

磁刺激初级运动皮层(M1区)对不完全性脊髓损伤患者膀胱功能的影响

邓皓月¹,袁昌艳²,王树琼²,彭秋怡²,舒彬¹

(1. 重庆医科大学附属大学城医院康复中心,重庆 401121;2. 陆军军医大学大坪医院康复医学科,重庆 400042)

【摘要】目的:探讨磁刺激初级运动皮层(M1区)对不完全性脊髓损伤患者膀胱功能的影响。**方法:**60例不完全性脊髓损伤后神经源性膀胱患者随机分为试验组、假刺激组、对照组,分别进行4周治疗。试验组在常规治疗基础上给予M1区磁刺激;假刺激组方法同试验组,但无磁刺激输出;对照组给予常规治疗。治疗前后比较3组患者的排尿日记、尿动力学指标、Qualiveen量表评分。**结果:**3组患者各项指标均值(残余尿量、日均单次排尿量、膀胱顺应性、最大尿流率、最大膀胱容量、Qualiveen量表评分)在治疗后均有不同程度的改善且有统计学差异($P<0.05$),试验组各项指标较假刺激组和对照组差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**磁刺激初级运动皮层可改善不完全性脊髓损伤患者膀胱功能。

【关键词】磁刺激;初级运动皮层;神经源性膀胱;脊髓损伤

【中图分类号】R493;R454.1;R694.5

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-02-17

Effect of magnetic stimulation of primary motor cortex(M1) on bladder function in patients with incomplete spinal cord injury

Deng Haoyue¹, Yuan Changyan², Wang Shuqiong², Peng Qiuyi², Shu Bin¹

(1. Rehabilitation Center, University-town Affiliated Hospital of Chongqing Medical University;

2. Department of Rehabilitation, Daping Hospital, Army Medical University)

【Abstract】Objective: To investigate the effect of magnetic stimulation of the primary motor cortex(M1) on bladder function in patients with incomplete spinal cord injury(SCI). **Methods:** A total of 60 SCI patients with neurogenic bladder were randomly divided into experimental group, sham stimulation group, and control group. The patients in the experimental group were given conventional treatment combined with magnetic stimulation of M1, those in the sham stimulation group were given the same treatment as the experimental group without magnetic stimulation, and those in the control group were given conventional treatment alone. The three groups were compared in terms of voiding diary, urodynamic parameters, and Qualiveen score before and after treatment. **Results:** All three groups had significant improvements in residual urine volume, daily single voided volume, bladder compliance, maximum urinary flow rate, maximum bladder capacity, and Qualiveen score after treatment ($P<0.05$), and there were significant differences in these indices between the experimental group and the other two groups($P<0.05$). **Conclusion:** Magnetic stimulation of primary motor cortex can improve bladder function in patients with incomplete SCI.

【Key words】 magnetic stimulation; primary motor cortex; neurogenic bladder; spinal cord injury

神经源性膀胱是脊髓损伤后常见的并发症,治疗棘手,严重危害健康,影响生活质量^[1]。磁刺激改善不完全性脊髓损伤患者膀胱功能已有大量研究报道^[2-8],但刺激靶点主要为周围神经、脊髓、耻骨上区等^[9]。既往研究磁刺激初级运动皮层(M1区)广泛用于改善患者运动功能^[10-13]。最近有学者发现,M1

区L5层神经元与排尿行为关系密切^[14],提示M1区是治疗膀胱功能障碍的潜在靶点,为此立项研究,以期对神经源性膀胱的临床治疗探索一条新途径。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究已通过陆军军医大学大坪医院伦理委员会批准,纳入研究对象为2016年9月至2018年10月在重庆医科大学附属大学城医院康复中心就诊,确诊为不完全性脊髓损伤并神经源性膀胱患者60例。

作者简介:邓皓月,Email:1982dhy@163.com,

研究方向:脊髓损伤的康复。

通信作者:舒彬,Email:Shubin1017@163.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20191223.1606.005.html>

(2019-06-04)

