

·综述·

脑卒中后痉挛的反射性介导与非反射性介导机制*

吴晓燕¹ 吕君玲¹ 金荣疆^{1,2}

脑卒中患者常会出现肌肉张力增高。肌张力增高有几种特殊形式包括:痉挛、强直及去大脑皮质强直,但以痉挛最为多见。据报道,大约20%—40%的脑卒中后遗症患者有一定程度的肢体痉挛^[1],痉挛患者的损伤部位多位于大脑皮质、内囊及基底神经节区^[2]。长时间过高的肌张力不利于患者建立正常的运动模式,会导致疼痛、关节挛缩畸形、肌肉萎缩、异位骨化等运动系统的静态畸形,影响患者行走及日常生活活动^[3]。关于痉挛的发生机制,目前神经生理学认为痉挛是牵张反射增强的结果,然而急性神经损伤后痉挛状态的延迟出现使得研究者认为痉挛不仅仅是一种释放现象,而是发生在脊髓和脑中的可塑性变化,以及继发的软组织改变也可能增加痉挛^[4]。脑卒中后痉挛可分为两部分:由于牵张反射介导的张力过高—反射性介导机制;由于软组织改变引起的张力过高—非反射性介导机制^[5]。本文就脑卒中后痉挛的反射性介导与非反射性介导机制进行综述。

1 肌张力生理性调节机制

肌肉紧张形成肌张力的机制复杂且受多种因素影响。肌张力主要受锥体系、锥体外系、脑干网状结构及小脑系统调节。脊髓前角运动神经元是接受锥体系统、锥体外系统和小脑系统各方面冲动的最后通路,是冲动到达骨骼肌的唯一通路。 α 运动神经元除受到上级中枢的调节外,还接受节段内 γ 运动神经元、闰绍细胞、其他中间神经元的易化和抑制作用。 γ 运动神经元在上级中枢的影响下,通过 γ 环路调节 α 运动神经元的兴奋性,比如:Ia传入终端的突触前抑制;来自拮抗肌的传入肌梭形成的交互抑制;通过Ib传入高尔基腱器官的自身抑制;通过运动神经元轴突侧支和闰绍细胞的回返抑制^[6]。总之,完整的中枢神经电路以及平衡协调的神经信号是正常张力产生的基础。然而脑卒中后中枢神经受损,这种平衡将被破坏,导致痉挛的出现。

2 牵张反射过度兴奋的脊髓上起源

2.1 脑功能紊乱

脑卒中后脑的存活部分常发生实质性的结构和功能重组,这些重组发生在病变周围区域,以及同侧和相对侧皮层。这些可塑性的变化反映大脑尤其是大脑皮层对脑卒中造成的损害做出的反应,即神经元及其网络结构和功能的改变^[7]。脑卒中后脑功能可塑性是痉挛缓解的机制之一,然而不良可塑变化也是卒中后持续痉挛机制之一,但是其中确切的变化尚未十分清楚。

刘阅等^[8]研究表明脑卒中后上肢痉挛患者手部运动时出现双侧运动相关脑区活动亢进,而健侧半球神经活动水平增强不利于脑卒中后上肢痉挛缓解和运动功能的恢复。相反随着患者痉挛减轻和运动功能恢复,激活区明显向病灶侧皮质运动区转移。Pundik等^[9]研究了慢性脑卒中患者上肢痉挛与脑功能紊乱的关系,发现痉挛更严重的患者往往感觉功能受损更为严重,患者主动活动时较大的痉挛状态与丘脑中较高的任务相关信号强度相关。

2.2 下行运动功能通路受损

人体运动系统的五个重要的下行路径^[10-11]:网状脊髓束、皮质脊髓束、前庭脊髓束、红核脊髓束、顶盖脊髓束中,皮质脊髓束起源于大脑皮层,控制随意运动,其他四条通路起源于脑干。如脑卒中病灶发生在皮质或内囊,皮质脊髓束受损,皮质对下运动神经元的下行抑制作用丧失,而脑干脊髓束如顶盖脊髓束、网状脊髓束、前庭脊髓束、红核脊髓束是完整的,它们对下运动神经元的下行促进性指令异常活跃,导致牵张反射增强,从而产生痉挛^[12]。

