

·综述·

低频电刺激治疗脑卒中偏瘫的神经机制研究进展*

郭友华¹ 燕铁斌^{1,3} Christina WY Hui-Chan²

临床研究证明,电刺激对改善脑卒中患者的肢体功能及提高生活自理能力具有促进作用,但对其神经机制研究报告甚少^[1-2],近十年来,神经系统疾病康复领域中最重要研究成果之一是认识到中枢神经系统在损伤后具有结构和/或功能上的重组能力,即中枢神经系统具有高度的可塑性^[1-3]。本文根据近年来的文献,对电刺激治疗脑卒中偏瘫的机制方面的研究作一综述。

1 脑的可塑性是脑卒中后功能恢复的主要机制

动物实验发现,脑卒中后5天开始康复治疗,脑功能的重组较没有康复治疗的差异有高度显著性,且肢体的主动或被动活动引起脑细胞可塑性的变化具有类似的模式^[1-2],提示脑的可塑性在脑卒中后早期即出现^[4]。这种可塑性在结构上表现为^[1]:①受损神经细胞轴突的侧支芽生,增加在部分传入靶区的投射密度;②新长出的侧支与靶细胞重建突触联系,如部分传入靶区内突触性终末的数量先减少,后增多;终末增大或每个终末上的突触增多,或电活性增强等;③靶区内部分传入二级神经元出现兴奋性递质受体上调,突触后致密区扩大;④胶质细胞增多、增大等。

2 电刺激治疗脑卒中偏瘫的实验研究

2.1 促进脑细胞结构及功能改变

张艳等^[5]将正常SD大鼠在右侧大脑中动脉闭塞后,电刺激瘫痪肢体手三里、外关、伏兔、三阴交,刺激频率75Hz,强度60—80 μ A,30min/次,1次/d,6d为1个疗程,共6周。发现在坏死边缘区突触数目增多,突触间隙变窄,突触活性区长度增加,突触后膜致密物质增厚,而在远隔区及镜区,突触的数目及结构改变不明显。表明电刺激瘫痪肢体,可以引起相应大脑皮质突触数目及结构发生可塑性改变。电刺激还可以使神经细胞的突起有趋向性延长和连接。王征美等^[6]对新生大鼠脑细胞进行体外培养,采用WQ-10D型多用电子治疗仪,用常规1寸不锈钢银柄针灸针安装固定在30mm \times 30mm的培养皿底部,固定电极正负方向,给细胞进行电刺激。脉冲幅度为连续波形,80—120mA,频率20Hz,2次/d,30min/次,共7d。结果电刺激可以使神经细胞的突起有趋向性延长和连接。发现培养后期电刺激组的一些神经细胞的突起呈现趋向性生长,延伸的方向与刺激电极的方向大体一致;有的细胞还与同一方向的远处细胞的轴突或树突相连接,而距离较近细胞的突起多呈趋向性纵向生长,平行延伸,相互之间很少横向连接,表明电刺激可以使培养的神经细胞处于良好的生长状态。方燕南等^[7]用电刺激治疗右大脑中动脉梗死模型大鼠,刺激瘫痪肢体的足三里、外关、伏兔、三阴交,频率75Hz,强度60—80 μ A,30min/次,1次/d,6d为1个疗程。治疗后脑梗死灶边缘区的神经元与星形胶质细胞的超微结构,胶质酸

性蛋白表达,神经丝蛋白和微管相关蛋白表达,神经元凋亡及脑微血管舒张数量均较对照组高,差异有显著性,说明电刺激可通过增强梗死灶边缘区和远隔区星形细胞活性而促进瘫痪肢体功能恢复。

2.2 改变脑血管构筑

近年来有研究发现^[8],电刺激双侧肢体,频率3Hz,波宽5ms,30min/次,1次/d,共4周,可以使脑卒中后大鼠血管构筑(blood vessel build)发生改变,在不同脑区域的血管面积密度(梗死区周围、下部及镜像区)比单纯刺激患侧肢体时显著增加,且不同电刺激时脑梗死体积无明显差异,表明功能恢复与梗死体积大小无关。何祥等^[9]用线栓法制成脑梗死模型后电刺激双侧肢体,刺激参数同上,发现患侧刺激组和双侧刺激组的运动功能恢复较无刺激组明显,双侧刺激组较患侧单侧刺激组的功能恢复更明显。提示电刺激双侧肢体可以增强脑卒中后早期功能恢复。

