

· 基础研究 ·

经皮电神经刺激对周围神经再生的影响

米立新 王彦香 张仲 杨联平 张克亮

【摘要】 目的 探讨经皮电神经刺激(TENS)对周围神经再生的影响。方法 将 18 只健康白兔按术后取材时间的不同随机分为 A、B、C 3 组,将各组白兔双侧腓总神经切断后与同侧外膜开窗的胫神经作端侧缝合。白兔左后肢为实验侧,术后给予 TENS,每天 1 次,右后肢不给予电刺激,作为对照侧。3 组白兔分别于术后 3、6、16 周取材,进行大体观察、神经组织学、透射电镜和电生理检查。结果 A、B、C 组白兔实验侧腓总神经有髓纤维数,C 组实验侧运动神经传导速度、肌肉复合电位波幅均高于相应各组对照侧($P < 0.05$),各组白兔实验侧腓总神经髓鞘成熟程度优于对照侧。结论 TENS 具有促进周围神经再生,提高神经侧支萌出率的作用。

【关键词】 经皮电神经刺激; 周围神经; 神经再生

The effect of TENS on peripheral nerve regeneration in rabbits MI Li-xin*, WANG Yan-xiang, ZHANG Zhong, YANG Lian-ping, ZHANG Ke-liang. *Department of Rehabilitation, the Third Hospital, Hebei Medical College, Shijiazhuang 050051, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of transcutaneous electrical nerve stimulation(TENS) on peripheral nerve regeneration in rabbits. Methods Eighteen healthy rabbits were randomized 3 groups (e. g. groups A, B, C). The peroneal nerves on both sides were transected in each animal, with their distal segments sutured to the tibial nerve with epineural windows in an end to side style. TENS was performed in the left hindlimbs of all the rabbits in groups A, B, C for 3, 6, 16 weeks, respectively, the right hindlimb was not treated with TENS and served as control. At the end of the experiment, gross appearance observation, neurohistological and electrophysiological examination were conducted. Results Compared with the right hindlimb, the left side had more regenerated myelinated nerve fibers, and the motor nerve conduction velocity, amplitude of compound muscle action potential were larger than that in the right side($P < 0.05$). Conclusion TENS had beneficial effect on peripheral nerve regeneration, and could promote the peripheral nerve collateral sprouting.

【Key words】 Transcutaneous electrical nerve stimulation; Peripheral nerve; Regeneration

多年来,国内、外已发现许多理化因素、生物制品及相关药物等具有一定程度的促进神经再生作用,如各种类型电刺激、磁刺激的应用等。许多实验结果证实远端负极电流的直流电场与脉冲电流均有促进周围神经再生的作用。为此我们设计了本实验,主要探讨经皮电神经刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)在神经端侧缝合后对神经再生的作用。

材料与方法

一、实验动物及分组

选用健康大耳白兔 18 只,体重 2.0~2.5 kg,兔龄 5~6 个月,雌雄不拘。按术后取材时间的不同,随机分为 A 组 6 只(术后 3 周取材)、B 组 6 只(术后 6 周取材)、C 组 6 只(术后 16 周取材)。白兔左侧为实验

侧,右侧为自身对照侧。

二、实验方法

白兔取俯卧位固定于兔手术台上,用 0.5% 利多卡因以每 kg 体重 6~8 ml 作局部麻醉;行双侧股后外侧中下 1/3 纵切口,显露坐骨神经;在膝关节上 2 cm 处切断腓总神经,近断端结扎后返折缝合。于腓总神经远断端水平,在胫神经外膜上开窗约 2 mm × 1 mm 大小,用 9-0 无损伤缝线,将腓总神经远端与胫神经开窗处作端侧缝合,共缝合 4 针。缝合时应避免神经张力过大或扭曲。各组白兔双侧后肢手术处理一致,术后动物均单笼饲养,术肢不作固定。

术后次日起,白兔左后肢给予 TENS。采用 DXZ-1 多形波治疗仪,选择刺激参数为:频率 2~5 Hz,波宽 0.4 ms,电流峰值 8~10 mA,电极采用直径为 1 cm 的圆形电极。阳极置于左侧坐骨结节与股骨粗隆之间的坐骨神经出骨盆处;阴极置于同侧胫前肌肌腹中部。刺激部位剃毛,两电极铅板均用 4~6 层纱布包裹,浸湿后紧贴皮肤固定。术前曾以 3~4 mA 电流刺激同

作者单位:050051 石家庄,河北医科大学第三医院康复中心(米立新、王彦香、张仲、杨联平、张克亮),手外科(张克亮)

一部位,兔后肢均出现明显肌肉收缩。鉴于神经损伤后,肌肉电刺激效应减弱或丧失,故术后将刺激强度加大 2 倍,当峰电流为 8~10 mA 时,兔子整个后肢肌肉出现明显收缩,但此时动物无躁动及皮肤灼伤。电刺激每日进行 1 次,每次 30 min, A、B、C 组分别持续刺激 3、6、16 周。兔子右后肢不给予电刺激,作为自身对照侧。

