

· 述评 ·

# 经颅磁刺激的临床应用研究及前景展望

燕铁斌

## 经颅磁刺激技术问世的历史回顾

使用电刺激治疗神经系统疾病并不是一项新的创举,18 世纪中叶临床就开始尝试使用电刺激治疗神经系统疾病<sup>[1]</sup>,但直到 1982 年, Merton<sup>[2]</sup>利用短暂高电压、低阻抗经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)作用于运动皮层产生相应肢体肌肉收缩,才开创了非侵入性电刺激技术在中枢神经系统的应用先河,通过这项技术能够检测皮质脊髓束的功能状态及疾病导致的中枢神经系统兴奋、抑制功能障碍。但是 TES 在应用中一个主要的问题是激活头皮痛觉纤维导致疼痛。1985 年 Barker<sup>[3]</sup>等利用外部的脉冲磁场刺激大脑皮层同样产生运动诱发电位,该方法相对 TES 较少产生疼痛,且刺激线圈不需要接触头皮,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)在医学的应用才正式拉开了序幕。

## 限制 TMS 临床应用的因素

### 一、TMS 问世后发展迅速

经过近 30 年的发展 TMS 得以广泛应用,不仅能够通过诱发电位技术检测皮质脊髓束的功能状态;依赖不同的刺激参数 TMS 能够兴奋或抑制相应皮层功能对神经、精神疾病导致的脑功能障碍产生治疗效用;利用 TMS 产生的虚拟损伤能够确定相应皮层功能及运动诱发电位在皮层区域的动态变化,确定皮层功能重组等。

### 二、TMS 临床应用不尽人如意

1. 诸多因素制约了 TMS 的临床应用:尽管 TMS 在疾病的诊断、治疗、功能评定等方面展现出独特的使用价值,许多精心设计的临床、基础研究的数据能证明 TMS 的确切疗效,但现阶段 TMS 在临床中仅展现出可能的应用价值。原因有以下几种:一是由于 TMS 技术的进步导致大量同类设备不断产生,而对这些设备的使用缺少必要的应用指导;二是 TMS 的作用不具有实质上的“局灶性”,刺激时的作用不仅表现在刺激线圈的附近,同时在刺激远隔部位亦会产生改变,使得其作用于神经系统后的确切机制仍不明了;三是其它非侵

入性成像系统的发展如 fMRI、多导 EEG 系统等,扩展了我们对中枢神经系统正常、疾病状态下功能改变的更加直观的了解,导致临床医生的关注焦点逐渐转向影像学技术指导下的侵入性治疗技术(如深部脑电刺激技术, DBS 等);四是由于中枢神经系统的复杂性及固有的可塑性,疾病造成的损害往往并不局限在损伤的局部,确切刺激部位的选择亦会干扰临床应用。

2. 值得关注的 TMS 临床应用研究热点:尽管 TMS 有如此多的局限性,但并不妨碍医学界对 TMS 技术的持续关注。从近年来国内、外大量研究文献可见, TMS 已经应用于多种疾病,如抑郁<sup>[4-5]</sup>、精神分裂症<sup>[6]</sup>、帕金森病<sup>[7]</sup>、认知功能障碍<sup>[8]</sup>、痴呆<sup>[9]</sup>、脑瘫<sup>[10]</sup>、脑卒中<sup>[11]</sup>、脑外伤<sup>[12]</sup>、癫痫<sup>[13]</sup>、慢性疼痛<sup>[14]</sup>、幻听<sup>[15]</sup>、药物依赖<sup>[16]</sup>等。

3. TMS 改善脑功能的机制:根据文献报告, TMS 改善脑功能的机制主要在以下几个方面:①诱导脑可塑性的改变,这种作用类似突触传递功能长时程增高(LTP)、抑制(LTD)的改变,多数文献因此使用 LTP 样、LTD 样改变(LTP-like、LTD-like)<sup>[17]</sup>;②诱导基因表达<sup>[18]</sup>;③调控神经递质的释放<sup>[19]</sup>;④产生“虚拟损伤”<sup>[20]</sup>,单纯短暂时停止确定皮层功能活动。

## 本期 TMS 专题研究导读

为了进一步推动 TMS 在国内的应用,本期刊登 8 篇与 TMS 应用有关的研究论著。其中,苏敏等<sup>[21]</sup>和郑秀琴等<sup>[22]</sup>通过临床研究认为不同参数的 rTMS 能够改善帕金森病的不同症状;周晓兰等<sup>[23]</sup>通过临床观察发现, TMS 能够改善额叶损伤患者认知功能;张艳明等<sup>[24]</sup>发现 rTMS 联合行为学疗法具有协同疗效,能够改善脑卒中患者偏侧空间忽略。王莉等<sup>[25]</sup>通过对大鼠海马区的刺激发现  $K_{Ca}1.1$  和 GAD65 表达持久上调,认为低频 rTMS 抑制癫痫发作的主要原因在于较长时间增强抑制功能;王全懂等<sup>[26]</sup>的研究认为, rTMS 能够保护 MPTP 诱导 PD 模型小鼠黑质纹状体系统,并推测这种作用是通过 rTMS 增加脑源性神经营养因子的合成、释放等实现;何晓阔等<sup>[27]</sup>通过观察全脑缺血后海马 LTP 的变化及 TMS 的作用,认为高频 rTMS 通过增强 LTP 诱导幅度改善脑缺血后认知功能;此外,马莉等<sup>[28]</sup>通过分析近年 rTMS 对脑卒中后失语患者语言功能的研究发现, rTMS 可通过刺激不同脑区来恢复语言功能。