2.3 电刺激结合针刺的研究

2.3.1 增加脑局部血流量及抑制兴奋性氨基酸毒性:研究表明电针(将脉冲电流施加于针灸针后对穴位刺激)能快速增加脑缺血区的局部血流量(regional cerebral blood flow, rCBF),缩小脑梗死体积,抑制兴奋性氨基酸毒性,从而保护神经功能。许能贵等^[10]选择凝闭大鼠大脑中动脉致局灶性脑缺血模型,发现造模60min后,缺血区rCBF、超氧化物歧化酶(SOD)、单胺类神经递质均显著下降;脑组织水含量、丙二醛(MDA)、兴奋性氨基酸中的谷氨酸(Glu)和天门冬氨酸(Asp)明显升高。而电针大椎、百会穴(5—10次/s,疏密波,强度以大鼠轻度颤动为度)10min后上述指标均得到改善,提示电针可升高rCBF、SOD活性和中枢单胺类神经递质,降低MDA、谷氨酸(Glu)和天门冬氨酸(Asp)和脑组织的水含量,从而保护脑缺血后继发性神经元损伤。

2.3.2 调控神经生长相关基因表达:大量实验证明,针灸能影响脑内一些小分子物质及蛋白的表达,电针对脑局部缺血后受损神经元的保护作用可能与增强了c-fos、mRNA的表达有关。王利等^[11]采用Wistar大鼠,线栓法制作脑局部缺血再灌注动物模型,电针刺激“百会”、“风府”穴,刺激电压为4.5mV,间断频率15次/min, f1为6Hz, f2为8Hz两种频率交替的等幅疏密波电刺激。刺激于左侧大脑中动脉(MCA)闭塞后30min开始,持续30min。发现电针能显著增强脑局部缺血再灌注后病灶侧额、顶叶皮质及海马各区c-fos、mRNA表达,并

*基金项目:教育部回国人员基金(2003406),
香港理工大学重点学科发展基金(1.104.A106)

1 中山大学附属第二医院康复医学科,广州,510120,

2 香港理工大学康复科学系

3 通讯作者:燕铁斌,Dr.Yan@126.com

作者简介:郭友华,男,住院医师,硕士

收稿日期:2004-08-29

能减少缺血再灌注损伤后上述各脑区神经元的变性坏死。而脑源性神经营养因子作为一种脑内广泛分布的蛋白分子对脑缺血具有保护作用,并能促进缺血后损伤神经元的修复^[12]。

3 电刺激治疗脑卒中偏瘫的影像学证据

近年来,国内外学者利用 SPECT、fMRI 及 PET 等脑功能显像手段来探讨脑卒中后偏瘫肢体功能恢复的神经机制,证明脑卒中后存在功能重组现象^[13-15]。但观察电刺激治疗前后脑部的激活或血流量变化情况的报道甚少。

3.1 单光子发射计算机断层显像

利用单光子发射计算机断层显像 (single photon emission computed topography, SPECT) 检测 rCBF 已被广泛应用于脑功能的研究。rCBF 被认为与脑局部功能的活性成正相关^[16-17], SPECT-rCBF 显像发现梗死灶灌注缺损区的敏感度及灌注缺损区的面积均明显大于 CT 和 MR^[18], 故 SPECT-rCBF 是一种较好的研究脑卒中恢复机制的方法。

3.1.1 缺血性脑卒中的研究: SPECT 脑灌注显像在梗死灶中心表现为 rCBF 的严重不足, 其周边存在相对轻的血流灌注减低区, 即“缺血半暗带”, 半暗带内的神经元有可能获得足够的血液供应而存活, 但不足以维持正常的突触传递功能, 如果迅速恢复血供, 神经元仍有可能恢复功能^[15]。

