

·综述·

继发性肌张力障碍研究及治疗进展

郭钢花¹ 张秋珍¹ 李 哲¹

肌张力障碍又称肌紧张异常、肌紧张不全,是因主动肌与拮抗肌不协调收缩或者过度收缩引起,以异常动作和姿势改变为特征的运动障碍性疾病^[1],最早由 Oppenheim 于 1911 年描述^[2]。近几十年来,人们对肌张力障碍病因和发病机制的了解越来越深入,根据其发病原因将张力障碍分为两类:原发性肌张力障碍(或特发性)和继发性(症状性)肌张力障碍,原发性肌张力障碍仅有临床上异常的表现,却没有已知病因或其他遗传变异性疾病,而由环境因素、各种疾病继发性中枢神经损害等引起的肌张力障碍称为继发性肌张力障碍。在本文中,笔者就继发性肌张力障碍的临床特征,以及流行病学、遗传学、发病机制、治疗措施及相关研究进展进行介绍,为临床与基础研究提供参考。

1 临床特点

继发性肌张力障碍又称症状性肌张力障碍,发病多伴有其他神经系统疾病或内科疾病,临床表现与原发性肌张力障碍相同,以异常的肌肉收缩为特点,表现为全身骨骼肌的主动肌和拮抗肌运动不协调,肌肉间歇性持续收缩,可造成反复的不自主运动和异常的扭转姿势,且异常姿势不自主的缓慢变换,可在某一姿势固定一段时间,接着变为另一种异常的姿势,扭转反复出现,形似蚯蚓蠕动,其中扭曲是肌张力障碍与其他运动障碍性疾病的主要区别。常累及颈部、四肢、躯干甚至全身,如眼睑痉挛、颊面部肌张力障碍、痉挛性斜颈及书写痉挛等,在焦虑状态、情绪激动时均可加重,而在安静、放松时可以减轻,深度睡眠时可以消失,但严重的患者甚至在安静时也会出现异常的肌肉活动。在早期,当患者行走时活动性肌张力障碍导致特殊的腿部抽动表现为姿势异常,而背向行走时、跑步或跳舞时可以正常,局灶性肌张力障碍也可造成手指弯曲、腕屈曲内翻影响书写。到晚期,肌张力障碍持续存在,并可扩展到躯干肌肉,以至身体局部出现扭曲的姿势异常。

2 发病原因

继发性肌张力障碍的病因^[3]大致可分为4类:①肌张力障碍叠加综合征,是一组遗传性肌病,包括如多巴胺反应型

肌张力障碍、肌阵挛性肌张力障碍和快速起病的肌张力障碍-帕金森综合征。这类疾病多伴其他神经系统异常而无脑部退行性变,许多患者因伴随症状起病,临床易误诊^[4]。②遗传退行性疾病导致的肌张力障碍,常有脑部基底核区神经元代谢异常,伴退行性改变,影像学检查可见基底核区阳性发现,如 Wilson 病,亨廷顿病及性染色体连锁性肌张力障碍帕金森综合征等。③获得性病因引起的肌张力障碍,可因脑外伤、脑血管意外、感染、肿瘤及接触药物或毒物导致继发性肌张力障碍的发生,特别是如氯丙嗪、氟哌啶醇、甲氧氯普胺等抗多巴胺或多巴胺受体阻断剂等应用引起肌张力障碍,服药早期出现者为急性肌张力障碍,减量或停药后可消失。长期服药后出现者称为迟发性肌张力障碍或迟发性运动异常,停药后可消失,但部分为不可逆。④病因不明,如与帕金森病或帕金森性叠加相关的肌张力障碍^[5]。

