

·基础研究·

不同时点A型肉毒毒素干预对脊髓损伤大鼠腓肠肌病理特征影响的研究*

姜 丽¹ 卫小梅¹ 戴 萌¹ 张耀文¹ 王巧缘¹ 于 帆¹ 窦祖林^{1,2}

摘要

目的:探讨在不同时间点进行A型肉毒毒素(BoNT-A)注射干预对脊髓损伤(SCI)大鼠肌张力(MAS)、运动功能状态(BBB)及腓肠肌(GM)病理特征的影响,进而寻找BoNT-A干预痉挛最佳时间的理论依据。

方法:48只SD雄性大鼠被随机分配至Nor-Contrl组、12周-Contrl组、NS干预组和BT干预组。NS/BT干预组按干预时间又分设3个亚组(2周-NS亚组、2周-BT亚组、4周-NS亚组、4周-BT亚组、8周-NS亚组、8周-BT亚组)。Nor-Contrl组和12周-Contrl组大鼠不予注射药物;BT/NS干预组,按上述时间点分别给予BoNT-A/生理盐水注射大鼠右GM。肌张力评估采用MAS评估,运动功能采用BBB评分。GM标本进行肌重测量及蛋白电泳分析(MyHC)。

结果:与12周-Contrl组相比,BT干预组大鼠GM肌重明显下降($P \leq 0.05$)。与12周-Contrl组相比,干预组大鼠MAS及BBB结果差异无显著性意义($P > 0.05$)。BT干预组中不同亚组大鼠GM的MyHC分型占比较Nor-Contrl组及12周-Contrl组间的差异均有显著性意义($P \leq 0.05$);且随着干预时间点不同,BT干预组大鼠GM的MyHC分型占比亦不同。

结论:BoNT-A注射干预导致受注射的GM肌重及肌重/体质量比显著下降,萎缩明显;对受试大鼠MAS及BBB无明显影响;早期注射较后期注射更易引起GM发生MyHC构型改变。

关键词 痉挛;肉毒毒素;腓肠肌;脊髓损伤

中图分类号:R651.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2017)-07-0738-06

A study on effects botulinum toxin type A injection on pathological of gastrocnemius in rats with spinal cord injury/JIANG Li, WEI Xiaomei, DAI Meng, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2017, 32(7): 738—743

Abstract

Objective: To explore pathological characteristic of gastrocnemius (GM), BBB motor assessment and MAS of ankle dorsiflexors in spinal cord injury (SCI) model rats which were injected with BoNT-A in different time points. To make sure the proper time for BoNT-A injection.

Method: Forty-eight SD male rats (weight 260—280g) were allocated to normal control group, 12w-control group, NS-injection group and BT-injection group in this study. NS/BT-therapy groups were divided into three subgroups separately (2w-NS, 2w-BT, 4w-NS, 4w-BT, 8w-NS, 8w-BT). No injection was applied in normal control group or 12w-control group. Saline / BoNT-A was injected in right GM in NS/BT-therapy group at different time points. MAS was used to assess the ankle dorsiflexors spasticity, BBB was used to assess the movement ability of lower limb. GM at right side of rats would be used for pathological examinations, such as muscle weight and myosin heavy chain electrophoretic analysis.

Result: To compared with 12w-contrl group, GM muscle weight decreased significantly in rats of BT injection group ($P \leq 0.05$). Comparison with 12w-control group, the two injection groups presented no significant differ-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.07.002

*基金项目:国家自然科学基金青年资助项目(81201508)

1 中山大学附属第三医院,广州,510630; 2 通讯作者

作者简介:姜丽,女,副主任医师; 收稿日期:2016-10-22

ence of MAS and BBB values($P>0.05$). The differences in MyHC type ratio of GM between BT injection group and Nor-Contrl group and 12w-control group were statistically significant ($P\leq 0.05$). Moreover, in each BT injection subgroup, the MyHC type ratio of GM were different with the different time points of injection.

