

·综述·

脊髓损伤后痉挛的机制及其治疗研究进展*

方 露¹ 谢财忠³ 王红星² 李向哲¹ 丁 洁¹ 王 彤^{2,4}

根据2013年11月的世界卫生组织对脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的实况报道,全世界每年有25—50万人患脊髓损伤,带来了一系列严重的健康、经济和社会后果。其中,痉挛状态是脊髓损伤后的一种常见并发症。SCI后会有超过70%的患者发生痉挛状态,它限制了运动的范围,降低了运动的灵巧性,导致异常姿势和疼痛的产生,影响了患者的日常生活活动,加重了照顾者的护理负担^[1-2]。

1 脊髓损伤后痉挛的可能机制

痉挛状态是上运动神经元综合征的特征之一,也是各种中枢神经系统疾病(包括中风、脑瘫和多发性硬化)和外伤(比如脊髓损伤和脑外伤)致残的重要原因之一。最初被描述为“以速度依赖的紧张性牵张反射(肌张力)增强伴腱反射亢进为特征的运动功能障碍”,后来其概念又包括了上运动神经元综合征的一些阳性体征,如屈肌或伸肌痉挛、折刀现象、自主性高反射状态、皮肤反射增强和挛缩等^[3-4]。

由肌梭、Ia类及II类传入纤维、神经中枢、 α 传出纤维和肌纤维构成的牵张反射的反射弧是痉挛产生的结构基础。 α 运动神经元及其所支配的肌纤维构成了运动功能表达(包括痉挛)的最后共同通路,而在这条通路上有很多的兴奋性和抑制性突触调节方式,它们的失衡导致了牵张反射的反射弧高兴奋性,这被认为是痉挛产生的基本原理^[5]。除神经机制外,肌肉及其周围结缔组织的形态学改变也可影响痉挛的发展^[6]。

SCI后痉挛产生的机制尚不明确,主流的观点认为是由于各种脊髓上抑制神经通路兴奋性的改变和运动神经元兴奋性的增强^[1]。痉挛的病理生理机制是多方面的,下面我将综述SCI后痉挛的可能机制。

1.1 各种脊髓上抑制作用的减弱

常见的对最后共同通路产生抑制性作用的机制有Ib单向抑制(来自高尔基腱器官)、Ia末端的突触前抑制(位于2个轴突间的轴—轴突触)、Ia交互性抑制(抑制拮抗肌)及闰绍细胞的回返性抑制(抑制性中间神经元对 α 运动神经元的反

馈性抑制),而SCI后这些抑制作用减弱造成脊髓反射亢进,产生痉挛^[5]。

除此之外,激活后抑制(post-activation depression, PAD)的减少也与痉挛的产生有关。Ia传入纤维—运动神经元突触激活后,再次刺激Ia传入纤维,突触的兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic potential, EPSP)减小,突触效率被抑制称为PAD。通常使用H反射来反映Ia传入纤维— α 运动神经元突触效率,因此EPSP的抑制表现为H反射波幅降低。目前认为,PAD由突触前效应引起,可能与Ia纤维— α 运动神经元突触递质释放减少现象有关^[7]。Thompson等^[8]发现胸髓中部挫伤大鼠模型在损伤后28天出现明显PAD减少,在慢性脊髓损伤患者中也观察到比目鱼肌H反射的PAD减少^[9]。

II类传入通路去抑制作用也可促进痉挛的发展。鉴于Ia类纤维比II类纤维直径更粗、兴奋传导速度更快,II类传入通路的兴奋性作用常常被忽视^[10]。站立受试者的足背屈可诱发比目鱼肌短潜伏期反应(medium-latency response, SLR)和中潜伏期反应(medium-latency response, MLR),Ia类传入纤维参与介导SLR,而II类纤维通过少突触环路介导MLR。Nardone等^[11]研究了Achilles肌腱振动对肌痉挛患者的SLR和MLR影响,发现肌腱振动对SLR无抑制作用证明单突触反射的抑制减少;MLR增加表明患者的II类传入通路发生去抑制,与II类神经元内部控制减少有关。

1.2 运动神经元的高兴奋性

这与运动神经元本质特性的改变有关,比如持续性内向电流激活(persistent inward current, PIC)和膜电位去极化。PIC包括河鲀毒素(tetrodotoxin, TTX)敏感的持续性钠电流和尼莫地平敏感的持续性钙电流,其中持续性钙电流起主要作用。持续性钙电流由L型钙通道介导,低电压激活,缓慢失活。PIC可以放大突触传入信号,在突触信号输入减少的情况下,仍产生并维持延长的去极化,或产生大的平台电位,实现运动神经元的自发持久放电^[6,12]。来自脑干的单胺类神经元及其神经递质(如5-羟色胺、去甲肾上腺素等)可

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.01.023

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81171851;81672258)

1 南京医科大学第一临床医学院,南京,210029; 2 南京医科大学第一附属医院康复中心; 3 南京军区南京总医院; 4 通讯作者
第一作者简介:方露,女,硕士; 收稿日期:2017-04-28

调节脊髓神经元的兴奋性,SCI后PIC的再激活不受脑干控制,而运动神经元对损伤节段以下残存的单胺类神经递质更为敏感,这促进了PIC的再激活和运动神经元兴奋性的恢复^[13]。

