

痉挛的产生及物理因子治疗机制的研究进展

朱兴国¹,王红星²

【关键词】 痉挛;产生机制;物理因子;作用机制

【中图分类号】 R49;R442.6 【DOI】 10.3870/zgkf.2022.01.013

痉挛状态是脑卒中、脊髓损伤等上运动神经元损伤的一种临床表现。统计显示,约65%的脊髓损伤患者会出现痉挛状态^[1],脑卒中患者后遗症中有19%~38%的可能发生肢体痉挛^[2]。由于运动神经元失去大脑皮层控制,肌肉表现出牵张反射亢进、随意运动障碍等,严重影响患者肢体功能康复。临床治疗以肉毒毒素肌注、口服药物、牵伸训练等干预方法为主,但这些治疗措施受到临床疗效、副作用、医疗费用等各种因素的影响,痉挛状态的临床治疗仍是康复治疗过程中亟需解决的难题。物理因子作为一种非侵入性的治疗措施,在治疗痉挛状态上备受关注,本文对近年物理因子治疗痉挛的机制进行综述。

1 痉挛的产生

中枢性损伤后,患者会在不同的时期出现痉挛状态,关于痉挛状态的产生机制,本文将从运动神经元兴奋、离子通道的变化、神经递质的改变、运动中枢控制失衡等方面阐述痉挛状态的产生机制。

1.1 运动神经元兴奋 痉挛以速度依赖型的紧张性牵张反射亢进为特点,以反射弧为结构基础的兴奋和抑制通路失衡,引起 α 运动神经元过度兴奋。一方面,上运动神经元损伤后,高级中枢及大脑皮层对 α 运动神经元抑制作用下降,肌肉过度兴奋而出现痉挛状态,当健侧肢体或躯干肌肉大力收缩时,会引起患侧的联合反应,肌张力增高出现痉挛状态;通过肌电图检测痉挛侧F波振幅大于健侧,兴奋信号经过脊髓前角被放大,脊髓前角的 α 运动神经元细胞兴奋性较高。当患者局部肌梭被快速牵拉,会诱发紧张性牵张反射,出现阵挛或痉挛状态。中枢性损伤后激活后抑制(post-activation depression, PAD)作用减弱, PAD可降低 α 运动神经元过度兴奋,抑制痉挛状态^[3],当抑制兴奋传

递的机制被破坏后, α 运动神经元兴奋出现痉挛状态, PAD的减少程度和痉挛的严重程度呈正相关^[4]。

1.2 离子通道的变化 中枢神经损伤后运动神经元的离子通道变化也是痉挛产生的机制之一。研究发现,运动神经元有多个离子通道与兴奋的传导有关,其中Nav1.6是产生持续 Na^+ 电流的主要通道,可以促进 Na^+ 向细胞内流入、 Ca^{2+} 向细胞外流出,脊髓损伤后,损伤平面以下脊髓运动神经元中Nav1.6通道上 Ca^{2+} 依赖的半胱氨酸蛋白酶发生裂解^[5],半胱氨酸增加引起Nav1.6的表达上调,促进 Na^+ 大量进入神经元细胞内,运动神经元兴奋性增加,引起肌肉过度兴奋。

此外,钾-氯协同转运蛋白2(potassium-chloride cotransporter-2, KCC2)的作用被抑制也会引起痉挛, KCC2将细胞内 Cl^- 浓度维持在较低的水平,神经细胞处于静息状态,抑制兴奋在神经元上传导。脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)下调KCC2的表达,神经元内 Cl^- 水平升高,诱导正离子进入细胞内,导致运动神经元突触后抑制水平下降^[6],也是痉挛发生机制之一。还有研究发现SCI患者神经营养因子-3(neurotrophic factor 3, NT-3)分泌减少^[7],抑制上运动神经元对外周神经的调控,脊髓兴奋和抑制失衡,运动神经元细胞膜的KCC2水平降低,运动神经元异常兴奋。在SCI动物实验中,发现五羟色胺2C(5-hydroxytryptamine, 5-HT_{2C})的受体mRNA转录后编辑过程异常导致表达受抑制,其受体亚型表达增加^[8],使运动神经元 Ca^{2+} 持续内流,神经兴奋引起肌肉痉挛。持续性内向电流(Persistent inward current, PIC)促进正离子(包括 Ca^{2+} 和 Na^+)流入细胞内,促进神经兴奋性增加^[9]。SCI后运动神经元细胞PIC的激活失去脑干控制,对损伤平面以下的神经递质更敏感,运动神经元兴奋增加。