最近,网状脊髓束被认为是与脑卒中后痉挛相关的下行途径^[7]。背侧网状脊髓束通过皮质网状纤维从前运动皮层和辅助运动皮层获得促进作用以后对脊髓牵张反射产生强大的抑制作用,相反,内侧网状脊髓束与前庭脊髓束对脊髓牵张反射有兴奋作用,并且不受刺激的调节^[13]。在皮质和内囊病变的脑卒中,损伤常发生在皮质脊髓束和皮质网状束,导致背侧网状脊髓束失去了皮质的促进作用,从而导致了痉挛^[13]。

2.3 神经递质作用失衡理论

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.01.025

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81674047)

1 成都中医药大学,四川成都市,610075; 2 通讯作者

第一作者简介:吴晓燕,女,硕士研究生; 收稿日期:2018-09-13

中枢神经系统氨基酸类神经递质分为兴奋性与抑制性神经递质。兴奋性神经递质主要有谷氨酸(glutamic acid, Glu)、天门冬氨酸(aspartic acid, Asp),抑制性神经递质主要有 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、甘氨酸(glycine, Gly)等。Glu主要存在于大脑皮质、海马、杏仁核和基底神经节内,由 α -酮戊二酸提供碳架进行氨基转换生成^[14]。GABA是一种抑制性氨基酸,调节中枢神经系统的兴奋信号传导,主要存在于大脑区域如皮质,下丘脑和外侧膝状核^[15-16]。Gly是一种双性神经递质,当其与Gly受体结合时发挥突触后抑制作用,Gly也可以作为共激动剂与N-甲基-D-天冬氨酸型受体(N-methyl-D-aspartate, NMDA)的B结合位点结合,发挥兴奋作用^[17]。在大脑某些区域 γ -氨基丁酸能和甘氨酸同时参与抑制性调节,甚至单一神经元突触前膜存在两种神经递质的共同释放现象^[18]。这两类物质对维持神经系统兴奋性和抑制性信号的平衡起着至关重要的作用^[19]。脑卒中后由于高级中枢抑制性信号减弱或消失及兴奋性信号增加, α 运动神经元兴奋性增加,牵张反射亢进从而导致痉挛。

王景霞等^[20]研究发现脑卒中痉挛大鼠脑内GABA、Gly含量明显下降,而Glu、Asp含量明显升高,GABA受体蛋白表达明显减少,NMDA受体亚基NR1, NR2A, NR2B蛋白表达明显增加。毛雪莲等^[21]研究发现大鼠中动脉缺血后痉挛大鼠颈膨大、腰膨大、脑干内 γ -氨基丁酸转氨酶和琥珀酸半醛脱氢酶表达增高,加快了抑制性氨基酸GABA的分解代谢,从而加重痉挛。临床中常用抗痉挛药物巴氯芬,是一种GABAB受体激动剂,可以促进GABA与GABAB受体结合,增强突触前抑制作用,有效调节痉挛状态^[22]。同样Liu等^[23]实验研究表明穴位埋线可提高GABAB水平,降低mGluR1的表达水平,从而缓解痉挛。总之,脑卒中后神经系统信号分子也发生适应性变化,这种变化一方面加重痉挛,另一方面又促进了脑功能的重组。

3 牵张反射过度兴奋的脊髓起源

脊髓内可塑性变化导致运动神经元过度兴奋,这是一种可能导致脑卒中痉挛的潜在神经机制^[24]。研究表明脊髓结构的可塑性在前2周最高,脑卒中后28d恢复到基线水平^[25]。临床上可通过肌电图检查F波、H反射、RI-3等电生理指标^[26-27]了解脊髓节段内 α 运动神经元、 γ 运动神经元、闰绍细胞及其他中间神经元的活性^[28],发现运动神经元过度兴奋的证据。

3.1 γ -肌梭系统的激活

γ -肌梭系统的激活主要是由于中间神经元对 γ 神经元的抑制减弱, γ -肌梭系统激活使肌梭敏感性增加,Ia初级与II类次级传入纤维敏感性加强,增加了脊髓运动神经元输入信

