

重复经颅磁刺激治疗周围神经疾病的研究进展

安非梦¹, 张海斌², 王建忠²

摘要 重复经颅磁刺激(rTMS)指在选定大脑区域给予重复、连续、强度不变的磁刺激,是一种非侵入性、无创无痛、安全可靠的神经刺激手段,其对周围神经损伤修复过程中的神经再生及传导功能恢复有促进作用。现将国内外rTMS治疗在常见周围神经疾病中的应用作一综述。

关键词 重复经颅磁刺激;周围神经损伤;周围神经疾病;研究进展

中图分类号 R741;R741.05;R745 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20220512

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是基于法拉第电磁感应原理,利用一定强度的时变磁场作用在特定部位,从而诱发生物体内感应电流,同时兴奋或抑制神经组织的一种神经电生理技术。最早由Barker等^[1]开创。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)指刺激重复输出的TMS,在选定大脑区域给予重复、连续、强度不变的刺激,增强局部和分散式单脉冲经颅磁刺激的作用,不但可以影响大脑皮质的兴奋性^[2],还能促进受损周围神经的再生及传导功能的恢复^[3]。rTMS的治疗效果取决于传递脉冲的强度、频率和数量、过程的持续时间、线圈的位置和使用的线圈类型,调整不同的磁刺激方案,可以对相关疾病进行调控和干预。目前,rTMS在神经病学、精神病学、康复学等领域广泛应用。rTMS涉及中枢神经损伤如脑外伤、脑卒中及脊髓损伤等相关的综述较多,但关于rTMS治疗周围神经病变或损伤的报道并不多。本文将目前国内外rTMS在常见周围神经疾病中的应用作一综述。

1 rTMS治疗周围神经损伤

周围神经损伤多见于创伤,主要有臂丛神经损伤、腓总神经损伤、坐骨神经损伤等。周围神经损伤常伴神经的缺血缺氧,导致该神经支配区早期出现感觉及运动障碍,晚期出现营养障碍^[4]。虽然通过显微外科手术可以桥接神经断端,精细修复损伤神经,促进神经轴突再生,但神经再生的速度并不能因手术而显著加快^[5],术后神经功能的恢复不甚理想。

研究表明,rTMS能促进周围神经损伤后神经的修复与再生。可以直接在损伤神经的出口或神经根进行局部磁刺激;也可以在头颅特定区域进行磁刺激,通过刺激中枢皮质,促进周围神经损伤后神经的再生及传导功能的恢复。

1.1 rTMS治疗臂丛神经损伤

臂丛神经损伤常因直接或间接的外力作用引起,多见于交通事故、工伤等。臂丛神经由多条脊神经构成,其中包括C₅₋₈及T₁神经部分前支,其分支散落分布于上肢,主要支配肩部、肘部、腕部、及手

指的感觉运动^[6]。臂丛神经损伤常导致其分布区域的感觉运动缺失,约67%的患者有神经病理性疼痛^[7]。该损伤的手术治疗效果良好,但术后康复是研究的重点。

2018年的一项研究发现:对于臂丛神经损伤时间6~11个月的患者,在运动皮质M1区中应用10 Hz rTMS能有效减少持续性和阵发性臂丛神经损伤后的神经性疼痛,同时改善了患者焦虑状态^[8]。2020年最新指南提出,对侧初级运动皮质给予高频rTMS对于神经源性疼痛的治疗为A级证据(疗效明确)^[9]。

1.2 rTMS治疗腓总神经损伤

相对于其他外周神经,腓总神经因其位置表浅、紧贴骨膜、周围软组织较少等特点,外伤时更容易受到损伤^[10,11]。腓总神经为混合性外周神经,其中运动纤维多于感觉纤维,损伤后导致足下垂,引起马蹄内翻足的典型症状^[12]。由于神经纤维的再生速度极其缓慢,大约是1 mm/d,其支配肌肉在得到神经再支配前通常已萎缩,因此在周围神经损伤早期积极运用神经再生技术重新建立再生轴突和相应靶肌的突触联系、防止靶肌失神经萎缩尤为重要。