1.3 神经递质的改变 神经递质的变化是痉挛状态的另一个重要机制。SCI发生后,患者的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和甘氨酸(Glycine, Gly)产生减少,谷氨酸(glutamic acid, Glu)产生增多^[10],造成抑制性神经递质减少,而兴奋性神经递质

基金项目:江苏省研究生培养创新工程(KYCX20-1560)

收稿日期:2021-02-17

作者单位:1.南京体育学院研究生部,南京210000;2.东南大学附属中大医院康复医学科,南京210000

作者简介:朱兴国(1996-),男,硕士研究生,主要从事神经康复与物理因子治疗方面的研究。

通讯作者:王红星, Wang-hongxing@163.com

增加,抑制了突触后膜恢复静息电位,引起运动神经元的持续兴奋。脑瘫患儿由于 Glu 与 GABA 两种神经递质在体内水平不相平衡,影响脑的正常发育,导致肢体痉挛和神经肌肉运动障碍。

1.4 运动中枢控制失衡 上运动神经元的损伤后,低级中枢原始反射被释放,出现速度依赖性的牵张反射亢进和静息状态下的肌张力升高。对于脑卒中的患者,健侧大脑通过胼胝体抑制患侧大脑运动皮质的兴奋性,使患侧大脑下行的信号减弱,患侧大脑失去对下行运动通路的控制,造成运动神经元过度兴奋和功能障碍。运动由锥体系和锥体外系共同控制,皮质脊髓束发起主动运动,锥体外系是调节肌张力的高级中枢,肌张力由抑制性的背侧网状脊髓束、兴奋性的内侧网状脊髓束和前庭脊髓束共同的下行机制维持,其中背侧网状脊髓束受皮质控制,对于皮质和内囊病损的脑卒中患者,背侧网状脊髓束和皮质脊髓束受损,不受皮质控制的内侧网状脊髓束被激活,这就是偏瘫肢体痉挛状态出现的机制之一^[11]。

1.5 上运动神经元的变化 中枢性损伤后,与神经信号传递相关的结构受累及,轴突和突触出现损伤,后逐渐恢复产生新的轴突或突触。脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)在中枢性损伤后增加,BDNF 和 CNTF 作为突触生长的标志物,在分子层面明确了中枢性损伤后突触再生的可能;中枢性损伤后出现的轴突发芽和突触生长是神经结构的修复,可能与痉挛的形成有关^[12]。

1.6 肌梭的兴奋性增高和形态学改变 中枢性损伤后,外周神经失去中枢的控制,运动神经元兴奋性增加,出现痉挛状态;骨骼肌的持续收缩,肌纤维长度缩短会引起周围关节变形、软组织黏连、肌纤维延展性和弹性下降等,这加剧肢体的功能障碍,持续的痉挛状态会引起肌肉挛缩^[9]。

2 物理因子治疗痉挛的相关机制

物理因子是应用光能、热能、机械能、电能等物理能量,通过神经、体液、内分泌等生理调节机制作用于人体,产生生物学效应。近年来,多项研究发现物理因子具有降低神经兴奋、促通神经环路、机械力效应、促进神经营养物质的表达等作用机制,这对临床上减轻痉挛状态有指导意义。