1.3 肌梭兴奋性增高

人类痉挛和动物去大脑后僵直的共同特征引发了这种猜想,即引起SCI后痉挛的牵张反射高兴奋性同样是由于 γ -运动神经元活动的增加所导致(γ -运动神经元负责肌梭的敏感性)^[14]。在SCI患者中已发现梭内肌纤维数目的增加,但肌梭功能是否增强仍不清楚。Hunt等的实验发现,脊髓损伤猫体内有40%肌梭运动神经(来自 γ -运动神经元)产生自发放电,Bailey等的猫脊髓损伤动物模型却出现了肌梭活动的抑制,而Lieberman等的实验中发现慢性脊髓损伤猫的肌梭信号输出没有改变^[15]。

1.4 轴突发芽

这种假说由McCouch等^[16]首先提出,他认为SCI后,脊髓神经元受损轴突的终末端发生退化,几周后,残存的神经会发出新的轴突末梢,以提高脊髓连接的功效。新生长的突触可能来自脊髓的中间神经元和传入神经,脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、睫状神经营养因子(ciliary neurotrophic factor, CNTF)等神经营养因子的增加是突触生长的标志^[17]。这种机制假说对SCI后轴突终末端发生改变的表现,以及它通过加强残存的脊髓环路和或增加中间神经元的突触传递引起痉挛提供了一种解释^[4]。

1.5 脊髓中枢模式发生器的激活

脊髓中枢模式发生器(central pattern generator, CPG)是一种由中间神经网络构成的神经环路,具有独立的感覺输入和神经中枢,可自动产生稳定振荡,有序激活伸屈肌群进行交替收缩,激发肢体节律运动^[18]。SCI后CPG的激活可节律性激活 α -运动神经元,以对外界刺激做出反应,这可能是阵挛的发生机制之一。这一假说得到了Beres-Jones等^[19]的实验结果的支持。

1.6 肌肉的去神经增敏状态和肌肉特性的改变

肌张力的增加可能是由于肌肉的去神经增敏状态和肌肉特性改变的联合作用。去神经支配可导致损伤早期肌细胞膜神经受体表达下调,随后再上调,并会对神经递质的敏感性增加^[20]。

增加的肌张力会使肌肉痉挛,以抵抗牵拉,并使肌肉维持长时间的缩短状态;长时间的肌肉缩短会导致关节变形及软组织和肌纤维本质特性的改变,这反过来又限制了活动范围和降低了残存的自主运动的功能性使用。因此,这些改变为痉挛造成的残疾又提供了一个生物力学的解释^[4]。

2 脊髓损伤后痉挛的治疗及其机制探讨

2.1 药物治疗

2.1.1 口服药物治疗。中枢性神经抑制作用:巴氯芬早在1966年就被尝试用于治疗皮质脊髓束损伤导致的痉挛;Birkmayer等在1967年报道巴氯芬可有效缓解痉挛,尤其是针对SCI导致的痉挛;Hudgson等^[21]通过双盲、安慰剂对照交叉实验,证实了巴氯芬可缓解各种脊髓疾病引起的下肢痉挛。国内也有报道发现,巴氯芬可以有效改善脊髓损伤患者肌张力增高现象,对于治疗脊髓损伤后肌痉挛可取得理想的治疗效果,具有临床推广价值^[22-23]。巴氯芬是 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)衍生物,通过结合于突触前和突触后的GABAB受体,发挥其抑制作用。巴氯芬与突触前受体结合时,通过相耦联的G蛋白限制 Ca^{2+} 内流,增加 K^{+} 外流,使细胞膜发生超级化,导致突触前末梢兴奋性神经递质的释放减少,加强突触前抑制;与Ia类传入神经末梢的突触后受体结合时,增加 K^{+} 外流,加强突触后抑制。此外,GABAB受体的激活还可能导致 γ -运动神经元活动的抑制和肌梭敏感性的降低^[24]。

鉴于巴氯芬只有小部分活性成分可穿过血脑屏障,有些痉挛患者需口服很大剂量才能产生中枢抑制作用,因此,镇静、恶心、头晕、呼吸抑制等全身性不良反应有时难以避免,这就导致了鞘内注射巴氯芬技术的发展。它不仅使巴氯芬的全身不良反应得到最小化,还实现了给药剂量的可逆性和程序化操作^[24-25]。鞘内注射巴氯芬技术于1984年被首次用于改善脊髓性痉挛患者的肌痉挛和僵直,Albright在1991年尝试将该技术用于脑瘫及其他疾病导致的痉挛患者。目前的鞘内注射巴氯芬技术主要通过手术将可体外程控的泵与导管植入于体内,泵内的巴氯芬就经由导管持续或间断地注入脊椎腔内。鞘内注射巴氯芬已被批准用于治疗脑源性和脊髓源性严重痉挛状态^[26]。该疗法在欧洲、亚太地区以及拉丁美洲国家应用较为广泛,在我国由于其是一种侵袭性的手术及其高昂的费用,目前还没有广泛开展^[27]。Amanda等^[28]系统性综述了2014年以来鞘内注射巴氯芬治疗慢性脊髓损伤后痉挛的情况,证明了这种治疗方法的有效性,但支持其有效性的研究多为4级证据研究。