号。即使肌肉长度发生轻微的变化都会被肌梭感知,造成众多同步兴奋的冲动沿着Ia类传入神经到达 α 运动神经元,引起同步兴奋的 α 运动神经元数量增加,牵张反射范围扩大,反射增强,出现痉挛^[13]。

Hu等^[29]用亚阈值双刺激方法检测了脑卒中后痉挛患者Ia类兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potential, EPSP)的有效持续时间,试验结果显示痉挛性脑卒中患者运动神经元过度兴奋的机制可能与Ia EPSP时间过程的延长有关,Ia EPSP时间过程的延长使得动作电位启动更容易。除此之外,Tan等^[30]研究数据表明皮质脊髓束损伤后出现痉挛的大鼠,本体感觉传入神经芽进入灰质区域,囊泡谷氨酸转运蛋白1阳性的Ia类传入神经末梢在运动神经元上数量增加,这些解剖学变化使周围本体感觉传入信号增强,脊髓牵张反射亢进,是痉挛出现的潜在机制。

3.2 脊髓运动神经元内在特性的变化

下行输入信号的中断可能导致脊髓运动神经元激活电压依赖性离子通道,使 Ca^{2+} 和 Na^{+} 持续内向流动,放大并延长运动神经元对突触激发的反应,产生延长的去极化(平台电位)。比如被动牵伸时阻力加大可能是由于运动神经元平衡电位的上升和自我持续放电所致^[31]。

总之,异常的脊髓内加工和由此产生的 α 运动神经元过度兴奋可能是兴奋性和抑制性下行输入失衡后,脊髓内网络发生相应的适应性重组改变,这种改变又进一步加重并维持了痉挛状态。

4 非反射性因素介导的肌痉挛机制

卒中后肌痉挛的产生除了与牵张反射亢进有关外,还与肌肉、肌腱、关节等组织等的材料固有属性及机械性能改变有关,即非反射性因素介导的肌痉挛机制。脑卒中后痉挛大多归因于脑损伤本身,较少关注肌肉组织结构,代谢和功能方面的因素。有研究显示最早观察到的肌肉组织结构适应性变化在脑梗死后4h开始^[32]。痉挛后肌肉的功能和结构会发生改变,主要有以下表现:肌纤维的尺寸和纤维类型分布改变;形态学和生物化学测量的细胞外基质增殖;痉挛肌细胞僵硬度的增加,与正常肌肉相比,痉挛肌细胞外物质的机械性能较差^[33]。总之这些肌纤维分型及占比、长度的改变加重受累骨骼肌生理功能及生物力学特点的改变,造成这些改变的原因可能是神经系统水平下的肌肉骨骼系统重塑,这些变化进一步加重痉挛状态。

为了描述脑卒中后肘部肌肉神经肌肉特性的变化,Mirbagher等^[34]追踪了脑卒中后肌痉挛患者肘部力学特性的变化,评估脑卒中后1、2、3、6和12个月肱二头肌的内在和反射机械性能变化。研究结果表明:在机械性能测试中,脑卒中后肌肉内在刚度持续增加;在反射性能测试中,肌肉的反射

机械性能在此段时间内持续下降。试验结果说明随着时间的迁移,脑卒中后肌痉挛机制由反射性因素逐渐过渡到由非反射性因素介导。从治疗方面来讲,注射肉毒毒素是缓解肌痉挛的有效方法,其作用机制除阻滞神经肌接头释放乙酰胆碱以外,还可使脑卒中患者痉挛肌纤维刚度降低,肌肉横截面积增大,肌纤维长度增加^[35-36],肌球蛋白重链组成从快速转变为更慢的同种型,也就是说肉毒毒素也通过减缓或逆转痉挛肌肉中发生的结构变化来降低痉挛^[37]。