2.1 机械力作用 痉挛发生后,患肢长期处于制动状态,逐渐出现功能废用和肢体挛缩。机械力作用于人体促进感觉输入,降低肌肉和软组织张力,放松肌肉缓解痉挛。体外冲击波疗法(extracorporeal shock wave

therapy, ESWT)通过机械振动力改善局部组织微循环,抑制持续痉挛引起组织纤维化和肌肉挛缩。有研究发现^[13],ESWT 治疗脑瘫患者足底屈肌痉挛的疗效与 A 型肉毒毒素无显著差异,并且在 A 型肉毒毒素注射后进行 ESWT 有更好的疗效,目前 ESWT 治疗痉挛多采用能量范围为 0.06~0.25 mJ/mm²,每次冲击 800~4000 次,每次治疗间隔 1~7d,作用于肌腹或肌腹肌腱连接处;超声波作用于体表使细胞发生机械振动,改善细胞通透性,促进细胞物质交换和组织再生,防止肌肉挛缩。有研究发现,超声波治疗和 ESWT 均有效降低痉挛程度,但 H 反射参数无变化,可能通过改变肌肉物理特性而缓解痉挛状态^[14],并且在 ESWT 治疗脑卒中后痉挛患者的疗效评价中得到类似的结论^[15];振动具有一定的机械作用,通过改变肌纤维的长度和形态,调节牵张反射的活跃程度,作用于浅层肌肉和深层肌肉,治疗频率为 20~1000Hz^[17],振动通过增强感觉输入,强化中枢对运动的调控;振动降低牵张反射的兴奋性^[16],当 Ia 类纤维兴奋传入减少时, α 运动神经元兴奋性减低,骨骼肌痉挛状态被抑制^[18-19]。

2.2 降低疼痛 局部疼痛伴随肌肉的保护性收缩和肌张力的增加,当疼痛减轻时,痉挛程度随之下降。激光可促进抗疼痛化学物质(如:内啡肽、脑啡肽)的生成,抑制疼痛传入纤维突触活性,大脑皮层的痛觉感受也受到抑制^[20];热效应作为一种感觉输入,通过温热觉的输入会抑制痛觉的传递,蜡疗、超声波、红外线和短波可产生热效应,通过减轻疼痛达到降痉挛的效果。体外冲击波也有缓解疼痛的作用,冲击波作用于特定的神经支配区域,抑制支配该区域的脊髓背根神经节降钙素基因相关肽的表达,减轻疼痛进而降低肌张力。有研究发现冲击波影响 P 物质的释放^[21],而 P 物质的增多会引起疼痛,在冲击波治疗时 P 物质增加,当被持续活化后,C 神经纤维在一段时间内释放 P 物质受阻,痛觉的传递减弱。

2.3 运动环路的促通作用 骨骼肌被快速牵拉后肌肉长度变化通过感觉器传入中枢,在中枢整合后通过下行的运动纤维传至效应器,形成牵张反射受中枢控制。当中枢性损伤后,反射弧受中枢的控制减弱,牵张反射亢进出现痉挛。通过对中枢—外周运动环路的促通,会降低痉挛的程度。肌电生物反馈疗法结合电刺激和视听信号反馈,形成多重感觉刺激输入,促进运动控制和运动再学习,视听信号的通过多个感觉输入诱发患者主动控制肢体动作,促进运动功能的恢复,研究证实脑瘫后踝跖屈肌痉挛患者进行生物反馈疗法^[22],踝关节运动控制和踝背屈角度显著改善。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rT-

MS)由通电线圈产生磁场,作用于大脑皮层,一般选择皮层初级运动区 M1 区,产生感应电流改变脑电活动及脑内代谢,低频 rTMS 降低皮质兴奋性,高频 rTMS 提高皮质兴奋性,通过对神经元细胞的影响促进突触的可塑性^[23];双侧大脑半球兴奋性活动通过胼胝体相互抑制,脑卒中后,通过低频 rTMS 降低健侧皮质兴奋性,减少对患侧皮质的抑制作用,提高患侧皮质对脊髓运动通路的控制;干预患侧大脑半球时,以高频的 rTMS 刺激来激活大脑皮质兴奋性,促进中枢-外周运动环路,改善异常的运动模式。TMS 可调节患者脑内 GABA 和 Glu 含量,激活脑内神经递质功能。rTMS 刺激皮质脊髓束信号下传,增加抑制性信号的输出,进而降低神经兴奋性而达到降低痉挛状态的效果^[24]。