苯二氮卓类药物可与耦联氯通道的GABAA受体结合,增加 Cl^{-} 内流,加强突触前抑制^[24]。氯氮卓最初用作镇静药,后有多个实验室报道了它的解痉效果,Bayliss等^[29]通过交叉双盲实验验证了其在脑瘫患儿中的解痉作用。地西洋是苯二氮卓类药物中使用最广泛的解痉药,它的肌松作用比氯氮卓持久,Wilson等^[30]用双盲实验证实了地西洋可减轻截瘫患者的痉挛程度。进一步研究发现,相较于脑卒中、多发性硬化等其他疾病引起的痉挛,地西洋对缓解SCI后痉挛有着更显著的疗效^[20]。氯硝西泮也是一种苯二氮卓类药物,Cendrowski等^[31]的研究表明其对轻微肌张力增高有着较好的治

疗效果。

替扎尼定是咪唑类似物,中枢性 α_2 肾上腺素受体激动剂,可通过减少中间神经元兴奋性神经递质的释放发挥作用,巴氯芬无效时使用。可乐定也是中枢 α_2 肾上腺素能受体激动剂,常用于治疗低血压和阿片戒断,可辅助巴氯芬治疗痉挛^[24]。二者还可能通过加强Ⅱ类传入通道抑制作用来缓解痉挛^[32]。

外周性肌肉松弛作用:丹曲林为乙内酰脲衍生物,可直接作用于肌肉的收缩部位,减少骨骼肌肌浆网Ca的释放,阻碍了兴奋—收缩耦联,影响正常的肌肉收缩。它主要作用于梭外肌纤维,且主要针对快肌纤维。安慰剂对照实验表明丹曲林可有效降低肌张力并使亢进的反射减弱,且这种解痉效应已在多起各种神经疾患导致的痉挛病例中观察到。其疗效优于地西泮,且不良反应也更易忍受^[24]。

其他:赛庚啶,组胺、5-HT拮抗剂^[20];加巴喷丁、普瑞巴林,结构类似GABA,可抑制钙通道; δ -9-四氢大麻酚,大麻的活性成分,可结合于大麻素受体。这些药物被证明可缓解痉挛,但其安全性及其药理作用均待进一步研究^[20,33]。

以上的所有药物中,只有巴氯芬、安定、替扎尼定和丹曲林是被批准用于治疗痉挛的。通常情况下,治疗以小剂量开始,并逐渐增加剂量以避免不良反应^[24]。

2.1.2 化学去神经法。肉毒毒素注射:肉毒毒素是由肉毒杆菌产生的强效神经毒素,它通过作用于运动终板(神经—肌肉接头)处,抑制突触前膜乙酰胆碱的释放,最终产生突触前神经肌肉阻滞作用。基于此机制,肉毒毒素已被用于治疗眼睑痉挛、面肌痉挛、痉挛性斜颈、书写痉挛及其他局灶性痉挛^[34]。肉毒毒素有7个血清型,其中A型和B型在临床上使用较多。小部分患者在注射肉毒毒素后会出现皮疹、流感症状等不良反应,还有少数患者因为使用剂量过高使得肌肉过分松弛,更多的患者则因为毒素扩散产生了邻近肌肉松弛的不良反应^[35]。结合肌电图、电刺激以及超声引导技术,可使肉毒毒素注射定位更加精准^[36]。Das等^[34]于1989年首次报道了使用肉毒毒素治疗痉挛的病例,随后有越来越多的实验证实了肉毒毒素治疗脑卒中、脑外伤及多发性硬化后痉挛的有效性和安全性。Fried等^[37]综述了1995—2003年肉毒毒素用于SCI后痉挛的情况,建议当口服解痉药不能有效缓解痉挛或患者不能耐受解痉药的不良反应时,可使用肉毒毒素注射技术。国内昆明医学院首次尝试使用A型肉毒毒素配合康复训练治疗SCI后痉挛状态,取得了不错的效果^[38]。Spiegel等^[39]的小样本临床试验也认为,A型肉毒毒素注射对于运动功能完全丧失或仅部分肌群呈现痉挛的脊髓损伤患者而言不失为一种有效的辅助治疗手段。

苯酚/酒精肌肉注射:文献报道50多年以前苯酚肌肉注射就已经被用来缓解痉挛,而酒精的使用则比它晚得多。这

种干预方法通过注射苯酚或酒精使神经发生变性和纤维化,从而破坏神经传导来缓解痉挛。Lew等^[35]的综述发现,在SCI后痉挛的治疗中,苯酚使用浓度大多在5%—6%,注射量约0.3—10ml;酒精使用浓度为68%—100%,注射量约7.5—10ml。并且它们多在下肢肌肉注射,也有注射在肩胛下肌和腰大肌的报道。这种方法一般用于治疗局灶性痉挛,或在外科手术之前评估其功能性增益。解痉效果与浓度成正比,但治疗的有效性会随着时间而降低,并且需要重复注射。治疗失败的常见原因是定位错误和剂量不足^[4]。不良反应包括注射后疼痛、皮肤损伤、静脉炎、永久性神经损伤等^[20]。

Lew等^[35]也同时指出,化学去神经法在SCI后痉挛患者中的使用支持证据多为4级和5级。且研究样本量小,其不良反应不可忽视,因此该项技术在SCI后痉挛患者中的使用仍需得到进一步研究的支持。