三、观察指标

1. 大体观察:兔后肢溃疡情况;展趾反射(在将白兔提离地面的瞬间,观察并记录足趾展开程度,正常时可充分展趾)。

2. 组织形态学:术后 3、6、16 周时,分别在 A、B、C 组兔子腓总神经远端距端侧缝合点 5 mm 处取腓总神经约 2 mm,用 1% 锇酸固定 24 h,酒精梯度脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,横断面切片厚 6 μm 。光镜下计数神经再生的有髓纤维数目。

3. 神经肌电检查:术后 16 周,采用丹麦产肌电诱发电位仪检测 C 组白兔的腓总神经运动传导速度、复合肌肉动作电位(CMAP)的振幅和潜伏期。

4. 透射电镜观察:A、B、C 3 组分别在术后 3 周、6 周、16 周时随机选取 1 只白兔,采用透射电镜观察其双侧腓总神经,用 4% 戊二醛固定,磷酸缓冲液清洗,1% 锇酸固定,丙酮梯度脱水,环氧树脂包埋,行超薄切片。切片在日产透射电镜下观察并照相。

四、统计学分析

各组数据以($\bar{x} \pm s$)表示,统计学处理采用配对 t 检验。

结 果

一、大体观察结果

各组白兔术后全部存活,术后双侧展趾反射立即消失,双侧足背后趾有散在皮肤破溃,术后 2 周起逐渐开始干燥结痂。实验结束时,A、B 组白兔双侧展趾反射均未恢复,C 组白兔实验侧展趾反射恢复较好,其中有 3 肢明显,1 肢弱,2 肢无;对照侧 1 肢明显,3 肢弱,2 肢无。

二、组织学检查结果

术后各组白兔于实验结束时取腓总神经进行组织学检查,见双侧端侧缝合处完整,局部与周围组织有轻度粘连。切取 C 组标本时,可见白兔双侧足部均有明显抽动,提示为疼痛反应。计数各组白兔两侧腓总神经中再生有髓神经纤维数目,结果见表 1。发现各组实验侧再生有髓纤维均多于对照侧,两者差异有显著性意义($P < 0.05$)。

三、神经肌电检测结果

术后 16 周,检测 C 组白兔腓总神经的运动传导速

度、CMAP 的振幅和潜伏期结果见表 2。该组白兔实验侧神经传导速度和 CMAP 振幅均优于对照侧,两者差异有显著性意义($P < 0.05$)。实验侧 CMAP 的潜伏期则慢于对照侧,但两者差异无显著性意义($P > 0.05$)。

四、透射电镜观察结果

A 组实验侧雪旺细胞增生活跃,可见到新生的轴突及其散在分布、薄而不完整的髓鞘,对照侧未见明显的髓鞘组织。B 组实验侧神经轴突结构发育良好,神经中丝、微管与线粒体较丰富,部分髓鞘形成同心圆板层结构;对照侧也可见到新生轴突与髓鞘,但结构发育欠佳。C 组两侧均有明显的神经束结构,实验侧髓鞘厚度接近正常。

表 1 各组白兔双侧腓总神经有髓神经纤维计数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	标本数	试验侧	对照侧	t	P
A 组	6	55.17 $\pm$ 12.69	39.33 $\pm$ 11.22	2.30	<0.05
B 组	6	266.67 $\pm$ 42.68	173.33 $\pm$ 62.69	2.92	<0.05
C 组	6	899.00 $\pm$ 118.60	784.67 $\pm$ 62.08	2.75	<0.05

表 2 C 组白兔双侧腓总神经运动传导速度、CMAP 振幅和潜伏期比较($\bar{x} \pm s$)

肢 别	标本数	运动传导速度 (m/s)	CMAP	
			振幅(mV)	潜伏期(ms)
试验侧	6	66.87 $\pm$ 3.93	10.58 $\pm$ 1.56	1.32 $\pm$ 0.08
对照侧	6	57.76 $\pm$ 7.06	7.13 $\pm$ 2.36	1.42 $\pm$ 0.10
t		2.76	2.97	2.00
P		<0.05	<0.05	>0.05

讨 论

一、TENS 促进神经再生的机理

多年来,国内、外学者根据不同类型的电刺激、多种病理模型以及多种检测手段得出的大量实验结果证实,远端负极电流有促进神经再生的作用。神经生长因子(nerve growth factor, NGF)及受体等物质在电场中被极化后,向阴极移动,特别是 NGF,由于其本身带有较强的正电荷,这些物质在阴极的聚集刺激了神经纤维的生长。还有学者认为电流促进了雪旺氏细胞的增殖与迁移,从而诱导神经纤维的生长^[1,2]。由于神经系统生理上的复杂性,再生状况易受局部微环境的影响,故电刺激对神经再生(侧支萌出)的作用也是多因素的,且诸多因素间相互影响。除上述的神经趋化假说外,电刺激的促进作用还有下述几方面:增加损伤处的血液灌注,改善轴浆流动,减少 Ca^{2+} 内流及降低其影响;提高再生轴突通过瘢痕组织的能力,促进雪旺细胞增殖及髓鞘再形成等。本实验结果表明,TENS 可促使神经端侧缝合后