表 1 3 组一般资料比较

组别	性别 (n)		平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	平均病程 (月, $\bar{x} \pm s$)	损伤原因			ASIA 分级 (例)			损伤平面		
	男	女			外伤	脊髓疾病	医源性因素	B 级	C 级	D 级	颈段	胸腰段	骶段
试验组 (n=20)	16	4	46.100 ± 13.600	1.500 ± 1.310	16	2	2	12	5	3	2	17	1
假刺激组 (n=20)	14	6	43.050 ± 14.980	1.550 ± 1.600	17	1	2	12	4	4	1	16	3
对照组 (n=19)	14	5	43.160 ± 10.580	1.580 ± 1.460	17	1	1	13	4	2	2	15	2
F 值	0.602		0.340 ^a	0.015 ^a	1.263			0.993			1.711		
P 值	0.813		0.713	0.985	1.000			0.972			0.920		

注: a, 平均年龄、平均病程为连续变量, 采用方差分析进行差异检验

1.1.1 纳入标准 ①符合美国脊髓损伤协会制定的《脊髓损伤神经学分类国际标准》(ISNCSCI-2013)^[15-16], 已结束脊髓休克期, ASIA 分级为 B、C、D 级, 临床表现为尿潴留, 最大膀胱容量异常增大, 残余尿 > 100 mL; ②神志清楚, 生命体征稳定, 能配合行相关检查及治疗者; ③尿动力学诊断为逼尿肌收缩力差的神经源性膀胱者; ④无电针、干扰电、磁刺激、间歇性导尿的禁忌证; ⑤患者自愿参加本研究项目, 并签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①合并其他严重疾病者; ②严重尿路感染、肾脏疾病者; ③有电针、干扰电、磁刺激、间歇性导尿禁忌证者; ④依从性欠佳, 不能遵照研究设计方案进行治疗者; ⑤治疗过程中出现严重副反应, 或病情进展, 不宜继续接受治疗者; ⑥由于个人原因要求退出试验者。

1.1.3 脱落标准 若患者出现泌尿系感染, 给予相应治疗。若 2 周内可控制感染, 则继续完成试验, 若 2 周内仍不能控制感染, 则视为脱落, 脱落率控制在 20% 以下, 因病情治愈无须再进行治疗而终止者不能纳入脱落范畴。

采用随机数字表法分为 3 组, 试验组、假刺激组、对照组各 20 例, 1 例患者脱落。3 组患者一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

1.2 研究方法

3 组均给予相同常规治疗, 包括药物、饮水计划、间歇性导尿、干扰电、电针, 共治疗 4 周。

1.2.1 试验组 使用 YRD CCY-1 磁刺激仪, 刺激线圈为“8”字线圈 (武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产)。

刺激位点: 刺激位点选择在 M1 区^[14]。M1 区按 10-20 国际脑电记录系统定位: 鼻枕线和颞顶线的交叉点为 CZ, CZ 旁开 2 cm 向前 2 cm 为 M1 区, 左右交替刺激。

静息运动阈值测定: 按操作流程给予手动刺激测定患者静息运动阈值, 待确定静息运动阈值后给予程控刺激。

刺激参数: 刺激模式为临床常用安全参数: 重复磁刺激, 刺激频率 10 Hz, 刺激强度为 90% 静息运动阈值, 刺激时间 10 min, 1 次/d, 5 d/周。治疗过程中尽量避免活动头部, 由治疗师负责监控患者治疗过程中有无不良反应。

1.2.2 假刺激组 磁刺激方法同试验组, 但无磁刺激输出。

1.2.3 对照组 仅常规治疗, 没有给予磁刺激。

1.3 评价指标

记录每位患者治疗前、治疗 4 周后的排尿日记^[17-18]: 按照国际尿控协会 (International Continence Society, ICS) 提出的

频率-尿量表, 记录 7 d 的排尿日记。要求试验对象按照饮水计划饮水。在测残余尿量前尽最大努力自解小便, 至完全不能解出小便为止, 再予行间歇导尿术, 测量当天清洁导尿 3 次, 取 3 次残余尿量的平均值, 作为相应当天的结果, 再取 7 d 的平均值, 从而获得平均残余尿量和日均单次排尿量。采用 Triton 尿动力学分析仪 (Laborie Medical Technologies 公司) 测定患者尿动力学指标^[17-18], 本试验选取可反映膀胱储尿及排尿功能的指标 (最大尿流率、最大膀胱容量、膀胱顺应性)。使用 Qualiveen 量表^[19-20]对患者排尿情况、膀胱功能和生存质量进行多方位评价。治疗及评定均采用盲法。

1.4 统计学处理

选用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析, 由未参与试验的统计人员进行数据分析, 计量资料组间比较采用单因素方差分析, 组内治疗前后采用配对样本 *t* 检验, 计数资料用 Fisher 精确检验, 检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 排尿日记