2.2 物理因子治疗

2.2.1 电刺激疗法:早期关于电刺激疗法对肌肉张力的治疗性作用的研究多将脑卒中患者作为观察对象,后来也逐渐在SCI后痉挛患者身上进行疗效观察,但其结果常常不一致,原因可能有:①痉挛的评定方式不同,早期多为主观定性评估,后期则使用严格的定量分析方法;②有些研究的样本量太小;③刺激方案的不同,包括刺激技术(表面或植入)、刺激时间、设置参数(频率和脉冲宽度等)、刺激部位(痉挛肌或拮抗肌)的不同^[40]。常见的电刺激疗法有经皮神经电刺激(transcutaneous electrical nerve stimulation, TENS)、神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)。

TENS是将电极放在皮肤表面,通过低频脉冲直流电刺激神经纤维,达到治疗目的。广义上任何利用表面电极的电刺激都可以称为TENS,习惯上则指用于治疗疼痛的低频脉冲电刺激^[41]。Bajd等尝试电刺激6例SCI后痉挛患者的皮肤传入神经,发现有3例患者的痉挛状态减轻^[42]。Mills等^[43]的系统性综述指出,TENS解痉的可能机制包括:激活大直径传入纤维以调节异常中间神经元活动、感觉传入纤维的持续激活导致的对长时间中枢兴奋的不敏感使运动神经元兴奋性降低、影响中枢神经系统的可塑性等,并列出了2项一级证据研究和1项二级证据研究支持脊髓损伤后TENS技术的使用。

当神经肌肉电刺激的目的是诱发肌肉收缩从而完成一项任务而非单纯肌肉收缩时,NMES又被称为功能性电刺激(functional electrical stimulation, FES)。FES所刺激的肌肉在解剖上具备完整的神经支配,但是失去了应有的收缩功能或失去了中枢神经的支配(如脊髓或脑损伤)^[44]。NMES的抗痉挛作用可能是通过易化回返性抑制和交互性抑制,加强Ib类抑制,抑制肌梭活动,改变肌肉粘弹性实现的。脊髓通路的可塑性改变也是可能机制之一^[44]。Sivaramakrishnan

等^[45]通过双盲、对照交叉实验发现,TENS和FES对于脊髓损伤后痉挛有着相似的解痉效果,它们均可辅助临床上的痉挛治疗。

2.2.2 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种安全的、无痛的、非侵入性的神经刺激和神经调节技术。它主要依据电磁感应互换的原理,在大脑皮质局部内产生微小的感应电流,引起其局部兴奋性的改变。研究显示,高频率的rTMS(刺激频率 $\geq 5\text{Hz}$)使大脑皮质兴奋性增加,而低频率的rTMS(刺激频率 $\leq 1\text{Hz}$)则起到降低大脑皮质兴奋性的作用。rTMS对大脑皮质神经细胞兴奋性的调节作用被认为主要是基于其对大脑皮质神经细胞突触的可塑性的影响。突触传递功能的长时程增强(long term potentiation, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)样兴奋性改变,分别被建议用来解释高频和低频rTMS对大脑皮质神经细胞兴奋性双向调节作用^[46]。有研究认为,rTMS通过改变运动皮质兴奋性,调节皮质脊髓通路的活性,提高下行性皮质脊髓的投射,降低脊髓环路兴奋性,从而改善痉挛症状^[47]。Korzhova等^[48]的文献综述和Meta分析认为,相较于模拟rTMS,真性rTMS可有效缓解SCI后痉挛。

2.2.3 振动疗法:振动可有效激活神经肌肉系统和骨骼系统。振动疗法在康复中的使用源于1969年Hagbarth等^[49]观察到肌肉振动可引起主动肌收缩、拮抗肌松弛。这种现象又被称作“强直性振动反射”。Hagbarth等随即尝试使用振动疗法来缓解脑卒中后痉挛。振动疗法包括全身振动疗法和局部振动疗法。其中,全身振动疗法多用于改善力量、缓解疲劳和疼痛等,但也有报道认为其可缓解SCI后痉挛^[44,50]。局部振动疗法的刺激部位早期多在跟腱,Murillo等^[51]尝试在SCI患者股四头肌肌腹进行局部振动,发现下肢痉挛也得到缓解,并认为可能是由于来自股四头肌的传入纤维通过对 α -运动神经元的突触前抑制和激活后抑制作用抑制了同侧和对侧肢体的单突触反射。Sadeghi等^[52]的系统性综述指出,目前已经有不少实验证实了振动疗法缓解痉挛的效果,但仍缺乏相关的大样本、高质量的研究。

2.2.4 温度疗法:Bassett等于1958年报道了3例上运动神经元损害的病例,指出冷水浸泡和湿毛巾包碎冰都能减轻阵挛和痉挛,但此结论是基于临床判断。后续有不少报道均发现冷疗可缓解阵挛和痉挛。Michlovitz总结众多研究结果,认为冷敷易化了 α -运动神经元并抑制了 γ -运动神经元,后者作用超过前者最终产生减轻痉挛的效果^[53]。国外有学者通过动物实验证实了冷空气疗法可减轻脊髓损伤后痉挛^[54]。孟祥霞^[55]的研究发现,单独运用药物治疗高位脊髓损伤患者的痉挛症状疗效有限,而在加用了冷疗和传统运动疗法后治疗效果得到了有效提高,提示冷疗和传统运动疗法是药物治疗脊髓损伤后痉挛患者的有效补充方法。

