

·综述·

肉毒毒素注射治疗脑卒中后肩痛的研究进展

刘小燮¹ 周谋望^{1,2}

肩痛是脑卒中后常见的并发症之一^[1],发病率报道不一,人群研究报告从16%^[2]到84%^[3-4]不等,其发病与年龄及性别无关^[4]。肩痛在卒中后1周即可发生,但最常见于2—3个月^[3,5],在所有脑卒中后肩痛的患者中,约28%的患者会在卒中后2周内出现症状,87%发生于4个月内,经过标准化的治疗大部分患者可于6个月后得到缓解,但仍有20%的患者表现为常规治疗无效的持续性肩痛^[1,3,6]。

近年来发现肩关节周围肌肉肉毒毒素注射治疗除可缓解卒中后的上肢痉挛状态外,亦可缓解卒中后肩痛,成为卒中后肩痛,尤其是常规治疗无效者的选择之一。本文将对卒中后肩痛的致病原因、肉毒毒素的止痛作用机制、临床研究进展、现有研究存在的问题以及研究前景进行详细阐述。

1 脑卒中后肩痛的致病原因

多种原因可导致脑卒中后肩痛,通常可分为肩关节自身因素所致的肩痛、处理不当所致肩痛以及相关神经功能障碍所致肩痛^[3,5]。

肩关节自身因素包括肩关节半脱位、肩袖损伤、粘连性关节囊炎及关节囊炎等^[2,7-9]。一项脑卒中肩痛患者肩部病变的超声研究提示,脑卒中患者肩部软组织病变总的发生率为74.8%,肩峰下-三角肌下滑囊积液或炎症的发生率最高,为41.7%,肱二头肌长头肌腱鞘积液或炎症的发生率为30%,肩袖肌腱炎的发生率为16.7%,肩袖损伤的发生率为21.7%^[10]。处理不当所致肩痛通常包括过度或不正确康复训练所致的损伤,以及肢体不良位置摆放所致的损伤等^[3],通常于脑卒中慢性期发生或加重。

可导致卒中后肩痛的相关神经功能障碍包括痉挛状态与挛缩、反射性交感神经营养不良(即肩手综合征)、卒中后中枢性痛、感觉障碍及半侧忽略所致的损伤、迟缓期因肌张力减低所致的损伤等^[2,7-9]。脑卒中后肩痛在痉挛状态者中多见^[7]。Van Ouwenaller等^[11]认为痉挛状态是卒中后肩痛尤其是慢性卒中后肩痛的主要病因,发生痉挛状态的患者通常都会出现肩痛,有痉挛状态的患者其肩痛发生率(85%)要比无痉挛状态者(18%)高,但也有研究对此观点持反对意见^[12-14]。

2 肉毒毒素的止痛作用机制

2.1 通过降低肌张力缓解疼痛

肉毒毒素是一种锌依赖酶,通过作用于神经肌肉接头阻滞乙酰胆碱的释放,可逆地阻断神经传导及通讯,阻止肌肉收缩,降低肌张力^[1,9,15]。当作用于脑卒中后痉挛状态的偏瘫上肢时,可减缓上肢痉挛状态,增加上肢关节活动度,在改善上肢功能的同时可缓解因痉挛状态所致的肩痛^[7]。研究发现,脑卒中后肩痛患者接受肉毒毒素注射治疗后,其疼痛指数与肩关节外展、外旋的无痛被动关节活动度及肩关节内旋肌群的改良Ashworth评分显著相关^[16]。这表明改善痉挛状态是肉毒毒素注射缓解脑卒中后肩痛的重要途径之一。

2.2 直接止痛作用

在肉毒毒素的临床应用过程中人们发现,部分患者的疼痛缓解比肌张力下降更为显著^[14,6,15],部分患者甚至在肌张力下降之前就出现疼痛的缓解^[15]。一项纳入3个随机对照研究的系统评价^[2]发现,对卒中后肩痛患者进行肉毒毒素注射之后,肩痛的缓解与痉挛状态的改善在统计学上不具有相关性。这些现象都提示,除降低肌张力外,肉毒毒素具有其他止痛途径。