患者治疗前残余尿量、日均单次排尿量无统计学差异 ($F = 0.029, P = 0.972; F = 1.052, P = 0.356$); 治疗后指标均值较治疗前改善且统计学有差异 ($P < 0.05$), 见表 2。试验组较假刺激组和对照组差异有统计学意义 ($F = 3.405, P = 0.040; F = 3.289, P = 0.045$)。

表 2 3 组治疗前后排尿日记指标比较 ($\bar{x} \pm s, \text{mL}$)

组别	残余尿量	日均单次排尿量
试验组	治疗前 (n=20) 486.000 ± 156.252	58.500 ± 88.334
	治疗后 (n=20) 280.500 ± 195.649 ^{abc}	257.500 ± 146.221 ^{abc}
<i>t</i> 值	6.594	-6.386
<i>P</i> 值	0.000	0.000
假刺激组	治疗前 (n=20) 497.500 ± 133.766	99.000 ± 104.863
	治疗后 (n=20) 438.000 ± 206.617 ^a	159.500 ± 144.130 ^a
<i>t</i> 值	2.520	-2.395
<i>P</i> 值	0.021	0.027
对照组	治疗前 (n=19) 490.530 ± 167.215	100.000 ± 114.018
	治疗后 (n=19) 413.680 ± 212.870 ^a	144.740 ± 160.290 ^a
<i>t</i> 值	2.217	-2.271
<i>P</i> 值	0.040	0.036

注: a, 与治疗前 (同组) 比较, $P < 0.05$; b, 与治疗前假刺激组比较, $P < 0.05$; c, 与治疗前对照组比较, $P < 0.05$

表 3 3 组治疗前后尿动力学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别		最大尿流率 (mL/s)	最大膀胱容量 (mL)	膀胱顺应性 (mL)
试验组	治疗前 ($n=20$)	4.520 $\pm$ 5.016	611.000 $\pm$ 109.395	72.550 $\pm$ 39.942
	治疗后 ($n=20$)	11.215 $\pm$ 6.004 ^{abc}	553.000 $\pm$ 75.610 ^{abc}	46.953 $\pm$ 17.950 ^{abc}
t 值		-6.420	4.258	4.175
P 值		0.000	0.000	0.001
假刺激组	治疗前 ($n=20$)	5.135 $\pm$ 4.143	638.000 $\pm$ 98.761	65.339 $\pm$ 17.444
	治疗后 ($n=20$)	7.160 $\pm$ 5.644 ^a	603.500 $\pm$ 69.833 ^a	59.738 $\pm$ 20.519 ^a
t 值		-2.374	2.367	2.217
P 值		0.028	0.029	0.039
对照组	治疗前 ($n=19$)	5.900 $\pm$ 4.980	644.740 $\pm$ 78.271	69.277 $\pm$ 18.894
	治疗后 ($n=19$)	6.832 $\pm$ 5.692 ^a	614.210 $\pm$ 86.173 ^a	63.458 $\pm$ 21.505 ^a
t 值		-2.282	2.512	2.230
P 值		0.035	0.022	0.039

注: a, 与治疗前 (同组) 比较, $P < 0.05$; b, 与治疗假刺激组比较, $P < 0.05$; c, 与治疗对照组比较, $P < 0.05$

2.2 尿动力学指标

患者治疗前最大尿流率、最大膀胱容量、膀胱顺应性无明显统计学差异 ($F=0.416, P=0.661; F=0.673, P=0.514; F=0.343, P=0.711$); 治疗后 3 组指标均值较治疗前改善且有统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 3。试验组较假刺激组和对照组差异有统计学意义 ($F=3.527, P=0.036; F=3.524, P=0.036; F=3.682, P=0.031$)。

2.3 Qualiveen 量表

3 组患者治疗前 Qualiveen 量表评分无统计学差异 ($F=0.112, P=0.895$); 治疗后, 3 组评分均值均有所改善且有统计学差异 ($P < 0.05$), 见表 4。试验组较假刺激组和对照组差异有统计学意义 ($F=3.213, P=0.048$)。