Conclusion: BoNT-A injection could result in some changes in GM, such as decreased muscle weight, decreased GM/total weight. No obvious changes were happened in the ankle dorsiflexors spasticity level and the movement ability of lower limb in rats of BT/NS-injection groups. Earlier BoNT-A intervention would induce significant changes on MyHC types characterize than later intervention in GM.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510630

Key word spasticity; BoNT-A; gastrocnemius; spinal cord injury

A型肉毒毒素(botulinum neurotoxin A, BoNT-A)是化学性神经肌肉接头阻断剂,抑制神经末梢处乙酰胆碱(acetylcholine, ACH)释放,从而产生肌松弛作用^[1],被广泛应用于脑损伤后局灶性痉挛的治疗。然而,近期有国外研究发现BoNT-A治疗后患者痉挛程度无明显改善,研究者们考虑可能的原因之一为长期痉挛致痉挛靶肌发生结构改变,如肌纤维萎缩,肌间纤维结缔组织增生等变化导致药物吸收及弥散受限^[2-3]。有研究提示早期进行BoNT-A干预痉挛,可致患者肢体痉挛及功能明显改善^[4]。然而,目前尚无研究证实痉挛干预的最佳时间。

完全性脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)大鼠是国内外实验室常用的动物痉挛模型。我们前期研究已证实,完全SCI大鼠在造模后下肢出现不同程度肌痉挛。本研究拟在造模后不同时间对SCI大鼠的痉挛腓肠肌(gastrocnemius, GM)进行BoNT-A注射干预,动态观察大鼠的活动、痉挛程度改变及GM的病理变化,为BoNT-A干预痉挛的最佳时间寻找病理依据。

1 材料与方法

1.1 材料

体重260—280g的SD雄性大鼠。

1.2 实验设计

本研究设置正常对照组(Nor-Contrl),模型对照组(12周-Contrl),生理盐水干预组(NS干预组)和BoNT-A干预组(BT干预组)共4组。除Nor-Contrl外,其余3组大鼠均制备为完全性SCI大鼠模型,其中12周-Contrl为SCI损伤后12周的大鼠。按造模后注射药物时间不同,将各干预组又分设3个亚组:2周注射亚组(2周-NS, 2周-BT)、4周注射亚组(4

周-NS, 4周-BT)、8周注射亚组(8周-NS, 8周-BT)。Nor-Contrl组和12周-Contrl组大鼠不予注射药物;BT/NS干预组,按造模后2周、4周、8周的时间点分别给予BoNT-A/生理盐水注射大鼠右GM。

从中山大学动物实验中心购入SD雄性大鼠48只。随机分配至Nor-Contrl组、12周-Contrl组、NS干预组和BT干预组的各亚组,每组/亚组均6只大鼠。本研究经中山大学动物伦理审查中心审批(批准号:IACUC-20140201)。

1.3 方法

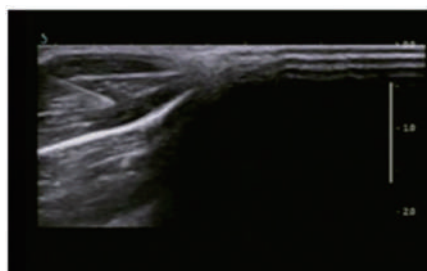
1.3.1 模型制备:本实验模型制备过程如下:①麻醉:使用10%水合氯醛溶液为大鼠进行腹腔注射麻醉。②术前准备:将麻醉完全的大鼠俯卧于操作台,备皮、固定,定位手术部位,按无菌手术标准进行手术。③暴露及完全离断脊髓:在脊髓T10水平处进行脊髓完全离断。④明胶海绵填塞,骨窗保护及缝合关闭。详见本课题组前期研究文献^[5-6]。

1.3.2 模型护理:本实验模型大鼠术后护理包括:①术后使用抗生素预防感染。②术后补液、保温。③饮食、膀胱及肠道护理。④运动护理:大鼠双下肢各关节被动活动,避免下肢肌肉萎缩及关节挛缩。具体见课题组前期已发表文章^[5-6]。

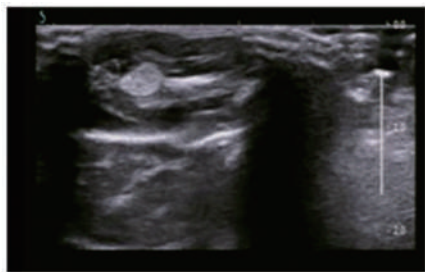
1.3.3 注射方法:①注射药物及配制:0.9%NS和BoNT-A(衡力,兰州生物制品研究所),参考文献记录配制成浓度100U/2ml的溶液,按文献记录的注射剂量(0.6U/100g)提前抽取好药液备用。②注射人员:统一由一位BoNT-A注射经验丰富的康复科医师执行注射。③引导注射设备:超声诊断仪(SuperSonic Imagine, Aixen Provence, France), L4-15线阵探头,频率4—15MHz。④注射过程:大鼠镇静成