2.4 神经肌肉生理机制 神经电生理可在一定程度上反映痉挛状态,F 波的波幅、出现率、F 波波幅与 M 波波幅的比值(F/M)、H 反射的波幅和 H 反射波幅与 M 波波幅的比值(Hmax/Mmax)与痉挛的程度成正相关。所以神经电生理作为可量化的客观指标评价痉挛状态。研究发现振动疗法作用于脑卒中患者的痉挛肌后^[25],在支配痉挛肌的神经上记录到 F 波波幅下降,还有研究发现振动干预正常的肌肉后 H 反射波幅及 H/M 比值的降低^[26],这证明振动作用于外周肌肉可降低神经兴奋性。当冲击波作用于肌肉后,记录到复合肌肉动作电位(compound muscle action potential, CMAP)波幅降低^[27]。在超声波治疗后,痉挛的小腿三头肌在胫神经 H 反射中出现 Hmax/Mmax 比值降低^[28]。电刺激干预痉挛肌也会出现肌电图参数的变化,治疗后记录到胫神经 H 反射 Hmax/Mmax 比值减小,抑制痉挛状态。生物反馈疗法干预脑瘫后跖屈肌痉挛的患者后,胫前肌积分肌电值(integrated electromyography, iEMG)和均方根值(root mean square, RMS)明显增大,主动运动能力增强,皮质脊髓束的功能加强同时抑制踝关节跖屈肌痉挛。

2.5 神经兴奋性下降 抑制神经过度兴奋是降低痉挛的机制之一,通过电刺激疗法和机械力作用直接降低神经兴奋的传递,也可利用热效应改变离子浓度从而降低神经兴奋,还有 NO 和神经递质的释放抑制兴奋的传递。电刺激干预时将电极片贴于痉挛肌肌腹,通过 I a 纤维将感觉信号传入脊髓,调节中间神经元异常活动,抑制运动神经元兴奋;当电极片贴于肌腱时,可能通过 Ib 纤维传入信号激活 Ib 中间抑制神经元,进而抑制该肌肉运动神经元的兴奋;刺激痉挛肌的拮抗肌能通过交互抑制改善痉挛状态^[29],对于脑瘫患者的上肢痉挛,有研究者使用功能性电刺激作用于痉挛拮抗肌,脉冲宽度 100us,脉冲频率 20Hz,电流强度

从 10mA 开始输出电刺激,逐渐增加至患者出现理想动作且无不适感^[30],根据不同患者和部位可适当调节治疗强度和频率。

振动刺激引起肌肉非自主反射性收缩,梭外肌收缩而梭内肌纤维放松, γ 运动神经元兴奋性下降,感受器的敏感性下降, I a 类纤维传入减少,运动神经元兴奋性减低^[18-19]。水疗时由于浮力可减少重力对肌梭和腱梭的刺激, α 和 γ 运动神经元兴奋性下降。

体外冲击波促进 NO 在体内合成,NO 抑制前列腺素 E2 甘油酯(Prostaglandin E2 glyceride, PGE2-G)产生^[31],阻止神经递质释放,同时抑制了乙酰胆碱受体,减弱了兴奋在突触间的传递;激光的光生物调节作用抑制交感神经纤维和增加副交感神经活动,可降低肌梭中 γ 运动神经元的兴奋性,有促进 GABA 抑制性神经递质增加的作用^[32];动物实验发现 rTMS 治疗的脊髓损伤的大鼠同样上调 GABA 受体改善大鼠的痉挛状态和运动功能^[33],并且检测发现 KCC2 蛋白质含量和表达的上调,同时 SCI 大鼠的痉挛降低^[34]。

温热疗法可引起细胞内 Ca^{2+} 浓度增加和 K^{+} 浓度降低,组织兴奋性降低,常见的热疗有红外线、可见光、超短波和蜡疗等,所产生的热量让人体感觉温热舒适。超声波在人体组织介质中传播声压,当产生的负声压超过体液的內聚力时,出现细小空腔,周围产生单向的液体流动可改变细胞膜的通透性,改变细胞膜两侧 K^{+} 、 Ca^{+} 等离子的分布,降低神经兴奋性。

