

## 电刺激对周围神经再生的影响

张立宁, 王兴林

[摘要] 周围神经损伤是创伤中常见的并发症,促进周围神经损伤后的再生,恢复其功能已日益成为研究的重点。本文就周围神经损伤的病理变化、周围神经成功再生的条件、电刺激促进周围神经再生的实验及临床研究、电刺激促进周围神经再生的机理进行了综述。目前关于电刺激促进周围神经再生的效应已逐渐得到认可,但电刺激治疗周围神经损伤仍存在着很多未知领域,还需要进一步更深入的研究。

[关键词] 电刺激;周围神经;再生;综述

Application of Electrical Stimulation in Regeneration of Peripheral Nerve(review) ZHANG Li-ning, WANG Xing-lin. Department of Physiotherapy, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China

**Abstract:** Injury of peripheral nerve is a so common complication in trauma, that it is important to improve regeneration to recover the function of peripheral nerve. This paper has reviewed the pathology after injury of peripheral nerve, condition of successful regeneration of peripheral nerve, experiment and clinical study of electrical stimulation promoting regeneration of peripheral nerve and the possible mechanism. The effect of electrical stimulation on promoting regeneration of peripheral nerve has been gradually accredited. However, further study is still needed to discover the many unknown field.

**Key words:** electrical stimulation; peripheral nerve; nerve regeneration; review

[中图分类号] R651.3 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2006)07-0588-03

[本文著录格式] 张立宁,王兴林.电刺激对周围神经再生的影响[J].中国康复理论与实践,2006,12(7):588—590.

周围神经再生是一个复杂的过程,与周围神经损伤结构、神经血供及神经周围分子,如生长因子等的变化关系密切,而物理疗法在周围神经再生中的作用不容忽视。本文就电刺激在该方面的进展情况综述如下。

### 1 周围神经损伤的病理变化

轻度损伤仅表现为传导功能减弱或阻滞及轻微的组织形态学变化,如脱髓鞘改变;严重的神经损伤出现神经纤维的变性及效应器官的病变。

**1.1 远端神经的变性** Wallerian 变性是周围神经损伤处远端发生的病理变化,主要表现为:①轴突退变:由于损伤造成轴突运输阻断,导致细胞质凝聚、液化,轴突脱髓鞘而退变,包括微管崩解、神经丝向中央凝聚和出现退变的细胞器,如致密板层小体、多泡小体等;②施旺细胞增殖形成 Bungner 带:神经断裂后,施旺细胞可清除变性的碎屑,开始分裂、增殖,并在原来的神经内膜管内形成多数纵形排列的柱状细胞突,称 Bungner 带,为再生的轴突芽提供向远端推进的通道。

**1.2 损伤部位的病理变化** 如果轴索中断,内膜连续性仍保持,则局部损伤反应很小;碎裂的轴索和髓鞘引起程度较轻的神经内水肿和巨噬细胞浸润;如果内膜管也中断,那么具有弹性的神经内膜管回缩可引起断端间的间隙形成,成为一个炎性反应区域;局部毛细血管出血,通透性增加,渗出增加,巨噬细胞大量浸润;来自远、近断端增生的施旺细胞和成纤维细胞也长入间隙,形成一个包含毛细血管、胶原纤维和细胞成分的结缔组织桥,日后可有束内瘢痕形成,影响功能的恢复。若束膜中断,则断端回缩更多,断端间出血水肿更明显,有较多的成纤维

细胞入侵,往往形成束内、束间广泛瘢痕,形成梭形神经纤维瘤。神经完全中断时,常因断端间回缩较多,不能自行连接,如不施行手术恢复其连续性,则近段轴突再生方向紊乱,被纤维结缔组织包裹形成神经瘤;远端则易形成主要包含有突出于断端的施旺细胞索带的神经胶质瘤。

**1.3 近端神经和细胞体的变化** 损伤神经的近端,神经纤维的施旺细胞代谢增强,增殖加快,产生较多的神经生长因子供胞体生存需求,并保护胞体。损伤部位与胞体的距离会直接影响胞体和轴突反应;损伤部位越靠近胞体则伤害越大。损伤如果过于靠近胞体,使残存神经纤维所含施旺细胞数目减少,则胞体不能从近段的施旺细胞获取足够营养,会造成溃变甚至死亡。

