

· 临床研究 ·

经颅超声治疗对脑性瘫痪儿童躯体感觉功能的影响

赵晓科 刘芳 张跃 汤健 李红英 杜森杰

【摘要】目的 观察经颅超声治疗对脑性瘫痪儿童躯体感觉功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将 67 例脑性瘫痪儿童分为经颅超声组(33 例)及常规治疗组(34 例)。2 组患儿均给予常规康复治疗,经颅超声组在此基础上辅以经颅超声治疗,超声强度为 1.2 W/cm^2 ,每次治疗 20 min,每周治疗 5 次。2 组患儿疗程均为 3 周。分别于治疗前、治疗 3 周后检测 2 组患儿 N_{20} 及 P_{37} 波潜伏期和波幅,同时采用 Von-Frey 法测定 2 组患儿躲避反射阈值。**结果** 治疗前 2 组患儿 N_{20} 及 P_{37} 波潜伏期和波幅、躲避反射阈值组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。经治疗 3 周后,发现常规治疗组 N_{20} 及 P_{37} 波潜伏期[分别为 $(18.24 \pm 2.80) \text{ ms}$ 和 $(35.21 \pm 3.89) \text{ ms}$]无显著变化($P > 0.05$),波幅[分别为 $(1.26 \pm 0.24) \mu\text{V}$ 和 $(0.97 \pm 0.27) \mu\text{V}$]有明显提高($P < 0.05$)。经颅超声组治疗后 N_{20} 及 P_{37} 波潜伏期[分别为 $(16.87 \pm 2.66) \text{ ms}$ 和 $(34.36 \pm 2.70) \text{ ms}$]均明显缩短($P < 0.05$),波幅[分别为 $(1.59 \pm 0.25) \mu\text{V}$ 和 $(1.23 \pm 0.37) \mu\text{V}$]明显提高($P < 0.05$),并且 N_{20} 潜伏期及 N_{20} 、 P_{37} 波幅与常规治疗组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。经颅超声组治疗后 Von-Frey 躲避反射阈值 $[(1.28 \pm 0.82) \text{ g}]$ 较治疗前明显降低($P < 0.05$),但与常规治疗组躲避反射阈值 $[(1.24 \pm 0.65) \text{ g}]$ 间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 经颅超声治疗能显著缩短脑瘫患儿 SEPs 潜伏期,提高波幅,提示该疗法有助于改善脑瘫儿童躯体感觉功能。

【关键词】 脑性瘫痪; 经颅超声治疗; 体感诱发电位; 躲避反射阈值

Transcranial ultrasound can improve sensory functioning in children with cerebral palsy Zhao Xiaoke*, Liu Fang, Zhang Yue, Tang Jian, Li Hongying, Du Senjie. * Rehabilitation Department, Nanjing Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Zhao Xiaoke, Email: happytoky@163.com

【Abstract】 Objective To explore the effects of transcranial ultrasound (TU) on the sensory functioning of children with cerebral palsy (CP). **Methods** Sixty-seven children with CP were randomly divided into a TU group ($n = 33$) and a control group ($n = 34$). All of the children were given conventional rehabilitative treatment, but the children in the TU group also received TU stimulation at 1.2 W/cm^2 for 20 min daily, 5 times a week. All the treatments continued for 3 weeks in both groups. Before and after the intervention, the latencies and amplitudes of N_{20} and P_{37} were recorded and the escape reflex threshold was measured using the Von-Frey method. **Results** Before the treatment there were no significant differences between the two groups. After the 3 weeks of treatment, significant differences were observed in the N_{20} and P_{37} amplitudes, but not in the latencies in the control group. In TU group, however, the N_{20} and P_{37} latencies were significantly shorter and the amplitudes were significantly improved after the treatment. So significant inter-group differences were found in terms of N_{20} latency and both N_{20} and P_{37} amplitude after the treatment. The average escape reflex threshold in the TU group was significantly lower than before treatment, but not significantly different from the control group's average. **Conclusions** Transcranial ultrasound can effectively shorten the latencies and increase the amplitudes of somatosensory evoked potentials, suggesting that it can improve somatosensory functioning in children with CP.