近年来有学者研究针刺对缺血性脑卒中 rCBF 的影响。王凡等^[19]采用 SPECT 对 11 例健康人、8 例 TIA 和 1 例脑梗死患者观察电针前后的 rCBF, 刺激穴位选取合谷、曲池、足三里、三阴交, 刺激频率 3.75Hz, 连续档, 双向波, 波幅 10V, 波宽 400 μ s, 强度 20mA。结果发现留针和电针刺激对对侧大脑皮质、对侧丘脑、同侧基底核和双侧小脑的作用有显著性差异, 电针组血流功能变化率高于留针组。推测针刺肢体穴位对脑血供的改善和激发脑神经细胞功能活动有赖于中枢神经的调节, 且脑血管病组对电针刺激比健康人敏感。贾少微等^[20]对 20 例正常人、19 例 TIA 和 24 例脑梗死患者观察电针前、留针时和电针时 rCBF 和脑功能活动, 刺激穴位亦选取合谷、曲池、足三里、三阴交, 频率 3.7Hz, 强度 2mA, 得出类似的结论。刘美溪等^[21]观察 18 例脑缺血患者电针刺激足三里、上巨虚前后脑血流变化, 选择连续波, 轻—中等刺激, 频率 6Hz, 留针 15min。发现针刺前患者普遍存在 rCBF 低灌注状态, 针刺后有 13 例脑缺血状态得到改善。针刺疗效与脑缺血严重程度成反比。其机制可能为针刺首先刺激了局部外周神经的感觉末梢, 通过外周传入系统使针感反射性作用于神经系统各级水平, 调动和激发了机体一系列潜在的自我调节机制, 最终调整了脑血管壁的植物神经功能, 改善了脑血管异常的舒缩状态, 缓解了脑血管痉挛, 从而改善了脑供血。Lee^[22]等对 6 例大脑中动脉阻塞导致偏瘫的患者及 8 例健康人行针刺前、针刺后 SPECT 脑血流灌注显像, 针刺穴位选取患侧上肢合谷、手三里、曲池、肩髃、巨骨和外关, 留针 20min。结果发现所有患者尤其是梗死灶周边的缺血半暗带、同侧或对侧感觉运动区皮质 rCBF 显著增加, 而正常人 rCBF 增加主要见于海马旁回、运动前区皮质、双侧额颞叶区和同侧苍白球。表明脑卒中后针刺治疗可以激活梗死灶旁功能依赖重组区。燕铁斌等^[23]利用经皮电神经刺激 (TENS) 治疗 4 例脑梗死偏瘫患者,

刺激穴位取患侧上肢的肩髃、曲池、合谷、外关以及下肢的足三里、解溪、阳陵泉、昆仑。治疗参数为连续模式, 双向方波, 脉宽 0.2ms, 频率 100Hz, 强度以患者最大耐受限度。发现单次 TENS 治疗 1h 后患侧和健侧 rCBF 变化率增加, 推测单次 TENS 治疗可以改善脑卒中患者患侧和健侧半球的 rCBF, 对改善脑卒中患者的功能具有积极的促进作用, 这可能为探讨脑功能重组提供了一个好方法。

3.1.2 出血性脑卒中的研究: rCBF 测定可以反映局部脑功能状况^[24-25], 郭富强等^[26]的研究显示神经功能缺失评分越低, 血肿灶的缺血程度越低, 远隔功能障碍发生的越少, 反之则越明显; 动态观察发现, 随着 rCBF 增加, 神经功能缺失评分降低, 总的生活能力评分增加。刘新通^[27]用 rCBF 变化率结合影像学方法发现出血部位不同, rCBF 恢复程度也不同, 脑叶和丘脑出血在恢复期 rCBF 恢复较快, 而壳核深部型最慢, 壳核浅表型介于两者中间, 与临床病情恢复基本吻合。其原因可能与下列因素有关: 丘脑和脑叶部位血流供应丰富, 血肿吸收快, 而壳核深部型出血, 则侧支循环少, 血流恢复较慢, 造成临床病情恢复也有所不同, 病侧半球 rCBF 值与恢复期患者 ADL 积分成正比, 说明脑血流功能变化率是估计患者病情, 判断预后的较好指标。

3.2 功能性磁共振成像

功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 的原理为, 脑激活时神经元活动、能量代谢和血液动力学反应三者之间存在密切联系, fMRI 通过检测血液动力学变化获得脑激活图像来评价脑功能。在脑激活时, rCBF 增强, 脑功能区静脉血氧成分增加, T2 信号强度依赖于静脉内血氧水平, 故 T2 信号变化反映脑的激活程度^[28]。

