

骶神经根功能性磁刺激应用于脊髓损伤后神经源性膀胱的研究进展

张卫卫¹, 李瀛², 杨阳², 郝媛媛², 孙振双², 蔡西国²

【关键词】 磁刺激; 骶神经根; 脊髓损伤; 神经源性膀胱

【中图分类号】 R49; R681 【DOI】 10.3870/zgkf.2022.02.013

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种常见的中枢神经系统疾病,常由坠落伤、交通伤或运动等因素引起^[1],表现出一系列神经功能缺损,比如肢体和躯干的感觉运动缺陷^[2],且几乎所有SCI患者都有神经源性膀胱(neurogenic bladder, NB),其具有较高的致残率^[3],发病率高且呈逐年上升趋势^[4]。临床上当骶髓以上节段脊髓受损后,由于脑桥控制排尿的中枢和骶段脊髓之间的联系发生中断,使正常的抑制机制被破坏,引起逼尿肌反射亢进、膀胱顺应性差,导致尿失禁、膀胱内压增高,长期下去可导致泌尿系返流、肾积水甚至肾衰竭等^[5-6]。因此对于NB患者来说,无法控制尿液的排泄是一个长期存在的问题,它不但会减少人际关系的参与,而且对自我形象及尊严的维护、隐私的保护和生活质量产生严重不利影响^[3]。

目前国内外研究已在诊断和治疗方面取得了进步,但反复尿路症状的进一步改善仍遥不可及^[7],其治疗手段主要包括导尿术、药物、手术和盆底肌训练、电刺激、功能性磁刺激(functional magnetic stimulation, FMS)等。其中导尿术长期下去易导致尿路感染、尿道损伤等^[8-9];药物治疗不良反应较多,部分患者不能耐受^[10-11];手术治疗后较易出现肠液分泌紊乱、消化不良、尿失禁等问题,应用的成功率往往有限^[12-14];传统治疗方式有创,易引起头晕、疼痛等不适^[15];电刺激有可能意外损伤运动根而导致永久性尿失禁等风险^[16]。因此,如何提高NB患者的生活质量、降低致残率需进一步解决。

近年来随着FMS不断应用于临床,其疗效及安全性得到了国内外众多学者验证,给NB患者提供了一种新的治疗途径。本文就FMS在NB引起的尿失禁症状治疗中的应用作一综述,以期为NB患者治疗方案的制定提供临床参考。

1 骶神经根 FMS 技术

自从18世纪发现电与神经之间的联系以来,产生了许多行之有效的治疗方法,例如磁刺激^[17],随着磁刺激技术的愈发成熟,学者们根据其原理将其应用于治疗SCI后NB的实验及临床研究越来越多^[18-19]。研究证明磁场刺激不但可以促进神经生长、突触形成,还可以通过感应电流激活盆底肌肉的传出神经和运动终板,使肌肉强度和耐力提高,还可能影响负责盆腔肌肉和括约肌张力的神经激发放速率^[20-21]。

1.1 FMS技术原理 功能性磁刺激是在一定强度的磁刺激下使组织兴奋,进一步产生感应电场,引起组织功能改变,临床上广泛用于治疗脊髓损伤、心理疾病、脑卒中、外周神经损伤等,具有重要的临床应用价值。其根据法拉第原理,利用时变电流流入线圈,瞬间放电,诱导出高场强磁场,但产生的磁场本身并不直接刺激神经纤维,而作为一种媒介无衰减地穿透皮肤和骨组织,产生感应电场,一方面,当达到足够的幅度、数量、刺激脉冲的频率和持续时间时,两点之间的电压差产生离子流,使轴突激活和神经元的阈值发生改变,引起神经细胞去极化,从而兴奋神经纤维,另一方面,磁场随着电流和磁线圈输出而变化,生成了一种涡形电流,可刺激神经或肌肉^[22-23],从而达到兴奋或抑制组织的效果。

