

脊髓电刺激促进脊髓损伤后功能恢复的研究进展

洪毅^{1,2}, 王方永^{1,2}

[关键词] 脊髓电刺激; 脊髓损伤; 康复; 综述

中图分类号: R651.2 文献标识码: A 文章编号: 1006-9771(2006)03-0226-03

[本文著录格式] 洪毅, 王方永. 脊髓电刺激促进脊髓损伤后功能恢复的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(3): 226-228.

脊髓电刺激治疗脊髓损伤后功能恢复的研究是脊髓损伤研究领域近年来的一个研究热点, 为人类深入了解脊髓损伤的发病机理, 并最终战胜脊髓损伤带来了新的曙光。以下对这一技术作一简要综述。

1 研究背景

近几十年来, 随着医疗技术的发展以及人们对残疾的态度转变, 使得脊髓损伤患者的治疗前景越来越好。组织移植、促进轴突再生以及减少瘢痕形成等技术的出现使得脊髓损伤的修复成为可能^[1-2]。然而, 脊髓损伤后的再生仍然是神经科学研究的难题之一。与周围神经以及脑细胞的再生相比, 脊髓再生的研究难度更大^[3]。

2 目前主要研究成果

2.1 直流电场促进动物脊髓再生的实验研究 在 20 世纪 80 年代初期, 国际上开展了直流电场促进七鳃鳗脊髓再生的研究^[4], 发现轴索再生的距离明显长于对照组。80 年代中后期, 开展了电刺激促进哺乳类动物脊髓再生的实验研究, 大多数研究证实, 直流电刺激能够促进脊髓再生^[5-6]。

2.1.1 常用仪器与方法 直流电场促进动物脊髓再生实验研究的电刺激器技术目前已经成熟^[5-7]: 刺激器的电压和电阻已经有公认的数值。2 根长约 3.5 cm 铂金丝, 1 根接在电池的阴极, 另一根接在电阻的一端, 电阻的另一端接在电池的阳极, 两电极相距约 10 mm, 树脂包埋。对照组刺激器内不放电池。用显微外科技术将电刺激器电极板置入椎板下硬膜囊之背侧。

Hurlbert 等比较了采用环状袖口式电极和盘状电极时脊髓内电场的分布及梯度变化, 结果显示, 在袖口式电极之间电场分布均匀, 但电场梯度小; 而在盘状电极间电场梯度大, 但分布不均匀^[8]。

Khan 等用 10 μ A 电流刺激脊髓再生, 将阳性盘状电极放在脊髓损伤近端的腹侧, 阴性盘状电极仍放在脊髓损伤远端的背侧, 既可获得分布均匀的电场, 电场梯度也较大^[9]。

Borgens 等采用能释放 35 μ A 和 50 μ A 电流的刺激器, 但释放电流增大后电池寿命缩短^[10]。多数作者认为, 给予微电流以产生弱的直流电场持续刺激, 是最佳的促进脊髓再生的方法。

2.1.2 脊髓再生的促进作用 Fehlings 等分别用电刺激器阴极和阳极电极刺激大鼠脊髓损伤部位的远端, 以观察大鼠脊髓再生的情况。用直流电阴性电极刺激, 能明显促进脊髓再生, 其神经元计数、轴突计数、运动诱发电位 (MEP) 波幅明显多于或高于对照组; 如将直流电阳性电极置于脊髓损伤部位的远端进行刺激, 其神经元计数比对照组还少^[7]。由此可见, 电刺激器的电极方向对脊髓再生有至关重要的影响, 这与直流电场促进周围神经再生时的结论完全相同^[11]。

2.1.3 作用机理 Fehlings 等认为, 可能的机制是: ①直流电场促进了已损伤但未横断的轴索再生; ②促进横断的神经纤维再生; ③前两者结合^[7]。

Borgens 等认为, 严重损伤的轴索, 因膜的超极化引起 Ca 离子大量内流, 产生强大的内源性损伤电流并伴有细胞外电场。而 Ca 离子能使轴索细丝崩解, 促进轴索变性^[12]。Strautman 等证实, 将直流电场的阴性电极放在脊髓损伤部位的远端, 直流电场在轴浆内通过的电流与内源性损伤电流的方向正好相反, 以清除内源性损伤电流, 并阻止 Ca 离子进入已损伤的轴索^[13]。因而直流电场最主要的作用之一就是减少轴索退变, 从而促进其恢复和再生。

2.1.4 常用观察指标^[14] ①神经功能检测: 采用功能级别 10 分法进行评定; ②皮层体感诱发电位 (CSEP) 测定: 采用丹麦 DANTEC 公司产 Cantata™ 体感诱发电位仪, 按国际脑电图学会制订的系统, 仿人体部位放置记录电极和参考电极。分别于脊髓损伤后及伤后 1、2、3 个月进行测定, 主要观察 P1 潜伏期和 P12、N1 波幅变化。③组织学检查: 取各组伤后 1、2、3 个月损伤处脊髓, 分别做 HE 尼氏体染色、脊髓灰质神经元计数。④神经元图像分析: 用德国产 IBAS2210 图像分析仪测量神经元截面积及尼氏体密度。