Smith 等^[29]对 10 例健康人的下肢采用四种电刺激剂量: 感觉阈值水平、低水平、高水平 and 最大运动剂量刺激。刺激后分别进行 fMRI 螺旋回波平面显像, 对第一感觉区、第一运动区、齿状回、丘脑和小脑这 5 个感兴趣区的扫描结果进行 Pearson 相关分析。发现在所选的电刺激参数和感觉运动区的血液动力学反应之间存在一个剂量-反应关系, 即下肢的神经肌肉电刺激 (neuromuscular electrical stimulation, NMES) 和一定的脑神经活动功能区之间存在剂量-反应关系, 表明脑的功能激活和电刺激的剂量大小有关。Kimberley 等^[30]的一项随机对照双盲试验中采用 NMES 刺激 16 例慢性期脑卒中患者的前臂伸肌诱发手指伸展, 频率为 50Hz, 脉宽 200s, 6h/d, 3w 内治疗 10d 共 60h。治疗后用 fMRI 扫描。结果发现患者的手指肌力、抓握功能等均大大改善, 而且同侧躯体感觉皮质的皮质强度指数亦显著增加。表明 NMES 可能通过促进皮质功能重组进而促进运动功能恢复。

3.3 正电子发射计算机断层扫描

正电子发射计算机断层扫描 (positron emission topography, PET) 主要反映器官、组织、细胞的生理或病理生理以及生物代谢变化, 为功能代谢显像。应用 PET 氧代谢显像或葡萄糖代谢显像并结合脑血流显像, 不仅可以监测病变区脑血流、脑功能和脑代谢的变化, 还可为判断局部脑组织是否成活提供依据^[28]。PET 定量测定 rCBF 是脑功能显像的“金标准”, 但价格昂贵, 不易普及。目前尚未见到关于电刺激治疗

脑中偏瘫的PET研究报道。

Nelles等^[30]被动运动患者的肘关节,与正常人比较,患者双侧感觉运动区皮质和顶叶的脑血流大大增加,而当患者有中度恢复后,在患侧半球的运动前区出现一个新的激活区。Calautti等^[32]研究5例左内囊区脑梗死患者,分别在梗死后7周和31周,在运动患侧拇指后进行PET扫描,结果发现运动恢复呈递增趋势,由此推测,电刺激引起患者肢体产生的活动,对脑功能的重组可能具有同等功效。

4 小结

脑损伤后存在的可塑性使卒中偏瘫的康复有证可循,但探明脑功能重组的确切机制,从而设计出理想的促进神经重组的康复治疗方,还需要进一步的艰苦研究。

参考文献

- [1] Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation: the Willis lecture[J]. Stroke,2000, 31:223—230.
- [2] Rossini PM, Calautti C, Pauri F et al. Post-stroke plastic organization in the adult brain[J].Lancet Neurology,2003,2:493—502.
- [3] Teasell R. Stroke recovery and rehabilitation[J]. Stroke,2003, 34:355—356.
- [4] Woldag H, Hummelsheim H. Evidence-based physiotherapeutic concepts for improving arm and hand function in stroke patients[J]. J Neurol, 2002,249:518—528.
- [5] 张艳, 黄如训, 吴金浪,等.电刺激对大鼠脑梗死运动功能及突触的影响[J]. 中山医科大学学报,1998,19 (2):89—93.
- [6] 王征美,杨键,卢荣华,等.中枢神经细胞培养中电刺激的实验研究[J].中国康复理论与实践,2002,8(11):664—665.
- [7] 方燕南,黄海威,陶玉倩,等.电刺激对大鼠脑梗死恢复中星形细胞与神经元的影响[J].中国中西医结合杂志,2002,22(7):531—533.
- [8] 何祥,杨溪瑶,陈宪英,等.双侧电刺激对脑卒中后大鼠血管构筑的改变[J].中国临床康复,2003,7(5):762—763.
- [9] 何祥,杨溪瑶.双侧肢体电刺激对脑卒中大鼠早期功能恢复的影响[J].中国临床康复,2003,7(22):3034—3035.
- [10] 许能贵,易玮,马勤耘,等.电针对大鼠局灶性缺血后神经元损伤保护作用的研究[J].中国针灸,2000,4:237—240.
- [11] 王利,张学勤,张勇,等.电针对大鼠脑局部缺血再灌注后 c-fos、mRNA 表达的影响[J].中国针灸,2000,4:241—243.
- [12] Schabitz WR, Schwab S,Spranger M.Intraventricular brain derive neurotrophic factor reduces infarct size after focal cerebral ischemia in rats [J].J Cereb Blood Flow Metab,1997,17(5): 500.
- [13] Guadagno JV,Calautti C,Baron JC.Progress in imaging stroke:emerging clinical applications[J].Br Med Bull,2003,65:145—157.
- [14] Green JB.Brain reorganization after stroke[J].Top Stroke Rehabil,2003,10(3) :1—20.
- [15] Calautti C,Baron JC.Functional Neuroimaging Studies of Motor Recovery After Stroke in Adults:A Review.Stroke[J],2003,34: 1553—1566.
- [16] Lobotesis K,Fenwick JD,Phipps A,et al.Occipital hypoperfusion