【Key words】 Cerebral palsy; Transcranial ultrasound; Somatosensory evoked potentials; Escape reflex thresholds

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.010.010

基金项目:国家自然科学基金项目(81501946);南京市医学科技发展资金项目(QRX11207);南京医科大学科技发展基金重点项目(2012NJMU066)

作者单位:210008 南京,南京医科大学附属南京儿童医院康复科(赵晓科、张跃、汤健、李红英、杜森杰),耳鼻喉科(刘芳)

通信作者:赵晓科,Email: happytoky@163.com

随着围产医学进步,高危儿成活率逐年提高,目前约 85% 极低体重儿及 70% 超低体重儿均得以存活^[1];但随之脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)患儿数量逐年升高,脑瘫在活产婴儿中发生率可达 2%^[2],是导致儿童功能残障的主要疾病之一,因此多渠道开发促脑瘫患儿神经康复的治疗手段具有重要临床及社会意义。非侵入性方式调节脑功能是目前研究热点,经颅磁刺激及经颅直流电刺激的治疗效果受到临床广泛认可;而超声在空间分辨率方面更具优势^[3],同时超声能兴奋活体小鼠海马及运动皮质^[4],调节猫科动物单突触及多突触脊髓反射,中断实验动物癫痫持续状态^[5],显示出良好的应用前景。基于上述背景,本研究通过随机对照试验探讨经颅超声对脑瘫患儿体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEPs)及皮肤触觉灵敏度的影响。现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

共选取 2013 年 6 月至 2014 年 6 月期间在我院康复治疗科治疗的脑瘫儿童 67 例,患儿纳入标准包括:①均符合中国康复医学会儿童康复专业委员会制订的脑瘫诊断标准^[6];②年龄半岁~2 岁;③治疗前检查明确有 SEPs 异常;④患儿家长对本研究知情同意并签署知情同意书。患儿剔除标准包括:①患有癫痫且未完全控制;②伴有周围神经疾病;③在治疗前 6 个月内服用过肌松药或进行过肉毒毒素注射;④有超声治疗禁忌证等。采用随机数字表法将上述患者分为经颅超声组及常规治疗组,2 组患儿性别、年龄、脑瘫粗大运动功能分级系统(gross motor function classification system, GMFCS)分级及脑瘫分型等情况详见表 1,表中数据经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

表 1 入选时 2 组患儿一般资料情况比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	GMFCS 分级(例)			
		男	女		I 级	II 级	III 级	IV 级
常规治疗组	34	18	16	15.3 $\pm$ 5.9	11	15	6	2
经颅超声组	33	19	14	16.9 $\pm$ 5.2	10	18	2	3

组别	例数	脑瘫分型(例)		
		痉挛型	不随意运动型	肌张力低下型
常规治疗组	34	21	7	3
经颅超声组	33	19	10	3

二、治疗方法

2 组患儿均给予常规康复治疗,包括运动训练、经皮神经肌肉电刺激及水疗等。运动训练每次持续 45 min,前 15 min 练习脑瘫被动活动操,即对患儿四肢大关节进行被动伸展训练,扩大其关节活动度,防止关

节挛缩,后 30 min 则进行 Bobath 神经肌肉促通治疗,包括抑制原始姿势反射训练、身体直线化对称姿势保持训练、促通头部控制、坐位平衡、站立位平衡训练等,上述训练每天 1 次,每周训练 5 d;经皮神经肌肉电刺激采用北京产 MK-A 型电刺激治疗仪,将 I、II 路电极分别置于脊柱两侧竖脊肌体表解剖投影区,设定电刺激频率为 5 Hz,电流强度为 10~50 mA 且以患儿有明显背伸动作为宜,每日治疗 2 次,每次治疗 20 min,每周治疗 5 d;水疗时将患儿置于水温为 38℃ 的多功能儿童水疗机(南京产)内,调整涡流强度,并同时由治疗师给予患儿四肢肌肉促肌力按摩,每日治疗 1 次,每次治疗 20 min,每周治疗 5 d。

经颅超声组在上述治疗基础上辅以经颅超声治疗,采用北京产 SUT-E 型超声治疗仪,首先依据克氏颅脑定位法确定中央沟投影线(在前垂直线和上横线的交点与后垂直线和矢状线交点的连线上),在其后方 1.0~1.5 cm 为中央后回体表投影区。将 2 枚超声声头均匀涂抹超声耦合剂后左、右对称放置于中央后回体表投影区部位,并用弹性头帽固定。设置超声频率为 800 kHz,强度为 1.2 W/cm²,脉冲时间为 500 ms,声空比为 1:2,每日治疗 1 次,每次治疗持续 20 min,每周治疗 5 d。