1.2 骶神经根功能性磁刺激应用特点 一方面,磁刺激不但具有无创、无痛、易操作、不易衰减等特点^[24],另一方面,其刺激线圈能够根据刺激部位灵活移动,根据不同的疾病调整出合适的刺激部位。目前磁刺激改善尿失禁症状,大部分研究刺激靶点主要为外周或中枢,对尿失禁患者具有潜在治疗效果,但临床结局具有很大差异^[17]。临床实践中已证实骶神经根FMS对于NB患者是一种切实行之有效的方法,其将磁刺激发射器蝶形线圈放置于骶3神经孔位置(骶髂关节和中线交点旁开约2cm)部位,刺激骶3神经根,经过尿流动力学等检查发现,其不但可以抑制逼尿肌过度活跃,最大膀胱测压容量、初尿意时膀胱容量及最大尿流率

基金项目:河南省科技攻关计划项目(172102310160)

收稿日期:2021-03-07

作者单位:1. 河南中医药大学第五临床医学院,郑州 450003;2. 河南省人民医院康复医学科,郑州 450003

作者简介:张卫卫(1991-),女,医师,主要从事神经康复方面的研究

通讯作者:杨阳, Email:doctoryangyang@163.com

均增加^[25],而且可以使膀胱顺应性增加,抑制逼尿肌收缩,使对神经肌肉组织的非侵入性刺激变成可能^[18,26]。其次,磁刺激也无需在肛门或阴道放置电极,能直接刺激骶神经,更有效、更安全,因此值得推广。

2 骶神经根 FMS 技术在 NB 康复的应用机制

FMS 治疗 SCI 后神经源性膀胱的确切机制目前尚不十分清楚,从生理学角度看,下尿路主要有交感神经、副交感神经、躯体神经三种神经支配,以下将从不同角度讨论相关研究机制。

2.1 基于相关生理学基础调节机制^[27] ①骶神经根 FMS 后可使膀胱逼尿肌和尿道括约肌收缩,但由于膀胱逼尿肌、尿道外括约肌分别为平滑肌、横纹肌两种肌肉类型,骨骼肌收缩速度及强度均明显平滑肌,使膀胱括约肌压力增强,改善储尿期排尿功能。②给予磁刺激时,冲动上传至胸腰段交感神经元,抑制副交感神经,降低逼尿肌收缩力。并且早期动物经验认为通过骨盆神经(副交感神经纤维)刺激逼尿肌收缩,促进排尿,同时也证实了间歇性的磁刺激不但可以使逼尿肌保持收缩及尿道括约肌处于放松状态,而且可以缩短不应期,产生一定的压力差,促进排尿发生。③生理学证实,当给予神经细胞足够的磁刺激时,可造成细胞膜通透性改变,局部发生去极化,产生动作电位。与副交感神经纤维比,躯体神经电容相对小,更容易去极化,因此给与相同刺激频率及强度后,阴部神经更快发生去极化,进而抑制支配逼尿肌的副交感神经元冲动,降低逼尿肌收缩力。

2.2 基于骶神经根神经调节产生效应机制 从下尿路的神经支配上来看,下尿路的自主神经与体神经支配由位置表浅、操作方便、易发挥作用的骶 2~4 神经根提供,骶髓为储尿和排尿反射的低级中枢,尿流动力学显示,骶神经根磁刺激可以抑制逼尿肌反射亢进,刺激后患者初尿意时膀胱容量、最大膀胱测压容量显著增加^[28]。①骶神经 FMS 具有双相作用,一条神经通路的活动通过突触联系可以影响到另一条神经通路的活动,可以恢复控制排尿活动中枢的兴奋与抑制之间的正常平衡关系。②相关文献认为神经对磁刺激的作用特别敏感,脉冲电磁刺激可能调节局部血流和其他因素,且研究发现高频磁场刺激下不规则放电现象减弱,从而抑制逼尿肌反射亢进,改善储尿期膀胱功能。③有动物实验表明骶神经根刺激可抑制逼尿肌收缩,其通过抑制传入 C 纤维,从而使膀胱过度活动减弱^[27]。④当通过耻骨上 FMS 直接刺激腹肌时,腹肌刺激膀胱区并激活膀胱传入纤维,将信号传至骶部排