上述研究从临床、基础均认为 TMS 对不同脑部疾病造成的功能障碍均有不同的改善作用,但无一例外均认为由于神经网络复杂的连接方式及损伤后可塑性的变化,需要干预的脑区并不是一成不变,需要选择个体化的 TMS 刺激参数及刺激部位。

### TMS 未来应用展望

虽然 TMS 的临床应用疗效还需要循证医学的检验<sup>[4]</sup>,但其作为一种极有潜力的治疗中枢神经系统疾病的工具仍然受到临床关注。相信随着大量经过循证医学检验的临床应用和基础实验的研究文献不断问世,人类对该项治疗技术的认识不断提高,TMS 作为有效治疗工具造福于患者的应用前景必将更为广阔。让我们拭目以待吧!

### 参 考 文 献

- [1] Edelmuth RC, Nitsche MA, Battistella L, et al. Why do some promising brain-stimulation devices fail the next steps of clinical development? *Expert Rev Med Devices*, 2010, 7: 67-97.
- [2] Merton PA, Hill DK, Morton HB, et al. Scope of a technique for electrical stimulation of human brain, spinal cord, and muscle. *Lancet*, 1982, 2: 597-600.
- [3] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1985, 1: 1106-1107.
- [4] Connolly KR, Helmer A, Cristancho MA, et al. Effectiveness of transcranial magnetic stimulation in clinical practice post-FDA approval in the United States: results observed with the first 100 consecutive cases of depression at an academic medical center. *J Clin Psychiatry*, 2012, 73: e567-e573.
- [5] Dell'osso B, Camuri G, Castellano F, et al. Meta-review of meta-analytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*, 2011, 7: 167-177.
- [6] Farzan F, Barr MS, Sun Y, et al. Transcranial magnetic stimulation on the modulation of gamma oscillations in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1265: 25-35.
- [7] Benninger DH, Berman BD, Houdayer E, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson's disease. *Neurology*, 2011, 76: 601-609.
- [8] Van den Eynde F, Claudino AM, Campbell IC, et al. Immediate cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in eating disorders: a pilot study. *Eat Weight Disord*, 2011, 16: e45-e48.
- [9] Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia. *J Neurol*, 2012, 259: 83-92.
- [10] Yasuhara A, Niki T, Ochi A. Changes in EEG after transcranial magnetic stimulation in children with cerebral palsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1999, 49: 233-238.
- [11] Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, 91: 254-270.
- [12] Fitzgerald PB, Hoy KE, Maller JJ, et al. Transcranial magnetic stimulation for depression after a traumatic brain injury: a case study. *J ECT*, 2011, 27: 38-40.
- [13] Sun W, Mao W, Meng X, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia*, 2012, 53: 1782-1789.
- [14] O'Connell NE, Wand BM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic pain: time to evolve from exploration to confirmation? *Pain*, 2011, 152: 2451-2452.
- [15] Chung HK, Tsai CH, Lin YC, et al. Effectiveness of theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treating chronic tinnitus. *Audiol Neurootol*, 2012, 17: 112-120.
- [16] Barr MS, Farzan F, Tran LC, et al. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul*, 2012, 5: 337-346.
- [17] Hoogendam JM, Ramakers GM, di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul*, 2010, 3: 95-118.
- [18] Malaguti A, Rossini D, Lucca A, et al. Role of COMT, 5-HT(1A), and SERT genetic polymorphisms on antidepressant response to transcranial magnetic stimulation. *Depress Anxiety*, 2011, 28: 568-573.
- [19] Yue L, Xiao-Lin H, Tao S. The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain. *Brain Res*, 2009, 5: 94-99.
- [20] Perini F, Cattaneo L, Carrasco M, et al. Occipital transcranial magnetic stimulation has an activity-dependent suppressive effect. *J Neurosci*, 2012, 32: 12361-12365.
- [21] 苏敏, 韩立影, 刘传道, 等. 重复经颅磁刺激对帕金森病非运动症状康复疗效的研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34: 911-915.
- [22] 郑秀琴, 于苏文, 陈升东, 等. 高频及低频重复经颅磁刺激治疗不同类型帕金森病的疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34: 907-910.
- [23] 周晓兰, 王云柯, 张辉, 等. 低频重复经颅磁刺激对额叶损伤患者认知功能的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34: 918-919.
- [24] 张艳明, 付伟, 胡洁, 等. 行为学疗法联合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后偏侧空间忽略的疗效观察. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34: 915-917.
- [25] 王莉, 余巨明, 余琴, 等. 低频重复经颅磁刺激对大鼠海马 CA3 区  $K_{Ca}1.1$ 、 $Na_v1.6$ 、NMDAR1 和 GAD65 表达的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34: 894-899.
- [26] 王全懂, 顾平, 董巧云, 等. 重复经颅磁刺激对帕金森病小鼠黑质纹状体系统影响的研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34: 889-893.
- [27] 何晓阔, 刘慧华, 燕铁斌. 高频重复经颅磁刺激对短暂全脑缺血大鼠学习记忆能力及海马长时程增强的影响. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34: 883-888.
- [28] 马莉, 胡沛, 陆敏, 等. 重复经颅磁刺激治疗脑卒中失语的研究进展. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34: 955-957.

(修回日期: 2012-11-20)

(本文编辑: 汪 玲)