热疗具有促进血液循环、放松肌肉的作用,这已经被人们所熟知。有学者发现,轻度的肌肉温热(30°C)有兴奋性效果,因其可提高神经传导速度、肌梭对脊髓的信号传入和H反射。中性温度(血液和深部组织的温度)被认为可降低 γ -运动神经元的兴奋性,从而作为一种抑制局部痉挛手段,但整体受热,如热水澡,则会加重痉挛^[56]。Hiroyuki等^[57]通过建立脊髓损伤大鼠模型,比较热疗后牵伸与单纯牵伸之后大鼠的关节活动度等变化,发现牵伸之前使用热疗可增强牵伸治疗牵伸的效果。临床上热疗常结合其他康复治疗方法一起来治疗SCI后痉挛^[58]。

2.2.5 冲击波疗法:1997年开始有文献报道冲击波可以有效治疗上运动神经元损伤后的肌张力增高和肌张力障碍,但研究多针对脑卒中和脑瘫后痉挛,关于SCI后痉挛的研究较少。目前,冲击波治疗痉挛的机制尚不清楚。有研究提出冲击波能够借助酶性和非酶性途径诱导一氧化氮产生,而一氧化氮在神经肌肉接头形成过程中扮演重要角色。冲击波还可能通过改变上运动神经元损伤患者受累部位肌肉的触变性而降低肌张力^[59-60]。国内有研究观察了冲击波对SCI后下肢痉挛的治疗效果,发现冲击波结合康复训练较单纯康复训练有着更好的解痉效果^[61]。对于SCI后痉挛,冲击波可能是一种有效的治疗或辅助治疗手段,但仍然缺乏进一步的基础和临床研究。

2.2.6 超声波治疗:超声波的机械作用和温热作用可加强目标组织的血液循环,改善新陈代谢,提高其再生能力,还可降低肌肉和结缔组织张力,有效地解除肌肉痉挛,使肌肉放松,因此具有镇痛、消肿、解痉、改善关节活动度等治疗作用^[62]。Ansari等^[63-64]在小样本量的脑卒中患者中发现持续超声波治疗可减轻痉挛,并推测其与超声波改善痉挛肌肉的粘弹性、减轻肌梭对牵拉的敏感性以及降低 α -运动神经元的兴奋性有关。目前尚未见到超声波治疗SCI后痉挛的可靠报道。

2.3 运动训练

平板训练(包括减重平板训练和机器人辅助平板训练)、自行车训练等运动训练方法被广泛应用于SCI后运动功能障碍患者^[65]。Jessica等^[6]的综述指出,一些还具有肌肉自主收缩功能的不完全性SCI患者在做运动训练改善运动功能的同时,其痉挛也有所减轻。例如很多关于SCI后减重平板训练的研究表明,该方法在改善运动控制的同时,也产生了缓解屈肌或伸肌痉挛、减轻踝阵挛的作用。Nardone等^[66]通过综述近年来关于被动踩车的基础和临床研究,为被动踩车训练改善SCI后痉挛提供一定证据支持。机器人辅助步行是一项用于改善步态的新兴技术,Stampacchia等^[67]的研究发现,该技术除了改善SCI患者步态,还可缓解痉挛和疼痛。

运动解痉的机制可能包括脊髓抑制性神经环路的激活增加和或感觉传入的减少^[6]。脊髓内主要的抑制性神经递质

(如 γ -氨基丁酸、甘氨酸)的活动主要取决于氯离子的浓度。钾-氯协同转运蛋白-2(potassium-chloride cotransporter-2, KCC2)可以维持神经元细胞内Cl⁻低浓度。SCI后大鼠体内KCC2水平下调,尤其是运动神经元胞膜上KCC2的减少,导致了氯离子平衡电位的去极化和突触后抑制作用的减弱^[68]。Boulenguez等^[69]证明了运动可将KCC2表达调整到损伤前水平,这可能有助于低氯状态的维持。氯平衡和内源性抑制的恢复;KCC2表达的上调同时还与BDNF合成有关。BDNF在抑制细胞凋亡,促进轴突发芽,保护残存神经方面有着重要作用^[70],这也有助于控制痉挛的发展。

2.4 其他常规康复治疗方法

2.4.1 一般处理:伤害性刺激可增加牵张反射弧的传入性输入,从而使痉挛加剧^[5]。因此,治疗的第一步是分析并处理所有可能加剧痉挛的情况,比如尿道感染、肺炎、便秘、经痛、指甲嵌入、压疮等^[4]。

2.4.2 常规康复治疗方法:包括体位治疗、站立训练、被动活动、牵伸治疗和夹板的使用等。常规康复治疗用于缓解SCI后痉挛,多基于临床经验,缺乏高质量研究的支持。其机制除了减轻连接组织、肌肉、关节粘弹性的改变及维持正常活动范围等生物力学作用,还可能与一些反射调节相关^[71-72]。Khan等^[73]综述了近年来痉挛的非药物治疗方法,指出牵伸和被动活动都是一些使用非常广泛的解痉手段,但其使用支持证据等级均较低。

2.5 手术治疗

包括很多矫形外科方法(比如跟腱延长术、跟腱成型术、截骨术)、运动神经的消融术,和感觉神经根的切断术等。手术治疗会导致不可逆性改变,因此在早期如若可使用其他方法应避免使用手术治疗^[74]。选择性感觉神经根切断术在痉挛的治疗中使用较多,它通过减少脊髓反射弧的信号传入,进而缓解痉挛。但此法多用于脑瘫患儿,近来也有在SCI后痉挛患儿中的使用报道^[75]。