尿中枢,进一步通过骨盆神经诱发排尿反射^[18,29]。

3 骶神经根 FMS 技术康复应用评价

通过大量文献查阅,发现骶神经根 FMS 对 SCI 后 NB 的疗效常见集中在改善逼尿肌的收缩、提高膀胱顺应性,也有研究证实骶神经根 FMS 在改善膀胱的膀胱容量、尿道内压、尿流率、尿失禁次数等方面也有积极地作用。

3.1 改善膀胱的顺应性有效性评价 Sherief 等^[30]研究表明 FMS 可以抑制逼尿肌的不稳定性收缩^[30]。Bycroft 等^[31]的研究描述了 FMS 由于对副交感神经(膀胱传出)直接刺激而导致排尿,并将所有与 FMS 相关引起的逼尿肌收缩或膀胱排空归因于膀胱正常的抑制机制被去除的“反弹效应”。Khedr 等^[32]将重复性腰骶部磁刺激应用于腰骶神经损伤所导致的神经源性泌尿功能障碍患者,治疗 10 个疗程后发现泌尿功能障碍可得到改善。Choe 等^[33]对 FMS 研究后提出“遗留效应”,提示膀胱反射具有可塑性,可以进行修复或重塑,可能会转化为真正的和持久的症状改善。宋志明等^[34]对 40 例膀胱过度活动症患者进行骶神经根 FMS 治疗,治疗后初尿意时膀胱容量、最大膀胱测压容量增加,考虑可能是由于 FMS 促进了正常的排尿反射抑制作用,提高了膀胱的顺应性。王梦婷等^[21]采用刺激频率为 15 Hz、刺激时间为 10 s、脉冲为 1500 次的骶神经磁刺激对符合纳入标准的 30 例 NB 后逼尿肌无力患者进行干预,治疗 4 周后发现膀胱容量增加,为磁刺激治疗可以调节神经活动的抑制效应,增加逼尿肌的收缩,改善无力排尿情况。

3.2 改善膀胱的膀胱容量、尿道内压、尿流率、尿失禁次数有效性评价 闫振壮等^[27]对 36 例脊髓损伤后膀胱过度活动患者给与 FMS 治疗,研究发现治疗组最大膀胱测压容量、最大尿道闭合压和最大尿流率、平均漏尿次数改善幅度亦显著优于对照组水平,同时发现经过 FMS 治疗后其 MEP 潜伏期缩短及波幅增加,且运动阈值明显下降,无论神经传导速度及轴突受损情况均明显改善,表明脊髓传导束及神经功能均明显改善。Yamanishi 等^[35]发现将设置为最大强度、刺激频率为 10 Hz、刺激时间为 5 min 的磁刺激线圈放置在会阴部,治疗后尿流动力学检查显示最大膀胱容量、尿道内压较治疗前明显增加。周宁等^[36]对 12 例此类患者采用经 S3 神经根和膀胱区的 FMS 治疗,治疗后除了 2 例无效外,通过相关检查发现 10 例患者下尿路症状有显著改善,日平均排尿次数显著减少,日平均单次尿量增加。

4 骶神经根 FMS 相关注意事项研究

结合近年相关研究,FMS的安全性及耐受性已得到认可,在应用过程中对机体产生的影响很小。

4.1 参数设置 rTMS参数(比如刺激频率、刺激强度、线圈类型、刺激靶点等)的如何选择是临床工作者密切关心和最为关注的^[37],目前相关研究较少,无明确指南报道刺激参数设置。2009年一篇《在临床实践和研究中使用经颅磁刺激的安全性,伦理考虑和应用指南》提出磁刺激强度安全的范围是90%~130% RMT;其次是线圈类型的选择,目前“8”字形线圈在临床应用较为普遍,但锥形线圈相较“8”字形线圈而言,其刺激深度更深入,对于下肢功能与步行能力的改善,锥形线圈的治疗效果可能会更好。