研究表明,碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)和内源性神经生长因子(nerve growth factor, NGF)能促进受损周围神经功能恢复,在周围神经损伤后的神经再生中起关键作用^[13,14]。2020年的一项研究显示, rTMS治疗后,免受损的腓总神经组织中bFGF和NGF表达增加,肌电图示免受损腓总神经波幅变高,传导速度加快;提示在腓总神经损伤早期予以rTMS治疗,能加快神经损伤的恢复^[15]。2021年的一项研究显示, rTMS联合常规治疗组患者腓总神经运动神经传导速度、复合肌肉动作电位波幅及Fugl-Meyer运动功能评分(FMA)较常规治疗组均有所改善,总有效率明显高于常规治疗组^[16]。动物实验和临床研究均说明对腓总神经损伤患者早期采用rTMS治疗,可促进患者肢体功能恢复,提高治疗有效率。

1.3 rTMS治疗坐骨神经损伤

坐骨神经由L₄-S₁前支构成,是人体最粗大的外周神经,负责支配下肢感觉及运动。坐骨神经损伤

作者单位

1. 内蒙古自治区
中医医院

呼和浩特 010000
2. 内蒙古医科大学第二附属医院
呼和浩特 010030

收稿日期

2022-06-09

通讯作者

王建忠

wjzwan@126.com

是其主要结构受到外界创伤而引起的躯体感觉、运动及自主神经功能障碍的一种临床综合症。

既往研究显示, rTMS(0.09T, 30 min/d)治疗后, 坐骨神经损伤大鼠模型的损伤坐骨神经的传导速度及其对应脊髓节段运动神经元中生长相关蛋白 43 (growth associated protein 43, GAP 43) 的表达均增加, 研究认为 rTMS 可促进大鼠损伤坐骨神经的修复^[17]。组织学研究也显示, 3 Hz 的节律性 rTMS 刺激受损大鼠坐骨神经, 其髓鞘和轴索的数量均明显增加^[18]。提示高频脉冲磁刺激脊髓及相应的脊髓神经根可促进坐骨神经损伤后突触再生。有研究将大鼠坐骨神经切断, 行自体移植术, 后连续 10 d 给予外周高频 rTMS(20 Hz, 20 min/d); 结果显示, 高频 rTMS 组与仅行自体移植术的对照组相比, Basso-Beattie-Bresnahan、运动评定量表评分、坐骨功能指数、远端和近端移植物中有髓鞘纤维数量和轴突长度均较高^[19]。再次证实 rTMS 对坐骨神经损伤具有修复及再生作用。

2 rTMS 治疗周围神经病变

2.1 rTMS 治疗神经病理性疼痛(neuropathic Pain, Nep)

Nep 是指由躯体感觉神经系统的损伤或疾病引起的疼痛, 根据受损的部位, 可分为中枢 Nep 和周围 Nep; 其中周围 Nep 以带状疱疹后遗神经痛、三叉神经痛和糖尿病周围神经痛等常见。

2.1.1 rTMS 治疗带状疱疹后遗神经痛 带状疱疹后遗神经痛是带状疱疹最常见、最严重的并发症, 是指急性带状疱疹达到临床治愈后带状疱疹分布区域的持续性疼痛, 时间超过 1 个月。临床表现主要为受累皮肤区域触温觉改变以及病理性痛觉超敏。Nep 对药物的反应性较差, 仅 30% ~ 40% 的患者接受药物治疗时可获得 50% 以上的疼痛缓解^[20]。