3 小结与展望

脊髓损伤后痉挛的治疗方法多种多样。解痉药主要基于痉挛的神经机制发挥作用,但药物的不良反应难以避免。物理因子治疗可最小化痉挛的不良生物力学改变,并可通过神经机制发挥其解痉作用。运动训练在改善运动功能同时也可缓解痉挛。日常的被动牵伸肌肉可降低肌张力,维持关节的灵活和活动范围。外科治疗直接作用于脊髓反射弧来治疗痉挛。

近年来,关于功能性活动的研究表明,痉挛的临床体征与痉挛性功能活动障碍关系不大,反射的亢进与SCI后的运动障碍无必然的因果关系^[76]。目前临床上广泛使用解痉药来缓解SCI后痉挛,但它多关注于减轻痉挛的临床体征,且

药物的不良反应可能会导致运动控制障碍^[77]。物理因子治疗及常规康复治疗的证据质量等级多为低级,多作为辅助治疗方法^[44,73]。外科治疗为侵入性治疗方法,手术风险不可避免。运动疗法可以在缓解痉挛的同时,改善患者的运动控制能力。且相较于其他治疗方法,运动疗法的无创性、无害性和易行性使其更易被推广开来。

目前,运动解痉的效果已经在基础实验和临床实践中得到证明,但其原理尚不明确。我们的前期研究已确定了运动诱导BDNF表达对促进SCI后运动功能恢复的重要作用^[78-79],进一步探讨BDNF在运动训练缓解SCI后痉挛中的作用,对明确运动解痉的具体机制,制定SCI后痉挛患者的运动训练方案有着极大帮助。

参考文献

- [1] Rekand T, Hagen EM, Grønning M. Spasticity following spinal cord injury[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2012, 132(8): 970—973.
- [2] Gunduz A, Kumru H, Pascual-Leone A. Outcomes in spasticity after repetitive transcranial magnetic and transcranial direct current stimulations[J]. Neural Regen Res, 2014, 9(7): 712—718.
- [3] Barnes MP. Management of spasticity[J]. Age Ageing, 1998, 27(2):239—245.
- [4] 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.
- [5] Satkunam LE. Rehabilitation medicine: 3. Management of adult spasticity[J]. CMAJ, 2003, 169(11):1173—1179.
- [6] D'Amico JM, Condliffe EG, Martins KJ, et al. Recovery of neuronal and network excitability after spinal cord injury and implications for spasticity[J]. Front Integr Neurosci, 2014, (8):36.
- [7] 肖娟,张京,杨远滨.激活后抑制与痉挛的关系[J].中国康复理论与实践,2014,(1):56—58.
- [8] Thompson FJ, Reier PJ, Lucas CC, et al. Altered patterns of reflex excitability subsequent to contusion injury of the rat spinal cord[J]. J Neurophysiol, 1992, 68(5):1473—1486.
- [9] Schindler-Ivens S, Shields RK. Low frequency depression of H-reflexes in humans with acute and chronic spinal-cord injury[J]. Exp Brain Res, 2000, 133(2):233—241.
- [10] Marque P, Simonetta-Moreau M, Maupas E, et al. Facilitation of transmission in heteronymous group II pathways in spastic hemiplegic patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 70(1):36—42.
- [11] Nardone A, Schieppati M. Reflex contribution of spindle group I a and II afferent input to leg muscle spasticity as revealed by tendon vibration in hemiparesis[J]. Clin Neu-