周围神经损伤后,若细胞没有死亡,则胞体内就会发生一系列改变:胞体肿胀,胞核移向周边,尼氏体消失,核外染色质溶解,胞核内 RNA 增加,核仁中 RNA 的含量以及新合成的 RNA 由核输送到胞质去的速率都增加;胞体内蛋白质和酶的含量增加,这些新合成的物质借轴浆流向轴索,以供轴索再生需要。神经断裂数小时后,近端轴突即可出芽再生,出芽的纤维比原来的轴突数目更多;再生芽内充满微管,伴以线粒体、神经丝和管泡结。此时,施旺细胞核中染色体分散,胞浆中富含线粒体、多聚核糖体、基指状突起及基底膜,逐步包绕再生芽,而后发育成有髓或无髓神经纤维。

**1.4 神经外组织的病理改变** 神经损伤后,其支配的组织失去了神经的营养作用,肌肉失去收缩功能,肌张力消失;由于肌肉失去神经的抑制作用而出现纤维性颤动;颤动大大加速了肌肉本身能量的消耗,加快了肌肉萎缩;随着肌肉的萎缩,肌鞘厚度增加,肌肉周围纤维组织沉积。这会严重影响再生神经与肌纤维重建终板联接。

周围神经成功再生须满足包括以下几个条件:①损伤神经元胞体的存活;②近段轴突的芽生与延伸,再生轴突与相应的

基金项目:全军“十一五”计划专项课题(06Z058)。

作者单位:中国人民解放军总医院理疗科,北京市 100853。作者简介:张立宁(1980-),女,河北南宮市人,硕士研究生,主要研究方向:物理因子对周围神经再生的影响。通讯作者:王兴林。

末梢靶器官重建轴突联接;③神经再支配的靶器官的复原;④神经元合成神经介质及相关酶类等一些特殊物质以恢复神经的传导、轴突运输及对靶器官的支配;⑤中枢神经系统能理解、整合周围神经的信号;⑥损伤神经局部软组织血供良好;⑦再生神经通过损伤局部软组织的瘢痕。

## 2 电刺激促进周围神经再生

体外和体内实验均证实,电刺激可促进轴突再生。

**2.1 直流电刺激** Politis 应用弱直流电场治疗受损的坐骨神经,证明电场能早期促进神经再生和运动功能恢复,特别是促进早期恢复<sup>[1]</sup>。Shen 等用直流电刺激横断损伤的大鼠坐骨神经,发现其再生神经纤维的直径、厚度、坐骨神经功能指数、腓肠肌肌力均明显优于对照组<sup>[2]</sup>。然而 McGinnis 等通过豚鼠实验却得出了不同的结论。他们用 20 mA 的恒定直流电分别刺激经钳夹损伤或横断损伤的豚鼠腓总神经,结果发现豚鼠有髓和无髓神经纤维密度均无明显增加<sup>[3]</sup>。产生这一结果的原因可能与刺激电流的强度有关。有学者发现,用直流电短暂刺激大鼠横断的股神经可促进其运动神经优先恢复<sup>[4]</sup>。

**2.2 低频电刺激** 按神经通电部位,低频电刺激分损伤神经局部通电、脊髓通电、受损神经的神经丛出口处通电等方法。

**2.2.1 损伤神经局部通电** 刘永辉等用频率 5~10 Hz,电流强度 10~80 mA(以被神经支配的肌肉出现明显收缩为度)的电流刺激周围神经损伤的患者,电刺激后短时间内,肌力和感觉明显改善<sup>[5]</sup>。Chen 等用强度 0.8~1.0 mA,频率 2 Hz 的电流经皮刺激小鼠坐骨神经,发现其再生轴突的平均密度、新生血管数量、面积及新生血管与再生神经的面积百分比都明显优于对照组<sup>[6]</sup>。刘南平等对 78 例周围神经损伤患者进行经皮神经肌电刺激治疗,刺激频率 2 Hz,刺激强度:神经部分受损以引起神经支配肌肉发生明显收缩为准,神经损伤严重者不能引起肌肉明显收缩时,则以不引起拮抗肌收缩为原则。结果受损神经功能恢复治愈率达 67.9%,有效率达 91%;运动神经传导速度、感觉神经传导速度、失神经动作电位与治疗前相比均有明显好转<sup>[7]</sup>。