表 4 3 组治疗前后 Qualiveen 量表评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别		量表评分 (总分 100 分)
试验组	治疗前 ($n=20$)	53.500 $\pm$ 10.123
	治疗后 ($n=20$)	42.650 $\pm$ 11.278 ^{abc}
t 值		4.659
P 值		0.000
假刺激组	治疗前 ($n=20$)	53.350 $\pm$ 9.681
	治疗后 ($n=20$)	50.500 $\pm$ 9.923 ^a
t 值		2.398
P 值		0.027
对照组	治疗前 ($n=19$)	54.840 $\pm$ 12.509
	治疗后 ($n=19$)	51.630 $\pm$ 14.818 ^a
t 值		2.299
P 值		0.034

注: a, 与治疗前 (同组) 比较, $P < 0.05$; b, 与治疗假刺激组比较, $P < 0.05$; c, 与治疗对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

磁刺激是一种无痛无创、易操作、舒适、可精准

定位,一定程度上优于电刺激的治疗手段^[21],临床上广泛用于治疗抑郁症、失眠症、脑卒中、脊髓损伤、外周神经损伤等。通过刺激不同皮层区域,以改善运动、言语、认知、吞咽等功能。大部分 M1 区磁刺激的研究主要为改善患者运动功能^[10-13],其治疗神经源性膀胱的临床报道较少。磁刺激改善神经源性膀胱症状,大部分研究刺激靶点主要为外周神经或脊髓等。本研究在常规治疗基础上给予 M1 区 10 Hz 磁刺激,观察不完全性脊髓损伤患者膀胱功能的改善情况。本试验发现:给予 M1 区磁刺激,神经源性膀胱患者治疗后较治疗前残余尿量、日均单次排尿量、最大尿流率、最大膀胱容量、膀胱顺应性、Qualiveen 评分均有所改善,且试验组改善优于假刺激组和对照组,提示 M1 区磁刺激能改善不完全性脊髓损伤患者膀胱功能,提高患者主观生活质量感。

最近, Yao 等^[14]通过动物实验发现, M1 区 L5 层神经元的活动与排尿行为密切相关,通过激活脑桥排尿中枢 (PMC) 而引起膀胱收缩和排尿行为。激活 M1 区 L5 神经元会触发膀胱收缩和排尿;沉默 L5 神经元会抑制排尿,减少排尿反应,延长排尿潜伏期。而凋亡 L5 神经元细胞,可致排尿功能异常,膀胱容量明显增大。本研究给予 M1 区磁刺激,发现不完全性脊髓损伤患者膀胱功能得到改善,与 Yao 等^[14]动物实验研究结果一致。其可能的作用机制如其动物实验提示: M1 区神经元向膀胱传递的通路活动与排尿正相关,通过直接刺激 M1 区 L5 皮层神经元,可使逼尿肌电活动增强,膀胱压力值增加,引起膀胱收缩,诱发自主排尿。同时可使异常增大的膀胱容量改善,膀胱顺应性下降,残余尿减少,从而改善膀胱功能。

M1 区磁刺激能改善不完全性脊髓损伤患者膀胱功能,除了 M1 区 L5 层神经元的直接刺激作用外,还可能存在如下机制。①对刺激远隔区域神经功能的干预和调控:磁刺激不仅作用于大脑皮层,还可以通过连接的神经网络的远程作用而兴奋深部大脑神经核团。桥脑排尿中枢是大脑皮层下结构中发现的与排尿有关的神经元,刺激皮层 M1 区,利用其远程作用调控 PMC,从而改善排尿功能。②促进神经重塑:脊髓损伤后会出现部分皮质及皮质下结构的重塑。磁刺激可增强轴突生长可塑性,增加分泌残存下行 5-HT 能纤维神经递质^[22],诱导中枢神经系统发生可塑性变化^[23-24],磁刺激后 M1 区有所增大、迁移就是证明^[25-26]。

磁刺激 M1 区可改善不完全性脊髓损伤患者的膀胱功能,本研究为神经源性膀胱的治疗开辟了一条新途径。本研究也存在不足,由于目前相关指南^[17-18]并未明确提出神经源性膀胱有关排尿日记、尿动力学、生存质量评分好转的量化指标,因此本研究也只能基于定性的方法作出结论。由于选取病例数量较少,缺乏假阴性和假阳性病例,后期的试验需进一步改进。关于不同刺激参数与疗效之间的关系,以及不同刺激靶点的疗效比较也是下一步研究的方向。