侧支尽快萌出,并且数量较多,雪旺细胞增生活跃,并可加快髓鞘结构的成熟。

二、电刺激参数和作用时间的选择

根据 TENS 的特点,我们选择了符合骨骼肌生理收缩频率的脉冲电流。不同的组织结构、表面积以及电极板的材料、大小、放置部位等的改变,均可使电刺激强度产生一定的差异。由于电刺激器种类、选择的电流强度单位(电流或电压)不同,以及损伤部位和肢体周径不固定,我们无法设定一个恒定的刺激强度参数。我们以术前刺激坐骨神经同一部位引起肌肉收缩时的阈值电流强度为基准,术后将此刺激强度提高 1~2 倍,结果表明该刺激强度是合适的。在神经再生过程中,对电场的有效作用时间一直存在着争议,如 Kerns 等^[3,4]认为直流电在神经损伤时或移植后 2 周内具有促进神经再生作用,一旦神经再生开始后,去除低频电刺激对其再生则无任何影响。本实验设定了 3 个时间组,意在观察低频电刺激对神经侧支再生的早期与后续作用,结果发现,TENS 能够提高早期的侧支萌出率,术后 16 周该效果依然存在。通过电生理检查,发现 C 组白兔实验侧与对照侧比较,其神经传导速度增快,CMAP 振幅增高,但 CMAP 潜伏期变化不明显,两者间差异无显著性,提示白兔最终两侧神经恢复结

果类似,但实验侧恢复速度明显优于对照侧。综上所述,本研究表明 TENS 具有促进神经再生、提高侧支萌出数量等作用,临床应用具有使用方便、无痛苦、适应证广泛等特点^[5,6]。

参 考 文 献

- 1 Pomeranz B, Mullen M, Markus H. Effect of applied electrical fields on sprouting of intact saphenous nerve in adult rat. *Brain Res*, 1984, 303: 331-336.
- 2 Zanakos MF. Differential effects of various electrical parameters on peripheral and central nerve regeneration. *Acupunc Electrother Res*, 1990, 15:185-191.
- 3 Kerns JM, Pavkovic IM, Fakhouri AJ, et al. An experimental implant for applying a DC electrical field to peripheral nerve. *J Neurosci Methods*, 1987, 19:217-223.
- 4 Kerns JM, Freeman JA. Effects of DC electrical stimulation on nerve regeneration in the rat sciatic nerve. *Soc Neurosci*, 1986, 7:11-13.
- 5 李青峰,范存义,顾玉东. 经皮电刺激促进周围神经再生的临床应用. *中华显微外科杂志*, 1995, 18:253-256.
- 6 李青峰. 电刺激与周围神经再生. *中国修复重建外科杂志*, 1994, 8: 123-124.

(收稿日期:2002-09-19)

(本文编辑:易 浩)

· 消息 ·

中华医学会物理医学与康复分会 2003 年全国会议征文通知

兹定于 2003 年 10 月 14 日~18 日在山东济南市举行中华医学会物理医学与康复分会 2003 年全国会议,同时举行物理医学与康复论坛会议。该会议为国家级继续医学教育项目,计 10 学分。

征文内容:脊柱与相关疾病的物理治疗与康复;骨与关节疾病的物理治疗与康复;腰椎快速牵引专题讨论会;物理医学与康复的新理论、新方法、新技术、新经验、新仪器等。

征文要求:论文应具有科学性、先进性和实用性,未在公开发行的刊物上发表,投稿只需寄 500 字左右的摘要,后附第一作者简历(少于 100 字)。论文摘要可采用稿纸书写、软盘或电子邮件等方式投稿。该次会议设有英文报告专场,请参加英文报告的代表寄中、英文摘要各一份。无文章但愿意参加会议者,可寄本人简历。

投稿地址:250012 济南市文化西路 107 号,山东大学齐鲁医院康复科 岳寿伟。电话:(0531)6921941-3122。E-mail: shouweiy@sdu.edu.cn。

收稿截止日期:2003 年 8 月 15 日。

勘 误

本刊第 2002 年第 24 卷第 2 期第 89~90 页中图 1,2,6 的图题标注有误,特更正如下:图 1—“对照组 a 甲苯胺蓝染色光镜下软骨的正常结构($\times 200$)”;图 2—“对照组 a 扫描电镜下软骨表面正常结构($\times 2\,500$)”;图 6—“透明质酸钠注射组电镜下软骨表面结构基本正常($\times 2\,500$)”。同时,我们谨向作者和读者深表歉意。

《中华物理医学与康复杂志》编辑部