功后,超声探头置于右小腿GM肌腹上,显示屏显示清晰的GM超声图像,使用微量注射器将BoNT-A注射至BT干预组大鼠右GM,注射过程中可见药液在注射肌肉组织内呈云雾状弥散(图1)。将与BT干预组大鼠所用相同容积的生理盐水注射至NS干预组大鼠右GM。⑤各干预组的注射时间点分别为造模后2周、4周及8周。⑥注射后观察:注射后将大鼠单独置于饲养笼内,观察大鼠直至清醒,待大鼠在饲养笼里恢复至日常活动状态后,再将其与其他大鼠共置一笼。

图1 超声引导下进行大鼠右GM药物注射



A 超声引导下注射



B 注射后GM内药液超声影像

注:GM:腓肠肌;A高回声线条为注射针影像;B稍高回声信号类圆形影像为药液

1.3.4 SCI模型大鼠肌张力及行为学评估:①肌张力评估:采用改良Ashworth量表(modify Ashworth scale, MAS)评分。被动活动SCI大鼠后肢,根据肢体被动活动时关节屈伸的自由程度分为0—4级^[7]。②行为学评估:采用BBB(Basso, Beattie, and Bresnahan Locomotor Rating Scale, BBB scale)运动功能评分^[8]。对每只大鼠的后肢关节、髌、膝、踝部及躯干运动、足部持重、步态、肢体协调、趾爪触地及抬起程度、躯干摇摆程度等进行定量评分。评估场地为一透明有机玻璃盒中(30cm×80cm×130cm)。由两位接受BBB评分培训的评估人员(本科室研究生)采用双盲法同时间从不同方向

对每只大鼠进行长约4min的评定。

1.3.5 肌肉组织病理检查及蛋白分析技术:①获取肌肉组织标本:处死大鼠,分别于近端(GM内外侧头与股骨内外侧髁/胫骨附着点)和远端(跟腱末端)离断肌腱,获取完整的GM组织。②一般项目测量:将GM标本分别置于电子称称重,分别留取适量GM标本(60—100mg/标本)迅速投入液氮后10min转至-80℃冰箱备用。③肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MyHC)电泳:肌肉组织经处理后进行MyHC电泳分析,分离胶行考马斯亮蓝染色,脱色液洗脱三次后扫描,扫描结果用quantity one 软件定量分析,根据分子量不同,按电泳色带MyHC结果可定量分析MyHC-I型,MyHC-II a, MyHC II x及MyHC II b共4个亚型的含量。

1.4 统计学分析

采用SPSS16.0统计分析软件。MAS数据为非正态分布,故该值的组间比较采用非参检验-Kruskal-Wallis检验进行统计分析。余数据符合正态分布,对同一时间点组间数据比较采用单因素方差分析,不同时间点组内数据测量值比较采用重复测量的方差分析统计。 $P \leq 0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 大鼠入组状况

因完全性SCI大鼠病死率较高,护理困难。本实验实际纳入数据分析的大鼠共31只。Nor-Contrl组及12周-Contrl组各6只;2周-NS亚组大鼠3只,2周-BT亚组大鼠4只,4周-NS亚组及4周-BT亚组大鼠各3只,8周-NS亚组及8周-BT亚组大鼠各3只。

2.2 一般项目评估

2.2.1 GM的变化:与Nor-Contrl相比,12周-Contrl组大鼠和干预组大鼠GM的肌重均明显下降($P \leq 0.05$);与12周-Contrl组大鼠相比,BT干预组大鼠的GM肌重明显下降($P \leq 0.05$),NS干预组大鼠GM的肌重变化则不明显。与GM肌重变化结果相似,BT干预组大鼠GM的肌重/体质量比均明显低于正常对照组($P \leq 0.05$)和12周-Contrl组($P \leq 0.05$);NS干预组大鼠GM的肌重/体质量比仅较正常对照明显下降($P \leq 0.05$),与12周-Contrl组大鼠的肌重/体质量比的差异无显著性意义($P > 0.05$),见表1。