陈允震等对大鼠的坐骨神经近、远端给予指数曲线电刺激,持续时间 0.2~1.5 ms,频率 1 Hz,强度以看到大鼠左下爪收缩为佳,他们发现,指数曲线电刺激有助于神经传导的恢复,可减慢小腿三头肌神经的废用,加快坐骨神经功能指数(sciatic nerve function index, SFI)及神经远段变性的恢复<sup>[8]</sup>。陈允震等认为,基本电刺激方法为脉冲电流,而脉冲电流中以指数曲线电刺激(三角波)最佳<sup>[9]</sup>。指数曲线电刺激(三角波)呈缓升缓降形,其升降不呈直线变化,而呈指数变化,直流电源通过电阻给电容充电,电容通过电阻放电产生了这种电流<sup>[1]</sup>。它能选择性地刺激失神经肌肉,而不波及临近的正常肌肉,其强度亦不会导致正常的神经兴奋而产生不适感。米立新等以术前刺激坐骨神经同一部位引起肌肉收缩时的阈值电流强度为基准,术后将此刺激强度提高 1~2 倍,结果表明该刺激强度是合适的,并发现经皮电神经刺激能够提高早期的侧支萌出率,术后 16 周该效果依然存在<sup>[10]</sup>。

**2.2.2 脊髓通电方法** 程安龙等应用经皮神经电刺激仪治疗 36 例上肢周围神经损伤的患者,阳极置于 T<sub>1</sub>,两个阴极置于周围神经体表走行的远端和近端,根据患者耐受程度调节电流强度,治疗前后肌电图运动神经电位潜伏期和波幅有显著性差

异<sup>[11]</sup>。

**2.2.3 受损神经的神经丛出口处通电** 俞红用神经肌肉电刺激疗法对 40 例周围神经损伤的患者进行治疗,1 块电极作用于受损神经的运动点和受累萎缩的肌肉及肌腱粘连处,强度 10~100 V,频率 10 Hz,1 块电极刺激患者的臂从神经出口处或腓骨小头处,另 2 块电极刺激萎缩的神经运动点及受累的肌群,结果 10 例痊愈,显效 28 例,进步 2 例<sup>[12]</sup>。

## 3 电刺激促进周围神经再生的机理

电刺激对神经再生的影响国内外学者已研究多年,并对其结果给予肯定,但具体机制不明。归纳起来有以下几种推测。

**3.1 加速损伤远侧神经段的 Wallerian 变性进程** 这可能与电刺激使施旺细胞增殖,增强施旺细胞和巨噬细胞的吞噬功能有关。同时,变性进程的加速,又为近侧轴索再生提供了一个良好的再生微环境,使其能尽早长入远侧的基膜管和 Bungner 氏带。

**3.2 促进轴索再生** 电场能增强神经细胞体 RNA 转录和蛋白质翻译功能,加速细胞结构蛋白的轴浆运输,为轴索再生提供物质基础,促进了轴索再生。电场还通过提高损伤区及远侧段神经内促生长物质的积聚来促进轴索再生。Raji 认为,脉冲电磁场能够增加损伤神经远端再生轴突直径及轴突再生的速度,改善神经运动轴突同肌肉的重建<sup>[13]</sup>,从而加速神经传导速度及神经细胞功能的恢复<sup>[14-15]</sup>。

**3.3 改变细胞内分子的分布** Pomeranz 推测有一种朝向负极的电泳效应可吸引正电荷分子,而神经生长因子带有较强的正电荷,因而在电场作用下向负极移动<sup>[16]</sup>。当神经受损,出现新生电位时,应用电刺激治疗可促使轴突的进一步再生,加速轴突与远端效应器建立有效的联系。Kerns 肯定了再生轴突首先是向负极生长然后向正极,并认为电刺激对神经再生的促进作用发生在最初几天,即神经生长的起始阶段,一旦神经再生开始,电刺激对神经再生没有影响<sup>[17]</sup>。Zanakis 也认为,一旦神经再生开始,电刺激对神经再生没有影响,也没有发生长期传送电流的不利影响<sup>[18]</sup>。但国内学者沈宁江等通过动物实验证实,在电刺激 30 d、60 d 后,对周围神经再生仍有促进作用,所有电生理、形态学及神经功能指标呈明显上升趋势<sup>[19]</sup>。

Valentini 在聚四氟乙烯管上用电荷收集器收集正、负电荷后,试图研究电刺激对大鼠坐骨神经缺损的影响,4 周后发现,有正、负极控制的聚四氟乙烯管内有髓纤维的数量明显多于对照组<sup>[20]</sup>。推测可能与电刺激改变细胞外基质的电场及促进蛋白的吸附有关。Kotwal 等通过体外实验也支持该观点,并进一步发现,电刺激可促进纤粘蛋白黏附<sup>[21]</sup>。纤粘蛋白本身是一种黏附在基底膜上的糖蛋白,对细胞黏附在基质上起重要作用。因此,电刺激增加基底膜的黏附性很可能是其促进细胞黏附及轴突再生的重要机制之一;同时电刺激也可能使细胞表面受体重新分布,或者改变细胞外基质蛋白的电场,或者使吸附蛋白的成份发生变构,进而促进神经再生。