3 流行病学特点

肌张力障碍发病率各国报道略有差异,根据欧洲流行病学调查资料显示其发病率为 15.14/10 万,英国 43/10 万^[6],美国 32.9/10 万,日本 10.1/10 万^[7]。原发性肌张力障碍约占肌张力障碍的 70%,继发性占 30%。继发性肌障碍与原发性肌张力障碍主要病因有明显不同,迟发性肌张力障碍占 40%,遗传因素只占 5%,围生期缺氧为 15%,精神因素约占 13%,外伤占 10%,脑炎 4%,脑血管病 1%。德国汉诺威医学院一项调查显示原发性肌张力障碍占总病发患者数的 80%—90%,且其中 20%—30%有相关遗传背景,继发性肌张力只占总发患者数的 10%—20%^[8]。北京协和医院运动医学对门诊肌张力障碍调查发现肌张力障碍患者中继发性肌张力障碍为 27.6%,常见病因依次为围产期损伤、迟发性运动障碍、变性病、脑外伤等,少见原因为精神源性肌张力障碍、神经棘红细胞增多症等^[9]。各国调查的患病率存在的差异,可能与各研究的诊断标准不统一,研究选择的人群及人种不同等相关。头颈部肌张力障碍是肌张力障碍中常见的类型,占 78%^[8],而临床上继发性肌张力障碍以肢体肌张力障碍最为常见,女性发病比例高于男性(1.9:1),平均发病年龄为(49±17.9)岁,在发病的前 5 年内,局灶的肌张力障碍常常波及邻近的部

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.02.024

1 郑州大学第五附属医院康复中心,450052

作者简介:郭钢花,女,主任医师;收稿日期:2013-02-27

位,其中高龄、女性、颅脑创伤病史可增加其扩散速度^[10]。

4 解剖学及病理学研究

在临床中可见到不同的中枢神经结构损伤引起的继发性肌张力障碍。早期传统研究结果显示,肌张力障碍脑损伤影像学检查病变多为基底核部特别是苍白球区域。Marsden等^[11]对28例偏身性肌张力障碍或肢体肌张力障碍患者行脑CT检查,发现基底核中尾状核、壳核和丘脑腹后外侧核是最常见的损伤部位。Bhatia等^[12]对240例基底核损伤的患者跟踪研究发现其中有36%的人发生继发性肌张力障碍。同时大量的临床观察也发现基底核损伤引起的肌张力障碍多伴有其他不自主运动,例如在原发性帕金森病和一些帕金森叠加综合征患者除表现出帕金森症状外多伴随肌张力障碍^[13]。另外有研究对啮齿和灵长类动物选择性损毁基底核黑质多巴胺系统,都得到肌张力障碍动物模型^[14]。

尽管肌张力障碍发病和基底核病变关系密切,但是这种联系并不是绝对的,例如临床许多肌张力障碍患者中并无基底核损伤的直接证据^[15],或基底核损伤的患者中无肌张力障碍的临床表现^[16],这些现象均提示基底核损伤并不是肌张力障碍发病的决定性因素,大脑中其他神经核团在其发病中同样有决定性作用。一项研究发现对因后颅窝占位性病变如良恶性肿瘤、神经鞘膜瘤、蛛网膜囊肿等引起的肌张力障碍患者,进行外科手术移除占位后症状明显缓解或消失^[17]。LeDoux等^[18]对25例继发性斜颈患者头颅影像学统计发现其中11例病变位于脑干或小脑,6例位于脊髓,只有5例损伤部位在基底核部,这与另一类似的研究得到一致的结果,该研究发现脑损伤引起的继发性肌张力障碍患者,75%的损伤部位涉及大脑皮质,只有25%的患者损伤涉及基底核部^[19]。Vidailhet等^[20]应用18氟-脱氧葡萄糖(18F-FDP)PET对7例因脑干损伤引起的肌张力障碍患者行脑组织代谢检测,结果显示基底核中黑质纹状体通路对葡萄糖的摄取功能受损,提示可能因脑干对基底核信号输入功能障碍,导致黑质纹状体通路对运动调节功能紊乱。其他几个研究显示肌张力障碍与孤立性小脑或其通路相关,LeDoux等^[17,22-24]发现近50%的继发性斜颈发生与小脑的损伤相关^[18,21],类似研究也发现小脑、丘脑、顶叶皮质及某些脊髓损伤患者中,偏身性肌张力障碍、痉挛性斜颈及阵发性肌张力障碍发病率均较高。概而言之,中枢神经不同部位损伤可引起各样的继发性肌张力障碍,偏身性肌张力障碍通常和基底核损伤相关,手肌张力障碍往往多由丘脑病变引起,而小脑/脑干损伤常导致轴向型肌张力障碍发生。