rTMS 正逐渐应用于 Nep 的治疗。第四军医大学的一项研究发现, rTMS 治疗带状疱疹后遗神经痛(运动皮质 M1 区、10 Hz、80% ~ 100% 阈值、20 min、1200 个脉冲数) 15 d 后, 视觉模拟量表、简化 McGill 疼痛调查问卷、普瑞巴林口服剂量、神经阻滞次数等指标测量均提示患者的疼痛得到有效缓解, 且可持续到治疗结束后 1 周, 即 rTMS 可在短期内明显改善患者的生活质量, 是带状疱疹后遗神经痛的一种有效的辅助治疗方法^[21, 22]。一项对 rTMS 治疗带状疱疹后遗神经痛的靶点的研究显示, 大脑 M1 区和前额叶背外侧皮质区的高频 rTMS 对带状疱疹后遗神经痛均有疗效; 其中, 前额叶背外侧皮质区作为刺激靶点对患者睡眠和焦虑症状的改善更明显^[23]。有学者研究了 rTMS 对带状疱疹后神经痛患者全脑功能网络的影响。在连续 10 次 rTMS 前和后进行 MRI 和功能性 MRI 检查显示 rTMS 对带状疱疹后神经痛患者的区域同质性有显著作用, 可能通过抑制感觉-运动功能, 改善情绪、认知和记忆。此外, 这些区域同质性的改变可以作为 rTMS 治疗后评价的神经生物标志物^[24]。

2.1.2 rTMS 治疗三叉神经痛 三叉神经主要支配颜面部感觉, 三叉神经痛属于颅神经病。原发性三叉神经痛一般表现为面部剧痛, 疼痛位置与三叉神经走行区相吻合^[25]。其治疗主要包括药物治疗、局部阻滞治疗及手术治疗等, 其中药物治疗为首

选。局部阻滞治疗、手术治疗等虽能发挥止痛效果, 但疾病复发率高^[26]。

多项研究发现 rTMS 联合加巴喷丁治疗三叉神经射频热凝术后复发的效果优于单独加巴喷丁治疗, 患者疼痛缓解更明显、睡眠质量改善、且安全性良好^[27-29]。rTMS 与加巴喷丁联合治疗复发性三叉神经痛的研究也得到类似结果^[30]。目前多数学者认为 TMS 治疗三叉神经痛的机制与抑制感觉神经传入有关^[31], 但具体机制仍需进一步探索。

2.1.3 rTMS 治疗糖尿病性周围神经痛 糖尿病性周围神经病理性疼痛是指由糖尿病长期损害引起的周围神经的病理性疼痛, 常见于肢体远端受累, 一般呈对称性, 也可表现为单神经痛或神经丛疼痛。其临床表现多样, 病程多长达 3 个月以上, 多数患者原有致病病因已消除或得到控制后仍存在疼痛残留, 且常伴有情感、睡眠障碍, 甚至对社会功能、生活质量产生损害。研究显示, 5 Hz 高频 rTMS 治疗糖尿病性周围神经病理性疼痛患者 5 d 后, 治疗组的神经痛症状明显改善, 而假刺激组神经痛症状无明显变化^[32]。提示高频 rTMS 治疗能改善糖尿病性周围神经病理性疼痛。

2.2 rTMS 治疗神经根病变

神经根病变多由于颈椎、腰椎疾病致神经根受压所致。rTMS 治疗神经根病变所致的疼痛亦取得较好效果。如功能性磁刺激腰骶神经根及坐骨神经干治疗能明显缓解腰椎间盘突出患者的疼痛^[33]。通过对慢性背根神经节受压致神经病理性疼痛大鼠模型的研究发现, 高频 rTMS 可能通过抑制大鼠背根神经节中卫星胶质细胞活化、脊髓背角中星形胶质细胞活化和突触连接形成及改善炎症微环境, 有效地缓解外周敏化及中枢敏化, 从而改善神经病理性疼痛症状^[34]。rTMS 目前在神经根病变的治疗中仍较少应用, 其治疗作用机制, 仍需要进一步研究。

2.3 rTMS 治疗周围性面神经麻痹

周围性面神经麻痹常由茎乳突孔内急性非化脓性面神经炎引起的一侧或双侧面部表情肌突然瘫痪, 口眼歪斜为主症的疾病^[35]。临床目前的治疗方案多为抗炎和营养神经治疗, 虽能在一定程度上促进神经功能的恢复, 但后遗症发生率仍较高, 如眼睑闭合不良、面部肌肉痉挛或联合运动等, 严重影响患者生活质量。关于 rTMS 治疗周围性面神经麻痹的病例也有报道。有研究应用 rTMS(患侧耳前、1 Hz、15% MT、疗程为 8 周) 治疗儿童特发性面神经麻痹, 结果显示患儿面神经功能评分、面神经运动传导均明显改善(显效率为 100%)^[36]。有研究应用 0.5 Hz 低频 rTMS(健侧运动皮质 M1 面部区域) 治疗早期特发性面神经炎, 治疗效果明显优于假刺激组^[37]。目前相关报道仍不多见, 且其刺激参数、精确定位及具体机制仍需进一步研究。