三、疗效评定指标

于治疗前、治疗 3 周后进行疗效评定,具体评定内容包括以下方面。

1. SEPs 检测:选用美国维迪公司产 Keypoint work-station 型 EMG-EP 仪,SEPs 检测在患儿口服 5% 水合氯醛(服药剂量为 1 ml/kg 体重)镇静后进行。参照标准检测方法及国际脑电图 10-20 系统放置标准,上肢刺激正中神经,将刺激电极置于腕横纹中点上方约 2 cm 处,在左中央(C3')或右中央(C4')处记录 N₂₀ 波;下肢刺激胫后神经,将刺激电极置于内踝后 2~3 cm 处,在中央点(Cz')记录 P₃₇ 波;参考电极均置于额中点(Fz)部位。所记录 SEPs 均为 100 次重复检测叠加后的平均值,记录数据包括双侧 N₂₀ 及 P₃₇ 波潜伏期、波幅等。

2. 皮肤触觉灵敏度检测:Von-Frey 机械刺激针是一种经典且无损伤的皮肤触觉灵敏度评估工具,它由力度逐渐递增的 20 根尼龙纤维丝组成。进行皮肤触觉灵敏度检测时要求患儿安静、平躺于检查床上,双下肢自然伸展,检查者从最小 0.008 g 力度尼龙纤维丝开始逐一刺激患儿足底,如患儿出现明显下肢屈曲躲避反应为阳性,5 次刺激中有 3 次出现阳性反应即停止测试并记录相应力度值。

四、统计学分析

本研究所得计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS

20.0 版统计学软件包进行数据分析,患儿性别、GMFCS 分级和脑瘫分型比较采用 χ^2 检验,年龄比较采用独立样本 t 检验;治疗前、后 2 组患儿 SEPs 数据组内比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验;Von-Frey 皮肤触觉灵敏度检测结果组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

一、治疗前、后 2 组患儿 SEPs 潜伏期比较

治疗前 2 组患儿 N_{20} 、 P_{37} 潜伏期组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 3 周后发现经颅超声组 N_{20} 、 P_{37} 潜伏期均明显缩短,与治疗前差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$);常规治疗组治疗后其 N_{20} 、 P_{37} 潜伏期与治疗前差异无统计学意义 ($P > 0.05$);进一步分析发现,治疗 3 周后经颅超声组 N_{20} 潜伏期亦显著短于常规治疗组,组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体数据见表 2。

表 2 治疗前、后 2 组患儿 SEPs 潜伏期比较 (ms, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	N_{20} 潜伏期		P_{37} 潜伏期	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
经颅超声组	33	18.74 $\pm$ 2.50	16.87 $\pm$ 2.66 ^{ab}	35.95 $\pm$ 4.15	34.36 $\pm$ 2.70 ^a
常规治疗组	34	18.41 $\pm$ 2.27	18.24 $\pm$ 2.80	35.60 $\pm$ 3.06	35.21 $\pm$ 3.89

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与常规治疗组相同时间点比较,^b $P < 0.05$

二、治疗前、后 2 组患儿 SEPs 波幅比较

治疗前 2 组患儿 N_{20} 、 P_{37} 波幅组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗 3 周后经颅超声组 N_{20} 、 P_{37} 波幅均显著增高,与治疗前差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$);常规治疗组治疗后 N_{20} 、 P_{37} 波幅亦显著增高,与治疗前差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);进一步分析发现,治疗后经颅超声组 N_{20} 、 P_{37} 波幅均显著高于常规治疗组,组间差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体数据见表 3。

表 3 治疗前、后 2 组患儿 SEPs 波幅比较 (μV , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	N_{20} 波幅		P_{37} 波幅	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
经颅超声组	33	1.11 $\pm$ 0.24	1.59 $\pm$ 0.25 ^{ab}	0.85 $\pm$ 0.28	1.23 $\pm$ 0.37 ^{ab}
常规治疗组	34	1.07 $\pm$ 0.30	1.26 $\pm$ 0.24 ^a	0.81 $\pm$ 0.19	0.97 $\pm$ 0.27 ^a

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与常规治疗组相同时间点比较,^b $P < 0.05$

三、治疗前、后 2 组患儿皮肤触觉灵敏度比较

治疗后经颅超声组患儿 Von-Frey 躲避反应阈值 [(1.28 $\pm$ 0.82) g] 明显降低,与治疗前躲避反应阈值 [(1.44 $\pm$ 1.06) g] 间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);常规治疗组治疗后 Von-Frey 躲避反应阈值

[(1.24 $\pm$ 0.65) g] 与治疗前阈值 [(1.34 $\pm$ 0.80) g] 差异无统计学意义 ($P > 0.05$);进一步比较发现,治疗后经颅超声组患儿 Von-Frey 躲避反应阈值与常规治疗组间差异仍无统计学意义 ($P > 0.05$)。