5 神经生理学机制

肌张力障碍神经生理异常三大主要表现为:神经交互抑

制受损、可塑性增加及体感输入异常。典型肌张力障碍发作是由主动肌和拮抗肌之间交互抑制被破坏造成的。研究书写型痉挛和原发性肌张力障碍时,发现突触的早期和晚期交互抑制均被降低,提示肌张力障碍与调节相互抑制的1个或2个时相下行脊髓神经元出现变化相关^[25]。用经颅磁刺激治疗肌张力障碍患者,发现其调节肌电静息期(EMG Silent Period, SP)的神经环路受到了破坏,SP前半部分反应了脊髓的抑制机能,后半部分反应大脑皮质的抑制机能,SP缩短可以说明大脑皮质或脊髓对运动功能的抑制机能减退。SP的缩短是由于皮质抑制中间神经元兴奋性降低,导致皮质功能失调,或从皮质下或其他皮质结构的抑制中间神经元易化降低引起,这在帕金森病患者中也有类似表现^[26]。

尽管肌张力障碍主要症状是运动异常,但在相关神经生理、神经影像学和实验中证实体感知觉存在缺陷。中枢神经系统体感异常模式的输入,会导致感觉运动整合不完全,但体感异常能否触发肌张力障碍,仍需要进一步研究,因为基底核和相关运动区域不仅与躯体感觉区域相关,也与视觉和听觉区域有联系,同时可能有其他的感觉器官也参与它的发病过程^[27]。同样针对患者大脑内感觉信息的运行过程研究,提示可能存在感觉运动整合过程受损^[28-29]。

6 治疗原则

肌张力障碍的治疗尚缺乏有效的根治手段,从国内外文献报道来看,除个别类型外,原发性肌张力障碍和继发性肌张力障碍治疗方法大体一致,临床治疗重点在于控制症状,以减少痉挛次数和缓解疼痛症状,减轻异常运动、阻止肌肉关节的挛缩和改善神经功能缺损等。对口服药物治疗无效的局部性痉挛患者可选择肉毒杆菌毒素注射或外科手术治疗,如周围神经根切断术。

目前几乎所有具有中枢神经作用的药物(如多巴胺能、抗胆碱能、巴氯芬、苯二氮卓类、多巴胺拮抗剂、多巴胺耗竭剂等)都被用作治疗肌张力障碍,然而治疗效果不尽如意或伴有严重不良反应。其中抗胆碱类药物能阻断乙酰胆碱对中枢神经系统毒蕈碱样作用,临床应用治疗效果较好,然而剂量依赖性不良反应却限制了其临床应用,临床实验表明抗胆碱药物(安坦)治疗不同类型的肌张力障碍患者效果优于巴氯芬或氯硝西泮^[30-31],安坦的儿童每日最大耐受量为80mg/d,成人每日耐受量为6—10mg/d,最大耐受量为12mg/d,不良反应以迟发性运动障碍、帕金森综合征和镇静作用较为常见。多巴胺耗竭剂丁苯那嗪作为次选药物,可抑制突触前神经轴突末梢对单胺的再摄取,继发造成多巴胺合成不足。主要对全身性肌张力障碍和颜面部肌张力障碍者疗效较好,但临床改善率仍不到50%。临床对全身性或儿童期发病的局灶型肌张力障碍患者可试验性应用左旋多巴治疗3