表1 干预组与对照组SCI大鼠一般项目比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	GM肌重(g)	体质量(g)	GM肌重/体质量	BBB(分)	MAS(分)
Nor-Contrl	6	1.62±0.07	285.5±7.4	0.57±0.01	21.00±0.00	0.00±0.00
12周-Contrl	6	1.24±0.11 ^①	290.3±16.2	0.43±0.04 ^①	6.83±0.75 ^①	0.50±0.55
NS干预组						
2周-NS	3	1.22±0.18	285.0±8.7	0.44±0.07 ^①	6.00±1.00 ^①	0.67±0.58
4周-NS	3	1.25±0.12 ^①	280.7±14.6	0.45±0.05 ^①	6.67±0.58 ^①	0.53±0.58
8周-NS	3	1.23±0.09 ^①	289.0±23.9	0.43±0.01 ^①	6.67±0.58 ^①	0.67±0.58
BT干预组						
2周-BT	4	0.84±0.12 ^{①②}	307.6±25.2	0.27±0.04 ^{①②}	6.00±0.82 ^①	0.35±0.50 ^①
4周-BT	3	0.82±0.15 ^{①②}	321.0±25.5 ^{①②}	0.26±0.07 ^{①②}	6.00±1.00 ^①	0.37±0.58
8周-BT	3	0.61±0.13 ^{①②}	319.7±28.3 ^{①②}	0.20±0.06 ^{①②}	7.00±1.00 ^①	0.43±0.58
<i>F</i>		25.91	2.26	32.35	18.52	8.18 ^③
<i>P</i>		0.001	0.06	0.00	0.01	0.32

注:GM:腓肠肌;①与Nor-Contrl组比 $P \leq 0.05$,②与12周-Contrl组比较 $P \leq 0.05$ 。③MAS数据组间比较采用非参检验-Kruskal-Wallis Test统计, χ^2 值:8.18

2.2.2 各组间大鼠肌张力及运动功能变化:根据表1结果,取材时大鼠踝关节肌张力MAS评估结果显示:与Nor-Contrl大鼠相比,干预组大鼠肌张力均有不同程度升高,差异均有显著性($P \leq 0.05$)。与12周-Contrl组相比,各干预组大鼠肌张力MAS结果差异无显著性意义($P > 0.05$)。各组间BBB运动功能评分差异有显著性意义($F=18.52, P=0.01$)。进一步分析发现,与Nor-Contrl组相比,各干预组大鼠BBB运动功能评分均明显下降($P \leq 0.05$),与12周-Contrl组相比,各干预组大鼠运动功能BBB评分无明显下降($P > 0.05$)。

2.3 受试大鼠GM组织MyHC分型变化

2.3.1 干预组与对照组大鼠比较:从表2数据中可看出,各组GM的MyHC各亚型占比差异均有显著性意义($P=0.000-0.002$)。Nor-Contrl组GM中MyHC-I型占比最高(9.92%±1.26%),12周-Contrl组及各干预组大鼠GM的MyHC I占比均较Nor-Contrl大鼠明显下降($P \leq 0.05$)。与12周-Contrl相比,8

周-BT亚组的MyHC-I占比明显增加($P \leq 0.05$),其他亚组(2周-BT,4周-BT)大鼠MyHC-I的占比差异无显著性意义($P > 0.05$)。与Nor-Contrl及12周-Contrl组比较,4周-BT亚组GM的MyHC-II a占比最高($P \leq 0.05$),NS各亚组及BT其他亚组(2周-,12周-)的MyHC II a占比结果相近,差异无显著性意义($P > 0.05$)。与Nor-Contrl及12周-Contrl组相比,BT干预组的不同时间亚组的MyHC-II x占比均明显升高($P \leq 0.05$);NS干预组中不同干预时间亚组MyHC-II x的占比均较Nor-Contrl组升高($P \leq 0.05$),而NS干预组与12周-Contrl组间MyHC-II x的占比差异无显著性意义($P > 0.05$);12周-Contrl组大鼠GM的MyHC-II x占比也较Nor-Contrl明显升高($P \leq 0.05$)。MyHC-II b分型占比以4周-BT亚组的水平最低(29.88%±9.93%),其次为2周-BT(32.24%±9.90%)及8周-BT亚组(38.65%±12.73%),与Nor-Contrl组相比,两组间差异有显著性意义($P \leq 0.05$);与12周-

