

网络出版时间: 2016-10-12 13:23:00 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20161012.1323.038.html>

◇ 综 述 ◇

振荡电场刺激治疗脊髓损伤的研究进展

黄先甲 张坤坤, 综述 钱 军 荆珏华 审校

摘要 脊髓损伤的治疗已经成为当前医学研究的热点之一。但是, 由于脊髓损伤后神经通路再形成和重建的复杂性, 使目前所取得的实际疗效仍然不乐观。振荡电场刺激在促进神经再生方面具有其独特的优势, 并被逐渐应用于脊髓损伤的治疗。振荡电场是使直流电场的极性每隔 15 min 反转 1 次, 在阳极造成脊髓轴突退化之前将其电极转化成阴极, 从而促进脊髓轴突的双向生长。现就振荡电场刺激在脊髓损伤治疗应用中的研究进展进行综述。

关键词 振荡电场刺激; 脊髓损伤; 功能恢复; 髓鞘形成; 胶质瘢痕

中图分类号 R-1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)11-1710-03

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2016.11.038

脊髓损伤多见于交通事故、高空坠落和运动意外等, 受伤后导致患者损伤平面以下的感觉、运动等功能障碍, 这种障碍往往是永久性的, 给患者本人及其家庭带来了巨大的心理负担和经济负担^[1]。目前主要从三个方向治疗脊髓损伤^[2-4]: ①降低原发性和继发性的损伤; ②促进受损轴突的再生和再髓鞘化; ③借助辅助措施重新获得功能恢复。振荡电场刺激(oscillating field stimulation, OFS)是近年来出现的一种促进脊髓损伤修复的物理方法, 在动物实验和人体临床试验中都取得了长足的发展。现就 OFS 对损伤脊髓的治疗效果进行综述, 并指出可能存在的问题和未来的发展方向。

1 OFS 的发展

现有的研究已经证实内源性的电场可影响胚胎发育过程中神经索的封闭和神经系统特定部分的发育和分化, 从而导致从事神经修复方面的研究者探索外源性的电刺激对神经损伤后运动功能的影

响^[5]。

1979 年 Jaffe et al^[6]将体外培养的鸡胚背根神经节置于直流电场(140 mV/mm)中数小时, 发现在电场中神经纤维会发生反应。随后, Borgens et al^[7]将较弱的直流电场作用于海洋七鳃鳗幼虫横断的脊髓组织上, 发现脊髓组织面向电场阴极的轴突再生速度有明显提高。

虽然有研究者证实了直流电场刺激可以促进脊髓再生, 但是 Fehlings et al^[8]用电场刺激大鼠脊髓损伤模型, 发现神经再生向电场阴极明显优于电场阳极, 同时该研究也显示长时间朝向阳极的轴突会发生萎缩, 其结果与 McCaig et al^[9]的研究结果基本一致。由此可见, 电场刺激的极性对脊髓损伤后的神经再生有着一定程度的影响。

随着对“电场阴极促进神经轴突再生优于阳极”的实验现象的不断确认, Borgens et al^[10]提出了 OFS 技术: 使直流电场的极性每隔 15 min 反转 1 次, 在阳极造成脊髓轴突退化之前将其电极转化成阴极, 从而促进脊髓轴突的双向生长。

2 OFS 对脊髓损伤的治疗作用

2.1 OFS 对脊髓损伤后轴突再生的影响 脊髓损伤后的轴突再生一直是研究的焦点内容^[11]。已有研究^[12]显示轴索严重损伤时, 大量钙离子进入细胞内, 促使轴索细丝崩解, 而外加电场可以阻止钙离子进入损伤的轴索^[13]。外加电场通过减少轴索退变, 从而促进其恢复和再生^[14]。Jaffe et al^[6]证明了生长的神经纤维对电场有反应并且沿着电压梯度生长; 同时轴突在直流电场(70~140 mV/mm)中以三倍的速度向阴极生长, 而持续暴露于电场阳极的轴突发生退变。Borgens et al^[15]将电场加于成年豚鼠横断脊髓背侧索的轴突处, 发现新生的、可穿入胶质瘢痕的轴突通常 < 1 μm, 且主要分布在损伤周围的白质中。白金柱等^[16]将 OFS 用于治疗脊髓损伤的 SD 大鼠, 结果显示 OFS 作用 6 周和 12 周时, 实验组可见神经纤维再生和轴突计数高于对照组, 两组轴突计数和星形胶质细胞突起夹角大小的差异均有统