5 问题与展望

综上所述,尽管痉挛状态的确切病理生理机制仍然未知,但它很可能不是由单一机制引起的,而是由错综复杂的变化链引起的。区分和理解脑卒中后肌痉挛的不同潜在机制,可为以后开发个性化治疗,以及利用或避免适应不良的可塑性变化提供参考。虽然脑卒中后痉挛的研究已经有几十年的历史,但是对于脑卒中痉挛的机制研究仍存在一些问題:①对于神经递质的研究多是围绕兴奋性或抑制性神经递质进行,且都是研究其在突触传递中的作用,突触外、神经胶质细胞、其他递质在其中的作用尚有待探索;②脑内神经系统网络联系复杂,脑卒中后神经元之间的连接会发生重组,治疗时正确的刺激输入有助于正确连接方式的形成,弄清楚脑卒中后神经通路的改变对研究痉挛的机制十分重要。我们期待脑卒中后肌痉挛机制的研究能形成从中枢到外周骨骼肌肉系统的完整病理生理变化通路,并为卒中后肌痉挛患者的康复提供指导。

参考文献

- [1] Zorowitz RD, Gillard PJ, Brainin M. Poststroke spasticity: sequelae and burden on stroke survivors and caregivers[J]. *Neurology*, 2013, 80(3 Suppl 2): S45—52.
- [2] Picelli A, Tamburin S, Gajofatto F, et al. Association between severe upper limb spasticity and brain lesion location in stroke patients[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:162754.
- [3] Gillard PJ, Sucharew H, Kleindorfer D, et al. The negative impact of spasticity on the health-related quality of life of stroke survivors: a longitudinal cohort study[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2015, 13: 159.
- [4] Trompetto C, Marinelli L, Mori L, et al. Pathophysiology of spasticity: implications for neurorehabilitation[J]. *Biomed Res Int*. 2014;2014:354906.
- [5] 秦文婷, 李放. 痉挛状态量化评定方法的进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2017, 39(11): 870—872.
- [6] Koyama S, Tanabe S, Takeda K, et al. Modulation of spinal inhibitory reflexes depends on the frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation in spastic stroke survivors

- [J]. *Somatosens Mot Res*, 2016, 33(1): 8—15.
- [7] Li S. Spasticity, Motor Recovery, and Neural Plasticity after Stroke[J]. *Front Neurol*, 2017, 8:120.
- [8] 刘阅, 王晓阳, 张长龙, 等. 低频重复经颅磁刺激改善脑卒中后上肢痉挛的任务态功能磁共振研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(7): 828—833.
- [9] Pundik S, Falchook AD, McCabe J, et al. Functional brain correlates of upper limb spasticity and its mitigation following rehabilitation in chronic stroke survivors[J]. *Stroke Res Treat*, 2014, 2014:306325.
- [10] Miller DM, Baker JF, Rymer WZ. Ascending vestibular drive is asymmetrically distributed to the inferior oblique motoneuron pools in a subset of hemispheric stroke survivors[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(4): 2022—2030.
- [11] Miller DM, Klein CS, Suresh NL, et al. Asymmetries in vestibular evoked myogenic potentials in chronic stroke survivors with spastic hypertonia: evidence for a vestibulospinal role[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(10): 2070—2078.
- [12] Marchand-Pauvert V, Aymard C, Giboin LS, et al. Beyond muscular effects: depression of spinal recurrent inhibition after botulinum neurotoxin A[J]. *J Physiol*, 2013, 591(4): 1017—1029.
- [13] Li S, Francisco GE. New insights into the pathophysiology of post-stroke spasticity[J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9: 192.
- [14] Kolker S. Metabolism of amino acid neurotransmitters: the synaptic disorder underlying inherited metabolic diseases[J]. *J Inher Metab Dis*, 2018, 41(6):1055—1063.
- [15] Halassa MM, Acsady L. Thalamic Inhibition: Diverse Sources, Diverse Scales[J]. *Trends Neurosci*, 2016, 39(10): 680—693.
- [16] Gamlin CR, Yu WQ, Wong ROL, et al. Assembly and maintenance of GABAergic and Glycinergic circuits in the mammalian nervous system[J]. *Neural Dev*, 2018, 13(1): 12.
- [17] Harsing LG, Jr, Matyus P. Mechanisms of glycine release, which build up synaptic and extrasynaptic glycine levels: the role of synaptic and non-synaptic glycine transporters [J]. *Brain Res Bull*, 2013, 93:110—119.
- [18] Nerlich J, Kuenzel T, Keine C, et al. Dynamic fidelity control to the central auditory system: synergistic glycine/GABAergic inhibition in the cochlear nucleus[J]. *J Neurosci*, 2014, 34(35): 11604—11620.
- [19] 武密山, 赵素芝, 高维娟, 等. 升麻苷H-1对脑缺血大鼠纹状体氨基酸类神经递质含量的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(5): 831—835.
- [20] 王景霞, 杨旭, 张建军, 等. 芍药甘草汤对中枢性肌张力增高大鼠脑内氨基酸及其受体的影响[J]. *中国中药杂志*, 2016,