- rophysiol, 2005, 116(6):1370—1381.
- [12] Li Y, Bennett DJ. Persistent sodium and calcium currents cause plateau potentials in motoneurons of chronic spinal rats[J]. *J Neurophysiol*, 2003, 90(2):857—869.
 - [13] Harvey PJ, Li X, Li Y, et al. 5-HT₂ receptor activation facilitates a persistent sodium current and repetitive firing in spinal motoneurons of rats with and without chronic spinal cord injury[J]. *J Neurophysiol*, 2006, 96(3):1158—1170.
 - [14] Rushworth G. Spasticity and rigidity: an experimental study and review[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23(2):99—118.
 - [15] Macefield VG. Discharge rates and discharge variability of muscle spindle afferents in human chronic spinal cord injury[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(1):114—119.
 - [16] McCouch GP, Austin GM, Liu CN. Sprouting as a cause of spasticity[J]. *J Neurophysiol*, 1958, 21(3):205—216.
 - [17] Ditunno JF, Little JW, Tessler A, et al. Spinal shock revisited: a four-phase model[J]. *Spinal Cord*, 2004, 42(7):383—395.
 - [18] Dietz V. Spinal cord pattern generators for locomotion[J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(8):1379—1389.
 - [19] Beres-Jones JA, Johnson TD, Harkema SJ. Clonus after human spinal cord injury cannot be attributed solely to recurrent muscle-tendon stretch[J]. *Exp Brain Res*, 2003, 149(2):222—236.
 - [20] Adams MM, Hicks AL. Spasticity after spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2005, 43(10):577—586.
 - [21] Hudgson P, Weightman D. Baclofen in the treatment of spasticity[J]. *Br Med J*, 1971, 4(5778):15—17.
 - [22] 于建光.巴氯芬治疗脊髓损伤后肌痉挛的疗效观察[J]. *中外医疗*, 2013, (4):120—121.
 - [23] 胡爱玲,梁雪妍,张冰燕,等.巴氯芬缓解脊髓损伤后肌痉挛[J]. *中国临床康复*, 2003, (22):3145.
 - [24] Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity[J]. *Drugs*, 2000, 59(3):487—495.
 - [25] Devine O, Harborne A, Lo WB, et al. Unusual placement of intrathecal baclofen pumps: report of two cases[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(1):167—170.
 - [26] Woolf SM, Baum CR. Baclofen Pumps: Uses and Complications[J]. *Pediatr Emerg Care*, 2017, 33(4):271—275.
 - [27] 刘斌,张立岩,王济伟. ITB疗法在严重肌痉挛的研究进展[J]. *实用骨科杂志*, 2014, (9):829—831.
 - [28] McIntyre A, Mays R, Mehta S, et al. Examining the effectiveness of intrathecal baclofen on spasticity in individuals with chronic spinal cord injury: a systematic review[J]. *J Spinal Cord Med*, 2014, 37(1):11—18.
 - [29] Bayliss SG, Gilbertson MP. Controlled trial of chlorthalidoxepoxide in spastic children[J]. *Dev Med Child Neurol*, 1962, (4):597—601.
 - [30] Wilson LA, McKechnie AA. Oral diazepam in the treatment of spasticity in paraplegia a double-blind trial and subsequent impressions[J]. *Scott Med J*, 1966, 11(2):46—51.
 - [31] Cendrowski W, Sobczyk W. Clonazepam, baclofen and placebo in the treatment of spasticity[J]. *Eur Neurol*, 1977, 16(1—6):257—262.
 - [32] Rémy-Néris O, Denys P, Daniel O, et al. Effect of intrathecal clonidine on group I and group II oligosynaptic excitation in paraplegics[J]. *Exp Brain Res*, 2003, 148(4):509—514.
 - [33] Rabchevsky AG, Kitzman PH. Latest approaches for the treatment of spasticity and autonomic dysreflexia in chronic spinal cord injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2011, 8(2):274—282.
 - [34] Das TK, Park DM. Effect of treatment with botulinum toxin on spasticity[J]. *Postgrad Med J*, 1989, 65(762):208—210.
 - [35] Lui J, Sarai M, Mills PB. Chemodenervation for treatment of limb spasticity following spinal cord injury: a systematic review[J]. *Spinal Cord*, 2015, 53(4):252—264.
 - [36] Walker HW, Lee MY, Bahroo LB, et al. Botulinum toxin injection techniques for the management of adult spasticity[J]. *PMR*, 2015, 7(4):417—427.
 - [37] Fried GW, Fried KM. Spinal cord injury and use of botulinum toxin in reducing spasticity[J]. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 2003, 14(4):901—910.
 - [38] 敖丽娟,钱菁华,郑琳,等. A型肉毒毒素治疗脊髓损伤痉挛状态的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2003, (2):30—32.
 - [39] Spiegl UJ, Maier D, Gonschorek O, et al. Antispastic therapy with botulinum toxin type A in patients with traumatic spinal cord lesion[J]. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*, 2014, (3):c14.
 - [40] Yarkony GM, Roth EJ, Cybulski GR, et al. Neuromuscular stimulation in spinal cord injury. II: Prevention of secondary complications[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1992, 73(2):195—200.
 - [41] 燕铁斌. 神经肌肉电刺激及其在痉挛性瘫痪治疗中的临床应用[J]. *中国康复理论与实践*, 2003, 9(3):155—158.
 - [42] 侯祺元. 电刺激治疗脊髓损伤引起的肌痉挛[J]. *神经损伤与功能重建*, 1986, (2):87—88.
 - [43] Mills PB, Dossa F. Transcutaneous electrical nerve stimulation for management of limb spasticity: a systematic review[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2016, 95(4):309—318.
 - [44] Naro A, Leo A, Russo M, et al. Breakthroughs in the spasticity management: Are non-pharmacological treatments the future?[J]. *J Clin Neurosci*, 2017, (39):16—27.
 - [45] Sivaramakrishnan A, Solomon JM, Manikandan N. Comparison of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and functional electrical stimulation (FES) for spasticity in spinal cord injury - A pilot randomized cross-over trial[J]. *J Spinal Cord Med*, 2017, (10):1—15.