2016-06-16 接收

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(编号: 81471273); 安徽省自然科学基金面上项目(编号: 1408085MH184)

作者单位: 安徽医科大学第二附属医院骨科, 合肥 230601

作者简介: 黄先甲, 男, 硕士研究生;

荆珏华, 男, 博士, 主任医师, 责任作者, E-mail: jjhu@si-na.com

计学意义。12 周时 NF 染色显示实验组可见较多神经纤维通过损伤区,从而证实 OFS 对轴突的再生具有一定的促进作用。

2.2 OFS 对脊髓损伤后髓鞘形成的作用 研究^[17]显示,少突胶质前体细胞介导了脊髓损伤后髓鞘的再生。Barres et al^[18]研究发现生物电活动能促进少突胶质前体细胞发生增殖,随后的研究^[19-20]也证实电刺激能够促进少突胶质前体细胞的分化及髓鞘化。Li et al^[21]将电刺激(强度 35 ~ 120 μ A,刺激 45 ms,间隔 2 s)作用于对正常大鼠脊髓,发现电刺激能促进正常大鼠皮质脊髓束中的少突胶质前体细胞出现增殖和分化。

荆珏华等^[22]将 OFS 作用于脊髓损伤的 SD 大鼠,分别在 4、7、10、14 d 取实验组和对照组大鼠的脊髓进行免疫荧光染色,观察成熟少突胶质细胞的表达,结果显示:成熟少突胶质细胞的表达在 4 ~ 14 d 时呈现递增的趋势,但实验组成熟少突胶质细胞在表达数量和体积上明显优于对照组,同时细胞排列更加有序。从而证实振荡电场刺激可以促进少突胶质前体细胞活化为成熟少突胶质细胞,促进髓鞘的再形成从而改善脊髓损伤后的神经功能恢复。

2.3 OFS 对胶质瘢痕形成的影响 哺乳动物脊髓损伤后会在损伤处产生瘢痕,再生的神经突起通常不能穿越瘢痕组织^[23],而胶质瘢痕的主要成分就是星形胶质细胞。Moriarty et al^[24]将 OFS (320 V/mm) 作用于大鼠脊髓针刺伤的动物模型上,以研究损伤处及其周围星形胶质细胞的募集和分布。结果显示:在 OFS 的作用下,损伤处的星形胶质细胞比周围少,说明 OFS 能够有效地抑制星形胶质细胞的增生,减少胶质瘢痕的形成。该研究为 OFS 促进轴突再生提供了新的理论依据。

2.4 OFS 对脊髓损伤后功能恢复的影响 Borgens et al^[10,25]在 1993 年和 1999 年分别进行了 1 次狗脊髓损伤后的随机双盲临床实验,评价植入式 OFS 对哺乳动物的治疗效果和生物相容性,在 OFS 植入后的 6 周和 6 个月评价狗的脊髓功能恢复情况。结果显示:OFS 治疗组狗的上下行轴突映射到横切平面,重新获得了行走能力;而在假刺激组中则发现轴突有一定萎缩。OFS 在狗脊髓损伤模型中的成功应用与良好效果证明了 OFS 可促进哺乳动物脊髓损伤后神经再生及功能恢复,同时具有一定的生物安全性,也为其用于人类脊髓损伤的临床治疗提供了理论依据。

2000 年,经美国食品药品监督管理局(FDA)的批

准,OFS 首次用于人类脊髓损伤修复的 I 期 A 临床试验,并在 2005 年发表了试验结果^[26]。参加此次试验的 10 例患者进入实验前均接受了甲基强的松龙治疗和减压处理。患者在脊髓损伤后的 18 d 内植入 OFS,OFS 作用 15 周后将其取出,并对患者脊髓损伤的恢复进行评估。结果表明:OFS 治疗后,患者的触觉平均分数、针刺觉平均分数和运动功能平均均明显提高,同时为该仪器在人体的应用提供了宝贵经验。