肉毒毒素的直接止痛作用机制尚不十分明确,极有可能是由于抑制了表达于疼痛感受器细胞膜上的机械敏感性离子通道而发挥的作用。Aoki等^[17]在体内及体外研究中发现,肉毒毒素可抑制神经末梢谷氨酸盐、P物质等神经肽类物质的释放,这些神经肽类物质被认为是疼痛性神经递质。一项大鼠辣椒素致痛模型的研究^[18]发现,肉毒毒素注射可降低疼痛感受器对机械刺激及热刺激的敏感性,减少神经肽类物质的释放。

肉毒毒素还具有中枢镇痛作用^[19],可通过神经轴突逆行扩散至中枢神经系统的感觉神经核发挥止痛作用^[20-21]。在大鼠福尔马林致痛模型的爪部皮下注射肉毒毒素,可发现脊髓活动的抑制及爪部炎症的改善^[6]。肉毒毒素可通过抑制脊髓内c-fos的表达^[22],减少脊髓后角fos样免疫活性细胞的数量,以及抑制脊髓后角广动力阈神经元的激活来缓解疼痛^[24,6,9]。近期研究发现^[23],A型肉毒毒素还可通过下调背根神经节内的TRPV1表达来缓解大鼠的反应性关节炎痛。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.11.020

1 北京大学第三医院康复医学科,100083; 2 通讯作者

作者简介:刘小燮,女,博士研究生; 收稿日期:2017-04-25

3 肉毒毒素注射治疗卒中后肩痛的临床研究进展

肉毒毒素首次作为止痛药物应用见于1994年Cheshire等的研究报道^[24]。人们在研究肉毒毒素注射治疗脑卒中后上肢痉挛状态的过程中发现,肉毒毒素在缓解上肢痉挛状态的同时,对卒中后肩痛也有治疗作用^[6,25-27]。Bhakta等^[25]对17例卒中后上肢痉挛状态患者进行肱二头肌及前臂屈肌的注射治疗,发现9例注射前存在肩痛的患者中6例在注射后出现了肩痛的缓解甚至消失。Pedreira等^[6]对脑卒中后肩痛患者进行肉毒毒素注射治疗,15例完成实验者中14例患者的疼痛得到改善,疼痛最早于注射后1周即出现缓解,且效果可维持至注射后4个月。

为了更好地明确肉毒毒素注射治疗是否可以有效改善脑卒中后肩痛,研究者们针对这一问题开展了大量随机对照研究并根据研究结果进行了一系列系统评价。首个随机对照研究见于2006年,Yelnik等^[7]对卒中后肩痛患者进行肩胛下肌注射治疗,肉毒毒素组肩痛评分于1周时开始出现改善,4周时较安慰剂组改善显著,肩关节内旋痉挛在2周和4周时显著改善,4周时改善更显著。Marco等^[4]对脑卒中急性期住院患者进行胸大肌注射结合经皮神经电刺激治疗,结果发现肉毒毒素组疼痛明显缓解,疼痛评分在每个随访点均小于对照组,随着时间的进展其疼痛程度逐渐下降,并且与对照组之间的差异具有显著性意义,而其痉挛状态程度与对照组之间没有显著差异。疼痛与痉挛状态改善程度不平行,通过临床研究再次证实肉毒毒素除通过降低肌张力缓解疼痛外,还有其他止痛途径。在之后另一项针对卒中后肩痛的随机对照研究^[9]中,试验组患者接受了胸大肌、肩胛下肌及冈下肌A型肉毒毒素注射结合肩关节腔内生理盐水注射,而对照组患者则接受了关节腔内曲安奈德注射以及相应肌肉生理盐水注射,结果发现与对照组比较,试验组患者的疼痛缓解趋于更加显著,关节活动度增加更加显著,而痉挛状态的改善则不显著。该研究证实,对于卒中后肩痛患者,A型肉毒