4.2 其它 ①磁刺激作为一个相对安全的和非侵入性的方法刺激神经组织^[36]。一方面,皮肤和骨骼等电阻组织对磁场通常是透明的,因此不需要强大的磁场即可刺激浅表神经元,活化最近的组织。另一方面,研究中证明了高强度磁刺激下不会引起皮肤烧伤,几乎没有不适感^[18]、耐受性良好。②在临床应用中有不良反应的报道,比如:刺激感觉改变、功效丧失、下肢疼痛或痉挛、磁体发热、肠功能不良变化和伤口感染等,其与频率、强度密切相关^[17]。针对有可能出现的不良反应,我们提倡有经验的从业者进行治疗。③在临床实践中存在相关禁忌症,比如:存在无法积极配合治疗的严重认知功能障碍;合并严重的心、脑、肺、肾等严重基础性疾病,佩戴心脏起搏器者;有器质性尿路梗阻、泌尿系结石和肿瘤;治疗部位直径约20cm内存在金属内固定者;作用部位附近有压疮等皮肤溃烂者。

5 小结

当代研究报告中膀胱问题是SCI患者寻求医疗护理的第二大原因,同时研究发现,患者由于生理、心理、环境等各种原因,导致长期执行力、依从性不够,几乎80%的SCI患者在受伤1年内报告了一定程度的膀胱功能障碍,42%的患者每年因泌尿问题住院治疗,因此改善患者膀胱功能是当务之急^[38-41]。功能性磁刺激技术的出现和应用,在神经源性膀胱诊疗方面取得令人鼓舞的成果,虽相较其它治疗方法具有显著的优点,但仍有许多问题值得探讨^[42]:①线圈穿透深度的问题;②精准的刺激部位定位;③最合适的参数设置无统一的标准;④疗程的选择、疗效的评定未达成统一标准;⑤缺乏实际神经调控技术作用机制的证据,对局部组织代谢及组织的病理生理改变及安全性等诸多方面仍需进一步探讨;⑥长期治疗和维持治疗的效应尚

需今后研究进一步验证;⑦规模小、参与者人数少、缺少大样本研究及长期随访,国内相关综述甚少;⑧FMS治疗的明确适应症和禁忌症仍需要进一步临床验证。诊疗方面,针对NB患者,一方面,FMS作为一种诊疗工具,目前仍旧没有统一国际通用的标准及相关协议,仍需要进行更多的研究^[43]。在今后的临床实践中,把FMS技术有效地整合到SCI后NB的诊疗策略中,以期对神经源性膀胱患者寻找合适的治疗方案。