- on SPECT in dementia with lewy bodies but not AD[J].Neurology,2001,56:643—649.
- [17] Devous MD, Triredi MH,John RA.Regional cerebral blood flow response to oral Amphetamine challenge in healthy volunteers [J].J Nucl Med,2001,42:535—542.
- [18] Atsushi Umemura, Tomonao Suzuka, Kazuo Yamada .Quantitative measurement of cerebral blood flow by ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in acute ischaemic stroke: usefulness in determining therapeutic options [J].J Neurol Neurosurg Psychiatry ,2000,69: 472—478.
- [19] 王凡,贾少微.以单光子发射计算机断层摄像观察针刺对局部脑血流和脑功能活动的影响[J].中国中西医结合杂志,1996,16(6): 340—343.
- [20] 贾少微,王凡,郑溪国,等.用 SPECT 研究针刺对脑血流和脑功能活动的影响[J].中国针灸.1996,12:1—4.
- [21] 刘美娟,潘中允,陈涤明,等.用 SPECT 研究针刺对脑缺血性病损局部血流的影响[J].中国针灸,1997,3:133—134.
- [22] Lee JD,Chon JS, Jeong HK,et al. The cerebrovascular response to traditional acupuncture after stroke[J]. Neuroradiology,2003, 45(11):780—784.
- [23] 燕铁斌,郭友华,卢献平,等.经皮电神经刺激对脑卒中患者脑局部血流量的影响初报 [J]. 中国康复医学杂志,2004,19(7):499—501.
- [24] Lobotesis K,Fenwick JD,Phipps A,et al.Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with lewy bodies but not AD[J].Neurology,2001,56:643—649.
- [25] Devous MD, Triredi MH,John RA.Regional cerebral blood flow response to oral Amphetamine challenge in healthy volunteers [J].J Nucl Med,2001,42:535—542.
- [26] 郭富强,杨友松,宋文忠,等.高血压脑出血患者脑局部血流量的动态观察[J].中华神经科杂志,2000,33(5):277—279.
- [27] 刘新通.不同部位脑出血 SPECT 局部脑血流动态变化[J].卒中与神经疾病,2002,9(6):358—359.
- [28] Schaechter JD. Motor rehabilitation and brain plasticity after hemiparetic stroke[J].Progress in neurobiology,2004,73:61—72.
- [29] Smith GV, Alon G, Roys SR,et al. Functional MRI determination of a dose-response relationship to lower extremity neuromuscular electrical stimulation in healthy subjects [J].Exp Brain Res, 2003 ,150(1):33—39.
- [30] Kimberley TJ,Lewis SM,Auerbach EJ,et al.Electrical stimulation driving functional improvements and cortical changes in subjects with stroke[J].Exp Brain,2004,154(4):450—460.
- [31] Nelles G,Spiekermann G, Jueptner M, et al. Reorganization of sensory and motor systems in hemiplegic stroke patients.A positron emission tomography study[J].Stroke,1999,30, 1510—1516.
- [32] Calautti C, Leroy F, Guincestre J,et al. Dynamics of Motor Network Overactivation After Striatocapsular Stroke A Longitudinal PET Study Using a Fixed-Performance Paradigm [J]. Stroke, 2001,32:2534—2542.