2.2 督脉电针脉冲电场等促进动物脊髓再生的实验研究

2.2.1 仪器与方法 Wallace 将大鼠行 T₆₋₇ 全椎板切除, 钳夹致脊髓完全损伤, 用置入式电磁场, 电极的两端放在脊髓损伤的近、远端, 电磁场频率 460 kHz。对照组用 400 kHz 的电磁场, 持续 15 周^[5]。

董永泉使用上海 G6805-1 型治疗仪, 能产生连续脉冲电场, 双相电流。用 Allen 法致脊髓严重损伤。在脊髓损伤处的近、远侧硬膜外置入电极, 伤后 2 周给予脉冲电场治疗, 每日 1 次, 每次 30 min, 连续治疗 8~10 周^[15]。

刘树清用上述同样仪器治疗 80 例脊髓损伤患者。选用 26~28 号针灸针为电极, 在脊髓损伤部位的上、下端各置一针, 负极为治疗极。针经棘上、棘间韧带及黄韧带达硬膜周围。进针达硬膜周围时患者局部有麻胀感或触电样感并向双下肢放散。每例初次治疗后带针拍摄脊柱侧位 X 线片, 观察进针深度, 作为参考。每日 1 次, 每次 30 min, 12 次为 1 个疗程, 疗程间隔 7 d, 一般治疗 4~6 个疗程^[16]。

郭家松等报道, 大鼠行脊髓横断手术后第 2 天开始进行督脉电针治疗: 动物在清醒状态下俯卧位固定, 在 T₇ 和 T₁₁ 棘突下方各刺入一毫针达硬膜外。在上下 2 针分别接 KWD2808 II 型全能脉冲电疗仪的正负电极, 通电, 2 Hz, 疏密波, 20 min/次, 隔日 1 次, 上下 2 针隔次交换正负电极^[17]。

陈雅云等将 G6805 型治疗机电针仪的电极连接于毫针上, 以脊髓损伤部位为中心进针, 近端接正极, 远端接负极, 产生脉冲电流; 或取相应的穴位进针。选用疏密波或断续波, 疏、密交替持续时间约各 1.5 s (动力作用较大, 治疗时兴奋性占优势), 断续之间间隔约 1.5 s (机体对该波不易产生适应, 其动力作用较密波更强)。频率为 1~5 Hz。因各人对脉冲电流的耐受量

作者单位: 1. 首都医科大学康复医学院临床康复教研室, 北京市 100068; 2. 北京博爱医院脊柱脊髓外科, 北京市 100068。作者简介: 洪毅 (1959-), 男, 辽宁沈阳市人, 主任医师, 主要研究方向: 脊柱脊髓损伤的临床外科治疗与早期康复。

不同,刺激强度以损伤平面以上能感受到电刺激为度,不宜过强。持续时间为 5~30 min 左右^[18]。

2.2.2 脊髓再生的促进作用 董永泉报道,脉冲电场对神经纤维再生与延长有促进作用:白质内神经纤维分布及网格结构等治疗组好于对照组;轴突计数、胶质纤维面积比、肌力等治疗组明显优于对照组。治疗组 13 只犬有 7 只肌力恢复到 IV 级和 V 级^[15]。

刘树清治疗 80 例陈旧性脊髓损伤患者,神经功能恢复总有效率达 78.5%,有用恢复率达 47.5%,肌电图检查改进率达 75.7%,IGT-3 型步态测试改善率达 77.7%^[16]。

但 Wallace 等的实验结果显示,其组织学检查、诱发电位、爬坡试验,治疗组与对照组比较,均无显著性差异,从而认为脉冲电磁场对损伤脊髓的恢复或再生无促进作用^[5]。考虑可能与对照组的电磁场强度选择不当有关:治疗组与对照组的电磁场频率仅差 60 kHz。

郭家松等报道,督脉电针治疗后,动物有明显的功能恢复,所有动物的双后肢均有不同程度的功能恢复,一般为 2 个或 3 个关节联合运动,个别能偶尔支撑体重;爬网格试验中,后肢常可蹬踩网格,协助前肢上爬^[17]。

陈雅云等报道,督脉电针治疗可以促进神经生长因子(nerve growth factor, NGF)和神经营养素(neurotrophin 23, NT23)的分泌及其 Trk 受体生成;电针可减轻 SCI 后星形胶质细胞的反应性增生,督脉电针能促进成年大鼠受损伤脊髓出现许多 nestin 阳性染色的细胞^[19]。现已知 nestin 是神经干细胞的一种标记物,这提示督脉电针可能对受损伤脊髓内的神经干细胞有促增殖作用。