毒素注射较类固醇注射具有更突出且更持久的获益。一个纳入了5项随机对照研究的系统评价^[15]发现,对于卒中后肩痛患者,注射后晚期(12—24周)肉毒毒素比安慰剂有更好的止痛效果;而在去掉其中一项造成异质性的研究之后,注射后早期(4—6周)肉毒毒素也具有更好的疗效。Wu等^[28]在2015年发表的一篇关于肉毒毒素注射治疗肩痛的系统评价共纳入了9项随机对照研究,其中6项是针对脑卒中后肩痛的研究,结果发现与对照组(类固醇注射或安慰剂注射)相比,肉毒毒素注射治疗对疼痛的缓解及肩关节外展活动度的改善均更加显著。

与以上研究结论不同的是,De Boer等^[29]、Kong等^[8]及Marciniak等^[1]的随机对照研究均未能证实,对于卒中后肩痛,肉毒毒素注射比安慰剂有更好的收益。这些相互矛盾的结果可能源于多种因素的影响,包括研究质量的影响,患者自身因素的影响以及注射技术的影响。研究质量的影响如样本量过小,脱落患者过多,随访时间不够长,评价工具不敏感,随访期间其他治疗的影响等。患者自身因素的影响如治疗前组间疼痛程度的差异,患者疼痛或痉挛状态程度过重或过轻,发病时间过长导致恢复更加困难等。而注射技术的影响包括造成肩痛得到肌肉与接受注射的肌肉不符,药物剂量不同,注射过程采用不同引导技术等。此外,如果患者伴有肌筋膜疼痛综合征,在扳机点注射盐水可在短期内缓解疼痛,这以效应可能会对研究结果造成较大影响。

为了更好地揭示肉毒毒素治疗对卒中后肩痛的治疗作用及其影响因素,我们将现有的6项随机对照研究的研究特点,包括样本量、肉毒毒素种类、试验组与对照组干预方法、注射部位、注射剂量、注射引导技术、随访时间及结果等总结于表1。

4 现有研究存在的问题及研究前景

为了更好地研究肉毒毒素注射治疗脑卒中后肩痛,更好

表1 肉毒毒素治疗脑卒中后肩痛的随机对照研究的特点

研究 (发表年)	样本 量	试验组	对照组	肉毒毒 素品牌	注射 部位	注射 剂量	稀释度	引导 技术	随访 时间	疼痛 评价	核心 结果 ^①
Yelnik ^[7] (2006)	20	肉毒毒素+常规 训练	安慰剂+常规训练	Dysport	肩胛下肌	500U	未知	电刺激	1周、2周、 4周	NRS	+
Marco ^[4] (2007)	29	肉毒毒素+ TENS+常规训练	安慰剂+TENS+常 规训练	Dysport	胸大肌(4个注 射点)	500U	200U/ml	肌电引导	1周、4周、 12周及6个月	VAS	+
Lim ^[9] (2007)	29	肉毒毒素+PT+ ROM训练	曲安奈德腔内注 射+PT+ROM训练	Botox	肩胛下肌+胸 大肌+冈下肌	100U	25U/ml	肌电引导	2周、6周、 12周	NRS	+/-
Kong ^[8] (2007)	16	肉毒毒素+ROM 训练	安慰剂+ROM训 练	Dysport	胸大肌+肱二 头肌	500U	200U/ml	未知	4周、8周、 12周	VAS	-
de Boer ^[29] (2007)	21	肉毒毒素+PT	安慰剂+PT	Botox	肩胛下肌(2个 注射点)	50U	50U/ml	弯针骨膜 探测	6周、12周	垂直VAS	-
Marciniak ^[1] (2012)	21	肉毒毒素	安慰剂	Botox	胸大肌(3个注 射点)+大圆肌	140-220U(依 严重程度及 肌肉体积)	100U/ml	肌电引导	2周、4周、 12周	McGill疼 痛问卷+ 疼痛日记	-

①核心结果: +试验组较对照组疼痛改善显著, -组间不显著差异, +/-组间差异趋于显著

地将这一技术应用于临床,使更多患者获得更大收益,现有研究中的很多问题需要解决或明确,更多影响结局的技术细节需要得到研究。

4.1 什么样的患者可获得更好的收益?