**3.4 改善神经支配器官的功能** Borgens<sup>[22]</sup>和 Zanakis<sup>[18]</sup>等认为,电场是神经的营养剂,神经的再生能力与神经损伤引起的血液循环改善有关。神经不全损伤会中断神经对肌肉的营养,这些营养因子虽然不能完成肌肉收缩功能,但能维持肌肉的存活,不发生肌肉细胞的纤维化<sup>[23]</sup>。这些肌肉细胞在电刺激的激活下,可重新获得足够神经营养,最终恢复功能。

高碧桃等认为,低频脉冲电流刺激病损区肌肉可引起肌肉节律性收缩,促进了静脉和淋巴回流,延缓肌肉废用性萎缩,抑制肌肉纤维化,为肌肉迎接神经再生创造了条件<sup>[24]</sup>。电刺激使新生神经纤维较快长入,促进再生神经与靶器官的正确连接,这种叠加效应使肌肉功能较快恢复;而靶器官的功能恢复又增强了它对再生神经的营养作用,从而促进神经再生和神经传导功能的恢复。

**3.5 打通从脊髓到周围神经的通路** 周围神经损伤后,脊髓后角神经细胞的活性增强<sup>[25]</sup>。Lisny 等发现,周围神经损伤后,从脊髓后根神经节传入到脊髓后角神经细胞的神经冲动增加,使其活性增高<sup>[26]</sup>。程安龙认为,经皮电刺激特有的脊髓通电方法从脊髓起始部开始进行电刺激,更符合周围神经解剖特点,能产生局部和直接效应,达到更好的促进周围神经再生的作用<sup>[11]</sup>。

**3.6 兴奋大脑皮质运动区及脊髓前角细胞** 电刺激受损神经的神经丛,能有效提高神经细胞的兴奋性,引起瘫痪肌群的主动收缩,使相应的大脑皮质运动区及脊髓前角细胞兴奋,发放离心冲动,沿神经轴索传递至再生部位,有利于神经营养的再生<sup>[27]</sup>。

**3.7 刺激神经生长因子分泌** 牙祖蒙等发现,电刺激后,面部表情肌中神经生长因子(NGF)和神经营养素 3(NT-3) mRNA 水平升高<sup>[28-29]</sup>。李春华等通过直接测定电刺激对于周围神经损伤早期两神经段之间的再生微环境中 NT-3 的浓度变化,发现电刺激对于 NT-3 浓度达到高峰的时间没有明显变化,但电曹操可以使其维持在一个较高水平,从而维持损伤的神经元存活和促进轴突的再生<sup>[30]</sup>。

综上所述,周围神经损伤后的变性再生是一个复杂的病理生理过程,电刺激对周围神经再生能产生重要的影响,此项技术旨在无创条件下,可达到激活受损神经,改善血液循环、促进周围神经再生的目的。目前关于电刺激促进周围神经再生的效应已逐渐得到认可,但各类电刺激的生物学特性及适于周围神经再生的最佳强度、刺激时间及极性反转问题还不甚明了,需要进一步研究。

## [参考文献]

- [1] Politis MJ, Zanakis MF, Albala BJ. Facilitated regeneration in the rat peripheral nervous system using applied electric fields[J]. J Trauma, 1988, 28(9): 1375 - 1381.
- [2] Shen N, Zhu J. Experimental study using a direct current electrical field to promote peripheral nerve regeneration[J]. J Reconstr Microsurg, 1995, 11(3): 189 - 193.
- [3] McGinnis ME, Murphy DJ. The lack of an effect of applied d.c. electric fields on peripheral nerve regeneration in the guinea pig[J]. Neuroscience, 1992, 51(1): 231 - 244.
- [4] Al-Majed AA, Neumann CM, Brushart TM, et al. Brief electrical stimulation promotes the speed and accuracy of motor axonal regeneration[J]. J Neurosci, 2000, 20(7): 2602 - 2608.
- [5] 刘永辉, 候希敏, 李海霞, 等. 脉冲电刺激促进周围神经再生的应用[J]. 骨与关节损伤杂志, 2000, 15(5): 342 - 343.
- [6] Chen YS, Hu CL, Hsieh CL, et al. Effects of percutaneous electrical stimulation on peripheral nerve regeneration using silicone rubber chambers[J]. J Biomed Mater Res, 2001, 57(4): 541 - 549.
- [7] 刘南平, 王自力, 周立明, 等. 经皮神经肌电刺激治疗周围神经损伤的