2.2.3 作用机理 作用机理尚不完全清楚。

有作者认为,波宽 0.5 ms 的脉冲方波具有两种特性:①可使神经细胞发生有效极化;②由于神经纤维有了主动的活动,使神经细胞的各种酶类活性增加,轴突运输加强,代谢旺盛,有利于再生。由于脉冲电场能够跨越损伤部位,使上位神经元与远端的下位神经元建立假性信息沟通,有可能反馈刺激上位神经元,促进其再生加强。此外,损伤恢复期的胶质细胞可能具有双重作用,即幼稚星形细胞对神经纤维具有诱导和支持作用,而成熟星形细胞则可能构成神经瘢痕阻止神经纤维的生长。脉冲电场则可能在刺激神经纤维再生的同时又具有延缓星形胶质细胞成熟的作用^[15-16]。

有实验显示^[19],在外加电场作用下,轴索膜内的带电蛋白质受体发生移动,并且多种神经趋化因子向电场负极方向游动聚集,诱导神经元朝向直流电场的阴极方向显著生长。

有人从传统中医角度提出,督脉循行于脊柱正中,与六阳经相联系,被称为“阳脉之海”,具有总督一身之阳经、调节阳经气的作用;SCI 损伤督脉,经脉不通,气血不达四末,筋脉肌肉失于气血濡养而致痿废不用,所以治疗常采用针刺督脉穴,能够激发经气的运行,以达到宣通气血,调整阴阳,扶正祛邪的目的^[17-18]。

2.3 脊髓电刺激促进脊髓再生的临床研究 各种形式的脊髓电刺激治疗脊髓损伤时都存在以下的问题:那就是刺激强度大时虽然效果好,但损伤也大;而刺激强度太小时往往不能达到预定效果。

近年来, Borgens 等^[19]通过动物实验发现,弱脉冲电场治疗既安全又有效。同时该作者将该方法应用于临床,进行了 I 期 10 例患者的临床实验^[20],取得了良好效果。目前正准备进行 II 期临床实验。

3 存在问题和前景展望

虽然研究证实直流电场的确能促进脊髓再生,有效地治疗脊髓完全性损伤,但伤后 6 h 置入电刺激器的疗效比伤后立即置入电刺激器的疗效差,可能与脊髓完全损伤后出现脊髓水肿,而直流电场对减轻脊髓水肿无效等因素有关^[21-22]。

针对以上问题,沈宁江等使用汉防己甲素和甲基强的松龙

联合脊髓电刺激来治疗实验性急性脊髓损伤,可以提高疗效^[23-24]。汉防己甲素(tetrandrine, Tet, 又称粉防己碱)是一种非选择性钙拮抗剂,能减轻 Ca 离子的局部聚集,防止钙超载,阻断继发性损伤的链式反应,减轻脊髓组织继发性损伤,对实验性急性脊髓损伤有保护作用^[25]。大剂量甲基强的松龙通过抑制脂质过氧化反应等机制,不仅可以减轻脊髓水肿,而且能够阻止或减轻脊髓神经细胞凋亡^[26]。

总之,脊髓电刺激治疗脊髓损伤后功能恢复的研究为我们深入探讨脊髓损伤的治疗方案提供了一个新的视角,为人类最终战胜脊髓损伤带来了新的希望。但是,正如诸多文献报道的一样,目前来说,单一疗法均不能治愈脊髓损伤。这就要求我们要重视多种手段的综合运用。

进一步研究建议:应用分子生物学技术,深入探讨脊髓电刺激对 SCI 修复作用的机制;同时可以与其他治疗手段相结合,如将脊髓电刺激与神经干细胞移植联合治疗脊髓损伤^[27-28]。

[参考文献]