- [46] 刘浩,刘四文,贾延兵,等.重复经颅磁刺激在不完全性脊髓损伤运动功能康复中的应用进展[J].中国康复医学杂志,2017,32(1):121—124.
- [47] 董璐洁,于利国,陈沫,等.重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤患者痉挛的影响[J].中国康复,2017,32(4):267—270.
- [48] Korzhova J, Sinitsyn D, Chervyakov A, et al. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity: a literature review and meta-analysis[J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2018, 54(1):75—84.
- [49] Hagbarth KE, Eklund G. The muscle vibrator—a useful tool in neurological therapeutic work[J]. Scand J Rehabil Med, 1969, 1(1):26—34.
- [50] Ness LL, Field-Fote EC. Effect of whole-body vibration on quadriceps spasticity in individuals with spastic hypertonia due to spinal cord injury[J]. Restor Neurol Neurosci, 2009, 27(6):621—631.
- [51] Murillo N, Kumru H, Vidal-Samsó J, et al. Decrease of spasticity with muscle vibration in patients with spinal cord injury[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(6):1183—1189.
- [52] Sadeghi M, Sawatzky B. Effects of vibration on spasticity in individuals with spinal cord injury: a scoping systematic review[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2014, 93(11):995—1007.
- [53] 王斌.定性和定量痉挛评定方法对冷疗法临床疗效的敏感性[J].国外医学·物理医学与康复学分册,2003,(2):63—65.
- [54] Lee SU, Bang MS, Han TR. Effect of cold air therapy in relieving spasticity: applied to spinalized rabbits[J]. Spinal Cord, 2002, 40(4):167—173.
- [55] 孟祥霞.运动疗法结合冷疗在高位脊髓损伤后痉挛患者护理中的运用效果分析[J].国际护理学杂志,2015,34(4):563—565.
- [56] 谢芹.痉挛的物理治疗[J].神经损伤与功能重建,2003,23(2):83—86.
- [57] Iwasawa H, Nomura M, Sakitani N, et al. Stretching after heat but not after cold decreases contractures after spinal cord injury in rats[J]. Clin Orthop Relat Res, 2016,474(12):2692—2701.
- [58] 周贤丽,刘宏亮,武继祥,等.综合康复治疗对脊髓损伤后肌痉挛的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2003,(6):44—45.
- [59] 宋小慧,谢青,崔立军,等.冲击波治疗痉挛的研究现状[J/OL].中国医学前沿杂志,2015,(5):116—119.
- [60] 林歆,丛芳,李辰.低能量体外冲击波用于痉挛治疗的研究[J].中国康复理论与实践,2012,18(1):64—67.
- [61] 林歆.体外冲击波对脊髓损伤下肢痉挛的疗效观察[C].北京国际康复论坛,2014
- [62] 袁琼.超声波的生物物理学效应及其作用机理[J].现代物理知识,2006,(2):23—24.
- [63] Ansari NN, Adelmanesh F, Naghdi S, et al. The effect of physiotherapeutic ultrasound on muscle spasticity in patients with hemiplegia: a pilot study[J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2006, 46(4):247—252.
- [64] Ansari NN, Naghdi S, Bagheri H, et al. Therapeutic ultrasound in the treatment of ankle plantarflexor spasticity in a unilateral stroke population: a randomized, single-blind, placebo-controlled trial[J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2007, 47(3):137—143.
- [65] 曹雅娜,王红星,王彤,等.康复治疗对脊髓损伤后脊髓内源性神经营养因子表达的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2014,36(4):312—315.
- [66] Nardone R, Orioli A, Golaszewski S, et al. Passive cycling in neurorehabilitation after spinal cord injury: A review[J]. J Spinal Cord Med, 2017, 40(1):8—16.
- [67] Stampacchia G, Rustici A, Bigazzi S, et al. Walking with a powered robotic exoskeleton: Subjective experience, spasticity and pain in spinal cord injured persons[J]. Neuro Rehabilitation, 2016, 39(2):277—283.
- [68] Toda T, Ishida K, Kiyama H, et al. Down-regulation of KCC2 expression and phosphorylation in motoneurons, and increases the number of in primary afferent projections to motoneurons in mice with post-stroke spasticity[J]. PLoS One, 2014, 9(12):e114328.
- [69] Boulenguez P, Liabeuf S, Bos R, et al. Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury[J]. Nat Med, 2010, 16(3):302—307.
- [70] Garraway SM, Huie JR. Spinal plasticity and behavior: BDNF-induced neuromodulation in uninjured and injured spinal cord[J]. Neural Plast, 2016, (2016):9857201.
- [71] 宋凡.脊髓损伤后痉挛状态的康复治疗进展[J].中国脊柱脊髓杂志,1997,(6):266—268.
- [72] 于大鹏,赵廷宝.脊髓损伤后痉挛治疗的研究现状[J].中国矫形外科杂志,2013,21(20):2076—2079.
- [73] Khan F, Amatya B, Bensmail D, et al. Non-pharmacological interventions for spasticity in adults: An overview of systematic reviews[J]. Annals of physical and rehabilitation medicine, 2019,62(4):265—273.
- [74] Sezer N, Akkuş S, Uğurlu FG. Chronic complications of spinal cord injury[J]. World J Orthop, 2015, 6(1):24—33.
- [75] Pidgeon TS, Ramirez JM, Schiller JR. Orthopaedic Management of Spasticity[J]. R I Med J, 2015, 98(12):26—31.
- [76] Dietz V, Sinkjaer T. Spasticity[J]. Handb Clin Neurol, 2012, (109):197—211.
- [77] Roy RR, Edgerton VR. Neurobiological perspective of spasticity as occurs after a spinal cord injury[J]. Exp Neurol, 2012, 235(1):116—122.
- [78] 刘兴波,雷晓婷,刘源,等.大鼠脊髓损伤后神经生长因子BDNF轴突导向因子slit-2的表达变化[J].南京医科大学学报(自然科学版),2008,(7):868—871.
- [79] 雷晓婷,刘兴波,王红星,等.康复训练对脊髓损伤后大鼠脊髓内再生微环境的影响[J].南京医科大学学报(自然科学版),2009,(4):429—434.