【参考文献】

- [1] Tianyi N, Carol J, Bennett T, et al. A Proof-of-Concept Study of Transcutaneous Magnetic Spinal Cord Stimulation for Neurogenic Bladder[J]. Scientific Reports. 2018,8(1):1548-1555.
- [2] 孙剑渊,顾琦,吴勤峰,等.重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤患者的临床疗效观察[J].中国康复,2019,34(6):303-306.
- [3] Bourbeau D, Bolon A, Creasey G, et al. Needs, priorities, and attitudes of individuals with spinal cord injury toward nerve stimulation devices for bladder and bowel function: a survey[J]. Spinal cord, 2020, 58(11):1216 - 1226.
- [4] 顾春雅,程媛,赵丽娟,等. rTMS刺激运动前区改善脊髓损伤后肌张力障碍1例报告[J]. 四川大学学报(医学版), 2020, 51(5):618-621.
- [5] 张秀,华文洁,李素. 脊髓损伤神经源性膀胱患者尿路感染相关危险因素的回溯性研究[J]. 中国康复, 2021, 36(4):208-212.
- [6] Chen G, Liao L, Wang Y, et al. Urodynamic findings during the filling phase in neurogenic bladder patients with or without vesicoureteral reflux who have undergone sacral neuromodulation[J]. Neurourology and Urodynamics, 2020, 39(5):1410-1416.
- [7] 张慧颖,邵秀芹,全爽,等. 尿控管理对脊髓损伤患者神经源性膀胱症状及病耻感的影响[J]. 护理学杂志, 2020, 35(2):22-25.
- [8] 刘会敏,冷军,郭文,等. 基于数据挖掘技术分析针灸治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的取穴规律[J]. 中国组织工程研究, 2020, 24(26):4237-4242.
- [9] 李诗雨,李玉森,乔甫. 间歇性导尿预防神经源性膀胱患者泌尿系感染的meta分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(7):1101-1105.
- [10] Paholo G, Barboglio Romo, Priyanka Gupta. Peripheral and Sacral Neuromodulation in the Treatment of Neurogenic Lower Urinary Tract Dysfunction[J]. Urologic Clinics of North America, 2017, 44(3):453-461.
- [11] 刘泽林,翟官忠,王清华,等. 米拉贝隆对比索利那新治疗膀胱过度活动症的临床研究[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(12):2199-2202.
- [12] 阮传亮,陈若蓝,黄梅,等. 苏稼夫温经通督外治方结合督脉铺灸对脊髓损伤后神经源性膀胱尿流动力学的影响[J]. 中国针灸, 2019, 39(11):1177-1180.
- [13] Sysoev Yuriy, Bazhenova Elena, Lyakhovetskii Vsevolod, et al. Site-Specific Neuromodulation of Detrusor and External Urethral Sphincter by Epidural Spinal Cord Stimulation[J]. Frontiers in Systems Neuroscience, 2020, 14(1):47-55.
- [14] Schieferdecker S, Neudorfer C, El Majdoub F, et al. A Retro-