理论上,肉毒毒素注射可用于多种原因所致的卒中后肩痛,但更适用于那些伴有痉挛状态的肩痛患者,尤其是常规治疗无效的难治性卒中肩痛。人们普遍认为慢性期的患者具有更大的恢复难度,一方面,疼痛存在时间越长,情况越复杂,继发损伤可能性越大,另一方面,慢性期的患者往往是已经尝试过其他多种治疗而无效的疑难病例。一项A型肉毒毒素注射治疗卒中后肩痛的研究则发现,发病时间越长的患者治疗效果越好,这可能是由于发病时间越长的肩痛越可能是痉挛状态所引起的^[7]。此外,在发病早期,患者往往有更多的治疗选择,肉毒毒素注射因其花费较高难以作为一线选择。类固醇注射较为常用,类固醇的作用时间较短,长期使用则可能会使肌腱变得脆弱,引起炎症、局灶性坏死、胶原纤维束断裂等组织学改变^[30]。肉毒毒素发挥止疼作用则较为持久,根据注射部位的不同,效果可持续3—9个月^[31]。对难治性卒中肩痛患者长期应用肉毒毒素可避免长期应用类固醇的不良反应,或作为其他方法治疗无效的二线药物选择。

此外,肌肉痉挛状态的严重程度与肩痛的发生和改善的关系,以及疼痛与痉挛状态的严重程度对治疗结局的影响,也需要进行进一步的研究。有研究认为,如果一开始疼痛及痉挛状态并不严重的话,肉毒毒素注射治疗可能无法获得显著的疗效^[16]。明确不同患者的不同结局表现可以更好帮助临床医师进行患者和治疗间的选择,避免临床资源和患者经济上的浪费。

4.2 哪些技术因素可能影响治疗结局?

除了患者的因素外,注射技术也是影响结局的一个重要方面,在整个注射过程中,有许多变量可能导致结局的改变。肉毒毒素的治疗效果表现为剂量依赖,且与肌肉的体积及兴奋性相关。研究表明,平均每块较大肌肉使用500U(按Dysport计算)可维持2—6个月,药物注射后可由注射点向外周弥散4.5cm²^[4,32]。一项纳入5个随机对照研究的系统评价认为,更大剂量的注射较低剂量注射有更好的结局趋势^[32]。

Gracies等^[33]的研究发现,肉毒毒素的稀释度和注射时是否采用引导技术将影响结局。研究认为采用引导技术的要优于非引导注射。引导技术可以使注射更为准确,距离神经肌肉接头更近而提高结局效果。而常用的引导技术包括超声引导及电刺激引导等,二者之间的结局是否存在差异目前尚无相关研究。

同等剂量高度稀释的注射效果要优于低度稀释者,3:1到5:1稀释度的A型肉毒毒素在组织内可弥散约4.5cm,更高的稀释度使药物更有可能弥散至更远的距离以提高作用于

神经肌肉接头的可能,故高剂量高稀释度可以弥补非引导时产生的距离误差。然而不论研究结果如何,在临床实践中我们都应根据患者的个体差异,选择不同的剂量和注射技术^[6]。

不同的注射部位也可能对结局产生影响。可引起脑卒中后肩痛的痉挛肌包括肩内收肌、肩内旋肌及肘屈肌^[8],其中内旋肌痉挛状态引起的外旋受限起主要作用,而外旋受限主要与肩胛下肌痉挛状态相关,胸大肌作用次之,胸大肌与肩内旋及内收均相关^[5,7]。另外,背阔肌及大圆肌也参与肩关节的内旋及内收^[1]。这些肌肉均可作为肉毒毒素注射治疗的靶点。Larrazet等^[34]的研究比较了A型肉毒毒素肩胛下肌注射及胸大肌注射之间的结局差异,发现肩胛下肌组患者注射后4周时开始出现显著的疼痛缓解,但与胸大肌组之间没有显著差异,而12周时肩胛下肌组的疼痛缓解则更为显著。这表明,比较胸大肌,肉毒毒素肩胛下肌注射的疼痛缓解“线性化”更为显著。

此外,不同种类的肉毒毒素也可能对治疗结局产生影响。已进行商业生产的治疗用肉毒毒素通常有两种,分别是A型肉毒毒素和B型肉毒毒素,其中A型较为常用。然而,Dressler^[35]等近期的研究发现,B型肉毒毒素对交感神经的亲合力更强,因此其止疼效果可能较A型肉毒毒素更强。

4.3 肉毒毒素注射治疗卒中后肩痛可否产生功能及生存质量获益?