- 探讨[J]. 宁夏医学杂志, 2003, 25(11): 647 - 649.
- [8] 陈允震, 王琛, 王振华, 等. 指数曲线电刺激对周围神经移植的组织学影响[J]. 山东大学学报, 2002, 40(4): 312 - 314.
- [9] 陈允震, 王琛, 王道清, 等. 指数曲线电刺激促进周围神经损伤修复的实验研究[J]. 中华骨科杂志, 2003, 23(5): 299 - 302.
- [10] 米立新, 王彦香, 张仲, 等. 经皮电神经刺激对周围神经再生的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2003, 25(4): 209 - 211.
- [11] 程安龙, 俞红, 江澜, 等. 经皮神经电刺激促进周围神经再生的肌电图变化[J]. 中国临床康复, 2004, 8(26): 5598 - 5599.
- [12] 俞红. 应用神经肌电促通仪和时值治疗周围神经损伤患者的效果分析[J]. 中国临床康复, 2004, 8(26): 5672.
- [13] Raji ARM, Bowden REM. Effects of high-peak pulsed electromagnetic field on the degeneration and regeneration of the common peroneal nerve in rats[J]. J Bone Joint Surg Br, 1983, 65(4): 478 - 492.
- [14] 顾玉东. 臂丛神经损伤与疾病的诊治[M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1992: 326 - 327.
- [15] 朱家恺, 卢传新, 王书成, 等. 周围神经外科学[M]. 广州: 三环出版社, 1991: 276 - 281.
- [16] Pomeranz B, Mullen M, Markus H. Effects of applied electrical field on sprouting of intact saphenous nerve in adult rat[J]. Brain Research, 1984, 303: 331 - 336.
- [17] Kerns JM, Fakhouri AJ, Weinrib HP, et al. Electrical stimulation of nerve regeneration in the rat: the early effects evaluated by vibrating probe and electron microscopy[J]. Neuroscience, 1991, 40(1): 93 - 107.
- [18] Zanakis MF. Differential effects of various electrical parameters on peripheral and central nerve regeneration[J]. Acupunct Electrother Res, 1990, 15(3-4): 185 - 191.
- [19] 沈宁江, 朱家恺. 周围神经损伤与修复的电生理评价[J]. 中华显微外科杂志, 1993, 16: 225 - 227.
- [20] Valentini RF, Sabatini AM, Dario P, et al. Polymer electret guidance channels enhance peripheral nerve regeneration in mice[J]. Brain Res, 1989, 480: 300 - 304.
- [21] Kotwal A, Schmidt CE, Arundhati K, et al. Electrical stimulation alters protein adsorption and nerve cell interactions with electrically conducting biomaterials[J]. Biomaterials, 2001, 22(10): 1055 - 1064.
- [22] Borgens RB, Venable JW, Jaffe LF. Bioelectricity and regeneration. I. Initiation of frog limb regeneration by minute currents[J]. J Exp Zool, 1977, 200(3): 403 - 416.
- [23] 顾玉东. 提高周围神经损伤的诊治水平[J]. 中华创伤骨科杂志, 2003, 5(1): 1 - 4.
- [24] 高碧桃, 姜银华, 肖金荣, 等. 低频脉冲电治疗四肢周围神经损伤 68 例[J]. 现代康复, 2001, 5(8): 92.
- [25] Haley JE, Sullivan AF, Dikenson AH. Evidence for spinal N-methyl-D-aspartate receptor involvement in prolonged chemical nociception in the rat[J]. Brain Res, 1990, 518(1-2): 218 - 226.
- [26] Lisney SJW, Devor M. After discharge and interactions among fibers in damaged peripheral nerve in the rat[J]. Brain Res, 1987, 415(1): 122 - 136.
- [27] 顾伟民, 陆耀刚, 王明辉, 等. 经皮电刺激在周围神经钳压治疗中的应用[J]. 中国临床康复, 2003, 7(2): 298 - 299.
- [28] 牙祖蒙, 肖道宏, 王建华. 面神经损伤后穴位针刺对 NGF mRNA 表达的影响[J]. 针刺研究, 2000, 25(2): 96 - 99.
- [29] 牙祖蒙, 王建华, 李忠禹, 等. 穴位电针刺激对面神经再生过程中 NT-3 mRNA 表达的影响[J]. 中华理疗杂志, 2000, 3(2): 99 - 101.
- [30] 李春华, 高炳庆, 何竟. 面神经损伤后电刺激对神经营养素 3 水平的影响[J]. 中国康复, 2005, 20(3): 137 - 138.

(收稿日期: 2005-12-14)