3 结论

本文阐述了痉挛的形成机制和物理因子治疗的作用机制,温热疗法和激光既缓解痉挛也促进局部血液循环,ESWT、电刺激、振动和超声波对肌肉具有机械力作用,改变痉挛肌肉的物理特性,生物反馈和 rTMS 从中枢干预痉挛;根据临床中枢性损伤的病程、康复评定、神经电生理、超声影像等,明确痉挛状态的程度,选择合适的治疗方法,为痉挛患者的功能康复提供更多的解决方法。

【参考文献】

- [1] Estes S, Iddings JA, Ray S, et al, Comparison of Single-Session Dose Response Effects of Whole Body Vibration on Spasticity and Walking Speed in Persons with Spinal Cord Injury [J]. Neurotherapeutics. 2018, 15(3):684-696.
- [2] Doan QV, Brashear A, Gillard PJ, et al. Relationship between disability and health-related quality of life and caregiver burden in patients with upper limb poststroke spasticity[J]. PMR, 2012, 4(1):4-10.
- [3] Satkunam LE. Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity[J]. CMAJ, 2003, 169(11):1173-1179.

- [4] Lamy JC, Wargon I, Mazevet D, et al. Impaired efficacy of spinal presynaptic mechanisms in spastic stroke patients [J]. *Brain*, 2009, 132 (Pt 3): 734-748.
- [5] Brocard C, Plantier V, Boulenguez P, et al. Cleavage of Na(+) channels by calpain increases persistent Na(+) current and promotes spasticity after spinal cord injury [J]. *Nat Med*, 2016, 22 (4): 404-411.
- [6] Gackière F, Vinay L. Contribution of the potassium-chloride cotransporter KCC2 to the strength of inhibition in the neonatal rodent spinal cord in vitro [J]. *Neurosci*, 2015, 35(13): 5307-5316.
- [7] Durick D A, Hutson T H, Kathe C, et al. Delayed intramuscular human neurotrophin-3 improves recovery in adult and elderly rats after stroke [J]. *Brain*, 2016, 139(1): 259-275.
- [8] Murray K C, Nakae A, Stephens M J, et al. Recovery of motoneuron and locomotor function after spinal cord injury depends on constitutive activity in 5-HT_{2C} receptors [J]. *Nat Med*, 2010, 16 (6): 694-700.
- [9] Li Y, Bennett DJ. Persistent sodium and calcium currents cause plateau potentials in motoneurons of chronic spinal rats [J]. *Neurophysiol*. 2003,90(2):857-869.
- [10] Wang L, Li S, Liu Y, et al. Motor neuron degeneration following glycine-mediated excitotoxicity induces spastic paralysis after spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbit [J]. *Am J Transl Res*, 2017, 9(7): 3411-3421.
- [11] SEGAL M. Muscle overactivity in the upper motor neuron syndrome: pathophysiology [J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2018, 29(3): 427-436.
- [12] Elbasiouny SM, Moroz D, Bakr MM, et al. Management of spasticity after spinal cord injury: current techniques and future directions [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24(1): 23-33.
- [13] Vidal X, Marti-Fàbregas J, Canet O, et al. Efficacy of radial extracorporeal shock wave therapy compared with botulinum toxin type A injection in treatment of lower extremity spasticity in subjects with cerebral palsy: A randomized, controlled, cross-over study [J]. *J Rehabil Med*. 2020,52(6):jrm00076
- [14] Radinmehr H, Ansari NN, Naghdi S, Tabatabaei A, Moghimi E. Comparison of Therapeutic Ultrasound and Radial Shock Wave Therapy in the Treatment of Plantar Flexor Spasticity After Stroke: A Prospective, Single-blind, Randomized Clinical Trial [J]. *Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019,28(6):1546-1554.
- [15] Dymarek R, Taradaj J, Rosińczuk J. The Effect of Radial Extracorporeal Shock Wave Stimulation on Upper Limb Spasticity in Chronic Stroke Patients: A Single-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study [J]. *Ultrasound Med Biol*. 2016,42(8):1862-1875.
- [16] Lapole T, Temesi J, Arnal PJ, et al. Modulation of soleus corticospinal excitability during Achilles tendon vibration [J]. *Exp Brain Res*, 2015, 233(9):2655-2662.