肩痛可影响患者卒中后的运动功能恢复,影响康复训练的进程,使患者生活自理能力及生存质量下降,并可引起抑郁^[1,5]。脑卒中后出现肩痛的患者较那些未发生肩痛者表现出更差的功能预后、更长的住院时间以及更低的回归家庭比例^[5,9]。肉毒毒素注射治疗在缓解肩痛的同时可否产生功能上的获益,对患者生存质量的提高以及降低照顾者的负担将是至关重要的。目前的研究结果不一,这可能与患者的具体病情、环境影响和评价工具的不同相关。Shaw等^[36]的报道表明肉毒毒素注射对于抓握和持物等主动的上肢功能活动没有改善,但对于手部卫生、穿衣等基础任务或有促进。在Chol等^[16]的研究中,一部分卒中后肩痛患者表示,在进行了A型肉毒毒素注射治疗后,他们的睡眠、情绪以及康复训练的参与性均有所改善。

4.4 对于脑卒中软瘫期出现的肩痛肉毒毒素是否适用?

脑卒中发病早期患者亦有可能出现肩痛,但肉毒毒素肌肉内注射所造成的肌肉力量减弱可能会对软瘫期的肩关节造成进一步的不良影响。为解决这一问题,有研究者提出了肩关节腔内肉毒毒素注射治疗方案。Castiglione等^[37]对5例卒中后肩痛患者进行了肩关节腔内A型肉毒毒素注射治疗,结果发现患者在随访期出现了疼痛的显著缓解。更明确的结论还需进行更进一步的研究。

综上所述,A型肉毒毒素注射可有效缓解脑卒中后肩

痛,尤其是那些同时伴有上肢痉挛状态的患者,并改善这些患者的生存质量。其止痛作用机制除了通过缓解痉挛状态来改善痉挛状态相关疼痛的间接途径外,还包括抑制神经肽类物质释放等多条直接止痛途径。A型肉毒毒素可用于难治性卒中肩痛的治疗,作为常规治疗方法无效的二线药物选择。除患者自身因素外,肉毒毒素的剂量与稀释度,是否采用引导技术,注射部位等均可能对治疗结局产生较大影响。