2006 年 FDA 批准了额外 10 例脊髓损伤患者加入这项研究,由 Shapiro 领导进行 I 期 B 临床试验,随后还有 4 名志愿者加入^[27]。实验结果表明:OFS 治疗可以改善患者的疼痛症状,也有利于患者运动功能恢复。

3 OFS 应用的局限性

3.1 人类临床试验的局限性 Hamid et al^[28]指出:Shapiro 针对 OFS 的一期 A 临床人体试验中,10 例受试者植入 OFS 之前均经历了药物(甲基强的松龙)治疗或手术减压治疗,因此神经功能恢复的程度不能直接用于评估 OFS 的作用,也有可能是药物治疗或手术治疗对脊髓损伤的效果,OFS 的治疗效果应通过多机构的随机双盲临床试验后被评价。

3.2 造成脊髓损伤的方式不统一 目前研究脊髓损伤继发性损伤的病理变化多采用撞击和压迫损伤,但是在打击过程中脊髓偏移或压迫不均都会造成致伤结果的不一致;研究脊髓损伤后轴突再生则多采用脊髓横断的动物模型,但是横断造成的病理损害与临床之间缺乏相关性;脊髓缺血损伤模型的控制性较好,但其制备过程较为复杂。脊髓损伤模型的局限性降低了 OFS 治疗效果的可比性。

3.3 电场刺激参数没有统一标准 目前,有些实验在动物脊髓损伤后较短时间内施加 OFS,而有些则经过一段时间之后才施加干预,而且刺激的持续时间也各不相同,也没有施加刺激电流大小的统一标准。由于变化的条件较多,很难综合评价 OFS 对脊髓损伤的治疗效果。

3.4 OFS 治疗脊髓损伤效果的评价 目前,较多的研究者通过行为学评分(运动和感觉功能)来评估 OFS 的治疗效果,但是易受人为主观因素干扰;也有研究者将实验动物的脊髓组织进行切片处理,通过免疫组化等方法直接观察轴突再生情况,其仅限于动物实验,不能用于人体临床试验。所以评价 OFS 治疗效果的标准和方法还需商榷。

4 展望

由于脊髓组织损伤后复杂的病理生理变化,单一的治疗措施难以获得良好的治疗效果,根据 OFS 在动物实验和人类临床试验的反馈情况,可探索把电场刺激技术与其他修复脊髓损伤的方法相结合。McCaig et al.^[29]将直流电场和神经营养因子联合作用用于异爪蛙神经元细胞,发现朝向阴极的神经生长更快。由于肌苷是一种无毒的神经营养因子,已经作为食品添加剂使用,于是在 2007 年,Bohnert et al.^[30]将肌苷与 OFS 相结合用于在体动物实验,发现联合治疗增强了受试动物上下行投射纤维的再生。因此可以推断联合疗法比单一疗法可能更有效果,将 OFS 与其他治疗脊髓损伤的方法相结合,形成互补,有可能在脊髓损伤的治疗领域有所突破。