- [17] 蒋留军, 华艳, 白玉龙. 局部肌肉振动在脑卒中后痉挛治疗中的应用 [J]. *中国康复*, 2020, 35(9): 492-495.
- [18] Carlucci F, Felici F, Piccinini A, et al. Individual optimal frequency in whole-body vibration: effect of protocol, joint angle, and fatiguing exercise [J]. *J Strength Cond Res*, 2016, 30(12):3503-3511.
- [19] Chung P, Liu C, Wang H, et al. Various performance-enhancing effects from the same intensity of whole-body vibration training [J]. *Sport Health Sci*, 2017, 6(3):333-339.
- [20] Poon T H, Carus C. The effectiveness of laser therapy on the management of chronic low back pain [J]. *International Journal of Therapy and Rehabilitation*, 2016, 23(9):432-443.
- [21] Liu DY, Zhong DL, Li J, et al. The effectiveness and safety of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) on spasticity after upper motor neuron injury: A protocol of systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020,99(6):e18932.
- [22] 王利江, 刘秋燕, 于晓明, 等. 肌电生物反馈治疗痉挛型脑性瘫痪患儿尖足的效果 [J]. *中国康复理论与实践*, 2016, 22(10):1209-1213.
- [23] Chervyakov A V, Chernyavsky A Y, Sinitsyn D O, et al. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation [J]. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9(303): 1-14.
- [24] Nardone R, Ller Y H, Thomschewski A, et al. rTMS modulates reciprocal inhibition in patients with traumatic spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2014, 52(11): 831-835.
- [25] Casale R, Damiani C, Maestri R, et al. Localized 100 Hz vibration improves function and reduces upper limb spasticity: a double-blind controlled study [J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2014, 50(5):495-504.
- [26] Seo HG, Oh BM, Leigh JH, et al. Effect of Focal Muscle Vibration on Calf Muscle Spasticity: A Proof-of-Concept Study [J]. *PM & R*, 2016, 8(11):1083-1089.
- [27] Kenmoku T, Ochiai N, Ohtori S, et al. Degeneration and recovery of the neuromuscular junction after application of extracorporeal shock wave therapy [J]. *Journal of Orthopaedic Research*, 2012, 30(10): 1660-1665.
- [28] Ansari NN, Naghdi S, Bagheri H, et al. Therapeutic ultrasound in the treatment of ankle plantar flexor spasticity in a unilateral stroke population: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 2007, 47(3):137-143.
- [29] Jung KS, Jung JH, In TS, Cho HY. Effectiveness of Heel-Raise-Lower Exercise after Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation in Patients with Stroke: A Randomized Controlled Study [J]. *J Clin Med*. 2020,9(11):3532.
- [30] 谭丽萍, 吕智海, 谭丽艳, 等. 功能性电刺激对痉挛型脑瘫儿童上肢运动功能的影响 [J]. *中国康复*, 2017, 32(5):370-372.
- [31] Lindgren CA, Newman ZL, Morford JJ, et al. Cyclooxygenase-2, prostaglandin E₂ glycerol ester and nitric oxide are involved in muscarine-induced presynaptic enhancement at the vertebrate neuromuscular junction [J]. *J Physiol*, 2013, 591(Pt 19):4749-4764.
- [32] Putri DE, Srilestari A, Abdurrohman K, et al. The Effect of Laser Acupuncture on Spasticity in Children with Spastic Cerebral Palsy [J]. *J Acupunct Meridian Stud*. 2020,13(5):152-156.
- [33] Gao W, Yu LG, Liu YL, et al. Mechanism of GABA receptors involved in spasticity inhibition induced by transcranial magnetic stimulation following spinal cord injury [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2015,35(2):241-247.
- [34] Gao W, Yu LG, Liu YL, et al. Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on KCC2 expression in rats with spasticity following spinal cord injury [J]. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci*. 2017,37(5):777-781.