参考文献

- [1] Marciniak CM, Harvey RL, Gagnon CM, et al. Does botulinum toxin type A decrease pain and lessen disability in hemiplegic survivors of stroke with shoulder pain and spasticity?: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, 91(12): 1007—1019.
- [2] Koog YH, Jin SS, Yoon K, et al. Interventions for hemiplegic shoulder pain: systematic review of randomised controlled trials[J]. *Disabil Rehabil*, 2010, 32(4): 282—291.
- [3] Viana R, Pereira S, Mehta S, et al. Evidence for therapeutic interventions for hemiplegic shoulder pain during the chronic stage of stroke: a review[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2012, 19(6): 514—522.
- [4] Marco E, Duarte E, Vila J, et al. Is botulinum toxin type A effective in the treatment of spastic shoulder pain in patients after stroke? A double-blind randomized clinical trial [J]. *J Rehabil Med*, 2007, 39(6): 440—447.
- [5] Murie-Fernandez M, Carmona Iragui M, Gnanakumar V, et al. Painful hemiplegic shoulder in stroke patients: causes and management[J]. *Neurologia*, 2012, 27(4): 234—244.
- [6] Pedreira G, Cardoso E, Melo A. Botulinum toxin type A for refractory post-stroke shoulder pain[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66(2A): 213—215.
- [7] Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, et al. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78(8): 845—848.
- [8] Kong KH, Neo JJ, Chua KS. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity[J]. *Clin Rehabil*, 2007, 21(1): 28—35.
- [9] Lim JY, Koh JH, Paik NJ. Intramuscular botulinum toxin-A reduces hemiplegic shoulder pain: a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide[J]. *Stroke*, 2008, 39(1): 126—131.
- [10] 李涛,宫萍,周谋望. 脑卒中早期患者肩部病变损伤及其与肢体功能的相关性研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28(8): 719—722.
- [11] Van Ouwenaller C, Laplace PM, Chantraine A. Painful shoulder in hemiplegia[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1986, 67: 23—26.
- [12] Bohannon RW, Larkin PA, Smith MB, et al. Shoulder pain in hemiplegia: statistical relationship with five variables[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1986, 67: 514—516.
- [13] Joynt RL. The source of shoulder pain in hemiplegia[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1992, 73: 409—413.
- [14] Aras MD, Gokkaya NK, Comert D, et al. Shoulder pain in hemiplegia: results from a national rehabilitation hospital in Turkey[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2004, 83: 713—719.
- [15] Singh JA, Fitzgerald PM. Botulinum toxin for shoulder pain: a cochrane systematic review[J]. *J Rheumatol*, 2011, 38(3): 409—418.
- [16] Choi JG, Shin JH, Kim BR. Botulinum Toxin A injection into the subscapularis muscle to treat intractable hemiplegic shoulder pain[J]. *Ann Rehabil Med*, 2016, 40(4): 592—599.
- [17] Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management[J]. *Headache*, 2003, 43(Suppl 1): S9—S15.
- [18] Bach-Rojecky L, Lackovic Z. Antinociceptive effect of botulinum toxin type a in rat model of carrageenan and capsaicin induced pain[J]. *Croat Med J*, 2005, 46: 201—208.
- [19] Bach-Rojecky L, Lacković Z. Central origin of the antinociceptive action of botulinum toxin type A[J]. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2009, 94: 234—238.
- [20] Matak I, Bach-Rojecky L, Filipovic B, et al. Behavioral and immunohistochemical evidence for central antinociceptive activity of botulinum toxin A[J]. *Neuroscience*, 2011, 186: 201—207.
- [21] Matak I, Riederer P, Lackovic Z. Botulinum toxin's axonal transport from periphery to the spinal cord[J]. *Neurochemistry international*, 2012, 61: 236—239.
- [22] Simpson LL. The origin, structure, and pharmacological activity of botulinum toxin[J]. *Pharmacol Rev*, 1981, 33: 155—188.
- [23] Fan C, Chu X, Wang L, et al. Botulinum toxin type A reduces TRPV1 expression in the dorsal root ganglion in rats with adjuvant-arthritis pain[J]. *Toxicon*, 2017. [Epub ahead of print]
- [24] William P, Cheshire, Sandra W, et al. Botulinum toxin in the treatment of myofascial pain syndrome[J]. *Pain*, 1994, 59: 65—69.
- [25] Bhakta BB, Cozens JA, Bamford JM, et al. Use of botulinum toxin in stroke patients with severe upper limb spasticity[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, 61(1): 30—35.
- [26] Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV. Treatment of pain and limited movement of the shoulder in hemiplegic patients with botulinum toxin a in the subscapular muscle[J]. *Eur Neurol*, 2003, 50(2): 91—93.
- [27] Wang HC, Hsieh LF, Chi WC, et al. Effect of intramuscular botulinum toxin injection on upper limb spasticity in stroke patients[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2002, 81(4): 272—278.
- [28] Wu T, Fu Y, Song HX, et al. Effectiveness of Botulinum Toxin for shoulder pain treatment: A systematic review and meta-analysis[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(12): 2214—2220.
- [29] de Boer KS, Arwert HJ, De Groot JH, et al. Shoulder pain and external rotation in spastic hemiplegia do not improve by injection of botulinum toxin A into the subscapular muscle[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(5): 581—583.