个月,用于排除多巴胺反应性肌张力障碍(dopa-responsive dystonia, DRD),该类患者小剂量左旋多巴即可取得明显疗效,而多巴胺对其他类型肌张力障碍无明显疗效^[30]。 γ -氨基丁酸受体激动剂巴氯芬是儿童肌张力障碍的首选药物,并对部分下颌肌张力障碍有疗效,口服剂量30—120mg/d,但由于镇静及戒断作用限制了其口服使用,而巴氯芬鞘内注射(intrathecal baclofen, ITB)对于不同类型的肌张力障碍伴痉挛和疼痛的患者效果较好^[32]。

自1980年Scott^[33]首次报道肉毒杆菌毒素(botulinum toxin, BTX)局部注射治疗斜视后,BTX-A已在临床广泛应用,特别是继发性局灶性肌张力障碍患者效果显著,BTX-A可选择性抑制肌肉神经接头的胆碱能神经末梢胆碱囊泡的释放,从而使靶肌肉去神经化和麻痹。1987年起美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准BTX-A治疗眼肌痉挛、斜颈临床应用。目前肉毒毒素仍是治疗眼睑痉挛、斜颈、喉肌痉挛及其他局灶性上肢痉挛的一线药物^[34]。

选择性周围神经或肌肉切断术主要用于治疗继发性局灶肌张力障碍^[35],可定向切除眼睑痉挛和斜颈的病变肌肉或外周支配神经,缓解肌肉痉挛,但易引起颈部肌肉无力和吞咽困难,目前临床应用已逐步被局部注射肉毒毒素所替代。外科手术应用脑深部电刺激法(deep brain stimulation, DBS)治疗原发性肌张力障碍,特别是DYT1已被广泛的接受,然而DBS是否对所有继发性肌张力障碍有效呢?目前这一问题依然存在争论。从一些DBS治疗继发性肌张力障碍的个案或小规模实验中我们并没能观察到像治疗原发性肌张力障碍样戏剧性的疗效^[36]。另外一些文献报道称在治疗一些遗传性退行性疾病如泛酸激酶缺乏症(pantothenate kinase-associated neurodegeneration, PKAN)和Lubag综合征(X连锁性遗传病)时,DBS能取得不错的治疗效果^[37]。

近年来不少研究显示,物理治疗和康复在肌张力障碍患者的治疗中有着重要的作用。物理疗法和传统康复具有非侵袭、无创性特点,可作为药物和外科手术的重要辅助治疗方法,正被越来越多的临床医生所采用。生物反馈疗法通过反馈仪将异常模式放大反馈给受试者,然后通过自身主观努力学会下意识控制调整自身生理、心理,改变异常模式,从而达到减轻症状、帮助肌张力障碍患者控制异常姿势产生^[38]。Bobath法属于神经发育学疗法(neuro-developmental treatments, NST)通过控制关键点、刺激本体感受器和体表感受器,促进正常运动模式的协调和自主运动的整合,可抑制异常姿势形成^[39]。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是近年来一种新型的物理治疗方式,原理是通过时变磁场感应产生继发电流,从而刺激相应的大脑神经单元,即可引起暂时性大脑功能的兴奋或抑制,也可引起长时

程皮质可塑性调节。一系列研究显示,书写痉挛和部分局灶性肌张力障碍患者经过物理治疗、感觉和运动再训练后运动症状得以改善。Murase等^[40]对书写痉挛患者,使用0.2Hz的低强度重复性经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗20min就可以出现皮质兴奋性的降低,皮质静息期的延长,写字时笔尖压力降低,书写困难症状改善可持续数小时。前臂屈肌的经皮电刺激对书写痉挛很可能有效。传统康复方法中推拿按摩可缓解肌肉紧张,降低肌肉兴奋性,也可抑制异常姿势产生,同时提高肌力,但手法治疗中注意要按照轻、柔、缓的原则,尽量避免对肢体过强的刺激^[41]。