表2 受试大鼠GM电泳结果比较

($\bar{x} \pm s$)

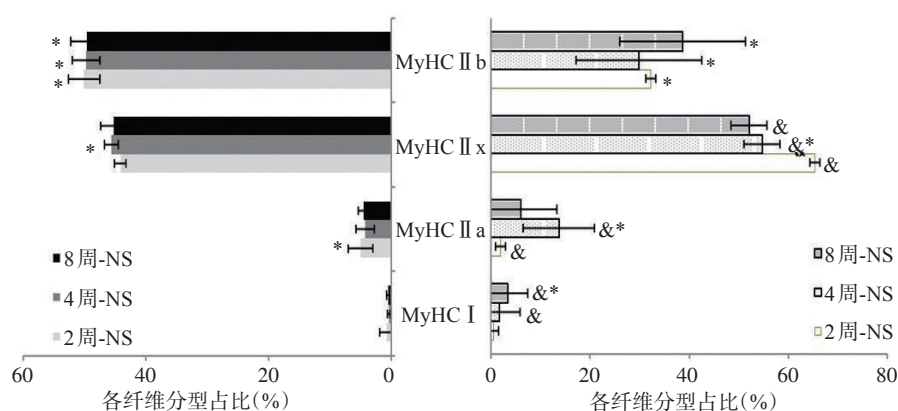
组别	例数	MyHC I (%)	MyHC II a (%)	MyHC II x (%)	MyHC II b (%)
Nor-Contrl组	6	9.91±1.26	5.55±0.18	39.20±1.47	45.34±1.95
12周-Contrl组	6	0.45±0.23 ^①	4.24±1.52	45.58±2.89 ^①	49.69±3.64 ^①
NS干预组					
2周-NS	3	0.81±1.02 ^①	4.96±1.99	44.17±0.94 ^①	50.06±2.56 ^①
4周-NS	3	0.44±0.20 ^①	4.25±1.45	45.60±1.09 ^①	49.71±2.27 ^①
8周-NS	3	0.57±0.21 ^①	4.56±0.87	45.30±2.07 ^①	49.75±2.71 ^①
BT干预组					
2周-BT	4	0.49±0.30 ^①	1.84±1.26	65.43±8.94 ^{①②}	32.24±9.90 ^{①②}
4周-BT	3	1.71±2.39 ^①	13.65±5.35 ^{①②}	54.76±7.88 ^{①②}	29.88±9.93 ^{①②}
8周-BT	3	3.27±4.11 ^{①②}	5.99±7.27	52.10±3.65 ^{①②}	38.65±12.73
<i>F</i>		23.82	4.62	14.27	6.09
<i>P</i>		0.00	.002	0.00	0.00

注:①与Nor-Contrl组相比 $P \leq 0.05$,②与12周-Contrl组比较 $P \leq 0.05$

Contrl组相比,2周-BT和4周-BT亚组大鼠MyHC-II b分型占比明显下降,差异有显著性意义($P \leq 0.05$);NS干预组中不同时间点亚组大鼠GM的MyHC-II b占比较Nor-Contrl组升高($P \leq 0.05$),而其与12周-Contrl间占比差异无显著性意义($P > 0.05$)。

2.3.2 不同注射时间点及不同干预措施对MyHC分型的影响:在表1的基础上,我们进一步进行数据分析,对不同时间点及不同干预方式下各干预亚组间MyHC分型变化的比较。①MyHC-I占比变化,8周-BT亚组较8周-NS及4周-BT亚组显著增高,差异有显著性意义($P \leq 0.05$)。②MyHC-II a占比改变,4周-BT亚组较2周-BT和4周-NS亚组显著增高,差异有显著性意义($P \leq 0.05$)。③MyHC-II x占比变化,2周-BT亚组较4周-BT和8周-BT亚组占比明显增高,4周-BT亚组较4周-NS亚组占比增高,差异均有显著性意义($P \leq 0.05$)。④MyHC-II b变化,2周-BT亚组的MyHC-II b占比较2周-NS亚组显著下降($P \leq 0.05$),4周-BT较4周-NS明显下降,8周-BT较8周-NS明显下降($P \leq 0.05$)。见图2。