讨 论

引起脑瘫的脑损伤多同时造成机体运动及感觉两大系统功能障碍。大量研究证实,脑瘫儿童常伴发触觉、本体觉、实体觉及两点辨别觉障碍,其感觉障碍发生率高达 50% 以上^[7-9],对脑损伤后康复干预及肢体功能恢复均造成严重影响^[10-11]。

神经调节技术是促进脑功能康复的有效手段之一,超声治疗因其非侵入性及可聚焦特点,正越来越受到医学界关注。有学者采用一定强度的超声刺激活体小鼠运动皮质,发现能诱发小鼠前爪运动及摆尾动作^[12];有研究进一步观察发现,对特定脑区给予低强度超声干预,能改变实验动物行为、电生理参数及神经突触可塑性^[13-14]。国内研究显示超声治疗成人脑血管疾病具有良好疗效,如李华等^[15]将经颅超声应用于脑出血患者康复治疗中,发现经颅超声能改善脑出血患者神经功能,提高患者日常生活活动能力。马兴常等^[16]应用超声进行头穴刺激,发现能改善脑血管性痴呆患者智能状况,但目前鲜见采用经颅超声治疗脑瘫儿童及其感觉功能影响的报道。

本研究采用声空比为 1:2 的脉冲刺激法基于两方面考虑,首先在外周神经研究中发现,短脉冲超声可提高神经纤维动作电位幅值及传导速度,而长脉冲超声则作用相反^[17];其次与长脉冲超声比较,短脉冲超声更能避免超声温热效应对机体组织的损伤作用^[18-19]。由于经颅超声治疗的安全性关乎治疗可行性,超声作诊断应用时空间峰值脉冲平均声强上限为 190 W/cm²^[20],本研究所用超声强度远低于该标准,患儿在超声治疗过程中亦未发现特殊不适,整个疗程未见明显异常。

SEPs 是当感觉器官或感觉神经传导通路受刺激时,在脑区记录到的具有锁时关系的一系列电活动,能在一定程度上反映特异性躯体感觉传入通路、脑干网状结构及大脑机能状态。该检查客观性强,且具有非侵入性特点,因而较适用于配合度差的低年龄儿童感觉功能检测。据相关资料统计,约 2/3 脑瘫儿童存在 SEPs 潜伏期异常^[21],并且脑瘫儿童 SEPs 异常程度与其运动功能间具有显著相关性^[9];SEPs 中枢传导时间与脑瘫儿童智障程度亦具有正相关性^[22]。本研究结果发现 SEPs 异常脑瘫患儿经超声治疗后,其 SEPs 潜伏期明显缩短,波幅显著提高,提示超声干预能显著改善脑瘫患儿感觉神经功能。Legon 等^[23]应用超声定向

刺激大脑感觉区皮质,于刺激过程中检测正常受试者感知觉能力,发现受试者在两点辨别力及频率感知方面显著进步。本研究亦获得类似结果,如经颅超声组患儿经超声治疗后,其躲避反应阈值较治疗前著降低,提示超声治疗可显著提高脑瘫患儿感觉敏感度,但治疗后 2 组患儿躲避反应阈值组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$),分析其原因可能与样本量偏少有关。

目前关于超声调节脑瘫患儿神经元活动的机制尚未明确,有研究观察到超声对膜双分子层具有机械牵伸作用,能调节对牵伸敏感的离子通道功能^[24-25];亦有学者观察到超声能影响小鼠海马区神经元的电压门控钠通道和钙通道功能^[26];另外 Hameroff 等^[27]提出的微管共振假说亦受到广泛关注,微管具有细胞内物质运输的路轨作用,活体微管的振动频率为 12 kHz ~ 30 MHz,而超声频率也在该范围内,因此超声干预能引起微管共振从而加速细胞内物质运输。