参考文献

- [1] Devivo M J. Epidemiology of traumatic spinal cord injury: trends and future implications[J]. *Spinal Cord*, 2012, 50(5): 365–72.
- [2] Aito S, Tucci L, Zidarich V, et al. Traumatic spinal cord injuries: evidence from 30 years in a single centre[J]. *Spinal Cord*, 2014, 52(4): 268–71.
- [3] Mackay-Sim A, Féron F. Clinical trials for the treatment of spinal cord injury: not so simple[J]. *Methods Mol Biol*, 2013, 1059: 229–37.
- [4] Li Z H. Microsurgical lysis of spinal cord nerve roots for the treatment of spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(12): 1953–75.
- [5] Walters B C. Oscillating field stimulation in the treatment of spinal cord injury[J]. *PMR*, 2010, 2(12): S286–91.
- [6] Jaffe L F, Poo M M. Neurites grow faster towards the cathode than the anode in a steady field[J]. *J Exp Zool*, 1979, 209(1): 115–28.
- [7] Borgens R B, Roederer E, Cohen M J. Enhanced spinal cord regeneration in lamprey by applied electric fields[J]. *Science*, 1981, 213(4508): 611–7.
- [8] Fehlings M G, Tator C H, Linden R D. The effect of direct-current field on recovery from experimental spinal cord injury[J]. *J Neurosurg*, 1988, 68(5): 781–92.
- [9] McCaig C D. Spinal neurite reabsorption and regrowth *in vitro* depend on the polarity of an applied electric field[J]. *Development*, 1987, 100(1): 31–41.
- [10] Borgens R B, Toombs J P, Blight A R, et al. Effects of applied electric fields on clinical cases of complete paraplegia in dogs[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 1993, 5(5): 305–22.
- [11] Ozdemir M, Attar A, Kuzu I. Regenerative treatment in spinal cord injury[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2012, 7(5): 364–9.
- [12] Borgens R B, Blight A R, Murphy D J, 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(2): 168–80.
- [13] Zhang G, Huo X, Wang A, et al. Electrical stimulation modulates injury potentials in rats after spinal cord injury[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(27): 2531–9.
- [14] 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): 226–8.
- [15] Borgens R B, Bohnert D M. The responses of mammalian spinal axons to an applied DC voltage gradient[J]. *Exp Neurol*, 1997, 145(2 Pt 1): 376–89.
- [16] 白金柱, 洪毅, 关骅, 等. 振荡电场对脊髓损伤大鼠运动功能恢复和轴突再生的影响[J]. *中国脊柱脊髓杂志*, 2012, 22(4): 352–5.
- [17] Stevens B, Porta S, Haak L L, et al. Adenosine: a neuron-glial transmitter promoting myelination in the CNS in response to action potentials[J]. *Neuron*, 2002, 36(5): 855–68.
- [18] Barres B A, Raff M C. Proliferation of oligodendrocyte precursor cells depends on electrical activity in axons[J]. *Natura Protocols*, 1993, 361(4609): 258–60.
- [19] Li N, Leung G K. Oligodendrocyte precursor cells in spinal cord injury: a review and update[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 235195.
- [20] Wake H, Lee P R, Fields R D. Control of local protein synthesis and initial events in myelination by action potentials[J]. *Science*, 2011, 333(6049): 1647–51.
- [21] Li Q, Brus-Ramer M, Martin J H, et al. Electrical stimulation of the medullary pyramid promotes proliferation and differentiation of oligodendrocyte progenitor cells in the corticospinal tract of the adult rat[J]. *Neurosci Lett*, 2010, 479(2): 128–33.
- [22] 荆珏华, 钱军, 田大胜, 等. 振荡电场刺激对少突胶质前体细胞活化及髓鞘再形成的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2014, 31(12): 2802–4.
- [23] Mueller B K, Mueller R, Schoemaker H. Stimulating neuroregeneration as a therapeutic drug approach for traumatic brain injury[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 157(5): 675–85.
- [24] Moriarty U, Borgens R B. 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.
- [25] Borgens R B, Toombs J P, Breur G, et al. An imposed oscillating electrical field improves the recovery of function in neurologically complete paraplegic dogs[J]. *J Neurotrauma*, 1999, 16(7): 639–57.
- [26] Shapiro S, Borgens R, Pascuzzi R, et al. Oscillating field stimulation for complete spinal cord injury in humans: a phase 1 trial[J]. *J Neurosurg Spine*, 2005, 2(1): 3–10.
- [27] Shapiro S. A review of oscillating field stimulation to treat human spinal cord injury[J]. *World Neurosurg*, 2014, 81(5–6): 830–5.
- [28] Hamid S, Hayek R. Role of electrical stimulation for rehabilitation and regeneration after spinal cord injury: an overview[J]. *Eur Spine J*, 2008, 17(9): 1256–69.
- [29] McCaig C D, Sangster I J, Stewart R. Neurotrophins enhance electric field-directed growth cone guidance and directed nerve branching[J]. *Dev Dyn*, 2000, 217(3): 299–308.
- [30] Bohnert D M, Purvines S, Shapiro S, et al. Simultaneous application of two neurotrophic factors after spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(5): 846–63.