图2 不同干预时间及干预方式对GM-MyHC分型影响的比较



注:*同一时间点不同干预方式间比较, $P \leq 0.05$;&相同干预(BT)不同时间点间比较, $P \leq 0.05$

3 讨论

本课题组前期研究已证实,完全性SCI对受试大鼠GM的肌重及肌重/体质量均造成显著影响,本研究结果再次证实,完全性SCI大鼠的GM的肌重及肌重/体质量比均较正常对照大鼠明显下降。在前期研究的基础上,为探讨药物干预对SCI大鼠GM及运动功能的影响,本研究对SCI大鼠右GM进行了药物注射干预,从表1内的结果可以发现,NS

干预组大鼠GM的肌重及肌重/体质量比与12周-Contrl组的大鼠无明显差异,但BT干预组大鼠GM的肌重及肌重/体质量比则较12周-Contrl组的SCI大鼠明显下降,该结果即说明BT干预对SCI大鼠GM的肌重及肌重/体质量比的影响较NS干预更明显。国内有脑损伤致痉挛的大鼠模型研究显示,局部注射BoNT-A会引起大鼠GM萎缩,从15天开始,持续至90天^[9-10]。本研究还发现,晚期干预(8周)较早期干预(2周)对GM肌重的影响更显著,GM萎缩更明显。基础研究证实BoNT-A通过抑制神经接头处乙酰胆碱释放进而导致局部神经肌肉接头功能障碍,肌肉发生弛缓性瘫痪进而达到降低肌张力的治疗目的。考虑本研究中BT干预组大鼠GM肌重下降较其他组别显著的原因也与该机制有关。对于SCI大鼠来说,其GM因SCI造成失神经支配发生萎缩,BoNT-A的注射加重肌肉进一步萎缩。

本研究对比各组大鼠踝跖屈肌张力(MAS)及下肢运动功能(BBB)评分结果显示,NS干预没有显著减轻SCI大鼠的跖屈肌张力,对改善大鼠运动功能

无显著影响,由于NS无治疗作用,该组结果在我们预料之内。相较NS注射组及12周-Contrl组,BoNT-A注射仅部分减轻了SCI大鼠跖屈肌张力水平及改善了下肢功能水平,但统计学差异不显著。我们考虑出现该结果的主要原因为:SCI瘫痪是造成大鼠功能障碍的主要原因,而BoNT-A对SCI大鼠功能改善的作用有限。当然,MAS测量误差和样本量不足也可能是造成统计结果没有

显著性差异的原因之一。有待后续研究再深入分析。

在我们前期研究中,已明确SCI因素对受试模型大鼠GM的MyHC各分型占比均造成显著影响^[6]。根据本研究受试大鼠GM的电泳结果,首先,我们有一次确认SCI因素对模型大鼠GM的MyHC分型有影响:12周-Contrl组、NS干预组及BT干预组大鼠

的MyHC-I、MyHC-IIx及MyHC-IIb的分型占比均发生明显变化。既往动物实验研究结果证实BoNT-A会导致正常大鼠GM的MyHC构成占比发生改变。在Hong等^[11]的研究中,对正常大鼠GM注射BoNT-A(剂量、浓度与本研究相同),结果发现除MyHC-IIb占比下降外,MyHC其他分型较正常对照组大鼠增高;研究者认为,BoNT-A干预不仅使GM的肌纤维分型发生改变,且改变趋势是由快型MyHC占优势发生向慢型MyHC占优势转化,且这种明显变化可持续到12周。本研究目的是探讨BoNT-A对SCI大鼠GM分型占比的影响,并未对正常大鼠进行注射干预。在本研究中,BoNT-A注射干预组大鼠GM的MyHC分型除受到明显影响外,其MyHC IIa的分型占比也收到显著影响。通过比较NS干预组和12周-Contrl组的MyHC分型占比数据,本研究暂未发现NS干预(各时间亚组)对SCI模型大鼠GM的MyHC分型占比有更进一步影响。即完全性SCI对模型大鼠GM的MyHC分型造成影响,BoNT-A注射干预进一步加重MyHC分型占比的改变,而NS注射干预(各时间亚组)未对SCI受试大鼠GM的MyHC分型占比变化有更多影响。本研究中,除BoNT-A药物影响肌肉MyHC分型改变外,模型自身造成的神经损伤和活动受限也是影响MyHC构成的因素之一,这些因素对GM电泳结果改变产生复合影响。

