwards DJ, et al. Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(1): 61—66.
- [17] Poirrier AL, Nyssen Y, Scholtes F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves open field locomotor recovery after low but not high thoracic spinal cord compression-injury in adult rats[J]. J Neurosci Res, 2004, 75(2): 253—261.
- [18] 张新, 李建军, 霍小林, 等. 重复经颅磁刺激对截瘫后脊髓兴奋性作用的实验研究[J]. 中国康复理论与实践, 2007, 13(3): 240—242.
- [19] 吴卫卫, 黄国志. 重复经颅磁刺激对脊髓损伤大鼠运动功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(3): 215—220.
- [20] Gao W, Yu LG, Liu YL, et al. Mechanism of GABA receptors involved in spasticity inhibition induced by transcranial magnetic stimulation following spinal cord injury[J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2015, 35(2): 241—247.
- [21] Belci M, Catley M, Husain M, et al. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients[J]. Spinal cord, 2004, 42(7): 417—419.
- [22] Kuppuswamy A, Balasubramaniam AV, Maksimovic R, et al. Action of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(12): 2452—2461.
- [23] Benito J, Kumru H, Murillo N, et al. Motor and gait improvement in patients with incomplete spinal cord injury induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Top Spinal Cord Inj Rehabil, 2012, 18(2): 106—112.
- [24] Kumru H, Murillo N, Samso JV, et al. Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2010, 24(5): 435—441.
- [25] 潘钰, 汪漩, 杜巨豹, 等. 重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤患者的干预效果[J]. 中国康复理论与实践, 2009, 15(11): 1058—1060.
- [26] 潘钰, 郗淑燕, 刘畅, 等. 重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤患者运动和步行功能的疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(7): 662—665.
- [27] Hebbian DO. The organization of behavior[M]. New York: Wiley, 1949.
- [28] Gomes-Osman J, Field-Fote EC. Improvements in hand function in adults with chronic tetraplegia following a multi-day 10-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation intervention combined with repetitive task practice[J]. J Neurol Phys Ther, 2015, 39(1): 23—30.
- [29] 白金柱, 洪毅, 关骅, 等. 重复经颅磁刺激同步踏车训练在胸腰段脊髓损伤治疗中的应用[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2010, 20(9): 707—710.
- [30] Mally J, Stone TW. New advances in the rehabilitation of CNS diseases applying rTMS[J]. Expert Rev Neurother, 2007, 7(2): 165—177.
- [31] 向艳平, 唐锋, 肖锋, 等. 不同频率重复经颅磁刺激对脊髓损伤大鼠运动功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2013, 28(1): 3—8.
- [32] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12): 2008—2039.
- [33] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1998, 108(1): 1—16.