3 总结

rTMS 作用于人体, 可兴奋受损神经组织, 促进轴突再生, 加速神经功能恢复, 因此可用于治疗周围神经疾病。但 rTMS 的最终疗效与其治疗部位、线圈类型、刺激参数、疗程等密切相关。

关于rTMS刺激参数的选择,目前尚缺乏统一标准,需要进一步的系统性研究来证实是否有最小脉冲数,或是否存在天花板效应,或总治疗次数与长期疗效的关系;考虑到个体差异的同时,应综合分析疾病类型或特异性症状,给予更优且更多样化的刺激参数。

对于长期遭受神经病理性疾病折磨的患者,大多伴有失眠、抑郁和焦虑症状,而rTMS作为一种无创、无痛、安全、有效的治疗方法,可以同时改善疾病本身的症状及上述精神类症状。但到目前为止,TMS在周围神经损伤的临床应用仍较少,尤其是关于局部磁刺激的研究,许多工作还需要更加深入的探讨,为神经损伤的康复治疗提供更多的可能性。

参考文献

- [1] Barker AT, Shields K. Transcranial magnetic stimulation: Basic principles and clinical applications in migraine[J]. *Headache*, 2017, 57: 517-542.
- [2] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131: 474-528.
- [3] Landers ZA, Jethanandani R, Lee SK, et al. The psychological impact of adult traumatic brachial plexus injury[J]. *J Hand Surg Am*, 2018, 43: 950.
- [4] 高伟阳. 周围神经损伤的诊断[J]. *中华外科杂志*, 2016, 32: 161
- [5] Houshyar KS, Momeni A, Pyles MN, et al. The role of current techniques and concepts in peripheral nerve repair[J]. *Plast Surg Int*, 2016, 2016: 4175293.
- [6] 莫凡, 赵劲民, 沙轲, 等. 成年臂丛神经损伤的治疗与研究进展[J]. *中国组织工程研究*, 2019, 23: 5072-5078.
- [7] Tantigate D, Wongtrakul S, Vathana T, et al. Neuropathic pain in brachial plexus injury[J]. *Hand Surg*, 2015, 20: 39-45.
- [8] Bonifácio de Assis ED, Martins WKN, de Carvalho CD, et al. Effects of rTMS and tDCS on neuropathic pain after brachial plexus injury: a randomized placebo-controlled pilot study[J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 1440.
- [9] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131: 474-528.
- [10] 何绪成, 陈晓霞, 叶菊, 等. 腓总神经损伤30例MSCT多平面重建效果[J]. *武警医学*, 2019, 30: 798-800.
- [11] 李桂云, 程海霞. 下肢骨折术后并发腓总神经损伤的护理效果[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22: 1484-1488.
- [12] Smyth EC, Lagergren J, Fitzgerald RC, et al. Oesophageal cancer[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2017, 3: 17048.
- [13] Blom RL, Lagarde SM, van Oudenaarde K, et al. Survival after recurrent esophageal carcinoma has not improved over the past 18 years[J]. *Ann Surg Oncol*, 2013, 20: 2693-2698.
- [14] Li J, Zhang BZ, Qin YR, et al. CD68 and interleukin 13, prospective immune markers for esophageal squamous cell carcinoma prognosis prediction[J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 15525-15538.
- [15] 刘敏, 李嵩, 王红莲. 重复经颅磁刺激治疗腓总神经损伤的疗效[J]. *河北医科大学学报*, 2020, 41: 387-390, 453.
- [16] 林敏婷, 杨轩, 黎鸣, 等. 重复经颅磁刺激治疗腓总神经损伤的临床效果[J]. *中国医药科学*, 2021, 11: 236-238.
- [17] 王维, 苑秀华, 王中莉, 等. 磁刺激疗法对坐骨神经损伤大鼠神经传导速度及损伤运动神经元内GAP-43表达的影响[J]. *山东医药*, 2011, 35: 20-22.