参 考 文 献

- [1] 廖利民. 神经源性膀胱的治疗现状和进展[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(3): 201-205.
- [2] 潘 钰, 陈晓松, 宋为群, 等. 骶神经根磁刺激对脊髓损伤后逼尿肌反射亢进的作用[J]. 中国康复医学杂志, 2007, 22(6): 518-520.
- [3] Lavelle JP, Teahan S, Kim DY, et al. Medical and minimally invasive treatment of urinary incontinence[J]. Rev Urol, 1999, 1(2): 111-119.
- [4] Brodak PP, Bidair M, Joseph A, et al. Magnetic stimulation of the sacral roots[J]. NeuroUrol Urodyn, 1993, 12(6): 533-540.
- [5] Rodic B, Schläpfer A, Curt A, et al. Magnetic stimulation of sacral roots for assessing the efferent neuronal pathways of lower urinary tract[J]. Muscle Nerve, 2002, 26(4): 486-491.
- [6] Fujishiro T, Takahashi S, Enomoto H, et al. Magnetic stimulation of the sacral roots of the treatment of urinary frequency and urge incontinence: an investigational study and placebo controlled trial [J]. J Urol, 2002, 168(3): 1036-1039.
- [7] Tianyi N, Bennett CJ, Keller TL, et al. A proof-of-concept study of transcutaneous magnetic spinal cord stimulation for neurogenic bladder[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12549.
- [8] Malaguti S, Spinelli M, Giardiello G, et al. Neurophysiological evidence may predict the outcome of sacral neuromodulation[J]. J Urol, 2003, 170(6): 2323-2326.
- [9] 钟贵彬, 侯春林. 磁刺激重建脊髓损伤后排尿功能障碍的治疗进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2005, 15(12): 756-758.
- [10] 黄格朗, 唐夏林, 黄 燕. 1Hz 低频重复经颅磁刺激对脑卒中后偏瘫上肢痉挛及运动功能作用的 meta 分析[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(6): 701-705, 709.
- [11] 杨 剑, 孟殿怀, 邵中洋, 等. 高频经颅磁刺激联合镜像治疗对男性脑卒中患者上肢功能恢复的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2018, 40(2): 91-95.
- [12] 王江平, 陈 彤, 李海峰, 等. 重复经颅磁刺激对痉挛偏瘫型脑瘫患儿肢体运动功能的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2016, 38(6): 433-435.
- [13] 靳静娜, 金 芳, 王 欣, 等. 低频重复经颅磁刺激刺激初级运动皮层对大脑功能连接影响的研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2017, 34(4): 493-499.
- [14] Yao J, Zhang Q, Liao X, et al. A corticopontine circuit for initiation of urination[J]. Nat Neurosci, 2018, 21(11): 1541-1550.
- [15] 王一吉, 周红俊, 李建军, 等. 脊髓损伤神经学分类国际标准检查表最新修订及解读[J]. 中国康复理论与实践, 2015, 21(8): 879-882.
- [16] 李建军, 王方永. 脊髓损伤神经学分类国际标准(2011 年修订)[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(10): 963-972.
- [17] 廖利民, 吴娟, 鞠彦合, 等. 脊髓损伤患者泌尿系管理与临床康复指南[J]. 中国康复理论与实践, 2013, 19(4): 301-317.
- [18] 中国康复医学会康复护理专业委员会. 神经源性膀胱护理实践指南(2017 年版)[J]. 护理学杂志, 2017, 32(24): 1-7.
- [19] Costa P, Perrouin-Verbe B, Colvez A, et al. Quality of life in spinal cord injury patients with urinary difficulties[J]. Eur Urol, 2001, 39(1): 107-113.
- [20] Bonniaud, Bryant D, Parratte B, et al. Development and validation of the short form of a urinary quality of life questionnaire; SF-quality[J]. J Urol, 2008, 180(6): 2592-2598.
- [21] Fergany LA, Shaker H, Arafa M, 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 J Urol, 2017, 15(2): 148-152.
- [22] 张 新, 李建军, 霍小林, 等. 重复经颅磁刺激对脊髓运动功能恢复的影响及其机制的实验研究[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(3): 228-230.
- [23] Thickbroom GW, Byrnes ML, Edwards DJ, et al. Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(1): 61-66.
- [24] Perez MA. Transcranial magnetic stimulation and spinal cord injury[M]. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2012.
- [25] Corbetta M, Burton H, Sinclair RJ, et al. Functional reorganization and stability of somatosensory-motor cortical topography in a tetraplegic subject with late recovery[J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2002, 99(26): 17066-17071.
- [26] Tazoe T, Perez MA. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery of function after spinal cord injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2015, 96(4S): 145-155.

(责任编辑: 唐秋姗)