对肌张力障碍的发病机制研究可以帮助我们更加深入地了解发病原因,从而研制新的治疗药物、探索新的治疗方法,为患者提供更多、更有效的治疗方案。我们相信继发性肌张力障碍的治疗方法会随着对其发病机制探索的深入而不断增多,为更多的患者创造福利。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组. 肌张力障碍诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2008,41(8):570—573.
- [2] Oppenheim H. Ueber eine eigenartige Krampfkrankheit des kindlichen und jugendlichen Alters (dysbasia lordotica progressiva, dystonia musculorum deformans) [J]. Neurol Centrabl, 1911,30:1090—1107.
- [3] Lubarr N, Bressman S. Treatment of generalized dystonia [J]. Curr Treat Options Neurol, 2011,13(3):274—289.
- [4] 万新华, 汤晓芙, 李立波. 多巴安反应型肌张力障碍的临床特点[J]. 神经病学杂志, 2005,18(1):51—53.
- [5] 唐毅, 贾建平. 肌张力障碍的治疗进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2007,24(5):629—632.
- [6] Butler AG, Duffey PO, Hawthorne MR, et al. An epidemiologic survey of dystonia within the entire population of northeast England over the past nine years [J]. Adv Neurol, 2004,94:95—99.
- [7] Matsumoto S, Nishimura M, Shibasaki H, et al. Epidemiology of primary dystonias in Japan: comparison with Western countries [J]. Mov Disord, 2003, 18 (10): 1196—1198.
- [8] Dressler D. Nonprimary dystonias [J]. Handb Clin Neurol, 2011(100):513—538.
- [9] 万新华. 肌张力障碍的临床特点及诊疗特点[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2010,17(3):167—169.
- [10] Hallett M. Blepharospasm: recent advances [J]. Neurology, 2002, 59(9):1306—1312.
- [11] Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, et al. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia [J]. Brain, 1985,108(2):463—483.
- [12] Bhatia KP, Marsden CD. The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man [J]. Brain, 1994,117(4):859—876.
- [13] Schneider SA, Bhatia KP, Hardy J. Complicated recessive dystonia parkinsonism syndromes [J]. Mov Disord, 2009,24(5):490—499.
- [14] Cuny E, Ghorayeb I, Guehl D, et al. Sensory motor mismatch within the supplementary motor area in the dystonic monkey [J]. Neurobiol Dis, 2008,30(2):151—161.
- [15] Ferrier A, Boyer JG, Kothary R. Cellular and Molecular Biolo-