为探讨不同时间点进行BoNT-A注射对痉挛GM的MyHC分型占比是否有不同影响,本研究设定造模后2周、4周和8周为BT组注射干预时间点,拟代表SCI后不同病程阶段,造模后12周则为NS干预组及BT干预组大鼠取材的共同时间点。通过数据分析发现,在不同干预时间点(2周、4周、8周)对GM进行注射干预,均对MyHC分型占比造成明显影响,总体表现为原本以快型MyHC-II各亚型占比优势的GM在BoNT-A直接干预后,快型占比明显下降,转而向快慢中间型的MyHC亚型成分转变。随干预时间点不同,MyHC各分型占比变化影响亦有不同。其中,BoNT-A早期注射(2周、4周)造成GM快型构成MyHC-IIb的比例迅速下降,后期干预(8周)MyHC-IIb的占比变化则不如早期显著。8周时干预对其慢型MyHC-I占比变化影响较小。那么,就本研究结果来说,关于BoNT-A的注射干预

GM的时间节点,我们认为:BoNT-A干预引起SCI模型大鼠注射侧的GM发生MyHC构型改变,在早期干预阶段,GM的可塑性更大,易于发生MyHC分型改变,病程晚期予BoNT-A干预,对MyHC分型占比的影响有限,可能原因包括晚期GM的MyHC占比分型已较固定,也或者因为后期痉挛肌肉结构发生其他改变,如肌纤维萎缩、肌纤维间纤维结缔组织增生,进而影响药物在肌肉内的弥散吸收^[2]。

4 结论

BoNT-A注射干预对完全性SCI损伤大鼠注射侧GM造成影响:肌重及肌重/体质量比显著下降,GM萎缩明显;对大鼠的痉挛程度及运动功能无明显影响;早期注射干预更易引起GM发生MyHC构型改变。

参考文献

- [1] Lim EC, Seet RC. Botulinum toxin: description of injection techniques and examination of controversies surrounding toxin diffusion[J]. Acta Neurol Scand, 2008, 117: 73—84.
- [2] Alhusaini AA, Crosbie J, Shepherd RB. No change in calf muscle passive stiffness after botulinum toxin injection in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2011, 53: 553—558.
- [3] Ashford S, Turner-Stokes L. Goal attainment for spasticity management using botulinum toxin[J]. Physiother Res Int, 2006, 11: 24—34.
- [4] Turner-Stokes L, Ashford S. Serial injection of botulinum toxin for muscle imbalance due to regional spasticity in the upper limb[J]. Disabil Rehabil, 2007, 29: 1806—1812.
- [5] 姜丽, 卫小梅, 窦祖林, 等. 脊髓损伤大鼠痉挛腓肠肌的超声弹性成像观察[J]. 中华医学杂志, 2016, 96: 364—369.
- [6] 姜丽, 王巧缘, 窦祖林, 等. 脊髓损伤大鼠痉挛腓肠肌超声弹性成像特征与其病理学特征的相关性[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32: 323—327.
- [7] Wright J, Rang M. The spastic mouse. And the search for an animal model of spasticity in human beings[J]. Clin Orthop Relat Res, 1990: 12—19.
- [8] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats[J]. J Neurotrauma, 1995, 12: 1—21.
- [9] 高宝勤, 王拥军, 孙异临, 等. A型肉毒毒素对痉挛性瘫痪大鼠腓肠肌作用的实验研究[J]. 中国康复医学杂志, 2008, 23: 683—686.
- [10] 俞雅珍, 孙异临. 痉挛性瘫痪大鼠肌肉注射肉毒毒素后肌肉组织超微结构变化[J]. 实用儿科临床杂志, 2008, 23: 1093—1095.
- [11] Hong B, Chen M, Hu XY. Influence of injection of Chinese botulinum toxin type A on the histomorphology and myosin heavy chain composition of rat gastrocnemius muscles[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2013, 14: 983—992.