- [30] Tillander B, Franzen LE, Karlsson MH, et al. Effect of steroid injections on the rotator cuff: an experimental study in rats[J]. J Shoulder Elbow Surg, 1999, 8: 271—274.
- [31] Khenioui H, Houvenagel E, Catanzariti JF, et al. Usefulness of intra-articular botulinum toxin injections: A systematic review[J]. Joint Bone Spine, 2016, 83(2): 149—154.
- [32] Teasell R, Foley N, Pereira S, et al. Evidence to practice: botulinum toxin in the treatment of spasticity post stroke[J]. Top Stroke Rehabil, 2012, 19(2): 115—121.
- [33] Gracies JM, Lugassy M, Weisz DJ, et al. Botulinum toxin dilution and endplate targeting in spasticity: a double-blind controlled study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2009, 90(1): 9—16 e12.
- [34] Larrazet S, Joste R, Stefan A, et al. Hemiplegic shoulder pain: Comparison of two sites of intramuscular injections of botulinum toxin type A, "epautox" study[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2016, 59S: e72.
- [35] Dressler D, Eleopra R. Clinical use of non-A botulinum toxins: botulinum toxin type B[J]. Neurotox Res, 2006, 9: 121—125.
- [36] Shaw L, Rodgers H, Price C, et al. BoTULS: a multicentre randomised controlled trial to evaluate the clinical effectiveness and cost-effectiveness of treating upper limb spasticity due to stroke with botulinum toxin type A[J]. Health Technol Assess, 2010, 14(26): 1—113, iii—iv.
- [37] Castiglione A, Bagnato S, Boccagni C, et al. Efficacy of intra-articular injection of botulinum toxin type A in refractory hemiplegic shoulder pain[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2011, 92(7): 1034—1037.

·综述·

骨骼肌肌纤维力学特性及其影响因素研究进展*

喇高燕¹ 周谋望^{1,2}

骨骼肌约占人体总重量的40%,包含身体50%—75%的蛋白质,并负责全身30%—50%的蛋白质转运。在力学功能上,骨骼肌主要将化学能转化为机械能,产生力并做功,以维持姿势和产生运动,在人类活动、社交和职业中扮演着重要的角色^[1]。分析肌纤维的力学特性及其整合方式对肌肉整体力学特性的研究有着重要意义^[2],随着相关研究设备的精细化发展和骨骼肌力学特性研究的深入,涌现大量在单根肌纤维水平对骨骼肌力学特性的研究,也随之产生许多新的实验方法和研究发现。本文试就肌纤维力学特性的研究方法和研究热点做一综述。

1 肌纤维及其力学特性概述

1.1 肌纤维

肌纤维直径约100 μ m,长约1cm,被肌纤维膜包裹,肌纤维因由多个肌细胞融合而成,具备多核分布和高度分化的特点,这些细胞核在肌纤维内部形成不同的核功能区,负责相应区域的蛋白合成,但这些区域并非绝对固定。骨骼肌由整齐排列的肌纤维和其周围连接组织共同构成,每一根肌纤维

又由上千个肌原纤维组成并包含数十亿的肌丝。肌丝分为粗肌丝和细肌丝,分别主要由肌球蛋白和肌动蛋白组成,这两种蛋白约占整个肌纤维总蛋白的70%—80%,和骨骼肌力学特性关系密切,其他相关蛋白包括肌联蛋白和伴肌动蛋白等^[1]。

肌纤维分类的方法多种多样,可根据颜色分为红肌和白肌,根据收缩速度分为快肌和慢肌,根据疲劳特性分为抗疲劳和易疲劳肌肉,方法不一^[3]。20世纪80年代发现肌球蛋白亚型后^[4],对于肌球蛋白的研究不断深入,Bottinelli R等^[5—7]研究表明,肌球蛋白重链(myosin heavy chain, MHC)对肌纤维的力学特性起到决定性的作用,研究发现在哺乳动物中至少有10种MHC亚型,其中最主要的4种亚型分别为MyHCslow、MyHC II a、MyHC II b、MyHC II x。骨骼肌纤维可含有一种或混合的几种MHC亚型,根据其所含MHC亚型的不同将其分为不同类型的肌纤维。即表达MyHCslow、MyHC II a、MyHC II b、MyHC II x的肌纤维分别为I、II A、II B、II X类型的肌纤维^[3]。此为目前最常用的肌纤维的分类方法。Brocca L等^[8]在文献中报导,人骨骼肌中所含的最常见的5

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.11.021

*基金项目:国家自然科学基金项目(11472018)

1 北京大学第三医院,100191; 2 通讯作者

作者简介:喇高燕,女,博士研究生; 收稿日期:2017-01-09