- gy of Neuronal Dystonia[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2013(3): 85—102.
- [16] Bhatia KP, Marsden CD. The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man[J]. *Brain*, 1994,117(4):859—876.
- [17] Kumandas S, Per H, Gumus H, et al. Torticollis secondary to posterior fossa and cervical spinal cord tumors: report of five cases and literature review[J]. *Neurosurg Rev*, 2006,29(4): 333—338.
- [18] LeDoux MS, Brady KA. Secondary cervical dystonia associated with structural lesions of the central nervous system[J]. *Mov Disord*, 2002,18(1):60—69.
- [19] Strader S, Rodnitzky RL, Gonzalez-Alegre P. Secondary dystonia in a Botulinum Toxin Clinic: Clinical characteristics, neuroanatomical substrate and comparison with idiopathic dystonia[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011,17(10):749—752.
- [20] Vidailhet M, Dupel C, Lehericy S, et al. Dopaminergic dysfunction in midbrain dystonia: anatomoclinical study using 3-dimensional magnetic resonance imaging and fluorodopa F 18 positron emission tomography[J]. *Arch Neurol*, 1999,56(8):982—989.
- [21] Gimeno H, Tustin K, Selway R, et al. Beyond the Burke-Fahn-Marsden Dystonia Rating Scale: deep brain stimulation in childhood secondary dystonia[J]. *Eur J Paediatr Neurol*, 2012,16(5):501—508.
- [22] Neychev VK, Gross RE, Lehericy S, et al. The functional neuroanatomy of dystonia[J]. *Neurobiol Dis*, 2011,42(2):185—201.
- [23] Tanabe LM, Kim CE, Alagem N, et al. Primary dystonia: molecules and mechanisms[J]. *Nat Rev Neurol*, 2009,5(11): 598—609.
- [24] Tierney TS, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation emerging indications[J]. *Prog Brain Res*, 2011,194:83—94.
- [25] Murase N, Rothwell JC, Kaji R, et al. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writers' cramp[J]. *Brain*, 2005,128 (1): 104—115.
- [26] Quartarone A, Sant'Angelo A, Battaglia F, et al. Enhanced long-term potentiation-like plasticity of the trigeminal blink reflex circuit in blepharospasm[J]. *J Neurosci*, 2006, 26 (2): 716—721.
- [27] Tinazzi M, Rosso T, Fiaschi A. Role of the somatosensory system in primary dystonia[J]. *Mov Disord*, 2003,18 (6):605—622.
- [28] Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders[J]. *Mov Disord*, 2003,18: 231—240.
- [29] Farshadmanesh F, Klier EM, Chang P, et al. Three-dimensional eye-head coordination after injection of muscimol into the interstitial nucleus of Cajal (INC)[J]. *Neurophysiol*, 2007,97(3): 2322—2338.
- [30] Kartha N. Therapeutic challenges in dystonia[J]. *Neurol Clin*, 2010,28(4):927—940.
- [31] Colosimo C, Suppa A, Fabbrini G, et al. Craniocervical dystonia: clinical and pathophysiological features[J]. *Eur J Neurol*, 2010,17(suppl 1):15—21.
- [32] Goldman JG, Comella CL. Treatment of dystonia[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2003,26(2):102—108.
- [33] Scoot AB. Botulinum toxin injection into extraocular muscles as an alternative to strabismus surgery[J]. *Ophthalmology*, 1980, 87(10):1044—1049.
- [34] Simpson DM, Blitzer A, Brashear A, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the american academy of neurology[J]. *Neurology*, 2008,70:1699—1706.
- [35] Taira T, Kobayashi T, Takahashi K, et al. A new denervation procedure for idiopathic cervical dystonia[J]. *Neurosurg*, 2002, 12(97): 201—206.
- [36] Vidailhet M, Yelnik J, Lagrange C, et al. Bilateral pallidal deep brain stimulation for the treatment of patients with dystonia-choreoathetosis cerebral palsy: a prospective pilot study [J]. *Lancet Neurol*, 2009,8(8):709—717.
- [37] Wadia PM, Lim SY, Lozano AM, et al. Bilateral pallidal stimulation for x-linked dystonia parkinsonism[J]. *Arch Neurol*, 2010,67(8):1012—1015.
- [38] O'Neill MA, Gwinn KA, Adler CH. Biofeedback for writer's cramp[J]. *AM J Occup Ther*, 1997,51(7):605—607.
- [39] 王翔, 郑雅丹, 王盛, 等. Bobath技术对缓解偏瘫上肢屈肌痉挛即刻效应的作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2011,26(8):742—745.
- [40] Murase N, Rothwell JC, Kaji R, et al. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp [J]. *Brain*, 2005,128: 104—115.
- [41] 陈才, 洪芳芳. 脑瘫患儿运动功能的康复治疗进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2008, 23(10):957—959.

· 综述 ·

运动疗法在2型糖尿病并发症中的应用进展*

章 稳¹ 郭 琪^{1,2}

随着肥胖的不断普遍化,2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)也进入了一个空前流行的阶段,而由其引发的并发症也随之普及开来。有研究表明,近50%的成年糖尿

病患者和近60%的老年糖尿病患者至少并发一种慢性疾病^[1],而这类患者的健康状况往往不容乐观,其中的一些慢性疾病,如周围神经病变、骨质疏松、视网膜病变等,会直接影响

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.02.025

*基金项目:天津市高等学校科技发展基金项目(20120130)

1 天津医科大学康复与运动医学系,天津,300070; 2 通讯作者

作者简介:章稳,女,在读硕士;收稿日期:2013-02-18