- [1] Feng SQ, Kong XH, Guo SF, et al. Treatment of spinal cord injury with co-grafts of genetically modified Schwann cells and fetal spinal cord cell suspension in the rat [J]. Neurotox Res, 2004, 7(1, 2): 169 - 178.
- [2] Kennea NL, Mehmet H. Perinatal applications of neural stem cells [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2004, 18(6): 977 - 994.
- [3] Moon L, Bunge MB. From animal models to humans: strategies for promoting CNS axon regeneration and recovery of limb function after spinal cord injury [J]. J Neurol Phys Ther, 2005, 29(2): 55 - 69.
- [4] Roederer E, Goldberg NH, Cohen MJ, et al. Modification of retrograde degeneration in transected spinal axons of the lamprey by applied DC current [J]. J Neurosci, 1983, 3: 153.
- [5] Wallace MC, Tator CH, Piper I, et al. Recovery of spinal cord function induced by direct current stimulation of the injured rat spinal cord [J]. Neurosurg, 1987, 20: 878.
- [6] Fehlings MG, Tator CH, Linden RD, et al. The effect of direct current field on recovery from experimental spinal cord injury [J]. J Neurosurg, 1988, 68: 781.
- [7] Fehlings MG, Tator CH. The effect of direct current field polarity on recovery after acute experimental spinal cord injury [J]. Brain Res, 1992, 579: 32.
- [8] Hurlbert RJ, Tator CH, Theriault E, et al. Dose response study of the pathological effects of chronically applied direct current stimulation on the normal rat spinal cord [J]. J Neurosurg, 1993, 79: 905.
- [9] Khan T, Myklebust J, Swiontek T, et al. Electrical field distribution within the injured cat spinal cord: injury potentials and field distribution [J]. J Neurotrauma, 1994, 11: 699.
- [10] Borgens RB, Blight AR, McGinnis ME, et al. Functional recovery after spinal cord hemisection in guinea pigs: the effects of applied electric fields [J]. J Comp Neurol, 1990, 296: 634.
- [11] 沈宁江, 朱家恺. 电刺激与周围神经再生 [J]. 中华显微外科杂志, 1992, 15: 184.
- [12] Borgens RB, Blighr AR, Murphy DJ, et al. Transected dorsal column axons within the guinea pig spinal cord regenerate in the presence of an applied electric field [J]. J Comp Neurol, 1986, 250: 168.
- [13] Strautman AF, Cork RJ, Robinson KR, et al. The distribution of free calcium in transected spinal axons and its modulation by applied electrical fields [J]. J Neurosci, 1990, 10: 3564.
- [14] 沈宁江, 王书成, 卢传新, 等. 皮层体感诱发电位术中监护脊髓损伤的实验研究 [J]. 中华神经外科杂志, 1998, 14: 341 - 344.
- [15] 董永泉, 胥少汀. 实验性脊髓损伤的脉冲电场治疗 [J]. 中华外科杂志, 1992, 30: 180.
- [16] 刘树清, 胥少汀, 董永泉, 等. 陈旧性脊髓损伤患者的脉冲电刺激治疗 [J]. 中华外科杂志, 1992, 30: 297.
- [17] 郭家松, 曾园山, 陈玉玲, 等. 督脉电针治疗大鼠全横断性脊髓损伤的实验研究 [J]. 中国针灸, 2003, 23(6): 351 - 354.
- [18] 陈雅云, 曾园山, 陈玉玲, 等. 电针在脊髓损伤修复中的应用基础研究概况 [J]. 针刺研究, 2005, 3(2): 120 - 124.
- [19] Moriarty LJ, Borgens RB. An oscillating extracellular voltage gradient reduces the density and influences the orientation of astrocytes in injured mammalian spinal cord [J]. J Neurocytol, 2001, 30(1): 45 - 57.
- [20] Shapiro, Borgens RB, Pascuzzi R, et al. Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a phase I trial [J]. J Neurosurg Spine, 2005, 2(1): 3 - 10.
- [21] Cayli SR, Kocak A, Yilmaz U, et al. Effect of combined treatment with melatonin and methylprednisolone on neurological recovery after experimental spinal cord injury [J]. Eur Spine J, 2004, 13(8): 724

- 732 .

- [22] Kaymaz M, Emmez H, Bukan N, et al. Effectiveness of FK506 on lipid peroxidation in the spinal cord following experimental traumatic injury[J]. Spinal Cord, 2005, 43(1) :22 - 26 .
- [23] 沈宁江, 王宇田, 林庆彪, 等. 汉防己甲素辅助直流电场治疗急性脊髓损伤的实验研究[J]. 中国矫形外科杂志, 2005, 14(5) :127 - 130 .
- [24] 沈宁江, 王宇田, 林庆彪, 等. 直流电场与甲基强的松龙联合应用治疗急性脊髓损伤的实验研究[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2004, 14(5) : 283 - 286 .
- [25] 罗春山, 安荣泽, 田晓滨, 等. 汉防己甲素对大鼠急性脊髓损伤的作用及意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2003, 13(3) :160 - 163 .
- [26] Weaver LC, Gris D, Saville LR, et al. Methylprednisolone causes minimal improvement after spinal cord injury in rats, contrasting with benefits of an anti-integrin treatment[J]. J Neurotrauma, 2005, 22(12) :1375 - 1387 .
- [27] Faulkner J, Keirstead HS. Human embryonic stem cell-derived oligodendrocyte progenitors for the treatment of spinal cord injury[J]. Transpl Immunol, 2005, 15(2) :131 - 142 .
- [28] Roussos I, Rodriguez M, Villan D, et al. Development of a rat model of spinal cord injury and cellular transplantation[J]. Transplant Proc, 2005, 37(9) :4127 - 4130 .

(收稿日期 :2006-02-08)