- [18] Zhivolupov SA, Odinak MM, Rashidov NA, et al. Impulse magnetic stimulation facilitates synaptic regeneration in rats following sciatic nerve injury[J]. *Neural Regen Res*, 2012, 7: 1299-1303.
- [19] Chen J, Zhou XJ, Sun RB. Effect of the combination of high-frequency repetitive magnetic stimulation and neurotrophin on injured sciatic nerve regeneration in rats[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15: 145-151.
- [20] 高飞, 冯艺. 不同靶点重复经颅磁刺激在治疗神经病理性疼痛中的应用[J]. *中国疼痛医学杂志*, 2015, 21: 881-884
- [21] 濮雅楠. 重复经颅磁刺激治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效观察[D]. 第四军医大学, 2016.
- [22] 马淑敏, 杨立强, 李昊, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗带状疱疹后遗神经痛疗效观察[J]. *临床皮肤科杂志*, 2018, 10: 672-676.
- [23] 殷雅飞, 沈滢, 戴文骏, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效[J]. *江苏医药*, 2017, 18: 1331-1334.
- [24] Pei Q, Zhuo Z, Jing B, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the whole-brain functional network of postherpetic neuralgia patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98: e16105.
- [25] 王锁良, 王欢, 刘延青. 原发性三叉神经痛的诊疗进展[J]. *中华疼痛学杂志*, 2020, 26: 68-74.
- [26] 张文斗, 范波, 胡会敏, 等. 原发性三叉神经痛微血管减压术后复发的影响因素分析[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2019, 24: 221-223.
- [27] 李娜, 袁蓉, 贾绍芳, 等. 重复经颅磁刺激联合加巴喷丁治疗三叉神经射频热凝术后复发痛的效果[J]. *中华麻醉学杂志*, 2017, 37: 520-523.
- [28] 孔君花, 吴永伟, 王彬, 等. 重复经颅磁刺激联合加巴喷丁治疗原发性三叉神经痛的疗效观察[J]. *湖北科技学院学报(医学版)*, 2019, 33: 132-134.
- [29] 沙娟娟, 翟洁敏, 姚力, 等. 重复经颅磁刺激联合加巴喷丁治疗原发性三叉神经痛的疗效及安全性评估[J]. *中国康复*, 2020, 35: 321-324.
- [30] 吴桂洪, 曾燕媚, 程国辉. 重复经颅磁刺激治疗复发性三叉神经痛的疗效观察[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2021, 31: 148-149.
- [31] De Ridder D, Vanneste S, Van Laere K, et al. Chasing map plasticity in neuropathic pain[J]. *World Neurosurg*, 2013, 80: 1-5.
- [32] Onesti E, Gabriele M, Cambieri C, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy[J]. *Eur J Pain*, 2013, 17: 1347-1356.
- [33] 王虹. 功能性磁刺激联合腰牵治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[C]. *中华医学会第十五次全国物理医学与康复学学术会议论文集*, 2014.
- [34] 张也, 赵丹, 许东升. 重复经颅磁刺激对慢性背根神经节受压致神经病理性疼痛大鼠的镇痛作用和机制[J]. *第二军医大学学报*, 2021, 42: 749-754.
- [35] 杨万章. 周围性面神经麻痹诊断、评价与分期分级治疗[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2017, 15: 257-263.
- [36] 孙曼莉, 肖农, 刘玲, 等. 重复经颅磁刺激治疗儿童特发性面神经麻痹中的临床研究[C]. *全国小儿脑瘫康复学术会议暨国际学术交流会议*, 2012.
- [37] 蓝少勇, 吴传喜, 林东, 等. 经颅磁刺激治疗早期特发性面神经炎的临床疗效分析[J]. *临床医学工程*, 2016, 23: 905-906.

(本文编辑:唐颖馨)