- spective Case Series of High-Frequency Spinal Cord Stimulation (HF10-SCS) in Neurogenic Bladder Incontinence[J]. Oper Neurosurg (Hagerstown), Frontiers in Systems Neuroscience, 2019, 17(1):14-20.
- [15] Naoki W, Takahiro S, Shun T, et al. Combinational effects of muscarinic receptor inhibition and β_3 - adrenoceptor stimulation on neurogenic bladder dysfunction in rats with spinal cord injury [J]. Neurourology and Urodynamics, 2017, 36(4):1039-1045.
- [16] 张艳, 于慧金, 李惠玲, 等. 盆底电刺激联合膀胱功能训练对脊髓损伤急性尿失禁患者生活质量的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(3):313-318.
- [17] Lin X, Chenying F, Qing Z, et al. Efficacy of biofeedback, repetitive transcranial magnetic stimulation and pelvic floor muscle training for female neurogenic bladder dysfunction after spinal cord injury: a study protocol for a randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2020, 10(8):1-9.
- [18] 冯思宁, 张立新. 磁刺激在脊髓损伤康复治疗中的应用进展[J]. 中国医学物理学杂志, 2020, 37(12):1566-1572.
- [19] 刘畅, 黄开秀. 间歇性清洁导尿结合重复经颅磁刺激治疗对神经源性膀胱的治疗作用研究[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(8):1240-1242.
- [20] Lamyaa A. Fergany, Husain Shaker, Magdy Arafa, et al. Does sacral pulsed electromagnetic field therapy have a better effect than transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with neurogenic overactive bladder [J]. Arab Journal of Urology, 2017, 15(2):148-152.
- [21] 王梦婷, 秦义婷, 程清, 等. 骶神经磁刺激对逼尿肌无力的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2020, 42(8):729-733.
- [22] Vacher P, Charlanes A, Chesnel C, et al. Intérêt de la stimulation transcrânienne dans les troubles pelvi-périnéaux [Interest of transcranial stimulation in pelvic and perineal disorders][J]. Prog Urol. 2019, 29(7):349-359.
- [23] Nardone R, Versace V, Sebastianelli L, et al. Transcranial magnetic stimulation and bladder function: A systematic review[J]. Clinical Neurophysiology, 2019, 130(11):2032-2037.
- [24] 邹凡, 蔺俊斌, 李颖, 等. 盆底磁刺激治疗女性尿失禁的系统评价与 meta 分析[J]. 中国康复医学杂志, 2019, 34(8):966-970.
- [25] Bycroft J A, M. D. Craggs, Sheriff M, et al. Does magnetic stimulation of sacral nerve roots cause contraction or suppression of the bladder? [J]. Neurourology & Urodynamics, 2010, 23(3):241-245.
- [26] 刘海杰, 张立新, 张志强. 功能性磁刺激治疗神经源性膀胱的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(5):390-392.
- [27] 闫振壮, 张大伟, 杨卫新, 等. 重复功能性磁刺激对脊髓损伤后神经源性膀胱患者尿流动力学的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(10):769-772.
- [28] 刘琨. 膀胱功能训练联合刺激治疗对脊髓损伤患者神经源性膀胱康复的影响[J]. 护理实践与研究, 2020, 17(17):157-159.
- [29] Wenh V, Wolfe V, Frost F, et al. Micturition by functional magnetic stimulation. [J]. Neurourology & Urodynamics, 2015, 20(2):218-226.
- [30] Sheriff MK, Shah PJ, Fowler C, et al. Neuromodulation of detrusor hyper-reflexia by functional magnetic stimulation of the sacral roots[J]. Br J Urol, 2015, 78(1):39-46.
- [31] Bycroft JA, Craggs MD, Sheriff M, et al. Does magnetic stimulation of sacral nerve roots cause contraction or suppression of the bladder[J]. Neurourol Urodyn, 2010, 23(3):241-245.
- [32] 朱文静, 吕坚伟, 吕婷婷, 等. 骶神经根磁刺激联合索利那新治疗女性难治性膀胱过度活动症的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2020, 26(6):725-729.
- [33] Jin HC, Choo MS, Lee KS. Symptom change in women with overactive bladder after extracorporeal magnetic stimulation: a prospective trial [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007, 18(8):875-880.
- [34] 宋志明, 安恒远, 张华, 等. 骶神经根功能性磁刺激对脊髓损伤后神经源性膀胱过度活动症的作用[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2019, 29(6):544-548.
- [35] 刘海杰, 张立新, 张志强. 功能性磁刺激治疗神经源性膀胱的研究进展[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(5):390-392.
- [36] 李颖, 陈卓, 陈修平, 廖维靖. 盆底磁刺激治疗脑卒中后排尿障碍的疗效观察[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(1):88-90.
- [37] 肖长林, 潘翠环, 陈艳等. 不同频率高频重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中患者上肢功能的效果[J]. 中国康复理论与实践, 2019, 25(5):557-563.
- [38] Tracey L. Wheeler, William de Groat, Kymberly Eisner, et al. Translating promising strategies for bowel and bladder management in spinal cord injury[J]. Experimental Neurology, 2018, 3(6):169-176.
- [39] 李莉, 张丽天, 沈虹, 等. 基于目标控制的康复训练对脊髓损伤神经源性膀胱患者预后的影响[J]. 护理学杂志, 2019, 34(13):85-87+106.
- [40] 韩玉, 尹洪娜, 郭玉怀, 等. 脊髓损伤的临床治疗进展[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5):1115-1119.
- [41] S Braaf, A Lennox, A Nunn, et al. Social activity and relationship changes experienced by people with bowel and bladder dysfunction following spinal cord injury[J]. Spinal cord: the official journal of the International Medical Society of Paraplegia, 2017, 55(7):679-686.
- [42] 赵丹, 张也, 许东升. 双靶区神经环路磁刺激调控大鼠星形胶质细胞改善脊髓损伤运动功能的研究[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(11):1284-1289.
- [43] 索吕, 王红星. 中枢神经损伤后膀胱逼尿肌过度活动的治疗进展[J]. 中国康复医学杂志, 2020, 35(8):1004-1008.