- 41(6): 1100—1106.
- [21] 毛雪莲, 秦思, 金荣疆, 等. 电针对脑卒中肢体痉挛大鼠 γ -氨基丁酸代谢酶的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(1): 22—28.
- [22] Cannas A, Solla P, Mascia M, et al. Pisa-like syndrome under baclofen in a patient with spastic hemiparesis due to ischemic stroke[J]. Clin Neuropharmacol, 2015, 38(5): 217—219.
- [23] Liu C, Li R, Song X, et al. Effect of catgut implantation at acupoints on GABA(B) and mGluR1 expressions in brain stem of rats with spasticity after stroke[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(5): 566—571.
- [24] Motta-Oishi AA, Magalhaes FH, Micolis de Azevedo F. Neuromuscular electrical stimulation for stroke rehabilitation: is spinal plasticity a possible mechanism associated with diminished spasticity?[J]. Med Hypotheses, 2013, 81(5): 784—788.
- [25] Sist B, Fouad K, Winship IR. Plasticity beyond peri-infarct cortex: spinal up regulation of structural plasticity, neurotrophins, and inflammatory cytokines during recovery from cortical stroke[J]. Exp Neurol, 2014, 252:47—56.
- [26] Okuyama K, Kawakami M. Relationship between spasticity and spinal neural circuits in patients with chronic hemiparetic stroke[J]. Exp Brain Res, 2018, 236(1): 207—213.
- [27] 王培, 李艳, 吴伶俐. 脑卒中患者F波、H反射特征性变化[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(24):5919—5921.
- [28] Lee S, Toda T, Kiyama H, et al. Weakened rate-dependent depression of Hoffmann's reflex and increased motoneuron hyperactivity after motor cortical infarction in mice[J]. Cell Death Dis, 2014, 5:e1007.
- [29] Hu X, Suresh NL, Rymer WZ. Estimating the time course of population excitatory postsynaptic potentials in motoneurons of spastic stroke survivors[J]. J Neurophysiol, 2015, 113(6): 1952—1957.
- [30] Tan AM, Chakrabarty S, Kimura H, et al. Selective corticospinal tract injury in the rat induces primary afferent fiber sprouting in the spinal cord and hyperreflexia[J]. J Neurosci, 2012, 32(37): 12896—12908.
- [31] Nielsen JB, Crone C, Hultborn H. The spinal pathophysiology of spasticity—from a basic science point of view[J]. Acta Physiol (Oxf), 2007, 189(2): 171—180.
- [32] Arasaki K, Igarashi O, Machida T, et al. Reduction in the motor unit number estimate (MUNE) after cerebral infarction[J]. Suppl Clin Neurophysiol, 2009, 60: 189—195.
- [33] Kesikburun S, Yasar E, Adiguzel E, et al. Assessment of spasticity with sonoelastography following stroke: a feasibility study[J]. PMR, 2015, 7(12): 1254—1260.
- [34] Mirbagheri MM, Tsao C, Settle K, et al. Time course of changes in neuromuscular properties following stroke[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2008, 2008: 5097—5100.
- [35] 朱登纳, 安爽, 王明梅, 等. 不同剂量A型肉毒毒素注射缓解脑性瘫痪患儿腓绳肌痉挛的前瞻性研究[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(5): 506—512.
- [36] Matak I, Lackovic Z. Botulinum toxin A, brain and pain[J]. Prog Neurobiol, 2014, 119—120: 39—59.
- [37] Thacker BE, Tomiya A, Hulst JB, et al. Passive mechanical properties and related proteins change with botulinum neurotoxin A injection of normal skeletal muscle[J]. J Orthop Res, 2012, 30(3): 497—502.