综上所述,本研究结果表明,经颅超声治疗能显著缩短脑瘫患儿 SEPs 潜伏期、提高波幅及感觉灵敏度,提示该疗法有助于改善脑瘫儿童躯体感觉功能。需要指出的是,由于超声能量传输具有明显方向性,因此它对脑功能的影响具有局限性,如调整超声头位置 1 cm,对特定脑区功能的影响可能就会消失^[23]。虽然本研究通过颅脑定位等手段尽可能使超声能量集中于中央后回区,但关于超声治疗脑瘫患儿的理想强度仍有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002[J]. *Pediatrics*, 2007, 119(1): 37-45.
- [2] Aisen ML, Kerkovich D, Mast J, et al. Cerebral palsy: clinical care and neurological rehabilitation[J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(9): 844-852.
- [3] Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive human brain stimulation[J]. *Annu Rev Biomed Eng*, 2007, 9: 527-565.
- [4] King RL, Brown JR, Newsome WT, et al. Effective parameters for ultrasound-induced in vivo neurostimulation[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2013, 39(2): 312-331.
- [5] Min BK, Bystritsky A, Jung KI, et al. Focused ultrasound-mediated suppression of chemically-induced acute epileptic EEG activity[J]. *BMC Neurosci*, 2011, 12: 23.
- [6] 陈秀洁, 李树春. 小儿脑性瘫痪的定义、分型和诊断条件[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2007, 29(5): 309-311.
- [7] Krumlinde-Sundholm L, Eliasson AC. Comparing tests of tactile sensibility: aspects relevant to testing children with spastic hemiplegia[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2002, 44(9): 604-612.
- [8] Lesny I, Stehlik A, Tomasek J, et al. Sensory disorders in cerebral palsy: two-point discrimination[J]. *Dev Med Child Neurol*, 1993, 35(5): 402-405.
- [9] Cooper J, Majnemer A, Rosenblatt B, et al. The determination of sensory deficits in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. *J Child Neurol*, 1995, 10(4): 300-309.
- [10] Kurz MJ, Heinrichs-Graham E, Arpin DJ, et al. Aberrant synchrony in the somatosensory cortices predicts motor performance errors in children with cerebral palsy[J]. *J Neurophysiol*, 2014, 111(3): 573-579.
- [11] Meyer S, Karttunen AH, Thijs V, et al. How do somatosensory deficits in the arm and hand relate to upper limb impairment, activity, and participation problems after stroke? A systematic review[J]. *Phys Ther*, 2014, 94(9): 1220-1231.
- [12] Tufail Y, Yoshihiro A, Pati S, et al. Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound[J]. *Nat Protoc*, 2011, 6(9): 1453-1470.
- [13] Yoo SS, Bystritsky A, Lee JH, et al. Focused ultrasound modulates region-specific brain activity[J]. *Neuroimage*, 2011, 56(3): 1267-1275.
- [14] Tufail Y, Matyushov A, Baldwin N, et al. Transcranial pulsed ultrasound stimulates intact brain circuits[J]. *Neuron*, 2010, 66(5): 681-694.
- [15] 李华, 王玉珍, 王玉龙, 等. 经颅超声治疗对脑出血患者神经功能及日常生活活动能力的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(7): 618-621.
- [16] 马兴常, 冯玉辉, 王泽静. 超声波头穴刺激结合药物治疗脑瘫的疗效观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(11): 1001.
- [17] Tsui PH, Wang SH, Huang CC. In vitro effects of ultrasound with different energies on the conduction properties of neural tissue[J]. *Ultrasonics*, 2005, 43(7): 560-565.
- [18] O'reilly MA, Huang Y, Hynynen K. The impact of standing wave effects on transcranial focused ultrasound disruption of the blood-brain barrier in a rat model[J]. *Phys Med Biol*, 2010, 55(18): 5251-5267.
- [19] O'brien WD. Ultrasound-biophysics mechanisms[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2007, 93(13): 212-255.
- [20] Nyborg WL. Biological effects of ultrasound: development of safety guidelines. Part II: general review[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2001, 27(3): 301-333.
- [21] Kundi M, Cahan L, Starr A. Somatosensory evoked potentials in cerebral palsy after partial dorsal root rhizotomy[J]. *Arch Neurol*, 1989, 46(5): 524-527.
- [22] Kulak W, Sobaniec W, Solowiej E, et al. Somatosensory and visual evoked potentials in children with cerebral palsy: correlations and discrepancies with MRI findings and clinical picture[J]. *Pediatr Rehabil*, 2006, 9(3): 201-209.
- [23] Legon W, Sato TF, Opitz A, et al. Transcranial focused ultrasound modulates the activity of primary somatosensory cortex in humans[J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(2): 322-329.
- [24] Tyler WJ. Noninvasive neuromodulation with ultrasound? A continuum mechanics hypothesis[J]. *Neuroscientist*, 2011, 17(1): 25-36.
- [25] Sachs F. Stretch-activated ion channels: what are they? [J]. *Physiology (Bethesda)*, 2010, 25(1): 50-56.
- [26] Tyler WJ, Tufail Y, Finsterwald M, et al. Remote excitation of neuronal circuits using low-intensity, low-frequency ultrasound[J]. *PLoS One*, 2008, 3(10): e3511.
- [27] Hameroff S, Trakas M, Duffield C, et al. Transcranial ultrasound (TUS) effects on mental states: a pilot study[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(3): 409-415.

(修回日期: 2015-07-15)

(本文编辑: 易 浩)